

Nồng độ interferon-gamma huyết thanh và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân rụng tóc từng vùng

Serum concentrations of interferon-gamma in patients with alopecia areata: Correlation with some clinical characteristics

Trần Thị Bích Tiên, Nguyễn Thị Hồng Chuyên*,
và Nguyễn Tất Thắng

Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định nồng độ interferon-gamma (IFN- γ) huyết thanh và mối liên quan với một số yếu tố lâm sàng trên bệnh nhân rụng tóc từng vùng (RTTV). **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả loạt ca, gồm 29 bệnh nhân RTTV và 21 người khỏe mạnh. Mô tả đặc điểm lâm sàng và định lượng nồng độ IFN- γ huyết thanh bằng phương pháp ELISA, với bộ kit thử Human Interferon-gamma High Sensitivity ELISA (ab46048). **Kết quả:** 29 bệnh nhân RTTV, 16 nam và 13 nữ, độ tuổi trung bình là $32,2 \pm 14,2$. Nồng độ IFN- γ huyết thanh của nhóm bệnh nhân RTTV cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p=0,025$). Không có mối liên quan giữa các nhóm gộp theo thang điểm SALTs với nồng độ IFN- γ huyết thanh ($p>0,05$). Nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm bệnh có sợi tóc bạc màu thấp hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê ($p=0,03$), ở nhóm bệnh có test kéo tóc dương tính cao hơn nhóm còn lại có ý nghĩa thống kê ($p=0,003$). **Kết luận:** IFN- γ huyết thanh của nhóm bệnh nhân RTTV cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Từ đó cho thấy IFN- γ có thể đóng vai trò trong cơ chế bệnh sinh của bệnh RTTV.

Từ khóa: Rụng tóc từng vùng, interferon-gamma.

Summary

Objective: To determine serum IFN- γ levels and its correlation with some clinical characteristics in alopecia areata (AA) patients. **Subject and method:** Case series. 29 AA patients and 21 healthy people were collected. Clinical characteristics of the patients were collected. Serum IFN- γ was measured using Human IFN- γ High Sensitivity ELISA (ab46048). **Result:** 29 AA patients, with 16 males and 13 females, the mean age was 32.2 ± 14.2 . Serum IFN- γ levels in patients with AA were significantly higher than control subjects ($p=0.025$). No correlations were found between groups pooled on the SALT scale and the serum levels of IFN- γ ($p>0.05$). Median serum IFN- γ level in the AA group with gray hair was significantly lower than the other AA group ($p=0.03$), in the AA group with positive hair pulling test was significantly higher than the other AA group ($p=0.003$). **Conclusion:** Serum IFN- γ levels of the AA group were statistically significantly higher than controls. This suggests that IFN- γ may play a role in the pathogenesis of AA.

Keywords: Alopecia areata, interferon-gamma.

Ngày nhận bài: 04/6/2024, ngày chấp nhận đăng: 26/6/2024

* Tác giả liên hệ: chuyennguyen@ump.edu.vn - Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rụng tóc từng vùng (RTTV) là bệnh rụng tóc tự miễn, không sẹo, biểu hiện là các mảng rụng tóc có giới hạn rõ, có thể bị toàn da đầu, toàn bộ các vị trí lông, tóc trên cơ thể. Bệnh ảnh hưởng khoảng 0,2% dân số chung, tỷ lệ nam và nữ ngang nhau, thường khởi phát ở độ tuổi trẻ, diễn tiến mạn tính, hay tái phát, vì vậy gây ảnh hưởng nặng nề đến chất lượng sống¹.

Cơ chế bệnh sinh phức tạp và hiện vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn. Những rối loạn miễn dịch được cho là hậu quả của sự mất đặc quyền miễn dịch tại hành nang tóc, tăng biểu hiện các phức hợp tương thích mô chính (Major histocompatibility complex - MHC) lớp I liên quan đến chuỗi polypeptide A (MICA), tăng trình diện kháng nguyên, kích thích tế bào T CD8+NKG2D+ vào nang tóc tiết các cytokine, chemokine. Từ đó, chiêu mộ thêm tế bào lympho đến phá hủy hành nang tóc, gây rút ngắn chu kỳ phát triển nang tóc, giai đoạn phát triển nhanh chóng vào giai đoạn nghỉ, gây rụng tóc².

IFN- γ được đánh giá là cytokine quan trọng trong đáp ứng miễn dịch tại nang tóc với cơ chế gây tăng biểu hiện MHC lớp I, II, tác động lên tế bào biểu mô nang tóc gây tiết IL-15, interleukin này lại tiếp tục chiêu mộ tế bào T CD8+NKG2D+ đến hành nang tóc. Có thử nghiệm *in vitro*³ cho thấy những chuột khỏe nhận cấy ghép từ vùng da của chuột bệnh, sau một thời gian, quanh hành nang lông xuất hiện rất nhiều tế bào T CD8+NKG2D+ và biểu hiện bệnh, với chuột vừa mới nhận cấy ghép được tiêm kháng thể trung hòa IFN- γ , nhận thấy không có sự chiêu dụ tế bào T CD8+NKG2D+ quanh hành nang lông và không bị bệnh.

Nhiều nghiên cứu xác định nồng độ IFN- γ huyết thanh ở RTTV đã được thực hiện với mong muốn gián tiếp đánh giá được hoạt động của IFN- γ tại nang tóc⁴⁻⁷. Các nghiên cứu này cho thấy nồng độ IFN- γ huyết thanh tăng đáng kể ở bệnh nhân RTTV. Có một nghiên cứu cho thấy mối tương quan với độ nặng của bệnh. Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá nồng độ IFN- γ huyết thanh ở bệnh nhân RTTV và mối liên quan với độ*

nặng của bệnh, cũng như đánh giá với một số đặc điểm lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

29 bệnh nhân RTTV đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2020 đến tháng 11/2021.

Tiêu chuẩn nhận vào

Nhóm bệnh nhân RTTV: Bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh được chẩn đoán rụng tóc từng vùng dựa vào đặc điểm lâm sàng và khai thác bệnh sử. Đồng ý tham gia nghiên cứu. Đối với trẻ em dưới 18 tuổi phải có sự đồng ý của người giám hộ.

Nhóm chứng: 21 người khỏe mạnh, là người tình nguyện, không có tiền căn bản thân hay gia đình mắc RTTV. Có các đặc điểm về tuổi, giới tương đồng với nhóm bệnh. Đồng ý tham gia nghiên cứu. Đối với trẻ em dưới 18 tuổi phải có sự đồng ý của người giám hộ.

Tiêu chuẩn loại trừ

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Người đang mắc các bệnh lý nhiễm trùng cấp tính hoặc mạn tính, suy giảm miễn dịch, bệnh lý ác tính.

Người thuộc các thể rụng tóc khác như rụng tóc androgen, rụng tóc do bệnh toàn thân, bệnh hệ thống hoặc do tác động của các yếu tố nội, ngoại sinh.

Người đã được điều trị các thuốc hệ thống có khả năng ức chế phản ứng viêm hay phản ứng miễn dịch (corticoid, các thuốc độc tế bào...) trong vòng 3 tháng trước đó.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu loạt ca.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Da Liễu TP. Hồ Chí Minh từ tháng 11/2020 đến tháng 11/2021, thỏa các tiêu chuẩn lâm sàng sẽ được giải thích cặn kẽ về nghiên cứu. Nếu đồng ý, bệnh nhân ký tên vào biên bản đồng ý tham gia nghiên cứu. Đối với bệnh nhân dưới 18 tuổi phải có sự đồng ý và chữ ký của người giám hộ. Bệnh nhân được phỏng vấn, thăm khám lâm sàng.

Lấy 4ml máu ở bệnh nhân và 2ml máu ở người khỏe mạnh. Mẫu máu cho vào ống máu không chống đông, chuyển đến Trung tâm MEDIC Hòa Hảo trong vòng 4 giờ, làm xét nghiệm là định lượng nồng độ IFN- γ huyết thanh.

IFN- γ huyết thanh được định lượng bằng phương pháp ELISA, với bộ kit thử là ab46048 – IFN-gamma High Sensitivity Human ELISA Kit, hãng Abcam.

Cách chia nhóm theo thang điểm SALTs: S0: SALTs = 0%, S1: 1-24%, S2: 25-49%, S3: 50-74%, S4: 75-99%, S5: 100%.

2.3. Xử lý số liệu

Các biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm. Các biến số định lượng

được trình bày dưới dạng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu là phân phối chuẩn và dạng trung vị, khoảng tứ phân vị nếu không phải phân phối chuẩn.

Dùng phép kiểm Mann Whitney U, Kruskal Wallis để so sánh sự khác biệt giữa biến phụ thuộc có phân phối không chuẩn với các biến độc lập.

Sự khác biệt được xem có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. HCM, số 671/HĐĐĐ ngày 12/10/2020 và số 516/ HĐĐĐ ngày 29/10/2021.

III. KẾT QUẢ

3.1. Nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm bệnh và so sánh với nhóm chứng

Bảng 1. So sánh nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm bệnh và nhóm chứng

Nhóm	Tối thiểu	Tối đa	Trung vị (tứ phân vị)	p
Nhóm bệnh (n = 29)	6,18	785,32	14,24 (8,33 - 19,94)	0,025
Nhóm chứng (n = 21)	3,33	15,32	9,94 (8,06 - 13,44)	

Phép kiểm Man-Whitney.

Nồng độ IFN- γ huyết thanh của nhóm bệnh RTTV cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p=0,025$).

3.2. Liên quan giữa IFN- γ huyết thanh và đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh

Bảng 2. Nồng độ IFN- γ huyết thanh và một số đặc điểm lâm sàng (n = 29)

Đặc điểm		Trung vị (tứ phân vị)	p
Tiền căn bản thân RTTV	Có (n = 8)	10,06 (8,15 - 16,77)	0,28*
	Không (n = 21)	14,51 (9,14 - 21,8)	
Thời gian mắc bệnh	≤ 6 tháng (n = 26)	14,38 (9,14 - 19,94)	0,47*
	> 6 tháng (n = 3)	8,33 (6,61 - 28,33)	
Kích thước sang thương	≤ 3 cm (n = 8)	14,46 (8,96 - 25,07)	0,79*
	> 3 cm (n = 21)	14,24 (8,33 - 17,16)	
Kiểu rụng tóc	1 sang thương (n = 9)	17,16 (8,33 - 21,8)	0,95**
	≥ 2 sang thương (n = 17)	14,24 (9,94 - 16,86)	
	Lan tỏa (n = 3)	12,5 (8,33 - 21,8)	
Sợi tóc chấm than	Có (n = 25)	14,51 (8,33 - 21,8)	0,31*
	Không (n = 4)	12,09 (8,28 - 14,51)	
Sợi tóc bạc màu	Có (n = 13)	9,14 (7,97 - 14,51)	0,03*
	Không (n = 16)	17,01 (11,34 - 22,44)	

Đặc điểm		Trung vị (tứ phân vị)	p
Test kéo tóc	Dương tính (n = 10)	21,8 (18,75 - 28,33)	0,003*
	Âm tính (n = 19)	10,17 (8,33 - 14,78)	
Triệu chứng tại sang thương	Có (n = 12)	15,72 (9,14 - 18,55)	0,86*
	Không (n = 17)	12,5 (8,33 - 21,8)	
Nhóm thang điểm SALTs	S1 (n = 25)	14,51 (9,14 - 19,94)	0,36*
	S2-S5 (n = 4)	10,42 (7,47 - 17,15)	
Kèm bệnh cơ địa – dị ứng	Có (n = 4)	20,91 (16,63 - 25,7)	0,08*
	Không (n = 25)	12,5 (8,33 - 17,16)	

*Phép kiểm Mann-Whitney, **Phép kiểm Kruskal-Wallis.

Nồng độ IFN- γ huyết thanh của nhóm có sợi tóc bạc màu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại ($p=0,03$). Nồng độ IFN- γ huyết thanh của nhóm test kéo tóc dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn ($p=0,003$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm bệnh và so sánh với nhóm chứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi nồng độ IFN- γ huyết thanh của nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p=0,025$). Từ đó, chúng tôi nhận thấy nồng độ IFN- γ huyết thanh có thể là một dấu chỉ điểm trung gian, phản ánh nồng độ IFN- γ tại sang thương, ủng hộ quan điểm đây là một cytokine quan trọng tham gia vào trong sinh bệnh học của RTTV.

IFN- γ chủ yếu được tiết bởi các tế bào T CD8+NKG2D+, gây tăng biểu hiện MHC lớp I, II, dẫn đến trình diện kháng nguyên, gây đáp ứng miễn dịch. IFN- γ điều chỉnh tăng nhiều chức năng trong trình diện kháng nguyên MHC lớp I, bao gồm tăng số lượng và tính đa dạng của các peptide được trình bày trên bề mặt của hầu hết các loại tế bào trừ hồng cầu, giúp tế bào T CD8+ nhận diện peptide lạ và do đó thúc đẩy phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào. IFN- γ điều chỉnh các phân tử MHC lớp II trong các tế bào B, tế bào tua gai (DC) và tế bào trình diện kháng nguyên (APC) và do đó thúc đẩy hoạt hóa tế bào T CD4+ đặc hiệu peptide. Do đó, IFN- γ được cho như một yếu tố quan trọng trong vòng xoắn đáp ứng miễn dịch gây phá vỡ đặc quyền miễn dịch tại nang tóc.

4.2. Liên quan giữa IFN- γ huyết thanh và đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh

Nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm có sợi tóc bạc màu thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có hình ảnh này ($p=0,03$). Điều này được lý giải rằng khi sợi tóc bạc màu mọc mới tại vùng rụng, phản ánh phản ứng tự miễn dịch tại hành nang tóc đã diễn ra trong một thời gian trước đó, có thể hiện tại phản ứng tự miễn dịch đang dần thoái lui hoặc kết thúc, dự báo nang tóc bình thường mới sẽ mọc trở lại. Do đó, có thể thông qua hình ảnh sợi tóc bạc màu mới mọc tại vùng rụng để đánh giá giai đoạn hoạt động của bệnh là đang thoái lui. Trong các nghiên cứu trước đây không đề cập biến số này.

Nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm có test kéo tóc dương tính cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có test kéo tóc âm tính ($p=0,003$). Qua đó có thể thấy, với những bệnh nhân có test kéo tóc dương tính thì phản ứng phá hủy tại hành nang tóc vẫn đang diễn ra rõ rệt, phản ánh bệnh đang tiến triển. Trong các nghiên cứu trước đây cũng không khảo sát yếu tố này.

Chúng tôi thấy rằng nồng độ IFN- γ huyết thanh giữa các nhóm rụng 1 mảng, rụng 2 mảng trở lên và rụng lan tỏa khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,95$). Điều này tương đồng với nghiên cứu của Emina và cộng sự (2010)⁴. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không có nhóm RTTV toàn bộ/ toàn thể, trong khi họ có đến 23% nhóm bệnh nhân này. Khi so sánh nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm rụng tóc mảng và nhóm rụng tóc toàn bộ/toàn thể, họ thấy rằng nhóm rụng tóc toàn bộ/toàn thể cao hơn có ý nghĩa so với nhóm rụng tóc mảng ($p<0,05$).

Chúng tôi đánh giá nhóm S1 với nhóm gộp còn lại (S2 - S5), nhận thấy khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,34$). Trong nghiên cứu của Agamia và cộng sự (2020) trên 30 bệnh nhân, cũng có S1 chiếm phần lớn và cho kết quả tương tự, không có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm S ($p=0,5$)⁸. Trong nghiên cứu của Gautam và cộng sự (2019) trên 40 bệnh nhân, họ phân tích 2 nhóm gộp là S1 - S2 và S3 - S5, cũng cho thấy không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,167$)⁶. Tuy nhiên, do cỡ mẫu trong các nghiên cứu còn ít, nên khi phân tích dưới nhóm chưa thể đại diện được phân nhóm và kết quả không phản ánh chính xác.

Thang điểm SALTs là thang điểm đánh giá chi tiết diện tích phần rụng tóc, là công cụ quan trọng trong thăm khám lâm sàng. Tuy nhiên, nó phản ánh diện tích rụng tóc ngay tại thời điểm thăm khám, không phản ánh được giai đoạn hoạt động của bệnh. Có những bệnh nhân có diện tích rụng tóc lớn, tuy nhiên tại vùng rụng đã mọc nhiều sợi tóc bạc màu và một số tóc đen mới mọc, cho thấy bệnh đang trong giai đoạn phục hồi. Trong khi đó cũng có những bệnh nhân có diện tích phần rụng tóc nhỏ, có hình ảnh sợi tóc chấm than, test kéo tóc dương tính, không có sợi tóc bạc màu tại vùng rụng, có phản ứng viêm tại chỗ như ngứa nhẹ, hồng ban, chứng tỏ bệnh đang trong giai đoạn hoạt động. Điều này cũng từng được ghi nhận ở nghiên cứu của Le TTT và cộng sự cho thấy nồng độ của cytokine viêm như IL-17A trong huyết thanh có liên quan đến biểu hiện viêm cấp tính tại vị trí sang thương như hồng ban, phù nề. Do đó, chúng tôi cho rằng nồng độ IFN- γ huyết thanh có mối liên quan với giai đoạn hoạt động của bệnh hơn là phần trăm diện tích phần rụng tóc.

Nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm có kèm bệnh cơ địa - dị ứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại ($p=0,08$). Điều này có thể do các bệnh đi kèm trong nghiên cứu của chúng tôi đang trong giai đoạn ổn định của bệnh nên các bệnh cơ địa - dị ứng kèm theo không có ảnh hưởng đáng kể đến nồng độ IFN- γ huyết thanh. Trong nghiên cứu của Tembre và cộng sự (2013), cũng ghi nhận 2 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,81$)⁷.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ IFN- γ huyết thanh ở nhóm bệnh nhân RTTV cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p=0,025$). Có thể thông qua hình ảnh lâm sàng sợi tóc bạc màu, test kéo tóc dương tính để đánh giá giai đoạn bệnh. Trong tương lai cần các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, nhiều cytokine hơn để giúp hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh sinh của RTTV, từ đó làm tiền đề cho việc điều trị bệnh hiệu quả hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dainichi T, Kabashima K (2017) *Alopecia areata: What's new in epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic options?*. Journal of Dermatological Science 86(1): 3-12.
2. Pratt CH, King LE, Messenger AG et al (2017) *Alopecia areata*. Nature Reviews Disease Primers 3: 17011.
3. Xing L, Dai Z, Jabbari A et al (2014) *Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition*. Nature Medicine 20(9): 1043-1049.
4. Emina KH, Asja P, Jasenko K (2010) *Serum concentrations of interferon-gamma (IFN-g) in patients with alopecia areata: Correlation with clinical type and duration of the disease*. Medical Archives 64(4): 212-214.
5. Tabara K, Kozłowska M, Jedrowiak A et al (2019) *Serum concentrations of selected proinflammatory cytokines in children with alopecia areata*. Advances in Dermatology and Allergology 36(1): 63-69.
6. Gautam RK, Singh Y, Gupta A et al (2020) *The profile of cytokines (IL-2, IFN-gamma, IL-4, IL-10, IL-17A, and IL-23) in active alopecia areata*. Journal of Cosmetic Dermatology 19(1): 234-240.
7. Tembhre MK, Sharma VK (2013) *T-helper and regulatory T-cell cytokines in the peripheral blood of patients with active alopecia areata*. British Journal of Dermatology 169(3): 543-548.
8. Agamia N, Apalla Z, El Achy S et al (2020) *Interferon-gamma serum level and immunohistochemical expression of CD8 cells in tissue biopsies in patients with alopecia areata in correlation with trichoscopic findings*. Dermatologic Therapy 33(4): e13718.