Hiệu quả điều trị omalizumab trên một trường hợp mắc hội chứng suy giảm miễn dịch tăng IgE

Effectiveness of omalizumab for treatment of a case with primary immunodeficiency hyper IgE syndrome

Hoàng Thị Lâm*,,***, Lương Hoàng Long*, Nguyễn Lê Hà*, Nguyễn Thị Thu Lan***

**Bệnh viện E,*
***Đại học Y Hà Nội,*
****Bệnh viện Đại học Y Hà Nội*

Tóm tắt

Hội chứng suy giảm miễn dịch tăng IgE (Hyper IgE syndromes - HIES; Hội chứng Job) là một hội chứng suy giảm miễn dịch di truyền đặc biệt hiếm gặp, đặc trưng bởi tăng IgE huyết thanh, lâm sàng gặp viêm da cơ địa, hen phế quản, nhiễm trùng da và phổi tái diễn. HIES gồm hai thể bệnh với cơ chế bệnh sinh, diễn biến lâm sàng, tiên lượng khác biệt nhau: 1) Thể di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường - gặp nhiều hơn, chủ yếu gây ra bởi đột biến trên gen STAT3; và 2) Thể di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (DOCK8, ZNF34, IL6R, IL6ST, IL4R và một số genes gây bệnh hiếm gặp khác). Nhận biết và chẩn đoán hội HIES gặp nhiều khó khăn do các triệu chứng không điển hình và các triệu chứng khởi phát không đồng thời. Chính vì vậy, cần dựa vào xét nghiệm di truyền để khẳng định chẩn đoán. Trong bài này, chúng tôi xin trình bày một ca bệnh mắc hội chứng HIES thể di truyền lặn và bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị bằng omalizumab.

Từ khóa: Hội chứng tăng IgE bẩm sinh, hội chứng Job, đột biến gene IL4R.

Summary

Hyper IgE syndrome (HIES - Job's syndrome) is a rare immunological disorder characterized by very high serum IgE level, atopic dermatitis, asthma, reccurence dermatitis and lung infection. HIES consists of two subtype, each with different clinical presentation and outcome. Autosomal dominance HIES is more prevalence which often caused by mutation in STAT3; and autosomal reccesive HIES (DOCK8, ZNF34, IL6R, IL6ST, IL4R… and other less common disease causing genetic variants). Recognition and diagnosis of HIES is often difficult due to non-specific clinical symptoms and thus require genetic testing to confirm the diagnosis. This report highlight a case of autosomal reccesive Hyper IgE syndrome with thorough clinical and genetics diagnostic workup, together with efficacy of omalizumab therapy on this patient.

Keywords: Hyper IgE syndrome, Job's syndrome, IL4R mutation.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 02/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 27/01/2021

Người phản hồi: Lương Hoàng Long, Email: mdlongluong@gmail.com - Bệnh viện E

Hội chứng suy giảm miễn dịch tăng IgE bẩm sinh (Hyper IgE syndromes - HIES) hay còn gọi là hội chứng Job là một hội chứng suy giảm miễn dịch hiếm gặp, đặc trưng bởi tăng IgE huyết thanh, thường xuyên > 2000UI/ml. Về mặt lâm sàng, gặp viêm da cơ địa, hen phế quản, nhiễm trùng da và phổi tái diễn. Viêm da cơ địa nặng, đáp ứng kém với điều trị, cộng thêm nhiễm trùng da do tụ cầu vàng xảy ra thường xuyên, khiến cho chất lượng cuộc sống của người bệnh giảm sút nặng nề. Do đây là hội chứng lâm sàng hiếm gặp, tỷ lệ mắc bệnh chưa được thống kê một cách chính xác, tuy nhiên ước tính < 1/1.000.000 trẻ đẻ ra. Tổn thương da hay gặp là bọng nước, mụn nước dạng eczema, mụn mủ, abcess lạnh [1], [2]. HIES gồm hai thể với cơ chế bệnh sinh, diễn biến lâm sàng, tiên lượng hoàn toàn khác biệt: 1) Thể di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường - thường gặp hơn, chủ yếu gây ra bởi đột biến trên gen *STAT3* và 2) Thể di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (DOCK8, ZNF34, IL6R, IL6ST và một số gene gây bệnh hiếm gặp khác). Đặc biệt một số trường hợp được công bố trên tạp chí New England Journal of Medicine từ năm 1998 mang đột biến trên gene *IL4R* (Thụ thể Interleukin 4), đột biến gây tăng biểu hiện của thụ thể IL4, làm tăng tín hiệu con đường IL4, dẫn đến rối loạn đáp ứng viêm và tăng cao nồng độ IgE.

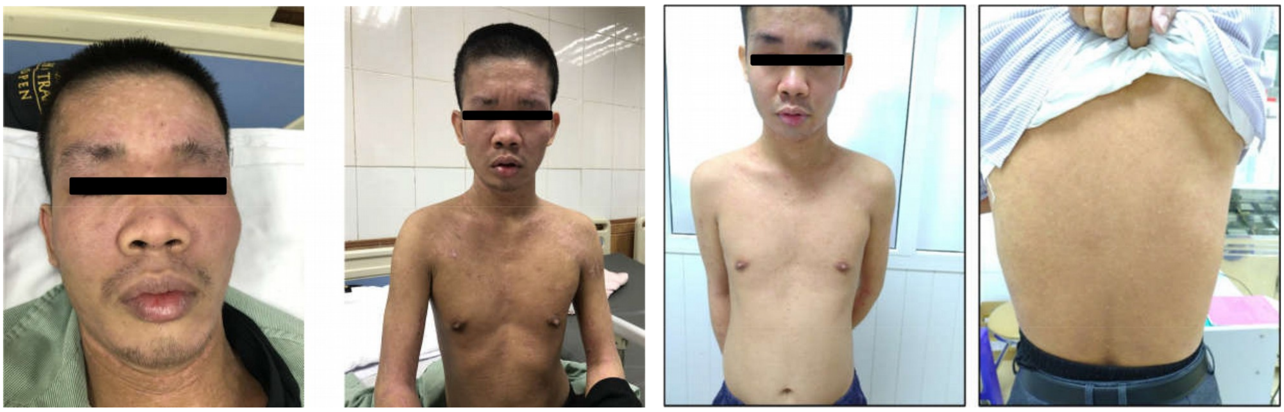
2. Trường hợp lâm sàng

2.1. Bệnh sử

Bệnh nhân nam 19 tuổi nhập viện với tình trạng viêm da cơ địa, nhiễm trùng da. Tiền sử bệnh nhân mắc hen phế quản, viêm mũi dị ứng và viêm da cơ địa, kèm theo nhiễm trùng da và hô hấp nhiều lần. Tiền sử thai sản của bệnh nhân bình thường. Trong giai đoạn sơ sinh bệnh nhân đã xuất hiện tình trạng viêm da cơ địa nặng, và nhiễm trùng hô hấp nhiều đợt phải điều trị thường xuyên. Trong gia đình có bố và ông nội có tình trạng viêm da cơ địa dị ứng nhưng với mức độ nhẹ hơn. Bệnh nhân đã được khám và điều trị nhiều nơi, nhưng bệnh ít khi ổn định. Đợt này, bệnh nhân xuất hiện ban sẩn, khô loét da toàn thân, ngứa nhiều. Niêm mạc bình thường, không loét, không nổi mụn nước hay bọng nước, và bệnh nhân không sốt.

2.2. Đặc điểm lâm sàng

Bệnh nhân được nhập viện Khoa Dị ứng, Miễn dịch và Da liễu, Bệnh viện E để điều trị. Lúc vào viện, bệnh nhân tỉnh, không sốt, ban đỏ ngứa nhiều toàn thân, nhiều vết cào xước, da khô bong vảy nhiều, không loét niêm mạc, không phù. Trên lâm sàng bệnh nhân có khuôn mặt điển hình của hội chứng tăng IgE bẩm sinh: Vòng đầu to 60cm (+5SD), mũi to, khẩu cái lệch trên (Hình 1). Bệnh nhân không phát hiện thấy tổn thương phổi trên X-quang; kết quả chụp mật độ xương phát hiện tình trạng loãng xương nặng (Z-score < -2SD) tại nhiều vị trí.



Hình 1. Hình ảnh bệnh nhân với khuôn mặt điển hình của hội chứng tăng IgE và tổn thương da. Và hình ảnh sau điều trị 2 tuần.

2.3. Xét nghiệm

Công thức máu cho thấy tình trạng bạch cầu tăng cao, đặc biệt bạch cầu ái toan với tỷ lệ 27,2% (4,4G/L). Sinh hóa máu định lượng các immunoglobulin cho thấy nồng độ các immunoglobulin IgA, IgG, IgM huyết thanh nằm trong giới hạn bình thường trừ IgE với nồng độ trong máu tại thời điểm vào viện là 16590IU/mL, cao hơn rất nhiều lần nồng độ tham chiếu (0 - 100IU/mL). Bệnh nhân đã được loại trừ các bệnh nhiễm ký sinh trùng giun sán và các nhiễm virus khác (HIV, HBV, CMV). Lâm sàng của bệnh nhân được đưa lên thang điểm của NIH dành cho hội chứng cường IgE bẩm sinh (Hình 2) và cho số điểm 44, với điểm cao hơn 15 là nghi ngờ hội chứng cường IgE bẩm sinh.

Các tiêu chuẩn chẩn đoán	0	1	2	3	4	5	6	8	10
IgE huyết thanh cao nhất (IU/mL)	<200	200-500			501-1000			1001-2000	>2000
Mụn nhọt/ Áp xe da	Không		1-2		3-4			>4	
Đợt viêm phổi cấp	Không		1		2		4	>3	
Bất thường nhu mô phổi	Không						Giãn phế nang	Kén khí	
Các nhiễm trùng nghiêm trọng các	Không				Có				
Nhiễm trùng nguy kịch	Không				Có				
Số lượng bạch cầu ái toan/uL	<700			700-800			>800		
Sẩn ngứa giai đoạn sơ sinh	Không				Có				
Eczema (Giai đoạn nặng nhất)	Không	Nhẹ	Vừa		Nặng				
Viêm mũi/xoang	1-2	3	4-6		>6				
Nhiễm nấm	Không	Miệng/SD	Móng tay		Hệ thống				
Còn răng sữa	Không	1	2		3			>3	
Gù vẹo cột sống	$<10^{0}$		10-14		15-20			>20	
Tổn thương gẫy xương	Không				1-2			>2	
Tăng biên độ khớp	Không				Có				
Khuôn mặt điển hình	Không		Nhẹ			Có			
Mũi to/ khoảng cách giữa 2 mắt tăng	<1SD	1-2SD		>2SD					
Vòm miệng cao	Không		Có						
Các dị dạng bẩm sinh khác	Không					Có			
Lymphoma	Không				Có				

Bảng: Tiêu chuẩn chẩn đoán theo NIH; điểm số >15 được coi là nguy cơ cao mắc hội chứng cường IgE bẩm sinh (Hội chứng Job).

Hình 2. Các tiêu chuẩn đánh giá hội chứng cường IgE bẩm sinh.
Được dịch từ thang điểm của B Grimbacher và cộng sự tại NIH (Viện Sức khỏe Mỹ) [6]

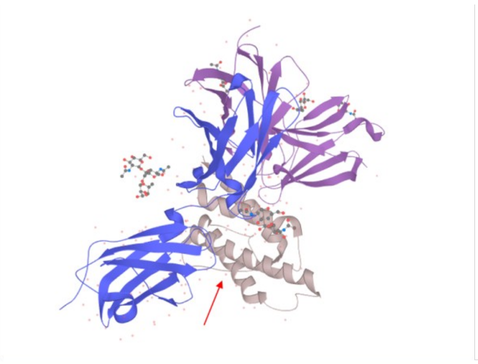
Xét nghiệm huyết tủy đồ cho thấy tăng sinh dòng hồng cầu, bạch cầu hạt, có rối loạn hình thái. Tăng bạch cầu ái toan đủ các tuổi và có rối loạn hình thái. Tăng mẫu tiểu cầu đủ các tuổi. Gặp một số đảo hồng cầu nhỏ. Khi sinh thiết tủy xương thấy có nhiều khoang sinh máu, mật độ tế bào tủy không tăng, phân bố không đều, tăng mạnh bạch cầu ưa acid, rối loạn hình thái đủ các tuổi. Mẫu tiểu cầu chiếm tỷ lệ trung bình. Không gặp tế bào K di căn. Kết luận: Rối loạn sinh tủy, tăng bạch cầu ưa acid.

2.4. Xét nghiệm di truyền

Bệnh nhân có nghi ngờ hội chứng HIES sau khi đã loại trừ các nguyên nhân gây tăng IgE khác như nhiễm ký sinh trùng. Chính vì vậy, bệnh nhân được lấy mẫu gửi giải trình tự hệ gene thế hệ mới. ADN được tách chiết và được chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng kit New England Biolabs (Hoa Kỳ). Các phân mảnh ADN trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA (Hoa Kỳ), sau đó được giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế

hệ mới NextSeq, Illumina (Hoa Kì) với độ phủ trung bình khoảng 100X. Tối thiểu 95% vùng gen mục tiêu có độ phủ trên 10X. Kết quả giải trình tự sẽ so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định biến thể di truyền.

Sau phân tích kết quả giải trình tự phát hiện đột biến đồng hợp tử c.223A>G (p.Ile75Val) trên gene *IL4R* (mã hóa cho thụ thể Interleukin 4) (Hình 3). Vị trí đột biến này đã được khẳng định có liên quan đến bệnh lý cường IgE bẩm sinh trên thư viện ClinVar và một số thư viện đột biến uy tín khác.



KẾT QUẢ

Gen	Dạng di truyền	Đồng/ Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Axit amin	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
IL4R	Trội	Đồng hợp	chr16: 27344882	c.223A>G (p.Ile75Val)	Đột biến sai nghĩa	Atopy, susceptibility to	Gây bệnh

Hình 3. Kết quả xét nghiệm gene và dựng hình phân tử IL4R; mũi tên đỏ chỉ vị trí đột biến

2.5. Kết luận chẩn đoán

Dựa trên các bằng chứng lâm sàng, cận lâm sàng và xét nghiệm di truyền, bệnh nhân này được chẩn đoán xác định mắc hội chứng suy giảm miễn dịch tăng IgE (Hội chứng Job).

2.6. Điều trị

Với mục tiêu điều trị là giảm các triệu chứng ngoài da của bệnh nhân và giảm các đợt cấp nhiễm trùng nặng phải nhập viện, bệnh nhân được giải thích điều trị bằng omalizumab, một kháng thể đơn dòng có cơ chế ức chế sản xuất IgE và tương tác của IgE với thụ thể bề mặt tế bào B. Liều điều trị được áp dụng là 300mg omalizumab dạng tiêm dưới da, lặp lại mỗi tháng 1 lần. Bệnh nhân sau điều trị không xuất hiện biến chứng nào, đáp ứng với điều trị tốt, giảm ngứa và giảm các triệu chứng ngoài da. Đáp ứng điều trị của bệnh nhân được đánh giá trên hình ảnh, kết quả xét nghiệm nồng độ IgE và thang điểm chất lượng cuộc sống. Nồng độ IgE của bệnh nhân sau 1 tuần điều trị giảm từ 16590IU/mL xuống 5000IU/mL. Điểm số đánh giá chất lượng cuộc sống da liễu DLQI (Dermatology Life Quality Index) [3] cải thiện từ 28 điểm (nặng) xuống 12 (nhẹ). Điểm số SCORAD (Scoring atopic dermatitis) [4] dùng đánh giá viêm da cơ địa giảm từ 92 xuống 45,4. Bệnh nhân sau 3 tháng điều trị không xuất hiện đợt nhiễm trùng hô hấp hoặc nhiễm trùng da cần phải nhập viện.

3. Bàn luận

Trên trường hợp ca bệnh này, tổn thương viêm phổi tái phát nhiều lần và liên tục nhưng triệu chứng nghèo nàn: Ho, có dịch tiết, ít có sốt, toàn trạng ổn định, do đó gây nhiều khó khăn trong chẩn đoán. Tuy bệnh nhân HIES có đáp ứng với kháng sinh, song viêm phổi tái phát nhiều lần dẫn đến các tổn thương thực thể không hồi phục, do đó những lần nhiễm trùng sau càng khó phát hiện và điều trị ít hiệu quả hơn. Một số tổn thương cơ quan khác có thể gặp ở bệnh nhân HIES gồm cơ xương khớp (loãng xương nặng, gù vẹo cột sống), dị dạng mạch (mạch vành, mạch não) dị dạng hàm mặt (răng sữa và răng trưởng thành cùng tồn tại),… [5].

Những triệu chứng kể trên tuy biểu hiện ngay từ khi còn nhỏ, song có thể gặp ở nhiều bệnh lý khác nhau, dẫn đến khó khăn trong việc tìm ra chẩn đoán xác định sớm cho bệnh nhân HIES. Tuổi thọ trung bình của bệnh nhân trong một nghiên cứu HIES xấp xỉ khoảng 30 tuổi [6]. Nguyên nhân tử vong có thể do nhiễm trùng, do suy hô hấp nặng, nhồi máu cơ tim (do dị dạng mạch vành), xuất huyết dưới nhện (do dị dạng mạch não). Hiện nay, tiếp cận điều trị đa chiều gồm điều trị hiệu quả nhiễm khuẩn, nhiễm nấm da, phổi; corticosteroid; cân nhắc ghép tủy; kháng thể đơn dòng kháng IgE là những phương pháp đã được thử nghiệm và đem lại hiệu quả nhất định cho bệnh nhân. Cần nhiều hơn nữa các nghiên cứu đánh giá an toàn của ghép tủy và kháng thể đơn dòng [4], [5]. Đây là trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng cường IgE bẩm sinh được phát hiện mang đột biến trên gene IL4R. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định dựa trên đánh giá lâm sàng và kết quả xét nghiệm di truyền. HIES hiện chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu, tuy nhiên các liệu pháp tiềm năng bao gồm sử dụng các thuốc sinh học có bản chất kháng thể đơn dòng, cụ thể là omalizumab với cơ chế đối kháng trực tiếp với IgE.

Bệnh nhân được sử dụng omalizumab, một thuốc sinh học có bản chất kháng thể đơn dòng. Thuốc có tác dụng ức chế sự gắn kết của IgE với thụ thể IgE có ái lực cao (FcεRI) trên bề mặt của cả tế bào mast và basophils. Việc giảm IgE liên kết bề mặt trên các tế bào mang FcεRI giới hạn mức độ giải phóng các chất trung gian của phản ứng dị ứng điển hình. Điều trị bằng omalizumab cũng làm giảm số lượng thụ thể FcεRI trên basophils ở bệnh nhân dị ứng. Trên bệnh nhân này điều trị với omalizumab cho hiệu quả điều trị tích cực. Đối với hội chứng suy giảm miễn dịch do tăng IgE, việc sử dụng kháng histamin và đặc biệt là các corticosteroid là không hiệu quả do chỉ giảm nhẹ được triệu chứng ngoài da của bệnh nhân. Tuy nhiên lại làm nặng lên tình trạng suy giảm miễn dịch, kèm theo đó là các tác dụng phụ do dùng corticosteroid kéo dài. Đối với bệnh nhân này cần có quá trình theo dõi kéo dài (> 1 năm) để đánh giá các đợt nhiễm trùng nếu có để đánh giá hiệu quả khôi phục hệ miễn dịch của bệnh nhân.

4. Kết luận

Đây là một báo cáo ca bệnh hiếm mắc hội chứng HIES thể di truyền lặn và đánh giá hiệu quả điều trị ban đầu bằng omalizumab. Bệnh nhân có lâm sàng điển hình là viêm da cơ địa, nhiễm trùng tái phát da và phổi nhiều đợt. Xét nghiệm phát hiện IgE tăng rất cao và tăng bạch cầu ái toan, kết quả giải trình tự gene thế hệ mới phát hiện đột biến đồng hợp tử c.223A>G (p.Ile75Val) trên gene *IL4R.* Bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị bằng omalizumab, triệu chứng ngoài da cải thiện, nồng độ IgE giảm và không còn xuất hiện các đợt nhiễm trùng sau 3 tháng điều trị.

Tài liệu tham khảo

1. Freeman AF and Holland SM (2008) *The hyper IgE syndromes*. Immunol Allergy Clin North Am 28(2): 277.
2. Woellner C, Gertz EM, Schäffer AA et al (2010) *Mutations in STAT3 and diagnostic guidelines for hyper-IgE syndrome.* J Allergy Clin Immunol 125(2): 424-432.
3. Finlay AY and Khan GK (1994) *Dermatology Life Quality Index (DLQI) a simple practical measure for routine clinical use*. Clin Exp Dermatol 19(3): 210–216.
4. Oranje AP (2011) *Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: SCORAD index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and three-item severity score.* Pathogenesis and Management of Atopic Dermatitis 41: 149–155.
5. Yong PF, Freeman AF, Engelhardt KR et al (2012) *An update on the hyper-IgE syndromes*. Arthritis Res Ther 14(6): 228.
6. Grimbacher B, Schäffer AA, Holland SM et al (1999) *Genetic linkage of hyper-IgE syndrome to chromosome 4.* Am J Hum Genet 65(3): 735-744.
7. Bergerson JRE and Freeman AF (2019) *An update on syndromes with a hyper-IgE phenotype.* Immunology and Allergy Clinics of North America 39(1): 49-61.
8. Freeman AF and Olivier KN (2016) *Hyper IgE syndromes and the lung.* Clin Chest Med 37(3): 557-567.