

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KIỂU GEN HLA-B, HLA-DRB1 Ở BỆNH NHÂN NHƯỢC CƠ

Phạm Kiều Anh Thơ<sup>1,2</sup>, Lê Đình Tùng<sup>2</sup>, Phạm Văn Phương<sup>3</sup>

Trần Văn Đệ<sup>1</sup> và Nguyễn Thanh Bình<sup>2,4,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ

<sup>4</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

*Bệnh nhược cơ là một rối loạn tự miễn dịch hiếm gặp với tỷ lệ lưu hành thấp. Các nghiên cứu đã cho thấy mối liên quan giữa kiểu gen của gen HLA và bệnh lý nhược cơ, đặc biệt các kiểu gen trên hai locus HLA-B và HLA-DRB1. Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 15 bệnh nhân nhược cơ từ 01/2020 đến 10/2020, kết quả cho thấy: độ tuổi trung bình là  $46 \pm 9,6$  tuổi, tỷ lệ nữ giới mắc bệnh cao hơn nam giới. 53,3% bệnh nhân được chẩn đoán nhược cơ mức độ nhẹ (nhóm I và nhóm II); 46,7% bệnh nhân được chẩn đoán nhược cơ mức độ nặng (nhóm III và nhóm IV), 60% bệnh nhân có kháng thể kháng thụ thể acetylcholin dương tính. Locus HLA-B có 14 allele, trong đó các allele phổ biến nhất là -B\*15 (26,6%), -B\*40 (10%), -B\*18 (10%), -B\*46 (10%); và locus HLA-DRB1 có 11 allele trong đó các allele phổ biến nhất là HLA-DRB1\*09 (26,6%), -DRB1\*12 (20%), -DRB1\*14 (10%), -DRB1\*04 (10%).*

**Từ khóa:** Bệnh nhược cơ, HLA-B, HLA-DRB1, Kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin (AChR-Ab).

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhược cơ là một bệnh lý rối loạn tự miễn gây ra bởi sự tự sản sinh kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin ở màng sau synap trong khớp nối thần kinh - cơ, đây là bệnh lý hiếm gặp với tỷ lệ mắc mới và tần suất lưu hành được ghi nhận dựa trên một số nghiên cứu dịch tễ học được thực hiện chủ yếu ở châu Âu và Hoa Kỳ trong vòng 70 năm, qua đó ghi nhận tỷ lệ mắc mới mỗi năm 5 - 30 trường hợp/1.000.000 dân/năm và tần suất lưu hành của bệnh khoảng 10 - 20 trường hợp/100.000 dân.<sup>1</sup> Giống như các bệnh lý tự miễn khác, các nhà khoa học đã ghi nhận vai trò di truyền liên quan đến nguy cơ mắc bệnh cũng như cơ chế sinh bệnh của các bệnh lý tự miễn; đặc biệt mối liên quan giữa

hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (HLA) và bệnh lý nhược cơ, đặc điểm kiểu gen của hệ thống HLA liên quan đến bệnh lý tự miễn nhược cơ được giải thích qua các giả thuyết về một số kiểu gen HLA làm gia tăng việc trình diện kháng nguyên khởi động con đường miễn dịch sản sinh các kháng thể tự miễn với vai trò tham gia của tế bào B, tế bào TCD4.<sup>2</sup> Dựa trên một số kết quả nghiên cứu, đã cho thấy sự khác biệt kiểu gen HLA liên quan đến tuổi khởi phát bệnh, sự khác biệt về giới tính, sự hiện diện của các kháng thể trong bệnh lý nhược cơ, sự khác biệt về dân tộc và địa lý.

Mặc dù sự khác biệt về mặt chủng tộc trên bệnh nhân nhược cơ dẫn đến sự đa dạng kiểu gen HLA, tuy nhiên các nghiên cứu tổng quan đã chứng minh sự ưu thế ở một số kiểu gen trên hai locus HLA-B, HLA-DRB1 liên quan đến bệnh nhân nhược cơ như allele HLA-B\*08 hiện diện ưu thế ở những bệnh nhân mắc bệnh nhược cơ khởi phát sớm (EOMG), HLA-DRB1\*08, HLA-

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Bình

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthanhbinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 12/12/2021

Ngày được chấp nhận: 09/01/2022

DRB1\*09 xuất hiện ưu thế trên những bệnh nhân nhược cơ ở châu Á; HLA-DRB1\*03 xuất hiện trên những bệnh nhân nhược cơ có kèm u tuyến ức.<sup>3-5</sup> Để tìm hiểu thêm về sự liên quan giữa kiểu gen HLA-B, HLA-DRB1 và một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân nhược cơ đối với người Việt Nam, chúng tôi bước đầu tiến hành nghiên cứu “Đặc điểm lâm sàng và kiểu gen HLA tại các locus ở HLA-B, HLA-DRB1 ở bệnh nhân nhược cơ”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên 15 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh nhược cơ đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2020.

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** bệnh nhân được chẩn đoán nhược cơ dựa trên một trong các tiêu chuẩn sau: bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng như mệt mỏi của các bắp cơ: sụp mi, nói khó, nuốt nghẹn, yếu mỗi chi; triệu chứng mỗi của cơ tăng lên khi hoạt động, giảm khi nghỉ ngơi; hoặc bệnh nhân có cải thiện khi dùng thuốc ức chế Cholinesterase; bệnh nhân có tiền sử đã được chẩn đoán nhược cơ một trong các tiêu chuẩn chẩn đoán sau.<sup>6</sup>

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhược cơ có kết hợp với tổn thương thần kinh; các hội chứng nhược cơ khác.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

#### **Thiết kế nghiên cứu:**

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### **Phương pháp chọn mẫu và cỡ mẫu:**

Chọn mẫu toàn bộ các bệnh nhân trong khoảng thời gian nghiên cứu thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu được ghi nhận đặc điểm về khám lâm sàng như: triệu chứng sụp mi; song thị; nói khó; nuốt nghẹn; yếu mỗi chi; triệu chứng tăng khi vận động và

giảm khi nghỉ ngơi; tiền sử đã phẫu thuật khối u tuyến ức, và được phân nhóm bệnh nhược cơ dựa trên lâm sàng theo tiêu chuẩn của Hiệp hội nhược cơ Hoa Kỳ (MGFA).<sup>7</sup> Bệnh nhân được xét nghiệm định lượng nồng độ kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin (AChR Ab) theo phương pháp xét nghiệm miễn dịch liên kết enzym (Enzyme-linked immunosorbent assays - ELISA) miễn thể cạnh tranh, sử dụng bộ Kit DRG của Hoa Kỳ và được thực hiện theo quy trình tại khoa xét nghiệm, Bệnh viện đa khoa Medic - Hòa Hảo Cần Thơ: (1) Rút 3ml máu toàn phần cho vào ống nghiệm không có chất chống đông; (2) tách lấy 0,5ml huyết thanh cho vào ống nghiệm và bảo quản ở nhiệt độ -80°C; (3) tiến hành xét nghiệm theo quy trình và đọc kết quả trên máy đo mật độ quang DTX 880 ở bước sóng 450nm, xét nghiệm được chẩn đoán dương tính với ngưỡng chẩn đoán  $\geq 0,5$  nmol/L (lấy theo khuyến cáo của nhà sản xuất).

Bệnh nhân được tiến hành rút 2ml máu toàn phần để vào ống nghiệm có chất chống đông EDTA, tiến hành xác định kiểu gen HLA trên 2 locus: HLA-B, HLA-DRB1 bằng phương pháp PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction Sequence Specific Primer), xét nghiệm được thực hiện tại phòng xét nghiệm thuộc bộ môn Sinh lý bệnh - Miễn dịch, Trường Đại học Y Hà Nội theo quy trình kỹ thuật như sau: (1) Ly trích DNA từ 200 $\mu$ l máu ngoại vi bằng bộ kit QIAamp DNA Blood mini kit của hãng Qiagen, thực hiện lần lượt các bước theo quy trình đến khi thu nhận được DNA và kiểm tra độ tinh sạch DNA đạt chuẩn (OD 260/280) từ 1,7 - 1,9; (2) xác định kiểu gen HLA sử dụng bộ Kit Micro SSP™ HLA DNA Typing Tray (One Lambda) ở 2 locus HLA-B và HLA-DRB1: bộ kit được tiến hành trên các khay có tổng thể tích là 10 $\mu$ l đã có sẵn primer đặc hiệu và D-mix là các thành phần của phản ứng PCR. Phản ứng PCR được thực hiện theo quy trình luân nhiệt như sau:

1. 96°C trong 130 giây
2. 63°C trong 60 giây
3. 96°C trong 10 giây  
63°C trong 60 giây } 9 chu kỳ
4. 96°C trong 10 giây  
59°C trong 50 giây  
72°C trong 30 giây } 20 chu kỳ

Sản phẩm PCR được điện di trên thạch agarose 2% trong dung dịch đệm 0,5X TBE rồi được chụp hình. Kết quả được phân tích trên phần mềm HLA Fusion 4.0.

#### **Phương pháp xử lý số liệu**

Chúng tôi nhập số liệu và phân tích số liệu trên máy tính theo phương pháp thống kê y sinh học bằng phần mềm SPSS 22.0.

### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội (IRB00003121) chấp thuận theo giấy chứng nhận số: NCS04/ĐHYHN-HĐĐĐ ngày 29 tháng 3 năm 2019.

## **III. KẾT QUẢ**

Trong thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2020, chúng tôi ghi nhận có 15 bệnh nhân được chẩn đoán nhược cơ có tuổi trung bình  $46 \pm 9,6$  tuổi; tuổi nhỏ nhất 32 tuổi, tuổi lớn nhất

62 tuổi, có 8 bệnh nhân có tuổi khởi phát bệnh sớm ( $< 50$  tuổi) chiếm 53,3%; 7 bệnh nhân có tuổi khởi phát muộn ( $\geq 50$  tuổi) chiếm 46,7%. Số lượng bệnh nhân nữ: 9 bệnh nhân (60%) với độ tuổi trung bình là  $48,4 \pm 9,1$  tuổi và 6 bệnh nhân nam (40%) với độ tuổi trung bình là  $42,5 \pm 4,07$  tuổi. Thời gian mắc bệnh trung bình  $2,51 \pm 0,39$  năm.

### **1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu**

Triệu chứng sụp mi xuất hiện cao nhất ở 13 bệnh nhân chiếm 86,7%, biểu hiện lâm sàng bệnh nhân có ảnh hưởng trên nhóm cơ hô hấp, cơ hầu họng: 9 bệnh nhân (60%) có triệu chứng khó thở, 8 bệnh nhân (53,3%) có triệu chứng nuốt nghẹn, 4 bệnh nhân (26,7%) có triệu chứng nói ngọng; biểu hiện lâm sàng ảnh hưởng trên nhóm cơ yếu tứ chi, thân mình ghi nhận 10 bệnh nhân (66,7%). 10 bệnh nhân (66,7%) có triệu chứng tăng lên khi vận động và giảm khi nghỉ ngơi; 100% bệnh nhân đều cải thiện triệu chứng khi sử dụng thuốc kháng Cholinesterase (Bảng 1).

Phân nhóm nhược cơ lâm sàng của Hiệp hội Nhược cơ Hoa Kỳ (MGFA) năm 2000 ghi nhận có 8 bệnh nhân nhược cơ phân độ nhẹ (độ I và II) chiếm 53,3%; 7 bệnh nhân nhược cơ độ nặng (từ độ III trở đi) chiếm 46,7%.

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng**

Đặc điểm	Bệnh nhân (n = 15)	
	n	%
Sụp mi	13	84,6
Song thị	8	53,3
Yếu tứ chi	10	66,7
Khó thở	9	60,0
Nuốt nghẹn	8	53,3
Nói ngọng	4	26,7
Triệu chứng tăng lên khi vận động, giảm khi nghỉ ngơi	10	66,7
Đáp ứng với thuốc kháng Cholinesterase	15	100

Chúng tôi ghi nhận có 6 bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật u tuyến ức chiếm tỷ lệ 26,7%; 9 bệnh nhân nhược cơ trong nhóm nghiên cứu có kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin dương tính chiếm tỷ lệ 60%; 6 bệnh nhân không có sự hiện diện của kháng thể kháng thụ thể

Acetylcholin chiếm tỷ lệ 40%.

## 2. Đặc điểm kiểu gen HLA-B và HLA-DRB1

Chúng tôi tiến hành xác định kiểu gen HLA trên 15 bệnh nhân ở 2 locus HLA-B và HLA-DRB1.

**Bảng 2. Tỷ lệ các allele HLA-B, HLA-DRB1**

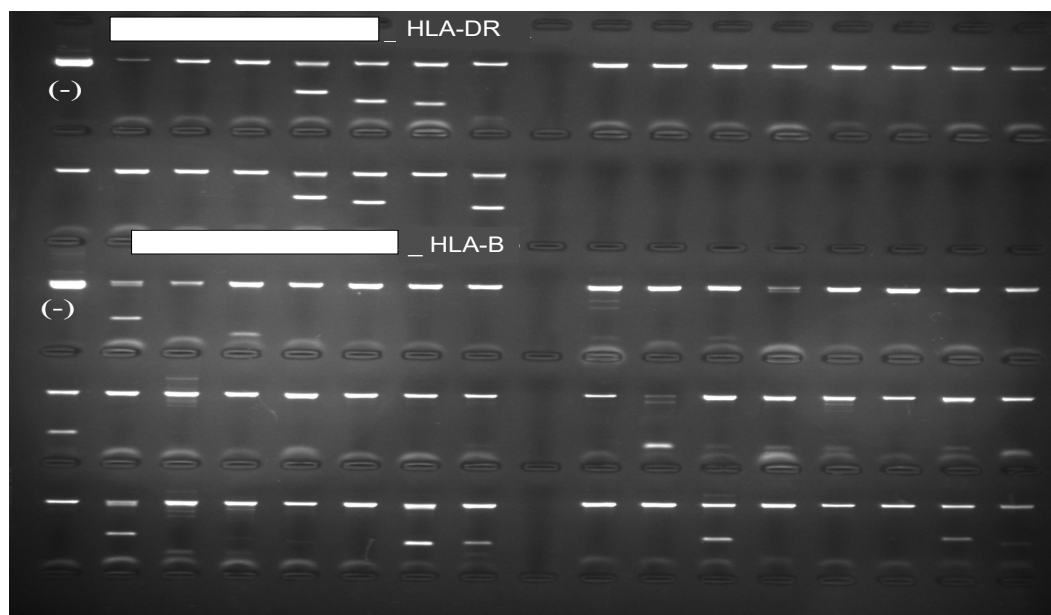
STT	Allele	n	%	Allele	n	%
1	B*15	8	26,6	DRB1*09	8	26,6
2	B*40	3	10,0	DRB1*12	6	20,0
3	B*18	3	10,0	DRB1*14	3	10,0
4	B*46	3	10,0	DRB1*04	3	10,0
5	B*58	2	6,7	DRB1*10	2	6,7
6	B*13	2	6,7	DRB1*03	2	6,7
7	B*35	2	6,7	DRB1*08	2	6,7
8	B*51	1	3,3	DRB1*07	1	3,3
9	B*07	1	3,3	DRB1*15	1	3,3
10	B*38	1	3,3	DRB1*16	1	3,3
11	B*56	1	3,3	DRB1*13	1	3,3
12	B*27	1	3,3			
13	B*48	1	3,3			
14	B*08	1	3,3			
	Tổng	30		Tổng	30	

Locus HLA-B có 14 loại allele, trong đó allele có tỷ lệ cao nhất là HLA-B là -B\*15 (26,6%), -B\*40 (10%), -B\*18 (10%), B\*46 (10%). Locus HLA-DRB1 có 11 loại allele, trong đó các allele có tỷ lệ cao nhất là -DRB1\*09 (26,6%), -DRB1\*12 (20%), -DRB1\*14 (10%), -DRB1\*04 (10%).

Có 3/9 bệnh nhân nữ có mang các allele HLA-B\*40 và HLA-DRB1\*04 chiếm 33,3%, không có bệnh nhân nam nào mang các allele này. Allele HLA-B\*40 chỉ xuất hiện trên những bệnh nhân có tuổi khởi phát muộn ( $\geq 50$  tuổi) và allele HLA-B\*46 chỉ xuất hiện trên những bệnh nhân có tuổi khởi phát sớm ( $< 50$  tuổi). HLA-B\*18 chỉ xuất hiện trên những bệnh nhân có sự hiện diện của kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin.

Bảng 3. Kiểu gen HLA-B và HLA-DRB1 và một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân nhược cơ

Kiểu gen HLA (Allele)	Giới tính		Tuổi khởi phát		Phân nhóm theo MGFA			Kháng thể AChR	
	Nam (6 BN)	Nữ (9 BN)	< 50 tuổi (8 BN)	≥ 50 tuổi (7 BN)	I, II (8 BN)	III, IV (7 BN)	Dương tính (9 BN)	Âm tính (6 BN)	
B*15	4 (66,7%)	4 (44,4%)	4 (50%)	4 (57,1%)	4 (50%)	4 (57,1%)	5 (55,6%)	3 (50%)	
B*40	0 (0%)	3 (33,3%)	0 (0%)	3 (42,9%)	2 (25%)	1 (14,3%)	2 (22,2%)	1 (16,7%)	
B*18	1 (16,7%)	2 (22,2%)	1 (12,5%)	2 (28,6%)	1 (12,5%)	2 (28,6%)	3 (33,3%)	0 (0%)	
B*46	2 (33,3%)	1 (11,1%)	3 (37,5%)	0 (0%)	2 (25%)	1 (14,3%)	1 (11,1%)	2 (33,3%)	
DRB1*09	4 (66,7%)	3 (33,3%)	3 (37,5%)	4 (57,1%)	3 (37,5%)	4 (57,1%)	5 (55,6%)	2 (33,3%)	
DRB1*12	2 (33,3%)	4 (44,4%)	3 (37,5%)	3 (42,9%)	3 (37,5%)	3 (42,9%)	4 (44,4%)	2 (33,3%)	
DRB1*14	2 (33,3%)	1 (11,1%)	1 (12,5%)	2 (28,6%)	2 (22,2%)	1 (16,7%)	2 (22,2%)	1 (11,1%)	
DRB1*04	0 (0%)	3 (33,3%)	2 (25%)	1 (14,3%)	1 (11,1%)	2 (33,3%)	1 (11,1%)	2 (33,3%)	



Hình 1. Bảng điện di kiểu gen HLA-B và HLA-DRB1 trên bệnh nhân nhược cơ

#### IV. BÀN LUẬN

Bệnh nhược cơ là bệnh lý hiếm gặp, với tần suất lưu hành thấp trong quần thể dân cư, nghiên cứu của chúng tôi bước đầu ghi nhận đặc điểm lâm sàng và kiểu gen HLA-B, HLA-DRB1 trên 15 bệnh nhân nhược cơ. Kết quả nghiên cứu cho thấy về đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu: tỷ lệ nữ giới mắc bệnh cao hơn nam giới (nữ chiếm tỷ lệ 60%, nam chiếm tỷ lệ 40%), kết quả này tương tự với các công bố của tác giả Nils Erik Gilhus khi chứng minh vai trò của hormon sinh dục nữ estrogen trong việc làm tăng nguy cơ mắc bệnh nhược cơ trên nữ giới cao hơn nam giới.<sup>7</sup> Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nhược cơ là  $46 \pm 9,6$  tuổi, trong đó có 53,3% bệnh nhân có tuổi khởi phát sớm ( $< 50$  tuổi) và 46,7% bệnh nhân có tuổi khởi phát muộn ( $\geq 50$  tuổi), kết quả nghiên cứu phù hợp với các nghiên cứu dịch tễ học về bệnh nhược cơ trên thế giới khi ghi nhận bệnh nhược cơ có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi, nhưng được ghi nhận nhiều nhất ở nhóm tuổi khoảng 50.<sup>8</sup> Số lượng các nếp gấp ở màng sau synap

và mật độ thụ thể Acetylcholin của các cơ vòng mi ít hơn so với các nhóm cơ vân ở vị trí khác, bên cạnh đó có khoảng 20% tế bào cơ tại cơ vòng mi thuộc nhóm tế bào ưu thế tạo trương lực cơ hơn cơ rút cơ dẫn đến đa số trên những bệnh nhân nhược cơ thường có biểu hiện triệu chứng sụp mi.<sup>9</sup> Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận biểu hiện triệu chứng sụp mi chiếm tỷ lệ cao nhất trên những bệnh nhân nhược cơ (84,6%), tiếp theo là các biểu hiện yếu tứ chi (66,7%), khó thở (60%), nuốt nghẹn (53,3%); 66,7% bệnh nhân có biểu hiện nặng lên khi tăng vận động và 100% bệnh nhân đều cải thiện triệu chứng khi sử dụng thuốc kháng Cholinesterase.

Dựa trên đặc điểm lâm sàng, Hiệp hội nhược cơ Hoa Kỳ đã phân nhóm bệnh nhân nhược cơ thành 5 nhóm, trong đó gồm nhược cơ đơn thuần cơ mắt: nhóm I, nhược cơ nhẹ: nhóm II, nhược cơ trung bình: nhóm III, nhược cơ nặng: nhóm IV, nhược cơ rất nặng: nhóm V. Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận có

53,3% bệnh nhân nhược cơ nhóm I và nhóm II, 46,7% bệnh nhân nhược cơ nhóm III và nhóm IV; phụ thuộc vào các thiết kế nghiên cứu, thời gian nghiên cứu và địa điểm nghiên cứu mà tỷ lệ bệnh nhân ở các phân nhóm khác nhau giữa các nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt với kết quả nghiên cứu của tác giả Popperud và Boldingh khi nghiên cứu trên 75 nhược cơ tuổi vị thành niên ( $\leq 18$  tuổi) ghi nhận 72% bệnh nhân nhược cơ nhóm I và nhóm II, 38% bệnh nhân nhược cơ nhóm III và nhóm IV.<sup>10</sup>

Sự xuất hiện các kháng thể tự miễn được ghi nhận là cơ chế bệnh sinh chính gây nên sự yếu mỏi cơ trên những bệnh nhân nhược cơ, 80% bệnh nhân nhược cơ có sự hiện diện của kháng thể AchRs, 10 - 15% bệnh nhân nhược cơ có u tuyến ức.<sup>10</sup> Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân nhược cơ có kháng thể AchRs dương tính là 60%, và tỷ lệ u tuyến ức là 26,7%, sự khác biệt về cỡ mẫu, địa điểm nghiên cứu, nhóm tuổi ưu thế trong nghiên cứu có thể lý giải cho sự chênh lệch trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các tác giả khác.

HLA là một gen có tính đa hình cao, gồm nhiều locus và allele khác nhau, nhiều nghiên cứu đã ghi nhận HLA đóng vai trò quan trọng trong tính nhạy cảm di truyền đối với bệnh lý tự miễn trong đó có bệnh nhược cơ.<sup>11</sup> Kết quả nghiên cứu cho thấy tại locus HLA -B có 14 allele và locus HLA-DRB1 có 11 allele; trong đó allele có tỷ lệ gặp cao nhất là HLA-B\*15 (26,6%) và HLA-DRB1\*09 (26,6%). Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Bình trên 233 mẫu máu cuống rốn được lưu trữ tại Ngân hàng tế bào gốc cũng ghi nhận tỷ lệ allele HLA-B\*15 là 28,5%, đây cũng là allele hay gặp nhất trong các nghiên cứu khác tiến hành trên người Kinh Việt Nam; tuy nhiên tại locus HLA-DRB1 tỷ lệ allele HLA-DRB1\*09 trên người Kinh Việt Nam

xuất hiện thấp hơn tỷ lệ 8,8%. Nghiên cứu của tác giả Dönmez Berril nghiên cứu sự đa hình kiểu gen HLA trên 49 bệnh nhân người Venezuelan mắc bệnh nhược cơ ghi nhận sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ allele HLA-B\*08, HLA-B\*39 và HLA-DRB1\*09; trong đó kiểu gen HLA-B\*08 có sự xuất hiện nổi bật nhất trên bệnh nhân nhược cơ, nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận trên 15 bệnh nhân nhược cơ trong nhóm nghiên cứu có sự xuất hiện của kiểu gen HLA-B\*08 chiếm tỷ lệ 3,3%, đây là kiểu allele hiếm gặp trên người Việt Nam, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Bình ghi nhận tần suất xuất hiện của allele này là 0,2% trong khi các nghiên cứu trước đó trên quần thể người Kinh Việt Nam thì chưa ghi nhận.<sup>12,13</sup>

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi bước đầu ghi nhận allele HLA-B\*40 và HLA-DRB1\*04 chỉ xuất hiện trên bệnh nhân có giới tính nữ. Nghiên cứu của tác giả Yoshida và cộng sự năm 1977 trên 63 bệnh nhân nhược cơ người Nhật Bản, ghi nhận có sự ưu thế của allele HLA-B\*12 trên những bệnh nhân nhược cơ giới tính nữ và có tuổi khởi phát sớm.<sup>14</sup> Nghiên cứu của tác giả Satos khi tìm hiểu về mối liên quan của HLA đến lứa tuổi khởi phát của bệnh nhân nhược cơ cho thấy có sự tương quan mạnh mẽ giữa allele HLA-DRB1\*03 với nhóm bệnh nhân nhược cơ có lứa tuổi khởi phát sớm, trong khi đó đối với nhóm nhược cơ có lứa tuổi khởi phát muộn có sự ưu thế của allele HLA-DRB1\*01.<sup>15</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa ghi nhận sự khác biệt về kiểu gen tại locus HLA-DRB1 giữa hai nhóm tuổi khởi phát, riêng đối với locus HLA-B allele HLA-B\*40 chỉ xuất hiện trên những bệnh nhân có tuổi khởi phát muộn ( $\geq 50$  tuổi) và allele HLA-B\*46 chỉ xuất hiện trên những bệnh nhân có tuổi khởi phát sớm ( $< 50$  tuổi).

Các nghiên cứu tổng quan đã đưa ra các bằng chứng chứng minh mối liên quan giữa vai

trò của hệ thống HLA và bệnh lý tự miễn thông qua các con đường miễn dịch với vai trò của tế bào lympho B, tế bào lympho T trong việc trình diện kháng nguyên và sản sinh kháng thể. Kết quả nghiên cứu của tác giả Yoshida và cộng sự đã xác định allele HLA-B\*05 có mặt ở 63,2% trong số 19 bệnh nhân dương tính với kháng thể Acetylcholin so với 25,0% ở 44 bệnh nhân âm tính với kháng thể Acetylcholin ( $p < 0,05$ ). Tần suất của allele HLA-B\*12 ở nhóm dương tính với kháng thể là 26,3% và 45,5% ở nhóm âm tính với kháng thể ( $p < 0,05$ ).<sup>14</sup> Kết quả nghiên cứu của chúng ghi nhận allele HLA-B\*18 xuất hiện ở 33,3% bệnh nhân có kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin dương tính, allele này không xuất hiện trên nhóm bệnh nhân âm tính với kháng thể. Các yếu tố đặc trưng của quần thể và tính đa hình của gen HLA dẫn đến sự khác nhau trong biểu hiện kiểu gen HLA trên các nhóm bệnh nhân của nghiên cứu chúng tôi so với nghiên cứu của tác giả trên thế giới.

Do số lượng bệnh nhân nhược cơ ghi nhận trong thời gian nghiên cứu còn ít dẫn đến các hạn chế trong đề tài nghiên cứu của chúng tôi.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kiểu gen HLA-B, HLA-DRB1 trên 15 bệnh nhân nhược cơ tại Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2020 ghi nhận: có 53,3% bệnh nhân nhược cơ phân độ nhẹ (độ I và II); 46,7% bệnh nhân nhược cơ độ nặng (từ độ III và IV), 60% bệnh nhân nhược cơ có kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin dương tính. Nghiên cứu bước đầu ghi nhận allele HLA-B\*18 chỉ xuất hiện trên những bệnh nhân có sự hiện diện của kháng thể kháng thụ thể Acetylcholin, allele HLA-B\*40 chỉ xuất hiện ở nhóm tuổi khởi phát muộn ( $\geq 50$  tuổi) và allele HLA-B\*46 chỉ xuất hiện trên những bệnh nhân có tuổi khởi phát sớm ( $< 50$  tuổi).

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hehir MK, Silvestri NJ. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurologic Clinics*. 2018;36(2):253-260.
2. Vander Heiden JA, Stathopoulos P, Zhou JQ, et al. Dysregulation of B Cell Repertoire Formation in Myasthenia Gravis Patients Revealed through Deep Sequencing. *J Immunol*. 2017;198(4):1460-1473.
3. Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) Pro->Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B\*08. *Ann Neurol*. 2012;72(6):927-935.
4. Xie Y-c, Qu Y, Sun L, et al. Association between HLA-DRB1 and myasthenia gravis in a northern Han Chinese population. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2011;18(11):1524-1527.
5. Nishino M, Ashiku SK, Kocher ON, Thurer RL, Boiselle PM, Hatabu H. The thymus: a comprehensive review. *Radiographics*. 2006;26(2):335-348.
6. Philippe Gajdos MCT, MD. Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation with Intravenous Immunoglobulin. *Arch Neurol*. 2005;62:1689-1693.
7. Nils Erik Gilhus ST. Myasthenia gravis. *Disease Primer*. 2019;5:30.
8. Phillips LH. The Epidemiology of Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology*. 2004;24(1):17-20.
9. Soltys J, Gong B, Kaminski HJ, Zhou Y, Kusner LL. Extraocular muscle susceptibility to myasthenia gravis: unique immunological environment?. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:220-224.
10. T.H. Popperud MIB, M. Rasmussen, E. Kerty. Juvenile myasthenia gravis in Norway: Clinical characteristics, treatment, and long-term outcome in a nationwide population-based cohort. *Official Journal of the European*



*Paediatric Neurology Society*. 2017;21:707-714.

11. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain*. 1980;103(3):579-601.

12. Fernández-Mestre MT, Vargas V, Montagnani S, Cotúa M, Ogando V, Layrisse Z. HLA Class II and class I polymorphism in venezuelan patients with myasthenia gravis. *Human Immunology*. 2004;65(1):54-59.

13. Hoa BK, Hang NT, Kashiwase K, et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*. 2008;71(2):127-134.

14. Yoshida T, Tsuchiya M, Ono A, Yoshimatsu H, Satoyoshi E, Tsuji K. HLA antigens and myasthenia gravis in Japan. *J Neurol Sci*. 1977;32(2):195-201.

15. Santos E, Bettencourt A, da Silva AM, et al. HLA and age of onset in myasthenia gravis. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27(7):650-654.

## Summary

### CLINICAL CHARACTERISTICS AND HLA-B, HLA-DRB1 GENOTYPES OF PATIENTS WITH MYASTHENIA GRAVIS

Myasthenia gravis is a rare autoimmune disorder. Previous studies have reported that the disease is associated with HLA genes, especially the HLA-B and HLA-DRB1 loci. This cross-sectional study described the characteristics and genotypes of 15 patients with myasthenia gravis from 01/2020 to 10/2020. There were 9 (60%) female and 6 (40%) male patients, and the average age of the patients was  $46 \pm 9.6$  years old. About half (53.3%) were diagnosed in mild grade (group I and group II); 46.7% were diagnosed in severe grade (group III and group IV); and 60% had positive acetylcholine receptors antibodies. The HLA-B locus has 14 alleles, of which the most common alleles were -B\*15 (26.6%), -B\*40 (10%), -B\*18 (10%), and -B\*46 (10%); and HLA-DRB1 locus has 11 alleles of which the most common alleles were HLA-DRB1\*09 (26.6%), -DRB1\*12 (20%), -DRB1\*14 (10%), and -DRB1\*04 (10%).

**Keywords:** Myasthenia Gravis, HLA-B, HLA-DRB1, Antibody Acetylcholine receptor.