



HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN  
LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023



# VAI TRÒ BIOMARKER TRONG VIÊM DA CƠ ĐỊA

TS. BS. TRỊNH HOÀNG KIM TÚ

*Trưởng nhóm nghiên cứu Dị ứng – Miễn dịch lâm sàng, Trung tâm Y Sinh học phân tử, Đại học Y Dược TP.HCM*

*Co-chair World Allergy Organization (WAO) Junior Member Steering Committee*

*WAO Skin Allergy Steering Committee member*

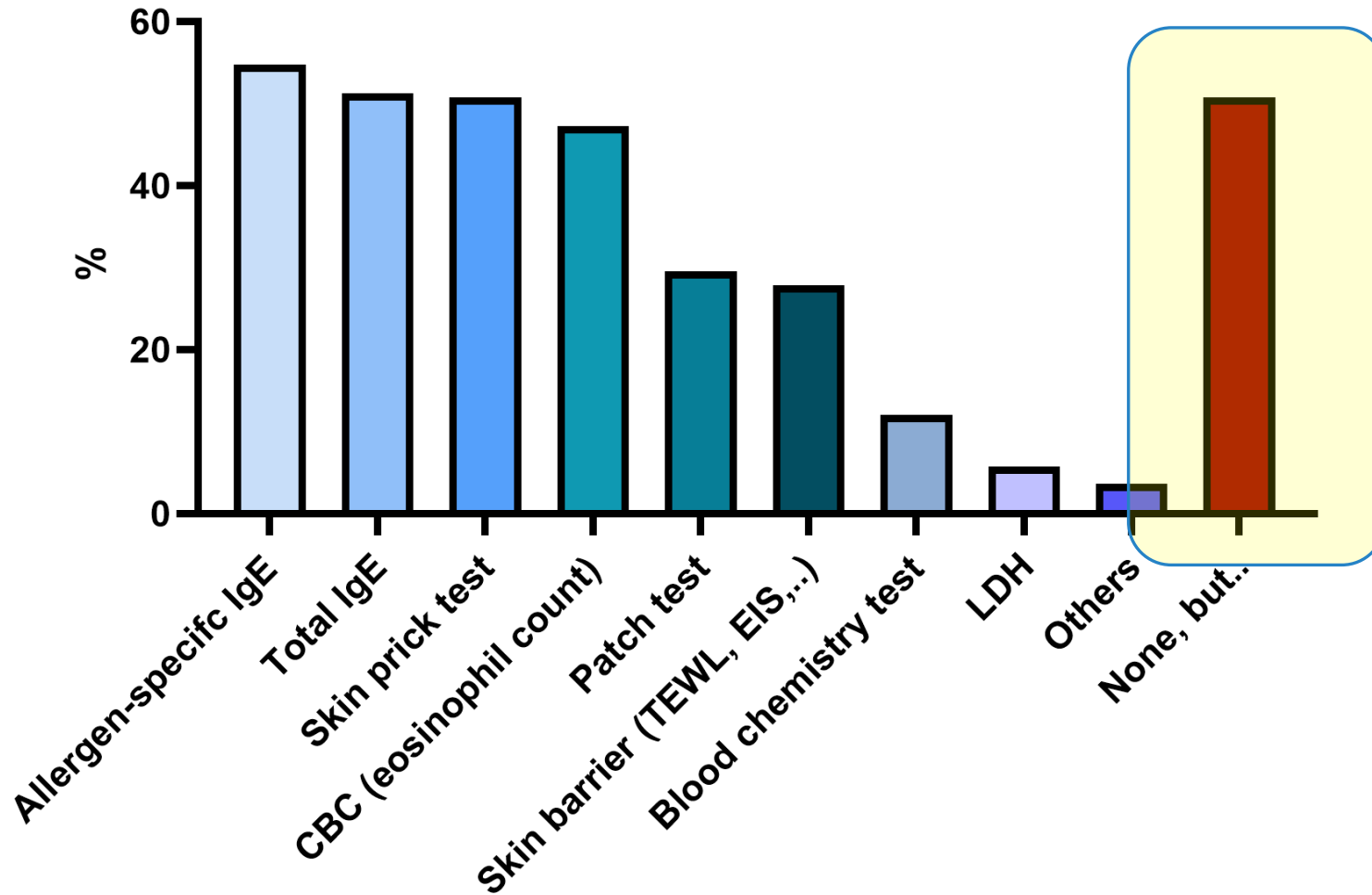
*BCH LCH Hen Dị ứng Miễn dịch lâm sàng TP.HCM*

*BCH LCH Bệnh tự miễn – Cơ Xương Khớp*

# DÀN Ý

1. Các phenotype viêm da cơ địa (VDCĐ)
2. Vai trò của biomarker trong VDCĐ?
3. Kết luận

## Q "Which test(s) is (are) necessary to evaluate a child with AD?"



- The above tests are necessary only in the cases of **severe, refractory, or uncontrolled AD, differential diagnosis or follow-up plan**
- None of tests are necessary

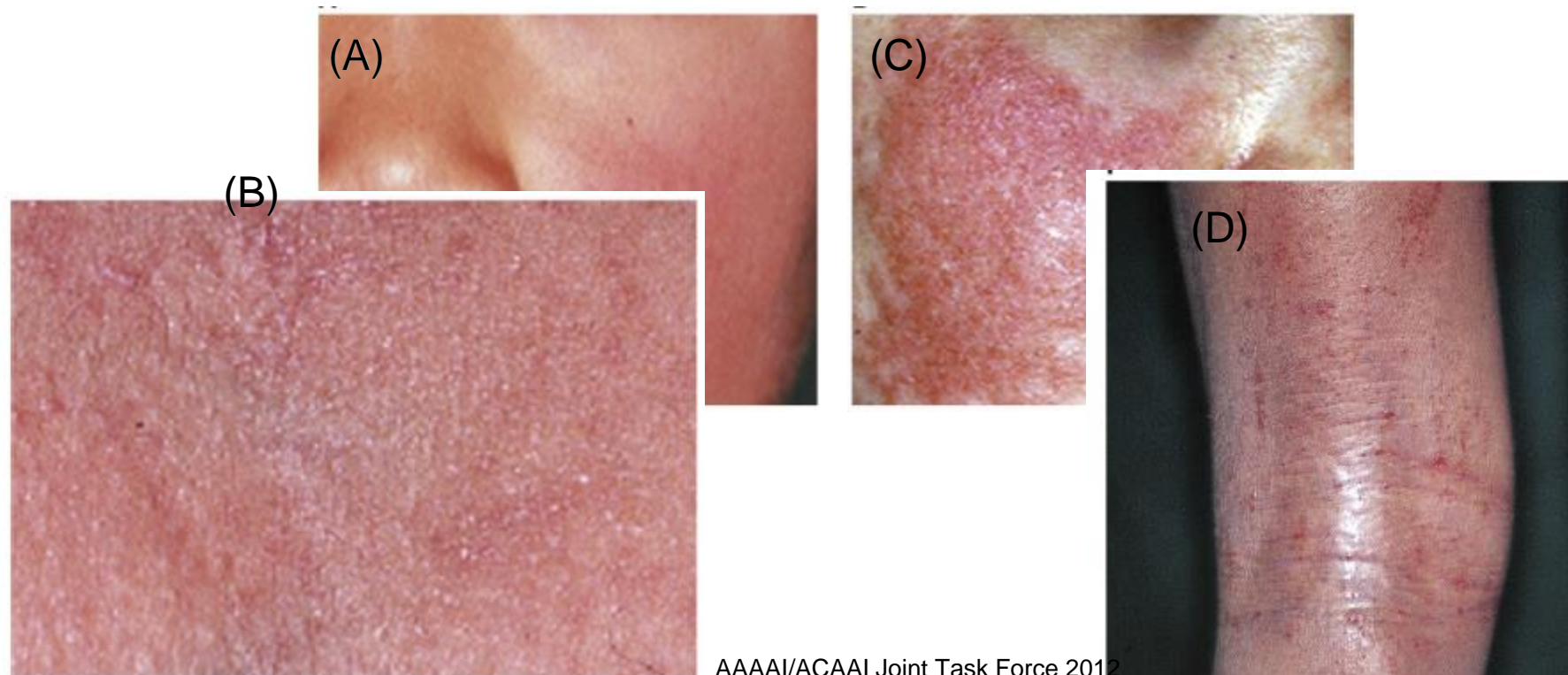
# VDCĐ là gì?

Figures by Kayatama et al, Allergol Int 2017)

Cấp

Mạn

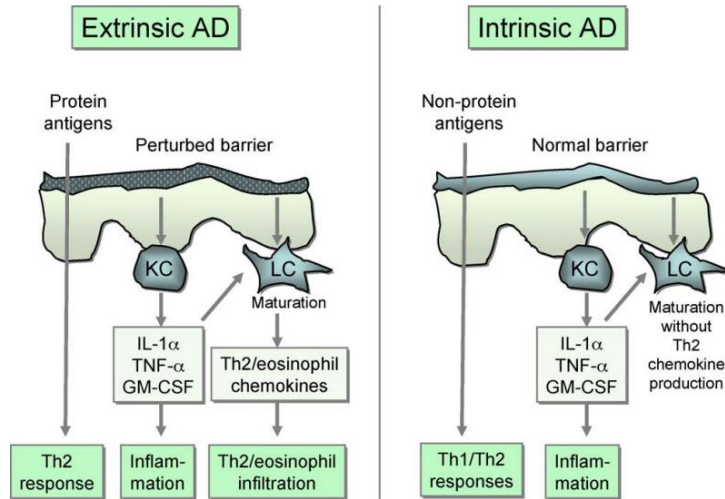
- VDCĐ là bệnh viêm da thường gặp, mạn tính, đặc trưng bằng các đợt cấp, tái phát triệu chứng viêm, ngứa, trầy gãi, đóng vảy, và khô da
- Ảnh hưởng 25% trẻ em và 10% người trưởng thành
- Ảnh hưởng chất lượng sống người bệnh và người chăm sóc



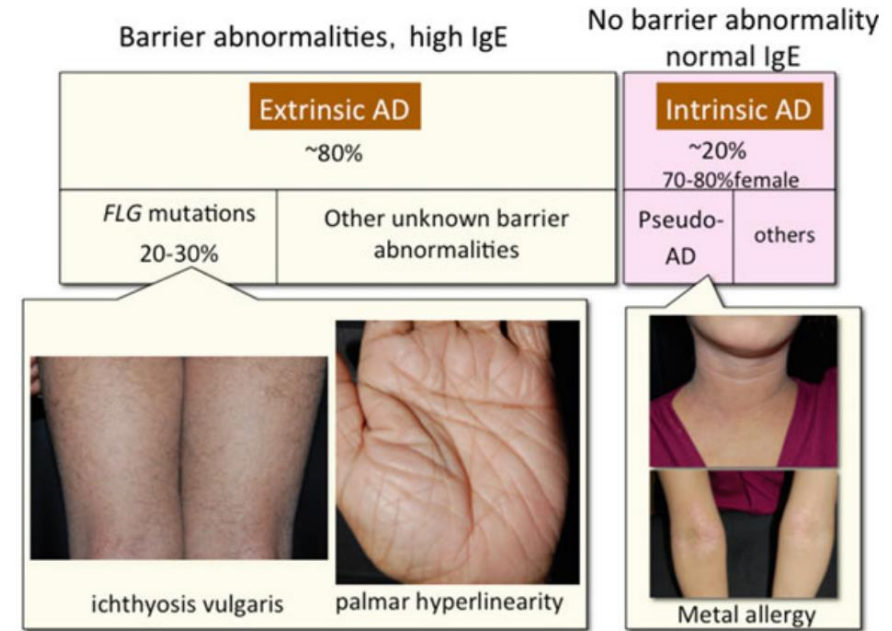
AAAAI/ACAAI Joint Task Force 2012  
American Academy of Dermatology 2014 guideline

From AAAAI/ACAAI Joint Task Force 2012

# VDCĐ nội sinh – ngoại sinh



**Fig. 4.** Comparison between extrinsic and intrinsic AD in relation to the barrier and immune states. Protein and non-protein antigens are causative in the extrinsic and intrinsic types, respectively. In both types, antigen application to the skin stimulates keratinocytes to produce cytokines, including IL-1 $\alpha$ , TNF- $\alpha$ , and GM-CSF, which induce maturation of Langerhans cells (LC). In the perturbed skin of extrinsic AD, LC can produce CCL17/TARC, CCL22/MDC, and CCL5/RANTES, which promote infiltration of Th2 cells and eosinophils. On the other hand, LC of the intrinsic AD do not elaborate those chemokines.

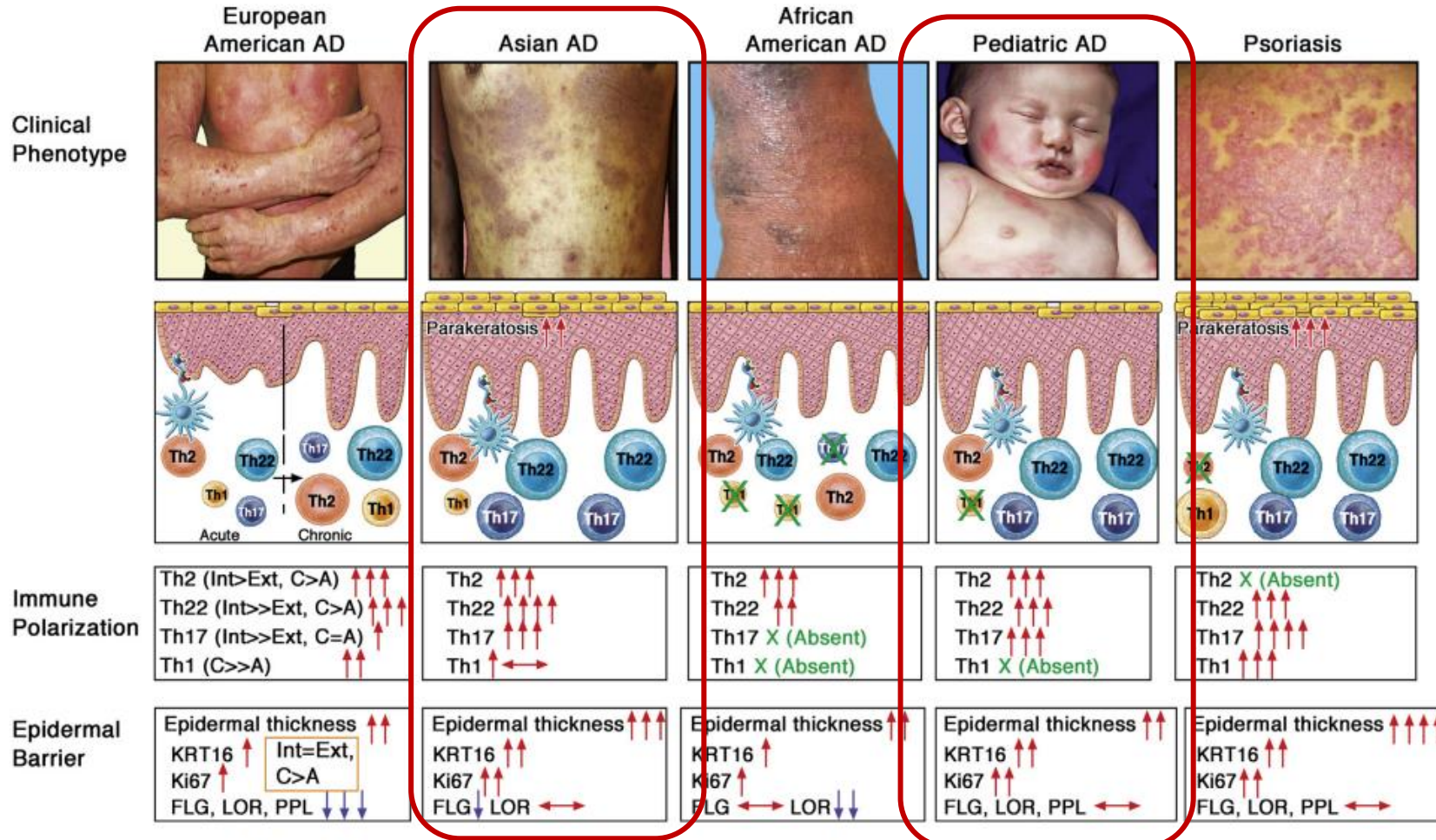


## VDCĐ nội sinh:

- VDCĐ không dị ứng, không có tổn thương hàng rào biểu bì/đột biến *FLG*
- Cơ chế miễn dịch: tăng số lượng tế bào T sản xuất IFN- $\gamma$
- Total IgE bình thường, không có IgE đặc hiệu
- Nếp gấp Dennie-Morgan. Không có da vảy cá hoặc lòng bàn tay nhiều đường kẻ
- Không biểu hiện chàm không đặc hiệu ở bàn tay hoặc bàn chân
- Khởi phát tương đối muộn.
- Tỷ lệ viêm da kim loại cao (dị nguyên tiếp xúc)

Tokura, Y. (2016). Springer, Tokyo.  
[https://doi.org/10.1007/978-4-431-55855-2\\_21](https://doi.org/10.1007/978-4-431-55855-2_21)

# VDCĐ có endotype và phenotype phức tạp

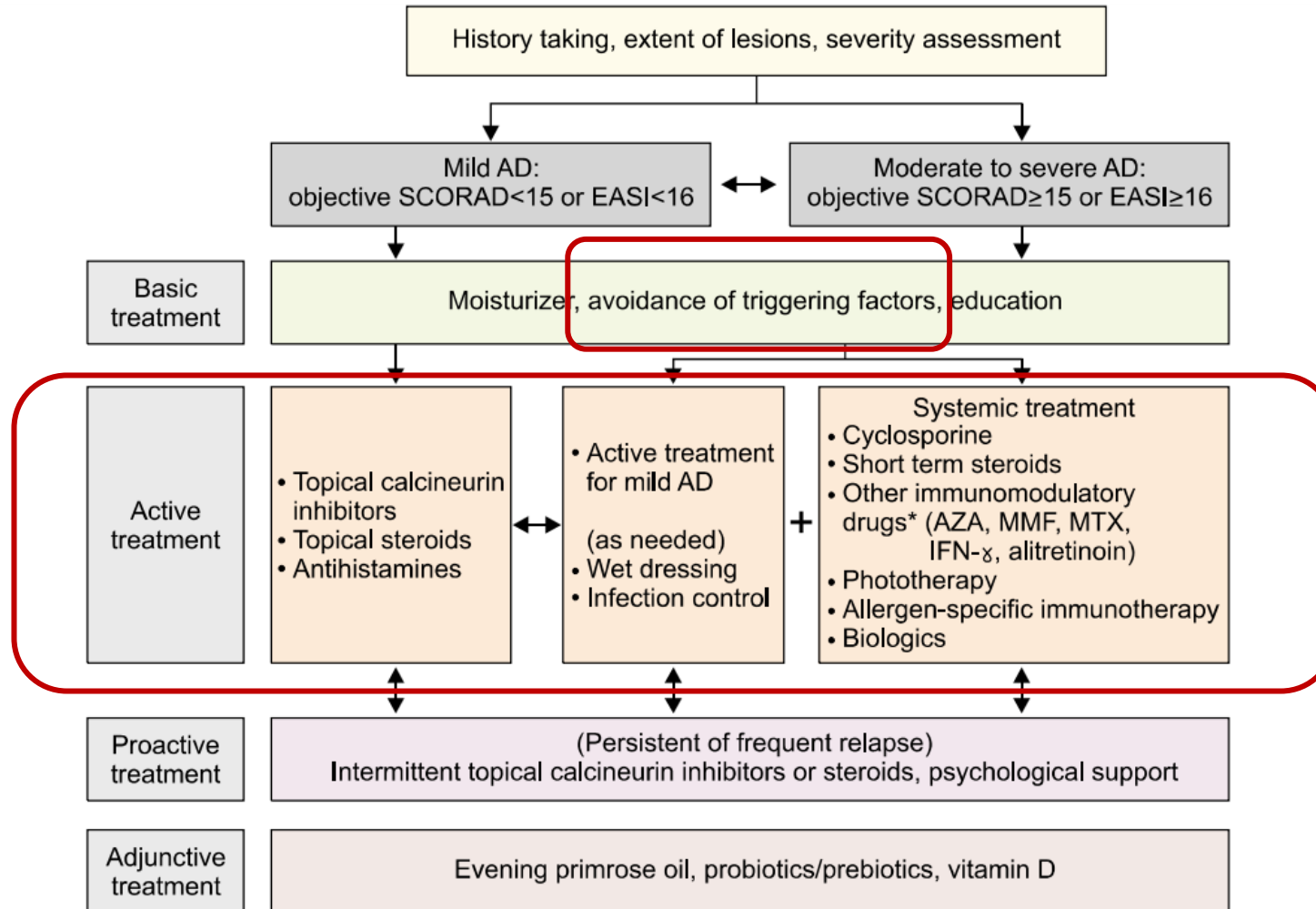


- Phân cực hệ miễn dịch: biệt hóa tế bào lympho T
- Tổn thương hàng rào biểu bì
- Đột biến gene *Filaggrin (FLG)*
- Suy giảm lớp lipid ngoài da

Czarnowicki, Tali, et al. "Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics." *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 143.1 (2019): 1-11.

**FIG 1.** AD phenotypes and related endotypes. Presented are clinical phenotypes, polar cytokine activation cartoons, immune polarization of T-cell subsets, and epidermal barrier changes for each AD phenotype. Intrinsic (*Int*), extrinsic (*Ext*), acute (*A*), and chronic (*C*) subtypes were characterized only in EA patients with AD and thus appear exclusively under this category. Epidermal barrier measures, including epidermal thickness, keratin 16 (*KRT16*), Ki67, FLG, LOR, and periplakin (*PPL*), were similar in patients with intrinsic and extrinsic AD but more evident in EA patients with chronic versus acute AD.

# Đa dạng về sinh lý bệnh ảnh hưởng thế nào đến điều trị VDCĐ?



**Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea.** Kim JE, Kim HJ, Lew BL, Lee KH, Hong SP, Jang YH, Park KY, Seo SJ, Bae JM, Choi EH, Suhr KB, Lee SC, Ko HC, Park YL, Son SW, Seo YJ, Lee YW, Cho SH, Park CW, Roh JY. *Ann Dermatol.* 2015 Oct;27(5):578-92. doi: 10.5021/ad.2015.27.5.578. Epub 2015 Oct 2. PMID: 26512172; PMCID: PMC4622892.

**Fig. 1.** Treatment algorithm for atopic dermatitis (AD). SCORAD: SCORing atopic dermatitis, EASI: eczema area and severity index, AZA: azathioprine, MMF: mycophenolate mofetil, MTX: methotrexate, IFN- $\gamma$ : interferon- $\gamma$ .

# Một số biomarker tiềm năng của VDCĐ?

## Vai trò biomarker:

- Chẩn đoán
- Tiên lượng
- Độ nặng
- Dự đoán nguy cơ phát triển VDCĐ

## Marker

Total IgE

Eosinophil/máu

IgE đặc hiệu (dị nguyên không khí, thức ăn)

*S. aureus*

IgE đặc hiệu *Malassezia*

IgE đặc hiệu *Candida*

*Herpes simplex*

LDH (lactate dehydrogenase)

TARC

Micronutrients (vitamin, khoáng chất)

TSLP

Các marker về gene (\*)

Cytokine tiền viêm

Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021, Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea

Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2014

Japanese guidelines for atopic dermatitis (ADGL) 2021

# Total IgE & IgE đặc hiệu


- Phân biệt VDCĐ nội sinh, ngoại sinh
- Tăng trong 80% các trường hợp có VDCĐ
- Liên quan với điểm SCORAD
- Lưu ý: nồng độ IgE thay đổi theo tuổi

Received: 14 July 2022 | Accepted: 24 December 2022

DOI: 10.1111/pde.15245

Pediatric Dermatology WILEY

## Elevated serum total IgE is associated with eczema exacerbation in children hospitalized for atopic dermatitis

Sanmeet Atwal BS<sup>1</sup> | Peck Y. Ong MD<sup>1,2</sup> 

(Mỹ) 68 trẻ VDCĐ, 34 trẻ nhập viện vì đợt kịch phát VDCĐ và 34 trẻ nhập viện vì biến chứng nhiễm trùng của VDCĐ

Clinical/laboratory features	AD exacerbation (n = 34)	Infectious complications (n = 34)	p-value
Age, mean, months	59.4 ± 68.1	36.7 ± 44.7	.109
Length of stay, mean, days	5.1 ± 3.6	10.2 ± 10.3	.009*
Serum total IgE, mean, kU/L	9603 ± 15,873	3167 ± 5486	.029*
Age-adjusted IgE, mean	105.6 ± 216.3	32.3 ± 86.9	.07

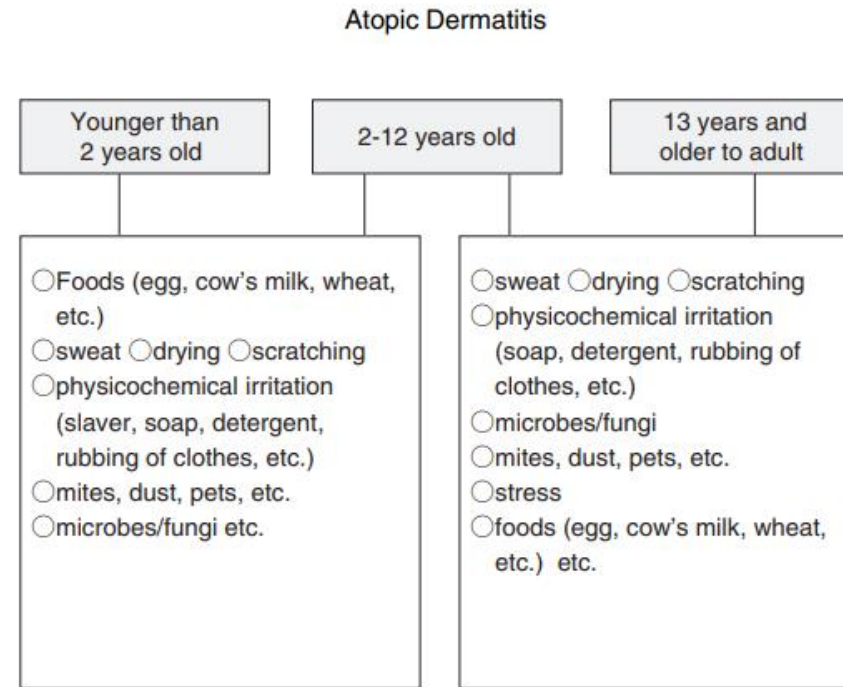
**TABLE 1** Clinical and laboratory features of patients with AD exacerbation versus infectious complications.

Abbreviation: AD, atopic dermatitis.

\*p < .05; Student's t-test.

# IgE đặc hiệu

- Hỗ trợ tìm các yếu tố khởi phát VDCĐ
- Loại dị nguyên (thức ăn/dị nguyên không khí,...) thay đổi theo độ tuổi
- Nghi ngờ dị ứng đạm sữa bò liên quan VDCĐ → kiêng dùng chế phẩm có đạm sữa bò (Milk Allergy in Primary (MAP))
- Cần kết hợp với các biểu hiện lâm sàng, test lấy da để có thể định hướng



## Reference

Abnormal skin functions seen in atopic dermatitis

- Decreased water retentivity/barrier functions ● Lowered itch threshold ● Susceptibility to infection

## Note

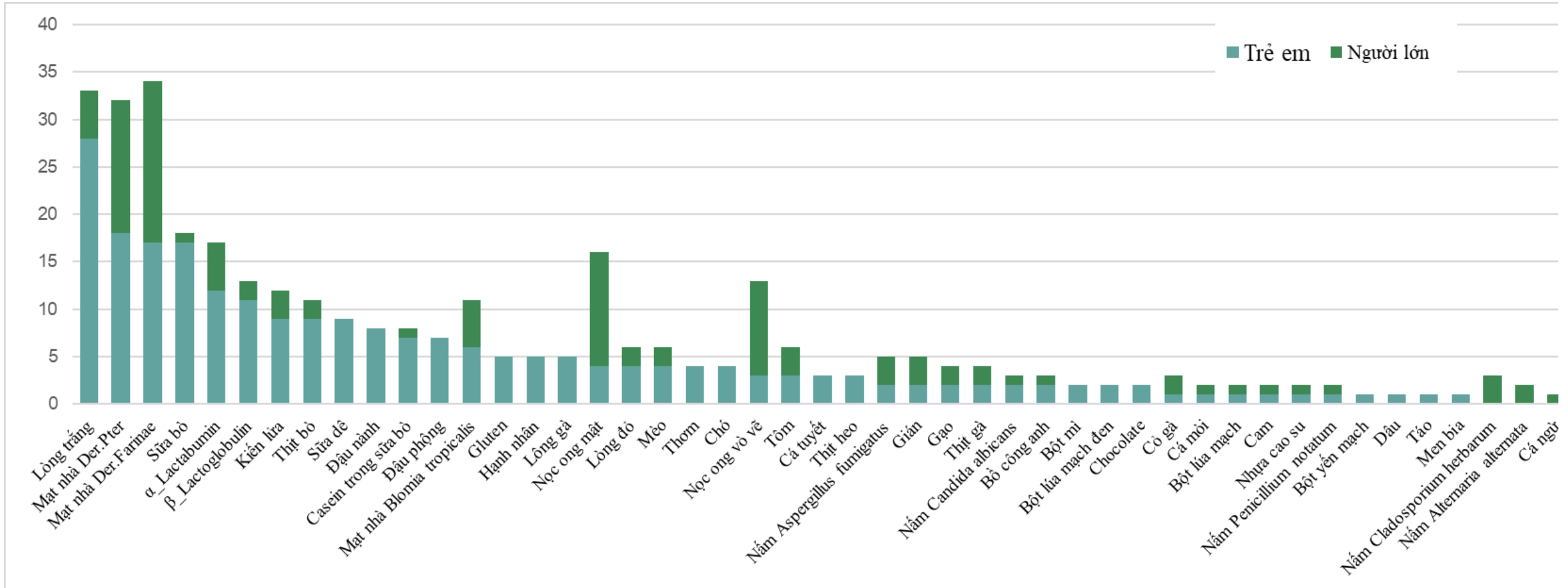
Atopic dermatitis should be treated based on a good understanding of abnormal skin functions.

**Fig. 1** Causes and exacerbating factors. Since causes and exacerbating factors vary among patients, care should be taken to identify them sufficiently for each patient before taking removal measures. Modified from Ministry of Health and Welfare, Japan. [Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis 2008] (in Japanese).

# PHỔ DỊ NGUYÊN THƯỜNG GẶP Ở BỆNH NHÂN DỊ ỨNG PHÁT HIỆN BẰNG PHƯƠNG PHÁP MIỄN DỊCH THẨM

Lê Kiều Minh<sup>1</sup>, Nguyễn Nhật Quỳnh Như<sup>1</sup>, Phạm Lê Duy<sup>2</sup>, Trần Thiên Tài<sup>3</sup>, Trịnh Hoàng Kim Tú<sup>1</sup>

### Hình 1: Phổ dị nguyên thường gặp theo nhóm tuổi (đo bằng EUROLINE)



### Bảng 1. Phổ dị nguyên thường gặp phân theo loại bệnh

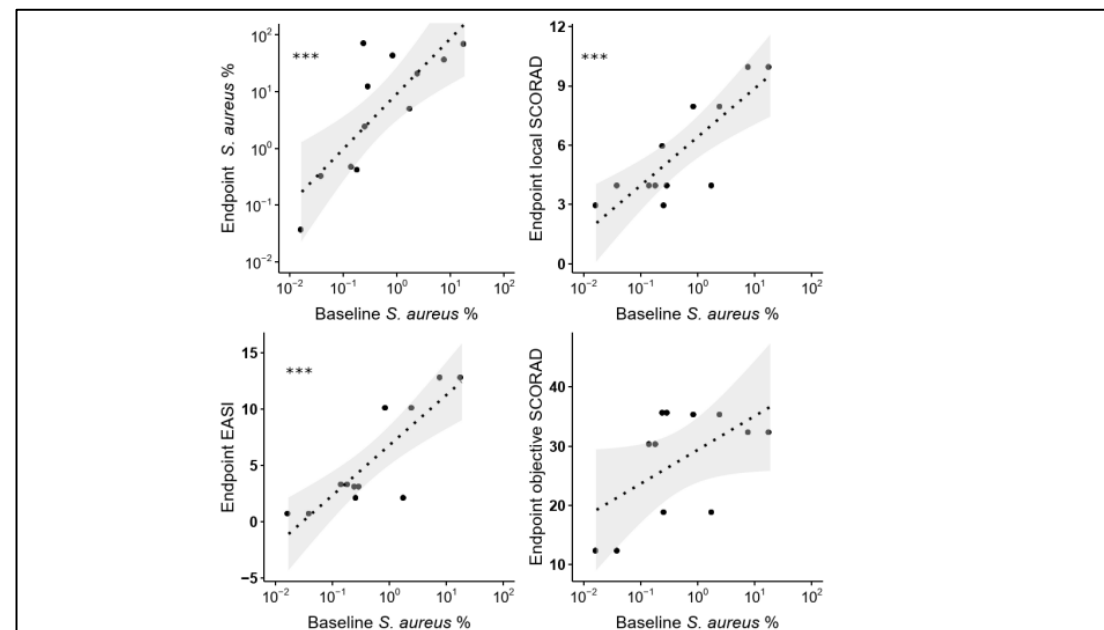
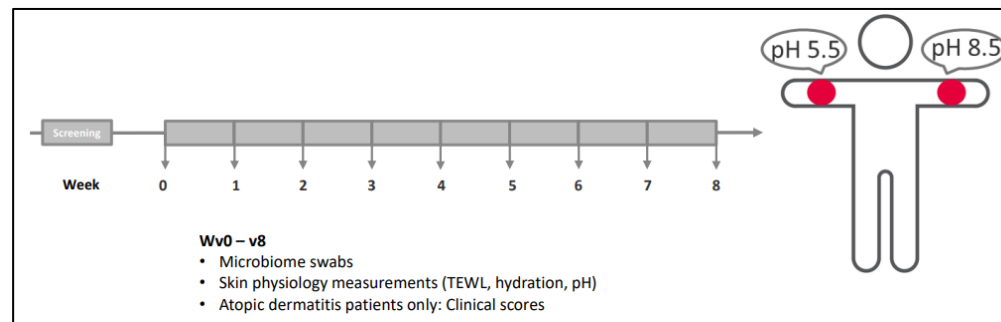
	Mày đay	Hen	VDCĐ	VMDU
<b>Thức ăn</b>	18 (66.7%)	13 (34.2%)	23 (63.9%)	9 (40.9%)
<b>Không khí</b>	7 (25.9%)	18 (47.4%)	13 (36.1%)	14 (63.6%)
<b>Nấm mốc</b>	4 (14.8%)	5 (13.2%)	2 (5.6%)	3 (13.6%)
<b>Phấn hoa</b>	2 (7.4%)	2 (5.3%)	0	1 (4.5%)
<b>Côn trùng</b>	8 (29.6%)	17 (44.7%)	4 (11.1%)	5 (22.7%)

# Staphylococcus aureus

- Tổn thương da trong VDCĐ kết hợp với tăng pH da, và rối loạn hệ microbiome
- Tăng *S.aureus* cư trú trên da, đặc biệt trong đợt cấp
- Ở da người khỏe mạnh: *Cultibacterium acnes* và *Staphylococcus epidermidis* phát triển mạnh (ở pH acid <5.5)
- *S.aureus* phát triển mạnh ở pH trung tính (6-7)
- Lượng *S.aureus* ở mức nền có liên quan đến độ nặng VDCĐ

## Skin pH-dependent *Staphylococcus aureus* abundance as predictor for increasing atopic dermatitis severity

Claudia Hülpmusch, Karolina Tremmel, Gertrud Hammel, Madhumita Bhattacharyya, Amedeo de Tomassi, Thomas Nussbaumer, Avidan U. Neumann ... See all authors



**Fig. S4: Predictor of endpoint severity.** The correlation between baseline *S. aureus* abundance in % and endpoint (A) *S. aureus* abundance in %, (B) local SCORAD, (C) EASI or (D) objective SCORAD are shown. Significant correlations were marked with \* (p value < 0.05), \*\* (p value < 0.01) or \*\*\* (p value < 0.001).

# IgE đặc hiệu cho *Malassezia* và *Candida*

- 1 số NC cho thấy IgE đặc hiệu liên quan độ nặng VDCĐ
- Chỉ định điều trị nhiễm nấm ngoài da còn tranh cãi



Brief Report

## Study of Hypersensitivity to *Malassezia furfur* in Patients with Atopic Dermatitis with Head and Neck Pattern: Is It Useful as a Biomarker and Therapeutic Indicator in These Patients?

Francisco José Navarro-Triviño \*<sup>1</sup> and Ángela Ayén-Rodríguez



**Figure 1.** (A) Patient with atopic dermatitis H&N pattern treated with dupilumab. Positive IgE for *Malassezia furfur* (17.40 Ku.arb./L). (B) After 3 weeks of treatment with itraconazole 100 mg/12 h oral, almost complete response to treatment. *Malassezia furfur*-specific IgE levels of 1.2 Ku.arb./L.



**Figure 3.** (A) Patient with atopic dermatitis H&N pattern treated with dupilumab. Positive IgE for *Malassezia furfur* (48.80 Ku.arb./L). (B) After 3 weeks of treatment with itraconazole 100 mg/12 h oral and ketoconazole 2% cream every 12 h, complete response to treatment. *Malassezia furfur*-specific IgE levels of 12.2 Ku.arb./L.

# Eosinophil/máu

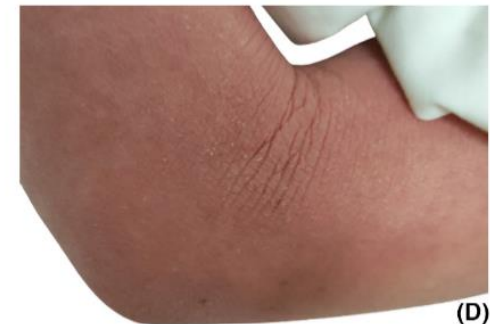
- Có thể có tình trạng tăng eosinophil máu/VDCĐ
- Nồng độ thay đổi nhanh hơn IgE → có thể phản ánh tình trạng bệnh

• **Hội chứng tăng IgE (Hyper IgE syndrome, HIES):**

- Bệnh lý SGMD, có thể di truyền trội NST (*STAT3*) hoặc di truyền lặn NST thường (*DOCK8*)
- Đặc trưng: áp xe *S.aureus*, viêm phổi tái phát, tăng IgE (thường trên 2000 IU/mL), chàm. Tăng eosinophil/máu, eosinophil thâm nhiễm

## Autosomal recessive hyper-IgE syndrome due to *DOCK8* deficiency: An adjunctive role for omalizumab

Kim Han Nguyen MD<sup>1,2</sup> | Quynh Anh Nguyen MD, MSc<sup>2</sup> | Mai Hoang Tran MSc<sup>3</sup> |  
Thu Thuy Can BS<sup>2</sup> | Mai Thi Vu MD, MSc<sup>2</sup> | Nam Sy Vo PhD<sup>3,4</sup> | Hieu Chu Chi PhD<sup>5</sup> |  
Sheryl van Nunen MBBS, MM(Sleep Medicine), FRACP<sup>6,7</sup> | Dinh Van Nguyen MD, PhD<sup>1,2</sup>



Sang thương da của bệnh nhân trước (A,B) và sau điều trị (C, D)

# LDH (lactate dehydrogenase)

- LDH tăng cao trong máu khi có hiện tượng mô bị phá hủy
- Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ LDH có liên quan đến độ nặng VDCĐ
- LDH có thể dùng làm biomarker tiên đoán đáp ứng với Dupilumab
- Được đề cập trong guideline điều trị VDCĐ Nhật Bản 2014 (2021: không đề cập)

Allergy Asthma Immunol Res. 2021 Sep;13(5):733-745. English.  
Published online May 13, 2021. <https://doi.org/10.4168/aa.2021.13.5.733>

Copyright © 2021 The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology • The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease

## **Real Clinical Practice Data of Monthly Dupilumab Therapy in Adult Patients With Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis: Clinical Efficacy and Predictive Markers for a Favorable Clinical Response**

Youngsoo Lee , Myoung-Eun Kim  and Dong-Ho Nahm  

Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea.

## **Results**

Monthly dupilumab therapy showed EASI-50 and EASI-75 clinical responses in 48 (84.2%) and 27 (47.4%) of 57 patients at week 16, respectively. The percentage decrease in EASI scores from baseline at week 16 was significantly inversely correlated with baseline blood eosinophil count (correlation coefficient [ $r$ ] = -0.405,  $P$  = 0.002) and baseline serum LDH level ( $r$  = -0.466,  $P$  < 0.001). The EASI-75 response rate was higher in patients with low (< 500/ $\mu$ L, 73.3%) than in those with high ( $\geq$  500/ $\mu$ L, 37.5%) baseline blood eosinophil counts ( $P$  = 0.032), and was higher in patients with low (< 400 U/L, 55.6%) than those with high ( $\geq$  400 U/L, 10.0%) baseline serum LDH levels ( $P$  = 0.013).

## **Conclusions**

Monthly dupilumab therapy was clinically effective in adult patients with moderate-to-severe AD in real clinical practice. Baseline blood eosinophil count and serum LDH level could be predictive markers for clinical response to dupilumab therapy.

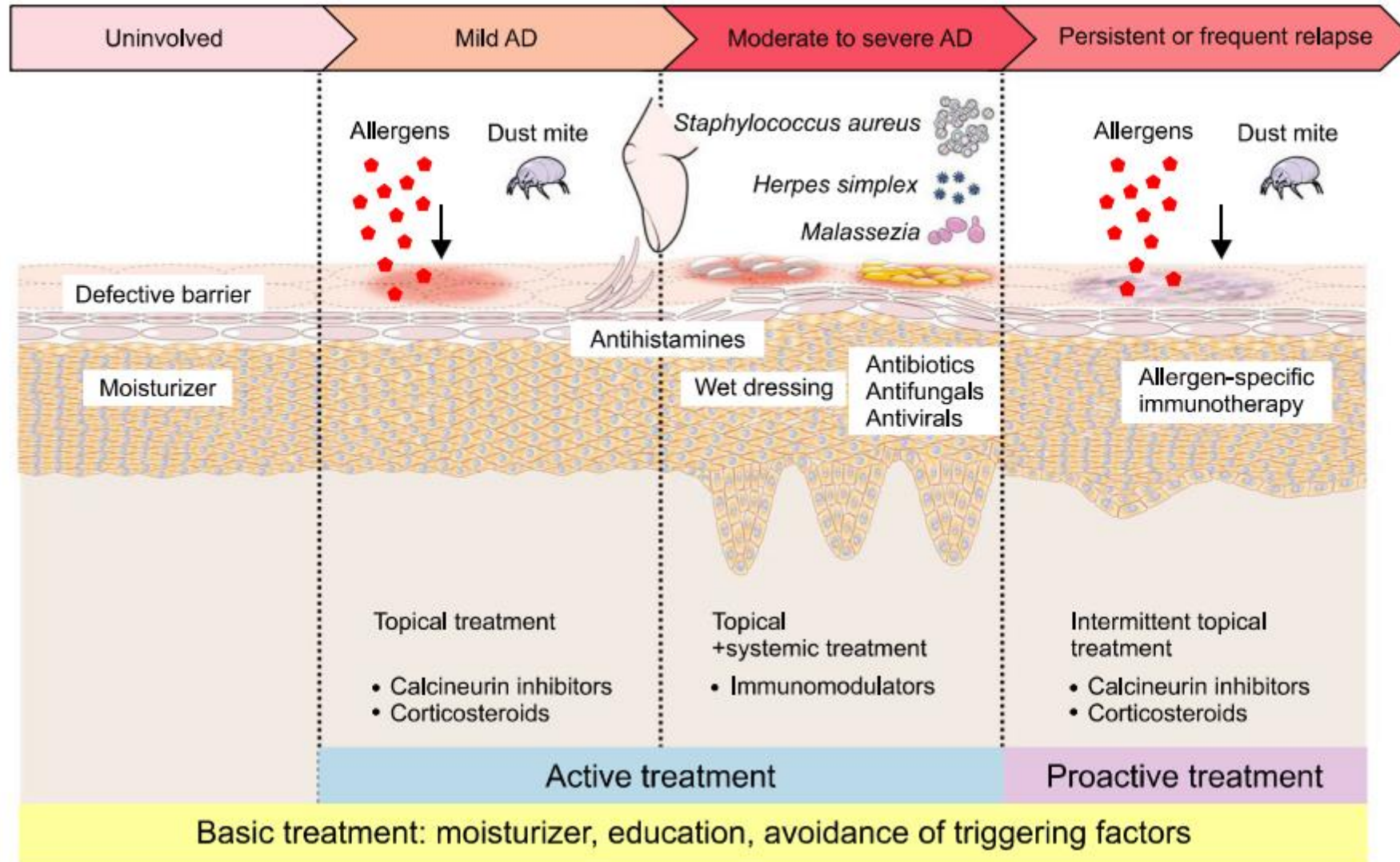
# TARC và proactive treatment

- TARC (thymus and activation regulated chemokine) là một chemokine, thu hút tế bào Th2 đến vị trí chàm trên da
- Là một trong các marker có liên quan chặt chẽ độ nặng VDCĐ
- Ở trẻ < 6 tháng: TARC giúp đánh giá độ nặng.
  - Ngưỡng cut-off xác định AD nhẹ và nặng là <3523 pg/mL và >6192 pg/mL

## (4) Proactive therapy


This therapy is used to maintain remission via the intermittent application of TCS or tacrolimus ointment (e.g., twice a week) to recurrently relapsing eruptions, in addition to the skin care with moisturizing topical drugs, after obtaining remission with treatments in the acute phase. In AD, histological evidence of inflammatory cells is still present despite the normally appearing skin following the resolution of inflammation; inflammation can easily relapse because of external or internal factors.<sup>24,25</sup> In such cases, markers indicating disease progression, such as TARC, do not decrease to normal levels in many cases. During this latent inflammation stage, proactive treatment with anti-inflammatory topical drugs may prevent relapse of inflammation.<sup>26</sup>

# Chiến thuật định hướng điều trị cho VDCĐ (theo Consensus Guidelines for the Treatment of Atopic Dermatitis in Korea 2015)



# Tóm tắt

1. VDCĐ là một bệnh lý có cơ chế sinh lý bệnh phức tạp, bao gồm rối loạn đáp ứng miễn dịch, tổn thương hàng rào da, đột biến gene.
2. Đa dạng về SLB → ảnh hưởng chẩn đoán và điều trị
3. Thường là chẩn đoán lâm sàng. Tuy nhiên, 1 số biomarker cho thấy có liên quan độ nặng VDCĐ, diễn tiến VDCĐ, ảnh hưởng điều trị, tiên đoán đáp ứng điều trị:
  1. IgE toàn phần, IgE đặc hiệu dị nguyên
  2. *S. aureus*
  3. IgE đặc hiệu *Malassezia*, *Candida*
  4. Eosinophil máu
  5. LDH
  6. TARC,...

An aerial photograph of a coastal city during sunset. In the foreground, a large, circular paved plaza with a pattern of small circular holes is visible. A prominent monument, composed of numerous tall, rectangular concrete pillars of varying heights, stands in the center of the plaza. The monument is situated on a curved promenade that borders a sandy beach and the ocean. In the background, a city skyline is visible, including a tall, white cylindrical tower and several residential buildings. The sky is filled with soft, golden light from the setting sun, with wispy clouds. The overall scene is a blend of modern architecture and natural coastal beauty.

XIN CẢM ƠN  
SỰ THEO DÕI  
CỦA QUÝ VỊ!

Email:  
[kim.tu.vn@gmail.com](mailto:kim.tu.vn@gmail.com)