



Sốt xuất huyết Dengue nặng dưới góc nhìn miễn dịch

TS. Lê Thị Thúy Hằng

Bộ môn Nhiễm - Đại học Y Dược TPHCM

Hội nghị liên chuyên ngành 20/9/2025

Nội dung



Tổng quan



Miễn dịch trong SXH
Dengue

- MD dịch thể
- MD tế bào
- Exosome
- Serotype Dengue

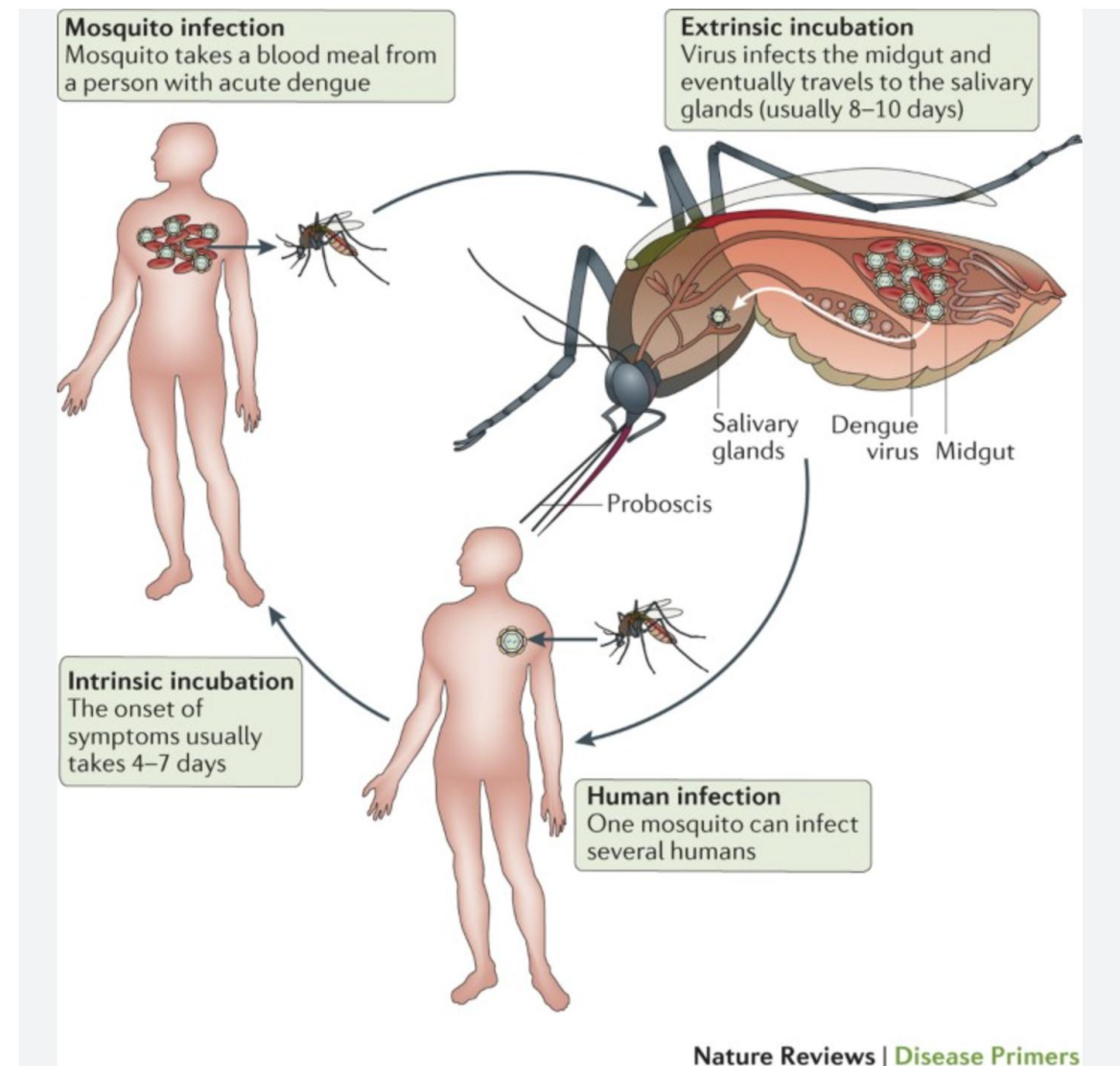
Tổng quan

- Sốt xuất huyết là bệnh nhiễm trùng cấp tính
- gây bởi DENV, là một flavivirus RNA sợi đơn
- Hàng năm có trên 400 triệu ca trên toàn thế giới
- Phần lớn không triệu chứng, nhẹ
- Số ít SXH Dengue (DHF) và sốc SXH (DSS) như rối loạn đông máu, thoát huyết tương
- Serotype: DENV 1-4
- Cơ chế gây bệnh: tương tác giữa virus, gen và phản ứng miễn dịch của kí chủ

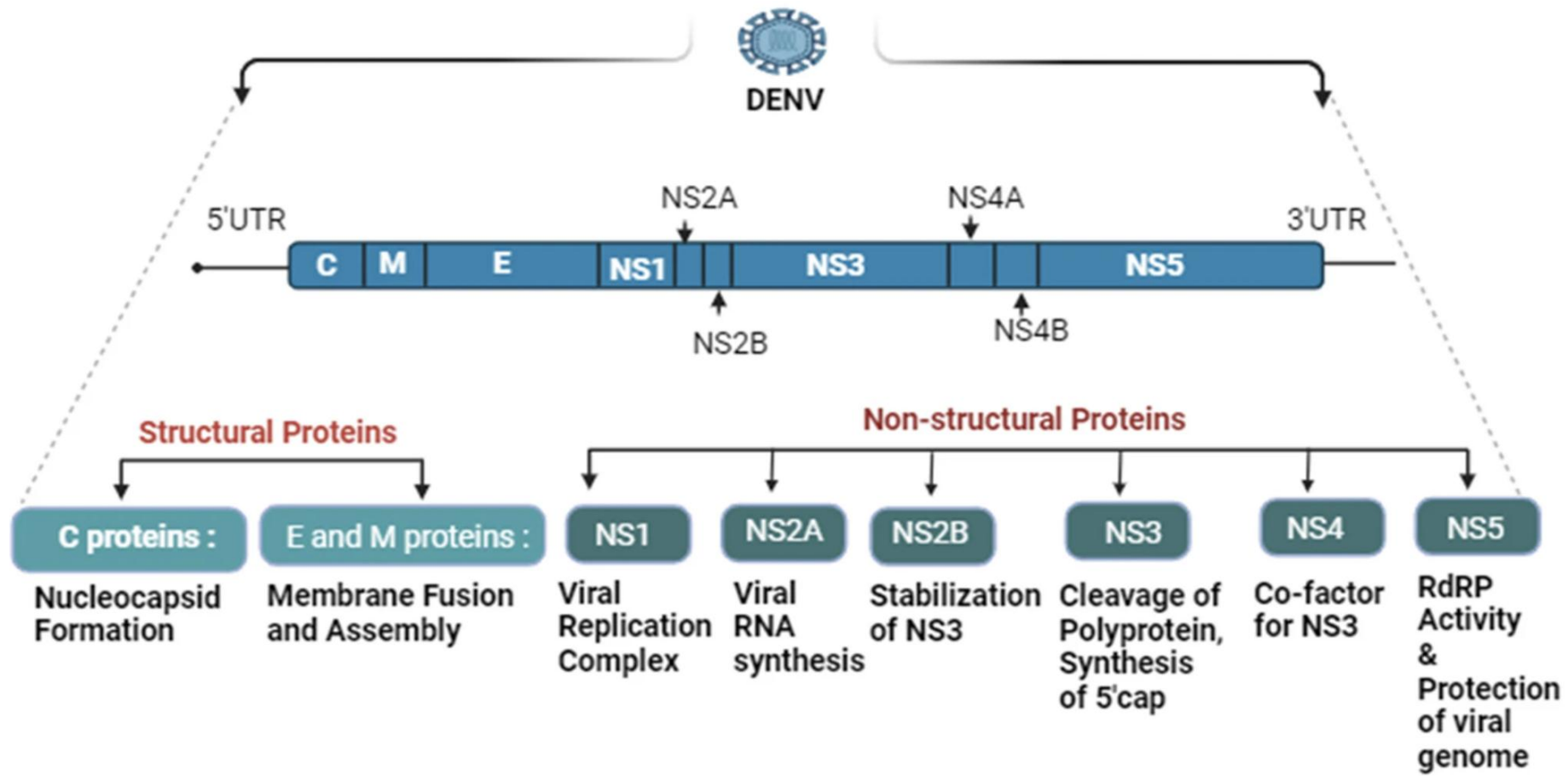
Tổng quan

- Miễn dịch của kí chủ quan trọng nhất:
 - Khi không có yếu tố này, bệnh nặng hơn
 - Giai đoạn virus giảm tải lượng, bệnh nặng hơn
 - Vai trò của sự tăng cường phụ thuộc kháng thể (ADE)
 - Phức hợp kháng thể- virus được thực bào và tăng số lượng

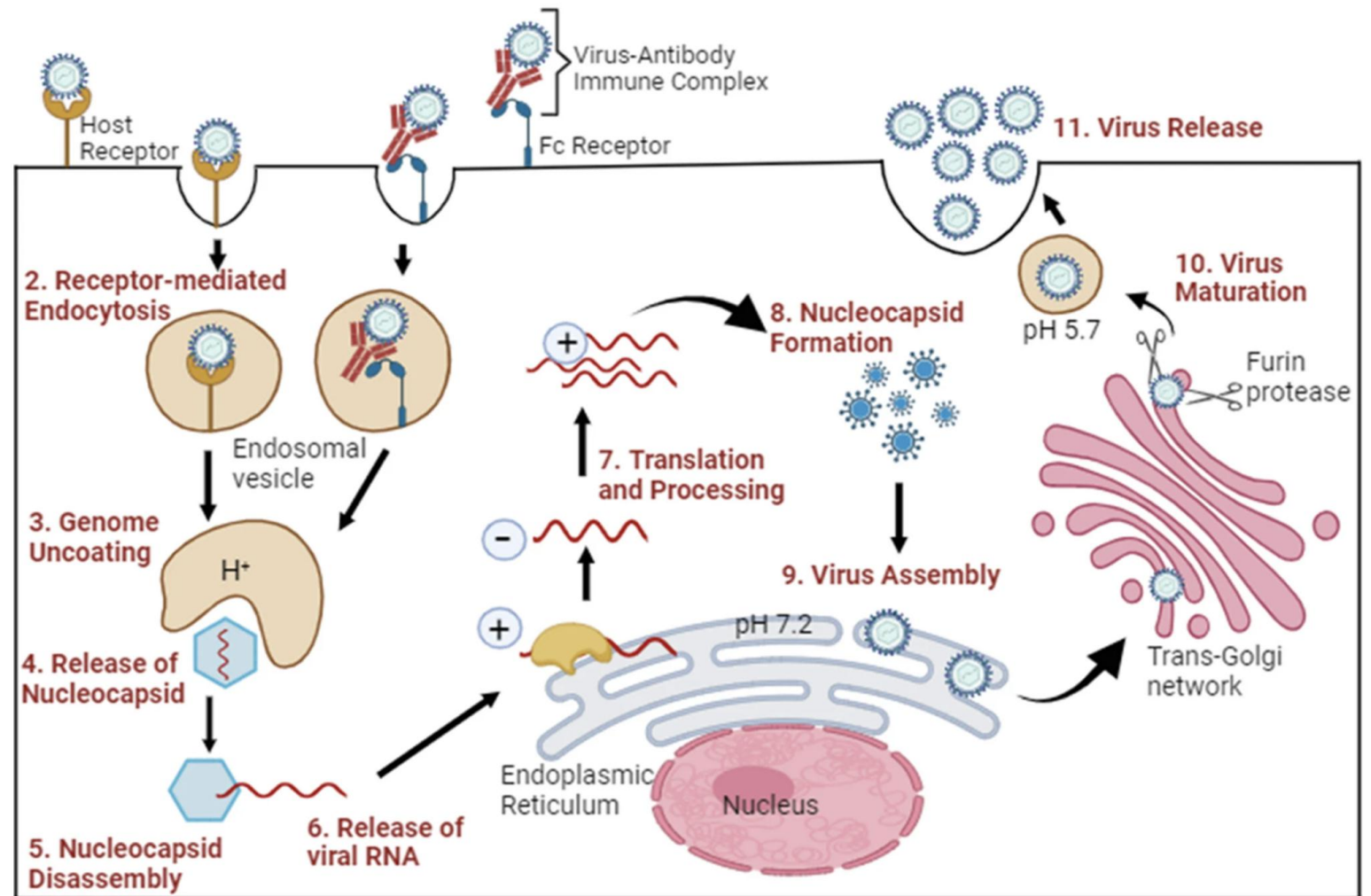
Vòng đời của virus Dengue ở người và muỗi



Cấu trúc virus Dengue



Chu trình phát triển của virus Dengue trong tế bào người



Các serotype: DENV 1-4

Kháng nguyên bề mặt

Khác nhau về gen: 30-40% gen

Biểu hiện LS khác nhau:

- DENV 2 và 3: mức độ nặng, đặc biệt thứ nhiễm
- DENV 1 và 4: nhẹ hơn

Miễn dịch trong sốt xuất huyết dengue

Miễn dịch trong Sốt xuất huyết dengue nặng

Miễn dịch tế bào

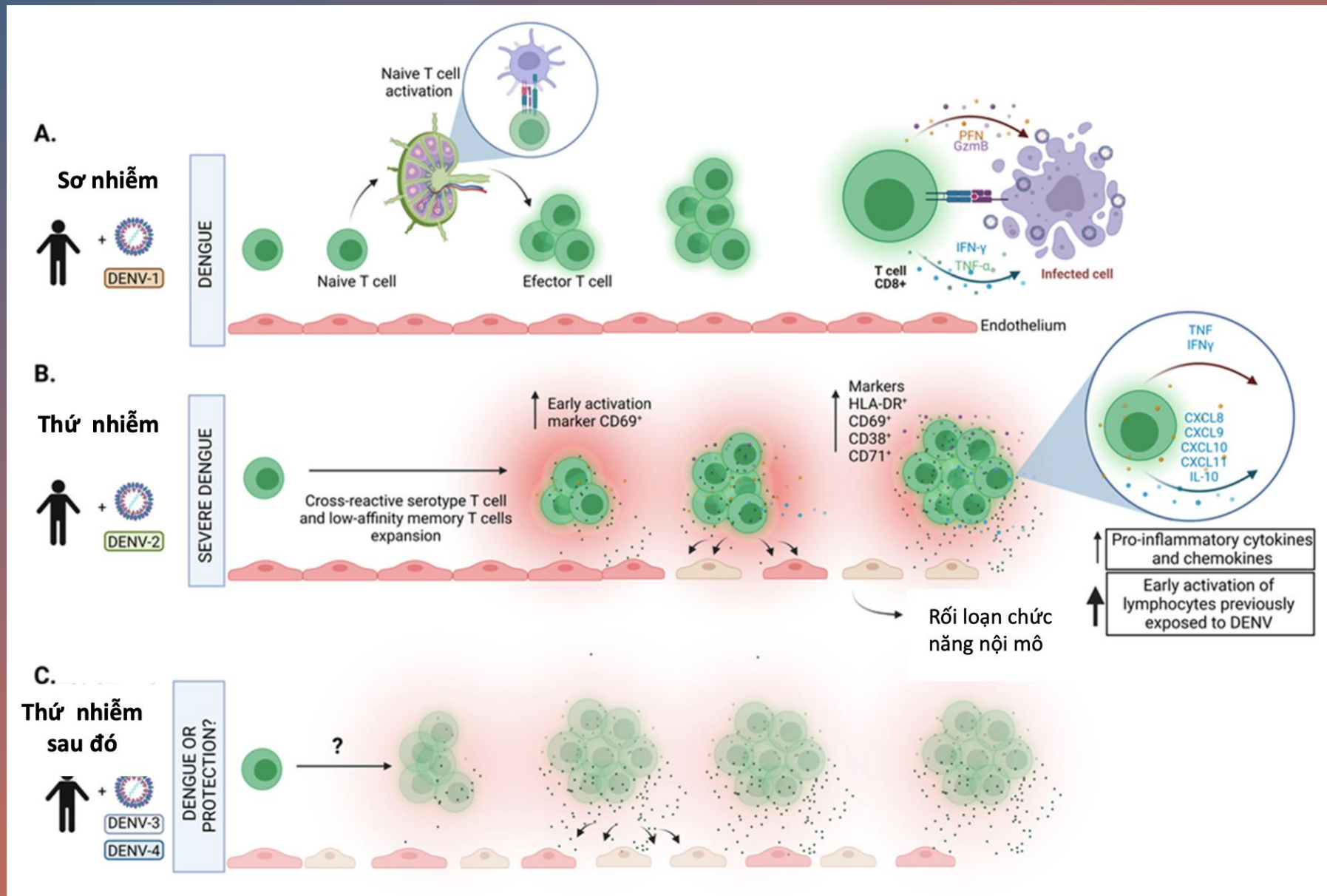
Miễn dịch dịch thể

Exosome

Serotype Dengue

Miễn dịch tế bào

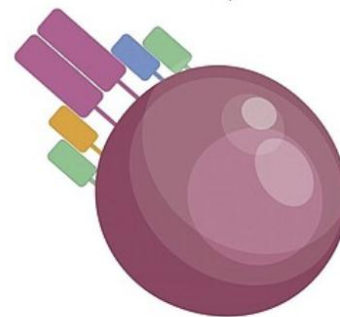
Phản ứng miễn dịch tế bào T



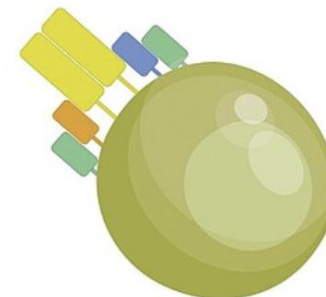
Vai trò của tế bào T

- Sơ nhiễm : T CD8⁺ nguyên thủy thành dạng hiệu quả và nhớ (tế bào T CD8⁺ effector) với DENV:
 - ly giải trực tiếp TB nhiễm virus
 - sản xuất cytokine
 - Tạo miễn dịch bảo vệ hiệu quả và lâu dài
- Thứ nhiễm:
 - cùng serotype: tạo phản ứng miễn dịch tăng cường và hiệu quả
 - Khác serotype: tạo miễn dịch chéo, không hiệu quả, không tính bảo vệ → tăng sx cytokine viêm → rối loạn chức năng TB nội mô → tăng tính thấm thành mạch

Miễn dịch tế bào T



CD8 T Cell



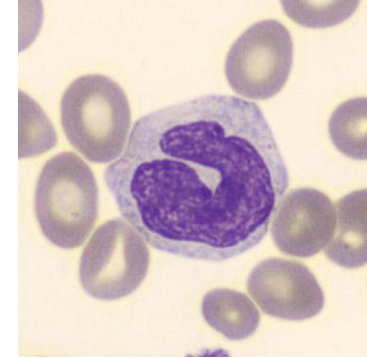
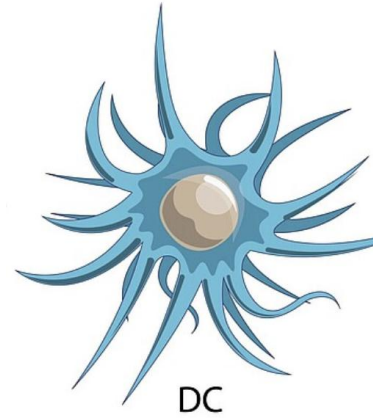
CD4 T Cell

- T CD8⁺
 - Bệnh nhẹ : tính gây độc tế bào có vai trò vượt trội
 - Bệnh nặng: tiết nhiều cytokine viêm (IFN- γ , TNF- α) có vai trò vượt trội
- T CD4⁺ cũng có biệt hóa và vai trò tương tự T CD8⁺

Miễn dịch tế bào T

- DENV xâm nhập và sao chép trong T CD4⁺ và TCD8⁺ thông qua heparan sulfate :
 - không gây chết theo chương trình → không thải virus → tạo cơ chế trốn thoát virus → gây bệnh nặng
-

Tế bào khác



- DENV xâm nhập vào nhiều TB khác thúc đẩy chết theo chương trình
 - Monocyte, TB tua : ảnh hưởng p/ứ miễn dịch với nhiễm trùng
 - Tế bào gan, nội mô gây tổn thương gây chảy máu
 - Bạch cầu và tế bào nội mô vi mạch ở phổi và mô ở ruột gây thoát dịch
 - Kích thích các TB miễn dịch sản xuất các cytokine tiền viêm, viêm và kháng virus

Miễn dịch dịch thể



Miễn dịch dịch thể

- Kháng thể chuyên biệt với DENV
 - Sự tăng cường phụ thuộc kháng thể
 - Bão cytokine
-



Miễn dịch dịch thể

- Kháng thể chuyên biệt DENV: ngăn chặn nhiễm trùng thông qua
 - Ngăn cản virus gắn thụ thể TB
 - Ưc chế hòa màng sau khi gắn
 - Protein E (vỏ) là đích chính của kháng thể chuyên biệt trung hòa virus
-

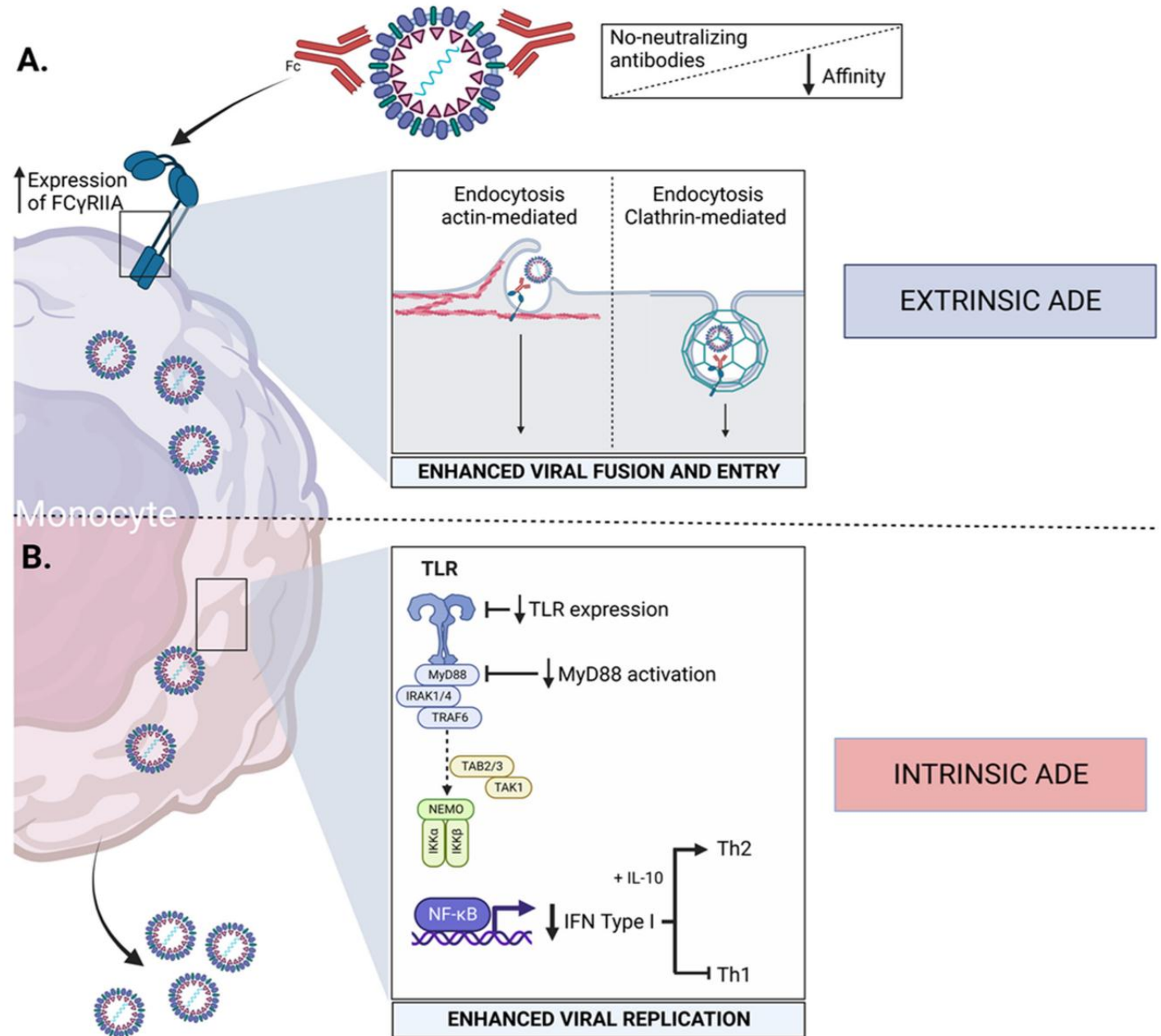
Miễn dịch dịch thể

- Hiện tượng tăng cường phụ thuộc kháng thể (Antibody-Dependent Enhancement - ADE) trong sốt xuất huyết dengue là khi kháng thể được tạo ra từ lần nhiễm virus Dengue trước đó, thay vì trung hòa virus, lại liên kết với chúng và **"làm tăng"** khả năng virus xâm nhập vào tế bào miễn dịch, gây ra phản ứng viêm nặng hơn và dẫn đến bệnh cảnh sốt xuất huyết nặng hơn hoặc sốc

Miễn dịch dịch thể

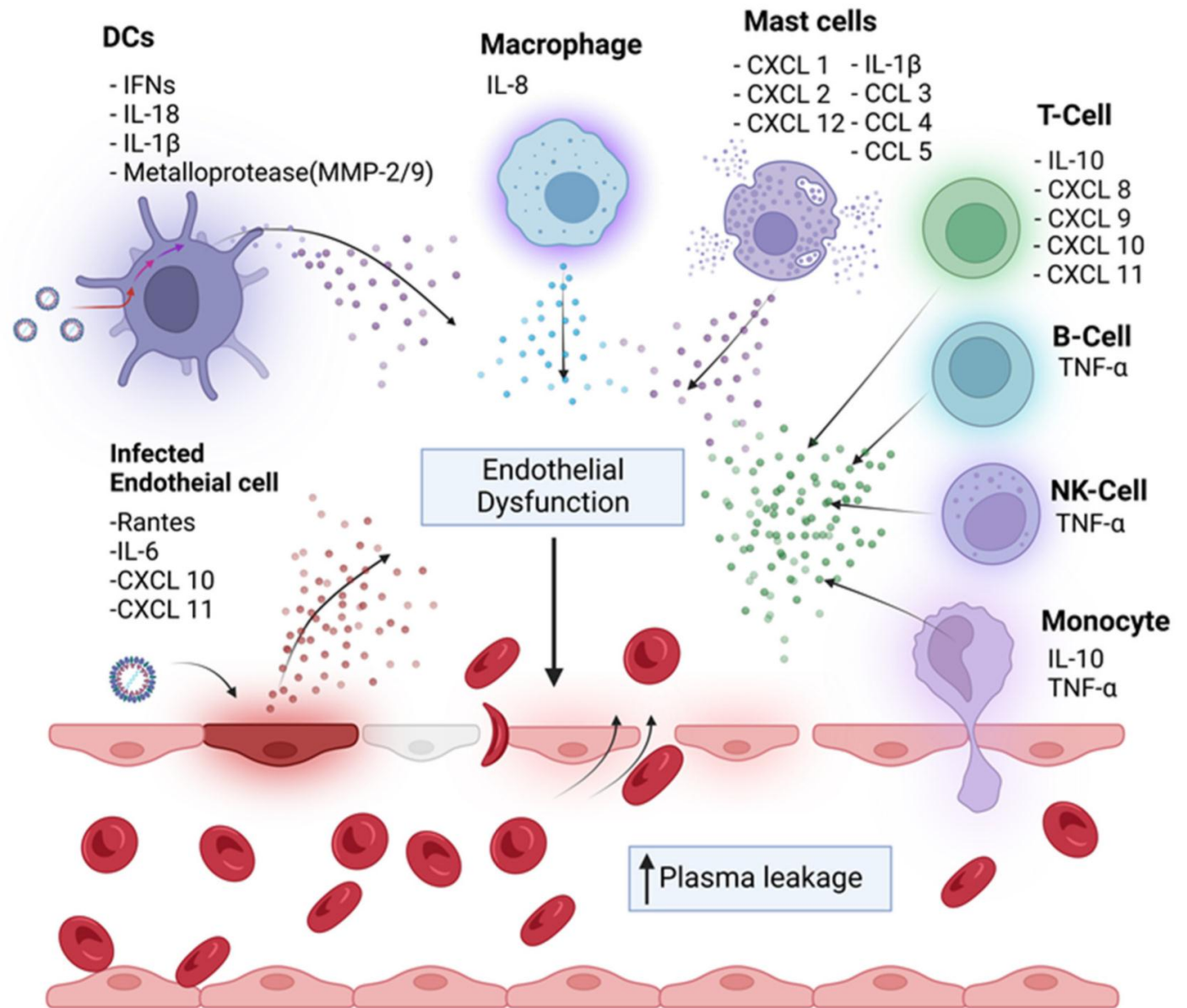
- ADE nội sinh và ngoại sinh
 - Nội sinh : ức chế sx IFN type 1, hoạt hóa IL 10, kích thích đáp ứng miễn dịch Th2
 - Ngoại sinh: Phức hợp KT-DENV gắn thụ thể Fcγ trên màng monocyte → xâm nhập và tăng sinh → gây bệnh nặng
-

ADE trong SXH dengue



Bãø cytokine

Bão cytokine trong SXH Dengue nặng



Bão cytokine trong SXHD nặng

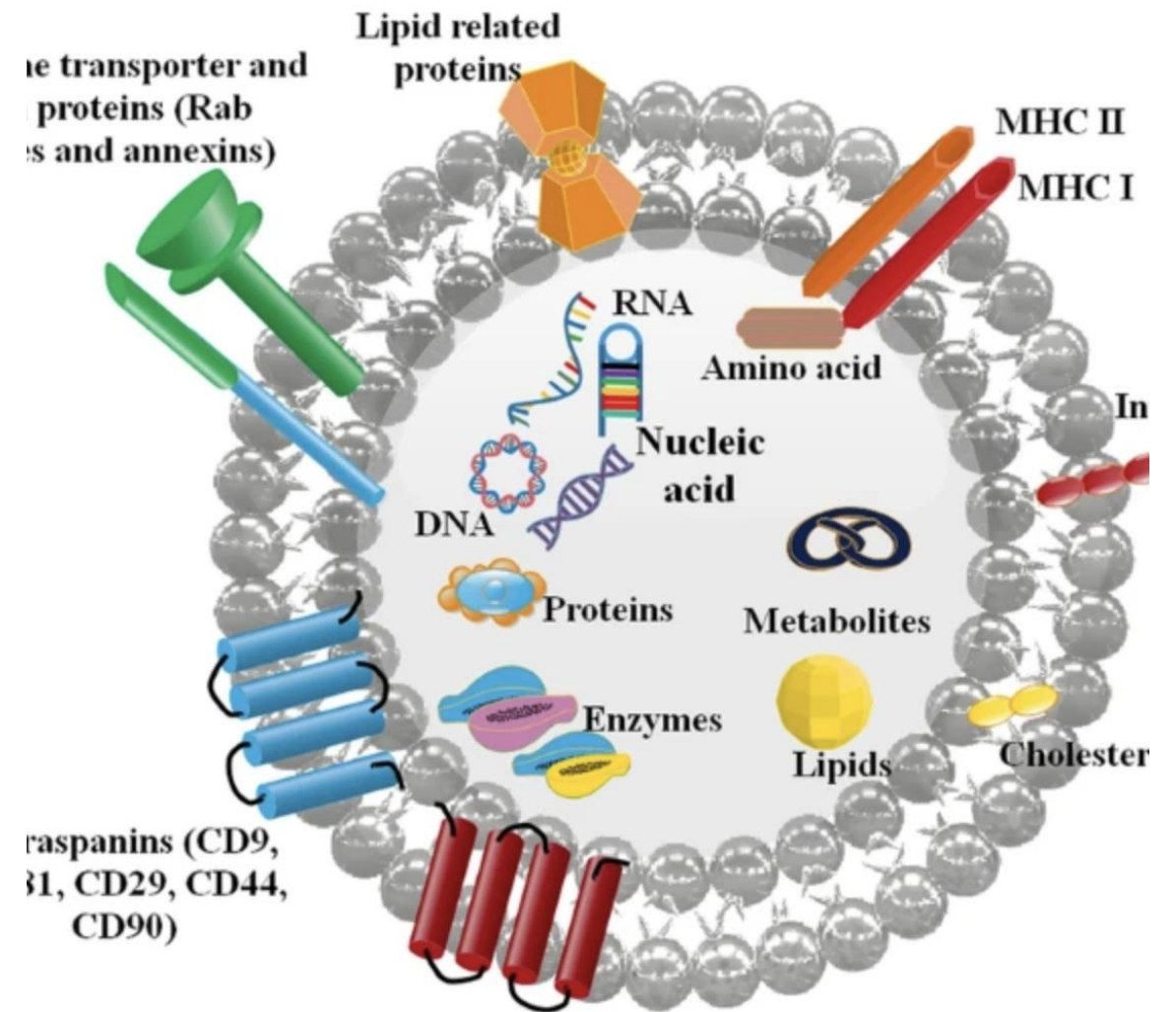
Rất nhiều cytokine tiền viêm, điều hòa miễn dịch và kháng viêm

- TNF α :
 - Tăng tính thấm lớp thành mạch
 - Chết TB
 - Ảnh hưởng con đường đông máu
 - MMP 2 và 9: Tăng tính thấm lớp nội mô
 - IL 6, CXCL 10, CXCL 11 và RANTES, IL 2, IFN- γ : tổn thương thành mạch, gây thoát huyết tương
-

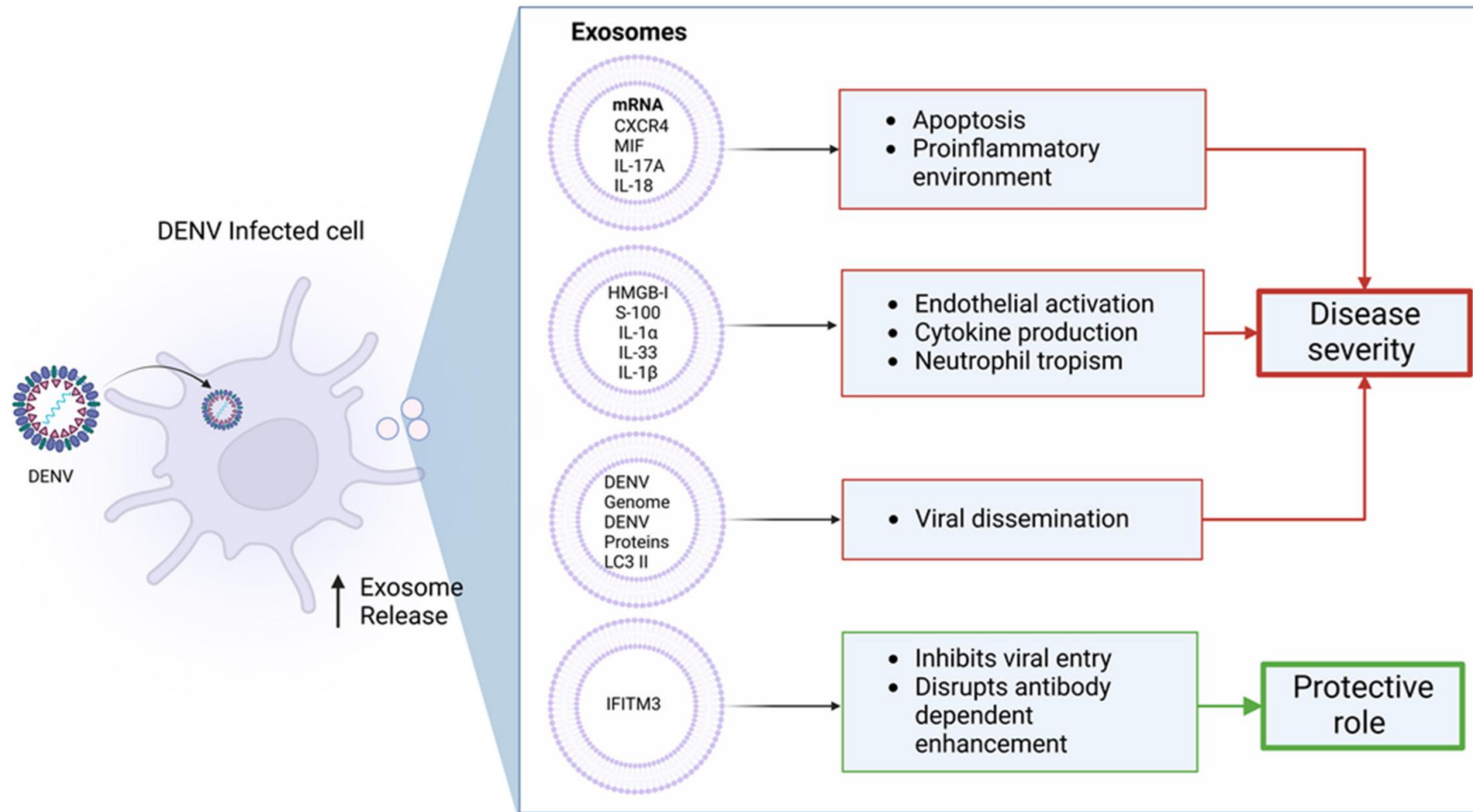
Exosome

Exosome

- Là bóng nước nhỏ được tiết ra từ nhiều loại tế bào vào khoang ngoại bào
- Được tiết ra từ các TB nhiễm DENV giúp lây virus cho các TB khác
- Mang toàn bộ gen của DENV cùng với một số protein khác
- Lan truyền những thành phần của DENV sang các TB khỏe mạnh
- Giải phóng LC3 II giúp DENV tránh bị trung hòa bởi KT, tăng cường sao chép



Vai trò của exosome trong SXHD



Vai trò của exosome trong miễn dịch bệnh

- Vai trò bất lợi, gây bệnh nặng
 - kích hoạt môi trường viêm
 - Sản xuất cytokine, kích hoạt tb nội mô
 - Lây lan virus
- Vai trò có lợi: bảo vệ
 - Ưc chế xâm nhập của virus
 - Ngăn cản hiện tượng ADE

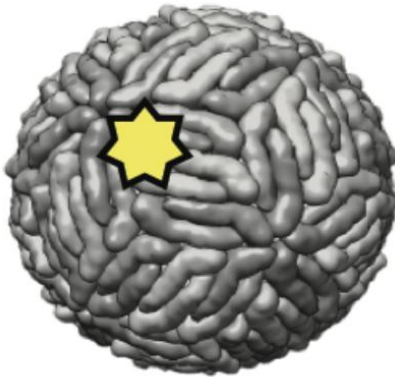
Trốn thoát miễn dịch

Cơ chế trốn thoát miễn dịch gây bệnh nặng

- INF type 1 trong miễn dịch bẩm sinh: đóng vai trò chính, ban đầu
- DENV ức chế sản xuất IFN type 1
- Ngoài ra kiểm soát nhiễm trùng:
 - Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), gồm các TLR 3/7/9 trên các APC
 - Thụ thể khác → kích hoạt nhiều con đường → sx cytokine
- DENV NS4A: ảnh hưởng sx IFN type 1
- Cấu trúc DENV bảo tồn

Serotype Dengue

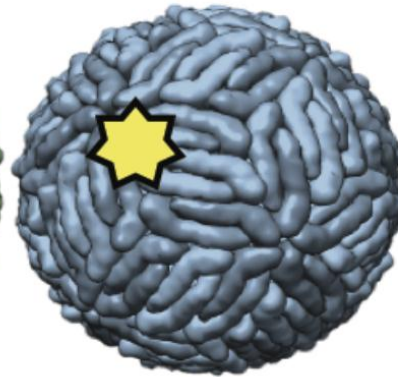
DENV1



DENV2



DENV3



DENV4



Serotype: vai trò trong bệnh nặng

Nhiều yếu tố góp phần gây bệnh nặng

- Bản thân kí chủ: gen
- Virus Dengue: một số serotype, cấu trúc...
- Phản ứng miễn dịch với các virus Dengue trước đó

Serotype: vai trò trong bệnh nặng

Serotype có khả năng sao chép cao hơn → kích thích sản xuất kháng thể cao hơn → tăng độ nặng của bệnh



DENV 2: tỉ lệ bệnh nặng nhiều hơn



Nguyên nhân DENV 2 nặng hơn:

Kích thích sx Nitric Oxy → gây độc và gây viêm → gây chết theo chương trình TB kí chủ

Khả năng sao chép cao hơn → tải lượng virus cao hơn

Take home messages

- MD tế bào T tăng cường, bảo vệ và lâu dài sau nhiễm cùng serotype
- Ngược lại, MD tế bào chéo ko bảo vệ, gây bệnh cảnh nặng khi nhiễm khác serotype
- Sự tăng cường phụ thuộc kháng thể ADE góp phần quan trọng trong SXH Dengue nặng
- Exosome có vai trò kép





Thank You
for your attention