

associated encephalopathy in two Chinese boys: a genetically determined risk factor of thermolabile carnitine palmitoyltransferase II variants. *Journal of Human Genetics*, 56, 617-621.

7. **Marsden, D. B. (2021).** Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical

outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genetics in Medicine*, 23, 816–829.

8. **Merritt, J. L. (2018).** Fatty acid oxidation disorders. *Annals of translational medicine*, 24(6), 473.

KHÁNG THỂ KHÁNG BÀO TƯƠNG BẠCH CẦU ĐA NHÂN TRUNG TÍNH TRONG BỆNH LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG

Đỗ Thị Tùng Lâm*, Phạm Thị Vân Anh*, Nguyễn Văn Đoàn*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm khảo sát vai trò của các kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 115 bệnh nhân được chẩn đoán lupus ban đỏ hệ thống theo tiêu chuẩn SLICC 2012 điều trị tại Trung Tâm Dị Ứng Miễn Dịch Lâm Sàng Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2020 đến tháng 9/2021. **Kết quả:** Tỷ lệ ANCA, MPO – ANCA, PR3-ANCA dương tính lần lượt **33%, 3,5%, 32,2%**. PR3-ANCA dương tính liên qua tới nhóm bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 2 năm ($p=0,05$). Biểu hiện lâm sàng thường gặp trong nhóm bệnh nhân SLE với ANCA, c-ANCA dương tính là đau khớp (57,9% và 56,8%), ban cánh bướm (26,3% và 24,3%), viêm phổi kẽ (26,3% và 24,3%), tràn dịch đa màng (34,2% và 35,1%) loét da, đầu chi (18,4% và 18,9%), Raynaud (16,2% và 16,7%) giảm C3 (97,4% và 97,3%), giảm C4 (84,2% và 83,8%) và 100% bệnh nhân SLE có ANCA, c – ANCA dương tính có dsDNA dương tính. ANCA dương tính ở bệnh nhân SLE liên quan tới các biểu hiện loét da, đầu chi (OR= 4,121, $p = 0,038$), Raynaud (OR= 7,258, $p = 0,014$), giảm C4 (OR= 4, $p = 0,004$), tăng dsDNA (OR= 1,561, $p = 0,029$), mức độ hoạt động bệnh nặng (OR=2,829, $p=0,017$) **Kết luận:** Ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, ANCA liên quan tới mức độ hoạt động bệnh nặng và tổn thương da, hệ thống Raynaud. Chưa thấy mối liên quan giữa ANCA với tổn thương thận trong SLE.

Từ khóa: SLE, lupus, c-ANCA, p-ANCA, SLEDAI, viêm thận lupus.

SUMMARY

ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODIES IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Objectives: My research aims to examine the role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. **Methods and Methodology:**

*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Tùng Lâm

Email: drtunglam1005@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.9.2021

Ngày phản biện khoa học: 28.10.2021

Ngày duyệt bài: 8.11.2021

This is cross-sectional descriptive study on 115 patients diagnosed with systemic lupus erythematosus according to SLICC 2012 Standard treated at the center of Allergology and Clinical Immunology in Bach Mai hospital from July 2020 to September 2021.

Results: the percentage of antibodies ANCA, MPO – ANCA, PR3-ANCA being positive are 33%,3.5%, 32.2%, respectively. The positive antibody PR3-ANCA is relevant to the patients whose illness time is less than 2 years ($p=0.05$). The common clinical characteristics in the SLE patients with positive ANCA, c-ANCA are arthritis (57.9% and 56.8%), acute skin rash - butterfly rash (26.3% and 24.3%), interstitial lung disease (26.3% and 24.3%), multi membrane effusion (34.2% and 35.1%), ulcers in skin ((18.4% và 18.9%), Raynaud (16.2% và 16.7%), C3 deficiency (97.4% and 97.3%), C4 deficiency (84.2% and 83.8%) and 100% of SLE patients who have positive ANCA, c – ANCA antibodies has positive dsDNA. The positive ANCA antibody in SLE patients relevant to characteristics such as ulcers in skin chi (OR= 4.121, $p = 0.038$), Raynaud (OR= 7.258, $p = 0.014$), C4 deficiency (OR= 4, $p = 0.004$), surplus dsDNA (OR= 1.561, $p = 0.029$), severe disease activity level (OR=2.829, $p=0.017$). **Conclusions:** Patients diagnosed with systemic lupus erythematosus have ANCA antibody which is relevant to severe disease activity level and skin damage, Raynaud. There is no link or correlation between ANCA antibody with kidney damage in SLE.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, ANCA, c-ANCA, SLEDAI, lupus nephritis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống [Systemic lupus erythematosus {SLE}] là bệnh lý tự miễn thường gặp đặc trưng bởi sự hình thành các tự kháng thể dẫn tới tổn thương đa cơ quan trong cơ thể¹, tỷ lệ lưu hành trong khoảng 20–150 bệnh nhân/100.000 dân và tỷ lệ này cao hơn ở nữ khoảng 164 – 406 bệnh nhân/100.000 dân, tỷ lệ mắc bệnh đã tăng gần 3 lần so với 40 năm trước². Đây là một bệnh lý mạn tính xen kẽ giữa những giai đoạn bệnh ổn định với các giai đoạn đợt cấp tiến triển gây nặng lên ở bất kỳ cơ quan nào với bệnh cảnh lâm sàng đa dạng và thay đổi³.

P-ANCA và C-ANCA là 2 kháng thể có thể gặp

ở 15 – 20% bệnh nhân SLE, P-ANCA có tỷ lệ lưu hành cao hơn C- ANCA⁴. Trong nghiên cứu của Fang Su và cộng sự và một nghiên cứu trên 566 bệnh nhân mắc SLE ở Châu Âu đã chỉ ra rằng ở những bệnh nhân SLE, ANCA dương tính thì tổn thương da (loét, hoại tử ban dạng nốt...), hiện tượng Raynaud, tổn thương thận, viêm phổi kẽ và nồng độ C3, C4 huyết thanh giảm và mức độ hoạt động mạnh cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân SLE có ANCA âm tính⁵⁻⁷.

Ở Việt Nam, hiện nay chưa có nghiên cứu đánh giá vai trò của kháng thể ANCA trong bệnh Lupus ban đỏ hệ thống. Vì lý do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: "Đánh giá đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân Lupus ban đỏ hệ thống có kháng thể ANCA dương tính".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 115 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Dị ứng – Miễn dịch Lâm sàng, bệnh viện Bạch Mai từ tháng 7/2020 đến tháng 9/2021. Tiêu chuẩn lựa chọn của chúng tôi là các bệnh nhân được chẩn đoán SLE theo tiêu chuẩn SLICC 2012.

Tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu bao gồm: bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu, bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng overlap, mô liên kết hỗn hợp, SLE liên quan tới 1 số loại thuốc, bệnh nhân mắc viêm gan B, C, HIV và mắc bệnh lí ác tính đi kèm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, mẫu ước lượng theo tỉ lệ

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \cdot p(1-p)}{\Delta^2}$$

Phương pháp thu thập số liệu: Bệnh nhân được hỏi bệnh, khám bệnh theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng trong đó có kháng thể ANCA

2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Các số liệu thu thập được nhập, quản lý và xử lý số bằng phần mềm SPSS phiên bản 20.0. Sử dụng các thuật toán tính tỷ lệ phần trăm, tính giá trị trung bình, kiểm định "Khi bình phương(χ^2)", T – test, Fisher – Exact test.

2.4. Đạo đức nghiên cứu trong y học: Đề cương nghiên cứu được thông qua Hội đồng khoa học trước khi triển khai. Đối tượng được thông báo rõ mục đích nghiên cứu, giải thích rõ về việc tham gia trên tinh thần tự nguyện. Chỉ những bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu mới được đưa vào nghiên cứu. Các đối tượng tham gia có quyền rút lui tại bất cứ thời điểm

nào và từ chối trả lời bất cứ câu hỏi nào của nghiên cứu mà không bị phân biệt đối xử.

Các thông tin cá nhân thu thập được mã hoá khi nhập vào máy tính và được giữ bí mật, chỉ nhóm nghiên cứu được tiếp cận với các thông tin và số liệu của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu chỉ được sử dụng cho mục đích khoa học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

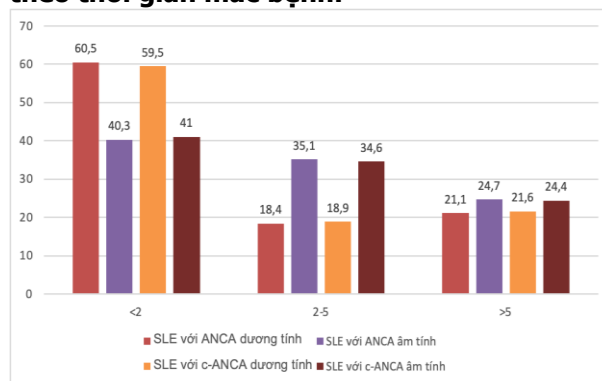
3.1. Tỷ lệ kháng thể ANCA trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống

Bảng 3.1. Tỷ lệ kháng thể ANCA trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống

	SLE với ANCA(+)		SLE với c-ANCA(+)	
	Dương tính	Âm tính	Dương tính	Âm tính
Nam	6/12 50%	6/12 50%	6/12 50%	6/12 50%
Nữ	32/103 31,1%	71/103 68,9%	31/103 30,1%	72/103 69,9%
p	0,187		0,162	

Nhận xét: Nghiên cứu có 103 bệnh nhân nữ và 12 bệnh nhân nam. Tỷ lệ nam và nữ trong nghiên cứu là 9:1 khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.000$ theo kiểm định χ^2 . Trong nhóm nghiên cứu ANCA, c – ANCA, p – ANCA dương tính lần lượt chiếm 33%, 32,2%, 3,5%. Tỷ lệ dương tính của ANCA, c- ANCA giữa nam và nữ khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,207$ và $0,196 (>0.05)$ với độ tin cậy 95%.

3.2. Tỷ lệ kháng thể ANCA dương tính theo thời gian mắc bệnh.



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có kháng thể ANCA và c- ANCA dương tính nhiều nhất có thời gian mắc bệnh < 2 năm lần lượt với tỉ lệ 60.5% và 59,5%.

Trong nghiên cứu này khác biệt về thời gian mắc bệnh của hai nhóm bệnh nhân có kháng thể c- ANCA dương tính và âm tính có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95% ($p=0,05$)

3.3. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân SLE có kháng thể ANCA dương tính.

Bảng 3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

	SLE ANCA (+) %	SLE ANCA (-) %	OR	p	SLE c-ANCA (+) %	SLE c-ANCA (-) %	OR	p
Đau khớp	57,9	59,6	1,34	0,464	56,8	51,3	1,247	0,583
Ban cánh bướm	26,3	28,6	0,893	0,8	24,3	29,5	0,769	0,564
Loét da, đầu chi	18,4	5,2	4,121	0,038	18,9	5,1	4,317	0,036
Raynaud	16,2	2,6	7,258	0,014	16,7	2,6	7,508	0,012
Viêm phổi kẽ	26,3	13	2,393	0,076	24,3	14,1	1,958	0,177
Tràn dịch đa màng	34,2	33,8	1,02	0,962	35,1	33,3	1,083	0,849
Bổ thể C3 giảm	97,4	92,2	3,127	0,422	97,3	92,3	3	0,426
Bổ thể C4 giảm	84,2	57,1	4	0,004	83,8	57,7	3,789	0,006
dsDNA (+)	100%	86,8%	1,561	0,029	100%	87%	1,537	0,029

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng thường gặp trong nhóm bệnh nhân SLE có kháng thể ANCA và c - ANCA dương tính là đau khớp (57,9% và 56,8%), ban cánh bướm (26,3% và 24,3%), viêm phổi kẽ (26,3% và 24,3%), tràn dịch đa màng (34,2% và 35,1 %) loét da, đầu chi (18,4% và 18,9%), Raynaud (16,2% và 16,7%) giảm C3 (97,4% và 97,3%),

giảm C4 (84,2% và 83,8%) và 100% bệnh nhân SLE có kháng thể ANCA, c - ANCA dương tính giảm tăng dsDNA

Trong nhóm nghiên cứu, kháng thể ANCA dương tính ở bệnh nhân SLE liên quan tới các biểu hiện loét da, đầu chi (OR= 4,121, p = 0,038), Raynaud (OR= 7,258, p = 0,014), giảm C4 (OR= 4, p = 0,004), tăng dsDNA (OR= 1,561, p = 0,029)

3.4. Tổn thương thận và mức độ hoạt động bệnh.

Bảng 3.4. Đặc điểm tổn thương thận và mức độ hoạt động bệnh.

Đặc điểm	SLE ANCA (+) %	SLE ANCA (-) %	OR	p	SLE c-ANCA (+) %	SLE c-ANCA (-) %	OR	p
eGFR III; IV; V	47,8	47,7	1,004	0,994	45,5	48,9	0,871	0,792
Protein \geq 3g/24h	13,2	26	0,432	0,117	10,8	26,9	0,329	0,0503
SLEDAI \geq 12	76,3	53,2	2,829	0,017	75,7%	53,8%	2,667	0,04
LN với ANCA								
Protein mức viêm cầu thận	78,3	54,5	0,333	0,057	81,8	53,3	0,254	0,024
Protein mức hội chứng thận hư	21,7	45,5			18,2	46,7		

Nhận xét: Trong nhóm nghiên cứu, tỉ lệ bệnh nhân SLE với kháng thể ANCA và c - ANCA dương tính có mức lọc cầu thận (eGFR) ở giai đoạn III, IV, V là 47,8% và 45,5%, protein niệu \geq 3g/24h (13,2% và 26,9%), SLEDAI \geq 12 (76,3% và 75,7%). Tỉ lệ trong nhóm bệnh nhân có SLEDAI \geq 12 khác biệt có ý nghĩa thống kê với OR=2,829, p = 0,017.

Trong nhóm bệnh nhân viêm thận lupus, kháng thể c - ANCA dương tính ở bệnh nhân viêm thận lupus liên quan tới biểu hiện tăng protein niệu mức hội chứng thận hư (OR = 0,254, p = 0,024)

bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. Nghiên cứu có 89,6% bệnh nhân là nữ, 10,4% là nam với tỉ lệ 9:1. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Hữu Trường⁸. Nguyên nhân của sự khác biệt về giới tính do vai trò của nội tiết đặc biệt hormone nữ trong sinh bệnh học của lupus ban đỏ hệ thống.

Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 115 bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống trong đó 38 bệnh nhân có kháng thể ANCA dương tính >18 IU/ml chiếm 33%, 37 bệnh nhân có kháng thể c - ANCA dương tính (chiếm 32,2%) và 4 bệnh nhân có p - ANCA dương tính (chiếm 3,5%). Kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ dương tính ANCA giữa 2 giới nam và nữ

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỉ lệ kháng thể ANCA dương tính ở

($p = 0,207$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của I. Manolova và cộng sự trên 55 bệnh nhân SLE: ANCA dương tính 41.8% trong đó MPO – ANCA chiếm 12,7% và PR3-ANCA chiếm 23,6%⁹. Nghiên cứu của Fang Su và cộng sự trên 107 bệnh nhân mới phát hiện SLE: 42% bệnh nhân có ANCA dương tính trong đó 88,9% là MPO – ANCA⁶. Điều này được giải thích do chúng tôi làm trên đối tượng được chẩn đoán SLE ở bất cứ khoảng thời gian mắc bệnh nào và các bệnh nhân đã được điều trị thuốc corticoids, hoặc ức chế miễn dịch.

4.2. Kháng thể ANCA dương tính và một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân SLE. Kết quả nghiên cứu cho thấy ở các bệnh nhân SLE có ANCA và c – ANCA dương tính các triệu chứng lâm sàng thường gặp đau khớp (57,9% và 56,8%), ban cánh bướm (26,3% và 24,3%), viêm phổi kẽ (26,3% và 24,3%), tràn dịch đa màng (34,2% và 35,1%) loét da, đầu chi (18,4% và 18,9%)... Kết quả cho thấy có sự liên quan giữa ANCA và c – ANCA với tổn thương loét da, loét đầu chi ($p = 0,038$) Raynaud ($p = 0,014$), giảm C4 ($p = 0,004$), tăng dsDNA ($p = 0,029$). Kết quả của chúng tôi dường như tương tự với nghiên cứu Fang Su và cộng sự cho thấy tỉ lệ hiện tượng Raynaud, giảm C3, C4 cao hơn ở nhóm bệnh nhân SLE có kháng thể ANCA dương tính, và không thấy sự khác biệt giữa tổn thương da, đau khớp⁶.

4.3. Tổn thương thận và mức độ hoạt động bệnh ở bệnh nhân SLE với kháng thể ANCA dương tính. Nghiên cứu của chúng tôi phân lớn bệnh nhân SLE với kháng thể ANCA dương tính có eGFR <60 ml/phút/1,73m² chiếm 47,8% và có mức độ hoạt động bệnh nặng chiếm 76,3%. Nhưng không thấy sự liên quan giữa tổn thương thận và kháng thể ANCA ở bệnh nhân SLE. Theo nghiên cứu của Fang Su và cộng sự, bệnh nhân SLE có kháng thể ANCA dương tính có tỷ lệ tổn thương thận cao gấp 6,31 lần bệnh nhân SLE với ANCA âm tính ($p < 0,05$)⁶. Có sự khác biệt về liên quan kháng thể ANCA và tổn thương thận do nghiên cứu của chúng tôi hầu hết các bệnh nhân đều được điều trị kháng thể ANCA dương tính là yếu tố tiên lượng mức độ hoạt động bệnh nặng ở bệnh nhân SLE.

Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng trong nhóm bệnh nhân viêm thận Lupus, bệnh nhân SLE với kháng thể ANCA âm tính (OR = 0,254, P =

0,024), nhưng không có sự liên quan giữa kháng thể ANCA với mức lọc cầu thận. Nghiên cứu Cui Li và cộng sự (2017), eGFR <60 ml/phút/1,73m³ ở nhóm bệnh nhân LN với ANCA dương tính (chiếm 42,86%) cao hơn nhóm bệnh nhân LN với ANCA âm tính (chiếm 22,2%) ($p = 0,001$). Do hạn chế về số lượng bệnh nhân nên chúng tôi chưa thấy được mối liên quan giữa kháng thể ANCA với mức lọc cầu thận.

V. KẾT LUẬN

Ở bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống, kháng thể ANCA liên quan tới mức độ hoạt động bệnh nặng và tổn thương da, Raynaud. Chưa thấy mối liên quan giữa kháng thể ANCA với tổn thương thận trong SLE.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Daniel J, Hahn B. Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes. 2019
2. Jakes RW, Bae S-C, Louthrenoo W, Mok C-C, Navarra SV, Kwon N. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: Prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(2):159-168. doi:10.1002/acr.20683
3. Kotzin BL. Systemic Lupus Erythematosus. *Cell.* 1996;85(3):303-306. doi:10.1016/S0092-8674(00)81108-3
4. Pautner R, Urowitz M, Gladman D, Gough J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994;21(9):1670-1673.
5. Galeazzi M, Morozzi G, Sebastiani GD, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in 566 European patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, clinical associations and correlation with other autoantibodies. European Concerted Action on the Immunogenetics of SLE. *Clin Exp Rheumatol.* 1998;16(5):541-546.
6. Su F, Xiao W, Yang P, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in new-onset systemic lupus erythematosus. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017;92(4):466-469. doi:10.1590/abd1806-4841.20175476
7. Wang S, Shang J, Xiao J, Zhao Z. Clinicopathologic characteristics and outcomes of lupus nephritis with positive antineutrophil cytoplasmic antibody. *Ren Fail.* 2020;42(1):244-254. doi:10.1080/0886022X.2020.1735416
8. Nguyễn Hữu Trường. Nghiên cứu mối tương quan giữa mức độ hoạt động bệnh với một số tự kháng thể trong lupus ban đỏ hệ thống. Luận Văn Tiến Sĩ Học. 2017: Trường Đại học Y Hà Nội.
9. I. M, M. D, K. H. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: prevalence, antigen specificity, and clinical associations. *Rheumatology International.* 2001;20(5):197-204. doi:10.1007/s002960100108