

KHẢO SÁT TỈ LỆ KHÁNG NGUYÊN HLA-B27 Ở BỆNH NHÂN VIÊM CỘT SỐNG DÍNH KHỚP

Đỗ Khánh Vy¹, Hoàng Ngọc Bảo Mi¹,
Dương Thị Thanh Hương¹, Mai Thị Bích Chi¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm cột sống dính khớp là bệnh điển hình của nhóm bệnh lý viêm khớp – cột sống, đặc trưng bởi viêm cột sống, viêm các khớp lớn ngoại vi, chẩn đoán bằng biểu hiện viêm khớp cùng chậu trên chẩn đoán hình ảnh. Nguyên nhân gây bệnh chưa thực sự rõ ràng, sự hiện diện của alen kháng nguyên bạch cầu người B27 (HLA-B27) có ở 90% số bệnh nhân, nhưng cũng có ở 10% số dân số nói chung.

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ dương tính với yếu tố kháng nguyên hoà hợp mô HLA-B27 ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp và mối liên quan với các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng

Đối tượng-Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, 125 bệnh nhân được chẩn đoán viêm cột sống dính khớp đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM trong thời gian từ 01/2022 đến 06/2023

Kết quả: Phân tích 125 bệnh nhân VCSDK, tuổi trung bình là $30,0 \pm 8,6$; tỉ lệ nam nữ 2/1. Tỉ lệ dương tính với kháng nguyên HLA-B27 là 79,2% (99/125). Giữa 2 nhóm HLA-B27 dương tính và âm tính ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trên triệu chứng viêm khớp háng, viêm

điểm bám gân; nồng độ CRP, tốc độ lắng máu ESR 1h với $p < 0,05$

Kết luận: Kháng nguyên hòa hợp mô HLA-B27 là yếu tố di truyền chủ yếu ở bệnh nhân viêm cột sống dính khớp, có mối liên quan giữa sự hiện diện của HLA-B27 với các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng

Từ khóa: viêm cột sống dính khớp, HLA-B27

SUMMARY

SURVEY OF THE HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN HLA-B27 RATE IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

Background: Ankylosing spondylitis (AS) is a typical disease of the group of arthritis-spondyloarthropathies, characterized by spondylitis, inflammation of the large peripheral joints, diagnosed by sacroiliitis on imaging. The cause of the disease is not really clear, the presence of the human leukocyte antigen B27 allele (HLA-B27) is present in 90% of patients, but also in 10% of the general population

Objectives: Survey on the positive rate of human leucocyte antigen HLA-B27 in ankylosing spondylitis patients and its correlations with clinical and subclinical indicators

Methods: A cross-sectional descriptive study, 125 ankylosing spondylitis patients diagnosed and treated at University Medical Centre in Ho Chi Minh City from 01/2022 to 06/2023.

¹Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thị Bích Chi

SĐT: 0913822303

Email: chi.mtb@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 8.7.2023

Người phản biện khoa học: PGS.TS Hoàng Văn Sơn

Ngày duyệt bài: 10.7.2023

Results: Analyzed 125 AS patients, mean age was $30,0 \pm 8,6$; male/female ratio was 2/1. The positive rate for HLA-B27 antigen was 79,2% (99/125). Between the positive and negative HLA-B27 groups, there was a statistically significant difference in the symptoms of hip arthritis, tendonitis; CRP concentration, ESR 1h with $p < 0,05$

Conclusion: Human leukocyte antigen HLA-B27 was the major genetic factor in ankylosing spondylitis patients. There was correlations between the presence of HLA-B27 and clinical and subclinical indicators

Keywords: ankylosing spondylitis, HLA-B27

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cột sống dính khớp (VCSDK) là một bệnh thấp viêm đặc trưng bởi tổn thương khớp cùng chậu, cột sống và các khớp ở chi dưới, thường kèm theo viêm các điểm bám gân. Nguyên nhân gây bệnh đến nay vẫn chưa thực sự rõ ràng, trong đó, có mối liên quan chặt chẽ với yếu tố kháng nguyên hoà hợp mô HLA-B27, gặp trong 90% trường hợp, ngoài ra còn có thể có một số yếu tố gen khác và tác nhân nhiễm khuẩn, yếu tố gia đình chiếm tỷ lệ 10% [1]. Với tỷ lệ mắc bệnh là 0,1 đến 1,4% trên toàn thế giới và nam giới có xu hướng mắc cao gấp 2 đến 4 lần so với nữ [1,3]. Tại Việt Nam, VCSĐK không phải là bệnh quá hiếm gặp, thường khởi phát ở người từ 20 đến 40 tuổi. Nếu không được can thiệp điều trị kịp thời sẽ tiến triển nặng dần, cột sống bị dính khớp dần cứng lại và mất khả năng di động, có thể ảnh hưởng tới chức năng hô hấp hay các vấn đề tim mạch. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã xác nhận mối liên hệ giữa HLA-B27 với VCSĐK, tuy nhiên tỷ lệ phổ biến của gene là khác nhau giữa các chủng tộc [3,6]. Xét nghiệm xác định gene HLA-B27 ở bệnh nhân có triệu

chứng lâm sàng là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng và kịp thời, giúp người bệnh được điều trị sớm, tránh khỏi các biến chứng nguy hiểm. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm khảo sát tỉ lệ dương tính và vai trò của kháng nguyên HLA-B27 trên bệnh nhân VCSĐK

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh lý viêm cột sống dính khớp (theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp của Bộ Y Tế năm 2014), tại khoa Nội Cơ Xương Khớp và phòng khám Nội Cơ Xương Khớp Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM từ tháng 01/2022 đến tháng 06/2023

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Kết hợp triệu chứng lâm sàng, hình ảnh tổn thương xương khớp trên X-Quang, kết quả xét nghiệm HLA-B27

Tiêu chuẩn lâm sàng (ít nhất có một yếu tố):

- Đau thắt lưng 3 tháng trở lên, cải thiện khi luyện tập, không giảm khi nghỉ.
- Hạn chế vận động cột sống thắt lưng cả tư thế cúi và nghiêng.
- Giảm độ giãn lồng ngực (dưới hoặc bằng 2,5 cm).

Tiêu chuẩn X-Quang:

Viêm khớp cùng chậu giai đoạn ≥ 2 , nếu biểu hiện viêm cả hai bên.

Chẩn đoán xác định khi có tiêu chuẩn X-Quang và ít nhất một yếu tố thuộc tiêu chuẩn lâm sàng.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân đang có bệnh nhiễm trùng như nhiễm khuẩn cơ xương khớp, viêm phổi, nhiễm khuẩn tiết niệu,...

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang

Các số liệu thu thập: Hồi cứu dữ liệu bệnh nhân thông qua hệ thống dữ liệu xét nghiệm và hồ sơ bệnh án

Đặc điểm chung: tuổi, giới tính

Đặc điểm lâm sàng triệu chứng viêm điển hình: viêm khớp cùng chậu, viêm khớp háng, viêm khớp gối, viêm điểm bám gân, viêm kết mạc mắt

Cận lâm sàng: tổn thương xương khớp trên X-Quang (khớp cùng chậu, phù tủy xương, hẹp khe khớp, dính khớp, xơ xương),

kết quả HLA-B27, nồng độ CRP, tốc độ máu lắng 1h

Xử lý số liệu: phần mềm SPSS 20.0

Phương pháp xét nghiệm: Bộ xét nghiệm Real-Time PCR Detection Kit phát hiện allele HLA-B27 của nhà cung cấp Genmark Saglik, dựa trên nguyên tắc phản ứng khuếch đại chuỗi gene sử dụng đoạn mồi đặc hiệu, chất nhuộm huỳnh quang phân tích đột biến là Biotium. Bộ kit chuẩn hóa trên dòng máy Cobas

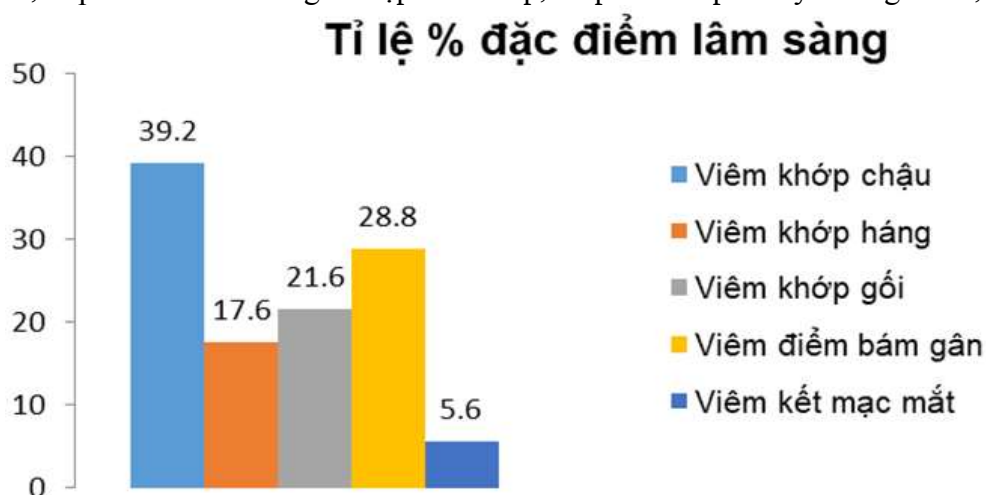
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm (n=125)	n	Tỉ lệ %
Giới nam	81	64,8
Giới nữ	44	35,2
HLA-B27 dương tính	99	79,2
Có tổn thương khớp cùng chậu	49	39,2
Phù tủy xương	7	5,6
Hẹp khe khớp	37	29,6
Dính khớp	36	28,8
Xơ xương	39	31,2

Nhận xét: Có 81 nam và 44 nữ, tỷ lệ nam/nữ là 2/1, độ tuổi trung bình $30,0 \pm 8,6$, cao nhất là 55 tuổi, thấp nhất là 13 tuổi. Đặc điểm tổn thương khớp cùng chậu chiếm tỉ lệ cao nhất với 39,2%, tiếp theo là xơ xương và hẹp khe khớp, thấp nhất là phù tủy xương với 5,6%



Biểu đồ 3.1: Các đặc điểm cận lâm sàng

Nhận xét: Triệu chứng viêm khớp chậu có tỉ lệ cao nhất trong các bệnh nhân VCSDK với 39,2%; tiếp theo là viêm điểm bám gân và viêm khớp gối; thấp nhất là viêm

kết mạc mắt với 5,6%

3.2. Mối liên quan giữa kháng nguyên HLA với đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân VCSDK

Bảng 3.2: Mối liên quan với đặc điểm lâm sàng

	HLA-B27+ n(%)	HLA-B27- n(%)	Tổng chung n(%)	p
Viêm khớp chậu	44 (44,4)	5 (19,2)	49 (39,2)	0,32
Viêm khớp háng	14 (14,1)	8 (30,8)	22 (17,6)	0,02*
Viêm khớp gối	22 (22,1)	5 (19,2)	27 (21,6)	0,42
Viêm điểm bám gân	33 (33,1)	3 (11,5)	36 (28,8)	0,01*
Viêm kết mạc mắt	5 (5,0)	2 (7,7)	7 (5,6)	0,07
Tổng chung n (%)	99 (100)	26 (100)	125 (100)	

*: kiểm định Fisher

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm HLA dương tính và âm tính ở đặc điểm viêm khớp háng và viêm điểm bám gân với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa ở các đặc điểm viêm khớp chậu, viêm khớp gối, viêm kết mạc mắt

Bảng 3.3: Mối liên quan với đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm	HLA-B27 ⁺ (n=99)		HLA-B27 ⁻ (n=26)		p
	n	Trung vị - KTPV hoặc %	n	Trung vị - KTPV hoặc %	
Tổn thương khớp cùng chậu	44	44,4	5	19,2	0,10
Phù tủy xương	5	5,0	2	7,7	0,07
Hẹp khe khớp	29	29,3	8	30,8	0,4
Dính khớp	33	33,3	3	11,5	0,01*
Xơ xương	32	32,3	7	26,9	0,46
ESR (mm/1h)	99	48,5(16,5-89,3)	26	15,0(7,8-37,8)	0,001**
CRP (mg/L)	99	22,5(6,9-42,2)	26	6,9(4,8-11,5)	< 0,001**

p*: kiểm định Fisher; p**: kiểm định t-test

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm HLA dương tính và âm tính ở nhóm bệnh nhân VCSDK có hình ảnh dính khớp trên X-Quang, tốc độ lắng máu 1h, nồng độ CRP với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt có ý nghĩa ở các đặc điểm tổn thương khớp khác với tần suất HLA-B27⁺

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung và tỉ lệ dương tính với HLA-B27

Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $30,0 \pm 8,6$, VCSDK chủ yếu

khởi phát ở độ tuổi 20-40, tỉ lệ nam gấp 2-4 lần so với nữ giới [1]. Các thể viêm khớp điển hình thường ở các khớp gối chi đối xứng hai bên (khớp háng, khớp gối chiếm khoảng 20%) [1]. Kết quả của chúng tôi phù hợp với y văn và tương đồng với các nghiên cứu trong và ngoài nước [2,3,8]. Đặc điểm trên X-Quang chiếm tỉ lệ cao nhất trong khảo sát của chúng tôi là tổn thương khớp cùng chậu với 39,2%; kết quả này tương đồng với Nguyễn Đình Khoa (2017) [2]. Tuy nhiên, có sự khác biệt về tỉ lệ phù tủy xương (62,5% so với 5,6%). Tác giả này nhận định dấu hiệu thường gặp nhất và chủ yếu nhất trên MRI là hình ảnh phù tủy xương, biểu hiện được coi là đặc hiệu của viêm khớp cùng chậu đang tiến triển. Như vậy, so với X quang qui ước, MRI có ưu thế vượt trội giúp xác định sớm viêm khớp cùng chậu [2]

Về tỉ lệ dương tính với kháng nguyên HLA-B27, kết quả của chúng tôi là 79,2% trên tổng số bệnh nhân VCSDK. Tác giả Nguyễn Đình Khoa (2017) cũng đưa ra kết quả tần suất dương tính là 86,4% [2]. Các tác giả khác trên thế giới cũng đưa ra kết quả tương đồng với tỉ lệ dương tính từ 80-90% số bệnh nhân VCSDK [3,7]. Kể từ khi được phát hiện vào năm 1973, HLA-B27 được cho là yếu tố di truyền chính trong VCSDK. Cơ chế gây bệnh được luận giải bằng 3 cơ chế: trình bày peptide đối với các tế bào CD8T, các dạng bất thường của chuỗi nặng HLA-B27 và sự nhận biết của chúng bởi các thụ thể giống như globulin miễn dịch của bạch cầu trên các tế bào tác động miễn dịch, cũng như việc sắp xếp sai chuỗi nặng HLA B27 và

các tác động sinh học nội tại trên các tế bào bị ảnh hưởng [5,7].

4.2. Mối liên quan với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan giữa tần suất HLA-B27⁺ với những triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Giữa 2 nhóm HLA-B27 dương tính và âm tính, chúng tôi ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân VCSDK có triệu chứng viêm khớp háng và viêm điểm bám gân với $p < 0,05$. Nhiều nghiên cứu cũng đã phân tích mối liên quan giữa sự hiện diện của HLA-B27 với các đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân VCSDK. Tác giả Yang (2017) kết luận tần suất HLA-B27 có mối liên quan đến viêm khớp vảy nến, viêm khớp phản ứng hay các triệu chứng thị giác [8]. Tác giả Lin (2017) đã phân tích tổng hợp dựa trên 11 báo cáo (4384 bệnh nhân VCSDK) cũng đưa ra bằng chứng về mối liên hệ giữa HLA-B27 với tỉ lệ viêm màng bồ đào, tổn thương khớp ngoại biên, tổn thương khớp hông với RR (95% CI) lần lượt là 1,07 (1,03-1,11), $p < 0,0001$; 1,04 (1,01-1,07), $p = 0,013$; 1,06 (1,02-1,10); $p = 0,003$ [6]. Về chỉ số tốc độ lắng máu, kết quả phân tích của chúng tôi là 48,5(16,5-89,3) mm/1h và 15,0(7,8-37,8) mm/1h tương ứng giữa 2 nhóm HLA-B27⁺ và HLA-B27⁻; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác [2,4]

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ dương tính với kháng nguyên hòa hợp mô

HLA-B27 là 79,2%, có mối liên quan giữa sự hiện diện của HLA-B27 với biểu hiện lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng ở bệnh nhân VCSDK

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh cơ xương khớp** (Ban hành kèm theo Quyết định số 361/QĐ-BYT ngày 25 tháng 01 năm 2014 của Bộ trưởng Bộ Y tế)
2. **Nguyễn Đình Khoa, Trần Ngọc Hữu Đức** (2017). Vai trò của xét nghiệm HLA-B27 và chụp cộng hưởng từ khớp cùng chậu trong chẩn đoán sớm bệnh viêm cột sống dính khớp. *Tạp chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 21(2), 250-256
3. **Akkoç, N., Yarkan, H., Kenar, G., & Khan, M. A.** (2017). Ankylosing spondylitis: HLA-B* 27-positive versus HLA-B* 27-negative disease. *Current rheumatology reports*, 19, 1-11.
4. **Arévalo, M., Gratacós Masmitjà, J., Moreno, M., Calvet, J., Orellana, C., Ruiz, D.,... & Font, P.** (2018). Influence of HLA-B27 on the ankylosing spondylitis phenotype: results from the REGISPONDER database. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 1-6.
5. **Colbert, R. A., Tran, T. M., & Layh-Schmitt, G.** (2014). HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Molecular immunology*, 57(1), 44-51.
6. **Lin, H., & Gong, Y. Z.** (2017). Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatology International*, 37, 1267-1280.
7. **Ranganathan, V., Gracey, E., Brown, M. A., Inman, R. D., & Haroon, N.** (2017). Pathogenesis of ankylosing spondylitis—recent advances and future directions. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(6), 359-367.
8. **Yang, P., Wan, W., Du, L., Zhou, Q., Qi, J., Liang, L.,... & Kijlstra, A.** (2018). Clinical features of HLA-B27-positive acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *British Journal of Ophthalmology*, 102(2), 215-219.