

KHẢO SÁT TỈ LỆ ĐỘT BIẾN GEN MUC5B VÀ CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TIẾN TRIỂN BỆNH PHỔI MÔ KẼ TRÊN VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Dương Minh Trí¹, Hoàng Bùi Bảo², Trịnh Hoàng Kim Tú²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh phổi mô kẽ (BPMK) là một trong những biểu hiện ngoài phổi của viêm khớp dạng thấp. Đột biến gen đoạn MUC5B được tìm thấy có mối liên quan đến bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Tại Việt Nam, nghiên cứu về bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp còn rất ít và chưa có nghiên cứu nào về đột biến gen MUC5B trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu mô tả tất cả các bệnh nhân viêm khớp dạng thấp có bệnh phổi mô kẽ được chẩn đoán, điều trị và theo dõi ở khoa Nội Cơ Xương Khớp tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định trong khoảng thời gian từ 01/2023 đến 04/2024. Chúng tôi thu nhận được 231 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp trong đó có 98 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh phổi mô kẽ bằng cắt lớp điện toán ngực độ phân giải cao theo tiêu chuẩn ATS/ERS/JRS/ALAT 2018.

Kết quả: Tỉ lệ đột biến rs35705950 gen MUC5B trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp là 16 trường hợp, chiếm tỉ lệ 6,9%. Trong đó ở bệnh nhân có bệnh phổi mô kẽ là 15,3% và ở bệnh nhân không bệnh phổi mô kẽ là 0,8%. Phân tích đơn biến một số yếu tố nguy cơ của bệnh

phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp, chúng tôi nhận thấy không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê ở các yếu tố: giới tính, tuổi, tiền căn nhiễm covid, thang điểm DAS28CRP và thời gian mắc bệnh viêm khớp dạng thấp. Bệnh nhân có đột biến rs35705950 gen MUC5B có nguy cơ bệnh phổi mô kẽ tăng 23,8 lần ($p<0,001$, CI 95%: 3,093-183,97).

Kết luận: Tỉ lệ đột biến rs35705950 gen MUC5B ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tương đối ít. Đột biến rs35705950 gen MUC5B làm tăng nguy cơ bệnh phổi mô kẽ trên viêm khớp dạng thấp.

Từ khóa: bệnh phổi mô kẽ, viêm khớp dạng thấp; đột biến gen MUC5B.

SUMMARY

SURVEY OF MUC5B GENE MUTATION PREVALENCE AND RISK FACTORS OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE ON RHEUMATOID ARTHRITIS

Background: Interstitial lung disease (ILD) is one of the extrapulmonary manifestations of Rheumatoid arthritis (RA). MUC5B gene mutations were found to be associated with interstitial lung disease in RA patients. In Vietnam, research on ILD-RA is very limited and there is no research on MUC5B gene mutations in RA patients.

Methods: Prospective study describing all RA patients with interstitial lung disease diagnosed, treated and monitored at the Department of Musculoskeletal Medicine at Gia Dinh People's Hospital during the period from

¹Khoa Nội Cơ xương khớp, Bệnh viện Nhân dân Gia Định

²Trường Y Dược Huế, Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: BS. CKII. Dương Minh Trí
Email: bsmtri2000@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/3/2024

Ngày phản biện khoa học: 31/5/2024

Ngày duyệt bài: 08/7/2024

January 1, 2019. 2023 to April 2024. We enrolled 231 patients with rheumatoid arthritis, of which 98 patients were diagnosed with rheumatoid arthritis by high-resolution chest CT scan according to ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 standards.

Results: The rate of rs35705950 mutation in MUC5B gene in RA patients was 16 cases, accounting for 6.9%. Of which, in ILD patients is 15.3% and in non-ILD patients is 0.8%. Univariate analysis of some risk factors for ILD in RA, we found that there was no statistically significant correlation in the following factors: gender, age, covid infection, DAS28CRP score and duration of rheumatoid arthritis. Patients with the rs35705950 mutation in the MUC5B gene have a 23.8-fold increased risk of ILD ($p < 0.001$, 95% CI: 3.093-183.97).

Conclusions: The rate of rs35705950 mutation in the MUC5B gene in patients with rheumatoid arthritis is relatively low. MUC5B gene rs35705950 mutation increases the risk of ILD in RA

Keywords: interstitial lung disease, rheumatoid arthritis; MUC5B gene mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh phổi mô kẽ (BPMK) là một trong những biểu hiện bệnh lý tại phổi của viêm khớp dạng thấp (VKDT), được Ellman và Ball mô tả lần đầu tiên vào năm 1948. Tỷ lệ mắc BPMK là khoảng 10–19% ở bệnh nhân VKDT. Tuy nhiên, tỷ lệ hiện mắc chính xác chưa được xác định rõ ràng và thay đổi tùy thuộc vào khu vực địa lý và chủng tộc khác nhau. BPMK gây rối loạn chức năng phổi là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở bệnh nhân VKDT sau bệnh tim mạch. Tại Mỹ, Idlimindo và cộng sự ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân VKDT tử vong trong vòng 5 năm kể từ

khi được chẩn đoán mắc BPMK là 35,9% và thời gian sống sót trung bình là 7,8 năm [1].

Mặc dù cơ chế chính xác mà BPMK trên VKDT xảy ra vẫn chưa được biết, nhưng các yếu tố di truyền như tuổi tác, giới tính, chủng tộc, hút thuốc, chất ô nhiễm và tự kháng thể, đặc biệt là các yếu tố dạng thấp (RF) và kháng thể kháng peptide citrullin hóa vòng (CCP) (ACPA), đã được đề xuất là yếu tố nguy cơ. Ngoài ra, đột biến gen đoạn MUC5B được tìm thấy có mối liên quan đến bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân VKDT. Bệnh nhân VKDT có mang các đột biến gen đoạn MUC5B sẽ có nguy cơ bị bệnh phổi mô kẽ tăng gấp 3,1 lần và tăng nguy cơ viêm phổi kẽ được phát hiện trên chụp CLVT độ phân giải cao gấp 6,1 lần. Nhiều nghiên cứu khác cũng đã chứng minh mối liên hệ giữa đột biến đoạn gen MUC5B với bệnh phổi mô kẽ trên bệnh VKDT [2].

Tại Việt Nam, nghiên cứu về BPMK trên VKDT còn rất ít và chưa có nghiên cứu nào về đột biến gen MUC5B trên bệnh nhân VKDT. Chính vì vậy, chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tác động của đột biến gen MUC5B và các yếu tố nguy cơ của BPMK trên VKDT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các BN VKDT tại khoa Nội Cơ Xương Khớp tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định trong khoảng thời gian từ 01/2023 đến 04/2024.

Chúng tôi thu nhận được 231 BN VKDT trong đó có 98 BN được chẩn đoán BPMK bằng CVLT ngực độ phân giải cao theo tiêu chuẩn ATS/ERS/JRS/ALAT 2018 [3].

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Cấy đàm âm tính

- Loại trừ các loại bệnh phổi mô kẽ do thuốc bằng hỏi bệnh sử, thử kháng thể trong máu hoặc kháng nguyên nước tiểu. Nếu vẫn nghi ngờ viêm phổi mô kẽ do thuốc hoặc do kháng nguyên khác thì loại ra khỏi nghiên cứu.

- Trên hình ảnh CLVT có các vùng tăng đậm độ không đặc hiệu bao gồm: hình kính mờ, dạng lưới bất thường, nốt lan toả ở trung tâm thùy, nang không liên quan khí phế thũng, hình ảnh tổ ong hoặc dẫn cây phế quản. Các hình ảnh này chiếm > 5% bất kỳ vùng phổi nào. Nếu hình ảnh CLVT các tổn thương chỉ xuất hiện tập trung ở 1 thùy phổi hoặc 1 bên phổi thì chỉ nghi ngờ cần theo dõi chụp CLVT kiểm tra lại lần 2 sau 1 tháng

- Hình ảnh CLVT được chẩn đoán độc lập bởi 02 BS chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh:

+ Chẩn đoán BPMK (+): khi 02 BS chuyên khoa đều kết luận có bệnh phổi mô kẽ trên hình ảnh CLVT.

+ Chẩn đoán BPMK (-): khi 02 BS chuyên khoa kết luận không có bệnh phổi mô kẽ trên hình ảnh CLVT.

+ Khi có kết luận bất đồng giữa 02 BS, chúng tôi sẽ hội chẩn thêm 01 BS chẩn đoán hình ảnh để có kết luận cuối cùng.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân VKDT có kết hợp với các bệnh lý tự miễn khác;

- Bệnh nhân tự ý dùng các loại thuốc nam không rõ loại hoặc không tuân thủ điều trị;

- Bệnh nhân được chẩn đoán viêm phổi có kết quả cấy đàm dương tính hoặc đang điều trị viêm phổi chẩn đoán bởi BS chuyên khoa nội hô hấp.

Các chỉ tiêu đánh giá:

- Đặc điểm về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh, giai đoạn bệnh (theo Steinbroker).

- Đánh giá mức độ hoạt động của bệnh theo chỉ số CDAI, SDAI, DAS28CRP.

- Hình ảnh BPMK trên CLVT

- Phát hiện đột biến gen MUC5B bằng kỹ thuật giải trình tự gen bằng PCR qua mẫu máu của BN. Trình tự nucleotide của đoạn gen cần phân tích được xác định bằng máy giải trình tự tự động ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystem, Mỹ).

Kết quả được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5. Chương trình sẽ sắp giống cột các trình tự trong mẫu và trình tự gen MUC5B trên NCBI từ đó phát hiện biến thể trên gen nếu có.

Các dữ liệu được tổng hợp và thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu chúng tôi thu nhận 231 BN có VKDT, trong đó : 98 BN có BPMK và 140 BN không có BPMK.

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng nhóm BN nghiên cứu

		Nhóm có BPMK (n=98)	Nhóm không BPMK (n=133)	Giá trị p
Giới tính	Nam	9 (9,2)	18 (13,5)	0,309
	Nữ	89 (90,8)	115 (86,5)	
Tuổi	< 40 tuổi	3 (3,1)	16 (12,0)	0,024
	40 – 50 tuổi	12 (12,2)	18 (13,5)	
	50 – 60 tuổi	40 (40,8)	35 (28,3)	
	>60 tuổi	43 (43,9)	64 (48,1)	

Tiền sử bệnh lý	Dẫn phế quản	1 (1,0)	3 (2,3)	0,477
	Nhiễm covid	28 (28,6)	39 (22,6)	0,297
	Gia đình có VKDT	8 (8,2)	14 (10,5)	0,545
Thời gian mắc bệnh VKDT	< 3 năm	28(28,6)	43 (32,3)	0,214
	3 – 5 năm	29 (29,6)	45 (33,8)	
	5 – 10 năm	25 (25,5)	35 (26,3)	
	>10 năm	16 (16,3)	10 (7,5)	
Thang điểm DAS28CRP	Không hoạt động	34 (34,7)	41 (30,8)	0,654
	Mức độ nhẹ	13 (13,3)	15 (11,3)	
	Mức độ trung bình	22 (22,4)	27 (20,3)	
	Mức độ mạnh	29 (29,6)	50 (37,6)	
Triệu chứng hô hấp	Ho	17 (17,3)	8 (6,0)	0,006
	Khó thở	63 (64,3)	31 (23,3)	0,001
Thang điểm mMRC	Độ 0	35 (35,7)	102 (76,7)	0,001
	Độ 1	49 (50,0)	28 (21,1)	
	Độ 2	10 (10,2)	0 (0,0)	
	Độ 3	1 (1,0)	3 (2,3)	
	Độ 4	3 (3,1)	0 (0,0)	

- Trong nghiên cứu, ở nhóm BN có BPMK, nữ giới chiếm chủ yếu là 90,1%, tỉ lệ nam: nữ là 1:9, nhóm BN trên 60 tuổi chiếm gần ½ các TH.

- ¼ BN có tiền căn tăng huyết áp kèm theo.

- Ghi nhận 28,6% BN có tiền căn nhiễm covid cần nhập viện thở oxy ở những BN VKDT có BPMK.

- Về thời gian bệnh VKDT, chúng tôi ghi nhận 1/3 BN có thời gian bệnh VKDT từ 5 năm trở lên.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN có và không có BPMK về giới, tuổi, tiền sử bệnh và thời gian mắc bệnh VKDT.

- Về lâm sàng, nhóm BN VKDT có BPMK ghi đa phần BN có triệu chứng khó thở chiếm tỉ lệ 64,3%. Hầu hết BN khó thở mức độ nhẹ với thang điểm mMRC độ 1 chiếm 50,0%, BN khó thở mức độ trung bình trở lên chiếm 14,3%. Triệu chứng ho chiếm 17,3%. Ghi nhận BN có BPMK sẽ có triệu chứng về hô hấp cao hơn so với BN không BPMK có ý nghĩa thống kê.

Bảng 2: Tỉ lệ đột biến gen MUC5B ở BN VKDT

		Bệnh phổi mô kẽ		Tổng
		Có (n=98)	Không (n=133)	
Đột biến rs35705950 gen MUC5B	Có	15 (15,3)	1 (0,8)	16 (6,9)
	Không	83 (84,7)	132 (99,2)	215 (93,1)

Tỉ lệ đột biến rs35705950 gen MUC5B trên BN VKDT là 16 TH, chiếm tỉ lệ 6,9%. Trong đó ở BN có BPMK là 15,3% và ở BN không BPMK là 0,8%.

Bảng 3: Phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ BPMK trên VKDT

Yếu tố nguy cơ		OR	Giá trị p	CI 95%
Giới tính (nam/nữ)		0,64	0,301	0,277 – 1,507
Tuổi	< 50 tuổi	1		
	>50 tuổi	0,526	0,056	0,268 – 1,032
TS nhiễm covid		1,337	0,299	0,755 – 2,497
Thang điểm DAS28CRP	Không hoạt động	1		
	Mức độ nhẹ	-0,044	0,921	0,401 - 2,286
	Mức độ trung bình	0,018	0,968	0,494 – 2,098
	Mức độ mạnh	0,358	0,277	0,750 – 2,725
Thời gian mắc bệnh VKDT	< 3 năm	1		
	3 – 5 năm	0,899	0,056	0,977-6,180
	5 – 10 năm	0,909	0,052	0,992-6,215
	>10 năm	0,806	0,093	0,873-5,747
Đột biến rs35705950 gen MUC5B		23,85	0,001	3,093- 183,97

- Phân tích đơn biến một số yếu tố nguy cơ của BPK trên VKDT, chúng tôi nhận thấy không có sự tương quan có ý nghĩa thống kê ở các yếu tố: giới tính, tuổi, TS nhiễm covid, thang điểm DAS28CRP và thời gian mắc bệnh VKDT. BN có đột biến rs357050950 gen MUC5B có nguy cơ BPMK tăng 23,8 lần ($p < 0,001$, CI 95%: 3,093-183,97).

IV. BÀN LUẬN

Đột biến rs357050950 gen MUC5B

Gen MUC5B điều hoà tác dụng tạo chất nhầy bảo vệ lòng phế nang. Nghiên cứu của Juge P.A phát hiện ra rằng có một nền tảng di truyền chung giữa viêm phổi mô kẽ thường gặp trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (RA-UIP) và bệnh xơ phổi vô căn (IPF) bao gồm rs35705950, một biến thể promoter MUC5B, đại diện cho yếu tố nguy cơ di truyền chính trong cả hai bệnh. Nghiên cứu thấy rằng, biến thể promoter MUC5B có liên quan đến việc tăng nguy cơ bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp. Chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đột biến rs35705950 gen MUC5B trên BN VKDT là 16 TH, chiếm tỉ

lệ 6,9%. Trong đó ở BN c1o BPMK là 15,3% và ở BN không BPMK là 0,8%. Khi phân tích đơn biến, BN có đột biến rs357050950 gen MUC5B có nguy cơ BPMK tăng 23,8 lần ($p < 0,001$, CI 95%: 3,093-183,97).

Nghiên cứu của Palomäki [4] ghi nhận trong 248.400 trường hợp có 5534 bệnh nhân đã được chẩn đoán viêm khớp dạng thấp, trong đó 178 (3,2%) tiến triển đến viêm phổi mô kẽ. MUC5B là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về bệnh phổi mô kẽ ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp (HR 2,14, KTC 95% 1,56-2,92). Một nghiên cứu đoàn hệ quan sát lớn đã chứng minh rằng nguy cơ mắc BPMK là 16,8% đối với người mang MUC5B và 6,1% đối với người không mang MUC5B trong số những bệnh nhân mắc VKDT [5].

Qua nghiên cứu và tham khảo y văn, chúng tôi nhận thấy đột biến rs357050950 gen MUC5B ở BN VKDT là yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng BPMK. Việc tầm soát đột biến rs357050950 gen MUC5B hiện nay vẫn chưa thực hiện rộng rãi. Đây là một phương pháp xét nghiệm giúp dự báo BPMK, đối với BN mang đột biến gen MUC5B cần chú ý và

tầm soát BPMK sát hơn hoặc khi có triệu chứng hô hấp

Các yếu tố nguy cơ BPMK trên VKDT

BPMK trên VKDT được chẩn đoán phổ biến nhất ở độ tuổi 50–59. Tuổi đã được coi là yếu tố nguy cơ độc lập cho sự phát triển của BPMK trong các nghiên cứu đoàn hệ trước đây. Trong phân tích đa biến, giới tính nam được xác định là biến số có liên quan đáng kể với BPMK trên VKDT. Giới tính nam cũng được xác định là yếu tố dự báo độc lập về bệnh VKDT và các bệnh về phổi xảy ra đồng thời như BPMK, giãn phế quản và các nốt sần [6]. Nghiên cứu lớn nhất về BPMK trên VKDT ở Anh đã chứng minh rằng hút thuốc có liên quan nhiều đến BPMK ở nam giới, điều này có thể giải thích tỷ lệ mắc BPMK trên VKDT ở nam cao hơn ở nữ [7]. Một nghiên cứu bệnh chứng khác đã chứng minh rằng điểm CDAI > 28 có liên quan đến tỷ lệ mắc BPMK trên VKDT [8]. Như vậy có nhiều yếu tố nguy cơ của BPMK trên VKDT được báo cáo. Sự khác biệt trong nghiên cứu chúng tôi có thể là do cỡ mẫu BN còn chưa đủ lớn và chưa đại diện cho nhóm BN VKDT nói chung.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ đột biến rs35705950 gen MUC5B ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp tương đối ít. Đột biến rs35705950 gen MUC5B làm tăng nguy cơ BPMK trên VKDT. Chưa ghi nhận các yếu tố nguy cơ của BPMK trên VKDT, cần có nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn và bao quát hơn để khẳng định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Idlimindo. K.; Solomon, J.J.; Olson, A.L.** Rheumatoid arthritis–interstitial lung disease in the United States: Prevalence, incidence, and healthcare costs and mortality. *J. Rheumatol.* 2019, 46, 360–369. [CrossRef] [PubMed]
2. **Koduri G, Young A, et al** (2010), “Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort”, *Rheumatology*, 49(8): 1483–1489.
3. **Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L.,** (2018). “Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline”. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198(5), e44–e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
4. **Palomäki A, Laitinen T, Koskela J, et al** (2021), “OP0007 MUC5B promoter variant and long-term incidence of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis: a population biobank study of 250,000 individuals”, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 80: 4.
5. **Palomäki, A.; Palotie, A.; Koskela, J.; et al.** Lifetime risk of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease in MUC5B mutation carriers. *Ann. Rheum. Dis.* 2021, 80, 1530–1536. [CrossRef] [PubMed]
6. **Aubart, F.; Crestani, B.; Nicaise-Roland, P.; et al.** High levels of anti-cyclic citrullinated peptide autoantibodies are associated with co-occurrence of pulmonary diseases with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 2011, 38, 979–982. [CrossRef]
7. **Kelly, C.A.; Saravanan, V.; Nisar, M.; et al.** Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: Associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics—A large multicentre UK study. *Rheumatology* 2014, 53, 1676–1682. [CrossRef] [PubMed]
8. **Severo, C.R.; Chomiski, C.; Valle, M.B.d.; et al.** Assessment of risk factors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *J. Bras. Pneumol.* 2022, 48, e20220145. [PubMed]