



# MỐI LIÊN QUAN GIỮA KHÁNG THỂ KHÁNG U1-RNP VÀ TỔN THƯƠNG MỘT SỐ CƠ QUAN TRONG HỘI CHỨNG OVERLAP CỦA BỆNH MÔ LIÊN KẾT TỰ MIỄN

Vũ Xuân Hương<sup>1</sup>, Lê Hữu Doanh<sup>1,2</sup>, Hoàng Thị Phượng<sup>1</sup>, Đinh Hữu Nghị<sup>1,2</sup>, Đỗ Thị Thu Hiền<sup>1,2</sup>, Vũ Huy Lượng<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá mối liên quan giữa kháng thể kháng U1-RNP và tổn thương một số cơ quan trong hội chứng overlap của bệnh mô liên kết tự miễn.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 55 bệnh nhân được chẩn đoán xác định hội chứng overlap của bệnh mô liên kết tự miễn tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 9/2018 đến tháng 9/2022 và được làm xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng U1-RNP trong máu bằng bộ xét nghiệm ANA 23 profile.

**Kết quả:** Trong 55 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 48 bệnh nhân nữ (87,3%), tỷ lệ nữ/nam xấp xỉ 6,9/1. Tuổi khởi phát bệnh trung bình là  $38,8 \pm 12,8$  tuổi. Có 12 bệnh nhân (21,8%) chưa bao giờ được điều trị và 43 bệnh nhân (78,2%) có tiền sử điều trị thuốc có tác dụng thay đổi tiến triển của bệnh, trong đó nhóm điều trị bằng corticosteroid chiếm tỷ lệ cao nhất (76,4%). Tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng U1-RNP là 45,5% và chủ yếu dương tính mức độ mạnh 3+ (25,5%). Tỷ lệ dương tính với anti U1-RNP ở nhóm đã/đang điều trị thấp hơn nhóm chưa điều trị ( $p = 0,001$ ). Tỷ lệ bệnh phổi kẽ phát hiện bằng chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao (HRCT) là 54,5%, trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP cao hơn nhóm âm tính ( $p = 0,001$ ). Tỷ lệ tăng áp lực động mạch phổi là 32,7% trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP (56,0%) cũng cao hơn nhóm âm tính (15,4%) ( $p = 0,002$ ). Tỷ lệ tăng men cơ ở nhóm dương tính (48,0%) cũng cao hơn nhóm âm tính (13,3%) ( $p = 0,005$ ).

**Kết luận:** Tỷ lệ dương tính với kháng thể kháng U1-RNP ở các bệnh nhân mắc hội chứng overlap của các bệnh mô liên kết tự miễn có liên quan với tiền sử điều trị các thuốc ức chế miễn dịch. Bệnh nhân mắc hội chứng overlap dương tính với anti U1-RNP có nguy cơ xuất hiện tổn thương phổi và tổn thương cơ cao hơn nhóm âm tính.

**Từ khóa:** Hội chứng overlap, anti U1-RNP, tổn thương phổi, tổn thương cơ.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mô liên kết tự miễn (Autoimmune connective tissue diseases - ACTDs) là một nhóm

các bệnh lý tự miễn dịch, với những bất thường trong các mô tổ chức giàu collagen và elastin 1. Bệnh chủ yếu gặp ở nữ giới với tỷ lệ nữ/nam từ 2 - 15/1. Căn nguyên và cơ chế bệnh sinh của bệnh chưa rõ ràng, diễn biến mạn tính, điều trị còn gặp nhiều khó khăn. Cho đến nay đã có rất nhiều loại

1: Trường Đại học Y Hà Nội

2: Bệnh viện Da liễu Trung ương

DOI: 10.56320/tcdlhvn.37.22

bệnh mô liên kết tự miễn được biết đến với các biểu hiện trùng lặp bên cạnh các dấu hiệu đặc trưng và khi đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán của ít nhất hai bệnh tự miễn sẽ được gọi là hội chứng overlap 2. Hội chứng này được mô tả từ năm 1950 và cho đến nay đã phát hiện được rất nhiều thể overlap giữa các bệnh tự miễn. Bệnh biểu hiện lâm sàng đa dạng và hệ thống tự kháng thể rất phong phú. Nhiều tự kháng thể không chỉ là dấu ấn đặc trưng giúp chẩn đoán bệnh mô liên kết tự miễn mà còn có vai trò trong tiên lượng tổn thương cơ quan.

3. Trong số đó, kháng thể kháng U1-RNP (anti U1-RNP) đã được nghiên cứu khá đầy đủ về cấu trúc, vai trò trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh. Kháng thể này gặp trong các bệnh mô liên kết tự miễn với các tỷ lệ rất khác nhau. Giá trị của kháng thể kháng U1-RNP trong chẩn đoán đã được công nhận qua việc đưa vào làm tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh mô liên kết hỗn hợp (MCTD) của Alarcon - Segovia 1987.

4. Giá trị theo dõi và tiên lượng bệnh của kháng thể này đang được tìm hiểu qua một số công trình trên thế giới đi sâu vào mối liên quan giữa kháng thể kháng U1-RNP và tổn thương một số cơ quan.

Tại Việt Nam, các nghiên cứu về kháng thể kháng U1-RNP trong các bệnh mô liên kết tự miễn nói chung và trong hội chứng overlap nói riêng còn chưa nhiều, các nghiên cứu chủ yếu mới dừng ở việc xác định tỷ lệ xuất hiện của kháng thể trong một số bệnh. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa kháng thể kháng U1-RNP và tổn thương một số cơ quan trong hội chứng overlap của bệnh mô liên kết tự miễn.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định hội chứng overlap của bệnh mô liên kết tự miễn

đến khám và điều trị tại Bệnh viện Da liễu Trung ương từ tháng 9 năm 2018 đến tháng 9 năm 2022. Được làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng U1-RNP bằng bộ xét nghiệm ANA 23 Profile và các xét nghiệm hỗ trợ đánh giá tổn thương cơ quan.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ:**

Bệnh nhân không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang hồi cứu kết hợp tiến cứu.

**Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:** Lấy mẫu thuận tiện, hồi cứu và tiến cứu đến hết thời gian nghiên cứu, tối thiểu 30 bệnh nhân.

**Thời gian nghiên cứu:** Các bệnh nhân cũ được hồi cứu lại bằng hồ sơ bệnh án đủ tiêu chuẩn từ tháng 9/2018. Các bệnh nhân mới được lấy từ tháng 7 năm 2021 đến tháng 9 năm 2022.

#### **Các bước tiến hành:**

Bệnh nhân hồi cứu được thu thập các thông tin hành chính, thăm khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng thông qua hồ sơ bệnh án được lưu trữ tại phòng kế hoạch tổng hợp và các bệnh án nghiên cứu của các nghiên cứu khác đã được thực hiện tại Bệnh viện Da liễu Trung ương.

Bệnh nhân tiến cứu được lập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Sau đó bệnh nhân được làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng U1-RNP bằng bộ xét nghiệm ANA 23 Profile và các xét nghiệm khác đánh giá tổn thương cơ quan.

Tổng hợp số liệu, tính tỷ lệ và xác định mối liên quan giữa kháng thể kháng U1-RNP và tổn thương cơ quan trong hội chứng overlap của bệnh mô liên kết tự miễn.



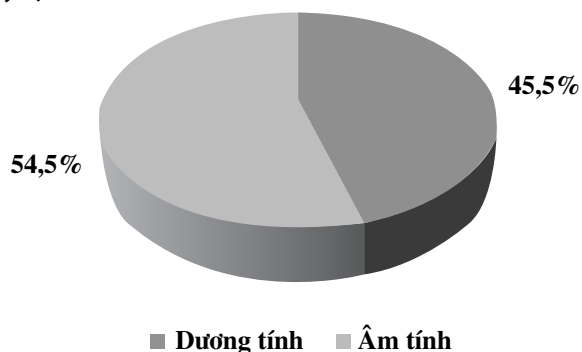
### 2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được nhập, quản lý và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS phiên bản 20.0. Sử dụng các thuật toán kiểm định so sánh với biến định tính trong cùng một nhóm dùng test  $\chi^2$ McNemar, so sánh giữa hai nhóm sử dụng test  $\chi^2$ Chi-square, nếu kỳ vọng lý thuyết < 5 thì sử dụng test Fisher. Đối với biến định lượng so sánh các giá trị bằng T test giữa hai mẫu độc lập. Các so sánh có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 1: Thang điểm CEA**

Số bệnh nhân có tiền sử điều trị các thuốc			n%
Đã/đang điều trị	Corticosteroid	42	43/55 (78,2%)
	Methotrexat	2	
	Chống sốt rét	4	
	Khác	1	
Chưa điều trị bao giờ			12/55 (21,8%)

Có 12 bệnh nhân (21,8%) chưa bao giờ được điều trị và 43 bệnh nhân (78,2%) có tiền sử điều trị thuốc có tác dụng thay đổi tiến triển của bệnh, trong đó nhóm điều trị bằng corticosteroid chiếm tỷ lệ cao nhất (76,4%).



**Biểu đồ 1: Tỷ lệ anti U1-RNP ở bệnh nhân hội chứng overlap**

Trong 55 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có 25 bệnh nhân dương tính với anti U1-RNP chiếm 45,5% và 30 bệnh nhân âm tính chiếm 54,5%.

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong 55 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có 48 bệnh nhân nữ (87,3%) và 7 bệnh nhân nam (12,7%), tỷ lệ nữ/nam xấp xỉ 6,9/1. Tuổi khởi phát bệnh chủ yếu là tuổi trung niên và tiền mãn kinh, trung bình là  $38,8 \pm 12,8$  tuổi, tuổi thấp nhất là 8 và cao nhất là 64, đều là bệnh nhân nữ.

**Bảng 2: Mức độ dương tính với kháng thể kháng U1-RNP**

Mức độ dương tính	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Âm tính	30	54,5
1+	3	5,5
2+	8	14,5
3+	14	25,5
Chung	55	100

Tỷ lệ dương tính mức độ mạnh 3+ cao nhất 25,5%, mức độ 2+ (14,5%) và 1+ (5,5%).

**Bảng 3: Mối liên quan giữa tiền sử điều trị và tỷ lệ dương tính anti U1-RNP**

Tiền sử điều trị	Anti U1-RNP		p
	Dương tính	Âm tính	
Đã/đang điều trị	14/43 (32,6%)	26/43 (42,6%)	0,001
Chưa điều trị	11/12 (91,7%)	1/12 (8,3%)	

Có mối liên quan giữa tiền sử điều trị thuốc làm thay đổi tiến triển của bệnh và tỷ lệ dương tính với anti U1-RNP ở nhóm bệnh nhân HC Overlap, sự khác biệt giữa hai nhóm đã/đang điều trị và chưa điều trị có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001 < 0,01$ ).

**Bảng 4: Tỷ lệ bệnh phổi kẽ phát hiện bằng chụp X-quang ngực thẳng và chụp cắt lớp vi tính độ phân giải cao**

Anti U1-RNP	X-quang ngực thẳng (n = 55)		CLVT độ phân giải cao (n = 55)		p
	n	%	n	%	
Dương tính	7	28,0	20	80,0	0,001
Âm tính	6	20,0	10	33,3	
Chung	13	23,6	30	54,5	

Tỷ lệ bệnh phổi kẽ phát hiện bằng X-quang ngực thẳng và cắt lớp vi tính độ phân giải cao ở nhóm dương tính anti U1-RNP cao hơn nhóm âm tính và khả năng phát hiện viêm xơ phổi kẽ bằng cắt lớp vi tính cao hơn bằng X-quang ngực thẳng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001 < 0,01$ ).

**Bảng 5: Tỷ lệ tăng áp lực động mạch phổi trên siêu âm tim**

Anti U1-RNP	Tỷ lệ tăng áp lực động mạch phổi trên siêu âm tim		p
	n	%	
Dương tính (n = 25)	14	56,0	0,002
Âm tính (n = 26)	4	15,4	
Chung (n = 51)	18	35,3	

Tỷ lệ tăng áp lực động mạch phổi trên siêu âm tim của các bệnh nhân overlap là 35,3% trong đó tỷ lệ nhóm dương tính anti U-RNP cao hơn nhóm âm tính (56,0% so với 15,4%), có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,002 < 0,01$ .

**Bảng 6: Áp lực động mạch phổi trung bình ở bệnh nhân có anti U1-RNP dương tính và âm tính**

Anti U1-RNP	Số bệnh nhân	p
Dương tính (n = 25)	34,9 ± 6,9	0,001
Âm tính (n = 26)	29,0 ± 4,9	
Chung (n = 51)	31,9 ± 7,8	

Áp lực động mạch phổi trung bình của nhóm dương tính anti U1-RNP cao hơn nhóm âm tính, có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001 < 0,01$ ).

**Bảng 7: Tỷ lệ tăng men cơ ở bệnh nhân có anti U1-RNP dương tính và âm tính**

Anti U1-RNP	Tỷ lệ tăng men cơ (CK > 190U/l)		p
	n	%	
Dương tính (n = 25)	12	48,0	0,005
Âm tính (n = 30)	4	13,3	
Chung (n = 55)	16	29,1	

Tỷ lệ tăng men cơ (CK > 190U/l) ở nhóm dương tính anti U1-RNP cao hơn nhóm âm tính, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,005 < 0,01$ .

**Bảng 8: Mối liên quan giữa anti U1-RNP và nguy cơ xuất hiện tổn thương phổi, cơ ở bệnh nhân hội chứng overlap**

Đặc điểm	OR	Độ tin cậy 95%
Viêm xơ phổi kẽ	8,000	2,316 - 27,634
Tăng áp lực động mạch phổi	7,000	1,859 - 26,365
Tăng men cơ	6,000	1,614 - 22,302

Anti U1-RNP dương tính là yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng xuất hiện của tổn thương phổi (viêm xơ phổi kẽ gấp 8 lần, tăng áp lực động mạch phổi gấp 7 lần) và tổn thương cơ (tăng men cơ gấp 6 lần) ở các bệnh nhân có hội chứng overlap với tỉ suất chênh OR đều > 1, có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.



**Bảng 9: Mối liên quan giữa anti U1-RNP và tổn thương mạch máu ngoại vi**

Đặc điểm	Anti U1RNP (+) (n = 25)		Anti U1RNP (-) (n = 30)		Chung (n = 55)		P
	n	%	n	%	n	%	
Hiện tượng Raynaud	18	72,0	24	80,0	42	76,4	0,239
Giãn mạch quanh móng	17	68,0	18	60,0	35	63,6	0,539
Xuất huyết quanh móng	4	16,0	1	3,3	5	9,1	0,165

Không có mối liên quan giữa anti U1-RNP và tổn thương mạch máu ngoại vi, tỷ lệ giãn mạch quanh móng, xuất huyết quanh móng và hiện tượng Raynaud ở các bệnh nhân dương tính và âm tính với anti U1-RNP khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 10: Mối liên quan giữa anti U1-RNP và tổn thương thận**

Chỉ số đánh giá tổn thương thận	Anti U1-RNP (+) (n = 25)		Anti U1-RNP (-) (n = 30)		Chung (n = 55)		P
	n	%	n	%	n	%	
Tăng creatinin máu	4	16,0	4	13,3	8	14,5	0,780
Protein niệu	11	44,0	7	23,3	18	32,7	0,104

Không có mối liên quan giữa anti U1-RNP và tổn thương thận, sự thay đổi chỉ số creatinin máu và xuất hiện protein niệu ở các bệnh nhân dương tính và âm tính với anti U1-RNP khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

#### 4. BÀN LUẬN

Cũng giống như các bệnh mô liên kết tự miễn nói chung, hội chứng overlap chủ yếu xảy ra ở nữ giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 87,3% và tỷ lệ nữ/nam xấp xỉ 6,9/1. Kết quả này tương đồng với kết quả của Hoàng Thị Phượng (2020) với tỷ lệ bệnh nữ là 84%<sup>5</sup>. Nghiên cứu của Foocharoen (2016) tỷ lệ này là 64,7% và của Allen là 92,3%<sup>6,7</sup>. Sự khác biệt này có thể do vấn đề chủng tộc. Nguyên nhân nữ giới chiếm ưu thế hơn được giải thích bởi nhiều giả thuyết, trong đó có vai trò của nội tiết tố estrogen, ngoài ra sự có mặt của tế bào thai nhi trong quá trình mang thai cũng là một yếu tố khởi phát bệnh.

Tuổi khởi phát bệnh trung bình là 38,8 ± 12,8, trong đó tuổi thấp nhất là 8 và tuổi cao nhất là 64. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Hoàng Thị Phượng (2020) là 42,8 ± 14,2 và Foocharoen (2016) là 45,6 ± 13,2 nhưng phù hợp là đều chủ yếu khởi phát ở tuổi trung niên và tiền mãn kinh<sup>5,6</sup>. Đây là độ tuổi lao động nên tiếp xúc nhiều với các tác nhân khác nhau của môi trường cùng với các biến đổi về nội tiết tố - hai yếu tố quan trọng trong quá trình hình thành nên cơ chế bệnh sinh của các bệnh tổ chức liên kết.

Chúng tôi cũng đánh giá tiền sử điều trị của các bệnh nhân trong nghiên cứu thấy có 12 bệnh nhân (21,8%) chưa bao giờ được điều trị và 43

bệnh nhân (78,2%) có tiền sử điều trị thuốc có tác dụng thay đổi tiến triển của bệnh, trong đó nhóm điều trị bằng corticosteroid chiếm tỷ lệ cao nhất (76,4%). Đây là thuốc ức chế miễn dịch có tác dụng nhanh và hiệu quả làm thay đổi tiến triển của bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy rằng việc điều trị có thể ảnh hưởng đến sự xuất hiện của anti U1-RNP (Bảng 3,  $p = 0,001$ ). Tuy nhiên, sự biến động của anti U1-RNP trong máu có liên quan đến tiến triển và tiên lượng của bệnh hay không vẫn là một câu hỏi lớn và cần nghiên cứu quy mô lớn và dài hạn hơn.

Kháng thể kháng U1-RNP là kháng thể đặc hiệu trong bệnh mô liên kết hỗn hợp, tuy nhiên nó vẫn xuất hiện trong nhiều bệnh lý tự miễn khác. Trong 55 bệnh nhân tham gia nghiên cứu của chúng tôi có 25 bệnh nhân dương tính với anti U1-RNP chiếm 45,5% và tỷ lệ dương tính mức độ mạnh 3+ cao nhất 25,5%, mức độ 2+ (14,5%) và thấp nhất 1+ (5,5%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Hoàng Thị Phượng (2020) với 42,9% và mức độ dương tính 3+ chiếm tỷ lệ cao nhất 30,2%<sup>5</sup>.

Tổn thương phổi trong bệnh mô liên kết tự miễn khá thường gặp và rất đa dạng từ tổn thương màng phổi, tổn thương nhu mô phổi đến tổn thương mạch máu phổi. Trong đó hai tổn thương quan trọng và được nghiên cứu đầy đủ nhất là xơ phổi kẽ và tăng áp lực động mạch phổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm xơ phổi kẽ phát hiện bằng X-quang ngực thẳng là 23,6% thấp hơn tỷ lệ phát hiện bằng cắt lớp vi tính độ phân giải cao là 54,5%. Để nhận thấy được tỷ lệ viêm xơ phổi kẽ ở nhóm dương tính anti U1-RNP cao hơn hẳn nhóm âm tính và khả năng phát

hiện viêm xơ phổi kẽ bằng cắt lớp vi tính cũng cao hơn phát hiện bằng X-quang ngực thẳng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ). Kết quả này thấp hơn của Hoàng Thị Phượng (2020) với tỷ lệ xơ phổi phát hiện bằng X-quang ngực thẳng là 29,4% và bằng cắt lớp vi tính là 69,4%<sup>5</sup>. Điều này có thể giải thích do tỷ lệ bệnh nhân overlap với xơ cứng bì hệ thống của nhóm SLE/SSc và SSc/DM cao hơn hẳn, đây là bệnh lý thường tổn thương phổi kẽ sớm và nặng.

Ngoài ra, tỷ lệ tăng áp lực động mạch phổi trên siêu âm tim của các bệnh nhân overlap là 35,3% trong đó tỷ lệ nhóm dương tính anti U-RNP cao hơn nhóm âm tính (56,0% so với 15,4%) (Bảng 5), có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,002$ . Giá trị áp lực động mạch phổi trung bình của nhóm dương tính anti U1-RNP cũng cao hơn nhóm âm tính ( $34,9 \pm 6,9$ mmHg so với  $29,0 \pm 4,9$ mmHg), có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,001$ ). Kết quả này thấp hơn so với Hoàng Thị Phượng (2020) với tỷ lệ tăng áp lực động mạch phổi là 55,2%<sup>5</sup>. Sự khác biệt này có thể do khác biệt về cỡ mẫu và cách chọn mẫu, ngoài ra tỷ lệ bệnh nhân overlap với xơ cứng bì hệ thống của tác giả Hoàng Thị Phượng cao hơn hẳn, đây là nhóm bệnh nhân có tỷ lệ tổn thương phổi cao và xuất hiện sớm.

Như vậy với các kết quả trên đây chúng tôi thấy rằng viêm xơ phổi kẽ và tăng áp lực động mạch phổi là hai tổn thương phổi khá thường gặp ở bệnh nhân có hội chứng overlap của bệnh mô liên kết tự miễn. Đồng thời có mối liên quan giữa anti U1-RNP và tổn thương phổi với tỷ lệ viêm xơ phổi kẽ và tăng áp lực động mạch phổi ở nhóm có anti U1-RNP dương tính đều cao hơn nhóm âm tính.



Theo kết quả của Bảng 7, tỷ lệ tăng men cơ (CK > 190U/l) của các bệnh nhân overlap là 29,1%, trong đó nhóm dương tính anti U1-RNP cao hơn nhóm âm tính (48,0% so với 13,3%), có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,005$ . Tuy rằng các nghiên cứu về mối liên quan giữa anti U1-RNP và tổn thương cơ trên thế giới không nhiều và tại Việt Nam, nghiên cứu của chúng tôi là một trong những nghiên cứu đầu tiên được tiến hành, kết quả thu được cũng cho thấy có sự liên quan giữa anti U1-RNP với tổn thương cơ đặc biệt trên xét nghiệm men cơ. Tuy nhiên, để củng cố thêm cho kết quả này cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong thời gian dài hạn.

Trên cơ sở kết quả nghiên cứu về sự liên quan giữa anti U1-RNP và tổn thương phổi, cơ, chúng tôi đã khảo sát mối liên quan giữa anti U1-RNP và nguy cơ xuất hiện hai tổn thương cơ quan này và thấy được anti U1-RNP dương tính có thể là yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng xuất hiện của tổn thương phổi (viêm xơ phổi kê gấp 8 lần, tăng áp lực động mạch phổi gấp 7 lần) và tổn thương cơ (tăng men cơ gấp 6 lần) ở các bệnh nhân có hội chứng overlap với tỷ suất chênh OR đều > 1, có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 95%.

Tổn thương mạch máu ngoại vi ở các bệnh mô liên kết tự miễn thường biểu hiện khá sớm và rất đa dạng từ các biến đổi của mao mạch nền móng, hiện tượng Raynaud đến các biến chứng nặng như loét, hoại tử ngón. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá biểu hiện của các biến đổi mao mạch nền móng và hiện tượng Raynaud do các biểu hiện này thường xuất hiện sớm và có thể dễ dàng phát hiện thông qua thăm khám lâm sàng, đáp ứng với điều trị tốt nếu được điều trị sớm. Kết quả nghiên cứu trong Bảng 9 cho thấy hiện tượng giãn mạch quanh móng và xuất huyết quanh

móng ở nhóm dương tính anti U1-RNP (68,0% và 16,0%) cao hơn nhóm âm tính (60,0% và 3,3%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,539$  và  $p = 0,165$ . Hiện tượng Raynaud ở nhóm âm tính anti U1-RNP cao hơn nhóm dương tính (80,0% so với 72%), không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,239$ . Điều này khác với nghiên cứu của Lê Huyền My (2018) trên các bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống thấy có mối liên quan giữa anti U1-RNP và hiện tượng Raynaud (OR = 5,55,  $p = 0,04$ ), nghiên cứu của Wang trên 170 bệnh nhân SLE cũng thấy mối liên quan giữa anti U1-RNP và hiện tượng Raynaud, trong đó 50% bệnh nhân Raynaud dương tính có anti U1-RNP và nghiên cứu hồi cứu của Xuhua Tang (2010) trên 917 bệnh nhân thấy anti U1-RNP dương tính 46,3% và cũng có mối liên quan (OR = 3,119,  $p = 0,001$ )<sup>8,9,10</sup>. Như vậy, với kết quả trên, anti U1-RNP không có mối liên quan với tổn thương mạch máu ngoại vi ở nhóm bệnh nhân hội chứng overlap tham gia nghiên cứu. Sự khác biệt này có thể giải thích do sự khác nhau về yếu tố chủng tộc, ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu chưa đủ lớn do đó để đánh giá đầy đủ cần tiến hành thêm các nghiên cứu khác.

Tổn thương thận thường tiến triển âm thầm và chủ yếu phát hiện thông qua sự biến đổi của các xét nghiệm cận lâm sàng. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tổn thương thận ở cả hai nhóm bệnh nhân dương tính và âm tính với anti U1-RNP thông qua hai chỉ số creatinin trong máu và protein niệu. Kết quả thu được ở Bảng 10 cho thấy có 18 bệnh nhân xuất hiện protein niệu (32,7%) và 8 bệnh nhân có tăng creatinin trong máu (14,5%). Trong đó, sự thay đổi chỉ số creatinin trong máu và xuất hiện protein niệu ở các bệnh nhân hội chứng overlap dương tính với anti U1-RNP (16,0% và 44,0%) có tỷ lệ cao hơn nhóm âm tính (13,3%

và 23,3%), tương đương với tỷ lệ protein niệu của nhóm SLE/VBC (33,3%) trong nghiên cứu của Hoàng Thị Phượng (2020) <sup>5</sup>. Tuy nhiên sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,780$  và  $p = 0,104$ . Các nghiên cứu khác trên thế giới và Việt Nam mới chỉ đánh giá tình trạng tổn thương thận ở từng bệnh lý riêng lẻ như nghiên cứu của Wanlong Wu (2018) thấy tỷ lệ protein niệu ở nhóm bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống dương tính cao hơn nhóm âm tính (12,6% so với 5,6%). Do đó, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi là bước khởi đầu góp phần vào việc đánh giá mối liên quan giữa anti U1-RNP và tổn thương thận các cơ quan nói chung và tổn thương thận nói riêng.

## 5. KẾT LUẬN

Hội chứng overlap của bệnh mô liên kết tự miễn khởi phát chủ yếu ở tuổi trung niên và tiền mãn kinh với kháng thể kháng U1-RNP xuất hiện ở 45,4% bệnh nhân, mức độ dương tính cao, chủ yếu 3+. Bệnh nhân hội chứng overlap của các bệnh mô liên kết tự miễn dương tính với anti U1-RNP có nguy cơ xuất hiện tổn thương phổi và tổn thương cơ cao hơn nhóm âm tính..

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Connective Tissue Disease - an overview ScienceDirect Topics. Accessed October 19, 2022. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/connective-tissue-disease>.
2. Undifferentiated Connective Tissue Disease, Mixed Connective Tissue Disease, and Overlap Syndromes in Rheumatology - PubMed. Accessed October 19, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27311225/>.
3. Mulhearn B, Tansley SL, McHugh NJ. Autoantibodies in connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2020;34(1):101462. doi:10.1016/j.berh.2019.101462.
4. Definition and diagnosis of mixed connective tissue disease - UpToDate. Accessed October 19, 2022. <https://www.uptodate.com/contents/definition-and-diagnosis-of-mixed-connective-tissue-disease>.
5. Hoàng Thị Phượng (2020). Đặc điểm lâm sàng và một số tự kháng thể trong hội chứng overlap. Luận văn BSKII chuyên ngành da liễu, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
6. Foocharoen C, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):913-923. doi:10.1111/1756-185X.12884.
7. Allen RC, St-Cyr C, Maddison PJ, Ansell BM. Overlap connective tissue syndromes. *Arch Dis Child*. 1986;61(3):284-288. doi:10.1136/adc.61.3.284.
8. Lê Huyền My (2018). Nghiên cứu một số tự kháng thể và mối tương quan với tổn thương da trên bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. Luận văn Tiến sĩ Y học chuyên ngành da liễu, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
9. Wang CL, Ooi L, Wang F. Prevalence and clinical significance of antibodies to ribonucleoproteins in systemic lupus erythematosus in Malaysia. *Br J Rheumatol*. 1996;35(2):129-132. doi:10.1093/rheumatology/35.2.129.
10. Tang X, Huang Y, Deng W, Tang L, Weng W, Zhang X. Clinical and Serologic Correlations and Autoantibody Clusters in Systemic Lupus Erythematosus: A Retrospective Review of 917 Patients in South China. *Medicine*. 2010;89(1):62-67. doi:10.1097/MD.0b013e3181cb449c.





## SUMMARY

### ASSOCIATION BETWEEN Anti-RNP ANTIBODY AND ORGANS' DAMAGE IN OVERLAP SYNDROME OF AUTOIMMUNE CONNECTIVE TISSUE DISEASES

**Objectives:** To evaluate the association between anti U1-RNP antibody and some organ's damage in overlap syndrome of autoimmune connective tissue disease.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional, retrospective and prospective study on 55 patients with confirmed diagnosis of overlap syndrome of autoimmune connective tissue disease was conducted at the National Hospital of Dermatology and Venereology from September 2018 to September 2022. Test to detect anti-U1-RNP antibody using the ANA 23 Profile test kit was applied.

**Results:** Among 55 patients participating in the study, there were 48 female patients (87.3%), the female/male ratio was approximately 6.9/1. The mean age of onset was  $38.8 \pm 12.8$  years old. There were 12 patients (21.8%) who had never been treated and 43 patients (78.2%) had a history of drug therapy that changed the course of the disease, in which the corticosteroid group accounted for the highest proportion. (76.4%). The positive rate of anti U1-RNP antibody was 45.5% and mainly positive at strong level 3+ (25.5%). The positive rate of anti U1-RNP in the treated/currently treated group was lower than the untreated group ( $p=0.001$ ). The rate of interstitial lung disease detected by high resolution computed tomography (HRCT) was 54.5%, in which the positive anti U1-RNP group was higher than the negative group ( $p = 0.001$ ). The rate of pulmonary hypertension was 32.7%, in which the positive anti U1-RNP group (56.0%) was also higher than the negative group (15.4%) ( $p = 0.002$ ). The rate of increase in muscle enzymes in the positive group (48.0%) was also higher than in the negative group (13.3%) ( $p = 0.005$ ).

**Conclusions:** The positive rate of anti-U1-RNP antibody in patients with overlap syndrome of autoimmune connective tissue diseases is associated with a history of immunosuppressive therapy. Patients with positive anti U1-RNP antibody had a higher risk of developing lung and muscle damage than the negative group.

**Keywords:** *Overlap syndrome, anti U1-RNP, lung damage, muscle damage.*