

Mối liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I với tổn thương một số cơ quan trong bệnh xơ cứng bì hệ thống tại Bệnh viện Da liễu Trung ương

Đỗ Thị Thu Hiền^{1,2*}, Nguyễn Thị Hoa², Nguyễn Thị Kim Tiên^{2,3}

¹Bệnh viện Da liễu Trung ương, 15A Phương Mai, phường Phương Mai, quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, phường Dịch Vọng Hậu, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện E, 89 Trần Cung, phường Nghĩa Tân, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 6/3/2024; ngày chuyển phản biện 8/3/2024; ngày nhận phản biện 24/3/2024; ngày chấp nhận đăng 28/3/2024

Tóm tắt:

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I (Topo I) và tổn thương một số cơ quan trong bệnh xơ cứng bì hệ thống (XCBHT). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 100 bệnh nhân được chẩn đoán xác định XCBHT và làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng Topo I bằng kỹ thuật ELISA tại Bệnh viện Da liễu Trung ương. **Kết quả:** Điểm trung bình của mức độ ảnh hưởng toàn thân, tổn thương dày da, tổn thương mạch máu ngoại vi, tổn thương phổi theo thang điểm Medsger của nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I dương tính (+) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I âm tính (-) (lần lượt tương ứng là $0,93\pm 1,07$ so với $0,24\pm 0,44$; $1,6\pm 0,7$ so với $1,16\pm 0,37$; $1,88\pm 0,61$ so với $1,36\pm 0,49$; $1,23\pm 0,67$ so với $0,84\pm 0,94$). Tỷ lệ bệnh nhân có cơ cứng khớp trong nhóm anti-Topo I (+) cao hơn nhóm anti-Topo I (-) (32 so với 12%). Tỷ lệ bệnh nhân tổn thương các cơ quan ở mức độ nặng và rất nặng của nhóm anti-Topo I (+) cao hơn nhóm anti-Topo I (-). Không có mối liên quan giữa kháng thể kháng Topo I với tổn thương tim và tiêu hóa. **Kết luận:** Kháng thể kháng Topo I có liên quan đến ảnh hưởng toàn thân, tổn thương mạch máu ngoại vi, mức độ dày da và tổn thương xơ phổi. Sự có mặt kháng thể kháng Topo I là một yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh nhân XCBHT.

Từ khóa: dày da, Topoisomerase I, xơ cứng bì hệ thống, xơ phổi.

Chỉ số phân loại: 3.2

1. Đặt vấn đề

XCBHT là một bệnh rối loạn mô liên kết tự miễn, với căn nguyên cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng [1]. Bệnh thường gặp thứ hai sau lupus ban đỏ hệ thống với tỷ lệ mắc mới hàng năm khoảng 20 trường hợp trên 1 triệu người [2, 3]. Bệnh gây tổn thương toàn bộ tổ chức liên kết với cơ chế bệnh sinh đặc trưng bởi 3 đặc điểm: tổn thương các mạch máu nhỏ, sản xuất tự kháng thể và rối loạn chức năng nguyên bào sợi dẫn tới sự tăng sản xuất, lắng đọng các sợi xơ ở tổ chức liên kết [3]. Vì vậy, trong XCBHT ngoài tổn thương ở da còn có tổn thương ở nhiều cơ quan nội tạng như phổi, thận, tiêu hóa, cơ xương khớp, gây rối loạn dẫn truyền, suy tim; tổn thương phổi gây tăng áp lực động mạch phổi, xơ phổi; tổn thương thận gây tăng huyết áp ác tính, xơ thận... [3].

Nhiều tự kháng thể có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của XCBHT đã được phát hiện như kháng thể kháng tâm động, kháng thể kháng Topo I, kháng thể kháng ARN polymerase I, II và III [4]. Trong số đó, kháng thể kháng Topo I đã được nghiên cứu khá đầy đủ về cấu trúc, cơ chế sinh bệnh, giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng bệnh [4]. Giá trị của kháng thể kháng Topo I trong chẩn đoán XCBHT đã được công nhận qua việc đưa vào tiêu chuẩn

chẩn đoán mới của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ và Liên đoàn chống Thấp khớp châu Âu năm 2013 [5].

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về giá trị của kháng thể kháng Topo I và mối liên quan giữa kháng thể kháng Topo I với các tổn thương cơ quan trong XCBHT [6, 7]. Tuy nhiên ở Việt Nam, các nghiên cứu về kháng thể kháng Topo I nói chung và mối liên quan giữa kháng thể này với các tổn thương trong XCBHT nói riêng còn ít và chưa được thực hiện một cách hệ thống. Để góp phần tìm hiểu giá trị của kháng thể này trong việc theo dõi và tiên lượng bệnh, chúng tôi tiến hành đề tài: “Mối liên quan giữa kháng thể kháng Topo I với tổn thương một số cơ quan trong bệnh XCBHT”.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

100 bệnh nhân XCBHT được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ và Liên đoàn chống Thấp khớp châu Âu năm 2013 [5] điều trị nội và ngoại trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương, được làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng Topo I và đồng ý tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ gồm XCBHT kèm các biểu hiện của bệnh mô liên kết khác (Mixed connective tissue disease, Overlap). Bệnh nhân mắc các bệnh lý nội khoa khác không phải do XCBHT như suy thận mạn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính...

*Tác giả liên hệ: Email: hienphuonglinh@yahoo.com

Association between anti-Topoisomerase I antibody and organ damage in systemic sclerosis at the National Hospital of Dermatology and Venereology

Thi Thu Hien Do^{1,2*}, Thi Hoa Nguyen², Thi Kim Tien Nguyen^{2,3}

¹National Hospital of Dermatology and Venereology, 15A Phuong Mai Street, Phuong Mai Ward, Dong Da District, Hanoi, Vietnam

²University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University - Hanoi, 144 Xuan Thuy Street, Dich Vong Hau Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

³E Hospital, 89 Tran Cung Street, Nghia Tan Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

Received 6 March 2024; revised 24 March 2024; accepted 28 March 2024

Abstract:

Objectives: To evaluate the association between anti-Topoisomerase (Topo) I antibody and damage of some organs in systemic sclerosis (SSc). **Materials and methods:** Cross-sectional descriptive study of 100 patients diagnosed with SSc and were tested for anti-Topo I antibodies by ELISA technique at the National Hospital of Dermatology and Venereology. **Results:** The average score of general effects, thickened skin lesions, peripheral vascular damages, and lung damages according to the Medsger scale of the group of SSc patients with positive anti-Topo I was higher than SSc patients with negative anti-Topo I (0.93±1.07 vs 0.24±0.44; 1.6±0.7 vs 1.16±0.37; 1.88±0.61 vs 1.36±0.49, and 1.23±0.67 vs 0.84±0.94, respectively). The proportion of patients with joint contractures in the positive anti-Topo I group was higher than in the anti-Topo I negative group (32 vs 12%). The proportion of patients with severe and very severe organ damage in the anti-Topo I positive group was higher than in the anti-Topo negative group. There was no association between the presence of anti-Topo I and heart or digestive damage. **Conclusions:** Anti-Topo I antibodies were associated with the level of general effects, peripheral vascular damage, skin thickening, and pulmonary fibrosis. The presence of anti-Topo I antibodies would be a poor prognostic factor for patients with SSc.

Keywords: pulmonary fibrosis, skin thickening, systemic sclerosis, Topoisomerase I.

Classification number: 3.2

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Địa điểm nghiên cứu: Các xét nghiệm siêu âm tim, điện tâm đồ được tiến hành tại Bệnh viện Lão khoa Trung ương và Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai. Xét nghiệm đo chức năng hô hấp được tiến hành tại Trung tâm Dị ứng - Miễn dịch Lâm sàng và Trung tâm Hô hấp của Bệnh viện Bạch Mai. Xét nghiệm chụp cắt lớp lồng ngực độ phân giải cao thực hiện ở Khoa Chẩn đoán Hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai. Xét nghiệm tại Bệnh viện Da liễu Trung ương: các xét nghiệm antinuclear antibody (ANA) bằng miễn dịch huỳnh quang gián tiếp trên HEp-2, kháng thể kháng Topo I bằng kỹ thuật Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), công thức máu, sinh hóa máu, X-quang tim phổi.

Tiêu chí đánh giá mức độ tổn thương: Dựa theo bảng điểm Medsger được thể hiện ở bảng 1 [8].

Bảng 1. Bảng điểm Medsger [8].

Cơ quan	Điểm					
	0	1	2	3	4	
Toàn trạng	Giảm cân	<5%	5-10%	10-15%	15-20%	>20%
	Hematocrit	>37%	33-37%	29-33%	25-29%	<25%
	Hemoglobin	>123	110-122	97-109	83-96	<83
Da (m-Rodnan)	0	1-14	15-29	30-39	>40	
Mạch máu ngoại vi	Không Raynaud, Raynaud cần thuốc giãn mạch	Raynaud cần thuốc giãn mạch	Sẹo rỗ đầu ngón	Loét nhỏ đầu ngón	Hoại tử đầu ngón	
Khớp/gân (FTP - độ nắm bàn tay)	0-0,9 cm	1,0-1,9 cm	2,0-3,9 cm	4,0-4,9 cm	>5,0 cm	
Phổi	DLCO	>80%	70-79%	50-69%	<50%	Cần thở oxy (SPO ₂ <90%)
	FVC	>80%	70-79%	50-69%	<50%	
	sPAP	<35 mmHg	35-49 mmHg	50-64 mmHg	≥65 mmHg	
	X-quang	Không xơ	Có xơ			
Tim	Điện tim đồ	Bình thường	Rối loạn dẫn truyền	Loạn nhịp	Loạn nhịp cần điều trị	Suy tim
	EF	>50%	45-49%	40-44%	30-40%	<30%
Thận	Tiền sử đợt kịch phát và	Không	Có	Có	Có	Có
	Creatinin (μmol/l)	<115	<132	132-212	213-442	>442 hoặc lọc máu
Tiêu hóa	Thực quản độ bình thường, di động ruột non bình thường	Giảm nhu động thực quản đầu xa, bất thường nhu động ruột non	Nhiễm khuẩn tiêu hóa tái phát cần điều trị kháng sinh	Hội chứng kém hấp thu; đợt giả tắc ruột	Cần nuôi dưỡng đường tĩnh mạch	
Cơ (đánh giá cơ cánh tay, cơ đùi)	Bình thường	Yếu nhẹ	Yếu vừa	Yếu nặng	Cần hỗ trợ khi đi chuyển	

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Các số liệu định lượng được biểu hiện dưới dạng giá trị trung bình cộng sai số chuẩn (mean ± SD). Các số liệu định tính được biểu hiện dưới dạng tỷ lệ %. Kiểm định so sánh đối với biến định tính trong cùng một nhóm dùng test χ^2 McNemar, so sánh giữa hai nhóm sử dụng test so sánh χ^2 Chi-square. Đối với biến định lượng so sánh các giá trị bằng test T giữa hai mẫu độc lập. Các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được thông qua Hội đồng đạo đức và được phép của Bệnh viện Da liễu Trung ương.

3. Kết quả

Trong số 100 bệnh nhân XCBHT có 75 bệnh nhân có kháng thể kháng Topo I (+) và 25 bệnh nhân có kháng thể kháng Topo I (-) (bảng 2). Ảnh hưởng toàn thân mức độ nhẹ (độ 0, 1) gặp ở cả hai nhóm. Ảnh hưởng toàn thân mức độ trung bình và nặng (độ 2, 3, 4) chỉ gặp ở nhóm bệnh nhân có anti-Topo I (+). Mức độ ảnh hưởng toàn thân trung bình của nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (+) (0,93±1,07) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (-) (0,24±0,44), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,002$).

Bảng 2. Liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I và ảnh hưởng toàn thân.

Mức độ	Anti-Topo I (+)		Anti-Topo I (-)		p
	n=75	%	n=25	%	
0	34	45,30	19	76	
1	21	28,00	6	24	
2	13	17,30	0	0	
3	5	6,70	0	0	
4	2	2,70	0	0	
Trung bình	0,93±1,07	100	0,24±0,44	100	0,002

Kết quả bảng 3 cho thấy, tổn thương dày da gặp với tỷ lệ cao trong XCBHT. Dày da mức độ nặng (độ 3) và rất nặng (độ 4) chỉ gặp ở bệnh nhân có anti-Topo I (+), không gặp ở bệnh nhân có anti-Topo I (-). Điểm trung bình dày da theo thang điểm m-Rodnan của nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (+) (1,6±0,7) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (-) (1,16±0,37), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,003$).

Bảng 3. Liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I và tổn thương dày da.

Mức độ	Anti-Topo I (+)		Anti-Topo I (-)		p
	n=75	%	n=25	%	
0	1	1,3	0	0	
1	33	46,7	21	84	
2	35	64,0	4	16	
3	5	6,7	0	0	
4	1	1,3	0	0	
Trung bình	1,6±0,7	100	1,16±0,37	100	0,003

Nồng độ kháng thể kháng Topo I và điểm dày da theo thang điểm m-Rodnan ở bệnh nhân XCBHT có tương quan tuyến tính đồng biến ($r=0,393$), mối tương quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Tổn thương mạch máu ngoại vi thường gặp trong XCBHT. Ảnh hưởng mạch máu ngoại vi mức độ nặng chỉ gặp ở bệnh nhân có anti-Topo I (+), không gặp ở bệnh nhân có anti-Topo I (-). Mức độ ảnh hưởng mạch máu ngoại vi của nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (+) (1,88±0,61) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (-) (1,36±0,49), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) (bảng 4).

Bảng 4. Liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I và tổn thương mạch máu ngoại vi.

Mức độ	Anti-Topo I (+)		Anti-Topo I (-)		p
	n=75	%	n=25	%	
0	1	1,3	0	0	
1	16	21,3	16	64	
2	49	65,4	9	36	
3	9	12,0	0	0	
4	0	0	0	0	
Trung bình	1,88±0,61	100	1,36±0,49	100	<0,001

Kết quả bảng 5 cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân XCBHT bị co cứng khớp ở nhóm anti-Topo I (+) cao hơn nhóm anti-Topo I (-) (32 và 12%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,041$).

Bảng 5. Liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I và co cứng khớp.

	Anti-Topo I (+)		Anti-Topo I (-)		p
	n=75	%	n=25	%	
Có co cứng khớp	24	32	3	12	0,041
Không co cứng khớp	51	68	22	88	
Tổng	75	100	25	100	

Bảng 6. Liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I và tổn thương phổi.

Mức độ	Anti-Topo I (+)		Anti-Topo I (-)		p
	n=75	%	n=25	%	
0	8	10,7	11	44	
1	44	58,7	9	36	
2	21	28,0	3	12	
3	2	2,7	2	8	
4	0	0	0	0	
Trung bình	1,23±0,67	100	0,84±0,94	100	0,027

Điểm trung bình tổn thương phổi theo thang điểm Medsger của nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (+) (1,23±0,67) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (-) (0,84±0,94), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,027$) (bảng 6). Nghiên cứu cũng cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân xơ phổi ở nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (+) (81,3%) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có anti-Topo I (-) (48%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 7. Liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I và tổn thương tim.

Mức độ	Anti-Topo I (+)		Anti-Topo I (-)		p
	n=75	%	n=25	%	
0	67	89,3	24	96	
1	5	6,7	1	4	
2	1	1,3	0	0	
3	2	2,7	0	0	
4	0	0	0	0	
Trung bình	0,17±0,58	100	0,04±0,2	100	0,09

Đa số bệnh nhân có tổn thương tim đều có anti-Topo I (+). Điểm trung bình tổn thương tim theo thang điểm Medsger của nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) (0,17±0,58) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) (0,04±0,2), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,09) (bảng 7).

Bảng 8. Liên quan giữa kháng thể kháng Topoisomerase I và tổn thương tiêu hóa.

Mức độ	Anti-Topo I (+)		Anti-Topo I (-)		p
	n=75	%	n=25	%	
0	47	62,7	13	52	
1	22	29,3	12	48	
2	4	5,3	0	0	
3	2	2,7	0	0	
4	0	0	0	0	
Trung bình	0,48±0,72	100	0,48±0,51	100	1

Tổn thương tiêu hóa mức độ trung bình và nặng (độ 2, 3) chỉ gặp ở bệnh nhân có anti-Topo I (+), không gặp ở bệnh nhân có anti-Topo I (-). Điểm trung bình tổn thương tiêu hóa theo thang điểm Medsger của nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) (0,48±0,72) tương đương nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) (0,48±0,51) (bảng 8).

4. Bàn luận

Để đánh giá ảnh hưởng toàn thân của XCBHT lên bệnh nhân, đa số nghiên cứu sử dụng các thang điểm đánh giá tác động chung của bệnh lên bệnh nhân như bộ câu hỏi đánh giá sức khỏe chung (Health assessment questionnaire - HAQ), thang điểm nhìn đặc hiệu cho XCBHT (Scleroderma - specific visual analog scales), thang điểm SF-36 (Short Form 36) [9-11]. Các thang điểm này dựa nhiều vào chủ quan của bệnh nhân và thường thiên về đánh giá chất lượng cuộc sống và thể hiện mức độ của cơ quan tổn thương nặng nhất chứ không phải ảnh hưởng chung. Một số nghiên cứu khác đánh giá dựa vào tình trạng thiếu máu của bệnh nhân như P.M. Campbell và cs (1975) [12], R.N.A. Adhath và cs (2001) [13]. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thang điểm Medsger với tổng hợp của 3 thông số là mức độ sụt cân,

hematocrit và hemoglobin giúp đánh giá chính xác hơn, đã được sự đồng thuận của các chuyên gia về XCBHT [14]. Kết quả của nghiên cứu cho thấy, nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) bị ảnh hưởng toàn thân nặng hơn nhóm có kháng thể kháng Topo I (-). Nhóm bệnh nhân XCBHT kháng thể kháng Topo I (+) gặp 9,4% bệnh nhân có mức độ nặng đến rất nặng, trong khi nhóm kháng thể kháng Topo I (-) chỉ gặp ảnh hưởng toàn thân ở mức độ 0 (không ảnh hưởng) và mức độ 1 (ảnh hưởng ít), không có bệnh nhân nào có mức độ trung bình đến rất nặng. Điểm trung bình cho ảnh hưởng toàn thân của nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) (0,93±1,07) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) (0,24±0,44), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,002). Điều này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác cho thấy nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) thường kết hợp với thể có tổn thương da lan tỏa và ảnh hưởng nặng đến nhiều cơ quan [15, 16]. Đồng thời kết quả của chúng tôi cũng giúp đưa thêm bằng chứng cho giá trị của thang điểm Medsger.

Tổn thương da được xem là đặc trưng của XCBHT và được đánh giá qua điểm dày da bằng thang điểm m-Rodnan [17]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) gặp tổn thương dày da ở tất cả các mức độ. Trong khi đó, nhóm bệnh nhân XCBHT có Topo I (-) không gặp tổn thương dày da ở mức độ 3 (ảnh hưởng nặng) và mức độ 4 (ảnh hưởng rất nặng). Điểm trung bình tổn thương da theo thang điểm Medsger của nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) (1,6±0,7) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) (1,16±0,37), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,003). Có mối tương quan giữa nồng độ kháng thể kháng Topo I và mức độ dày da, nồng độ kháng thể kháng Topo I càng cao, mức độ dày da càng nặng (p<0,001). Mối tương quan này cũng được khẳng định trong các nghiên cứu của P.Q. Hu và cs (2003) [6] r=0,61, p<0,000001; S. Sato và cs (2001) [7] r=0,529, p<0,01; K. Hanke và cs (2009) [18] cho kết quả r=0,413, p=0,01.

Nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) có thể gặp tổn thương mạch máu ngoại vi ở các mức độ khác nhau, trong đó có 9 bệnh nhân (12%) bị ảnh hưởng ở mức độ 3 (ảnh hưởng nặng). Nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) gặp tổn thương mạch máu ngoại vi ở mức độ 1 (ảnh hưởng ít) và mức độ 2 (ảnh hưởng trung bình), không có bệnh nhân nào bị ảnh hưởng nặng. Điểm trung bình cho ảnh hưởng mạch máu ngoại vi của nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) (1,88±0,61) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) (1,36±0,49), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,001). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây của E.S. Weiner và cs (1988) [19], P.L. Meroni và cs (2014) [20]. Các tác giả này đều cho thấy kháng thể kháng Topo I liên quan đến tổn thương loét đầu ngón. Như vậy, tổn thương mạch máu ngoại vi xuất

hiện nhiều hơn và nặng nề hơn ở bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I so với nhóm không có kháng thể kháng Topo I. Đây là tổn thương dễ thăm khám trên lâm sàng và có thể để lại hậu quả nặng nề nếu không được phát hiện và xử trí sớm. Kháng thể kháng Topo I (+) là gợi ý để bác sỹ chú ý tìm các tổn thương mạch máu ngoại vi trên bệnh nhân XCBHT để có phương pháp điều trị phù hợp.

Tổn thương khớp tương đối hay gặp trong XCBHT với biểu hiện đa dạng, bao gồm viêm khớp, đau khớp, co cứng khớp, hẹp khe khớp trên X-quang [21, 22]. Trong đó, co cứng khớp bàn ngón và khớp gian đốt gần thể hiện qua độ nắm bàn tay FTP (Finger-to-palm distance in flexion - Khoảng cách từ ngón tay đến lòng bàn tay khi nắm) được xem là yếu tố để đánh giá mức độ nặng và mức độ hoạt động của bệnh. Vì vậy, thang điểm Medsger sử dụng chỉ số FTP làm đại diện để đánh giá tổn thương xương, khớp cho bệnh nhân XCBHT. Khi so sánh tỷ lệ có co cứng khớp ở 2 nhóm có Topo I (+) và (-) thấy giá trị tương ứng là 32 và 12% ($p=0,041$). Khi tính hệ số tương quan, tương quan giữa nồng độ kháng thể kháng Topo I và FTP là mối tương quan đồng biến yếu và không có ý nghĩa thống kê ($r=0,172$, $p=0,087$). Nghiên cứu của S. Sato và cs (2001) [7] đánh giá trên 125 mẫu huyết thanh của 21 bệnh nhân theo dõi trong 0,2-4,7 năm cũng cho thấy, nồng độ kháng thể kháng Topo I ở nhóm có viêm khớp/đau khớp cao hơn nhóm không có tổn thương khớp ($p<0,02$). K. Hanke và cs (2009) [18] nghiên cứu trên 209 bệnh nhân đưa ra tỷ lệ co cứng khớp ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng Topo I (+) cao hơn nhóm kháng thể kháng Topo I (-) với 88,1 và 53,1% ($p<0,0005$).

Trong XCBHT, tổn thương phổi gặp với tần suất cao ở cả hai thể bệnh và là nguyên nhân gây tử vong nhiều nhất. Tổn thương phổi có thể gặp rất đa dạng từ tổn thương màng phổi, tổn thương nhu mô phổi đến tổn thương các mạch máu phổi [3]. Trong thang điểm Medsger, tổn thương phổi được đánh giá dựa vào 3 yếu tố là tình trạng xơ phổi, chỉ số FVC và chỉ số sPAP với 5 mức độ tổn thương từ 0 đến 4. Kết quả chung cho thấy, điểm trung bình tổn thương phổi theo thang điểm Medsger của nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) ($1,23\pm 0,67$) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) ($0,84\pm 0,94$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,027$). Tỷ lệ bệnh nhân xơ phổi ở nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) cao hơn tỷ lệ này ở nhóm có kháng thể kháng Topo I (-) với 81,3 và 48% ($p<0,001$). Mối liên quan này cũng đã được khẳng định trong nhiều nghiên cứu trước. Kháng thể kháng Topo I kết hợp với xơ phổi không chỉ về tỷ lệ mà còn về mức độ nặng [23, 24]. K. Hanke và cs (2009) [18] nghiên cứu trên 209 bệnh nhân XCBHT nhận thấy, tỷ lệ xơ phổi ở nhóm kháng thể kháng Topo I (+) và (-) lần lượt là 68,6 và 23,3% ($p<0,0005$). Kết quả này thấp hơn của chúng tôi có thể do bệnh nhân người Việt Nam thường đi khám muộn với tổn thương nặng

hơn, khi tình trạng xơ phổi đã phát triển. Như vậy, kháng thể kháng Topo I có liên quan đến tổn thương phổi nói chung, trong đó liên quan chặt chẽ đến tình trạng xơ phổi.

Tổn thương tim có thể gặp trên bệnh nhân XCBHT rất đa dạng, có thể là tổn thương nguyên phát hoặc thứ phát do tổn thương thận và phổi. Tỷ lệ gặp tổn thương tim không cao nhưng đây là tổn thương nặng và dễ gây tử vong. Để đánh giá tổn thương tim, hai thăm dò quan trọng nhất là điện tâm đồ và siêu âm tim đều được chúng tôi sử dụng trong nghiên cứu này. Kết quả cho thấy, trong nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) có thể gặp tổn thương tim ở các mức độ từ 0 đến 3; trong nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) chỉ gặp tổn thương tim ở mức độ 0 (không ảnh hưởng) và 1 (ảnh hưởng ít). Điểm trung bình tổn thương tim theo thang điểm Medsger của nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) ($0,17\pm 0,58$) cao hơn nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) ($0,04\pm 0,2$), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,09$). Kết quả này giống với nghiên cứu của K. Hanke và cs (2009) [18], C. Ferri và cs (2002) [25] là không tìm thấy mối liên quan giữa kháng thể kháng Topo I và tổn thương tim mạch.

Tổn thương tiêu hóa rất thường gặp trên bệnh nhân XCBHT với tỷ lệ khoảng 80%, đứng thứ hai sau tổn thương da nhưng lại dễ bị thầy thuốc bỏ qua khi thăm khám. Bệnh lý đường tiêu hóa thường không gây tử vong nhưng ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân với các biểu hiện thường gặp là rối loạn nhu động ruột, kém hấp thu, giả tắc ruột [3, 26, 27]. Nghiên cứu của chúng tôi sơ bộ đánh giá tổn thương tiêu hóa qua việc hỏi các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân. Kết quả cho thấy, nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) gặp tổn thương tiêu hóa ở các mức độ từ 0 đến 3; trong nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) chỉ gặp tổn thương tiêu hóa ở mức độ 0 (không ảnh hưởng) và mức độ 1 (ảnh hưởng ít). Điểm trung bình tổn thương tiêu hóa theo thang điểm Medsger của nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) ($0,48\pm 0,72$) tương đương nhóm bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (-) ($0,48\pm 0,51$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của K. Hanke và cs (2009) [18] khi không thấy kháng thể kháng Topo I liên quan đến tổn thương tiêu hóa. Từ đó có thể thấy, tổn thương tiêu hóa là thường gặp trên bệnh nhân XCBHT nhưng không có liên quan đến kháng thể kháng Topo I.

5. Kết luận

Xơ cứng bì hệ thống là bệnh tự miễn của tổ chức liên kết với kháng thể kháng Topo I xuất hiện ở 75% bệnh nhân. Bệnh nhân XCBHT có kháng thể kháng Topo I (+) mức độ tổn thương các cơ quan như da, mạch máu ngoại vi và các cơ quan nội tạng nặng hơn nhóm (-). Sự có mặt của kháng thể kháng Topo I là một yếu tố tiên lượng xấu cho bệnh nhân XCBHT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] R. Adigun, A. Goyal, A. Hariz (2022), “Systemic sclerosis”, *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430875/>, accessed 1 March 2024.
- [2] M.D. Mayes, J.V. Lacey, J.B. Dimmer, et al. (2003), “Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population”, *Arthritis Rheum.*, **48(8)**, pp.2246-2255, DOI: 10.1002/art.11073.
- [3] A.G. Lowell, I.K. Stephen, G. Barbara, et al. (2012), *Fitzpatrick's Dermatology General in Medicine*, **2**, Mc Graw Hill, 3076pp.
- [4] Y. Hamaguchi (2010), “Autoantibody profiles in systemic sclerosis: Predictive value for clinical evaluation and prognosis”, *J. Dermatol.*, **37(1)**, pp.42-53, DOI: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x.
- [5] F.V.D. Hoogen, D. Khanna, J. Fransen, et al. (2013), “Classification criteria for systemic sclerosis: An American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative”, *Ann. Rheum. Dis.*, **72(11)**, pp.1747-1755, DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
- [6] P.Q. Hu, N. Fertig, T.A. Medsger, et al. (2003), “Correlation of serum anti-DNA Topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis”, *Arthritis Rheum.*, **48(5)**, pp.1363-1373, DOI: 10.1002/art.10977.
- [7] S. Sato, Y. Hamaguchi, M. Hasegawa, et al. (2001), “Clinical significance of anti-Topoisomerase I antibody levels determined by ELISA in systemic sclerosis”, *Rheumatology (Oxford)*, **40(10)**, pp.1135-1140, DOI: 10.1093/rheumatology/40.10.1135.
- [8] T.A. Medsger, A.J. Silman, V.D. Steen, et al. (1999), “A disease severity scale for systemic sclerosis: Development and testing”, *J. Rheumatol.*, **26(10)**, pp.2159-2167.
- [9] V.D. Steen, T.A. Medsger (1997), “The value of the health assessment questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time”, *Arthritis Rheumatol.*, **40(11)**, pp.1984-1991, DOI: 10.1002/art.1780401110.
- [10] J.E. Ware, B. Gandek (1998), “Overview of the SF-36 health survey and the International Quality of Life Assessment (IQOLA) project”, *J. Clin. Epidemiol.*, **51(11)**, pp.903-912, DOI: 10.1016/s0895-4356(98)00081-x.
- [11] J.F. Fries, P.W. Spitz, D.Y. Young (1982), “The dimensions of health outcomes: The health assessment questionnaire, disability and pain scales”, *J. Rheumatol.*, **9(5)**, pp.789-793.
- [12] P.M. Campbell, E.C. LeRoy (1975), “Pathogenesis of systemic sclerosis: A vascular hypothesis”, *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, **4(4)**, pp.351-368, DOI: 10.1016/0049-0172(75)90017-7.
- [13] R.N.A. Adhath, T.A.A. Sayed (2001), “Clinical features of systemic sclerosis”, *Saudi Med. J.*, **22(4)**, pp.333-336.
- [14] T.A. Medsger, S. Bombardieri, L. Czirjak, et al. (2003), “Assessment of disease severity and prognosis”, *Clin. Exp. Rheumatol.*, **21(3)**, Suppl. 29, pp.S42-S46.
- [15] J.G. Walker, M.J. Fritzler (2007), “Update on autoantibodies in systemic sclerosis”, *Curr. Opin. Rheumatol.*, **19(6)**, pp.580-591, DOI: 10.1097/BOR.0b013e3282e7d8f9.
- [16] S.I. Nihtyanova, C.P. Denton (2010), “Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis”, *Nat. Rev. Rheumatol.*, **6(2)**, pp.112-116, DOI: 10.1038/nrrheum.2009.238.
- [17] P. Clements, P. Lachenbruch, J. Siebold, et al. (1995), “Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis”, *J. Rheumatol.*, **22(7)**, pp.1281-1285.
- [18] K. Hanke, C. Dähnrich, C.S. Brückner, et al. (2009), “Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort”, *Arthritis Res. Ther.*, **11(1)**, DOI: 10.1186/ar2622.
- [19] E.S. Weiner, W.C. Earnshaw, J.L. Senécal, et al. (1988), “Clinical associations of anticentromere antibodies and antibodies to topoisomerase I. A study of 355 patients”, *Arthritis Rheum.*, **31(3)**, pp.378-385, DOI: 10.1002/art.1780310309.
- [20] P.L. Meroni, M. Biggioggero, S.S. Pierangeli, et al. (2014), “Standardisation of autoantibody testing: A paradigm for serology in rheumatic diseases”, *Nat. Rev. Rheumatol.*, **10(1)**, pp.35-43, DOI: 10.1038/nrrheum.2013.180.
- [21] J.E. Pope (2003), “Musculoskeletal involvement in scleroderma”, *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, **29(2)**, pp.391-408, DOI: 10.1016/s0889-857x(03)00017-6.
- [22] R. Misra, K. Darton, R.F. Jewkes, et al. (1995), “Arthritis in scleroderma”, *Rheumatol.*, **34(9)**, pp.831-837, DOI: 10.1093/rheumatology/34.9.831.
- [23] V.D. Steen, D.L. Powell, T.A. Medsger (1988), “Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis”, *Arthritis Rheum.*, **31(2)**, pp.196-203, DOI: 10.1002/art.1780310207.
- [24] E. Diot, B. Giraudeau, P. Diot, et al. (1999), “Is anti-Topoisomerase I a serum marker of pulmonary involvement in systemic sclerosis?”, *Chest.*, **116(3)**, pp.715-720, DOI: 10.1378/chest.116.3.715.
- [25] C. Ferri, G. Valentini, F. Cozzi, et al. (2002), “Systemic sclerosis: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients”, *Medicine (Baltimore)*, **81(2)**, pp.139-153, DOI: 10.1097/00005792-200203000-00004.
- [26] E. Savarino, M. Furnari, N.D. Bortoli, et al. (2014), “Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis”, *Presse Med.*, **43(10)**, Pt. 2, pp.e279-e291, DOI: 10.1016/j.lpm.2014.03.029.
- [27] G.D. Maggio, P. Confalonieri, F. Salton, et al. (2003), “Biomarkers in systemic sclerosis: An overview”, *Curr. Issues Mol. Biol.*, **45(10)**, pp.7775-7802, DOI: 10.3390/cimb45100490.