

LIÊN QUAN GIỮA CÁC KHÁNG THỂ KHÁNG DSDNA, NUCLEOSOME VÀ C1Q VỚI MỨC ĐỘ HOẠT ĐỘNG BỆNH LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG TRẺ EM

Bùi Song Hương¹, Lê Thị Minh Hương¹, Trần Thị Chi Mai¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bên cạnh kháng thể kháng dsDNA (Anti-dsDNA), kháng thể kháng nucleosome (AnuA) và C1q (AC1qA) là những kháng thể mới đang được nghiên cứu với hy vọng tìm được các dấu ấn miễn dịch hiệu quả trong đánh giá mức độ hoạt động bệnh Lupus.

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa Anti-dsDNA, AnuA và AC1qA với mức độ hoạt động bệnh Lupus ở trẻ em theo thang điểm SLEDAI.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả tiến cứu một loạt ca bệnh. 125 bệnh nhi Lupus được đánh giá mức độ hoạt động bệnh theo thang điểm SLEDAI. Định lượng Anti-dsDNA, AnuA, AC1qA bằng phương pháp ELISA.

Kết quả: Tỷ lệ dương tính cao của Anti-dsDNA 82,4%, AnuA 91,2%, AC1qA 67,2%, C3 và C4 giảm 90,4%. Anti-dsDNA, AnuA, aC1qA có liên quan với điểm SLEDAI có ý nghĩa thống kê ở các mức độ khác nhau

Kết luận: Anti-dsDNA, AnuA và AC1qA liên quan với điểm SLEDAI và có thể sử dụng trong theo dõi mức độ hoạt động bệnh Lupus.

Từ khóa: Lupus ban đỏ hệ thống, tự kháng thể, mức độ hoạt động bệnh

Abstract

CORRELATIONS BETWEEN ANTI-DSDNA, ANTI-NUCLEOSOME AND ANTI-C1Q ANTIBODIES WITH THE DISEASE ACTIVITY IN PEDIATRIC SYSTEMATIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Song Hương. Email: bshuong.nhp@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/12/2018; Ngày phản biện khoa học: 13/2/2019; Ngày duyệt bài: 15/2/2019

Background: Next to antibodies to dsDNA (Anti-dsDNA), antibodies to nucleosome (AnuA) and C1q (AC1qA) are new autoantibodies which are being investigated with hoping to find effective immunological markers in Lupus activity assessment.

Objectives: The aim of this study was to evaluate the correlation between Anti-dsDNA, AnuA and AC1qA with disease activity on SLEDAI score.

Methods: Descriptive case series study. 125 pediatric Lupus patients were assessed SLEDAI score. The serum Anti-dsDNA, AnuA, aC1qA were tested by ELISA.

Results: High positive ratio of Anti-dsDNA 82.4%, AnuA 91.2%, AC1qAb 67.2% and decreased C3, C4 at 90.4%. Anti-dsDNA, AnuA, AC1qA are correlated with SLEDAI scores at different levels.

Conclusions: Anti-dsDNA, AnuA, AC1qA are correlated with SLEDAI scores and can be used to monitor disease activity in Lupus management.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, autoantibodies, SLEDAI score.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Lupus ban đỏ hệ thống (LBĐHT) là bệnh tự miễn hệ thống có lâm sàng đa dạng, phức tạp. Mức độ hoạt động bệnh (MĐHĐ) dao động giữa các bệnh nhân và theo thời gian. Đánh giá MĐHĐ có vai trò quan trọng với nhà lâm sàng vì đó là cơ sở để quyết định phác đồ điều trị và theo dõi bệnh nhân. Chưa có một dấu ấn sinh học nào đo được chính xác MĐHĐ nên người ta sử dụng các thang điểm như thang điểm SLEDAI để đánh giá tình trạng bệnh, sự cải thiện hoặc tiến triển bệnh.

Kháng thể kháng chuỗi kép dsDNA (Anti-dsDNA) được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán, theo dõi MĐHĐ trong LBĐHT suốt thời gian qua. Tuy nhiên, giá trị của Anti-dsDNA còn hạn chế khi chỉ tìm thấy trong khoảng 50% bệnh nhân và không phải lúc nào cũng song hành với MĐHĐ. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nhiều hứa hẹn trong đánh giá MĐHĐ và theo dõi tiến triển bệnh LBĐHT bởi các tự kháng thể kháng

nucleosome (AnuA) và kháng thể kháng C1q (AC1qA). Theo Bizzano, AnuA và AC1qA có giá trị hỗ trợ chẩn đoán cũng như theo dõi MĐHĐ trong trường hợp Anti-dsDNA âm tính [1]. Mối liên quan của các tự kháng thể với MĐHĐ còn chưa thống nhất giữa các tác giả, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa Anti-dsDNA, AnuA và AC1qA với MĐHĐ theo thang điểm SLEDAI trong LBĐHT trẻ em.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 125 trẻ được chẩn đoán LBĐHT vào khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ tháng 1/ 2015 đến tháng 12/ 2017.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán LBĐHT theo tiêu chuẩn phân loại SLICC 2012 (có ít nhất 4/17 tiêu chuẩn).

- Trẻ em trong độ tuổi: trên 1 tháng, dưới 16 tuổi.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân LBDHT thể phối hợp với các bệnh tự miễn khác (như viêm khớp dạng thấp, viêm đa cơ, xơ cứng bì, hội chứng kháng Phospholipid), Lupus do thuốc.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu một loạt ca bệnh.

2.2.2. Quy trình nghiên cứu:

- Trẻ Lupus tham gia nghiên cứu được hỏi bệnh, khám lâm sàng, đánh giá MĐHĐ theo thang điểm SLEDAI lần đầu tiên (T0) khi vào viện, lần thứ hai (T3) khoảng 3 tháng và lần thứ ba (T6) khoảng 6 tháng sau lần đầu tiên. Thang điểm SLEDAI được tính dựa trên 24 dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm, tổng điểm là 105 điểm.

- Xét nghiệm máu 3 lần, mỗi lần làm các xét nghiệm huyết học, sinh hóa, định lượng C3, C4, Anti-dsDNA, AnuA, AC1qA tại ba thời điểm T0, T3, T6 và cùng thời điểm tính điểm SLEDAI. Các xét nghiệm được tiến hành tại Khoa Sinh hóa và Huyết học, Bệnh

viện Nhi Trung ương. Định lượng kháng thể bằng kỹ thuật ELISA (indirect enzyme-linked immunosorbent assay) trên máy Alegria, Đức. Nồng độ Anti-dsDNA, AnuA, aC1qA là dương tính khi \geq tương ứng lần lượt 25 U/mL, 20 U/mL, 10 U/mL. Các phòng xét nghiệm này đã được công nhận tiêu chuẩn ISO.

- Chia bệnh nhân thành 2 nhóm: nhóm có MĐHĐ mạnh và rất mạnh (SLEDAI >10) và nhóm có MĐHĐ nhẹ và trung bình (SLEDAI \leq 10).

2.2.3. Phân tích và xử lý số liệu: theo phần mềm STATA 14. So sánh các tỷ lệ lặp lại bằng kiểm định khi bình phương McNemar. So sánh trung vị lặp lại bằng kiểm định dấu hạng Wilcoxon. Tìm tương quan giữa các biến bằng hệ số tương quan Spearman.

2.2.4. Đạo đức nghiên cứu: Bệnh nhân và gia đình được giải thích, tự nguyện tham gia nghiên cứu. Thông tin được bảo mật, chỉ phục vụ nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

3.1. Thay đổi các dấu ấn miễn dịch theo thời gian

Bảng 3.1: Thay đổi tỷ lệ dương tính các dấu ấn miễn dịch theo thời gian

Dấu ấn miễn dịch	T0 n=125(100%)	T3 n=75(100%)	T6 n=72(100%)	p (T0-T3)	p (T3-T6)
AnuA Pos	114(91,2)	57(76)	55(76,4)	0,013	0,125
AC1qA Pos	84(67,2)	36(48)	24(33,3)	0,000	0,189
Anti-dsDNA Pos	103(82,4)	50(66,7)	54(75)	0,023	0,754
C3 giảm	113(90,4)	30(40)	20(27,8)	0,000	0,118
C4 giảm	113(90,4)	33(44)	27(37,5)	0,000	0,07

Nhận xét: Tỷ lệ kháng thể dương tính và bổ thể giảm giảm xuống rõ rệt sau điều trị 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. (Pos: Positive - dương tính).

Bảng 3.2: Thay đổi nồng độ dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian

Dấu ấn miễn dịch và SLEDAI	T0 n=125	T3 n=75	T6 n=72	p (T0-T3)	p (T3-T6)
AnuA (U/ml) trung vị (min-max)	241,9 (5,7-8200)	74,3 (0,6-4200)	63,65 (2,6-5494,4)	0,000	0,018
AC1qA (U/ml) trung vị (min-max)	14,4 (0,2-992,2)	8,5 (0,8-85,2)	7 (0,8-233,7)	0,000	0,074
Anti-dsDNA (U/ml) trung vị (min-max)	154 (0,1-9143,4)	45,8 (0,1-4200)	66,3 (2,1-4762,2)	0,000	0,816
C3 (g/L) trung vị (min-max)	0,354 (0,074-1,29)	0,85 (0,23-1,91)	0,92 (0,14-1,82)	0,000	0,218
C4 (g/L) trung vị (min-max)	0,03 (0,001-0,5)	0,131 (0,006-0,55)	0,16 (0,003-0,77)	0,000	0,037
SLEDAI mean±SD(min-max)	16,32±6,02 (2-36)	6,71±3,94 (0-18)	6,42±4,82 (0-26)	0,000	0,654

Nhận xét: Nồng độ các kháng thể giảm dần, bổ thể tăng lên, điểm SLEDAI trung bình giảm sau điều trị.

3.2. Liên quan giữa kháng thể với điểm SLEDAI

Bảng 3.2: Thay đổi nồng độ dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian

Kháng thể T0, T3, T6	SLEDAI								
	T0			T3			T6		
	≤ 10	>10	P1	≤ 10	>10	P2	≤ 10	>10	P3
AnuA Pos	16	98	0,008	44	12	0,032	39	16	0,016
AC1qA Pos	6	78	0,0000	28	8	0,216	14	10	0,005
Anti-dsDNA Pos	15	88	0,148	40	10	0,315	39	15	0,056

Nhận xét: Tỷ lệ AnuA dương tính luôn liên quan với mức độ điểm SLEDAI có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ AC1qA dương tính liên quan với mức độ điểm SLEDAI ở thời điểm T0, T6. Tỷ lệ Anti-dsDNA dương tính không liên quan với mức độ điểm SLEDAI.

Bảng 3.4: Tương quan giữa nồng độ kháng thể với điểm SLEDAI

Nồng độ kháng thể T0, T3, T6	SLEDAI					
	T0		T3		T6	
	r	p	r	p	r	p
AnuA	0,281	0,002	0,328	0,004	0,372	0,001
AC1qA	0,417	0,000	0,262	0,023	0,429	0,000
Anti-dsDNA	0,289	0,001	0,31	0,007	0,507	0,000

Nhận xét: Nồng độ các kháng thể đều tương quan với điểm SLEDAI có ý nghĩa thống kê ở các mức độ khác nhau.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Biến đổi các dấu ấn miễn dịch và điểm SLEDAI theo thời gian

Trong nghiên cứu này, các rối loạn miễn dịch của bệnh nhân ở thời điểm lấy vào nghiên cứu đều gặp với tỷ lệ khá cao: AnuA 91,2%, AC1qA 67,2%, Anti-dsDNA 82,4%, C3 và C4 giảm là 90,4%. Tỷ lệ kháng thể dương tính và tỷ lệ bổ thể thấp giảm rõ rệt sau điều trị 3 tháng, có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ các rối loạn này vẫn còn kéo dài đến 6 tháng và không khác biệt so với sau 3 tháng điều trị (Bảng 3.1). Sau điều trị, nồng độ các kháng thể giảm dần, bổ thể tăng dần và điểm SLEDAI trung bình giảm dần. Sự khác biệt nồng độ rõ rệt, có ý nghĩa thống kê sau 3 tháng điều trị. Sau 6 tháng điều trị, chỉ có nồng độ AnuA và C4 tiếp tục thay đổi, khác biệt so với sau 3 tháng có ý nghĩa thống kê, còn các dấu ấn miễn dịch còn lại và điểm SLEDAI không thay đổi nhiều (Bảng 3.2).

Các tiêu chuẩn miễn dịch hay gặp với tỷ lệ cao trong nhiều nghiên cứu của các tác giả khác nhau phù hợp với kết quả của chúng tôi. Trong 50 bệnh nhân LBĐHT với 60% có viêm thận của Elessawia thì Anti-dsDNA dương tính 76% và AnuA dương tính 96% bệnh nhân [2]. Tần suất AC1qA ở bệnh nhân

LBĐHT 52,6%, trong LBĐHT hoạt động 78,4% và viêm thận Lupus cao hơn 85,7% [3]. Thiếu hụt bổ thể gắn liền với sự phát triển của bệnh LBĐHT. Nghiên cứu trên trẻ em châu Á, Satirapoj thấy tỷ lệ C3, C4 thấp lần lượt là 83% và 84% [4]. Baqui nhận thấy nồng độ AC1qA giảm nhưng vẫn ở mức trên bình thường ở 75% bệnh nhân sau 6 tháng điều trị [5]. MĐHĐ giảm dần sau điều trị bệnh có đáp ứng. Andy đánh giá một nhóm bệnh nhi thấy điểm SLEDAI trung bình lúc bắt đầu bị bệnh là 12.54 ± 4.94 , sau 1 năm SLEDAI giảm hơn là 10.02 ± 4.47 , $P=0.32$ [6]. Các nghiên cứu có tần suất các dấu ấn miễn dịch khác nhau có thể do khác biệt đặc điểm lâm sàng các nhóm bệnh nhân, ở thời điểm tiến triển bệnh Lupus khác nhau.

4.2. Liên quan giữa kháng thể với mức độ hoạt động bệnh

Liên quan giữa tỷ lệ kháng thể dương tính với mức độ điểm SLEDAI: Tỷ lệ AnuA dương tính liên quan với mức độ điểm SLEDAI (≤ 10 hay > 10) ở cả 3 lần xét nghiệm với $p < 0,05$. Tỷ lệ AC1qA dương tính liên quan với mức độ điểm SLEDAI ở lần 1 và 3 với $p < 0,01$, trong khi tỷ lệ Anti-dsDNA dương tính không liên quan với mức độ điểm SLEDAI ở cả 3 lần xét nghiệm (Bảng 3.3). **Tương quan giữa nồng**

độ kháng thể với điểm SLEDAI: Nồng độ các kháng thể ở các lần xét nghiệm đều tương quan với điểm SLEDAI ở các mức độ khác nhau. Mức độ tương quan có ý nghĩa thống kê của AnuA ở lần 2 ($r=0,328$, $p<0,01$) và lần 3 ($r=0,372$, $p=0,001$), AC1qA ở lần 1 ($r=0,417$, $p<0,001$) và lần 3 ($r=0,429$, $p<0,001$), Anti-dsDNA ở lần 2 ($r=0,31$, $p<0,01$) và lần 3 ($r=0,507$, $p<0,001$) (Bảng 3.4).

Anti-dsDNA, AnuA và AC1qA có liên quan với MĐHĐ ở các mức độ khác nhau trong nhiều nghiên cứu tương tự kết quả của chúng tôi. Zivkovic cũng thấy bệnh nhân nhóm SLEDAI >10 có tỷ lệ AnuA dương tính cao hơn (93,75% so với 64,15%; $p<0,01$) và AC1qA dương tính cao hơn (46,87% so với 22,64%; $p<0,05$) so với nhóm có SLEDAI 0-10 [7]. Tikly nhận thấy bệnh nhân có AnuA hay Anti-dsDNA dương tính đều có điểm SLEDAI cao hơn thể hiện bệnh hoạt động mạnh hơn so với những người âm tính với các kháng thể này ($p<0,05$) [8]. Theo Li, MĐHĐ liên quan với AnuAb tốt hơn so với Anti-dsDNA và C3[9]. Hầu hết các nghiên cứu sử dụng thang điểm SLEDAI đều khẳng định Anti-dsDNA và AnuA có tương quan thuận rõ ràng với MĐHĐ. Tuy nhiên, mức độ tương quan của AnuA so với Anti-dsDNA có thể mạnh hơn hay yếu hơn tùy nghiên cứu [10]. Theo Abdallaa, AnuA tương quan thuận

với SLEDAI ($r = 0,36$, $p = 0,003$) [11], trong khi Elessawia không tìm thấy mối tương quan đáng kể nào [2]. Saigal thì cho rằng Anti-dsDNA và AnuA đều có tương quan thuận với điểm SLEDAI nhưng hệ số tương quan với Anti-dsDNA ($r=0.550$) mạnh hơn so với AnuA ($r=0.332$) [12]. Abdulmajid lại thấy AnuA tương quan mạnh nhất với MĐHĐ, cao hơn Anti-dsDNA. Sau 3 tháng, hệ số tương quan vẫn cao với AnuA ($r=0,907$) trong khi Anti-dsDNA bị mất tương quan này [13]. Zivkovic nghiên cứu trên cả ba kháng thể thấy có tương quan thuận yếu giữa SLEDAI với Anti-dsDNA ($r = 0.290$; $p<0,01$), cao hơn với AnuA ($r=0,443$; $p<0,001$) và AC1qA ($r=0,382$; $p<0,001$) [7]. Anti-dsDNA, AnuA và AC1qA là các dấu ấn miễn dịch có liên quan với MĐHĐ ở các mức độ khác nhau tùy nghiên cứu, sự khác biệt có thể do các phương pháp xét nghiệm thương mại được sử dụng và do tính chất miễn dịch đa dạng của bệnh LBĐHT.

V. KẾT LUẬN:

Nồng độ Anti-dsDNA, AnuA và AC1qA thể hiện mức độ hoạt động bệnh LBĐHT, tương quan thuận với điểm SLEDAI ở các mức độ khác nhau. Theo dõi các dấu ấn miễn dịch này cho phép đánh giá mức độ hoạt động bệnh và đáp ứng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Bizzaro N, Villalta D, Giavarina D et al (2012). Are anti-nucleosome antibodies a better diagnostic marker than anti-dsDNA antibodies for systemic lupus erythematosus? A systematic review and a study of metanalysis. *Autoimmun Rev*, 12(2), 97-106.
2. Elesawia DF, Mahmoud GA, El-Sawy WS et al (2018). Antinucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients: Relation to disease activity and lupus nephritis. *The Egyptian Rheumatologist*, 4(1), 31-34.
3. Chi S, Yu Y, Shi J et al (2015). Antibodies against C1q Are a Valuable Serological Marker for Identification of Systemic Lupus Erythematosus Patients with Active Lupus Nephritis. *Dis Markers*, 2015, 11.
4. Rahman SA, Islam MI, Talukder MK et al (2014). Presentation of Childhood Systemic Lupus Erythematosus in a Tertiary Care Hospital. *Bangladesh Journal of Child Health*, 38(3), 124-129.
5. Baqui MN, Akhter S, Kabir E et al (2016). A clinicopathological study on lupus nephritis; experience of 34 cases from Bangladesh. *J Nephroarmacol*, 5(1), 19-23.
6. Andy SK, Kandasamy E (2018). *Clinical profile of systemic lupus erythematosus among children less than 12 years Int J Contemp Pediatr*, 5(2), 343-349.
7. Zivkovic V, Stankovic A, Cvetkovic T et al (2014). Anti-dsDNA, anti-nucleosome and anti-C1q antibodies as disease activity markers in patients with systemic lupus erythematosus. *Srp Arh Celok Lek*, 142(7-8), 431-436.
8. Tikly M, Gould T, Wade AA et al (2007). Clinical and serological correlates of antinucleosome antibodies in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 26(12), 2121-2125.
9. Li T, Prokopec SD, Morrison S et al (2015). Anti-nucleosome antibodies outperform traditional biomarkers as longitudinal indicators of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, 54(3), 449-457.
10. Fu SM, Dai C, Zhao Z et al (2015). Anti-dsDNA Antibodies are one of the many autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *F1000Res*, 4(F1000 Faculty Rev),7.
11. Abdallaa MA, Elmoftya SA, Elmaghraby AA et al (2018). Anti-nucleosome antibodies in systemic lupus erythematosus patients: Relation to anti-double stranded deoxyribonucleic acid and disease activity. *The Egyptian Rheumatologist*, 40(1), 29-33.
12. Saigal R, Goyal LK, Agrawal A et al (2013). Anti-nucleosome antibodies in patients with systemic lupus erythematosus: potential utility as a diagnostic tool and disease activity marker and its comparison with anti-dsDNA antibody. *J Assoc Physicians India*, 61(6), 372-377.
13. Abdulmajid A, Allawi A, Alwan S et al (2018). Role of Anti-Nucleosome Antibodies in Diagnosis and Evaluation of both Disease Activity and Response to Therapy in Lupus Nephritis, *J. Pharm. Sci. & Res.*, 10(2),425-429.