

Mối liên quan giữa một số kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) và viêm khớp vẩy nến

The relationship between major histocompatibility complex (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) and psoriatic arthritis

Ngô Minh Vinh*, Bùi Thị Vân**,
Trần Ngọc Ánh*

*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Tỷ lệ gặp một số kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) trong viêm khớp vẩy nến, so sánh tỷ lệ gặp kháng nguyên phù hợp tổ chức giữa nhóm viêm khớp vẩy nến với nhóm vẩy nến thể mảng và nhóm chứng. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến cứu, phân tích cắt ngang tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 1/2016 đến tháng 3/2017. Chúng tôi thu thập được 40 bệnh nhân viêm khớp vẩy nến đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo CASPAR, 37 bệnh nhân vẩy nến thể mảng và nhóm chứng gồm 33 người không mắc các bệnh về khớp cũng như vẩy nến và có tương đồng về giới và tuổi, được làm xét nghiệm các kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) bằng kỹ thuật Sequence Specific Primer-Polymerase Chain Reaction (SSP-PCR), và kỹ thuật xác định serotype HLA-B và HLA-C bằng kỹ thuật giải trình tự để tìm ra mối liên quan giữa các tỷ lệ của các kháng nguyên phù hợp tổ chức. **Kết quả:** Tỷ lệ HLA-B27 ở viêm khớp vẩy nến là 32,5%, vẩy nến thể mảng là 1,92%, nhóm chứng 9,09%. Tỷ lệ HLA-Cw06 ở viêm khớp vẩy nến là 7,5%, vẩy nến thể mảng là 18,92%, nhóm chứng 3,03%. Tỷ lệ HLA-DR7 ở viêm khớp vẩy nến là 32,5%, vẩy nến thể mảng là 27,30%, nhóm chứng 24,24%. Ở người với HLA-B27(+) có nguy cơ bị viêm khớp vẩy nến với RR = 1,6. Viêm khớp vẩy nến với HLA-B27(+) có nguy cơ viêm khớp mức độ hoạt động nặng, viêm khớp vẩy nến với HLA-Cw06(+) có thời gian khởi phát bệnh sớm và thời gian chuyển từ vẩy nến thể mảng sang viêm khớp vẩy nến sớm, viêm khớp vẩy nến với HLA-DR7(+) làm chậm thời gian chuyển từ vẩy nến thể mảng sang viêm khớp vẩy nến. **Kết luận:** HLA-B27 liên quan đến viêm khớp vẩy nến. Viêm khớp vẩy nến với HLA-B27(+) có nguy cơ viêm khớp hoạt động mức độ nặng, viêm khớp vẩy nến với HLA-Cw06(+) liên quan đến viêm khớp vẩy nến khởi phát sớm, và viêm khớp vẩy nến với HLA-DR7(+) chậm tiến triển từ vẩy nến da sang viêm khớp vẩy nến.

Từ khóa: Viêm khớp vẩy nến, kháng nguyên phù hợp tổ chức, kháng nguyên bạch cầu người (HLA).

Summary

Objective: To identify the rate of major histocompatibility complex (MHC) in psoriatic arthritis (PsA). To compare the rate of MHC between the psoriatic arthritis group carrying plaque psoriasis

Ngày nhận bài: 04/01/2018, ngày chấp nhận đăng: 09/01/2018

Người phản hồi: Bùi Thị Vân, Email: vanvanhoan@yahoo.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

(PPs) and control group. *Subject and method:* Prospective and cross-sectional study were conducted at Ho Chi Minh City Hospital of Dermato-Venereology from January 2016 to March 2017. Among 40 PsA patients qualified for CASPAR criteria, 37 patients with PPs agreed to participate the treatment group. 33 subjects in the control had no arthritis and psoriasis. Both groups had similar ratio of gender and age, tested for HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 by Sequence Specific Polymerase Chain Reaction (SSP-PCR), and HLA serotyping assay HLA-B and HLA-C by DNA sequencing to find the relationship between the rates of MHCs in PsA patients. *Result:* The HLA-B27 ratio in PsA was 32.5%, PPs was 18.92%, the control group was 9.09%. The rate of HLA-Cw06 in PsA was 7.5%, PPs was 18.92%, the control group was 3.03%. The rate of HLA-DR7 in PsA was 32.5%, PPs was 27.30%, the control group was 24.24%. PsA patients carrying HLA-B27 had higher risk of PsA with RR = 1.6. PsA with HLA-B27(+) was at risk for severe arthritis. PsA patient with HLA-Cw06(+) had early onset and rapid transient time from PPs to PsA. PsA with HLA-DR7(+) delayed the progression from PPs to PsA. *Conclusion:* HLA-B27 is associated with PsA. PsA with HLA-B27(+) has a higher risk of severe arthritis, PsA with HLA-Cw06(+) associated with early onset PsA, and PsA with HLA-DR7(+) delayed progression from plaque psoriasis to PsA.

Keywords: Psoriatic arthritis, histocompatibility complex, human leucocyte antigen (HLA).

1. Đặt vấn đề

Viêm khớp vảy nến (VKVN) là một thể lâm sàng nặng của bệnh vảy nến, chiếm tỷ lệ từ 6 - 42% bệnh vảy nến tùy nghiên cứu, và từ 0,1 - 0,25% dân số chung.

Bệnh được biểu hiện bằng tình trạng cứng khớp, sưng đau các khớp, viêm điểm bám gân. Tổn thương móng là thường gặp, đặc biệt là ở bệnh nhân có tổn thương khớp liên đốt ngón xa. Tổn thương khớp thường xảy ra từ từ với các triệu chứng nhẹ, khi bệnh tiến triển nặng gây ra tổn thương cấu trúc của khớp.

VKVN là bệnh lý viêm có tính tự miễn của hệ cơ xương thường xảy ra trên bệnh nhân bị vảy nến hoặc ở những bệnh nhân có tiền căn gia đình bị vảy nến. Trong những năm gần đây, những phân tích di truyền học phân tử cho thấy mối liên quan rõ ràng giữa kháng nguyên phù hợp tổ chức (KNPHTC) (còn gọi là Human Leucocyte Antigen: HLA) và vảy nến được nhiều tác giả quan tâm, đặc biệt trong hơn 70 năm gần đây.

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng HLA-B27, HLA-Cw06 có liên quan đến VKVN. Tỷ lệ HLA-B27 cao ở VKVN, liên quan đến khởi phát sớm viêm khớp, viêm khớp trục, viêm liên khớp liên đốt các ngón, viêm màng bồ đào, thường gặp ở nam và tiên lượng xấu; còn

HLA-Cw06 liên quan đến khởi phát sớm vảy nến da, viêm khớp mu, tổn thương ở da lan rộng, thường gặp trên bệnh nhân có tiền sử gia đình bị vảy nến. HLA-DR7 có liên quan đến tiến triển của VKVN, nhiều tác giả cho rằng HLA-DR7 và B22 là yếu tố "bảo vệ".

Khảo sát về HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 nhằm góp phần làm sáng tỏ sinh bệnh học của bệnh vảy nến nói chung và đặc biệt là VKVN. Cho tới hiện nay, tại Việt Nam chưa thấy có một nghiên cứu nào về mối liên quan của HLA-B27, Cw06, DR7 và bệnh vảy nến khớp, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu: *Xác định tỷ lệ gặp một số KNPHTC (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) trong VKVN, so sánh tỷ lệ gặp KNPHTC (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) giữa nhóm VKVN với nhóm vảy nến thể mảng và nhóm chứng.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân VKVN điều trị tại Bệnh viện Da liễu Thành phố Hồ Chí Minh, bệnh nhân vảy nến thể mảng (VNM), và người khỏe mạnh không bị các bệnh về khớp và vảy nến có các yếu tố tương đồng về tuổi và giới từ tháng 1/2016 đến tháng 3/2017.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Tiến cứu, phân tích cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Mẫu thuận tiện.

2.2.3. Các kỹ thuật và tiêu chuẩn sử dụng trong nghiên cứu

Tiêu chuẩn chẩn đoán vảy nến thể khớp:

Tiêu chuẩn CASPAR sửa đổi (2006): Chẩn đoán VKVN khi có bệnh lý viêm khớp rõ ràng kèm theo có ít nhất 3 điểm trong số các đặc điểm (độ đặc hiệu 98,7%; độ nhạy 91,4%):

Đánh giá mức độ hoạt động của VK theo điểm số hoạt động của bệnh DAS28 (Disease Activity Score), công thức tính DAS28 như sau:

$$\text{DAS } 28 = 0,56(\sqrt{\text{số khớp căng}}) + 0,28(\sqrt{\text{số khớp sưng}}) + 0,70 (\text{LnESR}) + 0,014\text{VAS}.$$

VAS: Thang điểm tự nhận biết đau của bệnh nhân, từ 1 - 100 (Visual Analog Scale)

Ln: Logarit theo cơ số e

ESR: Tốc độ máu lắng (Erythrocyte Sedimentation Rate)

Kỹ thuật xét nghiệm:

Xét nghiệm định tính HLA-B27, Cw06, DR7 được thực hiện tại mẫu nghiên cứu sau khi thu

nhận được thực hiện phân tích tại Phòng Xét nghiệm Công ty Nam Khoa Biotek, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam. Lấy 2ml máu ngoại vi cho vào ống vô trùng có chất chống đông EDTA và chuyển về phòng xét nghiệm trong vòng 48 giờ ở nhiệt độ phòng.

Quy trình kỹ thuật phát hiện HLA-B27, HLA-Cw06 và HLA-DR7 bằng kỹ thuật Sequence Specific Primer-Polymerase Chain Reaction (SSP-PCR).

Quy trình kỹ thuật xác định serotype HLA-B và HLA-C bằng kỹ thuật giải trình tự.

2.2.4. Xử lý số liệu

Nhập và phân tích dữ liệu bằng phần mềm Epi Info™7. Sử dụng phép kiểm χ^2 để tìm ra mối liên quan cho các biến định tính hoặc phép kiểm chính xác Fisher (Fisher's exact test) khi có > 20% tần số mong đợi trong bảng < 5. So sánh các trị số trung bình đối với các biến số định lượng có phân phối chuẩn dùng phép kiểm T test. Đối với các biến số có phân phối không chuẩn dùng phép kiểm Wilcoxon Two-Sample Test để so sánh 2 trị số trung bình.

3. Kết quả

3.1. Tỷ lệ một số kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA-B27, Cw06, DR7) và mối liên quan đến lâm sàng VKVN

3.1.1. Tỷ lệ một số kháng nguyên phù hợp tổ chức

Bảng 1. Tỷ lệ một số KNPHTC (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7)

KNPHTC	VKVN , n = 40		VNM, n = 37		Chứng, n = 33	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
HLA-B27	13	32,50	7	18,92	3	9,09
HLA-Cw06	03	7,50	7	18,92	1	3,03
HLA-DR7	13	32,50	10	27,03	8	24,24

Nhận xét: Trong nhóm VKVN thì HLA-B27 và HLA-DR7 chiếm tỷ lệ cao, tương đương với nhau là 32,5%, tỷ lệ HLA-Cw06 chiếm tỷ lệ 7,5%. Trong nhóm VNM thì HLA-Cw06 chiếm tỷ lệ 18,92%. Trong

nhóm chứng, kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-DR7 chiếm tỷ lệ cao nhất là 24,24% tổng số các trường hợp, kể đến là HLA-B27 chỉ chiếm 9,09% tổng số các trường hợp, và chỉ có 3,03% dương tính với HLA-Cw06.

3.1.2. Mối liên quan giữa một số kháng nguyên phù hợp tổ chức và các biểu hiện lâm sàng

Bảng 2. Mối liên quan giữa kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-B27 và một số yếu tố thời gian và mức độ hoạt động của VKVN (n = 40)

Yếu tố nguy cơ	HLA-B27	Trung bình	SD	p
Tuổi khởi phát VN da (năm)	+	36,15	13,86	0,69
	-	38,11	15,14	
Tuổi khởi phát VKVN (năm)	+	41,68	13,62	0,12
	-	48,14	11,68	

Bảng 2. Mối liên quan giữa kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-B27 và một số yếu tố thời gian và mức độ hoạt động của VKVN (n = 40) (tiếp theo)

Yếu tố nguy cơ	HLA-B27	Trung bình	SD	p
Thời gian từ VN đến VKVN (năm)	+	5,53	5,87	0,81*
	-	10,03	9,99	
ESR (mm/1 giờ)	+	89,07	38,20	0,80
	-	85,22	49,10	
DAS28 (đơn vị)	+	4,89	1,04	0,04
	-	4,14	1,07	

* Wilcoxon Two-Sample Test.

Nhận xét: HLA-B27 có liên quan đến mức độ hoạt động của VKVN và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Mối liên quan giữa kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-Cw06 và một số yếu tố thời gian và mức độ hoạt động của VKVN (n = 40)

Yếu tố nguy cơ	HLA-Cw06	Trung bình	SD	p
Tuổi khởi phát VN da (năm)	+	26,33	6,02	0,17
	-	38,37	14,74	
Tuổi khởi phát VKVN (năm)	+	26,38	5,95	0,00
	-	47,63	11,57	
Thời gian từ VN đến VKVN (năm)	+	0,05	0,09	0,01*
	-	9,25	8,98	
ESR (mm/1 giờ)	+	100,00	47,03	0,59
	-	85,37	45,74	
DAS28 (đơn vị)	+	4,61	0,03	0,72
	-	4,37	1,15	

* Wilcoxon Two-Sample Test.

Nhận xét: Bệnh nhân có HLA-Cw06 dương tính thì tuổi khởi phát VKVN sớm hơn so với bệnh nhân HLA-Cw06 âm tính, và thời gian chuyển từ VN da sang VKVN sớm hơn và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Bảng 4. Mối liên quan giữa kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-DR7 và một số yếu tố thời gian và mức độ hoạt động của VKVN (n = 40)

Yếu tố nguy cơ	HLA-DR7	Trung bình	SD	p
Tuổi khởi phát VN da (năm)	+	32,38	12,78	0,12
	-	39,92	14,98	
Tuổi khởi phát VKVN (năm)	+	46,27	10,98	0,93
	-	45,93	13,44	
Thời gian từ VN đến VKVN (năm)	+	13,89	9,78	0,00
	-	6,00	7,45	
ESR (mm/1 giờ)	+	88,76	45,80	0,82
	-	85,37	46,01	
DAS28 (đơn vị)	+	4,16	1,01	0,37
	-	4,49	1,15	

Nhận xét: Bệnh nhân có HLA-DR7 dương tính thì thời gian chuyển từ VN ở da sang VKVN chậm hơn so với bệnh nhân HLA-DR7 âm tính.

3.2. So sánh tỷ lệ gặp KHPHTC giữa nhóm VKVN với nhóm VNM và nhóm chứng

Bảng 5. Mối liên quan giữa một số KNPHTC (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) ở VKVN so với nhóm chứng

KNPHTC		VKVN	Chứng	RR	95% CI	p
HLA-B27	(+)	13 (32,50%)	3 (9,09%)	1,63	1,17 - 2,40	0,01
	(-)	27 (67,50%)	30 (90,91%)			
	Tổng	40	33			
HLA-DR7	(+)	13 (32,50%)	8 (24,24%)	NS	NS	0,43
	(-)	27 (67,50%)	25 (75,76%)			
	Tổng	40	33			
HLA-Cw06	(+)	3 (7,5%)	1 (3,03%)	NS	NS	0,40
	(-)	37 (92,5%)	32 (96,07%)			
	Tổng	40	33			

Nhận xét: Sự khác biệt của kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-B27 giữa nhóm VKVN và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, nghĩa là bệnh nhân có HLA-B27 dương tính có nguy cơ mắc bệnh cao hơn với $RR = 1,63$.

Bảng 6. Mối liên quan giữa một số KNPHTC (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) ở VKVN so với VNM

KNPHTC		VKVN	VNM	RR	95% CI	p
HLA-B27	(+)	13 (32,5%)	7 (18,9%)	NS	NS	0,12
	(-)	27 (67,50%)	30 (81,1%)			
	Tổng	40	37			

HLA-DR7	(+) (-) Tổng	14 (35%) 26 (65%) 40	10 (27,03%) 27 (72,97%) 37	NS	NS	0,54
HLA-Cw06	(+) (-) Tổng	3 (7,5%) 37 (92,50%) 40	7 (18,92%) 30 (81,08%) 37	NS	NS	0,13

Nhận xét: Tỷ lệ HLA-B27 trong nhóm VKVN (32,5%) cao hơn nhiều so với VNM (18,9%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. Bàn luận

4.1. Tỷ lệ một số kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) và mối liên quan đến lâm sàng VKVN

4.1.1. Tỷ lệ một số kháng nguyên phù hợp tổ chức (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7)

Tỷ lệ HLA-B27 trong nhóm VKVN: Chiếm 32,5% (Bảng 1), đối chiếu với một số nghiên cứu của các tác giả khác.

Bảng 7. Một số nghiên cứu về tỷ lệ KNPHTC HLA-B27(+) trên VKVN

	Alenius và CS [1]	Danafa và CS [2]	Woodrow và CS [3]
HLA-B27 (+)	25,7%	15,8%	26%

Tỷ lệ HLA-B27 trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với một số tác giả nước ngoài, ở Việt Nam có một vài nghiên cứu HLA-B27 trên bệnh viêm cột sống dính khớp chứ chúng tôi chưa tìm thấy nghiên cứu nào khảo sát tỷ lệ HLA-B27 trên đối tượng bệnh nhân VKVN để đối chiếu so sánh, vì vậy đây có thể xem là một khảo sát bước đầu về tỷ lệ của HLA-B27 trên bệnh nhân VKVN để làm cơ sở so sánh và nghiên cứu tiếp theo sau này. Hơn nữa, tỷ lệ KNPHTC dương tính còn phụ thuộc vào yếu tố chủng tộc, có lẽ vì vậy tỷ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi khác so với một số nghiên cứu ngoài nước.

Tỷ lệ HLA-Cw06 nhóm VKVN: Trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 7,5% (Bảng 1) đối chiếu với nghiên cứu của một số các tác giả khác như sau:

Bảng 8. Một số nghiên cứu về tỷ lệ KNPHTC HLA-Cw06(+) trên VKVN

	Oliver FitzGerald [4]	Danafa và CS [2]	Woodrow và CS [3]
HLA-Cw06 (+)	28,5%	12%	56%

Tỷ lệ HLA-Cw06 của chúng tôi thấp hơn, trong nghiên cứu này chúng tôi chỉ so sánh với tỷ lệ của nước ngoài: Danafa và CS [2] thì tỷ lệ HLA-Cw06 chiếm tỷ lệ là 32,6% và trong một nghiên cứu của Woodrow và CS [3] chiếm tỷ lệ 23,4%. Còn trong nước thì chỉ có nghiên cứu của tác giả Từ Tuyết Tâm về HLA-Cw06 trong bệnh vảy nến mảng, chứ chưa có nghiên cứu nào trong nước khảo sát về tỷ lệ HLA-Cw06 trên VKVN để chúng tôi đối chiếu và so sánh. Tỷ lệ HLA-Cw06 trên vảy nến thay đổi từ 10,5% - 77,2%, tỷ lệ này phụ thuộc vào yếu tố chủng tộc, có lẽ vì vậy tỷ lệ của chúng tôi khác so với các nghiên cứu ngoài nước, do vậy để xác định rõ về tỷ lệ này cần phải có một thiết kế nghiên cứu mới trên một số lượng bệnh nhân nhiều hơn.

Tỷ lệ HLA-DR7 trong VKVN: Của chúng tôi chiếm tỷ lệ 32,5% (Bảng 1), so sánh với một số nghiên cứu của tác giả khác.

Bảng 9. Một số nghiên cứu về tỷ lệ KNPHTC HLA-DR7(+) trên VKVN

	Danafa và CS [2]	Woodrow và CS [3]	Querio và CS [5]
%	48,5%	32,6%	36%

HLA-DR7(+)			
------------	--	--	--

Nhìn chung, tỷ lệ HLA-DR7 trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, còn trong nước, hiện chúng tôi chưa tìm được nghiên cứu về HLA-DR7 trong VKVN để so sánh, như vậy qua nghiên cứu này chúng tôi thấy rằng tỷ lệ HLA-DR7 dương tính tỷ lệ cao trên VKVN.

4.1.2. *Mối liên quan giữa một số KNPHTC (HLA-B27, Cw06, DR7) với yếu tố về thời gian và mức độ nặng của bệnh*

Mối liên quan giữa HLA-B27 với yếu tố về thời gian và mức độ nặng của bệnh: Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-B27 với mức độ nặng của VK (với $p < 0,05$) (Bảng 2), điều này có nghĩa là bệnh nhân VKVN có kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-B27 dương tính thì có nguy cơ viêm khớp mức độ nặng, điều này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Querio và CS cho thấy rằng bệnh nhân VKVN có HLA-B27 dương tính thì có nguy cơ mắc bệnh viêm đa khớp hơn và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Theo tác giả Queiro R thì có 30 - 60% bệnh vẩy nến không biến chứng có HLA-B27 diễn tiến đến VKVN, đặc điểm của bệnh là bệnh khởi phát sớm, viêm khớp sớm, có thể gây viêm móng mắt, viêm màng bồ đào của mắt, thường gặp ở nam nhiều hơn so với nữ và bệnh tiên lượng xấu [5].

Mối liên quan giữa HLA-Cw06 với yếu tố về thời gian và mức độ nặng của bệnh: Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của HLA-Cw06 liên quan đến tuổi khởi phát của bệnh, HLA-Cw06 có liên quan đến yếu tố khởi phát sớm VKVN, cũng như thời gian từ VN ở da chuyển sang VKVN (Bảng 3). Theo Chen thì bệnh nhân có HLA-Cw06 có liên quan đến khởi phát sớm vẩy nến, thường khởi phát với biểu hiện vẩy nến ở da trước khi có biểu hiện viêm khớp [6]. Sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu trên có lẽ do tần suất HLA-Cw06 trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi thấp, chỉ có 3 trường hợp (7,5%), có lẽ

tỷ lệ này chưa phản ánh đầy đủ các mối liên quan, vì vậy cần phải có một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác định rõ hơn về mối liên hệ này.

Mối liên quan giữa HLA-DR7 với yếu tố về thời gian và mức độ nặng của bệnh: Trong nghiên cứu này thì chúng tôi ghi nhận được có mối liên quan giữa thời khoảng từ VN da chuyển sang VKVN thường sau một khoảng thời gian kéo dài hơn so với nhóm âm tính (Bảng 4), như vậy có thể xem HLA-DR7 là yếu tố bảo vệ làm chậm tiến triển từ vẩy nến ở da sang biến chứng ở khớp, kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Danafa và CS là các HLA B7, B13 và DR7 có liên quan đến mức độ nhẹ của bệnh. Liên quan đến mức độ nặng của viêm khớp với HLA-DR7 thì có một số nghiên cứu cho các kết quả khác nhau, như nghiên cứu của tác giả Hamilton và CS thì cho thấy không có mối liên quan giữa mức độ nặng của bệnh [7]. Rahman và CS thì ở bệnh nhân kết hợp KNPHTC chính HLA-Cw06 và DR7 thì tiến triển của bệnh nhẹ hơn, tương tự như vậy bệnh nhân VKVN có HLA-B39, HLA-B27 (chỉ trong trường hợp kèm HLA-DR7), và HLA-DR04 (chỉ khi thiếu HLA-DR7) có liên quan đến bệnh tiến triển kéo dài, và gây tổn thương xương tiến triển trên hình ảnh X-quang [8]. Như vậy, mối liên hệ giữa kháng nguyên HLA-DR7 với mức độ nặng của bệnh chưa rõ ràng. Vì vậy, cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để xác định mối liên quan này.

4.2. *So sánh tỷ lệ gặp KNPHTC (HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7) giữa nhóm VKVN với nhóm VNM và nhóm chứng*

Tỷ lệ gặp HLA-B27 giữa nhóm VKVN với nhóm chứng: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân VKVN có HLA-B27 dương tính với $p = 0,01$ (Bảng 5). Nghiên cứu này của chúng tôi cũng phù hợp với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu của tác giả Alenius và CS đã tìm thấy rằng người bình thường có HLA-B27 dương tính thì có nguy cơ bị VKVN với $p = 0,017$ [1], tác giả Danafa và CS cũng tìm thấy có mối liên hệ giữa HLA-B27 và VKVN, nhưng không tìm thấy mối

liên hệ giữa HLA-B27 ở nhóm vảy nến thể thông thường không biến chứng so với nhóm chứng. Điều này có nghĩa là trên người bình thường mà có kháng nguyên HLA-B27 có nguy cơ mắc VKVN hơn so với người không có HLA-B27 [2].

Tỷ lệ gặp HLA-B27 giữa nhóm VKVN với VNM: Trong nghiên cứu này của chúng tôi thì tỷ lệ

HLA-B27 trong nhóm VKVN chiếm 32,5% cao hơn nhiều so với VNM chiếm 18,9% (Bảng 6), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, mối liên hệ này thay đổi tùy theo tác giả, nhưng theo Danafa và CS khảo sát tính miễn dịch của một số KNPHTC với bệnh VKVN, tác giả nhận thấy rằng HLA-B27 thường gặp ở VKVN hơn so với vảy nến và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [2]. Chúng tôi thiết nghĩ rằng cần có một thiết kế trên một cỡ mẫu lớn hơn để thấy rõ mối liên quan này.

Tỷ lệ gặp HLA-Cw06 giữa nhóm VKVN với nhóm chứng: HLA-Cw06 không có mối liên quan với VKVN so với nhóm chứng (Bảng 5), theo nghiên cứu của Danafa và CS thì tác giả thấy mối liên hệ giữa HLA-Cw06 tiến triển VKVN không rõ ràng với $RR = 1,01$ [9], còn theo nghiên cứu của Woodrow thì HLA-Cw06 có mối liên quan rõ ràng với VN với $RR = 3,32$ [3], Winchester và CS thì không có mối liên hệ giữa HLA-Cw06 với VKVN [10]. Như vậy, mối liên hệ giữa HLA-Cw06 thay đổi tùy theo nghiên cứu, có lẽ sự không có khác biệt này là một đặc điểm riêng trong nhóm VKVN trong nghiên cứu của chúng tôi.

Tỷ lệ gặp HLA-Cw06 giữa nhóm VKVN với VNM: HLA-Cw06 chiếm tỷ lệ cao hơn trong VNM (18,92%) so với trên bệnh nhân VKVN (7,5%) (Bảng 6). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, trong nghiên cứu của Danafa và CS thì bệnh nhân có HLA-Cw06 thì có nguy cơ mắc bệnh VKVN cao hơn so với bệnh nhân VNM [9], còn trong nghiên cứu của Woodrow nghiên cứu trên 50 VKVN và 50 VNM, tác giả cho thấy không có sự khác biệt giữa bệnh nhân có HLA-Cw06 giữa nhóm bệnh nhân VKVN và VNM [3]. Như vậy, mối liên quan giữa HLA-Cw06 và VKVN

khác nhau tùy thuộc vào chủng tộc, địa lý khác nhau.

Tỷ lệ gặp HLA-DR7 giữa nhóm VKVN với nhóm chứng: Trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy có mối liên quan với $p = 0,43$ (Bảng 5). Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác như nghiên cứu của Woodrow và CS với $p = 0,63$ [3] và nghiên cứu của Danafa và CS không tìm thấy mối liên quan giữa kháng nguyên phù hợp tổ chức HLA-DR7 ở bệnh nhân VKVN so với nhóm chứng [2]. Như vậy, HLA-DR7 không có mối liên quan đến VKVN so với người bình thường.

Tỷ lệ gặp HLA-DR7 giữa nhóm VKVN với VNM: Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng không có sự khác biệt (có ý nghĩa thống kê với $p = 0,54$), phù hợp với nghiên cứu của Danafa là sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [9], còn nghiên cứu của Woodrow và CS thì tác giả cho thấy HLA-DR7 có liên quan đến VN không biến chứng chứ không có mối liên quan đến VKVN [3].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 40 trường hợp VKVN, 37 trường hợp VNM và 33 người khỏe mạnh chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

HLA-B27 chiếm tỷ lệ cao VKVN 32,5% hơn so với người bình thường.

Người có HLA-B27 có nguy cơ bị VKVN với $RR = 1,63$.

VKVN với HLA-B27(+) có nguy cơ viêm khớp hoạt động mức độ nặng, VKVN với HLA-Cw06(+) có thời gian khởi phát bệnh sớm, và VKVN với HLA-DR7(+) chậm tiến triển từ vảy nến da sang VKVN.

Tài liệu tham khảo

1. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L et al (2002) *Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis in Northern Sweden*. Clin Rheumatol 21: 357-362.
2. Danafa D, Gladman DD, Verton T (1995) *The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis*. American College of Rheumatology 38(6): 845-850.

3. Woodrow JC, Ilchysyn A (1995) *HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis*. Journal of Medical Genetics 22: 492-495.
4. FitzGerald O, Haroon M, Giles JT et al (2015) *Concepts of pathogenesis in psoriatic arthritis: Genotype determines clinical phenotype*. Arthritis Res Ther 17: 115.
5. Queiro-Silva R, Torre-Alonso JC, Tinture T et al (2004) *The effect of HLA-DR antigens on the susceptibility to, and clinical expression of psoriatic arthritis*. Scand J Rheumatol 33: 318-322.
6. Chen L, Tsai TF (2016) *HLA-Cw6 and psoriasis*. Br J Dermatol, Oct 2016; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29072309>.
7. Hamilton ML, Gladman DD, Shore A et al (1990) *Juvenile psoriatic arthritis and HLA antigens*. Annals of the Rheumatic Diseases 49: 694-697.
8. Rahman P, Elder JT (2012) *Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: A report from the GRAPPA 2010 Annual Meeting*. J Rheumatol 39(2): 431-433.
9. Dafna D, Gladman DD, Karen AB et al (1986) *HLA antigen in psoriatic arthritis*. The Journal Rheumatology 13(3): 686-693.
10. Winchester R, Minevich G, Steshenko V et al (2012) *HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype*. Arthritis & Rheumatism 64(4): 1134-1144.