

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ PHƯƠNG THỦY

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG VÀ MỘT SỐ THAY ĐỔI
MIỄN DỊCH TRONG BỆNH VIÊM DA CƠ
VÀ VIÊM DA CƠ**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2015

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT TRONG LUẬN ÁN

C	: Complement (bổ thể)
CADM	: Clinically amyopathic dermatomyositis (viêm da cơ thể không điển hình)
CK	: Creatin kinase (men creatin kinase)
CRP	: C- reactive protein (protein C phản ứng)
DNA	: Deoxyribo nucleic acid (axit deoxyribo nucleic)
EJ	: Glycyl
Ha	: Tyrosyl
HLA	: Human leukocyte antigen (kháng nguyên bạch cầu người)
Jo-1	: Histidyl
KS	: Asparaginylyl
MDA5	: Melanoma differentiation- induced gene- 5 antibodies
MDAAT	: Myositis disease activity assessment tool (thanh công cụ đánh giá sự tiến triển của bệnh viêm cơ tự miễn)
MDI	: Myositis damage index (chỉ số đánh giá các tổn thương mạn tính của viêm cơ tự miễn)
MHC	: Major histocompatibility complex (phức hợp hòa hợp mô chủ yếu)
MITAX	: Myositis intention to treat activity index (chỉ số đánh giá mức độ tiến triển của bệnh viêm cơ tự miễn để định hướng điều trị)
MMT8	: Manual muscle testing (test đánh giá cơ lực và trương lực cơ)
MYOACT	: Myositis disease activity assessment visual analogue scales (đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm cơ tự miễn qua thang điểm VAS)
OJ	: Isoleucyl
PL-12	: Ananyl
PL-7	: Threonyl
SAE	: Small ubiquitin- like modifier activating enzyme (enzym được hoạt hóa đã biến đổi như một ubiquitin nhỏ)
SRP	: Signal recognition particle - Phần nhận biết tín hiệu
VAS	: Visual analogue scale (thang điểm đánh giá mức độ tiến triển thông qua nhìn)
Zo	: Phenylalanyl



ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm đa cơ và viêm da cơ được xếp vào nhóm bệnh tự miễn với tổn thương cơ bản là tình trạng viêm mạn tính của các bó cơ (viêm đa cơ) và có thể có tổn thương da kèm theo (viêm da cơ). Trên lâm sàng, bệnh nhân thường có triệu chứng yếu cơ vùng gốc chi đối xứng hai bên. Ngoài tổn thương cơ, bệnh nhân có thể có các triệu chứng ở khớp, phổi, tim mạch và tiêu hóa [1], [2]. Ở người già, viêm đa cơ và viêm da cơ có thể kết hợp với ung thư [3], [4].

Tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ phụ thuộc vào mức độ tổn thương của các cơ quan trong cơ thể và sự xuất hiện của các tự kháng thể có trong huyết thanh. Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, hơn 80% bệnh nhân có những kháng thể kháng lại các thành phần của bào tương hoặc nhân tế bào. Những thành phần này có một vai trò quan trọng trong quá trình chuyển đoạn và phiên mã gen, tổng hợp protein và phản ứng chống lại virut của tế bào. Trong các kháng thể của bệnh, kháng thể kháng SRP có tiên lượng xấu nhất, sau đó đến nhóm kháng thể kháng synthetase. Viêm đa cơ và viêm da cơ gồm một nhóm bệnh có biểu hiện những triệu chứng lâm sàng không đồng nhất nên việc xác định các kháng thể đặc hiệu với bệnh rất quan trọng, giúp bác sỹ lâm sàng nhận biết được những biểu hiện lâm sàng đặc trưng với từng kháng thể, tiên lượng bệnh nhân và chọn được một phác đồ điều trị thích hợp cũng như để làm rõ hơn cơ chế bệnh sinh của bệnh.

Theo kết quả của các nghiên cứu về viêm đa cơ và viêm da cơ trên thế giới, có nhiều gen và biến thể của gen đã tác động theo những cơ chế sinh học khác nhau, dẫn đến sự khởi phát và tiến triển của bệnh. Trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, một số gen thuộc phức hợp hòa hợp mô chủ yếu của người (HLA- human leukocyte antigen) có liên quan chặt chẽ và rõ ràng nhất với sự tiến triển của bệnh. Đó là những gen thuộc HLA lớp I và HLA lớp II, những gen này tham gia mã hóa các phân tử nhận biết và trình diện kháng nguyên nên có một vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa miễn dịch của cơ thể. Những gen này cũng có một mối liên quan chặt chẽ với các kháng thể đặc hiệu của bệnh và bệnh nhân sẽ có những biểu hiện đặc điểm lâm sàng đặc trưng riêng tương ứng với từng gen. Khi phân tích bản đồ gen từ các nghiên cứu được tiến hành ở nhiều chủng tộc người khác nhau cho thấy, bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có liên quan chặt chẽ nhất với hai locus HLA-DRB1 và HLA-DQA1.

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu tìm hiểu về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và những thay đổi miễn dịch cũng như vai trò của gen trong cơ chế bệnh sinh

của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về tổn thương phổi trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ nhưng hiện nay, chưa có nhiều nghiên cứu tìm hiểu về đặc điểm lâm sàng– cận lâm sàng, các thay đổi miễn dịch và những gen nguy cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở người Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số thay đổi miễn dịch trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ**” nhằm 3 mục tiêu sau:

- **Mô tả đặc điểm lâm sàng- cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ.**
- **Khảo sát mối liên quan giữa một số tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ với một số đặc điểm của bệnh.**
- **Khảo sát đặc điểm một số allele thuộc locus HLA-DRB1 của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ ở người Việt Nam.**

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN VỀ BỆNH VIÊM ĐA CƠ VÀ VIÊM DA CƠ

- **Lịch sử nghiên cứu và dịch tễ học của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ**

Năm 1863, Wagner là người đầu tiên đưa ra thuật ngữ viêm cơ tự miễn khi miêu tả một bệnh nhân có các tổn thương da điển hình của bệnh viêm da cơ. Sau đó, đến năm 1891, Unverricht lần đầu tiên đưa ra thuật ngữ viêm da cơ khi miêu tả những bệnh nhân có viêm cơ và các tổn thương da kèm theo, trích dẫn từ nguồn [5]. Đến năm 1975, Bohan và Peter đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh viêm cơ tự miễn gồm viêm đa cơ và viêm da cơ [6], [7].

Viêm đa cơ và viêm da cơ là bệnh tự miễn ít gặp với tỷ lệ mới mắc bệnh từ 2- 10 người/1 triệu người/năm [3]. Tỷ lệ mắc bệnh nói chung của nữ/nam là 2,5/1. Ở trẻ

em và khi bệnh kết hợp với ung thư, tỷ lệ này sẽ thấp hơn là 1/1 nhưng khi bệnh kết hợp với các bệnh tự miễn khác, tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam là 10/1. Tuổi mắc bệnh hay gặp nhất là ở lứa tuổi trung niên từ 40- 45 tuổi và tuổi mắc bệnh sẽ tăng lên khi bệnh kết hợp với ung thư [8].

- **Những yếu tố nguy cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ**

Cho đến nay, nguyên nhân chính xác của bệnh chưa rõ ràng. Kết quả của một số nghiên cứu cho thấy, các tác nhân gây nhiễm trùng, thuốc và một số yếu tố của môi trường có thể là nguyên nhân gây khởi phát bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Yếu tố gen cũng có một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh.

1.2.1. Các tác nhân gây nhiễm trùng

Vi khuẩn có thể xâm nhập vào cơ và gây nên abscess cơ với biểu hiện tình trạng nhiễm trùng cấp tính. Vi khuẩn hay gặp nhất là tụ cầu vàng. Ở một số bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, có tiền sử bị nhiễm trùng cấp tính do Toxoplasmosis gondii và Borrelia burgdorferi gây ra.

Viêm cơ do virus như cúm, coxsackie virus và echo virus. Viêm cơ cấp tính kết hợp với influenza virus và coxsackie virus thường xảy ra ở trẻ em và tự khỏi. Nhóm picorna virus (virus gây viêm não- viêm cơ tim và mengo virus) có thể gây viêm cơ cấp tính và nhóm virus này tác động lên những enzym aminoacyl-tRNA synthetase, sẽ sinh ra các tự kháng thể đặc hiệu với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ.

1.2.2. Thuốc: một số thuốc có thể gây nên các triệu chứng giống viêm cơ như Chloroquin, Colchicin, Corticoid, Cimetidine, Ethanol, Lovastatin và Penicillamine.

1.2.3. Các yếu tố về gen: kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, có sự kết hợp chặt chẽ giữa gen HLA và bệnh viêm đa cơ cũng như bệnh viêm da cơ.

1.2.4. Các yếu tố tác động từ môi trường: các tác nhân môi trường có thể là yếu tố khởi phát dẫn đến sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Một số nghiên cứu cho thấy, bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ thường tiến triển vào một số mùa trong năm. Trong nghiên cứu của Leff, các bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 thường tiến triển vào mùa xuân, còn những bệnh nhân có kháng thể kháng SRP thường tiến triển vào mùa thu. Ở những bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng Mi-2, sự tiếp xúc của da với tia tử ngoại trong ánh nắng mặt trời có liên quan chặt chẽ với mức độ tiến triển của bệnh. Do đó, những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có mang các gen nguy cơ của bệnh khác nhau, sẽ có những thay đổi về đáp ứng miễn dịch và biểu hiện lâm sàng khác nhau khi tiếp xúc với các tác nhân gây khởi phát bệnh từ môi trường.

1.3. Các thay đổi về miễn dịch trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

1.3.1. Thay đổi miễn dịch đặc hiệu trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ đặc trưng bởi sự thâm nhiễm của các tế bào viêm đơn nhân vào trong tổ chức cơ, dẫn đến tình trạng yếu cơ và mỏi cơ [9]. Những tế bào viêm xâm nhập vào trong cơ chủ yếu là các tế bào lympho T và đại thực bào, ở một số bệnh nhân có thêm các tế bào lympho B [10]. Khi sinh thiết cơ của những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy có hai vị trí thâm nhiễm của các tế bào viêm ở trong tổ chức cơ.

- Thứ nhất là tình trạng thâm nhiễm của các tế bào viêm trong bó cơ, gồm những tế bào bạch cầu đơn nhân, chủ yếu là tế bào lympho T, tập trung ở xung quanh các tế bào cơ nhưng không có hình ảnh hoại tử hay thoái hóa các sợi cơ. Trong các tế bào lympho T, phần lớn là tế bào lympho T- CD8+, ngoài ra còn có tế bào lympho T- CD4+ và đại thực bào.

- Thứ hai là tình trạng thâm nhiễm của các tế bào viêm ở vùng tổ chức liên kết xung quanh các mạch máu, gồm: tế bào lympho T (chủ yếu là tế bào lympho T-

CD4+), đại thực bào, tế bào lympho B và một số tế bào gai. Những tế bào viêm thâm nhiễm ở vùng tổ chức liên kết xung quanh các mạch máu chứng tỏ những phản ứng miễn dịch là nguyên nhân trực tiếp gây tổn thương các mạch máu trong cơ.

Tuy nhiên, có sự khác biệt về các loại tế bào lympho thâm nhiễm trong tổ chức cơ giữa hai bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ [11], [12].

- Trong viêm da cơ, chủ yếu là thâm nhiễm các tế bào lympho B, đặc biệt ở vùng tổ chức liên kết và xung quanh các mạch máu [13]. Các thành phần của bổ thể như C5, C9 lắng đọng ở xung quanh các mạch máu trong những bó cơ. Trong những sợi cơ, có nhiều tế bào lympho T-CD8⁺. Ở vùng tổ chức liên kết xung quanh các mạch máu và xung quanh các sợi cơ, có nhiều tế bào lympho T-CD4⁺. Các mạch máu trong bó cơ bị tổn thương và có thể xảy ra trước những tổn thương mô khác.

- Trong viêm đa cơ, rất nhiều tế bào lympho T (chủ yếu là các tế bào lympho T-CD8⁺) xâm nhập vào trong những tế bào cơ, trong đó, có một số tế bào đã được hoạt hóa. Ở vùng tổ chức liên kết xung quanh các mạch máu và sợi cơ, có nhiều tế bào lympho T-CD4⁺ và trái ngược với viêm da cơ có rất ít tế bào lympho B.

Trong máu của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, ở giai đoạn bệnh tiến triển cấp tính, thấy giảm số lượng tế bào lympho T-CD8⁺ và tăng số lượng tế bào lympho T, lympho B tham gia trình diện kháng nguyên. Ở những tế bào lympho, có rất nhiều các receptor của interleukin-2 (IL-2) và các marker gây hoạt hóa tế bào lympho T.

Các thay đổi về miễn dịch cùng với những bằng chứng thu được khi sinh thiết cơ chứng tỏ có nhiều cơ chế khác nhau gây hoạt hóa hệ thống miễn dịch, dẫn đến những biểu hiện lâm sàng đa dạng ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Hiện nay, yếu tố khởi phát làm các tế bào viêm xâm nhập vào trong những bó cơ vẫn

chưa rõ ràng. Tuy nhiên, trong viêm đa cơ và viêm da cơ, các phân tử gây kết dính xuất hiện nhiều ở những tế bào viêm xâm nhập trong bó cơ và các tế bào cơ.

Trong viêm da cơ, các mao mạch thường bị tổn thương sớm và tình trạng yếu cơ xảy ra muộn hơn, điều đó chứng tỏ viêm mạch là nguyên nhân dẫn đến viêm cơ. Ở thành của các mạch máu bị viêm, có nhiều phức hợp bổ thể lắng đọng, gây tổn thương màng tế bào nội mô của thành mạch. Tăng số lượng các tế bào lympho B đã được hoạt hóa ở trong tuần hoàn. Do vậy, đáp ứng miễn dịch dịch thể đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của viêm đa cơ và viêm da cơ.

Ngoài các thay đổi về miễn dịch tế bào, trong huyết thanh của những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, có nhiều kháng thể lưu hành được phát hiện. Trong đó, có một nhóm các tự kháng thể đặc hiệu với bệnh. Những kháng thể này trực tiếp kháng lại protein và ribonucleoprotein của tế bào, đó là các thành phần quan trọng trong bộ máy tổng hợp protein của tế bào. Những tự kháng thể này thường có trực tiếp trong bào tương và các phân tử của tế bào, không xuất hiện trên bề mặt tế bào [12].

1.3.2. Các thay đổi miễn dịch không đặc hiệu trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

1.3.2.1. Vai trò của tế bào cơ trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có thể tiến triển mà không cần phải có nhiều các tế bào viêm thâm nhiễm trong cơ, do bản thân các tế bào cơ cũng có khả năng tự tham gia vào quá trình đáp ứng miễn dịch của bệnh. Những tế bào cơ có khả năng nhận biết các protein bị tổn thương thông qua receptor. Tế bào cơ sau khi nhận biết những protein được sinh ra trong cơ thể do stress, sẽ khởi động các đường dẫn

truyền, hoạt hóa hoặc ức chế các gen tham gia kiểm soát phản ứng viêm trong cơ thể, dẫn đến kích hoạt các phản ứng viêm [14].

Tế bào cơ còn tham gia tổng hợp những phân tử gây viêm nội sinh, có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của viêm đa cơ và viêm da cơ. Do vậy, ở một số bệnh nhân bị viêm đa cơ và viêm da cơ, các sợi cơ vẫn tiếp tục bị viêm và thoái hóa ngay cả khi đang dùng những thuốc ức chế miễn dịch để không chế các tế bào lympho tham gia vào phản ứng tự miễn dịch của cơ thể [15], [16].

1.3.2.2. Vai trò của các Toll-like receptor trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Quá trình hoạt hóa những Toll-like receptor là một cầu nối quan trọng giữa đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu do các receptor này điều hòa sự xuất hiện của những phân tử kích thích ở trên bề mặt của tế bào trình diện kháng nguyên, giúp hoạt hóa tế bào lympho T. Trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, các phân tử nội sinh và những cytokine được sinh ra từ quá trình tổn thương cơ cùng với những phản ứng miễn dịch đã thúc đẩy các Toll-like receptor có nhiều trong tổ chức cơ của bệnh nhân [17]. Những Toll-like receptor có nhiều trong cơ sẽ làm tăng các phản ứng tự miễn dịch ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, do đó, sẽ làm nặng thêm tình trạng viêm mạn tính của tổ chức cơ [12].

1.3.2.3. Vai trò của các cytokine trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Các cytokine tiền viêm, prostaglandin và một số cytokine chống viêm có nhiều trong cơ và tuần hoàn của những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ [18]. Các chất này do những tế bào của hệ thống miễn dịch không đặc hiệu, tế bào nội mô và tế bào cơ tổng hợp nên. Các cytokine có một vai trò trung tâm trong đáp ứng miễn dịch do thúc đẩy quá trình hoạt hóa của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu và không đặc hiệu với kháng nguyên [19].

Tuy nhiên, hai bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có thành phần và nồng độ của các chất cytokine trong cơ khác nhau do phản ứng miễn dịch, tác nhân khởi phát, thành phần của những tế bào viêm tham gia vào quá trình tự đáp ứng miễn dịch của hai bệnh khác nhau. Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, có một số cytokine luôn xuất hiện trong cơ của bệnh nhân, không có liên quan với các triệu chứng lâm sàng và giai đoạn tiến triển của bệnh [20]. Những cytokine này đã gây ra tình trạng yếu cơ, ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa và tái tạo của cơ [19], [21], [22], [23].

1.4. Vai trò của những yếu tố không phải miễn dịch trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong các nghiên cứu về bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, cho thấy có nhiều cơ chế không phải do rối loạn miễn dịch đã tham gia vào cơ chế bệnh sinh của bệnh [24].

- Mức độ thâm nhiễm của các tế bào viêm trong tổ chức cơ không có liên quan với mức độ nặng của tổn thương cơ cũng như mức độ tiến triển của bệnh trên lâm sàng.
- Tổn thương cấu trúc trong các sợi cơ có thể xảy ra mà không cần phải có sự thâm nhiễm của các tế bào viêm vào trong tổ chức cơ.
- Sau khi dùng thuốc ức chế miễn dịch, mức độ thâm nhiễm của các tế bào viêm vào trong cơ sẽ giảm xuống. Tuy nhiên, ở một số bệnh nhân, những tế bào viêm vẫn tiếp tục thâm nhiễm vào trong cơ và tình trạng yếu cơ của bệnh nhân không được cải thiện, mặc dù bệnh nhân đã được dùng corticoid liều cao và các thuốc ức chế miễn dịch khác.
- Điều trị corticoid có thể làm giảm mức độ viêm cơ nhưng bệnh nhân không có cải thiện nhiều trên lâm sàng.
- Bệnh vẫn có thể tiếp tục tiến triển khi quá trình viêm đã bị ức chế.

Những cơ chế không phải do rối loạn miễn dịch đã tham gia vào cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ gồm: các stress trong hệ thống lưới nội bào của tế bào cơ, rối loạn chuyển hóa, giảm nồng độ oxy máu trong tổ chức cơ, quá trình tự tiêu của tế bào cơ và sự thay đổi cấu trúc của các mạch máu trong cơ [24], [25].

1.5. Vai trò của gen trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

1.5.1. Tính chất gia đình trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Wedgwood là người đầu tiên báo cáo về bệnh viêm da cơ thiếu niên ở những trẻ em sinh đôi với thời gian khởi phát bệnh xảy ra trong cùng một năm. Sau đó đã có thêm những nghiên cứu khác cho thấy, có ít nhất hai thành viên trong cùng một gia đình bị bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Theo kết quả của nhiều nghiên cứu, ở những cặp sinh đôi đồng hợp tử bị bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, có gen HLA-DQA1 là một yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh [26].

Rider đã tiến hành một nghiên cứu gồm hai nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Nhóm 1 gồm 36 bệnh nhân được lấy từ 16 gia đình độc lập, trong đó, mỗi gia đình có ít nhất 2 bệnh nhân được chẩn đoán viêm đa cơ hoặc viêm da cơ. Nhóm 2 gồm 181 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ không có liên quan về huyết thống được chọn làm nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy, những kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân không có liên quan về huyết thống (nhóm chứng) so với nhóm bệnh nhân có liên quan về huyết thống và allele HLA-DRB1*0301 là một yếu tố nguy cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, trích dẫn từ nguồn [26].

1.5.2. Những nghiên cứu về các gen nguy cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ thuộc hệ thống kháng nguyên bạch cầu người

Hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (HLA- human leukocyte antigen) hay còn gọi là phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (MHC- major histocompatibility complex).

Đó là một nhóm gen nằm trên nhiễm sắc thể số 6, tham gia mã hóa cho các protein có chức năng nhận biết và trình diện kháng nguyên ở trên bề mặt của tế bào.

Các kháng nguyên HLA có một vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch của cơ thể, gồm có:

- Kháng nguyên HLA đáp ứng với phức hợp hòa hợp mô chủ yếu lớp I, đó là những peptid ở bên trong tế bào. Khi có tác nhân gây bệnh xâm nhập vào bên trong tế bào, những phức hợp hòa hợp mô chủ yếu lớp I sẽ nhận biết và trình diện kháng nguyên cho các tế bào lympho T-CD8, sau đó các tế bào lympho T-CD8 sẽ phá hủy những tế bào này.
- Kháng nguyên HLA đáp ứng với phức hợp hòa hợp mô chủ yếu lớp II, đó là những kháng nguyên nằm ở trên bề mặt của các tế bào lympho T. Các kháng nguyên này sẽ hoạt hóa những tế bào lympho T-CD4 và sau đó, các tế bào lympho T-CD4 sẽ hoạt hóa các tế bào lympho B. Những tế bào lympho B sau khi được hoạt hóa sẽ sinh ra các kháng thể chống lại kháng nguyên đặc hiệu.
- Kháng nguyên HLA đáp ứng với phức hợp hòa hợp mô chủ yếu lớp III, đó là những kháng nguyên tham gia mã hóa các thành phần của hệ thống bổ thể.

Các bệnh tự miễn thường xảy ra ở những người có mang các gen đặc biệt, đó là yếu tố thuận lợi cho sự phát triển của bệnh. Sau khi tiếp xúc với các yếu tố môi trường, hệ thống miễn dịch sẽ được hoạt hóa, dẫn đến sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, một số gen thuộc HLA lớp I và lớp II có liên quan chặt chẽ với sự tiến triển của bệnh. Những gen này tham gia mã hóa các phân tử nhận biết và trình diện kháng nguyên nên có một vai trò quan trọng trong điều hòa miễn dịch [27].

Trong một nghiên cứu của Terrance PO năm 2006, gồm những người Mỹ gốc Phi bị bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, kết quả cho thấy allele HLA-DRB1*0301 là một yếu tố nguy cơ quan trọng của những bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 và allele HLA-DRB1*0302 là một yếu tố nguy cơ của các bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2 [26].

Kết quả của những nghiên cứu gần đây cho thấy, có rất nhiều cơ chế khác nhau để giải thích về vai trò của các allele HLA là yếu tố nguy cơ và yếu tố bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Các allele HLA đã tác động lên những loại tế bào lympho T khác nhau, dẫn đến sự kích thích (yếu tố nguy cơ) hoặc ức chế quá trình tiến triển của bệnh (yếu tố bảo vệ). Các allele nguy cơ và allele bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ cũng khác nhau về tính bền vững bên trong của allele, dẫn đến những tác động khác nhau (kích thích hoặc ức chế) lên sự trình diện của các tự kháng nguyên [28]. Sự kết hợp giữa allele bảo vệ và allele nguy cơ cũng sẽ dẫn đến tính đặc thù và ổn định đối với từng bệnh viêm đa cơ hoặc viêm da cơ.

Trong một nghiên cứu khác của Hector Chinoy ở Anh năm 2007, gồm 233 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy allele HLA-DPB1*0101 là một yếu tố nguy cơ của những bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 [29]. Như vậy, các gen của HLA có một vai trò quan trọng, giúp bác sỹ lâm sàng trong chẩn đoán phân biệt các thể bệnh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ về triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng.

Trong những nghiên cứu về bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở người châu Âu, các allele HLA-DRB1*0301, HLA-DQA1*0501, HLA-C4A*Q0 là yếu tố nguy cơ của bệnh và allele HLA-DRB1*07 là yếu tố bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh. Nguyên nhân của hiện tượng này là do một số haplotype nhất định đã chia sẻ các allele với nhau. Trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, do haplotype 8.1 (trong đó có allele HLA-DRB1*0301) chiếm một tỷ lệ cao nên sẽ làm giảm tỷ lệ của allele HLA-DRB1*07 vì tất cả những haplotype này đều chung nhau allele HLA-

DQB1*02. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu về bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở người Mỹ gốc Mexico và một nghiên cứu ở người Hàn Quốc, lại không tìm thấy mối liên quan giữa các gen thuộc HLA và bệnh. Do đó, yếu tố chủng tộc giữ một vai trò rất quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ.

1.5.3. Sự kết hợp giữa HLA và các tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Các allele của HLA có liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện của những tự kháng thể đặc hiệu với bệnh trong huyết thanh của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Mức độ liên quan này chặt chẽ nhiều hơn so với mối liên quan của HLA với các triệu chứng lâm sàng của bệnh. Những biểu hiện lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ chứng tỏ sự đa dạng và không đồng nhất của nhóm bệnh này [30], [31].

Trong một nghiên cứu của Mierau tại Đức, thấy hai allele HLA-DRB1*0701 và HLA-DQA1*0201 là những yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng Mi-2 [32], [33].

Mối liên quan chặt chẽ giữa các allele thuộc HLA và những kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có thể là nguyên nhân dẫn đến sự xuất hiện độc lập của các kháng thể này ở trong huyết thanh của bệnh nhân. Rất hiếm khi có nhiều kháng thể đặc hiệu của bệnh cùng xuất hiện ở một bệnh nhân [33].

Sự liên quan giữa những allele thuộc HLA và các kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ là khác nhau giữa các chủng tộc người nghiên cứu. Trong một nghiên cứu gần đây cho thấy, giống như người châu Âu, allele HLA-DRB1*0301 là một yếu tố nguy cơ của những người Mỹ gốc Phi bị bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng Jo-1 [33]. Tuy nhiên, cùng có kháng thể kháng Mi-2 nhưng người Mỹ gốc Phi và người Châu Âu có gen nguy cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ khác nhau. Ở người Mỹ gốc Phi, HLA-DRB1*0302 là một yếu tố nguy cơ của bệnh, còn ở người châu Âu lại là HLA-DRB1*0701 [34], [35], [36].

Kết quả của nhiều nghiên cứu chứng tỏ, sự khác biệt giữa các chủng tộc người sẽ dẫn đến những biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, tự kháng thể và allele nguy cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ khác nhau [17].

1.6. Đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Các biểu hiện lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ rất đa dạng. Hay gặp nhất là dấu hiệu yếu cơ vùng gốc chi đối xứng hai bên, không đau cơ, tiến triển từ từ tăng dần, trong khoảng từ ba đến sáu tháng trước khi bệnh nhân được chẩn đoán bệnh. Ở một số bệnh nhân, đặc biệt ở trẻ em và người trẻ, bệnh thường khởi phát cấp tính, đau cơ và yếu cơ tiến triển nhanh trong khoảng vài tuần [36] , [37], [38]. Một số ít bệnh nhân chỉ bị đau cơ vùng gốc chi.

1.6.1. Toàn thân

- Bệnh nhân thường có cảm giác mệt mỏi và sốt.
- Khi bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ kết hợp với ung thư, bệnh nhân có thể bị sút cân.

1.6.2. Cơ

- Yếu cơ vùng gốc chi, đối xứng 2 bên. Bệnh nhân có dấu hiệu ghé đầu dương tính. Yếu cơ vùng ngón chi thường xảy ra ở giai đoạn muộn của bệnh. Hay gặp nhất là các nhóm cơ ở vùng vai và vùng đai chậu, sau đó đến cơ ở cổ, đặc biệt là những cơ tham gia vào động tác gập cổ, xảy ra ở khoảng 50% các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Những cơ ở vùng mặt và các cơ vận nhãn hiếm khi bị tổn thương [39].
- Yếu cơ vùng hầu họng làm bệnh nhân khó nuốt hoặc khàn tiếng, yếu cơ liên sườn dẫn đến khó thở.
- Đau cơ: gặp ở khoảng 50% các bệnh nhân và thường xảy ra nhiều hơn trong viêm da cơ.
- Xơ hóa cơ có thể làm cơ rắn chắc và gây co rút cơ, dẫn đến hạn chế vận động của khớp.

- Các men cơ trong huyết thanh tăng: CK, SGOT, SGPT, LDH, aldolase, trong đó, men CK có độ đặc hiệu cao nhất với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Trong đợt tiến triển của bệnh, men CK có thể tăng trước khi có dấu hiệu yếu cơ khoảng vài tuần đến vài tháng. Trong một số trường hợp, men CK có thể không tăng như: bệnh ở giai đoạn muộn có teo cơ nhiều, bệnh ở giai đoạn sớm đặc biệt trong viêm da cơ, bệnh kết hợp với ung thư [40].

- Điện cơ: khoảng 90% các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có những thay đổi khi lần đầu ghi điện cơ ở cơ vùng gốc chi và cơ cạnh cột sống. Trên điện cơ, có hình ảnh dễ bị kích thích của các sợi cơ khi nghỉ ngơi, khi co cơ thấy những điện thế phức tạp, biên độ thấp [41].

- Sinh thiết cơ: thấy xâm nhập nhiều tế bào viêm mạn tính ở xung quanh các mạch máu và tổ chức mô kẽ xung quanh các sợi cơ, chủ yếu là những tế bào lympho, tương bào, mô bào và bạch cầu đa nhân. Các sợi cơ bị thoái hóa và hoại tử, có sự tái tạo của các sợi cơ, trong đó hình ảnh đặc hiệu nhất là teo tổ chức liên kết xung quanh các bó cơ. Trong quá trình tiến triển của bệnh, tổ chức liên kết xơ và/hoặc mỡ sẽ thay thế những sợi cơ bị hoại tử và chia tách các bó cơ.

1.6.3. Da

Tổn thương da trong bệnh viêm da cơ là dấu hiệu đặc trưng của bệnh. Ban ở da có thể xuất hiện trước khi có dấu hiệu yếu cơ vùng gốc chi khoảng một năm hoặc lâu hơn.

- Ban màu đỏ hoặc tím ở vùng mi mắt, có thể kèm theo phù ở vùng mi mắt.
- Ban Gottron: ban màu đỏ tím ở mặt duỗi của các khớp ở ngón tay (gồm khớp bàn ngón, khớp ngón gàn) và mặt duỗi của khớp khuỷu, khớp gối, khớp cổ chân.
- Bàn tay của người thợ cơ khí: hay gặp nhất ở những bệnh nhân viêm da cơ có hội chứng kháng synthetase và các bệnh nhân có hội chứng hỗn hợp (viêm da cơ kết hợp với xơ cứng bì).

- Ở giai đoạn bệnh tiến triển, những vùng da tổn thương sẽ bị teo và mất sắc tố, có các ban đỏ và giãn mao mạch ở xung quanh móng tay giống như những bệnh tự miễn khác.
- Sinh thiết da ở giai đoạn bệnh tiến triển thấy: teo da, thoái hóa và hóa lỏng lớp tế bào đáy, thâm nhiễm nhiều bạch cầu lympho và tương bào ở xung quanh các mạch máu trong lớp thượng bì. Trên miễn dịch huỳnh quang, không có lắng đọng các globulin miễn dịch hay bổ thể ở giữa lớp thượng bì và trung bì giống như bệnh lupus ban đỏ hệ thống [42].



Ban Gottron ở mặt dưới của các khớp bàn ngón và khớp ngón gần



Ban Gottron ở mặt dưới của khớp khuỷu tay



Ban màu đỏ tím ở vùng mi mắt



Ban đỏ ở vùng cổ và ngực (dấu hiệu hình chữ V)



Bàn tay của người thợ cơ khí



Viêm mao mạch quanh móng tay

Hình 1.1: Các hình ảnh của tổn thương da trong bệnh viêm da cơ

1.6.4. Hô hấp

- Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, các tổn thương hô hấp hay gặp gồm: viêm phổi kẽ, viêm phổi do sặc, giảm quá trình thông khí do rối loạn chức năng của cơ hoành.
- Những tổn thương khác ít gặp hơn gồm: hội chứng suy hô hấp cấp, tràn dịch màng phổi, tăng áp động mạch phổi, chảy máu phế nang lan tỏa, tràn khí màng phổi và khó thở do bệnh lý tim mạch.
- Bệnh nhân có thể bị viêm phổi do thuốc và các nhiễm trùng cơ hội.

1.6.5. Khớp

- Đau khớp hoặc viêm khớp giống như viêm khớp dạng thấp, thường hay gặp nhất ở các khớp nhỏ của bàn tay, khớp cổ tay và khớp gối.
- Viêm khớp thường xuất hiện sớm trong quá trình tiến triển của bệnh, hay gặp ở những bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase và khi bệnh kết hợp với các bệnh tự miễn khác [43].

1.6.6. Tổn thương tim mạch

- Tỷ lệ bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có tổn thương tim mạch giao động trong khoảng từ 9- 72% tùy theo kết quả của từng nghiên cứu. Theo nghiên cứu của Bohan, tổn thương tim mạch gặp nhiều hơn ở bệnh nhân viêm đa cơ và kháng thể kháng Ro là một yếu tố nguy cơ của tổn thương tim mạch ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Bệnh lý tim mạch có thể xảy ra trong tất cả các giai đoạn của bệnh, ngay cả khi bệnh đã thuyên giảm [44].
- Ở những bệnh nhân có tổn thương tim mạch, triệu chứng lâm sàng thường hay gặp nhất là suy tim. Theo một số nghiên cứu, khoảng 13- 72% bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có tổn thương tim mạch nhưng không có biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng và chỉ được phát hiện nhờ các phương pháp thăm dò như: điện tâm đồ, siêu âm tim, chụp cộng hưởng từ tim [45].
- Trên điện tâm đồ: hay gặp nhất là rối loạn nhịp tim do rối loạn dẫn truyền gồm bloc nhĩ thất hoàn toàn và bloc nhánh.

- Những thay đổi về cấu trúc tim gồm: phì đại thất trái và/hoặc nhĩ trái, giãn thất trái. Bệnh lý van tim ít gặp. Các thay đổi về chức năng co bóp của tim gồm: rối loạn chức năng tâm trương thất trái, giảm chức năng co bóp của toàn bộ cơ tim hoặc khu trú. Tràn dịch màng tim với số lượng ít và không ảnh hưởng đến huyết động. Khoảng 63- 75% bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi.

- Trong một nghiên cứu của Vidya, khoảng 26% bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ bị bệnh thiếu máu cơ tim. Theo kết quả của một nghiên cứu theo dõi dọc trong 6 năm gồm các bệnh nhân viêm đa cơ, thấy nguy cơ tử vong của bệnh nhân tăng gấp 4 lần, trong đó, nguy cơ tử vong do nhồi máu cơ tim tăng 16 lần, trích dẫn từ nguồn [44].

- Những bệnh lý tim mạch có thể gây tử vong ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ gồm: suy tim, rối loạn nhịp tim và nhồi máu cơ tim. Theo nghiên cứu của Danko, các biến chứng tim mạch chủ yếu dẫn đến tử vong sau khi bệnh nhân mắc bệnh khoảng 5 năm. Tổn thương tim mạch là một biến chứng thường gặp ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ và có tiên lượng xấu. Do các biểu hiện lâm sàng của bệnh lý tim mạch ở bệnh nhân thường kín đáo nên bệnh được phát hiện muộn.

1.6.7. Tổn thương mạch máu ngoại vi

- Hội chứng Raynaud: thường gặp ở các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có hội chứng kháng synthetase và khi bệnh kết hợp với lupus ban đỏ hệ thống hoặc xơ cứng bì toàn thể.

1.6.8. Các bệnh lý ung thư kèm theo

- Viêm đa cơ và viêm da cơ kết hợp với ung thư được Stertz đề cập đến lần đầu tiên vào năm 1916, khi miêu tả ung thư dạ dày ở một bệnh nhân viêm đa cơ, trích dẫn từ nguồn [46].

- Ở những bệnh nhân bị ung thư, viêm da cơ gặp nhiều hơn viêm đa cơ gấp 3 lần. Trong một nghiên cứu dịch tễ học năm 2001, gồm 157 bệnh nhân viêm cơ tự miễn, ung thư được phát hiện có ở 15% bệnh nhân viêm đa cơ và 30% bệnh nhân viêm

da cơ. Những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ đều có nguy cơ cao bị ung thư kết hợp, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ [47], [48].

- Các cơ quan bị ung thư thường phụ thuộc vào lứa tuổi. Ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ dưới 40 tuổi và trẻ em, tỷ lệ bị ung thư kết hợp thấp hơn khi so sánh với các bệnh nhân mắc bệnh sau 40 tuổi. Khi bệnh nhân càng lớn tuổi thì nguy cơ bị ung thư kết hợp càng cao [49], [50].

- Trong một nghiên cứu của So MW, gồm 151 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Hàn Quốc, thấy ung thư phổi gặp nhiều nhất. Các yếu tố nguy cơ bị ung thư kết hợp của bệnh nhân gồm: tuổi cao, viêm da cơ, có dấu hiệu khó nuốt, viêm mạch ở đầu ngón tay, không có viêm phổi kẽ và men CK trong huyết thanh không tăng [51].

- Các biểu hiện lâm sàng không có sự khác biệt giữa những bệnh nhân viêm cơ tự miễn có hay không có ung thư kết hợp. Kết quả của một số nghiên cứu cho thấy, ở phụ nữ viêm đa cơ và viêm da cơ thường kết hợp với ung thư buồng trứng và ung thư vú. Những bệnh nhân nữ có nguy cơ bị ung thư buồng trứng tăng gấp 17 lần so với người bình thường. Ở nam giới, thường hay gặp ung thư phổi và ung thư tiền liệt tuyến kết hợp với viêm đa cơ và viêm da cơ. Ngoài ra, bệnh có thể kết hợp với ung thư dạ dày, tụy, đại trực tràng, bàng quang và u lympho non Hodgkin [52].

- Cho đến nay, cơ chế chính xác của sự tăng nguy cơ bị ung thư kết hợp ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ vẫn chưa rõ ràng. Tuy nhiên, có giả thuyết cho rằng, viêm đa cơ và viêm da cơ là kết quả của phản ứng chéo giữa các tế bào ung thư và những sợi cơ bị tổn thương. Theo Carciola-Rosen, các tự kháng nguyên đặc hiệu của viêm đa cơ và viêm da cơ như: Mi-2, Jo-1 có rất nhiều trong các sợi cơ bị thoái hóa của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, trong adenocarcinoma của phổi và tuyến vú. Những tự kháng nguyên có trong khối u sẽ hoạt hóa hệ thống miễn dịch và sinh ra rất nhiều các tế bào lympho đặc hiệu. Sau đó, những tế bào lympho này sẽ nhận biết và tấn công các tự kháng nguyên có trong những sợi cơ bị viêm, làm các sợi cơ bị tổn thương nhiều hơn. Do đó, các tự kháng nguyên sẽ ngày

càng xuất hiện nhiều hơn trong sợi cơ và làm viêm cơ tiến triển nặng hơn. Như vậy, một vòng xoắn bệnh lý sẽ tiến triển liên tục và làm viêm đa cơ và viêm da cơ tiến triển nặng lên [53].

- Trong một nghiên cứu của Zampieri, gồm những bệnh nhân bị ung thư đại tràng giai đoạn sớm và không có triệu chứng lâm sàng của viêm đa cơ hay viêm da cơ. Tất cả các bệnh nhân được sinh thiết cơ ở thời điểm phẫu thuật ung thư đại tràng trước khi điều trị ung thư. Kết quả sinh thiết cơ cho thấy, tăng số lượng các sợi cơ tái sinh và không có thâm nhiễm các tế bào viêm, một hình ảnh mô bệnh học điển hình thường gặp ở các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Như vậy, ung thư đã gây ra những tổn thương cơ mặc dù bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng và những tổn thương cơ này có thể là nguyên nhân gây khởi phát làm các tự kháng nguyên đặc hiệu với viêm đa cơ và viêm da cơ xuất hiện trong cơ, trích dẫn từ nguồn [53].

Bảng 1.1: Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp của bệnh viêm đa cơ [12], [54].

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ	
1	Bệnh tiến triển từ từ, vài tuần đến vài tháng
2	Yếu cơ và teo cơ gốc chi xuất hiện âm thầm, giai đoạn muộn có tổn thương cơ vùng ngón chi
3	Gặp chủ yếu từ lứa tuổi trung niên đến người già, Nam/nữ= 1/2
4	Hiếm khi kết hợp với ung thư, có thể kết hợp với bệnh tự miễn khác
5	Nồng độ CK trong huyết thanh bình thường hoặc tăng cao
6	Có các kháng thể trong huyết thanh (Jo-1)
7	Điện cơ có hình ảnh kết hợp của tổn thương cơ và thần kinh
8	Triệu chứng đau cơ ít gặp
9	Đáp ứng một phần với corticoid và thuốc ức chế miễn dịch

Bảng 1.2: Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp của bệnh viêm đa cơ [12], [54].

Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ	
1	Bệnh tiến triển cấp tính trong vài ngày (cấp tính) hoặc tiến triển từ từ, vài tuần đến vài tháng (bán cấp)
2	Yếu cơ và teo cơ gốc chi xuất hiện âm thầm, giai đoạn muộn có tổn thương cơ vùng ngọn chi
3	Gặp chủ yếu ở người trẻ và từ lứa tuổi trung niên đến người già, Nam/nữ = 1/2
4	Thường kết hợp với ung thư hoặc với bệnh tự miễn khác
5	Có tổn thương da kèm theo
6	Nồng độ CK trong huyết thanh bình thường hoặc tăng cao
7	Có các kháng thể trong huyết thanh (Jo-1, Mi-2, Ro52)
8	Điện cơ có hình ảnh kết hợp của tổn thương cơ và thần kinh
9	Triệu chứng đau cơ hay gặp
10	Đáp ứng một phần với corticoid và thuốc ức chế miễn dịch

1.7. Các tự kháng thể trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Các tự kháng thể trong viêm đa cơ và viêm da cơ được chia thành 2 nhóm chính: kháng thể đặc hiệu với bệnh và kháng thể kết hợp với bệnh [55].

1.7.1. Các kháng thể đặc hiệu với viêm đa cơ và viêm da cơ. Đó là kháng thể kháng lại những thành phần của nhân hoặc bào tương tế bào. Những thành phần này có liên quan đến quá trình chuyển đoạn và phiên mã gen, tổng hợp protein và phản ứng chống virus của tế bào. Khoảng 50% bệnh nhân có các tự kháng thể đặc hiệu với viêm đa cơ và viêm da cơ.

1.7.1.1. Nhóm kháng thể kháng synthetase: là kháng thể kháng những enzym aminoacyl-tRNA synthetase có trong bào tương của tế bào và hay gặp nhất trong các kháng thể đặc hiệu của bệnh. Trong đó, kháng thể kháng Jo-1 chiếm một tỷ lệ cao nhất (khoảng 20% bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ), sau đó, đến những kháng thể kháng 7 enzym aminoacyl-tRNA synthetase khác gồm: threonyl (PL-7), ananyl (PL-12), glycyl (EJ), isoleucyl (OJ), asparaginy (KS), tyrosyl (Ha) và phenylalanyl (Zo) với tỷ lệ của mỗi kháng thể giao động trong khoảng từ 1- 5% các bệnh nhân. Các enzyme này là những thành phần cơ bản của bộ máy phiên mã bởi vì mỗi một enzyme sẽ xúc tác cho sự este hóa của một amino acid với tRNA đặc hiệu [33], [34].

Các enzyme aminoacyl-tRNA synthetase trở thành tự kháng nguyên có rất nhiều trong những tế bào cơ bị tổn thương, làm tăng sự hóa ứng động của tế bào, gây hoạt hóa các phản ứng miễn dịch và dẫn đến sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ [56].

Những bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase, trên lâm sàng sẽ có hội chứng kháng synthetase gồm 6 tổn thương cơ bản: sốt, viêm cơ, viêm phổi kẽ, hội chứng Raynaud, bàn tay của người thợ cơ khí và viêm khớp. Những tổn thương này có thể xuất hiện sớm ngay ở giai đoạn đầu của bệnh hoặc muộn hơn trong quá trình tiến triển của bệnh. Các tổn thương của hội chứng kháng synthetase xuất hiện không đồng nhất, trong đó, có một số tổn thương biểu hiện nổi bật hoặc là một tổn thương xuất hiện duy nhất của hội chứng kháng synthetase [57], [58].

Tuy cùng thuộc nhóm kháng thể kháng synthetase nhưng mỗi kháng thể lại có những biểu hiện triệu chứng lâm sàng khác biệt, đặc trưng riêng cho từng kháng thể. Kháng thể kháng Jo-1 thường gặp ở bệnh nhân viêm đa cơ, còn các kháng thể kháng KS, OJ và PL-12 chủ yếu gặp ở bệnh nhân viêm da cơ. Bệnh viêm phổi kẽ rất hay gặp ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase (khoảng 70- 95%),

đặc biệt ở những bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1, PL-12, KS và OJ [34]. Viêm phổi kẽ là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh và có tỷ lệ tử vong cao.

Huyết thanh được lấy từ bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 có khả năng làm tăng sự trình diện của các phân tử gây kết dính ở lớp tế bào nội mô của mao mạch phổi, làm bạch cầu mono tổng hợp IFN α trong môi trường nuôi cấy thực nghiệm, hoạt hóa các tế bào nội mô của thành mạch dẫn đến sự tiến triển của viêm phổi kẽ và nhiều cơ quan khác trong cơ thể [59], [60].

Những bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase thường đáp ứng tốt với điều trị corticoid nhưng cũng hay bị tái phát hơn so với bệnh nhân không có kháng thể kháng synthetase. Sự xuất hiện của kháng thể kháng synthetase trong huyết thanh sẽ giúp các bác sỹ lâm sàng dự đoán được mức độ tiến triển của bệnh cũng như mức độ đáp ứng với điều trị của bệnh nhân.

1.7.1.2. Kháng thể kháng SRP (signal recognition particle). Kháng thể kháng SRP được đề cập lần đầu tiên trong viêm đa cơ và viêm da cơ bởi Reeves vào năm 1986, trích dẫn từ nguồn [61]. Kháng nguyên SRP là một protein có trong bào tương của tế bào, gồm 2 polypeptide có trọng lượng phân tử 54 kDa và 72 kDa. Protein SRP có vai trò nhận biết các protein gắn ở màng tế bào hoặc những tín hiệu điều hòa sự chuyển đoạn protein thông qua hệ thống lưới ở trong nội chất của tế bào [35].

Kháng thể này gặp ở khoảng dưới 5% các bệnh nhân viêm đa cơ. Những bệnh nhân có kháng thể kháng SRP, trên lâm sàng thường có viêm cơ mức độ nặng, bệnh tiến triển cấp tính, có tổn thương tim mạch, đáp ứng kém với các thuốc ức chế miễn dịch và tỷ lệ tử vong cao [62]. Bệnh nhân ít khi bị viêm phổi kẽ. Khi sinh thiết cơ, thấy các tổn thương mô bệnh học điển hình với hiện tượng hoại tử và xơ hóa trong các sợi cơ, có rất ít hoặc không có các tế bào viêm xâm nhập vào trong tổ chức cơ.

1.7.1.3. Kháng thể kháng Mi-2. Khoảng 9% bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng Mi-2 và gặp chủ yếu trong viêm da cơ [61]. Kháng nguyên Mi-2 là một protein của nhân tế bào, tham gia cấu tạo nên phức hợp NuRD (nucleosome –remodelling deacetylase) và có một vai trò quan trọng trong quá trình phiên mã gen [30].

Những bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2 thường có viêm cơ ở mức độ nhẹ, ít gặp viêm phổi kẽ và đáp ứng tốt với điều trị. Bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng Mi-2 thường có các tổn thương da điển hình của bệnh gồm: ban Gottron, ban màu đỏ tím ở quanh hốc mắt, ban đỏ ở cổ, ngực và vai (dấu hiệu hình chữ V và dấu hiệu khăn choàng) với các tổn thương da tiến triển nặng, cấp tính, có thể gây loét da.

Trong một nghiên cứu cho thấy, kháng nguyên Mi-2 có rất nhiều trong tổ chức cơ của bệnh nhân viêm da cơ, nhưng lại có rất ít trong cơ của bệnh nhân viêm đa cơ, trích dẫn từ nguồn [63]. Kháng nguyên Mi-2 tập trung chủ yếu trong nhân của những sợi cơ và khi nuôi cấy, nồng độ của kháng nguyên Mi-2 sẽ tăng cao ở các tế bào cơ đang trong quá trình tái sinh.

Kết quả nghiên cứu thực nghiệm của Love cho thấy, có mối liên quan chặt chẽ giữa cường độ tiếp xúc của da với tia cực tím ở giai đoạn khởi phát của bệnh và sự xuất hiện của kháng thể kháng Mi-2 trong huyết thanh. Kháng nguyên Mi-2 đã thúc đẩy sự sừng hóa của các tế bào sừng ở da khi được chiếu tia cực tím [64].

1.7.1.4. Kháng thể kháng CADM-140 (CADM- clinically amyopathic dermatomyositis) thường gặp ở những bệnh nhân viêm da cơ có tổn thương da nhưng lại không có các triệu chứng lâm sàng của viêm cơ, hay còn gọi là viêm da cơ thể không điển hình. Tuy nhiên, khi sinh thiết cơ hoặc làm các xét nghiệm men cơ vẫn có biểu hiện của viêm cơ tự miễn. Kháng thể này ít gặp ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ điển hình.

Kháng thể kháng MDA5 (melanoma differentiation- induced gene- 5 antibodies) được đề cập đến lần đầu tiên vào năm 2005, trong một nghiên cứu của Shinji Sato gồm 103 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Nhật Bản. Trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140 đều là viêm da cơ thể không điển hình và có viêm phổi kẽ tiến triển nhanh [65], [66].

Tự kháng nguyên là một protein có trong bào tương của tế bào, có trọng lượng phân tử 140kDa, giữ vai trò quan trọng trong đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu chống lại nhiễm trùng do virus gây ra và có nhiều trong các cơ quan bị tổn thương của bệnh nhân viêm da cơ [63]. Hiện nay, theo kết quả của một số nghiên cứu, kháng thể kháng CADM-140 chỉ gặp trong các nghiên cứu về viêm đa cơ và viêm da cơ ở người Nhật Bản [67].

Những bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140, thường có các triệu chứng toàn thân tiến triển nặng như sốt cao, sút cân, thiếu máu, viêm cơ nặng, đặc biệt là viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh nên bệnh nhân có tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao [68].

1.7.1.5. Kháng thể kháng SAE (small ubiquitin- like modifier activating enzyme).

Tự kháng nguyên là những protein có trọng lượng phân tử 40kDa và 90kDa, bản chất giống những enzyme được hoạt hóa đã biến đổi như một ubiquitin nhỏ, có vai trò quan trọng trong quá trình biến đổi sau phiên mã gen.

Kháng thể này gặp ở khoảng 8% bệnh nhân viêm da cơ và không gặp ở bệnh nhân viêm đa cơ. Trên lâm sàng, bệnh nhân thường có biểu hiện các triệu chứng toàn thân như sốt, khó nuốt, yếu cơ, tổn thương da nhưng ít khi bị viêm phổi kẽ [68].

1.7.1.6. Kháng thể kháng p155/140. Theo kết quả của một số nghiên cứu, kháng thể kháng p155/140 gặp chủ yếu trong bệnh viêm da cơ và làm tăng nguy cơ kết hợp với ung thư của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ [63], [69].

Tự kháng nguyên là những protein thuộc yếu tố trung gian sao chép 1 (TIF1: transcription intermediary factor 1), có một vai trò quan trọng trong các chức năng của tế bào, đặc biệt là sự đột biến dẫn đến ung thư. TIF1 có ở nhân tế bào, giữ vai trò kiểm soát quá trình sao chép của DNA, thúc đẩy sự phát triển và biệt hóa của tế bào (bao gồm cả tế bào ung thư) [61]. Kháng thể kháng p155/140 sẽ kháng lại những protein được sinh ra trong các phản ứng đáp ứng miễn dịch chống lại ung thư và dẫn đến viêm đa cơ và viêm da cơ kết hợp với ung thư. [70].

Những bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng p155/140, thường có các tổn thương da điển hình và tiến triển nặng, tuy nhiên, tỷ lệ viêm phổi kẽ thấp hơn so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể này [71]. Kháng thể kháng p155/140 làm tăng nguy cơ bị ung thư kết hợp ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ khi so sánh với các tự kháng thể khác [31], [61]. Tỷ lệ những bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140 kết hợp với ung thư giao động trong khoảng từ 42- 75% [70]. Do đó, việc phát hiện kháng thể kháng p155/140 ở những bệnh nhân viêm da cơ rất quan trọng bởi vì ung thư là một trong những yếu tố đe dọa cuộc sống lớn nhất của bệnh nhân.

1.7.1.7. Kháng thể kháng p140. Kháng thể kháng p140 được đề cập lần đầu tiên trong một nghiên cứu về viêm đa cơ và viêm da cơ của trẻ em ở Mỹ vào năm 1997. Những bệnh nhân có kháng thể này thường kết hợp với yếu cơ mức độ nặng, viêm nhiều khớp, calci hóa ở da- tổ chức dưới da và viêm mạch ở ruột [63], [67].

Kháng thể kháng p140 hay còn gọi là kháng thể MJ, gặp ở khoảng 18- 25% bệnh nhân viêm da cơ trẻ em. Tự kháng nguyên nuclear matrix protein 2 (NXP2) là một protein của nhân tế bào, có trọng lượng phân tử = 140 kDa và giữ một vai trò quan trọng trong quá trình điều hòa sự sao chép của DNA.

1.7.1.8. Kháng thể kháng 200/100: là hai kháng thể mới nhất được tìm ra trong các nghiên cứu gần đây. Kháng nguyên là 2 protein có trọng lượng phân tử 200 kDa và 100 kDa. Trong nghiên cứu của Christopher- Stine gồm 225 bệnh nhân

viêm đa cơ và viêm da cơ, hai kháng thể này chỉ gặp ở những bệnh nhân có hiện tượng hoại tử các sợi cơ rất nhiều nhưng không có teo tổ chức liên kết xung quanh các bó cơ. Kết quả nghiên cứu chứng tỏ có mối liên quan giữa kháng thể kháng 200/100 và viêm cơ hoại tử tự miễn [31], [72].

1.7.2. Các kháng thể kết hợp với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, có một nhóm các kháng thể kết hợp với bệnh (MAAs- myositis associated autoantibodies). Những kháng thể này không đặc hiệu với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ vì có thể gặp trong các bệnh tự miễn khác như: kháng thể kháng PM/Scl, Mas, Ro60/SSA, La/SSB và Ro52.

1.7.2.1. Kháng thể kháng PM/Scl. Kháng thể này thường gặp ở các bệnh nhân có hội chứng hỗn hợp gồm viêm cơ tự miễn kết hợp với xơ cứng bì [73].

Tự kháng nguyên PM/Scl là những phức hợp đại phân tử ở nhân tế bào, gồm 11-16 polypeptide khác nhau, có trọng lượng phân tử từ 20- 110kDa. Đây là những protein của người tương đồng với các protein exoribonuclease của nấm men [74]. Trong đó, có nhiều protein là mục tiêu của đáp ứng miễn dịch chống lại tế bào lympho B.

Kháng thể kháng PM/Scl là dấu ấn huyết thanh đặc biệt của bệnh nhân xơ cứng bì, viêm cơ tự miễn và đặc biệt là hội chứng hỗn hợp gồm xơ cứng bì- viêm đa cơ. Sự phát hiện kháng thể kháng PM-Scl kết hợp với kháng thể kháng Mi-2 hoặc kết hợp với kháng thể kháng synthetase sẽ giúp các bác sỹ lâm sàng chẩn đoán chính xác hội chứng hỗn hợp xơ cứng bì- viêm đa cơ.

1.7.2.2. Kháng thể kháng Ku: được tìm thấy đầu tiên ở những bệnh nhân có hội chứng hỗn hợp gồm viêm đa cơ kết hợp với xơ cứng bì vào năm 1981. Sau đó, kháng thể này cũng được tìm thấy có trong những bệnh lý khớp tự miễn khác. Theo kết quả của một số nghiên cứu, kháng thể kháng Ku gặp ở khoảng 55% bệnh nhân có hội chứng hỗn hợp xơ cứng bì- viêm đa cơ [75].

Tự kháng nguyên Ku là một heterodimer bao gồm 2 đơn vị: p70 và p80, có chủ yếu ở nhân tế bào, tuy nhiên, cũng có trong bào tương và bề mặt của tế bào. Ku là một protein gắn DNA, có vai trò quan trọng trong quá trình sửa chữa, sao chép của DNA, kiểm soát quá trình sao chép của gen và sự phát triển của não.

1.8. Chẩn đoán xác định bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Cho đến nay, tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu về viêm đa cơ và viêm da cơ trên thế giới là tiêu chuẩn chẩn đoán của Bohan và Peter năm 1975.

1.8.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ của Bohan và Peter năm 1975, gồm có 5 yếu tố [6], [7].

1. Yếu cơ vùng gốc chi đối xứng 2 bên.
2. Sinh thiết cơ có bằng chứng của viêm cơ.
3. Men cơ trong huyết thanh tăng.
4. Điện cơ có dấu hiệu của viêm cơ.
5. Tổn thương da điển hình của viêm da cơ (ban Gottron, ban màu đỏ hoặc tím ở vùng mi mắt, ban đỏ ở ngực và cổ hình chữ V, ban đỏ và giãn mạch ở quanh móng, bàn tay thợ cơ khí).

Chẩn đoán xác định

- Viêm đa cơ
 - + Chắc chắn: khi có tất cả 4 yếu tố đầu tiên.
 - + Phần lớn: khi có 3 trong 4 yếu tố đầu tiên.
 - + Có thể: khi có 2 trong 4 yếu tố đầu tiên.

- Viêm da cơ
 - + Chắc chắn: khi có yếu tố 5 kết hợp với 3 trong 4 yếu tố đầu tiên.
 - + Phần lớn: khi có yếu tố 5 kết hợp với 2 trong 4 yếu tố đầu tiên.
 - + Có thể: khi có yếu tố 5 kết hợp với 1 trong 4 yếu tố đầu tiên.

1.8.2. Phân loại typ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bohan và Peter đã đưa ra bảng phân loại về các typ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ [6], [7], [76].

Bảng 1.3: Phân loại typ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ theo Bohan và Peter

Các typ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ	
I	Viêm đa cơ tự miễn nguyên phát
II	Viêm da cơ tự miễn nguyên phát
III	Viêm đa cơ/viêm da cơ kết hợp với ung thư
IV	Viêm đa cơ/viêm da cơ ở trẻ em
V	Viêm đa cơ/viêm da cơ kết hợp với bệnh tự miễn khác

1.8.3. Tiến triển và tiên lượng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong những năm gần đây, tiên lượng của các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ đã được cải thiện rất nhiều do bệnh nhân được phát hiện bệnh sớm, chăm sóc y tế tốt hơn và nhiều thuốc ức chế miễn dịch có hiệu quả trong điều trị bệnh. Khả năng sống trên 5 năm của các bệnh nhân sau khi được chẩn đoán bệnh là hơn 90% (trừ trường hợp bệnh kết hợp với ung thư) [77], [78], [79].

Phần lớn các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có những đợt bệnh tiến triển nặng lên xen kẽ với những đợt bệnh thuyên giảm. Ở một số ít bệnh nhân, bệnh có

thể tiến triển liên tục, đòi hỏi phải điều trị bằng corticoid kéo dài, kết hợp với các thuốc ức chế miễn dịch [62].

Tiến triển của bệnh phụ thuộc vào thể lâm sàng và sự xuất hiện của các tự kháng thể trong huyết thanh. Các yếu tố tiên lượng xấu gồm: bệnh nhân lớn tuổi, phát hiện bệnh muộn, kết hợp với ung thư, khó nuốt vùng hầu họng dẫn đến viêm phổi do sặc, bệnh viêm phổi kẽ, tổn thương tim mạch, các biến chứng do dùng corticoid và những thuốc ức chế miễn dịch. Trong các tự kháng thể, kháng thể kháng SRP có tiên lượng xấu nhất, sau đó đến nhóm kháng thể kháng synthetase [62], [76].

1.9. Điều trị bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Các nghiên cứu ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ cho thấy, mức độ rối loạn miễn dịch và tổn thương cơ (khi sinh thiết) có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị của bệnh nhân. Các bệnh nhân viêm da cơ thường đáp ứng tốt với quá trình điều trị, cơ lực và trương lực cơ có thể hồi phục trong quá trình điều trị và ít bị tái phát. Trong khi đó, các bệnh nhân viêm đa cơ thường đáp ứng kém hơn với điều trị, cơ lực và trương lực cơ khó phục hồi hoàn toàn trong quá trình điều trị.

Các thuốc thường dùng trong điều trị bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ gồm:

- **Corticoid:** là thuốc điều trị chính.

+ Corticoid đường uống, với liều khởi đầu 1-2 mg/kg/ngày, dùng 1 lần/ngày hoặc chia 3- 4 lần/ngày nếu dùng 1 lần/ngày không kiểm soát được bệnh. Duy trì liều cao đến khi các triệu chứng lâm sàng thuyên giảm và nồng độ men CK trong huyết thanh giảm trở về bình thường, trung bình khoảng 6- 8 tuần. Sau đó giảm liều dần, liều duy trì trung bình 5- 10mg/ngày.

+ Corticoid truyền tĩnh mạch liều cao, chỉ định khi bệnh nhân bị bệnh nặng, tiến triển cấp tính, có tổn thương tim mạch hoặc viêm phế nang cấp tính hoặc khó nuốt do yếu cơ vùng hầu họng.

+ Tác dụng phụ của corticoid: loãng xương, tăng huyết áp, đái tháo đường, hội chứng Cushing, nhiễm trùng cơ hội, đục thủy tinh thể.

- Methotrexat

+ Dùng đường uống, liều 7,5- 15mg/1 tuần, có thể tăng liều lên đến 25mg/1 tuần tùy theo đáp ứng của bệnh nhân, dùng kết hợp với corticoid.

+ Ít tác dụng phụ, tác dụng phụ có thể gặp gồm suy tủy xương, viêm phổi.

+ Hàng tháng theo dõi công thức máu và men gan khi dùng thuốc kéo dài.

- Azathioprine

+ Dùng đường uống với liều khởi đầu 1,5- 2mg/kg/ngày, liều trung bình 150- 200mg/ngày, dùng kết hợp với corticoid.

+ Dùng kéo dài, đến khi các triệu chứng lâm sàng thuyên giảm có thể giảm liều.

- Cyclophosphamide

+ Dùng đường uống với liều 1- 2 mg/kg/ngày, liều tối đa 150mg/ngày.

+ Ở những bệnh nhân có tổn thương phổi, có thể truyền tĩnh mạch với liều 500mg- 1000mg/1 tháng/1 lần trong 6 tháng liên tục.

+ Cyclophosphamide có nhiều tác dụng phụ hơn so với các thuốc gây độc tế bào khác như methotrexat, azathioprine.

- Cyclosporin

+ Liều trung bình 2- 3,5 mg/kg/ngày- đường uống, dùng kết hợp với corticoid.

+ Tác dụng phụ: có thể ảnh hưởng đến chức năng thận.

- Thuốc chống sốt rét tổng hợp

+ Chloroquin có hiệu quả trong điều trị tổn thương da ở các bệnh nhân viêm da cơ và ít có hiệu quả trong điều trị viêm cơ ở các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ.

+ Thuốc chống sốt rét tổng hợp thường được dùng duy trì kéo dài khi đã ngừng các thuốc khác, với liều thấp nhất chloroquin 100mg, hydroxychloroquin 200mg- 2 lần/1 tuần.

+ Tác dụng phụ: xạm da, yếu cơ, ảnh hưởng đến võng mạc mắt

- Trong quá trình điều trị bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, cần theo dõi

+ Cơ lực và trương lực cơ của 8 nhóm cơ ở cả 2 bên phải và trái bằng test đánh giá cơ lực- trương lực cơ (MMT8).

+ Men cơ: CK, SGOT, SGPT, LDH.

+ Bilan viêm: protein C phản ứng, tốc độ máu lắng.

1.10. Những nghiên cứu về bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ trên thế giới và tại Việt Nam

Hiện nay, trên thế giới có rất nhiều các nghiên cứu về bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ được tiến hành ở những chủng tộc người khác nhau. Kết quả nghiên cứu cho thấy, bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có biểu hiện lâm sàng đa dạng, không đồng nhất, với mức độ tiến triển và các kháng thể đặc hiệu của bệnh khác nhau giữa các chủng tộc nghiên cứu. Các gen nguy cơ và gen bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ cũng khác nhau giữa các chủng tộc nghiên cứu.

Trong một nghiên cứu so sánh về các kháng thể giữa người Châu Âu, người Mỹ gốc Phi, người Mỹ gốc Mexico và người Nhật bị viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy tỷ lệ của các kháng thể kháng synthetase là giống nhau giữa những chủng tộc người nghiên cứu, trong đó, kháng thể kháng Jo-1 chiếm một tỷ lệ cao nhất, trích dẫn từ nguồn [80].

Theo nhiều nghiên cứu, tuy cùng bị bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ nhưng tỷ lệ kháng thể kháng CADM-140 ở người Châu Á cao hơn so với người Châu Âu và ngược lại kháng thể kháng p155/140 gặp nhiều hơn ở người Châu Âu so với người Châu Á, trích dẫn từ nguồn [70]. Khi có kháng thể kháng CADM-140, bệnh nhân

viêm đa cơ và viêm da cơ sẽ tăng nguy cơ bị viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh. Tuy nhiên, tỷ lệ viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh ở những bệnh nhân Châu Á có kháng thể kháng CADM-140 cao hơn rất nhiều so với các bệnh nhân Châu Âu và Bắc Mỹ cũng có kháng thể này [67]. Điều này chứng tỏ, yếu tố gen có một vai trò rất quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ.

Trong các nghiên cứu ở Châu Á, gồm: Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc, thấy viêm phổi kẽ thể tiến triển cấp tính thường gặp ở những bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình. Tuy nhiên, trong những nghiên cứu ở Châu Âu và Bắc Mỹ, thấy các bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình có tiên lượng tốt hơn, trích dẫn từ nguồn [81].

Những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có tăng nguy cơ bị ung thư kết hợp. Ở những bệnh nhân Châu Âu, hay gặp nhất gồm: buồng trứng, phổi và đường tiêu hóa. Trong nghiên cứu của Hill, ở bệnh nhân viêm da cơ, hay gặp nhất là ung thư buồng trứng, sau đó đến: phổi, tụy, dạ dày, đại tràng, u lympho không Hodgkin, còn ở bệnh nhân viêm đa cơ, hay gặp nhất u lympho không Hodgkin, sau đó đến ung thư phổi và bàng quang. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu thấy có sự liên quan giữa ung thư vùng hầu họng và viêm da cơ ở những bệnh nhân Châu Á, trích dẫn từ nguồn [46].

Các gen thuộc HLA lớp II có liên quan chặt chẽ với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, đặc biệt là tổn thương viêm phổi kẽ và những kháng thể đặc hiệu của bệnh [82]. Trong những nghiên cứu về gen ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy allele HLA-DRB1*0301 là yếu tố nguy cơ của bệnh ở người Châu Âu và người Mỹ gốc Phi, còn allele HLA-DRB1*0803 là yếu tố nguy cơ của bệnh ở người Nhật. HLA-DRB1*14 là yếu tố bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh ở người Nhật và người Mỹ gốc Phi, còn ở người Châu Âu là allele HLA-DRB1*07. Tuy nhiên, trong những nghiên cứu ở người Mỹ gốc Mexico và người Hàn Quốc, lại

không tìm thấy mối liên quan giữa các gen thuộc HLA lớp II và bệnh viêm đa cơ cũng như bệnh viêm da cơ [28], [83], [84], [85], [86], [87].

Cho đến nay, phần lớn những nghiên cứu về bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ được tiến hành ở người Châu Âu và chưa biết chính xác về số lượng các biến thể gen là yếu tố nguy cơ của bệnh ở các chủng tộc người khác nhau. Vì vậy, cần phải có nhiều hơn các nghiên cứu được tiến hành ở nhiều chủng tộc để so sánh và xác định chức năng của các biến thể gen là nguyên nhân dẫn đến những khác biệt trong các biểu hiện lâm sàng, mức độ tiến triển và các kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ giữa các chủng tộc người khác nhau.

Tại Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng – cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ cũng như đánh giá hiệu quả của cyclophosphamide truyền tĩnh mạch trong điều trị bệnh nhân có tổn thương viêm phổi kẽ. Năm 2006, Nguyễn Ngọc Chiu đã tiến hành nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của 32 bệnh nhân viêm da cơ điều trị tại Khoa dị ứng- miễn dịch lâm sàng, bệnh viện Bạch Mai [88]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chiu, 68,75% bệnh nhân có đau cơ và 78,13% bệnh nhân có yếu cơ, trong đó, chủ yếu là đau cơ và yếu cơ vùng gốc chi, đối xứng 2 bên. 28,1% bệnh nhân có tổn thương phổi, trong đó viêm phổi kẽ hay gặp nhất.

Năm 2009, Đặng Quốc Hương đã nghiên cứu các tổn thương phổi của 33 bệnh nhân viêm da cơ điều trị tại Khoa khớp, Bệnh viện Bạch Mai [3]. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, viêm phổi kẽ có ở 75% bệnh nhân và tổn thương dạng kính mờ hay gặp nhất trên phim chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao. Mức độ tổn thương phổi có liên quan với nồng độ men CK trong huyết thanh và các chỉ số đánh giá mức độ viêm (protein C phản ứng).

Năm 2011, Nguyễn Thị Oanh đã nghiên cứu về hiệu quả của phác đồ sử dụng cyclophosphamid truyền tĩnh mạch mỗi tháng/một lần liên tục trong 6 tháng, phối hợp với methylprednisolon trong điều trị 41 bệnh nhân viêm da cơ có tổn thương

viêm phổi kẽ [89]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, 39,13% bệnh nhân có tổn thương phổi thuyên giảm và mức độ yếu cơ của các bệnh nhân có cải thiện rõ rệt. Những tổn thương ban ở da cũng giảm dần sau 6 tháng điều trị.

Tuy nhiên, những nghiên cứu này đều chỉ được thực hiện ở các bệnh nhân viêm đa cơ, không có bệnh nhân viêm đa cơ và số lượng bệnh nhân nghiên cứu ít (dưới 50 bệnh nhân). Hiện nay, chưa có nghiên cứu tìm hiểu về đặc điểm các gen thuộc HLA và những thay đổi miễn dịch đặc hiệu ở bệnh nhân Việt Nam bị viêm đa cơ và viêm da cơ. Do đó, việc tiến hành các nghiên cứu để xác định những biến thể gen là yếu tố nguy cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở người Việt Nam cũng như tìm hiểu các kháng thể đặc hiệu của bệnh là rất quan trọng và cần thiết, sẽ giúp các bác sĩ chuyên ngành Khớp tại Việt Nam có thêm một thanh công cụ để chẩn đoán được bệnh ở giai đoạn sớm, tiên lượng bệnh tốt hơn và đưa ra được một phác đồ điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân. Việc xác định các biến thể gen là yếu tố nguy cơ của bệnh ở người Việt Nam cũng sẽ giúp hoàn thiện bản đồ gen thế giới và là cơ sở cho quá trình phát minh các thuốc điều trị đặc hiệu hơn của bệnh.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian tiến hành nghiên cứu

- Địa điểm: Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai.
- Thời gian: từ 4/2011 đến 1/2014.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu gồm 2 nhóm:

- Nhóm 1 (nhóm bệnh): 151 bệnh nhân (88 bệnh nhân viêm đa cơ và 63 bệnh nhân viêm da cơ).
- Nhóm 2 (nhóm chứng): 116 người khỏe mạnh, với mục tiêu phân tích các allele thuộc locus HLA-DRB1. Bản thân và gia đình không có bệnh lý khớp, được lấy từ cộng đồng và chấp nhận tham gia nghiên cứu. Những người thuộc nhóm chứng được lấy máu để làm các xét nghiệm cơ bản và có kết quả trong giới hạn bình thường.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: các bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm đa cơ hoặc viêm da cơ theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Bohan và Peter năm 1975, điều trị nội trú và ngoại trú tại Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai, đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn. Trong đó, tất cả các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tham gia nghiên cứu đều đã được sinh thiết cơ đùi dưới hướng dẫn của siêu âm tại Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai và có kết quả tổn thương mô bệnh học của viêm đa cơ và viêm da cơ. Tất cả các bệnh nhân tham gia nghiên cứu cũng được chỉ định làm điện cơ tứ chi tại Viện lão khoa trung ương.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm đa cơ và viêm da cơ của Bohan và Peter năm 1975, gồm có 5 yếu tố [6], [7]:

1. Yếu cơ vùng gốc chi đối xứng 2 bên.
2. Sinh thiết cơ có bằng chứng của viêm cơ.
3. Men cơ trong huyết thanh tăng.

4. Điện cơ có dấu hiệu của viêm cơ.

5. Tổn thương da điển hình của viêm da cơ (ban Gottron, ban màu đỏ hoặc tím ở vùng mi mắt, ban đỏ ở ngực và cổ hình chữ V, ban đỏ và giãn mạch ở quanh móng, bàn tay thợ cơ khí).

Chẩn đoán xác định

- Viêm đa cơ

- + Chắc chắn: khi có tất cả 4 yếu tố đầu tiên.

- + Phần lớn: khi có 3 trong 4 yếu tố đầu tiên.

- + Có thể: khi có 2 trong 4 yếu tố đầu tiên.

- Viêm da cơ

- + Chắc chắn: khi có yếu tố 5 kết hợp với 3 trong 4 yếu tố đầu tiên.

- + Phần lớn: khi có yếu tố 5 kết hợp với 2 trong 4 yếu tố đầu tiên.

- + Có thể: khi có yếu tố 5 kết hợp với 1 trong 4 yếu tố đầu tiên.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ khởi nghiên cứu

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ kết hợp với các bệnh tự miễn khác như: lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren, xơ cứng bì, viêm khớp dạng thấp, bệnh hỗn hợp (overlap syndrome).

- Bệnh lý cơ khác như: loạn dưỡng cơ, viêm cơ thể vùi, tình trạng yếu cơ do dùng một số thuốc (corticoid, chloroquin), các bệnh tự miễn khác (lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng Sjogren, xơ cứng bì, viêm khớp dạng thấp).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Loại hình nghiên cứu: tiền cứu, mô tả, cắt ngang.

- Cỡ mẫu: theo cỡ mẫu lâm sàng thuận tiện, tổng số bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tham gia nghiên cứu là 151 bệnh nhân.

2.3.2. Tiến hành nghiên cứu

- Các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tham gia nghiên cứu được phân loại thành 2 nhóm, gồm :

- + Nhóm 1: các bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm đa cơ nguyên phát.
- + Nhóm 2: các bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm da cơ nguyên phát.
- Tất cả các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tham gia nghiên cứu đều được hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng theo 1 mẫu bệnh án thống nhất. Sau đó các bệnh nhân được lấy máu làm xét nghiệm và làm các phương pháp thăm dò cần thiết để phát hiện tổn thương ở các cơ quan trong cơ thể. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được sàng lọc để phát hiện ung thư, bao gồm: khám lâm sàng, khám chuyên khoa tai mũi họng, bệnh nhân nữ được khám sản khoa. Nếu bệnh nhân có các triệu chứng nghi ngờ sẽ được nội soi dạ dày, chụp C.T.Scanner ổ bụng và vùng tiểu khung.
- Nhóm chứng gồm 116 người khỏe mạnh cũng được lấy máu để làm xét nghiệm phân tích tần suất bắt gặp các allele thuộc locus HLA-DRB1 và làm các xét nghiệm cơ bản.

2.4. Nội dung nghiên cứu

2.4.1. Đặc điểm lâm sàng của nhóm BN viêm đa cơ và viêm da cơ tham gia nghiên cứu

- Tuổi, giới.
- Cân nặng, chiều cao.
- Thời gian mắc bệnh: tính từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi được hỏi bệnh và thăm khám lâm sàng (tính bằng tháng).
- Các triệu chứng khởi phát.
- Tiền sử hút thuốc lá.
- Các bệnh ác tính kèm theo.
- Biểu hiện toàn thân và tổn thương của các cơ quan trong cơ thể gồm: da, cơ, khớp, calci hóa phần mềm, phổi, tim mạch, tiêu hóa, mạch máu ngoại vi, thận, gồm:
 - + Toàn thân: mệt mỏi, sốt, sút cân.

+ Các biểu hiện tổn thương ở da gồm: ban Gottron, ban màu đỏ tím ở vùng mi mắt, ban đỏ hình chữ V ở ngực và cổ, ban đỏ và giãn mạch ở quanh móng tay, bàn tay của người thợ cơ khí, dát đỏ, loét da, calci hóa ở phần mềm.

+ Các biểu hiện tổn thương ở cơ: yếu cơ vùng gốc chi đối xứng 2 bên, yếu cơ vùng ngọn chi, khàn tiếng hoặc khó phát âm do yếu cơ vùng hầu họng, đau cơ.

+ Khớp: đau khớp, viêm khớp giống viêm khớp dạng thấp, thường gặp ở khớp cổ tay, khớp gối và các khớp nhỏ ở bàn tay.

+ Calci hóa ở da, tổ chức dưới da, cân cơ, trong cơ, đặc biệt ở các vị trí hay bị vi chấn thương như: khuỷu, gối, mặt gấp của các ngón tay, móng.

+ Tim mạch: tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, suy tim, viêm màng ngoài tim, viêm cơ tim.

+ Tiêu hóa: khó nuốt, viêm thực quản trào ngược.

+ Mạch máu ngoại vi: hội chứng Raynaud.

+ Thận: protein niệu, hồng cầu niệu, hội chứng thận hư.

+ Phổi: khó thở, ho, nghe phổi có ral, tràn dịch màng phổi, tăng áp động mạch phổi.

- Các tổn thương ở phổi trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ gồm:

+ Viêm phổi do sặc, gặp ở các bệnh nhân khó nuốt ở vùng hầu họng.

+ Viêm phổi kẽ.

+ Giảm khả năng thông khí do yếu các cơ hô hấp liên quan đến bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Bệnh nhân bị khó thở khi gắng sức hoặc giảm khả năng thông khí khi đo chức năng hô hấp và không có viêm phổi kẽ.

• Tiến triển của tổn thương phổi trong viêm đa cơ và viêm da cơ được phân chia thành 4 typ dựa vào các biểu hiện lâm sàng [90], [91], [92]:

+ Typ 1: Là typ nặng nhất, có biểu hiện giống như hội chứng Hamman- Rich. Bệnh nhân bị viêm phế nang lan tỏa, tiến triển nhanh dẫn đến khó thở nhiều, suy hô hấp phải thở máy trong vòng 3 tháng kể từ khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên của tổn thương phổi.

- + Typ 2: Các tổn thương ở phổi tiến triển chậm.
- + Typ 3: Do khó nuốt ở vùng hầu họng dẫn đến viêm phổi do sặc.
- + Typ 4: Bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng ở phổi mặc dù trên phim C.T.Scanner phổi và đo chức năng hô hấp có viêm phổi kẽ.

- Chẩn đoán viêm phổi kẽ khi [93]:

1. Trên phim Xquang phổi thường quy có xơ phổi và có hoặc không có rối loạn thông khí hạn chế khi đo chức năng hô hấp, gồm:

- + FEV1 (thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên) giảm < 80%
- + FVC (dung tích sống gắng sức) giảm < 80%
- + TLC (dung tích toàn phổi) giảm < 80%
- + FEV1/ FVC > 80%

Hoặc 2. Trên phim C.T.Scanner phổi có ít nhất 1 trong các dấu hiệu sau và có hoặc không có rối loạn thông khí hạn chế khi đo chức năng hô hấp

- + Hình tổ ong
- + Hình kính mờ
- + Xơ phổi và có hình ảnh lưới
- + Giãn phế quản do co kéo

• Thời điểm xuất hiện các tổn thương ở phổi [91]:

- + Các tổn thương ở phổi xuất hiện trước khi được chẩn đoán viêm đa cơ và viêm da cơ.
- + Các tổn thương ở phổi xuất hiện cùng lúc với các triệu chứng khác của viêm đa cơ và viêm da cơ.
- + Các tổn thương ở phổi xuất hiện sau khi được chẩn đoán viêm đa cơ và viêm da cơ.

- Các thuốc điều trị: Corticoid, Methotrexat, Chloroquin, Azathioprin, Cyclophosphamide, Immunoglobulin, thời gian- liều lượng.

2.4.2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tham gia nghiên cứu

2.4.2.1. Các xét nghiệm sinh hóa máu: protein C phản ứng (CRP), SGOT, SGPT, creatinin kinase (CK), lactatdehydrogenase (LDH), protid và albumin được thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Bạch Mai, giá trị tham chiếu do khoa cung cấp.

Bảng 2.1: Giá trị bình thường của các chỉ số xét nghiệm sinh hóa máu

Các thông số	Giá trị bình thường	
	Nam	Nữ
CRP	< 0,5 mg/dl	
SGOT	< 37 U/l	< 31 U/l
SGPT	< 41 U/l	< 31 U/l
CK	38 - 174 U/l	26 - 140 U/l
LDH	180 - 240 U/l	
Protid	66 - 87 g/l	
Albumin	34 - 48 g/l	

2.4.2.2. Xét nghiệm công thức máu: đặc điểm các tế bào máu ngoại vi và tốc độ máu lắng được thực hiện tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Bạch Mai, giá trị tham chiếu do khoa cung cấp.

- Các tế bào máu ngoại vi được đo bằng máy đếm huyết học tự động.
- Tốc độ máu lắng được đo bằng phương pháp Westergren.

Bảng 2.2: Giá trị bình thường của các chỉ số xét nghiệm công thức máu

Các thông số	Giá trị bình thường	
	Nam	Nữ
Hồng cầu	4,5 - 5,9 T/l	4,0 - 5,2 T/l
Huyết sắc tố	135 - 175 g/l	120 - 160 g/l
Bạch cầu	4 - 10 G/l	

Bạch cầu lympho	1 – 4,5 G/l
Tiểu cầu	150 – 400 G/l
Tốc độ máu lắng	giờ 1: 0- 10mm, giờ 2: 0- 20mm

2.4.2.3. Xét nghiệm tìm các tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở trong huyết thanh của bệnh nhân: được thực hiện tại Trung tâm miễn dịch, Viện Karolinska, Thụy Điển.

- Mỗi bệnh nhân viêm đa cơ hoặc viêm da cơ và mỗi người khỏe mạnh thuộc nhóm chứng được lấy 10ml máu, sau đó, quay ly tâm để tách riêng bạch cầu, huyết tương và huyết thanh. Bạch cầu, huyết tương và huyết thanh của nhóm bệnh nhân và nhóm chứng được bảo quản lạnh ở nhiệt độ -80°C. Sau đó, các sinh bệnh phẩm máu được bảo quản trong đá khô và vận chuyển bằng đường hàng không đến Thụy Điển với nhiệt độ trong suốt quá trình vận chuyển là -20°C.

- Xét nghiệm tìm các tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ trong huyết thanh của 151 bệnh nhân tham gia nghiên cứu bằng phương pháp immunoblot assay. Trong đó, những phức hợp kháng nguyên- kháng thể được phát hiện qua phản ứng tạo màu do phản ứng màu với cơ chất tại các vị trí có kháng thể đặc hiệu với kháng thể tương ứng. Các tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ được chia thành 2 nhóm: các kháng thể đặc hiệu của bệnh và các kháng thể kết hợp với bệnh. Những kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ gồm: nhóm kháng thể kháng synthetase (Jo.1, PL.7, PL.12, EJ, OJ), kháng thể kháng SRP, CADM.140, Mi.2, p155.140, SAE và p140. Những kháng thể kết hợp với bệnh gồm: kháng thể kháng PM/Scl và Ku.

2.4.2.4. Xét nghiệm phân tích tần suất bắt gặp các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm 151 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ và nhóm chứng (116 người khỏe mạnh): được thực hiện tại Trung tâm sinh học phân tử của Viện Karolinska,

Thụy Điển. Những allele thuộc locus HLA-DRB1 được phân tích gồm: *01, *03, *04, *07, *08, *09, *10, *11, *12, *13, *14, *15, *16. Phân tích tuân suất bắt gặp các allele này thuộc locus HLA-DRB1 bằng kỹ thuật sinh học phân tử PCR-SSP (Polymerase Chain Reaction- Sequence Specific Primers), đó là phản ứng chuỗi polymerase với những mồi có trình tự đặc hiệu. Tách ADN từ bạch cầu theo kỹ thuật perchlorate sodium. Sau đó, thực hiện phản ứng chuỗi khuếch đại gen PCR (Polymerase chain reaction) và điện di trên gen agarose 2%. Chụp ảnh và phân tích kết quả.

2.4.2.5. Tổng phân tích nước tiểu: được thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Bạch Mai.

2.4.2.6. Các phương pháp thăm dò để phát hiện tổn thương ở phổi

- Chụp Xquang phổi thường quy: được tiến hành tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai. Các tổn thương phổi trên phim Xquang phổi thường quy có thể gặp gồm: tràn dịch màng phổi, đám mờ không đồng đều, hình tổ ong, hình đông đặc, xơ phổi [94].

- Chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao ở thì hít vào hết sức, không tiêm thuốc cản quang. Độ dày của 1 lớp cắt là 1mm, khoảng cách giữa 2 lớp là 12 mm, lấy hết toàn bộ trường phổi, được tiến hành tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Bạch Mai. Các tổn thương phổi trên phim C.T.Scanner phổi có thể gặp gồm [90], [95]:

+ Hình kính mờ, hình đông đặc.

+ Tổn thương xơ: hình tổ ong, hình giãn phế quản do co kéo.

+ Tràn dịch màng phổi.

- Đánh giá các tổn thương phổi trên phim Xquang phổi thường quy và phim C.T.Scanner phổi theo 1 thang điểm thống nhất, trong đó cho điểm dựa vào sự xuất hiện của các tổn thương trên phim, mỗi tổn thương được đánh giá có hoặc không, không phụ thuộc vào mức độ lan tỏa của tổn thương.

- Thăm dò các dung tích phổi: bằng máy đo chức năng hô hấp Koko của Mỹ, được thực hiện tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai. Chẩn đoán rối loạn thông khí hạn chế khi:

+ FEV1 (thể tích thở ra tối đa trong giây đầu tiên) giảm < 80%

+ FVC (dung tích sống gắng sức) giảm < 80%

+ TLC (dung tích toàn phổi) giảm < 80%

+ FEV1/ FVC > 80%

- Soi phế quản: bằng ống soi mềm, được thực hiện tại Khoa Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai nhằm loại trừ các tổn thương ở phổi do lao, nhiễm khuẩn, nấm.

- Trong quá trình theo dõi các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tham gia nghiên cứu nhưng không có tổn thương phổi, C.T.Scanner phổi sẽ được tiến hành chụp lại khi bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng như ho, khó thở, nghe phổi có rale nhằm phát hiện các tổn thương ở phổi mới xuất hiện.

2.4.2.7. Các phương pháp thăm dò để phát hiện tổn thương ở cơ

- Điện cơ tứ chi: được thực hiện tại Phòng ghi điện cơ, Viện Lão khoa trung ương bằng máy Neuropack MEB-9400K của hãng Nihon Kohden Nhật Bản. Những điện cực kim được cắm vào cơ ở các chi để ghi lại dẫn truyền thần kinh và hoạt động của điện cơ.

+ Chỉ định làm điện cơ tứ chi khi bệnh nhân có một trong những biểu hiện sau: yếu cơ vùng gốc chi đối xứng hai bên, đau cơ ở vùng gốc chi, có các tổn thương ở da trong bệnh viêm da cơ, các men cơ trong huyết thanh tăng.

+ Trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, trên điện cơ đồ, thấy hình ảnh dễ bị kích thích của các sợi cơ khi nghỉ ngơi, khi co cơ thấy các điện thế phức tạp, biên độ thấp.

- Sinh thiết cơ đùi: bằng súng sinh thiết cơ tự động dưới hướng dẫn của siêu âm, được thực hiện tại Khoa Khớp, Bệnh viện Bạch Mai.

+ Chỉ định sinh thiết cơ đùi khi bệnh nhân có một trong những biểu hiện sau: yếu cơ vùng gốc chi đối xứng hai bên, đau cơ ở vùng gốc chi, có các tổn thương ở da trong bệnh viêm da cơ, các men cơ trong huyết thanh tăng, có tổn thương nguồn gốc cơ khi làm điện cơ tứ chi.

+ Mỗi bệnh nhân được lấy 2 mảnh mô cơ ở vùng đùi để làm giải phẫu bệnh. Mô bệnh học của cơ sẽ được đọc kết quả tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Bạch Mai. Mô cơ được chuyên đúc paraffin, sau đó, được cắt với các lớp cắt có độ dày là 5 μm , nhuộm HE và PAS.

+ Những hình ảnh tổn thương mô bệnh học của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ gồm: xâm nhập các tế bào viêm mạn tính ở xung quanh các mạch máu và tổ chức mô kẽ xung quanh các sợi cơ, các sợi cơ bị thoái hóa và hoại tử, có sự tái tạo các sợi cơ, teo tổ chức liên kết xung quanh các bó cơ.

2.4.2.8. Các phương pháp thăm dò để phát hiện tổn thương ở tim mạch

- Điện tâm đồ và siêu âm tim màu: được thực hiện tại Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai.

2.4.3. Đánh giá mức độ tiến triển và tổn thương mạn tính của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

2.4.3.1. Các chỉ số đánh giá sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

- Mức độ hoạt động của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ được đánh giá bằng MDAAT 2005 (Myositis disease activity assessment tool- 2005). MDAAT 2005 gồm 2 phần: MYOACT (Myositis disease activity assessment visual analogue scales) và MITAX (Myositis intention to treat activity index) [96].

+ MYOACT: đánh giá mức độ hoạt động của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ trong 4 tuần vừa qua ở 7 cơ quan, gồm: toàn thân, da, khớp, đường tiêu hóa, phổi, tim mạch, cơ theo thang điểm VAS (visual analogue scale) có độ dài 10 cm.

0

10

Bệnh không tiến triển

Bệnh tiến triển mức độ trung bình

Bệnh tiến triển nặng nhất

+ MITAX: đánh giá của bác sỹ điều trị dựa vào tiến triển lâm sàng của bệnh trong 4 tuần vừa qua ở 7 cơ quan trên so sánh với 4 tuần trước đó, sử dụng thang điểm từ 0 đến 4.

- ◆ 0: không có biểu hiện các triệu chứng lâm sàng
- ◆ 1: các triệu chứng lâm sàng có cải thiện
- ◆ 2: tiến triển của bệnh không thay đổi
- ◆ 3: tiến triển của bệnh nặng lên
- ◆ 4: bệnh xuất hiện các triệu chứng mới

- Test đánh giá cơ lực và trương lực cơ – MMT8 (Manual Muscle Testing) của 8 nhóm cơ ở cả 2 bên phải và trái, gồm: cơ delta, cơ nhị đầu, cơ duỗi cổ tay, cơ tứ đầu đùi, cơ gập khớp cổ chân, cơ gập cổ, cơ hông giữa, cơ hông lớn. Cơ lực và trương lực cơ của các nhóm cơ được đánh giá theo thang điểm từ 0 đến 10 [39].

2.4.3.2. Các chỉ số đánh giá mức độ tổn thương mạn tính của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

+ Chỉ số tổn thương cơ- MDI (Myositis Damage Index): đánh giá mức độ tổn thương mạn tính của 11 cơ quan trong cơ thể, gồm cơ, xương- khớp, da, tiêu hóa, phổi, tim mạch, mạch máu ngoại vi, nội tiết, mắt, nhiễm trùng, ung thư. Đó là những tổn thương kéo dài ít nhất trong 6 tháng, các tổn thương này có thể do tiến triển của bệnh hoặc do biến chứng của quá trình điều trị. Mức độ tổn thương ở mỗi cơ quan được đánh giá theo thang điểm VAS có độ dài 10 cm (Visual Analogue Scale). Chỉ số tổn thương cơ gồm 3 phần: chỉ số đánh giá mức độ nặng của mỗi một tổn thương ở một cơ quan, chỉ số đánh giá số tổn thương ở một cơ quan, chỉ số đánh giá mức độ tổn thương nói chung của tất cả các cơ quan trong cơ thể [96].

+ Test đánh giá cơ lực và trương lực cơ – MMT8 (Manual Muscle Testing) của 8 nhóm cơ ở cả 2 bên phải và trái, gồm: cơ delta, cơ nhị đầu, cơ duỗi cổ tay, cơ tứ đầu đùi, cơ gập khớp cổ chân, cơ gập cổ, cơ mông giữa, cơ mông lớn. Cơ lực và trương lực cơ của các nhóm cơ được đánh giá theo thang điểm từ 0 đến 10 [39].

2.4.4. Khảo sát mối liên quan giữa những kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ với đặc điểm lâm sàng- cận lâm sàng của bệnh

- Khảo sát mối liên quan giữa những kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ với các đặc điểm lâm sàng chính của bệnh.

- Khảo sát mối liên quan giữa những kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ với mức độ tiến triển của bệnh thông qua MDAAT 2005 và MMT8 ở thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu.

- Khảo sát mối liên quan giữa những kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ với mức độ tổn thương mạn tính của bệnh thông qua chỉ số tổn thương cơ- MDI ở thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu.

- Khảo sát mối liên quan giữa những kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ với các chỉ số đánh giá mức độ viêm gồm: tốc độ máu lắng, protein C phản ứng ở thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu.

- Khảo sát mối liên quan giữa những kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ với các men cơ gồm: CK, LDH, SGOT, SGPT ở thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu.

2.4.5. Đánh giá các yếu tố tiên lượng của tổn thương phổi ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ

- Các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ được chia thành 2 nhóm:

+ Nhóm 1: Các bệnh nhân có viêm phổi kẽ

+ Nhóm 2: Các bệnh nhân không có viêm phổi kẽ

- So sánh các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng giữa 2 nhóm bệnh nhân ở thời điểm bắt đầu tham gia nghiên cứu.

2.4.6. Khảo sát đặc điểm các allele thuộc locus HLA-DRB1 của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở người Việt Nam

- Khảo sát đặc điểm các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân viêm đa cơ - viêm da cơ và nhóm người khỏe mạnh.

- Khảo sát đặc điểm các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể đặc hiệu với bệnh và nhóm bệnh nhân không có kháng thể của bệnh.

- Khảo sát đặc điểm các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể đặc hiệu với bệnh và có viêm phổi kẽ.

- Khảo sát đặc điểm các allele thuộc locus HLA-DRB1 của từng nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể đặc hiệu với bệnh.

2.5. Sơ đồ nghiên cứu

BN viêm đa cơ - viêm da cơ

(n = 151)

Nhóm chứng

(n = 116)

Phân tích các allele

thuộc locus HLA-DRB1

Xét nghiệm tìm các tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ trong
hthanh

Khai thác tiền sử

Khám lâm sàng

Xét nghiệm cận lâm sàng

**Tìm mối liên quan giữa các kháng thể của viêm đa cơ và viêm da cơ với đặc
điểm lâm sàng- cận lâm sàng của bệnh**

So sánh tỷ lệ các allele thuộc locus HLA-DRB1 giữa nhóm bệnh nhân và nhóm
chứng

Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu

2.6. Xử lý số liệu

- Phân tích số liệu: dùng phần mềm thống kê SPSS 16.0.
- Các biến định tính được tính tỷ lệ phần trăm, các biến định lượng được tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn.
- Các test thống kê y học được dùng để đánh giá sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu: ² sử dụng để so sánh 2 tỷ lệ %; t-test được sử dụng để so sánh 2 biến liên tục có phân bố chuẩn; Mann-Whitney được sử dụng để so sánh 2 biến liên tục có phân bố không chuẩn.
- So sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện dựa trên sự tự nguyện của bệnh nhân và nhóm chứng.
- Đây là nghiên cứu mô tả, không có can thiệp điều trị do đó không ảnh hưởng đến tiến độ và kết quả điều trị của bệnh nhân.
- Chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Khoa Cơ xương khớp, Bệnh viện Bạch Mai với sự đồng ý của khoa và bệnh viện.
- Chúng tôi cam kết tiến hành nghiên cứu với tinh thần trung thực, giữ bí mật thông tin về bệnh nhân và nhóm chứng.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo giới

Viêm đa cơ (n = 88)

Viêm da cơ (n = 63)

Biểu đồ 3.1: Phân bố giới tính của 2 nhóm BN viêm đa cơ và viêm da cơ

Nhận xét:

- Cả 2 nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ đều gặp chủ yếu ở nữ giới, trong đó, nữ giới chiếm tỷ lệ 73,9% ở nhóm viêm đa cơ và 81% ở nhóm viêm da cơ.
- Ở nhóm bệnh nhân viêm đa cơ, tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam = 2,8/1. Ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ, tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam = 4,3/1.

%

3.1.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Biểu đồ 3.2: Phân bố tuổi của nhóm BN nghiên cứu (n = 151)

Nhận xét: Bệnh nhân trong độ tuổi từ 41- 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (43,7%). Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu = $42,3 \pm 15,5$ tuổi, trong đó, bệnh nhân có tuổi cao nhất là 80 tuổi và tuổi thấp nhất là 13 tuổi.

3.1.3. Đặc điểm về thời gian mắc bệnh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm về thời gian mắc bệnh của nhóm BN nghiên cứu

Thời gian mắc bệnh	BN nghiên cứu (n = 151)	
	n	%
≤ 6 tháng	53	35,1
> 6 tháng	98	64,9
Thời gian mắc bệnh trung bình (tháng) (min - max)	21,9 ± 27,9 (1 – 156)	

Nhận xét: 64,9% bệnh nhân có thời gian mắc bệnh trên 6 tháng, thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm BN nghiên cứu là $21,9 \pm 27,9$ tháng.

3.2. Đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

3.2.1. Đặc điểm về tiến triển toàn thân của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.2: Đặc điểm về triệu chứng toàn thân của nhóm BN nghiên cứu

Triệu chứng toàn thân	Viêm cơ tự miễn (n = 151)		Viêm đa cơ (n = 88)		Viêm da cơ (n = 63)		p* (²)
	n	%	n	%	n	%	
Sốt	91	60,3	43	48,9	48	76,2	< 0,001

Sút cân	127	84,1	71	80,7	56	88,9	> 0,05
Mệt mỏi	146	96,7	83	94,3	63	100	> 0,05
VAS toàn thân	4,99 ± 2,76		4,76 ± 2,73		5,3 ± 2,8		> 0,05
MITAX toàn thân	3,75 ± 3,06		3,52 ± 2,89		4,06 ± 3,28		> 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm da cơ và Viêm da cơ

Nhận xét:

- Các triệu chứng: sốt, sút cân và mệt mỏi chiếm một tỷ lệ cao ở nhóm BN nghiên cứu. Trong đó, tình trạng sốt gặp ở nhóm BN viêm da cơ nhiều hơn rõ rệt so với nhóm BN viêm đa cơ (76,2% so với 48,9%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT, nhóm BN viêm da cơ có mức độ bệnh tiến triển về toàn thân nặng hơn so với nhóm BN viêm đa cơ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.2. Đặc điểm về tổn thương da của nhóm bệnh nhân viêm da cơ

Bảng 3.3: Đặc điểm về tổn thương da của nhóm BN viêm da cơ

Tổn thương da	Viêm da cơ (n = 63)	
	n	%
Loét da	13	20,6

Ban đỏ ở da	54	85,7
Dát đỏ ở da	27	42,9
Viêm mô mỡ dưới da	3	4,8
Ban đỏ tím ở quanh hốc mắt	48	76,2
Ban Gottron	40	63,5
Viêm mao mạch quanh móng tay	27	42,9
Bàn tay người thợ cơ khí	6	9,5
VAS da	5,81 ± 2,78	
MITAX da	4,57 ± 3,26	

Nhận xét:

- Ở nhóm BN viêm da cơ, những tổn thương da hay gặp nhất gồm: ban đỏ ở da (85,7%), ban màu đỏ tím ở quanh hốc mắt (76,2%) và ban Gottron (63,5%).
- Dấu hiệu bàn tay của người thợ cơ khí có tỷ lệ thấp (9,5%).

3.2.3. Đặc điểm tổn thương cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.4: Đặc điểm về tổn thương cơ của nhóm BN nghiên cứu

Tổn thương cơ	Viêm cơ tự miễn (n = 151)		Viêm đa cơ (n = 88)		Viêm da cơ (n = 63)		p* (²)
	n	%	n	%	n	%	
Viêm cơ nhẹ	57	37,7	33	37,5	24	38,1	> 0,05

Viêm cơ trung bình	49	32,5	32	36,4	17	27,0	> 0,05
Viêm cơ nặng	45	29,8	23	26,1	22	34,9	> 0,05
Đau cơ	127	84,1	73	83,0	54	85,7	> 0,05
MMT8	57,1 ± 17,6		57,6 ± 17,4		56,4 ± 17,9		> 0,05
VAS cơ	5,32 ± 2,73		5,34 ± 2,6		5,29 ± 2,93		> 0,05
MITAX cơ	3,99 ± 3,4		3,8 ± 3,25		4,27 ± 3,61		> 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét: 62,3% các BN nghiên cứu bị viêm cơ mức độ trung bình và nặng, trong đó, triệu chứng đau cơ gặp ở 84,1% bệnh nhân.

- Mức độ tiên triển của viêm cơ giữa 2 nhóm BN viêm đa cơ và viêm da cơ không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT.

Bảng 3.5 : Đặc điểm về biến đổi các men cơ của nhóm BN nghiên cứu

Men cơ	Viêm cơ tự miễn (n = 151)		Viêm đa cơ (n = 88)		Viêm da cơ (n = 63)		p^* (² /Mann-Whitney)
	n	%	n	%	n	%	
Tăng CK	93	61,6	58	65,9	35	55,6	> 0,05
Tăng SGOT	75	49,7	42	47,7	33	52,4	> 0,05
Tăng SGPT	69	45,7	40	45,5	29	46	> 0,05
Tăng LDH	37	24,5	23	26,1	14	22,2	> 0,05
CK trung bình	2479,5 ± 5004,4		3106,3 ± 6070,5		1603,9 ± 2746,4		< 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét: Tăng men CK trong huyết thanh chỉ gặp ở 61,6% BN nghiên cứu. Trong đó, nhóm BN viêm đa cơ có nồng độ men CK trung bình ($3106,3 \pm 6070,5$ U/l) cao hơn nhiều so với nhóm BN viêm da cơ ($1603,9 \pm 2746,4$ U/l).

Bảng 3.6: Đặc điểm tổn thương các nhóm cơ của nhóm BN nghiên cứu khi đánh giá cơ lực và trương lực cơ bằng chỉ số MMT8

Tổn thương cơ	Viêm cơ tự miễn (n = 151)		Viêm đa cơ (n = 88)		Viêm da cơ (n = 63)		p^* (²)
	n	%	n	%	n	%	
Cơ delta	123	81,5	73	83	50	79,4	> 0,05

Cơ nhị đầu	98	64,9	55	62,5	43	68,3	> 0,05
Cơ duỗi cổ tay	85	56,3	48	54,5	37	58,7	> 0,05
Cơ tứ đầu đùi	124	82,1	76	86,4	48	76,2	> 0,05
Cơ gập cổ chân	95	62,9	56	63,6	39	61,9	> 0,05
Cơ gập cổ	125	82,8	68	77,3	57	90,5	< 0,05
Cơ mông giữa	133	88,1	75	85,2	58	92,1	> 0,05
Cơ mông lớn	130	86,1	73	83	57	90,5	> 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét:

- Các BN nghiên cứu có tỷ lệ yếu những nhóm cơ ở chi dưới cao hơn so với yếu những nhóm cơ ở chi trên và những cơ ở gốc chi yếu nhiều hơn so với những cơ ở ngọn chi.
- Ở nhóm BN viêm đa cơ, yếu cơ tứ đầu đùi chiếm một tỷ lệ cao nhất (86,4%), còn ở nhóm BN viêm da cơ, yếu cơ mông giữa chiếm một tỷ lệ cao nhất (92,1%) khi đánh giá bằng chỉ số MMT8.

$p^* > 0,05$

%

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Biểu đồ 3.3 : Đặc điểm về tổn thương nguồn gốc cơ được phát hiện khi làm điện cơ đồ ở nhóm BN nghiên cứu

Nhận xét: Tổn thương nguồn gốc cơ được phát hiện khi làm điện cơ đồ gặp ở 82,8% BN nghiên cứu và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm BN viêm đa cơ và viêm da cơ.

3.2.4. Đặc điểm về tổn thương đường tiêu hóa của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ

Bảng 3.7: Đặc điểm tổn thương đường tiêu hóa của nhóm BN nghiên cứu

Tiêu hóa	Viêm cơ tự miễn (n = 151)		Viêm đa cơ (n = 88)		Viêm da cơ (n = 63)		<i>p</i> * (² /Mann-Whitney)
	n	%	n	%	n	%	
Khó nuốt	77	51	41	46,6	36	57,1	> 0,05
Khàn tiếng	73	48,3	37	42	36	57,1	> 0,05
VAS tiêu hóa	2,32 ± 2,79		2,2 ± 2,68		2,49 ± 2,95		> 0,05
MITAX tiêu hóa	3,41 ± 4,19		3,32 ± 4,18		3,54 ± 4,24		> 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét: Triệu chứng khó nuốt gặp ở 51% các BN nghiên cứu, trong đó, mức độ tổn thương của cơ quan tiêu hóa giữa 2 nhóm BN viêm đa cơ và viêm da cơ không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT.

3.2.5. Đặc điểm về tổn thương khớp của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.8: Đặc điểm tổn thương khớp của nhóm BN nghiên cứu

Khớp	Viêm cơ tự miễn (n = 151)		Viêm đa cơ (n = 88)		Viêm da cơ (n = 63)		<i>p</i> * (² /Mann-Whitney)
	n	%	n	%	n	%	
Đau khớp	68	45,0	31	35,2	37	58,7	< 0,01
Viêm khớp	53	35,1	23	26,1	30	47,6	< 0,01
Cứng khớp buổi sáng	40	26,5	13	14,8	27	42,9	< 0,001
VAS khớp	1,89 ± 3,03		1,33 ± 2,53		2,67 ± 3,5		< 0,01
MITAX khớp	1,36 ± 2,76		0,98 ± 2,44		1,9 ± 3,09		< 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét:

- Triệu chứng đau khớp gặp ở 45% và viêm khớp gặp ở 35,1% các bệnh nhân nghiên cứu, trong đó, 26,5% BN có dấu hiệu cứng khớp buổi sáng.
- Nhóm BN viêm da cơ có mức độ tổn thương khớp nhiều hơn và tiến triển nặng hơn rõ rệt so với nhóm BN viêm đa cơ (có ý nghĩa với $p < 0,05$ đến $p < 0,001$) khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT.

3.2.6. Đặc điểm về tổn thương tim mạch của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.9: Đặc điểm tổn thương tim mạch của nhóm BN nghiên cứu

	Viêm cơ tự	Viêm đa cơ	Viêm da cơ	<i>p</i> *
--	------------	------------	------------	------------

Tim mạch	miễn (n = 151)		(n = 88)		(n = 63)		(² /Mann-Whitney)
	n	%	n	%	n	%	
Hội chứng Raynaud	48	31,8	24	27,3	24	38,1	> 0,05
Tăng huyết áp	23	15,2	13	14,8	10	15,9	> 0,05
Viêm cơ tim	4	2,6	1	1,1	3	4,8	> 0,05
Viêm màng ngoài tim	22	14,6	12	13,6	10	15,9	> 0,05
Rối loạn nhịp tim	4	2,6	1	1,1	3	4,8	> 0,05
Tăng áp động mạch phổi	66	43,7	34	38,6	32	50,8	> 0,05
VAS tim mạch	0,68 ± 1,58		0,58 ± 1,67		0,83 ± 1,44		> 0,05
MITAX tim mạch	0,35 ± 1,14		0,34 ± 1,37		0,37 ± 0,73		> 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét:

- Hội chứng Raynaud và tăng áp động mạch phổi thường hay gặp ở các bệnh nhân nghiên cứu (31,8% và 43,7%), trong đó, gặp ở nhóm BN viêm da cơ nhiều hơn nhóm BN viêm đa cơ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Mức độ tiến triển của tổn thương tim mạch không có sự khác biệt giữa 2 nhóm BN viêm đa cơ và viêm da cơ khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT.

3.2.7. Đặc điểm tổn thương viêm phổi kẽ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.10: Đặc điểm tổn thương viêm phổi kẽ của nhóm BN nghiên cứu

Hô hấp	Viêm cơ tự miễn có viêm phổi kẽ (n = 52)		Viêm đa cơ có viêm phổi kẽ (n = 28)		Viêm da cơ có viêm phổi kẽ (n = 24)		p* (² /Mann-Whitney)
	n	%	n	%	n	%	
Ho khan	33	63,5	18	64,3	15	62,5	> 0,05
Khó thở	37	71,2	20	71,4	17	70,8	> 0,05
Rối loạn thông khí hạn chế	36	69,2	21	75	15	62,5	> 0,05
Tử vong	6	11,5	3	10,7	3	12,5	> 0,05
VAS phổi	5,21 ± 2,75		5,29 ± 2,64		5,13 ± 2,94		> 0,05
MITAX phổi	3,77 ± 3,35		3,79 ± 3,22		3,75 ± 3,57		> 0,05

* So sánh 2 nhóm BN Viêm đa cơ có viêm phổi kẽ và Viêm da cơ có viêm phổi kẽ

Nhận xét:

- 52 BN nghiên cứu có viêm phổi kẽ nhưng chỉ 71,2% bệnh nhân có biểu hiện các triệu chứng trên lâm sàng về hô hấp như khó thở và 63,5% bệnh nhân có ho khan.

- Trong đó, mức độ tiến triển của tổn thương viêm phổi kẽ không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm đa cơ có viêm phổi kẽ khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT ($p > 0,05$).

%

Biểu đồ 3.4: Hình ảnh Xquang của viêm phổi kẽ ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có viêm phổi kẽ (n = 52)

Nhận xét: Ở nhóm 52 bệnh nhân có viêm phổi kẽ, hình ảnh đông đặc phổi dạng kính mờ là tổn thương hay gặp nhất trên phim chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao (71,2%).

Bảng 3.11: Đặc điểm LS - CLS của 2 nhóm BN có và không có viêm phổi kẽ

Lâm sàng - cận LS	Viêm phổi kẽ (n = 52)		Không viêm phổi kẽ (n = 99)		p (²)
	n	%	n	%	
Sốt	38	73,1	53	53,5	< 0,05
Dát đỏ ở da	13	54,2	14	35,9	< 0,05
Ban Gottron	16	66,7	24	61,5	> 0,05
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	18	75,0	30	76,9	> 0,05
Hội chứng Raynaud	18	34,6	30	30,3	> 0,05
Đau khớp	22	42,3	46	46,5	> 0,05
Viêm khớp	16	30,8	37	37,4	> 0,05
Khó nuốt	27	51,9	50	50,5	> 0,05
Viêm cơ nhẹ	13	25,0	44	44,4	< 0,01

Viêm cơ trung bình	16	30,8	33	33,3	> 0,05
Viêm cơ nặng	23	44,2	22	22,2	< 0,01
Yếu cơ delta	49	94,2	74	74,7	< 0,01
Yếu cơ nhị đầu	40	76,9	58	58,6	< 0,05
Yếu cơ tứ đầu đùi	44	84,6	80	80,8	> 0,05
Yếu cơ hông giữa	48	92,3	85	85,9	> 0,05
Yếu cơ hông lớn	49	94,2	81	81,8	< 0,05
CRP tăng	32	61,5	39	39,4	< 0,05
Giảm Hb	36	69,2	32	32,3	< 0,001
Giảm hồng cầu	22	42,3	17	17,2	< 0,01
Kháng thể đặc hiệu	24	46,2	42	42,4	> 0,05
Tử vong	6	11,5	2	2,0	-
Tuổi trung bình	48,9 ± 14,5		38,8 ± 14,98		< 0,01
Thời gian mắc bệnh	18,9 ± 21,3		23,6 ± 30,9		> 0,05
CK trung bình	2997,1 ± 4841,5		2207,6 ± 5090,9		> 0,05

Nhận xét: Nhóm 52 bệnh nhân có tổn thương viêm phổi kẽ có:

- Tỷ lệ yếu cơ vùng gốc chi và viêm cơ mức độ nặng cao hơn rõ rệt so với nhóm 99 bệnh nhân không có viêm phổi kẽ.
- Những triệu chứng sốt, thiếu máu và tăng các chỉ số viêm cũng gặp nhiều hơn so với nhóm BN không có viêm phổi kẽ.

3.2.8. Đặc điểm tiến triển bệnh của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.12: Đặc điểm về tiến triển bệnh của nhóm BN nghiên cứu

Tiến triển	Viêm cơ tự miễn (n = 151)	Viêm đa cơ (n = 88)	Viêm da cơ (n = 63)	<i>p</i> * (Mann-Whitney)
MYOACT. MDAAT	15,4 ± 9,97	12 ± 7,7	20,2 ± 10,9	< 0,001
MIATAX. MDAAT	16,97 ± 12,6	14,2 ± 10,4	20,8 ± 14,4	< 0,001
VAS toàn thể ngoài cơ	4,16 ± 2,26	3,67 ± 2,12	4,84 ± 2,29	< 0,01
VAS toàn thể cả cơ	4,9 ± 2,35	4,67 ± 2,2	5,22 ± 2,54	> 0,05
Tiến triển toàn thể ngoài cơ. MITAX	3,46 ± 3,09	2,76 ± 2,58	4,43 ± 3,47	< 0,001
Tiến triển toàn thể cả cơ. MITAX	4,23 ± 3,33	3,83 ± 3,13	4,78 ± 3,54	< 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét: Nhóm BN viêm da cơ có mức độ bệnh tiến triển nặng hơn rất nhiều so với nhóm BN viêm đa cơ khi đánh giá bằng MDAAT.

Bảng 3.13: Đặc điểm tổn thương mạn tính của nhóm BN nghiên cứu có thời gian mắc bệnh ≥ 6 tháng khi đánh giá bằng chỉ số MDI

Tổn thương mạn tính	Viêm cơ tự miễn (n = 104)	Viêm đa cơ (n = 62)	Viêm da cơ (n = 42)	<i>p</i> * (Mann-Whitney)
Mức độ lan rộng của tổn thương	5,2 \pm 2,24	4,56 \pm 1,86	6,05 \pm 2,59	< 0,01
Mức độ nặng của tổn thương	10,72 \pm 6,32	10,14 \pm 6,14	11,33 \pm 6,73	> 0,05
VAS	2,26 \pm 1,22	2,27 \pm 1,34	2,19 \pm 1,06	> 0,05
Tổn thương toàn thể	1,42 \pm 0,55	1,46 \pm 0,62	1,33 \pm 0,48	> 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét: Nhóm BN viêm da cơ có mức độ lan rộng của các tổn thương mạn tính do bệnh tiến triển nặng nhiều hơn so với nhóm BN viêm đa cơ.

3.2.9. Đặc điểm biến đổi các chỉ số viêm của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

%

*p** > 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Biểu đồ 3.5: Đặc điểm về biến đổi các chỉ số viêm ở nhóm BN nghiên cứu

Nhận xét: Tăng các chỉ số đánh giá mức độ viêm thường gặp ở nhóm BN nghiên cứu (47,1% BN có tăng CRP và 62,3% BN có tốc độ máu lắng tăng), trong đó, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm BN viêm đa cơ và viêm da cơ.

*p** > 0,05

3.2.10. Đặc điểm tổn thương thận của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

%

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Biểu đồ 3.5: Đặc điểm tổn thương thận của nhóm BN nghiên cứu

Nhận xét:

- Tổn thương thận ít gặp ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu: 14,6% bệnh nhân có protein niệu và 30,5% bệnh nhân có hồng cầu niệu.
- Trong đó, không có sự khác biệt về tỷ lệ tổn thương thận giữa 2 nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ.

3.2.11. Đặc điểm thay đổi về huyết học của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.14: Đặc điểm thay đổi về huyết học của nhóm BN nghiên cứu

Huyết học	Viêm cơ tự miễn (n = 151)		Viêm đa cơ (n = 88)		Viêm da cơ (n = 63)		p* (²)
	n	%	n	%	n	%	
Hồng cầu giảm	39	25,8	19	21,6	20	31,7	> 0,05
Hemoglobin giảm	68	45,0	35	39,8	33	52,4	> 0,05
Bạch cầu giảm	2	1,3	0	0	2	3,2	-
Bạch cầu lympho giảm	16	10,6	4	4,5	12	19	< 0,01
Tiểu cầu giảm	10	6,6	3	3,4	7	11,1	> 0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét: 45% bệnh nhân nghiên cứu có thiếu máu và 10,6% bệnh nhân có bạch cầu lympho trong máu giảm, trong đó, gặp ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ.

3.2.12. Đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ bị tử vong

Bảng 3.15: Đặc điểm LS và CLS của nhóm BN nghiên cứu bị tử vong

Lâm sàng- cận lâm sàng	Bệnh nhân bị tử vong (n = 8)	
	n	%
Sốt	6	75,0
Sút cân	7	87,5
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	2/3	66,7
Ban Gottron	3/3	100
Ban đỏ ở da	3/3	100
Khó nuốt	6	75,0
Đau khớp	0	0
Viêm khớp	0	0
Viêm cơ nhẹ	0	0
Viêm cơ trung bình	2	25,0
Viêm cơ nặng	6	75,0
Viêm phổi kẽ	6	75,0
Viêm cơ tim	3	37,5
CK tăng	5	62,5
Tuổi trung bình	43,1 ± 15,6	
Thời gian mắc bệnh	6,6 ± 3,7	
VAS toàn thân	7,38 ± 2,88	
VAS da	8,33 ± 1,53	
VAS cơ	8,75 ± 1,91	
VAS phổi	8,75 ± 2,38	
CK trung bình	2384,6 ± 2924,94	

Nhận xét: Trong 8 BN bị tử vong, có 5 BN viêm đa cơ và 3 BN viêm da cơ.

- Những BN viêm da cơ bị tử vong đều có các tổn thương da điển hình của bệnh viêm da cơ như: ban Gottron, ban đỏ ở da.
- Các triệu chứng gồm: sốt, sút cân, khó nuốt, viêm cơ nặng, viêm phổi kẽ và CK tăng chiếm một tỷ lệ cao ở nhóm BN tử vong.

3.3. Mối liên quan giữa một số tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh

- ***Đặc điểm về các tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở nhóm BN nghiên cứu***

%

Biểu đồ 3.7: Đặc điểm về số lượng tự kháng thể của nhóm BN nghiên cứu (n = 151)

Nhận xét: 54,3% các BN nghiên cứu có tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ trong huyết thanh, trong đó, 49,7% bệnh nhân chỉ có duy nhất một tự kháng thể.

Bảng 3.16: Tỷ lệ các tự kháng thể của nhóm BN nghiên cứu

Kháng thể	Viêm cơ tự miễn (n = 151)		Viêm đa cơ (n = 88)		Viêm da cơ (n = 63)		p* (²)
	n	%	n	%	n	%	
KT đặc hiệu	66	43,7	32	36,4	34	54,0	< 0,05
KT kết hợp	16	10,6	12	13,6	4	6,4	-
Jo.1	13	8,6	7	8,0	6	9,5	> 0,05
PL.7	4	2,6	1	1,1	3	4,8	-
PL.12	0	0	0	0	0	0	-
EJ	6	4,0	1	1,1	5	7,9	-
OJ	0	0	0	0	0	0	-
Synthetase	23	15,2	9	10,2	14	22,2	> 0,05
SRP	17	11,3	9	10,2	8	12,7	> 0,05
PM.Scl.75	7	4,6	6	6,8	1	1,6	-
PM.Scl.100	4	2,6	3	3,4	1	1,6	-
Ku	10	6,6	8	9,1	2	3,2	> 0,05
SAE	1	0,7	1	1,1	0	0	-
p140	2	1,3	1	1,1	1	1,6	-
CADM.140	11	7,3	5	5,7	6	9,5	> 0,05
p155.140	5	3,3	2	2,3	3	4,8	> 0,05
Mi2b	4	2,6	3	3,4	1	1,6	-
Mi2a	7	4,6	4	4,5	3	4,8	>0,05

* So sánh 2 nhóm bệnh nhân Viêm đa cơ và Viêm da cơ

Nhận xét: 43,7% BN nghiên cứu có kháng thể đặc hiệu với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ trong huyết thanh, trong đó, gặp ở nhóm BN viêm da cơ nhiều hơn so với nhóm BN viêm đa cơ (54% so với 36,4%).

- Nhóm kháng thể kháng synthetase chiếm một tỷ lệ cao nhất (15,2%), sau đó, đến kháng thể kháng SRP (11,3%) và kháng thể kháng CADM-140 (7,3%).

3.3.2. *Mối liên quan giữa kháng thể kháng synthetase với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ*

Bảng 3.17: *Mối liên quan giữa kháng thể kháng synthetase với đặc điểm LS - CLS của nhóm BN nghiên cứu*

Lâm sàng- cận lâm sàng	BN có KT kháng synthetase (n = 23)		BN không có KT (n = 69)		p* (² /Mann-Whitney)
	n	%	n	%	
Sốt	17	73,9	36	52,2	< 0,05
Loét da	3/14	21,4	4/25	16,0	> 0,05
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	10/14	71,4	17/25	68,0	> 0,05
Ban Gottron	9/14	64,3	15/25	60,0	> 0,05
Bàn tay người thợ cơ khí	2/14	14,3	2/25	8,0	> 0,05
Viêm khớp	12	52,2	21	30,4	< 0,05
Hội chứng Raynaud	8	34,8	22	31,9	> 0,05
Viêm phổi kẽ	12	52,2	22	31,9	< 0,05
Tăng áp động mạch phổi	13	56,5	28	40,6	> 0,05
Viêm màng ngoài tim	7	30,4	7	10,1	< 0,05
CK tăng	16	69,5	37	53,6	> 0,05
Hemoglobin giảm	12	52,2	27	39,1	> 0,05
CRP tăng	17	73,9	29	42,0	< 0,01
Tốc độ máu lắng tăng	19	82,6	40	58,0	< 0,05
VAS da	4,04 ± 3,51		2,25 ± 2,91		< 0,01
VAS cơ	5,48 ± 2,64		5,1 ± 2,63		> 0,05
VAS khớp	1,91 ± 2,91		1,84 ± 3,07		> 0,05
VAS phổi	3,65 ± 3,45		2,38 ± 2,7		< 0,05
CK trung bình	3019 ± 5716,2		1565 ± 2890,1		> 0,05

Trong 23 BN có kháng thể kháng synthetase, có 14 BN viêm da cơ. Trong 69

BN không có kháng thể của viêm cơ tự miễn, có 25 BN viêm da cơ.

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase:

- Tỷ lệ sốt, viêm khớp và viêm phổi kẽ cao hơn rõ rệt so với nhóm BN không có kháng thể. Mức độ tiến triển của tổn thương da và viêm phổi kẽ cũng nặng hơn nhiều so với nhóm BN không có kháng thể khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT.

- Nồng độ CK trung bình cao hơn ($3019 \pm 5716,2$ UI/l) và mức độ tiến triển của viêm cơ cũng nặng hơn so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể (CK = $1565 \pm 2890,1$ UI/l) nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.18: Mối liên quan giữa kháng thể kháng Jo-1, PL- 7 và EJ với đặc điểm LS - CLS của nhóm BN nghiên cứu

Lâm sàng	Jo-1 (n = 13)	PL-7 (n = 4)	EJ (n = 6)	p* (² /Mann-Whitney)
	n (%)	n (%)	n (%)	
Sốt	8 (61,5)	4 (100)	5 (83,3)	> 0,05
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	4/6 (66,7)	3/3 (100)	3/5 (60)	> 0,05
Ban Gottron	5/6 (83,3)	1/3 (33,3)	3/5 (60)	> 0,05
Bàn tay người thợ cơ khí	1/6 (16,7)	0 (0)	1/5 (20)	> 0,05
Đau khớp	7 (53,8)	2 (50)	3 (50)	> 0,05
Viêm khớp	7 (53,8)	2 (50)	3 (50)	> 0,05
Hội chứng Raynaud	5 (38,5)	2 (50)	1 (16,7)	> 0,05
Viêm phổi kẽ	6 (46,2)	3 (75)	3 (50)	> 0,05
Tăng áp động mạch phổi	9 (69,2)	1 (25)	3 (50)	> 0,05
Viêm màng ngoài tim	4 (30,8)	2 (50)	1 (16,7)	> 0,05
CRP tăng	10 (76,9)	3 (75)	4 (66,7)	> 0,05
Tốc độ máu lắng tăng	10 (76,9)	3 (75)	6 (100)	> 0,05
VAS da	$3,23 \pm 3,35$	$4,25 \pm 3,1$	$5,67 \pm 4,08$	> 0,05
VAS cơ	$5,08 \pm 2,43$	$6,75 \pm 2,22$	$5,5 \pm 3,45$	> 0,05
VAS khớp	$2,85 \pm 3,11$	0	$1,17 \pm 2,85$	> 0,05
VAS phổi	$3,38 \pm 3,53$	$5,25 \pm 2,5$	$3,17 \pm 4,02$	> 0,05

Trong 13 BN có kháng thể kháng Jo-1, có 6 BN viêm da cơ. Trong 4 BN có kháng thể kháng PL-7, có 3 BN viêm da cơ. Trong 6 BN có kháng thể kháng EJ, có 5 BN viêm da cơ.

Nhận xét: Các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng không có sự khác biệt giữa 3 nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1, PL-7 và EJ.

3.3.3. Mối liên quan giữa kháng thể kháng SRP với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.19: Mối liên quan giữa kháng thể kháng SRP với đặc điểm

LS - CLS của nhóm BN nghiên cứu

Lâm sàng	KT kháng SRP (n = 17)	KT kháng synthetase (n = 23)	Không có KT (n = 69)	P (² /Mann-Whitney) (KT kháng SRP so sánh với)	
	n (%)	n (%)	n (%)	KT kháng synthetase	Không có KT
Sốt	9 (52,9)	17 (73,9)	36 (52,2)	> 0,05	> 0,05
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	7/8 (87,5)	10/14 (71,4)	17/25 (68)	> 0,05	> 0,05
Ban Gottron	4/8 (50)	9/14 (64,3)	15/25 (60)	> 0,05	> 0,05
Ban đỏ ở da	4/8 (50)	13/14 (92,9)	23/25 (92)	< 0,05	< 0,01
Khó nuốt	11 (64,7)	13 (56,5)	34 (49,3)	> 0,05	> 0,05
Đau khớp	6 (35,3)	12 (52,2)	29 (42)	> 0,05	> 0,05
Viêm khớp	2 (11,8)	12 (52,2)	21 (30,4)	< 0,01	> 0,05
Hội chứng Raynaud	3 (17,6)	8 (34,8)	22 (31,9)	> 0,05	> 0,05
Viêm phổi kẽ	4 (23,5)	12 (52,2)	22 (31,9)	> 0,05	> 0,05
Viêm màng ngoài tim	3 (17,6)	7 (30,4)	7 (10,1)	> 0,05	> 0,05
CK tăng	13 (76,5)	16 (69,5)	37 (53,6)	> 0,05	> 0,05
VAS da	2,94 ± 3,17	4,04 ± 3,51	2,25 ± 2,91	> 0,05	> 0,05
VAS cơ	5,47 ± 2,53	5,48 ± 2,64	5,1 ± 2,63	> 0,05	> 0,05
VAS khớp	1 ± 2,24	1,91 ± 2,91	1,84 ± 3,07	> 0,05	> 0,05
VAS phổi	2 ± 1,84	3,65 ± 3,45	2,38 ± 2,7	> 0,05	> 0,05
CK trung bình	5205,8 ± 9812,1	3019 ± 5716,2	1565 ± 2890,1	> 0,05	< 0,01

Trong 17 BN có kháng thể kháng SRP, có 8 BN viêm da cơ.

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng SRP:

- Các triệu chứng viêm khớp, ban đỏ ở da, hội chứng Raynaud và viêm phổi kẽ ít gặp hơn so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase và nhóm bệnh nhân không có kháng thể.

- Tuy nhiên, nồng độ men CK trung bình cao hơn nhiều (5205,8 ± 9812,1 UI/l) so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase (3019 ± 5716,2 UI/l) và nhóm bệnh nhân không có kháng thể (1565 ± 2890,1 UI/l).

3.3.4. Mối liên quan giữa kháng thể kháng Mi-2 với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.20: Mối liên quan giữa kháng thể kháng Mi-2 với đặc điểm

LS - CLS của nhóm BN nghiên cứu

Lâm sàng	KT kháng Mi-2 (n = 8)	KT kháng synthetase (n = 23)	Không có KT (n = 69)	P (² /Mann-Whitney) (KT kháng Mi-2 so sánh với)	
	n (%)	n (%)	n (%)	KT kháng synthetase	Không có KT
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	3/3 (100)	10/14 (71,4)	17/25 (68)	-	-
Ban Gottron	3/3 (100)	9/14 (64,3)	15/25 (60)	-	-
Ban đỏ ở da	3/3 (100)	13/14 (92,9)	23/25 (92)	-	-
Khó nuốt	3 (37,5)	13 (56,5)	34 (49,3)	> 0,05	> 0,05
Đau khớp	4 (50)	12 (52,2)	29 (42)	> 0,05	> 0,05
Viêm khớp	3 (37,5)	12 (52,2)	21 (30,4)	> 0,05	> 0,05
Hội chứng Raynaud	4 (50)	8 (34,8)	22 (31,9)	> 0,05	> 0,05
Viêm cơ nhẹ	2 (25)	7 (30,4)	27 (39,1)	> 0,05	> 0,05
Viêm cơ trung bình	2 (25)	9 (39,1)	24 (34,8)	> 0,05	> 0,05
Viêm cơ nặng	4 (50)	7 (30,4)	18 (26,1)	> 0,05	> 0,05
Viêm phổi kẽ	1 (12,5)	12 (52,2)	22 (31,9)	< 0,05	> 0,05
Viêm màng ngoài tim	2 (25)	7 (30,4)	7 (10,1)	> 0,05	> 0,05
CRP tăng	3 (37,5)	17 (73,9)	29 (42)	> 0,05	> 0,05
VAS da	4 ± 3,96	4,04 ± 3,51	2,25 ± 2,91	> 0,05	> 0,05
VAS cơ	6,88 ± 2,95	5,48 ± 2,64	5,1 ± 2,63	> 0,05	> 0,05
CK trung bình	5889,4 ± 7527,9	3019 ± 5716,2	1565 ± 2890,1	> 0,05	< 0,01

Trong 8 BN có kháng thể kháng Mi-2, có 3 BN viêm da cơ.

Nhận xét: Ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2

- Các triệu chứng khó nuốt, đau khớp- viêm khớp, viêm phổi kẽ và viêm màng ngoài tim ít gặp hơn so với nhóm BN có kháng thể kháng synthetase.

- Nồng độ CK trong huyết thanh trung bình cao hơn rõ rệt và mức độ tiến triển của viêm cơ cũng nặng hơn nhiều so với nhóm BN có kháng thể kháng synthetase và nhóm BN không có kháng thể.

3.3.5. Mối liên quan giữa kháng thể kháng PM/Scl với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.21: Mối liên quan giữa kháng thể kháng PM/Scl với đặc điểm

LS - CLS của nhóm BN nghiên cứu

	KT kháng PM/Scl	KT kháng	p
--	-----------------	----------	---

Lâm sàng	(n = 10)		synthetase (n = 23)		² /Mann-Whitney)
	n	%	n	%	
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	2/2	100	10/14	71,4	-
Ban Gottron	1/2	50,0	9/14	64,3	> 0,05
Ban đỏ ở da	2/2	100	13/14	92,9	-
Khó nuốt	3	30,0	13	56,5	> 0,05
Đau khớp	2	20,0	12	52,2	> 0,05
Viêm khớp	2	20,0	12	52,2	> 0,05
Hội chứng Raynaud	1	10,0	8	34,8	> 0,05
Viêm phổi kẽ	4	40,0	12	52,2	> 0,05
CK tăng	10	100	16	69,5	> 0,05
VAS cơ	6,5 ± 2,8		5,48 ± 2,64		> 0,05
VAS khớp	0,9 ± 2,03		1,91 ± 2,91		> 0,05
CK trung bình	8183,3 ± 12054,1		3019 ± 5716,2		> 0,05

Trong 10 BN có kháng thể kháng PM/Scl, có 2 BN viêm da cơ. Trong 23 BN có kháng thể kháng synthetase, có 14 BN viêm da cơ.

Nhận xét: Ở nhóm BN có kháng thể kháng PM/Scl:

- Các triệu chứng viêm khớp- đau khớp, hội chứng Raynaud và viêm phổi kẽ ít gặp hơn so với nhóm BN có kháng thể kháng synthetase.

- 100% BN có men CK trong huyết thanh tăng, mức độ tiến triển của viêm cơ nặng hơn và nồng độ CK trung bình cao hơn khi so sánh với nhóm BN có kháng thể kháng synthetase nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.6. Mối liên quan giữa kháng thể kháng CADM-140 với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.22: Mối liên quan giữa kháng thể kháng CADM-140 với đặc điểm

LS - CLS của nhóm BN nghiên cứu

Lâm sàng	KT kháng CADM-140 (n = 11)	KT kháng synthetase (n = 23)	Không có KT (n = 69)	P (² /Mann-Whitney) (KT kháng CADM- 140 so sánh với)	
	n (%)	n (%)	n (%)	KT kháng synthetase	Không có KT
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	5/6 (83,3)	10/14 (71,4)	17/25 (68)	> 0,05	> 0,05
Ban Gottron	5/6 (83,3)	9/14 (64,3)	15/25 (60)	> 0,05	> 0,05
Ban đỏ ở da	5/6 (83,3)	13/14 (92,9)	23/25 (92)	> 0,05	> 0,05
Loét da	3/6 (50)	3/14 (21,4)	4/25 (16)	> 0,05	> 0,05
Đau khớp	9 (81,8)	12 (52,2)	29 (42)	> 0,05	< 0,05
Viêm khớp	9 (81,8)	12 (52,2)	21 (30,4)	> 0,05	< 0,01
Hội chứng Raynaud	6 (54,5)	8 (34,8)	22 (31,9)	> 0,05	> 0,05
Viêm phổi kẽ	2 (18,2)	12 (52,2)	22 (31,9)	> 0,05	> 0,05
CK tăng	5 (45,5)	7 (30,4)	7 (10,1)	> 0,05	< 0,01
VAS da	5,83 ± 3,2	4,04 ± 3,51	2,25 ± 2,91	> 0,05	< 0,001
VAS khớp	4,36 ± 3,91	1,91 ± 2,91	1,84 ± 3,07	< 0,05	< 0,05
CK trung bình	926,8 ± 1791,6	3019 ± 5716,2	1565 ± 2890,1	> 0,05	> 0,05

Trong 11 BN có kháng thể kháng CADM-140, có 6 BN viêm da cơ

Nhận xét: Ở nhóm BN có kháng thể kháng CADM-140, các triệu chứng đau khớp-viêm khớp và tăng CK gặp nhiều hơn, mức độ tiến triển của tổn thương da và khớp cũng nặng hơn so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase và nhóm bệnh nhân không có kháng thể.

3.3.7. Mối liên quan giữa kháng thể kháng p155/140 với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.23: Mối liên quan giữa kháng thể kháng p155/140 với đặc điểm

LS - CLS của nhóm BN nghiên cứu

Lâm sàng	Kháng thể kháng p155/140 (n = 5)	
	n	%
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	2/3	66,7
Ban Gottron	3/3	100
Ban đỏ ở da	2/3	66,7
Khó nuốt	2	40
Đau khớp	3	60
Viêm khớp	2	40
Hội chứng Raynaud	2	40
Viêm phổi kẽ	3	60
CK tăng	2	40
CK trung bình	1900,6 ± 3593,9	

Trong 5 BN có kháng thể kháng p155/140, có 3 BN viêm da cơ.

Nhận xét:

- Tất cả các bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng p155/140 đều có những tổn thương da điển hình của bệnh viêm da cơ như ban Gottron.
- Các triệu chứng viêm khớp- đau khớp và viêm phổi kẽ cũng thường gặp ở những bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140.
- Men CK trong huyết thanh tăng chỉ gặp ở 2/5 bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140.

3.3.8. Mối liên quan giữa kháng thể kháng Ku với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm da cơ và viêm da cơ

Bảng 3.24: Mối liên quan giữa kháng thể kháng Ku với đặc điểm

LS - CLS của nhóm BN nghiên cứu

Lâm sàng	Kháng thể kháng Ku (n = 10)	
	n	%
Ban đỏ tím quanh hốc mắt	2/2	100
Ban Gottron	0/2	0
Ban đỏ ở da	2/2	100
Khó nuốt	4	40,0
Đau khớp	5	50,0
Viêm khớp	4	40,0
Hội chứng Raynaud	3	30,0
Viêm cơ nhẹ	6	60,0
Viêm cơ trung bình	4	40,0
Viêm cơ nặng	0	0
Viêm phổi kẽ	2	20,0
CK tăng	7	70,0
VAS cơ	4,1 ± 2,33	
CK trung bình	3212,6 ± 4336,9	

Trong 10 BN có kháng thể kháng Ku, có 2 BN viêm da cơ.

Nhận xét:

- Viêm phổi kẽ và hội chứng Raynaud ít gặp ở những bệnh nhân có kháng thể kháng Ku.
- Phần lớn các bệnh nhân có kháng thể kháng Ku bị viêm cơ mức độ nhẹ (chiếm tỷ lệ 60%), không gặp bệnh nhân viêm cơ nặng.

3.4. Đặc điểm các allele thuộc locus HLA-DRB1 của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ

Bảng 3.25: Tỷ lệ các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và nhóm chứng

HLA-DRB1	Viêm cơ tự miễn (n = 148)	Viêm đa cơ (n = 87)	Viêm da cơ (n = 61)	Nhóm chứng (n = 116)	p (²) (Nhóm chứng so sánh với)		
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	Viêm đa cơ	Viêm da cơ	Viêm cơ tự miễn
*01	1 (0,7)	0 (0)	1 (1,6)	3 (2,6)	-	> 0,05	> 0,05
*03	18 (12,1)	13 (14,9)	5 (8,20)	20 (17,2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*04	26 (17,5)	9 (10,3)	17 (27,9)	18 (15,5)	> 0,05	< 0,05	> 0,05
*07	8 (5,4)	6 (6,9)	2 (3,3)	10 (8,6)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*08	18 (12,1)	11 (12,6)	7 (11,5)	12 (10,3)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*09	29 (19,5)	17 (19,5)	12 (19,7)	26 (22,4)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*10	18 (12,1)	11 (12,6)	7 (11,5)	19 (16,4)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*11	11 (7,4)	7 (8,0)	4 (6,6)	11 (9,5)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*12	67 (45,7)	39 (44,8)	28 (45,9)	38 (32,8)	> 0,05	> 0,05	< 0,05
*13	16 (10,8)	11 (12,6)	5 (8,2)	6 (5,2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*14	14 (10,1)	7 (8,0)	7 (11,5)	13 (11,2)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*15	39 (26,2)	27 (31)	12 (19,7)	29 (25)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
*16	6 (4,0)	3 (3,4)	3 (4,9)	12 (10,3)	> 0,05	> 0,05	< 0,05

Nhận xét:

- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*12 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng.
- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*16 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu thấp hơn so với nhóm chứng.
- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*04 của nhóm bệnh nhân viêm da cơ cao hơn so với nhóm chứng.

Bảng 3.26: Tỷ lệ các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm BN không có kháng thể và nhóm BN có kháng thể đặc hiệu

HLA-DRB1	Không có KT (n = 68)	KT đặc hiệu (n = 65)	Nhóm chứng (n = 116)	<i>p</i> (²) (Nhóm chứng so sánh với)	
	n (%)	n (%)	n (%)	Không có KT	KT đặc hiệu
*01	1 (1,5)	0 (0)	3 (2,6)	> 0,05	-
*03	6 (8,8)	9 (13,8)	20 (17,2)	> 0,05	> 0,05
*04	11 (16,2)	12 (18,5)	18 (15,5)	> 0,05	> 0,05
*07	4 (5,8)	3 (4,6)	10 (8,6)	> 0,05	> 0,05
*08	8 (11,8)	10 (15,4)	12 (10,3)	> 0,05	> 0,05
*09	14 (20,6)	9 (13,8)	26 (22,4)	> 0,05	> 0,05
*10	11 (16,2)	6 (9,2)	19 (16,4)	> 0,05	> 0,05
*11	4 (5,9)	3 (4,6)	11 (9,5)	> 0,05	> 0,05
*12	31 (45,6)	30 (46,2)	38 (32,8)	> 0,05	> 0,05
*13	7 (10,3)	8 (12,3)	6 (5,2)	> 0,05	> 0,05
*14	1 (1,5)	12 (18,5)	13 (11,2)	< 0,05	> 0,05
*15	21 (30,9)	15 (23,1)	29 (25)	> 0,05	> 0,05
*16	5 (7,4)	1 (1,5)	12 (10,3)	> 0,05	< 0,05

Nhận xét:

- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*14 của nhóm bệnh nhân không có kháng thể thấp hơn so với nhóm chứng.
- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*16 của nhóm bệnh nhân có kháng thể đặc hiệu với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ thấp hơn so với nhóm chứng.

Bảng 3.27: Tỷ lệ các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân

có kháng thể đặc hiệu kết hợp với viêm phổi kẽ

HLA-DRB1	BN có KT đặc hiệu và viêm phổi kẽ (n = 24)	Nhóm chứng (n = 116)	p⁽²⁾
*01	0 (0)	3 (2,6)	-
*03	5 (20,8)	20 (17,2)	> 0,05
*04	4 (16,7)	18 (15,5)	> 0,05
*07	1 (4,2)	10 (8,6)	> 0,05
*08	3 (12,5)	12 (10,3)	> 0,05
*09	4 (16,7)	26 (22,4)	> 0,05
*10	3 (12,5)	19 (16,4)	> 0,05
*11	0 (0)	11 (9,5)	-
*12	10 (41,7)	38 (32,8)	> 0,05
*13	3 (12,5)	6 (5,2)	> 0,05
*14	5 (20,8)	13 (11,2)	> 0,05
*15	8 (33,3)	29 (25,0)	> 0,05
*16	0 (0)	12 (10,3)	-

Nhận xét: Tỷ lệ các allele thuộc locus HLA-DRB1 không có sự khác biệt giữa 2 nhóm BN có kháng thể đặc hiệu với bệnh có viêm phổi kẽ và nhóm chứng.

Bảng 3.28: Tỷ lệ các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân

có kháng thể kháng synthetase và kháng Jo-1

HLA-DRB1	KT kháng synthetase (n = 22)	KT kháng Jo-1 (n = 13)	Không có KT (n = 68)	<i>P</i> (²) (Nhóm không có KT so sánh với)	
	n (%)	n (%)	n (%)	<i>KT kháng synthetase</i>	<i>KT kháng Jo-1</i>
*01	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	-	-
*03	5 (22,7)	4 (30,8)	6 (8,8)	> 0,05	> 0,05
*04	5 (22,7)	3 (23,1)	11 (16,2)	> 0,05	> 0,05
*07	1 (4,5)	1 (7,7)	4 (5,8)	> 0,05	> 0,05
*08	4 (18,2)	3 (23,1)	8 (11,8)	> 0,05	> 0,05
*09	2 (9,1)	0 (0)	14 (20,6)	< 0,05	-
*10	3 (13,6)	2 (15,4)	11 (16,2)	> 0,05	> 0,05
*11	0 (0)	0 (0)	4 (5,9)	-	-
*12	13 (59,1)	8 (61,5)	31 (45,6)	> 0,05	< 0,05
*13	2 (9,1)	1 (7,7)	7 (10,3)	> 0,05	> 0,05
*14	2 (9,1)	1 (7,7)	1 (1,5)	> 0,05	> 0,05
*15	4 (18,2)	2 (15,4)	21 (30,9)	< 0,05	< 0,01
*16	1 (4,6)	1 (7,7)	5 (7,4)	> 0,05	> 0,05

Nhận xét:

- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*09 của nhóm BN có kháng thể kháng synthetase thấp hơn so với nhóm BN không có kháng thể.
- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*12 của nhóm BN có kháng thể kháng Jo-1 cao hơn so với nhóm BN không có kháng thể.

- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*15 của nhóm BN có kháng thể kháng synthetase và nhóm BN có kháng thể kháng Jo-1 thấp hơn so với nhóm BN không có kháng thể.

Bảng 3.29: Tỷ lệ các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140 và kháng SRP

HLA-DRB1	KT kháng CADM-140	KT kháng SRP	Không có KT	<i>p</i> ⁽²⁾ (Nhóm không có KT so sánh với)	
	(n = 11) n (%)	(n = 17) n (%)	(n = 68) n (%)	KT kháng CADM-140	KT kháng SRP
*01	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	-	-
*03	0 (0)	2 (11,8)	6 (8,8)	-	> 0,05
*04	3 (27,3)	1 (5,9)	11 (16,2)	> 0,05	> 0,05
*07	0 (0)	0 (0)	4 (5,8)	-	-
*08	1 (9,1)	2 (11,8)	8 (11,8)	> 0,05	> 0,05
*09	2 (18,2)	4 (23,5)	14 (20,6)	< 0,05	> 0,05
*10	0 (0)	0 (0)	11 (16,2)	-	-
*11	0 (0)	2 (11,8)	4 (5,9)	-	> 0,05
*12	9 (81,8)	3 (17,6)	31 (45,6)	< 0,05	> 0,05
*13	1 (9,1)	2 (11,8)	7 (10,3)	> 0,05	> 0,05
*14	1 (9,1)	6 (35,3)	1 (1,5)	> 0,05	< 0,001
*15	0 (0)	7 (41,2)	21 (30,9)	-	> 0,05
*16	0 (0)	0 (0)	5 (7,4)	-	-

Nhận xét:

- Nhóm BN có kháng thể kháng CADM-140 có tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*09 thấp hơn và HLA-DRB1*12 cao hơn so với nhóm BN không có kháng thể.

- Nhóm BN có kháng thể kháng SRP có tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*14 cao hơn so với nhóm BN không có kháng thể.

Bảng 3.30: Tỷ lệ các allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2 và kháng p155/140

HLA-DRB1	KT kháng Mi-2 (n = 8)	KT kháng p155/140 (n = 5)	Không có kháng thể (n = 68)	<i>P</i> (²) <i>Nhóm không có kháng thể so sánh với</i>	
	n (%)	n (%)	n (%)	<i>KT kháng Mi-2</i>	<i>KT kháng p155/140</i>
*01	0 (0)	0 (0)	1 (1,5)	-	-
*03	0 (0)	1 (20,0)	6 (8,8)	-	> 0,05
*04	2 (25,0)	1 (20,0)	11 (16,2)	> 0,05	> 0,05
*07	1 (12,5)	1 (20,0)	4 (5,8)	> 0,05	> 0,05
*08	2 (25,0)	0 (0)	8 (11,80)	> 0,05	-
*09	0 (0)	1 (20,0)	14 (20,6)	-	> 0,05
*10	3 (37,5)	1 (20,0)	11 (16,2)	> 0,05	> 0,05
*11	0 (0)	1 (20,0)	4 (5,9)	-	> 0,05
*12	3 (37,5)	1 (20,0)	31 (45,6)	< 0,001	< 0,05
*13	2 (25,0)	1 (20,0)	7 (10,3)	> 0,05	> 0,05
*14	1 (12,5)	1 (20,0)	1 (1,5)	> 0,05	> 0,05
*15	1 (12,5)	1 (20,0)	21 (30,9)	< 0,01	> 0,05
*16	0 (0)	0 (0)	5 (7,4)	-	-

Nhận xét:

- Hai nhóm BN có kháng thể kháng Mi-2 và kháng thể kháng p155/140 có tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*12 thấp hơn so với nhóm BN không có kháng thể.
- Nhóm BN có kháng thể kháng Mi-2 có tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*15 thấp hơn so với nhóm BN không có kháng thể.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 88 bệnh nhân viêm đa cơ và 63 bệnh nhân viêm da cơ, trong đó, cả 2 nhóm bệnh nhân đều gặp chủ yếu ở nữ giới. Ở nhóm bệnh nhân viêm đa cơ, tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam = 2,8/1 và ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ, tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam = 4,3/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Chiu, gồm 32 bệnh nhân viêm da cơ, thấy bệnh gặp nhiều hơn ở nữ giới với tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam = 1,9/1 [88].

Theo kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới, bệnh viêm đa cơ hay gặp nhất ở lứa tuổi từ 50- 70 tuổi và ít khi gặp ở người trẻ dưới 18 tuổi. Trong bệnh viêm da cơ, có hai lứa tuổi mắc bệnh hay gặp nhất: từ 5- 14 tuổi và từ 45- 64 tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam = 2- 3/1 [97], [98].

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi thấy bệnh nhân trong lứa tuổi từ 41- 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (43,7%) và tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $42,3 \pm 15,5$ tuổi. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Oanh, gồm 41 bệnh nhân viêm da cơ, các bệnh nhân trong lứa tuổi từ 41- 60 tuổi cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (56,1%) và tuổi trung bình của các bệnh nhân là $46,37 \pm 14,89$ tuổi [89]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của Nguyễn Thị Oanh và 14 nghiên cứu về viêm đa cơ và viêm da cơ ở người Châu Á được tổng kết bởi Patompong Ungprasert vào năm 2013, thấy bệnh gặp chủ yếu ở nữ giới, với tỷ lệ giao động trong khoảng từ 57- 81%. Phần lớn các bệnh nhân đều trong độ tuổi từ 50- 60 tuổi và tuổi mắc bệnh trung bình là $45,5 \pm 5,1$ tuổi [49].

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, bệnh viêm đa cơ gặp nhiều hơn viêm da cơ, tỷ lệ mắc bệnh viêm đa cơ/viêm da cơ = 1,4/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với kết quả một nghiên cứu của Prasad gồm 66 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm

da cơ tại Ấn Độ và một nghiên cứu của Louthrenoo gồm 100 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Thái Lan, thấy bệnh viêm da cơ gặp nhiều hơn viêm đa cơ với tỷ lệ mắc bệnh viêm da cơ/viêm đa cơ = 1,36/1, trích dẫn từ nguồn [49]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt có thể do 2 nghiên cứu của Prasad và Louthrenoo có số lượng bệnh nhân nghiên cứu ít hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Trong nghiên cứu, 98 bệnh nhân có thời gian mắc bệnh kéo dài trên 6 tháng (chiếm tỷ lệ 64,9%) và thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $21,9 \pm 27,9$ tháng, trong đó, bệnh nhân có thời gian mắc bệnh lâu nhất là 156 tháng và ngắn nhất là 1 tháng. Nhóm bệnh nhân viêm đa cơ có thời gian mắc bệnh trung bình kéo dài hơn so với nhóm bệnh nhân viêm da cơ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ

4.2.1. Đặc điểm về toàn thân của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Khi bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ tiến triển, bệnh nhân thường có cảm giác mệt mỏi và sốt. Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi thấy các triệu chứng sốt, sút cân và mệt mỏi chiếm một tỷ lệ cao, trong đó, triệu chứng sốt gặp ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ nhiều hơn rõ rệt so với nhóm viêm đa cơ.

Bệnh viêm đa cơ thường tiến triển từ từ, trong vài tuần đến vài tháng. Trong khi đó, bệnh viêm da cơ thường tiến triển cấp tính hơn trong vài ngày (cấp tính) và ở một số ít bệnh nhân, bệnh tiến triển từ từ, vài tuần đến vài tháng (bán cấp).

Khi đánh giá sự tiến triển của bệnh về toàn thân bằng chỉ số MDAAT, chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân viêm da cơ có điểm VAS và MITAX toàn thân trung bình cao hơn so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.2.2. Đặc điểm về tổn thương da của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong viêm da cơ, bệnh nhân có tổn thương viêm mạn tính của cả cơ và da. Ban đỏ ở da có thể xuất hiện trước khi có dấu hiệu yếu cơ vùng gốc chi một năm hoặc lâu hơn. Một số bệnh nhân có tổn thương da điển hình của bệnh viêm da cơ nhưng trên lâm sàng, bệnh nhân không có yếu cơ vùng gốc chi hay xét nghiệm các men cơ trong huyết thanh không tăng (viêm da cơ thể không điển hình). Các tổn thương da điển hình trong bệnh viêm da cơ gồm: ban Gottron, ban màu đỏ tím vùng mi mắt, thường kèm theo hiện tượng phù và giãn mao mạch ở vùng mi mắt. Ở những người da màu, ban màu đỏ tím vùng mi mắt thường kín đáo và dễ bị bỏ sót. Trong 63 bệnh nhân viêm da cơ nghiên cứu, ban màu đỏ tím quanh hốc mắt có ở 76,2% và ban Gottron gặp ở 63,5% các bệnh nhân.

Ở những bệnh nhân viêm da cơ có tổn thương da tiên triển nặng, ban Gottron có thể bị loét, dẫn đến teo da, mất sắc tố và tạo thành sẹo. Trong viêm da cơ, hay gặp ban đỏ và dát đỏ xuất hiện ở da vùng mặt, cổ, lưng, ngực và bụng. Trong nhóm bệnh nhân viêm da cơ nghiên cứu, ban đỏ ở da chiếm một tỷ lệ cao (85,7%), trong đó, có 13 bệnh nhân bị loét da (chiếm tỷ lệ 20,6%).

Các tổn thương mạch máu ở da trong bệnh viêm da cơ gồm: sự xuất hiện các lưới mạch màu xanh tím ở da, loét da và viêm mao mạch ở quanh móng tay. Tình trạng viêm mao mạch quanh móng tay có thể gặp trong cả bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ nhưng xuất hiện chủ yếu trong viêm da cơ [99]. Khi soi các mao mạch ở quanh móng tay, thấy các mao mạch bị giãn, uốn khúc kèm theo một số vùng không thấy có mạch máu. Mức độ viêm mao mạch và tình trạng mất mạch máu khi soi phản ánh sự tiên triển của bệnh, đặc biệt là tiên triển của tổn thương da [97], [100], [101]. Trong nhóm bệnh nhân viêm da cơ nghiên cứu, 27/63 bệnh nhân có viêm mao mạch quanh móng tay (chiếm tỷ lệ 42,9%) và 6 bệnh nhân có bàn tay của người thợ cơ khí. Bàn tay của người thợ cơ khí hay gặp nhất ở những bệnh nhân viêm da cơ có hội chứng kháng synthetase và các bệnh nhân có hội chứng hỗn hợp

gồm viêm da cơ kết hợp với xơ cứng bì. Khi sinh thiết da ở bàn tay của những bệnh nhân này, thấy lắng đọng nhiều mucin trong lớp biểu bì [97].

Viêm tổ chức mỡ dưới da ít gặp trong viêm đa cơ và viêm da cơ và chủ yếu được phát hiện bằng hình ảnh phù tổ chức dưới da trên phim chụp cộng hưởng từ. Viêm tổ chức mỡ dưới da có thể dẫn đến hiện tượng calci hóa ở dưới da do loạn dưỡng hoặc teo tổ chức mỡ khu trú [99]. Trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ gặp 3/63 bệnh nhân viêm da cơ bị viêm mô mỡ dưới da (chiếm tỷ lệ 4,8%).

Trong nhóm bệnh nhân viêm đa cơ, hiện tượng viêm mao mạch quanh móng tay chỉ gặp ở 3/88 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 3,4%) và không có bệnh nhân nào bị viêm mô mỡ dưới da.

4.2.3. Đặc điểm về tổn thương cơ của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, bệnh nhân thường bị yếu cơ vùng gốc chi, đối xứng hai bên. Hay gặp nhất là các nhóm cơ ở vùng vai và vùng đai chậu, đặc biệt là cơ tứ đầu đùi và cơ đai lưng chậu. Trên lâm sàng, bệnh nhân có dấu hiệu ghé đầu. Yếu cơ vùng ngón chi thường xảy ra ở giai đoạn muộn của bệnh.

Khi đánh giá cơ lực và trương lực cơ của 8 nhóm cơ ở các bệnh nhân nghiên cứu bằng chỉ số MMT8, chúng tôi thấy cả 2 nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ đều có tỷ lệ yếu các nhóm cơ ở chi dưới cao hơn so với yếu các nhóm cơ ở chi trên và những cơ ở gốc chi yếu nhiều hơn so với các cơ ở ngón chi. Trong đó, nhóm bệnh nhân viêm đa cơ có yếu cơ tứ đầu đùi chiếm một tỷ lệ cao nhất (86,4%), còn nhóm bệnh nhân viêm da cơ có yếu cơ hông giữa chiếm một tỷ lệ cao nhất (92,1%). Trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, sự phát hiện và đánh giá mức độ yếu cơ ở chi dưới rất quan trọng trên lâm sàng vì khi các nhóm cơ này bị yếu, sẽ làm tăng nguy cơ bị ngã của bệnh nhân [102].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Harris-Love MO, gồm 172 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy các bệnh

nhân bị yếu cơ vùng gốc chi nhiều hơn cơ vùng ngọn chi và những cơ ở chi dưới yếu nhiều hơn so với các cơ ở chi trên, trong đó, có 5 nhóm cơ hay bị yếu nhất gồm: cơ gấp khớp háng, cơ dạng khớp háng, cơ duỗi khớp háng, cơ gấp cổ và cơ dạng khớp vai [102].

Theo kết quả của một số nghiên cứu, triệu chứng đau cơ gặp ở khoảng 50% các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ và thường gặp nhiều hơn trong viêm da cơ. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, 84,1% các bệnh nhân có tình trạng đau cơ và không có sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân bị đau cơ giữa 2 nhóm viêm đa cơ và viêm da cơ.

Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, do những tế bào cơ bị tổn thương viêm và hoại tử nên giải phóng ra các men cơ, làm các men cơ trong huyết thanh tăng, gồm: CK, SGOT, SGPT, LDH. Trong đó, men CK có độ đặc hiệu cao nhất với bệnh vì các men SGOT, SGPT và LDH cũng có trong các cơ quan khác như gan [41].

Trong những đợt tiến triển của bệnh, men CK có thể tăng trước khi bệnh nhân có dấu hiệu yếu cơ khoảng vài tuần đến vài tháng. Khi đánh giá mức độ tiến triển của tình trạng viêm cơ bằng chỉ số MDAAT, chúng tôi thấy mức độ viêm cơ của 2 nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân viêm đa cơ có nồng độ men CK trung bình cao hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân viêm da cơ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Rita Volochayve và cộng sự gồm 620 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy các bệnh nhân viêm đa cơ có nồng độ men CK cao hơn so với nhóm viêm da cơ [103].

Trong viêm đa cơ, các bệnh nhân thường có nồng độ men CK trong huyết thanh tăng cao hơn nhiều so với bệnh nhân viêm da cơ do mức độ viêm cơ thường tiến triển nặng hơn. Ngoài ra, ở một số bệnh nhân viêm da cơ, do có các tự kháng thể kháng lại men CK dẫn đến nồng độ men CK trong huyết thanh không tăng [103]. Trong viêm da cơ, men CK thường tăng ở mức độ từ nhẹ đến trung bình, gấp 2- 10

lần so với giới hạn trên của bình thường. Khoảng dưới 10% bệnh nhân viêm da cơ có men CK trong huyết thanh không tăng mặc dù bệnh tiến triển [104], [105]. Trong viêm đa cơ, men CK tăng cao, gấp từ 5- 50 lần so với giới hạn trên của bình thường. Trong một nghiên cứu của Sultan SM, gồm 46 bệnh nhân viêm cơ tự miễn được theo dõi dọc trong 20 năm, thấy nồng độ CK trong giới hạn bình thường gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân viêm da cơ so với viêm đa cơ. Nguyên nhân do ở nhóm viêm da cơ, tình trạng viêm cơ không tiến triển hoặc bệnh ở giai đoạn muộn, gây ra teo cơ nặng [92].

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có nồng độ men CK trung bình = $2479,5 \pm 5004,4$ IU/l, thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của So MW gồm 151 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Hàn Quốc, thấy các bệnh nhân có nồng độ men CK trong huyết thanh trung bình = 4230 IU/l [51]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này do trong nghiên cứu của So, tỷ lệ các bệnh nhân bị viêm cơ mức độ nặng cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, men CK tăng chỉ có ở 61,6% bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Rita gồm 620 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy 42,4% bệnh nhân có men CK trong giới hạn bình thường. Ở một số bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, men CK có thể không tăng như: bệnh ở giai đoạn muộn có teo cơ nhiều, phần lớn các cơ bị tổn thương và được thay thế bằng tổ chức mỡ, bệnh ở giai đoạn sớm đặc biệt trong viêm da cơ, bệnh kết hợp với ung thư [98], [106].

Mặc dù men CK được giải phóng ra từ tổ chức cơ bị tổn thương nhưng nồng độ men CK không phải luôn luôn phản ánh chính xác mức độ tiến triển của bệnh [107]. Theo kết quả của các nghiên cứu, không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ men CK ở thời điểm bắt đầu bị bệnh và tiên lượng của bệnh nhân [105]. Ở một số bệnh nhân, tuy bệnh tiến triển nhưng men CK vẫn trong giới hạn bình thường và

men CK đáp ứng với điều trị nhanh hơn so với sự cải thiện về cơ lực và trương lực cơ của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy 26/151 bệnh nhân không có dấu hiệu bất thường trên bản ghi điện cơ (chiếm tỷ lệ 17,2%). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của một số nghiên cứu, khoảng 20% bệnh nhân không có thay đổi bất thường khi làm điện cơ, trích dẫn từ nguồn [108]. Ở một số bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, khi làm điện cơ có thể thấy những thay đổi do tổn thương các nhánh tận của thần kinh trong cơ, đặc biệt sau khi bệnh nhân mắc bệnh khoảng vài năm [109].

4.2.4. Đặc điểm về tổn thương đường tiêu hóa của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, các cơ vân ở vùng hầu họng và thực quản trên cũng bị yếu, làm bệnh nhân khó nuốt, khàn tiếng, viêm phổi do sặc và trào ngược, gặp ở khoảng 10- 15% bệnh nhân. Đây là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh, đặc biệt trong giai đoạn bệnh tiến triển cấp tính [98]. Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, triệu chứng khó nuốt có ở 51% và khàn tiếng có ở 48,3% bệnh nhân, trong đó, gặp ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ nhiều hơn viêm đa cơ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Cruellas MG ở 222 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy khó nuốt và khàn tiếng gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân viêm da cơ so với viêm đa cơ [110].

Tổn thương các cơ trơn của đường tiêu hóa ít gặp trong viêm đa cơ và viêm da cơ, trừ khi bệnh kết hợp với xơ cứng bì toàn thể. Bệnh nhân bị viêm thực quản trào ngược mạn tính do cơ thắt thực quản bị yếu, làm bệnh nhân có cảm giác bỏng rát ở vùng sau xương ức. Giảm nhu động tá tràng và ruột non dẫn đến đau bụng, chướng bụng, ỉa chảy và sút cân. Giảm nhu động đại tràng làm bệnh nhân bị táo bón. Ở trẻ em, có thể bị viêm mạch ở đường tiêu hóa dẫn đến loét và chảy máu.

4.2.5. Đặc điểm về tổn thương khớp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, đau khớp hoặc viêm khớp thường nhẹ và thoáng qua, hay gặp nhất ở các khớp nhỏ của bàn tay, khớp cổ tay và khớp gối. Bệnh nhân có thể có dấu hiệu cứng khớp buổi sáng. Viêm khớp thường xuất hiện sớm trong quá trình tiến triển của bệnh và hay gặp ở những bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase [111]. Ở các bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1, viêm khớp thường tiến triển mạn tính và gây biến dạng khớp, trên phim Xquang có hình ảnh bán trật khớp nhưng không có hình ảnh hủy xương dưới sụn khớp.

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, 45% bệnh nhân bị đau khớp và 35% bệnh nhân bị viêm khớp, trong đó, gặp ở nhóm viêm da cơ nhiều hơn rõ rệt so với nhóm viêm đa cơ. Mức độ tổn thương khớp của nhóm viêm da cơ cũng tiến triển nặng hơn so với nhóm viêm đa cơ khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT.

Tỷ lệ bệnh nhân bị đau khớp và viêm khớp của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Azuma K gồm 136 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Nhật Bản, có 41% bệnh nhân bị đau khớp và viêm khớp [112].

4.2.6. Đặc điểm tổn thương tim mạch của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, các bệnh lý tim mạch là nguyên nhân chính gây tử vong của bệnh nhân và có thể xảy ra trong tất cả các giai đoạn của bệnh, ngay cả khi bệnh đã thuyên giảm [113], [114]. Tỷ lệ bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có tổn thương tim mạch giao động trong khoảng từ 9- 72% tùy theo kết quả của từng nghiên cứu. Theo nghiên cứu của Bohan, tổn thương tim mạch gặp nhiều hơn trong viêm đa cơ và kháng thể kháng Ro là một yếu tố nguy cơ của tổn thương tim mạch ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Bệnh lý tim mạch trong viêm đa cơ và viêm da cơ gồm: suy tim ứ huyết, rối loạn nhịp tim, xơ hóa cơ tim, nhồi máu cơ tim, tràn dịch màng tim và tăng áp động mạch phổi. Theo kết quả của một số nghiên cứu, ít gặp nhồi máu cơ tim cấp, tai biến mạch máu não và huyết khối gây tắc mạch trong viêm đa cơ và viêm da cơ, trích dẫn từ nguồn [115].

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân viêm đa cơ có tỷ lệ hội chứng Raynaud, rối loạn nhịp tim, viêm cơ tim và tăng áp động mạch phổi cao hơn so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ. Tuy nhiên, mức độ tiến triển của tổn thương tim mạch giữa 2 nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ không có sự khác biệt khi đánh giá bằng MDAAT. Trong một nghiên cứu của Limaye VS ở Australia, gồm 344 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, tỷ lệ bệnh nhân bị tăng huyết áp, đái tháo đường, nhồi máu cơ tim cấp và tai biến mạch máu não cao hơn so với người bình thường [116].

Theo nhiều nghiên cứu, khoảng 13- 72% bệnh nhân có bệnh lý tim mạch nhưng không có biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng và chỉ được phát hiện nhờ các phương pháp thăm dò như: điện tâm đồ, siêu âm tim, chụp cộng hưởng từ tim. Trên điện tâm đồ, những rối loạn nhịp tim hay gặp nhất gồm: bloc nhĩ thất hoàn toàn và bloc nhánh do rối loạn dẫn truyền. Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, 4 bệnh nhân có rối loạn nhịp tim (chiếm tỷ lệ 2,6%) và 14 bệnh nhân có nhịp nhanh xoang (chiếm tỷ lệ 9,3%). Những bệnh lý tim mạch có thể gây tử vong ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ gồm: suy tim, rối loạn nhịp tim và nhồi máu cơ tim. Theo nghiên cứu của Danko, các biến chứng tim mạch chủ yếu dẫn đến tử vong sau khi bệnh nhân mắc bệnh khoảng 5 năm.

Tăng áp động mạch phổi ít gặp nhưng là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh, có thể xảy ra thứ phát do xơ phổi tiến triển hoặc nguyên phát do bệnh lý về mạch gây tổn thương lớp nội mạc của thành mạch. Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, nhiều tổn thương của viêm phổi kẽ có thể dẫn đến tăng áp động mạch phổi, gồm: tình trạng viêm mạch, xơ hóa tổ chức liên kết ở xung quanh các mạch máu của phổi, quá trình phá hủy các mạch máu do xơ cùng với sự phì đại do cơ chế bù trừ của các tiểu động mạch ở xung quanh.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi thấy tăng áp động mạch phổi chiếm một tỷ lệ cao (43,7%) và gặp nhiều hơn ở các bệnh nhân viêm da cơ so với viêm đa

cơ. Theo kết quả của một số nghiên cứu, khoảng 1/3 các bệnh nhân có tăng áp động mạch phổi xảy ra trước khi được chẩn đoán bệnh và khoảng 50% tăng áp động mạch phổi xảy ra sớm trong vòng một năm tính từ thời điểm chẩn đoán bệnh [117]. Do đó, siêu âm tim để phát hiện sớm tăng áp động mạch phổi ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ rất quan trọng, sẽ làm giảm nguy cơ tử vong của bệnh nhân.

4.2.7. Đặc điểm tổn thương thận ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Hiện nay, có rất ít các nghiên cứu về sự tiến triển của tổn thương thận trong viêm đa cơ và viêm da cơ. Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy các bệnh nhân có protein niệu chiếm một tỷ lệ thấp (14,6%) và 30,5% bệnh nhân có hồng cầu niệu. Theo kết quả của một số nghiên cứu, tổn thương thận ít gặp trong viêm đa cơ và viêm da cơ. Bệnh nhân có thể có protein niệu, hội chứng thận hư do viêm cầu thận tăng sinh gian mạch và viêm cầu thận ổ.

Trong một nghiên cứu của Couvrat-Desvergnès G và cộng sự, gồm 150 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, 23,3% bệnh nhân có tổn thương thận. Những nguyên nhân chính gây tổn thương thận cấp tính gồm: hoại tử ống thận cấp do myoglobin niệu và thuốc. Trong nghiên cứu của Couvrat-Desvergnès G, có 14 bệnh nhân đã được sinh thiết thận, tổn thương mô bệnh học chủ yếu là viêm cầu thận do lắng đọng các phức hợp miễn dịch, trong đó có 5 bệnh nhân bị tổn thương cấp tính các mạch máu ở thận rất nặng [118].

4.2.8. Đặc điểm về thay đổi các chỉ số viêm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu, 47,1% bệnh nhân có tăng protein- C phản ứng và 62,3% bệnh nhân có tốc độ máu lắng tăng, trong đó, nhóm bệnh nhân viêm da cơ có tỷ lệ tăng

các chỉ số viêm cao hơn so với nhóm viêm đa cơ. Tuy nhiên, trong viêm đa cơ và viêm da cơ, các chỉ số viêm không phản ánh chính xác sự tiến triển của bệnh.

Trong một nghiên cứu của Rita Volochaye, gồm 620 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, 33% bệnh nhân có tốc độ máu lắng tăng [103]. Tỷ lệ các bệnh nhân có tốc độ máu lắng tăng trong nghiên cứu của Rita Volochaye thấp hơn so với kết quả của chúng tôi (62,3%).

4.2.9. Đặc điểm về thay đổi các thành phần tế bào máu của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi thấy số bệnh nhân bị thiếu máu chiếm một tỷ lệ cao (45%) và nhóm viêm da cơ có tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu cao hơn so với nhóm viêm đa cơ. Tình trạng thiếu máu ở các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ là do quá trình viêm mạn tính của bệnh. Nhóm bệnh nhân viêm da cơ nghiên cứu có mức độ bệnh tiến triển nặng hơn so với nhóm viêm đa cơ nên tỷ lệ bệnh nhân viêm da cơ bị thiếu máu cao hơn so với nhóm viêm đa cơ. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Rita V, nhóm bệnh nhân viêm da cơ có nồng độ huyết sắc tố thấp hơn so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ [103].

Trong nghiên cứu, 10,6% bệnh nhân có giảm bạch cầu lympho và 6,6% bệnh nhân có tiểu cầu giảm, trong đó, nhóm bệnh nhân viêm da cơ có tỷ lệ thay đổi những thành phần của tế bào máu cao hơn rõ rệt so với nhóm viêm đa cơ. Khi số lượng bạch cầu trong máu giảm sẽ làm bệnh nhân tăng nguy cơ bị nhiễm trùng cơ hội, đặc biệt sau khi bệnh nhân được điều trị bằng corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch.

Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, các yếu tố có tiên lượng xấu của bệnh gồm: tổn thương tim mạch, nhiễm trùng, viêm phổi kẽ, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, đái đường và ung thư [115], [79]. Trong một nghiên cứu gồm 192 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, được theo dõi dọc trong 10 năm tại Trung quốc, thấy: thiếu máu,

giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đái tháo đường, viêm phổi kẽ và ung thư làm tăng nguy cơ tử vong của các bệnh nhân [119].

4.2.10. Đặc điểm tổn thương phổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Viêm phổi kẽ gặp ở khoảng 78% bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, có thể xảy ra ở những bệnh nhân không có biểu hiện triệu chứng lâm sàng của tổn thương viêm cơ hoặc viêm cơ rất nhẹ hoặc viêm cơ xuất hiện muộn [120]. Kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, không có mối liên quan giữa mức độ tiến triển của tổn thương viêm cơ và các biểu hiện lâm sàng của tổn thương phổi ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Do đó, các bệnh nhân có tổn thương phổi thường được phát hiện muộn và ảnh hưởng xấu đến hiệu quả điều trị.

Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy 52/151 bệnh nhân có viêm phổi kẽ, chiếm tỷ lệ 34,4%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của So ở 151 bệnh nhân tại Hàn Quốc, có 33% bệnh nhân bị viêm phổi kẽ. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu của Azuma gồm 121 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Nhật Bản, 54% bệnh nhân bị viêm phổi kẽ, trích dẫn từ nguồn [49]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt có thể do trong nghiên cứu của Azuma, tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 (14%) và viêm cơ tiến triển nặng hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (8,6% bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1) mà kháng thể kháng Jo-1 là một yếu tố nguy cơ cao của viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ.

Nhóm bệnh nhân viêm da cơ nghiên cứu có tỷ lệ viêm phổi kẽ cao hơn so với nhóm viêm đa cơ. Tuy nhiên, mức độ tiến triển của viêm phổi kẽ giữa 2 nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ không có sự khác biệt khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Chen Yi-Ju gồm 56 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Trung Quốc, thấy viêm phổi kẽ gặp ở bệnh nhân viêm da cơ nhiều hơn viêm đa cơ [121]. Theo nhiều nghiên cứu, các bệnh nhân viêm da cơ thường có viêm phổi kẽ tiến triển nặng hơn so với viêm

đa cơ. Viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ thường kết hợp với tổn thương các phế nang lan tỏa, kháng lại với điều trị corticoid, có tiên lượng xấu hơn và tỷ lệ tử vong cao hơn khi so với viêm phổi kẽ trong viêm đa cơ [120].

Trong 52 bệnh nhân nghiên cứu bị viêm phổi kẽ, các triệu chứng lâm sàng về hô hấp như ho khan, khó thở chỉ gặp ở 71,2% bệnh nhân và tăng áp động mạch phổi có ở 46,2% bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Marie I [122] và Fathi Maryam [123].

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu bị viêm phổi kẽ có tuổi trung bình cao hơn và thời gian mắc bệnh trung bình ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân không có viêm phổi kẽ. Trong nghiên cứu của Marie I, nhóm bệnh nhân có viêm phổi kẽ cũng già hơn so với nhóm bệnh nhân không có viêm phổi kẽ [122].

Theo kết quả của nhiều nghiên cứu, những yếu tố tiên lượng xấu của viêm phổi kẽ gồm: bệnh nhân lớn tuổi ở thời điểm bắt đầu bị bệnh (> 45 tuổi), viêm phổi kẽ có biểu hiện triệu chứng về hô hấp như ho, khó thở, đo chức năng hô hấp có FVC giảm, DLCO giảm, kháng thể kháng Jo-1 dương tính và kháng điều trị corticoid. Những bệnh nhân bị viêm phổi kẽ có thời gian sống ngắn hơn so với các bệnh nhân không có viêm phổi kẽ [124].

Trong nhóm bệnh nhân có viêm phổi kẽ, chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân có sốt, dát đỏ ở da, yếu cơ vùng gốc chi, viêm cơ mức độ nặng, CRP tăng, thiếu máu cao hơn rất nhiều khi so sánh với nhóm bệnh nhân không có viêm phổi kẽ. Trong những nghiên cứu của Cen Xiaomin [125] và Fathi Maryam [126], các triệu chứng gồm: sốt, dát đỏ ở da, viêm mao mạch quanh móng tay, yếu cơ vùng gốc chi, thiếu máu, CRP tăng, kháng thể kháng synthetase đều có liên quan chặt chẽ với tình trạng viêm phổi kẽ trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ.

Khi so sánh, chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân viêm phổi kẽ có tỷ lệ kháng thể đặc hiệu, kháng thể kháng synthetase và kháng thể kháng Jo-1 cao hơn nhiều so với

nhóm bệnh nhân không có viêm phổi kẽ. Trong bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có tổn thương viêm phổi kẽ, các kháng thể thường gặp gồm: nhóm kháng thể kháng synthetase, trong đó, kháng thể kháng Jo-1 chiếm một tỷ lệ cao nhất, sau đó đến kháng thể kháng CADM-140 [127].

Khoảng 20% bệnh nhân có viêm phổi kẽ xảy ra trước khi có các triệu chứng khác của viêm đa cơ và viêm da cơ khoảng vài tháng đến vài năm [128]. Viêm phổi kẽ có thể tiến triển nhanh hoặc mạn tính, trong đó, thể tiến triển nhanh gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình. Những bệnh nhân này thường kháng với điều trị corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch, dẫn đến suy hô hấp và tử vong [129], [130].

Trong viêm đa cơ và viêm da cơ, những tổn thương phổi hay gặp nhất trên C.T.Scanner phổi gồm: hình ảnh đông đặc dạng kính mờ, hình mờ thành dải không đồng đều cùng với những vùng đông đặc phổi. Hình ảnh tổ ong ít gặp. Trong 52 bệnh nhân nghiên cứu có viêm phổi kẽ, hình ảnh đông đặc phổi dạng kính mờ chiếm một tỷ lệ cao nhất (71,2%), hình tổ ong, xơ phổi dạng lưới và giãn phế quản ít gặp. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của một số nghiên cứu khác [126], [131], [132].

4.2.11. Đặc điểm về ung thư kết hợp của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong một nghiên cứu của Lee SW, gồm 41 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Hàn Quốc, tỷ lệ bị ung thư kết hợp của các bệnh nhân là 26,8% và gặp nhiều hơn ở bệnh nhân viêm da cơ. Những bệnh nhân bị ung thư kết hợp có nồng độ men CK thấp hơn so với các bệnh nhân không bị ung thư kèm theo [46]. Trong một nghiên cứu khác của Hill tại Châu Âu, gồm 618 bệnh nhân viêm da cơ, thấy 32% bệnh nhân có ung thư kết hợp.

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi chỉ gặp duy nhất 1 bệnh nhân nam- 50 tuổi, bị viêm da cơ kết hợp với ung thư thực quản loại biểu mô vảy không sừng

hóa. Bệnh nhân được phát hiện ung thư thực quản cùng với thời điểm chẩn đoán viêm da cơ và có thời gian mắc bệnh khoảng 6 tháng. Trên lâm sàng, bệnh nhân có sốt, sút cân, mệt mỏi nhiều và có tổn thương da điển hình của bệnh viêm da cơ với tổn thương da tiến triển nặng (VAS da = 10/10). Bệnh nhân cũng có viêm cơ mức độ nặng, đau cơ, khó nuốt, khàn tiếng, CK và các chỉ số viêm tăng cao. Tuy nhiên, bệnh nhân không có viêm phổi kẽ, không đau khớp- viêm khớp, không có hội chứng Raynaud và xét nghiệm tìm các kháng thể trong huyết thanh đều âm tính. Như vậy, tỷ lệ bị ung thư kết hợp ở những bệnh nhân viêm cơ tự miễn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của các nghiên cứu khác ở Châu Âu và Châu Á. Nguyên nhân dẫn đến hiện tượng này có thể do sự khác biệt về chủng tộc người nghiên cứu và trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân đã không được làm đầy đủ các thăm dò hiện đại để sàng lọc, phát hiện sớm ung thư như: chụp C.T.Scanner ổ bụng và PET.CT.

Theo Buchbinder, ung thư xảy ra đồng thời hoặc sau khi chẩn đoán viêm đa cơ và viêm da cơ ở khoảng 74% bệnh nhân và ung thư xảy ra trước khi chẩn đoán bệnh có ở 26% bệnh nhân. Nguy cơ bị ung thư kết hợp xảy ra cao nhất trong một năm đầu tiên kể từ sau khi chẩn đoán viêm đa cơ và viêm da cơ, sau đó, sẽ giảm dần cùng với thời gian [46]. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu khác, nguy cơ bị ung thư kết hợp vẫn tiếp tục tăng cho đến 5 năm sau khi chẩn đoán bệnh nên viêm đa cơ và viêm da cơ giống như một hội chứng cận ung thư. Ở bệnh nhân viêm da cơ, nguy cơ bị ung thư kết hợp tăng gấp 3 lần, vì vậy, các xét nghiệm sàng lọc để phát hiện sớm ung thư ngay sau khi được chẩn đoán viêm đa cơ và viêm da cơ có một vai trò rất quan trọng trong điều trị và tiên lượng bệnh nhân [50], [130].

Các yếu tố nguy cơ cao bị ung thư kết hợp ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ gồm: bệnh nhân > 45 tuổi ở thời điểm khởi phát bệnh, nam giới, tổn thương da tiến triển nặng (hoại tử- viêm mạch ở da), yếu cơ mức độ nặng (khó nuốt, yếu cơ hô hấp, yếu cơ ngón chi), bệnh tiến triển nhanh (≤ 4 tuần kể từ khi khởi phát bệnh đến

thời điểm chẩn đoán), các marker đánh giá mức độ viêm và CK tăng cao, kháng với điều trị corticoid và thuốc ức chế miễn dịch. Bệnh nhân nam giới có nguy cơ bị ung thư kết hợp tăng gấp 1,5- 2 lần so với nữ giới. Có một số yếu tố làm giảm nguy cơ bị ung thư kết hợp của bệnh nhân gồm: viêm phổi kẽ, viêm khớp- đau khớp, hội chứng Raynaud [133]. Như vậy, bệnh nhân bị ung thư kết hợp trong nghiên cứu của chúng tôi, có rất nhiều các yếu tố nguy cơ cao của ung thư gồm: nam giới, 50 tuổi, viêm da cơ, tổn thương da và yếu cơ tiến triển nặng, khó nuốt, CK tăng, CRP- tốc độ máu lắng tăng cao và không có các yếu tố làm giảm nguy cơ bị ung thư gồm: viêm phổi kẽ, viêm khớp- đau khớp, hội chứng Raynaud.

Loại ung thư kết hợp ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ phụ thuộc vào tuổi và giới của bệnh nhân. Trong các nghiên cứu ở Châu Âu, ung thư kết hợp ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ hay gặp nhất gồm: buồng trứng, phổi, đường tiêu hóa. Tuy nhiên, trong những nghiên cứu ở Châu Á, thấy có sự liên quan giữa ung thư vùng hầu họng và viêm da cơ. Như vậy, viêm đa cơ và viêm da cơ giống như một hội chứng cận ung thư mà có thể kết hợp với bất kỳ loại ung thư nào [46].

Ở một số bệnh nhân kết hợp với ung thư, có sự tiến triển song song giữa bệnh viêm đa cơ hoặc viêm da cơ và ung thư. Tình trạng yếu cơ và những tổn thương da của bệnh viêm da cơ sẽ giảm dần sau khi bệnh nhân được điều trị ung thư, cũng như các triệu chứng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ sẽ tiến triển nặng lên khi ung thư tiến triển [53].

4.2.12. Tiến triển và tiên lượng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có chất lượng cuộc sống giảm so với người bình thường. Sự tàn phế của bệnh nhân sẽ tăng lên cùng với thời gian mắc bệnh kéo dài và những tác dụng phụ do dùng corticoid và các thuốc ức chế miễn

dịch khác [134]. Các tổn thương mạn tính của bệnh cũng góp phần dẫn đến sự tàn phá của bệnh nhân.

Trong một nghiên cứu của Sultan SM gồm 46 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, được theo dõi dọc trong 20 năm, thấy chất lượng cuộc sống của bệnh nhân có bệnh tiến triển không khác biệt so với bệnh nhân có bệnh ổn định vì mặc dù, bệnh không tiến triển nhưng bệnh nhân vẫn bị các tổn thương mạn tính, không phục hồi như tổn thương cơ và các cơ quan phủ tạng [92].

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, khi đánh giá sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ bằng chỉ số MDAAT và MDI, chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân viêm đa cơ có mức độ bệnh tiến triển nặng hơn nhiều so với nhóm viêm đa cơ và mức độ tổn thương mạn tính của nhóm viêm đa cơ cũng nhiều hơn so với nhóm viêm đa cơ.

Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ giao động trong khoảng từ 4- 45% tùy theo kết quả của từng nghiên cứu. Trong một nghiên cứu của Bronner IM, gồm 165 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, được theo dõi dọc trong 5 năm, thấy ít nhất 10% bệnh nhân có nguyên nhân tử vong liên quan đến bệnh. Tử vong xảy ra nhiều nhất trong một năm đầu tiên tính từ thời điểm được chẩn đoán bệnh và nguyên nhân gây tử vong chủ yếu do ung thư và bệnh lý phổi [62].

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, có 8 bệnh nhân bị tử vong (chiếm tỷ lệ 5,3%), gồm 5 bệnh nhân viêm đa cơ và 3 bệnh nhân viêm da cơ, trong đó, tỷ lệ tử vong của 2 nhóm viêm đa cơ và viêm da cơ không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Các bệnh nhân bị tử vong có thời gian mắc bệnh ngắn, trung bình = $6,6 \pm 3,7$ tháng (ngắn nhất là 2 tháng và dài nhất là 12 tháng), tuổi trung bình = $43,1 \pm 15,6$ tuổi (nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 63 tuổi).

Ba bệnh nhân viêm da cơ bị tử vong đều có những tổn thương da điển hình của bệnh viêm da cơ với các tổn thương da tiến triển nặng. Nhóm bệnh nhân bị tử vong

có bệnh tiến triển về toàn thân ở mức độ nặng, với triệu chứng sốt và sút cân gặp ở hầu hết các bệnh nhân.

Phần lớn các bệnh nhân tử vong bị viêm cơ mức độ nặng (6/8 bệnh nhân) và mức độ trung bình (2/8 bệnh nhân), không gặp bệnh nhân nào bị viêm cơ nhẹ. Triệu chứng khó nuốt do yếu cơ vùng hầu họng có ở 75% bệnh nhân tử vong và làm bệnh nhân dễ bị viêm phổi do sặc. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào bị viêm khớp, đau khớp và ung thư kết hợp.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu bị tử vong, viêm phổi kẽ gặp ở 6/8 bệnh nhân và là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong do viêm phổi kẽ tiến triển, không đáp ứng với điều trị corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch, dẫn đến suy hô hấp cấp. Một bệnh nhân không có viêm phổi kẽ bị tử vong do liệt các cơ hô hấp và shock nhiễm khuẩn do viêm phổi bệnh viện. Một bệnh nhân khác cũng không có viêm phổi kẽ bị tử vong vì yếu cơ mức độ rất nặng, MMT8 = 1/80, liệt các cơ hô hấp và suy hô hấp.

Trong 8 bệnh nhân tử vong, 4 bệnh nhân có 1 kháng thể (gồm: kháng Jo-1, PM/Scl-75, p155/140, CADM-140), 1 bệnh nhân có 2 kháng thể (kháng Mi-2A và EJ) và 3 bệnh nhân không có kháng thể trong huyết thanh.

4.3. Mối liên quan giữa một số tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh

4.3.1. Đặc điểm về các tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Sự xuất hiện của các tự kháng thể trong huyết thanh là một trong những tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán các bệnh tự miễn. Đặc biệt, trong viêm đa cơ và viêm da cơ, có rất nhiều tự kháng thể được tìm thấy trong huyết thanh của bệnh nhân. Viêm đa cơ và viêm da cơ gồm một nhóm bệnh có biểu hiện triệu chứng lâm sàng không đồng nhất nên việc xác định các kháng thể đặc hiệu với bệnh rất quan trọng trong tiên lượng bệnh nhân, xác định các biểu hiện lâm sàng đặc trưng với từng kháng thể cũng như làm rõ hơn cơ chế bệnh sinh của bệnh [135].

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, 43,7% bệnh nhân có các kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ và 10,6% bệnh nhân có các kháng thể kết hợp với bệnh trong huyết thanh. Trong đó, 49,7% bệnh nhân chỉ có duy nhất 1 kháng thể trong huyết thanh, 6 bệnh nhân có 2 kháng thể (4%) và duy nhất 1 bệnh nhân có 3 kháng thể (0,7%), không gặp bệnh nhân nào có kháng thể kháng PL-12 và kháng OJ. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của một nghiên cứu ở Mỹ, gồm 380 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, thấy 45% bệnh nhân có các kháng thể đặc hiệu với bệnh, trích dẫn từ nguồn [136].

Trong 82 bệnh nhân có kháng thể trong huyết thanh, nhóm kháng thể kháng synthetase chiếm tỷ lệ cao nhất (15,2%), sau đó, đến kháng thể kháng SRP (11,3%) và kháng thể kháng CADM-140 (7,3%), những kháng thể khác có tỷ lệ thấp, giao động trong khoảng từ 0,7- 7%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với kết quả của một nghiên cứu gồm 222 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Brazil, các kháng thể có tỷ lệ tương ứng: Jo-1 chiếm tỷ lệ cao nhất (18,9%), Mi-2 (8,1%), Ku (4,1%), SRP (3,2%) [110]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về tỷ lệ các kháng thể có thể do các nghiên cứu được tiến hành ở những chủng tộc người khác nhau.

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, các kháng thể đặc hiệu của bệnh gặp nhiều hơn ở nhóm viêm da cơ, còn những kháng thể kết hợp với bệnh gặp nhiều hơn ở nhóm viêm đa cơ. Kết quả của chúng tôi khác biệt với kết quả của những nghiên cứu gần đây cho thấy, các kháng thể đặc hiệu với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ gặp nhiều hơn trong viêm đa cơ [110]. Viêm đa cơ và viêm da cơ có tỷ lệ các kháng thể khác nhau giữa những nghiên cứu được tiến hành ở nhiều chủng tộc người khác nhau, điều đó chứng tỏ yếu tố gen đã ảnh hưởng đến sự xuất hiện của tự kháng thể trong huyết thanh ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ.

4.3.2. Mối liên quan giữa kháng thể kháng synthetase với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong nghiên cứu, 23/151 bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase (chiếm tỷ lệ 15,2%), trong đó, gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ. Trong nhóm kháng thể kháng synthetase, kháng thể kháng Jo-1 chiếm một tỷ lệ cao nhất (8,6%), sau đó đến kháng thể kháng EJ (4%) và kháng thể kháng PL-7 (2,6%), không gặp bệnh nhân nào có kháng thể kháng PL-12 và kháng OJ. Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả một nghiên cứu của Yamasaki Yoshioki gồm 36 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Nhật Bản và một nghiên cứu của Cruellas MG gồm 222 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Brazil, thấy kháng thể kháng Jo-1 chiếm tỷ lệ cao nhất [80], [110]. Những kháng thể đặc hiệu khác như: SRP và CADM-140 không gặp ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng synthetase. Điều đó chứng tỏ, những kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ thường xuất hiện độc lập ở các bệnh nhân.

Theo kết quả của một số nghiên cứu, kháng thể kháng Jo-1 gặp nhiều hơn trong viêm đa cơ, đặc biệt ở các bệnh nhân viêm đa cơ có viêm phổi kẽ, còn những kháng thể kháng synthetase khác lại gặp nhiều hơn trong viêm da cơ [137], [138]. Trong 13 bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng Jo-1, chúng tôi không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ kháng thể kháng Jo-1 giữa 2 nhóm viêm đa cơ và viêm da cơ.

Tuy nhiên, tỷ lệ kháng thể kháng Jo-1 ở những bệnh nhân viêm đa cơ có viêm phổi kẽ (14,3%) cao hơn so với những bệnh nhân viêm đa cơ có viêm phổi kẽ (8,3%).

Tỷ lệ kháng thể kháng Jo-1 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của các nghiên cứu ở Nhật, Châu Âu và Mỹ, trích dẫn từ nguồn [55]. Trong một nghiên cứu gồm 417 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Châu Âu, thấy 18% bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 [55]. Những allele thuộc HLA lớp II có liên quan chặt chẽ với các tự kháng thể được phát hiện trong huyết thanh của bệnh nhân. Do nghiên cứu được tiến hành ở những chủng tộc người khác nhau nên tỷ lệ của các kháng thể khác nhau.

Những bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase, trên lâm sàng sẽ có hội chứng kháng synthetase gồm 6 tổn thương cơ bản: sốt, viêm cơ, viêm phổi kẽ, hội chứng Raynaud, bàn tay của người thợ cơ khí và viêm khớp. Các tổn thương của hội chứng kháng synthetase thường xuất hiện không đồng nhất, trong đó, có một số tổn thương biểu hiện nổi bật hoặc là một tổn thương xuất hiện duy nhất của hội chứng kháng synthetase.

Khi so sánh giữa 14 bệnh nhân viêm đa cơ có kháng thể kháng synthetase, chúng tôi thấy các tổn thương da điển hình của bệnh viêm đa cơ như: ban Gottron, ban màu đỏ tím ở quanh hốc mắt, bàn tay của người thợ cơ khí và loét da gặp nhiều hơn và mức độ tiến triển của tổn thương da cũng nặng hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ không có kháng thể.

Trong một nghiên cứu ở Nhật Bản gồm 166 bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase, bàn tay thợ cơ khí, một tổn thương da điển hình của hội chứng kháng synthetase gặp nhiều nhất ở bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 [57]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, không thấy sự khác biệt về tỷ lệ các tổn thương da điển hình của viêm đa cơ giữa những kháng thể kháng synthetase, nguyên nhân có thể do số lượng bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn (23 bệnh nhân).

Các kháng thể kháng synthetase thường có liên quan chặt chẽ với mức độ tiến triển nặng của viêm cơ. Ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng synthetase, mức độ viêm cơ tiến triển nặng hơn, tăng men CK trong huyết thanh gặp nhiều hơn và nồng độ CK trung bình cũng cao hơn khi so sánh với nhóm bệnh nhân không có kháng thể. Trong đó, những bệnh nhân có kháng thể kháng PL-7 có mức độ viêm cơ tiến triển nặng nhất.

Triệu chứng viêm khớp, đau khớp cũng gặp nhiều hơn rõ rệt ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể. Trong đó, tổn thương khớp tiến triển nặng nhất ở những bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1. Trong một số nghiên cứu cho thấy, nồng độ kháng thể kháng Jo-1 trong huyết thanh có liên quan chặt chẽ với sự tiến triển của tổn thương phổi và khớp [139], [140].

Kháng thể kháng synthetase là một yếu tố nguy cơ quan trọng của viêm phổi kẽ ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Trong một nghiên cứu ở Nhật, kháng thể kháng synthetase gặp ở 63% bệnh nhân viêm da cơ có viêm phổi kẽ, trong khi chỉ 3,1% bệnh nhân không có viêm phổi kẽ có kháng thể này [141]. Ở những bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase, viêm phổi kẽ sẽ quyết định tiên lượng của bệnh và các kháng thể kháng synthetase là yếu tố tiên lượng xấu của bệnh, trích dẫn từ nguồn [142].

Trong nghiên cứu, tỷ lệ viêm phổi kẽ, tăng áp động mạch phổi và hội chứng Raynaud ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể, trong đó, viêm phổi kẽ và hội chứng Raynaud gặp nhiều nhất ở những bệnh nhân có kháng thể kháng PL-7, còn tăng áp động mạch phổi gặp nhiều nhất ở các bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1. Tỷ lệ viêm phổi kẽ ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 trong nghiên cứu của chúng tôi (46,2%) thấp hơn so với những nghiên cứu khác. Trong một nghiên cứu ở Châu Âu, gồm 90 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng Jo-1, 85,6%

bệnh nhân có viêm phổi kẽ, trích dẫn từ nguồn [140]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể do phụ thuộc vào tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu, thời gian mắc bệnh và các thăm dò cận lâm sàng để phát hiện tổn thương phổi.

Khi đánh giá sự tiến triển của viêm phổi kẽ bằng chỉ số MDAAT, chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase cũng có mức độ tiến triển của tổn thương phổi nặng hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể, trong đó, những bệnh nhân có kháng thể kháng PL-7 có tổn thương phổi tiến triển nặng nhất. Trong nhiều nghiên cứu, những biểu hiện lâm sàng hay gặp nhất ở bệnh nhân có kháng thể kháng PL-7 là viêm phổi kẽ, viêm cơ và viêm khớp [143].

Những bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase thường tiến triển bệnh nặng hơn rõ rệt so với bệnh nhân không có kháng thể. Trong nghiên cứu, các chỉ số đánh giá mức độ viêm gồm: CRP, tốc độ máu lắng ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase cũng tăng cao hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể. Triệu chứng thiếu máu và viêm màng ngoài tim cũng thường gặp hơn ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase, trong đó, những bệnh nhân có kháng thể kháng PL-7 có tỷ lệ viêm màng ngoài tim cao nhất. Trong một nghiên cứu theo dõi dọc trong 5 năm, gồm 18 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng PL-7, thấy 50% bệnh nhân có tràn dịch màng ngoài tim [143].

Những bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase thường có tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao do viêm phổi kẽ và viêm cơ tiến triển nặng, trong đó, kháng thể kháng Jo-1 thường có tiên lượng tốt hơn và tỷ lệ tử vong thấp hơn so với những kháng thể khác thuộc nhóm kháng synthetase [111]. Trong 23 bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng synthetase, có 2 bệnh nhân bị tử vong (1 bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 và 1 bệnh nhân có kháng thể kháng EJ), chiếm tỷ lệ 8,7%. Nguyên nhân gây tử vong của 2 bệnh nhân này là viêm phổi kẽ tiến triển nhanh, không đáp ứng với điều trị corticoid, dẫn đến suy hô hấp cấp tính, phải đặt nội khí quản và thở máy.

Như vậy, các bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng synthetase có bệnh tiến triển nặng hơn rất rõ rệt và bị tổn thương nhiều cơ quan trong cơ thể, đặc biệt là viêm phổi kẽ và viêm cơ mức độ nặng khi so sánh với những bệnh nhân không có kháng thể. Các bệnh nhân này thường có tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao do viêm phổi kẽ tiến triển, do đó bệnh nhân cần được điều trị tích cực và xét truyền cyclophosphamide tĩnh mạch kết hợp với corticoid khi bệnh nhân có viêm phổi kẽ hoặc viêm cơ tiến triển nặng.

4.3.3. Mối liên quan giữa kháng thể kháng SRP với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, 17 bệnh nhân có kháng thể kháng SRP (chiếm tỷ lệ 11,3%), cao hơn so với kết quả của những nghiên cứu khác (khoảng 4- 6% các bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng SRP), trích dẫn từ nguồn [110] và không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ. Tuy nhiên, trong những nghiên cứu của Kao AH và Hengstman GJ, kháng thể kháng SRP gặp chủ yếu trong bệnh viêm đa cơ [144], [145]. Kháng thể kháng SRP có tỷ lệ khác nhau do các nghiên cứu được tiến hành ở những chủng tộc người khác nhau.

Những bệnh nhân có kháng thể kháng SRP, thường có khởi phát bệnh tiến triển rất nhanh và tổn thương tim mạch. Bệnh nhân ít khi có: tổn thương da điển hình của viêm da cơ, viêm phổi kẽ, hội chứng Raynaud và viêm khớp. Phần lớn kết quả của những nghiên cứu cho thấy, bệnh nhân đáp ứng kém với các thuốc ức chế miễn dịch và tỷ lệ tử vong cao [106], [4].

Trong nhóm bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng SRP, chúng tôi thấy các tổn thương da điển hình của bệnh viêm da cơ ít gặp hơn và mức độ tiến triển của tổn thương da cũng nhẹ hơn so với nhóm viêm da cơ có kháng thể kháng synthetase.

Những bệnh nhân có kháng thể kháng SRP, thường có viêm cơ hoại tử nặng, tiến triển cấp tính. Trên lâm sàng, biểu hiện bằng tình trạng yếu cơ vùng gốc chi tiến triển nhanh và men CK trong huyết thanh tăng cao. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng SRP, bệnh nhân có viêm cơ mức độ nặng và trung bình chiếm một tỷ lệ cao (64,7%). Nồng độ CK trung bình của nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng SRP ($5205,8 \pm 9812,1$ UI/l) cũng tăng cao hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase ($3019 \pm 5716,2$ UI/l) và nhóm bệnh nhân không có kháng thể ($1565 \pm 2890,1$ UI/l).

Năm 2002, Miller đã miêu tả những biểu hiện lâm sàng của 7 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng SRP với yếu cơ rất nặng, tiến triển nhanh, khó nuốt và nồng độ men CK tăng rất cao. Khi sinh thiết cơ của những bệnh nhân này, thấy các sợi cơ bị thoái hóa nặng, có rất ít hoặc không có biểu hiện viêm. Mặc dù, các bệnh nhân không có ban đỏ ở da nhưng vẫn có một số hình ảnh giống như viêm da cơ: giảm số lượng các mao mạch, có một số mao mạch bị giãn và lắng đọng bổ thể ở thành của mao mạch, trích dẫn từ nguồn [63].

Triệu chứng khó nuốt do yếu cơ vùng hầu họng chiếm một tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng SRP (64,7%). Tuy nhiên, các triệu chứng viêm khớp, đau khớp và hội chứng Raynaud ít gặp hơn so với những bệnh nhân không có kháng thể. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu Hengstman GJ gồm 23 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng SRP, thấy các triệu chứng khó nuốt và viêm cơ mức độ nặng gặp nhiều hơn nhưng viêm khớp ít gặp hơn so với bệnh nhân không có kháng thể [144].

Ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng SRP, tỷ lệ viêm phổi kẽ thấp hơn nhiều và mức độ tiến triển của viêm phổi kẽ cũng nhẹ hơn khi so sánh với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase. Tỷ lệ viêm phổi kẽ ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng SRP trong nghiên cứu của chúng tôi (23,5%) cũng tương

tự với kết quả nghiên cứu của Kao AH gồm 263 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Mỹ, thấy 23% bệnh nhân có kháng thể kháng SRP có viêm phổi kẽ [145].

Nhìn chung, nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng SRP có tình trạng viêm cơ tiến triển nặng hơn nhiều so với những bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase và bệnh nhân không có kháng thể. Tuy nhiên, tổn thương các cơ quan khác trong cơ thể ít gặp hơn, đặc biệt là viêm phổi kẽ khi so sánh với những bệnh nhân không có kháng thể. Triệu chứng khó nuốt do yếu cơ vùng hầu họng cũng hay gặp ở những bệnh nhân có kháng thể này và sẽ làm tăng nguy cơ gây viêm phổi do sặc của bệnh nhân.

4.3.4. Mối liên quan giữa kháng thể kháng Mi-2 với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, 8 bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2 (chiếm tỷ lệ 5,3%), cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Ghirardello A ở 208 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Châu Âu, thấy kháng thể kháng Mi-2 chỉ có ở 9 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 4%) [146]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này là do các nghiên cứu tiến hành ở những chủng tộc người khác nhau và yếu tố gen có liên quan chặt chẽ với sự xuất hiện của các tự kháng thể trong huyết thanh của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ.

Kháng thể kháng Mi-2 có liên quan chặt chẽ với những tổn thương da điển hình ở bệnh nhân viêm da cơ, gồm: ban màu đỏ tím ở quanh hốc mắt, ban Gottron, dấu hiệu khăn choàng, dấu hiệu hình chữ V và lưới mạch màu xanh tím ở da. Bệnh nhân thường có tỷ lệ viêm phổi kẽ thấp, đáp ứng với điều trị corticoid và có tiên lượng tốt hơn khi so sánh với những kháng thể khác. Trong nhóm bệnh nhân viêm da cơ nghiên cứu có kháng thể kháng Mi-2, 100% bệnh nhân đều có ban đỏ ở da, ban Gottron và ban màu đỏ tím ở quanh hốc mắt. Mức độ tiến triển của tổn thương da cũng nặng hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân viêm da cơ không có kháng thể khi đánh giá bằng chỉ số MDAAT.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng Mi-2, các bệnh nhân có mức độ viêm cơ tiến triển nặng hơn rất nhiều khi so sánh với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase và nhóm bệnh nhân không có kháng thể, trong đó, 75% bệnh nhân bị viêm cơ mức độ nặng và trung bình. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu ở Châu Âu, các bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2 thường có yếu cơ mức độ nhẹ, xảy ra từ từ và ít khi tiến triển cấp tính [147]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể do nghiên cứu được tiến hành ở những chủng tộc người khác nhau và yếu tố gen có liên quan chặt chẽ với các triệu chứng lâm sàng của bệnh viêm cơ tự miễn.

Trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ gặp duy nhất một bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2 bị viêm phổi kẽ (chiếm tỷ lệ 12,5%), thấp hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase (52,2%) và nhóm bệnh nhân không có kháng thể (31,9%). Các triệu chứng khác như: khó nuốt, viêm khớp và viêm màng ngoài tim cũng ít gặp hơn so với nhóm bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase.

Nhìn chung, những bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng Mi-2 tuy có mức độ viêm cơ tiến triển nặng hơn nhiều nhưng có tỷ lệ viêm phổi kẽ thấp hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase. Các bệnh nhân viêm da cơ khi có kháng thể này thường có những tổn thương da điển hình và tiến triển nặng. Bệnh nhân có tiên lượng tốt, đáp ứng với điều trị corticoid và ít khi bị tái phát.

4.3.5. Mối liên quan giữa kháng thể kháng PM/Scl với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong nhóm kháng thể kháng PM/Scl, các kháng thể kháng PM/Scl 75 và kháng PM/Scl 100 hay gặp nhất, có ở khoảng 24% bệnh nhân có hội chứng hỗn hợp (gồm viêm cơ tự miễn kết hợp với xơ cứng bì), trong khi, chỉ 2% bệnh nhân xơ cứng bì và 6% bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể này [73].

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, 10/151 bệnh nhân có kháng thể kháng PM/Scl (chiếm tỷ lệ 6,6%) và gặp ở nhóm bệnh nhân viêm đa cơ (9,1%) nhiều hơn viêm đa cơ (3,2%). Trong một nghiên cứu của Raijmakers R, kháng thể kháng PM/Scl 75 không gặp ở bệnh nhân viêm đa cơ và có ở 2% bệnh nhân viêm đa cơ, còn kháng thể kháng PM/Scl 100 gặp ở khoảng 2% với mỗi nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm đa cơ [148].

Theo kết quả của nhiều nghiên cứu về viêm đa cơ và viêm đa cơ, kháng thể kháng PM/Scl có liên quan chặt chẽ với: hội chứng Raynaud, viêm khớp, viêm cơ tự miễn, viêm phổi kẽ và khó nuốt [149], [73]. Tuy nhiên, trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng PM/Scl, chúng tôi thấy các triệu chứng: viêm khớp- đau khớp, hội chứng Raynaud, khó nuốt, viêm phổi kẽ ít gặp và có tỷ lệ thấp hơn nhiều khi so sánh với nhóm bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase. Những bệnh nhân có kháng thể kháng PM/Scl thường đáp ứng với điều trị corticoid và có tiên lượng tốt.

Tất cả 10 bệnh nhân có kháng thể kháng PM/Scl đều có men CK trong huyết thanh tăng, trong đó, mức độ viêm cơ tiến triển nặng hơn nhiều và nồng độ CK trung bình ($8183,3 \pm 12054,1$ UI/l) cũng cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có hội chứng kháng synthetase ($3019 \pm 5716,2$ UI/l).

Trong nghiên cứu, mặc dù những bệnh nhân có kháng thể kháng PM/Scl có tình trạng viêm cơ tiến triển nặng nhưng tổn thương các phủ tạng trong cơ thể ít gặp. Bệnh nhân thường có tiên lượng nhẹ và đáp ứng với điều trị corticoid.

4.3.6. Mối liên quan giữa kháng thể kháng CADM-140 với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm đa cơ

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, 11 bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140 (chiếm tỷ lệ 7,3%), gồm: 5 bệnh nhân viêm đa cơ và 6 bệnh nhân viêm da cơ, trong đó, có 2 bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình và 4 bệnh nhân viêm da cơ điển hình. Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, kháng thể kháng CADM-140 cũng gặp ở những bệnh nhân viêm đa cơ, khác biệt với kết quả của một số nghiên cứu ở Châu Âu và Nhật Bản, kháng thể này chỉ gặp ở bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình, mà không gặp trong viêm đa cơ, trích dẫn từ nguồn [65]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể do các nghiên cứu được tiến hành ở những chủng tộc người khác nhau và yếu tố gen có liên quan với sự xuất hiện của các tự kháng thể trong huyết thanh của bệnh nhân.

Những bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng CADM-140, trên lâm sàng thường gặp các tổn thương da điển hình của bệnh gồm: loét da, ban Gottron và ban màu đỏ tím ở quanh hốc mắt [63]. Trong nhóm bệnh nhân viêm da cơ nghiên cứu có kháng thể kháng CADM-140, chúng tôi thấy 5/6 bệnh nhân có những tổn thương da điển hình của bệnh và mức độ tiến triển của tổn thương da cũng nặng hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân viêm da cơ không có kháng thể, trong đó, 50% bệnh nhân bị loét da do viêm da tiến triển nặng. Theo kết quả của một số nghiên cứu, kháng thể kháng CADM-140 có liên quan chặt chẽ với những tổn thương da tiến triển nặng của bệnh viêm da cơ do sự lắng đọng fibrin ở thành mạch máu và các tế bào viêm thâm nhiễm ở xung quanh mạch máu của da [150].

Những bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140 thường có viêm cơ nhẹ hoặc không có biểu hiện triệu chứng của viêm cơ trên lâm sàng. Tuy nhiên, bệnh nhân vẫn có men CK trong huyết thanh tăng và sinh thiết cơ có các hình ảnh tổn thương mô bệnh học điển hình của viêm cơ tự miễn [67]. Bệnh nhân tăng nguy cơ bị viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh, có tiên lượng xấu và khoảng 46% bệnh nhân bị tử vong do suy hô hấp trong vòng 6 tháng kể từ khi khởi phát bệnh [61]. Trong một nghiên cứu, gồm 14 bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng CADM-140 tại

Nhật Bản, 71% bệnh nhân bị viêm phổi kẽ thể tiến triển cấp tính và 36% bệnh nhân bị tử vong, trích dẫn từ nguồn [151].

Nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng CADM-140, có mức độ viêm cơ tiến triển nhẹ hơn và nồng độ CK trung bình của nhóm ($926,8 \pm 1791,6$ UI/l) cũng thấp hơn rõ rệt so với các bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase ($3019 \pm 5716,2$ UI/l) và bệnh nhân không có kháng thể ($1565 \pm 2890,1$ UI/l). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Nakashima R, những bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140 có: mức độ yếu cơ ít hơn và nồng độ men CK thấp hơn khi so sánh với các bệnh nhân không có kháng thể này [81].

Trong 11 bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140, chúng tôi chỉ gặp 2 bệnh nhân bị viêm phổi kẽ (chiếm tỷ lệ 18,2%) và thấp hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase (52,2%). Tuy nhiên, trong một nghiên cứu của Nakashima, gồm 84 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Nhật Bản, 54% bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140 có viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh, trong khi chỉ 4% bệnh nhân không có kháng thể này có viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh, trích dẫn từ nguồn [65]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể do phụ thuộc vào tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu, thời gian mắc bệnh và các thăm dò cận lâm sàng để phát hiện tổn thương phổi.

Tuy cùng có kháng thể kháng CADM-140 nhưng viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh gặp nhiều hơn ở những bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình so với viêm da cơ điển hình [150]. Trong một nghiên cứu theo dõi dọc, gồm những bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình có kháng thể kháng CADM-140, thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ kháng thể kháng CADM-140 trong huyết thanh và mức độ tiến triển của bệnh. Bệnh sẽ thuyên giảm khi nồng độ kháng thể giảm xuống và bệnh tiếp tục tiến triển khi nồng độ kháng thể trong máu tăng cao, mặc dù bệnh nhân được điều trị [152]. Vì vậy, ở những bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình có viêm phổi kẽ, việc phát hiện kháng thể kháng CADM-140

trong huyết thanh rất có giá trị trong tiên lượng mức độ tiến triển của viêm phổi kẽ cũng như sự tiến triển của bệnh, trích dẫn từ nguồn [153].

Trong nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng CADM-140, các triệu chứng viêm khớp- đau khớp và hội chứng Raynaud cũng thường gặp hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase và nhóm bệnh nhân không có kháng thể. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Fiorentino, thấy những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ có kháng thể kháng CADM-140 tăng nguy cơ bị loét miệng- đau miệng và đau khớp- viêm khớp, trích dẫn từ nguồn [63].

Như vậy, nhóm bệnh nhân viêm da cơ nghiên cứu có kháng thể kháng CADM-140 thường có các tổn thương da điển hình và tiến triển nặng, đặc biệt là tình trạng loét da do thâm nhiễm các tế bào viêm ở xung quanh mạch máu của da. Tuy nhiên, những bệnh nhân nghiên cứu khi có kháng thể này hay gặp viêm cơ mức độ nhẹ và viêm phổi kẽ có tỷ lệ thấp. Các bệnh nhân thường có đáp ứng với điều trị corticoid và có tiên lượng tốt.

4.3.7. Mối liên quan giữa kháng thể kháng p155/140 với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong nghiên cứu, 5/151 bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140 (chiếm tỷ lệ 3,3%). Theo kết quả của một số nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ kháng thể kháng p155/140 ở người Châu Á thấp hơn so với người Châu Âu và nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể do khác biệt về chủng tộc nghiên cứu, cũng giống như kháng thể kháng CADM-140 gặp nhiều hơn ở người Châu Á so với người Châu Âu [70].

Theo nhiều nghiên cứu, kháng thể kháng p155/140 là một yếu tố nguy cơ quan trọng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ kết hợp với ung thư, đặc biệt trong viêm da cơ [154], [155], [156]. Trong nghiên cứu của Trallero Araguas, gồm 312 bệnh

nhân viêm da cơ, thấy nguy cơ bị ung thư kết hợp ở những bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140 tăng 27,28 lần so với bệnh nhân không có kháng thể này, trích dẫn từ nguồn [133]. Do đó, ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, đặc biệt trong viêm da cơ, việc xét nghiệm tìm các kháng thể trong huyết thanh của bệnh rất cần thiết trên lâm sàng. Tuy nhiên, trong nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140, chúng tôi không gặp bệnh nhân nào có ung thư kết hợp, nguyên nhân có thể do số lượng bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140 trong nghiên cứu của chúng tôi (5 bệnh nhân) ít hơn so với những nghiên cứu khác.

Ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng p155/140, viêm phổi kẽ chiếm một tỷ lệ cao (60%). Tuy nhiên, trong những nghiên cứu ở Nhật Bản, tỷ lệ viêm phổi kẽ ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140 thấp hơn rất nhiều so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể này [155], [157]. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt có thể do nghiên cứu được tiến hành ở những chủng tộc khác nhau và yếu tố gen có một vai trò quan trọng trong các biểu hiện lâm sàng- cận lâm sàng của bệnh.

Những bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng p155/140 thường có tổn thương da điển hình của bệnh. Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy cả 3 bệnh nhân viêm da cơ có kháng thể kháng p155/140, đều có những tổn thương da như: ban Gottron và ban màu đỏ tím ở quanh hốc mắt.

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng p155/140, hay gặp tổn thương viêm phổi kẽ. Do đó, ở những bệnh nhân có kháng thể này cần được làm các xét nghiệm như: chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao và thăm dò các dung tích phổi, để phát hiện sớm tổn thương viêm phổi kẽ cho bệnh nhân. Các bệnh nhân có kháng thể kháng p155/140 cũng cần được làm những xét nghiệm sàng lọc để phát hiện sớm ung thư vì kháng thể này là một yếu tố nguy cơ cao của viêm đa cơ và viêm da cơ kết hợp với ung thư, đặc biệt trong viêm da cơ. Trong

bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, ung thư và viêm phổi kẽ là những nguyên nhân hàng đầu làm bệnh nhân tử vong.

4.3.8. Mối liên quan giữa kháng thể kháng p140 với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, 2/151 bệnh nhân có kháng thể kháng p140 (chiếm tỷ lệ 1,3%), gồm một bệnh nhân viêm đa cơ và một bệnh nhân viêm da cơ. Tỷ lệ kháng thể kháng p140 trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Ichimura, gồm 507 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Nhật Bản, tỷ lệ kháng thể kháng p140 ở mỗi nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ là 1,6%, trích dẫn từ nguồn [157]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác của Kang EH gồm 49 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ tại Hàn Quốc, thấy kháng thể hay gặp nhất là kháng thể kháng p140 (chiếm tỷ lệ 18,4%) [158]. Vì vậy, yếu tố gen giữ một vai trò rất quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh do tỷ lệ của kháng thể kháng p140 trong viêm đa cơ và viêm da cơ rất khác nhau giữa các chủng tộc nghiên cứu.

Kháng thể kháng p140 thường kết hợp với viêm phổi kẽ thể tiến triển nhanh, yếu cơ mức độ nặng, viêm nhiều khớp, viêm mạch ở ruột, loét da và có các ban ở gan bàn tay gây đau. Bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị corticoid và các thuốc ức chế miễn dịch nên có tỷ lệ tử vong cao [130].

Trong nghiên cứu, cả 2 bệnh nhân có kháng thể kháng p140, đều có viêm cơ tiến triển mức độ nặng và biểu hiện các triệu chứng về toàn thân rõ rệt như: sốt cao, sút cân, mệt mỏi nhiều, hội chứng Raynaud. Viêm phổi kẽ gặp ở 2 bệnh nhân với triệu chứng ho khan và khó thở nhiều. Ngoài ra, bệnh nhân viêm da cơ có những tổn thương da điển hình của bệnh với mức độ tiến triển nặng (VAS da = 10/10).

Trong một nghiên cứu, gồm 25 bệnh nhân viêm da cơ có viêm phổi kẽ, thấy những bệnh nhân có kháng thể kháng p140 thường có viêm phổi kẽ thể điển hình hoặc tổn thương các phế nang lan tỏa và tỷ lệ tử vong cao (50%), trích dẫn từ nguồn [130].

4.3.9. Mối liên quan giữa kháng thể kháng SAE với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ gặp duy nhất một bệnh nhân có kháng thể kháng SAE. Đó là một bệnh nhân nữ, 34 tuổi, được chẩn đoán viêm đa cơ. Trên lâm sàng, bệnh nhân có viêm cơ mức độ nhẹ và CK không tăng. Theo nhiều nghiên cứu, kháng thể kháng SAE có thể gặp ở những bệnh nhân viêm da cơ thể không điển hình, sau đó bệnh tiến triển, bệnh nhân xuất hiện thêm các triệu chứng của viêm cơ và toàn thân. Viêm phổi kẽ chiếm một tỷ lệ thấp ở những bệnh nhân có kháng thể kháng SAE [67].

4.3.10. Mối liên quan giữa kháng thể kháng Ku với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, 10 bệnh nhân có kháng thể kháng Ku (chiếm tỷ lệ 6,6%) và gặp nhiều hơn ở bệnh nhân viêm đa cơ. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Cavazzana, thấy kháng thể kháng Ku gặp nhiều nhất trong: viêm đa cơ và lupus ban đỏ hệ thống, trích dẫn từ nguồn [159].

Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy các triệu chứng đau khớp- viêm khớp hay gặp ở bệnh nhân có kháng thể kháng Ku (chiếm tỷ lệ 50%) nhưng viêm phổi kẽ và hội chứng Raynaud ít gặp. Các bệnh nhân bị viêm cơ mức độ nhẹ và trung bình, không gặp bệnh nhân nào có viêm cơ tiến triển nặng. Những bệnh nhân có kháng thể kháng Ku, thường có tiên lượng tốt và đáp ứng với điều trị corticoid. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu, các bệnh nhân có kháng thể kháng Ku thường có viêm phổi kẽ, viêm cơ tự miễn, viêm khớp, hội chứng Raynaud và khô miệng [159].

4.4. Đặc điểm về một số allele thuộc locus HLA-DRB1 của bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ

Các allele thuộc HLA lớp II có liên quan chặt chẽ với những biểu hiện lâm sàng và kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ. Sự khác biệt về những allele thuộc HLA lớp II kết hợp với bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có thể là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về các tự kháng thể của 2 bệnh này. Các allele đặc hiệu có một vai trò quan trọng trong việc xác định những thể lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ và là những yếu tố nguy cơ cho sự xuất hiện của nhiều kháng thể đặc hiệu trong huyết thanh của bệnh nhân.

Khi phân tích tần suất bắt gặp các allele thuộc locus HLA-DRB1 của 151 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ và nhóm chứng gồm 113 người khỏe mạnh, chúng tôi thấy tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*12 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng. Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*16 của nhóm bệnh nhân nghiên cứu và nhóm bệnh nhân có kháng thể đặc hiệu với bệnh thấp hơn so với nhóm chứng. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác biệt khi so sánh với kết quả của những nghiên cứu khác ở người Châu Âu, Mỹ gốc Phi và Châu Á. Nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt này có thể do: các nghiên cứu được tiến hành ở những vùng địa lý khác nhau, sự tiếp xúc với các yếu tố môi trường khác nhau, tính đa dạng về gen giữa những quần thể nghiên cứu khác nhau, số lượng các allele HLA được phân tích khác nhau, phương pháp nghiên cứu khác nhau, những sai số hệ thống, thành phần giới và tuổi của các nghiên cứu khác nhau.

Trong những nghiên cứu ở người Mỹ gốc Châu Âu, allele HLA-DRB1*0301 cũng là một yếu tố nguy cơ của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ giống người Mỹ gốc Phi [84], [85]. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu về viêm đa cơ và viêm da cơ tại Nhật Bản, HLA-DRB1*08 là một yếu tố nguy cơ của bệnh [86], [87].

Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy nhóm bệnh nhân viêm da cơ có tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*04 cao hơn so với nhóm chứng. Tuy nhiên, trong nghiên cứu ở người

Mỹ gốc Phi, thấy HLA-DRB1*04 là yếu tố bảo vệ của kháng thể kháng synthetase ở bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ [83].

Cho đến nay, nguyên nhân chính xác của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ chưa rõ ràng, nhưng kết quả của nhiều nghiên cứu cho thấy, sự tương tác giữa các yếu tố gen và môi trường sẽ dẫn đến sự tiến triển của bệnh. Trong một nghiên cứu của Chinoy H, gồm 557 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ ở Châu Âu, tỷ lệ hút thuốc lá ở những bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 cao hơn so với các bệnh nhân không có kháng thể này. Có liên quan chặt chẽ giữa HLA-DRB1*03 và kháng thể kháng Jo-1. Ở nhóm bệnh nhân có hút thuốc lá, tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*03 cao hơn so với nhóm bệnh nhân không hút thuốc lá. Do đó, hút thuốc lá đã làm tăng nguy cơ xuất hiện kháng thể kháng Jo-1 ở những bệnh nhân viêm cơ tự miễn có mang allele HLA-DRB1*03 và allele này đã tương tác với hút thuốc lá dẫn đến sự xuất hiện của kháng thể kháng Jo-1 [160]. Như vậy, quá trình tương tác giữa các yếu tố gen và môi trường (hút thuốc lá) sẽ dẫn đến sự tiến triển của bệnh.

Trong 151 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*14 ở các nhóm bệnh nhân có kháng thể đặc hiệu với bệnh, đặc biệt với nhóm có kháng thể kháng SRP, cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể trong huyết thanh.

Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân nghiên cứu có kháng thể kháng synthetase và kháng CADM-140 có tỷ lệ allele HLA-DRB1*09 thấp hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể. Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*15 của nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase, kháng Jo-1 và kháng Mi-2 cũng thấp hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể.

Các allele của HLA là marker dẫn đến sự khác biệt về những biểu hiện lâm sàng và kháng thể của các thể bệnh thuộc nhóm bệnh viêm cơ tự miễn. Những allele của HLA đã góp phần khẳng định có nhiều cơ chế sinh bệnh học khác nhau của bệnh viêm cơ tự miễn, dẫn đến tính không đồng nhất của bệnh. Không chỉ giữa những

chủng tộc người khác nhau mà trong cùng một chủng tộc cũng có các biểu hiện lâm sàng và kháng thể đặc hiệu của bệnh khác nhau [83], [161].

Trong một nghiên cứu của Gao X tại Trung Quốc, gồm 91 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ và nhóm chứng gồm 113 người khỏe mạnh. Kết quả phân tích gen cho thấy, HLA-DRB1*04 và HLA-DRB1*12 là yếu tố nguy cơ của viêm đa cơ và viêm da cơ có viêm phổi kẽ. HLA-DRB1*07 là yếu tố nguy cơ của bệnh viêm da cơ và HLA-DRB1*03 là yếu tố bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh viêm da cơ [162].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*12 ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng Jo-1 và kháng CADM-140 cao hơn so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể nhưng tỷ lệ của allele này ở các nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2 và kháng p155/140 lại thấp hơn so với nhóm không có kháng thể.

Có nhiều gen liên quan đến sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, trong đó, mỗi gen sẽ có những ảnh hưởng khác nhau đến quá trình tiến triển của bệnh. Ngoài ra, các quần thể khác nhau có thể cùng chia sẻ những gen nguy cơ của bệnh giống nhau.

Trong một nghiên cứu của Rider LG, gồm 151 bệnh nhân người Mỹ gốc Châu Âu và 50 bệnh nhân người Hàn Quốc bị viêm đa cơ và viêm da cơ, cả 2 nhóm bệnh nhân đều có những biểu hiện lâm sàng và tỷ lệ các kháng thể như nhau. Ở nhóm bệnh nhân người Hàn Quốc, không tìm thấy allele nào thuộc locus HLA-DRB1 là yếu tố nguy cơ của bệnh. Còn ở nhóm bệnh nhân người Mỹ gốc Châu Âu, HLA-DRB1*0301 là yếu tố nguy cơ của bệnh. Như vậy, 2 nhóm bệnh nhân người Mỹ gốc Châu Âu và người Hàn Quốc đều có những biểu hiện lâm sàng và tỷ lệ các kháng thể giống nhau nhưng các yếu tố gen nguy cơ của 2 nhóm bệnh nhân lại khác nhau. Nguyên nhân dẫn đến hiện tượng này có thể do: các tác nhân môi trường gây khởi phát bệnh khác nhau, tác động lên những chủ thể mang gen khác

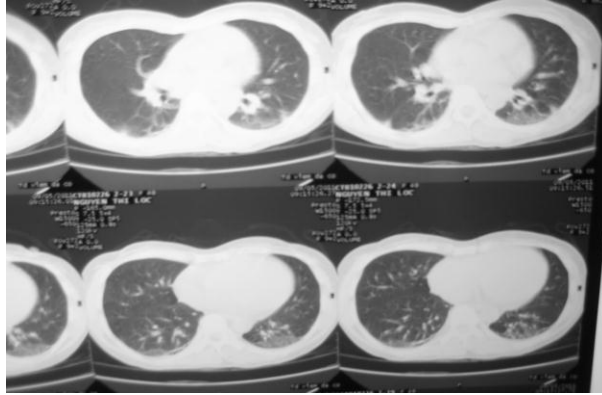
nhau và cuối cùng dẫn đến những rối loạn miễn dịch, biểu hiện lâm sàng của bệnh giống nhau [28].

Trong nghiên cứu ở người Trung Quốc, HLA-DRB1*07 là yếu tố nguy cơ của bệnh viêm da cơ nhưng lại là yếu tố bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở người Châu Âu và người Mỹ gốc Phi. Như vậy, HLA-DRB1*07 đã có những ảnh hưởng trái ngược nhau lên bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở các quần thể khác nhau. Nguyên nhân có thể do: các nghiên cứu có số lượng bệnh nhân ít, không đại diện được cho cả một quần thể, cơ chế sinh bệnh học của bệnh khác nhau, những yếu tố nguy cơ của môi trường khác nhau và có nhiều gen nguy cơ dẫn đến sự tiến triển của bệnh vẫn chưa được xác định [162].

Theo kết quả của một số nghiên cứu, 2 bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có cơ chế sinh bệnh học khác nhau, trong đó, viêm da cơ được gây ra bởi đáp ứng miễn dịch dịch thể, còn viêm đa cơ được gây ra bởi đáp ứng miễn dịch tế bào. Do đó, 2 bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ có các gen nguy cơ và gen bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh khác nhau.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã góp phần cho thấy, các bác sỹ lâm sàng có thể phân nhóm bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ thành các thể lâm sàng dựa vào đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, những kháng thể đặc hiệu của bệnh, các yếu tố gen nguy cơ- gen bảo vệ chống lại sự tiến triển của bệnh và yếu tố chủng tộc. Đó sẽ là cơ sở giúp cho các bác sỹ lâm sàng tiên lượng bệnh nhân cũng như lựa chọn được một phác đồ điều trị thích hợp cho từng bệnh nhân.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



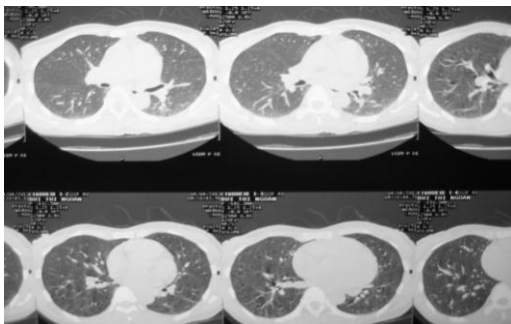
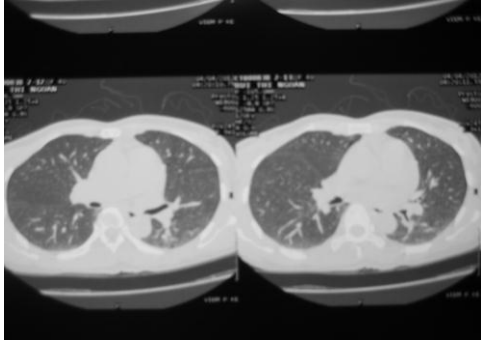
Hình 4.1: Hình ảnh đông đặc dạng kính mờ trên phim chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao.

BN Nguyễn Thị L, Nữ- 48 tuổi, chẩn đoán viêm đa cơ. Trên lâm sàng, bệnh nhân có viêm cơ mức độ nhẹ với VAS cơ = 4/10, viêm khớp, không có hội chứng Raynaud. Bệnh nhân có ho khan, không khó thở, đo chức năng hô hấp có rối loạn thông khí hạn chế, có tăng áp động mạch phổi. Cận lâm sàng: men CK tăng (494 UI/L), thiếu máu, các chỉ số đánh giá mức độ viêm tăng và có kháng thể kháng Jo-1 trong huyết thanh

Hình 4.2: Hình ảnh tổ ong trên phim chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao.

BN Bùi Thị Ng, Nữ- 40 tuổi, chẩn đoán viêm da cơ, có thời gian mắc bệnh 12 tháng. Trên lâm sàng, BN có sốt, sút cân, mệt mỏi nhiều, có ban đỏ ở da, viêm cơ mức độ trung bình, đau khớp- viêm khớp. BN có biểu hiện các triệu chứng về hô hấp gồm ho khan, khó thở. Xét nghiệm: men CK trong huyết thanh tăng

(1238 UI/l), protein C phản ứng không tăng, có kháng thể kháng CADM-140 trong huyết thanh

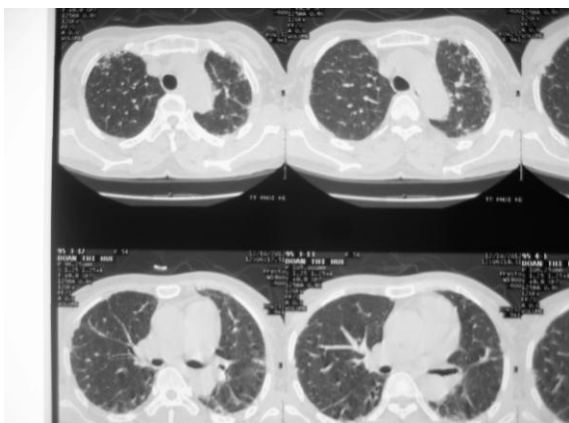
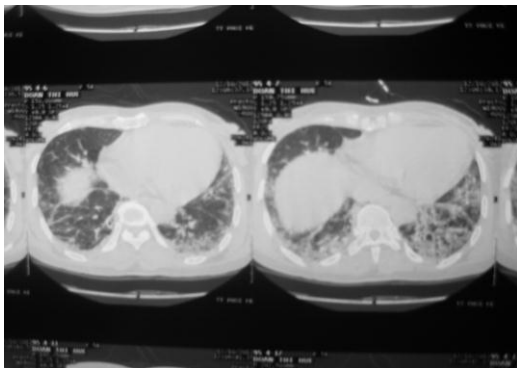


Bệnh nhân Đoàn Thị H, Nữ- 54 tuổi, chẩn đoán viêm đa cơ. Trên lâm sàng, toàn thân BN có sốt, sút cân, mệt mỏi nhiều, viêm cơ tiến triển nặng, VAS cơ = 8/10, đau khớp- viêm khớp, hội chứng Raynaud. BN có biểu hiện các triệu chứng về hô hấp như ho khan- khó thở, đo chức năng hô hấp có rối loạn thông khí hạn chế. Xét nghiệm: có men CK trong huyết thanh tăng cao (2854 U/l), CRP tăng và bệnh nhân không có kháng thể của bệnh viêm cơ tự miễn trong huyết thanh

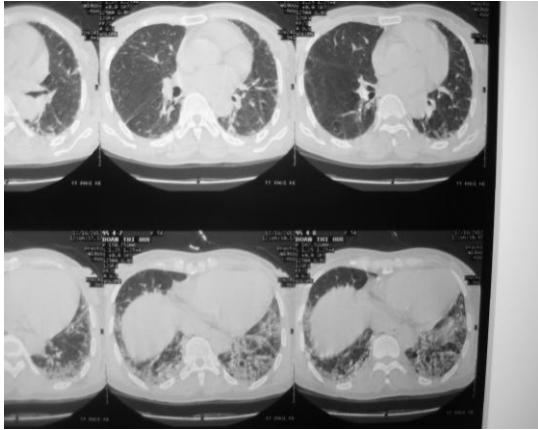
Hình 4.6: Hình ảnh viêm phổi điển hình trên phim chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao.

Hình 4.5: Hình ảnh giãn phế quản trên phim chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao.

Hình 4.3: Hình ảnh xơ phổi trên phim chụp Xquang phổi thường quy quy



Hình 4.4: Hình ảnh đông đặc dạng kính mờ và hình ảnh tổ ong trên phim chụp C.T.Scanner phổi lớp mỏng có độ phân dải cao.



KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số thay đổi miễn dịch của 151 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ

- Tỷ lệ mắc bệnh của nữ/nam = 3,3/1, bệnh nhân trong lứa tuổi từ 41- 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (43,71%).
- Yếu các nhóm cơ ở chi dưới hay gặp hơn so với yếu các nhóm cơ ở chi trên và những cơ ở gốc chi yếu nhiều hơn so với các cơ ở ngọn chi.
- 61,6% bệnh nhân nghiên cứu có tăng men CK trong huyết thanh và tổn thương cơ được phát hiện khi làm điện cơ gặp ở 82,8% bệnh nhân.
- Nhóm bệnh nhân viêm da cơ có mức độ tổn thương khớp nhiều hơn và tiến triển nặng hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ (có ý nghĩa với $p < 0,05$ đến $p < 0,001$).
- 45% bệnh nhân nghiên cứu có thiếu máu và 10,6% bệnh nhân có bạch cầu lympho trong máu giảm, trong đó, gặp ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ.
- Nhóm bệnh nhân viêm da cơ có mức độ bệnh tiến triển nặng hơn nhiều và mức độ tổn thương mạn tính cũng rõ rệt hơn so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ.

2. Mối liên quan giữa một số tự kháng thể của bệnh viêm đa cơ và bệnh viêm da cơ với đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh

- 43,7% bệnh nhân có các kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ, trong đó, gặp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân viêm da cơ so với nhóm bệnh nhân viêm đa cơ (54% so với 36,4%).
- Nhóm kháng thể kháng synthetase chiếm tỷ lệ cao nhất (15,2%), sau đó, đến kháng thể kháng SRP (11,3%) và kháng thể kháng CADM-140 (7,3%).

- Ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase, tỷ lệ sốt, viêm khớp và viêm phổi kẽ cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân không có kháng thể.
- Ở những bệnh nhân có kháng thể kháng Mi-2 và kháng thể kháng SRP, các triệu chứng đau khớp- viêm khớp và viêm phổi kẽ ít gặp hơn nhưng mức độ tiến triển của viêm cơ nặng hơn nhiều so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase và nhóm bệnh nhân không có kháng thể.
- Mức độ tiến triển của tổn thương da và khớp nặng hơn ở nhóm BN có kháng thể kháng CADM-140 so với nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng synthetase.
- Biểu hiện lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ sẽ khác nhau tùy theo sự khác nhau ở các nhóm kháng thể.

3. Đặc điểm về một số allele thuộc locus HLA-DRB1 của nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ

- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*12 của nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ cao hơn so với nhóm chứng.
- Tỷ lệ mang allele HLA-DRB1*16 của nhóm bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ cũng như nhóm bệnh nhân có kháng thể đặc hiệu với bệnh thấp hơn so với nhóm chứng.
- Có sự nhạy cảm về gen của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ ở người Việt Nam.

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu đạt được, chúng tôi xin có kiến nghị sau: xét nghiệm để tìm các kháng thể đặc hiệu của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ cũng như phân tích các allele thuộc locus HLA-DRB1 ở những bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ là quan trọng và cần thiết bởi vì yếu tố gen đã ảnh hưởng đến sự xuất hiện của các tự

kháng thể trong huyết thanh của bệnh nhân. Những kháng thể đặc hiệu của bệnh sẽ giúp các bác sỹ xác định những biểu hiện lâm sàng đặc trưng với từng kháng thể, tiên lượng bệnh nhân, chọn được một phác đồ điều trị thích hợp, cũng như để hiểu rõ hơn cơ chế bệnh sinh của bệnh. Việc phân tích các allele thuộc locus HLA-DRB1 ở bệnh nhân Việt Nam cũng sẽ giúp hoàn thiện bản đồ gen thể giới và là cơ sở cho sự tìm ra các thuốc điều trị đặc hiệu hơn với bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Ngọc Ân, *Bệnh viêm đa cơ, viêm da cơ*. Bệnh thấp khớp. 2002: NXB Y học.
2. Nguyễn Ngọc Lan, *Viêm đa cơ và viêm da cơ*. Bệnh học cơ xương khớp nội khoa. 2010: Nhà xuất bản giáo dục Việt Nam.
3. Đặng Quốc Hương, *Nghiên cứu các tổn thương phổi ở bệnh nhân viêm da cơ*. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y khoa 2009.
4. Lundberg IE, *Developments in the scientific and clinical understanding of inflammatory myopathies*. Arthritis Res Ther, 2008. 10(5): p. 220.
5. Raychaudhuri SP, *Polymyositis and dermatomyositis: disease spectrum and classification*. Indian J Dermatol, 2012. 57: p. 366-70.
6. Bohan A, Peter JB, *Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts)*. N Engl J Med, 1975. 292(7): p. 344-7.
7. Bohan A, Peter JB, *Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts)*. N Engl J Med, 1975. 292(8): p. 403-7.
8. Christine C, *Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management*. Therapeutic advances in musculoskeletal disease, 2012. 4(2): p. 111- 120.
9. Rayavarapu S, Coley W, *Idiopathic inflammatory myopathies: pathogenic mechanisms of muscle weakness*. Skelet Muscle, 2013. 3(1): p. 13.

10. Yasuhiro S, Wataru I, *Phenotypes of peripheral blood lymphocytes and cytokine expression in polymyositis and dermatomyositis before treatment and after clinical remission*. Arthritis and musculoskeletal disorder, 2012. Vol 5: p. 77-87.
11. Lundberg I, *Signs of inflammatory in both symptomatic and asymptomatic muscles from patients with polymyositis and dermatomyositis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2006. Vol 65: p. 1565-1571.
12. Lundberg I, Cecilia G, *Developments in the scientific and clinical understanding of inflammatory myopathies*. Arthritis Research and Therapy, 2008. Vol 10: p. 220.
13. Krystufkova O, *Increased serum levels of B cell activating factor (BAFF) in subsets of patients with idiopathic inflammatory myopathies*. Ann Rheum Dis, 2009. Vol 68: p. 836-843.
14. Pedersen BK, *Muscles and their myokines*. Journal of Experimental Biology, 2011. Vol 214 (2): p. 337-346.
15. Kristian Borg, Helene Alexanderson, *Down-regulation of the aberrant expression of the inflammation mediator high mobility group box chromosomal protein 1 in muscle tissue of patients with polymyositis and dermatomyositis treated with corticosteroids*. Arthritis and Rheumatism, 2004. Vol 50 (5): p. 1586-1594.
16. Dorph C, *Signs of inflammation in both symptomatic and asymptomatic muscles from patients with polymyositis and dermatomyositis*. Ann Rheum Dis, 2006. Vol 65(12): p. 1565-1571.
17. Rider LG, *Idiopathic inflammatory muscle disease: clinical aspects*. Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol, 2000. 14(1): p. 37-54.
18. Peter S, Philip A, *Idiopathic inflammatory myopathies, signified by distinctive peripheral cytokines, chemokines and the TNF family member B-*

- cell activating factor and a proliferation inducing ligand*. Rheumatology (Oxford), 2010. Vol 49: p. 1867-1877.
19. Lundberg I , Ulfgren AK, *Cytokine production in muscle tissue of patients with idiopathic inflammatory myopathies*. Arthritis and Rheumatism, 1997. Vol 40 (5): p. 865-874.
 20. Tournadre A, Miossec P, *Interleukin-17 in inflammatory myopathies*. Current Rheumatology Reports, 2012. Vol 14 (3): p. 252-256.
 21. Gono T, Kadiyala A, *Interleukin-18 is a key mediator in dermatomyositis: potential contribution to development of interstitial lung disease*. Rheumatology (Oxford), 2010. 9(10): p. 1878-81.
 22. Bilgic H, Ytterberg SR, *Interleukin-6 and type I interferon-regulated genes and chemokines mark disease activity in dermatomyositis*. Arthritis Rheum, 2009. 60(11): p. 3436-46.
 23. Min Yang, *Serum interleukin-6 expression level and its clinical significance in patients with dermatomyositis*. Clinical and Developmental immunology, 2013. Vol 2013.
 24. Coley W, Rayavarapu S, *Role of non-immune mechanisms of muscle damage in idiopathic inflammatory myopathies*. Arthritis Research and Therapy, 2012. Vol 14 (2): p. 209.
 25. Alger HM, *Measurement of activation of the endoplasmic reticulum stress response in autoimmune myositis*. Method Enzymol, 2011. Vol 489: p. 207-225.
 26. Terrance PO, Lisa GR, *Immunoglobulin gene polymorphisms are susceptibility factors for clinical and autoantibody subgroups of the idiopathic inflammatory myopathies*. Arthritis Rheumatism, 2008. Vol 58(10): p. 3239-3246.

27. Hector C, Janine AL, *Recent advances in the immunogenetics of idiopathic inflammatory myopathy*. Arthritis Research and Therapy, 2011. Vol 13: p. 216.
28. Rider LG, Shamim E, *Genetic risk and protective factors for idiopathic inflammatory myopathy in Koreans and American whites: a tale of two loci*. Arthritis Rheum, 1999. 42(6): p. 1285-90.
29. Chinoy H, *Tumour necrosis factor-a single nucleotide polymorphisms are not independent of HLA class I in UK Caucasians with adult onset idiopathic inflammatory myopathies*. Rheumatology (Oxford) journal, 2007. Vol 46: p. 1411-1416.
30. Vree Egberts WT, Seelig HP, *Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragment of the Mi-2 beta antigen*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2006. Vol 65: p. 242-245.
31. Targoff IN, *Myositis specific autoantibodies*. Current Rheumatology Reports, 2006. Vol 8: p. 196-203.
32. Kamei H, *Intracellular localization of histidyl-tRNA synthetase/Jo-1 antigen in T24 cells and some other cells*. Journal of autoimmunity, 2004. Vol 22: p. 201-210.
33. Mimori T, Imura Y, *Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance*. Current Opinion in Rheumatology, 2007. Vol 19: p. 523-529.
34. Brouwer R, Jongen PH, *Frequent occurrence of anti-tRNA autoantibodies that recognize a conformational epitope in sera of patients with myositis*. Arthritis and Rheumatism, 1998. Vol 41: p. 1428-1437.
35. Hengstman GJD, Ter Laak HJ, Egberts WTM , Lundberg IE, *Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotizing myopathy*. Ann Rheum Dis, 2006. Vol 65: p. 1635-1638.

36. Florance CE, *Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations.* Mayo Clin Proc, 2013. 88(1): p. 83-105.
37. Helga S, Jan TG, Ivar S, *Cumulative organ damage and prognostic factors in juvenile dermatomyositis: a cross-sectional study median 16.8 years after symptom onset.* Rheumatology (Oxford) journal, 2009. Vol 48: p. 1541-1547.
38. Zoe EB, *Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis.* Arthritis research and therapy, 2011. Vol 13: p. 209.
39. Rider LG, Koziol D, *Validation of manual muscle testing and a subset of eight muscles for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies.* Arthritis care and Research, 2010. Vol 62(4): p. 465-472.
40. Targoff IN, *Laboratory testing in the diagnosis and management of idiopathic inflammatory myopathies.* Rheumatic Disease Clinics of North America, 2002. Vol 28(4): p. 859-890.
41. Lundberg I, Chung YL, *Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies.* Rheumatology (Oxford) journal, 2000. Vol 39: p. 7-17.
42. Santmyire-Rosenberger B, *Skin involvement in dermatomyositis.* Current Opinion in Rheumatology, 2003. Vol 15(6): p. 714-722.
43. Oddis CV, *Idiopathic inflammatory myopathies.* 2000: Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
44. Gonzalez- Lopez L, *Cardiac manifestations in dermato-polymyositis.* Clinical and Experimental Rheumatology, 1996. Vol 14(4): p. 373-379.
45. Yale SH, Adlakha A, *Dermatomyositis with pericardial tamponade and polymyositis with pericardial effusion.* American Heart Journal, 1993. Vol 126(4): p. 997-999.

46. Lee SW, *Malignancies in Korean patients with inflammatory myopathy*. Yonsei Med J, 2006. 47(4): p. 519-23.
47. Buchbinder R, Forbes A, *Incidence of malignant disease in biopsy-proven inflammatory myopathy. A population-based cohort study*. Ann Intern Med, 2001. 134(12): p. 1087-95.
48. Sigurgeirsson B, Lindelof B, *Risk of cancer in patients with dermatomyositis or polymyositis. A population-based study*. N Engl J Med, 1992. 326(6): p. 363-7.
49. Patompong U, *Clinical features of inflammatory myopathies and their association with malignancy: a systematic review in asian population*. ISRN Rheumatology, 2013. Vol 2013.
50. Zahr ZA, Baer AN, *Malignancy in myositis*. Current rheumatology reports, 2011. Vol 13 (3): p. 208-215.
51. So MW, Koo BS, *Idiopathic inflammatory myopathy associated with malignancy: a retrospective cohort of 151 Korean patients with dermatomyositis and polymyositis*. J Rheumatol, 2011. 38(11): p. 2432-5.
52. Hill CL, *Frequency of specific cancer types in dermatomyositis and polymyositis: a population-based study*. Lancet, 2001. 357(9250): p. 96-100.
53. Ungprasert P, *Malignancy and idiopathic inflammatory myopathies*. N Am J Med Sci, 2013. 5(10): p. 569-72.
54. Mastaglia FL, Phillips BA, *Idiopathic inflammatory myopathies: epidemiology, classification, and diagnostic criteria*. Rheum Dis Clin North Am, 2002. 28(4): p. 723-41.
55. Brouwer R, Hengstman GJ, *Autoantibody profiles in the sera of European patients with myositis*. Ann Rheum Dis, 2001. 60(2): p. 116-23.
56. Stina S, Shi-Jin Z, *Up-regulation of MHC class I in transgenic mice results in reduced force generating capacity in slow-twitch muscle*. Muscle Nerve, 2009. Vol 39 (5): p. 674-682.

57. Yasuhito H, Manabu F, *Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome*. Plos one, 2013. Vol 8(4): p. 60442.
58. Soumya C, *Antisynthetase syndrome: not just an inflammatory myopathy*. cleveland clinic journal of medicine, 2013. Vol 80: p. 655-666.
59. Pernilla E, Sevim BH, *Anti- Jo-1 positive sera from polymyositis patients with interstitial lung disease induce ICAM-1 expression in human lung endothelial cells*. Arthritis and Rheumatism, 2009. Vol 60(8): p. 2524- 2530.
60. Eloranta ML, Barbasso HS, *A possible mechanism for endogenous activation of the type I interferon system in myositis patients with anti-Jo-1 or anti-Ro 52/anti-Ro 60 autoantibodies*. Arthritis Rheum, 2007. 56(9): p. 3112-24.
61. Betteridge ZE, Gunawardena H, *Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis*. Arthritis Res Ther, 2011. 13(2): p. 209.
62. Bronner IM, Visser MD, *Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis*. Ann Rheum Dis, 2006. Vol 65: p. 1456-1461.
63. Livia CR, Andrew LM, *Myositis autoantibodies*. Curr Opin Rheumatol, 2012. Vol 24(6): p. 10.1097.
64. Mammen AL, Livia ACR, *Expression of the dermatomyositis autoantigen Mi-2 in regenerating muscle*. Arthritis Rheum, 2009. Vol 60(12): p. 3784-3793.
65. Sonye KD, Livia CR, *The lung as a possible target for the immune reaction in myositis*. Arthritis Research and Therapy, 2011. Vol 13: p. 230.
66. Shinji S, *Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis*. Arthritis and Rheumatism, 2005. Vol 52: p. 1571-1576.

67. Gunawardena H, *Myositis-specific autoantibodies: their clinical and pathogenic significance in disease expression*. Rheumatology (Oxford) journal, 2009. Vol 48: p. 607-612.
68. Mimori T, Imura Y, *Autoantibodies in idiopathic inflammatory myopathy: an update on clinical and pathophysiological significance*. Curr Opin Rheumatol, 2007. 19(6): p. 523-9.
69. Fujikawa K, Kawakami A, *Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study*. Scand J Rheumatol, 2009. 38(4): p. 263-7.
70. Fujimoto M, Hamaguchi Y, *Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins*. Arthritis and Rheumatism, 2012. Vol 64: p. 513-522.
71. Targoff IN, Mamyrova G, *A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis*. Arthritis Rheum, 2006. 54(11): p. 3682-9.
72. Lisa CS, *A novel autoantibody recognizing 200 and 100 kDa proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy*. Arthritis Rheum, 2010. Vol 62(9): p. 2757-2766.
73. Vandergheynst F, Ocmant A, *Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients*. Clin Exp Rheumatol, 2006. 24(2): p. 129-33.
74. Mahler M, Raijmakers R, *Clinical evaluation of autoantibodies to a novel PM/Scl peptide antigen*. Arthritis Res Ther, 2005. 7(3): p. R704-13.
75. Schild-Poulter C, Su A, *Association of autoantibodies with Ku and DNA repair proteins in connective tissue diseases*. Rheumatology (Oxford) journal, 2008. Vol 47: p. 165-171.

76. Olsen NJ, Park JH, *Inflammatory myopathies: issues in diagnosis and management*. Arthritis Care Res, 1997. 10(3): p. 200-7.
77. Salvador FB, Isenberg DA, *Outcome predictors in patients with idiopathic inflammatory myopathies*. Clin Exp Rheumatol, 2012. 30(6): p. 980.
78. Sultan SM, Loannou Y, *Outcome in patients with idiopathic inflammatory myopathies*. Current Opinion in Rheumatology, 2002. Vol 41 (1): p. 22-26.
79. Tabora AL, Azevedo P, *Retrospective analysis of the outcome of patients with idiopathic inflammatory myopathy: a long-term follow-up study*. Clin Exp Rheumatol, 2014. 32(2): p. 188-93.
80. Yamasaki Y, Yamada H, *Unusually high frequency of autoantibodies to PL-7 associated with milder muscle disease in Japanese patients with polymyositis/dermatomyositis*. Arthritis Rheum, 2006. 54(6): p. 2004-9.
81. Nakashima R, Imura Y, *The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody*. Rheumatology (Oxford), 2010. 49(3): p. 433-40.
82. Chinoy H, Salway F, *In adult onset myositis, the presence of interstitial lung disease and myositis specific/associated antibodies are governed by HLA class II haplotype, rather than by myositis subtype*. Arthritis Res Ther, 2006. 8(1): p. R13.
83. O'Hanlon TP, Rider LG, *HLA polymorphisms in African Americans with idiopathic inflammatory myopathy: allelic profiles distinguish patients with different clinical phenotypes and myositis autoantibodies*. Arthritis Rheum, 2006. 54(11): p. 3670-81.
84. Chinoy H, Payne D, *HLA-DPB1 associations differ between DRB1*03 positive anti-Jo-1 and anti-PM-Scl antibody positive idiopathic inflammatory myopathy*. Rheumatology (Oxford), 2009. 48(10): p. 1213-7.

85. Arnett FC, Targoff IN, *Interrelationship of major histocompatibility complex class II alleles and autoantibodies in four ethnic groups with various forms of myositis*. Arthritis Rheum, 1996. 39(9): p. 1507-18.
86. Furuya T, Hakoda M, *Association of HLA class I and class II alleles with myositis in Japanese patients*. J Rheumatol, 1998. 25(6): p. 1109-14.
87. Furuya T, Hakoda M, *Immunogenetic features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy*. J Rheumatol, 2004. 31(9): p. 1768-74.
88. Nguyễn Ngọc Chiu, *Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh viêm da cơ điều trị tại khoa dị ứng- miễn dịch lâm sàng Bệnh viện Bạch Mai (1998-2005)*. Khóa luận tốt nghiệp bác sỹ đa khoa, 2006.
89. Oanh NT, *Nghiên cứu sử dụng cyclophosphamid phối hợp với methylprednisolon điều trị viêm da cơ có tổn thương phổi kẽ*. Luận văn tốt nghiệp thạc sỹ y khoa, 2011.
90. Kang EH, Lee EB, Shin KC, *Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis*. Rheumatology (Oxford), 2005. 44(10): p. 1282-6.
91. Marie I, Hachulla E, Cherin P, *Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis*. Arthritis Rheum, 2002. 47(6): p. 614-22.
92. Sultan SM, Loannou Y, Moss K, *Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality*. Rheumatology (Oxford), 2002. 41(1): p. 22-6.
93. American Thoracic Society, European Respiratory Society, *Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. Vol 161: p. 646-64.
94. Maryam F, Jenny V, Mariamme B, *Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology*. Arthritis Rheum, 2008. Vol 59(5): p. 677-685.

95. William WD, Henry DT, Thomas EH, *Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. Vol 164: p. 1182-1185.
96. Isenberg DA, *International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease*. Rheumatology (Oxford), 2004. 43(1): p. 49-54.
97. Marvi U, Chung L, Fiorentino DF, *Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis*. Indian J Dermatol, 2012. 57(5): p. 375-81.
98. Hunter K, Lyon MG, *Evaluation and management of polymyositis*. Indian J Dermatol, 2012. 57(5): p. 371-4.
99. Dugan EM, Huber AM, *Photoessay of the cutaneous manifestations of the idiopathic inflammatory myopathies*. Dermatol Online J, 2009. 15(2): p. 1.
100. Schmeling H, *Nailfold capillary density is importantly associated over time with muscle and skin disease activity in juvenile dermatomyositis*. Rheumatology (Oxford), 2011. 50(5): p. 885-93.
101. Ostrowski RA, Sullivan CL, *Association of normal nailfold end row loop numbers with a shorter duration of untreated disease in children with juvenile dermatomyositis*. Arthritis Rheum, 2010. 62(5): p. 1533-8.
102. Harris-Love MO, Shrader JA, *Distribution and severity of weakness among patients with polymyositis, dermatomyositis and juvenile dermatomyositis*. rheumatology (Oxford) journal, 2009. Vol 48: p. 134-139.
103. Rita V, Gyorgy C, *Laboratory test abnormalities are common in polymyositis and dermatomyositis and differ among clinical and demographic groups*. Open Rheumatology Journal, 2012. Vol 6: p. 54-63.
104. Dimachkie MM, *Idiopathic inflammatory myopathies*. Semin Neurol, 2012. 32(3): p. 227-36.

105. Hak AE, Paepe B, *Dermatomyositis and polymyositis: new treatment targets on the horizon*. The netherlands journal of medicine, 2011. Vol 69: p. 410-420.
106. Castro C, Gourley M, *Diagnosis and treatment of inflammatory myopathy: issues and management*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2012. 4(2): p. 111-20.
107. Thomas AM, Steven LS, *MM subisoenzymes of creatine kinase as an index of disease activity in polymyositis*. Clin Chem, 1985. Vol 31: p. 402-406.
108. Chung L , Wassif WS, *Urinary levels of creatine and other metabolites in the assessment of polymyositis and dermatomyositis*. Rheumatology (Oxford) journal, 2003. Vol 42: p. 298-303.
109. Thomas AM , Chester VO, *Inflmmatory muscle disease: clinical features*. rheumatology.
110. Cruellas MG, Viana VS, *Myositis-specific and myositis-associated autoantibody profiles and their clinical associations in a large series of patients with polymyositis and dermatomyositis*. Clinics (Sao Paulo), 2013. 68(7): p. 909-14.
111. Aggarwal R, Cassidy E, Farewell V, *Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1 positive patients*. Ann Rheum Dis, 2014. 73(1): p. 227-32.
112. Azuma K, *Incidence and predictive factors for malignancies in 136 Japanese patients with dermatomyositis, polymyositis and clinically amyopathic dermatomyositis*. Modern Rheumatology, 2011. Vol 21: p. 178-183.
113. Linos E, Fiorentino D, *Atherosclerotic cardiovascular disease and dermatomyositis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample survey*. Arthritis Res Ther, 2013. 15(1): p. R7.

114. Lundberg I, *The heart in dermatomyositis and polymyositis*. Rheumatology (Oxford) journal, 2006. Vol 45: p. 18-21.
115. Souza FH, Barros TB, *Adult dermatomyositis: experience of a Brazilian tertiary care center*. Rev Bras Reumatol, 2012. 52(6): p. 897-902.
116. Limaye VS, *Idiopathic inflammatory myositis is associated with a high incidence of hypertension and diabetes mellitus*. Int J Rheum Dis, 2010. Vol 13(2): p. 132-7.
117. Yoshida S, *Pulmonary arterial hypertension in connective tissue diseases*. Allergol Int, 2011. 60(4): p. 405-9.
118. Couvrat-Desvergnés G, Masseur A, Benveniste O, *The spectrum of renal involvement in patients with inflammatory myopathies*. Medicine (Baltimore), 2014. 93(1): p. 33-41.
119. Yu KH, Wu YJ, Kuo CF, *Survival analysis of patients with dermatomyositis and polymyositis: analysis of 192 Chinese cases*. Clin Rheumatol, 2011. 30(12): p. 1595-601.
120. Saketkoo LA, Ascherman DP, Cottin V, *Interstitial Lung Disease in Idiopathic Inflammatory Myopathy*. Curr Rheumatol Rev, 2010. 6(2): p. 108-119.
121. Chen YJ, Wu CY, *Predicting factors of interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis*. Acta Derm Venereol, 2007. 87(1): p. 33-8.
122. Marie I, Hatron PY, *Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients*. Arthritis Rheum, 2011. 63(11): p. 3439-47.
123. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, *Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis*. Ann Rheum Dis, 2004. 63(3): p. 297-301.

124. Chen IJ, Jan Wu YJ, *Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis*. Clin Rheumatol, 2009. 28(6): p. 639-46.
125. Cen X, Zuo C, Xie QA, *Clinical analysis of risk factors for interstitial lung disease in patients with idiopathic inflammatory myopathy*. Clin Dev Immunol, 2013. 2013: p. 648570.
126. Fathi M, Vikgren J, *Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology*. Arthritis Rheum, 2008. 59(5): p. 677-85.
127. Chen IJ, *Predicting factors of interstitial lung disease in dermatomyositis and polymyositis*. Acta Derm Venereol, 2007. Vol 87: p. 33-38.
128. Cottin V, *Interstitial lung disease: are we missing formes frustes of connective tissue disease?* Eur Respir J, 2006. 28(5): p. 893-6.
129. Kawasumi H, Gono T, *IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis*. Biomed Res Int, 2014. 2014: p. 815245.
130. Tansley SL, McHugh NJ, Wedderburn LR, *Adult and juvenile dermatomyositis: are the distinct clinical features explained by our current understanding of serological subgroups and pathogenic mechanisms?* Arthritis Res Ther, 2013. 15(2): p. 211.
131. Douglas WW, *Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(7): p. 1182-5.
132. Cottin V, Thivolet-Bejui F, *Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis*. Eur Respir J, 2003. 22(2): p. 245-50.
133. Lu X, Yang H, Shu X, *Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis*. Plos one, 2014. 9(4): p. e94128.

134. Chen JJ, *Infections in polymyositis and dermatomyositis: analysis of 192 cases*. Rheumatology (Oxford) journal, 2010. Vol 49: p. 2429-2437.
135. Ernste FC, *Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations*. Mayo Clin Proc, 2013. Vol 88(1): p. 83-105.
136. Love LA, *Ultraviolet radiation intensity predicts the relative distribution of dermatomyositis and anti-Mi-2 autoantibodies in women*. Arthritis Rheum, 2009. 60(8): p. 2499-504.
137. Kalenian M, Zweiman B, *Inflammatory myopathy, bronchiolitis obliterans/organizing pneumonia, and anti-Jo-1 antibodies--an interesting association*. Clin Diagn Lab Immunol, 1997. 4(2): p. 236-40.
138. Nishikai M, Ohya K, *Anti-Jo-1 antibodies in polymyositis or dermatomyositis: evaluation by ELISA using recombinant fusion protein Jo-1 as antigen*. Br J Rheumatol, 1998. 37(4): p. 357-61.
139. Stone KB, Oddis CV, *Anti-Jo-1 antibody levels correlate with disease activity in idiopathic inflammatory myopathy*. Arthritis Rheum, 2007. 56(9): p. 3125-31.
140. Richards TJ, Eggebeen A, Gibson K, *Characterization and peripheral blood biomarker assessment of anti-Jo-1 antibody-positive interstitial lung disease*. Arthritis Rheum, 2009. 60(7): p. 2183-92.
141. Matsushita T, Hasegawa M, Fujimoto M, *Clinical evaluation of anti-aminoacyl tRNA synthetase antibodies in Japanese patients with dermatomyositis*. J Rheumatol, 2007. 34(5): p. 1012-8.
142. Mileti LM, Streck ME, *Clinical characteristics of patients with anti-Jo-1 antibodies: a single center experience*. J Clin Rheumatol, 2009. 15(5): p. 254-5.
143. Labirua-Iturburu A, Selva-O'Callaghan A, Vincze M, *Anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) antisynthetase syndrome: clinical manifestations*

- in a series of patients from a European multicenter study (EUMYONET) and review of the literature. Medicine (Baltimore), 2012. 91(4): p. 206-11.*
144. Hengstman GJ, *Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. Ann Rheum Dis, 2006. 65(12): p. 1635-8.*
 145. Kao AH, Lacomis D, *Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. Arthritis Rheum, 2004. 50(1): p. 209-15.*
 146. Ghirardello A, Rampudda M, *Diagnostic performance and validation of autoantibody testing in myositis by a commercial line blot assay. Rheumatology (Oxford), 2010. 49(12): p. 2370-4.*
 147. Hengstman GJ, Vree Egberts WT, *Clinical characteristics of patients with myositis and autoantibodies to different fragments of the Mi-2 beta antigen. Ann Rheum Dis, 2006. 65(2): p. 242-5.*
 148. Raijmakers R, Renz M, *PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. Arthritis Rheum, 2004. 50(2): p. 565-9.*
 149. Hanke K, Bruckner CS, *Antibodies against PM/Scl-75 and PM/Scl-100 are independent markers for different subsets of systemic sclerosis patients. Arthritis Res Ther, 2009. 11(1): p. R22.*
 150. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, *Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. J Immunol Res, 2014. 2014: p. 290797.*
 151. Gono T, Kawaguchi Y, *Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. Rheumatology (Oxford), 2010. 49(9): p. 1713-9.*

152. Muro Y, Sugiura K, *Disappearance of anti-MDA-5 autoantibodies in clinically amyopathic DM/interstitial lung disease during disease remission.* Rheumatology (Oxford), 2012. 51(5): p. 800-4.
153. Ghazi E, Sontheimer RD, *The importance of including amyopathic dermatomyositis in the idiopathic inflammatory myositis spectrum.* Clin Exp Rheumatol, 2013. 31(1): p. 128-34.
154. Chinoy H, Fertig N, *The diagnostic utility of myositis autoantibody testing for predicting the risk of cancer-associated myositis.* Ann Rheum Dis, 2007. 66(10): p. 1345-9.
155. Hoshino K, Muro Y, *Anti-MDA5 and anti-TIF1-gamma antibodies have clinical significance for patients with dermatomyositis.* Rheumatology (Oxford), 2010. 49(9): p. 1726-33.
156. Ikeda N, Takahashi K, *Analysis of dermatomyositis-specific autoantibodies and clinical characteristics in Japanese patients.* J Dermatol, 2011. 38(10): p. 973-9.
157. Kaji K, Fujimoto M, *Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy.* Rheumatology (Oxford), 2007. 46(1): p. 25-8.
158. Kang EH, Nakashima R, *Myositis autoantibodies in Korean patients with inflammatory myositis: anti-140-kDa polypeptide antibody is primarily associated with rapidly progressive interstitial lung disease independent of clinically amyopathic dermatomyositis.* BMC Musculoskelet Disord, 2010. 11: p. 223.
159. Lakota K, Thallinger GG, *International cohort study of 73 anti-Ku-positive patients: association of p70/p80 anti-Ku antibodies with joint/bone features and differentiation of disease populations by using principal-components analysis.* Arthritis Res Ther, 2012. 14(1): p. R2.

160. Chinoy H, Adimulam S, Marriage F, *Interaction of HLA-DRB1*03 and smoking for the development of anti-Jo-1 antibodies in adult idiopathic inflammatory myopathies: a European-wide case study*. Ann Rheum Dis, 2012. 71(6): p. 961-5.
161. Gono T, Kawaguchi Y, *Brief report: Association of HLA-DRB1*0101/*0405 with susceptibility to anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive dermatomyositis in the Japanese population*. Arthritis Rheum, 2012. 64(11): p. 3736-40.
162. Gao X, Han L, Bao L, *HLA class II alleles may influence susceptibility to adult dermatomyositis and polymyositis in a Han Chinese population*. BMC Dermatol, 2014. 14: p. 9.

NHỮNG CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ

LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

- Nguyễn Thị Phương Thủy, Nguyễn Thị Ngọc Lan (2013) “*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng của bệnh viêm đa cơ và viêm da cơ tự miễn*”. *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, số đặc biệt tháng 10/2013, tr. 150-156.
- Nguyễn Thị Phương Thủy, Nguyễn Thị Ngọc Lan, Ingrid Lundberg, Leonid Payuokov (2014) “*Đặc điểm của HLA ở 108 bệnh nhân viêm đa cơ và viêm da cơ điều trị tại khoa Khớp Bệnh viện Bạch Mai*”, *Tạp chí Nội khoa Việt Nam*, số tháng 8/2014.

DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

TẠI KHOA CƠ XƯƠNG KHỚP - BỆNH VIỆN BẠCH MAI

TT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI		NGÀY VÀO VIỆN	MÃ LƯU TRỮ
		Nam	Nữ		

1	Nguyễn Thị L		48	11/7/2011	M33/83
2	Nguyễn Thị X		31	30/6/2011	M33/76
3	Nguyễn Thị T		46	6/7/2011	M33/67
4	Phạm Thị G		69	13/7/2011	M34/56
5	Lê Thị L		55	25/7/2011	M33/89
6	Nguyễn Thị N		52	26/7/2011	M33/78
7	Bùi Thị Minh H		20	26/7/2011	M33/81
8	Tạ Thị Hương G		34	1/8/2011	M33/86
9	Hoàng Quốc Đ	15		18/7/2011	M33/92
10	Nguyễn Thị B		51	3/8/2011	M33/112
11	Nguyễn Phạm Thế H	16		27/7/2011	M08/15
12	Nguyễn Thị M		19	18/7/2011	M33/111
13	Nguyễn Công K	78		8/8/2011	M33/85
14	Vũ Thị M		28	9/8/2011	M33/88
15	Huỳnh Thị Tố U		33	11/8/2011	M33/91
16	Nguyễn Thị Ngọc T		29	12/8/2011	M33/90
17	Đặng Thị T		28	15/8/2011	M33/93
18	Trần Thị H		59	15/8/2011	M33/103
19	Mai Thị H		47	16/8/2011	M33/97
20	Trần Văn H	63		16/8/2011	M33/143
21	Lê Thị L		61	18/8/2011	M33/107
22	Nguyễn Thị Kh		57	24/8/2011	M33/145
23	Nguyễn Thị V		61	17/6/2013	M33/41
24	Vũ Văn N	46		26/8/2011	M33/141
25	Đinh Thị T		28	5/9/2011	M33/104
26	Vũ Sỹ H	56		18/6/2011	M33/156
27	Nguyễn Thị L		14	7/9/2011	M33/52

28	Dương Minh K	66		5/9/2011	M33/106
29	Đỗ Thị N		34	7/9/2011	M33/95
30	Hoàng Thị T		41	8/9/2011	M33/147
31	Lý Đình L	52		10/9/2011	M33/105
32	Lê Thị Bảo T		34	13/9/2011	M33/109
33	Dương Thị N		56	21/9/2011	S72/99
34	Hoàng Thị L		47	29/9/2011	M33/113
35	Trương Thị U		18	4/10/2011	M33/56
36	Nguyễn Thị D		30	5/10/2011	M34/70
37	Nguyễn Thị H		49	13/10/2011	M60/40
38	Ngô Thế T	18		12/10/2011	G71/12
39	Phạm Thị O		45	13/10/2011	M33/139
40	Hoàng Văn P	41		12/10/2011	M33/127
41	Đoàn Thu H		20	21/10/2011	M33/142
42	Nguyễn Thị P		53	24/10/2011	M34/68
43	Nguyễn Thị N		51	24/10/2011	M60/39
44	Chu Thị H		68	4/2/2009	M33/6
45	Nguyễn Thị N		35	10/10/2011	M33/122
46	Tổng Thị H		17	20/10/2011	G71/11
47	Chu Thị Hồng H		32	25/10/2011	M33/140
48	Nguyễn Thị Kim T		28	31/10/2011	M33/124
49	Lê Thị Thanh B		57	3/11/2011	M33/159
50	Văn Thị Q		26	28/10/2011	M33/123
51	Phạm Thị N		34	3/11/2011	M33/161
52	Nguyễn Thị Đ		38	30/1/2012	M33/7
53	Bùi Thị Kim D		41	2/2/2012	M60/12
54	Lê Văn M	32		20/1/2012	M33/1

55	Lê Thị T		64	8/2/2012	M33/14
56	Nguyễn Văn T	54		14/2/2012	M33/32
57	Nguyễn Trần Bảo N		13	7/6/2011	M33/68
58	Nguyễn Hữu L	49		11/2/2012	M13/5
59	Nguyễn Thị Đ		77	16/2/2012	M33/31
60	Hồ Thị H		41	28/3/2012	M33/30
61	Trần Thị T		16	20/3/2012	M33/36
62	Nguyễn Thị X		42	23/3/2012	M33/50
63	Bùi Thị N		40	29/3/2012	M33/49
64	Bùi Văn T	51		30/3/2012	C81/6
65	Đỗ Thị L		64	19/4/2012	M33/39
66	Lê Quốc S	43		11/4/2012	M33/43
67	Hoàng Minh T	45		4/2012	M33/57
68	Đỗ Văn H	24		1/8/2009	M33/44
69	Nguyễn Thị N		58	7/5/2012	J47/188
70	Trần Thị H		46	16/5/2012	M05/113
71	Đào Văn T	31		18/5/2012	M60/18
72	Đỗ Thị L		56	28/5/2012	M81/66
73	Trịnh Thị L		29	3/6/2012	M33/83
74	Tông Thị H		28	5/6/2012	M33/77
75	Nguyễn Thị L		48	6/6/2012	M33/59
76	Vũ Thị G		21	12/6/2012	M33/81
77	Nguyễn Thị Đ		42	29/6/2012	M33/52
78	Trần Thị N		63	9/7/2012	M33/102
79	Nguyễn Thị T		41	12/7/2012	M32/48
80	Lý Thị V		39	17/7/2012	M33/113
81	Nguyễn Viêt C	48		24/7/2012	M33/87

82	Đinh Thị N		50	26/11/2012	M33/136
83	Lê Thị T		38	3/12/2012	M33/150
84	Bùi Văn G	49		28/11/2012	M33/141
85	Nguyễn Văn T	50		8/10/2012	M33/118
86	Trần Thị Thúy H		33	24/11/2012	M62/3
87	Trần Đại L	50		27/11/2012	M33/158
88	Trịnh Thị H		54	4/12/2012	M33/115
89	Đoàn Thị H		54	5/12/2012	M33/122
90	Trần Thị M		32	13/12/2012	M33/133
91	Phạm Thị Q		38	4/12/2012	M08/48
92	Triệu Tiên L	47		28/11/2012	M33/116
93	Đỗ Thị H		20	25/6/2012	G71/11
94	Võ Thị T		59	11/1/2013	M33/18
95	Ngô Thị N		51	15/1/2013	M33/19
96	Vũ Thị M		39	28/2/2012	M33/63
97	Nguyễn Văn H	55		20/2/2013	M13/10
98	Trần Thị S		53	1/11/2012	M3/129
99	Nguyễn Thị Lan H		30	27/2/2013	M17/184
100	Lại Thị B		72	22/3/2013	M33/51
101	Phạm Thị B		58	25/3/2013	M34/29
102	Nguyễn Đức S	40		29/3/2013	M33/28
103	Đào Văn H	41		29/3/2013	M33/26
104	Bùi Thị H		23	17/3/2013	M32/3
105	Hoàng Thị M		57	13/4/2013	G71/1
106	Nguyễn Thị Xuân H		38	8/4/2013	M33/100
107	Nguyễn Thị K		31	31/8/2012	M33/89
108	Trịnh Thị H		29	9/4/2013	M33/29

109	Nguyễn Thị T		55	23/9/2013	M33/115
110	Lò Thị N		21	27/8/2013	M33/153
111	Vũ Văn H	16		9/9/2013	M08/58
112	Nguyễn Thị Minh T		18	3/10/2013	M33/121
113	Vũ Thị Mỹ D		18	8/10/2013	M33/117
114	Ngô Thị T		30	10/10/2013	M33/116
115	Nguyễn Quốc Đ	71		7/10/2013	M33/143
116	Đông Thị Á		59	4/10/2013	M34/51
117	Nguyễn Thu T		29	10/10/2013	M33/74
118	Đoàn Thị Đ		47	24/5/2013	M33/40
118	Đặng Thị H		34	11/10/2013	M32/43
120	Nguyễn Quang H	33		20/8/2013	M33/65
121	Đỗ Thị C		59	30/9/2013	M33/146
122	Nguyễn Thị H		67	3/10/2013	M33/150
123	Nguyễn Thị L		80	25/10/2013	M33/136
124	Vũ Thị Th		53	26/10/2013	M33/137
125	Lê Thị Huyền T		19	28/10/2013	M33/125
126	Đông Thị D		48	2/11/2013	M33/106
127	Nguyễn Thị Phương T		14	16/10/2013	M60/53
128	Hoàng Văn T	36		11/11/2013	M33/118
129	Nguyễn Kim V		71	12/11/2013	M33/169
130	Phạm Thị N		63	29/10/2013	M33/119
131	Nguyễn Thị L		38	17/9/2013	M33/114
132	Đặng Tuyết H		51	8/11/2013	M32/69
133	Sa Đình K	52		3/7/2013	M33/93
134	Nguyễn Thị Thu T		41	23/11/2013	M33/120
135	Nguyễn Thị H		33	21/11/2013	M33/165

136	Nguyễn Thị T		48	29/10/2013	M33/159
137	Nguyễn Văn Q	52		27/11/2013	M33/148
138	Bùi Thị N		55	20/11/2013	M09/1
139	Nguyễn Thị N		26	2/12/2013	M33/57
140	Trần Quang V	61		11/12/2013	M33/37
141	Trịnh Thị L		36	12/12/2013	M33/172
142	Vũ Thị Đoan T		61	12/12/2013	M33/173
143	Phạm Thị T		37	13/12/2013	M33/163
144	Nguyễn Thị H		52	13/12/2013	M33/155
145	Trần Thị H		41	27/12/2013	M33/24
146	Nông Thị B		48	30/12/2013	M33/30
147	Đỗ Thị C		26	24/12/2013	M33/14
148	Nguyễn Thị T		57	25/12/2013	M33/108
149	Nguyễn Thị Thanh H		41	8/1/2014	M33/1
150	Nguyễn Đức X	58		26/4/2013	M33/56
151	Nguyễn Văn H	15		8/6/2013	M33/36

Hà nội, ngày 6 tháng 8 năm 2014

XÁC NHẬN CỦA TỔ LƯU TRỮ HỒ SƠ

PHÒNG KHTH BỆNH VIỆN BẠCH MAI