



# HỘI NGHỊ KHOA HỌC THƯỜNG NIÊN LIÊN CHI HỘI HEN - DỊ ỨNG - MIỄN DỊCH LÂM SÀNG TP.HCM 2023

Phú Yên, ngày 28-29 tháng 7 năm 2023



## VAI TRÒ VÀ GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA CÁC KHÁNG THỂ TỰ MIỄN

**TS.BS. Phạm Lê Duy**

*Bộ môn Sinh lý – Sinh Lý Bệnh Miễn Dịch, Đại học Y Dược TP.HCM*

*Thư ký khoa học, LCH Hen – Dị ứng miễn dịch lâm sàng TP.HCM (HSAACI)*

*BCH Hội thành viên trẻ, Tổ chức Dị Ứng Thế Giới (WAO)*

*BCH Hội Hen – Dị ứng Miễn Dịch Lâm Sàng Châu Á – Thái Bình Dương (APAAACI)*



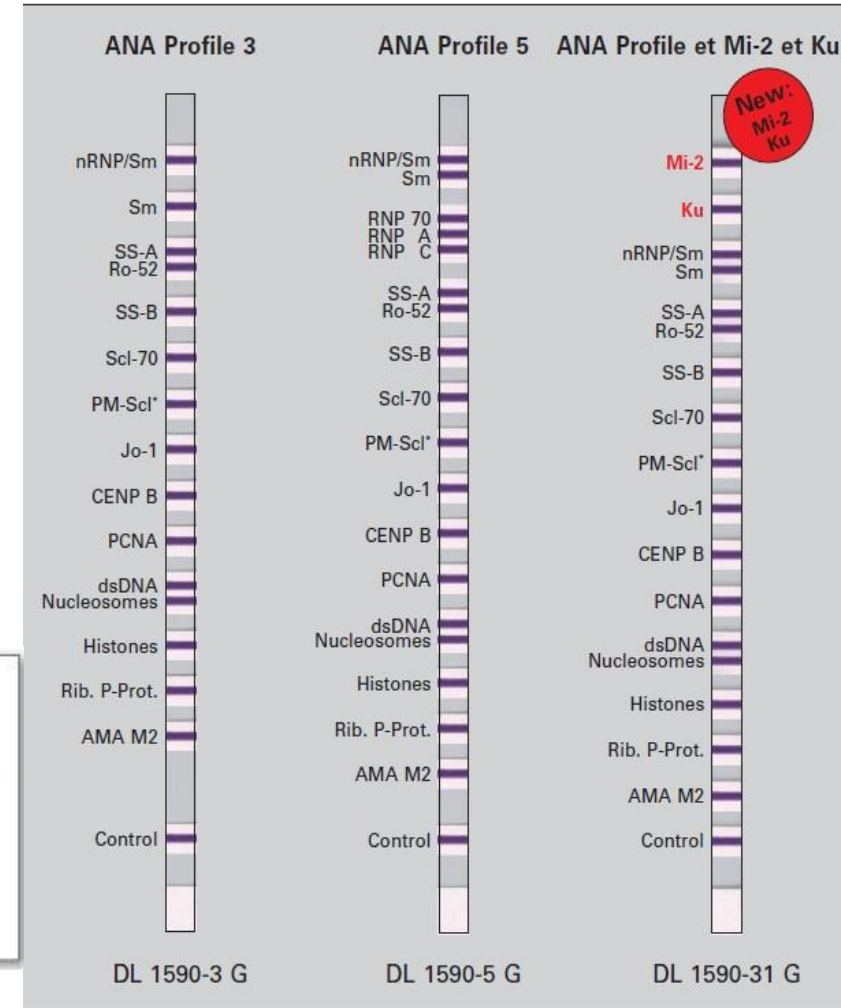
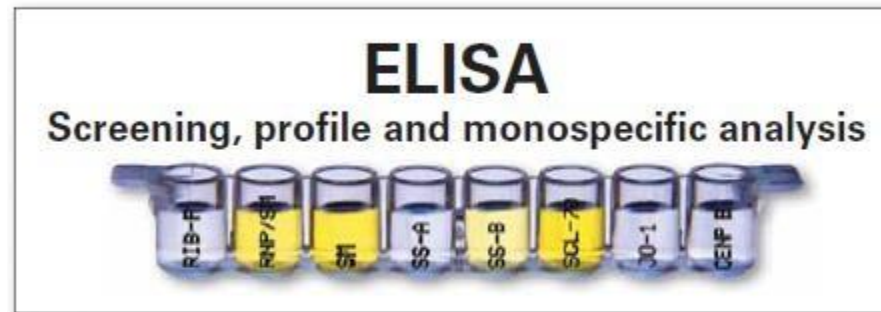
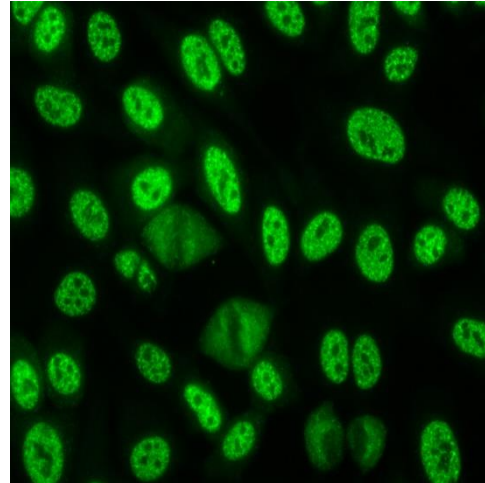
# MỤC TIÊU

1. Phân biệt được các loại kháng thể kháng nhân
2. Phân tích được vai trò của các kháng thể tự miễn trong các bệnh lý tự miễn thường gặp:
  - Lupus ban đỏ hệ thống
  - Hội chứng SJÖGREN
  - Xơ cứng bì hệ thống
  - Viêm khớp dạng thấp

# KHÁNG THỂ KHÁNG NHÂN (ANA)

**ANA (antinuclear antibody)** là viết tắt của **kháng thể kháng nhân**, kháng thể kháng nhân là các tự kháng thể kháng lại các thành phần của nhân tế bào, có thể là:

- Chuỗi kép DNA (dsDNA)
- Chuỗi đơn DNA (ssDNA)
- Nucleosome
- Histone
- Phức hợp RNP

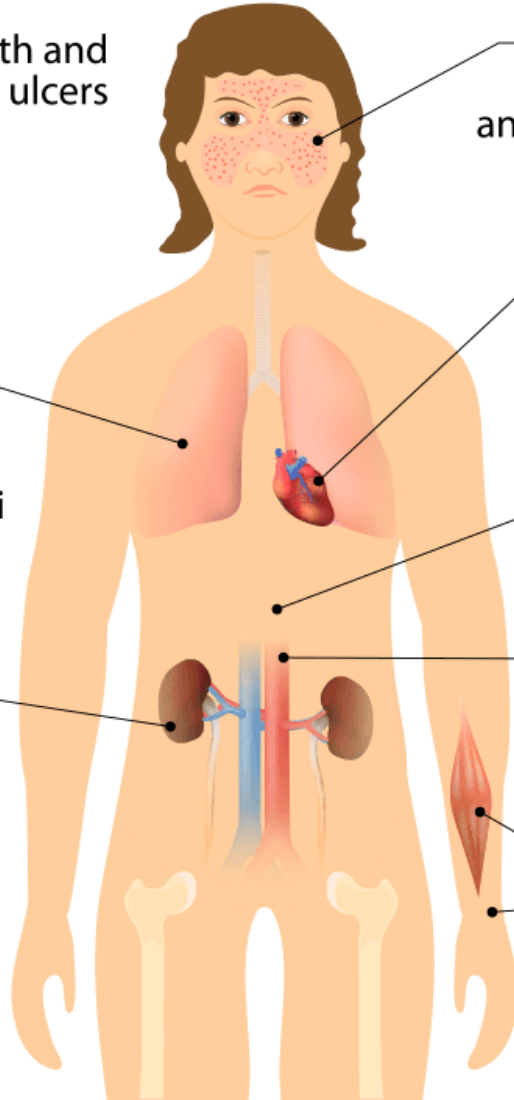


***KHÁNG THỂ TỰ MIỄN TRONG  
LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG (SLE)***

# Systemic lupus erythematosus



Mouth and nose ulcers



**Skin**  
butterfly rash and red patches

**Heart**  
- endocarditis  
- atherosclerosis  
- inflammation of the fibrous sac

Severe abdominal pain

**Blood**  
- anemia  
- high blood pressure

**Muscle and Joints**  
- pain and arthritises  
- swollen joints

**Lungs**  
- pleuritis  
- pneumonitis  
- pulmonary emboli  
- pulmonary hemorrhage

**Kidneys**  
- blood in the urine

Hair loss  
High fever  
Abnormal headache



# ANA trong SLE

- Có thể tăng 3-5 năm trước khi được chẩn đoán SLE
- Có giá trị tiên đoán âm cao, nồng độ  $<1/160$  có thể giúp loại trừ SLE
- Không đặc hiệu cho SLE, có thể tăng trong các trường hợp
  - Bệnh huyết học hoặc gan
  - Nhiễm virus
  - Sử dụng thuốc (ciprofloxacin, furosemide and omeprazole)
  - Các bệnh mô liên kết khác
  - Người khỏe mạnh
- Nếu ANA dương tính, cần tìm thêm loại kháng thể kháng nhân đặc hiệu

## ANA trong SLE

ANA đơn thuần **không** có ý nghĩa trong **theo dõi SLE** vì nồng độ không tương quan với hoạt tính của bệnh

# KHÁNG THỂ TỰ MIỄN trong SLE

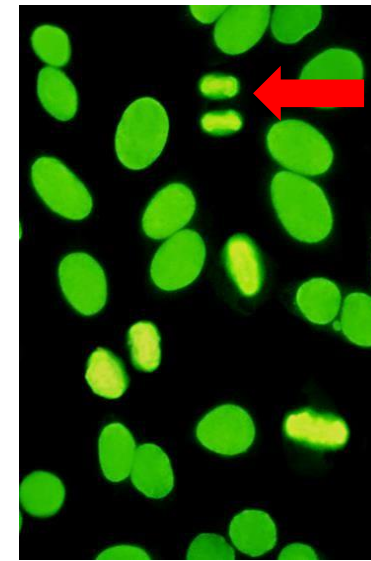
**TABLE 2** | AAb associated with systemic lupus erythematosus (SLE).

AAb	Prevalence	Sensitivity	Specificity	Clinical features
Anti-dsDNA	43–92% (37–39)	8–54% (40–46)	89–99% (40–46)	Correlation with disease activity
Anti-nucleosome	59.8–61.9% (53–57)	52–61% (53–57)	87.5–95.7% (53–57)	Correlation with disease activity
Anti-Sm	15–55.5% (37–39, 61)	10–55% (62)	98–100% (62)	Most specific antibody in SLE often associated with anti-RNP AAb
Anti-histone	50–81% >90% in induced SLE (37, 71, 72)	–	–	Drug-induced SLE
Anti-C1q	4–60% (90–93)	28% (94–97)	92% (94–97)	Associated with glomerulonephritis
Anti-ribosomal P	12–60% (37, 103, 104)	36% (103, 104, 109)	97–100% (103, 104, 109)	Neuropsychiatric manifestations
Anti-Ro/SSa	36–64% (37, 38, 61, 75, 76)	–	–	Skin involvement+++ CHB
Anti-La/SSb	8–33.6% (37, 38, 61, 75, 76)	25.7% (85)	96.7% (85)	Skin involvement+++ CHB (less than anti-Ro AAb)
Anti-RNP	23.3–49% (37–39)	8–69% (62)	25–82% (62)	–

CHB, congenital heart block; anti-dsDNA, anti-double-stranded DNA; AAb, autoantibody.

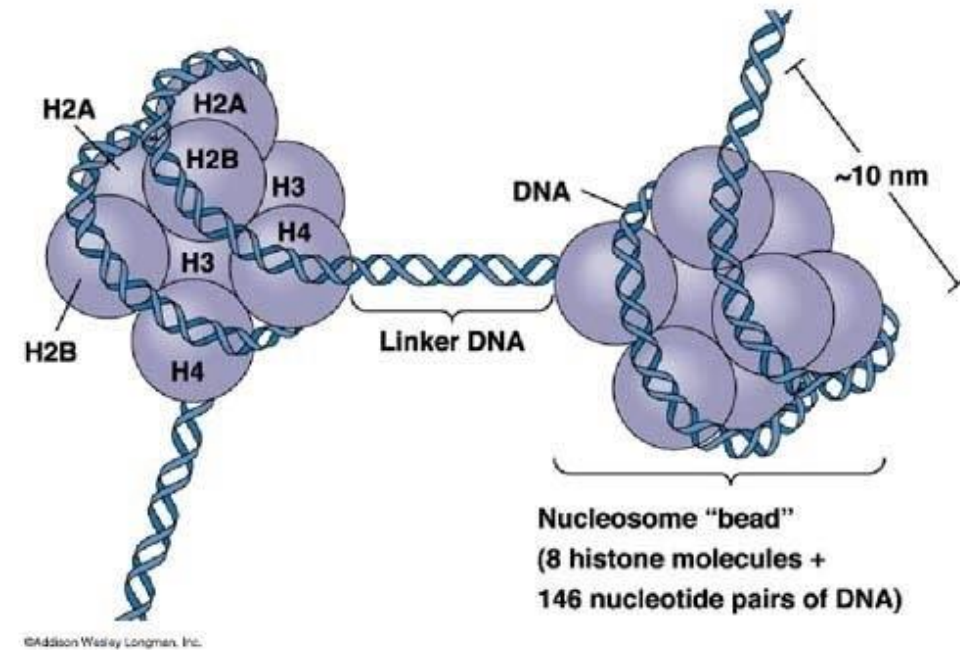
# Kháng thể Anti-dsDNA trong SLE

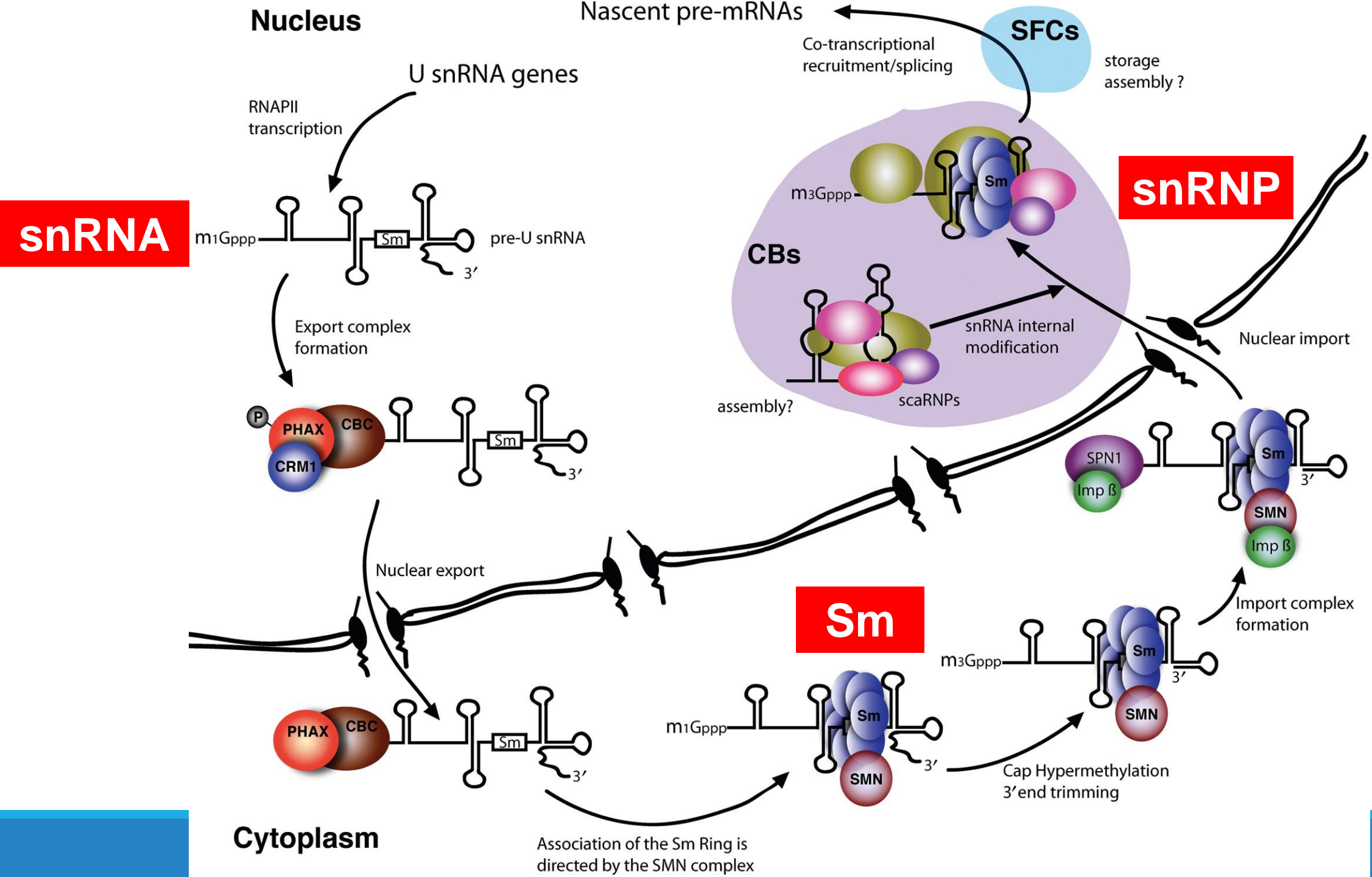
- Dương tính trong 43 – 92% trường hợp
- Spec 89 – 99%
- Sens 8– 54 %
- Anti-dsDNA (+) và anti-Sm (+) → Có liên quan đến tổn thương thận
- Chỉ định xét nghiệm khi nghi ngờ SLE và ANA > 1/160
- Nồng độ Anti-dsDNA **liên quan** đến hoạt tính bệnh



# Kháng thể Anti-nucleosome trong SLE

- Kháng thể kháng nucleosome (chuỗi DNA và histone)
- Dương tính trong 59.8 – 61.9 % trường hợp
- Spec 87.5 – 95.7 %
- Sens 52 – 61 % (cao nhất trong SLE)
- Có thể (+) khi anti-dsDNA (-)
  - Chỉ định xét nghiệm khi nghi ngờ SLE, ANA > 1/160, **anti-dsDNA (-)**
  - Nồng độ anti-nucleosome **liên quan** đến hoạt tính bệnh





# Kháng thể Anti-Sm trong SLE

- Dương tính trong 15 – 55.5 % trường hợp
  - Spec 98 – 100 %
  - Sens 10 – 55 %
  - Có thể (+) khi anti-dsDNA (-)
  - Anti-Sm (+) liên quan đến tổn thương thận (nhất là khi anti-dsDNA (+) hoặc C3 giảm)
- 
- Chỉ định xét nghiệm khi nghi ngờ SLE, ANA > 1/160, **anti-dsDNA (-)**
  - Nồng độ anti-Sm **không** liên quan đến hoạt tính bệnh

# Kháng thể Anti-Histone trong SLE

- Dương tính trong ~ 95% trường hợp SLE do thuốc (procainamide, hydralazine, quinine)
  - Dương tính trong 50 – 81% trường hợp SLE nguyên phát
  - Giảm khi tình trạng SLE do thuốc giảm
- 
- Chỉ định xét nghiệm khi nghi ngờ SLE do thuốc
  - Nồng độ anti-histone **liên quan** đến hoạt tính SLE do thuốc

# Kháng thể anti-Ro và anti-La trong SLE

- Ro (SSa) và La (SSb) là các protein liên kết với RNP
- Anti-Ro và anti-La thường liên quan đến Sjogren syndrome, nhưng cũng có thể thấy trong SLE
- Anti-Ro (+) trong 36 – 64%; anti-LA (+) trong 8– 33.6% ca SLE
- Spec 97% và Sens 25% cho SLE
- Liên quan đến **Lupus sơ sinh** do kháng thể từ mẹ truyền qua nhau thai (2% trường hợp mẹ có SLE với anti-Ro và/hoặc anti-La (+))
- Anti-Ro (+) trong lupus sơ sinh → tăng nguy cơ **block tim bẩm sinh**
  - Chỉ định xét nghiệm khi có biểu hiện da và huyết học
  - Liên quan đến lupus sơ sinh và block tim bẩm sinh

# Kháng thể anti-RNP trong SLE

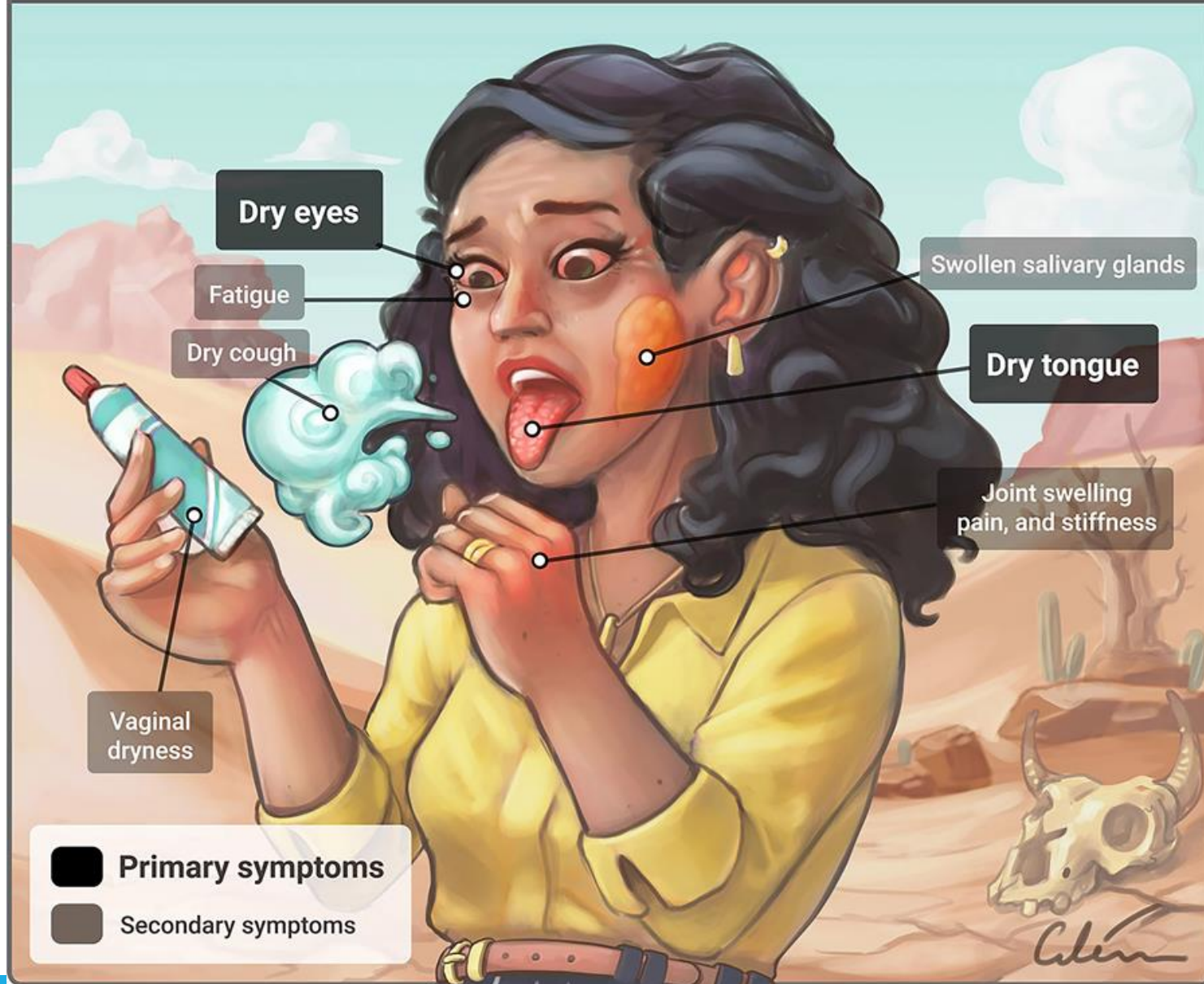
- Dương tính trong 23.3 – 49% trường hợp SLE
- Spec 25 – 82%
- Sens 8 – 69%
- Có thể (+) trong vòng 1 năm trước khi chẩn đoán SLE
  - Không liên quan đến kiểu hình đặc biệt nào của SLE
  - Không có giá trị theo dõi tiến triển bệnh

# Kháng thể Antiphospholipid trong SLE

- Hội chứng kháng phospholipid (APS) hiện diện trong 29 – 46% ca SLE
- Bao gồm:
  - Lupus anticolagulant
  - Anti-cardiolipin IgM/IgG
  - Anti-beta2 glycoprotein
- BN có SLE + APS → tăng 3 lần nguy cơ mắc Viêm nội tâm mạc; tăng nguy cơ biến chứng tim mạch và tử vong; tăng nguy cơ tăng áp phổi
- Chỉ định cho **tất cả** các BN được chẩn đoán SLE
- Định kỳ trong quá trình theo dõi SLE, nhất là các trường hợp huyết khối mạch máu và/hoặc sảy thai

***KHÁNG THỂ TỰ MIỄN TRONG***  
**HỘI CHỨNG SJÖGREN (SS)**

## Symptoms of Sjögren's syndrome



- Khô mắt
- Khô miệng
- Viêm khớp

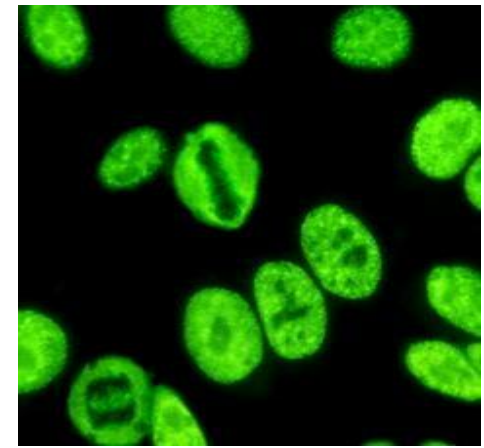
# KHÁNG THỂ TỰ MIỄN TRONG HC SJÖGREN

**TABLE 3** | AAb associated with Sjögren's syndrome.

AAb	Prevalence	Sensitivity	Specificity	Features
Anti-Ro52	33–77.1% (130–134)	42% (130)	100% (130)	CHB++
Anti-Ro60	33–77.1% (130–134)	51% (130)	98% (130)	CHB
Anti-La/SSb	23–47.8% (130–134)	29% (130)	99% (130)	Doubt on pathogenicity
Anti- $\alpha$ -fodrin	98% (141–143)	40% (141–143)	80% (141–143)	–

*CHB, congenital heart block; AAb, autoantibody.*

# Kháng thể anti-Ro và anti-La trong HC SJÖGREN



- Còn gọi là kháng thể anti-SSa (Ro) và anti-SSb (La)
- Dương tính trong 30 – 41% trường hợp
- Spec: anti-Ro52 100%; anti-Ro60 98%; anti La 99%
- Sens: anti-Ro52 42%; anti-Ro60 51%; anti-La 29%
- BN (+) với anti-Ro/SSa và anti-La/SSb tăng nguy cơ non-Hodgkin lymphoma
- Anti-Ro/Ssa (+) --> nguy cơ loạn nhịp thất nguy hiểm tính mạng
  - Liên quan đến các nguy cơ nguy hiểm
  - Không dùng theo dõi bệnh

***KHÁNG THỂ TỰ MIỄN TRONG  
XƠ CỨNG BÌ TOÀN THỂ (SSc)***

The limited symptoms of scleroderma are referred to as **CREST**

**C**alcinosis- calcium deposits in the skin



**R**aynaud's phenomenon- spasm of blood vessels in response to cold or stress



**E**sophageal dysfunction- acid reflux and decrease in motility of esophagus



**S**clerodactyly- thickening and tightening of the skin on the fingers and hands



**T**elangiectasias- dilation of capillaries causing red marks on surface of skin



# ANA trong XƠ CỨNG BÌ TOÀN THỂ

- 95% bệnh nhân có kháng thể kháng nhân
- Ba loại ANA phổ biến nhất là:
  - Anti-DNA Topoisomerase I (hay Anti-Scl70)
  - Anti-Cetromere
  - Anti-RNA polymerase
- Một số loại ANA như: Anti-Pm/Scl; anti-U1-RNP; anti-U3-RNP

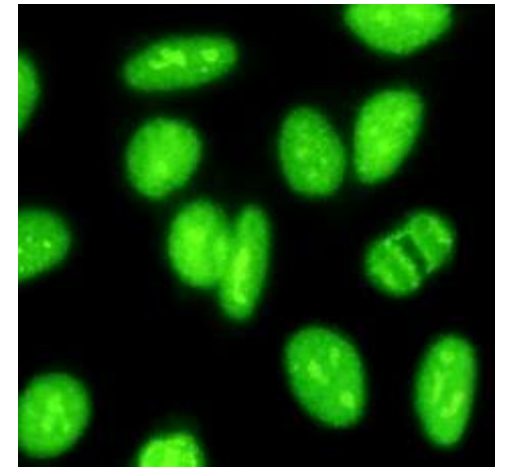
# ANA trong XƠ CỨNG BÌ TOÀN THỂ

**TABLE 4** | AAb associated with systemic sclerosis (SSc).

AAb	Prevalence	Sensitivity	Specificity	Clinical features
Anti-Scl70/DNA topoisomerase I	30.1–41.2% (150, 152, 153)	43% (154)	90% (154)	Diffuse SSc PF
Anti-centromere	28.2–36.9% (150, 152, 153)	44% (154)	93% (154)	Limited SSc PAH
Anti-RNA polymerase III	3.8–19.4% (152, 153, 163, 164)	38% (154)	94% (154)	Diffuse SSc Scleroderma renal crisis
Anti-U1-RNP	4.8–4.9% (152, 153)	–	–	Limited SSc PAH Overlap with SLE or MCTD
Anti-U3-RNP	1.4–8% 16–18.5 in AA (152, 153, 181–183)	12% (154)	97% (154)	Diffuse SSc PAH
Anti-Pm/Scl	3.1–13% (150, 152, 173)	12.5% (154, 174)	98% (154, 174)	Limited SSc Overlap with myositis PF Digital ulcers
Anti-Ku	1.1–4.6% (150, 152, 176, 177)	–	–	Limited SSc Overlap with myositis
Anti-Th/To	0.2–3.4% (152, 153)	–	–	Limited SSc PAH
Anti-NOR90	6% (150)	–	–	Limited SSc PF

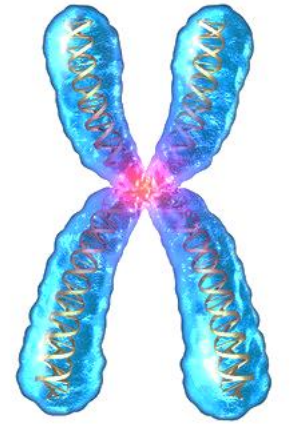
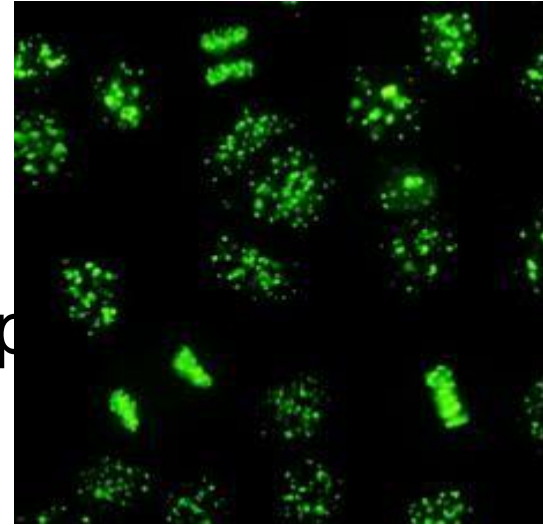
PAH, pulmonary arterial hypertension; AA, Afro-American population; SLE, systemic lupus erythematosus; MCTD, mixed connective tissue disease; PF, pulmonary fibrosis; AAb, autoantibody.

# Kháng thể anti-DNA Topoisomerase I trong SSc



- Còn gọi là kháng thể **Anti-Scl70**
- Dương tính trong 30 – 41% trường hợp
- Spec 90 %
- Sens 43 %
- Liên quan đến xơ cứng bì toàn thể và nguy cơ cao của xơ phổi
- Liên quan đến xơ cứng bì toàn thể và xơ phổi
- Hiện không được khuyến cáo dùng để theo dõi bệnh

# Kháng thể anti-Centromere trong SSc



- Dương tính trong 28-36% trường hợp
- Spec 93 %
- Sens 44 %
- Liên quan đến xơ cứng bì toàn thể giới hạn và nguy cơ tăng áp phổi
- Tỷ lệ sống còn sau 10 năm là 93%, tốt hơn nhóm có anti-Scl70 (+)
- Liên quan đến xơ cứng bì toàn thể giới hạn và tiên lượng tốt
- Tăng nguy cơ tăng áp phổi

# Kháng thể anti-RNA polymerase III trong SSc

- Dương tính trong 4 – 19% trường hợp
- Spec 94 %
- Sens 38 %
- Liên quan đến xơ cứng bì toàn thể lan toả
- Tăng nguy cơ tổn thương thận tiến triển nhanh, ung thư (vú), giãn mạch máu hang vị (watermelon stomach)
- Tỷ lệ sống còn sau 10 năm là 30 %, tiên lượng xấu nhất
- Liên quan đến xơ cứng bì toàn thể lan toả
- Tăng nguy cơ tổn thương thận tiến triển nhanh, ung thư vú

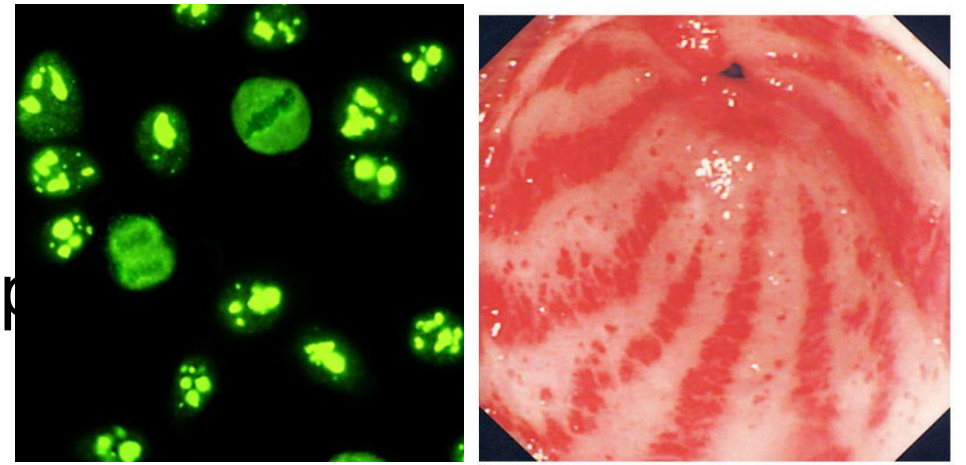


Figure 11.5 The classic appearance of gastric antral vascular ectasia (GAVE), which is often treated with argon plasma coagulation.

***KHÁNG THỂ TỰ MIỄN TRONG  
VIÊM KHỚP DẠNG THẤP (RA)***

**Rheumatoid Arthritis (Late stage)**

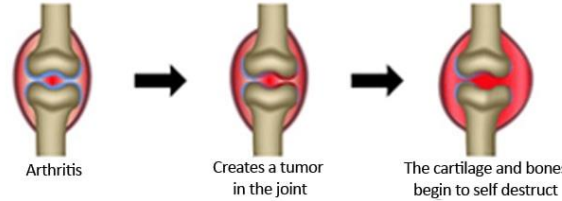
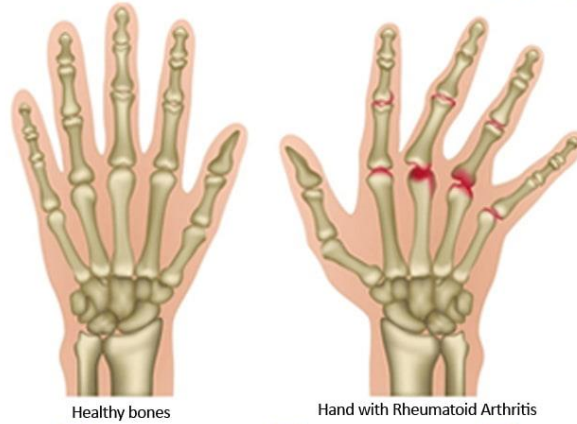
Boutonniere deformity of thumb

Ulnar deviation of metacarpophalangeal joints

Swan-neck deformity of fingers



**Rheumatoid nodules**



Hallux valgus

Hammer toe

Rheumatoid nodule



Source: Eric Shamus: *The Color Atlas of Physical Therapy*:  
[www.accessphysiotherapy.com](http://www.accessphysiotherapy.com)  
Copyright © McGraw-Hill Education. All rights reserved.

# KT TỰ MIỄN TRONG RA

- ANA **không** có ý nghĩa trong **chẩn đoán** RA (mặc dù 20% bệnh nhân có ANA), nhưng có ý nghĩa trong:
  - **Tiên lượng đáp ứng** khi điều trị với Infliximab (ANA = đáp ứng kém)
  - Nguy cơ phát triển lupus
- Hai kháng thể tự miễn (không kháng nhân) thường gặp:
  - **Yếu tố thấp** (Rheumatoid factor – **RF**)
  - **Anti-Citrullinated protein antibody** (**ACPA**, thay cho **anti-CCP**)

**TABLE 6** | AAb associated with rheumatoid arthritis.

AAb	Prevalence	Sensitivity	Specificity	Features
Rheumatoid factor	50–70% (243)	–	50–95% (245)	Associated with disease activity
ACPA	60–70% (249)	–	95% (243)	Associated with disease activity Erosive arthritis

ACPA, anti-citrullinated peptide AAb; AAb, autoantibody.

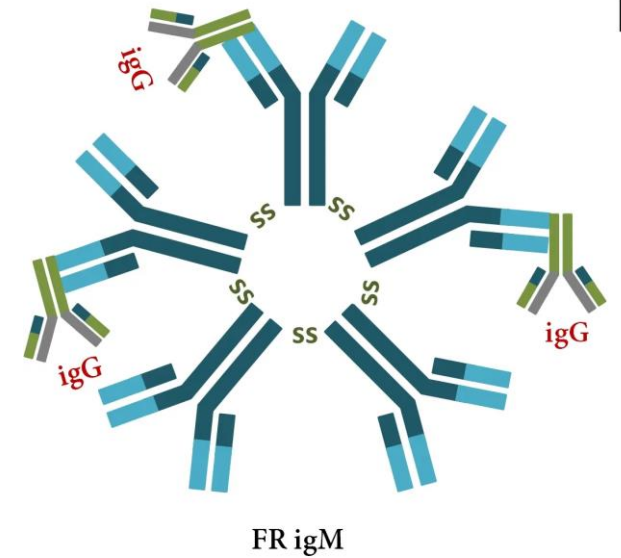
The term ACPA regroups anti-cyclic citrullinated peptide (anti-CCP) and also anti-non-cyclic citrullinated peptides AAb.

Didier K, et al. *Front Immun* 2018; 9:541

Dinse GE, et al. *J Autoimmun* 2018; 92:93-103

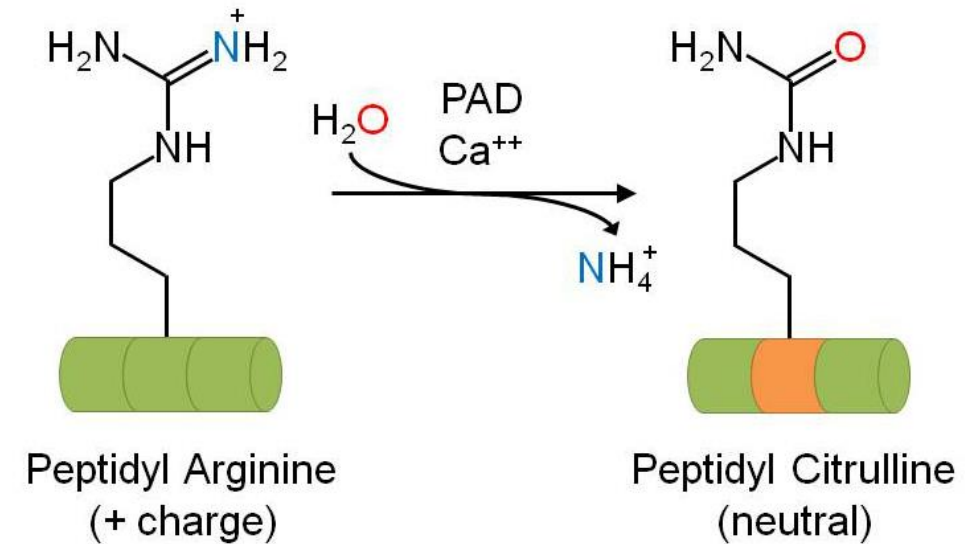
# YẾU TỐ THẤP (RF) trong RA

- Kháng thể kháng đuôi Fc của IgG
- RF tìm thấy trong 50-70% bệnh nhân RA
- Spec phụ thuộc vào bệnh cảnh:
  - có viêm khớp – upto 95%
  - không viêm khớp – upto 50%
- Một trong 7 tiêu chuẩn chẩn đoán RA của ACR/EULAR 2010
- Có ý nghĩa trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng hoạt tính của bệnh



# ACPA trong RA

- ACPA (anti-citrullinated protein/peptide antibody) được sử dụng thay cho anti-CCP (cyclic citrullinated protein/peptide)
  - RF tìm thấy trong 60-70% bệnh nhân RA
  - Spec 95% (tốt hơn RF)
  - Liên quan đến dạng RA ăn mòn
  - Xuất hiện vài năm trước khi có biểu hiện lâm sàng
- Có ý nghĩa trong chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng hoạt tính của bệnh



Quá trình citrullination của protein/peptide là chuyển arginine thành citrulline

Diễn ra trong quá trình biến đổi protein

<https://www.cytoskeleton.com/blog/citrullination-news-detailed>

# TÓM TẮT

- Kháng thể kháng nhân ANA là một nhóm các kháng thể tự miễn kháng các thành phần khác nhau của nhân tế bào
- Các kháng thể tự miễn có Spec và Sens tốt cho chẩn đoán:
  - Lupus: anti-dsDNA, anti-nucleosome, anti-Sm
  - Hội chứng SJÖGREN: anti-Ro (SSa), anti-La (SSb)
  - Xơ cứng bì toàn thể: anti-Scl70, anti-centromere, anti-RNA polymerase III
  - Viêm khớp dạng thấp: Rheumatoid factor (RF), ACPA



**MIỀN DỊCH LÂM SÀNG**  
HCMC Society of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
**Hội nghị thường niên 2023**

**Thank You!**





**Thank You!**

CONTACT ME BY: [DRDUYPHAM@UMP.EDU.VN](mailto:DRDUYPHAM@UMP.EDU.VN)