

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM TẾ BÀO DI TRUYỀN VÀ TỔN THƯƠNG XƯƠNG TRONG BỆNH ĐAU TỦY XƯƠNG CHUỖI NHẸ

Nguyễn Hà Thanh¹, Nguyễn Thùy Dương²,
Nguyễn Triệu Văn², Vũ Đức Bình²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: đau u tủy xương (ĐUTX) chuỗi nhẹ là một thể ĐUTX hiếm gặp, đặc trưng bởi các tế bào tương bào chỉ sản xuất các chuỗi nhẹ. **Mục tiêu:** nghiên cứu đặc điểm di truyền tế bào và tổn thương xương trong bệnh đau u tủy xương chuỗi nhẹ. **Đối tượng và phương pháp:** 82 bệnh nhân ĐUTX chuỗi nhẹ tại Viện HH-TM TW từ tháng 8/2014 đến 12/2017. **Kết quả:** (1) tổn thương di truyền hay gặp nhất là del 13q (53,8%), tiếp theo là dup 1q (41,2%) và del 17p (23,8%); (2) tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao về tế bào di truyền khá lớn (53,8%); (3) 96,3% bệnh nhân có tổn thương xương, trong đó gặp tỷ lệ cao ở xương sọ, cột sống, xương sườn, xương chậu (tỷ lệ lần lượt là 82,9%, 81,7%, 72% và 63,4%); kiểu tổn thương xương thường gặp là khuyết xương, đột xương, lún, xẹp đốt sống.

Từ khóa: đau u tủy xương chuỗi nhẹ, tế bào tương bào, tế bào di truyền, tổn thương xương

SUMMARY

INVESTIGATION OF CYTOGENETIC CHARACTERISTICS AND BONE ABNORMALITIES IN LIGHT CHAIN MULTIPLE MYELOMA

Background: light chain multiple myeloma is a rare subtype of multiple myeloma (MM). **Purpose:** this study aimed to investigate cytogenetic characteristics and bone abnormalities in light chain MM patients. **Patients and methods:** 82 patients diagnosed with light chain MM at NIHBT from 8/2015 – 12/2017. **Results:** (1) the most common cytogenetic abnormality was del 13q (53.8%), followed by dup 1q (41.2%) and del 17p (23.8%); (2) majority patients belonged to the high-risk cytogenetic group (53.8%); (3) 96.3% patients had bone abnormalities, mostly seen in skull, spine, ribs and pelvis (82.9%, 81.7%, 72% and 63.4%, respectively); the most common types of bone abnormality were bone lesions, osteolytic areas, "punched-out" lesions, vertebral collapse.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đau tuỷ xương (ĐUTX) là một bệnh tăng sinh ác tính tế bào tương bào (tế bào plasmô) trong tuỷ xương. Những tế bào này được biệt hoá từ các tế bào lympho B và sản xuất ra các globulin

miễn dịch (immunoglobulin – Ig) đơn dòng, gây các biểu hiện đặc trưng của bệnh [1]. ĐUTX chuỗi nhẹ là một thể hiếm gặp, đặc trưng bởi các tế bào tương bào chỉ sản xuất các chuỗi nhẹ mà không có sự tăng của các Ig hoàn chỉnh [2]. Nhằm đưa ra những hiểu biết về bệnh một cách hệ thống giúp chẩn đoán sớm, tiên lượng tốt về bệnh và bước đầu đánh giá đáp ứng điều trị của bệnh nhân ĐUTX chuỗi nhẹ chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *nghiên cứu đặc điểm tế bào di truyền và tổn thương xương trong bệnh đau u tủy xương chuỗi nhẹ tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Phương pháp lấy mẫu thuận tiện. Mẫu nghiên cứu bao gồm 82 bệnh nhân ĐUTX chuỗi nhẹ tại Viện HH-TM TW từ tháng 8/2014 đến 12/2017.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu tiền cứu. Chẩn đoán xác định ĐUTX chuỗi nhẹ theo tiêu chuẩn của Hiệp hội nghiên cứu đau u tủy xương quốc tế (IMWG: International Myeloma Working Group) năm 2014 có dựa trên các tiêu chuẩn năm 2009 [1]. Chẩn đoán giai đoạn bệnh theo hệ thống chẩn đoán giai đoạn quốc tế ISS 2005 và R-ISS năm 2015 [1,2]. Các chỉ số nghiên cứu bao gồm: (1) xét nghiệm tế bào di truyền (công thức NST, xác định tổn thương di truyền bằng kỹ thuật FISH); (2) đặc điểm chụp X-quang các xương (sọ, sườn, cột sống, chậu); (3) đặc điểm về xếp loại giai đoạn bệnh và nhóm nguy cơ. Số liệu nghiên cứu được xử lý thống kê y học bằng phần mềm SPSS 16.0. Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn ($X \pm SD$). Các biến số định tính được trình bày theo tỷ lệ %. Kiểm định chi bình phương xác định các yếu tố liên quan. Với độ tin cậy 95%, ngưỡng $p < 0,05$ được chọn là có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu mô tả, không can thiệp và được thực hiện theo đúng quy tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu. Có 82 bệnh nhân ĐUTX chuỗi nhẹ trong tổng số 464 bệnh nhân chẩn đoán ĐUTX mới, chiếm tỷ lệ 17,6%. Trong đó có 39 bệnh nhân (47,6%) ĐUTX chuỗi nhẹ kappa và 43

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Viện HH-TM TW

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hà Thanh

Email: ha_thanh_nguyen_vhhtm@yahoo.com

Ngày nhận bài: 3.2.2020

Ngày phản biên khoa học: 23.3.2020

Ngày duyệt bài: 30.3.2020

bệnh nhân (52,4%) chuỗi nhẹ lambda. Trong 82 bệnh nhân ĐUTX chuỗi nhẹ mới chẩn đoán có 45 bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 54,9%, 37 bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 45,1%. Tỷ lệ nam: nữ là 1,2:1. Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình là $59,06 \pm 10,63$ tuổi, tuổi thấp nhất là 18 tuổi cao nhất là 82 tuổi. Độ tuổi hay gặp nhất trong khoảng từ 50 đến 70 tuổi chiếm 70,7%. Bảng dưới đây mô tả đặc điểm theo nhóm nguy cơ về tế bào di truyền của bệnh nhân.

Bảng 3.1: Đặc điểm phân nhóm nguy cơ dựa trên đặc điểm tế bào di truyền

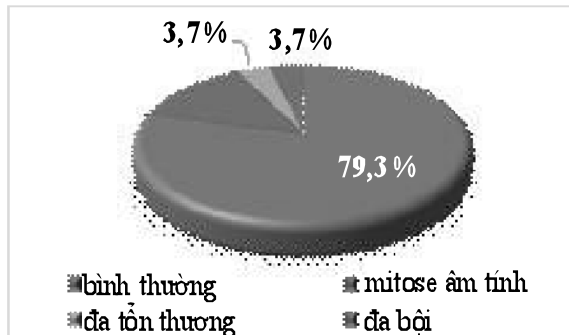
Nhóm nguy cơ	n = 80	Tỷ lệ %
Tiêu chuẩn	15	18,7
Trung bình	22	27,5
Cao	43	53,8

Trong số 82 bệnh nhân có 2 bệnh nhân không làm FISH để xác định các tổn thương di truyền. Trong 80 bệnh nhân còn lại có 15 bệnh nhân (18,7%) trong nhóm nguy cơ tiêu chuẩn, 22 bệnh nhân (27,5%) trong nhóm nguy cơ trung bình và 53,8% bệnh nhân nhóm nguy cơ cao.

3.2. Đặc điểm tế bào di truyền của ĐUTX chuỗi nhẹ

3.2.1. Xét nghiệm công thức nhiễm sắc thể tủy

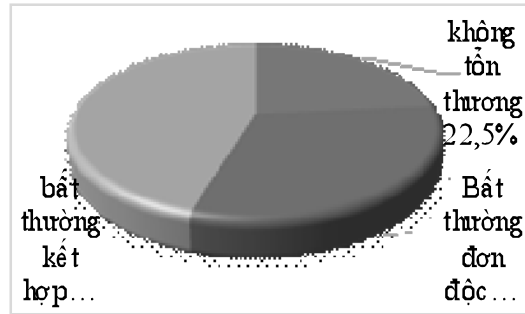
Tại thời điểm chẩn đoán bằng xét nghiệm NST tủy chỉ phát hiện 7,4% bệnh nhân có tổn thương di truyền trong đó đa tổn thương NST là 3,7%, đa bội là 3,7%. Có 79,3% bệnh nhân không phát hiện các tổn thương di truyền bằng phương pháp lập công thức NST.



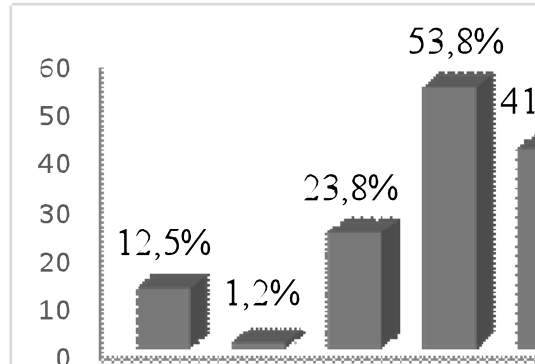
Biểu đồ 3.1: Đặc điểm xét nghiệm công thức NST

3.2.2. Đặc điểm xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) xác định đột biến

Tại thời điểm chẩn đoán có 75% bệnh nhân phát hiện các bất thường di truyền bằng kỹ thuật FISH, trong đó bất thường di truyền đơn độc chiếm 31,2%, bất thường di truyền kết hợp là 46,2%. Có 25% bệnh nhân không phát hiện các bất thường di truyền.



Biểu đồ 3.2: Đặc điểm tổn thương di truyền xác định bằng FISH



Biểu đồ 3.3: Đặc điểm tổn thương di truyền

Trong số 80/82 bệnh nhân được làm xét nghiệm FISH, tổn thương di truyền hay gặp nhất là del 13q chiếm 53,8%, tiếp theo là dup 1q chiếm 41,2% và del 17p là 23,8%. Các tổn thương còn lại gặp với tỷ lệ thấp hơn.



Hình 3.1: Đột biến di truyền BN nữ 67 tuổi kết hợp del 13q và del 17p

Xét nghiệm NST tủy chỉ phát hiện 7,4% bệnh nhân có bất thường di truyền trong đó đa tổn thương NST là 3,7%, đa bội là 3,7%. 96,3% bệnh nhân không xác định được các bất thường di truyền.

Có 80 bệnh nhân được làm xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH: Fluorescent insitu hybridization) thì xác định được 60/80 (75%)

bệnh nhân có bất thường di truyền. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả khác với tỷ lệ bất thường di truyền trên nhóm ĐUTX chiếm hơn 80% [3].

Xét nghiệm công thức NST tùy phát hiện được rất ít các tổn thương di truyền của bệnh nhân ĐUTX, kỹ thuật FISH có hiệu quả hơn trong việc phát hiện các bất thường di truyền và xác định được chính xác các bất thường di truyền. Điều này được giải thích là do tế bào đa u tùy xương phân bào kém nên khi cấy thì chỉ có tế bào tùy xương phân bào bình thường; hoặc sau khi lấy mẫu tùy xong không được đưa vào môi trường nuôi cấy ngay mà để ngoài lâu làm các tế bào đa u tùy xương chết, chỉ còn tế bào tùy xương bình thường mọc. Vì vậy cần cấy NST trong vòng 2 tiếng sau lấy mẫu và phối hợp với kỹ thuật FISH để khảo sát bất thường di truyền trên bệnh nhân ĐUTX tránh bỏ sót. Ngoài ra, dạng bất thường del17 và các chuyển đoạn t(4;14); t(6;14); t(14;16) không làm thay đổi kích thước của NST do vậy khó phát hiện trên NST đồ [4].

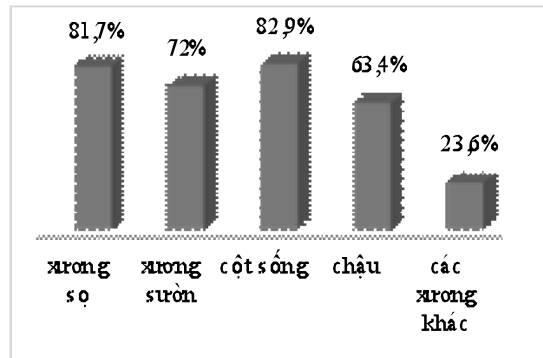
Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy bất thường di truyền hay gặp nhất là del 13q chiếm 53,8%, tiếp theo là dup 1q chiếm 41,2% và del17p là 23,8%. Các tổn thương còn lại gặp với tỷ lệ thấp hơn. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự Avet-Loiseau.H (2007) bất thường del 13q gặp 48%, del 17p là 11%, tác giả Kapoor (2010) del 13q gặp 50%, del 17p gặp 11% [3,4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp bất thường đơn độc chiếm 31,2%, bất thường di truyền kết hợp là 46,2% (Biểu đồ 3.13). có thể gặp del 13q kết hợp với del 17p và/ hoặc dup 1q, del 13q với t (4,14). Nguyên nhân là do ở mức độ di truyền tế bào và phân tử, hệ gen của bệnh nhân ĐUTX rất phức tạp, bao gồm cả những bất thường di truyền nguyên phát và thứ phát nên tỷ lệ bất thường phối hợp sẽ tăng theo giai đoạn nặng của bệnh [5,6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 18,7% bệnh nhân trong nhóm nguy cơ tiêu chuẩn, 27,5% trong nhóm nguy cơ trung bình và 53,8% bệnh nhân nhóm nguy cơ cao. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp tỷ lệ bất thường di truyền trong nhóm nguy cơ cao cao hơn so với các nghiên cứu khác và đây là một yếu tố tiên lượng xấu vì thời gian sống thêm của nhóm nguy cơ cao trung bình là 2 năm [6]. So với nhóm không phải ĐUTX chuỗi nhẹ thì chúng tôi cũng gặp nhóm nguy cơ cao nhiều hơn.

3.3. Đặc điểm tổn thương xương trên phim chụp X quang các xương (sọ, sườn, chậu, cột sống) trong ĐUTX chuỗi nhẹ

Tại thời điểm chẩn đoán có 79/82 bệnh nhân (96,3%) có tổn thương xương, trong đó gặp tỷ lệ cao ở xương sọ, cột sống, xương sườn, xương chậu với tỷ lệ lần lượt là 82,9%, 81,7%, 72% và 63,4%. Có 23,6% bệnh nhân có tổn thương ở các xương khác như xương cánh tay, xương đùi. Kiểu tổn thương xương là khuyết xương, đứt xương, lún, xẹp đốt sống.



Biểu đồ 3.4: Đặc điểm tổn thương xương trên phim chụp X quang

Tại thời điểm chẩn đoán có 96,3% có tổn thương xương, trong đó gặp tỷ lệ cao ở xương sọ, cột sống, xương sườn, xương chậu ngoài ra có thể gặp ở các xương khác với tỷ lệ thấp hơn. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự tác giả Cong (2004) với tỷ lệ tổn thương xương ở bệnh nhân ĐUTX chuỗi nhẹ là 27/31 bệnh nhân (87,1%) [7]. Không có sự khác biệt với các nhóm khác của ĐUTX. Tổn thương xương trong ĐUTX gặp 80-90% bệnh nhân ĐUTX trong quá trình phát triển của bệnh, bệnh nhân có thể bị đau xương (70-80%), gãy xương (50-60%), tăng calci huyết (15%), chèn ép tủy sống (2-3%), giảm chất lượng cuộc sống và hạn chế vận động.

Cơ chế gây phá hủy xương trong ĐUTX là do các tế bào plasmo sản xuất ra các yếu tố IL-6, IL-7, IL-3, MIP tăng sinh các tế bào hủy cốt bào và ức chế tạo cốt bào, tổn thương xương hay gặp trong ĐUTX là dạng khuyết xương, đứt xương [8]. Tổn thương xương là một yếu tố tiên lượng độc lập trong ĐUTX, phát hiện, quản lý điều trị sớm các tổn thương xương bao gồm điều trị căn nguyên, sử dụng liệu pháp biphosphonates, giảm đau, phẫu thuật xạ trị góp phần làm giảm các biến chứng trên xương từ đó hồi phục các tổn thương xương. Trong kỳ nguyên của các liệu pháp điều trị nhằm đích, sự hiểu biết về cơ chế bệnh sinh của tổn thương xương trong đa u tùy xương sẽ tạo ra những thuốc tác động vào các đích trong con đường gây bệnh như các chất ức chế IL-3, IL-6, MIP.

Với các tác nhân điều trị mới trong ĐUTX thì thời gian sống còn của bệnh nhân tăng lên đáng kể do vậy điều trị và quản lý tốt các tổn thương xương sẽ góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ĐUTX [1,8].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu các bệnh nhân ĐUTX chuỗi nhẹ tại Viện HH-TM TW, chúng tôi rút ra kết luận sau: (1) tổn thương di truyền hay gặp nhất là del 13q chiếm 53,8%, tiếp theo là dup 1q chiếm 41,2% và del 17p chiếm 23,8%; (2) tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao về tế bào di truyền khá lớn (53,8%); (3) 96,3% bệnh nhân có tổn thương xương, trong đó gặp tỷ lệ cao ở xương sọ, cột sống, xương sườn, xương chậu (tỷ lệ lần lượt là 82,9%, 81,7%, 72% và 63,4%); kiểu tổn thương xương thường gặp là khuyết xương, đứt xương, lún, xẹp đốt sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kyle R.A. and Rajkumar S.V. (2009).** Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leuk Off J Leuk Soc Am Leuk Res Fund UK*, 23(1), 3.

2. **Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S., et al. (2015).** Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group. *J Clin Oncol*, 33(26), 2863–2869.
3. **Avet-Loiseau H., Attal M., Moreau P., et al. (2007).** Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood*, 109(8), 3489–3495.
4. **Kapoor P., Fonseca R., Rajkumar S.V., et al. (2010).** Evidence for Cytogenetic and Fluorescence In Situ Hybridization Risk Stratification of Newly Diagnosed Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies. *Mayo Clin Proc*, 85(6), 532–537.
5. **Mahindra A., Hideshima T., and Anderson K.C. (2010).** Multiple myeloma: biology of the disease. *Blood Rev*, 24, S5–S11.
6. **Fonseca R., Bergsagel P.L., Drach J., et al. (2009).** International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia*, 23(12), 2210.
7. **Cong X., Sun X., Qian L., et al. (2004).** Clinical analysis of 43 patients with light chain multiple myeloma. *Chin J Clin Oncol*, 1(3), 215–220.
8. **Hameed A., Brady J.J., Dowling P., et al. (2014).** Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management. *Cancer Growth Metastasis*, 7, 33–42.

ĐÁNH GIÁ QUY TRÌNH PHẪU THUẬT ỨNG DỤNG GHÉP TẾ BÀO GỐC TỦY XƯƠNG CHO BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG LIỆT TỦY HOÀN TOÀN TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Nguyễn Đình Hòa*, Nguyễn Duy Linh

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá quy trình phẫu thuật ứng dụng ghép tế bào gốc (TBG) từ dịch tủy xương của bệnh nhân chấn thương cột sống (CTCS) liệt tủy hoàn toàn tại bệnh viện Việt Đức từ tháng 06 năm 2013 đến tháng 06 năm 2016. **Đối tượng nghiên cứu:** 42 bệnh nhân chấn thương cột sống liệt tủy hoàn toàn (21 bệnh nhân chấn thương cột sống cổ, 21 bệnh nhân chấn thương cột sống thắt lưng) được mổ tại bệnh viện Việt Đức. **Kết quả:** Thời gian mổ trung bình: $2,1 \pm 0,35$ giờ. Trong 42 bệnh nhân có 38,1% mổ hai cung sau ngực thắt lưng, 33,3% được mổ cung sau C4-C7, lấy thoát vị 12,5% và có 7,1% đặt mảnh xương ghép. Phương thức tiêm trực tiếp vào vùng tổn thương: ghi nhận 5% biến chứng bồn chồn, sốt và đau đầu, 12% đau lưng, phương thức tiêm vào cột sống thắt lưng: ghi nhận 20% đau lưng. **Kết**

luận: Cả hai cách tiếp cận TBG: trực tiếp và gián tiếp cho bệnh nhân SCI đều được chứng minh là an toàn và mang lại những kết quả hồi phục nhất định.

Từ khóa: chấn thương cột sống, liệt tủy hoàn toàn, ghép tế bào gốc tủy xương

SUMMARY

SURGERY AND APPLICATION OF ORIGINAL CELLULAR APPLICATION FOR COMPULATORY PATIENTS WITH LIQUID CANCER COMPLETE AT VIET DUC HOSPITAL

Purpose: To evaluate the process of surgical treatment and application of stem cell transplantation (TBG) from bone marrow fluid of spinal cord injury patients (CTCS) completely spinal cord at Viet Duc Hospital from June 2013 to June 2016. **Subjects and methods:** 42 patients with complete spinal cord trauma injuries (21 patients with cervical spine injuries, 21 patients with lumbar spine trauma) were operated at Viet Duc Hospital. **Results:** The average operating time: 2.1 ± 0.35 hours. In 42 patients, 38.1% had two bows after the lumbar chest, 33.3% had C-section after C4-C7, had a 12.5% hernia, and 7.1% had a bone graft. Method of direct injection into the affected area: recorded 5% of restlessness, fever

*Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Hòa

Email: ndhoavietducspine@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.2.2020

Ngày phản biên khoa học: 24.3.2020

Ngày duyệt bài: 30.3.2020