

Trong ung thư tuyến mang tai, khoảng 6,1% liệt mặt, thấp hơn so với nghiên cứu trước đây [1]. Tỷ lệ di căn hạch không cao (17,1%). Phần lớn các ca đến khám và điều trị đều ở giai đoạn trễ. Tuyến mang tai là vị trí phổ biến nhất của ung thư TNB, nhận định này nhất quán giữa các nghiên cứu, cho dù tỷ lệ có thể khác nhau [3], [5]. Tiếp theo là TNB phụ và tuyến dưới hàm. Nổi bật nhất ở cả TNB chính và TNB phụ là carcinôm nhầy bì và carcinôm bọc dạng tuyến. Hầu hết các nghiên cứu đều công nhận trong các loại bướu TNB ác tính, carcinôm nhầy bì phổ biến nhất, tiếp theo thường là carcinôm bọc dạng tuyến. Tổng kết chung, carcinôm nhầy bì thường gặp nhất (53,2%), đứng hàng thứ hai là carcinôm bọc dạng tuyến (23,4%). Kết quả này tương tự nhiều nghiên cứu [1], [3]. Tuy nhiên, khác một số nghiên cứu ở Trung Quốc, carcinôm tuyến không đặc hiệu đứng hàng thứ hai trong ung thư TNB, cao hơn carcinôm bọc dạng tuyến [5].

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế: Cỡ mẫu của từng nhóm phân loại mô bệnh học ung thư TNB còn nhỏ nên chưa phản ánh hết được đặc điểm của bệnh lý ung thư tuyến nước bọt. Ngoài ra, nghiên cứu này là nghiên cứu đơn trung tâm, nên tình hình bệnh tật chưa thực sự đại diện cho toàn bộ dân số Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Ung thư TNB ở Việt Nam hiện nay có nhiều điểm tương đồng so với ở các nước khác về tuổi, giới tính, vị trí và loại bướu. Đây là loại bệnh lý

thường diễn tiến lâu dài và không gây ra nhiều các triệu chứng rầm rộ ảnh hưởng tới người bệnh. Nữ giới, người từ 40 tuổi trở lên và tuyến mang tai thường bị hơn. Thường gặp theo thứ tự là carcinôm nhầy bì, carcinôm bọc dạng tuyến. Chúng tôi hy vọng các kết quả trên có thể giúp chẩn đoán và điều trị ung thư TNB.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thị Kim Chi, Nguyễn Thị Hồng, Trần Văn Thiệp (2011), "Phân tích lâm sàng các bướu tuyến nước bọt năm 2009 và 2010", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, Vol.3, pp.107-114.
2. Bjørndal K., et al. (2011), "Salivary gland carcinoma in Denmark 1990-2005: a national study of incidence, site and histology. Results of the Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA).", Oral Oncology, Vol.47(7), pp.677-682.
3. Da Silva Leorik Pereira, et al. (2018), "Salivary gland tumors in a Brazilian population: A 20-year retrospective and multicentric study of 2292 cases", Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.
4. Ettl T., et al. (2012), "Salivary gland carcinomas", Oral Maxillofac Surg, Vol.16(3), pp.267-83.
5. Fu Jin-Ye, et al. (2019), "Salivary gland carcinoma in Shanghai (2003-2012): an epidemiological study of incidence, site and pathology", BMC cancer, Vol.19(1), pp.350-350.
6. Parkin D. M., et al. (2002), Cancer Incidence in Five Continents, International Agency for Research on Cancer, France, pp.781.
7. To V. S., et al. (2012), "Review of salivary gland neoplasms", ISRN Otolaryngol, Vol.2012, pp.872982.
8. Yamada S. I., et al. (2018), "Significant prognostic factors affecting treatment outcomes of salivary gland carcinoma: a multicenter retrospective analysis", Odontology, Vol.106(1), pp.96-102.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA SINH NGÀ BẮT TOÀN VÀ CÁC ĐỘT BIẾN GEN TRÊN BỆNH NHÂN TẠO XƯƠNG BẮT TOÀN

Nguyễn Thị Thu Hương¹, Tống Minh Sơn¹, Trần Văn Khánh¹, Vũ Chí Dũng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa đặc điểm sinh ngà bất toàn và các biến thể gen trên bệnh nhân mắc tạo xương bất toàn. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang. Đối tượng nghiên cứu là 31 trẻ mắc tạo xương bất toàn có độ tuổi từ 2 – 19 tuổi. Bệnh nhân được khám lâm sàng và chụp X-quang để xác định sự có mặt của sinh ngà bất toàn, đồng thời được xét nghiệm giải trình tự toàn bộ hệ gen để xác định đột biến gen gây bệnh tạo xương bất toàn. Kết quả: Các biến thể

liên quan đến gen mã hóa collagen týp I (COL1A1, COL1A2) chiếm chủ yếu 86,5%. Tỷ lệ mắc DI là 38,7%. 13/14 các biến thể của gen COL1A1, COL1A2 gây DI tập trung ở vùng xoắn ba. Tỷ lệ mắc DI cao hơn (66,7%) được quan sát thấy trong số các biến thể gây ảnh hưởng tripeptide Gly-X-Y. **Kết luận:** Có mối liên quan chặt chẽ giữa DI và các biến thể gây thay thế glycine. Phần lớn các biến thể gây DI tập trung ở vùng xoắn ba.

Từ khóa: Tạo xương bất toàn, sinh ngà bất toàn.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN DENTINOGENESIS IMPERFECTA AND GENE MUTATIONS IN PATIENTS WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

This study aimed to investigate the association between dentinogenesis imperfecta (DI) and genetic

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hương

Email: thuhuongnguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.2.2024

Ngày duyệt bài: 5.3.2024

variants among patients with osteogenesis imperfecta (OI). **Methods:** A cross-sectional descriptive study. This study included 31 children with OI aged 2 to 19 years. Clinical examination and X-ray imaging were used to detect the presence of DI, while genome sequencing was performed to identify gene mutations associated with OI. **Results:** Variants related to collagen type I encoding genes (COL1A1, COL1A2) accounted for the majority at 86,5%. The prevalence of DI was 38,7%. We found that 13/14 variants in the COL1A1 and COL1A2 genes responsible for DI occurred within the triple helical region. A higher incidence of DI (66,7%) was observed in variants affecting the Gly-X-Y tripeptide. **Conclusion:** There is a strong association between DI and variants causing glycine substitution. The majority of variants causing DI are predominantly located in the triple helical region. **Keywords:** Osteogenesis imperfecta, dentinogenesis imperfect

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tạo xương bất toàn (OI- Osteogenesis Imperfecta) là bệnh lý di truyền không đồng nhất do rối loạn mô liên kết. Báo cáo tỷ lệ của OI khoảng 7/100.000 cá thể. Đột biến trên hơn 20 gen được xác định có liên quan đến OI trong đó biến đổi trên các gen mã hóa collagen týp I bao gồm COL1A1 và COL1A2 là nguyên nhân chính của rối loạn này [3].

Trong các biểu hiện tại răng hàm mặt trên bệnh nhân OI, sinh ngà bất toàn - DI (Dentinogenesis imperfecta) là biểu hiện phổ biến nhất, với các triệu chứng như răng có màu hổ phách hoặc nâu xám, vị trí ranh giới men-cement thắt hẹp, chân răng nhỏ, buồng tủy bị tắc bán phần hoặc toàn bộ. Men răng bình thường nhưng bị mòn nhanh chóng do thiếu hụt các mối nối men ngà, làm cho ngà răng bị mòn và mất kích thước dọc [8].

DI là dấu hiệu phổ biến và có sự đa dạng trong biến đổi kiểu hình, việc xác định mối liên quan giữa DI và đặc điểm đột biến gen là cần thiết. Điều này sẽ giúp nâng cao khả năng dự đoán mức độ trầm trọng và tiến triển của bệnh, giúp việc cá nhân hóa điều trị răng miệng cho trẻ em cũng như người trưởng thành mắc OI. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: "*Xác định mối liên quan giữa sinh ngà bất toàn và các đột biến gen trên bệnh nhân mắc tạo xương bất toàn*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu.

+ **Địa điểm nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện tại:

1. Khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2. Viện đào tạo Răng hàm mặt, Trường đại học Y Hà Nội.

3. Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

+ **Đối tượng:** Bệnh nhân từ 2 đến 19 tuổi được chẩn đoán mắc tạo xương bất toàn điều trị nội trú và ngoại trú tại khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 12/2018 đến 05/2023.

+ **Tiêu chuẩn lựa chọn vào mẫu nghiên cứu.** Bệnh nhân từ 2 đến 19 tuổi được chẩn đoán mắc tạo xương bất toàn theo tiêu chuẩn lâm sàng của Manoj Ramachandran [8], và tiêu chuẩn X-quang của Anish [7]. Sinh ngà bất toàn (DI) được chẩn đoán dựa trên các đặc điểm lâm sàng và X-quang theo Barron [2]. Bệnh nhân đồng ý hoặc có sự đồng ý của người giám hộ tham gia vào nghiên cứu.

+ **Tiêu chuẩn loại trừ khỏi mẫu nghiên cứu:** Bệnh nhân bị biến dạng xương, loãng xương do các nguyên nhân khác như còi xương kháng vitamin D, mucopolysaccharidoses ...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

+ Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

+ Cỡ mẫu: Mẫu được chọn theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện, chọn tất cả các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu. Chúng tôi đã thu thập số liệu của 31 bệnh nhân.

+ **Xử lý số liệu.** Số liệu được thu thập và phân tích bằng phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0 và một số thuật toán thống kê.

+ **Đạo đức trong nghiên cứu.** Nghiên cứu được thông qua bởi hội đồng đề cương nghiên cứu sinh khóa 37 của Viện Đào tạo Răng Hàm Mặt – Trường Đại học Y Hà Nội, Hội đồng đạo đức trường Đại học Y Hà Nội (NCS19/BB-HĐĐĐ) và Hội đồng đạo đức bệnh viện Nhi Trung Ương (293/BVNTƯ- HĐĐĐ).

+ Quy trình thực hiện:

- Bước 1: Xác nhận đầy đủ thông tin hành chính của bệnh nhân, địa chỉ và điện thoại liên lạc của gia đình.

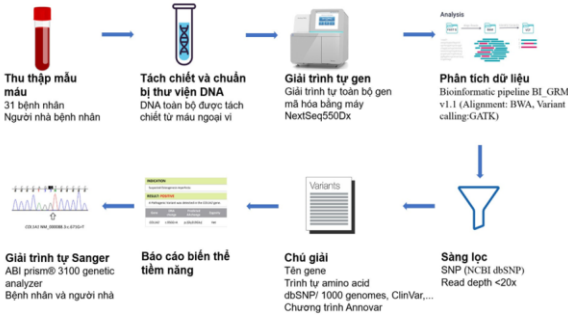
- Bước 2: Xác định lại các triệu chứng chẩn đoán và phân loại OI, hướng dẫn bệnh nhân và người giám hộ xác nhận phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Bước 3: Khám các yếu tố của sinh ngà bất toàn – DI trên lâm sàng (biến đổi màu sắc, mòn răng cơ học, gãy răng).

- Bước 4: Bệnh nhân được chỉ định chụp phim panorama hoặc phim tại chỗ để đánh giá dấu hiệu của DI trên X-quang (thân răng hình củ

hành, cổ rắng thu hẹp, buồng tủy tắc).

- Bước 5: Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch để thực hiện xét nghiệm gen, phương pháp giải trình tự thế hệ mới NGS. Quy trình thực hiện phân tích gen thực hiện như sau:



Hình 2.1. Quy trình phân tích gen

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung. Nghiên cứu gồm 31 bệnh nhân, trong đó có 25 bệnh nhân riêng lẻ và hai nhóm bệnh nhân có quan hệ huyết thống: một nhóm bệnh nhân gồm ba anh em ruột (ba nam) và một nhóm bệnh nhân khác gồm ba chị em ruột (hai nữ, một nam). Trong số 31 bệnh nhân, số bệnh nhân mắc OI thể nhẹ (týp I) là 5 bệnh nhân, mắc OI thể trung bình (týp IV) là 16 bệnh nhân và thể nặng (týp III) là 10 bệnh nhân. Nghiên cứu báo cáo tổng cộng 37 biến thể, gồm 32 biến thể khác nhau, ở 31 bệnh nhân, trên 7 gene COL1A1, COL1A2, P3H1, CRAP, COL2A1, COL9A3, TRAPPC2.

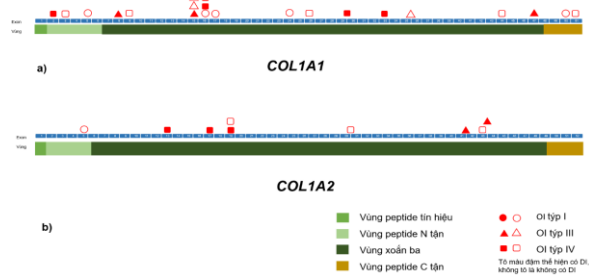
Các biến thể liên quan đến gen mã hóa Collagen týp I (COL1A1, COL1A2) chiếm 86,5% (32/37 biến thể). Trong số 32 biến thể này, có 27 biến thể khác nhau (18 ở COL1A1, 9 ở COL1A2). Gen COL1A1 ghi nhận 23 biến thể, bao gồm 10 biến thể sai nghĩa, 2 biến thể vô nghĩa, 2 biến thể tại intron, 1 mất đoạn lớn và 8 biến thể

gây dịch khung.

Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo 2 biến thể ở gen collagen không phải collagen týp I là COL2A1 (c.1391A>G, p.Lys464Arg) và COL9A3 (c.479G>A; p.Gly160Glu), các biến thể này đều nằm trên các bệnh nhân mang một biến thể COL1A1 khác. Biến thể không liên quan đến gen mã hóa Collagen týp 1 (P3H1, CRTAP, TRAPPC2) chiếm 8,1% (3/37 biến thể), cụ thể một biến thể P3H1 (c.1170+5G>C, p?), một biến thể CRTAP c.3G>A (p.Met1?) và một biến thể TRAPPC2 (c.391_392del, p.Gln131ValfsX37).

3.2. Môi liên quan giữa DI và đột biến gen. Số bệnh nhân bị DI trong số 31 bệnh nhân được phân tích gen là 12, chiếm 38,7%. Có tổng cộng 15 biến thể được ghi nhận liên quan đến DI, 14 biến thể ở COL1A1, COL1A2 và 1 biến thể ở COL2A1.

DI và COL1A1, COL1A2



Hình 3.1. Phân bố biến thể trên COL1A1 (a) và COL1A2 (b) theo vùng protein, theo týp OI, và theo DI

Đối với gen COL1A1, có thể nhận thấy các biến thể trên bệnh nhân có DI tập trung ở exon 15, 16. Còn trên gen COL1A2, các biến thể tương ứng với DI ở vùng exon 13-19 và vùng exon 41-44. Phần lớn (13/14) các biến thể gây DI tập trung ở vùng xoắn ba.

Bảng 3.1: Tỷ lệ mắc DI trên các biến thể COL1A1 và COL1A2, n = 32.

Biến thể gen collagen I	DI		Không DI		Tổng biến thể		p
	Số lượng	%	Số lượng	%	Số lượng	%	
COL1A1	9	39,1	14	60,9	23	100	0,71
COL1A2	5	55,6	4	44,4	9	100	

Có thể thấy, tỷ lệ mắc DI trên các ca lâm sàng mang biến thể COL1A2 cao hơn COL1A1. Tuy nhiên, kiểm định Khi bình phương cho thấy không có sự khác biệt giữa các biến thể COL1A1 và COL1A2 trong tỷ lệ mắc DI (p = 0,71).

Bảng 3.2: Tỷ lệ mắc DI trên các biến thể làm thay đổi Gly-X-Y, n = 32

Biến thể gen collagen I	DI		Không DI		Tổng biến thể		p
	Số lượng	%	Số lượng	%	Số lượng	%	
Biến thể thay đổi Gly-X-Y	8	66,7	4	33,3	12	100	0,043
Biến thể không thay đổi Gly-X-Y	6	30,0	14	70,0	20	100	

Đột biến gây thay thế acid amin Glycine được xếp vào biến thể thay đổi Gly-X-Y. Đột biến không thay thế acid amin Glycine được xếp thành biến thể không thay đổi Gly-X-Y. (Bao gồm đột biến sai nghĩa thay thế acid amin không phải Glycine, đột biến vô nghĩa, dịch khung, mất đoạn, vị trí cắt nối).

Một tỷ lệ mắc DI cao hơn (66,7%) được quan sát thấy trong số các biến thể gây ảnh hưởng tripeptide Gly-X-Y so với tỷ lệ này ở nhóm biến thể không ảnh hưởng đến tripeptide Gly-X-Y (30%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p = 0,043$.

DI và gen không mã hóa Collagen. Hai biến thể trên hai gen không mã hóa Collagen P3H1 (c.1170+5G>C, p?), CRTAP c.3G>A (p.Met1?) ở trên hai bệnh nhân chỉ mang những biến thể này là biến thể duy nhất, đều không ghi nhận DI.

IV. BÀN LUẬN

Sinh ngà bất toàn có thể được chia thành 3 loại theo Shields, trong đó loại 1 liên quan đến OI do bất thường collagen týp I. Trong nghiên cứu này, có một mối liên quan chặt chẽ giữa DI và các biến thể gây thay thế glycine, khi có tới 66,7% các biến thể thay thế glycine có biểu hiện DI. Tỷ lệ này tương tự như kết quả các nghiên cứu trước [5,1]. Hơn nữa, các biến thể làm thay đổi tripeptide Gly-X-Y có tỷ lệ DI cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các biến thể không làm thay đổi Gly-X-Y ($p = 0,043$). Không khó để nhìn ra mối liên kết này, vì COL1A1 và COL1A2 mã hóa cho phần lớn cấu tạo collagen được tìm thấy trong ngà răng, khoảng 85% vật liệu hữu cơ được tìm thấy trong ngà răng là collagen týp I [4]. Collagen týp I rất quan trọng trong quá trình hình thành ngà răng vì nó là thành phần chính của tiền ngà được hình thành trong quá trình phát triển. Thông thường, collagen sẽ được sắp xếp thành các chuỗi đứt đoạn nhất quán. Đột biến dẫn đến mất cân đối khoáng chất, giảm độ bền của ngà răng, đổi màu ngà răng và các ống ngà thưa thớt. Từ đó, chúng ta cũng có thể hiểu được vì sao các biến thể có DI trong nghiên cứu dường như chỉ tập trung ở vùng xoắn ba, nơi có các tripeptide Gly-X-Y, có tới 13/14 biến thể liên quan đến DI nằm ở vùng này. Tuy nhiên, cơ chế rõ ràng giữa các đột biến collagen týp I và DI vẫn chưa được sáng tỏ. Bởi vì, ngay trong nghiên cứu này, vẫn có những biến thể thay thế glycine

nhưng không kèm theo DI. Có thể chúng tôi đã bỏ sót các bệnh nhân có DI trên mô học. Mặc dù nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ mắc DI cao hơn ở các đột biến COL1A2 so với COL1A1, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu này ghi nhận các biến thể ở gen không tổng hợp collagen týp I như CRTAP hay P3H1 đều không biểu hiện ra DI, điều này tương tự như kết quả của tác giả Lindahl [5], tuy nhiên tác giả Maioli báo cáo rằng 33,3% số bệnh nhân không mang biến thể collagen týp I vẫn có DI [6].

V. KẾT LUẬN

Có mối liên quan chặt chẽ giữa DI và các biến thể gây thay thế glycine. Phần lớn các biến thể gây DI tập trung ở vùng xoắn ba. Vì vậy khi có các đột biến gây thay thế glycine tại vùng xoắn ba sẽ có khả năng cao xuất hiện DI trên bệnh nhân mắc tạo xương bất toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Barnes AM, Chang W, Morello R, et al.** Deficiency of cartilage-associated protein in recessive lethal osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.* 2006;355(26):2757-2764. doi:10.1056/NEJMoa063804.
- Barron MJ, McDonnell ST, Mackie I, Dixon MJ.** Hereditary dentine disorders: dentinogenesis imperfecta and dentine dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:31. doi:10.1186/1750-1172-3-31.
- Etich J, Leßmeier L, Rehberg M, et al.** Osteogenesis imperfecta-pathophysiology and therapeutic options. *Mol Cell Pediatr.* 2020;7(1):9. doi:10.1186/s40348-020-00101-9.
- Ibrahim S, Strange AP, Aguayo S, et al.** Phenotypic Properties of Collagen in Dentinogenesis Imperfecta Associated with Osteogenesis Imperfecta. *Int J Nanomedicine.* 2019;14:9423-9435. doi:10.2147/IJN.S217420.
- Lindahl K. Osteogenesis Imperfecta: Genetic and Therapeutic Studies.** Published online 2013. Accessed May 23, 2023. <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:uu:diva-208942>
- Maioli M, Gnoli M, Boarini M, et al.** Genotype-phenotype correlation study in 364 osteogenesis imperfecta Italian patients. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2019;27(7):1090-1100. doi:10.1038/s41431-019-0373-x.
- Osteogenesis Imperfecta Imaging and Diagnosis: Practice Essentials, Radiography, Computed Tomography.** Published online September 24, 2021. Accessed September 3, 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/411919-overview>.
- Ramachandran M.** Osteogenesis Imperfecta (OI): Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology. Published online May 19, 2022. Accessed May 24, 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/1256726-overview>.