

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ BẤT THƯỜNG GEN TRÊN BỆNH NHÂN LOẠN DƯỠNG CƠ VÙNG ĐAI CHI

Trần Nam Chung<sup>3,4,✉</sup>, Nguyễn Văn Hùng<sup>1</sup>, Trần Văn Khánh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>3</sup>Bệnh viện E

<sup>4</sup>Trường Đại học Y dược, ĐHQGHN

Các tác giả bước đầu nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số bất thường gen trong bệnh LGMD. Thiết kế nghiên cứu là tiến cứu, mô tả cắt ngang. Bệnh nhân (BN) tại Bệnh viện E, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2022 được chẩn đoán LGMD dựa theo tiêu chuẩn của Bushby 1996. Nhóm nghiên cứu gồm 12 BN (7 nữ), tuổi trung bình là  $27,3 \pm 13,2$  (8 - 53), khởi phát bệnh từ 7 - 49 tuổi, được chẩn đoán ở  $28,3 \pm 13,1$  tuổi. Tất cả BN đều có yếu cơ, teo cơ vùng đai chi (chi trên 100%, chi dưới 91,7%). Phần lớn BN khởi phát bệnh ở chi dưới (75%). Chỉ có 5 BN (41,7%) được chẩn đoán bệnh trước 5 năm. Các thể bất thường gen được phát hiện là LGMD R3, R5, D4. LGMD là nhóm bệnh hiếm gặp, độ tuổi khởi phát bệnh đa dạng, phần lớn ở người trưởng thành. Người bệnh có biểu hiện yếu cơ, teo cơ vùng đai chi, thường được chẩn đoán muộn. Giải trình tự gen thế hệ mới cho phép phát hiện các loại đột biến.

**Từ khóa:** Yếu cơ, teo cơ, loạn dưỡng cơ, vùng đai chi, bất thường gen.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loạn dưỡng cơ vùng đai chi (LGMD) là một trong 4 nhóm bệnh lí loạn dưỡng cơ phổ biến nhất, với đặc điểm kém đồng nhất cao nhất, có nhiều dạng đột biến khác nhau, có khi nhiều vị trí bất thường gen trên cùng một người bệnh.<sup>1-3</sup>

Tại Việt Nam hiện nay một số nhóm bệnh lí loạn dưỡng cơ như Duchenne, Becker đã được nhiều tác giả, nhiều trung tâm đi sâu nghiên cứu. Tuy nhiên, nhóm bệnh lí loạn dưỡng cơ vùng đai chi chưa được nghiên cứu.<sup>4,5</sup> Các triệu chứng về cơ nhiều trường hợp chưa tìm được nguyên nhân trên thực hành lâm sàng, đôi khi được chẩn đoán chung là viêm cơ.<sup>6-8</sup>

Bệnh lí LGMD với đặc điểm số lượng gen gây bệnh lớn và bệnh cảnh phức tạp, gặp nhiều

khó khăn trong chẩn đoán phân biệt trên lâm sàng với các bệnh lí cơ di truyền và mắc phải khác. Trước đây, để tìm được căn nguyên di truyền của bệnh LGMD gặp rất nhiều khó khăn vì các phương pháp xác định đột biến cũ chỉ cho phép xác định từng đoạn gen mà không đồng thời trên nhiều gen. Công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới (Next-generation sequencing - NGS) vừa đáp ứng được các yêu cầu này, vừa mở ra cơ hội lớn, có tính cách mạng cho người bệnh và thầy thuốc trong việc tiếp cận chẩn đoán LGMD sớm, hiệu quả.

Hiện nay, tại Việt Nam, công nghệ này đang từng bước được áp dụng trên lâm sàng cũng như các nghiên cứu lâm sàng. Tại Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội, đã ứng dụng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới và đã đạt được một số kết quả trong chẩn đoán các bệnh lí di truyền hiếm thay thế cho các kỹ thuật cổ điển, trong đó có bệnh lí loạn dưỡng cơ gốc chi LGMD.

Tác giả liên hệ: Trần Nam Chung

Bệnh viện E

Email: chungtn.ump@vnu.edu.vn

Ngày nhận: 25/10/2022

Ngày được chấp nhận: 18/11/2022

Việc chẩn đoán sớm, chính xác bệnh LGMD sẽ giúp quản lý tốt bệnh nhân và gia đình họ để có những tư vấn di truyền thích hợp nhằm mục đích ngăn ngừa và giảm tỉ lệ mắc bệnh ở các thế hệ tiếp theo, đồng thời gia tăng hiệu quả phòng bệnh, giúp người bệnh phục hồi chức năng, duy trì sức cơ, nâng cao chất lượng cuộc sống, hạn chế một phần những hậu quả nặng nề do bệnh nhân và gia đình họ.

Do vậy, chúng tôi quyết định tiến hành nghiên cứu: “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số bất thường gen trong bệnh loạn dưỡng cơ vùng đai chi” với 2 mục tiêu: 1. Mô tả triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân loạn dưỡng cơ vùng đai chi. 2. Xác định một số bất thường gen ở bệnh nhân loạn dưỡng cơ vùng đai chi.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### *Tiêu chuẩn lựa chọn*

Bệnh nhân được chẩn đoán LGMD theo Bushby (1996), dựa vào triệu chứng lâm sàng, men cơ, điện cơ, mô bệnh học cơ:

- Lâm sàng: teo cơ, yếu cơ vùng gốc chi 2 bên, từ từ, tăng dần.

- Men cơ: tăng.

- Điện cơ: bệnh lí nguồn gốc cơ, loại trừ các bệnh lí cơ do thần kinh.

- Mô bệnh học cơ: Hình ảnh loạn dưỡng cơ với các đặc điểm thoái hóa cơ, xâm nhập mỡ, mô xơ. Loại trừ bệnh lí cơ viêm.

#### *Tiêu chuẩn loại trừ*

- Loại trừ các bệnh nhân có biểu hiện yếu teo cơ gốc chi có tuổi < 8 tuổi.

- Loại trừ những bệnh nhân được chẩn đoán LGMD nhưng ở giai đoạn cuối, suy kiệt, kèm theo các biến chứng nặng: bội nhiễm, thở máy...

- Loại trừ những bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

#### *Thiết kế nghiên cứu*

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### *Cỡ mẫu nghiên cứu*

Chọn mẫu không xác suất (mẫu tiện lợi), chọn tất cả các đối tượng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu tại Khoa Cơ Xương Khớp, Bệnh viện E và Bệnh viện Bạch Mai trong khoảng thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2022: chọn được 12 bệnh nhân phù hợp.

#### *Phương tiện nghiên cứu*

Khám lâm sàng, thước đo, búa phản xạ, máy xét nghiệm máu tại Khoa Huyết học, Khoa Sinh hóa, Bệnh viện E, Bệnh viện Bạch Mai và máy xét nghiệm giải trình tự gen NGS tại Trung tâm Nghiên cứu Gen-protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

#### *Kỹ thuật thu thập số liệu*

Thông tin được thu thập qua một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

### 3. Xử lí số liệu

- Số liệu được mã hóa, nhập, xử lí và phân tích.

- Các biến số định tính được tính theo tỉ lệ%.

- Các biến số định lượng được tính giá trị trung bình, độ lệch.

- Chỉ số BMI: tính theo công thức: BMI = cân nặng (kg)/ (chiều cao (m))<sup>2</sup> (đơn vị: kg/m<sup>2</sup>).

- Đánh giá mức độ béo phì dựa trên chỉ số BMI theo WHO:

- + BMI < 18,5: người gầy.

- + BMI = 18,5 - 24,9: bình thường.

- + BMI = 25: thừa cân.

- + BMI = 25 - 29,9: tiền béo phì.

- + BMI ≥ 30: người béo phì.

- Chỉ số hoạt độ CK toàn phần huyết tương ở nam đo ở 37oC bình thường là 38-174 U/L, ở nữ là 26 - 140 U/L.

- Chỉ số CRP bình thường: < 10 mg/L.
- Giá trị của men CK bình thường sẽ phụ thuộc vào giới tính:
  - + Nam: 38 - 174 U/L.
  - + Nữ: 26 - 140 U/L.
- Kết quả ESR bình thường là 1-13 mm/hr đối với nam và 1 - 20 mm/hr đối với nữ.

#### 4. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện E, Bệnh viện Bạch Mai và được các bệnh viện, Hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận.
- Các thông tin về đối tượng nghiên cứu được mã hóa, nhập vào máy tính và được giữ bí mật.

### III. KẾT QUẢ

#### 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tổng số bệnh nhân thu thập được trong thời gian nghiên cứu là 12 bệnh nhân với 7 bệnh nhân nữ (58,3%), 5 bệnh nhân nam (41,7%), tỷ lệ nữ/nam tương ứng là 1,4/1. Tuổi trung bình

của nhóm nghiên cứu là  $27,3 \pm 13,2$  (năm), thấp nhất là 8 tuổi và cao nhất là 53 tuổi, với 2 bệnh nhân ở độ tuổi < 16 tuổi (chiếm 16,7%) và 10 bệnh nhân  $\geq 16$  tuổi (83,3%).

Chỉ số BMI trung bình của nhóm nghiên cứu là  $19,1 \pm 3,7$  (thấp nhất là 13,7 và cao nhất là 24,3). Trong đó, có 4 bệnh nhân gầy có BMI < 18,5 (33,3%) và 8 bệnh nhân còn lại ở mức BMI bình thường (66,7%).

Trình độ học vấn của nhóm nghiên cứu chiếm tỷ lệ nhiều nhất là trình độ đại học trở lên với 6 bệnh nhân (chiếm 50%), 1 bệnh nhân trình độ cao đẳng, trung cấp (8,4%), 2 bệnh nhân trình độ phổ thông trung học (16,7%) và trình độ phổ thông cơ sở trở xuống có 3 bệnh nhân (25%) là các bệnh nhân nhỏ tuổi.

Phần lớn nhóm nghiên cứu đều có nghề nghiệp với 5 bệnh nhân (41,7%) đang là cán bộ viên chức của các cơ quan nhà nước, 5 bệnh nhân đang là học sinh sinh viên và chỉ có 2 bệnh nhân (16,7%) phụ thuộc hoàn toàn vào gia đình vì hạn chế vận động nhiều do yếu cơ nặng, co cứng.

#### 2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân loạn dưỡng cơ vùng đai chi

**Bảng 1. Các đặc điểm về thời gian của nhóm nghiên cứu**

	Trung bình	Min - Max	n
Tuổi hiện nay (năm)	$27,3 \pm 13,2$	8 - 53	12
Tuổi khởi phát bệnh (năm)	$20,6 \pm 13,7$	7 - 49	12
Tuổi phát hiện bệnh (năm)	$23,9 \pm 14,2$	7 - 52	12
Tuổi được chẩn đoán bệnh LGMD (năm)	$26,3 \pm 13,1$	8 - 53	12
Tuổi tàn phế (năm)		13 - 14	2
Thời gian đến khi phát hiện bệnh (năm)	$3,3 \pm 2,5$	0 - 7	12
Thời gian đến khi được chẩn đoán bệnh (năm)	$5,7 \pm 5,1$	1 - 18	12

Tuổi khởi phát và phát hiện bệnh ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu khá cao tương ứng là  $20,6 \pm 13,7$  và  $23,9 \pm 14,2$  (năm). Tuy nhiên, độ tuổi được chẩn đoán bệnh thường muộn

hơn khá lâu, với thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi được chẩn đoán trung bình là  $5,7 \pm 5,1$  năm, nhanh nhất là trong vòng 1 năm và muộn nhất là sau 18 năm.

**Bảng 2. Triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu**

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n = 12)		Tổng	
	Có	Không	n	%
Teo cơ	11	1	10	83,3
Yếu cơ	12	0	10	83,3
Dấu hiệu Gower's	10	2	12	100
Dáng đi lạch bạch	11	1	12	100
Gù ưỡn cột sống	8	4	12	100
Vẹo cột sống	8	4	12	100
Cơ rút gân Achille	0	12	12	100

Phần lớn bệnh nhân đều có biểu hiện yếu cơ và teo cơ rõ (tương ứng là 100% và 91,7%), trong đó có 1 trường hợp chưa teo cơ là mới ở giai đoạn đầu và được chẩn đoán sớm trong vòng 1 năm vì trong gia đình đã có người mắc LGMD. Phần lớn bệnh nhân đều có dáng đi

lạch bạch và có dấu hiệu Gower's (tương ứng là 91,7% và 83,3%). Số bệnh nhân có biểu hiện gù ưỡn và vẹo cột sống khá nhiều, chiếm tỷ lệ đồng đều là 66,7%. Nhưng trong nhóm nghiên cứu chưa phát hiện trường hợp bệnh nhân nào có biểu hiện cơ rút gân Achille (chiếm 0%).

### 3. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân loạn dưỡng cơ vùng đai chi

**Bảng 3. Đặc điểm xét nghiệm men cơ và bilan viêm của bệnh nhân nghiên cứu**

Xét nghiệm máu	Trung bình	Min - Max	Tổng		
			n	%	
Men cơ CK (U/L)	Giá trị	1778,0 ± 2430,5	180 - 8457,8	12	100
	< 1000 (U/L)			6	50
	> 1000 (U/L)			6	50
	Tăng			12	100
CRP (mg/L)	Giá trị	1,0 ± 1,2	0,1 - 3,7	12	100
	Bình thường			12	100
	Tăng > 10 mg/L			0	0
Máu lắng 1h (mm)	Giá trị	9,2 ± 4,5	2 - 14	12	100
	Bình thường			11	91,7
	Tăng			1	8,3

Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có chung đặc điểm là tăng men cơ (100%), trung bình là  $1778,0 \pm 2430,5$  U/l (thấp nhất là 180 và cao nhất là 8457,8). Đánh giá

bilan viêm của nhóm nghiên cứu thấy đặc điểm: 100% bệnh nhân có chỉ số CRP bình thường, chỉ số máu lắng có 11 bệnh nhân (chiếm 91,7%) bình thường, chỉ có 1 bệnh nhân (chiếm 8,3%).

**Bảng 4. Đặc điểm các xét nghiệm điện cơ, siêu âm và mô bệnh học của bệnh nhân nghiên cứu**

Xét nghiệm	Số bệnh nhân		Tổng	
	Có	Không		
Điện cơ có nguồn gốc cơ	12	0	12	
Siêu âm	Teo cơ	10	2	12
	Xâm nhập mỡ	10	2	12
	Thoái hóa sợi cơ	10	2	12
Giải phẫu bệnh	Xâm nhập tổ chức xơ	10	2	12
	Xâm nhập mỡ	10	2	12
	Xâm nhập TB viêm	1	11	12
	Phi đại sợi cơ	10	2	12

Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có biểu hiện trên điện cơ là có tổn thương với nguồn gốc từ cơ (100%), không có dấu hiệu tổn thương thần kinh. Trên hình ảnh thăm dò qua siêu âm, phần lớn bệnh nhân có hình ảnh teo cơ và xâm nhập mỡ trong mô cơ ở các mức độ khác nhau (đều là 83,3%). Trong

khi đó, trên hình ảnh mô bệnh học mô cơ thì phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu cũng có các hình ảnh thoái hóa sợi cơ, xâm nhập tổ chức xơ, xâm nhập mỡ và phi đại sợi cơ (83,3%), chỉ có 8,3% bệnh nhân là có hình ảnh xâm nhập tế bào viêm.

#### 4. Một số bất thường gen của bệnh nhân loạn dưỡng cơ vùng đai chi

**Bảng 5. Một số bất thường gen của bệnh nhân loạn dưỡng cơ vùng đai chi**

STT	Bệnh nhân	Tuổi	Giới	Danh pháp LGMD	Gen	Locus
1	Nguyễn Thị Hồng N.	13	Nữ	R5	SGCG	c.320C>T (S107L) exon4 và c.412C>T(Q138) exon5
2	Nguyễn Văn D.	26	Nam	R5	SGCG	c.320C>T (S107L) exon4 và c.412C>T(Q138) exon5
3	Võ Hoàng Y.	22	Nữ	D4/ R1	CAPN3	Chr15:42684833-42684836
4	Trần Thị L.	29	Nữ	R3	SGCA	Chr17:48248032

Với kĩ thuật giải trình tự gen NGS, đã có 4 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm và phát hiện các tổn thương đột biến gen, tương ứng với các thể bệnh được định danh theo danh pháp quốc tế là LGMD R3, R5 và D4/R1. Trong đó, có 3 bệnh nhân (chiếm 75%) là đột biến gen di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường là 1 bệnh nhân thể R3 và 2 bệnh nhân thể R5, và 1 bệnh nhân (25%) có đột biến di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường là thể D4.

#### IV. BÀN LUẬN

Với tổng số 12 bệnh nhân thu thập được trong nghiên cứu, bệnh mắc ở cả 2 giới, nam và nữ. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân nữ là chủ yếu gồm 7/12 bệnh nhân (chiếm 58,3%) trong khi chỉ có 5/12 bệnh nhân nam (chiếm 41,7%). Điều này cũng tương tự với các nghiên cứu trong y văn, bệnh lí LGMD gặp ở cả hai giới và tùy theo nghiên cứu và nhóm bệnh, tỷ lệ này có thể khác nhau.<sup>1,7,9</sup> Theo Urtasun M. và cộng sự (1998), nghiên cứu 38 bệnh nhân LGMD tại Guipúzcoa, Tây Ban Nha, nhận thấy 21/38 (55,3%) là nam và nữ chiếm 44,7%, với độ tuổi từ 6 đến 23 tuổi. Van der Kooi AJ và cộng sự (1996)<sup>10</sup> trong nghiên cứu nhóm bệnh nhân LGMD ở Hà Lan nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ chung là 64/105 chiếm 61%, nam (39%), trong khi, đối với riêng nhóm LGMD đột biến lặn thì nữ chiếm 25/42 bệnh nhân (chiếm 59,5%), nam 40,5%.

Độ tuổi mắc bệnh của bệnh nhân LGMD rất đa dạng, có thể từ trẻ sơ sinh cho đến người trưởng thành, và nhiều trường hợp chỉ khởi phát ở độ tuổi rất muộn.<sup>1,3,9</sup> Theo y văn, độ tuổi trung bình trong nhiều nghiên cứu nhìn chung thường khá cao, tuy nhiên tùy theo nhóm và thể bệnh, có gặp nhóm bệnh nhân biểu bệnh sớm hơn. Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $27,3 \pm 13,2$  (năm), thấp nhất là 8 tuổi và cao nhất là 53 tuổi. Độ tuổi này cũng tương tự như nghiên cứu của Urtasun M. và cộng sự (1998)

với nhóm bệnh nhân độ tuổi từ 6 - 23 tuổi. Độ tuổi trung bình chung trong nhóm nghiên cứu của Van der Kooi AJ và cộng sự (1996) tại Hà Lan là 36 tuổi (8 - 66 tuổi).<sup>10</sup>

Về đặc điểm sinh trắc học của nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chỉ số BMI trung bình chung là  $19,1 \pm 3,7$  nằm ở mức bình thường, tuy nhiên, có những bệnh nhân bị teo cơ toàn thân, suy kiệt nặng với chỉ số BMI chỉ có 13,7, đây là bệnh nhân đã ở giai đoạn mất vận động nhiều, dẫn tới tình trạng táo bón thường xuyên và dinh dưỡng kém. Trong khi đó, cũng có bệnh nhân có thể trạng còn rất tốt với chỉ số BMI cao nhất là 24,3 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

Mặc dù ở giai đoạn muộn, bệnh nhân LGMD bị mất chức năng vận động nhiều rồi dẫn đến tình trạng mất hoàn toàn. Tuy nhiên, bệnh nhân hoàn toàn có khả năng nhận thức, học tập bình thường, đặc biệt ở những giai đoạn chưa biểu hiện hoặc mới biểu hiện bệnh, hầu hết bệnh nhân đều rất nỗ lực học tập và có trình độ học vấn chung khá cao, với 50% bệnh nhân có trình độ từ trình độ đại học trở lên, 75% bệnh nhân có trình độ từ phổ thông trung học trở lên và 25% bệnh nhân có trình độ từ phổ thông cơ sở trở xuống là các bệnh nhân còn nhỏ tuổi.

Phần lớn nghiên cứu đều có nghề nghiệp (41,7%) và đang là cán bộ viên chức của các cơ quan nhà nước, 41,7% bệnh nhân đang là học sinh sinh viên và có 2 bệnh nhân (16,7%) phụ thuộc hoàn toàn vào gia đình vì hạn chế vận động nhiều do yếu cơ nặng.

Về đặc điểm thời gian khởi phát bệnh của nhóm nghiên cứu, tuổi khởi phát trung bình là  $20,6 \pm 13,7$ . Kết quả này cao hơn nhiều so với độ tuổi khởi phát bệnh ở trong nghiên cứu của Van der Kooi AJ và cộng sự (cs.) (1996) ở Hà Lan với độ tuổi khởi phát trung bình là 12 tuổi (1 - 57 tuổi).<sup>10</sup> Trong nghiên cứu này của Van der Kooi AJ và cs. cũng chỉ ra thời gian mắc bệnh trung bình của nhóm bệnh nhân là 20 năm (2 -

52 năm), điều đó thể hiện chất lượng chăm sóc sức khỏe cho người bệnh LGMD ở các nước phát triển rất tốt. Cũng trong nhóm bệnh nhân Hà Lan này, thời gian trung bình đến khi bệnh nhân mất khả năng đi lại là 26 (8 - 50) năm và trong nhóm có 15/42 bệnh nhân (35,7%) phải ngồi xe lăn.

Mặc dù tuổi khởi phát bệnh trung bình của nhóm nghiên cứu khá cao, tuy nhiên, thời gian từ khi mắc bệnh đến khi được chẩn đoán bệnh thường muộn hơn khá lâu, với thời gian từ khi xuất hiện triệu chứng đến khi được chẩn đoán trung bình là  $5,7 \pm 5,1$  năm, nhanh nhất là trong vòng 1 năm và muộn nhất là sau 18 năm.

Về biểu hiện lâm sàng, các bệnh nhân đều có biểu hiện yếu cơ và teo cơ rõ (tương ứng là 100% và 91,7%). Phần lớn bệnh nhân đều có dáng đi lạch bạch và có dấu hiệu Gower's ở nhiều mức độ khác nhau từ nhẹ đến nặng (tương ứng là 91,7% và 83,3%). Đây là một trong những biểu hiện lâm sàng khá dễ nhận biết ở nhóm bệnh nhân có thời gian dài mắc bệnh và có mức độ yếu cơ nhiều.

Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu (100%) đều có chung đặc điểm bilan viêm âm tính. Đây cũng là đặc điểm quan trọng giúp các bác sĩ trên lâm sàng phân biệt với các bệnh lý cơ viêm khác. Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều có biểu hiện tăng men cơ, với nồng độ men CK trung bình trong huyết tương là  $1778,0 \pm 2430,5$  U/l (thấp nhất là 180 và cao nhất là 8457,8). Điều này phù hợp với nhiều kết quả nghiên cứu được nêu trong y văn. Tỷ lệ và mức độ tăng men cơ có thể thay đổi rất nhiều giữa các nhóm bệnh nhân và các kiểu di truyền, đột biến gây bệnh khác nhau.<sup>6,9,11</sup>

Điện cơ là thăm dò cận lâm sàng ít xâm lấn, dễ thực hiện trên lâm sàng, góp phần khẳng định căn nguyên gây yếu cơ trên lâm sàng. Việc ứng dụng hiệu quả xét nghiệm này giúp ích rất nhiều cho các bác sĩ trong thực hành

lâm sàng, giúp phân biệt với các bệnh lý do căn nguyên thần kinh gây ra. Trong nghiên cứu này, điện cơ của các bệnh nhân (100%) giúp khẳng định tổn thương với nguồn gốc từ cơ.

Xét nghiệm về chẩn đoán hình ảnh, đặc biệt với sự ứng dụng của cộng hưởng từ cho phép khảo sát tốt tình trạng kích thước, cấu trúc cơ và xác định chính xác vị trí cơ tổn thương.<sup>11</sup> Trên thực tế, chúng tôi chưa có điều kiện để khảo sát hình ảnh học mô cơ bằng chụp cộng hưởng từ, mà thăm dò qua siêu âm, một phương tiện rất hữu hiệu trong thực hành lâm sàng, vừa thuận tiện, sẵn có và chi phí thấp. Trong nghiên cứu này, phần lớn bệnh nhân đều được phát hiện trên siêu âm có hình ảnh teo cơ và xâm nhập mỡ trong mô cơ ở các mức độ khác nhau (đều là 83,3%).

Hình ảnh giải phẫu bệnh mô cơ có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán cũng như đánh giá mức độ bệnh, mức độ thoái hóa, tổn thương mô cơ, đặc biệt nếu có thể kết hợp nhuộm hóa mô miễn dịch để nhận biết các protein đặc hiệu trên màng tế bào cơ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa khảo sát được mô cơ bằng nhuộm hóa mô miễn dịch mà sử dụng phương pháp nhuộm HE và PAS. Kết quả giải phẫu bệnh thu được thì phần lớn bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu cũng đều có các hình ảnh thoái hóa sợi cơ, xâm nhập tổ chức xơ, xâm nhập mỡ và phì đại sợi cơ (83,3%), chỉ có 8,3% bệnh nhân là có hình ảnh xâm nhập tế bào viêm.

Khác với các bệnh lý đơn gen như loạn dưỡng cơ Duchenne, hay loạn dưỡng cơ Becker mà các kỹ thuật di truyền trước đây có thể cho phép phát hiện chính xác căn nguyên đột biến gen gây bệnh, LGMD là bệnh lý di truyền đa gen, chính vì thế các kỹ thuật di truyền trước đây rất khó để xác định vị trí đột biến gen chính xác. Với kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới NGS, cho phép giải mã đồng thời gần 200 gen liên quan đến bệnh lý cơ và điều này đã

mở ra cơ hội to lớn giúp chẩn đoán các bệnh lí đa gen như LGMD. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là chi phí xét nghiệm rất đắt tiền và phải sử dụng cơ sở dữ liệu giải mã gen khổng lồ nên các cơ sở xét nghiệm cần có sự hợp tác với labo xét nghiệm lớn trên thế giới mới triển khai được. Đã có 4 bệnh nhân được thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen theo phương pháp NGS tại labo Trung tâm nghiên cứu gen và protein, Trường Đại học Y Hà Nội và phát hiện các tổn thương đột biến gen, tương ứng với các thể bệnh được định danh theo danh pháp quốc tế là LGMD R3, R5 và D4/R1. Phần lớn bệnh nhân là tổn thương đột biến gen di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 12 trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán Loạn dưỡng cơ vùng đai chi LGMD tại Bệnh viện E và Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2022, chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

Về lâm sàng, tất cả bệnh nhân đều có biểu hiện yếu cơ vùng đai chi (100%), phần lớn có biểu hiện teo cơ (91,7%), dáng đi lạch bạch và dấu hiệu Gower's (91,7% và 83,3%). Gù ưỡn và vẹo cột sống (66,7%), cơ rút gân Achille (0%).

Về biểu hiện cận lâm sàng, tất cả bệnh nhân đều có biểu hiện tăng men cơ và đều có bilan viêm âm tính. Tất cả bệnh nhân đều có biểu hiện tổn thương nguồn gốc cơ trên các xét nghiệm điện cơ, và trên mô bệnh học cơ đều có dấu hiệu loạn dưỡng cơ, xâm nhập mô xơ, mỡ, phì đại tế bào cơ. Trên hình ảnh siêu âm cơ, phần lớn bệnh nhân có dấu hiệu tăng sinh xơ và xâm nhập mỡ.

Các bất thường gen đã được phát hiện trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu với phần lớn bệnh nhân (75%) là do đột biến di truyền lặn, được định danh theo danh pháp quốc tế là LGMD R3, R5 và 25% còn lại là đột biến di truyền trội LGMD D4.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bushby KM. Diagnostic criteria of the limb-girdle muscular dystrophies: Report of the ENMC consortium on limb-girdle dystrophies. *Neuromuscul Disord.* 1995; 5: 71-4.
2. Hyon Ju Park and Prabha Ranganathan. Inflammatory myopathies, The Washington manual of Rheumatology subspecialty consult, 2<sup>nd</sup>, Lippincott Williams & Wilkins; St. Louis, 2012, 447-458.
3. Murphy A.P. and Straub V. LGMD: The Classification, Natural History and Treatment muscular dystrophy with quadriceps atrophy maps to 11p13-p12. *Brain.* 2007; 130(Pt 2): 368-80.
4. Narayanaswami P, Weiss M, Selcen D, David W, Raynor E, Carter G, Wicklund M, Barohn RJ, Ensrud E, Griggs RC. Evidence-based guideline summary: diagnosis and treatment of limb-girdle and distal dystrophies: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology and the practice issues review panel of the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic medicine. *Neurology.* 2014; 83(16): 1453-63.
5. Pegoraro E, Hoffman EP. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, et al., editors. GeneReviews(R). Seattle WA: University of Washington, Seattle; 1993.
6. Norwood FL, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: In-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain.* 2009; 132(Pt 11): 3175-86.
7. Bệnh viện Bạch mai (2011). Bệnh loạn dưỡng cơ. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh nội khoa, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, trang 696-698.
8. Barresi R, Morris C, Hudson J, Curtis E,



Pickthall C, Bushby K, et al (2015). Conserved expression of truncated telethonin in a patient with limb-girdle muscular dystrophy 2G. *Neuromuscular Disorders*: 25(4): 349-52.

9. Angelini C. (2020). LGMD. Identification, description and classification. *Acta Myol*: 39(4): 207-217.

10. Van der Kooij AJ, Barth PG, Busch HFM,

de Haan R, Ginjaar HB, van Essen AJ, et al. The clinical spectrum of limb girdle muscular dystrophy - A survey in the Netherlands. *Brain*. 1996; 119(5): 1471-80.

11. Georganopoulou, D.G., Moisiadis, V.G., Malik, F.A. et al (2021). A Journey with LGMD: From Protein Abnormalities to Patient Impact. *Protein J*40, 466–488.

## Summary

### INITIAL STUDY ON CLINICAL, SUB-CLINICAL SYMPTOMS AND GENE DEFECT IN LIMB-GIRDLE MUSCULAR DYSTROPHY (LGMD)

This study reported the clinical, sub-clinical characteristics and gene defects in patients with Limb-Girdle muscular dystrophy (LGMD). Between January 2019 and September 2022, 12 patients were diagnosed with LGMD at E hospital and Bach Mai hospital based on Bushby criteria 1996. The average age  $27.3 \pm 13.2$  years (range: 8 - 53); the average age at diagnosis was  $28.3 \pm 13.1$ ; and age of onset ranged between 7 - 49 years old. All patients had muscle weakness or muscle atrophy in upper limb-girdle area (100%) and lower limb-girdle area (91.7%). Most patients (75%) had onset of LGMD in the shoulder girdle. Only 5 patients (41.7%) were diagnosed 5 years before disease onset. Defect was identified in genes LGMD R3, R5, and D4. LGMD is a rare diseases, with varied age of onset, and mostly occurs in adults. Patients with symptoms of muscle weakness and atrophy of the limb region are often diagnosed late. New generation gene sequencing can enable early detection of disease by identifying key gene mutations.

**Keywords:** Muscle weakness, muscular atrophy, muscular dystrophy, limb girdle, gene defect.