

# MỐI LIÊN QUAN GIỮA SAI KHỚP CẦN VÀ CÁC ĐỘT BIẾN GEN TRÊN BỆNH NHÂN TẠO XƯƠNG BẤT TOÀN

Nguyễn Thị Thu Hương✉, Trần Văn Khánh

Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu thực hiện nhằm xác định mối liên quan giữa sai khớp cần và các biến thể gen ở bệnh nhân mắc tạo xương bất toàn. Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 31 bệnh nhân mắc tạo xương bất toàn từ 2 – 19 tuổi. Bệnh nhân được khám lâm sàng, chụp X-quang đánh giá sai khớp cần và giải trình tự toàn bộ hệ gen để xác định các đột biến. Trong số các bệnh nhân nghiên cứu, 32 biến thể gen collagen týp I (COL1A1 và COL1A2) được ghi nhận, tỷ lệ sai khớp cần loại III là 56,25%, trong đó nhóm mang biến thể COL1A2 có tỷ lệ cao hơn đáng kể (77,8%) so với COL1A1 (47,8%). Đặc biệt, sai khớp cần loại III xuất hiện nhiều hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm mang biến thể chất lượng (75%) so với nhóm mang biến thể số lượng (37,5%) với  $p = 0,033$ . Loại đột biến gen có ảnh hưởng đến biểu hiện sai khớp cần ở bệnh nhân OI, việc xác định loại đột biến có thể giúp tiên lượng sớm và điều trị cá nhân hóa.

**Từ khóa:** Tạo xương bất toàn, COL1A1, COL1A2, sai khớp cần.

## 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.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

Trong các biểu hiện tại răng hàm mặt, nhiều tác giả đã nghiên cứu các sai lệch xương và răng cho thấy biểu hiện sai khớp cần loại III, cần hở răng sau và răng trước, cần chéo chiếm tỷ lệ cao.<sup>3,4</sup> Bệnh nhân với các sai lệch khớp cần nặng sẽ ảnh hưởng nhiều tới chức năng ăn nhai, có nhu cầu điều trị cao và cần can thiệp sớm để cải thiện nâng cao chất lượng sống của bệnh nhân.<sup>5</sup>

Sai khớp cần loại III là dấu hiệu phổ biến trong bệnh tạo xương bất toàn, việc xác định mối

liên quan giữa sai khớp cần 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 các sai khớp cần, 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 sai khớp cần và các đột biến gen trên bệnh nhân mắc tạo xương bất toàn.**

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. 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 được chẩn đoán mắc tạo xương bất toàn theo tiêu chuẩn của Manoj Ramachandran trên lâm sàng, và của Anish trên X-quang.<sup>3,6,7</sup>

### Tiêu chuẩn loại trừ khỏi mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân bị biến dạng xương, loãng xương

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thu Hương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: [thuhuongnguyen@hmu.edu.vn](mailto:thuhuongnguyen@hmu.edu.vn)

Ngày nhận: 03/05/2025

Ngày được chấp nhận: 20/05/2025

do các nguyên nhân khác như còi xương kháng vitamin D, mucopolysaccharidoses...

## 2. Phương pháp

### 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.

### Địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện tại:

- Khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Viện đào tạo Răng hàm mặt, Trường đại học Y Hà Nội.

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

### 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 khớp cắn trên miệng, chụp phim panorama.
- Bước 4: 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 1. Quy trình phân tích gen

- + Tiêu chuẩn và biến số nghiên cứu: hàm lớn thứ nhất.<sup>8</sup>
- Phân loại khớp cắn: Khớp cắn được phân loại theo Angle dựa vào mối quan hệ của răng
- Các biến số nghiên cứu:

Bảng 1. Biến số dùng trong nghiên cứu

| TT | Biến số/<br>chỉ số | Định nghĩa                | Loại biến | Phương pháp<br>thu thập |
|----|--------------------|---------------------------|-----------|-------------------------|
| 1. | Khớp cắn           | Loại I, loại II, loại III | Rời rạc   | Khám                    |

| TT | Biến số/<br>chỉ số                                   | Định nghĩa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Loại biến | Phương pháp<br>thu thập                  |
|----|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------|
| 2. | Gen đột<br>biến                                      | Bất thường ở gen liên quan đến OI như<br><i>COL1A1</i> , <i>COL1A2</i> , <i>P3H1</i> ...                                                                                                                                                                                                                                            | Rời rạc   | Đọc báo cáo<br>kết quả xét<br>nghiệm gen |
|    | Dạng biến<br>thể gen                                 | Đột biến sai nghĩa, vô nghĩa, dịch khung...                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Phân loại | Đọc báo cáo<br>kết quả xét<br>nghiệm gen |
| 3. | Biến thể<br>số lượng<br>và biến<br>thể chất<br>lượng | - Những đột biến sai nghĩa làm thay thế 1<br>acid amin dẫn tới sản phẩm protein thay đổi<br>về mặt cấu trúc, chất lượng được xếp thành<br>biến thể chất lượng.<br>- Những đột biến vô nghĩa, dịch khung,<br>mất đoạn, vị trí cắt nối gây ngừng tổng hợp<br>protein dẫn tới giảm số lượng protein được<br>xếp vào biến thể số lượng. | Nhị phân  | Kết quả xét<br>nghiệm gen                |

### 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.

### 3. Đạo đức 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/BVNTU’- HĐĐĐ).

## III. KẾT QUẢ

### 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 (típ I) là 5 bệnh nhân, mắc OI thể trung bình (típ IV) là 16 bệnh nhân và thể nặng (típ 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 típ 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 típ 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 típ I (*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).

## 2. Mối liên quan giữa các sai khớp cắn và các đột biến gen

**Bảng 2. Tỷ lệ sai khớp cắn ở các biến thể trên các gen khác nhau, n = 32**

| Biến thể gen | Khớp cắn loại I |      | Khớp cắn loại III |      | p     |
|--------------|-----------------|------|-------------------|------|-------|
|              | Số lượng        | %    | Số lượng          | %    |       |
| COL1A1       | 12              | 52,2 | 11                | 47,8 | 0,125 |
| COL1A2       | 2               | 22,2 | 7                 | 77,8 |       |

Tỷ lệ khớp cắn loại III ở các biến thể COL1A2 cao hơn COL1A1, song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,125$ ). Trong 32 biến thể liên quan đến gen mã hóa Collagen type I

(COL1A1, COL1A2) tỷ lệ khớp cắn loại III là 56,25% (18/32), tỷ lệ khớp cắn loại I là 43,75%. Không ghi nhận bệnh nhân khớp cắn loại II.

**Bảng 3. Tỷ lệ sai khớp cắn ở các biến thể số lượng và các biến thể chất lượng, n = 32**

| Biến thể gen collagen I | Khớp cắn loại I |      | Khớp cắn loại III |      | P     |
|-------------------------|-----------------|------|-------------------|------|-------|
|                         | Số lượng        | %    | Số lượng          | %    |       |
| Biến thể số lượng       | 10              | 62,5 | 6                 | 37,5 | 0,033 |
| Biến thể chất lượng     | 4               | 25,0 | 12                | 75,0 |       |

Tỷ lệ khớp cắn loại III ở các biến thể chất lượng (75%) cao hơn ở các biến thể số lượng (37,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,033$ ).

## IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ khớp cắn loại III chiếm 56,25% (18/32) trong nhóm bệnh nhân có đột biến gen collagen type I (COL1A1 và COL1A2), cao hơn so với khớp cắn loại I (43,75%). Đặc biệt, ở nhóm có biến thể COL1A2, tỷ lệ khớp cắn loại III lên tới 77,8%, trong khi ở nhóm COL1A1 là 47,8%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Marini và cộng sự chỉ ra rằng các biến thể ở gen COL1A1 biểu hiện kiểu hình đa dạng hơn so với các biến thể ở gen COL1A2.<sup>9</sup> Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ kiểu hình trong các biến thể COL1A1 và COL1A2 dường như không có sự khác biệt. Điều này có thể

được giải thích bởi chúng tôi chỉ lựa chọn một số lượng nhỏ mẫu tham gia nghiên cứu, đồng thời chúng tôi cũng không có ca OI type II nào, và có rất ít ca OI type I do những ca OI type I thường không cần điều trị tại bệnh viện, trong khi nghiên cứu của Marini bao gồm cả những ca OI type II. Các tác giả nhận định các đột biến ảnh hưởng collagen type I chuỗi alpha 1 được cho là dẫn đến kiểu hình nặng hơn so với đột biến ảnh hưởng collagen type I chuỗi alpha 2, bởi vì collagen type I là một trimer gồm hai chuỗi collagen type I alpha 1 và một chuỗi collagen type I alpha 2.<sup>1</sup>

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ sai khớp cắn loại III cao hơn rõ rệt ở nhóm mang biến thể chất lượng (75%) so với biến thể số lượng (37,5%), với  $p = 0,033$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Các biến thể sai nghĩa được quy về biến thể chất lượng. Phần lớn các biến thể collagen type I

được phát hiện trong nghiên cứu là các biến thể sai nghĩa, chiếm 16/32 (50%) biến thể collagen týp I. 14 biến thể trong số đó nằm ở vùng xoắn ba và 12/14 là các biến thể làm thay đổi glycine. Các nghiên cứu trước đã chỉ ra phần lớn các biến thể thay thế acid amin glycine trong vùng xoắn ba dẫn đến kiểu hình OI từ trung bình đến nặng (týp IV và III), tác động lớn đến sự phát triển xương sọ mặt bao gồm thiểu sản hàm trên và sai khớp cắn loại III.<sup>10,11</sup>

Các đột biến vô nghĩa, dịch khung, vị trí cắt nối hoặc chuyển đoạn gây ra việc giảm tổng hợp cấu trúc thông thường collagen týp I, hay còn gọi là bất thường số lượng, thường gây nên OI loại nhẹ týp I, có biểu hiện kiểu hình nhẹ hơn.<sup>12,13</sup>

Kết quả này cho thấy, trước một bệnh nhân mắc tạo xương bất toàn, mang đột biến thuộc loại biến thể chất lượng sẽ có khả năng cao

bệnh nhân bị sai khớp cắn hạng III. Loại sai khớp cắn này ảnh hưởng lớn đến chức năng và thẩm mỹ của bệnh nhân. Bệnh nhân cần được theo dõi và can thiệp chỉnh nha đúng thời điểm để giảm thiểu những hậu quả do sai lệch khớp cắn gây ra. Trên bệnh nhân dạng nhẹ OI týp I, thường gặp sai lệch khớp cắn ít nên việc điều trị chỉnh nha có thể tiến hành như người bình thường. Trên bệnh nhân dạng nặng OI týp III, IV việc chỉnh nha sẽ rất khó khăn do mức độ sai lệch khớp cắn nặng, cần can thiệp phẫu thuật. Việc di chuyển răng sẽ hạn chế vì bệnh nhân sử dụng thuốc chống hủy cốt bào bisphosphonate.

Như vậy kiểu loại đột biến gen không chỉ ảnh hưởng đến chức năng phân tử, mà còn có thể dự đoán mức độ sai khớp cắn, hỗ trợ cá nhân hóa điều trị nha khoa trong bệnh tạo xương bất toàn.



Hình 2.

**a. COL1A1. c.960del (p.Ala321LeufsTer220)**

*Bệnh nhân mang biến thể mất một nucleotide tại vị trí 960 trên gen COL1A1. Việc mất một nucleotide làm thay đổi axit amin Alanin tại vị trí 321 thành Leucin, đồng thời tạo ra đột biến dịch khung, dẫn đến ngừng tổng hợp protein sớm tại codon kết thúc mới ở vị trí 220. Đây là một đột biến số lượng. Bệnh nhân có biểu hiện khớp cắn loại I.*

**b. COL1A1: c.1003G>A (p.Gly335Ser).**

*Bệnh nhân mang biến thể trên gen COL1A1, trong đó nucleotide G tại vị trí 1003 bị thay thế bởi A, dẫn đến sự thay đổi axit amin từ Glycin sang Serin tại vị trí 335. Đây là một đột biến chất lượng. Bệnh nhân có biểu hiện khớp cắn loại III.*

#### IV. KẾT LUẬN

Tỷ lệ sai khớp cắn loại III cao hơn ở nhóm mang biến thể chất lượng (75%). Điều này cho thấy kiểu đột biến gen ảnh hưởng đến loại sai khớp cắn. Việc xác định kiểu đột biến có thể

giúp tiên lượng sớm bất thường khớp cắn, giúp cho việc điều trị các sai lệch khớp cắn có hiệu quả hơn.

## LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin trân trọng cảm ơn: Khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương, Viện đào tạo Răng hàm mặt, Trường đại học Y Hà Nội, Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội – Các địa điểm nghiên cứu đã tạo điều kiện thuận lợi để nghiên cứu được thực hiện. Chúng tôi trân trọng cảm ơn các gia đình bệnh nhân OI đã tham gia vào nghiên cứu. Nhóm tác giả cam kết không xung đột lợi ích.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lindahl K, Åström E, Rubin CJ, et al. Genetic epidemiology, prevalence, and genotype-phenotype correlations in the Swedish population with osteogenesis imperfecta. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2015; 23(8): 1042-1050. doi:10.1038/ejhg.2015.81.
2. 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.
3. Medscape. Osteogenesis Imperfecta Imaging and Diagnosis: Practice Essentials, Radiography, Computed Tomography. Published September 24, 2021. Accessed September 3, 2023. <https://emedicine.medscape.com/article/411919-overview>
4. Malmgren B, Norgren S. Dental aberrations in children and adolescents with osteogenesis imperfecta. *Acta Odontol Scand*. 2002; 60(2): 65-71. doi:10.1080/000163502753509446.
5. Rizkallah J, Schwartz S, Rauch F, et al. Evaluation of the severity of malocclusions in children affected by osteogenesis imperfecta with the peer assessment rating and discrepancy indexes. *Am J Orthod Dentofac Orthop Off Publ Am Assoc Orthod Its Const Soc Am Board Orthod*. 2013; 143(3): 336-341. doi:10.1016/j.ajodo.2012.10.016.
6. 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>.
7. National Human Genome Research Institute. About Osteogenesis Imperfecta. *Genome.gov*. Published September 14, 2022. Accessed May 24, 2023. <https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Osteogenesis-Imperfacta>.
8. Angle EH. Classification of malocclusion. *Dent Cosmos*. 1899; 41: 248-264.
9. Marini JC, Forlino A, Cabral WA, et al. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. *Hum Mutat*. 2007; 28(3): 209-221. doi:10.1002/humu.20429.
10. Schorderet DF, Gartler SM. Analysis of CpG suppression in methylated and nonmethylated species. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89(3): 957-961. doi:10.1073/pnas.89.3.957.
11. Essawi O, Symoens S, Fannana M, et al. Genetic analysis of osteogenesis imperfecta in the Palestinian population: molecular screening of 49 affected families. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6(1): 15-26. doi:10.1002/mgg3.331.
12. Van Dijk FS, Sillence DO. Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment. *Am J Med Genet A*. 2014; 164A(6): 1470-1481. doi:10.1002/ajmg.a.36545.
13. 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

## Summary

### ASSOCIATION BETWEEN MALOCCLUSION AND GENETIC MUTATIONS IN PATIENTS WITH OSTEOGENESIS IMPERFECTA

This study aimed to determine the association between malocclusion and genetic variants in patients with osteogenesis imperfecta (OI). A cross-sectional descriptive study was conducted on 31 OI patients aged 2 – 19 years old. Clinical examinations and radiographic imaging were performed to assess malocclusion, and whole-genome sequencing was used to identify genetic mutations. Among the study participants, 32 variants in type I collagen genes (COL1A1 and COL1A2) were recorded, with Class III malocclusion observed in 56.25% of cases. Notably, the prevalence was significantly higher in the COL1A2 group (77.8%) compared to the COL1A1 group (47.8%). Class III malocclusion was also significantly more frequent in patients with qualitative variants (75%) than patients with quantitative variants (37.5%) ( $p = 0.033$ ). These findings suggest that gene mutation type influences the manifestation of malocclusion in OI patients. Identifying the mutation type may assist in early prognosis and development of personalized dental treatment.

**Keywords:** Osteogenesis imperfecta, COL1A1, COL1A2, malocclusion.