

ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN ĐA U TỦY XƯƠNG CÓ SUY THẬN ĐIỀU TRỊ TẠI TRUNG TÂM HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU BỆNH VIỆN BẠCH MAI GIAI ĐOẠN 2016 - 2019

Giáp Văn Hân^{1*}, Vũ Minh Phương^{1,**}, Phạm Phương Thảo¹

TÓM TẮT

Suy thận gặp tỉ lệ cao ở bệnh nhân đa u tủy xương là yếu tố tiên lượng xấu. **Mục tiêu:** (1) Mô tả đặc điểm suy thận ở bệnh nhân đa u tủy xương có suy thận. (2) Phân tích mối liên quan giữa suy thận với đặc điểm của bệnh. **Phương pháp:** 318 bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán theo tiêu chuẩn IMWG 2014 trong đó có 83 bệnh nhân suy thận. Các bệnh nhân suy thận được xét nghiệm đánh giá chức năng thận. **Kết quả:** Tỷ lệ suy thận là 26.1% (83/318), trong đó 16.9% (14/83) có MLCT 30-59 ml/phút/1.73m² da, 51.8% (43/83) có MLCT 15-29, 31.3% (26/83) có MLCT <15. Kích thước thận: 92.8% bình thường, 6% teo nhỏ, 1.2% to. Hình thái thận: 28.9% bình thường, 21.7% tăng âm ranh giới không rõ, 36.1% tăng âm ranh giới rõ, 13.3% có hình ảnh bệnh thận mạn tính. MLCT <15 gặp tỉ lệ cao ở thể chuỗi nhẹ lambda (53.5%), giai đoạn bệnh ISS 3 (58%). Nồng độ beta 2 microglobulin ở các nhóm MLCT < 15, 15-30, 30-60 lần lượt là 6.38, 6.78, 19.9. Hệ số tương quan giữa MLCT với nồng độ kappa là -0.288, với nồng độ lambda là -0.013. **Kết luận:** Suy thận chiếm tỉ lệ cao ở bệnh nhân đa u tủy xương. Thể bệnh, giai đoạn bệnh, nồng độ beta 2 microglobulin, nồng độ chuỗi nhẹ trong huyết thanh liên quan tới mức độ suy thận.

Từ khóa: đa u tủy xương, suy thận.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy xương (multiple myeloma: MM) là một bệnh lý ác tính dòng lympho B đặc trưng bởi sự tích lũy các tương bào trong tủy xương, dẫn tới sự tăng sản xuất các paraprotein trong máu và/hoặc nước tiểu gây hủy hoại các cơ quan. Suy thận gặp tỉ lệ cao ở bệnh nhân đa u tủy xương, đây cũng là yếu tố tiên lượng xấu và là nguyên nhân gây tử vong thứ 2, chỉ sau nhiễm trùng. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến mức độ suy thận như: thể bệnh, nồng độ beta 2 microglobulin, nồng độ chuỗi nhẹ trong huyết thanh, nước tiểu. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

(1) Mô tả đặc điểm suy thận ở bệnh nhân đa u tủy xương có suy thận.

(2) Phân tích mối liên quan giữa suy thận với đặc điểm bệnh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

318 bệnh nhân đa u tủy xương mới chẩn đoán điều trị tại trung tâm Huyết học – Truyền máu bệnh viện Bạch Mai từ 6/2016 đến 6/2019 theo tiêu chuẩn của IMWG 2014 [2], [9], chẩn đoán đa u tủy xương khi tỉ lệ tương bào trong tủy xương $\geq 60\%$ hoặc có cả 2 tiêu chí sau:

+ Có tỉ lệ tương bào trong tủy xương trên 10%.

+ Có bằng chứng hủy hoại cơ quan khác do rối loạn tăng sinh tương bào: Tăng calci máu trên 11 mg/dl, suy thận với tăng creatinin trên 177 $\mu\text{mol/l}$ và/hoặc MLCT <40 ml/phút, thiếu máu với Hb < 100g/l hoặc giảm 2g/dl, có tổn thương xương trên Xquang, CT PET-CT, tỉ lệ 2 chuỗi nhẹ tự do >100 lần, trong đó

¹ Đại học Y Hà Nội.

* Tác giả thực hiện chính

Giáp Văn Hân

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học

Vũ Minh Phương

Email: yuminhphuong@yahoo.com

Ngày tiếp nhận: 18/9/2019

Ngày phản biện: 19/9/2019

Ngày chấp nhận đăng: 22/9/2019

chuỗi nhẹ bệnh lý >100 mg/l, có trên 1 tổn thương trên MRI với kích thước $\geq 5\text{mm}$.

Chẩn đoán suy thận khi tăng creatinin trên $177\text{ }\mu\text{mol/l}$ và/hoặc MLCT <40 ml/phút [2], [7], [10].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu theo phương pháp mô tả cắt ngang.

- Các bệnh nhân được lấy 10ml máu tĩnh mạch lúc đói để làm các xét nghiệm tế bào, sinh hóa, đông máu, điện di miễn dịch huyết thanh, lấy 1ml dịch tủy xương để chạy số tủy và làm tiêu bản tủy tại trung tâm huyết học và khoa sinh hóa, siêu âm thận tại trung tâm điện quang, phân giai đoạn theo ISS [5], đánh giá mức lọc cầu thận (MLCT) theo công thức MCRD, phân độ suy thận và các giai đoạn của bệnh thận mạn theo KDIGO [7].

- Thiết bị và dụng cụ nghiên cứu: Máy đếm tế bào máu ngoại vi, máy đông máu, máy sinh hóa tự động, máy điện di, kính hiển vi quang học, máy ly tâm, máy siêu âm...

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Mô tả dưới dạng phần trăm với các biến định tính, so sánh các tỉ lệ bằng test Khi bình phương, tính trung bình, trung vị, giá trị lớn nhất, nhỏ nhất, với các biến định lượng, so sánh các trung bình bằng t – test student.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Bệnh nhân và gia đình được tư vấn giải thích về tình trạng bệnh, phương pháp điều trị, tự nguyện tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin thu thập được bảo mật.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân đa u tủy xương có suy thận

ộ tuổi trung bình là 62.69 ± 11.24 (tuổi) (32-87 tuổi), tỷ lệ nam là 57.8%. Tỷ lệ thể IgG: 53%, IgA:15.7%, chuỗi nhẹ là 31.4% (kappa 13.3%, lambda 18.1%). Phân giai đoạn ISS 1,2,3 là 7.2%, 22.9%, 69.9%.

3.2. Đặc điểm suy thận

Tỉ lệ suy thận ở nhóm bệnh nhân đa u tủy xương nghiên cứu là 26.1% (83/318). Trong nhóm bệnh nhân (BN) nghiên cứu, chủ yếu có mức lọc cầu thận 15-29 (51.8%), gặp ít nhất là nhóm BN có mức lọc cầu thận 30-59 (16.9%), gặp tỉ lệ khá cao BN có mức lọc cầu thận <15 (31.3%) nhóm BN có thể phải điều trị thay thế thận (bảng 3.1). Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước thận bình thường chiếm đa số 92.8%, gặp 6% bệnh nhân có thận teo nhỏ, và chỉ có 1 bệnh nhân có kích thước thận to (bảng 3.2).

Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường hình thái thận trên siêu âm chiếm tỉ lệ cao, trong đó chủ yếu là thận tăng âm ranh giới rõ (36%), ranh giới không rõ (22%), gặp 13% bệnh nhân có hình ảnh thận mạn tính, chỉ có 29% bệnh nhân có hình thái bình thường (biểu đồ 3.1).

3.3. Mối liên quan giữa độ suy thận với đặc điểm bệnh đa u tủy xương

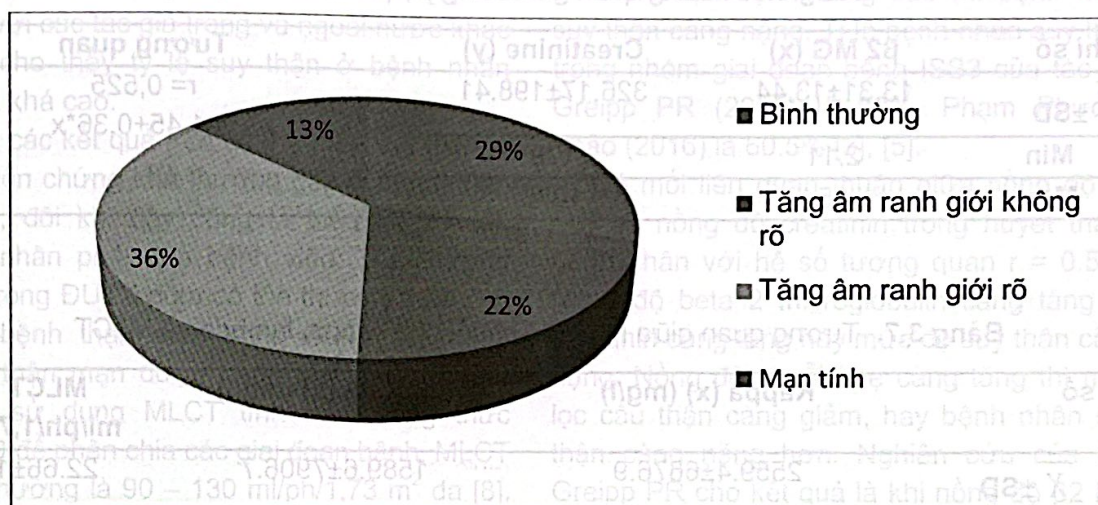
Bảng 3.3 cho thấy trong nhóm BN có mức lọc cầu thận 30-60: Thể bệnh IgA chiếm tỉ lệ cao nhất (30.7%), thấp nhất là chuỗi nhẹ lambda (6.7%)

Bảng 3.1. Các mức độ suy thận

MLCT (ml/phút/1.73m ² da)	30 - 59	15 - 29	<15	Tổng
n	14	43	26	83
%	16.9	51.8	31.3	100

Bảng 3.2. Kích thước thận trên siêu âm

	Bình thường	Teo nhỏ	To	Tổng
n	77	5	1	83
%	92.8	6.0	1.2	100



Biểu đồ 3.1. Hình thái thận trên siêu âm

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa thể bệnh và mức độ suy thận

MLCT (ml/ph/1.73m ²)	IgG (44)	IgA (13)	Chuỗi nhẹ Kappa (11)	Chuỗi nhẹ Lamda (15)
30-60 (14)	8(18.1%)	4(30.7%)	1(9.0%)	1(6.7%)
15-30 (43)	25(56.8%)	7(53.8%)	5(45.5%)	6(40%)
<15 (26)	11(25%)	2(15.4%)	5(45.5%)	8(53.3%)
Tổng	44(53%)	13(15.7%)	11(13.3%)	15(18.1%)
p	0.245			

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh và mức độ suy thận

MLCT (ml/ph/1.73m ²)	ISS 1 (6)	ISS 2 (19)	ISS 3 (58)
30-60 (14)	2(14.3%)	5(35.7%)	7(50%)
15-30 (43)	4(9.3%)	12(27.9%)	27(62.8%)
<15 (26)	0(0%)	2(7.7%)	24(92.3%)
Tổng	6(7.2%)	19(22.9%)	58(69.9%)
p	0.029		

Bảng 3.5. Nồng độ beta 2 microglobulin ở các nhóm bệnh nhân suy thận

MLCT (ml/ph/1.73m ²)	30 – 60 (14)	15 – 30 (43)	<15 (26)
B2M trung bình	6.38 ± 5.33	6.78 ± 1.06	19.9 ± 3.9
Khoảng giá trị	2.11 - 23	3.15 - 35	3.08 – 85
p	0.001		

(p₁: 0.272, p₂: 0.001, p₃: 0.001), p₁: MLCT 30-60 với MLCT 15-30, p₂: MLCT 30-60 với MLCT <15, p₃: MLCT 15-30 với MLCT <15

Bảng 3.6. Tương quan giữa nồng độ $\beta 2$ MG và creatinin

Chỉ số	$\beta 2$ MG (x)	Creatinine (y)	Tương quan
$\bar{X} \pm SD$	13.31 $\pm$ 13.44	326.17 $\pm$ 198.41	$r = 0,525$ $y = 1.45 + 0.36 \cdot x$
Min	2.11	179	
Max	85	1035	

Bảng 3.7. Tương quan giữa nồng độ chuỗi nhẹ kappa, lambda và MLCT

Chỉ số	Kappa (x) (mg/l)	Lambda (x) (mg/l)	MLCT (y) ml/ph/1,73 m ²
$\bar{X} \pm SD$	2559.4 $\pm$ 6676.9	1589.6 $\pm$ 7906.7	22.66 $\pm$ 13.5
Min	12.7	11.2	4.73
Max	32100	15631	55
Tương quan	$y = 6751.3 - 204.8 \cdot x$ $r = -0.288$	$y = 2340.1 - 4.77 \cdot x$ $r = -0.013$	

Trong nhóm mức lọc cầu thận 15-30: Thể bệnh IgG chiếm tỉ lệ cao nhất (56.8%), thấp nhất là chuỗi nhẹ lambda (40%). Trong nhóm mức lọc cầu thận <15: Thể bệnh chuỗi nhẹ lambda chiếm tỉ lệ cao nhất (53.3%), thấp nhất là IgA (15.4%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$. Giai đoạn bệnh càng cao thì mức lọc cầu thận càng giảm, bệnh nhân suy thận càng nặng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$ (bảng 3.4). Bảng 3.5 cho thấy nồng độ beta 2 microglobulin càng tăng thì mức lọc cầu thận càng giảm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0.001$.

Có mối tương quan thuận giữa nồng độ $\beta 2$ MG và nồng độ creatinin trong huyết thanh bệnh nhân với hệ số tương quan $r = 0,525$. Nồng độ beta 2 microglobulin càng tăng thì creatinin càng tăng hay mức độ suy thận càng nặng (bảng 3.6). Có mối tương quan nghịch giữa nồng độ chuỗi nhẹ kappa trong huyết thanh và MLCT, với $r = -0.288$. Không có mối tương quan giữa nồng độ chuỗi nhẹ lambda và MLCT (bảng 3.7).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình của các bệnh nhân là

62 - 69 tuổi. Độ tuổi của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương nghiên cứu của các tác giả khác: Rajkuma SV là 65 tuổi [8], Phạm Phương Thảo, Mai Tiến Đạt, lần lượt là 56.69, 62.5 và 62.8 tuổi [1], [3]. Tỷ lệ nam/nữ sấp xỉ 1/1, tương đồng với các nghiên cứu của Mai Tiến Đạt và Katagiri D [1], [6].

Thể bệnh IgG hay gặp nhất chiếm 53%, tiếp đến là đa u tủy xương chuỗi nhẹ 31.4% (trong đó chuỗi nhẹ kappa 13.3%, chuỗi nhẹ lambda 18.1%) thể bệnh IgA ít gặp hơn với 15.7%. So sánh với kết quả của các tác giả khác RA. Kyle (IgG 52%, chuỗi nhẹ kappa 9%, chuỗi nhẹ lambda 7%), Phạm Phương Thảo (IgG 47.1%, chuỗi nhẹ kappa 21.6%, chuỗi nhẹ lambda 5.9%) [3], [7], kết quả của chúng tôi là tương tự.

4.2. Đặc điểm suy thận

Theo phần lớn các nghiên cứu tiêu chuẩn đánh giá tình trạng suy giảm chức năng thận ở bệnh nhân đa u tủy xương (ĐUTX) là nồng độ creatinin huyết thanh $> 2\text{mg/dl}$ (173 micromol/l) [2],[6],[10]. Áp dụng tiêu chuẩn này, trong 318 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có 83 bệnh nhân suy thận, chiếm tỷ lệ 26.1%. Tác giả RA Kyle 2003 nghiên cứu trên 1027 bệnh nhân ĐUTX mới chẩn đoán có

tỷ lệ bệnh nhân suy thận từ 20 – 50% [7]. So sánh với các tác giả trong và ngoài nước khác cũng cho thấy tỷ lệ suy thận ở bệnh nhân ĐUTX khá cao.

Từ các kết quả trên có thể thấy suy thận là một biến chứng khá thường gặp ở bệnh nhân ĐUTX, đôi khi đây cũng là biểu hiện khiến bệnh nhân phải đến bệnh viện. Tổn thương thận trong ĐUTX gồm có tổn thương thận cấp hoặc bệnh thận mạn trong ĐUTX [3],[4],[5]. Bệnh thận mạn được phân loại theo KDIGO 2012, sử dụng MLCT tính theo công thức MDRD để phân chia các giai đoạn bệnh, MLCT bình thường là 90 – 130 ml/ph/1,73 m² da [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ các giai đoạn của bệnh thận như sau: 16.9% (14/83) bệnh nhân có MLCT 30-59 ml/phút/1.73m² da, 51.8% (43/83) bệnh nhân có MLCT 15-29, 31.3% (26/83) bệnh nhân có MLCT <15, như vậy nhóm bệnh nhân có MLCT 15-29 ml/ph/1,73 m² chiếm tỷ lệ cao nhất là 51.8%, nhóm bệnh có MLCT 30-59 ml/phút/1.73 m² chỉ chiếm 16.9%. Điều đó cho thấy những bệnh nhân ĐUTX nếu có biến chứng suy thận hầu hết đều ở giai đoạn nặng, và nhóm bệnh nhân có MLCT < 15 ml/ph/1,73 m² có chỉ định phải điều trị thay thế bằng lọc máu.

Siêu âm: Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước thận bình thường chiếm đa số 92.8%, gặp 6% bệnh nhân có thận teo nhỏ, và chỉ có 1 bệnh nhân có kích thước thận to.

Tỷ lệ bệnh nhân có bất thường hình thái thận trên siêu âm chiếm tỉ lệ cao, trong đó chủ yếu là thận tăng âm ranh giới rõ (36%), ranh giới không rõ (22%), gặp 13% bệnh nhân có hình ảnh thận mạn tính, chỉ có 29% bệnh nhân có hình thái bình thường.

4.3. Mối liên quan giữa mức độ suy thận và đặc điểm bệnh

Trong nhóm BN có mức lọc cầu thận 30-60: Thể bệnh IgA chiếm tỉ lệ cao nhất (30.7%), thấp nhất là chuỗi nhẹ lambda (6.7%). Trong nhóm mức lọc cầu thận 15-30: Thể bệnh IgG chiếm tỉ lệ cao nhất (56.8%), thấp nhất là chuỗi nhẹ lambda (40%). Trong nhóm mức lọc cầu thận <15: Thể bệnh chuỗi nhẹ lambda chiếm tỉ lệ cao nhất (53.3%), thấp nhất là IgA (15.4%).

Giai đoạn bệnh càng cao thì bệnh nhân suy thận càng nặng. Tỷ lệ bệnh nhân suy thận trong nhóm giai đoạn bệnh ISS3 của tác giả Greipp PR (2005) là 82%, Phạm Phương Thảo (2016) là 60.5% [3], [5].

Có mối liên quan thuận giữa nồng độ $\beta 2$ MG và nồng độ creatinin trong huyết thanh bệnh nhân với hệ số tương quan $r = 0.525$. Nồng độ beta 2 microglobulin càng tăng thì creatinin càng tăng hay mức độ suy thận càng nặng. Nồng độ chuỗi nhẹ càng tăng thì mức lọc cầu thận càng giảm, hay bệnh nhân suy thận càng nặng hơn. Nghiên cứu của các Greipp PR cho kết quả là khi nồng độ $\beta 2$ MG huyết thanh tăng thì nồng độ creatinin huyết thanh cũng tăng [5]. Tác giả Robert A. Kyle nghiên cứu thấy rằng nồng độ chuỗi nhẹ càng cao nguy cơ tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối càng tăng [7].

5. KẾT LUẬN

Suy thận chiếm tỷ lệ cao ở bệnh nhân đa u tủy xương. Thể bệnh, giai đoạn bệnh, nồng độ Beta 2 microglobulin, nồng độ chuỗi nhẹ trong huyết thanh liên quan tới mức độ suy thận.

Lời cảm ơn

Để hoàn thành bài báo nghiên cứu này chúng tôi xin chân thành cảm ơn ban Ban giám hiệu, phòng đào tạo sau đại học, bộ môn Huyết học trường đại học Y Hà nội, trung tâm huyết học truyền máu, tổ lưu trữ bệnh án, phòng kế hoạch tổng hợp bệnh viện Bạch Mai và gia đình, bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ chúng tôi trong suốt quá trình nghiên cứu, hoàn thành nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mai Tiến Đạt (2013), Nghiên cứu đặc điểm suy thận ở bệnh nhân đa u tủy xương điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ đa khoa, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Nguyễn Hà Thanh (2019), Bài giảng huyết học truyền máu sau đại học, Trường đại học Y Hà Nội, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, pp. 347-362.
3. Phạm Phương Thảo (2016), Nghiên

cứu chức năng thận ở bệnh nhân đa u tủy xương điều trị tại bệnh viện Bạch Mai, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Trường đại học Y Hà Nội.

4. Faiman BM, Patricia Mangan ,et al (2011), Renal complications in multiple myeloma and related disorders: survivorship care plan of the International Myeloma Foundation Nurse Leadership Board, Clin J Oncol Nurs, vol(15): 66-76.
5. Greipp PR, Jesus San Miguel, et al (2005), International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol, 23(15): 3412-3420.
6. Katagiri D, Noiri E, and Hinoshita F(2013), Multiple myeloma and kidney disease. ScientificWorldJournal, vol(2013).
7. Kyle RA, Gert MA, et al (2003), Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo clin Proc, 78(1): 21-33.
8. Levey AS, Tsukamoto Y, et al (2015), Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from kidney disease: improving global outcomes (KDIGO), Kidney International, vol 67(6): 2089-2100.
9. Rajkumar SV, Tefferi A(2014), Multiple myeloma: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol, 89(10): 999-1009.
10. Tomasz Stompór, Marek Zabłocki, et al, (2012), Renal involvement in multiple myeloma. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej, 122(9).

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF MULTIPLE MYELOMA PATIENTS WITH RENAL FAILURE IN HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION CENTER AT BACH MAI HOSPITAL FROM 2016 TO 2019

Giap Van Han, Vu Minh Phuong, Pham Phuong Thao

Ha Noi Medical University

Renal failure is seen in a high proportion in patients with multiple myeloma, which is also a poor prognostic factor. **Objectives:** 1) Describe the characteristics of renal failure in multiple myeloma patients with renal failure. 2) Analysis of the relationship between kidney failure and disease characteristics. **Methods:** 318 newly diagnosed multiple myeloma patients following the IMWG 2014 standard, including 83 patients with renal failure. Patients with renal insufficiency were tested for renal function. **Results:** The rate of renal failure was 26.1% (83/318), of which 16.9% (14/83) had eGFR 30-59 ml / min / 1.73m² skin, 51.8% (43/83) had eGFR 15-29 , 31.3% (26/83) had eGFR <15. Kidney size: 92.8% normal, 6% atrophy, 1.2% to. Kidney morphology: 28.9% normal, 21.7% negative boundary demarcation, 36.1% clear demarcation, 13.3% have chronic kidney disease image. eGFR <15 had a high incidence in lambda light chain (53.5%), stage of ISS 3 disease (58%). The concentration of beta 2 microglobulin in eGFR groups <15, 15-30, 30-60 were 6.38, 6.78, and 19.9 respectively. The correlation coefficient between eGFR and kappa concentration is -0.288, with lambda concentration of -0.013. **Conclusion:** Renal failure accounts for a high proportion in patients with multiple bone marrow tumors. Disease form, stage, Beta 2 microglobulin level, mild serum chain concentration associated with the degree of renal failure.

Keywords: Multiple myeloma (MM), kidney failure.