

ngiên cứu ảnh hưởng của đường cong cột sống cổ đến sự hồi phục sau mổ, trong đó sự hồi phục thần kinh rõ ràng ở những bệnh nhân có đường cong sinh lý ưỡn[3]. Các bằng chứng rất quan trọng gần đây cho thấy đường cong cột sống cổ góp phần vào sinh bệnh học và mức độ nặng của bệnh lý tủy cổ. Phẫu thuật với mục đích giải ép và cố định cột sống cổ ở tư thế ưỡn giúp tủy sống dịch chuyển ra sau ở vị trí giải ép, từ đó giảm sức căng của tủy, tăng tưới máu và cuối cùng là giúp cải thiện triệu chứng thần kinh[3].

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật điều trị bệnh lý tủy cổ đa tầng do thoái hóa bước đầu cho kết quả hồi phục tốt ở cả hai đường mổ tại thời điểm ra viện và khám lại. Trong đó, phẫu thuật lỗi trước có ưu điểm trong hồi phục thần kinh giai đoạn sớm, cải thiện góc gù, ít mất máu so với phẫu thuật lỗi sau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nouri, A., et al., Degenerative Cervical Myelopathy: A Brief Review of Past Perspectives, Present Developments, and Future Directions. J Clin Med, 2020. **9**(2).
2. Nouri, A., et al., Degenerative Cervical Myelopathy: Epidemiology, Genetics, and Pathogenesis. Spine (Phila Pa 1976), 2015. **40**(12): p. E675-93.
3. Zileli, M., et al., Outcome Measures and Variables Affecting Prognosis of Cervical Spondylotic Myelopathy: WFNS Spine Committee Recommendations. Neurospine, 2019. **16**(3): p. 435-447.
4. Lad, S.P., et al., National trends in spinal fusion for cervical spondylotic myelopathy. Surg Neurol, 2009. **71**(1): p. 66-9; discussion 69.
5. Zhang, R.J., et al., Clinical features and surgical outcomes of cervical spondylotic myelopathy in patients of different ages: a retrospective study. Spinal Cord, 2018. **56**(1): p. 7-13.
6. Bajamal, A.H., et al., Posterior Surgical Techniques for Cervical Spondylotic Myelopathy: WFNS Spine Committee Recommendations. Neurospine, 2019. **16**(3): p. 421-434.
7. Tetreault, L., et al., The modified Japanese Orthopaedic Association scale: establishing criteria for mild, moderate and severe impairment in patients with degenerative cervical myelopathy. Eur Spine J, 2017. **26**(1): p. 78-84.
8. Hirabayashi, K. and K. Satomi, Operative procedure and results of expansive open-door laminoplasty. Spine (Phila Pa 1976), 1988. **13**(7): p. 870-6.
9. Nouri, A., et al., Magnetic resonance imaging assessment of degenerative cervical myelopathy: a review of structural changes and measurement techniques. Neurosurg Focus, 2016. **40**(6): p. E5.
10. Tetreault, L.A., A. Karpova, and M.G. Fehlings, Predictors of outcome in patients with degenerative cervical spondylotic myelopathy undergoing surgical treatment: results of a systematic review. Eur Spine J, 2015. 24 Suppl 2: p. 236-51.

ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN CỦA BỆNH NHI SUY GIẢM MIỄN DỊCH TIÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Phan Nguyễn Liên Anh¹, Huỳnh Nghĩa², Nguyễn Minh Tuấn¹, Bùi Chí Bảo³,
Phạm Thị Thanh Thủy³, Hoàng Anh Vũ⁴, Phan Thị Xinh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Suy giảm miễn dịch tiên phát (SGMDTP) là nhóm bệnh không đồng nhất gồm hơn 400 rối loạn đơn gen chịu trách nhiệm cho các thành phần khác nhau của hệ thống miễn dịch. Nghiên cứu khảo sát các đột biến gen bằng nhiều kỹ thuật sinh học phân tử khác nhau. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả đặc điểm đột biến gen của bệnh nhi mắc SGMDTP. Thông tin được thu thập từ hồ

sơ bệnh án của các bệnh nhi đã được chẩn đoán xác định SGMDTP bằng xét nghiệm gen giai đoạn 2013 - 2022 tại bệnh viện nhi đồng 1 (BVND1) TPHCM. Trong đó, các đột biến đã được xác định bằng nhiều phương pháp ban đầu khác nhau tùy theo đặc điểm lâm sàng và sinh học của mỗi phân nhóm. Các kỹ thuật gồm giải trình tự Sanger (SS), lai huỳnh quang tại chỗ (FISH), giải trình tự phát hiện đa hình số lượng bản sao (CNVs) và giải trình tự toàn bộ exon (WES) và kiểm tra lại bằng phương pháp SS. **Kết quả:** Mẫu nghiên cứu gồm 75 bệnh nhân trong đó nhóm thiếu hụt kháng thể chiếm tỷ lệ cao nhất (27%), tiếp theo là suy giảm miễn dịch kết hợp hội chứng (21%). Có 23% số ca có tiền sử gia đình gợi ý SGMDTP. Có 27% số ca tử vong sau thời gian theo dõi trung vị 21 tháng. Các đột biến đã được xác định ở 31 gen khác nhau với 82 biến thể và hơn 47% bệnh nhân có các khiếm khuyết là di truyền lặn liên kết X. Phần lớn các đột biến là sai nghĩa (42%). **Kết luận:** Chẩn đoán sinh học phân tử là phần không thể thiếu trong việc chẩn đoán và quản lý bệnh nhân SGMDTP vì hướng điều trị và tiên lượng rất khác nhau giữa các nhóm.

¹Bệnh viện nhi đồng 1, thành phố Hồ Chí Minh

²Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

³Đại học quốc gia thành phố Hồ Chí Minh

⁴Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Phan Nguyễn Liên Anh

Email: bslienanh@gmail.com

Ngày nhận bài: 1.4.2022

Ngày phản biện khoa học: 25.5.2022

Ngày duyệt bài: 1.6.2022

Từ khoá: Suy giảm miễn dịch tiên phát, trẻ em, đột biến gen, di truyền

SUMMARY

HEREDITY CHARACTERISTICS OF VIETNAMESE CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY

Aim: Primary immunodeficiency diseases (PIDs) are a heterogeneous group of more than 400 monogenic disorders caused by defects in genes responsible for different components of the immune system. This study investigated gene mutations using different molecular biology techniques. **Materials and methods:** This study focused on the molecular diagnosis in PIDs pediatric group. Medical records of patients with PIDs during the period 2013 – 2022 in Children’s hospital 1 HCMC were retrospectively reviewed. Within all mutations were identified by different techniques which depended on clinical and laboratory characteristics of different subgroups, including Sanger sequencing (SS), fluorescence in situ hybridization (FISH), sequencing to detect copy number of variants (CNVs) and whole exome sequencing (WES) which be double checked by SS after finding mutations. **Results:** A total of 75 patients were registered during the study period with mostly patients of predominantly antibody deficiency (27%), followed by combined immunodeficiencies with associated syndromic features (21%). Family history suggestive of PIDs were reported in 23%. Totally 27% individuals were died after median following time of 21 months. Mutations were identified in 31 different genes with 82 variants and more than 47% of patients with reported genetic defects were transmitted by X-linked recessive (XL) inheritance. The majority of the mutations were missense mutations (42%). **Conclusion:** Genetic testing should be an integral part in the diagnosis and the management of PIDs patients.

Keywords: primary immunodeficiencies, genetic, mutation, heredity

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

SGMDTP là một nhóm bệnh không đồng nhất về kiểu hình và gen gây bệnh với các mức độ SGMD và rối loạn điều hòa miễn dịch khác nhau nên xét nghiệm di truyền ngày càng có tầm quan trọng trong việc chẩn đoán và quản lý bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. Tất cả bệnh nhi được chẩn đoán SGMDTP có đầy đủ thông tin lâm sàng, tiền căn gia đình, cận lâm sàng (CLS) và đã chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm gen trong giai đoạn 2013 -2022 tại BVNĐ1 TPHCM. Cha/ mẹ/ người giám hộ ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu và cho phép sử dụng thông tin di truyền cho mục đích nghiên cứu. SGMDTP được phân loại theo Liên minh Quốc tế về các Hiệp hội Miễn dịch (IUIS) 2019 [3]. Nghiên cứu này đã được hội đồng y đức BVNĐ1 (157/QĐ-BVNĐ1) và

hội đồng đạo đức Đại học y dược TPHCM (235/HĐĐĐ-ĐHYD) thông qua.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hàng loạt ca.

Phương pháp tiến hành: DNA bộ gen được chiết xuất từ máu ngoại vi bằng cách sử dụng QIAamp DNA Blood Mini Kit (# 51104, QIAGEN, Hà Lan). Khi bệnh nhi có đặc điểm lâm sàng và CLS phù hợp hội chứng (HC) mất gammaglobulin liên kết X (XLA), HC Wiskott Aldrich (WAS), HC thực bào máu thể gia đình (FHL), HC Shwachmann Diamond (SDS), HC Griscelli loại 1 (GS1) thì kỹ thuật giải trình tự Sanger (SS) được áp dụng. Giải trình tự các gen liên quan được thực hiện trên hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystem). Phản ứng PCR khuếch đại các gen được thực hiện với bộ kit TaKaRa Taq™ DNA Polymerase Hot Start (Takara Bio, Japan). Phản ứng SS sử dụng bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (Thermo Scientific). Phân tích kết quả bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5 sử dụng trình tự tham chiếu trên cơ sở dữ liệu NCBI.

Khi bệnh nhân có các đặc điểm của HC DiGeorge (DGS) thì phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ FISH được áp dụng. 2 ml máu trong chống đông heparin được thu hoạch tế bào trực tiếp bằng dung dịch KCl 0,075 M, sau đó cố định bằng dung dịch Carnoy và chuẩn bị tiêu bản để lai hóa với 3 loại đoạn dò sau: DiGeorge TBX1 and 22q13.3 Deletion Syndrome Probe; DiGeorge/VCFS N25 and 22q13.3 Deletion Syndrome Probe; và DiGeorge/VCFS TUPLE 1 and 22q13.3 Deletion Syndrome Probe. Tiêu bản sau lai hóa 16 – 18 giờ sẽ được rửa sạch để loại bỏ các đoạn dò bắt cặp không đặc hiệu và phân tích kết quả dưới kính hiển vi huỳnh quang với hệ thống kính hiển vi BX51 và phần mềm phân tích Isis (MetaSystem, Đức).

Khi bệnh nhi có đặc điểm của HC Jacobsen (JS) thì phương pháp giải trình tự phát hiện đa hình số lượng bản sao (copy number variation sequencing – CNVs) được áp dụng. DNA được tách chiết từ mẫu và được phân cắt để chuẩn bị thư viện giải trình tự sử dụng NEBNext kit (Hoa Kỳ). Sau đó, thư viện DNA được tiến hành giải trình tự thế hệ mới trên hệ thống NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ). Kết quả được so sánh với bộ gen tham chiếu (hg19) (bộ gen tham chiếu được chia nhỏ thành các vùng có kích thước 100kb) để nhận dạng bất thường số lượng NST, vì mất đoạn, vì lặp đoạn có kích thước >400kb.

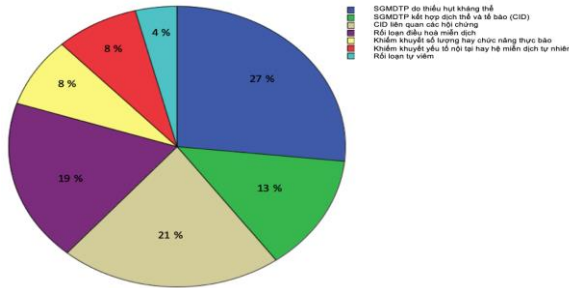
Khi bệnh nhi có các đặc điểm hướng đến các nhóm SGMD khác hoặc không điển hình thì đầu

tiên được phân tích giải trình tự toàn bộ exon (WES) để xác định đột biến, sau đó kiểm tra lại bằng phương pháp SS. Việc chuẩn bị và giải trình tự toàn bộ exome được thực hiện bởi MacroGen (Hàn Quốc), sử dụng hệ thống Agilent SureSelect Human All Exon V5 (Agilent Technologies, Santa Clara, California, USA) trên hệ thống giải trình tự NovaSeq 6000 (Illumina, Seoul, Hàn Quốc).

Phân tích thống kê: Dữ liệu về tuổi, thời gian trình bày dưới dạng trung vị, dữ liệu lâm sàng, CLS trình bày dưới dạng nhị phân. Dữ liệu đột biến gen trình bày dưới dạng mô tả. Phân tích dữ liệu dùng phần mềm thống kê SPSS trên máy tính (version 17.0).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dân số nghiên cứu



Hình 1. Tỷ lệ các phân nhóm suy giảm miễn dịch tiên phát

75 bệnh nhân SGMDTP không liên quan nhau, gồm 56 nam và 19 nữ, tham gia vào nghiên cứu từ tháng 1/2013 đến tháng 1/2022; được phân thành bảy nhóm chính theo IUIS2019 [3] gồm 20 bệnh nhân thuộc nhóm SGMD do thiếu hụt kháng thể ; 10 bệnh nhân SGMD kết hợp miễn dịch tế bào và dịch thể (CID) ; 16 bệnh nhân SGMD kết hợp các HC; 14 bệnh nhân rối loạn điều hòa miễn dịch; 6 bệnh nhân khiếm khuyết về số lượng hoặc chức năng thực bào; 6 bệnh nhân khiếm khuyết yếu tố nội tại và miễn dịch tự nhiên và 3 bệnh nhân rối loạn tự viêm. [Hình 1].

Tuổi trung vị của bệnh nhi là 50 (0 - 216) tháng, trong đó trẻ nhất thuộc nhóm CID kết hợp các HC, lớn nhất thuộc nhóm rối loạn điều hòa miễn dịch. Tuổi của bệnh nhân khi bắt đầu có triệu chứng là 9,6 (0 - 170) tháng. 64% có triệu chứng đầu tiên trước 1 tuổi. Thời gian chẩn đoán muộn là 9 (1 - 156) tháng. Tiền sử gia đình gợi ý SGMDTP được báo cáo ở 17 ca (23%). Có 27% ca tử vong sau thời gian theo dõi 21 (1 - 158) tháng. Trong đó, nhóm SGMD do thiếu hụt kháng thể và nhóm CID có tỷ lệ tử vong cao lần lượt là 50% và 35%. [Bảng 1]

Bảng 1. Đặc điểm của từng phân nhóm bệnh nhân suy giảm miễn dịch tiên phát

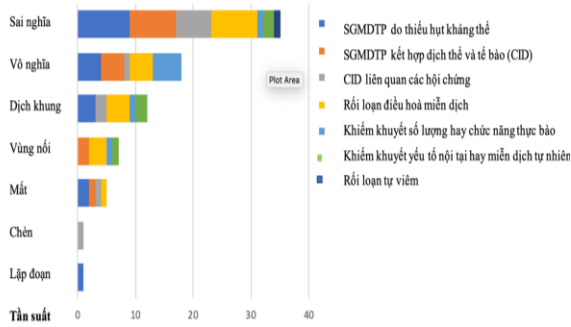
Nhóm SGMDTP	Số lượng	Nam /Nữ	Tuổi nghiên cứu; Trung vị (min – max) (tháng)	Tuổi khởi phát; Trung vị (min – max) (tháng)	Thời gian chẩn đoán muộn; Trung vị (min – max) (tháng)	Thời gian theo dõi; Trung vị (min – max) (tháng)	Tiền sử gia đình (%)	Tử vong (%)
Thiếu hụt kháng thể	20	5.7	63 (12-194)	12 (2 -1470)	15 (1 – 156)	15 (1-76)	5	35
SGMDTP kết hợp dịch thể và tế bào (CID)	10	2.3	30 (4 -157)	1 (0 -36)	5,5 (1- 119)	10 (1-90)	40	50
CID kết hợp các hội chứng	16	2.2	60 (6 -193)	4 (0-108)	6 (1 – 101)	45 (1-178)	19	19
Rối loạn điều hòa miễn dịch	14	2.5	61 (13 -216)	18 (0-132)	12 (1- 87)	25 (4-56)	21	29
Khiếm khuyết số lượng và chức năng thực bào	6	2	36 (18 -96)	4 (0-10)	8 (3 – 49)	24 (18 -88)	50	0
Khiếm khuyết yếu tố nội tại và hệ miễn dịch tự nhiên	6	2	44 (23 -160)	12 (0-52)	24 (3 – 95)	22 (10-33)	50	17
Rối loạn tự viêm	3	3	44 (37 -66)	6 (4 – 11)	9 (6-17)	42 (18-55)	0	0
Tổng	75	2.9	50 (0-216)	10 (0 -170)	9 (1-156)	21 (1-158)	23	27

SGMDTP: suy giảm miễn dịch tiên phát; CID: suy giảm miễn dịch kết hợp

Đặc điểm đột biến gen. Toàn bộ 75 bệnh nhân được khảo sát gen và phát hiện có mang đột biến gen. Số ca phát hiện đột biến bằng các phương pháp FISH, CNVs, SS và WES lần lượt là

4, 3, 33 và 36 bệnh nhân được chẩn đoán bằng WES; trong đó có 1 bệnh nhân được sử dụng cả hai phương pháp WES và CNVs. Các đột biến đã được xác định ở 31 gen khác nhau với 82 biến thể và hơn 47% bệnh nhân có khiếm khuyết di truyền liên kết X (XL). Phần lớn các đột biến

là sai nghĩa (42%), kế tiếp là đột biến vô nghĩa (22%) và dịch khung (15%), mất (10%), vùng nối (9%), chèn và lặp đoạn đều chiếm 1%. [Hình 2]



Hình 2. Kiểu đột biến trong từng phân nhóm SGM DTP

Trong 10 bệnh nhân CID, có 6 trường hợp mang đột biến gây SGMD kết hợp nặng (SCID). 4 bệnh nhân còn lại mang đột biến dẫn đến các dạng CID khác, ít nặng hơn so với SCID. Đột biến dị hợp tử kép CARD11 đã được xác định trong một trường hợp thiếu hụt CARD11 di truyền lặn (AR CARD11 def) và 3 trường hợp mắc HC tăng IgM (HIGM) liên kết X do thiếu phối tử CD40.

Có 16 bệnh nhân nhóm CID kết hợp các HC. Trong đó, 1 ca mắc HC tăng immunoglobulin E mang đột biến gen STAT3. 1 bệnh nhân mắc HC CARD11 mất chức năng di truyền trội (Dominant-negative LoF CARD11). 8 bệnh nhân mắc WAS. 4 bệnh nhân được xác định mắc DGS. 2 bệnh nhân mắc JS có mất vi đoạn del11q23.1 và del11q24.2-q24.3. Ngoài 2 ca JS chưa rõ kiểu di truyền, có đến 50% số ca mắc các rối loạn di truyền XL.

Có 20 bệnh nhân thuộc nhóm SGMD do thiếu hụt kháng thể. Trong nhóm này, di truyền XL

cũng là chủ yếu (80%).

Nhóm rối loạn điều hoà miễn dịch gồm 14 bệnh nhân. 1 bệnh nhân mắc HC Chediak-Higashi mang đột biến LYST dị hợp tử kép gồm một biến thể xóa đoạn dài exon 25-53 phát hiện bằng kỹ thuật CNVs và một biến thể dịch khung xác định bằng WES. HC thiếu hụt LRBA được xác định ở 2 bệnh nhân. HC FHL có hoặc không giảm sắc tố đã được xác định ở 10/14 ca. Một ca mắc bệnh đa tuyến nội tiết tự miễn loại 1 (APS-1) mang đột biến AIRE.

6 bệnh nhân có khiếm khuyết về số lượng hay chức năng thực bào. Trong số đó, 1 bệnh nhân mắc bệnh u hạt mãn tính (CGD) mang đột biến CYBB. 1 bệnh nhân bị suy giảm chức năng bám dính bạch cầu loại 1 (LAD1) mang đột biến gen ITGB2. 3 bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh nặng mang đột biến ELANE. 1 bệnh nhân mắc SDS bị giảm bạch cầu chu kỳ. 67% là di truyền XL.

6 ca mắc SGM DTP do bất thường yếu tố nội tại và hệ miễn dịch tự nhiên. Đột biến TCIRG1 được tìm thấy ở 3 bệnh nhân mắc bệnh xương đá, trong đó có 1 bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử kép. 1 bệnh nhân mang hai biến thể dị hợp tử kép của gen NBAS gây suy gan cấp tính do thiếu hụt NBAS. 1 bệnh nhân có đột biến STAT1 gây nhạy cảm với nấm Candida niêm mạc (CMC). Và 1 bệnh nhân có đột biến IL12RGB1 trong bệnh nhạy cảm với Mycobacteria di truyền Mendel (MSMD).

3 bệnh nhân được xác định mắc bệnh tự viêm mang đột biến MEFV gây Sốt Địa Trung Hải (FMF), gồm 2 trường hợp đột biến dị hợp tử và 1 trường hợp đồng hợp tử [Bảng 2].

Bảng 2. Kiểu hình và gen đột biến trong từng phân nhóm SGM DTP

Phân nhóm sgmdtp	Gen	Di truyền	Nº	Phương pháp*
Suy giảm miễn dịch do thiếu hụt kháng thể (n = 20)				
Mất gammaglobulin liên kết X	BTK	XL	16	SS
HC BILU	TOP2B	AD	1	WES
Thiếu hụt NFKB1	NFKB1	AD	2	WES
Thiếu hụt NFKB2	NFKB2	AD	1	WES
Suy giảm miễn dịch kết hợp dịch thể và tế bào (cid) (n = 10)				
Thiếu hụt CD40 ligand	CD40L	XL	3	WES
Thiếu hụt CARD11 (LoF; AR)	CARD11	AR	1	WES
SCID T-B-NK-	ADA	AR	2	SS
SCID T-B+NK-	IL2RG	XL	2	WES
SCID T-B+NK-	JAK3	AR	1	WES
SCID T-B-NK+	RAG1	AR	1	WES
Cid kết hợp các hội chứng (n = 16)				
HC DiGeorge	22q11DS	AD	4	FISH
HC Jacobsen	del(11)(qter)	Chưa rõ	2	CNVs
HC tăng IgE	STAT3	AR	1	SS

Thiếu hụt CARD11 (LoF; AD)	CARD11	AD	1	WES
HC Wiskott Aldrich	WAS	XL	8	SS
Rối loạn điều hoà miễn dịch (n = 14)				
HC FHL loại 3	UNC13D	AR	3	SS
			1	WES
HC FHL loại 5	STXBP2	AR	2	WES
			1	SS
HC tăng sinh lympho liên kết X	SH2D1A	XL	2	WES
HC Chediak Higashi	LYST	AR	1	WES+CNVs
HC Griscelli syndrome loại 2	RAB27A1	AR	1	SS
Thiếu hụt LRBA	LRBA	AR	2	WES
APECED (APS-1)	AIRE	AR	1	WES
Bất thường số lượng hay chức năng thực bào (n = 6)				
Giảm bạch cầu trung tính bẩm sinh nặng	ELANE	XL	3	WES
HC Shwachman Diamond	SBDS	AR	1	SS
Suy giảm chức năng bám dính bạch cầu loại 1	ITGB2	AR	1	WES
Bệnh u hạt mãn tính	CYBB	XL	1	WES
Khiếm khuyết yếu tố nội tại hay hệ miễn dịch tự nhiên (n = 6)				
Suy gan cấp do thiếu NBAS	NBAS	AR	1	WES
Xương đá	TCIRG1	AR	3	WES
Dễ nhiễm nấm Candida niêm	STAT1	AD	1	WES
Nhạy cảm với Mycobacteria di truyền Mendel	IL12RB1	AR	1	WES
Rối loạn tự viêm (n = 3)				
Sốt Địa Trung Hải	MEFV	AR/AD	3	WES

*Phương pháp dùng phát hiện đột biến ban đầu; SGMDTP: suy giảm miễn dịch tiên phát; N^o: số lượng; HC: hội chứng; LoF: mất chức năng; AR: di truyền lặn; AD: di truyền trội; XL: liên kết NST X; WES: whole exome sequencing- giải trình tự toàn bộ exon; SS: Sanger sequencing - giải trình tự Sanger; FISH: fluorescence in situ hybridization – lai tại chỗ huỳnh quang; CNVs: copy number variants – các đa hình số lượng bản sao; SCID: severe combine immunodeficiency – SGMD kết hợp nặng; CID: combine immunodeficiency: SGMD kết hợp; APECED: Autoimmune polyendocrinopathy, candidiasis, ectodermal dystrophy – thiếu sản ngoại bì, nhiễm nấm Candida, đa tuyến nội tiết tự miễn; APS-1: Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 – hội chứng đa tuyến nội tiết tự miễn loại 1 ; CD40L: CD40 ligand ; CARD11: Caspase Recruitment Domain Family Member 11; ADA: Adenosine deaminase; IL2RG: Interleukin 2 Receptor Subunit Gamma; JAK3: Janus Kinase 3; RAG1: Recombination activating gene 1; 22q11DS: 22q11 deletion syndrome; del(11)(qter): deletions in the long arm of chromosome 11; STAT3: Signal transducer and activator of transcription 3; WAS: Wiskott Aldrich syndrome; BTK: Bruton Tyrosine Kinase; TOP2B: DNA Topoisomerase II Beta; NFKB1: nuclear factor kappa-B subunit 1; NFKB2: nuclear factor kappa-B subunit 2; UNC13D: Unc-13 Homolog D;

STXBP2: syntaxin binding protein 2; SH2D1A: SH2 domain-containing protein 1A; LYST: Lysosomal Trafficking Regulator; RAB27A1: RAS-associated protein RAB27A type 1; LRBA: lipopolysaccharide responsive and beige-like anchor protein; AIRE: autoimmune regulator ; ELANE: Elastase Neutrophil Expressed; SBDS: Shwachman–Bodian–Diamond Syndrome; ITGB2: Integrin Subunit Beta 2; CYBB: Cytochrome B-245 Beta Chain; NBAS: Neuroblastoma amplified sequence; TCIRG1: T cell immune regulator 1; STAT1: Signal transducer and activator of transcription 1; IL12RB1: interleukin 12 Receptor Subunit Beta 1; MEFV: Mediterranean fever

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, chúng tôi trình bày kết quả đột biến gen từ 75 bệnh nhân SGMDTP. Phân nhóm SGMD do thiếu hụt kháng thể và CID kết hợp các HC chiếm tỷ lệ cao nhất; tương tự nghiên cứu của Châu Âu, nhưng khác các nghiên cứu từ châu Á do phương pháp nghiên cứu không giống nhau [2][5].

Hơn 64% bệnh nhân khởi phát nhiễm trùng trước 1 tuổi, nêu bật tầm quan trọng của việc nhận biết và chẩn đoán sớm [6].

Tỷ lệ có tiền sử gia đình cao (23%), nhưng không có ca nào bố mẹ kết hôn cận huyết, có thể do khả năng chẩn đoán và tư vấn di truyền trước đây còn hạn chế. Tỷ lệ này thấp hơn so với

báo cáo từ các nước có tỷ lệ kết hôn cận huyết cao. Nhóm di truyền XL chiếm ưu thế, khác với các nghiên cứu trước đây có tỷ lệ AR cao từ các nước có tỷ lệ kết hôn cận huyết cao [2].

Tỷ lệ tử vong đến 27%, trong đó cao nhất ở nhóm CID (45%); đặc biệt là phân nhóm SCID - một loại SGMDTP sẽ tử vong nếu không được GTBGTM. Một phần do GTBGTM vẫn chưa được thực hiện cho bệnh nhi SGMDTP ở miền Nam Việt Nam. Trong nhóm SGMD do thiếu hụt kháng thể, tỷ lệ tử vong còn cao (35%) do liệu pháp thay thế globulin miễn dịch chưa được áp dụng ở miền Nam Việt Nam trước 2017. Sau khoảng thời gian này, không có bệnh nhân của nhóm này tử vong.

Trong nhóm di truyền AR, có 7 trường hợp đột biến dị hợp tử với các triệu chứng lâm sàng điển hình. Đó là 3 trường hợp FHL mang một allele của đột biến UNC13D hoặc STXBP2. Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy các biến thể dị hợp tử cũng có thể gây ra FHL [1]. Một trường hợp điển hình của hội chứng MSMD cần kiểm tra thêm bằng CNVs. Nghiên cứu trước đây cho thấy đột biến MEFV dị hợp tử, dị hợp tử kép có các biểu hiện lâm sàng FMF không điển hình khác nhau. Đột biến pyrin thâm nhập thấp E148Q thường thấy ở Đông Nam Á, tương tự nghiên cứu của chúng tôi [7].

Bản cập nhật IUIS2019 phát hiện nhiều gen gây bệnh mới so với IUIS 2017. Do đó, 2 ca JS cũng được cập nhật. Tương tự, một bé gái có đặc điểm của nhóm mất gammaglobulin máu nhưng không phát hiện đột biến gen dựa trên IUIS 2017. Gần đây, chúng tôi đã tái phân tích dữ liệu dựa trên IUIS 2019 và tìm thấy đột biến TOP2B trong HC BILU (mất gammaglobulin máu

và về mặt bất thường) [4].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu lần đầu mô tả đột biến gen SGMDTP ở bệnh nhi Việt Nam và cho thấy xét nghiệm di truyền nên là một phần không thể thiếu trong việc quản lý bệnh nhân SGMDTP. Kết quả nghiên cứu cũng góp phần hoàn chỉnh dữ liệu đột biến gen trên nhóm bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ahmari A.A., et al. (2021)**, "Genetic and clinical characteristics of pediatric patients with familial hemophagocytic lymphohistiocytosis", *Blood Research*, 56(2),86-101.
2. **Al-Herz W., et al. (2019)**, "Comprehensive Genetic Results for Primary Immunodeficiency Disorders in a Highly Consanguineous Population", *Front Immunol*, 9, 3146.
3. **Bousfiha A., et al. (2019)**, "Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification", *Journal of Clinical Immunology*, 40(1), 66-81.
4. **Broderick L., et al. (2019)**, "Mutations in topoisomerase II β result in a B cell immunodeficiency", *Nature Communications*, 10(1), 3644.
5. **Gathmann B., et al. (2013)**, "The German national registry for primary immunodeficiencies", *Clin Exp Immunol*, 173(2), 372-380.
6. **Lee W.I., et al. (2011)**, "Distribution, clinical features and treatment in Taiwanese patients with symptomatic primary immunodeficiency diseases (PIDs) in a nationwide population-based study during 1985-2010", *Immunobiology*, 216(12),1286-1294.
7. **Moradian M.M., et al. (2010)**, "Genotype-phenotype studies in a large cohort of Armenian patients with familial Mediterranean fever suggest clinical disease with heterozygous MEFV mutations", *Journal of Human Genetics*, 55(6), 389-393.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG VỚI KẾT QUẢ HÌNH ẢNH PET/CT Ở BỆNH NHÂN SAU NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

Phạm Trường Sơn*, Đặng Văn Hưng**, Lương Công Thức***

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa một số đặc điểm cận lâm sàng với kết quả hình ảnh PET/CT ở bệnh nhân sau nhồi máu cơ tim cấp. **Đối tượng và**

phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu bao gồm 45 bệnh nhân (BN) sau nhồi máu cơ tim cấp (NMCT) được điều trị tại Viện Tim mạch, Bệnh viện TUQĐ 108, thời gian từ năm 2011 đến năm 2015. Các BN được tiến hành thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng và làm xạ hình tưới máu cơ tim. Sau đó, tiến hành chụp PET/CT sử dụng 18F-FDG đánh giá cơ tim còn sống cho những BN có kết quả là khuyết xạ cố định trên XHTMCT và chụp động mạch vành cho các bệnh nhân có chỉ định. **Kết quả:** Không có sự khác biệt đáng kể cả 3 chỉ số chức năng thất trái (EFsp), đường kính thất trái tâm thu (ESV) ở 3 nhóm tổn thương cơ tim đồng miền, nhóm tổn thương dạng sọc cơ tim và nhóm tổn thương hỗn

*Viện tim mạch, Bệnh viện Trung Ương quân đội 108

**Học viện Quân y

***Bệnh viện quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Trường Sơn

Email: ptson108@gmail.com

Ngày nhận bài: 29.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.5.2022

Ngày duyệt bài: 30.5.2022