

quả điều trị và giảm thiểu tác dụng phụ.

**Lời cảm ơn:** Xin trân trọng cảm ơn Khoa Nội tiết – Bệnh viện 19-8, Bộ môn Khớp & Nội tiết - Bệnh viện 103 và Khoa Sinh lý bệnh học - Viện Quân y trong việc hỗ trợ thực hiện nghiên cứu.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC. Type 2 diabetes mellitus. Nature reviews Disease primers. 2015 Jul 23;1(1):1-22.
2. Olokoba AB, Obateru OA, Olokoba LB. Type 2 diabetes mellitus: a review of current trends. Oman medical journal. 2012 Jul;27(4):269.
3. Avada CE, Toru UM, Korkut YA. Nesfatin-1 and its effects on different systems. Hippokratia. 2015 Jan;19(1):4.
4. Li Z, Gao L, Tang H, Yin Y, Xiang X, Li Y, Zhao J, Mulholland M, Zhang W. Peripheral effects of nesfatin-1 on glucose homeostasis. PLoS one. 2013 Aug 15;8(8):e71513.
5. Shimizu HI, Oh S, Okada SH, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. Endocrine journal. 2009;56(4):537-43.
6. Jackson SL, Long O, Rhee MK, Olson DE, Tomolo AM, Cunningham SA, Ramakrishnan U, Narayan KV, Phillips LS. Weight loss and incidence of diabetes with the Veterans Health Administration MOVE! lifestyle change programme: an observational study. The lancet Diabetes & endocrinology. 2015 Mar 1;3(3):173-80.
7. Kautzky-Willer A, Harreiter J, Pacini G. Sex and gender differences in risk, pathophysiology and complications of type 2 diabetes mellitus. Endocrine reviews. 2016 Jun 1;37(3):278-316.
8. Mohammad NJ, Gallav DO. Serum Nesfatin-1 in patients with type 2 diabetes mellitus: A cross sectional study. Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci). 2020 Apr 30;24(1):1-7.
9. Moharnasi M, Taitabab A, Tashakorizadeh M, Navebifar SH. The Effects of resistance and endurance training on levels of nesfatin-1, HSP70, insulin resistance and body composition in women with type 2 diabetes mellitus. Science & Sports. 2019 Feb 1;34(1):e15-23.

## BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP LẦN ĐẦU TIÊN PHÁT HIỆN TẠI VIỆT NAM: PHÙ THAI LIÊN TIẾP DO ĐỘT BIẾN GEN GUSB

Nguyễn Thị Sim<sup>1,3</sup>, Lương Thị Lan Anh<sup>4</sup>, Thân Thị Thu Cảnh<sup>2</sup>,  
Ngô Thị Hương<sup>2</sup>, Hồ Khánh Dung<sup>3</sup>, Vương Thị Bích Thủy<sup>3</sup>,  
Nguyễn Công Tuấn<sup>1</sup>, Lê Thị Thanh Vân<sup>1</sup>, Nguyễn Đức Anh<sup>1,3</sup>

#### TÓM TẮT

Phù thai là tình trạng tích tụ dịch dư thừa trong các mô dưới da và các khoang của cơ thể, do nhiều nguyên nhân gây ra. Gần đây, phù thai lặp lại được cho là một biểu hiện của nhiều rối loạn dự trữ lysosome, trong đó có bệnh rối loạn mucopolysaccharidosis, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Kiểu hình rất thay đổi, từ phù thai nặng gây tử vong nghiêm trọng đến các thể nhẹ có khả năng sống sót đến tuổi trưởng thành. Chúng tôi báo cáo một trường hợp lần đầu tiên được phát hiện tại Việt Nam có tiền sử phù thai hai lần liên tiếp, kết quả chọc hút dịch ối thai mang đột biến dị hợp tử phức c.1325C>T và c.1843C>T trên gen GUSB liên quan hội chứng rối loạn chuyển hóa Mucopolysaccharidosis VII gây phù thai, tràn dịch đa màng. Phân tích hai đột biến này bằng xét nghiệm Sanger trên mẫu DNA của thai lần đầu còn lưu lại cũng mang hai biến thể tương tự, hai thai nhận 02 alleles từ hai bố mẹ mang kiểu

gen dị hợp tử. Tư vấn trước sinh được đặt ra cho những lần mang thai tiếp theo như sàng lọc di truyền trước làm tổ, hoặc chẩn đoán trước sinh bằng phương pháp sinh thiết gai rau hoặc chọc hút dịch ối.

**Từ khóa:** GUSB, mucopolysaccharidosis VII, phù thai, bất thường di truyền, chẩn đoán trước sinh

#### SUMMARY

##### THE FIRST CASE DETECTED IN VIETNAM: RECURRENT FETAL HYDROPS CAUSED BY GUSB GENE MUTATIONS

Hydrops fetalis is a condition of excess fluid accumulation in the fetus which has many causes. Recently, recurrent fetal hydrops is thought to be a symptom of many lysosomal storage disorders, including mucopolysaccharidosis, an autosomal recessive inheritance. Phenotypes are highly variable, ranging from severe, fatal hydrops to mildly affected fetus surviving into adulthood. We report a case discovered for the first time in Vietnam with a history of fetal hydrops two consecutive times. Amniocentesis results showed that the fetus carried a complex zygotic mutations c.1325C>T and c.1843C>T on the GUSB gene related to the metabolic disorder syndrome Mucopolysaccharidosis VII causing hydrops fetalis. Analyze these two variants by Sanger sequencing on the remaining DNA sample of the first terminated fetus also carrying two similar variants, the two fetuses received 02 alleles from two parents with heterozygous genotypes. Prenatal counseling is given

<sup>1</sup>Trường Đại học Phenikaa

<sup>2</sup>Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

<sup>3</sup>Bệnh viện Đại học Phenikaa

<sup>4</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Sim

Email: bacsisim@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.10.2024

Ngày duyệt bài: 13.11.2024

for subsequent pregnancies such as pre-implantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M) or prenatal diagnosis by amniocentesis or chorionic villus sampling. **Keywords:** GUSB, mucopolysaccharidosis VII, hydrops fetalis, genetic abnormalities, prenatal diagnosis.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phù thai là tình trạng tích tụ quá nhiều dịch huyết thanh trong các mô dưới da và khoang huyết thanh của thai, có thể do nhiều nguyên nhân gây ra, gây nhiều thách thức trong chẩn đoán. Trong những năm gần đây, phù thai đã được biết đến có thể là một biểu hiện của nhiều rối loạn dự trữ lysosome<sup>1</sup>. Mười rối loạn lưu trữ lysosomal khác nhau hiện đã được chẩn đoán ở trẻ sơ sinh bị phù thai, bao gồm bệnh mucopolysaccharidosis (MPS) VII và IVA, bệnh Gaucher loại 2, bệnh sialidosis, bệnh gangliosidosis GMI, bệnh galactosialidosis, bệnh Niemann-Pick loại C, bệnh u hạt lan tỏa (bệnh Farber), bệnh dự trữ axit sialic tự do ở trẻ sơ sinh và bệnh mucopolisidosis II.

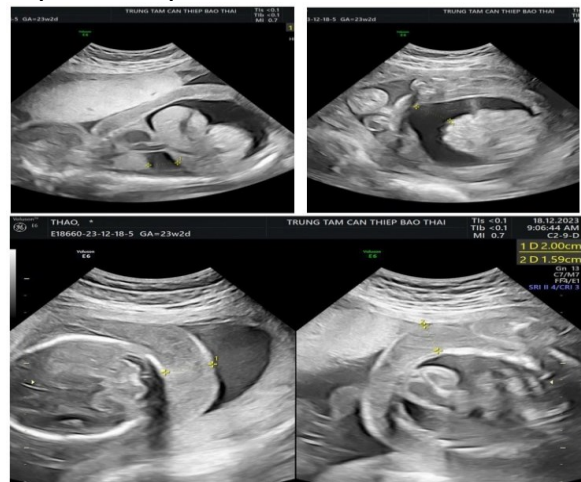
Mucopolysaccharidosis loại VII (MPS VII) còn được gọi là hội chứng Sly, là một bệnh cực kỳ hiếm gặp do đột biến gen mã hóa beta-glucuronidase (GUSB), nằm trên nhiễm sắc thể số 7. MPS VII có tỷ lệ hiện mắc ước tính <1:1.000.000 và chiếm <3% tổng số các bệnh MPS được chẩn đoán<sup>2</sup>. Là một bệnh rối loạn dự trữ lysosome di truyền lặn nhiễm sắc thể thường đặc trưng bởi không có khả năng phân hủy glycosaminoglycans chứa axit glucuronic. Kiểu hình rất thay đổi, từ phù thai nặng gây tử vong nghiêm trọng đến các thể nhẹ có khả năng sống sót đến tuổi trưởng thành<sup>3</sup>. Hầu hết trẻ sơ sinh bị phù thai đều chết non hoặc chết ngay sau khi sinh. Phù thai là một biểu hiện phổ biến và một tỷ lệ lớn bệnh nhân không được phát hiện vì không sống sót để được chẩn đoán. Các trẻ bị nhẹ hơn thường bắt đầu có dấu hiệu và triệu chứng của tình trạng này trong thời thơ ấu. Các đặc điểm của MPS VII bao gồm đầu to, não úng thủy, mặt "thô" và lưỡi lớn, gan và lách to, bất thường về van tim, thoát vị rốn hoặc thoát vị bẹn. Đường thở có thể bị thu hẹp ở một số người mắc MPS VII, dẫn đến nhiễm trùng đường hô hấp trên thường xuyên, ngưng thở khi ngủ, nhiễm trùng tái phát và mất thính lực. Tuổi thọ của những người mắc MPS VII phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng. Một số bị bệnh biểu hiện nặng từ trong bào thai, không thể sống sót, trong khi những người khác có thể sống đến tuổi thiếu niên hoặc trưởng thành. Tại Việt Nam, việc chẩn đoán các bất thường di truyền ở các thai mắc MPS VII chưa

từng được báo cáo do bệnh hiếm gặp. Gần đây, nhờ tiến bộ của chẩn đoán trước sinh, xét nghiệm di truyền, nguyên nhân của các bệnh hiếm đã và đang ngày càng được làm sáng tỏ.

## II. BÁO CÁO CA BỆNH

Thai phụ 30 tuổi. PARA 0010. Tiền sử: Đình chỉ thai nghén thai 19 tuần vì phù thai, tràn dịch đa màng, có làm xét nghiệm di truyền nhưng không tìm được nguyên nhân gây bệnh. Thai lần này, thai phụ khám tại phòng khám Tư phát hiện thai tràn dịch đa màng, đến khám tại Trung tâm Can thiệp bào thai lúc thai 17 tuần. Siêu âm khảo sát hình thái thai phát hiện: Thai tương đương 16 tuần 5 ngày theo siêu âm. Tràn dịch màng bụng 3.4 mm. Tràn dịch màng tim 2.5 mm. Tràn dịch màng phổi 2.7 mm. Để loại trừ các nguyên nhân gây phù thai, tràn dịch đa màng, thai phụ được chỉ định xét nghiệm TORCH (**T**oxoplasmosis, **R**ubella, **C**ytomegalovirus và **H**erpes simplex virus). Kết quả xét nghiệm TORCH: không phát hiện bất thường. Xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi của mẹ các chỉ số huyết học nằm trong giới hạn bình thường, không nghi ngờ mang gen thalassemia. Thai phụ được chỉ định chọc ối, mẫu dịch ối sau khi lấy ra được đánh giá không lẫn máu mẹ, có đủ lượng tế bào để thực hiện xét nghiệm di truyền.

Mẫu dịch ối được tách chiết DNA và được tiến hành giải trình tự whole exome sequencing (WES) trên hệ thống Miseq, mẫu được phân tích tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và hệ gen Bệnh viện Đại Học Y Hà Nội và xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ trên mẫu dịch ối tại bệnh viện Phụ sản Hà Nội.



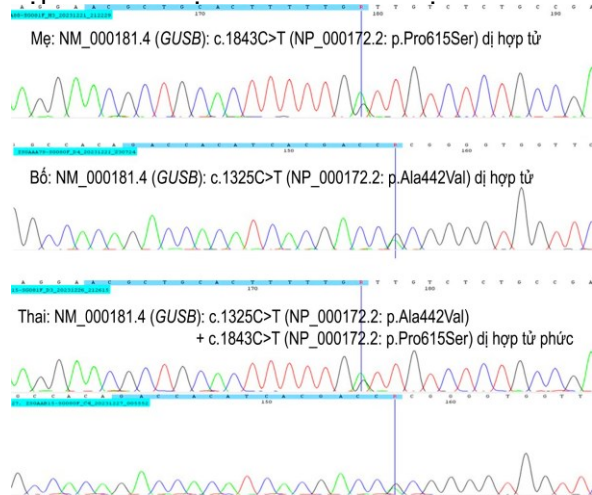
**Hình 1. Hình ảnh siêu âm của thai bị phù, tràn dịch đa màng**

Kết quả nhiễm sắc thể đồ của thai không phát hiện bất thường về cấu trúc, số lượng ở

mức độ nhiễm sắc thể. Kết quả giải trình tự WES: Thai được chẩn đoán mang dị hợp tử phức trên gen GUSB: c.1325C>T (phân loại chưa rõ chức năng theo ClinVar và ACMG) + c.1843C>T (phân loại chưa rõ chức năng theo ACMG, chưa được báo cáo trên ClinVar) liên quan hội chứng rối loạn chuyển hóa Mucopolysaccharidosis VII, có các biểu hiện bất thường liên quan là phù thai, tràn dịch đa màng. Giải trình tự Sanger hai đột biến trên mẫu máu của hai bố mẹ được thực hiện. Kết quả: thai phụ mang một đột biến dị hợp tử c.1843C>T gen GUSB và chồng mang đột biến c.1325C>T trên gen GUSB, mỗi người mang 1 đột biến khác nhau cùng nằm trên gen GUSB và di truyền cho con. Tiếp tục khảo sát 2 biến thể này trên mẫu DNA dịch ối của thai lần 1 đã đình chỉ thai còn lưu lại cho thấy thai lần đầu mang đột biến dị hợp tử phức kết hợp 2 đột biến c.1325C>T và c.1843C>T của bố và mẹ giống với thai lần này (kết quả được thể hiện trên hình 2).

### III. BÀN LUẬN

Phù thai là triệu chứng rất thường gặp trong các thai kỳ bệnh lý. Tùy thuộc vào nguyên nhân gây phù mà xuất hiện ở các giai đoạn khác nhau của thai kỳ. Thường gặp nhất là các trường hợp phù thai do bệnh Thalassemia: phù thai Hb Bart's xảy ra chỉ ở ba tháng cuối thai kỳ, do kết hợp hai mất đoạn lớn ở cả bố và mẹ.



**Hình 2.** Kết quả giải trình tự Sanger phát hiện đột biến gen trên mẫu dịch ối và mẫu máu bố mẹ (vị trí vạch xanh chỉ vị trí đột biến)

Đặc biệt là khi phù thai có tính lặp lại ở nhiều thai kỳ, việc tìm nguyên nhân là cực kỳ quan trọng để chủ động trong các thai kỳ tiếp theo. Trong trường hợp chúng tôi báo cáo trên, phù thai xảy ra khá sớm ở ngay ba tháng giữa thai kỳ. Các nguyên nhân phổ biến gây phù thai

bao gồm: các bất thường hệ tim mạch, tan máu bẩm sinh, nhiễm trùng trong tử cung (nhiễm Parvovirus B19, toxoplasma, cytomegalovirus...), các bất thường nhiễm sắc thể (Trisomy 13, 18, 21, Turner...), các rối loạn chuyển hóa (Gaucher, mucopolysaccharidoses...)<sup>4</sup>. Trong đó các rối loạn chuyển hóa được xếp là 1 nhóm lớn trong các nguyên nhân gây phù thai. Trường hợp chúng tôi báo cáo là 1 trong các trường hợp như vậy. Đặc biệt trong thời kỳ các xét nghiệm di truyền đang ngày càng phát triển, hy vọng số gia đình được chẩn đoán nguyên nhân gây phù thai lặp lại sẽ ngày càng nhiều hơn, mang lại hy vọng cho nhiều gia đình.

Kết quả xét nghiệm dịch ối cho thấy: Phát hiện 02 biến thể trên gen GUSB: c.1325C>T (phân loại chưa rõ chức năng theo ClinVar và Hội Di truyền và Hệ gen Y khoa Hoa Kỳ (American College of Medical Genetics -ACMG) và c.1843C>T (phân loại chưa rõ chức năng theo ACMG, chưa được báo cáo trên ClinVar) liên quan hội chứng rối loạn chuyển hóa Mucopolysaccharidosis VII, có các biểu hiện bất thường liên quan là phù thai, tràn dịch đa màng. Tuy chưa được báo cáo trên ClinVar và phân loại vẫn chưa rõ chức năng nhưng khảo sát 2 biến thể này trên hai bố mẹ và thai lần đầu bị phù thai cho thấy: thai phù lần đầu cũng mang hai biến thể kết hợp giống thai lần này. Khảo sát hai biến thể trên thai phụ: thai phụ mang một đột biến dị hợp tử c.1843C>T gen GUSB và chồng mang đột biến c.1325C>T gen GUSB. Trên thế giới đã có những báo cáo về các trường hợp phù thai lặp lại gây ra bởi hội chứng Mucopolysaccharidosis VII, tuy nhiên đây là trường hợp đầu tiên các đột biến trên gen GUSB được ghi nhận ở hai thai bị phù liên tiếp và nhận từ mỗi bố/ mẹ một đột biến gen, dù chưa được báo cáo trên cơ sở dữ liệu ClinVar. Đối chiếu với kiểu hình của thai nhi có sự liên quan chặt chẽ giữa đột biến phát hiện được với các triệu chứng phù thai, tràn dịch đa màng là các triệu chứng lâm sàng của ca bệnh. Kết quả này là bằng chứng bổ sung thêm cho cơ sở dữ liệu về di truyền của bệnh hiếm này trong ngân hàng dữ liệu gen. 02 alleles có nguồn gốc từ hai bố mẹ dị hợp tử, là dạng biến thể hiếm gặp, vì vậy cần khai thác sâu hơn tiền sử gia đình để xác định hai vợ chồng có chung huyết thống hay không và xác định các đối tượng có nguy cơ mang biến thể trong gia hệ. Tư vấn trước sinh được đặt ra cho những lần mang thai tiếp theo. Có thể lựa chọn phương pháp để tránh mang thai mắc bệnh như thụ tinh nhân tạo trong ống nghiệm và sàng lọc tiền làm tổ, hoặc chẩn đoán trước sinh cho

thai bằng các phương pháp sinh thiết gai rau hoặc chọc hút dịch ối.

Tất cả các thể rối loạn chuyển hóa Mucopolysaccharidosis đều là rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, ngoại trừ MPS II di truyền liên kết với nhiễm sắc thể giới tính X. Các bất thường di truyền đã được báo cáo trong các thể khác nhau<sup>5,6</sup>. Kiểu hình của những rối loạn này rất dao động từ nhẹ đến nặng. Nói chung, mức độ nghiêm trọng phụ thuộc vào số lượng enzyme hoạt động còn lại, có liên quan đến kiểu gen của bệnh nhân bị ảnh hưởng. Các đột biến cho phép một lượng nhỏ hoạt động của enzyme sẽ dẫn đến các kiểu hình lâm sàng ít nghiêm trọng hơn. Đặc biệt kiểu hình của MPS VII rất biến thiên, có thể rất nhẹ tới rất nặng, tử vong ngay trong tử cung, gây khó khăn cho tư vấn di truyền trước sinh.

#### IV. KẾT LUẬN

Phù thai lặp lại ở các lần mang thai do nhiều nguyên nhân khác nhau, trong đó nhóm bệnh lý rối loạn chuyển hóa cần được lưu ý đặc biệt là khi đã loại trừ hết các nguyên nhân gây gặp khác.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp phù thai lặp lại mang hai biến thể dị hợp tử phức: trên gen GUSB: c.1325C>T (phân loại chưa rõ chức năng theo ClinVar và ACMG) và c.1843C>T (phân loại chưa rõ chức năng theo ACMG, chưa được báo cáo trên ClinVar) liên quan tới hội chứng rối loạn chuyển hóa Mucopolysaccharidosis VII, có các biểu hiện lâm

sàng phù hợp là phù thai, tràn dịch đa màng. Biến thể này được khẳng định bằng giải trình tự Sanger, phát hiện phù thai lần đầu cũng mang hai biến thể tương tự, mỗi bố/ mẹ truyền một đột biến cho thai. Phát hiện này là bằng chứng bổ sung thêm dữ liệu về biểu hiện bệnh cho ngân hàng cơ sở dữ liệu gen.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stone DL, Sidransky E. Hydrops fetalis: lysosomal storage disorders in extremis. Adv Pediatr. 1999;46:409-440.
2. Grant CL, López-Valdez J, Marsden D, Ezgü F. Mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome) - What do we know? Mol Genet Metab. 2024; 141(3):108145. doi:10.1016/j.ymgme.2024.108145
3. Beaudet AL, DiFerrante NM, Ferry GD, Nichols BL, Mullins CE. Variation in the phenotypic expression of  $\beta$ -glucuronidase deficiency. The Journal of Pediatrics. 1975; 86(3):388-394. doi:10.1016/S0022-3476(75)80968-1
4. Bellini C, Donarini G, Paladini D, et al. Etiology of non-immune hydrops fetalis: An update. Am J Med Genet A. 2015;167A(5):1082-1088. doi:10.1002/ajmg.a.36988
5. Vervoort R, Islam MR, Sly WS, et al. Molecular analysis of patients with beta-glucuronidase deficiency presenting as hydrops fetalis or as early mucopolysaccharidosis VII. Am J Hum Genet. 1996;58(3):457-471.
6. Sun A, Wang R. Mucopolysaccharidosis Type VII. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., eds. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993. Accessed March 11, 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK598990/>

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, NGUYÊN NHÂN VÀ KẾT CỤC CỦA NGƯỜI BỆNH NGỪNG TIM NGOẠI VIỆN TẠI KHOA CẤP CỨU BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Viết Hậu\*, Tăng Tuấn Phong\*, Nguyễn Quốc Huy\*,  
Nguyễn Khánh Dương\*, Nguyễn Anh Kiệt\*, Đặng Kim Ngân\*,  
Nguyễn Xuân Vinh\*, Nguyễn Hoàng Duy\*, Ngô Thanh Trí\*

#### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Ngừng tim ngoại viện (Out-of-hospital cardiac arrest – OHCA) là một trong những tình trạng nghiêm trọng trong thực hành y khoa. Tỷ lệ sống sót và tái lập tuần hoàn tự nhiên (Return of spontaneous circulation - ROSC) còn thấp. Việc xác

định đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân và kết cục trên nhóm người bệnh này sẽ góp phần cung cấp thông tin rõ hơn về thực trạng ngừng tim xảy ra bên ngoài bệnh viện từ đó có thêm thông tin, dữ liệu lâm sàng giúp cho việc điều trị người bệnh (NB) được tốt hơn. **Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân và kết cục của NB OHCA. **Phương pháp và đối tượng nghiên cứu:** Cắt ngang mô tả, hồi cứu ở NB OHCA không do chấn thương có độ tuổi từ 18 trở lên, nhập viện tại Khoa Cấp cứu Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh. **Kết quả:** Từ 01/12/2021 đến 30/08/2024 có 93 NB ngừng tim ngoại viện, độ tuổi trung bình là 66,86 ± 15,9. Khó thở là triệu chứng phổ biến được ghi

\*Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Viết Hậu

Email: hau.nv@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.10.2024

Ngày duyệt bài: 12.11.2024