

3. **Lim Y, et al.** Left ventricle unloading during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation: review with updated evidence. *Acute Crit Care*. 2024;39(4):473-487
4. **Briennes SC, Davies AJ, Khan A, Boyle AJ** (2018). Prognostic Value of LVEDP in Acute Myocardial Infarction: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Transl Res*. 2018 Feb;11(1):33-35
5. **Khan AA, Al-Omary MS, Collins NJ, Attia J, Boyle AJ.** Natural history and prognostic implications of left ventricular end-diastolic pressure in reperfused ST-segment elevation myocardial infarction: an analysis of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) II randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021 May 17;21(1):243.
6. **Singh, S.K. et al** (2021). Effects of Surgical Left Ventricular Vent in Patients with Cardiogenic Shock Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Volume 40, Issue 4, S182
7. **Unoki, T.** (2023). Combined use of VA-ECMO and Impella (ECPELLA) improves short- and long-term mortality in patients with cardiogenic shock who received VA-ECMO. *European Heart Journal*, 44(Supplement 2), ehad655.1596.
8. **Jung JJ, Kang DH, Moon SH, Yang JH, Kim SH, Kim JW, Byun JH.** Left Ventricular Decompression by Transaortic Catheter Venting in Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2021 Jul 1;67(7):752-756.
9. **Baruteau, A. E., et al.** (2018). Percutaneous balloon atrial septostomy on top of venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A safe and efficient strategy for left heart decompression. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 92(6), 1137–1143
10. **Wang, Y., et al.** (2020). Continuous Renal Replacement Therapy in Patients Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, 24(1), 1–10

PHÂN TÍCH DI TRUYỀN PHÂN TỬ CỦA BỆNH NHÂN MPS I TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Hoàng Minh Trường¹, Hoàng Thị Ngọc Lan², Cấn Thị Bích Ngọc³

TÓM TẮT

Mucopolysaccharidosis loại I (MPS I) là một rối loạn dự trữ thể tiêu bào hiểm gặp do thiếu hụt enzyme α -L-iduronidase, dẫn đến tích tụ glycosaminoglycans (GAG) trong các mô và cơ quan, gây tổn thương đa hệ thống. Nghiên cứu này báo cáo 3 ca bệnh MPS I được chẩn đoán tại Bệnh viện Nhi Trung ương dựa trên đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng, xét nghiệm đo hoạt độ enzyme trong máu, định lượng GAGs trong nước tiểu và phân tích di truyền phân tử của gen IDUA. Các bệnh nhân biểu hiện các dấu hiệu đặc trưng như khuôn mặt thô, đục giác mạc, cứng khớp, biến dạng cột sống và giảm thính lực, đi kèm với mức hoạt tính enzyme giảm sâu (<3% mức bình thường), GAGs trong nước tiểu tăng cao. Phân tích di truyền cho thấy sự xuất hiện của ba biến thể đồng hợp tử: c.536C>G (p.Thr179Arg – biến thể gây bệnh, PV), c.1190-10C>A (biến thể gây bệnh, PV) và c.792+1_792+5del (biến thể có khả năng gây bệnh, LPV). Phân tích di truyền gia đình khẳng định kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường với nguy cơ tái phát 25% cho mỗi lần mang thai. Mặc dù số lượng mẫu nghiên cứu hạn chế, những phát hiện này góp phần mở rộng cơ sở dữ liệu lâm sàng và di truyền của

MPS I tại Việt Nam, đồng thời cung cấp thông tin quan trọng cho tư vấn di truyền và định hướng can thiệp điều trị sớm. **Từ khóa:** MPS I; IDUA; enzyme α -L-iduronidase; di truyền phân tử; tư vấn di truyền; biến thể VUS; Việt Nam

SUMMARY

MOLECULAR GENETIC ANALYSIS OF MPS I PATIENTS AT THE NATIONAL PEDIATRIC HOSPITAL

Mucopolysaccharidosis type I (MPS I) is a rare lysosomal storage disorder caused by a deficiency of the enzyme α -L-iduronidase, leading to the accumulation of glycosaminoglycans (GAG) in tissues and multiple organ damage. This study reports three cases of MPS I diagnosed at the National Pediatric Hospital, based on clinical, paraclinical evaluations, quantitative enzyme assay, and molecular genetic analysis of the IDUA gene. All patients exhibited typical clinical features such as coarse facial features, corneal clouding, joint stiffness, spinal deformity, and hearing loss, along with severely reduced enzyme activity (<3% of normal). Genetic analysis identified three homozygous variants: c.536C>G (p.Thr179Arg – pathogenic), c.1190-10C>A (pathogenic) and c.792+1_792+5del (likely pathogenic, LPV). Family genetic analysis confirmed an autosomal recessive inheritance pattern with a recurrence risk of 25% per pregnancy. Comparison with international studies suggests that the c.1190-10C>A variant may represent a founder mutation in the Vietnamese population. This research expands the clinical and molecular data on MPS I in Vietnam and provides valuable information for genetic counseling and early

¹Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

²Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Cấn Thị Bích Ngọc

Email: ngocctb@nch.gov.vn

Ngày nhận bài: 22.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 22.5.2025

Ngày duyệt bài: 30.6.2025

therapeutic interventions. **Keywords:** MPS I; IDUA; alpha-L-iduronidase; molecular genetics; autosomal recessive; genetic counseling; Vietnamese patients

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mucopolysaccharidosis loại I (MPS I) là một rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do các đột biến trên gen IDUA dẫn đến thiếu hụt enzyme α -L-iduronidase. Sự thiếu hụt này làm gián đoạn quá trình phân hủy glycosaminoglycan (GAG) – cụ thể là heparan sulfate (HS) và dermatan sulfate (DS) – trong lysosome, dẫn đến tích lũy các chất nền độc hại. Sự tích lũy GAG gây ra tổn thương đa hệ thống với các biểu hiện lâm sàng như khuôn mặt thô, gan/lách to, rối loạn xương khớp, suy giảm thính lực và các vấn đề về thần kinh. Tỷ lệ mắc bệnh MPS I có sự khác biệt giữa các khu vực; tại Việt Nam, MPS I được ghi nhận ít phổ biến hơn so với MPS II. Mặc dù đã được mô tả từ lâu, nhưng tính hiếm gặp và biểu hiện lâm sàng đa dạng vẫn đặt ra nhiều thách thức trong chẩn đoán sớm và xác định cơ chế di truyền, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Nghiên cứu này nhằm làm rõ mối liên hệ giữa các biến thể di truyền của gen IDUA và kiểu hình lâm sàng, cũng như đánh giá tác động đến việc tư vấn di truyền và can thiệp điều trị sớm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu được tiến hành trên 3 bệnh nhân được chẩn đoán mắc MPS I tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Các bệnh nhân được lựa chọn dựa trên tiêu chí sau:

- Biểu hiện lâm sàng điển hình của MPS I (khuôn mặt thô, đục giác mạc, cứng khớp, biến dạng cột sống, giảm thính lực).
- Xét nghiệm định lượng hoạt tính enzyme α -L-iduronidase cho thấy mức giảm sâu (dưới 2,86 μ mol/L/h),
- Định lượng nồng độ heparan sulfate, dermatan sulfate trong nước tiểu tăng cao
- Xét nghiệm di truyền phân tử phát hiện biến thể trong gen IDUA thông qua giải trình tự Exome (DES) với bộ panel Celeomics G-Mendeliome trên nền tảng DNBSEQ-G400.¹

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Quá trình nghiên cứu được thực hiện theo các bước sau:

2.2.1. Đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng

- Thu thập thông tin: Lấy dữ liệu từ hồ sơ bệnh án (tuổi chẩn đoán, thời điểm khởi phát

triệu chứng, dấu hiệu ban đầu).

- Khám lâm sàng: Đánh giá toàn diện, tập trung vào các dấu hiệu đặc trưng.

- Xét nghiệm cận lâm sàng: Thực hiện X-quang cột sống, siêu âm tim và ổ bụng để đánh giá tổn thương cấu trúc xương, van tim và gan/lách.

- Xét nghiệm định lượng enzyme và GAG: Đo hoạt tính enzyme α -L-iduronidase từ mẫu máu; xét nghiệm nước tiểu đo nồng độ heparan sulfate, dermatan sulfate và keratan sulfate trong nước tiểu với các giá trị đối chứng cụ thể.

2.2.2. Phân tích di truyền

- Giải trình tự Exome (DES): Thu nhận các exon của khoảng 5.870 gen bao gồm gen IDUA. Các bước thực hiện được kiểm soát chất lượng nghiêm ngặt (bao gồm tiêu chuẩn lấy mẫu, xử lý DNA, và các chỉ số chất lượng của thí nghiệm).

- Xác định biến thể: Dựa theo hướng dẫn ACMG/AMP, phân loại biến thể thành PV, LPV và VUS.

- Phân tích di truyền gia đình: Xác định trạng thái dị hợp tử của bố mẹ nhằm khẳng định kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

2.2.3. Phân tích và xử lý dữ liệu

- So sánh dữ liệu lâm sàng và cận lâm sàng giữa các bệnh nhân.

- Đối chiếu các kết quả phân tích di truyền với dữ liệu từ các nghiên cứu quốc tế, đặc biệt là bài báo được đăng trên MDPI,^{2,3} nhằm xác định những điểm tương đồng và khác biệt về phổ biến thể và biểu hiện lâm sàng của MPS I.

2.2.4. Tiêu chuẩn đạo đức

- Nghiên cứu đã được Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương và Hội đồng đạo đức phê duyệt (quyết định số 3698/BVNTW-HĐĐĐ, ngày 26/11/2024).

- Các bệnh nhân hoặc người giám hộ hợp pháp của họ đã được thông tin đầy đủ và ký cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Bảng 1 dưới đây tóm tắt thông tin chi tiết về đặc điểm lâm sàng của 3 bệnh nhân MPS I:

(Chú thích: "+" biểu thị có, "-" biểu thị không có bất thường. Các chỉ số cận lâm sàng được đánh giá qua chẩn đoán hình ảnh và xét nghiệm chức năng.)

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân MPS I

Đặc điểm	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3
Tuổi chẩn đoán (tháng)	7	11	18
Tuổi khởi phát triệu chứng (tháng)	7	6	9
Cân nặng (kg)	12.5	13.5	15.6

Chiều cao (cm)	86.5	89.9	98
Triệu chứng đầu tiên	Mặt thô	Mặt thô	Biến dạng cột sống
Khuôn mặt thô	+	+	+
Đục giác mạc	-	+	-
Giảm thính lực	+	+	+
Cứng khớp	+	+	+
Biến dạng xương dài	-	-	-
Biến dạng cột sống	-	+	+
Gan/lách to	-	-	+
Thoát vị bẹn/rốn	-	-	+
Mảng sắc tố da	+	+	+
X-quang cột sống	Bình thường	Biến dạng đường cong sinh lý ở vị trí L1-L2	Cong vẹo nhẹ, biến dạng nhẹ các thân đốt sống
Siêu âm tim	Bình thường	Hở van hai lá nhẹ	Hở van hai lá nhẹ
Urine heparan sulfate (mg/mmol creatinine)	46.77 (<0.48)	9.29 (<0.48)	9.13 (<0.39)
Urine dermatan sulfate (mg/mmol creatinine)	164.51 (<0.29)	45.92 (<0.29)	57.93 (<0.28)
Urine keratan sulfate (mg/mmol creatinine)	1.94 (<0.47)	0.45 (<0.47)	0.54 (<0.39)
Hoạt tính enzyme α -L-iduronidase (μ mol/L/h)	0.0445	0.0389	0.075
Biến thể IDUA	c.536C>G	c.1190-10C>A	c.792+1_792+5del

Các bệnh nhân trong nghiên cứu cho thấy sự khác biệt rõ ràng về mặt lâm sàng và cận lâm sàng. Cụ thể, bệnh nhân 1 và 2 được chẩn đoán sớm ở khoảng 7–11 tháng tuổi, trong khi bệnh nhân 3 được chẩn đoán muộn hơn (18 tháng), điều này phản ánh mức độ tiến triển bệnh nặng hơn ở ca 3. Về cân nặng và chiều cao, bệnh nhân 1 có chiều cao và cân nặng trong khoảng bình thường, Bệnh nhân 2,3 có chiều cao và cân nặng thấp hơn so với tiêu chuẩn WHO. Tất cả các bệnh nhân đều có các dấu hiệu điển hình của MPS I như khuôn mặt thô, cứng khớp và

giảm thính lực; bệnh nhân 2 có thêm đục giác mạc và biến dạng cột sống, còn bệnh nhân 3 biểu hiện nặng hơn với gan/lách to và thoát vị bẹn/rốn. Kết quả chẩn đoán hình ảnh cho thấy mức độ tổn thương tăng dần, từ kết quả bình thường ở bệnh nhân 1, biến dạng nhẹ ở bệnh nhân 2 đến cong vẹo nhẹ ở bệnh nhân 3. Xét nghiệm nước tiểu của cả ba bệnh nhân đều cho thấy chỉ số urine heparan sulfate, dermatan sulfate vượt xa mức bình thường, phản ánh sự tích tụ của GAG. Ngoài ra, mức hoạt tính enzyme α -L-iduronidase ở tất cả các ca bệnh đều rất thấp.

Bảng 2. Các đột biến gen IDUA được phát hiện trong nghiên cứu.

STT	Đột biến gen	Thay đổi protein	Kiểu gen	Kiểu di truyền	Phân loại (Class)
1	c.536C>G	p.Thr179Arg	Hom	AR	PV
2	c.1190-10C>A	p.?	Hom	AR	PV
3	c.792+1_792+5del	p.?	Hom	AR	LPV

Ba biến thể trong gen IDUA đã được phát hiện ở các bệnh nhân MPS I, đều ở trạng thái đồng hợp tử (Hom) và tuân theo kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (AR). Cụ thể, biến thể c.536C>G (p.Thr179Arg) được phân loại là biến thể gây bệnh (PV), cho thấy ảnh hưởng rõ ràng đến chức năng enzyme. Biến thể c.1190-10C>A, nằm trong vùng intronic, được phân loại là biến thể gây bệnh (PV), và tác động của nó cần được xác minh thêm qua các nghiên cứu

chức năng. Cuối cùng, biến thể c.792+1_792+5del là một đột biến splice-site, được đánh giá là biến thể có khả năng gây bệnh (LPV), biến thể này làm gián đoạn quá trình ghép nối RNA và gây suy giảm chức năng enzyme.

Để minh họa rõ hơn mối liên hệ giữa biến thể di truyền và biểu hiện lâm sàng cũng như kết quả cận lâm sàng, bảng dưới đây tổng hợp các thông tin chính của 3 ca bệnh:

Bảng 3: Mối tương quan giữa kiểu gen, lâm sàng và cận lâm sàng/chẩn đoán thể

STT	Kiểu gen (biến thể)	Đặc điểm lâm sàng nổi bật	Kết quả cận lâm sàng/chẩn đoán thể	Đánh giá thể bệnh
1	c.536C>G (PV)	Khuôn mặt thô, cứng khớp,	X-quang bình thường; nồng độ GAG	Hurler

		giảm thính lực	(Ds, hs) tang cao và enzyme giảm sâu	
2	c.1190-10C>A (PV)	Khuôn mặt thô, đục giác mạc, cứng khớp, biến dạng cột sống nhẹ	X-quang cho thấy cong vẹo nhẹ ở vùng L1-L2; chỉ số GAG (Ds,hs) tăng cao và enzyme giảm sâu	Hurler
3	c.792+1_792+5del (LPV)	Khuôn mặt thô, cứng khớp, giảm thính lực, gan/lách to, thoát vị bẹn/rốn	X-quang cho thấy cong vẹo nhẹ; siêu âm tim phát hiện hở van; GAG (Ds,hs) tăng cao và enzyme giảm sâu	Hurler

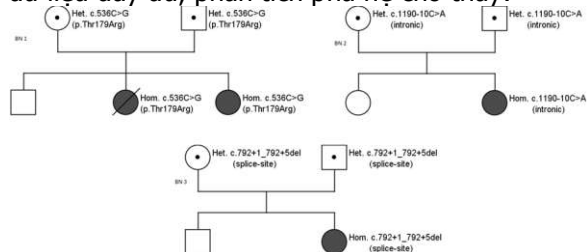
3.2. Phân tích di truyền và kiểu hình

- Biến thể c.536C>G (p.Thr179Arg) trong gen IDUA là một đột biến thay thế nucleotide tại vị trí 536 từ cytosine (C) thành guanine (G), dẫn đến việc thay thế amino acid threonine bằng arginine tại vị trí 179 của protein α -L-iduronidase. Đột biến này đã được xác định là gây bệnh, liên quan trực tiếp đến bệnh mucopolysaccharidosis loại I (MPS I).

- Biến thể c.1190-10C>A: Nằm trong vùng intronic, cách vị trí cuối của exon 8 khoảng 10 nucleotide, biến thể này có khả năng làm gián đoạn quá trình splicing RNA. Dự đoán từ các công cụ Spliceman, ASSP và NetGene2 đều cho thấy biến thể này có thể làm mất hoặc thay đổi tín hiệu splicing, dẫn đến phiên mã sai lệch và sản xuất protein không đầy đủ. Đột biến này đã được xác định là gây bệnh (PV), tác động này có thể góp phần vào các dấu hiệu như đục giác mạc và biến dạng cột sống nhẹ.

- Biến thể c.792+1_792+5del có tác động nặng nề đến quá trình tạo mRNA do mất splice donor site quan trọng, dẫn đến việc mRNA bị dịch khung lệch, kích hoạt cơ chế loại bỏ RNA lỗi, và sản xuất protein bất hoạt. Điều này giải thích được tình trạng nặng ở bệnh nhân 3 với các dấu hiệu lâm sàng rõ rệt và làm tăng giá trị chẩn đoán của biến thể này trong cộng đồng.

3.3. Phân tích phả hệ. Các bệnh nhân có dữ liệu đầy đủ, phân tích phả hệ cho thấy:



Hình 1: Gia hệ của 3 bệnh nhân

- Cả bố và mẹ của từng bệnh nhân đều mang dạng dị hợp tử của biến thể tương ứng, khẳng định kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường.

- Nguy cơ tái phát được ước tính là khoảng 25% cho mỗi lần mang thai, điều này cung cấp cơ sở cho việc tư vấn di truyền cho các gia đình có tiền sử mắc bệnh.

- Cả 3 gia đình trên ở địa phương khác nhau, nhưng bố mẹ đều trong cùng 1 làng (xã) và không có cùng quan hệ huyết thống.

IV. BÀN LUẬN

MPS I là một rối loạn di truyền hiếm gặp, biểu hiện qua nhiều hình thái lâm sàng khác nhau, với mức độ khởi phát, tiến triển và tác động đến các cơ quan cơ thể không đồng nhất.

Theo biểu hiện lâm sàng, MPS I có thể được chia thành ba dạng riêng biệt: hội chứng Hurler (dạng nặng nhất), hội chứng Hurler Scheie (trung bình) và hội chứng Scheie (nhẹ). Tuy nhiên, theo khuyến nghị từ Viện Hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ, bệnh này thường được phân loại thành hai nhóm chính: MPS I nặng (gồm hội chứng Hurler) và MPS I giảm nhẹ (bao gồm hội chứng Hurler Scheie và Scheie)⁴.

Hội chứng Hurler, dạng nặng nhất của MPS I, thường đi kèm với chậm phát triển rõ rệt và suy giảm chức năng nhận thức, cũng như các dấu hiệu lâm sàng đặc trưng như khuôn mặt thô, cứng khớp, co cứng, vóc dáng thấp và các vấn đề liên quan đến hô hấp, tim mạch và gan. Theo các báo cáo, bệnh nhân mắc hội chứng Hurler thường được phát hiện sớm hơn so với những dạng nhẹ hơn như hội chứng Hurler Scheie và Scheie⁵. Một nghiên cứu của Beck và cộng sự² cho thấy, đối với hội chứng Hurler, triệu chứng ban đầu xuất hiện trung bình ở 6 tháng tuổi và chẩn đoán được đưa ra ở khoảng 12 tháng tuổi. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận rằng thời gian nhận biết triệu chứng và chẩn đoán lại muộn hơn (xem Bảng 1).

Việc phát hiện sớm triệu chứng là rất quan trọng vì nó tạo điều kiện thuận lợi cho chẩn đoán sớm MPS I, từ đó giúp đưa ra các phương pháp điều trị kịp thời. Tuy nhiên, do bệnh có tỷ lệ mắc thấp và đặc điểm lâm sàng biến đổi, việc chẩn đoán MPS I ở trẻ em gặp không ít thách thức, không chỉ đối với phụ huynh mà còn đối với đội ngũ y tế. Một chẩn đoán chính xác giúp cung cấp các liệu pháp điều trị cá nhân hóa, đồng thời cho phép các gia đình nhận được tư vấn di truyền đầy đủ về tác động của chẩn đoán đối với con cái hiện tại và nguy cơ tái phát cho các thế hệ sau.

Biến thể c.536C>G (p.Thr179Arg): Đây là một đột biến thay thế nucleotide dẫn đến sự

thay đổi axit amin từ Threonine sang Arginine tại vị trí 179 của enzyme α -L-iduronidase. Nhiều nghiên cứu quốc tế đã báo cáo đột biến này và phân loại nó là "gây bệnh". Ví dụ, Beck et al. (2014)² đã nêu rõ vai trò của các biến thể gây bệnh trong MPS I, trong khi Bertola et al. (2011)¹ cũng ghi nhận đột biến này trong quá trình khái quát hồ sơ biến thể của gen IDUA ở bệnh nhân MPS I. Sự hiện diện của biến thể này ở bệnh nhân Việt Nam cho thấy tính bảo tồn của nó trên các quần thể khác nhau, góp phần khẳng định vai trò của đột biến trong cơ chế gây bệnh của MPS I.

Trong khi đó, biến thể c.1190-10C>A, nằm trong vùng intron thứ tám của gen IDUA, được phân loại là biến thể gây bệnh. Các thí nghiệm chức năng (phân tích mRNA và in vitro splicing assay) cho thấy biến thể này gây rối loạn quá trình ghép nối tiền mRNA, dẫn đến chèn thêm tám nucleotide từ vùng intron vào mRNA trưởng thành. Điều này gây ra sự dịch khung đọc mới với codon dừng sớm xuất hiện sau 45 axit amin hạ lưu, làm cho chuỗi protein bị cắt ngắn với 212 axit amin cuối bị mất. Theo nghiên cứu của Cẩn Thị Bích Ngọc và cộng sự (2021)³ đã ghi nhận sự xuất hiện của biến thể này, nhưng số liệu dữ liệu vẫn còn hạn chế so với các biến thể. Do đó, mặc dù kết quả chức năng của c.1190-10C>A cho thấy vai trò góp phần gây bệnh, dữ liệu hiện có vẫn cần được bổ sung thêm qua các nghiên cứu với quy mô dân số lớn hơn để khẳng định mức độ phổ biến và tác động của biến thể này.

Đặc biệt, biến thể c.792+1_792+5del là một đột biến xóa 5 nucleotide tại vị trí khởi đầu của intron 6, ảnh hưởng trực tiếp đến quá trình cắt nối RNA. Vùng +1 đến +5 của intron là thiết yếu để bộ máy xử lý RNA nhận diện điểm nối giữa exon và intron. Khi đoạn này bị xóa, quá trình nhận diện điểm nối không thể xác định chính xác vị trí nối tự nhiên, dẫn đến những hiện tượng như bỏ qua đoạn mã quan trọng, giữ lại đoạn không mã hoặc sử dụng nhầm điểm nối dự phòng. Kết quả của những sai sót này là mRNA trưởng thành có thể bị lệch khung đọc và chứa codon dừng sớm, kích hoạt cơ chế loại bỏ sợi RNA lỗi khiến mRNA bị phân hủy, làm giảm hoặc mất hoàn toàn sự biểu hiện của protein α -L-iduronidase. Sự mất chức năng của enzyme này giải thích các biểu hiện nặng của bệnh MPS I mà chúng tôi thấy ở bệnh nhân 3, như gan/lách to, thoát vị và biến dạng xương. Theo tiêu chí phân loại biến thể của Varsome 2025⁶, với các bằng chứng như mất splice site chuẩn (PVS1) và tính hiếm có của biến thể (PM2), đột biến c.792+1_792+5del được đánh giá là biến thể có

khả năng gây bệnh. Điều này cũng gợi ý rằng biến thể này có thể là một đột biến hiếm hoặc mới phát hiện trong quần thể người Việt và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc đánh giá chuyên sâu về splicing trong nghiên cứu bệnh di truyền.

Việc bố mẹ của các bệnh nhân không có quan hệ huyết thống nhưng cùng sống trong một làng có thể dẫn đến tăng tần suất các bệnh di truyền lặn như mucopolysaccharidosis (MPS I). Sự cô lập địa lý và phạm vi lựa chọn bạn đời hạn chế trong cộng đồng nhỏ có thể làm tăng tỷ lệ mắc các bệnh di truyền lặn. Những yếu tố này cần được xem xét trong nghiên cứu và thực hành y tế công cộng.

Bên cạnh việc phân tích mối liên hệ giữa kiểu gen và kiểu hình, nghiên cứu còn đề cập đến tầm quan trọng của tư vấn di truyền trong cả giai đoạn trước và sau sinh. Trước sinh, việc phân tích phả hệ của các bệnh nhân cho thấy bố mẹ đều mang dạng dị hợp tử của biến thể tương ứng, giúp ước tính nguy cơ tái phát lên đến 25% cho mỗi lần mang thai. Điều này là cơ sở quan trọng để các chuyên gia y tế tiến hành tư vấn di truyền, cung cấp thông tin đầy đủ cho các gia đình về nguy cơ di truyền, các lựa chọn sàng lọc trước sinh và chẩn đoán trước khi sinh. Sau sinh, việc xác định sớm các biến thể gây bệnh không chỉ giúp xây dựng phương án can thiệp điều trị sớm (như liệu pháp enzyme thay thế – ERT) mà còn hỗ trợ theo dõi tiến triển bệnh, từ đó đưa ra các điều chỉnh phù hợp nhằm cải thiện tiên lượng và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

Từ các kết quả thu được, có thể thấy rằng mặc dù nghiên cứu được thực hiện trên số liệu mẫu hạn chế, nhưng các dữ liệu lâm sàng, xét nghiệm enzyme và phân tích di truyền cùng với các thí nghiệm chức năng bổ sung đã tạo nên một bức tranh toàn diện, làm sáng tỏ cơ chế gây bệnh của MPS I trong quần thể người Việt. Những dữ liệu này không chỉ tương đồng với các báo cáo quốc tế mà còn nhấn mạnh sự cần thiết của các nghiên cứu mở rộng quy mô mẫu để khẳng định tính khái quát và phát triển các chiến lược tư vấn di truyền cũng như can thiệp lâm sàng phù hợp theo từng đặc điểm di truyền của người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã xác định được ba biến thể trên gen IDUA (c.536C>G, c.1190-10C>A và c.792+1_792+5del) liên quan đến bệnh MPS I, đặc biệt với kiểu hình Hurler nặng. Kết quả từ các xét nghiệm enzyme, cận lâm sàng và phân tích chức năng cho thấy sự giảm hoạt tính enzyme α -L-iduronidase và nồng

độ GAG (Ds, Hs) tăng cao tương ứng với sự xuất hiện của các biến thể này, đồng thời phân tích phá hệ khẳng định rằng cả bố mẹ của các bệnh nhân đều mang dạng dị hợp tử, dẫn đến nguy cơ tái phát 25% cho mỗi lần mang thai. Mặc dù mẫu nghiên cứu còn hạn chế, nhưng các dữ liệu thu được đã cung cấp thêm về cơ chế gây bệnh của MPS I trong quần thể người Việt Nam, đồng thời mở ra hướng nghiên cứu mở rộng quy mô dân số để cải thiện chẩn đoán sớm, tư vấn di truyền và can thiệp điều trị kịp thời, nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

VI. KIẾN NGHỊ

Dựa trên các kết quả thu được từ nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị cần mở rộng quy mô mẫu nghiên cứu để khẳng định tính khái quát của các biến thể di truyền trên gen IDUA trong quần thể người Việt Nam, từ đó làm rõ mối liên hệ giữa kiểu gen và kiểu hình lâm sàng của MPS I. Đồng thời, việc theo dõi lâm sàng dài hạn sau chẩn đoán và can thiệp điều trị là rất cần thiết nhằm đánh giá tiên lượng bệnh và hiệu quả của các liệu pháp điều trị như liệu pháp enzyme thay thế. Các chương trình tư vấn di truyền định hướng cá nhân, đặc biệt đối với các gia đình có tiền sử bệnh, cần được triển khai mạnh mẽ để cung cấp thông tin đầy đủ về nguy cơ tái phát và các lựa chọn sàng lọc trước sinh, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân và gia đình.

VII. LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Trường đại học y Hà Nội, Ban Giám đốc

Bệnh viện Nhi Trung ương, Trung tâm Nội tiết, Chuyển hóa, Di truyền và Liệu pháp phân tử Bệnh viện Nhi Trung ương và phòng xét nghiệm đã hỗ trợ trong quá trình thu thập dữ liệu. Chúng tôi cũng biết ơn các bệnh nhân và gia đình đã hợp tác và cung cấp thông tin cần thiết cho nghiên cứu này. Sự đóng góp của họ là nền tảng quan trọng để mở rộng kiến thức và cải thiện chẩn đoán, điều trị MPS I tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bertola F, Filocamo M, Casati G, et al. IDUA mutational profiling of a cohort of 102 European patients with mucopolysaccharidosis type I: Identification and characterization of 35 novel α -L-iduronidase (IDUA) alleles. Hum Mutat. 2011; 32(6):E2189-E2210. doi:10.1002/humu.21479
2. Beck M, Arn P, Giugliani R, et al. The natural history of MPS I: global perspectives from the MPS I Registry. Genet Med. 2014;16(10):759-765. doi:10.1038/gim.2014.25
3. Can NTB, Tran DM, Bui TP, et al. Molecular Analysis of Vietnamese Patients with Mucopolysaccharidosis Type I. Life. 2021;11(11):1162. doi:10.3390/life11111162
4. Muenzer J, al JEW et. Mucopolysaccharidosis I: Management and Treatment Guidelines. PEDIATRICS. 2009;123(1):19-29.
5. Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: Diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. Genet Med. 2011;13:457-484. doi:10.1097/GIM.0b013e3182205f1a
6. NM_000203.5:c.792+1_792+5del Deletion (5bp) | hg38. https://varsome.com/variant/hg38/NM_000203.5%3Ac.792%2B1_792%2B5del?annotation-mode=germline. Accessed April 10, 2025.

NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH, MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRẦM CẢM SAU NHỒI MÁU NÃO TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TRUNG ƯƠNG CẦN THƠ

Vũ Duy Hoà¹, Nguyễn Văn Khoe¹, Nguyễn Văn Thống²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Trầm cảm sau nhồi máu não là một rối loạn xảy ra sau nhồi máu não, bệnh tương đối thường gặp với nhiều mức độ khác nhau, gây nhiều thách thức trong chẩn đoán và điều trị. **Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định tỷ lệ và đặc điểm trầm cảm ở người bệnh sau nhồi máu não; tìm hiểu một số yếu tố liên

quan đến trầm cảm ở người bệnh sau nhồi máu não. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang trên bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị trầm cảm sau nhồi máu não tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ từ năm 2024 đến năm 2025. **Kết quả:** Tỷ lệ nam và nữ lần lượt là 54,9% và 41,9%; tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 65,16±16,88%; Điểm Hamilton trung bình là 7,24±2,88. Tỷ lệ trầm cảm sau đột quỵ của nhóm nghiên cứu là 25,5% trong đó trầm cảm mức độ nhẹ chiếm 11,8%, mức độ vừa 13,7%. **Kết luận:** Bệnh chiếm ưu thế ở nhóm bệnh nhân cao tuổi, tỷ lệ nam cao hơn nữ, nông thôn cao hơn thành thị. Tỷ lệ trầm cảm sau đột quỵ chiếm chủ yếu ở mức nhẹ và vừa. Ghi nhận có mối liên quan giữa trầm cảm với tình trạng thất nghiệp và tiền sử rối loạn lipid máu trước đó của bệnh nhân. **Từ khóa:** trầm cảm, trầm cảm sau nhồi máu não, yếu tố liên quan.

¹Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Duy Hoà

Email: duyhoa862000@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.4.2025

Ngày phản biện khoa học: 23.5.2025

Ngày duyệt bài: 25.6.2025