

mắc động kinh là 539/100.000 dân, tỷ lệ mắc mới là 108/100.000 dân. Nhóm tuổi 10-19 mắc động kinh nhiều nhất, động kinh không rõ nguyên nhân chiếm đa số, nguyên nhân động kinh thường gặp nhất là đột quỵ não. Loại cơn động kinh thường gặp là động kinh toàn thể.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Doanh. (2007). Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ học và điều trị động kinh ở cộng đồng dân cư thuộc huyện Gia Bình tỉnh Bắc Ninh.
2. Dương Huy Hoàng. (2009). Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng động kinh, tình hình quản lý bệnh nhân động kinh tại tỉnh Thái Bình. Luận án Tiến sĩ Y học năm 2009.
3. Nguyễn Thúy Hương. (2001). Nghiên cứu một số đặc điểm dịch tễ và tình hình điều trị động kinh

tại cộng đồng tỉnh Hà Tây, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.

4. Nguyễn Văn Hương. (2003). Dịch tễ động kinh tại xã Phú Linh, huyện Sóc Sơn, Hà Nội, Luận văn Bác sĩ, Đại học Y Hà Nội.
5. Nguyễn Anh Tuấn. (2007). Tỷ lệ động kinh ở huyện Ba Vì.
6. Beghi E, Hesdorffer D (2014). Prevalence of epilepsy an unknown quantity. *Epilepsia*. 2014 Jul; 55(7): 963–7.
7. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan; 88(3): 296–303.
8. Mohammad Q D, Saha N C (2020). Prevalence of epilepsy in Bangladesh: Results from a national household survey. 5 (4), 526-536.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ HUYẾT HỌC THEO GEN ĐỘT BIẾN CỦA BỆNH NHI THALASSEMIA TẠI BỆNH VIỆN TRẺ EM HẢI PHÒNG

Đỗ Thị Quỳnh Mai\*, Nguyễn Ngọc Sáng\*\*, Bạch Thị Như Quỳnh\*\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và huyết học theo đột biến gen phổ biến của bệnh thalassemia ở trẻ em. **Đối tượng:** 83 bệnh nhi Thalassemia điều trị tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/01/2015 đến 31/12/2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh. **Kết quả:** Biểu hiện lâm sàng thể  $\alpha$ -thalassemia chủ yếu ở đột biến HbCs – SEA, HbCs và SEA – C2.delT. Bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia thiếu máu nhẹ và trung bình (Hb trung bình đột biến 1 gen là  $93,8 \pm 10,4$ g/l; 2 gen là  $92,4 \pm 13,5$ g/l và 3 gen là  $87,2 \pm 8,5$ g/l). Tỷ lệ HbA1 giảm nhẹ ( $83,9-94,2\%$ ), HbA2 bình thường, HbH tăng (từ  $7,8 \pm 2,5\%$  đến  $11,6 \pm 7,3\%$ ). Các triệu chứng ở bệnh nhi  $\beta$ -thalassemia biểu hiện ở thể  $\beta^0\beta^0$  (100%) và  $\beta^0\beta^E$  ( $76,6\% - 96,2\%$ ), ít hơn ở thể  $\beta^0\beta$  ( $9,5\% - 33,3\%$ ). Bệnh nhi  $\beta$ -thalassemia thiếu máu từ trung bình (Hb trung bình thể  $\beta^0\beta^0$  là  $68,2 \pm 12,5$ g/l và  $\beta^0\beta^E$  là  $79,8 \pm 14,2$ g/l) đến nhẹ ( $101,7 \pm 15,2$  g/l). Thành phần Hb thay đổi: Thể  $\beta^0\beta^0$ , HbA1 giảm ( $35,7 \pm 12,2\%$ ), HbF tăng ( $60,8 \pm 23,7\%$ ); Thể  $\beta^0\beta^E$  có HbA1 giảm ( $26,1 \pm 14,1\%$ ); HbF tăng ( $38,5 \pm 14,6\%$ ) và HbE tăng ( $38,3 \pm 15,7\%$ ); Đột biến  $\beta^0\beta$ , có HbA1 giảm ( $73,7 \pm 26,5\%$ ); HbA2 tăng ( $3,8 \pm 1,5\%$ ) và HbF tăng ( $21,2 \pm 4,3\%$ ). **Kết luận:**  $\alpha$ -thalassemia ít biểu hiện trên lâm sàng. Huyết học thay đổi tùy số gen tổn thương. Đặc trưng điện di Hb với tỷ lệ HbH tăng. Lâm sàng và chỉ số huyết học của bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia

thay đổi nhiều ở  $\beta^0\beta^0$  và  $\beta^0\beta^E$  hơn  $\beta^0\beta$ . Thành phần Hb thay đổi với HbA giảm, tăng cao HbF và có thể xuất hiện HbE. Có sự liên quan giữa kiểu gen đột biến và kiểu hình ở bệnh nhi thalassemia.

**Từ khóa:** Thalassemia, đột biến gen, trẻ em.

### SUMMARY

#### CLINICAL AND HEMATOLOGICAL CHARACTERISTICS ACCORDING TO GENE MUTATIONS OF THALASSEMIA IN CHILDREN AT HAI PHONG CHILDREN'S HOSPITAL

**Objectives:** To describe clinical and hematological characteristics according to gene mutations of thalassemia in children. **Subjects:** 83 Thalassemia pediatric patients treated at Haiphong Children's Hospital from January 1, 2015, to December 31, 2020. **Methods:** Case-series study. **Results:** Clinical manifestations of  $\alpha$ -thalassemia are mainly in HbCs - SEA, HbCs and SEA - C2.delT mutations. Pediatric  $\alpha$ -thalassemia mild-moderate anemia (mean Hb mutation of 1 gene:  $93.8 \pm 10.4$ g/l; 2 genes:  $92.4 \pm 13.5$ g/l and 3 genes:  $87.2 \pm 8.5$ g/l). The rate of HbA1 decreased slightly ( $83.9-94.2\%$ ), HbA2 was normal, HbH increased (from  $7.8 \pm 2.5\%$  to  $11.6 \pm 7.3\%$ ). Symptoms in children with  $\beta$ -thalassemia were expressed in  $\beta^0\beta^0$  (100%) and  $\beta^0\beta^E$  ( $76.6\% - 96.2\%$ ), less so in  $\beta^0\beta$  ( $9.5\% - 33.3\%$ ). Pediatric  $\beta$ -thalassemia anemia ranged from moderate (mean Hb of  $\beta^0\beta^0$  body was  $68.2 \pm 12.5$ g/l and  $\beta^0\beta^E$  was  $79.8 \pm 14.2$ g/l) to mild ( $101.7 \pm 15.2$  g/l). Hb composition changed: The  $\beta^0\beta^0$ , HbA1 decreased ( $35.7 \pm 12.2\%$ ), HbF increased ( $60.8 \pm 23.7\%$ ); The  $\beta^0\beta^E$  form has decreased HbA1 ( $26.1 \pm 14.1\%$ ); HbF increased ( $38.5 \pm 14.6\%$ ) and HbE increased ( $38.3 \pm 15.7\%$ ); Mutant  $\beta^0\beta$  with reduced HbA1 ( $73.7 \pm 26.5\%$ ); HbA2 increased ( $3.8 \pm 1.5\%$ ) and HbF increased ( $21.2 \pm 4.3\%$ ). **Conclusion:**  $\alpha$ -thalassemia

\*Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng

\*\*Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Quỳnh Mai

Email: quynhmaikid@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.9.2021

Ngày phản biện khoa học: 4.11.2021

Ngày duyệt bài: 16.11.2021

rarely manifests clinically. Hematology varies according to the number of genes involved. Characterization of hemoglobin electrophoresis with increased HbH ratio. Clinical and hematological parameters of  $\beta$ -thalassemia patients changed more in  $\beta^0\beta^0$  and  $\beta^0\beta^E$  than in  $\beta^0\beta$ . The hemoglobin composition changed with decreased HbA, elevated HbF and possibly HbE. There was an association between mutant genotype and phenotype in children with thalassemia.

**Keywords:** Thalassemia, genetic mutation, children.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một nhóm bệnh thiếu máu tan máu bẩm sinh do đột biến gen globin gây nên thiếu hụt tổng hợp một hay nhiều mạch polypeptid trong globin của hemoglobin. Lâm sàng bệnh thalassemia rất đa dạng, từ thể không có biểu hiện lâm sàng đến thể nặng phải truyền máu. Về huyết học, thường có sự biến đổi từ nhẹ đến nặng, khá đặc hiệu cho từng thể bệnh.

Hiện nay, các nghiên cứu về thalassemia chủ yếu tập trung mô tả về dịch tễ học ở một số khu vực, địa phương, lâm sàng, huyết học. Các nghiên cứu về đột biến gen globin gây bệnh thalassemia ở người Việt Nam còn ít. Vậy mối liên quan giữa đột biến gen với lâm sàng, huyết học của các thể bệnh thalassemia như thế nào? Để trả lời câu hỏi trên, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và huyết học theo gen đột biến của bệnh nhi thalassemia điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng giai đoạn 2015 - 2020.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng và thời gian nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 83 trẻ Thalassemia điều trị tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/01/2015 đến 31/12/2020.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhi đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định bệnh Thalassemia [1], [2].

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

### 3.2. Đặc điểm lâm sàng, huyết học theo kiểu gen đột biến

#### 3.2.1. Lâm sàng, huyết học của bệnh nhi $\alpha$ -thalassemia

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng theo kiểu gen đột biến ở bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia (n=27)**

Gen đột biến	Vàng da	Thiếu máu	Lách to	Gan to	Biến dạng xương	Sạm da
	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
3.7	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
3.7 - SEA	0(0,0)	0(0,0)	1(33,3)	1(33,3)	0(0,0)	0(0,0)
C2 deIT	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
HbCs	0(0,0)	1(50,0)	1(50,0)	1(50,0)	1(50,0)	1(50,0)
HbCs - SEA	0(0,0)	7(77,8)	8(88,9)	8(88,9)	3(33,3)	3(33,3)
SEA	0(0,0)	2(22,2)	4(44,4)	4(44,4)	1(11,1)	0(0,0)
SEA- C2.deIT	1(50,0)	1(50,0)	1(50,0)	2(100,0)	1(50,0)	1(50,0)

Bảng 1 cho thấy biểu hiện lâm sàng nhiều ở trẻ mang đột biến HbCs và SEA (đơn đột biến hay phối hợp).

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả một loạt ca bệnh.  
- Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Lấy mẫu theo phương pháp thuận tiện, tất cả bệnh nhi thalassemia vào điều trị tại bệnh viện Trẻ em Hải Phòng trong khoảng thời gian nghiên cứu đều được lựa chọn vào nghiên cứu.

- Nội dung nghiên cứu:

+ Đặc điểm lâm sàng: thiếu máu, vàng da, gan lách to, biến dạng xương, sạm da, bộ mặt thalassemia,... theo đột biến gen ở bệnh nhi thalassemia.

+ Đặc điểm huyết học: Số lượng hồng cầu, nồng độ hemoglobin (Hb), hematocrit, MCH, MCV, MCHC, RWD, điện di huyết sắc tố (HbA1, HbA2, HbF, HbE, HbH) theo từng loại đột biến gen ở bệnh nhi thalassemia.

- Phương pháp thu thập số liệu: Mỗi bệnh nhân có một bệnh án theo mẫu nghiên cứu, trong đó ghi chép đầy đủ các số liệu về lâm sàng và huyết học.

- Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 26.0.

- Đạo đức nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân, người nhà bệnh nhi đều đồng ý tham gia nghiên cứu. Đề tài đã được Hội đồng đạo đức y sinh học Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và bệnh viện Trẻ em Hải Phòng chấp thuận.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Đặc điểm chung.

Trong 83 bệnh nhi, có 56  $\beta$ -thalassemia và 27  $\alpha$ -thalassemia. Biểu hiện lâm sàng gặp chủ yếu ở bệnh nhi  $\beta$ -thalassemia. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) về lâm sàng: thiếu máu, vàng da, sạm da, biến dạng xương, số lần truyền máu/năm, phụ thuộc truyền máu giữa 2 nhóm  $\alpha$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia.

Các chỉ số RBC, HCT, MCV, MCH, MCHC, Ferritin, Fe huyết thanh, GOT, GPT có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) giữa 2 nhóm bệnh nhân.

**Bảng 2. Đặc điểm huyết học theo số lượng gen đột biến (n=27)**

Đặc điểm huyết học	Tồn thương 1 gen	Tồn thương 2 gen	Tồn thương 3 gen
	X±SD	X±SD	X±SD
HC (10 <sup>12</sup> /l)	5,14±0,41	4,70±1,12	4,29±0,96
Hb (g/dl)	93,8±10,4	92,4±13,5	87,2±8,5
Hct (%)	30,6±3,5	29,5±4,0	29,4±2,8
MCV (fl)	60,4±1,7	64,7±10,8	67,7±7,8
MCH (pg)	18,6±1,7	20,3±4,1	20,7±2,9
MCHC (g/dl)	303,2±12,4	313,2±13,5	305,1±16,3
RDW (%)	19,6±1,98	20,7±6,2	21,2±2,2

Bảng 2 cho thấy các bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia có thiếu máu từ nhẹ đến vừa. Tất cả các nhóm đều có MCV <80fl, MCH <27pg, MCHC giảm, RDW lớn.

**Bảng 3. Đặc điểm điện di huyết sắc tố theo số lượng gen  $\alpha$  đột biến (n=27)**

Điện di Hb	Tồn thương 1 gen	Tồn thương 2 gen	Tồn thương 3 gen
	X±SD	X±SD	X±SD
HbH	7,8±2,5	11,6±7,3	11,4±5,5
HbA1	94,2±4,6	88,8±7,8	83,9±14,8
HbA2	1,8±0,2	1,7±0,3	1,7±0,3

Bảng 3 cho thấy bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia có tỉ lệ HbA1 giảm nhẹ, HbA2 bình thường, có sự xuất hiện của HbH.

**3.2.2. Lâm sàng, huyết học của bệnh nhi  $\beta$ -thalassemia****Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng theo kiểu đột biến gen HBB của  $\beta$ -thalassemia (n= 56)**

Lâm sàng	$\beta^0\beta^0$	$\beta^0\beta^E$	$\beta^0\beta$
	n(%)	n(%)	n(%)
Vàng da	9(100,0)	20(76,9)	3(14,3)
Thiếu máu	9(100,0)	25(96,2)	6(28,6)
Gan to	9(100,0)	23(88,5)	7(33,3)
Biến dạng xương	9(100,0)	21(80,8)	3(14,3)
Gãy xương	2(22,2)	7(26,9)	0(0,0)
Sạm da	5(100,0)	22(84,6)	2(9,5)
Lách to	Có	4(80,0)	19(73,1)
	Không	0(0,0)	0(0,0)
	Đã cắt	1(20,0)	7(26,9)
Bộ mặt thalassemia	Điển hình	5(55,6)	17(65,4)
	Vừa phải	3(33,3)	7(26,9)
	Không	1(11,1)	2(7,7)
Niêm mạc lợi	Xám xỉn	4(44,4)	9(34,6)
	Hồng	0(0,0)	2(7,7)
	Nhợt nhạt	5(55,6)	15(57,7)

Bảng 4 cho thấy biểu hiện lâm sàng bệnh  $\beta$ -thalassemia khá rõ ràng ở tất cả các thể đột biến. Điển hình ở các bệnh nhân thể  $\beta^0\beta^0$  và  $\beta^0\beta^E$  hơn thể  $\beta^0\beta$ .

**Bảng 5. Đặc điểm huyết học theo kiểu đột biến gen HBB của  $\beta$ -thalassemia (n= 56)**

Công thức máu	$\beta^0\beta^0$	$\beta^0\beta^E$	$\beta^0\beta$
	X±SD	X±SD	X±SD
HC (T/L)	2,56±0,52	3,53±0,56	5,01±1,1
Hb (g/dL)	68,2±12,5	79,8±14,2	101,7±15,2
Hct (%)	19,2±4,8	25,2±4,2	32,2±5,1
MCV (fl)	78,4±7,5	71,1±7,3	65,1±8,1
MCH (pg)	26,8±2,7	22,9±2,7	20,7±2,9
MCHC (g/dl)	342,0±14,8	323,3±19,8	319,6±18,9
RDW (%)	19,6±5,4	29,5±8,8	20,5±6,6

Bảng 5 cho thấy các thể đột biến  $\beta$ -thalassemia đều có thiếu máu, mức độ từ trung bình đến nhẹ. Hồng cầu nhỏ nhược sắc tất cả bệnh nhân (MCV<80fl, MCH<27pg).

**Bảng 6. Đặc điểm điện di Hb theo đột biến gen HBB của  $\beta$ -thalassemia (n= 56)**

Điện di Hb	$\beta^0\beta^0$	$\beta^0\beta^E$	$\beta^0\beta$
	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD	X $\pm$ SD
HbA1	35,7 $\pm$ 12,2	26,1 $\pm$ 14,1	73,7 $\pm$ 26,5
HbA2	2,6 $\pm$ 1,0	3,7 $\pm$ 2,7	3,8 $\pm$ 1,5
HbF	60,8 $\pm$ 23,7	38,5 $\pm$ 14,6	21,2 $\pm$ 4,3
HbE		38,3 $\pm$ 15,7	

Bảng 6 cho thấy bệnh nhi  $\beta$ -thalassemia có tỉ lệ HbA1 giảm, xuất hiện HbF với tỉ lệ cao. Thể  $\beta^0\beta^E$  có sự xuất hiện của HbE.

#### IV. BÀN LUẬN

- **Về đặc điểm chung:** Với 83 bệnh nhi thalassemia, có 27  $\alpha$ -thalassemia và 56  $\beta$ -thalassemia.

Biểu hiện lâm sàng của bệnh gặp chủ yếu ở bệnh nhi  $\beta$ -thalassemia, ít biểu hiện hơn ở bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) về lâm sàng: thiếu máu, vàng da, sạm da, biến dạng xương, số lần truyền máu/năm, phụ thuộc truyền máu giữa 2 nhóm  $\alpha$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia.

Các chỉ số huyết học (RBC, HCT, MCV, MCH, MCHC) và hóa sinh máu (Ferritin, Fe huyết thanh, GOT, GPT) đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) giữa 2 nhóm  $\alpha$ -thalassemia và  $\beta$ -thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả này khá tương đồng với các đề tài trước đây [3], [4], [5].

- **Về biểu hiện lâm sàng và huyết học theo kiểu gen đột biến**

##### + **Bệnh nhi $\alpha$ -thalassemia:**

Hầu hết bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia ít biểu hiện triệu chứng điển hình của bệnh. Các triệu chứng chủ yếu thấy ở nhóm bệnh nhi mang đột biến HbCs và SEA (dạng đơn đột biến hay kết hợp). Có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả những trẻ tình cờ phát hiện bệnh qua xét nghiệm, không hoặc chỉ có thiếu máu nhẹ. Như vậy, biểu hiện lâm sàng có liên quan đến mức độ nặng của bệnh.

Bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia phần lớn có số lượng hồng cầu trong giới hạn bình thường, nhưng lượng hemoglobin và hematocrit đều giảm ở tất cả các dạng đột biến. Những bệnh nhân tổn thương 1 gen và 2 gen có thiếu máu mức độ nhẹ (Hb trung bình là 93,8 $\pm$ 10,4g/l và 92,4 $\pm$ 13,5g/l). Trong khi những bệnh nhân mang 3 gen đột biến thiếu máu mức độ trung bình (Hb trung bình là 87,2 $\pm$ 8,5g/l). Nồng độ hematocrit cũng có xu hướng giảm ở tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. Như vậy, chúng tôi thấy rằng những bệnh nhân mang 3 gen tổn thương sẽ thiếu máu nhiều hơn nhóm trẻ có ít gen tổn thương. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu trước đây [6]. Có thể do tan máu xảy

ra từ từ, thiếu máu không xảy ra nhanh hay đột ngột nên bệnh nhân thường thích nghi được với tình trạng thiếu máu, rất ít trường hợp nhập viện do hemoglobin xuống quá thấp.

Tất cả các nhóm bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia trong nghiên cứu của chúng tôi đều có MCV giảm <80fl, MCH thấp < 27pg. MCV giảm ở các nhóm tổn thương 1 gen (60,4 $\pm$ 1,7fl), 2 gen (64,7 $\pm$ 10,8fl), và 3 gen (67,7 $\pm$ 7,8fl). MCH tương đồng giữa các nhóm. Như vậy, bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia có hồng cầu nhỏ nhược sắc. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây [5], [7]

Điện di huyết sắc tố ở bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia, có tỉ lệ HbA1 giảm nhẹ, HbA2 bình thường và xuất hiện HbH (trung bình từ 7,8% đến 11,6%). Bệnh nhi  $\alpha$ -thalassemia có tổn thương gen  $\alpha$ -globin làm giảm tổng hợp chuỗi  $\alpha$ , dẫn đến thừa tương đối chuỗi  $\beta$ -globin, tạo nên HbH. Vì thế, bệnh nhân  $\alpha$ -thalassemia có tỷ lệ HbH cao hơn bình thường. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trước đó [8]

##### + **Bệnh nhi $\beta$ -thalassemia:**

Trong 56 bệnh nhi  $\beta$ -thalassemia, chúng tôi phát hiện ra 86 alen đột biến tổ hợp được 7 loại đột biến gen. Từ đó, hình thành được 3 kiểu gen  $\beta^0\beta^0$ ,  $\beta^0\beta^E$  và  $\beta^0\beta$ .

Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhi  $\beta$ -thalassemia khá rõ ràng ở tất cả các thể đột biến. Hầu hết các bệnh nhi mang đột biến thể  $\beta^0\beta^0$  và  $\beta^0\beta^E$  có biểu hiện lâm sàng điển hình như thiếu máu, vàng da, biến dạng xương, bộ mặt thalassemia, sạm da, niêm mạc lợi/ nhợt nhạt, gan to, lách to hoặc đã cắt lách. Các bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử đơn  $\beta^0\beta$  biểu hiện ít rõ ràng hơn.

Thiếu máu ở  $\beta$ -thalassemia thường xảy ra khá sớm. Gần 100% các trẻ mang đột biến  $\beta$ -thalassemia thể  $\beta^0\beta^0$  và  $\beta^0\beta^E$  vào viện có thiếu máu. Thiếu máu ít gặp ở trẻ có đột biến thể dị hợp đơn hơn. Triệu chứng lách to biểu hiện của tan máu mạn tính, nhiều trường hợp cường lách phải cắt lách. Tất cả bệnh nhân mang đột biến  $\beta^0\beta^0$  và  $\beta^0\beta^E$  đều có lách to với tỉ lệ cắt lách khoảng 20%. Trong khi, 66,7% thể  $\beta^0\beta$  không có lách to. Một nghiên cứu trước có kết quả tương

tự với chúng tôi [3].

Như vậy, triệu chứng lâm sàng của bệnh  $\beta$ -thalassemia rất đa dạng và biểu hiện khá tương tự như nhau ở tất cả các thể đột biến, chỉ khác nhau về các mức độ biểu hiện từ trung bình đến nặng. Như vậy, có sự liên quan rõ ràng giữa kiểu gen - kiểu hình lâm sàng của bệnh  $\beta$ -thalassemia. Nhận xét này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trước đây [3].

Có sự biến đổi về chỉ số huyết học khá đặc hiệu ở bệnh  $\beta$ -thalassemia. Các bệnh  $\beta$ -thalassemia thể  $\beta^0\beta^0$  (Hb trung bình:  $68,2 \pm 12,5$ g/l) thiếu máu nặng hơn bệnh  $\beta$ -thalassemia/HbE ( $68,2 \pm 12,5$ g/l) và  $\beta^0\beta$  ( $101,7 \pm 15,2$ g/l). Số lượng hồng cầu và hematocrit cũng có sự giảm tương ứng. Bên cạnh đó, các chỉ số hồng cầu khác như MCV, MCH, MCHC, RDW thay đổi rất có ý nghĩa. Thể tích trung bình hồng cầu MCV giảm (trung bình là  $70,0 \pm 8,8$ fl), giảm nhiều nhất ở thể  $\beta^0\beta$  ( $65,1 \pm 8,07$ fl), sau đó là  $\beta^0\beta^E$  ( $71,1 \pm 7,3$ fl) và  $\beta^0\beta^0$  ( $78,4 \pm 7,5$ fl). Có sự giảm rõ của MCH < 28pg ở tất cả các thể  $\beta$ -thalassemia ( $23,4 \pm 5,2$ pg), tương đương nhau ở các thể. MCHC trong giới hạn bình thường. RDW lớn ở các nhóm đối tượng  $\beta$ -thalassemia, dao động từ  $19,6 \pm 5,4$  (thể  $\beta^0\beta^0$ ) đến  $29,5 \pm 8,8$  (thể  $\beta^0\beta^E$ ). Như vậy, đặc điểm về hồng cầu trong  $\beta$ -thalassemia là nhiều hồng cầu nhỏ, hồng cầu nhược sắc nặng, kích thước hồng cầu không đều, to nhỏ rất khác nhau. Các chỉ số này thường được sử dụng để chẩn đoán sàng lọc thalassemia nói chung và các thể bệnh thalassemia nói riêng.

Thành phần hemoglobin ở bệnh  $\beta$ -thalassemia có sự thay đổi rất nhiều. Với bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia, HbA1 giảm rõ (trung bình  $46,6 \pm 34,3\%$ ); HbA2 tăng nhẹ (trung bình là  $3,6 \pm 1,9\%$ ); HbF tăng cao (trung bình  $37,5 \pm 25,7\%$ ). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà [8]. Tỷ lệ HbA2 > 3,5% là chỉ thị đặc trưng cho  $\beta$ -thalassemia ở người Việt Nam và nước ngoài [5]. Sự thay đổi về các thành phần huyết sắc tố thường được sử dụng làm tiêu chuẩn huyết học để chẩn đoán sàng lọc và xác định bệnh  $\beta$ -thalassemia.

Thành phần hemoglobin thay đổi khá đặc hiệu cho các thể bệnh. Thể  $\beta^0\beta^0$ , HbA1 giảm ( $35,7 \pm 12,2\%$ ), HbF tăng rất cao ( $60,8 \pm 23,7\%$ ). Bệnh nhân  $\beta$ -thalassemia/HbE có HbA1 giảm nhiều ( $26,1 \pm 4,1\%$ ); HbF tăng rất cao ( $38,5 \pm 14,6\%$ ); HbA2 tăng nhẹ ( $3,7 \pm 2,7\%$ ). Đặc biệt có sự xuất hiện nhiều HbE ( $38,3 \pm 15,7\%$ ). Đột biến  $\beta^0\beta$ , có HbA1 giảm ít ( $73,7 \pm 26,5\%$ );

HbA2 tăng nhẹ ( $3,8 \pm 1,5\%$ ) và HbF tăng ( $21,2 \pm 4,3\%$ ). Sự thay đổi thành phần hemoglobin ở các bệnh  $\beta$  của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu trước đó [8].

## V. KẾT LUẬN

Bệnh  $\beta$ -thalassemia: Biểu hiện lâm sàng (thiếu máu, vàng da, gan lách to, biến dạng xương, gãy xương) chủ yếu thấy ở nhóm bệnh  $\beta$  mang đột biến HbCs và SEA. Đa số các bệnh  $\beta$ -thalassemia có thiếu máu mức độ nhẹ đến vừa và những bệnh  $\beta$  mang 3 gen tổn thương thiếu máu nhiều hơn. Chỉ số MCV, MCH giảm ở tất cả các nhóm. Bệnh  $\beta$ -thalassemia có thiếu máu từ nhẹ đến vừa và hồng cầu nhỏ nhược sắc. Tỷ lệ HbA1 giảm nhẹ, HbA2 bình thường, xuất hiện HbH (từ 7,8% đến 11,6%).

Bệnh  $\beta$ -thalassemia: Có 3 kiểu gen  $\beta^0\beta^0$ ,  $\beta^0\beta^E$  và  $\beta^0\beta$  hình thành từ 7 dạng đột biến. Biểu hiện lâm sàng rõ ràng ở đột biến thể  $\beta^0\beta^0$  và  $\beta^0\beta^E$  hơn thể  $\beta^0\beta$ . Thể  $\beta^0\beta^0$  thiếu máu nặng hơn thể  $\beta$ -thalassemia/HbE và  $\beta^0\beta$ . MCV giảm < 80fl, nhiều nhất ở thể  $\beta^0\beta$ , sau đó là  $\beta^0\beta^E$  và  $\beta^0\beta^0$ . MCH < 28pg và tương đương nhau ở các thể. Thành phần hemoglobin thay đổi khá đặc hiệu, đặc trưng là giảm tỷ lệ HbA1, tăng cao HbF và có thể xuất hiện HbE với tỷ lệ cao (thể  $\beta^0\beta^E$ ).

Có sự liên quan giữa kiểu gen đột biến và kiểu hình ở bệnh  $\beta$ -thalassemia.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shelth S (2017). Beta-thalassemia. BMJ best practice.
2. Shelth S (2017). Anpha-thalassemia. BMJ Best Practice.
3. Nguyễn Hoàng Nam (2019), Nghiên cứu kiểu hình và kiểu gen ở bệnh  $\beta$ -thalassemia, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Phan Hùng Việt (2016). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm bệnh Thalassemia ở trẻ em tại khoa nhi Bệnh viện Trung ương Huế. Tạp Chí Dược Học - Trường Đại Học Dược Huế, Tập 6, số 5-tháng 10/2016, 104-110.
5. Ngô Diễm Ngọc (2017), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kiểu gen của bệnh HbH và chẩn đoán trước sinh bệnh anpha-thalassemia, Luận văn Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Khắc Hân Hoan (2013), Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh anpha-thalassemia và beta-thalassemia, Luận văn Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh.
7. Nguyễn Hoàng Nam, Lý Thị Thanh Hà, Dương Bá Trúc và CS (2017). Đột biến gen ở bệnh nhân thalassemia tại bệnh viện Nhi Trung Ương. Tạp Chí Nhi Khoa, 10(5), 46-51.
8. Nguyễn Thị Thu Hà (2017), Nghiên cứu đặc điểm đột biến gen globin và theo dõi điều trị thải sắt ở bệnh nhân thalassemia tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương giai đoạn 2013 - 2016, Luận văn Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.