ESBL(-). Cả 2 nhóm vi khuẩn này đều nhạy cảm gần như 100% với nhóm carbapenem [6]. Bùi Thị Thu Trang (2019) cho kết quả: cả 2 nhóm E.coli ESBL(+) và E.coli ESBL(-) đều kháng 100% với ampicillin, kháng ở mức thấp với nhóm carbapenem , nhóm E.coli ESBL(+) kháng gần như 100% với nhóm cephalosporin, có tỷ lệ kháng gentamycin, tobramycin, ciprofloxacin, levofloxacin, cotrimoxazol cao hơn nhóm E.coli ESBL(-) [5].

Như vậy có sự thay đổi về đề kháng kháng sinh giữa các nghiên cứu, điều này có thể do tình trạng sử dụng kháng sinh trước khi xét nghiệm, và phổ kháng sinh cũng thay đổi theo địa lý và thời gian. Vì vậy cần các nghiên cứu tại từng địa phương để đưa ra khuyến cáo sử dụng kháng sinh phù hợp với địa phương đó.

V. KẾT LUẬN

- Vi khẩn Gram (-) 86,2%, vi khuẩn Gram (+) 13,8%.
- Tỷ lệ các loại vi khuẩn thường gặp: E. coli 54,3%, Pseudomonas aeruginosa 12,9%, Klebsiella Pneumoniae 8,6%.
- Vi khuẩn E. coli đã kháng hết tất cả các loại kháng sinh
- E. coli tiết ESBL kháng kháng sinh cao hơn E.coli không tiết ESBL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2015), "Hướng dẫn xây dựng quy trình thực hành chuẩn trong quản lý chất lượng xét nghiệm. Ban hành theo Quyết định 5530/QĐ-BYT ngày 25/12/ 2015".
2. **Hội tiết niệu thận học Việt Nam** (2020), "Hướng dẫn điều trị nhiễm khuẩn tiết niệu".
3. **Trần Quốc Huy và cộng sự** (2023), "Tình trạng nhiễm khuẩn tiết niệu và kháng kháng sinh tại bệnh viện đa khoa tỉnh kiên giang năm 2021", Tạp chí Y học Việt Nam, 523(1).
4. **Trần Thị Kiều Phương** (2022), "Nghiên cứu nhiễm khuẩn tiết niệu phức tạp tại khoa khám bệnh theo yêu cầu và trung tâm thận - tiết niệu lọc máu bệnh viện Bạch Mai", Luận văn bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học y Hà Nội.
5. **Bùi Thị Thu Trang** (2019), Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên vi sinh của nhiễm khuẩn tiết niệu tại khoa Thận - Tiết niệu bệnh viện Bạch Mai, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học y Hà Nội.
6. **Đàm Quang Trung** (2018), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và căn nguyên vi sinh ở bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu tại Bệnh viện Xanh Pôn, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường đại học y Hà Nội.
7. **Tạp Chí Y Dược Học Cần Thơ** (2002). Nghiên cứu tình hình nhiễm và một số yếu tố liên quan vi khuẩn sinh men betalactamase phổ rộng ở bệnh nhân nhiễm khuẩn đường tiết niệu phức tạp tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ năm 2021-2022.
8. **Hong J Y, Suh S W and Shin J** (2020), "Clinical significance of urinary obstruction in critically ill patients with urinary tract infections", Medicine (Baltimore), 99(1), pp. 18519.
9. **Li X and et al.** (2017), "A 6-year study of complicated urinary tract infections in southern China: prevalence, antibiotic resistance, clinical and economic outcomes", Ther Clin Risk Manag, 13, pp. 1479-1487.
10. **Tütüncü and et al.** (2005), "Urinary tract infection in pregnancy", Perinatal journal, 13, pp. 114-21.

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ SANGER TRONG KHẢO SÁT ĐỘT BIẾN GEN CYP21A2 GÂY BỆNH TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH

Nguyễn Nhật Quỳnh Như[1], Lương Bắc An[1], Hoàng Anh Vũ[1]

TÓM TẮT

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS) là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do thiếu hụt enzyme 21-hydroxylase. Sự thiếu hụt enzyme 21-hydroxylase xảy ra do các đột biến trên gen CYP21A2, trong đó khoảng 60% bệnh nhân TSTTBS mang các đột biến điểm trên gen CYP21A2. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu khảo sát đột biến điểm trên gen CYP21A2 bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger. 30 bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu enzyme 21-OH; DNA được tách chiết từ mẫu máu; kỹ thuật PCR và giải trình tự Sanger được thực hiện để xác định đột biến điểm. Kết quả nghiên cứu phát hiện 11 bệnh nhân mang đột biến gen gây bệnh TSTTBS, trong đó 10 bệnh nhân mang kiểu hình mất muối và 1 bệnh nhân mang kiểu hình nam hóa đơn thuần. Đột biến phổ biến nhất là I2G (16,7%), theo sau là p.R356W (5%) và p.R426C (5%), các đột biến còn lại chiếm tỉ lệ từ 1,7% - 3%. ***Từ khóa:*** TSTTBS, CYP21A2, đột biến điểm, Sanger

[1]*Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Nhật Quỳnh Như

Email: nnqnhu@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 19.01.2024

Ngày phản biện khoa học: 8.3.2024

Ngày duyệt bài: 25.3.2024

SUMMARY

APPLICATION OF SANGER SEQUENCING TO DETECT CYP21A2 MUTATIONS CAUSING CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DISEASE

Congenital adrenal hyperplasia (CAH) is an autosomal recessive disorder usually caused by a deficiency of the enzyme 21-hydroxylase. The

deficiency of the enzyme 21-hydroxylase occurs due to mutations in the CYP21A2 gene, of which about 60% of CAH patients carry point mutations in the CYP21A2 gene. The study was carried out with the aim of screening point mutations on CYP21A2 gene using Sanger sequencing technique. 30 patients were diagnosed with congenital adrenal hyperplasia with 21- hydroxylase deficiency was collected; DNA extracted from blood samples was carried out; PCR and Sanger sequencing was performed to identify mutations. **Results:** 11 patients carry genetic mutations that cause CAH were found, including 10 patients with the salt-wasting phenotype and 1 patient with the simple virilization phenotype. The most common mutation is I2G (16.7%), followed by p.R356W (5%) and p.R426C (5%), the remaining mutations range from 1.7% - 3%.

Keywords: Congenital adrenal hyperplasia, CYP21A2, point mutation, Sanger sequencing

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS, Congentinal Adrenal Hyperplasia, viết tắt là CAH) là bệnh nội tiết di truyền do giảm hoặc mất hoàn toàn một trong những enzyme tham gia vào quá trình tổng hợp hormone cortisol từ cholesterone của vỏ thượng thận. Thiếu hụt enzyme 21-hydroxylase (21-OH) là thể bệnh hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 90-95% các ca bệnh (1). Tùy theo mức độ thiếu hụt enzyme 21-OH một phần hay hoàn toàn mà gây ra các thể lâm sàng như mất muối (Salt-wasting-SW), nam hóa đơn thuần (Simple virilizing-SV), hoặc không cổ điển (non-classic) (1,2). Trong đó thể mất muối là hình thức nghiêm trọng nhất của bệnh do thiếu sinh tổng hợp aldosterone dẫn đến không có khả năng giữ natri. Nếu không được điều trị kịp thời bệnh nhân sẽ nhanh chóng tử vong. Tần suất mắc bệnh nằm trong khoảng từ 1:10000 đến 1:20000 trẻ sơ sinh và khác nhau giữa các quốc gia, chủng tộc (2).

Sự thiếu hụt enzyme 21-OH xảy ra do các đột biến trên gen CYP21A2 mã hóa tổng hợp enzyme 21-OH. Gen CYP21A2 và giả gen CYP21P nằm trên nhiễm sắc thể số 6p21.3 trong phức hợp hòa hợp mô chủ yếu (Major human histocompatibility complex – HLA) có chiều dài xấp xỉ 30 kb. Mỗi gen CYP21A2 và CYP21P gồm 10 exons, trình tự tương đồng giữa hai gen trên các exon là 98% và trên các intron là 96% (1). Hầu hết đột biến gen trên gen CYP21A2 là do sự bắt chéo không đồng đều giữa các cặp NST dẫn đến trình tự vùng giả gen CYP21A1P chuyển sang gen CYP21A2 trong quá trình phân bào giảm nhiễm, 5% còn lại là do gen CYP21A2 tự đột biến (3). Vì vậy việc áp dụng phương pháp chẩn đoán phát hiện sớm các đột biến gen gây bệnh TSTTBS có ý nghĩa quan trọng xác định bệnh cũng như phân loại bệnh, giúp bác sĩ có phác đồ điều trị thích hợp cho bệnh nhân và là cơ sở của tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh bệnh TSTTBS.

Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: *Ứng dụng kỹ thuật giải trình tự Sanger trong khảo sát đột biến gen CYP21A2 gây bệnh TSTTBS.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu gồm 30 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu enzyme 21-OH theo quy chuẩn của các bệnh viện. Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh theo quyết định số 570/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 09/6/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tách chiết genomic DNA từ mẫu máu. Mẫu máu ngoại vi được lấy vào tube có chất chống đông EDTA. DNA từ 0,2 mL máu được tách chiết bằng bộ kit GeneJET Genomic DNA Purification Kit (Thermo Scientific, USA) theo quy trình của nhà sản xuất. 200 ul DNA thu được sau tách chiết được bảo quản và lưu trữ ở -20°C.

Đo nồng độ và độ tinh sạch DNA. Sản phẩm được kiểm tra bằng máy NanodropTM 2000 Spectrophotometer (Thermo Scientific) để đánh giá độ tinh sạch và xác định nồng độ DNA. Các mẫu DNA có nồng độ từ 50 đến 250ng/µl và đạt tiêu chuẩn về độ tinh sạch ở bước sóng 260/280 > 1,8 trở lên được sử dụng để thực hiện PCR giải trình tự gen.

PCR và giải trình tự gen. Nghiên cứu sử dụng cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại toàn bộ gen CYP21A2. Mỗi phản ứng PCR bao gồm PCR 1X, 200 µM mỗi dNTP, 1,5 mM MgCl2, 0,5 U Taq Hot Start Polymerase (Takara Bio), 0,5 µM mỗi mồi xuôi và ngược và 25-50 ng DNA tổng số. Mỗi vùng được khuếch đại như sau: 3 phút ở 98°C, 35 chu kỳ khuếch đại (95°C trong 30 giây, 60°C trong 30 giây, 72°C trong 3 phút) và 5 phút ở 72°C.

Sản phẩm PCR được phân tích trên gel agarose 1% và được tinh sạch bằng kit ExoSAP-IT (Thermo Scientific, Hoa Kỳ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sản phẩm PCR được thực hiện phản ứng cycle sequencing với BigDye™ Terminator v3.1 kit (Applied Biosystem, Hoa Kỳ) với các đoạn mồi xuôi và ngược cho mỗi vùng mục tiêu. Sản phẩm sau đó được kết tủa bằng ethanol, hòa tan trong Hi-Di formamide, biến tính ở 95°C trong 2 phút trước khi làm lạnh đột ngột. Trình tự DNA được đọc bằng máy ABI PRISM 3500 Genetic Analyzer (Applied

Biosystem, Hoa Kỳ). Kết quả giải trình tự được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench v.5.5 và so sánh với trình tự tham chiếu của CYP21A2 trên GenBank (Accession number NG_007941.3).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các đặc điểm cơ bản của bệnh nhân bao gồm tuổi, giới tính và kiểu hình, được trình bày trong Bảng 1. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận 60% bệnh nhân có kiểu hình mất muối, 20% bệnh nhân có kiểu hình nam hóa và 20% có kiểu hình không cổ điển. Độ tuổi của bệnh nhân TSTTBS thể mất muối và nam hóa đơn thuần dao động từ 1 tháng đến 84 tháng và độ tuổi của bệnh nhân thể không cổ điển dao động từ 2 tháng đến 168 tháng. Tỷ lệ nam/nữ ở các thể mất muối, nam hóa đơn thuần và không cổ điển lần lượt là 11:7, 4:2 và 2:4.

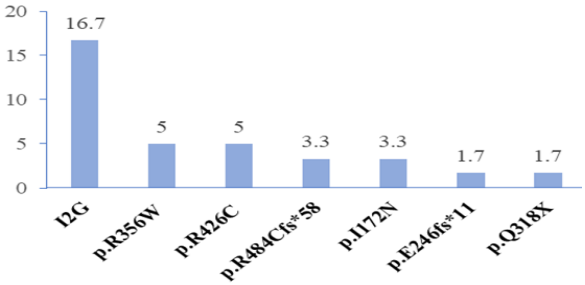
Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

	Kiểu hình (N=30)		
	Mất muối (N=18)	**Nam hóa đơn thuần (N=6)**	**Không cổ điển (N=6)**
Tuổi (tháng)	26(1-84)	31(2-72)	69(1-168)
Giới tính			
Nam	11(61.1%)	4(66.7%)	2(33.3%)
Nữ	7(38.9%)	2(33.3%)	4(66.7%)
Tổng cộng	18(100%)	6(100%)	6(100%)

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phát hiện 11/30 (36,7%) bệnh nhân có đột biến trên gen CYP21A2. Đột biến thường gặp nhất là tại intron 2 (I2G), được phát hiện ở 5 bệnh nhân (16,7%). Các dạng đột biến được mô tả chi tiết trong Bảng 2. Trong 11 bệnh nhân mang đột biến gen được phát hiện, 91% bệnh nhân mang kiểu hình mất muối và chỉ có 1 trường hợp (9%) có kiểu hình nam hóa đơn thuần.

Bảng 2. Kết quả phát hiện đột biến gen CYP21A2

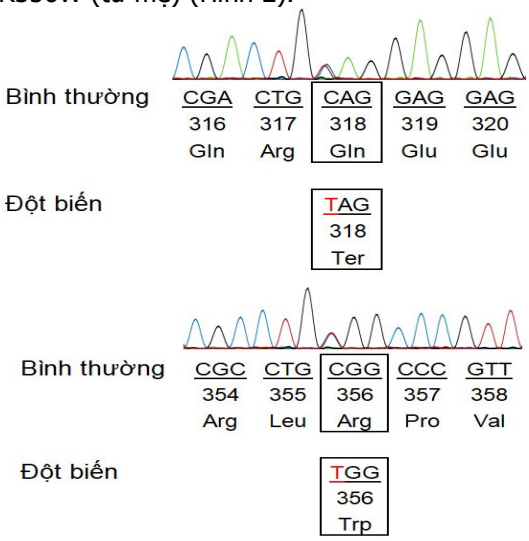
	Thể bệnh	**Số ca bệnh**
Dạng đồng hợp tử		
I2G/I2G	Mất muối, nam hóa đơn thuần	5(16,7%)
p.R426C/p.R426C	Mất muối	1(3,3%)
p.R356W/p.R356W	Mất muối	1(3,3%)
p.R484Cfs*58/p.R484Cfs*58	Mất muối	1(3,3%)
p.I172N/p.I172N	Mất muối	1(3,3%)
Dạng dị hợp tử		
p.E246fs*11/p.R426C	Mất muối	1(3,3%)
p.Q318X/p.R356W	Mất muối	1(3,3%)



Hình 1. Phân bố tỷ lệ các allele đột biến trên gen CYP21A2

Kết quả phân bố tỷ lệ các allele đột biến được thể hiện trong Hình 1. Allele chiếm tỷ lệ cao nhất là I2G (16,7%), tiếp đến là p.R356W (5%) và p.R426C (5%), theo sau là các allele có tỷ lệ thấp hơn p.R484Cfs*58 (3%), p.I172N (3%) , p.E246fs*11 (1,7%) và p.Q318X (1,7%).

Trong số 11 bệnh nhân mang đột biến, có 9 bệnh nhân mang kiểu gen đồng hợp tử và 2 trường hợp mang kiểu gen dị hợp tử. Bệnh nhân CAH-9 mang đột biến dị hợp tử p.E246fs*11/p.R426C. Trường hợp còn lại là bệnh nhân CAH-23 có kiểu gen dị hợp tử kết hợp giữa đột biến p.Q318X (từ bố) và đột biến p.R356W (từ mẹ) (Hình 2).



Hình 2. Kết quả giải trình tự gen CYP21A2 ở một bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử. (A) Đột biến dị hợp tử p.Q318X và (B) đột biến dị hợp tử p.R356W

IV. BÀN LUẬN

Bệnh tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh là một trong những rối loạn nội tiết di truyền liên quan đến hormone của tuyến thượng thận, trong đó đột biến gen CYP21A2 là nguyên nhân chính gây bệnh. Việc khảo sát gen để xác định nguyên nhân gây bệnh đóng vai trò quan trọng trong

phân loại nhóm bệnh, từ đó hỗ trợ trong chẩn đoán và điều trị bệnh.

Trong nghiên cứu này 30 bệnh nhân được giải trình tự gen CYP21A2 bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger, trong đó phát hiện 11 bệnh nhân mang đột biến gen gây bệnh TSTTBS. Kiểu gen phổ biến nhất là đột biến đồng hợp tử tại ví trí I2G (16,7%), theo sau là các đột biến thường gặp khác p.R356W (5%), p.I172N (3%) và p.Q318X (1,7%). Tuy nhiên tỷ lệ đột biến tại các vị trí này có sự khác biệt giữa các nghiên cứu ở các quốc gia khác nhau. Tỷ lệ đột biến I2G (16,7%) và p.Q318X (1,7%) trong nghiên cứu này thấp hơn so với các báo cáo ở Hàn Quốc (28,5% và 2,8%), Nhật Bản (27,8% và 2,8%) và Malaysia (21,3% và 5,3%) (3–5). Trong khi đó, tỷ lệ bệnh nhân mang đột biến p. R356W (5%) tương đồng với nghiên cứu của Nhật Bản (5,6%) và Malaysia (5,3%) (4,5). Điều này được lý giải một phần do sực khác biệt về quần thể di truyền liên quan đến yếu tố chủng tộc. Một nguyên nhân khác là do sự khác nhau về cỡ mẫu và tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu.

Nghiên cứu phát hiện 3 đột biến hiếm gặp bao gồm một đột biến sai nghĩa, một đột biến mất một nucleotide và một đột biến indel (p.R426C, p.E246fs*11 và p.R484Cfs*58). Đột biến tại vị trí c.1276C>T làm thay đổi acid amin tại codon 426 là arginin thành cysteine (p.R426C) được phát hiện ở hai bệnh nhân có thể bệnh mất muối và mang kiểu gen dị hợp tử trong nghiên cứu của chúng tôi. Đột biến trên đã được Grischuk công bố vào năm 2006 trên một bệnh nhân người Nga mang kiểu hình nam hóa đơn thuần (6). Ngoài ra, sự thay đổi thành acid amin histidine tại vị trí này cũng được ghi nhận trong báo cáo của Choi và cộng sự trên một bệnh nhân Hàn Quốc (3). Đột biến thứ hai là p.E246fs*11, đột biến mất một nucleotide adenine tại codon 246, hậu quả làm lệch khung trình tự mã hóa acid amin. Đột biến này được mô tả đầu tiên trong nghiên cứu của Koyama và công sự, 1993 (7). Nghiên cứu trước đó trên quần thể người Việt Nam (0,74%) và Trung Quốc (0,6%) cũng ghi nhận sự xuất hiện của đột biến này nhưng tỷ lệ đột biến thấp hơn so với báo cáo của chúng tôi (1,7%) (8,9). Đột biến p.R484Cfs*58 là đột biến mất hai nucleotide GG và chèn một nucleotide C tại codon 484 hậu quả làm lệch khung trình tự mã hóa acid amin. Tỷ lệ đột biến này trong nghiên cứu của chúng tôi (3,3%) thấp hơn so với các báo cáo trên quần thể người Hàn Quốc (4,2%) và Trung Quốc (4,8%) (3,9). Từ các kết quả trên cho thấy việc sàng lọc các đột biến điểm bao gồm đột biến thường gặp và đột biến hiếm gây bệnh TSTTBS là hết sức cần thiết trên bệnh nhân Việt Nam, giúp chẩn đoán sớm bệnh nhân mắc bệnh và hỗ trợ bác sĩ lâm sàng có phương pháp điều trị kịp thời.

Trong 11 bệnh nhân mang đột biến gen gây bệnh TSTTBS, nghiên cứu ghi nhận 10 bệnh nhân mang kiểu hình mất muối và 1 bệnh nhân có kiểu hình nam hóa đơn thuần. Bệnh nhân CAH-25 có kiểu hình nam hóa đơn thuần và mang đột biến I2G, là đột biến thường xuất hiện ở bệnh nhân mang thể mất muối (78,6%). Tuy nhiên, có 20% bệnh nhân mang đột biến này có kiểu hình nam hóa đơn thuần đã được ghi nhận trong nghiên cứu của New và công sự (2013) khi tiến hành phân tích sự tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình ở 1507 gia đình có bệnh nhân TSTTBS (10).

TSTTBS là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường nên thông thường bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử, bất thường xảy ra trên cả 2 allele mới biểu hiện kiểu hình. Trong nghiên cứu này chúng tôi phát hiện 11 trường hợp mang các đột biến điểm gây bệnh TSTTBS. Bên cạnh đó, đột biến về thay đổi số lượng bản sao như mất đoạn, lặp đoạn hoặc đảo đoạn gen đã được ghi nhận trong các nghiên cứu và tài liệu y văn trên thế giới với tỷ lệ 20-25% (9). Do đó việc áp dụng thêm các phương pháp khác như MLPA (Multiplex-Ligation Dependent Probe Amplification) hoặc giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing) để phát hiện các đột biến về thay đổi số lượng bản sao trên gen CYP21A2 là cần thiết giúp chẩn đoán bệnh TSTTBS.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã ứng dụng thành công kỹ thuật giải trình tự Sanger để phát hiện các đột biến điểm gây bệnh TSTTBS. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc hỗ trợ chẩn đoán phân loại nhóm bệnh. Bên cạnh đó, với kết quả chẩn đoán gen giúp thuận lợi trong việc tư vấn cho gia đình, người thân, khu trú gen khảo sát và tầm soát người mang gen bệnh.

Tuyên bố về quyền lợi: Các tác giả xác nhận hoàn toàn không có xung đột về quyền lợi liên quan đến việc xuất bản bài báo này.

Lời cám ơn: Nghiên cứu được tài trợ kinh phí bởi Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **White PC, Speiser PW.** Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Endocr Rev. 2000 Jun;21(3):245–91.
2. **Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, et al.** Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society

Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018 Sep 27;103(11):4043–88.
3. **Choi JH, Jin HY, Lee BH, Ko JM, Lee JJ, Kim GH, et al.** Clinical phenotype and mutation spectrum of the CYP21A2 gene in patients with steroid 21-hydroxylase deficiency. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2012 Jan;120(1):23–7.
4. **Usui T, Nishisho K, Kaji M, Ikuno N, Yorifuji T, Yasuda T, et al.** Three novel mutations in Japanese patients with 21-hydroxylase deficiency. Horm Res. 2004;61(3):126–32.
5. **Balraj P, Lim PG, Sidek H, Wu LL, Khoo ASB.** Mutational characterization of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in Malaysia. J Endocrinol Invest. 2013 Jun;36(6):366–74.
6. **Grischuk Y, Rubtsov P, Riepe FG, Grötzinger J, Beljelarskaia S, Prassolov V, et al.** Four Novel Missense Mutations in the CYP21A2 Gene Detected in Russian Patients Suffering from the Classical Form of Congenital Adrenal Hyperplasia: Identification, Functional Characterization, and Structural Analysis. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006 Dec 1;91(12):4976–80.
7. **Koyama S, Toyoura T, Saisho S, Shimozawa K, Yata J.** Genetic analysis of Japanese patients with 21-hydroxylase deficiency: identification of a patient with a new mutation of a homozygous deletion of adenine at codon 246 and patients without demonstrable mutations within the structural gene for CYP21. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jun;87(6):2668–73.
8. **Chi DV, Tran TH, Nguyen DH, Luong LH, Le PT, Ta MH, et al.** Novel variants of CYP21A2 in Vietnamese patients with congenital adrenal hyperplasia. Mol Genet Genomic Med. 2019 Feb 27;7(5):e623.
9. **Xia Y, Shi P, Gao S, Liu N, Zhang H, Kong X.** Genetic analysis and novel variation identification in Chinese patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2022 Sep 1;222:106156.
10. **New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, et al.** Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Feb 12;110(7):2611–6.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG TRÊN BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG CỘT SỐNG CỔ CAO MẤT VỮNG

Vũ Văn Cường[1], Ngô Thanh Tú[1], Võ Văn Thanh[1,2], Đinh Thế Hưng[1], Phạm Hồng Phong[3]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân chấn thương cột sống cổ cao mất vững nhằm đưa ra các dấu hiệu gợi ý khi bệnh nhân có tổn thương cột sống cổ cao. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả chùm ca bệnh 66 bệnh nhân được chẩn đoán chấn thương cột sống vỡ C1 - C2 mất vững từ tháng 3 năm 2018 tới nay. **Kết quả:** 66 bệnh nhân (58 nam/8 nữ) với độ tuổi trung bình 38,27 ± 13,69 được chẩn đoán chấn thương cột sống cổ vỡ C1 - C2 mất vững. Chấn thương cột sống cổ cao mất vững chủ yếu gặp do tai nạn giao thông (56,06%) và tai nạn ngã cao (30,30%). Tất cả bệnh nhân đều có triệu chứng đau cổ (100%), hạn chế vận động cột sống cổ chiếm 90,91%, chỉ có 24,24% bệnh nhân có triệu chứng cứng cổ**.** Tổn thương lâm sàng của bệnh nhân trước phẫu thuật theo ASIA chủ yếu nằm trong nhóm ASIA E (68,18%). Tổn thương chính của bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu là gãy mỏm răng đơn thuần chiếm 54,55%. Trật C1-C2 do các nguyên nhân khác nhau chiếm 31,81%, chỉ có 13,64% các trường hợp chấn thương vỡ C1 đơn thuần. **Kết luận:** Chấn thương cột sống cổ cao có triệu chứng lâm sàng nghèo nàn và không đặc hiệu, do đó nên khuyến cáo bắt buộc phải sử dụng phương tiện chẩn đoán hình ảnh để đánh giá cột sống cổ cao.

Từ khoá: cột sống cổ cao, gãy mỏm nha

SUMMARY

CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH INSTABILITY UPPER CERVICAL SPINE INJURIES

Objective: To evaluate the clinical and subclinical symptoms of patients with instability upper cervical spine injuries in order to provide indicative signs when patients have upper cervical spine injuries. **Subjects and methods:** Descriptive case series of 66 patients diagnosed with instability C1 - C2 vertebral fractures since March 2018. **Results:** 66 patients (58 males/8 females) with an average age of 38.27 ± 13.69 were diagnosed with unstable C1 - C2 cervical spine fractures. High cervical spine instability injuries predominantly occurred due to traffic accidents (56.06%) and high falls (30.30%). All patients presented with neck pain symptoms (100%), with 90.91% showing restricted cervical spine mobility, and only 24.24% exhibiting symptoms of neck stiffness. Preoperative clinical assessment of the patients according to the ASIA impairment scale was primarily classified as ASIA E (68.18%). The main injury in the study group was simple odontoid fractures, accounting

[1]Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức
[2]Trường Đại học Y Hà Nội
[3]Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội
Chịu trách nhiệm chính: Ngô Thanh Tú
Email: bsngothanhtu@gmail.com
Ngày nhận bài: 22.01.2024
Ngày phản biện khoa học: 12.3.2024
Ngày duyệt bài: 28.3.2024