NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐỘT BIẾN GEN GLOBIN GÂY BỆNH THALASSEMIA Ở BỆNH NHÂN THIẾU MÁU HỒNG CẦU NHỎ KHÔNG THIẾU SẮT TẠI BỆNH VIỆN BẠCH MAI NĂM 2019-2021

Nguyễn Thị Cúc Nhung[1], Nguyễn Tuấn Tùng[1], Nguyễn Thanh Bình Minh[1], Đỗ Thị Kiều Anh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát đột biến gen globin gây bệnh thalassemia ở người bệnh có hồng cầu nhỏ nhược sắc không thiếu sắt tại Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến năm 2021, và tìm hiểu mối liên quan một số đặc điểm hồng cầu với các kiểu gen. **Đối tượng:** 82 đối tượng có đặc điểm hồng cầu nhỏ, không thiếu sắt và được sàng lọc đột biến gen globin. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp hồi cứu và tiến cứu. **Kết quả:** Phát hiện các đột biến alpha globin –SEA, α2cd142, -3.7, -4.2. Kiểu gen –SEA dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất 51,8%. Phát hiện các đột biến beta globin Cd26, Cd17, Cd71/72, IVS1.1, Cd95. Kiểu gen Cd26 dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (21,9%). Với kiểu gen alpha globin, Hb thấp nhất ở kiểu gen -SEA/ α2cd142 (73,2 g/l). MCV thấp nhất ở kiểu gen --SEA/-3.7α; cao nhất ở kiểu gen --SEA/ α2cd142α2. MCH thấp nhất ở kiểu gen --SEA/-4.2α; cao nhất ở kiểu gen --SEA/αα. Với kiểu gen beta globin số lượng hồng cầu và sắc tố cao nhất ở các kiểu gen C^{d71}/72/β và C^{d26}/β. MCV và MCH của kiểu gen C^{d17}/β cao nhất.

[1]*Bệnh viện Bạch Mai*
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Cúc Nhung
SĐT: 0368.192.226
Email: drcucnhung@gmail.com
Ngày nhận bài: 15/8/2022
Ngày phản biện khoa học: 15/8/2022
Ngày duyệt bài: 04/10/2022

Từ khóa: gen globin, bệnh thalassemia, PCR Strip Assay.

SUMMARY

STUDY ON SOME GLOBIN GENE MUTATIONS CAUSING THALASSEMIA IN PATIENTS WITHOUT IRON DEFICIENCY MICROCYTIC ANEMIA AT BACH MAI HOSPITAL IN 2019-2021

Objective: To investigate the globin gene mutation causing thalassemia in patients with hypochromic microcytic anemia without iron deficiency at Bach Mai Hospital from 2019 to 2021 and to find out the relationship between some indicators of red blood cell characteristics demand for genotypes. **Subjects:** 82 subjects had small red blood cells, no iron deficiency and were screened for globin mutations. **Method:** A cross-sectional descriptive study, combining retrospective and prospective. **Results**: Detecting alpha globin mutations –SEA, α2cd142, -3.7, -4.2. Genotype –SEA heterozygous accounted for the highest rate 51.8%. Detection of beta globin mutations Cd26, Cd17, Cd71/72, IVS1.1, Cd95. The heterozygous Cd26 genotype accounted for the highest rate (21.9%). With the alpha globin genotype, Hb was lowest in the -SEA/ α2cd142 genotype (73.2 g/l). MCV was lowest in genotype --SEA/-3.7α; highest in genotype --SEA/ α2cd142α2cd142. MCH was lowest in genotype --SEA/-4.2α; highest in genotype --

SEA/αα. With genotype beta globin Hb lowest in genotype Cd17/β, highest in genotypes Cd71/72/β and Cd26/β. MCV and MCH of the Cd17/β genotype were highest.

Keywords: globin gene, thalassemia, PCR Strip Assay.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một bệnh di truyền đơn gen phổ biến nhất hiện nay. Theo báo cáo của Liên đoàn Thalassemia quốc tế năm 2008, trên thế giới có khoảng 7% dân số mang gen. Vì thế, nếu được sàng lọc đột biến gen globin tại bệnh viện Bạch Mai, nơi tiếp nhận khám cho hàng ngàn người mỗi ngày, sẽ phát hiện tỷ lệ người bệnh, người mang gen trong cộng đồng cao.

Hiện nay có nhiều kỹ thuật phát hiện đột biến globin gây bệnh thalassemia như Gap-PCR, ARMS-PCR, RMS-PCR… tuy nhiên xét nghiệm PCR Strip Assay có thể phát hiện đồng thời 21 đột biến alpha hoặc 22 đột biến beta trong một lần thực hiện nên rất tiện lợi cho người bệnh. Vì vậy từ năm 2019, chúng tôi triển khai kỹ thuật PCR Strip Assay để phát hiện đột biến gen globin gây bệnh thalassemia tại Bệnh viện Bạch Mai.

Góp phần vào công tác phòng bệnh và hoàn thiện số liệu dịch tễ học của bệnh thalassemia, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: "Nghiên cứu một số đột biến gen globin gây bệnh Thalassemia ở bệnh nhân thiếu máu hồng cầu nhỏ không thiếu sắt tại bệnh viện Bạch Mai năm 2019-2021". Với các mục tiêu sau:

1. Khảo sát đột biến gen globin gây bệnh thalassemia ở người bệnh có hồng cầu nhỏ nhược sắc không thiếu sắt tại Bệnh viện Bạch Mai từ năm 2019 đến năm 2021.

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa một số chỉ số về đặc điểm hồng cầu với các kiểu gen.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12 năm 2019 đến tháng 8 năm 2021.

- Địa điểm: Trung tâm Huyết học và Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai

2.2. Đối tượng nghiên cứu

- Gồm 82 người bệnh đến khám và điều trị.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Đặc điểm hồng cầu nghi ngờ mang gen globin gây bệnh thalassemia trên xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi (MCV < 85 fl và/hoặc MCH < 28 pg/l và/hoặc MCHC <300 g/l)

+ Được chỉ định xét nghiệm phát hiện đột biến globin gây bệnh thalassemia.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân hồng cầu nhỏ nhược sắc do thiếu sắt.

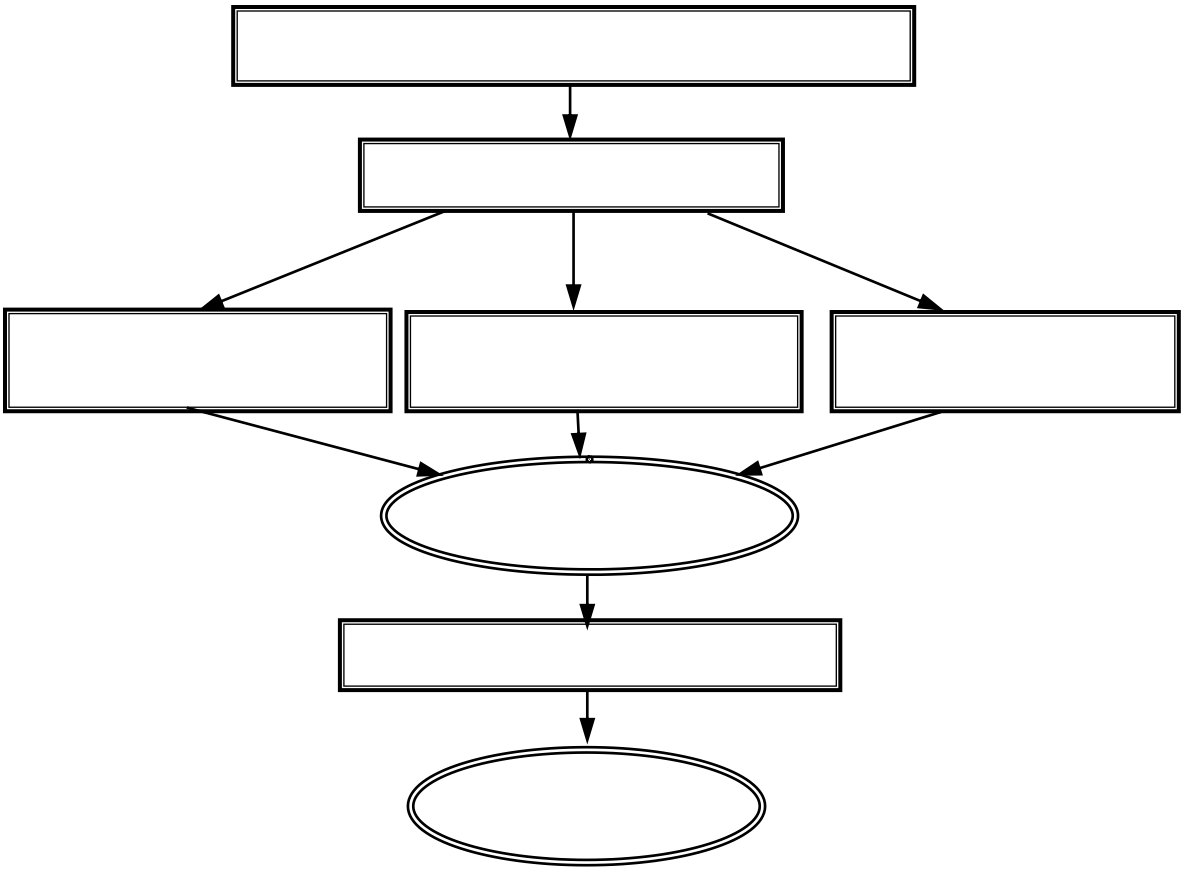
+ Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có hồi cứu, tiến cứu.

2.3.2. Chọn mẫu: Cách chọn mẫu thuận tiện**.**

2.3.3. Sơ đồ nghiên cứu



Hình 1. Sơ đồ nghiên cứu

2.3.4. Chỉ số, biến số nghiên cứu

- Các đột biến globin phát hiện bằng phương pháp PCR Strip Assay:

21 đột biến alpha globin:

STT	Đột biến	Mô tả
1	-3.7	Đột biến mất 1 gene
2	-4.2	
3	-20.5 kb	Đột biến mất 2 gene
4	--MED	
5	--SEA	
6	--THAI	
7	--FIL	
8	α1 cd 14 [G>A]	Đột biến điểm
9	α1 cd 59 [G>A]	Đột biến điểm tạo Hb Adana
10	anti-3.7 gene triplication	Đột biến trao đổi NST, tạo 3 gen α
11	α2 init cd [T>C]	Đột biến điểm
12	α2 cd 19 [-G]	Đột biến điểm

13	α2 IVS 1 -5nt	Đột biến mất đoạn
14	α2 cd 59 [G>A]	Đột biến điểm
15	α2 cd 125 [T>C]	Đột biến điểm tạo Hb Quong Sze
16	α2 cd 142 [T>C]	Đột biến điểm tạo Hb Constan Spring
17	α2 cd 142 [T>A]	Đột biến điểm tạo Hb Icaria
18	α2 cd 142 [A>T]	Đột biến điểm tạo Hb Pakse
19	α2 cd 142 [A>C]	Đột biến điểm tạo Hb Koya Dora
20	α2 poly A-1 [AATAAA>AATAAG]	Đột biến điểm
21	α2 poly A-2 [AATAAA>AATGAA]	Đột biến điểm

22 đột biến β-globin

STT	Đột biến	Mô tả
1	-31 [A>G]	Đột biến điểm
2	-29 [A>G]	
3	-28 [A>G]	
4	cap+1 [A>C]	
5	initiation cd [ATG>AGG]	
6	codon 8/9 [+G]	
7	codon 15 [TGG>TAG]	
8	codon 17 [A>T]	
9	codon 19 [A>G] Malay	
10	codon 26 [G>A] HbE	
11	codon 27/28 [+C]	
12	IVS 1.1 [G>T]	
13	IVS 1.5 [G>C]	
14	codon 41/42 [-TTCT]	Đột biến mất đoạn
15	codon 43 [G>T]	Đột biến điểm
16	codon 71/72 [+A]	
17	codon 89/90 [-GT]	Đột biến mất đoạn
18	codon 90 [G>T]	Đột biến điểm
19	codon 95 [+A]	
20	IVS 2.1 [G>A]	
21	IVS 2.654 [C>T]	
22	codon 121 [G>T]	

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đột biến gen globin

Có 56 bệnh nhân được sàng lọc đột biến alpha globin

Bảng 1. Các kiểu đột biến α-globin phát hiện được trong nghiên cứu

Đột biến	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
--SEA	40	59,7
-4.2	2	3,0
α2codon142 ĐHT	5	7,5
-3.7	5	7,5
Không có đột biến α-globin	15	22,3
Tổng	67	100

Nhận xét: Trong 67 kết quả đột biến alpha globin các kiểu đột biến phát hiện được là đột biến – SEA (chiếm tỷ lệ cao nhất 59,7%), sau đó là các đột biến -3.7, α2codon142 đồng hợp tử (mỗi loại đột biến chiếm 7,5%), thấp nhất là đột biến -4.2 (chiếm 3.0%).

Bảng 2. Tỷ lệ các kiểu gen α-globin trong nghiên cứu

Kiểu gen	Tần suất (n)	Tỷ lệ (%)
--SEA/αα	29	51,8
--SEA/-3.7α	4	7,1
--SEA/-4.2α	2	3.6
--SEA/ α2cd142α2cd142	5	8,9
-3.7/αα	1	1,8
Không có đột biến α-globin	15	26,8
Tổng	56	100

Nhận xét: Trong 56 đối tượng được sàng lọc đột biến alpha globin, có 15 người (chiếm 26,8%) không phát hiện đột biến. 29 người có kiểu gen –SEA dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (51,8%), 5 người có kiểu gen –SEA dị hợp tử kết hợp α2cd142 dị hợp tử (chiếm 8,9%), 4 người có kiểu gen –SEA dị hợp tử kết hợp -3.7 dị hợp tử (chiếm 7,1%), 2 người có kiểu gen –SEA dị hợp tử kết hợp -4.2 dị hợp tử (chiếm 3,6%), có 1 người có kiểu gen -3.7 dị hợp tử (chiếm 1,8%).

Có 32 đối tượng được sàng lọc đột biến β-globin

Bảng 3: Các kiểu đột biến β-globin phát hiện được trong nghiên cứu

Đột biến	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Cd26	12	32,4
Cd17	5	13,5
Cd71/72	3	8,1
Cd41/42	3	8,1
IVS1.1	3	8,1
Cd95	1	2,7
Không có đột biến β-globin	10	27,1
Tổng	37	100

Nhận xét: Trong 37 kết quả đột biến β globin, đột biến Cd26 chiếm tỷ lệ cao nhất 32,4%, sau đó là đột biến Cd17 (chiếm 13,5%), tiếp theo là các đột biến Cd71/72, Cd41/42, IVS1.1 (mỗi loại chiếm 8,1%), thấp nhất là đột biến Cd95 (chiếm 2,7%).

Bảng 4: Tỷ lệ các kiểu gen β-globin trong nghiên cứu

Kiểu gen	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Cd26/Cd17	4	12,5
Cd26/Cd41/42	1	3,1
Cd26/ β	7	21,9
Cd17/ β	1	3,1
Cd71/72/ β	3	9,4
Cd41/42/ β	2	6,3
IVS1.1/ β	3	9,4
Cd95/ β	1	3,1
Không có đột biến β-globin	10	31,2
Tổng	32	100

Nhận xét: Trong 32 đối tượng được sàng lọc đột biến β globin, có 10 người không phát hiện được đột biến (chiếm 31,2%). Kiểu gen Cd26 dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (21,9%), tiếp theo là kiểu gen Cd26 dị hợp tử kết hợp Cd17 dị hợp tử (chiếm 12,5%), các kiểu gen Cd71/72 dị hợp tử và IVS1.1 dị hợp tử có tỷ lệ xuất hiện như nhau (mỗi loại chiếm 9,4%), các kiểu gen Cd17 dị hợp tử và Cd95 dị hợp tử xuất hiện 1 lần (mỗi loại chiếm 3,1%).

3.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số về hồng cầu với các kiểu gen

Bảng 5: Kết quả một số chỉ số hồng cầu của các kiểu gen α-globin

Kiểu gen	Tần số	SLHC	Hb	MCV	MCH	P
--SEA/αα	29	4.76 ± 1.05	101,2 ± 23,2	71,1 ± 5,1	21,5 ± 1,7	p>0,05
--SEA/-3.7α	4	4,53 ± 0,79	81,5 ± 11,7	61,3 ± 7.6	18,1 ± 0,7	
--SEA/-4.2α	2	4,91 ± 1,89	92,5 ± 34,6	64,6 ± 0.1	17,5 ± 1,7	
--SEA/ α2cd142α2cd142	5	3,68 ± 0,48	73.2 ± 6.9	77.2 ± 8.5	20,2 ± 3,6	
-3.7/αα	1	3,87	93	75,3	21,1	
Không có đột biến α-globin	17	4,19 ± 1,15	107,6 ± 31,6	82,4 ± 8,0	26,7 ± 3/6	

Nhận xét: Lượng huyết sắc tố trung bình thấp nhất ở kiểu gen --SEA/α2cd142α2cd142 (73,2 g/l). Về kích thước hồng cầu: Kiểu gen --SEA/-3,7α có MCV trung bình thấp nhất (61,3 fl), kiểu gen --SEA/ α2cd142α2cd142 có MCV trung bình cao nhất (77,2 fl). Kiểu gen --SEA/-4,2α có MCH trung bình thấp nhất (17,5 pg), kiểu gen --SEA/αα có MCH trung bình cao nhất (21,5 pg).

Bảng 6: Kết quả một số chỉ số hồng cầu của các kiểu gen β-globin

Đột biến	Tần số	SLHC	Hb	MCV	MCH	p
Cd26/cd17	4	3.82 ± 0.66	75 ± 10.2	69.1 ± 3.2	19.8 ± 1.9	>0,05
Cd26/cd41/42	1	3,59	90	83,5	25,1	
Cd26/ β	6	5,17 ± 1,17	110,1 ± 28,5	69,5 ± 4,7	21,0 ± 3,1	
Cd17/ β	1	1.99	56	84.8	28.1	
Cd71/72/ β	3	5,46 ± 1,09	111,7 ± 22,1	64,5 ± 1,5	20,5 ± 0,2	
Cd41/42/ β	2	4,23 ± 0,32	85,5 ± 4,9	63,9 ± 1,6	20,2 ± 0,3	
IVS1.1/ β	3	3,19 ± 0,94	65,3 ± 26,3	63,7 8.8	20,1 ± 3,0	
Cd95/ β	1	3,9	100	69	18	
Không có đột biến β-globin	10	4,13 ± 1,51	103,4 ± 38,8	79,0 ±16,4	26,1 ± 6,8	

Nhận xét: Trung bình số lượng hồng cầu và nồng độ huyết sắc tố thấp nhất ở kiểu gen Cd17/ β, cao nhất ở các kiểu gen Cd71/72/ β và Cd26/ β. Tuy nhiên, các MCV và MCH của kiểu gen Cd17/ β là cao nhất (gần như bình thường), còn MCV và MCH trung bình ở các kiểu gen Cd71/72/ β và Cd26/ β rất thấp.

3.3. Ca bệnh mang đột biến trên gen alpha globin và beta globin

Trong 82 đối tượng nghiên cứu có 1 bệnh nhân có đột biến trên cả gen alpha globin và beta globin.

Điện di HST				SLHC	Hb	MCV	MCH	MCHC
HbA: 91,5%	HbA2: 2,3%	HbF: 0,5%	Vùng HbBart's: 1,4%	4,17	66	64,4	15,8	245

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đột biến gen globin

Đột biến Alpha globin

Trong 21 đột biến α-globin trên teststrip α-globin của ViennaLab, Áo, nghiên cứu phát hiện ra 4 đột biến, trong đó đột biến --SEA thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 59,7%, sau đó các đột biến -3.7 và α2codon142 (Hb Constant Spring) đồng hợp tử thường gặp thứ 2 với tỷ lệ mỗi loại là 7,5%, đột biến -4.2 gặp với tỷ lệ thấp nhất (3,0%).

So sánh với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và các cộng sự chúng tôi cũng thấy đột biến --SEA là thường gặp nhất (70,9%), sau đó là α2codon142 (Hb Constant Spring) (15%), -3.7 (10,2%) và đột biến -4.2 (2,4%). Sự xuất hiện các đột biến tương tự giữa nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Nguyễn Thị Thu Hà cho thấy những đột biến này là thường gặp ở người Việt Nam.

Trong số 56 người bệnh được sàng lọc đột biến α-globin, kiểu gen --SEA dị hợp tử (--SEA/αα) là thường gặp nhất với 29 người bệnh chiếm 51,8%. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự, kiểu gen --SEA dị hợp tử chiếm 29/57 đối tượng (50,9%). Sau đó là 5 người có kiểu gen --SEA dị hợp tử kết hợp α2cd142 đồng hợp tử (chiếm 8,9%), kết quả của chúng tôi ít hơn kết quả trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự là 9/57 (15,8%). 4 người có kiểu gen --SEA dị hợp tử kết hợp -3.7 dị hợp tử (chiếm 7,1%), kết quả của chúng tôi

tương tự nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự (4/57 đối tượng chiếm 7,0%). 2 người có kiểu gen --SEA dị hợp tử kết hợp -4.2 dị hợp tử (chiếm 3,6%), có 1 người có kiểu gen -3.7 dị hợp tử (chiếm 1,8%). Trong số những bệnh nhân được sàng lọc đột biến α-globin, có 15 người không phát hiện ra đột biến α-globin, chiếm 26,8%. Khi so sánh với nghiên cứu tại Viện Huyết học truyền máu Trung ương, trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và cộng sự, tỷ lệ không phát hiện được đột biến của chúng tôi là 26,8% cao hơn so với tỷ lệ của tác giả là 4/57 đối tượng (7,0%). Có sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại Bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện đa khoa với nhiều mặt bệnh và nhiều nguyên nhân khác gây ra đặc điểm hồng cầu nhỏ (không do thiếu sắt), còn Viện HHTMTW là bệnh viện chuyên khoa nên bệnh nhân đã được sàng lọc và tư vấn trước khi giới thiệu hoặc chuyển tuyến tới đây.

Đột biến Beta globin

Khi sàng lọc đột biến beta globin cho 32 người bệnh, chúng tôi thấy 37 kết quả kiểu đột biến, trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là đột biến Cd26 (32,4%), sau đó là đột biến Cd17 (chiếm 13,5%), tiếp theo là các đột biến Cd71/72, Cd41/42, IVS1.1 (mỗi loại chiếm 8,1%), thấp nhất là đột biến Cd95 (chiếm 2,7%). Đây đều là các đột biến điểm thường gặp ở người Việt Nam. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà và các cộng sự, tỷ lệ các đột biến phát hiện được lần lượt là Cd17 (30,6%), Cd42/42 (27,6%), Cd26 (24,5%), IVS1.1 (5,1%), Cd71/72 (3,1%), Cd95 (0,5%), ngoài ra còn phát hiện các đột biến khác như -28, IVS2.654, Cd8/9.

Tuy cùng xuất hiện các đột biến phổ biến tương tự nhau, nhưng nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà, chúng tôi gặp nhiều nhất là đột biến Cd26. Đột biến điểm thay thế ở codon 26 của gen β globin từ 1 axit amin glutamic thành acid amin lysine tạo Hemoglobin E. Kết quả của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới, nhóm phụ phổ biến nhất của β-thalassemia là HbE/β-thalassemia, chiếm gần 50% bệnh nhân bị β thalassemia nặng trên toàn thế giới. Hemoglobin E (HbE) là đột biến cấu trúc của gen tổng hợp hemoglobin, phổ biến nhất ở Đông Nam Á bao gồm Thái Lan (10-50% dân số).

Khi sàng lọc 32 người bệnh, có 9 kiểu gen được phát hiện, trong đó kiểu gen Cd26 dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (21,9%) , tiếp theo là kiểu gen Cd26 dị hợp tử kết hợp Cd17 dị hợp tử (chiếm 12,5%), các kiểu gen Cd71/72 dị hợp tử và IVS1.1 dị hợp tử có tỷ lệ xuất hiện như nhau (mỗi loại chiếm 9,4%), các kiểu gen Cd17 dị hợp tử và Cd95 dị hợp tử xuất hiện 1 lần (mỗi loại chiếm 3,1%). Tỷ lệ không phát hiện được đột biến beta globin trong các bệnh nhân được sàng lọc là 31,2%.

So sánh với nghiên cứu tại Viện HHTM TW, chúng tôi thấy kiểu gen xuất hiện nhiều nhất là Cd41/42 dị hợp tử (10/63 đối tượng), tiếp đến là Cd17 dị hợp tử (9/63 đối tượng), kiểu gen Cd26 dị hợp tử chỉ chiếm 4/63 đối tượng. Đặc biệt tỷ lệ không phát hiện đột biến trong nghiên cứu tác giả là 3/63 đối tượng chỉ chiếm 4,8%, ít hơn khi so với chúng tôi là 31,2%. Có sự khác biệt này là do khác biệt về địa điểm nghiên cứu tại bệnh viện chuyên khoa và bệnh viện đa khoa chung. Tuy nhiên các kiểu gen phát hiện được thì cũng tương tự nhau khi so sánh giữa hai nghiên cứu. Từ đó chứng mình được tính phổ biến trong cộng đồng của các đột biến này.

4.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số về hồng cầu và các kiểu gen

Alpha globin

Bảng 5 cho chúng ta thấy số lượng hồng cầu trung bình không có sự khác nhau giữa các kiểu gen. Lượng huyết sắc tố trung bình thấp nhất ở kiểu gen --SEA/α2cd142α (73,2 g/l). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của tác giả Ngô Diễm Ngọc năm 2017, tác giả cũng thấy lượng huyết sắc tố ở kiểu gen –SEA/ α2cd142α là thấp nhất (75,37±14,46 g/l). Nhóm không phát hiện đột biến α-globin có lượng HST trung bình cao nhất (107.6 g/l) tuy nhiên không ở mức bình thường vì có một số đối tượng trong nhóm phát hiện được đột biến β-globin.

Về kích thước hồng cầu, kiểu gen --SEA/-3.7α có MCV trung bình thấp nhất (61.3 fL), kết quả này tương tự nghiên cứu của Ngô Diễm Ngọc, MCV trung bình của kiểu gen --SEA/-3.7α là 67,9±10,46 fL, tuy nhiên kiểu gen có MCV trung bình thấp nhất là kiểu gen –SEA/-4.2α (54,12±5,13 fL). Kiểu gen --SEA/ α2cd142α có MCV trung bình cao nhất (77.2 fL), kết quả này cũng tương tự kết quả của tác giả Ngô Diễm Ngọc với MCV trung bình cao nhất là kiểu gen --SEA/ α2cd142α (77,75±16,77 fL). Kiểu gen --SEA/-4.2α có MCH trung bình thấp nhất (17.5 pg), kiểu gen --SEA/αα có MCH trung bình cao nhất (21.5 pg). Kiểu gen --SEA/α2cd142α có MCHC trung bình thấp nhất (264 g/L), 2 kiểu gen --SEA/αα và -3.7α/αα có MCHC > 300 g/L. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Ngô Diễm Ngọc.

Từ những kết quả trên chúng tôi thấy rằng kiểu gen --SEA/-3.7α có MCV thấp nhất, kiểu gen --SEA/-4.2α có MCH thấp nhất, lượng huyết sắc tố trung bình của 2 kiểu gen --SEA/-3.7α (81,5 g/l), --SEA/-4.2α (92,5 g/l) cao hơn của kiểu gen --SEA/ α2cd142α (73,2 g/l).

Beta globin

Bảng 6 cho chúng ta thấy số lượng hồng cầu và nồng độ huyết sắc tố trung bình thấp nhất ở kiểu gen Cd17/β, cao nhất ở các kiểu gen Cd71/72/β và Cd26/β. Tuy nhiên, các MCV và MCH của kiểu gen Cd17/β là cao nhất (gần như bình thường), còn MCV và MCH trung bình ở các kiểu gen Cd71/72/β và Cd26/β rất thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đình Duy và cộng sự (2018).

Từ những kết quả nghiên cứu đạt được, chúng tôi nhận thấy khi xem một kết quả tổng phân tích tế bào máu ngoại vi, chỉ cần có một trong các chỉ số về đặc điểm hồng cầu như MCV, MCH, MCHC nhỏ hơn ngưỡng bình thường và không tìm thấy nguyên nhân khác thì nên sàng lọc đột biến globin gây bệnh thalassemia.

4.3. Ca bệnh mang cả đột biến alpha globin và beta globin

Trong nghiên cứu có 1 người bệnh có kết quả xét nghiệm điện di huyết sắc tố là HbA1 91,5%, HbA2 2,3%, HbF 0,5%, HbE 4,3%, biến thể alpha vùng HbBart's 1,4%. Từ kết quả điện di huyết sắc tố và lược đồ hướng dẫn chẩn đoán thalassemia, người bệnh được sàng lọc cả đột biến α-globin và β-globin. Kết quả người bệnh mang đột biến cả 4 gen α-globin với kiểu gen là SEA/α2cd142α và mang cả đột biến trên gen β-globin với kiểu gen là Cd26 dị hợp tử. Chính từ kết quả đột biến cả 4 gen α-globin như trên nên có thể tạo ra một loại huyết sắc tố khó xác định và xuất hiện ở vùng HbBart's với tỷ lệ thấp. Loại huyết sắc tố đặc biệt này thuộc nhóm EFA Bart's. Đồng thời vì vừa mang đột biến α-globin và Cd26 dị hợp tử nên sự mất cân bằng giữa các chuỗi α-globin và β-globin không nhiều dẫn đến tỷ lệ huyết sắc tố E giảm thấp hơn các trường hợp chỉ có đột biến Cd26 thông thường. Kết quả này phù hợp với

nghiên cứu của Suthat Fuchareon, tác giả mô tả nhóm rối loạn như bệnh nhân này có tên gọi là bệnh HbAE Barts's với kết quả điện di huyết sắc tố có giảm tỷ lệ HbE (13±2,1%) và xuất hiện tỷ lệ thấp Hb Bart's (4,5±1,9%), và bản chất do đột biến Cd26 dị hợp tử và tổn tương 3-4 gen α-globin. Nhóm nghiên cứu sẽ tiếp tục thu thập số liệu để có thể tìm hiểu rõ hơn về nhóm bệnh nhân mang cả đột biến alpha globin và beta globin.

V. KẾT LUẬN

- 56 bệnh nhân được sàng lọc đột biến α-globin, trong đó:

26,8% không phát hiện đột biến.

Kiểu gen –SEA dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất 51,8%.

Các kiểu gen –SEA dị hợp tử kết hợp α2cd142 đồng hợp tử; –SEA dị hợp tử kết hợp -3.7 dị hợp tử; –SEA dị hợp tử kết hợp -4.2 dị hợp tử; -3.7 dị hợp tử lần lượt chiếm tỷ lệ 8,9%; 7,1%; 3,6%; 1,8%.

- 32 bệnh nhân được sàng lọc đột biến β-globin, trong đó:

31,2% không phát hiện được đột biến.

Kiểu gen Cd26 dị hợp tử chiếm tỷ lệ cao nhất (21,9%), tiếp theo Cd26 dị hợp tử kết hợp Cd17 dị hợp tử (12,5%), các kiểu gen Cd71/72 dị hợp tử và IVS1.1 dị hợp tử mỗi loại chiếm 9,4%, các kiểu gen Cd17 dị hợp tử và Cd95 dị hợp tử mỗi loại chiếm 3,1%.

- Đặc điểm một số chỉ số xét nghiệm của các kiểu gen globin đột biến.

Alpha globin

Hb thấp nhất ở kiểu gen -SEA/ α2cd142 (73,2 g/l), cao nhất ở nhóm không phát hiện đột biến α-globin (107.6 g/l)

MCV thấp nhất ở kiểu gen --SEA/-3.7α; cao nhất ở kiểu gen --SEA/ α2cd142α.

MCH thấp nhất ở kiểu gen --SEA/-4.2α; cao nhất ở kiểu gen --SEA/αα.

Beta globin

SLHC và HST thấp nhất ở kiểu gen Cd17/β, cao nhất ở các kiểu gen Cd71/72/β và Cd26/β.

MCV và MCH của kiểu gen Cd17/β cao nhất.

- Có 1 bệnh nhân có cả đột biến alpha globin và beta globin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Đình Duy, Nguyễn Thị Thu Hà, Nguyễn Ngọc Dũng và cộng sự** (2018). Đặc điểm một số chỉ số huyết học ở người mang gen thalassemia độ tuổi từ 12 đến 15 tại Việt Nam. Tạp chí y học Việt Nam, 466 (455-465).
2. **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 án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Ngô Diễm Ngọc** (2017). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, kiểu gen của bệnh HbH và chẩn đoán trước sinh bệnh α Thalassemia, Luận án Tiến sỹ y học , Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Phạm Quang Vinh** (2006). Bệnh huyết sắc tố. Bài giảng Huyết học Truyền máu. Nhà xuất bản Y học. 124–147.
5. **Nienhuis A.W. và Nathan D.G.** (2012). Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β-Thalassemias. Cold Spring Harb Perspect Med, **2**(**12**).
6. **S. Fucharoen** (2011). Disorders of hemoglobin : genetics, pathophysiology and clinical management (3rd ed.). Cambridge University Press, 1147–1148.
7. **Thalassemia Internation Federation** annual report 2013.
8. **Wittaya J., Goonnapa F., Kanokwan S. và cộng sự** (2015). Hemoglobin Constant Spring among Southeast Asian Populations: Haplotypic Heterogeneities and Phylogenetic Analysis. Plos one, 10(12).