

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, XÉT NGHIỆM Ở BỆNH NHÂN HEMOPHILIA B CÓ ĐỘT BIẾN GEN F9 TẠI VIỆN HUYẾT HỌC - TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Quyên^{1,*}, Dương Quốc Chính¹, Trần Thị Kiều My^{2,**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân hemophilia B có đột biến gen F9. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang 65 bệnh nhân được chẩn đoán hemophilia B không có quan hệ huyết thống, các bệnh nhân đều có đột biến gen F9 được phát hiện bằng phương pháp giải trình tự gen. **Kết quả:** Độ tuổi nghiên cứu trung bình là $19,9 \pm 15,7$. Trung bình tuổi chẩn đoán là $10,5 \pm 14,2$. Xuất huyết khớp chiếm tỷ lệ cao nhất (84,6%), tỷ lệ xuất huyết cơ, xuất huyết dưới da, chảy máu chân răng lần lượt là 58,5%; 72,3%; 64,6%. Tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng teo cơ là 35,4%, biến dạng khớp 38,5%. Có 61,5% bệnh nhân mức độ nặng, 33,8% mức độ trung bình và 4,6% mức độ nhẹ. Tất cả các bệnh nhân đều có APTT kéo dài với giá trị trung bình của rAPTT là $3,07 \pm 1,03$; nồng độ yếu tố IX $1,94 \pm 4,33$. **Kết luận:** Xuất huyết khớp gặp nhiều nhất ở bệnh nhân hemophilia B. Chẩn đoán hemophilia sớm sẽ làm giảm biến chứng và nguy cơ tử vong do chảy máu kéo dài, giúp cho quản lý hemophilia tốt hơn, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Từ khóa: đột biến gen F9, hemophilia B, xuất huyết, nồng độ yếu tố IX.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hemophilia là bệnh ưa chảy máu, do tổn thương gen tổng hợp yếu tố VIII/IX dẫn đến thiếu hụt yếu tố VIII hoặc yếu tố IX. Các gen này nằm trên nhiễm sắc thể (NST) X, di truyền lặn, do đó bệnh gặp chủ yếu ở nam giới, còn phụ nữ là người mang gen. Ước tính trên thế giới có khoảng 1/10,000 trẻ sinh ra mắc bệnh [7]. Đột biến gen F9 gây bệnh hemophilia B bao gồm các đột biến điểm ở trình tự khởi động hoặc trình tự mã hóa, mất đoạn, thêm đoạn, đột biến mã hóa dừng sớm

và đột biến vị trí ghép nối exon làm thay đổi cấu trúc protein hoặc chức năng protein [6]. Những đột biến này có thể là do di truyền từ thế hệ trước, có thể là đột biến mới không có tiền sử gia đình, chiếm 1/3 các trường hợp [7]. Đặc điểm lâm sàng nổi bật của bệnh là chảy máu khó cầm ở nhiều bộ phận của cơ thể, hay gặp nhất là chảy máu ở khớp và cơ. Xét nghiệm đông máu của bệnh nhân nồng độ yếu tố VIII/IX thường giảm (<40%).

Ở Việt Nam ước tính có khoảng 6,000 ca mắc hemophilia [2]. Chẩn đoán bệnh hemophilia chủ yếu dựa vào đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm đông máu, nồng độ yếu tố VIII/IX. Chẩn đoán hemophilia sớm có vai trò quan trọng trong công tác quản lý người bệnh và phát hiện người mang gen để tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh. Tại Việt Nam cũng đã có một số nghiên cứu về hemophilia nói chung nhưng chưa có nghiên cứu nào về đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm ở bệnh nhân

¹ Viện huyết học – Truyền máu Trung Ương

² Trường Đại học Y Hà Nội

* Tác giả thực hiện chính:

Trần Thị Quyên

** Tác giả chịu trách nhiệm khoa học:

Trần Thị Kiều My

Email: trankieumy74@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 01.10.2020

Ngày phản biện: 27.10.2020

Ngày chấp nhận đăng: 4/12/2020

hemophilia B, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân hemophilia B có đột biến gen F9.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

65 bệnh nhân được chẩn đoán hemophilia B tại Viện huyết học – Truyền máu TW. Các bệnh nhân không có quan hệ huyết thống và đều có đột biến gen F9 được phát hiện bằng giải trình tự gen.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang gồm cả hồi cứu và tiền cứu.

- Thời gian nghiên cứu: từ 1 năm 2018 đến tháng 6 năm 2020.

- Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

- Các chỉ số nghiên cứu:

+ Đặc điểm lâm sàng: đặc điểm xuất huyết khớp, xuất huyết cơ, xuất huyết não, xuất huyết tiêu hóa, xuất huyết tiết niệu, chảy máu chân răng, đặc điểm biến chứng cơ, khớp và di chứng sau xuất huyết não.

+ Đặc điểm xét nghiệm: chỉ số tế bào máu (tiểu cầu, huyết sắc tố); chỉ số sinh hóa: sắt huyết thanh, sắt dự trữ; chỉ số xét nghiệm đông máu: Fibrinogen, PT, APTT, TT, nồng độ yếu tố IX.

- Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu: Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện tại khoa tế bào-tổ chức học, khoa đông máu, khoa sinh hóa.

- Các tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu.

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán hemophilia và mức độ bệnh theo liên đoàn hemophilia thế giới [10].

+ Tiêu chuẩn bất thường chảy máu theo ISTH 2016 [8]

- Quy trình nghiên cứu: Bệnh nhân hemophilia B thỏa mãn tiêu chuẩn. Sử dụng phiếu thu thập số liệu khai thác tiền sử, bệnh sử, đặc điểm xuất huyết, biến chứng cơ, khớp, khám lâm sàng, xét nghiệm tế bào máu, sinh hóa máu, đông máu, đánh giá tình trạng khớp.

2.3. Phương pháp phân tích số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 16.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tuân thủ theo các quy định y đức của Viện Huyết học truyền máu Trung ương. Các bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu, không phải trả chi phí nào thêm ngoài chi phí điều trị. Các bệnh nhân có thể rời bỏ nghiên cứu bất cứ lúc nào.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $19,9 \pm 15,7$, trong đó tuổi nhỏ nhất là 1, lớn nhất là 67 tuổi. Tuổi lúc chẩn đoán trung bình là $10,5 \pm 14,2$, trong đó nhỏ nhất 0,33 (4 tháng), lớn nhất 58 tuổi.

3.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Tỷ lệ xuất huyết khớp chiếm cao nhất (84,6%). Biến chứng teo cơ 35,4%; biến dạng khớp 38,5% (bảng 3.1)

3.3. Đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân hemophilia B

Các chỉ số tiểu cầu, Fibrinogen, PT, TT trong giới hạn bình thường, APTT kéo dài, nồng độ yếu tố IX giảm, giá trị trung bình yếu tố IX là $1,94 \pm 4,33$. Trong đó thấp nhất là 0,1%, cao nhất là 32% (bảng 3.2).

Tỷ lệ bệnh nhân mức độ nặng là 61,5%, mức độ trung bình là 33,8% (bảng 3.3)

Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm lâm sàng		Số lượng BN	Tỷ lệ %
Đặc điểm xuất huyết	Xuất huyết cơ	38	58,5
	Xuất huyết khớp	55	84,6
	Xuất huyết tiêu hóa	14	21,5
	Xuất huyết tiết niệu	16	24,6
	Xuất huyết não	12	18,5
	Chảy chân răng	40	64,6
	Xuất huyết dưới da (bầm tím)	46	72,3
	Xuất huyết khác	2	3,1
Đặc điểm về biến chứng hemophilia	Teo cơ	23	35,4
	Biến dạng khớp	25	38,5
	Di chứng sau xuất huyết não	3	4,6

Bảng 3.2. Chỉ số xét nghiệm đông máu của bệnh nhân hemophilia B

Chỉ số đông máu	Giá trị	Min- Max
Fibrinogen	3,31 ± 0,58	2,23 – 5,12
PT (%)	78,06 ± 8,62	62 -109
rAPTT	3,07 ± 1,03	1,32 - >5
APTTs	98,2 ± 30,43	42,9 - >150
rTT	1,01 ± 0,08	0,83 – 1,21
YT IX (%)	1,94 ± 4,33	0,1 - 32
Số lượng tiểu cầu	313,71 ± 102,73	153 - 621

Bảng 3.3. Phân bố mức độ bệnh theo nồng độ yếu tố IX

Nồng độ YT IX	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ %
<1% (Mức độ nặng)	40	61,5
1 – 5% (Mức độ trung bình)	22	33,8
>5% (Mức độ nhẹ)	3	4,6
Tổng	65	100

4. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm chung

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu chúng tôi là 19,9 ± 15,7; phù hợp với tỷ lệ

bệnh nhân hemophilia B từ 19-44 tuổi theo phân bố độ tuổi của bệnh nhân hemophilia B đang được quản lý tại Trung tâm Hemophilia, viện Huyết học – Truyền máu Trung ương năm 2019. Độ tuổi này cũng tương đương với

tuổi trung bình của bệnh nhân hemophilia trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai, năm 2018: $19,9 \pm 15,9$ [1].

Tuổi lúc chẩn đoán trung bình: $10,5 \pm 14,2$, trong đó nhỏ nhất 0,33 (4 tháng), lớn nhất 58 tuổi. Kết quả nghiên cứu của Chambost H và cộng sự ở 599 bệnh nhân hemophilia tại Pháp sinh từ năm 1980 đến 1994 cho thấy độ tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 7,7 tháng, nhỏ hơn nghiên cứu của chúng tôi. Trong đó, nhóm bệnh nhân mức độ nặng và có tiền sử gia đình có xu hướng được chẩn đoán sớm hơn (5,8 tháng) [4]. Sự khác biệt về độ tuổi chẩn đoán của nhóm bệnh nhân Việt Nam và Pháp có thể do nhận thức về hemophilia và khả năng tiếp cận chẩn đoán của y tế ở Pháp tốt hơn tại Việt Nam.

4.2. Về đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân hemophilia B

Theo bảng 3.1: Tỷ lệ bệnh nhân có xuất huyết khớp chiếm cao nhất trong nghiên cứu chúng tôi là 84,6%, phù hợp với đặc điểm xuất huyết khớp ở bệnh nhân hemophilia.

Tỷ lệ xuất huyết khớp, cơ, xuất huyết dưới da, chảy máu chân răng tương đương với kết quả của Nguyễn Thị Mai năm 2018¹ và Nguyễn Anh Trí năm 2012 [3].

Tỷ lệ xuất huyết tiêu hóa, tiết niệu, xuất huyết não cao hơn kết quả nghiên cứu của một số tác giả. Điều này có thể lý giải do tỷ lệ bệnh nhân nặng của chúng tôi cao hơn. Ngoài ra việc tình trạng xuất huyết được ghi nhận qua việc khai thác tiền sử chảy máu của bệnh nhân và được tính là ít nhất một lần đi ngoài phân đen hoặc tiểu máu mà không có bất kỳ nguyên nhân viêm loét dạ dày hay nhiễm trùng tiết niệu. Với bệnh nhân trẻ em mức độ nặng thường được phát hiện bởi những đám xuất huyết dưới da hay những tụ máu trong cơ khi trẻ bắt đầu biết lẫy hoặc bò. Chảy máu vùng răng miệng kéo dài cũng thường hay xảy ra vì khi trẻ thay răng hoặc sau khi người bệnh nhổ răng.

Biến chứng teo cơ, biến dạng khớp là là biến chứng thường hay gặp ở những bệnh nhân mức độ nặng chẩn đoán muộn và điều trị không đầy đủ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có biến chứng teo cơ, biến dạng khớp là 35,4%; 38,5%; 4,6%. Kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai, năm 2018 là 25%, 21% [1]. Kết quả của chúng tôi thấp hơn tỷ lệ 61%-71% theo nghiên cứu của tác giả Kim Soon Ki năm 2016 tại Hàn Quốc [9]. Lý do thấp hơn có thể là vì cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ hơn. Bên cạnh đó những năm gần đây với sự phát triển của ngành y tế, công tác quản lý, điều trị hemophilia ở Việt Nam tốt hơn những năm trước, bệnh nhân hemophilia cũng được chẩn đoán sớm <1 tuổi nhiều hơn nên tỷ lệ biến chứng ở nhóm bệnh nhân nhỏ tuổi có xu hướng thấp hơn.

4.3. Về đặc điểm xét nghiệm của bệnh nhân hemophilia B

Chúng tôi không gặp trường hợp nào có số lượng tiểu cầu giảm, fibrinogen giảm và TT kéo dài. Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Mai, năm 2018 [7]. Do yếu tố IX tham gia con đường đông máu nội sinh vì vậy ở bệnh nhân hemophilia B, trong số các xét nghiệm đông máu gồm PT, APTT, TT, fibrinogen, số lượng tiểu cầu, định lượng yếu tố IX, thông thường chỉ có APTT kéo dài, nồng độ YT IX giảm (<40%), còn các chỉ số khác trong giới hạn bình thường. Trong nghiên cứu này chỉ số rAPTT trung bình là $3,07 \pm 1,03$, dao động từ 2,23 – >5, APTTs trung bình là $98,2 \pm 40,43$; dao động từ 42,9 - >150. Nồng độ yếu tố IX $1,94 \pm 4,33$, dao động từ 0,1 – 32%. Kết quả này có khác biệt với nghiên cứu của Dubey và cộng sự năm 2013 khi nghiên cứu 114 bệnh nhân hemophilia bao gồm 98 bệnh nhân hemophilia A và 16 bệnh nhân hemophilia B [5]. Chỉ số APTTs trung bình ở bệnh nhân hemophilia B trong nghiên cứu của tác giả là

70,45 ± 20,7; nồng độ yếu tố IX trung bình 4,90 ± 17,77, dao động từ 0,8 – 64,6. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là bệnh nhân nặng, phù hợp với mức độ kéo dài APTT và mức độ giảm của nồng độ yếu tố IX.

Tỷ lệ bệnh nhân mức độ nặng và trung bình chiếm chủ yếu trong nghiên cứu. Nhóm mức độ nặng của chúng tôi cao hơn và mức độ nhẹ thấp hơn so với phân bố mức độ bệnh hemophilia B tại Viện Huyết học Truyền máu Trung ương lần lượt là 31,6%; 43,3%; 24,4%; 0,7% (nặng, trung bình, nhẹ, không rõ độ) trong tổng 275 bệnh nhân hemophilia (bảng 3.4). Không có sự tương đồng về mức độ bệnh này là do nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, người bệnh đến Viện điều trị chủ yếu là bệnh nhân hemophilia mức độ nặng và trung bình.

5. KẾT LUẬN

Xuất huyết khớp gặp nhiều nhất trong các xuất huyết ở bệnh nhân hemophilia B. Chẩn đoán hemophilia sớm sẽ làm giảm nguy cơ biến chứng của bệnh và nguy cơ tử vong do chảy máu kéo dài, giúp cho quản lý hemophilia tốt hơn, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn tới thầy cô trường Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ để nghiên cứu được hoàn thành. Chúng tôi cũng cảm ơn Ban lãnh đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, Trung tâm Hemophilia (Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương), các đồng nghiệp đã giúp đỡ và tạo điều kiện kỹ thuật để nghiên cứu thành công.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Thị Mai (2018)**, Nghiên cứu phát hiện bệnh nhân và người mang gen bệnh hemophilia A dựa trên phân

tích phả hệ, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. **Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Mai (2009)**, Quản lý, chẩn đoán và điều trị hemophilia ở Việt Nam: Quá khứ - Hiện tại – Tương lai. Tạp chí Y học Việt Nam, 2:3-12.
3. **Nguyễn Anh Trí, Nguyễn Thị Mai, Nguyễn Thị Nữ và cộng sự (2012)**, Nghiên cứu phát hiện hemophilia dựa vào phả hệ gia đình các bệnh nhân đã được chẩn đoán tại viện Huyết học – Truyền máu TW. Tạp chí Y học Việt Nam, 2:566-571.
4. **Chambost H, et al (2002)**, What factors influence the age at diagnosis of hemophilia? Results of the French hemophilia cohort. J Pediatr, 141(4):548-52.
5. **Dubey A, et al (2013)**, Evaluation of transfusion-related complications along with estimation of inhibitors in patients with hemophilia: A pilot study from a single center. Asian J Transfus Sci, 7(1):8-10.
6. **Hamasaki-Katagiri N, et al (2012)**, Analysis of F9 point mutations and their correlation to severity of haemophilia B disease. Blackwell Publishing Ltd, 18(6):933-940.
7. **Hemophilia WFO (2015)**, World Federation of Hemophilia: Cornerstone of global development. Blackwell Publishing Ltd, vol 2016.
8. **Rodeghiero F, Tosetto A, Abshire T, et al (2010)**, ISTH/SSC bleeding assessment tool: a standardized questionnaire and a proposal for a new bleeding score for inherited bleeding disorders. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH, 8(9):2063-2065.
9. **Soon Ki Kim, et al (2016)**, Korea Hemophilia Foundation registry trends 1991–2014: Patient registry, demographics, health services utilization. Haemophilia, 22(Suppl. 4):26.

10. World Federation of Hemophilia (2005), Guidelines for the management

of hemophilia.

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF CLINICAL AND TESTING ON HEMOPHILIA B PATIENT WITH GENE F9 MUTATION AT THE NATIONAL INSTITUTE OF HEMATOLOGY AND BLOOD TRANSFUSION, HANOI, VIETNAM

Tran Thi Quyen, Dương Quốc Chính, Kiều Thị Trần My
National Institute of Hematology and Blood Transfusion

Objective: Describe clinical and laboratory characteristics of patients with hemophilia B with mutation of the F9 gene. **Methods:** Cross-sectional study on 65 unrelated patients with hemophilia B. All patients had F9 gene mutation detected by genetic sequencing method. **Results:** There were 65 cases in this study with average age was $19,9 \pm 15,7$. The median age at diagnosis was $10,5 \pm 14,2$ years. Hemarthrosis are most common sign in hemophilia B patients (84,6%), the ratio of muscle bleeding, bruising and tooth bleeding was 58,5%, 72,3% and 64,6% respectively. The ratio of patient with amyotrophy and joint deformity are 35,4% and 38,5%. We found that 61,5% of them were severe, 33,8% were moderate and 4,6% were mild hemophilia B. All patients had prolonged APTT. Average APTT_r was $3,07 \pm 1,03$, average FIX level was $1,94 \pm 4,33$. **Conclusions:** Joint bleeding is most common in patients with hemophilia B. Early diagnosis of hemophilia will reduce the risk of complications of the disease and death from prolonged bleeding which also helping with better hemophilia management and improve the quality of life for patients.

Keywords: gene F9 mutation, hemophilia B, bleeding, factor IX level.