



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

HỘI NGHỊ KHOA HỌC NHI KHOA NĂM 2020

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN TRÊN BỆNH NHI SUY GIẢM MIỄN DỊCH TIỀN PHÁT DO THIẾU HỤT KHÁNG THỂ

ThS.BS.Phan Nguyễn Liên Anh
Bệnh viện Nhi Đồng 1



NỘI DUNG

- 1 Đặt vấn đề
- 2 Mục tiêu nghiên cứu
- 3 Phương pháp nghiên cứu
- 4 Kết quả & bàn luận
- 5 Kết luận & kiến nghị

NỘI DUNG

- 1 Đặt vấn đề
- 2 Mục tiêu nghiên cứu
- 3 Phương pháp nghiên cứu
- 4 Kết quả & bàn luận
- 5 Kết luận & kiến nghị

ĐẶT VẤN ĐỀ

- ❑ Suy giảm miễn dịch tiên phát (SGMDTP) là nhóm rối loạn gây tăng nhạy cảm với tác nhân không thường gặp và nhiễm trùng tái phát, kéo dài dẫn đến tử vong và di chứng.
 - ❑ Bệnh cảnh nhiễm trùng, bệnh tự miễn và bệnh ác tính cũng là đặc điểm thường gặp trong nhóm này.
 - ❑ Xuất độ thường gặp thay đổi tùy quần thể dân số từ 1/500 đến 1/500.000 với nhiều phân nhóm và đặc điểm khác nhau.
 - ❑ SGMDTP do thiếu hụt kháng thể là rối loạn thường gặp nhất trong nhóm bệnh SGMDTP với nhiều kiểu gen tương ứng kiểu hình lâm sàng chồng lấp nhau.
 - ❑ Đặc điểm đột biến có tương quan với kiểu hình và độ nặng của lâm sàng
 - ❑ Tại Việt Nam chưa có báo cáo đầy đủ về đặc điểm kiểu hình và kiểu gen của từng phân nhóm nhỏ trong suy giảm miễn dịch do thiếu hụt kháng thể
- Tiến hành nghiên cứu **“ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, SINH HỌC VÀ ĐỘT BIẾN GEN TRÊN BỆNH NHI SUY GIẢM MIỄN DỊCH TIÊN PHÁT DO THIẾU HỤT KHÁNG THỂ”**

NỘI DUNG

- 1 Đặt vấn đề
- 2 Mục tiêu nghiên cứu
- 3 Phương pháp nghiên cứu
- 4 Kết quả & bàn luận
- 5 Kết luận & kiến nghị



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

TỔNG QUÁT

Mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh học và đột biến gen trên bệnh nhi SGMDTP do thiếu hụt kháng thể

CHUYÊN BIỆT

- 1/ Khảo sát đặc điểm lâm sàng, sinh học của bệnh nhân SGMDTP do thiếu hụt kháng thể
- 2/ Mô tả kiểu đột biến gen trong từng nhóm bệnh nhân SGMDTP do thiếu hụt kháng thể

NỘI DUNG

- 1 Đặt vấn đề
- 2 Mục tiêu nghiên cứu
- 3 Phương pháp nghiên cứu
- 4 Kết quả & bàn luận
- 5 Kết luận & kiến nghị



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc tận tâm

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hàng loạt ca với mỗi đối tượng nghiên cứu sẽ có một hồ sơ nghiên cứu bao gồm các thông tin về bệnh nhân

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành tại bệnh viện Nhi đồng 1 TPHCM từ 1/2013 đến 6/2020

Đối tượng nghiên cứu

Dân số mục tiêu: bệnh nhi được chẩn đoán SGMDTP do thiếu hụt kháng thể đang theo dõi và điều trị tại BV NĐ1 TPHCM.

Dân số nghiên cứu: bệnh nhi đã được chẩn đoán xác định SGMDTP do thiếu hụt kháng thể bằng xét nghiệm gen đang theo dõi và điều trị tại BV NĐ1 TPHCM.

Tiêu chí chọn mẫu

Gồm tất cả bệnh nhi đã chẩn đoán xác định SGMDTP do thiếu hụt kháng thể từ 1/2013 – 6/202 tại BV NĐ1 . Bệnh nhân có đầy đủ thông tin về lâm sàng, tiền căn, các kết quả cận lâm sàng liên quan, kết quả phân tích đột biến gen, điều trị và kết quả điều trị. Bệnh nhân được cha/mẹ/ người giám hộ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Khi không đủ tất cả tiêu chí chọn mẫu

Biến số chính

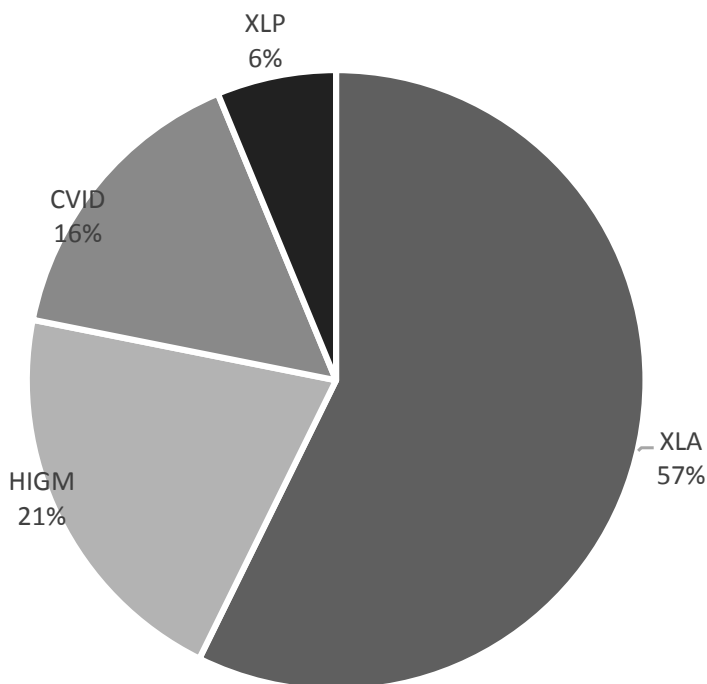
Phân loại các nhóm bệnh SGMDTP do thiếu hụt kháng thể dựa trên bảng phân loại năm 2017 của Liên đoàn Quốc tế của hội Miễn dịch học (IUIS), gồm có 9 nhóm chia theo kiểu gene – kiểu hình.

NỘI DUNG

- 1 Đặt vấn đề
- 2 Mục tiêu nghiên cứu
- 3 Phương pháp nghiên cứu
- 4 Kết quả & bàn luận
- 5 Kết luận & kiến nghị

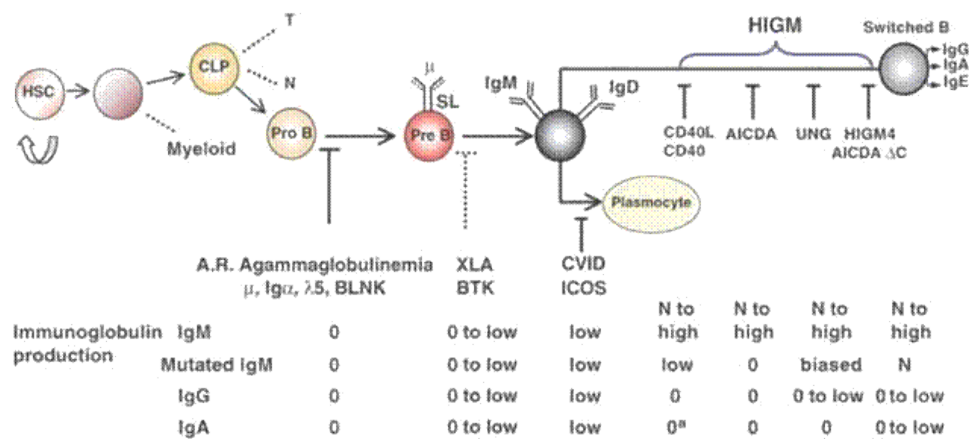
KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN SGMDTP DO THIẾU HỤT KHÁNG THỂ



■ XLA ■ HIGM ■ CVID ■ XLP

Tỷ lệ các nhóm SGMDTP do thiếu hụt kháng thể
(n = 19)



Fischer et al. Nat Immunol 5:23 (2004)



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN SGMDTP DO THIẾU HỤT KHÁNG THỂ

Bệnh nhân	Nhóm	Giới	Tuổi khởi phát (tuổi)	Tuổi chẩn đoán (tuổi)	Tiền căn gia đình	Triệu chứng khởi phát								
						Nhiễm trùng phổi xoang	Viêm tai giữa	Suy dinh dưỡng	Tiêu chảy	Loét miệng	Viêm khớp	Nhiễm trùng da	Nhiễm trùng huyết	Nhiễm trùng hệ TKTW
1	XLA	Nam	14,2	15	-	+	+	+	+	+	-	-	-	+
2	XLA	Nam	3,8	3,9	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+
3	XLA	Nam	1,6	1,7	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
4	XLA	Nam	1,3	3,3	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
5	XLA	Nam	1,5	1,6	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
6	XLA	Nam	0,5	2,9	-	+	+	+	+	+	+	-	-	+
7	XLA	Nam	1	6,5	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
8	XLA	Nam	1,7	14,7	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
9	XLA	Nam	4	5	-	+	-	-	-	-	+	-	+	-
10	XLA	Nam	3	4,9	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
11	XLA	Nam	2,8	4	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-
12	CVID	Nữ	2	7,7	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-
13	CVID	Nam	0,2	1,2	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-
14	CVID	Nam	11	14	+	+	+	-	+	+	-	-	+	-
15	HIGM	Nam	0,4	0,5	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-
16	HIGM	Nam	0,1	3	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-
17	HIGM	Nam	0,9	10,8	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-
18	HIGM	Nam	0,3	2,9	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-
19	XLP	Nam	1	2,7	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN SGMDTP DO THIẾU HỤT KHÁNG THỂ

Bệnh nhân	Nhóm	Giảm neutrophil	Giảm Hemoglobin	Giảm Tiểu cầu	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Lympho B < 1
1	XLA	-	-	-	↓	↓	↓	-
2	XLA	-	+	+	↓	↓	↓	+
3	XLA	-	+	-	↓	↓	↓	-
4	XLA	-	-	-	↓	↓	↓	+
5	XLA	-	+	+	↓	↓	↓	-
6	XLA	-	-	-	↓	↓	↓	+
7	XLA	-	-	-	↓	↓	↓	+
8	XLA	-	-	-	↓	↓	↓	+
9	XLA	-	+	-	↓	↓	↓	+
10	XLA	-	+	-	↓	↓	↓	+
11	XLA	+	-	+	↓	↓	↓	+
12	CVID	-	-	-	↓	↓	↓	+
13	CVID	-	-	-	↓	↓	↓	+
14	CVID	-	-	-	↓	↓	BT	-
15	HIGM	-	+	-	↓	↓	↑	-
16	HIGM	+	-	-	↓	BT	↑	-
17	HIGM	+	+	-	↓	BT	↑	-
18	HIGM	+	+	-	↓	↓	↑	-
19	XLP	+	-	-	↓	↓	↓	-



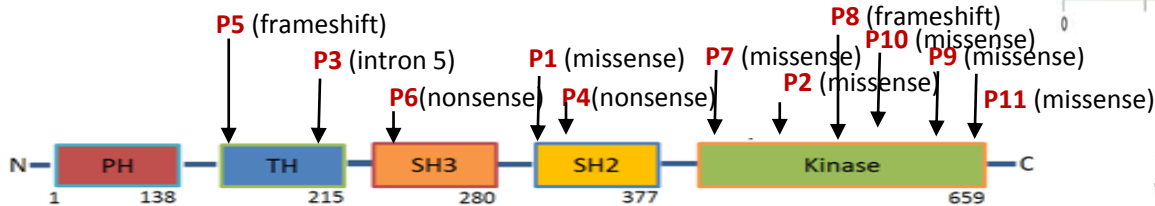
Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN TRÊN BỆNH NHÂN SGMDTP DO THIẾU HỤT KHÁNG THỂ

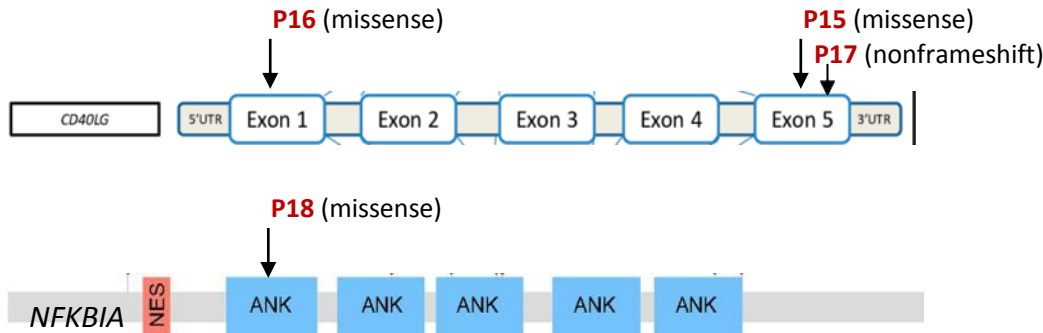
Bệnh nhân	Nhóm	Gen đột biến	Kiểu di truyền	Đồng hợp/dị hợp	Exon/intron	Domain	Đột biến	Codon thay đổi	Đột biến mới
1	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 10	SH2	862C>T	R288W	-
2	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 15	TK	1350_1631del1282	N451fsX566	+
3	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 2-8	PH, TH, SH3	92_768del		+
4	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 12	SH2	1027C>T	Q343X	-
5	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 6- 13	PH, TH, SH3, SH2, TK	393-1124 del		+
6	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 8	SH3	763C>T	R255X	-
7	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 17	TK	1745C>A	A582D	-
8	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 16	TK	1608-1609 ins A	V537fs*3	+
9	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 18	TK	1898G>T	C633F	+
10	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 15	TK	1489C>T	Q497X	-
11	XLA	BTK	Liên kết X	Dị hợp	Exon 19	TK	1921 C>T	R641C	-
12	CVID	NFKB2	AD	Dị hợp	Exon 21		2557C>T	R853X	-
13	CVID	NFKB2	AD	Dị hợp tử kép	Intron 2 Intron 12		IVS2 – 68 G>A 1118-55 delAAA		+
14	CVID	LRBA	AR	Dị hợp tử kép	Exon 15 Exon 8	DUF4704 LAMG	1933C >T 949C > T	R465X R317X	+
15	HIGM	CD40L	Liên kết X	Dị hợp	Intron 1	TM	IVS1+2 T>A		+
16	HIGM	CD40L	Liên kết X	Dị hợp	Exon 5	TNFI	C654A	C218X	-
17	HIGM	CD40L	Liên kết X	Dị hợp	Exon 5	TNFI	433_435del	Y146del	+
18	HIGM	NFKBIA	AD	Dị hợp	Intron 1		IVS1-62G>A		+
19	XLP	SH2DIA	Liên kết X	Dị hợp	Exon 1		A1 G	M1V	+

KẾT QUẢ PHÂN TÍCH ĐỘT BIẾN GEN

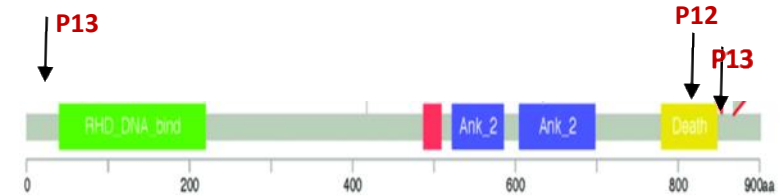
P1 – P11 – XLA – BTK gene



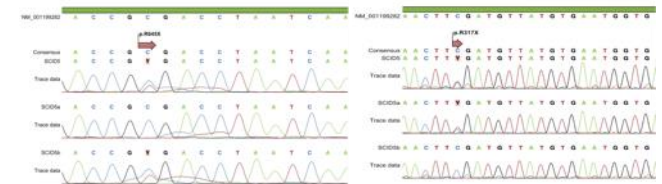
P10 – P12- HIGM – CD40LG (novel mutation) and NFKBIA gene



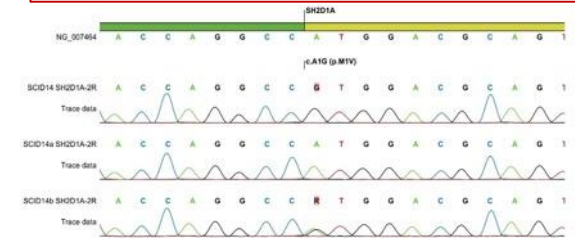
P12 – P13- CVID – LRBA (novel mutation) and NFKB2 gene (de novo)



P14 (nonsense) – compound heterozygous LRBA gene



P19 – XLP – SH2D1A gene (missense)





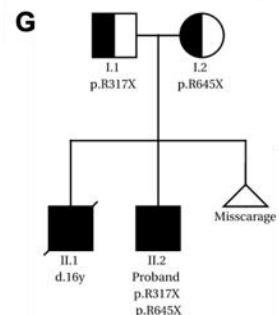
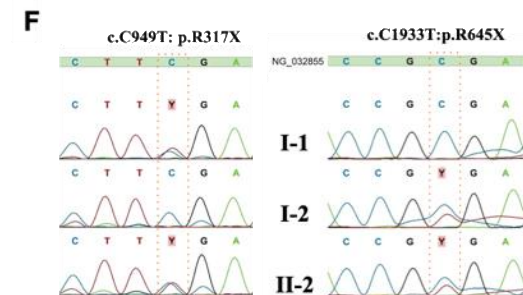
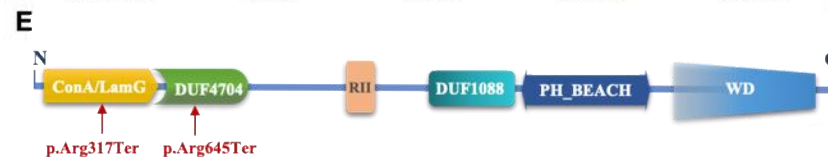
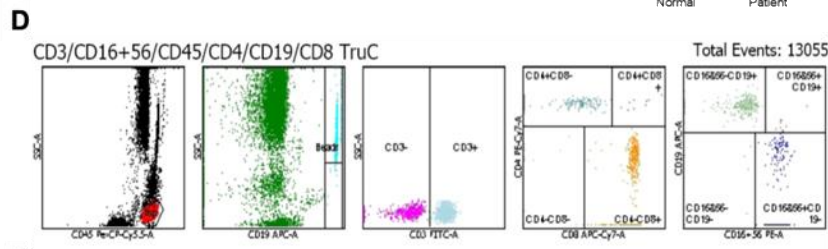
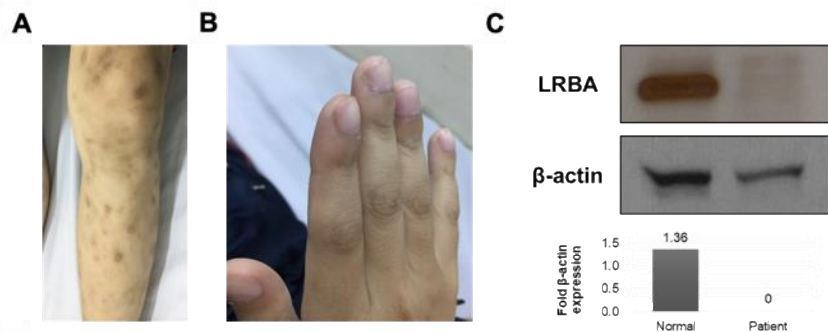
Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ BIẾN CHỨNG TRÊN BỆNH NHÂN SGMDTP DO THIẾU HỤT KHÁNG THỂ

Bệnh nhân	Nhóm	Thời gian theo dõi (năm)	Thay thế IgG định kỳ	Biến chứng			Tiến triển			Tử vong
				Dẫn phế quản	Giảm thính lực	Chậm phát triển tâm vận	Hội chứng thực bào máu	Bệnh tự miễn	Bệnh ác tính	
1	XLA	4	-	+	-	-	-	-	-	-
2	XLA	0,2	-	-	-	-	+	-	-	+
3	XLA	1,1	-	-	-	-	+	-	-	+
4	XLA	1,8	+	-	-	-	-	-	-	-
5	XLA	0,5	-	-	-	-	+	-	-	+
6	XLA	2,8	+	-	-	-	-	-	-	-
7	XLA	2,4	+	-	+	+	-	-	-	-
8	XLA	0,5	-	+	-	-	-	-	-	-
9	XLA	0,1	-	+	-	-	-	-	-	+
10	XLA	3,4	+	+	-	-	-	-	-	-
11	XLA	0,1	-	-	-	-	-	-	-	+
12	CVID	1,3	+	-	-	-	-	-	-	-
13	CVID	0,6	+	-	-	-	-	-	-	-
14	CVID	2,5	+	-	-	-	-	XHGTC	-	-
15	HIGM	0,8	+	-	-	-	-	-	-	-
16	HIGM	6	+	-	-	-	-	-	-	-
17	HIGM	0,5	+	-	-	-	-	Crohn, APS	-	-
18	HIGM	1	+	-	+	+	-	-	-	-
19	XLP	0,8	-	-	-	-	+	-	-	-

XHGTC: xuất huyết giảm tiểu cầu; APS: hội chứng antiphospholipid

Suy giảm miễn dịch biến thiên phổ biến (CVID) (LRBA) xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch



Received: 9 November 2019 | Revised: 17 February 2020 | Accepted: 24 February 2020
DOI: 10.1002/mgg3.1216

CLINICAL REPORT

Molecular Genetics & Genomic Medicine | WILEY

Novel compound heterozygous stop-gain mutations of *LRBA* in a Vietnamese patient with Common Variable Immune Deficiency

Anh N. L. Phan¹ | Thuy T. T. Pham² | Nghia Huynh³ | Tuan M. Nguyen¹ |
Cuc T. T. Cao¹ | Duong T. Nguyen¹ | Duc T. Le² | Chi-Bao Bui^{2,4,5}

¹Children's Hospital 1, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Functional Genomic Unit, DNA Medical Technology, Ho Chi Minh City, Vietnam

³Department of Hematology, Ho Chi Minh City University of Medicine and Pharmacy, Ho Chi Minh City, Vietnam

⁴Biomedical Research Center, School of Medicine, Vietnam National University HCMC, Ho Chi Minh City, Vietnam

⁵Molecular Genetics, City Children's Hospital, Ho Chi Minh City, Vietnam

Correspondence

Chi-Bao Bui, Biomedical Research Center, School of Medicine, Vietnam National University HCMC, Ho Chi Minh city, Vietnam.
Email: bcbao@ump.edu.vn

Funding information
Ken-ichi Arai Scholarship

mailto:bcbao@ump.edu.vn

Abstract

Background: Lipopolysaccharide-responsive and beige-like anchor (*LRBA*) deficiency is a rare autosomal recessive common variable immunodeficiency (CVID), affecting 1:25,000–1:50,000 people worldwide. Biallelic mutations in the gene *LRBA* have been implicated in affected individuals.

Methods: We report a 16-year-old Vietnamese, male patient with recurrent CVID symptoms including chronic diarrhea, interstitial pneumonia, cutaneous granulomatous lesions, hepatosplenomegaly, and finger clubbing. Immunological analyses and whole exome sequencing (WES) were performed to investigate phenotypic and genotypic features.

Results: Immunological analyses revealed hypogammaglobulinemia and low ratios of CD4+/CD8+ T cells. Two novel compound heterozygous stop-gain mutation in *LRBA* were identified: c.1933C > T (p.R645X) and c.949C > T (p.R317X). Sanger sequencing confirmed the segregation of these variants from the intact parents. The abolished *LRBA* protein expression was shown by immunoblot analysis. Subsequent

led to his brother's untimely death; likely caused by the same *LRBA* mutations.
Conclusion: This first report of *LRBA* deficiency in Vietnam expands our knowledge of the diverse phenotypes and genotypes driving CVID. Finally, the utilization of WES shows great promise as an effective diagnostic for CVID in our setting.

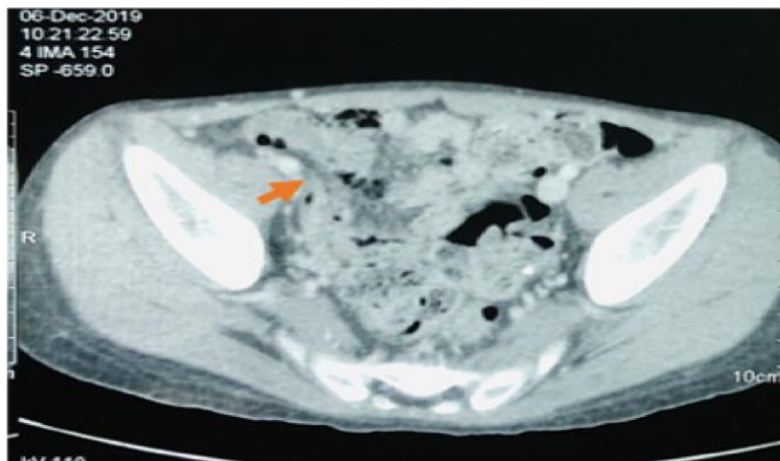
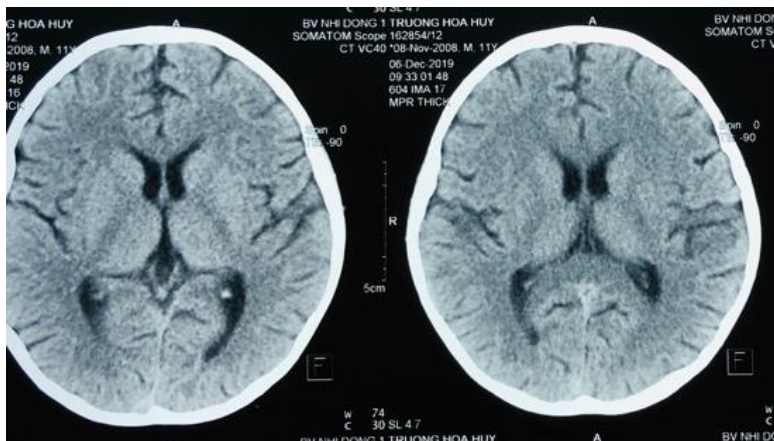
KEYWORDS

antibody deficiency, chronic diarrhea, common variable immunodeficiency, *LRBA*, stop-gain mutation

P18

**Hội chứng tăng IgM (NEMO boy)
Loạn sản ngoại bì, giảm tiết mồ
hôi, chậm phát triển, răng hình
nón**





P17

**Hội chứng tăng IgM (CD40L) biến chứng Crohn,
hội chứng kháng phospholipid nguy kịch**



LA screen:	54.6s (31 -44)
LA screen ratio:	1.68 R (0.9 – 1.1)
LA confirm:	32.6s (30 – 38)
LA confirm ration:	1.03 R (0.9 – 1.1)
LA:	1.62 R (<1.2)
Anti Beta 2 Glycoprotein 1 IgM:	2 U/mL (< 20)
Anti Beta 2 Glycoprotein 1 IgG:	6.7 U/mL (<20)
Protein S:	99.9% (62 – 145)
Protein C:	52.5% (70 -135)
Antithrombin III:	88.5% (80—130)
Homocystein:	6.41 umol/L
→ Có sự hiện diện của kháng đông lupus nồng độ trung bình	

NỘI DUNG

- 1 Đặt vấn đề
- 2 Mục tiêu nghiên cứu
- 3 Phương pháp nghiên cứu
- 4 Kết quả & bàn luận
- 5 Kết luận & kiến nghị

KẾT LUẬN & KIẾN NGHỊ

- ❑ SGMDTP do thiếu hụt kháng thể là nhóm thường gặp nhất trong SGMDTP nhưng gồm nhiều nhóm kiểu hình đa dạng và tiên lượng khác nhau.
- ❑ Trong đó, nhóm CVID và HIGM dễ có **biến chứng tự miễn**
- ❑ Chẩn đoán phân tử giúp xác định, phân nhóm và tiên lượng chính xác.
- ❑ Nghiên cứu của chúng tôi lần đầu tại Việt Nam báo cáo đặc điểm của nhóm SGMDTP do thiếu hụt kháng thể đã chẩn đoán xác định bằng gen góp phần hoàn chỉnh dữ liệu đặc điểm kiểu gen và mối liên quan kiểu gen – kiểu hình trên nhóm này.

XIN CẢM ƠN

ThS.BS.Phan Nguyễn Liên Anh
Bệnh viện Nhi Đồng 1



0908152767



bslienanh@gmail.com