

# TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

## BÁO CÁO TÓM TẮT NHIỆM VỤ KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ CẤP NHÀ NƯỚC THEO NGHỊ ĐỊNH THƯ

Hợp tác quốc tế theo Nghị định thư Việt Nam - Đài Loan

### NGHIÊN CỨU SÀNG LỌC MỘT SỐ BỆNH TÍCH ĐỘNG CÁC CHẤT TRONG LYSOSOME Ở BỆNH NHÂN GAN TO, LÁCH TO, PHÌ ĐẠI CƠ TIM CHƯA RÕ NGUYÊN NHÂN TẠI VIỆT NAM 2013-2016

Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS Nguyễn Văn Hùng

Nhóm nghiên cứu: TS.BS. Nguyễn Thị Quỳnh Thơ, TS.BS Vũ Văn Quang  
TS.BS Hoàng Thị Thanh Huyền, TS.BS Nguyễn Hùng Cường  
Ths.BS Nguyễn Thị Phương Thảo, Ths Lê Hiền Giang  
Ths.BS Nguyễn Thị Thắm, Ths.BS Nguyễn Bảo Trân

**Đối tác nước ngoài:** Trung tâm nghiên cứu và điều trị bệnh hiếm gặp, Bệnh viện đa khoa cựu chiến binh Đài Bắc, Đài Loan

**Đại diện:** Giáo sư Bác sỹ **Dao-Ming Niu**, Giám đốc Trung tâm



Tại Việt Nam, chưa có nhiều thông tin về các bệnh do rối loạn tích đọng các chất trong tiêu thể (lysosome storage disorders, LSDs), đặc biệt là mối liên hệ với tim to, lách to, gan to để gợi ý cho chẩn đoán, dự phòng và theo dõi điều trị. Một số bệnh viện chuyên khoa như Bệnh viện Nhi trung ương, Bệnh viện Nhi đồng 1 TPHCM đã tiếp nhận và theo dõi điều trị cho các bệnh nhi nghi ngờ mắc các bệnh LSDs, bao gồm Fabry, MPS, Gaucher, Pompe. Tuy vậy, chưa có nền tảng kỹ thuật để chẩn đoán xác định các bệnh này tại Việt Nam. Nhu cầu nghiên cứu, ứng dụng công nghệ và chuyển giao kỹ thuật để phát triển các qui trình, phương án dự phòng và tư vấn, điều trị bệnh lý di truyền hiếm gặp ở Việt Nam là rất lớn.

### **Mục tiêu của nghiên cứu**

1. Phát hiện bốn bệnh Fabry, Pompe, Gaucher và MPS ở các bệnh nhân gan to, lách to và phì đại cơ tim chưa rõ nguyên nhân tại Việt Nam.
2. Phân tích mối liên quan giữa các biến đổi sinh hóa, sinh học phân tử với biểu hiện lâm sàng ở những bệnh nhân mắc các bệnh trên.
3. Đề xuất biện pháp phát hiện, điều trị và dự phòng các bệnh trên.

**Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu phân tích thực nghiệm kết hợp mô tả cắt ngang. Đã lấy được 657 mẫu bệnh phẩm, sàng lọc và phân tích 506 mẫu: Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng (10 mẫu), Bệnh viện Tim Hà Nội (16 mẫu), Bệnh viện Xanh Pôn Hà Nội (23 mẫu), Viện tim mạch quốc gia - BV Bạch Mai (384 mẫu). Bệnh viện Nhi Trung ương (54 mẫu), Bệnh viện Nhi đồng 1 TPHCM (17 mẫu), bệnh viện Nhi Hải Phòng (2 mẫu)

### **Kết quả nghiên cứu**

#### **1. Phát hiện bốn bệnh Fabry, Pompe, Gaucher và MPS ở các bệnh nhân gan to, lách to và phì đại cơ tim chưa rõ nguyên nhân tại Việt Nam.**

Qua phân tích 506 mẫu nghi ngờ mắc nhóm bệnh LDSs, phát hiện được 13 bệnh nhân có đột biến gây bệnh, trong đó:

- Phát hiện 1 đột biến mới gây bệnh Fabry trong số 433 bệnh nhân có siêu âm tim to.
- Tìm thấy 12 mẫu có đột biến ở 27 mẫu được giải trình tự trong số 67 mẫu có nghi ngờ MPS trên lâm sàng. Trong đó 5 mẫu MPS type I, 6 mẫu MPS type II và 1 mẫu MPS type VI.
- Chưa phát hiện được bất thường về gen gây bệnh Gaucher và Pompe qua phân tích 3 mẫu nghi ngờ Gaucher và 3 mẫu nghi ngờ Pompe.

Kết quả phân tích các thành viên trong gia đình người mẹ ở Việt Nam của 1 trẻ Việt kiều Đài Loan phát hiện cả 5 thành viên đều có đột biến gen giống như đứa trẻ Đài Loan, trong đó có 2 trẻ em 7 và 4 tuổi.

#### **2. Phân tích mối liên quan giữa các biến đổi sinh hóa, sinh học phân tử với biểu hiện lâm sàng ở những bệnh nhân mắc các bệnh trên.**

- Bệnh nhân mắc Fabry thể không điển hình với đột biến mới chưa từng được công bố trên y văn thế giới có biểu hiện lâm sàng muộn, hoạt độ enzyme GLA giảm mạnh (0,17  $\mu\text{mol/l/h}$ ) với triệu chứng duy nhất về tim mạch.
- 5 bệnh nhân MPS I có rối loạn di truyền giống các dân tộc khác, biểu hiện sớm (1-5 tuổi), hoạt độ enzyme thấp < 3,0  $\mu\text{mol/l/h}$ , biểu hiện lâm sàng chủ yếu là: cứng khớp, biến dạng xương chi, khuôn mặt thô, gan to, lách to.
- 6 bệnh nhân MPS I I có rối loạn di truyền giống các dân tộc khác, biểu hiện sớm (0-2 tuổi), hoạt độ enzyme thấp  $\leq 0,1 \mu\text{mol/l/h}$ , biểu hiện lâm sàng chủ yếu là rối loạn hệ xương khớp, phì đại gan lách, dị tật tim, khuôn mặt thô.
- Bệnh nhân MPS VI có rối loạn di truyền giống các dân tộc khác, biểu hiện sớm (<4 tuổi), hoạt độ enzyme thấp 0,0  $\mu\text{mol/l/h}$  biểu hiện lâm sàng chủ yếu là hiện cứng khớp, khám lâm sàng cho thấy bé giảm thị lực, tim thì thầm, khuôn mặt bất thường, thoát vị rốn.

### 3. Đề xuất cho Việt Nam.

#### ❖ Các kết quả nghiên cứu đã đạt và vượt các chỉ tiêu trong Hợp đồng:

Đã hoàn thành 06 sản phẩm khoa học là các Báo cáo chuyên đề được Hội đồng nghiệm thu đánh giá đạt các tiêu chí khoa học, đúng và đủ theo yêu cầu, trong đó 03 sản phẩm đã được ứng dụng trong thực tế, là các qui trình sàng lọc các bệnh LSDs có thể áp dụng được tại các cơ sở y tế lớn của Việt Nam, bao gồm cả Trường đại học Y Dược Hải Phòng.

Đăng 05 bài báo khoa học trên các Tạp chí Y học có uy tín của Việt Nam, và gửi đăng 1 bài trên tạp chí quốc tế, bước đầu trực tiếp nêu các phát hiện về LSDs ở Việt Nam, phục vụ cho dự phòng, tư vấn, chẩn đoán, điều trị.

Đã tham gia đào tạo 04 học viên sau đại học (chỉ tiêu là 03), trong đó có 02 Nghiên cứu sinh và 02 học viên cao học. Khoảng 30 lượt giảng viên, nghiên cứu viên của Trường được thăm quan, học tập và trao đổi với tại Đài Loan và Việt Nam về các chủ đề nghiên cứu.

#### ❖ Các kết quả nghiên cứu đã có những tác động tích cực đến lĩnh vực tư vấn, dự phòng và điều trị các bệnh di truyền ở Việt Nam:

- ❖ Các nghiên cứu viên đã đề xuất thành lập và hoạt động Trung tâm sàng lọc trước sinh thuộc Trường đại học Y Dược Hải Phòng, trực tiếp thực hiện sàng lọc, tư vấn di truyền cho người dân ở khu vực.
- ❖ Đã từng bước triển khai kế hoạch dự phòng, điều trị và tư vấn cho trẻ em mắc các bệnh di truyền, trong đó có LSDs tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, và trực tiếp đóng góp cho quá trình chẩn đoán, điều trị một số trẻ nghi ngờ LSDs tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Bệnh viện Nhi đồng 1 TP HCM.

Với những kết quả ban đầu rất khích lệ, Trung tâm nghiên cứu và điều trị bệnh di truyền, Bệnh viện đa khoa cựu chiến binh Đài Bắc đã thống nhất với Chủ nhiệm đề tài phía Việt Nam gửi đề xuất lên Bộ khoa học Đài Loan về tiếp tục hợp tác với phía Việt Nam nghiên cứu đề tài này giai đoạn 2016-2018. Trường đại học Y Dược Hải Phòng *đề nghị được tiếp tục hợp tác với đối tác Đài Loan*, đẩy mạnh việc triển khai nghiên cứu, ứng dụng và hoàn thiện các kỹ thuật trong tư vấn, dự phòng, chẩn đoán, điều trị LSDs nói riêng và các bệnh lý di truyền nói chung tại Việt Nam. Một số nội dung về kiến thức và kỹ thuật đã được chuyển giao và áp dụng tại một số bệnh viện của Việt Nam.

