

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG

TRẦN THỊ THẨM

**THỰC TRẠNG GIẢM BẠCH CẦU HẠT TRUNG TÍNH
MẮC PHẢI VÀ DI TRUYỀN Ở TRẺ EM**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62.72.01.35

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HẢI PHÒNG - 2020

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH
TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HẢI PHÒNG**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lê Thị Minh Hương
2. PGS.TS. Vũ Văn Quang

Người phản biện:

1. Phản biện 1:

2. Phản biện 2:

3. Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc Gia
2. Thư viện Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

- 1 Trần Thị Thắm, Vũ Văn Quang Lê Thị Minh Hương (2019), "Thực trạng giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Nhi Trung Ương từ tháng 1 đến tháng 6 năm 2018", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 482, tr.337 - 342.
- 2 Trần Thị Thắm, Vũ Văn Quang, Lê Thị Minh Hương (2019), "Thực trạng giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng năm 2017", *Tạp chí y học Việt Nam*, 484, tr 683 - 688.
- 3 Trần Thị Thắm, Vũ Văn Quang, Lê Thị Minh Hương, Phan Hữu Phúc, Nguyễn Thanh Bình, Taizo Wada (2017), "Nhân một trường hợp giảm nặng bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen *ELANE 2* tại Bệnh viện Nhi trung ương", *Tạp chí Nhi khoa*, 10(2), tr.64 - 68.
- 4 Tham Thi Tran, Quang Van Vu, Taizo Wada, Akihiro Yachie, Huong Le Thi Minh and Sang Ngoc Nguyen (2018), "Novel *HAXI* gene mutation in a Vietnamese boy with severe congenital neutropenia", *Hindawi, Case reports in Pediatrics*, Volume 2018.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bạch cầu hạt trung tính (BCHTT) có vai trò rất quan trọng trong hệ thống miễn dịch của cơ thể. Khi số lượng BCHTT của cá thể giảm có thể làm tăng nguy cơ bị nhiễm trùng. Giảm BCHTT được đặc trưng bởi giảm số lượng tuyệt đối của BCHTT trong máu ngoại vi. Tùy theo từng lứa tuổi, tiêu chuẩn xác định giảm BCHTT khác nhau: Dưới 1 tuổi: ($\leq 1G/l$); Trên 1 tuổi ($\leq 1,5G/l$) được xác định là giảm. Giảm BCHTT được phân loại theo mức độ nặng của bệnh như sau: nhẹ ($1 - 1,5G/l$); vừa ($0,5 - 1,0 G/l$), nặng ($0,2G/l - 0,5G/l$) và rất nặng ($\leq 0,2G/l$). Theo thời gian, giảm BCHTT được chia thành hai nhóm: giảm BCHTT cấp tính và mạn tính. Ngoài ra, giảm BCHTT còn có thể được phân loại theo bẩm sinh di truyền hay mắc phải dựa vào cơ chế bệnh sinh. Giảm BCHTT di truyền xảy ra khi các gen mã hoá BCHTT bị đột biến, có tỷ lệ mắc gần $1/200.000$. Một số gen đột biến liên quan đến giảm BCHTT như: *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*... Tại Việt Nam có rất ít các đề tài nghiên cứu về giảm BCHTT. Vậy thực trạng giảm BCHTT ở trẻ em Việt Nam ra sao? Nguyên nhân và phân loại giảm BCHTT ở trẻ em như thế nào? Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm giảm BCHTT do di truyền có những điều gì đặc biệt? Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính ở trẻ em ngoài giai đoạn sơ sinh, điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng từ 01/01/2017 đến 31/12/2017 và Bệnh viện Nhi trung ương từ 01/01/2018 đến 30/06/2018.

2. Phân tích đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm thông thường và đột biến gen của các bệnh nhi bị giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền tại hai bệnh viện trên.

NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Công trình đầu tiên trong nước nghiên cứu tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính cũng như giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền ở trẻ em.

Các kết quả thu được sẽ góp phần vào việc chẩn đoán, điều trị và quản lý các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính nói chung và nguyên nhân do di truyền nói riêng. Đồng thời, nghiên cứu đã phát hiện được một đột biến mới trên gen *HAX1* gây giảm bạch cầu hạt trung tính lần đầu tiên được công bố trên thế giới.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 125 trang trong đó: Đặt vấn đề (2 trang); Chương 1 - Tổng quan (30 trang); Chương 2 - Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (20 trang); Chương 3 - Kết quả nghiên cứu (38 trang); Chương 4 - Bàn luận (32 trang); Kết luận (2 trang) và Kiến nghị (1 trang). Tài liệu tham khảo gồm 177 tài liệu (9 tiếng Việt, 168 tiếng Anh). Luận án có 46 bảng, 22 hình và 4 sơ đồ.

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính

- Theo tuổi: Dưới 1 tuổi ($BCHTT \leq 1000 \text{ BC/mm}^3$), trên 1 tuổi ($BCHTT \leq 1500 \text{ BC/mm}^3$).
- Theo mức độ nặng nhẹ: Nhẹ ($1000 - 1500 \text{ BC/mm}^3$). Vừa ($500 - 1000 \text{ BC/mm}^3$). Nặng ($\leq 500 \text{ BC/mm}^3$). Rất nặng ($\leq 200 \text{ BC/mm}^3$).
- Theo thời gian: Giảm BCHTT cấp tính và giảm BCHTT mạn tính (kéo dài trên 3 tháng).
- Theo cơ chế bệnh sinh: Giảm BCHTT bẩm sinh hay giảm BCHTT do nguyên nhân di truyền bao gồm: Hội chứng Kostmann, giảm BCHTT chu kỳ, hội chứng Shwachman-Diamond.. Giảm BCHTT

mắc phải: Nhóm giảm sinh (Hoá chất, nhiễm trùng, dinh dưỡng), bệnh máu (bạch cầu cấp, suy tuỷ, rối loạn sinh tuỷ), bệnh chuyển hoá. Nhóm tăng phá huỷ: Tự miễn (lupus ban đỏ hệ thống), do thuốc.... Nhóm không rõ nguyên nhân sau các bệnh Kawasaki, tim bẩm sinh, ung thư...

1.2. Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền: là rối loạn di truyền ở hệ tạo máu đặc trưng bởi giảm nặng BCHTT ở trong máu ngoại vi kéo dài trên 3 tháng. Bao gồm: Các rối loạn liên quan đến sự tạo tuỷ xương (giảm nặng BCHTT bẩm sinh, giảm BCHTT chu kỳ, bệnh Kostmann). Các rối loạn liên quan đến rối loạn chức năng ribosome và trình tự lặp lại của các DNA đầu mút nhiễm sắc thể (Shwachman-Diamond). Các rối loạn liên quan đến chuyển hoá (Hội chứng Barth, đột biến gen G6PC3). Các rối loạn liên quan đến túi vận chuyển (Hội chứng Chediak-Higashi, hội chứng Cohen). Các rối loạn liên quan đến chức năng miễn dịch (Hội chứng tăng IgM, hội chứng Wiskott-Aldrich...)

1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Đặc điểm lâm sàng

- **Các triệu chứng là hậu quả của việc giảm bạch cầu hạt trung tính:** Nhiễm trùng tái diễn ở các cơ quan: rốn, hô hấp, da và áp xe ở các mô mềm, loét miệng, viêm lợi, viêm quanh răng, viêm dạ dày, tiêu chảy, nhiễm khuẩn tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết, nhiễm nấm và các triệu chứng khác tùy thuộc vào gen gây đột biến: Đột biến gen *HAX1* có các biểu hiện của hệ thống thần kinh như: chậm phát triển trí tuệ, động kinh...Hoặc giảm bạch cầu hạt trung tính kèm theo dị dạng ở hệ thống thận tiết niệu hay tim là triệu chứng ở những bệnh nhân đột biến gen *G6PC3*..

- **Các triệu chứng là biến chứng của giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền:** Giảm các dòng tế bào máu, rối loạn sinh tuỷ, bạch cầu cấp, lách to, gan to, chậm phát triển thể chất và tinh thần, thiếu xương, loãng xương, viêm mạch.

Đặc điểm cận lâm sàng:

- **Công thức máu:** Số lượng BCHTT giảm nặng hoặc giảm rất nặng thậm chí khi không có nhiễm trùng và kéo dài trên 3 tháng.

- **Xét nghiệm phân tích gen:** Một số gen đột biến gây giảm BCHTT như: *ELANE*, *HAX1*, *G6PC3*, *SBDS*, *WAS*, *GFII*,... với tỷ lệ khác nhau. Trong đó, gen *ELANE* chiếm tỷ lệ khoảng 50 - 60%.

1. 4. Tình hình nghiên cứu giảm bạch cầu hạt trung tính

- **Trên thế giới:** Đã có nhiều công trình nghiên cứu về giảm BCHTT ở nhiều khía cạnh khác nhau từ những nghiên cứu tổng quan đến cụ thể. Nghiên cứu về giảm BCHTT từ năm 1999 đến năm 2004 của trung tâm dinh dưỡng và sức khoẻ Hoa Kỳ cho thấy số người giảm BCHTT có tỷ lệ khác nhau giữa các chủng tộc. Năm 2010, nghiên cứu của Ruti Sella BA và cộng sự đã tiến hành trên 120 trẻ nghi ngờ giảm BCHTT tự miễn cho thấy: trong quá trình giảm BCHTT tự miễn trẻ sẽ bị nhiễm trùng tái đi tái lại nhiều lần ở các cơ quan khác nhau. Một số tác giả khác đi sâu vào các trường hợp hiếm gặp. Tuy nhiên, những nghiên cứu về giảm BCHTT di truyền còn hạn chế, chỉ dừng lại ở những nghiên cứu đơn lẻ. Các điều tra dịch tễ học của suy giảm miễn dịch tiên phát không đề cập tới giảm BCHTT bẩm sinh di truyền ngoại trừ một nghiên cứu của Iran năm 2006.

- **Tại Việt Nam:** Cho đến nay, có rất ít các công trình nghiên cứu về giảm BCHTT nói chung và giảm BCHTT di truyền ở trẻ em nói riêng. Năm 2003, tác giả Bùi Văn Viên và cộng sự đã nghiên cứu đặc điểm giảm bạch cầu hạt đa nhân trung tính và nhiễm trùng trong hóa

trị liệu tấn công ở bệnh nhân Loxemi cấp dòng lympho. Nghiên cứu của tác giả Trần Việt Hà về tình trạng nhiễm trùng do vi khuẩn ở những bệnh nhân mắc bệnh về cơ quan tạo máu có giảm BCHTT tại viện Huyết học - Truyền máu trung ương. Hai tác giả Nghiêm Thị Minh Châu, Nguyễn Hoàng Thanh tiến hành nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân sốt giảm bạch cầu hạt. Tuy nhiên, những nghiên cứu này được tiến hành ở người lớn và đó là những trường hợp giảm BCHTT nói chung. Gần đây, tác giả Ngô Ngọc Đức đã nghiên cứu về đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng của 102 trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Cho đến hiện nay, tại Việt Nam, chưa có tác giả nào nghiên cứu về giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền do nguyên nhân đột biến gen. Do đó, việc điều trị, quản lý bệnh nhân cũng như tư vấn di truyền cho bố mẹ các trẻ trên gặp nhiều khó khăn.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 1846 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính vào điều trị tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng (n = 416) và Bệnh viện Nhi Trung Ương (n = 1430) được lựa chọn vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Tất cả bệnh nhân từ 1 tháng tuổi đến 15 tuổi.
- Tiêu chuẩn giảm bạch cầu hạt trung tính tùy theo lứa tuổi. Theo tác giả Nguyễn Công Khanh: Dưới 1 tuổi $\leq 1,0$ G/l, Trên 1 tuổi $\leq 1,5$ G/l.
- Giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền: Xác định được gen đột biến gây giảm bạch cầu hạt trung tính.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bố mẹ các trẻ nghi ngờ giảm BCHTT di truyền đột biến gen không đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ 01/01/2017 đến 31/12/2017 tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và từ 01/01/2018 đến 30/06/2018 tại Bệnh viện Nhi Trung Ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Đề tài được thực hiện theo hai giai đoạn

Giai đoạn 1: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả một loạt ca bệnh (mục tiêu 1): Tiến hành tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương với hai mục đích:

- Xác định tỷ lệ giảm BCHTT trong số các bệnh nhân nhập viện.
- Phân loại giảm BCHTT theo: tuổi, thời gian, mức độ giảm nặng, nguyên nhân (cơ chế bệnh sinh)...

Giai đoạn 2: Nghiên cứu sàng tuyển (mục tiêu 2): Trong số các bệnh nhân giảm BCHTT, sàng tuyển phát hiện các trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính do di truyền.

+ Tiêu chuẩn lựa chọn:

- * Giảm nặng BCHTT ($\leq 0,5$ G/l), mạn tính (kéo dài trên 3 tháng).
- * Nhiễm trùng nặng (những nhiễm trùng đe dọa hết tính mạng như nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm trùng) hoặc nhiễm trùng tái diễn.
- * Loại trừ các nguyên nhân gây giảm nặng BCHTT: suy tuỷ, bạch cầu cấp, rối loạn sinh tuỷ, bệnh hệ thống, giảm BCHTT tự miễn...

+ Thu thập thông tin về tiền sử, bệnh sử, làm bệnh án nghiên cứu, hội chẩn với các giáo sư Nhật Bản, thu thập thêm thông tin, làm thêm các xét nghiệm khác loại trừ (nếu cần), lấy bệnh phẩm tách

DNA để gửi tới labo trung tâm của Khoa Nhi - Đại học Kanazawa, Nhật Bản phân tích gen tìm đột biến.

+ Phân tích đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm thông thường, phả hệ và kết quả phân tích gen ở những bệnh nhân giảm BCHTT di truyền.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

- Cỡ mẫu cho mục tiêu 1: Tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính: Kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện, chọn tất cả các bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn xác định giảm BCHTT đều được đưa vào nghiên cứu.

- Cỡ mẫu cho mục tiêu 2: Giảm BCHTT di truyền: Đây là bệnh hiếm với tỷ lệ 1/200.000 trẻ sơ sinh sống nên dự kiến tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương sẽ phát hiện được từ 5 - 10 trẻ giảm BCHTT do di truyền.

2.3. Các chỉ số và biến số nghiên cứu

Một số các tiêu chuẩn đánh giá của các chỉ số và biến số nghiên cứu

- Giảm bạch cầu hạt trung tính theo thời gian:

+ Giảm BCHTT cấp tính: thời gian giảm BCHTT kéo dài dưới 3 tháng sau các bệnh nhiễm trùng, do thuốc, do hoá chất...

+ Giảm BCHTT mạn tính: thời gian giảm BCHTT kéo dài trên 3 tháng bao gồm giảm BCHTT bẩm sinh, giảm BCHTT chu kỳ, giảm BCHTT tự miễn (tiền phát và thứ phát), giảm BCHTT mạn tính tự phát.

- Giảm bạch cầu hạt trung tính theo nguyên nhân

+ Giảm BCHTT di truyền (tiền phát): do nguyên nhân đột biến gen

+ Giảm BCHTT mắc phải (thứ phát): là tình trạng giảm BCHTT sau các bệnh khác và được chia làm 2 nhóm:

* Giảm BCHTT do giảm sinh: các nguyên nhân tác động vào tủy xương gây giảm BCHTT: nhiễm trùng (virus, vi khuẩn), bệnh máu

(bạch cầu cấp, suy tuỷ, rối loạn sinh tuỷ), hoá liệu pháp điều trị ung thư.

* Giảm BCHTT do tăng phá huỷ: Kháng thể kháng BCHTT (do kháng thể kháng màng tế bào: giảm BCHTT tự miễn, do kháng thể kháng nhân tế bào: lupus ban đỏ hệ thống) và thuốc gây phát huỷ bạch cầu hạt trung tính: thuốc chống co giật (Carbamazepine, Valproate), thuốc kháng sinh (Sulfonamide, penicillins....)

- Chẩn đoán các bệnh dựa vào chẩn đoán của các bác sĩ của khoa phòng và dựa trên các triệu chứng lâm sàng cũng như xét nghiệm của bệnh nhân.

2.4. Phương pháp và kỹ thuật thu thập số liệu

2.4.1. Cách tiến hành nghiên cứu và thu thập số liệu

+ Xây dựng sơ đồ chẩn đoán, theo dõi, quản lý bệnh nhân phù hợp với cách bố trí các khoa phòng của hai bệnh viện.

+ Triển khai sơ đồ đến các khoa khám bệnh và các khoa điều trị của của hai bệnh viện

Thu thập số liệu giai đoạn 1:

- Tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng:

+ Hàng ngày, lấy danh sách bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt trung tính từ khoa Huyết học.

+ Từ danh sách này tìm đến các khoa, phòng mà bệnh nhân đang điều trị để thu thập các thông tin cần thiết vào bệnh án nghiên cứu.

- Tại Bệnh viện Nhi trung ương:

+ Lấy danh sách bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt trung tính từ thống kê của phòng Công nghệ thông tin. Phòng Công nghệ thông tin đã cài đặt phần mềm sàng lọc bệnh nhân theo yêu cầu nghiên cứu

+ Từ danh sách bệnh nhân đã lọc, dựa vào mã bệnh án, đăng nhập trên máy tính vào các khoa phòng có bệnh nhân trên để thu thập các số liệu cần thiết cho nghiên cứu.

Thu thập số liệu giai đoạn 2: Cách lựa chọn các bệnh nhân giảm BCHTT để lấy máu xét nghiệm phát hiện đột biến gen:

- Các bệnh nhân sau khi xuất viện có giảm BCHTT được hẹn khám và theo dõi ngoại trú tại khoa Miễn dịch dị ứng (Bệnh viện Nhi Trung Ương) và khoa Thận - Máu - Nội tiết (Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng) làm xét nghiệm máu 2 tuần/lần cho đến khi đến khi BCHTT trở về bình thường.

- Những bệnh nhân nghi ngờ giảm BCHTT di truyền được lấy máu xét nghiệm phát hiện đột biến gen.

2.5. Quản lý, xử lý và phân tích số liệu

- Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để xử lý các kết quả thống kê.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu tuân thủ theo những nội dung đã được thông qua Hội đồng xét duyệt đề cương của Trường Đại học Y Dược Hải Phòng và được sự đồng ý của Bệnh viện Nhi Trung Ương và Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng.

- Những bệnh nhân lấy mẫu để phát hiện đột biến gen có sự đồng ý của bố mẹ trẻ. Thông tin về bệnh nhân được bảo mật và chỉ phục vụ cho nghiên cứu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 01/01/2017 đến 31/06/2018, nghiên cứu này đã thu thập được tổng số 1846 bệnh nhân giảm BCHTT với một số đặc điểm sau:

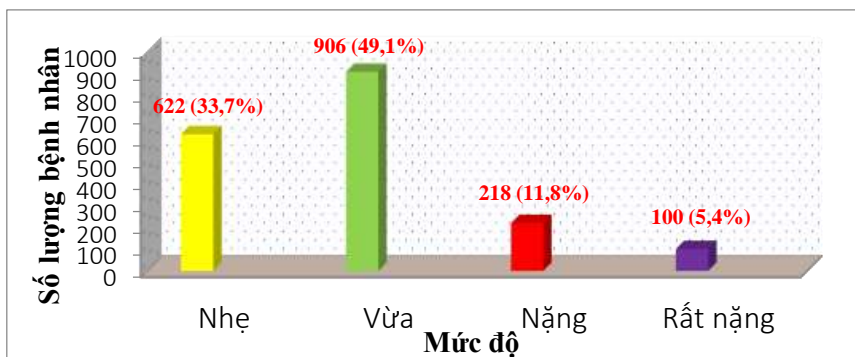
3.1. Tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính ở trẻ em

Tỷ lệ giảm BCHTT trong số các bệnh nhân nhập viện: Tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng là 0,9%, tại Bệnh viện Nhi Trung Ương là 4,15%. Tỷ lệ giảm BCHTT trong nhóm nghiên cứu là 2,25%.

Tuổi: Số bệnh nhân trên 1 tuổi (61,8%) nhiều hơn số bệnh nhân dưới 1 tuổi (38,2%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Giới: Số bệnh nhân nam ($n = 1117$; 60,5%) nhiều hơn nữ ($n = 729$; 39,5%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1 ($p < 0,05$)

Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng nhẹ:



Hình 3.1: Phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính theo mức độ nặng

Nhận xét: Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, giảm BCHTT mức độ vừa có số bệnh nhân nhiều nhất ($n = 906$; 49,1%), thấp nhất là nhóm giảm BCHTT mức độ rất nặng ($n = 100$; 5,4%).

Phân loại giảm BCHTT theo thời gian: Số bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính cấp tính chiếm tỷ lệ chủ yếu 92,7% nhiều hơn so với giảm bạch cầu hạt trung tính mạn tính (7,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Phân loại giảm BCHTT theo nguyên nhân: Theo nguyên nhân, giảm BCHTT mắc phải có số lượng bệnh nhân nhiều nhất ($n = 1706$)

chiếm tỷ lệ 92,4%. Giảm BCHTT bẩm sinh có 5 bệnh nhân. Có 135 bệnh nhân (7,3%) giảm BCHTT không rõ nguyên nhân.

Bảng 3.7: Một số nguyên nhân gây giảm bạch cầu trung tính mắc phải

Giảm BCHTT mắc phải	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhiễm trùng	1460	85,6
Bệnh máu	151	8,9
Tự miễn	6	0,4
Hoá chất	59	3,5
Do thuốc	10	0,6
Khác	20	1,2
Tổng	1706	100

* **Nhận xét:** Trong nhóm các bệnh gây giảm BCHTT mắc phải, giảm BCHTT sau các bệnh nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất tới 85,6% (n = 1460), thấp nhất là nhóm bệnh tự miễn chiếm tỷ lệ 0,4% (n = 6).

Vi khuẩn phân lập được ở trẻ giảm bạch cầu hạt trung tính: Trong các vi khuẩn đã phân lập được, vi khuẩn Gram dương chiếm tỷ lệ 22,2% (n = 14), vi khuẩn Gram âm chiếm tỷ lệ 60,3% (n = 38). Ngoài ra, còn gặp 11 vi khuẩn không điển hình chiếm tỷ lệ 17,5%.

Virus phân lập được ở các trẻ giảm bạch cầu hạt trung tính: Một số virus hay gặp ở những bệnh nhân giảm BCHTT bao gồm: cúm (n = 85; 30%), sốt xuất huyết (n = 31; 11%), CMV (n = 31; 11%). Ngoài ra, còn gặp một số virus khác nữa như: EBV, thủy đậu, herpes, viêm gan, HIV, sởi..

3.2. Đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm thông thường và kết quả phân tích gen của 5 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3.24: Tiền sử mắc các bệnh nhiễm trùng

Ca bệnh	BN số 1	BN số 2	BN số 3	BN số 4	BN số 5
Tuổi mắc đợt nhiễm trùng lần đầu tiên	8 tháng	2 tháng	24 ngày	1 ngày	7 tháng
Cơ quan bị nhiễm trùng đầu tiên	Viêm phổi	Viêm loét phần mềm sau tai	Viêm rốn	Viêm tấy cùng cụt	Viêm tai xương chũm
Thời gian nhiễm trùng đợt đầu tiên	2 tuần	2 tuần	3 tuần	4 tuần	2 tuần
Dấu hiệu cảnh báo bệnh nhân có tình trạng suy giảm miễn dịch	Có	Có	Có	Có	Có

* **Nhận xét:** Tất cả các bệnh nhân giảm BCHTT trung tính do đột biến gen đều có biểu hiện nhiễm trùng sớm, thời gian điều trị kéo dài từ 2 - 4 tuần. Các bệnh nhân này đều có một trong các dấu hiệu cảnh báo của bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Bảng 3.25: Cơ quan bị nhiễm trùng từ lúc sơ sinh đến khi phát hiện bệnh

Ca bệnh	BN số 1	BN số 2	BN số 3	BN số 4	BN số 5
Rốn			x		
Phổi	x		x	x	x
Tai	x	x	x	x	x
Da, mô mềm	x	x	x	x	x
Miệng	x		x	x	
Não				x	

* **Nhận xét:** Các bệnh nhân thường có biểu hiện nhiễm trùng ở cơ quan hô hấp (viêm phổi, viêm tai), da và mô mềm (viêm da, áp xe da), có thể viêm lợi, viêm não..

Bảng 3.27: Triệu chứng lâm sàng của các đợt vào viện

Ca bệnh	Đợt I	Đợt II	Đợt III	Đợt IV	Đợt V	Đợt VI	Đợt VII
BN số 1	Sốt, ho	Sốt	Sốt				
BN số 2	Sốt	Sốt	Sốt	Sốt	Sốt	Sốt	Sốt
BN số 3	Sốt, ho	Ho	Sốt	Sốt	Đau bụng		
BN số 4	Sốt, nổi mụn da	Sốt, nổi mụn da	Sốt	Sốt, sung hạch cổ	Sốt		
BN số 5	Loét da đầu	Sốt, sung má T	Sốt	Sốt			

* **Nhận xét:** Các bệnh nhân vào viện nhưng chủ yếu là do sốt. Ngoài ra, có thể kèm theo ho, loét da vùng đầu, mụn trên da.

3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.29: Số lượng bạch cầu theo tuổi trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 1

Tuổi (tháng)	Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
10	20,1	0,6	12,4	6,6
17	10,2	0,58	4,8	5,08
18	9,2	0,01	5,9	2,67
23	13,2	3,43	6,6	3,17
41 ^a	6,48	1,6	2,6	1,9
41 ^b	7,09	0,21	2,26	3,55
42	7,98	0,95	3,19	3,43
43	7,7	0,6	4,46	2,77
45	6,79	0,33	3,87	2,77
48 ^a	9,54	1,33	7,5	0,57
48 ^b	8,8	5,34	3,69	0,9
49	9,34	0,09	7,65	1,12
57	6,64	0,03	2,98	3,09
58	5,18	0,28	3,26	1,21
70	6,76	0,02	2,88	2,94

Bảng 3.30: Số lượng bạch cầu theo tuổi trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 2

Tuổi (tháng)	Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)	
Sơ sinh	12,73	0,26	11,58	0,89	
2 tháng	14,32	1,72	10,31	2,29	
3 tháng	10,49	0,32	8,6	1,57	
7 tháng	Lần 1	8,74	0,087	6,99	1,66
	Lần 2	4,05	0,02	2,77	1,26
	Lần 3	7,0	0,62	3,55	2,83
	Lần 4	10,36	0,72	6,33	3,31
	Lần 5	12,41	1,18	6,97	4,26
	Lần 6*	12,5	3	5,95	3,55
	Lần 7	11,8	3,4	5,24	3,16
	Lần 8	15,4	5,4	7,55	2,45

Bảng 3.31: Số lượng bạch cầu trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 3

Ngày	Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
09/06/2016	13,05	0,7	8,7	3,6
13/06/2016	11,3	1,6	7,3	2,4
16/06/2016	10,33	0,04	7,55	1,82
28/10/2016	5,0	1,5	2,1	1,4
05/12/2016	14,6	0,15	4,18	9,5
30/12/2016	12,9	0,04	8,69	3,52
03/01/2017	13,7	3,2	6,71	2,19
18/01/2017	19,2	3,2	11,71	3,65
22/01/2017	8,6	0,8	4,82	1,89

Bảng 3.32: Số lượng bạch cầu hạt trung tính trước khi phát hiện bệnh ở bệnh nhân số 5

	Tổng số bạch cầu (G/l)	Bạch cầu hạt trung tính (G/l)	Bạch cầu lympho (G/l)	Bạch cầu mono (G/l)
15/08/2016	2,39	0,002	1,04	1,33
17/08/2016	5,3	0,5	2,23	1,06
20/08/2016	3,2	0,4	1,88	0,42
25/08/2016	2,13	0,34	0,53	0,34
29/08/2016	1,8	0,38	0,29	0,52

* **Nhận xét:** Các bệnh nhân giảm BCHTT di truyền do đột biến gen đều có BCHTT giảm ở mức độ nặng và rất nặng. Các dòng bạch cầu khác đều bình thường.

Bảng 3.43: Kết quả phân tích gen

STT	Bệnh nhân	Tuổi	Giới	Gen	Exon	Loại đột biến	Hậu quả
1	Số 1	120	Nam	<i>ELANE</i>	Exon 3 (R81P)	- Đồng hợp tử - G > C	Arginine > Proline
2	Số 2	26	Nam	<i>ELANE</i>	Exon 3 (301)	- Dị hợp tử - G > A	Valine > Methionine
3	Số 3	26	Nam	<i>ELANE</i>	Exon 4 (401)	- Dị hợp tử - A > C	Glutamine > Proline
4	Số 4	19	Nữ	<i>ELANE</i>	Exon 3 (308)	- Dị hợp tử - G > T	Arginine > Leucine
5	Số 5	108	Nam	<i>HAXI</i>	Exon 3	Dịch khung (c.423_424insG, p.Gly143fs)	Thay đổi mã di truyền

* **Nhận xét:** Trong 5 bệnh nhân phát hiện đột biến gen có 4 bệnh nhân nam và 1 bệnh nữ. Trong đó, có 4 bệnh nhân đột biến điểm (thay thế 1 acid amin này bằng 1 acid amin khác) trên các exon khác nhau của gen *ELANE* (3 đột biến trên exon 3, 1 đột biến trên exon 4). Ở bệnh nhân số 5, kết quả phân tích gen *HAXI* phát hiện đột biến dịch khung (c.423_424insG, p.Gly143fs). Đột biến này làm thay đổi toàn bộ mã di truyền, gây nên hậu quả rất nặng nề. Đây cũng là đột biến mới lần đầu tiên được công bố trên thế giới.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi Trung Ương

Về tỷ lệ bệnh nhân giảm BCHTT trong các bệnh lý Nhi khoa: Năm 2017, tại Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng, giảm bạch cầu hạt trung tính có 416 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 0,9% tổng số bệnh nhân vào điều trị (Bảng 3.1). Tỷ lệ này tại Bệnh viện Nhi Trung Ương cao hơn so với Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng. Trong 6 tháng đầu năm 2018, Bệnh viện Nhi Trung Ương có 1430 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 4,15%. Tỷ lệ bệnh nhân giảm BCHTT khi vào viện tính chung cho cả hai bệnh viện là 2,25%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Karavanaki và cộng sự cho thấy số bệnh nhân giảm BCHTT chiếm 2,0% trong số các trẻ nhập viện điều trị.

Về tuổi: Trong tổng số 1846 bệnh nhân giảm BCHTT nhập viện điều trị có 1141 bệnh nhân (chiếm tỷ lệ 61,8%) trên 1 tuổi. Số bệnh nhân dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ 38,2% (n = 705). Sự khác biệt giữa hai nhóm tuổi có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế

giới. Tác giả Angelio và cộng sự nghiên cứu 104 trường hợp giảm BCHP thì có 52% trẻ trên 1 tuổi.

Về giới: Trong các đối tượng nghiên cứu, số bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ 39,5% (n = 729), số bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 60,5% (n = 1117). Tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước. Tuy nhiên, kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của Andersen và cộng sự với tỷ lệ nam/nữ 0,7 hay Anirban nam/nữ là 3/1.

Về phân loại giảm BCHP theo mức độ nặng nhẹ: Trong nhóm đối tượng nghiên cứu, giảm BCHP mức độ vừa có số bệnh nhân nhiều nhất (n = 906; 49,1%). Thấp nhất là nhóm giảm BCHP mức độ rất nặng với 100 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 5,4%. Các nhóm khác chiếm tỷ lệ lần lượt là 33,7% (n = 622; mức độ nhẹ), 11,8% (n = 218; mức độ nặng). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của tác giả Ngô Ngọc Đức. Đồng thời, kết quả của chúng tôi cũng tương tự như kết quả một số tác giả ngoài nước khác.

Về phân loại giảm BCHP theo thời gian: Các bệnh nhân chủ yếu là giảm BCHP cấp tính chiếm tỷ lệ 92,7% (n = 1712). Giảm BCHP mạn tính chỉ có 134 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 7,3%. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Andersen và cộng sự.

Về phân loại giảm BCHP theo nguyên nhân: Theo cách phân loại này, giảm BCHP mắc phải có số lượng bệnh nhân nhiều nhất (n = 1706) chiếm tỷ lệ 92,4%. Giảm BCHP bẩm sinh có 5 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 0,3%. Có 135 bệnh nhân (7,3%) giảm BCHP chưa rõ nguyên nhân bẩm sinh hay mắc phải. Kết quả này được lý giải là do: có rất nhiều nguyên nhân dẫn đến giảm BCHP mắc phải như sau nhiễm trùng, do dùng thuốc, do dùng hoá chất... Trong khi đó, giảm BCHP bẩm sinh chỉ gặp ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch kết hợp

hay giảm BCHTT do đột biến gen. Đây là những bệnh hiếm gặp ở trẻ em. Hơn nữa, tại Việt Nam, việc phân tích gen để tìm ra đột biến còn gặp không ít khó khăn. Vì vậy, có một tỷ lệ nhất định các trẻ bị giảm BCHTT do đột biến gen bị bỏ sót hoặc chẩn đoán nhầm là do các bệnh lý nhiễm trùng.

Kết quả của Bảng 3.7 đã chỉ ra tỷ lệ của một số nguyên nhân gây giảm bạch cầu hạt trung tính mắc phải. Trong đó, nhiễm trùng chiếm tỷ lệ cao nhất 85,6% (n = 1460), sau đó đến nhóm bệnh máu, hoá chất, do thuốc, tự miễn.... Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả của nhiều tác giả trên thế giới khác. Ở các bệnh nhân này, chúng tôi cũng đã phân lập được một số loại vi khuẩn gây bệnh chia làm 3 nhóm: Vi khuẩn Gram dương (n = 14; 22,2%), vi khuẩn Gram âm (n = 38; 60,3%) và vi khuẩn không điển hình (n = 11; 17,5%). Kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước cũng thấy rằng: trong các bệnh nhân nhiễm trùng có giảm BCHTT gặp nhiều nguyên nhân do vi khuẩn Gram âm hơn vi khuẩn Gram dương. Ngoài việc phân lập được các loại vi khuẩn, nghiên cứu của chúng tôi còn chỉ ra một số virus hay gặp ở các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính. Một số virus hay gặp ở những bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính bao gồm: cúm (n = 85; 30%), sốt xuất huyết (n = 31; 11%), CMV (n = 31; 11%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trước đó về các loại virus gây giảm bạch cầu hạt trung tính.

4.2. Về đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm thông thường và đột biến gen của các trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Về tiền sử mắc các bệnh nhiễm trùng: Từ kết quả của Bảng 3.24 cho thấy, cả 5 bệnh nhân giảm BCHTT đều mắc nhiễm trùng từ khá sớm, bệnh nhân sớm nhất là 1 ngày sau sinh với chẩn đoán viêm tấy lan

toả vùng cùn̄ng cụt (bệnh nhân số 4). Bệnh nhân số 3 bị viêm rốn lúc 24 ngày. Bệnh nhân số 2 xuất hiện viêm loét phần mềm sau tai lúc 2 tháng. Đợt nhiễm trùng đầu tiên xuất hiện muộn nhất là hai bệnh nhân số 1 và số 5 lúc 7 - 8 tháng với biểu hiện đường ở hô hấp: viêm phổi, viêm tai xương chũm. Một điểm chung của cả 5 bệnh nhân này là thời gian điều trị thường kéo dài > 2 tuần, có khi tới 4 tuần và đều có một trong các dấu hiệu cảnh báo của bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Tình trạng nhiễm trùng sớm và kéo dài ở những bệnh nhân của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới khác về giảm bạch cầu hạt trung tính. Ở những bệnh nhân giảm BCHTT di truyền hay bị mắc nhiễm trùng ở các cơ quan như: rốn, phổi, tai, da và mô mềm, miệng, não (Bảng 3.25). Các bệnh nhân mắc bệnh nhiễm trùng trung bình từ 3 - 4 đợt/năm. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Tahmineh Salehi và cộng sự là số đợt trung bình vào viện 3,1 lần/năm.

Về các xét nghiệm thông thường

Bạch cầu hạt trung tính: Trước khi đến với chúng tôi, bệnh nhân số 4 đã đi khám bệnh vì nhiều lần nhiễm trùng nhưng không có thông tin về tình trạng giảm BCHTT nên không có dữ liệu của bệnh nhân này. Trước khi phát hiện bệnh, trẻ đã nhiều lần có giảm BCHTT nhưng vẫn bị bỏ qua. Điều này có thể là do ở nước ta các bệnh nhiễm trùng chiếm tỷ lệ phổ biến nên bệnh nhân bị chẩn đoán nhầm và bỏ sót chẩn đoán. Ở cả 4 bệnh nhân còn lại đều có điểm đặc trưng nhất là tình trạng giảm nặng BCHTT kéo dài trên 3 tháng. Kết quả này tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác.

Các dòng tế bào bạch cầu khác: Từ kết quả này cho thấy, các dòng tế bào bạch cầu khác thay đổi tùy theo lứa tuổi của bệnh nhân nhưng vẫn phần lớn vẫn ở trong giới hạn bình thường.

Về kết quả phân tích gen: Trong số 5 bệnh nhân giảm BCHPTT phát hiện đột biến gen của chúng tôi có 4 bệnh nhân đột biến gen *ELANE* (bệnh nhân số 1 đến số 4) và 1 bệnh nhân đột biến gen *HAX1* (bệnh nhân số 5). Hơn nữa, cả 4 bệnh nhân đột biến gen *ELANE* đều là dạng đột biến điểm kiểu thay thế một cặp nucleotid này bằng một cặp nucleotid khác (Bảng 3.43). Như vậy, số bệnh nhân đột biến gen *ELANE* chiếm tỷ lệ chủ yếu. Các nghiên cứu trước đó đã chỉ ra rằng gen *ELANE* đột biến gây giảm BCHPTT di truyền chiếm tỷ lệ 50 - 60%. Một số đột biến gen khác gây giảm BCHPTT di truyền với tỷ lệ thấp hơn như *HAX1*, *G6PC3*, *WAS*...

Sự khác nhau về gen đột biến, vị trí, kiểu đột biến dẫn đến biểu hiện lâm sàng có sự khác nhau. Điều này thể hiện rõ về cơ quan bị nhiễm trùng, tần suất nhiễm trùng cũng như tiên lượng bệnh nhân. Ở các bệnh nhân từ số 1 đến số 4, tuy cùng đột biến gen *ELANE* nhưng vị trí đột biến khác nhau nên biểu hiện nhiễm trùng ở các cơ quan khác nhau như: hô hấp, viêm lợi, nấm bàn chân...

Đối với bệnh nhân số 5: Ở bệnh nhân này, chậm phát triển tinh thần, vận động là triệu chứng quan trọng giúp chúng tôi quyết định phân tích gen *HAX1* sau khi không tìm thấy đột biến trên gen *ELANE*. Một đột biến đồng hợp tử mới (đột biến điểm loại thêm một nucleotid dẫn đến dịch khung mã di truyền) đã được tìm thấy ở exon thứ 3 của gen *HAX1* (c.423_424insG, p.Gly143fs). Đây là một đột biến rất nặng vì gây biến đổi hoàn toàn cấu trúc của phân tử protein. Về cấu trúc, *HAX1* có hai dạng đồng phân: đồng phân liên quan đến bạch cầu hạt trung tính và đồng phân liên quan đến hệ thần kinh. Vì vậy, ở các bệnh nhân giảm nặng BCHPTT đột biến gen *HAX1* ngoài biểu hiện giảm BCHPTT còn có thể gặp các bất thường về thần kinh như: chậm phát triển tinh thần, vận động hay động kinh. Đột biến gen *HAX1* ở

exon 3 được tìm thấy trên bệnh nhân của chúng tôi ảnh hưởng tới cả hai đồng phân này nên trẻ vừa có giảm nặng BCHTT vừa có biểu hiện chậm phát triển tinh thần, vận động: hai tuổi chưa biết nói, chưa biết đi, bảy tuổi chỉ nói được câu ngắn và biết chỉ những vật mình thích. Đột biến này là một đột biến mới lần đầu tiên phát hiện ở Việt Nam cũng như lần đầu tiên được công bố trên thế giới.

KẾT LUẬN

1. Tỷ lệ và phân loại giảm bạch cầu hạt trung tính ở bệnh nhi ngoài giai đoạn sơ sinh được điều trị nội trú tại Bệnh viện trẻ em Hải Phòng và Bệnh viện Nhi trung ương

Qua nghiên cứu 1846 bệnh nhi đủ tiêu chuẩn giảm bạch cầu hạt trung tính tại 2 bệnh viện Nhi lớn cho thấy: Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt trung tính nói chung là 2,25%. Tuy nhiên, tỷ lệ này tại bệnh viện Nhi Trung Ương (4,15%) cao hơn Bệnh viện Trẻ em Hải Phòng (0,9%). Độ tuổi giảm BCHTT chủ yếu ở trẻ trên 1 tuổi (61,8%). Về giới thì trẻ nam nhiều hơn nữ với tỷ lệ nam/nữ là 1,5/1.

Phân loại theo mức độ giảm bạch cầu hạt trung tính trong nghiên cứu này cho thấy bệnh nhi giảm BCHTT chủ yếu ở mức độ vừa (49,1%) và nhẹ (33,7%); tỷ lệ mức độ nặng và rất nặng chiếm tương ứng 11,8% và 5,4%. Theo thời gian có 92,7% trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính cấp tính và nguyên nhân do mắc phải chiếm 92,4%, đặc biệt chủ yếu sau các bệnh lý nhiễm trùng (85,6%). Vi khuẩn Gram âm và virus cúm là tác nhân phân lập được nhiều nhất ở bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính.

Nghiên cứu đã phát hiện được 5 bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền do đột biến gen.

2. Đặc điểm lâm sàng, các xét nghiệm thông thường và đột biến gen của các trường hợp giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền

Đặc điểm lâm sàng nổi bật ở các bệnh nhi mắc giảm BCHTT di truyền do đột biến gen là xuất hiện tình trạng nhiễm trùng sớm từ giai đoạn sơ sinh, diễn biến thường nặng và tái diễn nhiều đợt. Các triệu chứng lâm sàng chủ yếu khi vào khi viện là sốt (100%). Cơ quan tổn thương hay gặp là viêm phổi, viêm tai, viêm loét miệng lợi, viêm da, áp xe da, mô mềm. 100% số trường hợp đều có dấu hiệu cảnh báo của bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

Các xét nghiệm thông thường: phân tích kết quả công thức máu của 5/5 ca bệnh giảm BCHTT di truyền đều thấy số lượng bạch cầu hạt trung tính giảm mạn tính với mức độ nặng ($\leq 0,5G/l$) thậm chí rất nặng ($\leq 0,2G/l$), trong khi đó số lượng các dòng bạch cầu khác ít thay đổi.

Kết quả phân tích gen của 5 bệnh nhi giảm nặng BCHTT cho thấy 4/5 bệnh nhân có đột biến điểm trên gen *ELANE*, chỉ có một bệnh nhân đột biến gen *HAXI* kiểu dịch khung. Đây cũng là đột biến mới, lần đầu tiên được công bố trên thế giới.

KIẾN NGHỊ

Các bệnh nhân có tiền sử nhiễm trùng sớm sau sinh, nhiễm trùng tái diễn, mức độ nhiễm trùng nặng kèm theo giảm nặng số lượng bạch cầu hạt trung tính dai dẳng cần được chuyển đến khám chuyên khoa huyết học, miễn dịch. Từ đó, các bệnh nhân này được làm các xét nghiệm sàng lọc cần thiết giúp chẩn đoán sớm và kịp thời bệnh lý giảm bạch cầu hạt trung tính di truyền.