

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP GIẢM NẶNG BẠCH CẦU HẠT TRUNG TÍNH DO ĐỘT BIẾN MỚI Ở GEN HAX1

Trần Thị Thắm¹, Vũ Văn Quang¹, Taizo Wada², Akihiro Yachie²,
Lê Thị Minh Hương³, Nguyễn Ngọc Sáng¹

TÓM TẮT NGHIÊN CỨU

Đặt vấn đề: Giảm nặng bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh là một bệnh hiếm liên quan đến đột biến gen. Một số gen đột biến gây giảm nặng bạch cầu hạt trung tính như gen ELANE, HAX1, WAS.....Đột biến trên gen HAX1 là đột biến gen lặn trên nhiễm sắc thể thường gây nên giảm nặng bạch cầu hạt trung tính. Bệnh nhân mang gen đột biến thường bị nhiễm trùng nặng, tái diễn và có nguy cơ tiến triển thành bạch cầu cấp.

Mục tiêu: Mô tả một trường hợp giảm nặng bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen mới ở gen HAX1.

Đối tượng và phương pháp: Mô tả ca bệnh: Một trẻ nam 7 tuổi chậm phát triển tinh thần vận động vào viện vì nhiễm trùng nặng kèm theo giảm bạch cầu hạt trung tính.

Kết quả: Phát hiện đột biến dịch khung, đồng hợp tử trên gen HAX1 (c.423_424insG, p.Gly143fs) gây giảm bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh. Đây là đột biến mới, chưa từng xuất hiện trong y văn.

Kết luận: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cung cấp thêm bằng chứng về vai trò của gen HAX1 trong giảm nặng bạch cầu hạt trung tính.

Từ khóa: Giảm nặng bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh, HAX1.

Abstract

SEVERE CONGENITAL NEUTROPENIA CAUSED BY A NOVEL HAX1 MUTATION: A CASE REPORT

Background: Severe congenital neutropenia (SCN) is a rare disease that involves a heterogeneous group of hereditary diseases. There are some gene mutations causing SCN such as:

¹ Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

² Đại học Kanazawa - Nhật Bản

³ Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thắm. Email: tttham@hpmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 01/11/2018; Ngày phản biện khoa học: 07/11/2018; Ngày duyệt bài: 22/11/2018

ELANE, HAX1, WAS, G6PC3....Mutations in HAX1 gene can cause an autosomal recessive form of SCN. Patients often suffer from severe and recurrent infections, pre-leukemia predisposition.

Objectives: Describe a SCN case caused by HAX1 mutation.

Materials and methods: A case report: A 7 - year - old boy with mental retardation was admitted due to life-threatening infections, and severe neutropenia.

Results: In direct DNA sequencing analysis, we found a novel homozygous frameshift mutation (c.423_424insG, p.Gly143fs) in the HAX1 gene confirmed the diagnosis of SCN. This is a novel mutation that has never reported in any article.

Conclusion: Our results indicate further evidence for the role of HAX1 in SCN

Keywords: Severe congenital neutropenia, HAX1.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giảm nặng bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh (BCHTT) là một bệnh không đồng nhất các rối loạn di truyền hiếm gặp. Đây là một bệnh đặc trưng bởi số lượng BCHTT giảm nặng từ lứa tuổi sơ sinh. Bởi vậy, trẻ thường mắc các nhiễm trùng nặng đe dọa đến tính mạng và có nguy cơ tiến triển thành bạch cầu cấp [1], [2], [3]. Giảm nặng bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh liên quan đến các đột biến gen trội hoặc đột biến gen lặn trên nhiễm sắc thể thường và có cả những đột biến liên kết giới tính X. Những nghiên cứu ở trên thế giới và Việt Nam đã phát hiện ở một số gen đột biến gây giảm nặng bạch cầu hạt trung tính như ELANE, HAX1... [2], [4], [5]. Trong đó, gen HAX1 tồn tại bên trong màng ty lạp thể, giúp đảm bảo tính toàn vẹn của các thành phần bên trong màng ty lạp thể từ đó bảo vệ các tế bào tuỷ xương trước quá trình chết theo chu trình [7]. Đột biến gen HAX1 có thể giảm nặng bạch cầu hạt trung tính. Biểu hiện lâm sàng của bệnh chủ yếu là những đợt nhiễm trùng tái diễn do đó rất dễ bị nhầm với các bệnh nhiễm trùng khác nhau - bệnh rất phổ biến tại Việt Nam dẫn đến việc chẩn đoán nhầm hoặc chẩn đoán muộn. Xuất phát từ

thực tế đó chúng tôi nghiên cứu đề tài này nhằm mục tiêu: **“Mô tả một trường hợp giảm nặng bạch cầu hạt trung tính do đột biến gen HAX1”**. Hy vọng với kết quả thu được sẽ góp phần vào việc chẩn đoán và điều trị những bệnh nhân trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Trẻ nam 7 tuổi, có giảm nặng bạch cầu hạt trung tính mạn tính (BCHTT < 0,5G/l và kéo dài trên 3 tháng) kèm theo thường xuyên bị nhiễm trùng nặng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả ca bệnh
- Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2016

3. Kết quả

Trẻ nam 7 tuổi vào điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương vì sốt cao liên tục bốn ngày kèm theo có viêm loét vùng da đầu. Khám thấy: trẻ tỉnh, sốt 40°C, chậm phát triển tinh thần vận động (chỉ biết nói từng từ, chưa nói được thành câu, biết đi lúc hai tuổi nhưng hiện tại chưa biết chạy), viêm mủ vùng da đầu kèm theo lột da đầu, sưng mắt và ăn kém (Hình 1 A.B)

- Các kết quả xét nghiệm:
 - + CTM: BC: 2,39 G/l; BCĐNTT: 0,25 G/l; Lympho: 1,05 G/l. Các lần xét nghiệm khác BCHTT đều giảm nặng (Hình 2)
 - + CPR: 272 mg/dl
 - + Chụp Xquang và CT scanner sọ não: không có tổn thương trong nhu mô não cũng như xương sọ (Hình 1 C, D)
 - + Cấy mũ mọc vi khuẩn *Enterococcus faecalis* và *Escherichia coli*
 - + Cấy máu: Không mọc vi khuẩn.
 - + Xét nghiệm dịch não tủy: Bình thường

+ HIV, HBsAg, anti HCV, EBV, CMV: âm tính.

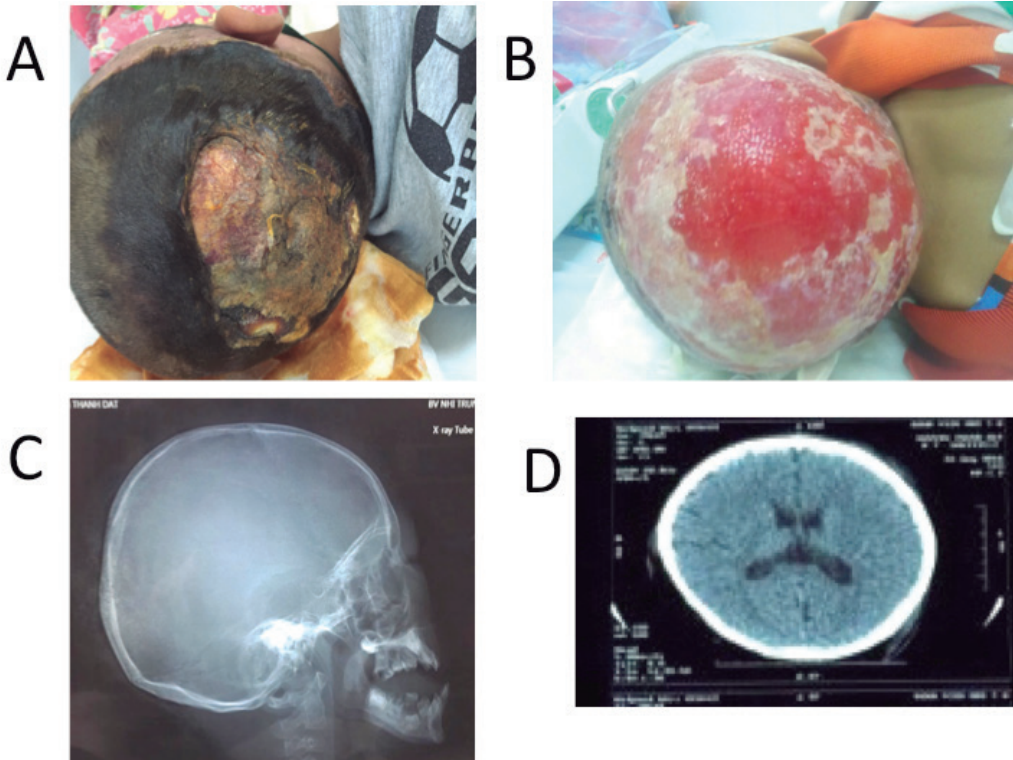
+ Tủy đồ: số lượng tế bào tủy bình thường, giảm tế bào dòng bạch cầu hạt (các tế bào ngưng trưởng thành ở giai đoạn từ tiền tủy bào thành tủy bào) và không có tế bào ác tính.

+ IgM, IgA, IgG, CD4+, CD8+ trong giới hạn bình thường.

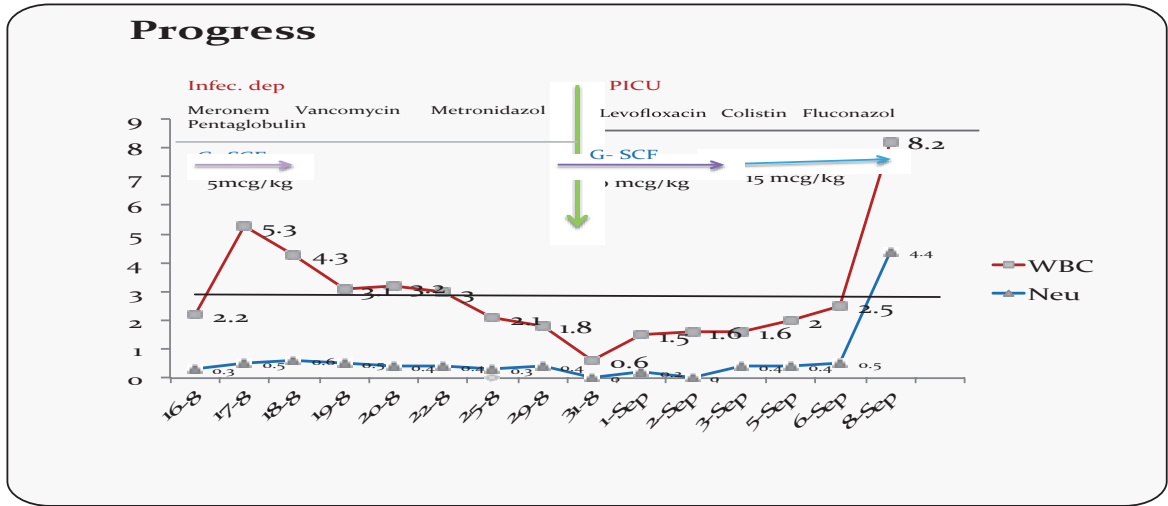
Bệnh nhân được điều trị theo kháng sinh đồ bằng kết hợp 3 kháng sinh: vancomycin, meronem và metronidazole, chăm sóc vệ sinh vùng da đầu và dùng G- CSF để kích bạch cầu (Hình 2). Sau 46 ngày điều trị tình trạng bệnh nhân ổn định được xuất viện.

Hình 1. Tổn thương vùng đầu

- A. Viêm mũ vùng da đầu; B. Lộ da vùng đầu;
C: Chụp Xquang sọ não; D: Chụp CT scanner sọ não



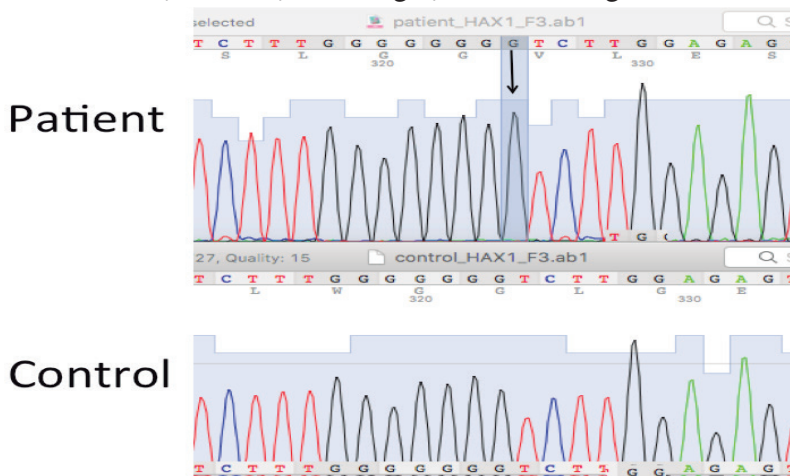
Hình 2. Quá trình điều trị của bệnh nhân



Tiền sử bản thân: Trẻ là con thứ 3, đẻ thường, cân nặng: 3300 gram, quá trình mang thai mẹ khoẻ mạnh. Trẻ có hai chị gái khoẻ mạnh, một em gái đã chết lúc 6 tháng tuổi vì viêm màng não mủ và một em trai chết lúc 5 tháng vì viêm phổi nặng. Từ lúc 7 tháng tuổi, bệnh nhân mắc nhiều đợt nhiễm trùng nặng như áp-xe da và mô mềm, viêm tai giữa và các nhiễm khuẩn ở phổi. Từ tiền sử bản thân, tiền sử gia đình và khám lâm sàng, chúng tôi nghi ngờ trẻ bị giảm nặng

bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh do đột biến gen ELANE hoặc HAX1. Tuy nhiên, khi phân tích gen ELANE lại không phát hiện thấy đột biến. Hơn nữa, trẻ lại có biểu hiện chậm phát triển tinh thần vận động nên chúng tôi tiếp tục tiến hành phân tích gen HAX1. Tại exon 3 của gen HAX1 chúng tôi phát hiện ra một đột biến đồng hợp tử, kiểu đột biến dịch khung (c.423_424insG, p.Gly143fs) (Hình 3). Đây là một đột biến mới chưa từng được công bố trên thế giới và Việt Nam.

Hình 3. Đột biến dịch khung tại exon 3 của gen HAX1



IV. BÀN LUẬN

Giảm nặng BCHTT bẩm sinh là một hội chứng suy giảm miễn dịch hiếm gặp có liên quan đến nhiều gen như: ELANE, HAX1, WAS, GFI1, G6PC3...[6], [8], [9]. Có hai phân nhóm chính của giảm nặng bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh bao gồm: các đột biến gen trội nằm trên nhiễm sắc thể thường như đột biến gen ELANE (chiếm khoảng 40% - 60% các trường hợp) và đột biến gen lặn trên nhiễm sắc thể thường như đột biến gen HAX1 (chiếm khoảng 30% các trường hợp). Tuy nhiên, cả hai dạng đột biến này đều có sự giống nhau về biểu hiện lâm sàng cũng như về kiểu hình. Giảm nặng BCHTT được chẩn đoán khi số lượng tuyệt đối của BCHTT ở máu ngoại vi giảm < 0,5 G/l và kéo dài trên 3 tháng (giảm BCHTT mạn tính). Những bệnh nhân giảm BCHTT bẩm sinh thường bị nhiễm trùng nặng có thể đe dọa đến tính mạng cũng như nhiễm trùng tái diễn ở đường hô hấp, trên da và loét miệng.

Trường hợp bệnh mà chúng tôi báo cáo là một ví dụ điển hình của giảm BCHTT bẩm sinh với biểu hiện giảm nặng BCHTT mạn tính và nhiễm trùng tái diễn. Tuy nhiên, trẻ chỉ được chẩn đoán khi đã 7 tuổi. Điều này có thể lý giải là do đây là một bệnh hiếm và các bệnh nhiễm trùng rất phổ biến ở trẻ em Việt Nam [3], [11]. Trong trường hợp này, cùng với việc phân tích kỹ các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm tuỷ xương, chúng tôi đồng thời cũng loại trừ giảm bạch cầu hạt trung tính do tự miễn. Khác với giảm nặng BCHTT bẩm sinh, giảm BCHTT tự miễn thường có các đợt nhiễm trùng tái diễn nhưng nhẹ hơn. Bệnh nhân của chúng tôi có những đợt nhiễm trùng nặng đe dọa tới tính mạng, giảm BCHTT mạn tính, giảm dòng tế bào hạt trong xét nghiệm tuỷ xương. Do đó, chúng tôi nghĩ tới đây là một trường hợp giảm nặng

bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh. Sau khi trẻ được điều trị bằng G-CSF với liều từ 5 - 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/24\text{h}$), số lượng BCHTT của bệnh nhân đã tăng lên. (Hình 2). Để khẳng định chẩn đoán, chúng tôi đã phân tích gen ELANE trước bởi lẽ đột biến gen ELANE chiếm tới 40% - 60% trường hợp gây giảm BCHTT. Tuy nhiên, kết quả phân tích gen ELANE đã không tìm thấy đột biến. Bởi vì bệnh nhân có biểu hiện chậm phát triển tinh thần vận động nên gen HAX1 được lựa chọn cho phân tích tiếp theo. Kết quả phân tích gen HAX1 cho thấy: tại exon số 3, chúng tôi phát hiện ra một đột biến gen mới (kiểu đột biến dịch khung: c.423_424insG, p.Gly143fs). Theo sự hiểu biết của chúng tôi và những tài liệu mà chúng tôi hiện có, đây là trường hợp đột biến gen HAX1 đầu tiên được báo cáo ở Việt Nam.

Gen HAX1 là gen có vai trò quan trọng trong quá trình sản xuất protein HS - 1 - một protein có liên quan với protein X1 (HAX -1). HAX-1 protein được tìm thấy chủ yếu trong ty thể - trung tâm của quá trình sản sinh năng lượng trong các tế bào [12]. Protein này giúp điều hoà quá trình chết theo chu trình của các tế bào bạch cầu hạt trung tính. Khi gen HAX1 đột biến sẽ tạo ra các protein HAX1 không có chức năng vì vậy các tế bào BCHTT sẽ chết sớm hơn dẫn đến giảm số lượng BCHTT trong máu ngoại vi. Số lượng BCHTT giảm nặng làm bệnh nhân thường xuyên bị nhiều đợt nhiễm trùng nặng, tái diễn ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất cũng như chất lượng cuộc sống [12], [13]. Bệnh nhân của chúng tôi có rất nhiều ổ áp-xe trên da đầu làm do da đầu luôn luôn bị sưng nề đỏ (Hình 1). Đây là một tình trạng hiếm gặp ở những bệnh nhân giảm nặng bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh gây nên bởi những nhiễm trùng nặng có liên quan đến sự thiếu hụt protein HAX1 [1].Tuy nhiên, sẽ cần nhiều hơn nữa những

ngiên cứu trong tương lai để đánh giá thêm chức năng của protein HAX1 ở mức độ phân tử [1]. Ở bệnh nhân này, chậm phát triển tinh thần vận động là một 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 kiểu dịch khung) đã được tìm thấy ở exon thứ 3 của gen HAX1 (c.423_424insG, p.Gly143fs) (Hình 3). Cho đến hiện nay, chỉ có một vài báo cáo về đột biến gen HAX1 gây giảm nặng BCHTT bẩm sinh và hầu hết các báo cáo này đến từ vùng Trung Đông [5], [7]. Về cấu trúc, HAX1 có hai dạng đồng phân: đồng phân liên quan đến bạch cầu hạt trung tính và đồng phân lên quan đến hệ thần kinh. Do đó, các đột biến của HAX1 không chỉ ảnh hưởng đến giảm bạch cầu hạt trung tính mà còn liên quan tới các dị tật về thần kinh. Vì vậy, ở các bệnh nhân giảm nặng BCHTT đột biến gen HAX1 ngoài biểu hiện giảm BCHTT

còn có thể gặp các bất thường về thần kinh như: chậm phát triển tinh thần, vận động hay động kinh. [4], [7]. 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.

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp giảm nặng bạch cầu hạt trung tính bẩm sinh do đột biến gen HAX1. Đây là một đột biến mới lần đầu tiên được báo cáo tại Việt Nam. Từ trường hợp bệnh này cho thấy những trẻ có biểu hiện nhiễm trùng nặng, tái diễn, nhiễm trùng sớm kèm theo giảm bạch cầu hạt trung tính cần được nghĩ tới giảm BCHTT do nguyên nhân đột biến gen. Việc chẩn đoán kịp thời, điều trị bằng G-CSF và kháng sinh sẽ giúp những bệnh nhân này phòng tránh được những biến chứng trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Eghbali A, Eshghi P, Malek F, Abdollahpour H, Rezaei N (2010). HAX1 mutation in an infant with severe congenital neutropenia. *Turk J Pediatr*, 52:81- 84.
2. Xue S-L, Li J-L, Zou J-Y, Su J, Chen S-N, Wu D-P (2012). A novel compound heterozygous HAX1 mutation in a Chinese patient with severe congenital neutropenia and chronic myelomonocytic leukemia transformation but without neurodevelopmental abnormalities. *Haematologica*, 97:318 - 320.
3. Vu QV, Wada T, Tran TT, Ngo DN, Van Dinh T, Nguyen CH, et al (2015). Severe congenital neutropenia caused by the ELANE gene mutation in a Vietnamese boy with misdiagnosis of tuberculosis and autoimmune neutropenia: a case report. *BMC Hematol*, 15.
4. Faiyaz-Ul-Haque M, Al-Jefri A, Al-Dayel F, Bhuiyan JAKM, Abalkhail HA, Al-Nounou R, et al (2010). A novel HAX1 gene mutation in severe congenital neutropenia (SCN) associated with neurological manifestations. *Eur J Pediatr*, 169:661-666.

5. Smith BN, Ancliff PJ, Pizzey A, Khwaja A, Linch DC, Gale RE. (2015). Homozygous HAX1 mutations in severe congenital neutropenia patients with sporadic disease: a novel mutation in two unrelated British kindreds. *Br J Haematol*, 144:762-770.
6. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schäffer AA, et al (2007). HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet*, 39:86-92.
7. HAX-1 deficiency: Characteristics of five cases including an asymptomatic patient. PubMed-NCBI. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26994629>.
8. Germeshausen M, Grudzien M, Zeidler C, Abdollahpour H, Yetgin S, Rezaei N, et al (2008). Novel HAX1 mutations in patients with severe congenital neutropenia reveal isoform-dependent genotype-phenotype associations. *Blood*, 111:4954-4957.
9. Aydogmus C, Cipe F, Tas M, Akinel A, Öner Ö, Keskindemirci G, et al. (2016). HAX-1 deficiency: Characteristics of five cases including an asymptomatic patient. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 34:73-76.
10. Zeidler C, Germeshausen M, Klein C, Welte K (2009). Clinical implications of ELA2-, HAX1-, and G-CSF-receptor (CSF3R) mutations in severe congenital neutropenia. *Br J Haematol*, 144:459-467.
11. Vu QV, Wada T, Le HTM, Le HT, Van Nguyen AT, Osamu O, et al (2014). Clinical and mutational features of Vietnamese children with X-linked agammaglobulinemia. *BMC Pediatr*, 14:129.
12. Reference GH. HAX1 gene. Genetics Home Reference. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/HAX1>.
13. Klein C (2017). Kostmann's Disease and HCLS1-Associated Protein X-1 (HAX1). *J Clin Immunol*, 37:117-122.