

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

BỘ Y TẾ



NGUYỄN THỊ VÂN ANH

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG
VÀ NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH
KHÔNG CÓ GAMMAGLOBULIN MÁU
LIÊN KẾT NHIỄM SẮC THỂ X**

Chuyên ngành: Nhi khoa

Mã số : 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2019

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

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

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

**Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án
cấp trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội**

Vào hồi:ngày.....tháng.....năm 2019

Có thể tìm luận án tại thư viện:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Segundo Gesmar R S, Nguyen Anh Thi Van, Thuc Huyen Thanh, Nguyen Le Ngoc Quynh, Kobayashi R H, Le H T, Le H TM, Torgerson T R, Ochs H D (2018), Dried Blood Spots, an Affordable Tool to Collect, Ship, and Sequence gDNA from Patients with an X-Linked Agammaglobulinemia Phenotype Residing in a Developing Country, *Frontiers in Immunology*, Số 9 (289), 1-5.
2. Ngô Mạnh Tiến, Nguyễn Thị Vân Anh, Nguyễn Thị Phương Mai và cộng sự (2018), Phát hiện đột biến gen *BTK* trên các bệnh nhân chẩn đoán bệnh không gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, *Tạp chí khoa học Công nghệ Việt Nam*, Số 9 (60), 1-4.
3. Nguyễn Thị Vân Anh, Lê Thị Minh Hương, Lê Thanh Hải và cộng sự (2019). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, *Tạp chí nghiên cứu y học*, Số 117 (1), 93-100.
4. Nguyễn Thị Vân Anh, Lê Thị Minh Hương, Vũ Văn Quang cộng sự (2019). Kết quả điều trị truyền Gammaglobulin đường tĩnh mạch cho bệnh nhân không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 481 (2), 57-60.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy giảm miễn dịch thể không có Gammaglobulin máu liên kết với nhiễm sắc thể X (X-linked Agammaglobulinemia - XLA) là bệnh di truyền do đột biến gen Bruton Tyrosine Kinase (BTK) nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X. Đột biến gen *BTK* khiến cho cơ thể không sản xuất đủ protein cytoplasmic tyrosine kinase, tế bào lympho B không thể biệt hóa hoặc trưởng thành, giảm khả năng sản xuất các kháng thể chống lại tác nhân gây bệnh, khiến cơ thể thường xuyên bị nhiễm trùng, nhiễm trùng nặng và ở nhiều cơ quan khác nhau.

Chẩn đoán bệnh nhân XLA dựa trên các dấu hiệu lâm sàng nhiễm trùng tái diễn, giảm số lượng lympho B và phân tích gen *BTK* không những giúp định hướng chẩn đoán, tư vấn di truyền và điều trị bệnh XLA.

Bệnh nhân bị bệnh XLA cần được thay thế Gammaglobulin thường xuyên với liều phù hợp để có thể điều trị và phòng ngừa nhiễm khuẩn cũng như các biến chứng.

Tại Việt Nam, mặc dù bệnh nhân nghi ngờ bệnh XLA đã được nhắc đến từ rất lâu trong lâm sàng, tuy nhiên do điều kiện xét nghiệm chưa được đầu tư đồng bộ nên hầu hết bệnh nhân chưa được chẩn đoán xác định và chưa được quản lý điều trị. Từ năm 2010 đến nay, tại một số bệnh viện nhi lớn tại các thành phố Hà Nội, Hồ Chí Minh bệnh nhân bệnh XLA đã dần dần được chẩn đoán bằng định lượng nồng độ Immunoglobulin, số lượng các tế bào lympho B và phân tích đột biến gen *BTK*. Tuy nhiên, rất nhiều bệnh nhân XLA vẫn bị bỏ sót chẩn đoán hoặc chẩn đoán muộn để lại di chứng nặng nề và đặc biệt bệnh nhân XLA vẫn bị tử vong do nhiễm trùng nặng.

Từ thực trạng trên, chúng tôi tiến hành đề tài: “*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và nhận xét kết quả điều trị bệnh không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X*” với mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng, xét nghiệm miễn dịch của bệnh không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X.*
2. *Phát hiện đột biến gen Bruton Tyrosine Kinase ở bệnh nhân không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X.*
3. *Nhận xét kết quả điều trị bệnh không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X bằng phương pháp truyền Gammaglobulin đường tĩnh mạch.*

TÍNH CẤP THIẾT CỦA LUẬN ÁN:

Không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X là một bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh, gây nhiễm khuẩn nặng và tử vong sớm nếu không được điều trị. Bệnh nhân thường không được chẩn đoán hoặc chẩn đoán muộn khi đã nhiễm trùng rất nặng, hoặc có di chứng. Nhiều gia đình có nhiều người mắc bệnh mà chưa được tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh. Nhiều bệnh nhân đã được chẩn đoán nhưng điều trị không đều nên vẫn còn thường xuyên nhiễm khuẩn, biến chứng. Những bệnh nhân mặc dù đã được điều trị vẫn

Những đóng góp mới của luận án:

- Đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá đáp ứng điều trị bằng IVIG cho bệnh nhân không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X.

- Phát hiện 27 đột biến trên gen *BTK* trong đó có 4 đột biến mới chưa được công bố trên ngân hàng gen thế giới. Tư vấn di truyền cho gia đình bệnh nhân.

Bố cục của luận án:

Luận án có 128 trang, bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang); Chương 1: Tổng quan (33 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (18 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (39 trang), Chương 4: Bàn luận (33 trang), Kết luận (2 trang), Khuyến nghị (1 trang).

Trong luận án có 31 bảng, 13 biểu đồ, 22 hình

Ngoài ra còn có: 146 tài liệu tham khảo, trong đó có 8 tài liệu tiếng Việt, 138 tài liệu tiếng Tiếng Anh

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Khái niệm

Bệnh không có Gammaglobulin máu liên kết với nhiễm sắc thể X (X-linked Agammaglobulinemia) là một bệnh suy giảm miễn dịch thể dịch điển hình, đặc trưng bởi sự giảm nặng tất cả các globuline miễn dịch và tế bào lympho B trưởng thành, do đột biến ở gen Bruton Tyrosine Kinase nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X. Vì vậy, cơ thể bệnh nhân bị giảm khả năng chống chọi với các tác nhân gây bệnh, đặc biệt là vi khuẩn.

1.2. Dịch tễ học

Tỷ lệ mắc bệnh XLA thay đổi tùy thuộc vào các nghiên cứu tại các vùng lãnh thổ khác nhau. Tỷ lệ mắc bệnh tại Đức là 0,09 trên 100.000 dân, ở Mỹ là 11,25 trên 100.000 dân, ở các nước Đông Âu và Trung Âu là 1/1.399.000 dân.

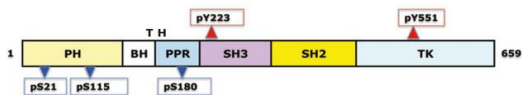
Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân bị XLA đã thay đổi sau nhiều năm. Nghiên cứu trước năm 1996 ở Anh và Mỹ có 17% tử vong. Ngày nay, tỷ lệ tử vong của bệnh nhân XLA đã giảm đi đáng kể. Nghiên cứu lớn tại Mỹ năm 2006 trên 201 bệnh nhân XLA, chỉ có 8,5% tử vong.

1.3. Cơ sở di truyền, sinh lý học

- **Gen BTK** nằm trên nhiễm sắc thể X, cánh dài, băng 22, dưới băng 1 (Xq22.1); dài 37,5 kilobase, chứa 19 exon. Kích thước của các exon thay đổi từ 55 đến 560 bp, và các intron từ 164 bp đến 9 kb.

- Protein BTK:

Gen *BTK* mã hóa protein: Bruton's Tyrosine Kinase dài 659 acid amin, nặng 77 Kilodaltons, với năm khu vực chức năng: plekstrin homology (PH) (acid amin 1 tới 138), Tec homology (TH) (acid amin 139 tới 215), Src homology 3 (SH3) (acid amin 216 tới 280), Src homology 2 (SH2) (acid amin 281 tới 377) và kinase (SH1) (acid amin 375 tới 659) (3-5).



Hình 1.1. Sơ đồ cấu trúc protein Bruton's tyrosine kinase

Đột biến gen XLA gây giảm hoặc mất chức năng của protein Tyrosine Kinases khiến cho tế bào lympho B không thể biệt hóa hoặc trưởng thành được. Vì vậy, sẽ không có các tế bào lympho B trưởng thành, không có tương bào – tế bào chính có chức năng sản xuất các kháng thể.

1.4. Đặc điểm lâm sàng

Đa số bệnh nhân XLA là nam giới do đột biến gen *BTK* nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X. Bệnh nhân XLA nữ rất hiếm gặp nhưng y văn cũng đã mô tả một vài trường hợp.

Bệnh thường diễn ra trong năm đầu đời, khi mà kháng thể IgG của người mẹ truyền qua rau thai đã hết. Bệnh nhân XLA bị giảm nặng khả năng sản xuất tất cả các kháng thể: IgA, IgM, IgG, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, các kháng thể đặc hiệu chống các vi sinh vật nên nhiễm trùng thường xuyên, kéo dài và tái phát liên tục. Không giống như nhiễm khuẩn tái diễn do bất thường cấu trúc các cơ quan (như dị

dạng đường hô hấp, dị dạng tiết niệu...), bệnh nhân thiếu hụt miễn dịch thường bị nhiễm trùng ở nhiều cơ quan, vị trí khác nhau: viêm tai giữa, viêm xoang, viêm phổi, viêm kết mạc, tiêu chảy và nhiễm trùng da... Rất nhiều bệnh nhân XLA trước khi được chẩn đoán còn có những đợt nhiễm khuẩn nặng đe dọa tính mạng như viêm phổi nặng, viêm màng phổi, viêm màng não, viêm mô tế bào, nhiễm trùng huyết...

Ngoài các biểu hiện nhiễm trùng, bệnh nhân XLA còn có thể có biểu hiện các bệnh lý tự miễn như viêm ruột, viêm khớp tự miễn; dị ứng hoặc các bệnh lý ác tính.

Tiền sử gia đình: XLA là bệnh do đột biến gen lặn nằm trên nhiễm sắc thể giới tính X nên có tính chất di truyền bên họ mẹ. Các anh, em trai của mẹ, anh, em trai của các bác gái hoặc dì ruột bên mẹ cũng mắc bệnh.

1.5. Nồng độ kháng thể

Do có sự sụt giảm rõ rệt số lượng tế bào lympho B trưởng thành trong máu ngoại vi nên khả năng sản xuất kháng thể cũng bị giảm rõ rệt. Theo tiêu chuẩn chẩn đoán của hiệp hội suy giảm miễn dịch Mỹ và Châu Âu năm 1999, nồng độ kháng thể IgA, IgG và IgM của bệnh nhân XLA nhỏ hơn -2SD so với trẻ cùng độ tuổi. Thực tế, bệnh nhân XLA thường có nồng độ IgG dưới 2 g/L và nồng độ IgM và IgA thường dưới 0,2 g/L. Đa số khi phát hiện bệnh, nồng độ IgG rất thấp, có thể không đo được. Chỉ có 10% bệnh nhân có nồng độ trên 2 g/L.

1.6. Số lượng tế bào lympho dưới nhóm

Bình thường, số lượng tế bào lympho B dao động theo tuổi của bệnh nhân và trung bình chiếm 5-15% số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi. Đối với bệnh nhân XLA, các tế bào lympho B không thể biệt hoá thành các tế bào lympho B trưởng thành nên số lượng tế bào lympho B ra máu ngoại vi rất ít hoặc thậm chí bằng không.

1.7. Phân tích gen

Công bố gần đây nhất của ngân hàng gen người thể giới (Human gene mutation database – <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) đã có 874 đột biến khác nhau trên gen *BTK*. Những đột biến này được tìm thấy trên cả exon và intron suốt chiều dài gen và là những đột biến đã được chứng minh là làm giảm số lượng hoàn toàn hoặc mất chức năng của protein Bruton Tyrosine Kinase. Đó có thể là đột biến điểm, dẫn

đến sự thay thế axit amin hoặc tạo mã kết thúc sớm hay đột biến mất đoạn lớn, đột biến lặp hoặc đảo đoạn hai hoặc nhiều exon trên gen BTK.

1.8. Điều trị

Suy giảm miễn dịch thể không có Gammaglobulin máu liên kết với giới tính X là một bệnh suy giảm miễn dịch thể dịch nặng, tồn tại suốt đời. Vì vậy, điều trị thay thế Immunoglobulin là biện pháp quan trọng nhất để điều trị cho bệnh nhân. Mục đích của việc điều trị là cung cấp cho cơ thể liệu pháp miễn dịch thụ động, thay thế lượng Gammaglobulin mà cơ thể bệnh nhân không thể sản xuất, duy trì nồng độ ổn định trong máu nhằm bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân gây bệnh.

Hầu hết các hướng dẫn thực hành đều khuyến cáo liều khởi đầu của IgG từ 0,4 đến 0,6 g/kg cân nặng/mỗi 3-4 tuần. Nồng độ IgG đáy là nồng độ IgG đo được trong máu bệnh nhân trước mỗi chu kỳ truyền IVIG. Trước đây nồng độ IgG đáy được khuyến cáo là 5 g/L vì các nghiên cứu chỉ ra rằng nồng độ IgG như vậy có thể đủ để chống lại các đợt nhiễm trùng nghiêm trọng. Một số bệnh nhân XLA có tổn thương phổi mạn tính hoặc có bệnh lý tự miễn cần liều IgG cao để duy trì IgG đáy trên 8 g/L mới tránh được nhiễm khuẩn.

Hiệu quả điều trị IVIG phụ thuộc vào thời điểm bệnh nhân được chẩn đoán, biến chứng đã có khi được chẩn đoán, chăm sóc và liều lượng Gammaglobulin được sử dụng. Những bệnh nhân được chẩn đoán sớm, điều trị IVIG thường xuyên và liều thích hợp có tần suất nhiễm khuẩn thấp hơn, tỷ lệ biến chứng ít hơn.

Ngoài ra, bệnh nhân cần điều trị nhiễm khuẩn, điều trị các bệnh lý tự miễn và vệ sinh, chăm sóc để đạt được hiệu quả phòng bệnh tốt nhất.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- 31 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X theo tiêu chuẩn của Hội suy giảm miễn dịch châu Âu - năm 1999.

➤ *Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định:* bệnh nhân nam có số lượng tế bào lympho B CD19+ $\leq 2\%$ và ít nhất một tiêu chuẩn sau:

- + Tìm thấy đột biến trên gen *BTK*.
- + Anh, em trai cùng mẹ của bệnh nhân, cậu và bác trai bên mẹ, hoặc cháu trai bên mẹ có số lượng tế bào lympho B CD19+ $\leq 2\%$.
- + Không có *BTK* mRNA trong bạch cầu hạt trung tính hoặc bạch cầu mono theo phương pháp phân tích Northern blot.
- + Không có protein *BTK* trong tế bào bạch cầu mono hoặc tiểu cầu.
- *Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiều khả năng*: Bệnh nhân nam có số lượng tế bào lympho B CD19 $\leq 2\%$ và có đủ các tiêu chuẩn sau:
 - + Xuất hiện các đợt nhiễm vi khuẩn tái diễn trong năm năm đầu đời.
 - + Nồng độ IgG, IgM, và IgA ≤ -2 SD với nồng độ ở trẻ cùng lứa tuổi.
 - + Không có kháng thể kháng hồng cầu Anti-A và Anti-B trong máu và/hoặc đáp ứng kém với vaccine.
- + Đã loại trừ các nguyên nhân giảm Gammaglobulin máu khác được loại trừ.
 - 26 mẹ và 10 chị hoặc em gái ruột của 27 bệnh nhân tìm thấy đột biến gen *BTK* cũng được phân tích gen *BTK*.
 - Bệnh nhân và người nhà đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

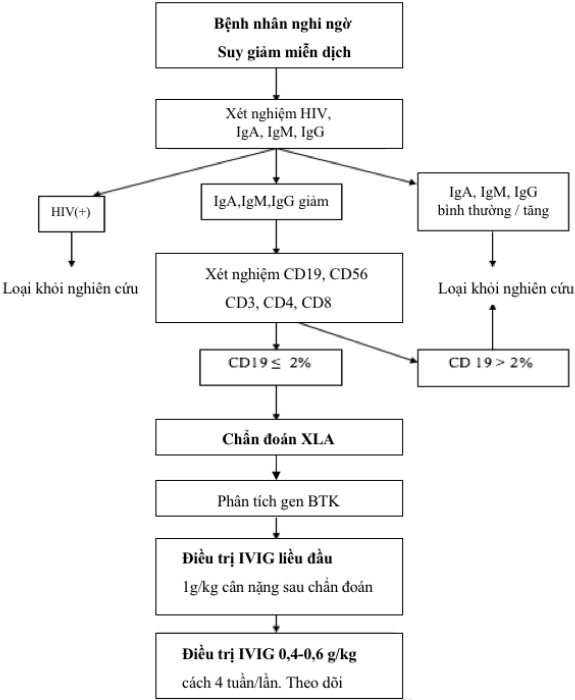
- Bệnh nhân bị các thể bệnh suy giảm miễn dịch khác gây giảm Gammaglobulin máu: hội chứng tăng IgM (Hyper IgM syndrome), giảm Gammaglobulin thoáng qua ở trẻ nhũ nhi (transient hypogammaglobulinemia of infancy).
- Bệnh nhân và người nhà không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu một loạt ca bệnh.

2.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhi Trung Ương.
- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 10/2015 đến tháng 10/2018.

2.4. Sơ đồ nghiên cứu



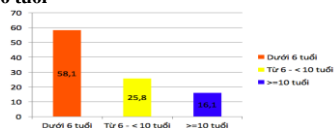
2.5. Các chỉ số nghiên cứu

- Lần đầu tiên được chẩn đoán bệnh:
 - + Khai thác tiền bệnh: thời điểm khởi phát, tần suất, mức độ, cơ quan tổn thương, di chứng, biến chứng...
 - + Khám lâm sàng, phát hiện các cơ quan nhiễm trùng, mức độ nhiễm trùng tại thời điểm chẩn đoán
 - + Xét nghiệm loại trừ SGMD do virus HIV
 - + Định lượng nồng độ kháng thể trong máu ngoại vi, số lượng các tế bào lympho dưới nhóm theo tiêu chuẩn ISO 15189.
 - + Phân tích gen *BTK* cho bệnh nhân bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger bằng máy ABI 3130, sử dụng trình tự đối chứng của gen *BTK* là U78027.1.
 - + Điều trị IVIG liều 1 g/kg cân nặng ngay khi bệnh nhân được chẩn đoán.
- Tái khám định kì 4 tuần/lần trong vòng 6 tháng:
 - + Khai thác các triệu chứng nhiễm khuẩn trong thời gian giữa hai đợt truyền.
 - + Khám phát hiện các ổ nhiễm khuẩn, đánh giá mức độ nặng của nhiễm khuẩn khi bệnh nhân tới điều trị IVIG định kỳ.
 - + Xét nghiệm nồng độ IgG, IgA, IgM trong máu ngoại vi (và công thức máu nếu trẻ có biểu hiện nhiễm khuẩn) trước mỗi đợt truyền. Nếu trẻ có biểu hiện nhiễm khuẩn nặng (nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi nặng thờ máy, viêm não, viêm màng não, áp xe da, cơ) hoặc có tổn thương các cơ quan khác: vàng da, suy gan, suy thận...bệnh nhân sẽ được xét nghiệm chức năng gan, thận, xét nghiệm tìm căn nguyên nhiễm khuẩn: nuôi cấy vi khuẩn, nấm, lao. Xét nghiệm PCR tìm một số loại vi khuẩn, virus, lao....
 - + Điều trị: IVIG liều 0,4-0,6 g/kg cân nặng. Liều IVIG được tính theo tổng số gram IVIG trong lọ thuốc.
 - + Xét nghiệm nồng độ IgG, IgA, IgM trong máu ngoại vi trong vòng 24 giờ sau truyền IVIG.
 - + Ngoài ra, nghiên cứu sẽ phân tích gen *BTK* cho người thân của bệnh nhân: mẹ, chị, em gái nếu bệnh nhân có đột biến gen *BTK*.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm miễn dịch

3.1.1. Phân bố tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi vào thời điểm tham gia nghiên cứu

Nhận xét: Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu, tuổi trung bình của bệnh nhân XLA là $6,27 \pm 3,76$ tuổi (trung vị là 5,55 tuổi, nhỏ nhất là 11 tháng, lớn nhất là 15,3 tuổi). Có 26/31 bệnh nhân (83,9%) trẻ dưới 10 tuổi.

3.1.2. Giới

100% bệnh nhân trong nghiên cứu là bệnh nhân nam.

3.1.3. Tiền sử bệnh nhân

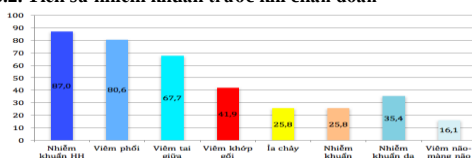
3.1.3.1. Tuổi khởi phát đợt nhiễm khuẩn đầu tiên

Bảng 3.1. Tuổi khởi phát đợt nhiễm khuẩn đầu tiên

Tuổi	n	%
Dưới 6 tháng	9	29,03
≥ 6 tháng - < 12 tháng	14	45,16
≥ 12 tháng	8	25,81
Tổng	31	100,00

Nhận xét: tuổi khởi phát nhiễm khuẩn đầu tiên: trung bình: $9,30 \pm 6,31$ tháng. Tuổi khởi phát sớm nhất là 3 tháng, muộn nhất là 27 tháng. Có 74,19% bệnh nhân có triệu chứng nhiễm khuẩn lần đầu trước 1 tuổi, trong đó 29,03% bệnh nhân khởi phát sớm trước 6 tháng tuổi.

3.1.3.2. Tiền sử nhiễm khuẩn trước khi chẩn đoán



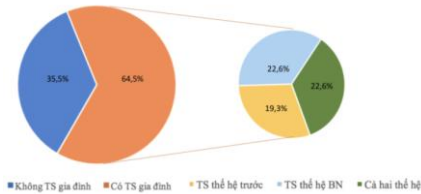
Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ mắc các loại nhiễm trùng thường gặp trước khi được chẩn đoán

Nhận xét: Khai thác tiền sử 31 bệnh nhân XLA cho thấy: các bệnh

nhiễm trùng thường gặp nhất của bệnh nhân XLA là viêm đường hô hấp trên 87,0% (n=27), viêm phổi 80,6% (n=25), viêm tai giữa 67,7% (n=21). Ngoài ra viêm khớp cũng là dấu hiệu gặp trong 41,9% (n=13). Có 25,8% (n=8) bệnh nhân từng mắc nhiễm khuẩn huyết và 16,1% (n=5) bị viêm não – màng não.

Có 2 bệnh nhân được chẩn đoán chủ động khi chưa có biểu hiện nhiễm trùng do tiền sử có anh trai mắc bệnh XLA.

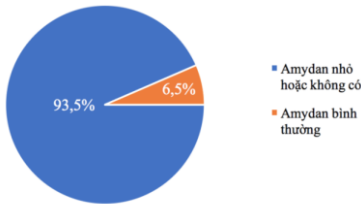
3.1.4. Tiền sử gia đình



Biểu đồ 3.3. Tiền sử gia đình

Nhận xét: Trong nghiên cứu có 31 bệnh nhân nghiên cứu thuộc 28 gia đình. Có 20 bệnh nhân (64,5%) có tiền sử gia đình có người nghi ngờ mắc bệnh XLA. Trong đó, 45,2% bệnh nhân (14/31) có anh/em trai ruột hoặc anh/em trai họ mẹ được chẩn đoán bệnh XLA hoặc đã tử vong từ bé do nhiễm khuẩn.

3.1.5. Đặc điểm Amydan tại thời điểm chẩn đoán



Biểu đồ 3.4. Đặc điểm kích thước Amydan

Nhận xét: 93,5% (29/31 bệnh nhân) có Amydan rất nhỏ hoặc không thấy tổ chức Amydan; chỉ có 6,5% có Amydan bình thường. Không có bệnh nhân nào Amydan quá phát.

3.1.6. Tuổi chẩn đoán

Bảng 3.2. Phân bố tuổi tại thời điểm bệnh nhân chẩn đoán bệnh XLA

Đặc điểm	Tần số	Tỷ lệ (%)
<i>Tuổi chẩn đoán (n=31)</i>		
Trung bình (tuổi)		5,2
Trung vị (tuổi)		5,0
Nhỏ nhất (tuổi)		0,5
Lớn nhất (tuổi)		14,2
<i>Nhóm tuổi chẩn đoán (n=31)</i>		
Dưới 2 tuổi	7	22,6
Từ 2 tới < 6 tuổi	13	41,9
≥ 6 tuổi	11	35,5

Nhận xét: Tuổi chẩn đoán trung bình là 5,2 tuổi (62,4 tháng). Tuy nhiên, tuổi chẩn đoán không có phân bố chuẩn. Do đó, chúng tôi báo cáo kết quả trung vị của tuổi chẩn đoán là: 5 tuổi (60 tháng). Chỉ có 22,6% bệnh nhân được chẩn đoán trước 2 tuổi, 64,5% bệnh nhân chẩn đoán trước 6 tuổi.

3.1.7. Mối liên quan giữa bệnh lúc chẩn đoán và tuổi chẩn đoán

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa mức độ nhiễm khuẩn nặng thời điểm chẩn đoán bệnh và tuổi chẩn đoán

Mức độ nhiễm khuẩn	NK nặng n (%)	NK không nặng hoặc chủ động xét nghiệm n (%)
Tuổi chẩn đoán		
Dưới 6 tuổi	5 (23,8)	15 (76,2)
Trên 6 tuổi	6 (54,5)	5 (45,5)
OR = 0,3, KTC 95%: 0,04-1,7, p= 0,1		

Nhận xét: Bệnh nhân được chẩn đoán muộn sau 6 tuổi thường được chẩn đoán trong bệnh cảnh nhiễm khuẩn nặng (nhiễm khuẩn huyết hoặc áp xe dưới da, cơ hoặc viêm màng não hoặc viêm phổi màng phổi - tràn mủ màng phổi). Tuy nhiên, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,1.

3.1.8. Mối liên quan tiền sử gia đình và thời gian chẩn đoán

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa tiền sử gia đình và thời gian được chẩn đoán

Đặc điểm	Chung (n=31)	Có tiền sử gia đình (n=20)	Không có tiền sử gia đình (n=11)
Tuổi chẩn đoán (tuổi)			
Trung bình	5,21	5,20	5,22
Trung vị	4,99	4,02	5,19
Giá trị nhỏ nhất	0,49	0,49	1,18
Giá trị lớn nhất	14,21	14,21	9,52
p (Kruskal – Wallis test) = 0,54 (so sánh trung vị của hai nhóm)			
Thời gian chẩn đoán muộn (năm)			
Trung bình	4,54	4,64	4,36
Trung vị	3,74	3,44	4,57
Giá trị nhỏ nhất	0	0	0,85
Giá trị lớn nhất	12,21	12,21	7,52
p (Kruskal – Wallis test) = 0,8 (so sánh trung vị của hai nhóm)			

Nhận xét: Sự khác nhau về thời gian chẩn đoán và thời gian chẩn đoán muộn giữa hai nhóm có tiền sử gia đình và không có tiền sử gia đình không có ý nghĩa thống kê với P lần lượt là 0,8 và 0,54.

3.1.9. Nồng độ kháng thể

Bảng 3.5. Nồng độ kháng thể tại thời điểm chẩn đoán

Immunoglobulin (g/L) (n=31)	Trung bình	Trung vị	Tối thiểu	Tối đa
IgG	0,673	0,19	0	4,67
IgA	0,043	0,01	0	0,54
IgM	0,214	0,17	0	0,82

Nhận xét: Đa số nồng độ IgG, IgA, IgM của bệnh nhân đều giảm nặng so với chỉ số bình thường của bệnh nhân. Có ba bệnh nhân có nồng độ IgG > 2 g/L.

3.1.10. Số lượng tế bào lympho dưới nhóm

Bảng 3.6. Số lượng các tế bào lympho dưới nhóm tại thời điểm

chẩn đoán

Lympho (n=31)		Trung bình	Trung vị	Tối thiểu	Tối đa
Lympho T (TCD3)	Số lượng tế bào/ μ L	4420 $\pm$ 2205	4103	427	9631
	%	90,96 $\pm$ 8,63	93,85	50	97,17
Lympho Th (TCD4)	Số lượng tế bào/ μ L	1952 $\pm$ 1025	1615	128	3926
	%	40,18 $\pm$ 13,11	40,14	19,00	64,90
Lympho Tc (TCD8)	Số lượng tế bào/ μ L	2339 $\pm$ 1490	2459	29	6290
	%	46,89 $\pm$ 15,31	47,30	0,58	72,45
Lympho B (CD19)	Số lượng tế bào/ μ L	8,21 $\pm$ 14,49	1,94	0	52
	%	0,15 $\pm$ 0,30	0	0	1
Nature Killer (CD56)	Số lượng tế bào/ μ L	305 $\pm$ 224	243	11	850
	%	5,99 $\pm$ 3,59	5,20	1,92	18

Nhận xét: Số lượng tế bào lympho T, Th và Tc đa số trong giới hạn bình thường. Số lượng tế bào lympho B (CD19) giảm nặng, trung vị là 2 tế bào/ μ L, tối đa 52 tế bào/ μ L. Tỷ lệ tế bào lympho B đều dưới 1%.

3.2. Phân tích gen BTK

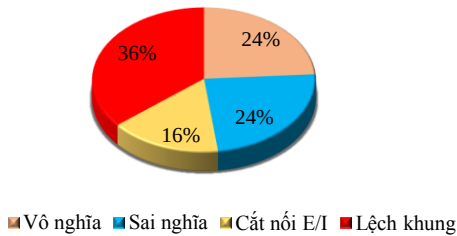
3.2.1. Tỷ lệ phát hiện đột biến trên 31 bệnh nhân

Bảng 3.7. Kết quả xác định đột biến gen BTK bằng phương pháp giải trình tự

Kiểu gen	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đột biến điểm	25	80,65
Đột biến mất đoạn	2	6,45
Không phát hiện đột biến	4	12,90
Tổng	31	100

Nhận xét: Phân tích gen *BTK* của 31 bệnh nhân, phát hiện 27 bệnh nhân có đột biến (87,1%), trong đó 25 bệnh nhân (80,65%) mang đột biến điểm, 2 bệnh nhân (6,45%) đột biến mất đoạn. Bốn bệnh nhân (trong đó có 3 bệnh nhân cùng gia một gia đình) (12,90%) không phát hiện đột biến trên gen *BTK*.

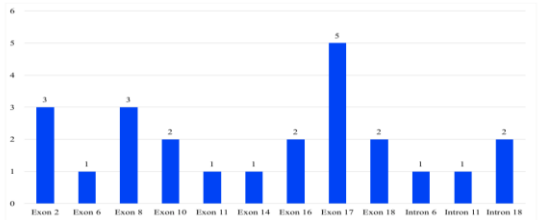
3.2.2. Kiểu đột biến điểm



Biểu đồ 3.5. Kiểu đột biến gen BTK

Nhận xét: Trong số 25 đột biến điểm được xác định, tỷ lệ đột biến dạng lệch khung chiếm tỷ lệ cao nhất với 36% (9/25), đứng thứ 2 là các đột biến sai nghĩa và đột biến vô nghĩa đều chiếm tỷ lệ 24% (6/25). Tiếp đó là đột biến vùng cắt nối exon/intron 16% (4/25).

3.2.3. Phân bố đột biến trên gen BTK

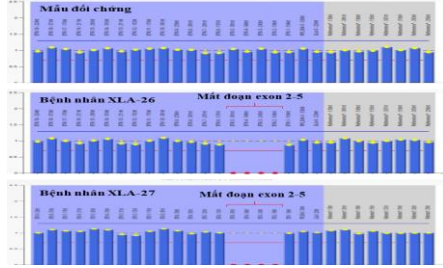


Biểu đồ 3.6. Phân bố đột biến trên gen BTK

Nhận xét: Nghiên cứu phát hiện ra 24 đột biến điểm trên gen BTK (của 25 bệnh nhân). Các đột biến phân bố trên toàn bộ chiều dài gen. Trong đó, tỷ lệ phát hiện đột biến cao nhất trên exon 17 là 20,8% (5/24 đột biến điểm), tiếp đó là đột biến trên exon 2 là 12,5% (3/24 đột biến). Trên exon 8 cũng có 3 đột biến (chiếm 12,5%), trong đó có 1 đột biến tìm thấy ở hai bệnh nhân không cùng huyết thống.

Commented [VANT1]: Sơ đồ sai số liệu. So sánh với bảng của đề tài

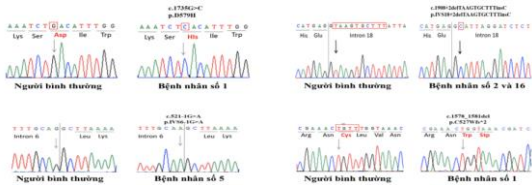
3.2.5. Đột biến mất đoạn



Hình 3.1 Kết quả phân tích MLPA của bệnh nhân số 26 và số 27
Nhận xét: Khi sử dụng kỹ thuật MLPA, bệnh nhân số 26 và số 27 không xuất hiện các đầu dò BTK-2, BTK-3, BTK-4, BTK-5 (tương ứng với exon 2 đến exon 5) của gen BTK.

3.2.7. Đột biến mới

So sánh kết quả giải trình tự gen thu được với các nguồn dữ liệu đột biến gen người (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) và nguồn dữ liệu đột biến gen mở Leiden (LOVD) (<http://www.lovd.nl/3.0/home>), nghiên cứu phát hiện 04 đột biến mới trên gen BTK chưa được công bố (trên 5 bệnh nhân): c.1735G>C; c.1908+2_11delinsC; c.521-1G>A; c.1578_1581del.



Hình 3.2. Bốn đột biến mới ở gen BTK

3.3. Điều trị

Trong số 31 bệnh nhân đã tham gia nghiên cứu, 2 bệnh nhân tử vong ngay sau khi được chẩn đoán và điều trị lần đầu, 1 bệnh nhân dừng điều trị do bệnh nặng. 28 bệnh nhân sống được điều trị IVIG mỗi 4 tuần một lần

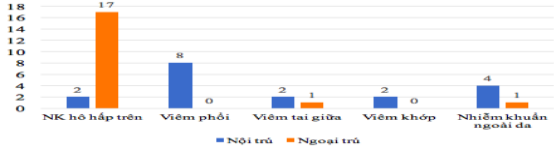
trong vòng 6 tháng, 27 bệnh nhân hoàn thành quá trình điều trị, 1 bệnh nhân dừng điều trị ở lần thứ tư do gia đình không có khả năng chi trả kinh phí điều trị.

3.3.1. Liệu điều trị

Liệu điều trị IVIG trung bình mỗi đợt truyền là $0,58 \pm 0,10$ g/kg/lần. Khoảng cách trung bình giữa các đợt truyền là $4,13 \pm 0,59$ tuần.

3.3.2. Triệu chứng lâm sàng trong thời gian điều trị

3.3.2.1. Tình trạng nhiễm khuẩn chung



Biểu đồ 3.7. Tình trạng nhiễm khuẩn trong 6 tháng điều trị

Nhận xét: Trong thời gian theo dõi 6 tháng, có 11 bệnh nhân phải nhập viện điều trị nhiễm khuẩn ít nhất 1 lần. Viêm đường hô hấp trên là thường gặp nhất, sau đó tới viêm phổi, nhiễm khuẩn ngoài da. Tổng số lượt điều trị nội trú là 19 lượt (tương đương 0,7 lượt/bệnh nhân/6 tháng). Không có bệnh nhân nào bị nhiễm khuẩn nặng (viêm não, viêm màng não, nhiễm khuẩn huyết).

3.3.2.2. Viêm phổi

Bảng 3.8. So sánh tần suất viêm phổi trung bình trong 6 tháng trước điều trị và 6 tháng điều trị.

Chỉ số	Trước điều trị (n=27)	Sau điều trị (n=27)
Trung bình	1,2 ± 1,95	0,24 ± 0,80
Trung vị	0,29	0
Tối thiểu	0	0
Tối đa	7,4	4
Kiểm định so sánh hai trung vị (Wilcoxon signed-rank test)	p=0,003	

Nhận xét: trung vị tần suất viêm phổi trung bình mỗi 6 tháng trước điều trị của bệnh nhân là 0,29 lần, cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với tần suất viêm phổi trong vòng 6 tháng điều trị với p=0,003. Bệnh nhân có số lần viêm phổi nhiều nhất trước điều trị là 7,4 lần/6 tháng.

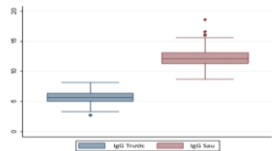
3.3.2.3. Viêm tai giữa

Bảng 3.9. So sánh tần suất viêm phổi trung bình trong 6 tháng trước điều trị và 6 tháng điều trị.

Chỉ số	Trước điều trị (n=27)	Sau điều trị (n=27)
Trung bình	0,23 ± 0,30	0,11 ± 0,32
Trung vị	0,08	0
Tối thiểu	0	0
Tối đa	1,11	1,00
Kiểm định so sánh 2 trung vị (Wilcoxon signed-rank test)	p=0,013	

Nhận xét: trung vị tần suất viêm tai giữa trong mỗi 6 tháng trước điều trị của bệnh nhân là 0,08 lần, cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với tần suất viêm tai giữa trong vòng 6 tháng điều trị là 0 lần với p=0,013.

3.3.3. Nồng độ kháng thể IgG trong thời gian điều trị



Biểu đồ 3.8. Nồng độ IgG trước và sau mỗi đợt điều trị

Nhận xét: Trong 161 lượt điều trị của 27 bệnh nhân, nồng độ IgG trung bình trước truyền là 5,65 ± 1,20 g/L. Nồng độ IgG trung bình sau truyền là 12,37 ± 1,63 g/L.

3.3.4. Mối liên quan giữa triệu chứng lâm sàng và nồng độ IgG đáy

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa nồng độ IgG đáy và tình trạng nhiễm khuẩn

Yếu tố	OR	KTC 95% của OR		p
IgG đáy	0,76	0,46	1,24	0,267
Giá trị Rho	Rho = 0,376			

Nhận xét: Tình trạng nhiễm khuẩn là có bất cứ một triệu chứng nhiễm khuẩn (bao gồm tất cả các loại nhiễm khuẩn: viêm đường hô hấp, viêm khớp...). Nồng IgG đáy trung bình trước mỗi đợt truyền là 5,65 ± 1,20 g/L. Kết quả phân tích đa tầng cho thấy mối liên quan giữa nồng độ IgG đáy và tình trạng nhiễm khuẩn có OR là 0,76, nghĩa là khi nồng độ IgG đáy tăng lên 1 g/L, nguy cơ bị nhiễm khuẩn của trẻ giảm 24%. Tuy nhiên sự thay đổi này không có ý nghĩa thống kê vì p=0,267.

3.3.4.1. Mối liên quan giữa triệu chứng nhiễm khuẩn đường hô hấp và nồng độ IgG đáy

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa nồng độ IgG đáy và tần suất bị nhiễm khuẩn hô hấp của trẻ

Yếu tố	Hệ số hồi quy	KTC 95% của hệ số hồi quy		p
IgG-Trough	0,015	-0,014	0,17	0,846
Giá trị ICC	ICC xấp xỉ bằng 0			

Nhận xét: Tần suất nhiễm khuẩn hô hấp được tính bằng số lần nhiễm khuẩn hô hấp (bao gồm: viêm phổi, viêm tai giữa, viêm đường hô hấp trên) trong vòng 6 tháng. Kết quả phân tích đa tầng cho thấy tần suất bị nhiễm khuẩn hô hấp của trẻ không có mối liên quan giữa nồng độ IgG đáy và tần suất bị nhiễm khuẩn hô hấp của trẻ vì $p=0,846$.

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán xác định và điều trị cho 31 bệnh nhân thuộc 28 gia đình khác nhau tại bệnh viện Nhi Trung Ương. Đây là báo cáo về bệnh không có Gammaglobulin máu liên kết với nhiễm sắc thể giới tính X có số lượng bệnh nhân lớn nhất tại Việt Nam cho tới nay.

4.1. Triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm miễn dịch

4.1.1. Tuổi, giới

Tuổi:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 6,27 tuổi. Trong đó trẻ nhỏ nhất là 11 tháng tuổi, lớn nhất là 15,3 tuổi. Chỉ có 16,13% bệnh nhân trên 10 tuổi. Như vậy, nhóm bệnh nhân XLA của chúng tôi còn khá trẻ so với các nước trên thế giới. Nguyên nhân là do bệnh XLA mới được chẩn đoán xác định và theo dõi điều trị trong khoảng 10 năm tại Việt Nam.

Giới

Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi đều là nam giới do dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội suy giảm miễn dịch châu Âu - European Society for Immunodeficiencies năm 1999. Tuy nhiên, cho tới nay đã có một vài trường hợp bệnh nhân nữ mắc bệnh được báo cáo như bệnh nhân nữ người Nhật bản do đột biến trên một nhiễm sắc thể X nhưng nhiễm sắc thể X bình thường lại bất hoạt.

4.1.2. Tiền sử bệnh

4.1.2.1. Tuổi khởi phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi khởi phát đợt nhiễm khuẩn đầu tiên trung bình là 9,3 tháng, sớm hơn so với các nghiên cứu khác của tác giả Natalia Basile tại Argentina, của Chun tại Hàn Quốc và của Plebani tại Ý với tuổi khởi phát trung bình lần lượt là 1 tuổi, 1,5 tuổi và 2 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào khởi phát trước 3 tháng và 74,19% trẻ biểu hiện trước 1 tuổi. Kết quả này phù hợp với đặc điểm sinh lý miễn dịch của trẻ dưới 3 tháng sẽ được bảo vệ bởi kháng thể do mẹ truyền. Bệnh nhân khởi phát nhiễm khuẩn muộn nhất là 27 tháng tuổi. Điều này khác biệt so với nghiên cứu của Winkelstein tại Mỹ: có 3/201 bệnh nhân khởi phát sau 5 tuổi; nghiên cứu tại Hồng Kong có bệnh nhân khởi phát lúc 8,5 tuổi và tại Trung Quốc có bệnh nhân khởi phát muộn nhất là 13 tuổi. Có thể giải thích do Việt Nam là nước đang phát triển, lại nằm trong vùng nhiệt đới nên tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn cao, trẻ em tiếp xúc với nguồn vi sinh vật sớm và nhiều hơn so với các nước ôn đới.

4.1.2.2. Các bệnh nhiễm trùng thường gặp khi khởi phát bệnh

Kết quả nghiên cứu cho thấy viêm phổi và viêm tai giữa là hai bệnh nhiễm khuẩn thường gặp nhất trong đợt khởi phát bệnh. Có 10,34% khởi phát đợt nhiễm khuẩn đầu tiên bằng một đợt nhiễm khuẩn nặng: 1 bệnh nhân viêm não - màng não và 2 bệnh nhân áp xe dưới da, cơ. Nghiên cứu của Basile cũng báo cáo 4 trường hợp (7,7%) bị nhiễm khuẩn lần đầu là: viêm màng não. Hai trong ba bệnh nhân của chúng tôi bị nhiễm khuẩn nặng ngay trong đợt bệnh đầu tiên trước 6 tháng tuổi. Có thể đây là một dấu hiệu cảnh báo khiến cho các nhà lâm sàng cần rà soát tình trạng miễn dịch ở những trẻ khởi phát nhiễm khuẩn nặng ngay trong những tháng đầu sau sinh.

4.1.2.3. Tiền sử nhiễm khuẩn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiền sử viêm đường hô hấp trên (viêm mũi họng, viêm thanh quản, viêm tai giữa) chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 87,0%, trong đó có 67,7% viêm tai giữa. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của tác giả Lee tại Hồng Kong và cao hơn so với các nghiên cứu của Plebani tại Ý và của Esenboga tại Thổ Nhĩ Kỳ.

Tỷ lệ bệnh nhân viêm phổi 80,6%. Trong số 25 bệnh nhân có tiền sử đã được chẩn đoán và điều trị Lao phổi hơn 1 năm (bệnh nhân số 03, số 06, số 16 và số 30) do viêm phổi tái diễn nhưng chỉ có 1 bệnh nhân tìm thấy vi khuẩn Lao trong đờm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhiễm khuẩn nặng như viêm não - viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết chiếm 16,1% và 25,8% tương tự như nghiên cứu của tác giả Chun tại Hàn Quốc và tác giả Basile tại Argentina với tỷ lệ viêm não – màng não lần lượt là 21,1% và 16%. Tuy nhiên, tỷ lệ này cao hơn so với phần lớn các nghiên cứu khác tại Mỹ, Ý, Thổ Nhĩ Kỳ, Hồng Kong với tỷ lệ lần lượt là 12%, 4%, 8,3% và 12,9%.

4.1.3. Tiền sử gia đình

Gia đình có tiền sử mắc bệnh là những gia đình mà ngoài bệnh nhân còn có anh/em trai hoặc anh/em họ (con trai) – con của dì/bác gái bên mẹ hoặc cậu/bác trai ruột bên mẹ bị nhiễm khuẩn tái nhiễm được chẩn đoán bệnh XLA và hoặc tử vong vì nhiễm khuẩn nặng khi nhỏ. Tiền sử gia đình có người mắc bệnh của chúng tôi là 60,7% (17 gia đình/28 gia đình). Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử gia đình của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Winkelstein tại Mỹ là 41%, nghiên cứu của Esenboga ở Thổ Nhĩ Kỳ là 47%, của Zhang tại Trung Quốc là 34,71%. Có thể giải thích điều này do đặc trưng của quần thể ở Việt nam hoặc do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn.

4.1.4. Tuổi chẩn đoán

Tuổi chẩn đoán có liên quan tới mức độ nặng cũng như các dấu hiệu nhận biết của bệnh. Đồng thời, tuổi chẩn đoán còn bị ảnh hưởng rất nhiều bởi kiến thức và thái độ tích cực và sự sẵn có của các xét nghiệm giúp chẩn đoán bệnh của bác sỹ và bệnh viện. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi chẩn đoán trung bình là 5,2 tuổi.

Tuy nhiên, tuổi chẩn đoán của chúng tôi muộn hơn so với nghiên cứu của Chun và cộng sự tại Hàn Quốc năm 2008 là 4,9 tuổi; nghiên cứu của Aadam tại Bắc Phi năm 2016 là 3 tuổi và nghiên cứu của Esenboga tại Thổ Nhĩ Kỳ năm 2018 là 3,5 tuổi.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 22,6% bệnh nhân được chẩn đoán bệnh XLA trước 2 tuổi. Trong khi đó, nghiên cứu tại Mỹ, hơn 50% bệnh nhân được chẩn đoán trước 2 tuổi, hơn 80% được chẩn đoán trước 6 tuổi. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán sớm trước 2 tuổi của chúng tôi còn rất thấp. Một trong những mục tiêu quan trọng trong chẩn đoán bệnh XLA là phát hiện sớm bệnh càng sớm càng tốt, khi trẻ chưa bị nhiễm khuẩn nặng, tái diễn.

4.1.5. Nồng độ kháng thể

Nồng độ kháng thể IgA, IgG, IgM trong máu ngoại vi tại thời điểm được chẩn đoán (chưa điều trị Gammaglobulin) giảm nặng, lần lượt là: 0,01 g/L (0-1,09g/L); 0,19 g/L (0-1,09 g/L); 0,17 g/L (0-0,82 g/L). Kết quả này tương tự như hầu hết các nghiên cứu khác trên thế giới. Trong

ngiên cứu của chúng tôi, ba bệnh nhân có nồng độ IgG tại thời điểm chẩn đoán > 2 g/L (bệnh nhân số 1, số 18 và số 28), trong đó 2 bệnh nhân có nồng độ IgG bình thường so với trẻ cùng lứa tuổi (bệnh nhân số 1: chẩn đoán lúc 14 tháng và bệnh nhân số 18 chẩn đoán lúc 31 tháng). Trong hầu hết các trường hợp “không điển hình” được báo cáo, số lượng tế bào lympho B tuần hoàn trong máu ngoại vi đều nhỏ hơn 1%, cho thấy chỉ số này có giá trị dự báo tốt hơn mức độ giảm Gammaglobulin máu.

4.1.7. Số lượng tế bào lympho dưới nhóm

Nghiên cứu của chúng tôi tuân theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội suy giảm miễn dịch châu Âu - European Society for Immunodeficiencies năm 1999 với điều kiện bắt buộc là tế bào lympho B dưới 2%. Số lượng tế bào lympho B trung bình là 0,15% (dao động từ 0-1%). Kết quả này tương tự với nghiên cứu tại Iran, Hồng Kông, Tây Ban Nha. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng một số nghiên cứu đã thấy rằng bệnh nhân XLA có số lượng tế bào lympho B 2,2% và 3%. Cả hai bệnh nhân này đều tìm thấy đột biến trên gen *BTK*. Như vậy, cũng cần phải lưu ý theo dõi và phát hiện bệnh nhân XLA, không nên hoàn toàn cứng nhắc dựa vào con số 2% như trong tiêu chuẩn lâm sàng.

4.2. Phân tích gen *BTK*

- **Kiểu đột biến:** nghiên cứu xác định 27 bệnh nhân XLA có đột biến trên gen *BTK*. Trong đó, 2 bệnh nhân số 26 và số 27 (là hai anh em) mang đột biến mất đoạn exon 2-5 trên gen *BTK*. Đột biến mất đoạn lớn tạo ra một gen không có khả năng mã hoá cho protein *BTK* bình thường, không có khả năng kích hoạt sự trưởng thành của tế bào lympho B. 25 bệnh nhân có đột biến điểm; gây ra đột biến sai nghĩa, đột biến vô nghĩa, đột biến dịch khung, đột biến vùng cắt nối exon/intron.

- **Vị trí đột biến:** trong số các vị trí xác định đột biến trên gen *BTK*, 3 vị trí có tỷ lệ phát hiện đột biến cao nhất là exon 17 (20,8%), exon 8 (12,5%), và exon 2 (12,5%). Các đột biến được phát hiện trên 5 vùng chức năng trong đó vùng SH1 chiếm tỷ lệ cao nhất 12/27 (44,4%) đột biến. Kết quả của nghiên cứu tương đồng với các nghiên cứu đã được công bố của tác giả Roides năm 2006 và Valiaho. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Esenboga tại Thổ Nhĩ Kỳ cho thấy, 3 vị trí đột biến thường gặp nhất là exon 17, exon 2 và exon 15.

Đột biến mới

Trong số 4 đột biến mới, có một đột biến dịch khung c.1578_1581del (p.C527Wfs*2) làm thay đổi khung đọc mở và tạo mã kết thúc sớm, hai đột biến mới Intron bao gồm đột biến p.IVS18+2_11delinsC và đột biến c.521-1G>A (p.IVS6-1G>A) và một đột biến điểm làm thay đổi vùng SH1 của protein BTK. Những bệnh nhân có các đột biến mới này

đều được phát hiện trên bệnh nhân có các biểu hiện lâm sàng nhiễm khuẩn tái diễn trong năm đầu đời, số lượng tế bào Lympho B CD19+ $\leq 2\%$, nồng độ kháng thể giảm nặng. Như vậy, kết hợp giữa biểu hiện lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng, chúng tôi khẳng định 4 đột biến mới là đột biến gây bệnh XLA. Các nghiên cứu sâu hơn ở mức độ protein cần được thực hiện để làm rõ hơn mối tương quan giữa kiểu gen và kiểu hình của bệnh XLA. Triệu chứng của cả 4 bệnh nhân đều có nhiễm khuẩn tái diễn, giảm nặng IgG, IgM, IgA trong máu ngoại vi, số lượng tế bào B giảm nặng. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự như nhiều nghiên cứu khác của tác giả Eduardo tại Tây Ban Nha phát hiện 9/65 bệnh nhân bệnh nhân (13,8%) không có đột biến trên gen *BTK*; nghiên cứu của tác giả Chen tại Trung Quốc, 32/174 bệnh nhân (18,4%) không có đột biến trên gen *BTK*.

Có thể giải thích do kỹ thuật phân tích gen trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ phân tích các vùng mở đầu, vùng exon và các vùng cắt nối intron/exon của gen *BTK* được giải trình tự, các đột biến trong các vùng Poly A, hoặc các biến thể phức tạp sâu trong intron có thể bị bỏ qua.

- **Phân tích gen cho gia đình bệnh nhân:** Bên cạnh phân tích gen *BTK* cho bệnh nhân, nghiên cứu đã phát hiện đột biến gen ở 24-26 mẹ bệnh nhân và 6/10 chị, em gái của bệnh nhân và thực hiện tư vấn di truyền và tư vấn di truyền cho gia đình người bệnh.

4.3. Điều trị

Trong số 31 bệnh nhân được chẩn đoán, có 2 bệnh nhân từ vong ngay trong đợt điều trị đầu tiên, 1 bệnh nhân dừng điều trị do bệnh nặng, 1 bệnh nhân dừng điều trị ở lần thứ 4 do hoàn cảnh gia đình không đủ khả năng chi trả kinh phí điều trị. 27 bệnh nhân còn lại được theo dõi điều trị định kỳ trong vòng 6 tháng. Tổng số đợt theo dõi trên tổng số bệnh nhân là 161 lượt điều trị.

4.3.1. Liều điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều điều trị trung bình là $0,58 \pm 0,10$ g/kg/chu kỳ, khoảng cách của đa số các lần truyền là 4 tuần, khoảng dao động là $4,13 \pm 0,59$ tuần do có một số bệnh nhân tới muộn một vài lần so với hẹn 2-7 ngày vì lý do khách quan của gia đình. Nồng độ IgG trung bình trước truyền là 5,65 g/L, nồng độ IgG trung bình ngay sau truyền là 12,37 g/L. Như vậy, liều của chúng tôi phù hợp với hầu hết các khuyến cáo của hội Dị ứng – Miễn dịch là liều trung bình của IVIG là 0,4-0,6 g/kg cân nặng mỗi 3-4 tuần để đạt được nồng độ IgG đầy tối thiểu là 5 g/L.

4.3.2. Đặc điểm lâm sàng khi được điều trị IVIG

Trong nghiên cứu này, 27 bệnh nhân được điều trị và theo dõi định kỳ trong vòng 6 tháng, có 11 bệnh nhân phải nhập viện điều trị các bệnh nhiễm khuẩn ít nhất 1 lần. Tổng số lượt điều trị nội trú là 19 lượt (tương đương 0,69 lượt/bệnh nhân/6 tháng).

Một cách lý tưởng, khi bệnh nhân được truyền Gammaglobulin, bệnh nhân sẽ nhận được kháng thể một cách thụ động từ người cho và chống lại được hầu hết các loại nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, liệu pháp thay thế Gammaglobulin có những hạn chế. Các chế phẩm có sẵn trên thị trường hầu hết chỉ thay thế IgG, nhưng nồng độ IgM và IgA rất thấp hoặc chỉ ở dạng vết. Vì vậy, nhiều bệnh nhân XLA vẫn còn bị các đợt nhiễm trùng khi đã được điều trị IVIG. So với trước khi điều trị, tần suất viêm phổi và viêm tai giữa trong thời gian được điều trị IVIG của chúng tôi giảm một cách có ý nghĩa. Tuy nhiên, tần suất nhiễm trùng vẫn còn cao hơn so với nhiều nước trên thế giới. Điều này có thể giải thích do bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán muộn với nhiều biến chứng, tần suất viêm phổi trước điều trị cao hơn các nghiên cứu khác nên tỷ lệ nhiễm khuẩn trên nền bệnh nhân tổn thương phổi mạn tính cao. Hơn nữa, Việt Nam nằm trong vùng khí hậu nhiệt đới, tỷ lệ bệnh nhiễm trùng cao hơn so với các nước vùng cận nhiệt đới và ôn đới.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm miễn dịch

100% bệnh nhân XLA là bệnh nhân nam. Tuổi khởi phát nhiễm khuẩn lần đầu là $9,30 \pm 6,31$ tháng.

Triệu chứng Amydan nhỏ gặp ở 93,5 % bệnh nhân.

Tuổi chẩn đoán trung bình là 5,2 tuổi. Có 22,6% bệnh nhân được chẩn đoán trước 2 tuổi. Thời gian chậm chẩn đoán 3,67 năm; chậm nhất 12,2 năm.

Tiền sử gia đình có người mắc bệnh cao, chiếm 64,5%.

Nồng độ các kháng thể trong huyết thanh của hầu hết bệnh nhân XLA giảm nặng. Tuy nhiên có 9,6% bệnh nhân nồng độ IgG tại thời điểm chẩn đoán cao hơn 2 g/L. Số lượng tế bào lympho B giảm nặng: $8,21 \pm 14,49$ tế bào/ μ L; tương đương $0,15 \pm 0,30\%$.

2. Đặc điểm đột biến gen BTK

Tỷ lệ phát hiện đột biến là 27/31 bệnh nhân (87,1%). Có 2 đột biến mất đoạn và 25 đột biến điểm. Đột biến lệch khung chiếm tỷ lệ cao nhất là 36%.

Vị trí đột biến thường gặp là exon 17 (20,8%), exon 2 (12,5%) và exon 5 (12,5%).

Có 4 đột biến mới được phát hiện là c.1735G > C; c.1908+2_11delinsC; c.521-1G>A; c.1578_1581del.

Phát hiện đột biến gen *BTK* trên 24 mẹ (trong số 26 mẹ) và 6 chị, em gái của bệnh nhân. Bốn chị, em gái không tìm thấy đột biến.

3. Kết quả điều trị truyền Gammaglobulin đường tĩnh mạch cho bệnh nhân XLA

Tỉ lệ tử vong là 6,4% (2/31 bệnh nhân). Nguyên nhân tử vong do nhiễm trùng huyết nặng ngay trong đợt được chẩn đoán.

27/31 bệnh nhân được theo dõi và điều trị ít nhất 6 tháng với liều điều trị IVIG là $0,58 \pm 0,10$ g/kg cân nặng; khoảng cách trung bình giữa các đợt truyền là $4,13 \pm 0,59$ tuần; Nồng độ IgG đáy trước truyền là $5,65 \pm 1,20$ g/L; sau truyền là $12,37 \pm 1,63$ g/L.

Triệu chứng lâm sàng cải thiện có ý nghĩa thống kê sau khi điều trị thay thế IVIG: tần suất viêm phổi giảm rõ rệt từ $1,2 \pm 1,95$ đợt/6 tháng trước điều trị xuống còn $0,24 \pm 0,80$ đợt/6 tháng; viêm tai giữa giảm từ $0,23 \pm 0,30$ đợt/6 tháng xuống còn $0,11 \pm 0,32$ đợt/6 tháng; không còn đợt nhiễm khuẩn nặng khi được điều trị IVIG.

KIẾN NGHỊ

Cần tuyên truyền các dấu hiệu cảnh báo của suy giảm miễn dịch bẩm sinh XLA về tình trạng nhiễm trùng tái diễn ở trẻ em, đặc biệt dấu hiệu đường hô hấp, viêm phổi, viêm tai giữa kết hợp với thiếu sản Amydan và tổ chức hạch ngoại vi để phát hiện kịp thời bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh.

Phân tích gen *BTK* là phương pháp giúp chẩn đoán xác định bệnh XLA, giúp định hướng chiến lược điều trị tối ưu và tư vấn di truyền cho bệnh nhân và gia đình người bệnh.

Phương pháp điều trị truyền IVIG với liều 0,4-0,6 g/kg cân nặng mỗi 4 tuần giúp giảm tần xuất cũng như mức độ nhiễm trùng của hầu hết bệnh nhân XLA. Tuy nhiên một số bệnh nhân vẫn còn có những đợt nhiễm khuẩn, cần cá thể hóa liều điều trị IVIG để giảm được tỷ lệ nhiễm khuẩn cũng như biến chứng.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



NGUYEN THI VAN ANH

**RESEARCH IN CLINICAL AND SUBCLINICAL
CHARACTERISTICS AND JUDGES ON THE RESULTS OF
TREATMENT IN X-LINKED AGAMMAGLOBULINEMIA**

Specialized : Pediatrics
Code : 62720135

**SUMMARY OF THE PhD DISSERTATION
IN MEDICINE**

HANOI – 2019

Dissertation is completed at:
HANOI MEDICAL UNIVERSITY

Scientific supervisors:

- 1. Associate Prof. Le Thi Minh Huong**
- 2. PhD. Vu Van Quang**

Debater 1:

Debater 2:

Debater 3:

The dissertation will be defended with the Committee at Hanoi Medical University.

At: hour min, day month year 2019.

Assess the thesis at the library:

- Vietnam National Library
- Hanoi Medical University's Library

**PUBLISHED SCIENTIFIC WORKS
RELATED TO THESIS**

1. Segundo Gesmar R S, Nguyen Anh Thi Van, Thuc Huyen Thanh, Nguyen Le Ngoc Quynh, Kobayashi R H, Le H T, Le H TM, Torgerson T R, Ochs H D (2018), Dried Blood Spots, an Affordable Tool to Collect, Ship, and Sequence gDNA from Patients with an X-Linked Agammaglobulinemia Phenotype Residing in a Developing Country, *Frontiers in Immunology*, Số 9 (289), 1-5.
2. Ngo Manh Tien, Nguyen Thi Van Anh, Nguyen Thi Phuong Mai and colleagues (2018), Detecting mutations of BTK genes in X-linked Agammaglobulinemia patients, *Journal of Public Science Vietnamese technology*, Number 9 (60), 1-4.
3. Nguyen Thi Van Anh, Le Thi Minh Huong, Le Thanh Hai et al (2019). Clinical and subclinical characteristics of X-linked Agammaglobulinemia, *Journal of medical research*, No. 117 (1), 93-100.
4. Nguyễn Thị Vân Anh, Lê Thị Minh Hương, Vũ Văn Quang cộng sự (2019). Kết quả điều trị truyền Gammaglobulin đường tĩnh mạch cho bệnh nhân không có Gammaglobulin máu liên kết nhiễm sắc thể X, *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 481 (2), 57-60.

INTRODUCTION

X-linked Agammaglobulinemia (XLA) is an inherited disease caused by Bruton Tyrosine Kinase (*BTK*) gene mutation on X chromosome. Genetic mutation *BTK* makes our body unable to produce enough protein cytoplasmic tyrosine kinase, thus, lymphocytes B cannot differentiate or mature, reduce the ability to produce antibodies against pathogens, causing the body to frequently expose to infection, severe infections in many different organs.

Diagnosis of XLA patients based on clinical signs of recurrent infection, reduction in B lymphocyte amount and analysis of *BTK* genes brings about not only oriented diagnosis, genetic counseling but also appropriate treatment for XLA.

Patients with XLA should be replaced regularly with appropriate doses of Gammaglobulin to treat and prevent infections as well as complications.

In Vietnam, although patients suspected of XLA have been long mentioned in clinical practice, the poor conditions of laboratory which have not been properly invested have brought about the fact that most patients have not been diagnosed and have yet to benefit from any treatment management. From 2010 onwards, in some large pediatric hospitals in Hanoi and Ho Chi Minh cities, patients with XLA have been gradually diagnosed by quantitative levels of immunoglobulin, the number of B lymphocytes and analysis of *BTK* gene mutations. However, many XLA patients are still left behind for diagnosis or late diagnosis resulting in severe sequelae, especially, XLA patients still die from serious infections.

As the situation discussed above, we carry out the thesis: **"Research in clinical and subclinical characteristics and judges on the results of treatment in X-linked Agammaglobulinemia"** with an aim to:

1. *Demonstrate clinical features, immunoassays of X-linked Agammaglobulinemia.*
2. *Detect mutation of Bruton Tyrosine Kinase gene in patients with X-linked Agammaglobulinemia.*
3. *Judge the results of treatment of X-linked Agammaglobulinemia*

NECESSITY OF THE THESIS:

X-linked Agammaglobulinemia is an innate immunodeficiency disease, causing severe infections and premature death if it is untreated. Patients are often not diagnosed or late diagnosed only when they already suffer from serious infection as well as sequelae. There is a large number of family members who have not had genetic counseling and prenatal diagnosis. Many patients have been diagnosed but treatment is irregular so there are frequent infections and complications. Patients who have been treated still

New contributions of the thesis:

- This is the first study to evaluate IVIG response for X-linked Agammaglobulinemia patients - Detect 27 mutations in *BTK* gene, of which 4 new mutations have not been published in the world gene bank. Genetic counseling for patients' families.

STRUCTURE OF THE RESEARCH PAPER:

This research paper consists of 128 pages: Introduction (2 pages); Chapter 1: Overview (33 pages), Chapter 2: Object and methodology of the study (18 pages), Chapter 3: Result (39 pages), Chapter 4: Discussion (33 pages), Conclusion (2 pages), Recommendation (1 page).

The study includes 31 tables, 13 charts, 22 pictures.

Besides, there are 146 references, including 8 Vietnamese resources and the rest 138 in English.

CHAPTER 1. OVERVIEW

1.1. Definition

The disease does not have X-linked Agammaglobulinemia (X-linked Agammaglobulinemia), a typical humoral immunodeficiency disease, characterized by a severe decrease in all immunoglobulin and adult B lymphocytes, due to mutations in the Bruton gene Tyrosine Kinase is located on the X chromosome. Therefore, the patient's body is less able to withstand pathogens, especially bacteria.

1.2. Epidemiology

The prevalence of XLA varies depending on studies in different territories. The incidence in Germany is 0.09 per 100,000 people, in the US is 11.25 per 100,000 people, in Eastern Europe and Central Europe countries are 1 /1,399,000 people.

Mortality rates in XLA patients have changed over the years. Research before 1996 in the United Kingdom and the United States had

17% of deaths. Today, the mortality rate of XLA patients has decreased significantly. Large study in the US in 2006 on 201 XLA patients, only 8.5% died.

1.3. Genetic basis, physiology –

- The *BTK* gene is located in the midportion of the long arm of the X chromosome, in the Xq22 region. The human *BTK* gene encompasses 37.5 kb and contains 19 exons. The size of the exons varies from 55 to 560 bp, and the intron from 164 bp to 9 kb.
- Protein BTK: *BTK* gene encodes proteins Bruton's Tyrosine Kinase is 659 amino acids long, weighs 77 Kilodaltons, with five functional areas: plekstrin homology (PH) (1 to 138 amino acids), Tec homology (TH) (amino acid 139 to 215), Src homology 3 (SH3) (amino acid 216 to 280), Src homology 2 (SH2) (amino acid 281 to 377) and kinase (SH1) (amino acid 375 to 659) (3-5).

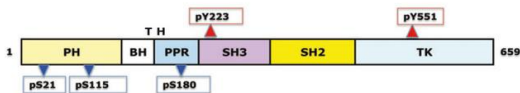


Figure 1.1 .. Bruton's tyrosine kinase protein structure diagram

XLA gene mutation causes a decrease or loss of function of Tyrosine Kinases, which makes Lymphocytes B unable to differentiate or mature. Therefore, there will not have B mature - the main cells that produce antibodies.

1.4. Clinical feature

The majority of XLA patients are male due to mutation of *BTK* gene located on X chromosome. Female XLA patients who are very rare but have also described a few cases.

The disease usually occurs in the first year of life, when the mother's IgG antibodies pass through the placenta. XLA patients were severely reduced the ability to produce all antibodies: IgA, IgM, IgG, IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, specific antibodies against microorganisms, so infections are frequent, prolonged and recurrent. Unlike recurrent infections due to abnormal structure of organs (such as respiratory deformities, urinary deformities ...), immunocompromised patients often have infections in many other organs and locations. each other: otitis media, sinusitis, pneumonia, conjunctivitis, diarrhea and skin infections ... Many XLA patients before being diagnosed also have life-threatening

severe infections such as severe pneumonia , pleurisy, meningitis, cellulitis, sepsis ...

In addition to infection manifestations, XLA patients may also exhibit autoimmune diseases such as enteritis, autoimmune arthritis; allergies or malignancies. Family history: XLA is a mutation due to a recessive gene located on the X chromosome. so it is inherited in the mother's family. Brothers, mother's brother, brother, the younger brother of the mother or aunt's mother had the same disease.

1.5. Antibody concentration

Due to a marked decrease in the number of mature B lymphocytes in peripheral blood, the ability to produce antibodies is also significantly reduced. According to the diagnostic criteria of the American and European Immunodeficiency Association in 1999, the XLA IgA, IgG and IgM concentrations were less than -2SD compared to children of the same age. In fact, XLA patients often have IgG concentrations below 2 g/L and IgM and IgA concentrations are usually below 0.2 g/L. The majority of IgG detection is very low and may not be measured. Only 10% of patients have concentrations above 2 g/L.

1.6. Number of lymphocytes subsets

Normally, the number of B lymphocytes varies according to the age of the patient and on average accounts for 5-15% of the number of lymphocytes in the peripheral blood. For XLA patients, B lymphocytes cannot be differentiated into mature B lymphocytes, resulting in very little or even zero peripheral lymphocytes.

1.7. Genetic analysis

The most recent publication of the Human Gen mutation database (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>) had 874 different mutations on the *BTK* gene. These mutations are found in whole *BTK* gene. These mutations that have been shown to completely or completely decrease the function of Bruton Tyrosine Kinase protein. This may be a point mutation, leading to an amino acid substitution or an early termination code or a large loss of mutation, a repeat mutation or a two or more exon mutation on the *BTK* gene.

1.8. Treatment

X-linked Agammaglobulinemia is a severe humoral immunodeficiency disease that lasts a lifetime. Therefore, replacement therapy Immunoglobulin is the most important measure to treat patients. The purpose of treatment is to provide the body with passive

immunotherapy, replace the amount of Gammaglobulin that the patient's body cannot produce, maintain a stable concentration in the blood to protect the body against the effects. pathogen

Most practice guidelines recommend an initial dose of IgG ranging from 0.4 to 0.6 g/kg weight/every 3-4 weeks. The bottom IgG concentration is the IgG concentration measured in the patient's blood before each IVIG infusion cycle. Previously, the bottom IgG concentration was recommended to be 5 g/L because studies showed that such IgG levels could be sufficient to fight serious infections. Some XLA patients have chronic lung damage or have an autoimmune disease requiring high IgG doses to maintain bottom IgG above 8 g/L to avoid infection.

The effectiveness of IVIG treatment depends on when the patient is diagnosed, complications have been diagnosed, care and the dose of Gammaglobulin is used. Patients diagnosed early, regular IVIG treatment and appropriate doses have lower incidence of infection, with fewer complications.

In addition, patients need to treat infections, treat autoimmune diseases and hygiene, care to achieve the best preventive effect.

CHAPTER 2

SUBJECTS AND METHODS OF RESEARCH

2.1. Research subjects

2.1.1. Selection criteria

- 31 patients who meet the criteria for diagnosing the disease do not have X-linked Agammaglobulinemia according to the criteria of the *Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies)* - 1999.

*** Definitive criteria:** Male patient with less than 2% CD19 B cells and at least one of the following:

1. Mutation in *BTK*.
2. Absent Btk mRNA on Northern blot analysis of neutrophils or monocytes.
3. Absent Btk protein in monocytes or platelets.
4. Maternal cousins, uncles, or nephews with less than 2% CD19 B cells.

*** Probable criteria:** Male patient with less than 2% CD19 B cells in whom all of the following are positive:

1. Onset of recurrent bacterial infections in the first 5 years of life.
 2. Serum IgG, IgM, and IgA more than 2 SD below normal for age.
 3. Absent isohemagglutinins and/or poor response to vaccines.
 4. Other causes of hypogammaglobulinemia have been excluded
- 26 mothers and 10 younger or elder sister of 27 patients who found *BTK* mutations were also analyzed for *BTK* genes. - Patients and family members agree to participate in the study.

2.1.2. Exclusion criteria:

- Primary immunodeficiency due to hypogammaglobulinemia: hyper IgM syndrome, transient hypogammaglobulinemia of infancy.

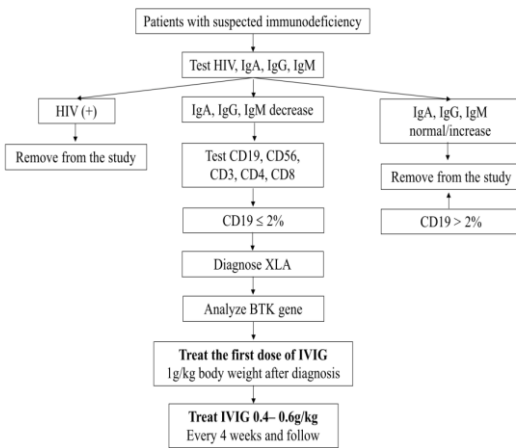
2.2. Research Methods

2.2.1. **Research design:** study a series of cases.

2.3. Location and time of study

- Research location: National Pediatric Hospital.
- Research period: from October 2015 to October 2018.

2.4. Research diagram



- First diagnosis of disease:
 - +Exploiting history: time of onset, frequency, severity, organs of infection, sequelae, complications ...
 - +Clinical examination, detection of infection organs, severity of infection at the time of diagnosis
 - +Testing to exclude immunodeficiency caused by HIV virus.
 - +Quantify the antibody concentration in the peripheral blood, the number of lymphocytes subset in the peripheral blood (ISO 15189).
 - +Analysis of *BTK* gene for patients by sanger sequencing in ABI 3130, asseccs number of *BTK* gene is U78027.1.
 - +IVIg treatment at a dose of 1 g/kg of body weight as soon as the patient is diagnosed.
- Periodic examinations every 4 weeks for 6 months:
 - +Exploiting the symptoms of infection between two episodes.
 - +Examining and detecting of infection, assessing the severity of the infection when patients come to get IVIG periodically.
 - +Testing the concentration of IgG, IgA, IgM in peripheral blood (and NBC if the patient has signs of infection) before each infusion.
 - +If the patient presents with severe infection (sepsis, severe pneumonia, encephalitis, meningitis, skin abscess, muscle) or has other organ damage: jaundice, liver failure, kidney failure ... The patient will be tested for liver, kidney function and tests to find the root of infection: bacterial culture, fungus, tuberculosis. PCR test for bacteria, viruses, tuberculosis, etc.
 - +Treatment: use IVIG dose of 0.4-0.6 g/kg of body weight. The dose of IVIG is calculated according to the total gram of IVIG in the vial.
 - +Testing for concentration of IgG, IgA, IgM in peripheral blood within 24 hours after IVIG infusion.
 - +In addition, the study will analyze the *BTK* gene for relatives of patients: mother, sister, sister if the patient has mutation in the *BTK* gene.

CHAPTER 3 RESULTS

3.1. Clinical and immunology manifestations

3.1.1. Age

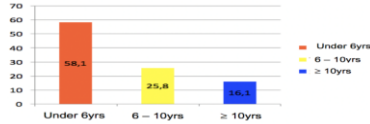


Chart 3.1. Age distribution at the time of participation

Comment: At the beginning of this study, the mean age of XLA patients was $6,27 \pm 3,76$ years (median age: 5,55 years, min: 11 months ol, max: 15,3 years). 26/31 patients (83,9%) were under 10 years.

3.1.2. Gender

100% patients in this study were male.

3.1.3. Patient history

3.1.3.1. Age at the first infection

Table 3.1. Age at the first infection

Age	n	%
< 6 months	9	29,03
≥ 6 months - < 12 months	14	45,16
≥ 12 months	8	25,81
Total	31	100,00

Comment: Age at the first infection: mean: $9,30 \pm 6,31$ months. The earliest age is 3 months, latest age is 27 months. There were 74,19% patients have first infectious symptom before 1 year of age, 29,03% patients before 6 months of age.

3.1.3.2. Prehistory of infection before diagnosis

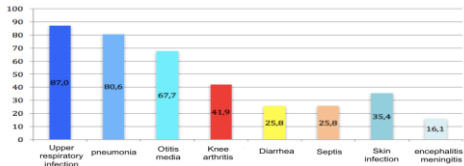


Chart 3.2. Prevalence of common infections before diagnosis

Comment: Prehistory 31 XLA patients showed: the most common infections in XLA patients were: upper respiratory tract infection 87,0% (n=27), pneumonia 80,6% (n=25), otitis media 67,7% (n=21), arthritis 41,9% (n=13). 25,8% (n=8) patients had history of septisemia and 16,1% (n=5) patients has meningoencephalitis.

2 patients had no sight of infection but had brothers with XLA.

3.1.4. Family history

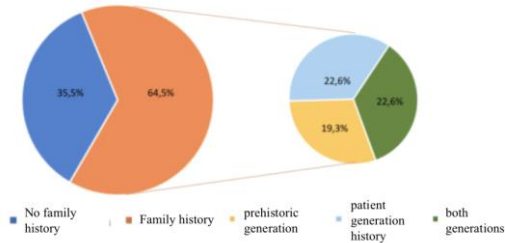


Chart 3.3. Family history

Comment: There were 31 patients in 28 family. 20 patients (64,5%) had family history of suspected XLA. 45,2% (14/31) patients had brother or mother's cousins with XLA or died of infection early.

3.1.5. Tonsil characteristic at the time of diagnosis

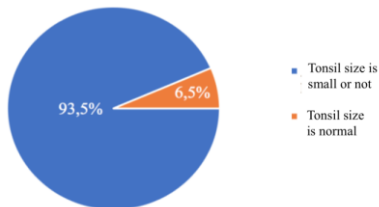


Chart 3.4. Tonsil size

Comment: 93,5% (29/31 patients) had small size tonsil or no tonsil; only 6,5% had normal tonsil. No patient had tonsil hypertrophy.

3.1.6. Age of diagnosis

Table 3.2. Age distribution at the time of XLA diagnosis

Characteristic	Frequency	Ratio (%)
<i>Age of diagnosis (n=31)</i>		
Mean (year)		5,2
Median (year)		5,0
Min (year)		0,5
Max (year)		14,2
<i>Age group (n=31)</i>		
Under 2 years	7	22,6
From 2 to < 6 years	13	41,9
≥ 6 years	11	35,5

Comment: Mean age of diagnosis was 5,2 years (62,4 months). However, the age of diagnosis does not have normal distribution, so we showed median age of diagnosis is 5 years (60 months). There was only 22,6% patients are diagnosed before 2 year of age, 64,5% before 6 years of age.

3.1.7. The relationship between status at the time of diagnosis and age of diagnosis

Table 3.3. The relationship between infection level at the time of diagnosis and age of diagnosis

Infection level Age of diagnosis	Severe infection n (%)	Mild infection or proactive laboratory testing n (%)
< 6 years	5 (23,8)	15 (76,2)
≥ 6 years	6 (54,5)	5 (45,5)
OR = 0,3, 95% CI: 0,04-1,7, p= 0,1		

Comment: Patients with late diagnosis after 6 years usually had severe infection (septicemia or subcutaneous abscess, muscle or meningitis or pleural pneumonia - pleural effusion). This difference is statistically significant with $p = 0.1$.

3.1.8. The relationship between family history and age of diagnosis

Table 3.4. The relationship between family history and age of diagnosis

Characteristics	Total (n=31)	Family history of XLA (n=20)	No family history of XLA (n=11)
<i>Age of diagnosis (year)</i>			
Mean	5,21	5,20	5,22
Median	4,99	4,02	5,19
Min	0,49	0,49	1,18
Max	14,21	14,21	9,52
<i>p (Kruskal – Wallis test) = 0,54</i>			
<i>Late age of diagnosis (year)</i>			
Mean	4,54	4,64	4,36
Median	3,74	3,44	4,57
Min	0	0	0,85
Max	12,21	12,21	7,52
<i>p (Kruskal – Wallis test) = 0,8</i>			

Comment: The difference of age of diagnosis/late age of diagnosis between 2 group of family history had no statistically significant.

3.1.9. Antibody concentration

Table 3.5. Antibody concentration at the time of diagnosis

Immunoglobulin (g/L)	Mean	Median	Min	Max
IgG	0,673	0,19	0	4,67
IgA	0,043	0,01	0	0,54
IgM	0,214	0,17	0	0,82

Comment: Almost IgG, IgA, IgM concentration of patients had severe reduction. 3 patients with IgG concentration > 2 g/L.

3.1.10. Number of lymphocyte subtypes

Table 3.6. Number of lymphocyte subtypes at the time of diagnosis

Lymphocyte (n=31)		Mean	Median	Min	Max
Lympho T (TCD3)	Cell/ μ L	4420 $\pm$ 2205	4103	427	9631
	%	90,96 $\pm$ 8,63	93,85	50	97,17
Lympho Th (TCD4)	Cell/ μ L	1952 $\pm$ 1025	1615	128	3926
	%	40,18 $\pm$ 13,11	40,14	19,00	64,90
Lympho Tc (TCD8)	Cell/ μ L	2339 $\pm$ 1490	2459	29	6290
	%	46,89 $\pm$ 15,31	47,30	0,58	72,45
Lympho B (CD19)	Cell/ μ L	8,21 $\pm$ 14,49	1,94	0	52
	%	0,15 $\pm$ 0,30	0	0	1
Tế bào diệt tự nhiên (CD56)	Cell/ μ L	305 $\pm$ 224	243	11	850
	%	5,99 $\pm$ 3,59	5,20	1,92	18

Comment: Number of lymphocyte T, Th và Tc almost were in normal range. Number of lymphocyte B (CD19) had severe reduction, median was 2 cells/ μ L, max 52 cells/ μ L. Lymphocyte B ratio was under 1 %.

3.2. Analysis of BTK gene

3.2.1. The rate of mutation detection in 31 patients

Table 3.7. Results of gene mutation determination BTK by sequencing method

Genotype	Number of Patient	Frequency (%)
Point mutations	25	80,65
Deletion mutations	2	6,45
No mutation	4	12,90
Sum	31	100

Comment: Analysis of BTK gene of 31 patients, detected 27 patients with mutations (87.1%), of which 25 patients (80.65%) had point mutations, 2 patients (6.45 %) had deletion mutation. Four patients (including 3 patients with one family) (12.90%) did not detect mutations in BTK gene.

3.2.2. Type of mutations

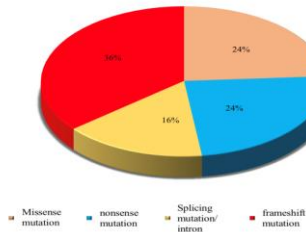


Figure 3.5. *BTK* mutation type

Comment: Of the 25 point mutations identified, the highest rate of frameshift mutation with 36% (9/25), the second is the missense mutation and nonsense mutations with 24% (6/25). Next is the splicing mutation /intron 16% (4/25).

3.2.3. Mutation distribution on *BTK* gene

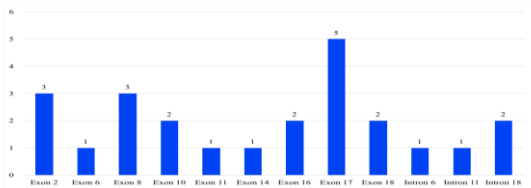


Figure 3.6. Distribution of mutations in *BTK* gene

Comment: The study found 24 point mutations in the *BTK* gene (of 25 patients). Mutations are distributed throughout the gene length. In particular, the highest rate of mutation detection on exon 17 is 20.8% (5/24 point mutations), followed by mutations on exon 2 of 12.5% (3/24 mutations). On exon 8, there were 3 mutations (accounting for 12.5%), of which 1 mutation was found in two patients who were not blood-related.

3.2.5. Large-scale mutations

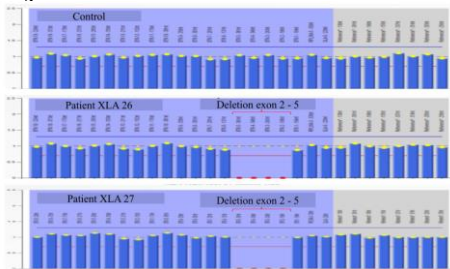


Figure 3.1. Results of MLPA analysis of patients No. 26 and No. 27

Comment: When using MLPA technique, patients No. 26 and No. 27 do not appear probes BTK-2, BTK-3, BTK-4, BTK-5 (corresponding to exon 2 to exon 5) of the gene *BTK*.

3.2.7. New mutation

Comparing: the results of gene sequencing results with human gene mutations (HGMD) (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>) and Leiden (LOVD) gene mutation data sources (<http://www.lovd.nl/3.0/home>), the study found 04 novel mutations (of 5 patients): in *BTK* gene: c.1735G> C; c.1908 + 2_11delinsC; c.521-1G> A; c.1578_1581del.

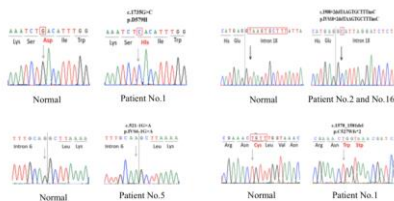


Figure 3.2. Four novel mutations in the *BTK* gene

3.3. Treatment

We have 31 patients in the study, 2 patients died shortly after being diagnosed and treated for the first time, 1 patient stopped treatment due to severe illness. 28 patients who received IVIG treatment every 4

weeks for 6 months, 27 patients completed the treatment process, 1 patient stopped treatment for the fourth time because the family could not afford the cash treatment.

3.3.1. Treatment dose

The average IVIG dose for each infusion is 0.58 ± 0.10 g/kg/time.

The average distance between transmissions is 4.13 ± 0.59 weeks.

3.3.2. Clinical symptoms during treatment

3.3.2.1. General infection status

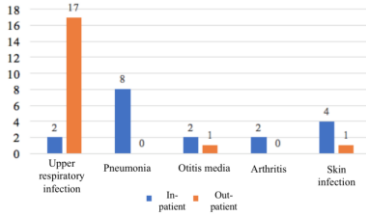


Chart 3.7. Infection status for 6 months of treatment

Comment: During the 6-month follow-up period, 11 patients had to be hospitalized for treatment at least once. Inflammation of the upper respiratory tract is most common, then pneumonia, skin infections. The total number of inpatient visits is 19 turns (equivalent to 0.7 turns /patient /6 months). No patients had severe infections (encephalitis, meningitis, septicemia).

3.3.2.2. Pneumonia

Table 3.8. Compare the average frequency of pneumonia in the 6 months before treatment and 6 months of treatment.

Index	Before treatment (n=27)	After treatment (n=27)
Average	1,2 $\pm$ 1,95	0,24 $\pm$ 0,80
Median	0,29	0
Minimum	0	0
Maximum	7,4	4
Comparison between two medians (Wilcoxon signed-rank test)	p=0,003	

Comment: median frequency of pneumonia every 6 months prior to treatment of patients was 0.29 times, significantly higher than the frequency of pneumonia within 6 months of treatment with $p = 0.003$. Patients with the highest number of pneumonia prior to treatment were 7.4 times /6 months.

3.3.2.3. Middle ear inflammation

Table 3.9. Compare the average frequency of pneumonia in the 6 months before treatment and 6 months of treatment.

Index	Before treatment (n=27)	After treatment (n=27)
Average	$0,23 \pm 0,30$	$0,11 \pm 0,32$
Median	0,08	0
Minimum	0	0
Maximum	1,11	1,00
Comparison between two medians (Wilcoxon signed-rank test)	$p=0,013$	

Comment: median frequency of otitis media in every 6 months prior to the patient's treatment was 0.08 times, significantly higher than the frequency of middle ear inflammation within 6 months of treatment. 0 times with $p = 0.013$.

3.3.3. IgG antibody concentration during treatment

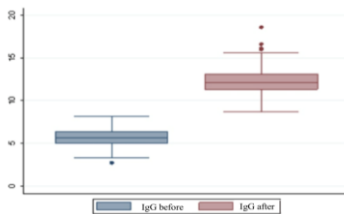


Chart 3.8. IgG concentrations before and after each treatment

Comment: In 161 treatments of 27 patients, the average of IgG trough level was 5.6 ± 1.20 g/L. The average average IgG concentration after transmission is 12.37 ± 1.63 g/L.

3.3.4. The relationship between clinical symptoms and baseline IgG levels

Table 3.10. The relationship between bottom IgG levels and bacterial infection status

Factor	OR	KTC 95% of OR		p
IgG trough level	0,76	0,46	1,24	0,267
Rho value	Rho = 0,376			

Comment: The infection status definitive is any infection symptoms (including all types of infections: respiratory infections, arthritis ...). The average IgG concentration before each transmission (IgG trough level) is 5.65 ± 1.20 g/L. The results of multistage analysis showed that the relationship between the bottom IgG concentration and the infection status has an OR of 0.76, meaning that when the bottom IgG concentration increases to 1 g/L, the risk of infection of children decreases. 24%. However, this change is not statistically significant because $p = 0.267$.

3.3.4.1. The relationship between respiratory infection symptoms and IgG trough levels

Table 3.11. The relationship between baseline IgG concentrations and frequency of respiratory infections in children

Factor	Coefficient of regression	KTC 95% of Coefficient of regression		p
IgG-Trough	0,015	-0,014	0,17	0,846
ICC value	ICC approximates 0			

Comment: The frequency of respiratory infections is calculated by the number of respiratory infections (including: pneumonia, otitis, upper respiratory infections) within 6 months. The results of multistage analysis showed that the prevalence of respiratory infections in children did not have an association between the bottom IgG concentration and the frequency of respiratory infections of children because $p = 0.846$.

CHAPTER 4. DISCUSSION

In the study, we conducted clinical and subclinical characteristics, identified and treated 31 patients from 28 different families at the National Pediatric Hospital. This is a report of the X-linked Agammaglobulinemia with the largest number of patients in Vietnam so far.

4.1. Clinical symptoms and immunoassays

4.1.1. Age, gender

- Year of age:

In our study, the average age of the patient was 6.27 years. In which the youngest is 11 months old, the largest is 15.3 years old. Only 16.13% of patients are over 10 years old. Thus, our group of XLA patients is quite young compared to other countries in the world. The reason is that XLA is newly diagnosed and monitored for about 10 years in Vietnam.

- Gender

All patients in our study group were male due to the criteria of the European Society for Immunodeficiencies in 1999. However, there have been a few cases so far. Female patients with the disease are reported as Japanese female patients due to mutations on an X chromosome but normal X chromosomes are inactivated.

4.1.2. History of patient

4.1.2.1. Age of onset

In our study, the age of onset of the first infection was an average of 9.3 months, earlier than other studies by author Natalia Basile in Argentina, Chun's in Korea and Plebani in Italy. The average age of onset is 1 year, 1.5 years and 2 years, respectively. Our study did not have any patients who started before 3 months and 74.19% of children showed before 1 year of age. This result is consistent with immunological physiological characteristics of children under 3 months of age will be protected by antibodies transmitted by mother. The patient developed an infection at least 27 months of age. This is different from the study of Winkelstein in the US: there are 3 out of 201 patients who start after 5 years of age; The Hong Kong study had patients who started at 8.5 years of age and in China patients who started at least 13 years of age. It can be explained that Vietnam is a developing country, located in the tropics, the incidence of infection is high, children are exposed to microorganisms early and more than temperate countries.

4.1.2.2. Common infections when the disease starts The study results show that pneumonia and otitis media are the two most common infections in the onset of the disease. 10.34% started the first infection with a severe infection: 1 patient with meningitis - meningitis and 2 patients with subcutaneous abscess, muscle. Basile's study also reported

4 cases (7.7%) with first infection: meningitis. Two of our three patients had severe infections right in the first episode of illness before 6 months of age. This may be a warning sign that clinicians need to review the immune status in children who develop severe infections right in the first months of life.

4.1.2.3. History of infection

In our study, a history of inflammation of the upper respiratory tract (nasopharyngitis, laryngitis, otitis media) accounted for the highest rate, accounting for 87.0%, including 67.7% of middle ear inflammation. This result is similar to Lee's study in Hong Kong and higher than the studies of Plebani in Italy and Esenboga in Turkey.

Percentage of patients with pneumonia 80.6%. Of the 25 patients with a history of having been diagnosed and treated for pulmonary TB for more than 1 year (patient number 03, number 06, number 16 and number 30) due to recurrent pneumonia, only 1 patient found the bacteria. Tuberculosis in sputum.

In our study, severe infections such as encephalitis - meningitis and septicemia accounted for 16.1% and 25.8%, similar to the study by author Chun in Korea and Basile author at Argentina with the rate of encephalitis - meningitis is 21.1% and 16% respectively. However, this rate is higher than most other studies in the US, Italy, Turkey and Hong Kong with the rates of 12%, 4%, 8.3% and 12.9%, respectively.

4.1.3. Family history

Families with a history of illness are families where, in addition to patients, there are brothers or sisters (sons) - children of aunts /aunts on the mother's side or infected mother /son reinfection is diagnosed with XLA disease and or death due to severe infections when small. The family history of people with our disease is 60.7% (17 families /28 families). The proportion of patients with our family history is 41% higher than that of Winkelstein in the US, Esenboga research in Turkey is 47%, Zhang's in China is 34.71%. This may be explained by the characteristics of populations in Vietnam or because our sample size is not large enough.

4.1.4. Age of diagnosis

The age of diagnosis is related to the severity as well as the signs of identification. At the same time, the age of diagnosis is greatly affected by positive knowledge and attitudes and the availability of tests

to help diagnose doctors and hospitals. In our study, the average age of diagnosis was 5.2 years.

However, the age of our diagnosis was later than Chun's and his colleagues in Korea in 2008 was 4.9 years old; Aadam's study in North Africa in 2016 was 3 years old and Esenboga's study in Turkey in 2018 was 3.5 years old.

Our study was only 22.6% of patients diagnosed with XLA before 2 years of age. Meanwhile, in the US, more than 50% of patients were diagnosed before 2 years of age, more than 80% were diagnosed before 6 year old. Thus, the rate of patients diagnosed before 2 years of age is very low. One of the important goals in diagnosing XLA is early detection of the disease as soon as possible, when the child has not had severe, recurring infections.

4.1.5. Antibody concentration

The concentration of antibodies IgA, IgG, IgM in peripheral blood at the time of diagnosis (without treatment for Gammaglobulin) decreased significantly, respectively: 0.01 g/L (0-1.09 g/L); 0.19 g/L (0-1.09 g/L); 0.17 g/L (0-0.82 g/L). This result is similar to most other studies in the world. In our study, three patients had IgG levels at the time of diagnosis > 2 g/L (patients number 1, number 18 and number 28), of which 2 patients had normal IgG levels compared to Children of the same age (patient number 1: diagnosed at 14 months and the patient number 18 diagnosed at 31 months). In most "atypical" cases reported, the number of circulating B lymphocytes in the blood is less than 1%, indicating that this indicator has a better predictive value than the reduction of blood Gammaglobulin.

4.1.6. The number of Lymphocyte subset

Our study follows the diagnostic criteria of the Representing PAGID and ESID (European Society for Immunodeficiencies) in 1999 under the mandatory condition that B-lymphocytes are below 2%. The average number of B lymphocytes is 0.15% (ranging from 0-1%). This result is similar to research in Iran, Hong Kong and Spain. However, it should be noted that some studies have found that XLA patients have 2.2% and 3% B lymphocyte counts. Both patients found mutations in the *BTk* gene. Thus, attention should also be paid to monitoring and detecting XLA patients, should not be completely rigid based on the 2% figure as in clinical standards.

4.2. Mutations in BTK gene

- **Mutation type:** the study identified 27 XLA patients with mutations in *BTK* gene. In particular, 2 patients No. 26 and No. 27 (are brothers) carry mutations that deletion of exon 2-5 on *BTK* gene. Large segmental mutations produce an inability to encode the normal *BTK* protein, not able to activate the maturation of B lymphocytes. 25 patients with a point mutations: missense mutations, nonsense mutations, frameshift mutations and mutation in the exon/intron boundary.

- **Position of mutations:** among the locations of mutations identified in *BTK* gene, 3 locations with the highest rate of mutation detection are exon 17 (20.8%), exon 8 (12.5%), and exon 2 (12.5%). Mutations were detected in 5 functional areas in which SH1 region accounted for the highest percentage of 12/27 (44.4%). The results of the study are similar to the studies published by Roides in 2006 and Valiaho. However, the study of Esenboga in Turkey showed that the three most common mutations are exon 17, exon 2 and exon 15.

Novel mutation

Among the 4 new mutations, there is a frameshift mutation of c.1578_1581del (p.C527Wfs * 2) that changes the open reading frame and creates an early end code, two novel mutation in exon/intron boundary were p.IVS18 + 2_11delinsC and c.521-1G> A mutation (p.IVS6-1G> A) and a SH1 region mutation point mutation of BTK protein. Patients with these new mutations were found in patients with recurrent clinical manifestations in the first year of life, the number of Lymphocytes B CD19 + $\leq 2\%$, and the antibody concentration was significantly reduced. Thus, combining the clinical manifestations and subclinical studies, we confirm that 4 new mutations are mutations causing XLA disease. Further studies at the level of protein need to be done to further clarify the correlation between genotype and phenotype of XLA disease. Symptoms of all four patients had recurrent infections, severe reduction of IgG, IgM, IgA in peripheral blood, severe B cell count. Our results are similar to many other studies by Eduardo in Spain, finding that 9/65 patient patients (13.8%) do not have mutations

in *BTK* gene; Chen's study in China, 32/174 patients (18.4%) did not have mutations in the *BTK* gene.

It can be explained that the technique of gene analysis in our study only analyzed the opening regions, exon area and intron /exon cleavage areas of *BTK* gene sequenced, mutations in Poly A regions. , or complex deep variations in the intron have not included in this study.

- Genetic analysis for patient's family: In addition to *BTK* gene analysis for patients, the study found gene mutations in 24-26 patients' mothers and 6/10 patients and sisters of the patients and performed private Genetic counseling and genetic counseling for patients' families

4.3. Treatment

Out of 31 patients diagnosed, 2 patients died in the first treatment, 1 patient stopped treatment due to severe illness, 1 patient stopped treatment for the 4th time due to insufficient family circumstances ability to pay for treatment. The remaining 27 patients were monitored periodically for 6 months. The total number of follow-up sessions on the total number of patients was 161 turns of treatment.

4.3.1. Treatment dose

In our study, the average treatment dose was 0.58 ± 0.10 g/kg/time, the distance of most transmissions was 4 weeks, the range was 4.13 ± 0.59 weeks due to There are some patients who come a few times late than 2-7 days appointments for family reasons. The average average IgG concentration is 5.65 g/L, the average immediate IgG concentration is 12.37 g/L. Thus, our dose is consistent with most of the Allergy - Immune recommendations as the average dose of IVIG is 0.4-0.6 g/kg weight every 3-4 weeks to achieve concentration. Minimum IgG bottom level is 5 g/L.

4.3.2. Clinical characteristics when receiving IVIG treatment

In this study, 27 patients were treated and monitored periodically for 6 months, 11 patients were hospitalized for infections at least once. The total number of inpatient visits is 19 turns (equivalent to 0.69 turns /patient /6 months).

Ideally, when a patient is given a Gammaglobulin infusion, the patient will passively receive antibodies from the person and resist most

infections. However, Gammaglobulin replacement therapy has limitations. Preparations available on the market mostly replace IgG, but IgM and IgA concentrations are very low or only in stain. Therefore, many XLA patients still suffer from infections when IVIG treatment is received. Compared to before treatment, the frequency of pneumonia and otitis media during our IVIG treatment decreased significantly. However, the frequency of infection is still higher than many countries in the world. This can be explained by the fact that our patients are diagnosed late with many complications, the frequency of pre-treatment pneumonia is higher than other studies, so the rate of infection in patients with high chronic lung damage. Moreover, Vietnam is located in a tropical climate, the rate of infections is higher than that of subtropical and temperate countries.

CONCLUSION

1. Clinical characteristics and immunological testing

100% of XLA patients are male patients. The age of initial infections is 9.30 ± 6.31 months.

Symptoms Small Amydan is seen in 93.5% of patients.

The average age of diagnosis is 5.2 years. 22.6% of patients were diagnosed before 2 years of age. Delay in diagnosis 3.67 years; 12.2 years at the latest.

Family history of people with high disease, accounting for 64.5%.

The concentration of antibodies in serum of most XLA patients is severely reduced. However, 9.6% of patients had IgG levels at the time of diagnosis higher than 2 g/L. The number of severely reduced B lymphocytes: 8.21 ± 14.49 cells / μ L; equivalent to 0.15 0.30%.

2. *BTK* mutation

The mutation was found in 27/31 patients (87.1%). There are 2 mutations that lost the segment and 25 point mutations.

Frameshift mutation is most frequent 36%. Other common mutations are exon 17 (20.8%), exon 2 (12.5%) and exon 5 (12.5%).

There are 4 novel mutations, c.1735G> C; c.1908 + 2_11delinsC; c.521-1G> A; c.1578_1581del. Detecting mutations of *BTK* gene on 24

mothers (out of 26 mothers) and 6 sisters of patients. Four sisters had no mutations.

3. Kết quả điều trị truyền Gammaglobulin đường tĩnh mạch cho bệnh nhân XLA

The mortality rate is 6,4% (2 out of 31 patients). The cause of death due to severe sepsis in the course of the diagnosis.

27/31 patients who were monitored and treated for at least 6 months with IVIG therapeutic doses were 0.58 ± 0.10 g/kg body weight; The average distance between transmissions is 4.13 ± 0.59 weeks; The pre-infusion IgG concentration is 5.65 ± 1.20 g/L; post-infusion is 12.37 ± 1.63 g/L.

Clinical significance improved statistically after IVIG replacement therapy: frequency of pneumonia significantly decreased from 1.2 ± 1.95 episodes /6 months prior to treatment to 0.24 ± 0.80 episodes /6 months; Otitis media decreased from 0.23 ± 0.30 episodes /6 months to 0.11 ± 0.32 episodes/6 months; there is no serious infection when receiving IVIG treatment.

RECOMMENDATION

1. It is necessary to propagate warning signs of XLA congenital immunodeficiency on recurrent infections in children, especially respiratory signs, pneumonia, otitis media in combination with dysplasia tonsil and organization Peripheral lymph nodes to promptly detect suspected patients.
2. *BTK* gene analysis is a method to help diagnose XLA disease, help orient optimal treatment strategies and genetic counseling for patients and their families. IVIG infusion therapy at a dose of 0.4-0.6 g/kg weight every 4 weeks reduces the frequency and level of infection of most XLA patients. However, some patients still have infections, need to personalize IVIG therapy to reduce the incidence of infection as well as complications.