

Phát hiện thai phụ mang đột biến gen 5 alpha reductase bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới

Nguyễn Thị Hải^{1*}, Nguyễn Thị Quỳnh Thơ¹, Nguyễn Thị Tươi¹, Lê Thị Thu Huyền¹

¹Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

*Tác giả liên hệ

Nguyễn Thị Hải
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng
Điện thoại: 0936727861
Email: nthal@hpmu.edu.vn

Thông tin bài đăng

Ngày nhận bài: 25/02/2024
Ngày phản biện: 05/03/2024
Ngày duyệt bài: 02/10/2024

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen 5 alpha reductase trong nhóm thai phụ thực hiện sàng lọc trước sinh NIPT tại viện Di truyền Y học Việt Nam từ tháng 04/2022 tới 7/2023. **Đối tượng:** 783 thai phụ dân tộc Việt, đơn thai, lấy mẫu máu tại Hải Phòng, làm sàng lọc trước sinh NIPT cho thai nhi và có nhu cầu xét nghiệm tìm đột biến gen SRD5A2 cho mẹ tại viện Di truyền Y học Việt Nam từ tháng 4/2022 đến tháng 7/2023. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Trong số 783 thai phụ tham gia thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen để tìm đột biến, có 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2, chiếm 4,98%. Trong đó có 34 thai phụ mang 1 đột biến gen SRD5A2 và 04 thai phụ mang đồng thời đột biến gen SRD5A2 với 1 đột biến gen khác trong nhóm 09 gen lặn được phân tích trong xét nghiệm. Cả 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 đều là dạng đột biến c.680G>A (p.Arg227Gln). **Kết luận:** Đã phát hiện được 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 trong số 783 thai phụ làm xét nghiệm gen chiếm tỷ lệ là 4,98%. Trong số 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 có 05 thai phụ mang thêm 1 đột biến gen lặn khác trong nhóm 09 gen được khảo sát trong gói xét nghiệm. Chỉ phát hiện 1 biến thể đột biến gen SRD5A2 là c.680G>A (p.Arg227Gln).

Từ khóa: đột biến gen 5 alpha reductase

Detecting pregnant women with genetic mutations 5 alpha reductase by technique next-generation genomic sequencing

ABSTRACT: Objectives: Description of the proportion of pregnant women carrying mutations in the 5 alpha reductase gene in a group of pregnant women undergoing NIPT prenatal screening at the Vietnam Medical Genetics Institute from April 2022 to July 2023. **Subjects:** 783 pregnant women of Vietnamese ethnicity, singleton pregnancy, had blood samples taken in Hai Phong, had NIPT prenatal screening for the fetus, and wanted to be tested for SRD5A2 gene mutation at the Institute of Medical Genetics from April 2022 to July 2023. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. **Results:** Among 783 pregnant women participating in genetic testing to find mutations, 39 pregnant women carried the SRD5A2 gene mutation, accounting for 4.98%. Among them, 34 pregnant women carried 1 SRD5A2 gene mutation and 05 pregnant women carried the SRD5A2 gene mutation with 1 other gene mutation in the group of 09 recessive genes analyzed in the test. All 39 pregnant women carrying the SRD5A2 gene mutation had the c.680G>A (p.Arg227Gln) mutation.

Keywords: SRD5A2 gene mutation

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu hụt enzym 5 α -reductase-2 là bệnh lý di truyền gen lặn gây ra do đột biến gen SRD5A2 trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 2 (2p23). Enzyme này xúc tác quá trình chuyển hóa testosterone thành dihydrotestosterone (DHT); tetrahydrocortisol (THF) thành 5 α -THF; etiocholanolone (Et) thành androsterone (An). Thiếu enzyme 5 α -reductase-2 gây thiếu hụt dihydrotestosterone (DHT) trong quá trình phát triển của thai nhi, ảnh hưởng tới sự hình thành đường sinh dục và cơ quan sinh dục ngoài ở trẻ nam (46,XY) với hình thái cơ quan sinh dục không rõ ràng [1] ... Tình trạng này ảnh hưởng nặng nề tới sức khỏe, chức năng sinh sản cũng như gây ra các vấn đề tâm lý nặng nề cho bản thân bệnh nhân và gia đình. Thiếu enzyme 5 α -reductase-2 có tần suất mắc khoảng 1:500000 người. Một số nước có tần suất mắc cao hơn như Dominica, Thổ Nhĩ Kỳ và Lebanon [2]. Một số ca lâm sàng thiếu enzym 5 α -reductase-2 đã được công bố với các triệu chứng như dương vật nhỏ, lỗ đái thấp, ỉn tinh hoàn, nữ hóa, ... [3 - 5]. Tại Việt Nam, năm 2019, nhóm tác giả Lê Hoàng Bích Nga, Trần Thị Ngọc Anh, Trần Thị Chi Mai - Đại học Y Hà Nội lần đầu tiên đã thực hiện nghiên cứu chẩn đoán và mô tả đột biến gen SRD5A2 trên 05 bệnh nhân thiếu 5 α -reductase-2 [6].

Tuy nhiên, trên thế giới, dữ liệu dịch tễ học về bệnh lý thiếu hụt enzym 5 α -reductase-2 còn ít. Các phương pháp chẩn đoán tốn nhiều thời gian và chỉ chẩn đoán được khoảng 20-40% các trường hợp [7]. Việc xác định sớm tình trạng thiếu hụt enzym 5 α -reductase-2 sẽ giúp đảm bảo điều trị kịp thời, tránh việc chậm trễ trong xác định giới tính cho trẻ.

Tại Việt Nam, công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequencing – NGS) với ưu thế là giá thành thấp, thời gian đọc nhanh đã và đang được ứng dụng rộng rãi trong nhiều lĩnh vực từ nghiên cứu cơ bản cho

đến các nghiên cứu về chẩn đoán lâm sàng, hình sự, Giải trình tự các exon của gen SRD5A2 sẽ xác định được chính xác thai phụ có mang gen SRD5A2 bị đột biến không. Từ đó cung cấp thông tin cho quá trình tư vấn di truyền, lập kế hoạch chăm sóc chủ động cho thai phụ và thai nhi trước và sau sinh. Hiểu được tầm quan trọng của việc phát hiện sớm các trường hợp phụ nữ mang thai có hay không mang đột biến gen SRD5A2, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu mô tả tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen 5 alpha reductase trong nhóm thai phụ lưu trú tại Hải Phòng thực hiện sàng lọc trước sinh NIPT tại viện Di truyền Y học Việt Nam từ tháng 04/2022 tới 7/2023.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

783 thai phụ được thu mẫu máu tại Hải Phòng (Bệnh viện Đại học Y Dược Hải Phòng, Labo trung tâm ĐH Y Dược Hải Phòng, các phòng khám sản tại Hải Phòng), dân tộc Việt, đơn thai, tuổi thai từ tuần thứ 9 đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Thai phụ làm sàng lọc trước sinh NIPT cho thai nhi và có nhu cầu xét nghiệm tìm đột biến gen SRD5A2.

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai phụ không có thông tin rõ ràng, không đồng ý làm xét nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang

Thời gian: từ 04/2022 tới 7/2023

Số liệu được tổng hợp trên phần mềm quản lý xét nghiệm tại Labo trung tâm Đại học Y Dược Hải Phòng; viện Di truyền Y học Việt Nam.

Nội dung nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành với quy trình như sau:

Bước 1: Lập hồ sơ thai phụ

Bước 2: Lấy mẫu máu thai phụ, tách chiết ADN từ tế bào máu.

Bước 3: Chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng bộ hóa chất New England Biolabs (Hoa

Ki), (panel 9 gen gây bệnh thể ẩn phổ biến ở người Việt Nam: SRD5A2, HBA1, HBA2, HBB, SLC25A13, GALT, PAH, G6PD, GAA). Các phân mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDTDNA (Hoa Kỳ). Toàn bộ 5 exon của gen SRD5A2 được khuếch đại bằng kỹ thuật PCR với các cặp mồi đặc hiệu.

Bước 4: Sản phẩm PCR được giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq, Illumina, Hoa Kỳ. Tối thiểu 95% vùng gen mục tiêu có độ phủ trên 10X.

Bước 5: Phân tích và xử lý số liệu

Kết quả giải trình tự sẽ so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định biến thể di truyền. Các biến thể được phân loại dựa trên cơ sở dữ liệu ClinVar của Viện sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ (US. National Institutes of Health) được cập nhật tới thời điểm trả kết quả.

Giới hạn của xét nghiệm: Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 20 nucleotide) trong vùng mã hóa (coding region) và vùng lân cận với intron (-20/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát. Các biến đổi di truyền khác bao gồm: các biến thể di truyền nằm ngoài vùng mã hóa, mất đoạn và chèn đoạn lớn (trên 100 nucleotide), những đoạn lặp ngắn liên tục (nucleotide repeat), vùng giàu CG, vùng có trình tự tương đồng cao (gen giả – pseudogenes) và trường hợp dạng khảm có thể không đủ tin cậy để được phát hiện trong xét nghiệm này.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được cho phép bởi Hội đồng khoa học, Hội đồng đạo đức Y sinh học, trường Đại học Y Dược Hải Phòng. Tất cả thông tin của đối tượng nghiên cứu được bảo mật và chỉ phục vụ nghiên cứu khoa học.

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

Tuổi của các thai phụ tham gia nghiên cứu được thống kê trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi mang thai của thai phụ

Nhóm tuổi	Số lượng thai phụ	Tỷ lệ (%)
≤20	21	2,7
21-25	124	15,8
26-30	265	33,8
31-35	204	26,1
36-40	136	17,4
41-45	30	3,8
46-50	3	0,4
Tổng	783	100,0

Trung bình 30,6 ± 6,2, min = 19; max = 47

Kết quả bảng 1 cho thấy độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 30,6 ± 6,2. Nhóm thai phụ thực hiện xét nghiệm nhiều nhất là nhóm ở lứa tuổi 26 đến 30 tuổi với 33,8% (tương ứng với 265 thai phụ). Theo sau là nhóm tuổi 31 đến 35 tuổi với 26,1% (tương ứng 204 thai phụ). Có 21 thai phụ bằng và dưới 20 tuổi, 33 thai phụ có độ tuổi cao (từ 41 đến 45 tuổi), 3 thai phụ từ 46 đến 50 tuổi. Thai phụ nhỏ nhất 19 tuổi (13 thai phụ) và cao nhất là 47 tuổi (1 thai phụ). Không có thai phụ nào trên 50 tuổi.

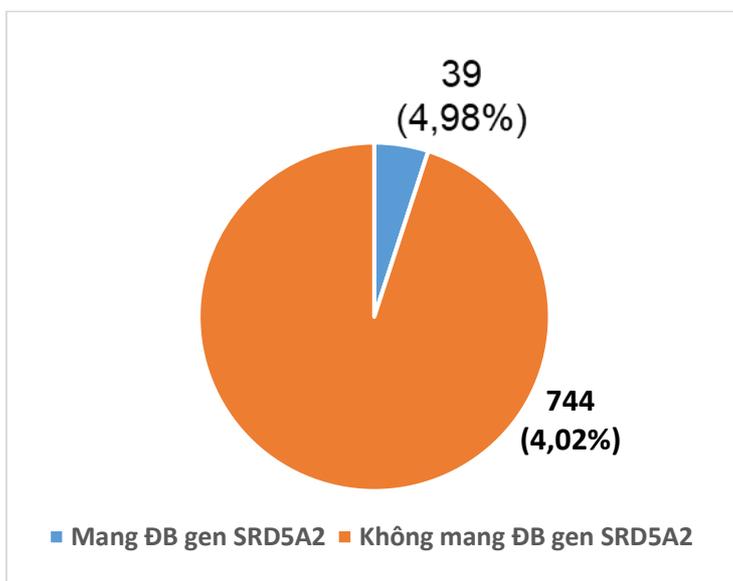
Bảng 2. Đặc điểm về tuổi thai nhi tại thời điểm thực hiện xét nghiệm

Tuổi thai	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Dưới 10 tuần	273	34,87
Từ 10 đến 13 tuần	448	57,21
Từ 14 đến 22 tuần	61	7,92
Trên 22 tuần	0	0
Tổng	783	100

Kết quả bảng 2 cho thấy hầu hết các thai phụ thực hiện xét nghiệm khi ở tuần thai trước 10 tuần và trong tuần thứ 10 đến 13 của thai kỳ. Tiếp theo là nhóm thai phụ mang thai từ 14 đến 22 tuần. Không có thai phụ làm xét nghiệm khi thai trên 22 tuần.

Tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen SRD5A2

Số thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 phát hiện được trong mẫu nghiên cứu được trình bày trong hình 1.



Hình 1. Số lượng và lệ thai phụ mang đột biến gen SRD5A2

Nhận xét: Trong số 783 thai phụ tham gia thực hiện xét nghiệm, đã phát hiện 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2, chiếm 4,98%. Tất cả 39 trường hợp này đều là biến thể NM_000348.4(SRD5A2): c.680G>A (p.Arg227Gln) dạng dị hợp tử. Đây là đột biến sai nghĩa (missense variant) được phân lớp gây bệnh theo dữ liệu ClinVar (Variation ID: 3351).

Gen SRD5A2 nằm trên nhiễm sắc thể số 2, vị trí 2p23, chứa năm exon cách nhau bởi bốn intron. Toàn bộ vùng mã hóa (5 exon) của gen SRD5A2 đã được đánh giá bằng PCR và phân tích giải trình tự trực tiếp. Đột biến được phát hiện trong xét nghiệm này xảy ra trên exon 4.

Bảng 3. Kết quả phát hiện đột biến gen thứ 2 trên 39 thai phụ đã phát hiện đột biến gen SRD5A2

Số lượng thai phụ	Gen ĐB 1	Gen ĐB 2	Dạng đột biến gen thứ 2
34	SRD5A2		

1	SRD5A2	ATP7B	c.2294A>G (p.Asp765Gly) - Dị hợp
1	SRD5A2	HBB	c.126_129delCTTT (p.Phe42fs) - Dị hợp
1	SRD5A2	G6PD	c.1466G>T (p.Arg489Leu) - Dị hợp
2	SRD5A2	HBA1 & HBA2	Mất đoạn SEA - dị hợp

Xét kết quả phân tích gen của 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 có 34 thai phụ mang 1 đột biến gen SRD5A2 và 04 thai phụ mang đồng thời đột biến gen SRD5A2 với 1 đột biến gen khác trong nhóm 09 gen lặn được phân tích trong xét nghiệm.

BÀN LUẬN

Giải trình tự gen là phương pháp dùng để xác định chuỗi nucleotide của các gen cụ thể, bao gồm cả gen mã hóa và không mã hóa cho các protein chức năng liên quan. Khắc phục một số nhược điểm của phương pháp giải trình tự gen truyền thống, giải trình tự gen thế hệ mới (NGS – next generation gene sequencing) có khả năng giải mã hàng triệu đoạn ADN cùng lúc, góp phần thúc đẩy hiệu suất giải mã hệ gen người. Công nghệ NGS còn có những lợi ích như: thời gian đọc nhanh, dữ liệu đầu ra lớn và tiết kiệm chi phí. Xét nghiệm nhằm phát hiện thai phụ có mang đột biến gen SRD5A2 hay không.

Độ tuổi trung bình của thai phụ làm xét nghiệm trong nghiên cứu này là $30,6 \pm 6,2$ tuổi. Thai phụ trẻ tuổi nhất là 19 tuổi và thai phụ cao tuổi nhất là 47 tuổi. Nhóm thai phụ chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu là nhóm có độ tuổi từ 26 đến 30 tuổi, tiếp đến là nhóm thai phụ từ 30 đến 35 tuổi. Đây là những nhóm tuổi trưởng thành về thể chất, tâm lý cũng như có điều kiện kinh tế ổn định để sinh con. Hầu hết thai phụ làm xét nghiệm trước tuần 14 của thai kỳ, trong đó có 34,87% thai phụ làm xét nghiệm khi thai dưới 10 tuần. Điều này cho thấy các thai phụ đã có sự quan tâm nhất định đến các bệnh lý di truyền. Việc sàng lọc gen bệnh từ những tuần đầu của thai kỳ giúp thai phụ và gia đình nhận được sự tư vấn di truyền sớm để có kế hoạch chăm sóc hoặc can thiệp kịp thời, cũng như giảm thiểu những nguy cơ bất lợi cho thai nhi. Trong 783 thai phụ làm xét nghiệm tìm đột biến, có 39 thai phụ mang đột biến gen

SRD5A2 chiếm 4,98%. Theo thống kê trong nghiên cứu về giải trình tự các exon trên 85 gen lặn trong cộng đồng người Việt Nam [8] thì tỷ lệ người mang đột biến gen SRD5A2 gây bệnh là 2,3%, nhỏ hơn hẳn tỷ lệ thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 trong nghiên cứu này.

Tính đến thời điểm hiện tại, đã có hơn 160 đột biến gen SRD5A2 được mô tả trên Human Gene Mutation Database (HGMD) phân bố ở cả 5 exon. Trong số đó, đột biến c.680G>A (p.Arg227Gln) trên exon 4 là dạng đột biến hay gặp nhất được tìm thấy trong nhóm người châu Á. Trong nghiên cứu này, 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 đều là dạng c.680G>A (p.Arg227Gln) – dị hợp, chiếm 100%. Biến thể NM_000348.4(SRD5A2): c.680G>A (p.Arg227Gln) là đột biến sai nghĩa (missense variant) do thay thế nucleotid Guanin bằng Adenin tại vị trí 680, làm acid amin tại codon 227 của protein SRD5A2 là arginine (có tính bazơ và phân cực) được thay thế bằng glutamine (trung tính và phân cực). Biến thể SRD5A2 c.680G>A có trong cơ sở dữ liệu dân số với tần suất 0,6% (rs9332964, gnomAD 0,6%) và có số lượng alen phân bố cao hơn dự kiến đối với một biến thể gây bệnh. Biến đổi sai nghĩa này đã được quan sát thấy ở những cá nhân bị thiếu hụt steroid 5-alpha-reductase và thường gặp ở nhóm người Đông Á. Các nghiên cứu thực nghiệm về mô hình tác động protein dự đoán thay đổi p.Arg227Gln không ảnh hưởng nhiều đến chức năng protein SRD5A2 với giá trị dự đoán âm tính là 80%. Các nghiên cứu khác về

hoạt tính của enzym 5 α -reductase cho thấy đột biến p.Arg227Gln đã được chứng minh làm giảm hoạt tính của enzym 5 α -reductase, chỉ còn 3,2% tốc độ phản ứng của một enzyme bình thường, gây ra các vấn đề về phát triển cơ quan sinh dục ngoài ở nam giới [9]. Trong một nghiên cứu trên 130 trẻ mang đột biến gen SRD5A2 tại Trung Quốc, có 88/130 trẻ mang đột biến gen SRD5A2 dạng c.680G>A (p.Arg227Gln) (chiếm 67,7%) [10]. Đây là đột biến gây bệnh, được nghiên cứu và công bố nhiều trước đó, đặc biệt ở quần thể châu Á như Trung Quốc, Thái Lan, Nhật Bản, Hồng Kông ...[11-15]. Như vậy, mức độ tác động của đột biến này lên hoạt động enzyme ở mức gây giảm hoạt độ, không thuộc nhóm đột biến gây mất hoàn toàn chức năng của sản phẩm protein.

Xác định vị trí các đột biến gen SRD5A2 cung cấp nhiều lợi ích cho khoa học cơ bản và ứng dụng lâm sàng. Một đột biến gây bệnh khác đã được ghi nhận trên exon 1 là c.97C > T, p.Gln6*. Đây là đột biến vô nghĩa (nonsense mutation). Đột biến này làm thay đổi bộ ba mã hoá cho acid amin Glutamine thành bộ ba kết thúc, chấm dứt quá trình dịch mã, tạo protein mất đoạn, ngắn, giảm hoặc không có chức năng, gây mất gần như hoàn toàn protein SRD5A2 [6]. Trên exon 4 còn có đột biến là c. 590A > G, p.Glu197Gly đã được phát hiện trên bệnh nhân được chẩn đoán thiếu enzyme 5 alpha-reductase [6]. Tuy nhiên đột biến này chưa được công bố và bệnh nhân này còn có thêm cả đột biến c.680G>A (p.Arg227Gln). Cũng tại vị trí acid amin 197, đã tìm thấy 1 đột biến khác, p.Glu197Asp, được chứng minh gây bệnh [16]. Ngoài ra, có những đột biến trên gen SRD5A2 được tìm thấy trên khá nhiều bệnh nhân và được công bố là biến đổi không gây bệnh [17] như c.265C > G, p. Val89Leu. Trên thế giới, nghiên cứu trên 128 người bệnh và 100 người bình thường, người ta tìm thấy biến đổi này xuất hiện ở cả người lành và

người bệnh, với tỉ lệ tương đương nhau. Không thấy xuất hiện những đột biến này trong các đối tượng nghiên cứu.

Do toàn bộ đối tượng xét nghiệm đột biến gen SRD5A2 đều là phụ nữ, đột biến phát hiện được ở trạng thái dị hợp tử nên bản thân những người này không bị ảnh hưởng của đột biến này nhưng họ có khả năng truyền gen bệnh cho con là 50% và khả năng cho con gen lành là 50%. Khả năng gây bệnh của con trai của những người này sẽ phụ thuộc vào kiểu gen của người chồng:

- Nếu gen SRD5A2 ở bố hoàn toàn bình thường, tất cả con của cặp vợ chồng này không bị bệnh, trong đó 50% có khả năng mang gen bệnh ẩn giống mẹ, 50% cặp gen SRD5A2 là đồng hợp tử lành.

- Nếu bố mang 1 gen bệnh ẩn, 1 gen lành:

+ 25% khả năng con nhận cả 2 gen bệnh từ bố và mẹ và sẽ bị bệnh.

+ 50% khả năng con chỉ nhận 1 gen bệnh của bố hoặc mẹ, 1 gen lành và là người lành mang gen bệnh ẩn.

+ 25% khả năng con nhận cả 2 gen lành từ bố và mẹ, có cặp gen bình thường.

Có một tỉ lệ thấp bố rơi vào trường hợp mang 2 gen bệnh SRD5A2 (đồng hợp tử) thể nhẹ. Khi đó, enzyme 5-alpha reductase chỉ bị giảm hoạt độ nhẹ, những người này vẫn có thể có con. Khả năng sinh con trai bệnh là 50%, khả năng con trai là người lành mang gen bệnh là 50%.

Như vậy, kết quả gen SRD5A2 của chồng là cơ sở để tính toán nguy cơ mang gen bệnh của thai. Đối với các trường hợp thai phụ mang thai nam, cần thiết xét nghiệm gen này ở người chồng để xác định nguy cơ mắc bệnh của thai. Nếu thai là gái, việc xét nghiệm gen của người chồng chỉ cần thiết để tiên lượng cho những lần có thai sau. Với những thai nhi có cả bố và mẹ cùng mang gen bệnh sẽ có nguy cơ cao thiếu hụt enzyme 5-alpha reductase, ảnh hưởng tới phát triển cơ quan sinh dục. Tùy thuộc vào mức tác động gây hư

hại protein của đột biến mà mức rối loạn phát triển có nhiều mức độ, có thể nhẹ hoặc nghiêm trọng. Cần theo dõi phát triển các bộ phận sinh dục trên siêu âm thai để cân nhắc thời điểm làm xét nghiệm gen cho thai và lựa chọn hướng can thiệp phù hợp. Hiện nay, y học đã có những tiến bộ trong sửa chữa các bất thường do thiếu hụt enzyme 5 alpha reductase. Vì vậy, các thủ thuật xâm lấn lấy tế bào ối làm xét nghiệm chẩn đoán trước sinh chỉ được đặt ra khi thai kèm những bất thường nghiêm trọng khác.

Trong nghiên cứu này, mẫu thai phụ được lựa chọn là những thai phụ đồng ý làm xét nghiệm sàng lọc trước sinh NIPT cho thai nhi. Đây là xét nghiệm sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới, một kỹ thuật có chi phí cao và chưa được phổ cập cho toàn bộ phụ nữ mang thai. Do đó mẫu lựa chọn là mẫu thuận tiện, chưa phải là đại diện. Nên cần có nghiên cứu khảo sát trên số lượng lớn hơn nữa các thai phụ ở Việt Nam. Đồng thời cần thiết lập và quản lý cơ sở dữ liệu về người mang đột biến gen SRD5A2 phục vụ tư vấn di truyền.

KẾT LUẬN

Đã phát hiện được 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 trong số 783 thai phụ làm xét nghiệm gen chiếm tỷ lệ là 4,98%. Trong số 39 thai phụ mang đột biến gen SRD5A2 có 05 thai phụ mang thêm 1 đột biến gen lặn khác trong nhóm 09 gen được khảo sát trong gói xét nghiệm.

Có nhiều biến thể gen SRD5A2 đã được phát hiện và ghi nhận. Trong đó có các biến thể gây bệnh và biến thể không gây bệnh. Nghiên cứu chỉ phát hiện 1 biến thể đột biến gen SRD5A2 là c.680G>A (p.Arg227Gln) trên exon 4. Đây là đột biến thay thế Guanin thành Adenin làm thay đổi acid amin Arginine thành Glutamine ở vị trí codon thứ 227. Đột biến làm giảm hoạt tính của enzym 5 α -reductase.

KIẾN NGHỊ

Để tăng cường khả năng giám sát về thực trạng nhiễm khuẩn huyết liên quan đến đường truyền trung tâm, cần thực hiện những nghiên cứu tương tự trên số lượng bệnh nhân lớn hơn và triển khai trên nhiều khoa lâm sàng. Đặc biệt, chỉ định đặt catheter tại các đơn vị hồi sức cần lưu ý chọn lựa thời gian lưu catheter phù hợp để tăng cường phòng ngừa nhiễm khuẩn huyết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Song, Y. N., et al. "Clinical phenotype and gene analysis of 86 cases of 5 alpha reductase deficiency." *Zhonghua er ke za zhi= Chinese Journal of Pediatrics* 57.2 (2019): 131-135.
2. Imperato-McGinley, J., Gautier, T., Peterson, R. E., & Shackleton, C. (1986). The prevalence of 5 α -reductase deficiency in children with ambiguous genitalia in the Dominican Republic. *The Journal of urology*, 136(4), 867-873.
3. Ivana Capin, Mary Ryan (2016). 5 α -Reductase deficiency in two siblings: a case report. *J Med Cases* 7 (7): 263-265.
4. Odame, I., Donaldson, M. D., Wallace, A. M., Cochran, W., & Smith, P. J. (1992). Early diagnosis and management of 5 alpha-reductase deficiency. *Archives of disease in childhood*, 67(6), 720-723.
5. JONG, Diana Mettadewi, et al. 5-alpha-reductase deficiency: a case report. *Paediatrica Indonesiana*, 2003, 43.6: 234-40.
6. Lê Hoàng Bích Nga, Trần Thị Ngọc Anh, Trần Thị Chi và cộng sự (2019). Xác định đột biến gen SRD5A2 gây bệnh thiếu enzym 5 α -reductase 2. *Tạp chí Nghiên cứu Y học* 122 (6) – 2019.
7. Ono, M., & Harley, V. R. (2013). Disorders of sex development: new genes, new concepts. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(2), 79-91.
8. Tran, Ngoc Hieu, et al. "Genetic landscape of recessive diseases in the Vietnamese population from large-scale clinical exome sequencing." *Human Mutation* 42.10 (2021): 1229-1238.
9. Makridakis, N. M., di Salle, E., & Reichardt, J. K. (2000). Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 α -reductase type II. *Pharmacogenetics and Genomics*, 10(5), 407-413.

10. FAN, Lijun, et al. Clinical characteristics and genotype-phenotype correlations of 130 Chinese children in a high-homogeneity single-center cohort with 5 α -reductase 2 deficiency. *Molecular genetics & genomic medicine*, 2020, 8.10: e1431.
11. Maimoun, L., Philibert, P., Cammas, B., Audran, F., Bouchard, P., Fenichel, P., ... & Sultan, C. (2011). Phenotypical, biological, and molecular heterogeneity of 5 α -reductase deficiency: an extensive international experience of 55 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96(2), 296-307.
12. Chan AO1, But BW, Lau GT et al (2009) Diagnosis of 5 α -reductase 2 deficiency: a local experience. *Hong Kong Med J*. Apr;15(2): 130-5
13. Analysis in 81 Japanese patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(7), 3431-3436.
14. Tsai, M. C., Chou, Y. Y., Lin, S. J., & Tsai, L. P. (2012). A novel SRD5A2 mutation in a Taiwanese newborn with ambiguous genitalia. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 28(4), 231-235.
15. Sahakitrungruang, T., Wacharasindhu, S., Yeetong, P., Snabboon, T., Suphapeetiporn, K., & Shotelersuk, V. (2008). Identification of mutations in the SRD5A2 gene in Thai patients with male pseudohermaphroditism. *Fertility and sterility*, 90(5), 2015-e11.
16. Chávez, B., Valdez, E., & Vilchis, F. (2000). Uniparental disomy in steroid 5 α -reductase 2 deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(9), 3147-3150.
17. Sasaki, G., Ogata, T., Ishii, T., Kosaki, K., Sato, S., Homma, K., ... & Matsuo, N. (2003). Micropenis and the 5 α -reductase-2 (SRD5A2) gene: mutation and V89L polymorphism analysis in 81 Japanese patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(7), 3431-3436.