

MUCOLIPIDOSIS TÍP II LẦN ĐẦU ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Trà My¹, Vũ Chí Dũng^{1,2,3}
Vũ Thị Huyền¹ và Cấn Thị Bích Ngọc^{1,2,4,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

³Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

⁴Học viện Y học cổ truyền Việt Nam

Mucopolipidosis típ II (MLII) thuộc nhóm bệnh rối loạn tích tụ lysosome hiếm gặp, do đột biến gen GNPTAB nằm trên nhiễm sắc thể 12q23.2 gây ra. Nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và biến thể di truyền trên trẻ mắc MLII được chẩn đoán tại bệnh viện Nhi Trung ương. Qua khảo sát cho thấy 100% trẻ biểu hiện các triệu chứng điển hình bao gồm: tầm vóc rất thấp, bộ mặt thô, hạn chế vận động khớp, nhiễm trùng hô hấp tái phát; một số trường hợp ghi nhận biến chứng tim mạch và thoát vị. Các xét nghiệm cho thấy sự gia tăng nồng độ enzyme trong huyết thanh và glycosaminoglycan (GAGs) trong nước tiểu trên các trẻ được khảo sát. Nghiên cứu khẳng định giá trị của việc kết hợp triệu chứng lâm sàng điển hình và xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán xác định MLII. Việc phát hiện các biến thể mới góp phần làm phong phú dữ liệu di truyền học và hỗ trợ tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh cho các gia đình có nguy cơ.

Từ khóa: Mucopolipidosis típ II, I-cell, rối loạn tích tụ lysosome, GNPTAB, bệnh hiếm gặp.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Mucopolipidosis típ II (MLII) hay còn gọi là I-cell là bệnh lý rất hiếm gặp thuộc nhóm rối loạn tích tụ lysosome.¹⁻³ Các nghiên cứu đều chỉ ra rằng bệnh do đột biến gen GNPTAB trên nhiễm sắc thể 12q23.2 làm giảm hoặc mất hoàn toàn hoạt tính enzyme uridine-diphosphate N-acetylglucosamine khiến các enzyme thủy phân không đến được lysosome để thủy phân các đại phân tử, gây rối loạn tích tụ lysosome và bài tiết enzyme ra ngoài tế bào gây hậu quả tổn thương đa cơ quan. Các nghiên cứu về MLII đều chỉ ra bệnh biểu hiện lâm sàng rất đa dạng với tầm vóc rất thấp, bộ mặt thô,

biến dạng xương, cứng khớp, bất thường tim, thoát vị rốn/bẹn, giảm thính lực.²⁻⁵ Các biến thể gen được báo cáo đa số đều là biến thể mới, chưa có nhiều báo cáo lâm sàng về mức độ gây bệnh, các biến thể này thường thuộc nhóm biến thể dịch khung, vô nghĩa, đột biến vùng splice site.^{1,6-8} Gần đây một số nghiên cứu cũng chỉ ra một số đột biến sai nghĩa xuất hiện trên bệnh nhi mắc MLII điển hình như nghiên cứu của De Pace và cộng sự năm 2018 gợi ý một số đột biến sai nghĩa cũng ảnh hưởng nặng nề đến biểu hiện chức năng protein.⁹ Qua các nghiên cứu cũng có thể thấy rằng mức độ biểu hiện lâm sàng ở các trường hợp là khác nhau và ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy sự đa dạng về kiểu gen có thể ảnh hưởng đến biểu hiện kiểu hình của bệnh.^{2-5,9} Trên thế giới, MLII vẫn là rất hiếm với tỷ lệ mắc bệnh được ghi nhận ước tính khoảng 1/400.000 đến 1/100.000 ca sinh sống, tỷ lệ

Tác giả liên hệ: Cấn Thị Bích Ngọc

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: ngocctb@nch.gov.vn

Ngày nhận: 15/05/2026

Ngày được chấp nhận: 22/06/2026

người mang gen bệnh từ 1:316 đến 1:158.³ Tại Việt Nam, MLII vẫn là bệnh lý rất hiếm gặp, chưa có dữ liệu về đặc điểm di truyền học, đặc biệt ở nhóm bệnh nhi. Tuy nhiên, bệnh nhi mắc MLII lại phải đối diện với nhiều triệu chứng, biến chứng nghiêm trọng của bệnh gây khó khăn trong cuộc sống. Xuất phát từ thực tế đó, chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các biến thể gen *GNPTAB* trên trẻ mắc mucopolipidosis típ II tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Từ đó, đóng góp dữ liệu di truyền bệnh MLII tại Việt Nam, đồng thời hỗ trợ phát hiện sớm, điều trị, tư vấn di truyền, chẩn đoán trước sinh và tư vấn hỗ trợ sinh sản cho các gia đình có nguy cơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhi được chẩn đoán MLII tại trung tâm Nội tiết, Chuyển hóa - Di truyền và Liệu pháp phân tử Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2018 đến năm 2026.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhi có các đặc điểm lâm sàng kèm theo hoạt độ enzyme lysosome tăng, GAGs niệu tăng và/hoặc phân tích gen có biến thể gây bệnh của gen *GNPTAB*.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Những trường hợp biểu hiện lâm sàng không điển hình.

- Những trường hợp thiếu cả kết quả xét nghiệm gen *GNPTAB* và kết quả xét nghiệm hoạt độ enzyme lysosome và định lượng GAGs trong nước tiểu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu một loạt ca bệnh hiếm.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện,

chọn tất cả bệnh nhi được chẩn đoán MLII từ trước đến nay tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi chọn được 5 bệnh nhi thỏa tiêu chuẩn lựa chọn và không thỏa tiêu chuẩn loại trừ tham gia vào nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu

- Một số đặc điểm chung: giới tính, tuổi khởi phát, tuổi chẩn đoán.

- Triệu chứng lâm sàng: tầm vóc, bộ mặt, cứng khớp, biến dạng xương, nhiễm trùng hô hấp tái diễn, triệu chứng tim mạch, thoát vị, đánh giá khả năng nghe, mọc phát triển vận động, tâm thần.

- Chẩn đoán hình ảnh: X-quang, MRI xương toàn thân, siêu âm tim, siêu âm ổ bụng.

- Xét nghiệm đo hoạt độ enzyme trong máu, định lượng GAGs trong nước tiểu.

- Xét nghiệm gen *GNPTAB*.

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhi được chẩn đoán MLII thông qua các đặc điểm lâm sàng đặc trưng, xét nghiệm hoạt độ enzyme lysosome, GAGs trong nước tiểu tăng, DNA của bệnh nhi được tách từ máu ngoại vi và sử dụng giải trình tự gen thế hệ mới, phân tích các panel gen nhằm phát hiện các biến thể trên gen *GNPTAB*. Sau khi có chẩn đoán xác định, bệnh nhi được đưa vào nghiên cứu và tiến hành mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xét nghiệm phân tử.

Tham số và biến số nghiên cứu

Với mỗi đối tượng nghiên cứu, chúng tôi tiến hành thu thập các thông tin bao gồm: giới tính, tuổi khi khám, tuổi khi xuất hiện triệu chứng đầu tiên, tuổi chẩn đoán xác định, biểu hiện lâm sàng đặc trưng MLII bao gồm chiều cao, cân nặng, khuôn mặt, cứng khớp, biến dạng xương, nhiễm trùng hô hấp tái diễn, thoát vị bẹn/rốn, dị tật tim, thính lực; biểu hiện trên kết quả chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm hoạt độ enzyme lysosome, định lượng GAGs trong nước tiểu, các biến thể gen *GNPTAB* được phát hiện.

Phân tích số liệu

Dữ liệu thu thập được nhập vào phần mềm Microsoft Excel 2016. Sau đó, được xử lý và phân tích bằng phương pháp thống kê mô tả.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài tuân thủ chặt chẽ theo đạo đức nghiên cứu trong Y học. Các thông tin của bệnh nhân và gia đình sẽ được đảm bảo bí mật. Nghiên cứu chỉ mô tả, quan sát, không can thiệp vào quy trình chẩn đoán, điều trị, theo dõi bệnh nhân. Đề tài được chấp thuận và thông qua bởi Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện Nhi Trung ương (số 11/BVNTW-HĐĐĐ ngày 10/1/2026)

III. KẾT QUẢ

MLII là bệnh lý di truyền theo cơ chế di truyền lặn, do biến thể gen *GNPTAB* nằm trên nhiễm sắc thể nhiễm sắc thể 12q23.2. Người bệnh được chẩn đoán mắc MLII khi mang đồng thời cả 2 biến thể gây bệnh trên 2 alen dạng đồng hợp tử hoặc dị hợp tử phức, người mang

kiểu gen dị hợp tử thường không biểu hiện bệnh. Năm trường hợp được chẩn đoán MLII dựa trên đặc điểm lâm sàng, X-quang, hoạt độ các enzyme lysosome trong máu, GAGs trong nước tiểu và kết quả phân tích đột biến trên gen *GNPTAB*.

Qua thống kê, tỷ lệ nam:nữ trong nghiên cứu ghi nhận là 3:2. Tuổi chẩn đoán trung bình của bệnh nhi trong nghiên cứu là 55 tháng, tuổi khởi phát triệu chứng trung bình là 31 tháng. Các biểu hiện: tầm vóc rất thấp, bộ mặt thô, cứng khớp hạn chế tầm vận động, loạn sản xương, nhiễm trùng hô hấp tái diễn gặp ở 5/5 các trường hợp (100%). Bệnh lý tim gặp ở 3/5 các trường hợp (60%), trong đó 2 trường hợp có biểu hiện bệnh lý van tim. Thoát vị bẹn hoặc rốn gặp ở 3/5 các trường hợp (60%). Giảm thính lực được phát hiện ở 2/2 trường hợp được đánh giá thính lực (BN1: nghe kém trên lâm sàng, BN5: giảm thính lực dẫn truyền nhẹ 2 tai). Biểu hiện lâm sàng của năm trẻ được mô tả chi tiết trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhi được chẩn đoán MLII

Đặc điểm	BN 1	BN 2	BN 3	BN 4	BN5
Giới	Nam	Nữ	Nữ	Nam	Nam
Tuổi phát hiện triệu chứng (tháng)	0	16	19	48	72
Tuổi chẩn đoán (tháng)	33	22	19	94	108
Lý do nhập viện	Suy hô hấp	Cứng khớp	Biến dạng xương	Biến dạng xương cứng khớp	Cứng khớp
Chiều cao theo tuổi so với chuẩn	-3,23SD	-2,31SD	Không đo được	-5,2SD	-4,75SD
Khuôn mặt thô	+	+	+	+	+
Cứng khớp	+	+	+	+	+
Loạn sản xương	+	+	+	+	+

Đặc điểm	BN 1	BN 2	BN 3	BN 4	BN5
Chậm phát triển vận động	+	+	-	-	-
Chậm phát triển tâm thần	+	-	-	-	-
Tổn thương tim	Thông liên nhĩ	Hở hai lá	Hở ba lá	-	-
Thoát vị	bẹn	rốn	rốn	-	-
Nhiễm trùng hô hấp tái diễn	+	+	+	+	+
Thính lực	Nghe kém	-	-	-	Nghe kém dẫn truyền nhẹ 2 tai

(+): có; (-): không; N/A: không có sẵn

Biến thể gen *GNPTAB* được phát hiện ở cả 5/5 trường hợp, trong đó 4 trường hợp dị hợp tử phức và 1 trường hợp dị hợp tử. Bảy biến thể gen *GNPTAB* được xác định: c.2068dup, c.3422_3424del, c.1090C>T, c.1760G>C, c.2515_2517del, c.2693del, c.3693+3_3693+6del. Trong đó 5/7 biến thể là

biến thể dịch khung và tạo mã kết thúc sớm, 1 biến thể vùng splice site đây là những loại biến thể được dự báo có khả năng gây mất hoàn toàn hoặc rối loạn nghiêm trọng chức năng enzyme uridine-diphosphate N-acetylglucosamine. Kết quả xét nghiệm gen *GNPTAB* được mô tả trong bảng 2.

Bảng 2 Kết quả xét nghiệm gen *GNPTAB*

Bệnh nhi		Biến thể gen <i>GNPTAB</i>	Thay đổi protein	Phân loại biến thể theo ACMG
BN 1	Dị hợp tử phức	c.2068dup	p.(Gln690Profs*)	Pathogenic
		c.3422_3424del	p.(Arg1141del)	Uncertain significance
BN 2	Dị hợp tử phức	c.1760G>C	p.(Arg587pro)	Pathogenic/Likely Pathogenic
		c.1090C>T	p..(Arg364*)	Pathogenic
BN 3	Dị hợp tử phức	c.1760G>C	p.(Arg587pro)	Pathogenic/Likely Pathogenic
		c.2515_2517del	p.(Ile839Phefs*7)	Likely Pathogenic
BN 4	Dị hợp tử phức	c.1760G>C	p.(Arg587pro)	Pathogenic/Likely Pathogenic
		c.2693del	p.(Lys898SerfsTer13)	Pathogenic
BN 5	Dị hợp tử	c.3693+3_3693+6del	Đột biến vùng splice site	Uncertain significance

Trong nghiên cứu chỉ có 3/5 bệnh nhi được làm xét nghiệm đo hoạt độ enzyme lysosome trong huyết thanh và định lượng GAGs trong nước tiểu. Trong đó 3/3 trường hợp có tăng

hoạt độ enzyme lysosome và định lượng GAGs trong nước tiểu tăng. Kết quả xét nghiệm hoạt độ enzyme lysosome trong huyết thanh và GAGs trong nước tiểu được mô tả trong bảng 3.

Bảng 3. Hoạt độ enzyme lysosome trong huyết thanh và định lượng GAGs trong nước tiểu

		BN 1	BN 3	BN5	Giá trị bình thường
<i>Hoạt độ enzyme lysosome trong huyết thanh</i>	α -Hexosaminas	24,63	43,62	48,63	> 1,61 uM/hr
	α -Iduronidase	2,02	6,66	12,82	> 1,32 uM/hr
	Iduronate sulfatase	98,29	105,28	127,29	4,45 uM/hr
	Galactose-6-sulfatase	2,76	6,16	6	> 1,024 uM/hr
	Arylsulfatase B	31,9	34,88	35,86	> 3,45 uM/hr
<i>GAGs trong nước tiểu</i>	D0A0 (product by HS)	371	90,3	N/A	3,21 - 23,87 ng/ml
	D0A4 (product of DS)	94,3	34,6	11,7	0,43 - 6,32 ng/ml

IV. BÀN LUẬN

Tuổi chẩn đoán trung bình của bệnh nhi trong nghiên cứu là 55 tháng, tuổi phát hiện triệu chứng trung bình là 31 tháng. Kết quả này muộn hơn đáng kể so với các nghiên cứu tại các trung tâm có hệ thống sàng lọc bệnh hiếm phát triển. Theo tổng quan hệ thống trên 843 trường hợp MLII/III của de Bode và cộng sự (2021), tuổi trung vị chẩn đoán MLII là 0,7 năm (~8,4 tháng).¹ Nghiên cứu đa trung tâm tại Thổ Nhĩ Kỳ (Burgac và cộng sự, 2024) ghi nhận tuổi chẩn đoán trung bình là $9,3 \pm 5,7$ tháng trên 24 bệnh nhân.⁶ Sự chậm trễ chẩn đoán kéo dài 24 tháng trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích bởi nhiều yếu tố: (1) MLII là bệnh rất hiếm với tần suất ước tính 1/400.000 đến 1/100.000 trẻ đẻ sống, dẫn đến hạn chế nhận thức của cộng đồng y tế với bệnh; (2) biểu hiện lâm sàng ban đầu dễ nhầm với các bệnh rối loạn chuyển hóa khác như mucopolysaccharidosis (MPS); (3) khả năng xét nghiệm enzyme lysosome và GAGs trong nước tiểu và giải trình tự gen *GNPTAB* còn

hạn chế tại Việt Nam; (4) tuổi khởi phát triệu chứng muộn hơn trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi (trung bình 31 tháng), gợi ý kiểu hình có thể nhẹ hơn hoặc thuộc dạng trung gian so với MLII điển hình. Đáng lưu ý, BN5 và BN4 có tuổi xuất hiện triệu chứng lần lượt là 72 và 48 tháng, muộn hơn nhiều so với những trường hợp còn lại và những trường hợp MLII điển hình được công bố trong các nghiên cứu trên thế giới. Điều này có thể được lí giải bởi kiểu gen của 2 trường hợp trên. BN4 có kiểu gen dị hợp tử phức c.1760G>C/c.2693del gồm 1 đột biến dịch khung gây hậu quả nghiêm trọng và 1 đột biến sai nghĩa có mức độ ảnh hưởng nhẹ nhàng hơn. BN5 có kiểu gen dị hợp tử biến thể c.3693+3_3693+6del, đây là đột biến trong vùng slice site được đánh giá là có khả năng gây ảnh hưởng nặng nề, tuy nhiên bệnh nhân chỉ có kiểu gen dị hợp tử nhưng xuất hiện các triệu chứng điển hình của MLII do đó chúng tôi vẫn đưa ra chẩn đoán về mặt lâm sàng, và chưa loại trừ trường hợp xét nghiệm gen đã thực hiện chưa khảo sát được hết các đột biến

gen *GNPTAB* hoặc hiện tượng mất tính dị hợp tử diễn ra trên bệnh nhi này.

Tâm vóc rất thấp, bộ mặt thô và cứng khớp, loạn sản xương, hạn chế tâm vận động, nhiễm trùng hô hấp tái diễn là những biểu hiện phổ biến và nổi bật nhất trong nghiên cứu này, nhất quán với mô tả trong y văn quốc tế. Bộ mặt thô, loạn sản xương phản ánh của sự tích lũy glycoprotein và GAGs ảnh hưởng đến quá trình tái tạo xương và mô liên kết. Cứng khớp và hạn chế tâm vận động được ghi nhận là một trong những triệu chứng xuất hiện sớm nhất và thường là lý do chính khiến gia đình đưa trẻ đi khám. Đặc điểm này giúp phân biệt MLII với một số bệnh rối loạn dự trữ lysosome khác như bệnh Gaucher típ 1 hay bệnh Fabry, vốn hiếm khi gây cứng khớp ở trẻ nhỏ. Thoát vị bẹn hoặc rốn kết hợp với bộ mặt thô và cứng khớp ở trẻ nhỏ cần được coi là dấu hiệu cảnh báo sớm để sàng lọc các bệnh rối loạn dự trữ lysosome tại tuyến y tế cơ sở.

Bệnh lý tim gặp ở 60% các trường hợp, phù hợp với tỷ lệ 52,6% ghi nhận trong nghiên cứu đa trung tâm gần đây.¹⁰ Cụ thể BN1 thông liên nhĩ bẩm sinh, BN3 hở van hai lá bẩm sinh, BN2 phát hiện hở van ba lá nhẹ, hẹp nhẹ van động mạch chủ lúc 29 tháng, điều này khá tương đồng với nghiên cứu của Liu và cộng sự trên 16 bệnh nhi Trung Quốc mắc MLII và MLIII α/β cho thấy tổn thương van tim ghi nhận chủ yếu ở van hai lá, ba lá, van động mạch chủ ở 9/16 bệnh nhi được khảo sát.¹¹ 2/3 trường hợp tổn thương tim có biểu hiện bệnh lý van tim, các nghiên cứu đã công bố đều ghi nhận các tổn thương van và cơ tim tiến triển chậm, đây là là nguyên nhân chính gây tử vong chính cùng với nhiễm trùng hô hấp tái diễn, suy hô hấp.³ Vì vậy, cần theo dõi tim mạch định kỳ ngay từ thời điểm chẩn đoán cho tất cả bệnh nhân MLII.

Giảm thính lực được phát hiện ở 100% các trường hợp có đánh giá thính lực (2/5 trường hợp). Nghiên cứu theo dõi dọc của Erdem F và cộng sự năm 2025 cũng ghi nhận tỷ lệ giảm

thính lực tăng theo thời gian từ 15,7% lên 42%, cho thấy đây là biến chứng có thể tiến triển theo thời gian và cần được sàng lọc định kỳ ở tất cả trường hợp.¹⁰

Bảy biến thể gen *GNPTAB* được xác định trong nghiên cứu: c.2068dup, c.3422_3424del, c.1090C>T, c.1760G>C, c.2515_2517del, c.2693del, c.3693+3_3693+6del. Đáng chú ý, biến thể c.1090C>T (p.Arg364*) ở BN2 là đột biến vô nghĩa đã được báo cáo rộng rãi trong y văn quốc tế, đặc biệt phổ biến trong quần thể Đông Á. Nghiên cứu tại Trung Quốc của Jiang và cộng sự (2019) xác định c.1090C>T là đột biến thường gặp nhất trong nhóm MLII/III α/β tại Đông Trung Quốc.¹² Tại Hàn Quốc, nghiên cứu của Yang và cộng sự báo cáo biến thể c.1090C>T trên bệnh nhi mắc MLII, sự hiện diện của biến thể này trên bệnh nhi ở Việt Nam, Trung Quốc và Hàn Quốc cho thấy có thể tồn tại nguồn gốc tổ tiên chung hoặc điểm nóng đột biến ở codon 364 của gen *GNPTAB* trong quần thể phía đông châu Á.¹³

Biến thể c.1760G>C được phát hiện ở 3/5 trường hợp (BN2, BN3, BN4), chiếm tỷ lệ allele cao trong mẫu nghiên cứu. Đây là biến thể sai nghĩa thay thế arginine bằng proline tại vị trí 587 của protein. Trong các nghiên cứu trước đây, MLII thường được cho là do các biến thể dịch khung và các biến thể vô nghĩa dẫn đến mất phần lớn hoặc hoàn toàn chức năng của enzyme GNPT khiến các phosphotransferase không đến được lysosome và gây ra biểu hiện bệnh, tuy nhiên De Pace và cộng sự 2015 đã phát hiện một số đột biến sai nghĩa là c.242G>T (p.Trp81Leu) và c.2956C>T (p.Arg986Cys) cũng có mặt ở những bệnh nhân MLII biểu hiện nặng nề.⁹ Tuy nhiên hiện nay chưa có một báo cáo nào trên thế giới về biến thể c.1760G>C trên người vì vậy chưa thể đánh giá một cách khách quan mức độ gây bệnh thật sự của biến thể này. Chúng tôi vẫn đưa trẻ chứa biến thể này vào nghiên cứu vì tần suất cao của biến thể trong mẫu nghiên cứu này gợi ý đây có thể

là một allele phổ biến trong quần thể Việt Nam, tuy nhiên kết luận này cần được xác nhận trên cỡ mẫu lớn hơn. Nếu được khẳng định, đây sẽ là đặc điểm di truyền phân tử có giá trị cho việc thiết kế panel sàng lọc phân tử phù hợp với quần thể Việt Nam, góp phần rút ngắn thời gian chẩn đoán.

Các biến thể còn lại (c.2068dup, c.3422_3424del, c.2515_2517del, c.2693del, c.3693+3_3693+6del) chưa được báo cáo trong y văn quốc tế và được xem là biến thể mới. Bốn trong số này là biến thể dịch khung hoặc splice site, được dự báo gây hậu quả nghiêm trọng dựa trên quy tắc phân loại biến thể ACMG/AMP. Cần tiếp tục nghiên cứu để xác nhận tính gây bệnh của các biến thể mới này.

Nghiên cứu có một số hạn chế cần được thừa nhận. Thứ nhất, cỡ mẫu 5 trường hợp là nhỏ, điều này cũng phản ánh tính rất hiếm của bệnh; các nhận xét về tần suất đột biến và kiểu hình cần được xác nhận trên mẫu lớn hơn. Thứ hai, không phải tất cả các trường hợp đều được đánh giá đầy đủ tất cả các biến số (ví dụ chỉ 3/5 trường hợp được đo hoạt độ enzyme, 2/5 được đo thính lực), điều này có thể dẫn đến đánh giá chưa chính xác tần suất một số biểu hiện lâm sàng. Thứ ba, nghiên cứu có thiết kế hồi cứu nên dữ liệu theo dõi dọc còn hạn chế.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chùm 5 ca bệnh MLII tại Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận chính:

MLII (I-cell disease) biểu hiện từ giai đoạn sơ sinh đến nhũ nhi sớm với đặc điểm lâm sàng đa dạng và đặc trưng với bộ mặt thô, cứng khớp nhiều khớp, biến dạng xương đặc biệt là xương dài, biến dạng lồng ngực dô, thoát vị bẹn/rốn, nhiễm trùng hô hấp tái diễn.

Phân tích gen *GNPTAB* giúp xác nhận chẩn đoán và phát hiện người lành mang gen, tạo cơ sở cho tư vấn di truyền, hỗ trợ sinh sản và chẩn

đoán trước sinh.

Các biến thể gen *GNPTAB* được tìm thấy đa số là các biến thể mới, chưa được ghi nhận về dữ liệu lâm sàng trên thế giới. Đa số là biến thể dịch khung, vô nghĩa, ngoài ra có biến thể splice site và biến thể sai nghĩa chưa rõ tính gây bệnh.

Hiện chưa có điều trị đặc hiệu; tiếp cận đa chuyên khoa, điều trị hỗ trợ triệu chứng là trọng tâm trong quản lý bệnh. Cần nâng cao nhận thức của bác sĩ lâm sàng về bệnh MLII, đặc biệt tại tuyến cơ sở, và xây dựng đăng ký bệnh hiếm quốc gia để thu thập dữ liệu có hệ thống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dogterom EJ, Wagenmakers MAEM, Wilke M, et al. Mucopolidiosis type II and type III: a systematic review of 843 published cases. *Genet Med*. 2021;23(11):2047-2056. doi:10.1038/s41436-021-01244-4
2. Khan SA, Tomatsu SC. Mucopolidoses Overview: Past, Present, and Future. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):6812. doi:10.3390/ijms21186812
3. Leroy JG, Cathey SS, Friez MJ. GNPTAB-Related Disorders. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews®*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1828/>. Accessed May 7, 2025.
4. Coutinho MF, da Silva Santos L, Lacerda L, et al. Alu-Alu Recombination Underlying the First Large Genomic Deletion in GlcNAc-Phosphotransferase Alpha/Beta (GNPTAB) Gene in a MLII Alpha/Beta Patient. *JIMD Rep*. 2011;4:117-124. doi:10.1007/8904_2011_83
5. Singh A, Prasad R, Gupta AK, et al. I Cell Disease (Mucopolidiosis II Alpha/Beta): From Screening to Molecular Diagnosis. *Indian J Pediatr*. 2017;84(2):144-146. doi:10.1007/s12098-016-2243-7
6. Burgac E, Kaplan İ, Köseci B, et al.

Early diagnostic clues of mucopolidosis type II: Significance of radiological findings. *Am J Med Genet A*. 2024;194(6):e63545. doi:10.1002/ajmg.a.63545

7. PubChem. GNPTAB - N-acetylglucosamine-1-phosphate transferase subunits alpha and beta (human). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/GNPTAB/human>. Accessed May 10, 2025.

8. Okada S, Owada M, Sakiyama T, Yutaka T, Ogawa M. I-cell disease: clinical studies of 21 Japanese cases. *Clin Genet*. 1985;28(3):207-215. doi:10.1111/j.1399-0004.1985.tb00388.x

9. Pace RD, Coutinho MF, Koch-Nolte F, et al. Mucopolidosis II-Related Mutations Inhibit the Exit from the Endoplasmic Reticulum and Proteolytic Cleavage of GlcNAc-1-Phosphotransferase Precursor Protein (GNPTAB). doi:10.1002/humu.22502

10. Erdem F, Canda E, Yazıcı H, et al. Mucopolidosis type II and III: clinical spectrum, genetic landscape, and longitudinal

outcomes in a pediatric cohort with six novel mutations. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2025;38(12):1286-1298. doi:10.1515/jpem-2025-0352

11. Liu S, Zhang W, Shi H, Yao F, Wei M, Qiu Z. Mutation Analysis of 16 Mucopolidosis II and III Alpha/Beta Chinese Children Revealed Genotype-Phenotype Correlations. *PLoS ONE*. 2016;11(9):e0163204. doi:10.1371/journal.pone.0163204

12. Wang Y, Ye J, Qiu WJ, et al. Identification of predominant GNPTAB gene mutations in Eastern Chinese patients with mucopolidosis II/III and a prenatal diagnosis of mucopolidosis II. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(2):279-287. doi:10.1038/s41401-018-0023-9

13. Yang M, Cho SY, Park HD, et al. Clinical, biochemical and molecular characterization of Korean patients with mucopolidosis II/III and successful prenatal diagnosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12:11. doi:10.1186/s13023-016-0556-2

Summary

FIRST DIAGNOSIS OF MUCOLIPIDOSIS TYPE II AT THE VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Mucopolidosis type II (MLII) is a rare lysosomal storage disorder caused by mutations in the *GNPTAB* gene located on chromosome 12q23.2. Our study was conducted to characterize the clinical and paraclinical features, as well as genetic variants, in pediatric patients diagnosed with MLII at the National Children's Hospital. Our findings revealed that 100% of cases presented with classic manifestations, including severely short stature, coarse facial features, restricted joint mobility, and recurrent respiratory tract infections; cardiovascular complications and herniation were also documented in a subset of cases. Laboratory investigations demonstrated elevated serum lysosomal enzyme activities and elevated urinary glycosaminoglycan (GAGs) excretion in all children examined. This study underscores the value of combining characteristic clinical manifestations with genetic testing for the definitive diagnosis of MLII. The identification of novel variants contributes to the expansion of the genetic variant database and supports genetic counseling as well as prenatal diagnosis for at-risk families.

Keywords: Mucopolidosis type II, I-cell disease, lysosomal storage disorder, *GNPTAB*, rare disease.