

GIẢI TRÌNH TỰ TOÀN BỘ VÙNG GEN BIỂU HIỆN PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN GEN CYBB GÂY U HẠT MẠN TÍNH

Cần Thị Bích Ngọc và Vũ Chí Dũng✉

Bệnh viện Nhi Trung Ương

Bệnh u hạt mạn tính là một nhóm các rối loạn di truyền không đồng nhất đặc trưng bởi khiếm khuyết của hệ thống enzymenicotinamide-adenine dinucleotide phosphate oxidase. Bệnh thường được chẩn đoán ở trẻ nhỏ với biểu hiện nhiễm trùng nấm hoặc vi khuẩn nặng nguy hiểm đến tính mạng. Nguyên nhân là do đột biến gen, có thể di truyền liên kết nhiễm sắc thể X hoặc di truyền lặn nhiễm sắc thể thường. Trong nghiên cứu này, chúng tôi mô tả các đặc điểm lâm sàng, hóa sinh và đột biến gen của hai bệnh nhân mắc bệnh CGD lần đầu tiên được chẩn đoán tại Việt Nam. Hai trẻ trai 15 tháng và 5,5 tháng từ hai gia đình khác nhau có biểu hiện viêm phổi kéo dài tái diễn từ giai đoạn sơ sinh, đáp ứng kém với điều trị. Cả hai bệnh nhân đều có tiền sử gia đình có anh họ hoặc em trai bị bệnh tương tự đã tử vong mà chưa có chẩn đoán xác định. Hai bệnh nhân này được giải trình tự toàn bộ vùng gen biểu hiện và phát hiện đột biến dị hợp tử c.141del (p.S48QfsX13) và c.1548G>A (p.W516X) của gen CYBB trên nhiễm sắc thể X và mẹ là người mang gen. Hai bệnh nhân đáp ứng kém với điều trị và đều tử vong. Bệnh nhân mắc bệnh CGD do đột biến gen di truyền liên kết giới tính X thường xuất hiện bệnh sớm, tỷ lệ tử vong cao. Việc phân tích gen giúp chẩn đoán xác định bệnh, quyết định phương pháp điều trị và tư vấn di truyền.

Từ khóa: u hạt mạn tính, đột biến gen CYBB.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh u hạt mạn tính (Chronic Granulomatous Disease-CGD) là một nhóm các rối loạn di truyền không đồng nhất đặc trưng bởi sự khiếm khuyết của hệ thống enzymenicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase. Bệnh biểu hiện bởi nhiễm vi khuẩn hoặc nấm nặng tái đi tái lại dẫn đến sự hình thành tổn thương viêm dạng u hạt. Bệnh thường được chẩn đoán ở trẻ nhỏ, đôi khi gặp ở giai đoạn sớm ở người lớn. Những bệnh nhân này thường biểu hiện bệnh rất sớm (thường giai đoạn sơ sinh), nhiễm trùng nấm hoặc vi khuẩn nặng nguy hiểm đến tính mạng.¹ Các mầm bệnh phổ biến bao gồm các vi khuẩn như

Enterobacteriaceae, Staphylococcus, Nocardia, các loại nấm như: Aspergillus, Candida hoặc vi khuẩn không điển hình Mycobacteria.^{2,3} Các vi khuẩn khác bao gồm: Burkholderia và Chromobacterium violaceum. Bệnh có thể di truyền liên kết nhiễm sắc thể X, hoặc di truyền lặn nhiễm sắc thể thường. CGD di truyền liên kết NST X (XL-CGD) do đột biến gen mã hóa cho gp91phox chiếm 65-70% các trường hợp.⁴ Gen có tên là CYBB có kích thước 30 kb (Xp21.1). Các đột biến mất đoạn, lệch khung dịch mã, sai nghĩa, vô nghĩa và đột biến vùng cắt nối trên gen này đã được mô tả. CGD do di truyền lặn NST thường (AR-CGD) gặp ở 35% các trường hợp xảy ra do đột biến các thành phần khác của NADH oxidase (ngoại trừ đột biến p40phox và Rac chưa gây bệnh CGD) [bao gồm: p22phox, p67phox và p47phox. Đối với các gen này, đột biến trội của gen p22phox chiếm 25% các trường hợp. Bệnh hiếm gặp, tỷ

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.org.vn

Ngày nhận: 17/11/2020

Ngày được chấp nhận: 15/12/2020

lệ mắc ước tính khoảng 1/100.000 – 1/200.000 trẻ sơ sinh.⁵ Biểu hiện lâm sàng đa dạng, khó chẩn đoán, dễ bỏ sót. Để hiểu thêm về biểu hiện lâm sàng, chẩn đoán bệnh CGD, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: mô tả đặc điểm lâm sàng, hóa sinh, huyết học và phát hiện đột biến gen của các bệnh nhân mắc bệnh CGD bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới cho toàn bộ vùng gen biểu hiện (whole exome sequencing – WES).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

2 bệnh nhân được chẩn đoán GCD tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2. Phương pháp

Nghiên cứu một loạt ca bệnh

Tiêu chuẩn chẩn đoán¹

Tiêu chuẩn lâm sàng: viêm phổi hoặc viêm gan nặng tái diễn, bao gồm sự hình thành áp xe, có thể xác định được các nguyên nhân

cụ thể như vi khuẩn hoặc nấm. Có thể có tổn thương u hạt ở đường tiêu hóa hoặc tiết niệu.

Tiêu chuẩn xét nghiệm: thiếu máu, tăng huyết cầu tố đa dòng, tăng các phản ứng viêm cấp tính như máu lắng, CRP, các xét nghiệm miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào bình thường.

Tiền sử gia đình được khai thác theo phả hệ 3 thế hệ trong gia đình.

DNA của bệnh nhân được chiết tách theo quy trình chuẩn từ bạch cầu máu ngoại vi, được giải trình tự toàn bộ vùng gen biểu hiện (WES). Sau khi có kết quả phân tích gen của bệnh nhân, DNA từ mẫu máu của mẹ bệnh nhân được chiết tách và phân tích gen *CYBB* theo phương pháp PCR và giải trình tự sanger. Các dữ liệu phân tử được so sánh với ngân hàng gen. Các kết quả sinh hóa và huyết học được đối chiếu với giá trị tham chiếu bình thường.

III. KẾT QUẢ

1. Ca bệnh 1

1.1. Lâm sàng

Trẻ 15 tháng, con đầu, đẻ mổ vì chuyển dạ kéo dài, vòng rau cuốn cổ, không ngạt, cân nặng lúc đẻ 3300g. Từ ngày thứ 3 sau đẻ trẻ xuất hiện sốt 38°C, ngày thứ 4 xuất hiện ban ở mặt, hết sốt. Ngày 13 sau đẻ, trẻ xuất hiện sốt 38 - 38,5°C, không ho, không nôn, điều trị đợt 1 tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Trong quá trình điều trị trẻ sốt cao liên tục 2 tháng, suy hô hấp phải thở oxy qua mask, phim Xquang phổi nghi ngờ lao. Bệnh nhân được chuyển bệnh viện lao điều trị thuốc lao 1 tháng, trẻ hết sốt, cắt được oxy. Trẻ xuất viện về nhà tiếp tục điều trị theo phác đồ điều trị lao 6 tháng. Trong quá trình điều trị thuốc lao, trẻ phải nhập viện điều trị 2 lần vì tăng men gan. Đợt 1 kéo dài 12 tháng, sau khi kết thúc phác đồ điều trị lao 1 tháng, trẻ sốt lại, ho nhiều, điều trị đợt 2 tại Bệnh viện Nhi trung ương. Đợt 2, trẻ điều trị viêm phổi 15 ngày, sốt cao liên tục 39 - 40°C, ho nhiều, suy hô hấp nặng, phải hỗ trợ thở máy. Trong quá trình điều trị, trẻ xuất hiện nổi ban trên da, ban đỏ dạng chấm rải rác toàn thân, không xuất huyết dưới da, gan lách không to, không có hạch ngoại vi, tim đều, không có tiếng thổi, phổi không ran.

1.2. Các xét nghiệm

Tổng phân tích tế bào máu

Trong quá trình điều trị, trẻ được xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu nhiều lần, kết quả đều

cho thấy tình trạng thiếu máu nhẹ, huyết sắc tố dao động từ 84-116 g/l, bạch cầu tăng chủ yếu bạch cầu đa nhân trung tính, thỉnh thoảng có số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu bình thường, hai ngày đầu tiên có giảm tiểu cầu nặng, sau đó đã số các lần xét nghiệm tiểu cầu đều bình thường.

Xét nghiệm CRP tăng cao suốt trong hai đợt điều trị, cao nhất 200 mg/l.

Các xét nghiệm nuôi cấy xác định tác nhân gây bệnh: cả hai đợt đều tìm được tác nhân gây bệnh trong máu.

Bảng 1. Các kết quả xét nghiệm vi sinh

Nuôi cấy	Đợt 1	Đợt 2
Máu	Burkholderia cepacia	Candida albicans
Dịch não tủy	Âm tính	Âm tính
Dịch tỵ hầu	Âm tính	Hemophilus influenza
Dịch nội khí quản	Âm tính	Âm tính
Cấy phân	Âm tính	Âm tính

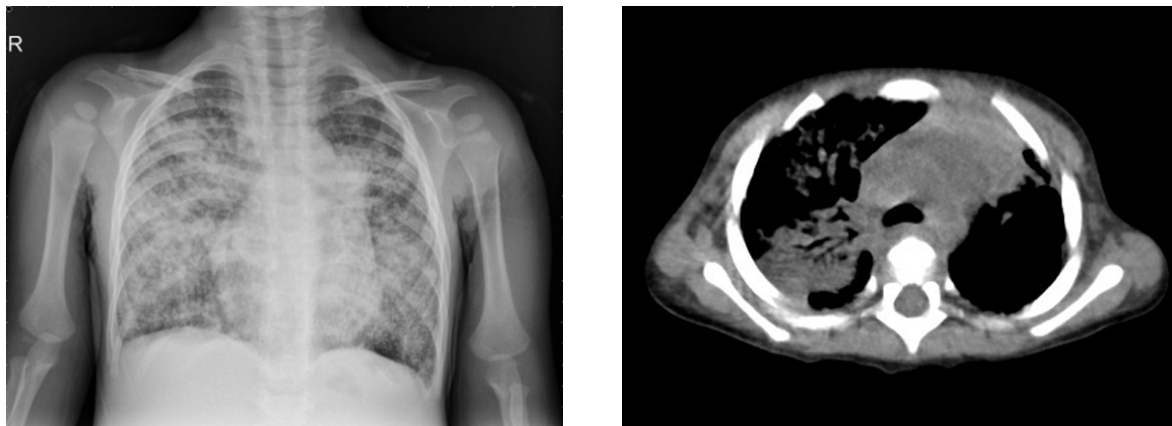
Các xét nghiệm sinh học phân tử để phát hiện tác nhân gây bệnh.

Bảng 2. Các xét nghiệm sinh học phân tử

PCR	Đợt 1	Đợt 2
CMV máu	8x10⁴ cp/ml	Âm tính
Lao dịch dạ dày 3 mẫu	Âm tính	Âm tính
Đa mồi septifast	Âm tính	Âm tính
Cúm A dịch nội khí quản		Dương tính
Adenovirus, mycoplasma, rhinovirus, sởi dịch tỵ hầu	Âm tính	Âm tính
EBV, HSV tủy xương	Âm tính	Âm tính

Các xét nghiệm khác:

Anti dsDNA (-); Anti-ANA (-); test nhanh HIV: âm tính; Các xét nghiệm miễn dịch dịch thể và miễn dịch tế bào bình thường. Tủy đồ cả hai đợt: không tìm thấy tế bào bất thường và thực bào máu. Siêu âm ổ bụng: gan lách to, dịch tự do ổ bụng 10mm, dịch màng phổi phải 14mm. CT scan lồng ngực và ổ bụng: đông đặc nhu mô phổi rải rác hai bên, gan lách to. MRI sọ não: bình thường.



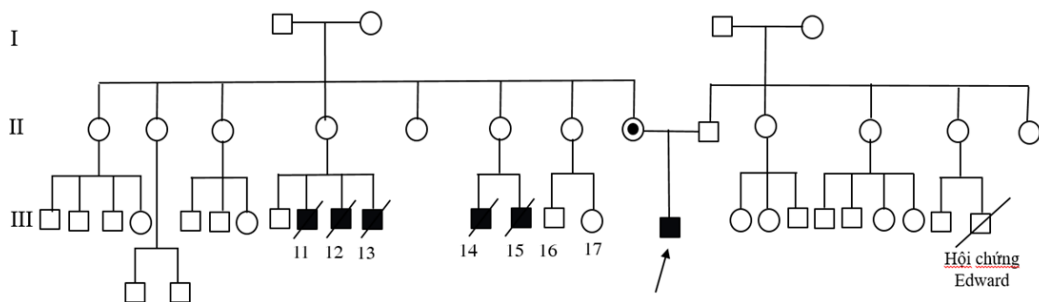
Hình 1. Hình ảnh tổn thương phổi của bệnh nhân

1.3. Điều trị và tiến triển

Bảng 3. Điều trị và tiến triển

Điều trị	Đợt 1	Đợt 2
Thuốc	Maxpenem	Torlaxim
	Lobitzo	Medphatobra
	Colistin	Tienam
	Vancomycin	Vancomycin
	Fluconazol	Biseptol
	Gentamycin	Colistin
	Thuốc chống lao	
Diễn biến	Trẻ hết sốt → xuất viện điều trị ngoại trú	Sốt cao liên tục, thở máy → tử vong

1.4. Tiền sử gia đình:



Hình 2. Phả hệ gia đình của bệnh nhân số 1

III.11. *đề 3200g, đủ tháng, sau đẻ bình thường đến 1 tháng. Từ 1 tháng trẻ xuất hiện sốt cao liên tục 40°C, mụn da đầu, không nôn, không ho, phân lỏng, điều trị tại bệnh viện tỉnh 2 ngày không đỡ sốt, chuyển bệnh viện Nhi trung ương, điều trị tại khoa hồi sức cấp cứu, tử vong sau 12 giờ nhập viện. Chẩn đoán lúc tử vong là nhiễm khuẩn huyết.*

III.12. *Đề 3000g, đẻ thường, sau đẻ bình thường. Từ 20 ngày tuổi, trẻ xuất hiện sốt, nổi mẩn da, trong quá trình điều trị trẻ vẫn sốt cao liên tục và tử vong lúc 57 ngày tuổi, chẩn đoán viêm phổi/nhiễm khuẩn huyết.*

III.13. *trẻ đẻ > 3000g, đủ tháng, đẻ thường, sau đẻ bình thường, xuất hiện sốt khi 15 ngày tuổi, không ho, không nôn, xạ quang phổi tổn thương nặng. Điều trị 40 ngày trẻ không hết sốt, tử vong lúc 55 ngày tuổi với chẩn đoán viêm phổi/nhiễm khuẩn huyết.*

1.5. Kết quả phân tích gen

Bảng 4. kết quả phân tích gen của bệnh nhân số 1 và mẹ

	Gen	Vị trí đột biến	Kiểu di truyền	Phân loại
Bệnh nhân 1	CYBB	c.141del (p.S48QfsX13)	Dị hợp tử	Gây bệnh
Mẹ bệnh nhân 1	CYBB	c.141del (p.S48QfsX13)	Dị hợp tử	Người mang gen

2. Ca bệnh 2

2.1. Lâm sàng

Trẻ nam 5,5 tháng, con thứ 2, đẻ thường, đủ tháng, 3600g, sau đẻ bình thường. Khi 29 ngày tuổi, trẻ xuất hiện sốt cao, ho nhiều, điều trị 3 tuần tại khoa sơ sinh, xét nghiệm có MODS lao (+), điều trị thuốc lao tại bệnh viện lao 3 tháng, trẻ vẫn sốt cao từng đợt, tổn thương phổi nặng. Trẻ suy hô hấp phải thở oxy qua mask, thở rút lõm lồng ngực, phổi nhiều ran ẩm, tim đều, bụng chướng căng, gan lách to đến mào chậu, chắc, không có ban trên da, không có dị tật hình thể.

2.2. Các xét nghiệm

Xét nghiệm huyết học và sinh hóa

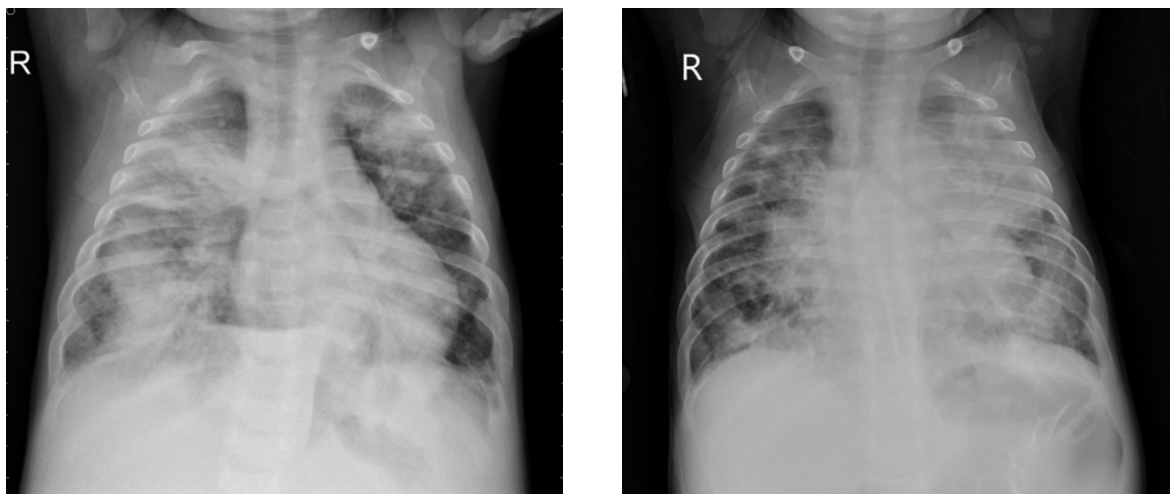
Bệnh nhân được xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu và CRP nhiều lần, kết quả tiểu cầu giảm liên tục có lúc chỉ còn 5 G/l, huyết sắc tố giảm có lúc chỉ có 66 g/l, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu thường là bình thường, thỉnh thoảng có tăng bạch cầu, chủ yếu đa nhân trung tính, thỉnh thoảng có giảm bạch cầu. CRP tăng cao liên tục có khi tăng > 177 mg/l.

Kết quả xét nghiệm vi sinh

Cấy máu: candida parapsilosis, tụ cầu vàng, staphylococcus hominis. Cấy dịch tỵ hầu (-). Xét nghiệm TORCH: âm tính. PCR CMV, EBV máu (-), dịch tủy xương (-). Cấy dịch não tủy (-). PCR lao dịch não tủy (-).

Các xét nghiệm khác

Tủy đồ: giảm sinh nặng, không thấy tế bào bất thường, cấy dịch tủy xương (-). Kháng thể tự miễn: anti-dsDNA (-), anti-ANA (-), kháng thể kháng phospholipid (-), kháng thể kháng cardiolipin (-). Xét nghiệm miễn dịch dịch thể, tế bào: bình thường.



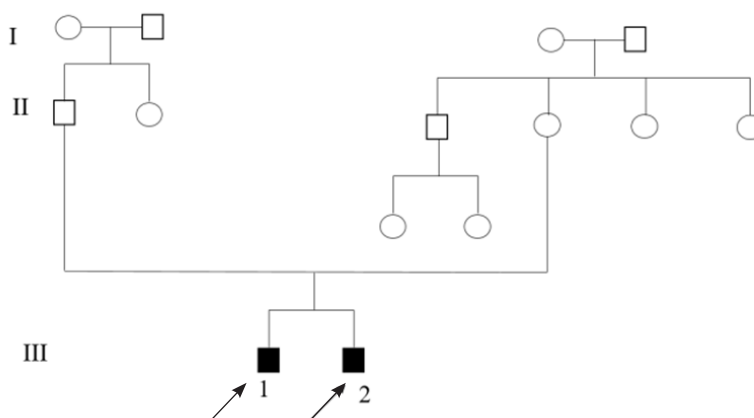
Hình 3. Hình ảnh Xquang phổi của ca bệnh 2

2.3. Điều trị và diễn biến

Kháng sinh: colistin, levofloxacin, linezolid. Thuốc chống lao: RH. Chống nấm: Amphotericin B. IVIG.

Sau điều trị KS + Amphotericin B (1 tuần): trẻ đỡ sốt, tỉnh táo, chơi hơn, đỡ suy hô hấp (thở oxy gọng mũi 1-0,5l/p), xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu và CRP cải thiện hơn. Hai tuần sau, trẻ sốt lại, suy hô hấp tăng và tử vong.

2.4. Tiền sử gia đình



Hình 4. Phả hệ của ca bệnh 2

III.1. Trẻ đẻ đủ tháng, cân nặng lúc sinh 3400g, sau đẻ bình thường. Từ khi 14 ngày tuổi, trẻ xuất hiện sốt sau tiêm phòng lao 3 ngày, nổi hạch vùng bẹn hai bên kèm theo sưng nóng đỏ. Trẻ được điều trị kháng sinh và chích hạch viêm tại bệnh viện tỉnh. Sau điều trị 1 tuần, trẻ hết sốt, xuất viện. Sau khi xuất viện 3 ngày, trẻ sốt lại, sưng nóng đỏ đau hạch vùng cổ và góc hàm, điều trị kháng sinh, chích hạch tháo mủ tại bệnh viện tỉnh. Sau 10 ngày điều trị, trẻ được xuất viện. Sau khi xuất viện 2 tuần, trẻ sốt lại, không ho. Trẻ được nhập viện điều trị, được làm nhiều xét nghiệm, điều trị kháng sinh, vẫn sốt kéo dài, điều trị thuốc lao không cải thiện, trẻ tử vong khi 21 tháng tuổi.

2.5. Kết quả phân tích gen

Bảng 5. Kết quả phân tích gen của bệnh nhân số 2 và mẹ

	Gen	Vị trí đột biến	Kiểu di truyền	Phân loại
Bệnh nhân 2	CYBB	c.1548G > A p.(W516X)	Dị hợp tử	Gây bệnh
Mẹ bệnh nhân 2	CYBB	c.1548G > A p.(W516X)	Dị hợp tử	Người mang gen

IV. BÀN LUẬN

Bệnh CGD được Janeway và cs mô tả lần đầu tiên năm 1954.¹ Sau đó Landing và Shirkey mô tả một bệnh nhân bị nhiễm khuẩn tái phát có thâm nhiễm mô bào.² Biểu hiện phổ biến nhất của bệnh là nhiễm trùng xuất hiện ở trẻ nhỏ. Trên 90% bệnh nhân CGD có bất thường về hô hấp nặng do có ít hoặc không biểu hiện gốc superoxide. Những bệnh nhân này thường biểu hiện bệnh rất sớm ở giai đoạn sơ sinh, nhiễm trùng nấm hoặc vi khuẩn nặng nguy hiểm đến tính mạng.³ Trong hai bệnh nhân của chúng tôi, cả hai đều xuất hiện bệnh trong giai đoạn sơ sinh và khi khai thác tiền sử gia đình thì những người có bệnh cảnh tương tự với bệnh nhân cũng xuất hiện bệnh ở tuổi sơ sinh (phả hệ của bệnh nhân trong hình 2 và 4), đều có biểu hiện nhiễm khuẩn huyết và tử vong vì nhiễm khuẩn huyết. Bệnh nhân 1 và 2 đều khởi đầu với biểu hiện viêm phổi kéo dài, điều trị khó khăn, đáp ứng kém với điều trị. Trong quá trình điều trị diễn biến đến nhiễm khuẩn huyết, cả hai bệnh nhân đều tìm thấy nguyên nhân vi sinh vật trong máu hoặc dịch tiết. Các mầm bệnh tìm thấy ở hai bệnh nhân này là những mầm bệnh phổ biến gây bệnh CGD như: *Burkholderia cepacia*, *Candida albicans*, *Hemophilus influenzae*, *S.aureus*, CMV, *Staphylococcus hominis*. Trong một nghiên cứu ở Mỹ,⁴ trong 128 bệnh nhân có biểu hiện nhiễm trùng nặng, các tác nhân gây

bệnh hay gặp nhất là *S.aureus* (n = 13), *Serratia* (n = 11), *Klebsiella* (n = 7), *Aspergillus* (n = 6) và *Burkholderia* (n = 4); 15 trường hợp nghi nhiễm nấm dựa trên đáp ứng với liệu pháp điều trị thuốc chống nấm và một số xét nghiệm gợi ý như phát hiện nấm trong mẫu bệnh phẩm sinh thiết. Cũng trong nghiên cứu này, các biểu hiện nhiễm trùng nghiêm trọng hay gặp là viêm hạch (n = 19), áp xe da (n = 19), viêm phổi do vi khuẩn/áp xe phổi (n = 20), viêm phổi/áp xe phổi nghi do nấm (n = 18) và áp xe gan (n = 13).

Trong 5 thập kỷ gần đây, những hiểu biết về bệnh đã đạt được những bước tiến vượt bậc về cơ chế bệnh sinh cũng như di truyền phân tử.⁵ Nhiều nghiên cứu đã báo cáo về cơ chế gây bệnh là do sự bất thường oxy hóa trong đại thực bào.⁶ Năm 1966, Holmes và các đồng nghiệp đã phát hiện ra sự bất thường chức năng đại thực bào trong bệnh.⁷ Năm 1967, Quie và đồng nghiệp đã chứng minh sự khiếm khuyết trong quá trình diệt vi khuẩn in vitro bởi các đại thực bào ở bệnh nhân mắc CGD.⁸ Trong cùng năm đó, Baehner và Nathan đã mô tả sự khiếm khuyết trong quá trình khử của nitroblue tetrazolium bởi các đại thực bào ở bệnh nhân mắc CGD trong quá trình thực bào, và coi đây là một xét nghiệm có giá trị chẩn đoán.⁹ Từ đó xét nghiệm này được sử dụng để sàng lọc bệnh này trong nhiều thập kỷ.¹⁰ Hiện

nay, kỹ thuật này đã được thay thế bằng kỹ thuật xét nghiệm dòng chảy tế bào trong quá trình oxy hóa tế bào. Năm 1968, Baehner và Karnovsky đã chứng minh sự thiếu hụt NADPH oxyase ở bệnh nhân CGD dẫn đến thiếu hụt hoạt động kháng khuẩn của đại thực bào. Oxy hóa NADPH đóng vai trò then chốt trong việc tiêu diệt vi khuẩn bằng cách tạo ra các phân tử oxy hoạt tính (giáng hóa từ O₂) hình thành nên các hợp chất kiểu như ROS, H₂O₂. Phức hợp enzyme NADPH oxyase bao gồm hai tiểu đơn vị màng, gp91phox và p22phox, và ba thành phần cytosolic p47phox, p67phox và p40phox. Ngoài ra, guanosine triphosphate có trọng lượng phân tử thấp cũng tham gia vào quá trình điều hòa hoạt động NADPH oxidase. Khoảng 2/3 các trường hợp CGD là do đột biến gen mã hóa cho gp91phox, gen *CYBB* nằm trên nhiễm sắc thể X, 30% các trường hợp do đột biến gen mã hóa cho p47phox (*NCF-1*), di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, 5% các trường hợp là do đột biến gen *CYBA* hoặc *NCF-2*, mã hóa cho p22phox và p67phox, tương ứng. Gần đây, trường hợp CGD đầu tiên do đột biến gen *NCF-4* mã hóa cho tiểu đơn vị p40phox) đã được báo cáo.¹¹ Hai bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều có đột biến gen *CYBB* di truyền liên kết nhiễm sắc thể X. Đột biến này phù hợp với kiểu hình xuất hiện bệnh sớm và nặng. Do bất thường NADPH, đại thực bào ở bệnh nhân mắc CGD có thể thực bào tác nhân gây bệnh, nhưng không thể xảy ra quá trình oxy hóa để giết chúng. Những vi khuẩn dương tính với catalase và nấm như: staphylococci, *Serratia*, *Burkholderia*, và *Aspergillus* là những tác nhân gây bệnh hay gặp trong bệnh CGD, những vi sinh vật này có thể biểu hiện một số catalase để trung hòa một lượng nhỏ các gốc oxy hóa tự do mà đại thực bào sản xuất.¹² Cả hai bệnh nhân của chúng tôi đều tìm được nguyên nhân gây bệnh là các vi sinh vật thuộc nhóm dương tính với catalase và nấm.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân mắc bệnh CGD do đột biến gen di truyền liên kết giới tính X thường xuất hiện bệnh sớm, tỷ lệ tử vong cao. Cần nghĩ đến chẩn đoán CGD khi bệnh nhân có biểu hiện viêm phổi kéo dài và tái diễn, thiếu máu, chức năng bạch cầu hạt giảm, có kèm theo tiền sử gia đình. Việc phân tích gen giúp chẩn đoán xác định bệnh, quyết định phương pháp điều trị và tư vấn di truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Song E., Jaishankar G.B., Saleh H. et al (2011). Chronic granulomatous disease: a review of the infectious and inflammatory complications. *Clin Mol Allergy CMA*, **9**, 10.
2. Antachopoulos C, Walsh T.J, and Roilides E. (2007). Fungal infections in primary immunodeficiencies. *Eur J Pediatr*, **166**(11), 1099–1117.
3. Alsultan A., Williams M.S., Lubner S et al. (2006). Chronic granulomatous disease presenting with disseminated intracranial aspergillosis. *Pediatr Blood Cancer*, **47**(1), 107–110.
4. Roos D. (1994). The genetic basis of chronic granulomatous disease. *Immunol Rev*, **138**, 121–157.
5. Bortoletto P., Lyman K., Camacho A et al. (2015). Chronic Granulomatous Disease: A Large, Single-center US Experience. *ET J*, **34**(10), 1110–1114.
6. Seger R.A. (2011). Advances in the diagnosis and treatment of chronic granulomatous disease. *Curr Opin Hematol*, **18**(1), 36–41.
7. Holmes B., Quie Paul G., Windhorst Dorothy B et al. (1966). FATAL GRANULOMATOUS DISEASE OF CHILDHOOD: An Inborn Abnormality of Phagocytic Function. *The Lancet*, **287**(7449), 1225–1228.
8. Quie P.G., White J.G., Holmes B et al

(1967). *In Vitro* Bactericidal Capacity of Human Polymorphonuclear Leukocytes: Diminished Activity in Chronic Granulomatous Disease of Childhood. *J Clin Invest*, 46(4), 668–679.

9. Baehner R.L and Nathan D.G. (1967). Leukocyte Oxidase: Defective Activity in Chronic Granulomatous Disease. *Science*, 155(3764), 835–836.

10. Baehner R.L and Nathan D.G. (1968). Quantitative Nitroblue Tetrazolium Test in Chronic Granulomatous Disease. *N Engl J Med*, 278(18), 971–976.

11. Baehner R.L and Karnovsky M.L. (1968). Deficiency of Reduced Nicotinamide-Adenine Dinucleotide Oxidase in Chronic Granulomatous Disease. *Science*, 162(3859), 1277–1279.

Summary

UTILIZATION OF WHOLE EXOME SEQUENCING TO IDENTIFY MUTATIONS OF CYBB GENE IN PATIENTS WITH X-LINK CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE

Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare genetically heterogenous primary immunodeficiency disease resulting from a defect of the nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase complex. The disease is often diagnosed in young children with severe and life-threatening fungal or bacterial infections. One cause of CGD is mutation of the CYBB gene and the mutation is inherited in an X-linked or autosomal recessive manner. In this case series report, we described a clinical features and laboratory and genetic findings of two Vietnamese patients with CYBB gene mutation resulting in CGD. Two patients were male aged 15 months and 5.5 months, are from two different families, and exhibited recurrent persistent pneumonia from infancy. Both patients had a family history of similar illness. Whole-exome sequencing show pathogenic variants c.141del (p.S48QfsX13) and c.1548G>A (p.W516X) in CYBB gene. Both patients did not respond well to treatment and subsequently died. This is the first report of patients with X linked-CGD in Vietnam. Information from gene sequencing could have been helpful for prenatal diagnosis and genetic counseling for the two patients' families.

Keywords: Chronic granulomatous disease, CYBB gene mutation.