

Biến thể gen MTHFR ở người bệnh huyết khối tĩnh mạch não tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

MTHFR gene variants in patients with cerebral venous thrombosis at Bach Mai hospital and Hanoi medical university hospital

Nguyễn Minh Tuấn^{1✉}, Nguyễn Thị Trang², Nguyễn Văn Hương²

¹ Bệnh viện Bạch Mai

² Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả liên hệ

ThS. Nguyễn Minh Tuấn

Bệnh viện Bạch Mai

Email: nguyenminhtuankhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 27/3/2025

Ngày phản biện khoa học: 21/4/2025

Ngày duyệt bài: 21/5/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả hai biến thể C677T và A1298C của gen *MTHFR* ở người bệnh (NB) huyết khối tĩnh mạch não (HKTMN).

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 58 NB ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán xác định HKTMN bằng chụp cộng hưởng từ tĩnh mạch não tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2022 - 10/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình của BN là $43,76 \pm 12,902$; tuổi trung bình của nam giới cao hơn nữ giới là 7,4 tuổi; tỷ lệ nam và nữ là tương đương nhau. Có 65,5% mang biến thể gen *MTHFR*, trong đó tỷ lệ gặp đồng hợp tử biến thể C677T và A1298C lần lượt là 3,4% và 3,4%.

Kết luận: Nghiên cứu này đóng góp một phần về tỷ lệ xuất hiện của các biến thể gen *MTHFR* ở NB HKTMN.

Từ khóa: Huyết khối tĩnh mạch não; Biến thể gen.

ABSTRACT

Objectives: To describe two variants, C677T and A1298C, of the *MTHFR* gene in patients diagnosed with cerebral venous thrombosis (CVT).

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 58 patients whose ages ≥ 18 , were diagnosed with CVT by magnetic resonance venography at Bach Mai Hospital and Hanoi Medical University Hospital from June 2022 to October 2023.

Results: The average age was 43.76 ± 12.902 ; the average age of the male group was 7.4 years older than that of the female group; the male/female ratio was equal. 65,5% of individuals carried *MTHFR* gene variants, with homozygous rates for C677T and A1298C at 3.4% each.

Conclusion: This study investigates the prevalence of MTHFR gene variants in patients with CVT.

Keywords: Cerebral venous thrombosis; Genetic variant.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Huyết khối tĩnh mạch não là nguyên nhân quan trọng gây đột quỵ não ở người trẻ tuổi, chiếm khoảng 0,5 - 1% các trường hợp đột quỵ nhập viện.¹ HKTMN được cho là có tính di truyền cao hơn so với đột quỵ não động mạch do nhóm tuổi mắc HKTMN thấp hơn nhiều cũng như có đến 13 - 25% các trường hợp chưa xác định được yếu tố nguy cơ.² Biến thể gen *MTHFR* đã được chứng minh là yếu tố làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch, trong đó có huyết khối tĩnh mạch não, trong số khoảng 65 biến thể gen *MTHFR* đã được phát hiện thì C677T và A1298C là 2 biến thể được biết đến nhiều nhất. Tuy được nghiên cứu nhiều nhưng mối liên quan giữa hai biến thể này và huyết khối tĩnh mạch não hiện còn nhiều tranh cãi. Vì vậy, để góp phần nghiên cứu về đặc điểm hai biến thể này trên đối tượng NB HKTMN, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Mô tả hai biến thể C677T và A1298C của gen MTHFR ở người bệnh huyết khối tĩnh mạch não.*

Bảng 1. Trình tự mỗi của đa hình gen *MTHFR*

Đa hình	Mỗi xuôi	Mỗi ngược	Kích thước sản phẩm
<i>MTHFR</i> C677T (Ala222Val)	5'-TGAAGGAGAAG GTGCTGCGGGA-3'	5'-AGGACGGTGC GGTGAGAGTG-3'	198 bp
<i>MTHFR</i> A1298C (Glu429Ala)	5'-AAGGAGGAGCT GCTGAAGATG-3'	5'-CTTGCCATG TCCACAGCATG-3'	163 bp

Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 58 NB, trong đó có 53 NB tại Bệnh viện Bạch Mai và 5 NB tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, thu được kết quả như sau:

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 58 NB được chẩn đoán xác định HKTMN điều trị tại Trung tâm Thần kinh, Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 6/2022 - 10/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn NB

NB ≥ 18 tuổi; NB được chẩn đoán xác định mắc HKTMN bằng chụp cộng hưởng từ mạch não 1,5 Tesla; NB đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

NB có nhồi máu não, nhồi máu chảy máu não do tắc động mạch não kèm theo; NB có chảy máu não do vỡ dị dạng mạch máu não kèm theo.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 58 ca bệnh được chẩn đoán HKTMN.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện.

Quy trình nghiên cứu

NB được thu thập các thông tin chung cũng như các thông tin về tiền sử, bệnh sử và thăm khám lâm sàng. Sau khi được chẩn đoán xác định mắc HKTMN, NB được chỉ định xét nghiệm tìm biến thể gen C677T và A1298C liên quan đến HKTMN.

Bảng 2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số người bệnh (%)			p
	Nam (n=30)	Nữ (n=28)	Chung (N=58)	
18 - 30	4 (6,9%)	5 (8,6%)	9 (15,5%)	1,000
31 - 40	6 (10,3%)	10 (17,2%)	16 (27,5%)	0,454
41 - 50	8 (13,8%)	11 (19,0%)	19 (32,8%)	0,648
51 - 60	6 (10,3%)	1 (1,7%)	7 (12,1%)	0,125
≥ 60	6 (10,3%)	1 (1,7%)	7 (12,1%)	0,125
Tuổi trung bình	47,33 ± 13,949	39,93 ± 10,632	43,76 ± 12,902	0,028
Khoảng tuổi	19 - 73	19 - 74	19 - 74	

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 43,76 ± 12,902, trong đó tuổi nhỏ nhất là 19, tuổi lớn nhất là 74. Tuổi trung bình của nhóm người bệnh nam giới là 47,33 ± 13,949, tuổi trung bình của nhóm người bệnh nữ giới là 39,93 ± 10,632, tuổi trung bình của nhóm người bệnh nam giới cao hơn tuổi trung bình của nhóm người bệnh nữ giới khoảng 7,4 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,028 < 0,05$. Nhóm tuổi từ 18-50 chiếm tỷ lệ cao nhất là 75,8%, trong đó nữ giới chiếm 59,1%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ nam và nữ giữa các độ tuổi với $p > 0,05$.

Bảng 3. Tần số biến thể gen MTHFR C677T và A1298C

Kiểu gen	677CC (Bình thường) n (%)	677CT (Dị hợp) n (%)	677TT (Đồng hợp) n (%)	Tổng số n (%)
1298AA (Bình thường)	20 (34,5%)	13 (22,4%)	2 (3,4%)	35 (60,3%)
1298AC (Dị hợp)	17 (29,3%)	4 (6,9%)	0 (0%)	21 (36,2%)
1298CC (Đồng hợp)	2 (3,4%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (3,4%)
Tổng số	39 (67,2%)	17 (29,3%)	2 (3,4%)	58 (100%)

Nhận xét: Có 65,5% trường hợp mang biến thể gen MTHFR. Tỷ lệ gặp đồng hợp tử biến thể C677T và A1298C không cao lần lượt là 3,4% và 3,4%. Có 6,9% trường hợp mang dị hợp tử kép hai biến thể gen MTHFR. Không có trường hợp đồng hợp tử kết hợp và đồng hợp một biến thể kết hợp với dị hợp tử biến thể còn lại.

Bảng 4. Liên quan giữa kiểu gen và giới

Biến thể	Giới		OR	95% CI	p
	Nam	Nữ			
MTHFR 677T	12	7	2,000	0,649 - 6,159	0,224
MTHFR A1298C	10	13	0,577	0,199 - 1,669	0,308
Dị hợp kép: MTHFR C677T và A1298C	3	1	0,333	0,033 - 3,410	0,612

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa kiểu gen và giới. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, độ tin cậy 95%.

Bảng 5. Liên quan giữa kiểu gen và tuổi

Biến thể	Nhóm tuổi		OR	95% CI	p
	≤ 50	> 50			
MTHFR 677T	14	5	0,840	0,237 - 2,973	0,514
MTHFR A1298C	17	6	0,840	0,248 - 2,844	0,779
Dị hợp kép: MTHFR C677T và A1298C	3	1	0,951	0,091 - 9,950	0,680

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa kiểu gen và nhóm tuổi. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, độ tin cậy 95%.

BÀN LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 58 người bệnh với tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nam và nữ với $p = 0,896$, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Trịnh Tiến Lực và cộng sự.³

Tuổi trung bình của nhóm người bệnh nam giới cao hơn tuổi trung bình của nhóm người bệnh nữ giới khoảng 7,4 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,028 < 0,05$. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Coutinho và cs khi tuổi trung bình của nữ giới so với nam giới là 34 so với 42 ($p < 0,001$)⁴ và cũng tương đồng với nghiên cứu của Ranjan và cs có tuổi trung bình của nữ giới so với nam giới là 37 so với 46 ($p < 0,001$).⁵

Nhóm tuổi từ 18-50 chiếm tỷ lệ cao nhất

là 75,8%, trong đó nữ giới chiếm 59,1%. Theo nghiên cứu của Trịnh Tiến Lực và cs tỷ lệ nhóm người bệnh ≤ 50 tuổi chiếm 74,6%³ còn trong các nghiên cứu ISCVT và VENOST, tỷ lệ nhóm người bệnh ≤ 50 tuổi lần lượt chiếm 78% và 79,8%.^{6,7} Như vậy, nhìn chung tỷ lệ người bệnh ở độ tuổi ≤ 50 chiếm tỷ lệ cao nhất, đặc biệt là ở nữ giới. Đây là một đặc điểm của HKTMN khi gặp nhiều ở người bệnh trẻ tuổi, đặc biệt là nữ giới ở trong độ tuổi sinh sản với nhiều yếu tố nguy cơ của HKTMN như có thai, thời kỳ hậu sản và dùng thuốc tránh thai đường uống. Đặc điểm này giúp định hướng đến HKTMN trên lâm sàng cũng như gợi ý tính di truyền lớn hơn so với đột quỵ động mạch não hay gặp ở độ tuổi cao hơn.

Phân tích gộp của Marjot và cs cho thấy biến thể gen MTHFR C677T có mối liên quan đáng kể với nguy cơ mắc HKTMN (OR = 2,30; 95% CI: 1,20 - 4,42; $p = 0,02$)⁸ tuy nhiên một số nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ hơn cho rằng chưa đủ bằng chứng chứng minh biến thể gen này là yếu tố nguy

cơ của HKTMN.^{9,10} Nghiên cứu của Fekih-Mrissa trên 35 người bệnh HKTMN và nhóm chứng là 200 người khỏe mạnh cho thấy tỷ lệ gặp biến thể gen *MTHFR* A1298C ở các người bệnh HKTMN cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,001$).¹¹

Nghiên cứu cho thấy không có mối liên quan giữa kiểu gen *MTHFR* và giới, tương đồng với nghiên cứu của Gunes và cs khi cho thấy không có sự khác biệt giữa hai giới về tỷ lệ gặp các biến thể *MTHFR* ($p = 0,640$).¹² Coutinho và cs trong nghiên cứu lấy nguồn dữ liệu từ nghiên cứu ISCVT đã chỉ ra rằng không có sự khác biệt giữa hai giới về tỷ lệ gặp các biến thể *MTHFR* ($p = 0,06$).⁴ Tuy nhiên kết quả này của chúng tôi có thể chưa phản ánh chính xác về sự khác biệt về tỷ lệ mang các biến thể gen *MTHFR* do cỡ mẫu chưa đủ lớn.

Nghiên cứu cũng cho thấy không có mối liên quan giữa kiểu gen *MTHFR* và tuổi. Tác giả Alet và cộng sự đã tiến hành phân tích hai nhóm tuổi ≤ 50 và >50 về tỷ lệ gặp các biến thể gen *MTHFR* cho thấy tỷ lệ gặp các biến thể này rất thấp giữa hai nhóm tuổi, do đó tác giả chưa so sánh sự khác biệt giữa hai nhóm tuổi.¹³ Duman và cs trong nghiên cứu VENOST đã chia các đối tượng nghiên cứu thành 3 nhóm tuổi 18 - 36, 37 - 50 và ≥ 51 và cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ gặp đồng hợp tử biến thể gen *MTHFR* ($p = 0,237$) và dị hợp tử biến thể gen *MTHFR* ($p = 0,354$).⁷ Nhìn chung qua một số nghiên cứu này có thể thấy rằng tỷ lệ gặp một số biến thể gen liên quan đến nguy cơ mắc HKTMN có xu hướng lớn hơn ở nhóm tuổi < 50 . Do vậy ở các người bệnh < 50 tuổi, xét nghiệm tìm các biến thể gen *MTHFR* nên được cân nhắc thực hiện ở người bệnh HKTMN chưa tìm được yếu tố nguy cơ nào.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 58 NB, tuổi trung

bình là $43,76 \pm 12,902$, tuổi trung bình của nam giới cao hơn nữ giới là 7,4 tuổi, tỷ lệ nam và nữ là tương đương nhau. Có 65,5% mang biến thể gen *MTHFR* và hiện chưa thấy mối liên quan giữa kiểu gen của các biến thể với tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu khảo sát các biến thể gen *MTHFR* ở NB HKTMN. Sự tương quan giữa tuổi tác và sự đa dạng của các đột biến gen thể hiện tầm quan trọng của việc hiểu rõ hơn về bản chất phức tạp của HKTMN. Cần tiếp tục nghiên cứu để khám phá thêm về sự tương quan này và áp dụng kết quả vào thực tế lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferro JM, Aguiar de Sousa D. Cerebral Venous Thrombosis: an Update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2019;19(10):74. doi:10.1007/s11910-019-0988-x
2. Ehtisham A, Stern BJ. Cerebral venous thrombosis: a review. *Neurologist.* 2006;12(1):32-38. doi:10.1097/01.nrl.0000178755.90391.b6
3. Trịnh Tiến Lực. *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học của bệnh nhân huyết khối tĩnh mạch não*. Thesis. Trường Đại học Y Hà Nội; 2021. Accessed June 2, 2022. <http://dulieuso.hmu.edu.vn/handle/hmu/2050>
4. Coutinho JM, Ferro JM, Canhã P, et al. Cerebral venous and sinus thrombosis in women. *Stroke.* 2009;40(7):2356-2361. doi:10.1161/STROKEAHA.108.543884
5. Ranjan R, Ken-Dror G, Martinelli I, et al. Age of onset of cerebral venous thrombosis: the BEAST study. *Eur Stroke J.* 2023;8(1):344-350. doi:10.1177/23969873221148267
6. Ferro JM, Canhã P, Stam J, Boussier MG, Barinagarrementeria F, ISCVT Investigators.

- Prognosis of cerebral vein and dural sinus thrombosis: results of the International Study on Cerebral Vein and Dural Sinus Thrombosis (ISCVT). *Stroke*. 2004;35(3):664-670. doi:10.1161/01.STR.0000117571.76197.26
7. Duman T, Uluduz D, Midi I, et al. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017;26(8):1848-1857. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020
8. Marjot T, Yadav S, Hasan N, Bentley P, Sharma P. Genes associated with adult cerebral venous thrombosis. *Stroke*. 2011;42(4):913-918. doi:10.1161/STROKEAHA.110.602672
9. Ghaznavi H, Soheili Z, Samiei S, Soltanpour MS. Association study of methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation with cerebral venous thrombosis in an Iranian population. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(8):869-873. doi:10.1097/MBC.0000000000000292
10. Gouveia LO, Canhão P. MTHFR and the risk for cerebral venous thrombosis--a meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;125(4):e153-158. doi:10.1016/j.thromres.2009.10.019
11. Fekih-Mrissa N, Klai S, Mrad M, et al. Role of methylenetetrahydrofolate reductase A1298C polymorphism in cerebral venous thrombosis. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2013;24(2):118. doi:10.1097/MBC.0b013e32835707cd
12. Gunes HN, Cokal BG, Guler SK, et al. Clinical associations, biological risk factors and outcomes of cerebral venous sinus thrombosis. *J Int Med Res*. 2016;44(6):1454-1461. doi:10.1177/0300060516664807
13. Alet M, Ciardi C, Alemán A, et al. Cerebral venous thrombosis in Argentina: clinical presentation, predisposing factors, outcomes and literature review. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2020;29(10):105145. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105145