

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KIỂU GEN Ở BỆNH NHÂN TĂNG CHOLESTEROL MÁU CÓ TÍNH GIA ĐÌNH

Cao Đình Hưng^{2,3}, Phạm Công Danh², Trần Vũ Minh Thư¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình (TCMCTGD) là một bệnh lý di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường đặc trưng bởi tình trạng tăng cholesterol tỷ trọng thấp (LDL-c). TCMCTGD nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời sẽ có nguy cơ tử vong hoặc nguy cơ xuất hiện các biến cố tim mạch lên đến 30% đối với nam giới trước 50 tuổi và 50% đối với nữ trước 60 tuổi, nhiều trường hợp nhồi máu cơ tim xuất hiện trước tuổi 45 có liên quan đến TCMCTGD. Việc xác định kiểu gen đột biến ở các cá thể được chẩn đoán chắc chắn hoặc có thể mắc TCMCTGD cung cấp nhiều thông tin quan trọng trong công tác quản lý điều trị bệnh nhân cũng như tiên lượng cho các thành viên khác trong gia đình. **Mục tiêu:** (1) Xác định tỉ lệ đột biến gen và kiểu gen ở người được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc tăng cholesterol máu có tính chất gia đình theo tiêu chuẩn của Mạng lưới lâm sàng Lipid Hà Lan (DLCN). (2) So sánh một số đặc điểm giữa nhóm có đột biến gen và không đột biến gen ở người được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc tăng cholesterol máu có tính chất gia đình theo tiêu chuẩn của Mạng lưới lâm sàng Lipid Hà Lan (DLCN). **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên đối tượng được chẩn đoán có thể/chắc chắn mắc tăng cholesterol máu có tính chất gia đình (≥ 6 điểm) theo tiêu chuẩn Mạng lưới lâm sàng Lipid Hà Lan. Các đối tượng được tuyển chọn là bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh và Bệnh viện Tim Tâm Đức từ tháng 01/2023 đến tháng 10/2023. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến gen ở người được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc tăng cholesterol máu có tính chất gia đình theo tiêu chuẩn DLCN là 23,88%. Một số đặc điểm giữa nhóm có đột biến và không đột biến gen ở bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình: nhóm bệnh nhân có đột biến gen gây bệnh có tỷ lệ người < 50 tuổi, xuất hiện vòng giác mạc, nồng độ LDL-C và điểm số DLCN cao hơn nhóm không đột biến gen. Ngoài ra không ghi nhận sự khác biệt các yếu tố khác giữa 2 nhóm: đặc điểm giới tính, tỷ lệ tăng huyết áp, đái tháo đường hút thuốc lá, tiền căn gia đình và nồng độ cholesterol toàn phần, HDL-C, đường huyết, HbA1c. **Kết luận:** Cần tầm soát đột biến gen trên nhóm bệnh nhân có thể hoặc chắc chắn mắc tăng cholesterol máu có tính chất gia đình theo tiêu chuẩn của Mạng lưới lâm sàng Lipid Hà Lan, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ như nhóm bệnh nhân < 50 tuổi,

có vòng giác mạc trên lâm sàng, điểm số DLCN cao.

Từ khóa: Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình, Mạng lưới lâm sàng Lipid Hà Lan, đột biến gen

SUMMARY

CLINICAL, PARACLINICAL, AND GENOTYPIC FEATURES IN PATIENTS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant genetic disorder characterized by elevated low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels. If undiagnosed and untreated, FH poses a significant risk, with up to a 30% chance of mortality or cardiovascular events in men before the age of 50 and 50% in women before the age of 60. Myocardial infarction in individuals under 45 years old is often linked to FH. Identifying the specific genetic mutations in individuals with a confirmed or probable diagnosis of FH provides critical insights for patient management and prognostic evaluation for other family members. **Objective:** (1) To determine the mutation rate and genotypic distribution in individuals diagnosed with possible or definite familial hypercholesterolemia (FH) based on the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria. (2) To compare specific characteristics between individuals with and without genetic mutations diagnosed with possible or definite familial hypercholesterolemia (FH) according to the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria. **Method:** A cross-sectional study was conducted on individuals diagnosed with possible or definite familial hypercholesterolemia (FH), defined as a Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) score of ≥ 6 . The study population consisted of patients who presented at Tam Anh Hospital and Tam Duc Hospital between January 2023 and October 2023. **Result:** The prevalence of genetic mutations in individuals diagnosed with possible or definite familial hypercholesterolemia (FH) based on the Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria was 23.88%. Patients with pathogenic genetic mutations exhibited a higher proportion of individuals under 50 years old, a higher prevalence of corneal arcus, elevated LDL-C levels, and higher DLCN scores compared to the mutation-negative group. No significant differences were observed between the two groups in terms of other factors, including sex, BMI, prevalence of hypertension, diabetes mellitus, smoking status, family history, total cholesterol, HDL-C levels, blood glucose, HbA1c. **Conclusion:** Genetic mutation screening should be prioritized in patients diagnosed with possible or definite familial hypercholesterolemia based on the DLCN criteria, particularly those with high-risk features such as being under 50 years of age, the presence of corneal arcus, and elevated DLCN scores.

Keywords: Familial Hypercholesterolemia, Dutch Lipid Clinic Network, Genetic Mutations

¹Bệnh viện Tâm Anh

²Trường Đại học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch

³Trường Đại học Nguyễn Tất Thành

Chịu trách nhiệm chính: Cao Đình Hưng

Email: hungcd@pnt.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 12.2.2025

Ngày duyệt bài: 13.3.2025

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng cholesterol máu có tính chất gia đình (FH, Familial hypercholesterolemia) là một bệnh lý di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường đặc trưng bởi tình trạng tăng cholesterol lipoprotein có tỉ trọng thấp (LDL-C). FH có thể biểu hiện nhiều kiểu hình lâm sàng, dựa vào các biến thể bệnh lý của gen. Tăng cholesterol máu gia đình thể dị hợp tử thường liên quan đến đột biến alen của 1 trong 3 gen chính liên quan (LDLR, APOB và PCSK9). FH nếu không được phát hiện và điều trị thì nguy cơ tử vong hoặc nguy cơ xuất hiện biến cố tim mạch không gây tử vong sẽ tăng cao gấp nhiều lần. Đáng chú ý có khoảng 20% ca nhồi máu cơ tim ở nam giới <45 tuổi là do FH⁵.

Hiện nay, chưa có tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán FH. Một số tiêu chuẩn với các tiêu chí khác nhau đã được đề cập trong khuyến nghị. Trong số đó tiêu chuẩn chẩn đoán Mạng lưới lâm sàng lipid Hà Lan (DLCN) được nhiều tác giả sử dụng trong nghiên cứu để xác định FH với độ tin cậy tương đối cao. Trên thế giới, mô hình cơ sở dữ liệu về FH ở các nước phát triển nhằm phát hiện trường hợp FH mới và đóng góp dữ liệu về gen đột biến vào ngân hàng gen. Tại Việt Nam, hiện chưa có số liệu thống kê đầy đủ về tình trạng này. Bên cạnh đó, nhóm bệnh nhân FH chưa được quan tâm đúng mức và đầy đủ, đặc biệt ở những bệnh nhân có BTMXV khởi phát sớm. Vậy liệu có sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng và lipid máu, cũng như tiên lượng ở những người mang đột biến LDLR, đột biến APOB, đột biến PCSK9 cũng như không phát hiện gen đột biến gây bệnh FH? Xuất phát từ câu hỏi đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài: "*Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kiểu gen ở người tăng cholesterol máu có tính chất gia đình*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: Bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện (BV) Đa khoa Tâm Anh và Bệnh viện Tim Tâm Đức được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc tăng cholesterol máu có tính gia đình (≥6 điểm) theo tiêu chuẩn Mạng lưới lâm sàng Lipid Hà Lan (Bảng 1)

Bảng 1. Tiêu chuẩn Mạng lưới lâm sàng Lipid Hà Lan (DLCN)

Tiêu chuẩn		Điểm
Tiền sử gia đình	Họ hàng bậc 1 có: Sớm mắc bệnh mạch vành hoặc bệnh mạch máu khác (nam <55 tuổi; nữ <60 tuổi)	1
	Đã từng có kết quả LDL-C cao, trong nhóm >95% phân bố theo	

tuổi và giới		
Lâm sàng	Họ hàng bậc 1 có hình ảnh u vàng gân và/hoặc vòng giác mạc. Hoặc trẻ <18 tuổi có kết quả LDL-C cao, trong nhóm >95% phân bố theo tuổi và giới.	2
	Người sớm mắc bệnh mạch vành (nam <55 tuổi; nữ <60 tuổi)	2
Khám	Người bị tai biến mạch máu não hoặc bệnh động mạch ngoại biên sớm (nam <55 tuổi; nữ <60 tuổi)	1
	- Có u vàng gân	6
LDL-C (mmol/L) chưa điều trị	- Có vòng giác mạc từ trước 45 tuổi	4
	- LDL-C ≥8.5	8
	- LDL-C 6.5-8.4	5
	- LDL-C 5.0-6.4	3
Xét nghiệm gen	- LDL-C 4.0-4.9	1
	- Có đột biến gen LDL-R, APOB, hoặc PCSK9	8
Chẩn đoán		Tổng
Chắc chắn		>8
Có thể		6-8
Nghĩ ngờ		3-5
Ít khả năng		<3

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01 năm 2023 đến tháng 10 năm 2023.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân không có kết quả xét nghiệm gen.
- Bệnh nhân có các tình trạng gây tăng cholesterol máu thứ phát: suy giáp, hội chứng thận hư, viêm đường mật nguyên phát, suy tuyến yên

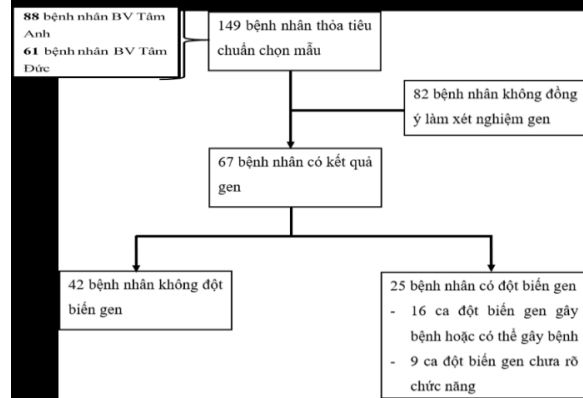
Biên số nghiên cứu:

- Yếu tố dịch tễ học (tuổi, giới, BMI), tiền sử bệnh lý (tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh lý tim mạch, bệnh lý mạch máu ngoại biên, tiền sử bệnh mạch máu não), tiền sử hút thuốc lá.
- Tiền sử và thăm khám người thân trong gia đình (cha mẹ ruột, anh chị em ruột, con ruột) gồm bệnh lý tim mạch khởi phát sớm, dấu hiệu u vàng gân, vòng giác mạc
- Đo huyết áp, thăm khám các dấu hiệu lâm sàng: vòng giác mạc, u vàng gân, triệu chứng thực thể của bệnh tim mạch, bệnh mạch máu ngoại biên, bệnh mạch máu não.
- Xét nghiệm máu gồm bilan lipid máu, glucose máu đói và HbA1c
- Giải trình tự DNA bằng phương pháp NGS thế hệ 2 Illumina, bộ kit sử dụng để giải trình tự là Nextseq 500/550 High Output trên hệ thống NextSeq 550 (Illumina, Hoa Kỳ). Kết quả phân tích ghi nhận những biến thể di truyền trong 3 vùng gen mục tiêu. Sau đó căn cứ theo tiêu

chuẩn của Hiệp hội Di truyền Y học Hoa Kỳ để phân nhóm đột biến: (1) lành tính, (2) gần giống lành tính, (3) gây bệnh, (4) có khả năng gây bệnh, (5) không rõ chức năng. Việc xét nghiệm gen đột biến gen FH được thực hiện theo hướng dẫn của các hiệp hội trên thế giới khi bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ ⁶:

1. Bệnh mạch vành khởi phát sớm (nam <55 tuổi, nữ <60 tuổi)
2. Thành viên trong gia đình có bệnh mạch vành khởi phát sớm có hoặc không gây tử vong.
3. Thành viên trong gia đình có u vàng ở gân
4. Bệnh nhân tăng LDL-C nặng >190 mg/dL (người lớn)

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu này chỉ được tiến hành khi đã trình qua và nhận được sự chấp thuận của Hội đồng chuyên môn, Hội đồng Y đức của trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (Số 721/TĐHYKPNT-HĐĐĐ) và Bệnh viện Tim Tâm Đức (Số 16.23/GCN-BVTĐ).



Sơ đồ 1. Sơ đồ tóm tắt quá trình tuyển chọn và thu thập dữ liệu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm dân số chung

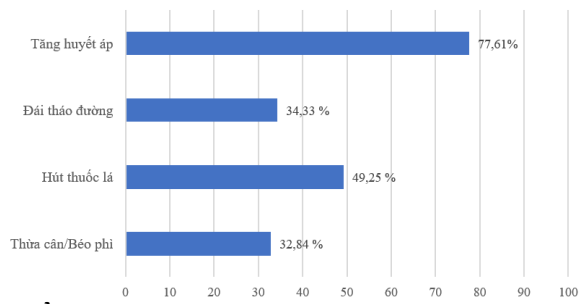
Bảng 1. Đặc điểm về phân bố tuổi và giới ở bệnh nhân FH

Đặc điểm		Tần số (% tỷ lệ)
Giới	Nam	32 (47,8)
	Nữ	35 (52,5)
Tuổi	≥ 50	52 (77,61)
	< 50	15 (22,39)

Nhận xét: Nghiên cứu ghi nhận các đối tượng FH trên 50 tuổi cao gấp 3 lần nhóm dưới 50, tỷ lệ nam và nữ không chênh lệch đáng kể.

Bảng 2. Đặc điểm kiểu gen của bệnh nhân có thể hoặc chắc chắn FH bị đột biến

STT	Gen	Biến thể phát hiện	Thế	Hệ quả	Phân lớp
1	LDLR	c.1747C>T (p.His583Tyr)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
	LDLR	c.986G>A (p.Cys329Tyr)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
2	LDLR	c.1765G>A (p.Asp589Asn)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
	LDLR	c.769C>T (p.Arg257Trp)	Dị hợp	Sai nghĩa	Có thể gây bệnh

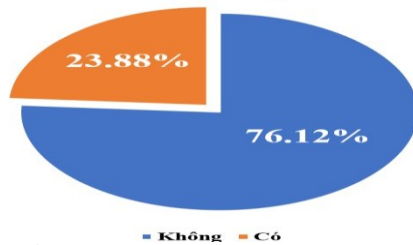


Biểu đồ 1. Tiền căn yếu tố nguy cơ xơ vữa ở BN FH

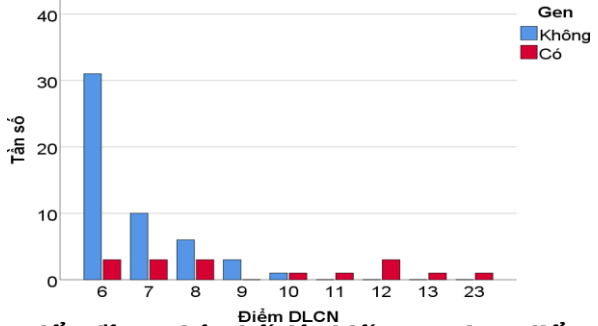
Nhận xét: Ghi nhận tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất trong dân số nghiên cứu của chúng tôi, xếp sau lần lượt là hút thuốc lá, đái tháo đường và thừa cân/béo phì. Hơn 1/3 đối tượng có hiện diện ít nhất 1 yếu tố.

3.2. Tỷ lệ đột biến gen ở bệnh nhân được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc FH

Đột biến gen



Biểu đồ 2. Tỷ lệ đột biến gen ở FH



Biểu đồ 3. Phân bố đột biến gen theo điểm số DLCN

Nhận xét: Chúng tôi ghi nhận với chẩn đoán có thể/chắc chắn mắc FH theo tiêu chuẩn DLCN (≥6 điểm) có tỷ lệ đột biến gen được phân loại gây bệnh hoặc có thể gây bệnh là 23,88%, tương đương với 16 ca có đột biến gen dương tính và 51 ca có đột biến gen âm tính. Bên cạnh đó, các đối tượng có điểm số DLCN > 10 đều được phát hiện có đột biến gen.

3	LDLR	c.226G>C (p.Gly76Arg)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
4	LDLR	c.2389G>A (p.Val797Met)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
5	LDLR	c.2389G>A (p.Val797Met)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
6	LDLR	c.311G>A (p.Cys104Tyr)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
7	LDLR	c.311G>A (p.Cys104Tyr)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
8	LDLR	c.664T>C (p.Cys222Arg)	Đồng hợp	Sai nghĩa	Có thể gây bệnh
	APOB	c.2828A>G (p.His943Arg)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
9	LDLR	c.664T>C (p.Cys222Arg)	Dị hợp	Sai nghĩa	Có thể gây bệnh
10	LDLR	c.664T>C (p.Cys222Arg)	Dị hợp	Sai nghĩa	Có thể gây bệnh
11	LDLR	c.664T>C (p.Cys222Arg)	Dị hợp	Sai nghĩa	Có thể gây bệnh
12	LDLR	c.682G>A (p.Glu228Lys)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
13	APOB	c.10579C>T (p.Arg3527Trp)	Dị hợp	Sai nghĩa	Gây bệnh
14	APOB	c.7386A>T (p.Lys2462Asn)	Dị hợp	Sai nghĩa	Có thể gây bệnh
15	APOB	c.44_50del (p.Pro15fs)	Đồng hợp	Dịch khung	Gây bệnh
16	APOB	c.44_50del (p.Pro15fs)	Dị hợp	Dịch khung	Gây bệnh
17	APOB	c.12890G>A (p.Arg4297His)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
18	APOB	c.12667G>A (p.Glu4223Lys)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
		c.12890G>A (p.Arg4297His)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
19	APOB	c.12667G>A (p.Glu4223Lys)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
		c.10700C>T (p.Thr3567Met)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
20	APOB	c.7386A>T (p.Lys2462Asn)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
21	LDLR	c.425C>T (p.Ser142Phe)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
22	APOB	c.12890G>A (p.Arg4297His)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
23	APOB	c.12890G>A (p.Arg4297His)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
24	APOB	c.12667G>A (p.Glu4223Lys)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
		c.12890G>A (p.Arg4297His)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
25	APOB	c.12667G>A (p.Glu4223Lys)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS
		c.4298C>T (p.Ser1433Leu)	Dị hợp	Sai nghĩa	VUS

*VUS: Chưa rõ chức năng

Nhận xét: Có 1 trường hợp đột biến gen thể dị hợp dạng kết hợp trên gen LDLR, 2 trường hợp đột biến gen thể đồng hợp tử trên gen LDLR và gen APOB. Tỷ lệ đột biến gen LDLR chiếm đa số với tỉ lệ là 75%, đột biến gen APOB chiếm 25%, không ghi nhận đột biến trên gen PCSK9. Ở nhóm được phân loại gen gây đột biến không

rõ chức năng, đột biến gen APOB chiếm chủ yếu (8 trường hợp) so với gen LDLR (1 trường hợp).

3.3. So sánh một số đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng giữa nhóm có đột biến và không đột biến gen ở người được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc FH

3.3.1. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm có không đột biến gen mắc FH

Đặc điểm	Đột biến (+) (n=16)	Đột biến (-) (n=51)	p
pCAD, n (%)	11 (68,75)	37 (72,55)	0,760
pPAD, n (%)	3 (18,75)	10 (19,61)	1,000
U vàng da/gân, n (%)	1 (6,25)	0	0,239
Vòng giác mạc, n (%)	10 (62,50)	15 (29,41)	0,017
Ban vàng mi mắt, n (%)	2 (12,50)	8 (15,69)	1,000
Nam, n (%)	6 (37,50)	26 (50,98)	0,346
>50 tuổi, n (%)	8 (50,00)	44 (86,27)	0,005
BMI, TB ±ĐLC (kg/m ²)	23,26 ±3,34	23,87 ±2,49	0,431
Tăng huyết áp, n (%)	13 (81,25)	39 (76,47)	1,000
Đái tháo đường, n (%)	6 (37,50)	17 (33,33)	0,759
Thừa cân/Béo phì, n (%)	6 (37,50)	16 (31,37)	0,649
Hút thuốc lá, n (%)	8 (50,00)	25 (49,02)	0,945

pCAD: Bệnh mạch vành khởi phát sớm (nam <55 tuổi, nữ <60 tuổi),

pPAD: bệnh xơ vữa động mạch ngoại biên khởi phát sớm (nam <55 tuổi, nữ <60 tuổi)

Nhận xét: Nhóm đột biến gen (+) có tuổi nhỏ hơn và ghi nhận xuất hiện vòng giác mạc cao hơn.

Bảng 4. Đặc điểm về tiền căn gia đình giữa 2 nhóm có và không đột biến gen mắc FH

Đặc điểm	Đột biến (+) (n=16)	Đột biến (-) (n=51)	p
Tiền căn gia đình			
pCAD, n (%)	9 (56,25)	37 (72,55)	0,220
U vàng da/gân/Vòng giác mạc	1 (6,25)	0 (0)	0,239

pCAD: Bệnh mạch vành khởi phát sớm (nam <55 tuổi, nữ <60 tuổi)

Nhận xét: không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có đột biến và không có đột biến gen về tiền căn gia đình có bệnh mạch vành khởi phát sớm, tiền căn gia đình có u vàng da/gân hoặc vòng giác mạc (với p >0,05).

3.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 4. Đặc điểm về cận lâm sàng giữa 2 nhóm có và không đột biến gen mắc FH

Đặc điểm	Đột biến (+) (n=16)	Đột biến (-) (n=51)	P
Cholesterol TP, TB ±ĐLC (mmol/L)	9,63 ±3,43	8,56 ±2,29	0,228
HDL-C, TB ±ĐLC (mmol/L)	1,29 ±0,30	1,58 ±0,76	0,066
LDL-C, TB ±ĐLC (mmol/L)	7,17 ±2,79	5,69 ±1,14	0,022
Triglyceride, TB ±ĐLC (mmol/L)	2,02 ±0,96	5,45 ±11,79	0,047
Đường huyết, TB ±ĐLC (mmol/L)	7,12 ±3,29	6,70 ±2,39	0,792
HbA1c, TB ±ĐLC (%)	6,71 ±1,75	7,47 ±2,02	0,457
Điểm DLCN, TB ±ĐLC	9,75 ±4,30	6,69 ±1,03	<0,001

Nhận xét: Nhóm đột biến gen (+) có nồng độ LDL-c và điểm số DLCN cao hơn so với nhóm không đột biến gen.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ đột biến gen ở bệnh nhân được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc FH. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 23,88% đối tượng thỏa tiêu chuẩn có thể hoặc chắc chắn mắc FH theo tiêu chuẩn DLCN có đột biến gen. Các các nghiên cứu trên khác cho thấy các kết quả khá khác biệt về tỷ lệ đột biến gen trên nhóm bệnh nhân FH. Nghiên cứu Charng ghi nhận tỷ lệ đột biến gen gây bệnh dẫn đến FH tại Đài Loan là 41,2%, con số này trong báo cáo của Shakhtshneider trên nhóm dân số người Nga là gần 48%^{3,7}. Các kết quả khác biệt này xuất phát từ sự khác biệt về đặc điểm di truyền, nhân chủng học của các nhóm dân số nghiên cứu.

Bên cạnh đó, chúng tôi còn ghi nhận phần lớn đột biến gen xuất hiện trên gen LDLR, ¼ có đột biến gen APOB và không có đối tượng nào đột biến gen PCSK9. Khi đối chiếu với các báo cáo trước đây tại Việt Nam, chúng tôi ghi nhận có một số sự khác biệt. Nghiên cứu của tác giả Trương Kim Phượng tại TP. Hồ Chí Minh ghi nhận đột biến gen APOB và LDLR với tỷ lệ là 32,42% và 35,10%². Trên nhóm bệnh nhân có bệnh lý mạch vành sớm, nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Hoàng ghi nhận có 47,5% bệnh nhân mang đột biến LDLR¹. Sự khác biệt trong các kết quả trên cho thấy, những bệnh nhân mắc FH tại Việt Nam có thể có đặc điểm di truyền khá khác biệt.

4.2. So sánh một số đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng giữa nhóm có đột biến

không đột biến gen ở người được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc FH. Những bệnh nhân có mang gen đột biến trong nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ xuất hiện vòng giác mạc cao hơn đáng kể so với nhóm không mang gen đột biến (62,5% so với 29,41%, p= 0,01). Kết quả này cho thấy triệu chứng vòng giác mạc là một triệu chứng đặc ở bệnh nhân FH. Chúng tôi không ghi nhận sự khác biệt về tiền căn bệnh mạch vành khởi phát sớm, tiền căn có u vàng da hoặc gân hoặc vòng giác mạc trong gia đình giữa 2 nhóm bệnh nhân có và không có đột biến gen. Kết quả này khác biệt với nghiên cứu của tác giả Gidding khi ghi nhận tỷ lệ mắc bệnh lý tim mạch sớm trong gia đình của những bệnh nhân mang đột biến cao hơn so với nhóm không mang đột biến (36,1% so với 21,8%, p=<0,001)⁴. Sự khác biệt này đến từ việc nghiên cứu của chúng tôi thu thập dữ liệu về tiền căn gia đình chủ yếu được qua lời khai của bệnh nhân nên có thể có thông tin sai lệch việc sai số do nhớ lại trong quá trình thu thập dữ liệu.

Về các đặc điểm cận lâm sàng, nghiên cứu của chúng tôi không cho thấy sự khác biệt về các chỉ số cholesterol toàn phần, HDL-c, triglyceride, đường huyết và HbA1c giữa hai nhóm bệnh nhân có và không mang gen đột biến. Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận nhóm mang gen đột biến có nồng độ LDL-c cao hơn nhóm BN không mang gen đột biến. Các kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong các nghiên cứu Gidding khi ghi nhận nhóm mang đột biến có chỉ số cholesterol toàn phần, LDL-c nhưng chỉ số HLD-c và triglyceride thấp hơn so với nhóm không mang đột biến⁴. Các kết quả này, dù có khác biệt, nhưng đã cho thấy tương quan bệnh

sinh của tình trạng đột biến gen với tình trạng rối loạn dung mạo cholesterol máu trên bệnh nhân FH. Trong đó thụ thể LDL là điểm then chốt của quá trình chuyển hóa LDL-c thông qua việc kết hợp với LDL-c và vận chuyển nó đến lysosome. Do đó, các biến thể gây bệnh của LDLR, APOB làm rối loạn chức năng thụ thể LDL và dẫn tới rối loạn chuyển hóa LDL-c

V. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy những bệnh FH thường không có triệu chứng, do đó cần có một công cụ đủ mạnh nhằm hỗ trợ chẩn đoán và điều trị trên nhóm bệnh nhân. Ngay cả mức giảm nhẹ nồng độ LDL-c cũng có liên quan đáng kể đến việc giảm các biến cố tim mạch và kéo dài thời gian sống của bệnh nhân FH có mang đột biến di truyền. Do đó, kết quả di truyền không chỉ cung cấp thông tin tiên lượng và khả năng cá thể hóa phân tầng nguy cơ và hơn nữa thúc đẩy việc sử dụng các liệu pháp điều trị hạ lipid máu cho cả bệnh nhân và bác sĩ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Minh Hoàng, Nguyễn Hồng Hà, Dương Ngọc Thanh Trúc và cộng sự. Đặc điểm rối loạn lipid máu và đột biến gen LDLR ở 2 phả hệ gia đình của người bệnh mắc sớm nhồi máu cơ tim tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh

năm 2021 - 2022. Tạp chí Tim mạch học Việt Nam.2023;(106):65-71.

2. Trương Kim Phượng, Nguyễn Bảo Toàn, Lê Huyền Ái Thúy. Tính chất đột biến gene APOB và LDLR trên bệnh tăng cholesterol máu ở người Việt Nam. Tạp chí Khoa học Đại học Mở TP Hồ Chí Minh – Kỹ thuật và Công nghệ 2021:52-63.
3. Chang MJ, Chiou KR, Chang HM, et al. Identification and characterization of novel low-density lipoprotein receptor mutations of familial hypercholesterolaemia patients in Taiwan. Eur J Clin Invest. 2006;36(12):866-74.
4. Gidding SS, Kirchner HL, Brangan A, et al. Yield of Familial Hypercholesterolemia Genetic and Phenotypic Diagnoses After Electronic Health Record and Genomic Data Screening. J Am Heart Assoc. Jul 4 2023
5. Hopkins PN, Toth PP, Ballantyne CM, et al. National Lipid Association Expert Panel on Familial H. Familial hypercholesterolemias: prevalence, genetics, diagnosis and screening recommendations from the National Lipid Association Expert Panel on Familial Hypercholesterolemia. J Clin Lipidol.2011:S9-17.
6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020:111-188.
7. Shakhtshneider E, Ivanoshchuk D, Timoshchenko O, et al. Analysis of Rare Variants in Genes Related to Lipid Metabolism in Patients with Familial Hypercholesterolemia in Western Siberia (Russia). J Pers Med.2021;11(11)

NGHIÊN CỨU SỰ THAY ĐỔI CHỈ SỐ NHÃN ÁP SAU PHẪU THUẬT RELEX SMILE TRÊN NGƯỜI BỆNH CÓ CHIỀU DÀY GIÁC MẠC DÀY

Trương Như Hân¹, Phạm Ngọc Đông¹, Phan Trọng Dũng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi chỉ số nhãn áp sau phẫu thuật ReLEX Smile trên người bệnh có chiều dày giác mạc dày. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành trên 40 mắt của 20 người bệnh có tật khúc xạ cận thị - loạn thị điều trị bằng phương pháp ReLEX Smile tại bệnh viện Mắt Trung ương từ tháng 3/2020 đến tháng 10/2020, thiết kế theo nghiên cứu tiến cứu, mô tả lâm sàng không có nhóm chứng. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 19,9±2,8 tuổi, thị lực tại các thời điểm đánh giá sau phẫu thuật đều >20/30; chiều dày giác mạc trung bình trước phẫu thuật là 575,1±25µm, sau phẫu thuật 3 tháng là 499,5±28µm; 50%

người bệnh có khúc xạ cầu tương đương trước phẫu thuật ở mức trung bình (-3,25D - -6D). Nhãn áp trước phẫu thuật là 16,35 ±2,53 mmHg, sau 3 tháng là 10,5±2,1 mmHg, sự khác biệt về nhãn áp giữa thời điểm 1 tuần, 1 tháng so với trước phẫu thuật có ý nghĩa thống kê với p<0,001. **Kết luận:** Nhãn áp trung bình sau phẫu thuật ReLEX Smile giảm so với mức nhãn áp trước phẫu thuật, điều này có liên quan chặt chẽ với độ khúc xạ cầu tương đương, lượng mô giác mạc cắt bỏ và chiều dày phần giác mạc còn lại. Vì vậy, theo dõi chặt chẽ bệnh nhân sau phẫu thuật khúc xạ bao gồm cả kiểm tra định kỳ nhãn áp rất quan trọng trong đánh giá chức năng nhãn cầu, cần đánh giá tiền sử người bệnh chặt chẽ để sàng lọc và đánh giá bệnh lý glôm. **Từ khóa:** Phẫu thuật ReLEX SMILE, nhãn áp, tật khúc xạ.

SUMMARY

CHANGES IN INTRAOCULAR PRESSURE INDEX AFTER RELEX SMILE SURGERY IN PATIENTS WITH THICK CORNEAL THICKNESS

Purpose: To evaluate the change in intraocular pressure after RELEX SMILE surgery in patients with

¹Bệnh viện Mắt Trung ương

²Bệnh viện ĐKKV Tây Bắc Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Trương Như Hân

Email: nhuhan.dk@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.01.2025

Ngày phản biện khoa học: 12.2.2025

Ngày duyệt bài: 13.3.2025