nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế, và tỉ lệ polyp răng cưa không cuống cũng rất nhỏ nên kết quả nghiên cứu chưa đánh giá được độ chính xác của phân loại này với polyp răng cưa không cuống.

Như vậy, nội soi phóng đại nhuộm màu ảo sử dụng ánh sáng BLI với phân loại BASIC là một phương pháp tốt và đáng tin cậy để dự đoán dạng mô bệnh học của các polyp đại trực tràng, từ đó cho phép các nhà nội soi có thể lựa chọn phương pháp can thiệp hợp lý cho từng tổn thương. Tuy nhiên phân loại này cần đánh giá nhiều đặc điểm của polyp (bề mặt, kiểu dạng lỗ tuyến, đặc điểm vi mạch máu) với 9 yếu tố cần mô tả, do đó trong thực hành lâm sàng cần được đào tạo và sử dụng thường xuyên để cho độ chính xác và tính nhất quán cao.

Nghiên cứu này có một số hạn chế. Số lượng polyp đại trực tràng được đánh giá chưa nhiều đặc biệt là các polyp răng cưa không cuống, ung thư. Vì vậy, cần tiến hành thêm các nghiên cứu với quy mô lớn hơn để đánh giá thêm về khả năng chẩn đoán của nội soi phóng đại nhuộm màu ảo đối với các tổn thương ở đại trực tràng, sử dụng phân loại BASIC và ánh sáng BLI.

V. KẾT LUẬN

Đối chiếu với kết quả mô bệnh học, phân loại BASICsử dụng chế độ ánh sáng BLI kết hợp nội soi phóng đại có độ chính xác cao và đáng tin cậy, từ đó có thể đưa ra phương án can thiệp phù hợp cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y Tế (2016)**. Hướng dẫn quy trình kĩ thuật Nội khoa Chuyên ngành Tiêu hóa Bộ y tế. .
2. **Phạm Bình Nguyên (2021),** Nghiên cứu giá trị của nội soi phóng đại, nhuộm màu trong chẩn đoán polyp đại trực tràng, Đại học Y Hà Nội.
3. **Vũ Việt Sơn, Đào Việt Hằng và cs (2018).** Đánh giá polyp đại trực tràng bằng phân loại JNET sử dụng phương pháp nội soi phóng đại nhuộm màu ảo. Tạp chí y học thực hành, **1079**.
4. **Bisschops R., Hassan C., Bhandari P. et al. (2018).** BASIC (BLI Adenoma Serrated International Classification) classification for colorectal polyp characterization with blue light imaging. Endoscopy, **50**(**03**), 211–220.
5. **Giacosa A., Frascio F., and Munizzi F. (2004).** Epidemiology of colorectal polyps. Tech Coloproctol, **8**(**S2**), s243–s247.
6. **Meester R.G.S., van Herk M.M.A.G.C., Lansdorp-Vogelaar I. et al. (2020).** Prevalence and Clinical Features of Sessile Serrated Polyps: A Systematic Review. Gastroenterology, **159**(**1**), 105-118.e25.
7. **Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. (2020).** The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. Histopathology, **76**(**2**), 182–188.
8. **Rondonotti E., Hassan C., Andrealli A. et al. (2020).** Clinical Validation of BASIC Classification for the Resect and Discard Strategy for Diminutive Colorectal Polyps. Clinical Gastroenterology and Hepatology, **18**(**10**), 2357-2365.e4.
9. **Subramaniam S., Hayee B., Aepli P. et al. (2019).** Optical diagnosis of colorectal polyps with Blue Light Imaging using a new international classification. United European Gastroenterology Journal, **7**(**2**), 316–325.
10. **Moss A., Bourke M.J., Williams S.J. et al. (2011).** Endoscopic mucosal resection outcomes and prediction of submucosal cancer from advanced colonic mucosal neoplasia. Gastroenterology, **140**(**7**), 1909–1918.

ĐỘT BIẾN GEN SCN5A VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BRUGADA VIỆT NAM

Đặng Duy Phương[1], Nguyễn Minh Hà[2], Đỗ Doãn Lợi[1,3]
Trần Vân Khánh[1], Trần Huy Thịnh[1]

TÓM TẮT

Giới thiệu: Hội chứng Brugada là một tình trạng rối loạn nhịp tim di truyền gây đột tử. Đột biến trên gen SCN5A, mã hóa cho kênh natri, đã được xác định là nguyên nhân và chiếm tần suất cao nhất, khoảng 20-25% trong nhóm được chẩn đoán hội chứng Brugada. Sự thiếu hụt các thông tin liên quan về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng đột biến gen SCN5A tại Việt Nam đã hạn chế phần nào chất lượng chăm sóc cũng như thực hiện các nghiên cứu nhằm nâng cao hiệu quả quản lý bệnh. **Mục tiêu:** Khảo sát tỉ lệ đột biến gen SCN5A và mối liên quan với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân hội chứng Brugada. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả loạt ca. Khảo sát các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tỉ lệ đột biến gen SCN5A ở các bệnh nhân hội chứng Brugada ở các bệnh viện tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội. Nhận xét mối liên quan giữa các đặc điểm và đột biến gen tìm được.

[1]*Trường Đại học Y Hà Nội,*
[2]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch*
[3]*Viện Tim mạch Quốc gia*
Chịu trách nhiệm chính: Trần Huy Thịnh
Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.01.2022
Ngày phản biện khoa học: 28.2.2022
Ngày duyệt bài: 4.3.2022

Bệnh được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Nhịp Tim Châu Âu 2015. Đột biến được xác định bằng kĩ thuật giải trình tự Sanger. **Kết quả:** Có 70 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Tỉ lệ đột biến gen SCN5A là 25,7% gồm 13 loại đột biến, trong đó 7 loại đã công bố y văn. 80% là đột biến thay thế 1 nucleotit; các đột biến tập trung ở các vùng xuyên màng (42,1%) và các đoạn nối xuyên màng (36,8%) trên protein. Khi dự đoán tính sinh bệnh bằng các phần mềm tin sinh học, 53,8% là đột biến gây bệnh; 30,8% là đột biến có thể gây bệnh. Nhóm đột biến gen có nhiều bệnh nhân có người thân đột tử dưới 45 tuổi hơn (p=0,029); có tỉ lệ loạn nhịp thất cao hơn (p=0,049); có tỉ lệ nghiệm pháp flecanide dương tính cao hơn (p=0,034) nhóm không đột biến. Có thể có mối liên quan giữa tình trạng có đột biến gen SCN5A với yếu tố gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi (OR 8,4; p = 0,0005); và với kết quả dương tính nghiệm pháp flecanide (OR 7,1; p = 0,032). **Kết luận:** Nghiên cứu đã xác định tỷ lệ đột biến gen SCN5A trong hội chứng Brugada ở Việt Nam là 25,7%; phát hiện 5 loại đột biến mới chưa được công bố trên các cơ sở dữ liệu sinh học; gợi ý ban đầu về mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với đột biến gen SCN5A ở bệnh nhân hội chứng Brugada.

Từ khóa: Hội chứng Brugada, gen SCN5A

SUMMARY

SCN5A GENE MUTATIONS AND RELATED FACTORS IN BRUGADA SYNDROME PATIENTS IN VIETNAM

Introduction: Brugada syndrome is an inherited cardiac arrhythmia that causes sudden death. Mutations in SCN5A gene, which codes for sodium channels, have been identified as the cause and account for the highest frequency, about 20-25% in the Brugada syndrome (BrS) patients. The lack of relevant information about the clinical, subclinical characteristics and SCN5A mutation status in Vietnam has partly limited the quality of care as well as the implementation of studies to improve the effectiveness of disease pathology management. **Objectives:** To investigate the frequency of mutations in SCN5A gene and its association with some clinical and subclinical characteristics in BrS patients. **Subjects and methods:** using the case series study to survey on clinical, subclinical characteristics and mutation frequency of SCN5A gene in BrS patients in hospitals in Ho Chi Minh City and Hanoi. To comment on the relationship between traits and gene mutations found. The disease was diagnosed according to the European Heart Rhythm Society 2015 criteria. Mutations were identified by Sanger sequencing technique. **Results:** There were 70 patients participating in the study. SCN5A mutation frequency is 25,7%, including 13 types of mutations, of which 7 types have been published in the literature. 80% is a missense mutation; mutations are concentrated in the transmembrane regions (42,1%) and transmembrane linkers (36,8%) on the protein. When predicting pathogenicity by multiple bioinformatic tools, there are 53,8% pathogenic mutations; 30,8% likely pathogenic mutations. There are the SCN5A mutation-positive group with more patients with sudden death of a relative under 45 years old than the mutation-negative group (p=0,029); who has a higher rate of ventricular arrhythmias (p=0.049); with a higher rate of positive flecanide test than the mutation-negative group (p=0,034). There may be an association between SCN5A mutation status and family factors of sudden death under 45 years old (OR 8,4; p = 0,0005); and with a positive result of the flecanide test (OR 7,1; p = 0,032). **Conclusion**: The SCN5A mutation frequency in BrS patients in Vietnam has been determined, and 5 new types of mutations have not been published on biological databases. The study also gives initial hints about the association between some clinical and subclinical features with SCN5A gene mutations in BrS patients.

Keywords: Brugada syndrome, SCN5A gene

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Brugada là một rối loạn di truyền gây bất thường dẫn truyền điện tim, đặc trưng bởi sự chênh lên đặc hiệu của đoạn ST ở các chuyển đạo trước ngực phải (V1-V3) trên điện tâm đồ, làm tăng mạnh nguy cơ loạn nhịp thất và đột tử. Nguyên nhân của bệnh đã được xác định là do đột biến gây mất hoặc giảm chức năng của ít nhất một trong 23 gen liên quan, chịu trách nhiệm mã hóa cho các kênh ion dẫn truyền điện thế ở màng tế bào cơ tim [1]. Các đột biến có tác động theo kiểu đa gen, gây giảm dòng natri-calci đi vào hoặc tăng dòng kali đi ra khỏi tế bào cơ tim, tạo nên các biểu hiện đặc trưng trên điện tâm đồ, cũng như các cơn nhịp nhanh thất, rung thất. Trong các đột biến đã được báo cáo, đột biến trên gen SCN5A, mã hóa cho kênh natri, chiếm tần suất cao nhất, khoảng 20-25% trong nhóm bệnh nhân được chẩn đoán bệnh [2]. Các đột biến trên gen SCN5A đa dạng và phân bố rải rác, chi phối hoạt động điện tim sinh lý khác nhau và tạo ra các kiểu hình đa dạng của bệnh [1, 2]. Việc xác định được vị trí, ảnh hưởng của đột biến đến cấu trúc protein $Na_v1.5$ và thay đổi hoạt động điện của màng tế bào cơ tim chính là "điểm nút" để tối ưu hoá, cá thể hoá điều trị cho người bệnh. Cho đến nay, hơn 900 loại đột biến trên gen SCN5A đã được công bố, tuy nhiên, không phải cơ chế hoạt động của tất cả các đột biến đều được làm rõ.

Trên toàn thế giới, số lượng các nghiên cứu lâm sàng và di truyền về hội chứng Brugada tăng lên trong những năm gần đây. Việc xác định tính chất gây bệnh của các biến đổi di truyền trong hội chứng Brugada chỉ mới dừng lại ở mức độ dự đoán in silico trên đơn lẻ từng gen và protein tương ứng. Điều này gây khó khăn cho việc đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh sử, tiền sử, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

(kiểu hình) với các biến đổi ở cấp độ di truyền (kiểu gen) của người bệnh; từ đó gây trở ngại cho việc có được các bằng chứng khoa học làm cơ sở cho các khuyến cáo có độ mạnh cao hơn. Việt Nam là quốc gia Đông Nam Á, là khu vực có tần suất hội chứng Brugada thuộc nhóm cao trên thế giới [3]. Số lượng nghiên cứu về bệnh lý này còn hạn chế và gần như chưa có nghiên cứu nào xác định rối loạn di truyền ở bệnh nhân Brugada và người mang gen bệnh. Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi thực hiện đề tài *"Khảo sát đột biến gen SCN5A và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân hội chứng Brugada Việt Nam".*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: mô tả loạt ca.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 01/01/2017 đến tháng 30/12/2019. Mẫu nghiên cứu được lấy tại các Khoa tim mạch của các bệnh viện tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội. Xét nghiệm giải trình tự gen được thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, trường Đại học Y Hà Nội.

Phương pháp nghiên cứu:

Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân đến khám tại khoa Tim mạch ở các bệnh viện tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội, trong khoảng thời gian từ tháng 01/2010 đến 12/2018, đã được chẩn đoán xác định hội chứng Brugada theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Nhịp Tim Châu Âu [4], đồng ý tham gia nghiên cứu và ký giấy đồng thuận. Đối tượng bị loại khỏi nghiên cứu khi chất lượng DNA không đạt mà không thể liên hệ bệnh nhân để lấy mẫu lại.

Phương pháp chọn mẫu: thu mẫu toàn bộ.

Các bước tiến hành nghiên cứu: Lựa chọn bệnh nhân từ hồi cứu hồ sơ bệnh án, tiếp xúc, lấy đồng thuận tham gia nghiên cứu. Thu thập các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân. Thu thập 4 mL máu tĩnh mạch để phân tích gen SCN5A. Xác định các biến đổi (nếu có) của gen SCN5A bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger. Đánh giá khả năng gây bệnh của các đột biến phát hiện được bằng nhiều phần mềm dự đoán in silico (SIFT, Polyphen2, Mutation Taster, Provean, SNPs&Go, Spliceman). Tính sinh bệnh của đột biến được phân loại theo phân loại ACMG [5], gồm các loại: gây bệnh, có thể gây bệnh, lành tính/trung tính, chưa xác định. Đánh giá mối liên quan giữa đột biến gen SCN5A và các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng.

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê và phân tích SPSS 20.0.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội (số 48/HĐĐĐĐHYHN, ngày 12 tháng 01 năm 2017).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian tiến hành, nghiên cứu đã thu thập được 70 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân Brugada

Các đặc điểm tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu, được ghi nhận trong bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng được trình bày trong bảng 2 và 3.

Bảng 1. Phân bố về giới tính và tuổi của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Toàn nghiên cứu (n,%)	Đột biến gen SCN5A (n, %)	Không đột biến gen SCN5A (n, %)
Nam	68 (97,1)	17 (25,0)	51 (75,0)
Nữ	2 (2,8)	1 (1,4)	1 (1,4)
Tổng số	70 (100)	18 (25,7)	52 (74,3)
Tuổi (trung bình ± độ lệch chuẩn)	47,5 ± 12,4	43,6 ± 10,6	48,3± 9,8

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng	Số lượng (n=70)	Tỷ lệ (100%)
Tiền sử gia đình		
Có người đột tử dưới 45 tuổi	22	31,4
Có người được chẩn đoán hội chứng Brugada	1	1,4
Không có tiền sử gia đình	47	67,1
Lý do phát hiện bệnh		
Có triệu chứng	33	47,1
Tầm soát gia đình	0	0
Phát hiện tình cờ	37	52,9
Triệu chứng lâm sàng		
Không có	37	52,9
Ngất chưa rõ nguyên nhân	27	38,6
Thở kiểu hấp hối về đêm	6	8,6
Nhịp nhanh thất, rung thất	4	5,7
Ngưng tim được cứu sống	4	5,7

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng	Số lượng (n=70)	Tỷ lệ % (100%)
Típ Brugada trên điện tâm đồ		
Típ 1 tự phát	50	71,4
Típ 2	12	17,1
Típ 3	8	11,4

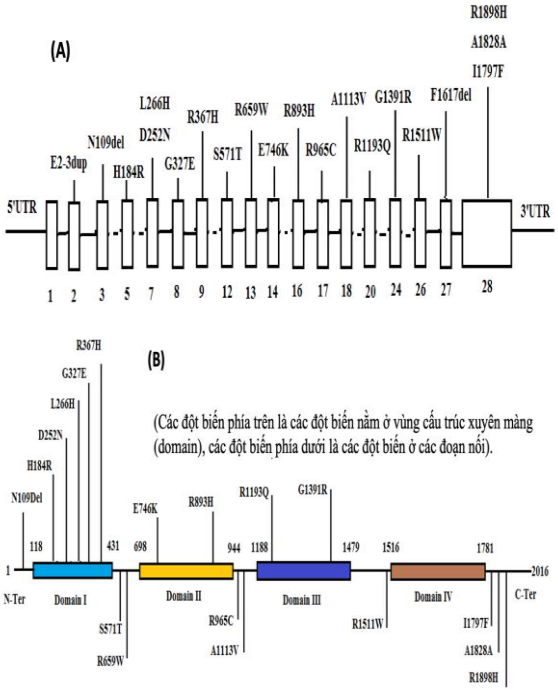
Nghiệm pháp flecanide		
Không thực hiện	63	90,0
Âm tính	1	1,4
Dương tính	6	8,6
Khảo sát điện sinh lý		
Không thực hiện	28	40,0
Có thực hiện	42	60,0
Âm tính	9	21,4
Dương tính	33	78,6

Kết quả xác định đột biến gen SCN5A. Khi áp dụng kỹ thuật giải trình tự Sanger để phân tích trình tự gen SCN5A của các bệnh nhân Brugada, nghiên cứu đã xác định được 20 đột biến ở 18 bệnh nhân Brugada, gồm 13 loại đột biến khác nhau. Các đột biến này đều ở trạng thái dị hợp tử và kiểu di truyền đều là di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Các đặc điểm của đột biến gen SCN5A phát hiện trong nghiên cứu được trình bày trong bảng 4. Trong số 13 loại đột biến được xác định trên gen SCN5A trong nghiên cứu, có 7 loại đột biến đã được đăng ký trên ngân hàng dữ liệu SNP (dbSNP), 5 loại là các đột biến mới chưa được đăng ký trên ngân hàng dbSNP hoặc cơ sở dữ liệu ClinVar.

Bảng 4. *Đặc điểm đột biến gen SCN5A trong nghiên cứu*

Đặc điểm đột biến gen SCN5A	**Số lượng**	**Tỷ lệ**
Cơ chế đột biến	(n=20)	(100%)
Thay thế 1 nucleotit	16	80,0
Mất đoạn	2	10,0
Lặp đoạn	1	5,0
Thêm đoạn	0	0
Cắt nối intron	1	5,0
Vị trí trên protein $Na_v1.5$	(n=19)	(100%)
Đầu tận amin	2	10,5
Vùng xuyên màng (domain)	8	42,1
Đoạn nối	7	36,8
Đầu tận carboxyl	2	10,5
Tính sinh bệnh	(n=13)	(100%)
Trung tính hoặc lành tính	1	7,7
Gây bệnh	7	53,8
Có thể gây bệnh	4	30,8
Chưa kết luận được	1	7,7

Đột biến hiện diện ở các exon 1-3, 5, 7-9, 12-14, 16-18, 20, 24, 26-28 và intron 2. Phát hiện 1 trường hợp đột biến trên intron 12, chiếm tỷ lệ 5,0%. Xét theo từng vùng mã hoá (các exon mã hoá) và các vùng không mã hoá (gồm các intron; exon 1 và một phần đầu của exon 2 là vùng 5' không dịch mã (5' UTR); và exon 28 là vùng 3'-UTR) thì tỉ lệ đột biến tương ứng là 85,0% và 15,0%. Hình 1A thể hiện vị trí và tên các loại đột biến được phân bố dọc theo chiều dài của các exon của gen SCN5A, không thể hiện đột biến trên intron. Khi xem xét vị trí đột biến gen SCN5A trên trình tự axit amin của protein $Na_v1.5$, kết nối với các vùng chức năng trên protein này, ghi nhận: 42,1% các trường hợp đột biến xảy ra ở các vùng xuyên màng của protein, trong đó nhiều nhất là vùng xuyên màng D_I (21,1%). Chiếm số lượng cao thứ nhì là đột biến ở các đoạn nối của protein, trong đó tỷ lệ đột biến ở đoạn nối D_I-D_{II} và D_{II}-D_{III} nhiều hơn đoạn nối D_{III}-D_{IV}. Đột biến ít xảy ra hơn ở các vùng đầu tận amin và carboxyl của protein (Hình 1B). Đánh giá khả năng gây bệnh của các đột biến phát hiện được bằng nhiều phần mềm dự đoán in silico. Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh đa dạng và ít có qui luật tương ứng với tính sinh bệnh của đột biến. Hình ảnh giải trình tự một số đột biến trên gen SCN5A được minh họa trong hình 3.



Hình 1. *Sự phân bố của các đột biến trên exon gen SCN5A (A) và trên protein $Na_v1.5$ (B)*

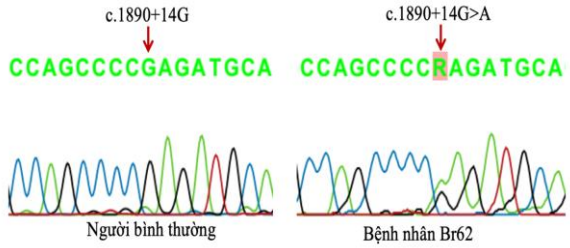
Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với đột biến gen SCN5A

Đối với các đặc điểm lâm sàng: nhóm đột biến gen có nhiều bệnh nhân có người thân đột tử dưới 45 tuổi hơn (p=0,029); có tỉ lệ loạn nhịp thất cao hơn (p=0,049) nhóm không đột biến. Đối với các đặc điểm cận lâm sàng: nhóm đột biến gen có tỉ lệ nghiệm pháp flecanide dương

tính cao hơn nhóm không đột biến (p=0.034) (dữ liệu từ bảng 4). Khi khảo sát đơn biến trên các yếu tố có sự khác biệt, nhận thấy có thể có mối liên quan giữa tình trạng có đột biến gen SCN5A với yếu tố gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi, OR 8,4 (p = 0,0005); và với kết quả dương tính của nghiệm pháp flecanide, OR 7,1 (p = 0,032) (bảng 5).

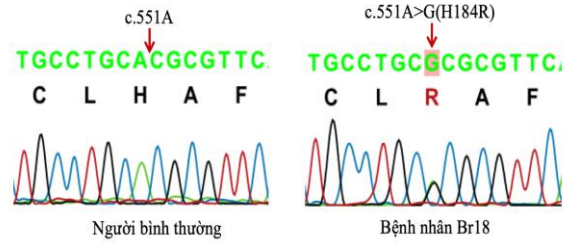
Bảng 5. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng có đột biến gen SCN5A

Thông số đặc điểm	Tỉ số chênh OR	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi	8,4	2,5 - 27,8	**0,0005**
Nhịp nhanh thất, rung thất	10,2	0,98 - 105,4	0,051
Nghiệm pháp flecanide dương tính	7,1	1,2 – 43,1	**0,032**



(A) Kết quả giải trình tự Sanger đột biến c.1890+14G>A ở intron 12 gen SCN5A

(B) Hình ảnh trình tự nucleotit ở vị trí thứ 14 trên intron 12 của gen SCN5A, tính từ nucleotit cuối của exon 12 (vị trí thứ 1890 trên cDNA): so với ở người bình thường, guanin (G) tại vị trí này bị biến đổi thành adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, tạo thành đột biến dạng cắt nối intron c.1890+14G>A.



(B) Kết quả giải trình tự Sanger đột biến c.551A>G (H184R) ở exon 5 gen SCN5A

(C) Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 551 trên exon 5 gen SCN5A: ở người bình thường là adenin (A) bị thay thế bởi guanin (G) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 184 là histidin (H) bị biến đổi thành arginin (R), tạo thành đột biến c.551A>G (H184R).

Hình 3. Hình ảnh giải trình tự một số đột biến trên gen SCN5A

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân Brugada. Tỉ lệ nam:nữ trong nghiên cứu là 97,1% và 2,8%, phù hợp với các công bố trước đó về hội chứng Brugada là tỉ lệ nam giới mắc bệnh cao gấp nhiều lần nữ giới [3]. Tuổi ghi nhận trong nghiên cứu là tuổi được chẩn đoán bệnh, với độ tuổi trung bình là 47,5±12,4 tuổi, cao nhất là 79 tuổi và thấp nhất là 23 tuổi, không có trường hợp nào được xếp vào nhóm trẻ em (dưới 18 tuổi). Độ tuổi này tương đồng với tất cả báo cáo trước đây trên cả thế giới và tại Việt Nam [3], triệu chứng đầu tiên của bệnh được ghi nhận khởi phát quanh lứa tuổi 30 đến 40, tuổi trung bình bệnh nhân bị đột tử là 41. Loại tiền sử gia đình chiếm đa số (31,4%) là có người thân đột tử trước 45 tuổi, đều là người thân cùng thế hệ hoặc ở thế hệ thứ nhất trong phả hệ gia đình của người bệnh. Tỷ lệ này qua một số nghiên cứu dao động từ 8,6-47% [6]. Dù còn tranh cãi, nhiều công bố đã nêu lên vai trò quan trọng của tiền sử gia đình có người thân đột tử trong việc chẩn đoán và tiên lượng hội chứng Brugada.

Rất nhiều các báo cáo từ khắp thế giới đã cho thấy hội chứng Brugada có rất ít triệu chứng và đều không đặc hiệu. Phần lớn các bệnh nhân mới được chẩn đoán đều không có triệu chứng (50-90%) [6], cho thấy thách thức trong việc phát hiện sớm cũng như chẩn đoán bệnh. Mỗi bệnh nhân có thể có nhiều hơn một triệu chứng lâm sàng. Nghiên cứu này ghi nhận triệu chứng có tỉ lệ cao nhất là ngất chưa rõ nguyên nhân (38,6%). Ngất cũng là triệu chứng được báo cáo thường gặp nhất trong y văn, dao động từ 5-40% [6]. Ngất có thể do các rối loạn nhịp thất gây giảm lượng máu lên não khiến mất tri giác và có thể dẫn đến ngưng tim. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận được các triệu chứng khác với tỉ lệ thấp (Bảng 2). Đây là các triệu chứng của biến cố loạn nhịp thất nguy hiểm, đã được ghi nhận chiếm tỉ lệ từ 3-52%.

Trong quần thể bệnh nhân đã được chẩn đoán, tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát dao động từ 19-70% tuỳ nghiên cứu [7], điều này cho thấy: (i) tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát rất dao động qua nhiều nghiên cứu, có lẽ phụ thuộc vào tiêu chuẩn chọn mẫu của các

nghiên cứu; (ii) tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 1 cao hơn nhiều so với tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 2 và típ 3, bởi vì đây là tiêu chuẩn chính để chẩn đoán hội chứng Brugada; (iii) nhiều nghiên cứu không quan tâm đến tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 2 và típ 3 (do đều quan tâm đến phân tầng nguy cơ của bệnh, mong muốn đưa ra dự đoán bệnh nhân có khả năng cao xảy ra biến cố loạn nhịp thất, đe doạ tính mạng). Việc chỉ định nghiệm pháp flecanide trên lâm sàng còn phụ thuộc vào quan điểm của bác sĩ điều trị. Tỉ lệ được chỉ định trong nghiên cứu này là 10%, có thể được lý giải: (i) các trường hợp có ngất đã xác định không liên quan đến loạn nhịp có thể không được chỉ định; (ii) tình trạng khan hiếm thuốc flecanide hoặc ajmaline; (iii) quan điểm của thầy thuốc do chưa có hướng dẫn rõ ràng (các hướng dẫn liên quan mới ở mức độ đồng thuận chuyên gia); và (iv) người bệnh không đồng ý thực hiện. Trong 7 trường hợp được thực hiện tiêm flecanide của nghiên cứu này, có 6 trường hợp dương tính (85,7%). Tỉ lệ dương tính cũng rất thay đổi qua các nghiên cứu, phụ thuộc vào quan điểm của thầy thuốc khi lựa chọn nhóm bệnh nhân được chỉ định [7].

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ khảo sát điện sinh lý là 60%, thấp so với các báo cáo khác trên thế giới. Tương tự như nghiệm pháp flecanide, khảo sát điện sinh lý cũng có tính chất nguy hiểm nhất định. Vì vậy, tỉ lệ chỉ định kém đồng nhất có thể được lý giải bởi nhận định, đánh giá của thầy thuốc và sự đồng thuận của người bệnh về việc thực hiện khảo sát này. Các trường hợp đã có kết quả thử nghiệm flecanide dương tính không được chỉ định làm khảo sát điện sinh lý do có nguy cơ loạn nhịp tim rất thấp. Tỉ lệ khảo sát điện sinh lý dương tính trong nghiên cứu này là 78,6%, các nghiên cứu khác dao động từ 36-90% [6]. Tỉ lệ dương tính phụ thuộc vào các quy trình kích thích điện theo chương trình khác nhau được sử dụng: số lượng và vị trí khởi kích (mỏm thất phải và đường thoát thất phải), độ dài chu kỳ kích thích (600/430/330ms; 550/240/200ms ...).

Kết quả xác định đột biến gen SCN5A. Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên nhóm bệnh nhân đã được chẩn đoán hội chứng Brugada, không kèm sàng lọc gia đình, tỉ lệ đột biến gen SCN5A là 25,7%, tương đồng với dữ liệu trong y văn [1, 2]. Việc không xác định được biến đổi di truyền trong gần 3/4 số bệnh nhân Brugada nghiên cứu cho thấy sự phức tạp trong di truyền của hội chứng này, có thể được lý giải bởi: (i) Tác động của các yếu tố di truyền khác ngoài cấu trúc gen hoặc cấu trúc exon, ảnh hưởng đến quá trình phiên mã và dịch mã (sự methyl hóa DNA, sửa đổi sau dịch mã và cơ chế RNA..); (ii) Rối loạn di truyền trong hội chứng Brugada đã được xác định là bệnh di truyền đa gen phức tạp, kiểu hình là kết quả của sự tương tác của hơn 23 gen, cùng nhiều yếu tố "hỗ trợ/tác động về di truyền", hoặc sẽ làm trầm trọng hơn, hoặc giúp giảm bớt hậu quả trên kiểu hình được tạo thành từ tổn thương di truyền chính. Các yếu tố này có thể là các biến thể hiếm gặp nhưng đóng vai trò tạo ra hậu quả/hệ quả lớn; hoặc là những biến thể thường gặp nhưng có hậu quả/hệ quả nhỏ [8].

Khi xem xét vị trí đột biến gen SCN5A tương ứng trên trình tự axit amin của protein $Na_v1.5$, kết nối với các vùng chức năng trên protein, kết quả nghiên cứu được trình bày tại bảng 4. Ghi nhận các điểm tương đồng với y văn như sau: đột biến tập trung nhiều tại hai khu vực là các vùng xuyên màng và các đoạn nối; đột biến ít xảy ra hơn ở vùng đầu tận amin và đầu tận carboxyl của protein [2]. Điều này được giải thích bởi các vùng xuyên màng có cấu trúc lớn nhất, được mã hoá bởi nhiều vùng gen có tổng chiều dài lớn nên tập trùng nhiều đột biến.

Nghiên cứu này đã vận dụng nhiều hơn một phương thức nhằm cố gắng dự đoán tính sinh bệnh của các đột biến phát hiện được, gồm: (i) Khảo sát ở cấp độ DNA: biến thể gen phá vỡ khung dịch mã hoặc điểm kiểm soát cắt nối intron-exon [2] gây ảnh hưởng nặng đến các vùng chức năng của protein. Tuy nhiên, trong trường hợp này, mối liên hệ nhân quả giữa kiểu gen và kiểu hình không hoàn toàn chắc chắn. Mặc dù một số đột biến gen SCN5A thuộc nhóm này được báo cáo là có liên quan đến việc gia nguy cơ biến cố loạn nhịp thất, các quan sát này chưa được xác nhận bởi các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng [6]; (ii) Khảo sát ở mức độ protein: dự đoán dựa trên phân tích tổng hợp các dữ kiện y văn liên quan đến chức năng của các vùng cấu trúc của protein tương ứng, chỉ có các đột biến xảy ra ở các vùng xuyên màng là có tính sinh bệnh cao vì ảnh hưởng đến lỗ cấu trúc và vùng cảm nhận điện thế của kênh $Na_v1.5$ [2, 9]; hoặc sử dụng nhiều cơ sở dữ liệu di truyền (UniProtKB và SwissProt), làm nguồn tham khảo cho tất cả các trình tự và chú giải về đặc tính của protein, từ đó phân tích cấu trúc và dự đoán biến đổi chức năng protein từ đột biến. Đây là phương thức dự đoán tính sinh bệnh của biến thể di truyền được áp dụng nhiều hiện nay. Tuy nhiên, đây vẫn chỉ là các bằng chứng gián tiếp

có độ mạnh chưa cao. Mặt dù đã phối hợp nhiều phương thức và công cụ dự đoán tính sinh bệnh khác nhau, ước tính có khoảng 10-20% các đột biến được xếp nhóm gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh có thể đã được phân loại sai và ngược lại [9]. Nghiên cứu này chỉ khảo sát các biến thể di truyền trên gen SCN5A. Đóng góp vào việc tạo ra kiểu hình Brugada, vẫn còn hơn 20 gen khác đã được công bố, nhiều gen khác nữa chưa được phát hiện ra, cũng như các yếu tố hỗ trợ di truyền chưa được khảo sát trong nghiên cứu này. Chính vì vậy, việc phân tích và lý giải mối liên hệ nhân quả về kiểu gen - kiểu hình của các bệnh nhân có đột biến đơn độc và nhiều đột biến cùng lúc, trong nghiên cứu, là rất khó khăn. Bên cạnh đó, để có thể kết luận vững chắc về tính sinh bệnh của một đột biến có tiềm năng gây bệnh, chúng ta cần có thêm các nhóm bằng chứng về mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự hiện diện của đột biến gây bệnh với: (i) kiểu hình của người bệnh (tiền sử gia đình, triệu chứng lâm sàng, các biểu hiện cận lâm sàng); và (ii) các biểu hiện hoạt động điện của tế bào cơ tim.

Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng đột biến gen SCN5A. Sự hiện diện của đột biến gen SCN5A liệu có phải là một yếu tố dự đoán nguy cơ cho các biến cố của hội chứng Brugada hay không vẫn còn nhiều tranh cãi, chủ yếu do sự khác nhau về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân giữa các nghiên cứu khác nhau, làm yếu đi tính thống nhất giữa các kết quả. Sự không tương đồng giữa kết quả so sánh hai nhóm bệnh nhân giữa các công bố của y văn xuất phát từ sự khác biệt chính về: thiết kế nghiên cứu (cắt ngang hay đoàn hệ, hay phân tích tổng hợp); quần thể bệnh nhân được thu tuyển; và tính đa dạng về kiểu hình của đột biến gen SCN5A. Khi tiếp tục phân tích đơn biến để khảo sát liệu có mối liên quan giữa sự hiện diện của một đột biến gen SCN5A đến một số đặc điểm của người bệnh, cho thấy: đột biến SCN5A có thể làm tăng nguy cơ xảy ra các đặc điểm: tiền sử đột tử trong gia đình, ngất và nghiệm pháp flecanide dương tính, ở người bệnh hội chứng Brugada.

Một số hạn chế của nghiên cứu bao gồm: không tính cỡ mẫu nên các so sánh về tỉ lệ ít có tính đại diện; thiết kế nghiên cứu là mô tả loạt ca, nên khó đánh giá được mối liên quan giữa đột biến với các yếu tố lâm sàng là biến cố rối loạn nhịp thất cần thời gian theo dõi dài; ngoài gen SCN5A, còn hơn 20 gen khác có liên quan đến hội chứng Brugada chưa khảo sát được, gây hạn chế trong việc phân tích kiểu gen-kiểu hình bệnh lý.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã cung cấp tỷ lệ đột biến gen SCN5A trong hội chứng Brugada ở Việt Nam, phát hiện 5 loại đột biến mới chưa được công bố trên các cơ sở dữ liệu sinh học. Nghiên cứu cũng đưa ra gợi ý ban đầu về mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với đột biến gen SCN5A ở bệnh nhân hội chứng Brugada.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hosseini, S.M., et al.,** Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for Brugada syndrome. 2018. **138**(12): p. 1195-1205.
2. **Kapplinger, J.D., et al.,** An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. 2010. **7**(1): p. 33-46.
3. **Offerhaus, J.A., C.R. Bezzina, and A.A.J.N.R.C.** Wilde, Epidemiology of inherited arrhythmias. 2020. **17**(4): p. 205-215.
4. **Members, A.T.F., et al.,** 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). 2015. **17**(11): p. 1601-1687.
5. **Richards, S., et al.,** ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. 2015. **17**(5): p. 405-424.
6. **Probst, V., et al.,** Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. 2010. **121**(5): p. 635-643
7. **Rizzo, A., et al.,** Ajmaline testing and the Brugada syndrome. 2020. **135**: p. 91-98.
8. **Cerrone, M., et al.,** Beyond the one gene–one disease paradigm: complex genetics and pleiotropy in inheritable cardiac disorders. 2019. **140**(7): p. 595-610.
9. **Kapplinger, J.D., et al.,** Enhanced classification of Brugada syndrome–associated and long-QT syndrome–associated genetic variants in the SCN5A-encoded Nav1. 5 cardiac sodium channel. 2015. **8**(4): p. 582-595.