

BÁO CÁO HAI PHẢ HỆ HỘI CHỨNG BRUGADA CÓ ĐỘT BIẾN GEN SCN5A GÂY BỆNH

Đặng Duy Phương¹, Nguyễn Minh Hà²,
Trần Huy Thịnh¹, Trần Văn Khánh¹.

TÓM TẮT

Giới thiệu: Hội chứng Brugada (BrS) là một tình trạng rối loạn nhịp tim di truyền gây đột tử. Bệnh có tính gia đình rất rõ. Một số đột biến trên gen SCN5A, mã hóa cho kênh natri, đã được xác định là nguyên nhân gây hội chứng Brugada. Đây là các di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Nghiên cứu phả hệ là một trong những cách tiếp cận các bệnh di truyền. **Mục tiêu:** Mô tả hai phả hệ bệnh nhân mắc BrS có đột biến gen SCN5A gây bệnh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Bệnh nhân được chẩn đoán BrS, đã được xác định có đột biến gen SCN5A gây bệnh và người nhà bệnh nhân. Ghi nhận các đặc điểm tiền sử và lâm sàng của mọi người trong gia đình. Tình trạng đột biến gen SCN5A được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger. Sử dụng các phần mềm dự đoán chức năng protein để khảo sát tính sinh bệnh của đột biến. **Kết quả:** Gia đình số 1 gồm bệnh nhân và 4 thành viên, lưu hành đột biến N109del (gây bệnh) ở exon 3 và đột biến R1193Q (lành tính) ở exon 20. Gia đình số 2 gồm bệnh nhân và 6 thành viên, lưu hành đột biến R659W (gây bệnh) ở exon 13. **Từ khóa:** Hội chứng Brugada; gen SCN5A; phả hệ

SUMMARY

TWO PEDIGREES OF BRUGADA SYNDROME WITH PATHOGENIC MUTATIONS IN SCN5A GENE

Introduction: Brugada syndrome (BrS) is an inherited cardiac arrhythmia that causes sudden death. Mutations in the SCN5A gene, which codes for the sodium channel, have been identified as a cause of Brugada syndrome. These are autosomal dominant inheritance. Genealogical research is one of the approaches to genetic diseases. **Objectives:** To describe the two pedigrees of BrS patients who had pathogenic mutations in SCN5A gene. **Subjects and methods:** The patients were diagnosed with BrS, have been identified as having a pathogenic SCN5A gene mutation and the patient's family members. Record the history and clinical features of everyone in the families. SCN5A gene mutation status was determined by Sanger gene sequencing technique. Using protein function prediction softwares to investigate the pathogenicity of the mutations. **Results:** Family 1 includes the patient and 4

members, having N109del mutation (pathogenic) in exon 3 and R1193Q mutation (benign) in exon 20. Family 2 includes the patient and 6 members, having R659W mutation (pathogenic) in exon 13.

Keywords: Brugada syndrome, SCN5A gene, pedigree.

I. TỔNG QUAN

Hội chứng Brugada (BrS) là một tình trạng rối loạn di truyền liên quan đến dẫn truyền điện tim, làm tăng mạnh nguy cơ rối loạn nhịp thất và đột tử [1]. 90% người mắc bệnh là nam giới, trẻ, ảnh hưởng đến trụ cột gia đình, để lại nhiều hệ lụy cho thế hệ sau.

Nguyên nhân của BrS 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. Trong đó, các đột biến trên gen SCN5A, mã hóa cho kênh natri, chiếm tần suất cao nhất, khoảng 20-25% [2]. Việc xác định được vị trí đột biến, ảnh hưởng của đột biến đến cấu trúc protein Nav1.5 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. Theo các khuyến cáo từ các hiệp hội tim mạch thế giới và các đồng thuận chuyên gia [3], đột biến trên gen SCN5A là nhóm đột biến duy nhất được khuyến cáo làm xét nghiệm tìm đột biến. Nếu được xác định tình trạng đột biến, người bệnh và người mang đột biến có thể áp dụng các liệu pháp điều trị dự phòng phù hợp.

BrS có tính gia đình rất rõ, di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Nghiên cứu phả hệ là một trong những cách tiếp cận các bệnh di truyền. Trên toàn thế giới, các nghiên cứu lâm sàng và di truyền về nhóm bệnh rối loạn nhịp tim nói chung và BrS nói riêng tăng lên rất nhanh trong những năm gần đây. Tại Việt Nam, lĩnh vực này còn hạn chế. Rất ít báo cáo về tình trạng gia đình mang BrS đã được công bố, và cũng chưa có mô tả tình trạng đột biến gen gây bệnh kèm theo [4]. Chúng tôi báo cáo hai phả hệ gia đình của người bệnh BrS được khảo sát tiền căn, triệu chứng và tình trạng gen SCN5A.

II. GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG

Báo cáo ca lâm sàng, được trích ra từ một nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến hành từ

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

³Viện Tim mạch Quốc gia

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Khánh

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 3.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.2.2023

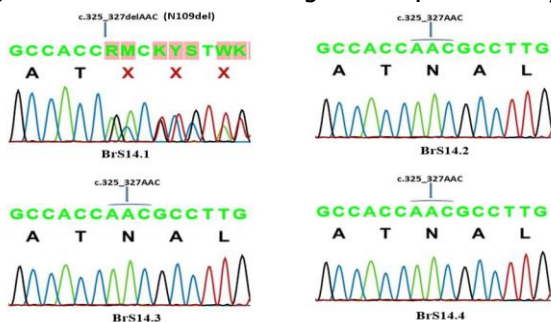
Ngày duyệt bài: 3.3.2023

01/01/2017 đến tháng 30/04/2022, được thông qua Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội (số Chứng nhận chấp thuận 48/HĐĐĐĐĐHYHN, ngày 12 tháng 01 năm 2017).

BrS được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Nhip Tim Châu Âu năm 2015 [3]; đột biến gen SCN5A được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen NGS và Sanger (Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội); 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 ACMG [2], gồm các loại: gây bệnh, có thể gây bệnh, lành tính/trung tính, chưa xác định. Hai bệnh nhân BrS có mã số BrS14 và BrS117 được lựa chọn với các tiêu chí: có đột biến SCN5A gây bệnh; và đồng ý cho khảo sát người thân trong gia đình và những người thân đó cũng đồng ý cho xét nghiệm gen.

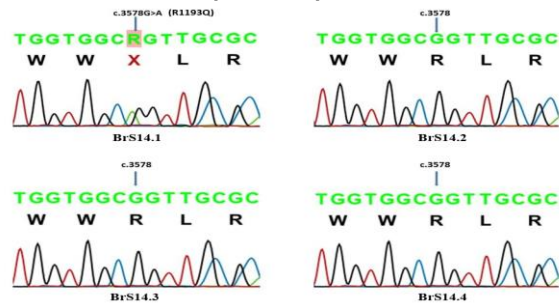
Gia đình thứ nhất. Bệnh nhân BrS14 là nam, 35 tuổi, phát hiện bệnh tình cờ khi đo điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát, không triệu chứng, không được chỉ định các nghiệm pháp flecanide hoặc khảo sát điện sinh lý. Xét nghiệm có hai đột biến gen SCN5A là: đột biến mất đoạn c.325_327delAAC (N109del) trên exon 3, được xếp vào nhóm gây bệnh; và đột biến thay thế nucleotit c.3578G>A (R1193Q) trên exon 20, được xếp vào nhóm lành tính.

Bốn thành viên trong gia đình của bệnh nhân BrS14 bao gồm 03 người con được đánh mã số từ BrS14.1 đến BrS14.3 và người anh trai của bệnh nhân được đánh mã số BrS14.4. Tất cả đều không có triệu chứng và chưa được khảo sát điện tâm đồ. Kết quả giải trình tự gen exon 2 và exon 20 thành viên gia đình bệnh nhân BrS14 được lần lượt thể hiện tại hình 1 và hình 2. Hình 3 tóm tắt phả hệ và kết quả phân tích đột biến gen SCN5A ở các thành viên gia đình bệnh nhân này.



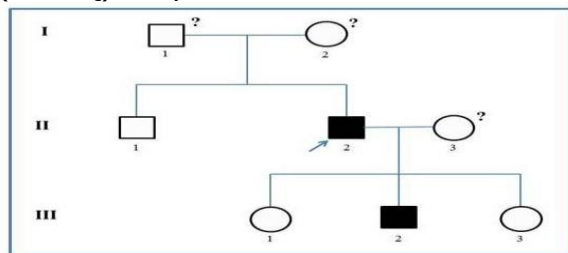
Hình 1. Kết quả giải trình tự gen exon 3 gen SCN5A của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS14

Nhận xét: Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.325_327 ở các mẫu Br14.2, Br14.3, Br14.4 có một đỉnh duy nhất tương ứng với từng nucleotit AAC, chứng tỏ 03 mẫu này không có đột biến c.325_327delAAC. Ở mẫu Br14.1, từ vị trí c.325_327 bên cạnh các đỉnh tương ứng với nucleotit AAC có các đỉnh trùng lặp tương ứng với nucleotit GCC (là vị trí tiếp theo trong chuỗi trình tự gen ở người bình thường) chứng tỏ bệnh nhân mang đột biến mất đoạn ngắn AAC làm mất axit amin asparagin ở vị trí codon 109, giống với đột biến c.325_327delAAC (N109del) từ bệnh nhân BrS14.



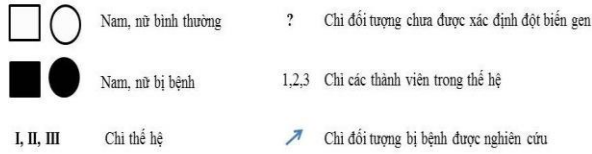
Hình 2. Kết quả giải trình tự gen exon 20 gen SCN5A của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS14

Nhận xét: Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.3578 (exon 20) ở các mẫu BrS14.2, BrS14.3, BrS14.4 có một đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotit G. Ở mẫu BrS14.1 có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotit G và A, chứng tỏ người BrS14.1 mang đột biến thay thế G>A tại vị trí c.3578 dạng dị hợp tử, làm biến đổi bộ ba CGG mã hóa axit amin arginin ở vị trí codon 1193 thành bộ ba CAG mã hóa axit amin glutamin, giống với đột biến c.3578G>A (R1193Q) từ bệnh nhân BrS14.



Hình 3. Phả hệ của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS14

Chú thích: Số II.2: bệnh nhân mang mã số BrS14; Số II.1: anh trai bệnh nhân, mã số BrS14.4; Số III.1: con gái bệnh nhân, mã số BrS14.2; Số III.2: con trai bệnh nhân, mã số BrS14.1; Số III.3: con gái bệnh nhân, mã số BrS14.3

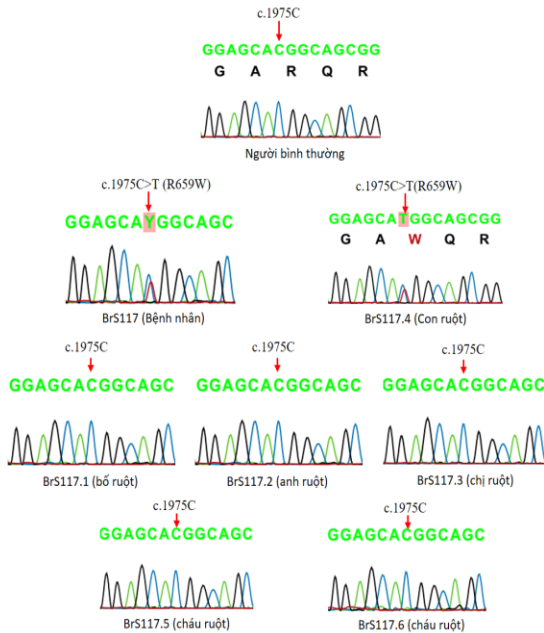


Nhận xét: Trong 4 thành viên gia đình được xét nghiệm tìm đột biến trên exon 3 và exon 20 của gen SCN5A của bệnh nhân BrS14, có con trai bệnh nhân mang cả hai loại đột biến giống bệnh nhân. Em trai và 2 con gái bệnh nhân không mang đột biến.

Gia đình thứ hai. Bệnh nhân BrS117 là nam, 43 tuổi, tiền căn gia đình có người anh ruột đột tử (không rõ nguyên nhân) dưới 45 tuổi, có ngất, đo điện tâm đồ Brugada típ 2 tự phát, nghiệm pháp flecanide dương tính. Xét nghiệm có đột biến gen SCN5A là: đột biến thay thế nucleotit c.1975C>T (R659W) trên exon 13, được xếp vào nhóm gây bệnh. Sáu thành viên gia đình này được khảo sát bao gồm:

- Bố ruột bệnh nhân (mã số BrS117.1);
- Anh ruột bệnh nhân (mã số BrS117.2);
- Chị ruột bệnh nhân (mã số BrS117.3);
- Con ruột bệnh nhân (mã số BrS117.4);
- Cháu ruột bệnh nhân (mã số BrS117.5);
- Cháu ruột bệnh nhân (mã số BrS117.6)

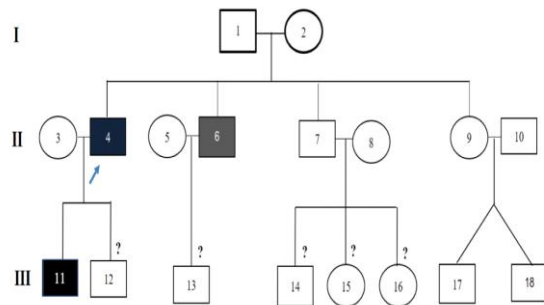
Kết quả giải trình tự gen exon 13 của các thành viên gia đình bệnh nhân Br117 được lần lượt thể hiện tại hình 4. Hình 5 tóm tắt phả hệ liên quan đến đột biến này trên gen SCN5A ở các thành viên của gia đình bệnh nhân này.



Hình 4. Kết quả giải trình tự exon 3 gen

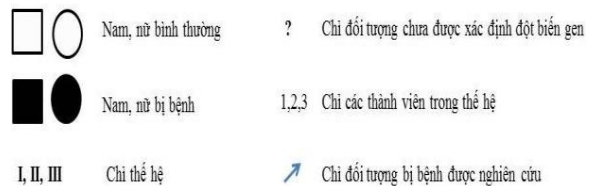
SCN5A của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS117

Nhận xét: Tín hiệu các đỉnh lên rõ ràng, không bị nhiễu. Tại vị trí c.1975 (exon 13) ở các mẫu BrS117.1, BrS117.2, BrS117.3, BrS117.5, BrS117.6 có một đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotit C. Ở mẫu BrS117 và BrS117.4 có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotit C và T, chứng tỏ người BrS117.4 mang đột biến thay thế C>T tại vị trí c.1975 dạng dị hợp tử, làm biến đổi bộ ba ACG mã hóa axit amin arginin (R) ở vị trí codon 659 thành bộ ba ATG mã hóa axit amin tryptophan (W), giống với đột biến c.1975C>T (R659W) từ bệnh nhân BrS117.



Hình 5. Phả hệ của các thành viên trong gia đình bệnh nhân BrS117

Chú thích: I.1 (bố ruột bệnh nhân): mã số BrS117.1; II.4 (bệnh nhân): mã số BrS117; II.6 (anh ruột bệnh nhân): đã mất do đột tử không rõ nguyên nhân; II.7 (anh ruột bệnh nhân): mã số BrS117.2; II.9 (chị ruột bệnh nhân): mã số BrS117.3; III.11 (con ruột bệnh nhân): mã số BrS117.4; III.17 (cháu ruột bệnh nhân): mã số BrS117.5; III.18 (cháu ruột bệnh nhân): mã số BrS117.6.



Nhận xét: Trong 6 thành viên gia đình được xét nghiệm tìm đột biến trên exon 13 của gen SCN5A của bệnh nhân BrS117, có con trai bệnh nhân mang loại đột biến giống bệnh nhân. Bố ruột, anh trai ruột còn sống, chị ruột và 2 cháu trai của bệnh nhân không mang đột biến này. Như vậy, đột biến R659W ở bệnh nhân BrS117 đã được di truyền cho con trai ruột của bệnh nhân. Chưa thể kết luận đây là đột biến mới do chưa xét nghiệm gen được cho mẹ bệnh nhân và anh trai ruột đã chết của bệnh nhân.

Bảng 1. Tóm tắt kết quả phân tích phả hệ trong nghiên cứu

Số người khảo sát	Loại đột biến	Kết quả khảo sát đột biến	Ghi chú
Phả hệ số 01: gia đình bệnh nhân BrS14			
4 thành viên -Anh ruột; -03 con ruột.	N109del (gây bệnh) + R1193Q (lành tính)	-Bệnh nhân: (+), biểu hiện kiểu hình bệnh lý -Anh ruột: (-) -Hai con gái ruột: (-) -Con trai ruột: (+), chưa biểu hiện kiểu hình bệnh lý	-Không xét nghiệm gen được cho bố mẹ của bệnh nhân. Do đó chưa thể kết luận được đây là đột biến được di truyền cho bệnh nhân hay đột biến mới xuất hiện tại thể hệ của bệnh nhân. -Con trai ruột được di truyền cùng loại đột biến từ bệnh nhân nhưng chưa có biểu hiện kiểu hình bệnh lý, là đối tượng cần được khảo sát nguy cơ.
Phả hệ số 02: gia đình bệnh nhân BrS117			
6 thành viên -Bố ruột -Anh ruột -Chị ruột -Con trai ruột -2 cháu trai ruột	R659W (gây bệnh)	-Bệnh nhân: (+), biểu hiện kiểu hình bệnh lý; -Bố ruột: (-) -Anh ruột: (-) -Chị ruột: (-) -Con trai ruột: (+), chưa biểu hiện kiểu hình bệnh lý -2 cháu trai ruột: (-)	-Chưa xét nghiệm gen được cho mẹ bệnh nhân và 1 anh trai ruột đã đột tử của bệnh nhân. Do đó, chưa thể kết luận được đây là đột biến di truyền hay mới xuất hiện tại thể hệ của bệnh nhân. -Chưa xét nghiệm gen được cho cháu trai (con ruột của anh trai bị đột tử) do sinh sống ở nước ngoài, không rõ có kiểu hình bệnh lý hay không. -Con trai ruột được di truyền cùng loại đột biến từ bệnh nhân nhưng chưa có biểu hiện kiểu hình bệnh lý, là đối tượng cần được khảo sát nguy cơ.

IV. BÀN LUẬN

Sự phức tạp trong phương thức di truyền của hội chứng Brugada được thể hiện thông qua các nghiên cứu về kiểu gen-kiểu hình, thực hiện ở các gia đình có người bệnh Brugada mang đột biến gen SCN5A. Tác giả Gourraud và cộng sự đã đề cập đến vai trò của phân tích phả hệ trong việc xác định tính sinh bệnh của đột biến gen SCN5A và chứng minh cơ chế di truyền của hội chứng này [7]. Từ gia đình đầu tiên được mô tả dẫn đến hội chứng Brugada lần đầu được xác định vào năm 1992 [1], phả hệ của một số gia đình điển hình đã được lần lượt báo cáo, củng cố tính chất di truyền của hội chứng này [4, 8]. Kết quả của nghiên cứu FINGER cho thấy 26% bệnh nhân Brugada có tiền sử đột tử trong gia đình; 36% bệnh nhân Brugada được phát hiện thông qua tầm soát gia đình sau khi có người thân đột tử hoặc được chẩn đoán Brugada [5].

Nghiên cứu của chúng tôi phân tích hai phả hệ nhỏ (số người được phân tích trong mỗi gia đình ít) của hai bệnh nhân có mang đột biến SCN5A trong nghiên cứu. Kết quả phân tích phả hệ được trình bày từ các hình 1 đến hình 5, được

tóm tắt lại cùng những lưu ý trình bày trong bảng 1. Trong quá trình thu thập và phân tích phả hệ, chúng tôi gặp các khó khăn sau:

(i) Số lượng bệnh nhân đồng ý thực hiện phả hệ thấp, nên không thể khảo sát phả hệ cho tất cả bệnh nhân mang đột biến gây bệnh hoặc có thể gây bệnh;

(ii) Trong hai gia đình bệnh nhân đồng ý khảo sát phả hệ, không phải tất cả thành viên đều được khảo sát đột biến gen, vì: có những thành viên không đồng ý, thành viên đã sinh sống ở nước ngoài, một số thành viên đã qua đời do đột tử hoặc các nguyên nhân khác...

(iii) Tuy các đột biến gen SCN5A được cho là di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường nhưng: số người được di truyền đột biến không tuân theo qui luật Mendel; có những người được di truyền đột biến gây bệnh nhưng lại không có hoặc chưa có biểu hiện kiểu hình bệnh lý.

Các nghiên cứu khảo sát sự di truyền của đột biến gen SCN5A gây hội chứng Brugada cũng gặp các trở ngại tương tự. Tác giả Risgaard và cộng sự đã nhìn nhận giới hạn của phương pháp

tiếp cận này thông qua mô hình phả hệ nhỏ, khi công bố tần suất dự đoán của một biến thể thuộc vùng mã hoá của gen SCN5A. Theo dữ liệu từ Dự án Giải trình tự Exome (Exome Sequencing Project), một biến thể cụ thể, được xem là có liên quan đến hội chứng Brugada dựa trên các bằng chứng về sinh học, có tần suất khoảng 4,4% trong một quần thể 6500 người [9]. Kết quả này cho thấy hai điều: một là, với số lượng thành viên được khảo sát trong một gia đình là rất giới hạn thì khó có thể phát hiện được nhiều trường hợp mang cùng biến thể đang quan tâm; hai là, một biến thể được xem là có tiềm năng gây bệnh vẫn có thể xuất hiện ở người không bệnh. Bên cạnh đó, cơ chế di truyền của hội chứng Brugada đã được nhìn nhận theo hướng đa gen, đa yếu tố tác động [6] nên việc xem xét di truyền phả hệ theo di truyền Mendel là không còn chính xác, chắc chắn sẽ gặp nhiều khó khăn.

Cho đến hiện tại, đối với những người được phát hiện di truyền đột biến từ người bệnh thông qua khảo sát phả hệ (người con trai ruột của bệnh nhân BrS14 và bệnh nhân BrS117), cần xác định đây là những trường hợp có nguy cơ cao với bệnh, dù chưa có biểu hiện kiểu hình Brugada. Những đối tượng này cần được lưu ý:

(i) Giải thích cho cha mẹ hoặc người bảo hộ, lấy ý kiến đồng thuận để tiến hành các nghiệm pháp gây bộc lộ triệu chứng Brugada, cũng như đánh giá nguy cơ xảy ra các biến cố loạn nhịp thất trong tương lai thông qua khảo sát điện sinh lý, để từ đó có lộ trình quản lý dự phòng bệnh phù hợp.

(ii) Trong trường hợp người mang đột biến hoàn toàn không có các biểu hiện Brugada (thông qua các nghiệm pháp khảo sát), vẫn cần lưu ý các dấu hiệu của các bệnh lý rối loạn nhịp khác có liên quan đến đột biến gen SCN5A, như: hội chứng QT dài, bệnh cơ tim dẫn nỡ, hội chứng suy nút xoang, rung nhĩ ...[10].

V. KẾT LUẬN

Đã mô tả hai phả hệ gia đình BrS. Dù còn một số hạn chế do chưa thể thu thập hết mọi thành viên gia đình cũng như chưa thể khảo sát các đặc điểm cận lâm sàng cần thiết cho các thành viên, việc kết hợp kiểu hình và kiểu gen trong phân tích tính di truyền của BrS thông qua

phả hệ cho thấy sự hạn chế của phương pháp này đối với các bệnh di truyền đa gen.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brugada P. and Brugada J.,** Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome: a multicenter report. *J Journal of the American College of Cardiology*, 1992. **20**(6): p. 1391-1396.
2. **Hosseini S.M., Kim R., Udupa S., et al.,** Reappraisal of reported genes for sudden arrhythmic death: evidence-based evaluation of gene validity for Brugada syndrome. *J Circulation*, 2018. **138**(12): p. 1195-1205.
3. **Members A.T.F., Priori S.G., Blomström-Lundqvist C., 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). *J Ep Europace*, 2015. **17**(11): p. 1601-1687.
4. **Nguyễn Văn Điền L.Đ.T.v.N.Đ.H.,** Hội chứng Brugada nhân một gia đình. *Tạp chí Tim mạch học*, 2007. **47**: p. 16-19.
5. **Probst V., Veltmann C., Eckardt L., et al.,** Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *J Circulation*, 2010. **121**(5): p. 635-643.
6. **Cerrone M., Remme C.A., Tadros R., et al.,** Beyond the one gene-one disease paradigm: complex genetics and pleiotropy in inheritable cardiac disorders. *J Circulation*, 2019. **140**(7): p. 595-610.
7. **Gourraud J.-B., Barc J., Thollet A., et al.,** The Brugada syndrome: a rare arrhythmia disorder with complex inheritance. *J Frontiers in cardiovascular medicine*, 2016. **3**: p. 9.
8. **Brugada P., Brugada R., and Brugada J.,** Sudden death in patients and relatives with the syndrome of right bundle branch block, ST segment elevation in the precordial leads V1 to V3 and sudden death. *J European heart journal*, 2000. **21**(4): p. 321-326.
9. **Risgaard B., Jabbari R., Refsgaard L., et al.,** High prevalence of genetic variants previously associated with Brugada syndrome in new exome data. *J Clinical genetics*, 2013. **84**(5): p. 489-495.
10. **Wilde A.A. and Amin A.S.,** Clinical spectrum of SCN5A mutations: long QT syndrome, Brugada syndrome, and cardiomyopathy. *J JACC: Clinical Electrophysiology*, 2018. **4**(5): p. 569-579.