

LIÊN QUAN LÂM SÀNG VÀ ĐẶC ĐIỂM BIẾN THỂ SCN5A Ở NGƯỜI BỆNH CÓ HỘI CHỨNG BRUGADA

Trần Tuấn Việt^{1,2,✉}, Phan Đình Phong^{1,2}, Nguyễn Duy Linh²
Lê Võ Kiên², Đặng Việt Phong², Trần Văn Khánh³
Phạm Mạnh Hùng^{1,2}

¹Bộ môn Tim mạch, Trường Đại học Y Hà Nội

²Viện Tim mạch Quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai

³Trung tâm Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu mô tả đặc điểm biến thể gen SCN5A và liên quan lâm sàng ở người bệnh có hội chứng Brugada. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 50 người bệnh, sau đó được xác định đột biến thông qua kỹ thuật giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa. Các biến thể được đánh giá khả năng gây bệnh dựa trên phân loại American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2015. Tỷ lệ người bệnh mang biến thể là 48%; trong đó 16% người bệnh mang biến thể gen SCN5A, tỷ lệ người bệnh mang các biến thể gen thiểu số khác dao động 2 - 10%. Trong số 36 biến thể phát hiện ra trong nghiên cứu, SCN5A là gen có nhiều biến thể nhất (9 biến thể, 25%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự liên quan giữa các kiểu hình lâm sàng thăm dò điện sinh lý (EP) (+), aVR (+) và biên độ sóng S tại D2 với kiểu gen SCN5A (+). Biến thể SCN5A đóng vai trò chủ đạo xét trên phương diện tỷ lệ xuất hiện, phân độ gây bệnh cũng như mối liên quan với kiểu hình lâm sàng, kết quả này đồng thuận với các khuyến cáo hiện hành, hướng tới việc SCN5A vẫn là gen duy nhất được cân nhắc khi sàng lọc về mặt di truyền cho người bệnh có hội chứng Brugada và họ hàng.

Từ khóa: Brugada, biến thể, SCN5A, di truyền, gen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Brugada, được mô tả lần đầu vào năm 1992, là bệnh lý di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, biểu hiện bởi điện tâm đồ đặc trưng và nguy cơ rối loạn nhịp thất nguy hiểm dẫn đến đột tử.¹ Phần lớn người bệnh Brugada không có biểu hiện lâm sàng, thay vào đó, bệnh được tình cờ phát hiện thông qua các bất thường điện tâm đồ qua khám sức khỏe định kỳ hoặc qua sàng lọc họ hàng của những người bệnh Brugada.²

Trong 2 thập kỷ qua, một số gen liên quan đến hội chứng Brugada đã được báo cáo và

hầu hết các gen này chủ yếu mã hóa các kênh natri, kali và canxi hoặc các protein liên kết với các kênh này. Tuy nhiên, chỉ có 30 - 35% các trường hợp được chẩn đoán lâm sàng được chẩn đoán về mặt di truyền, qua đó cho thấy rằng 65 - 70% người bệnh hội chứng Brugada vẫn chưa được giải quyết về mặt di truyền.³⁻⁵ Trong những thập kỷ qua, nhiều quan sát cho thấy hội chứng Brugada có cơ sở di truyền không đồng nhất và là một căn bệnh có tính chất di truyền phức tạp. Trong đó, đột biến gen SCN5A gặp ở 15 - 30% gia đình có hội chứng Brugada, đồng thời các người bệnh điện tâm đồ dạng Brugada với đột biến gen SCN5A có tỷ lệ biến cố tim mạch cao hơn nhóm không có đột biến (HR = 2,0, p = 0,045). Tình trạng này cho thấy đột biến gen SCN5A là một yếu tố dự báo có ý nghĩa về biến cố tim mạch.⁶

Tác giả liên hệ: Trần Tuấn Việt

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: trantuanviet@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 01/07/2024

Ngày được chấp nhận: 08/07/2024

Tại Việt Nam, mặc dù các bệnh lý rối loạn nhịp bẩm sinh ngày càng được nhận thức và chẩn đoán nhiều hơn, xét nghiệm di truyền học vẫn chưa được áp dụng rộng rãi. Do vậy, cho tới nay tỷ lệ và đặc điểm các biến thể tại gen SCN5A cũng như ảnh hưởng của các biến thể này trên lâm sàng vẫn chưa được làm rõ. Vì những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả các đặc điểm biến thể gen SCN5A và liên quan lâm sàng ở người bệnh có hội chứng Brugada.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện trên người bệnh điều trị tại Viện Tim mạch Quốc gia và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong giai đoạn tháng 03/2023 đến tháng 06/2024. Người bệnh được chẩn đoán Hội chứng Brugada theo tiêu chuẩn cập nhật năm 2015 của Hiệp hội Tim mạch Châu Âu (European Society of Cardiology): Điện tâm đồ bề mặt có ST chênh lên $\geq 2\text{mm}$ tại chuyển đạo V1 và/hoặc V2 với hình ảnh type I điển hình, xuất hiện tự nhiên hoặc sau sử dụng thuốc chẹn kênh natri đường tĩnh mạch (như flecainide, procainamide). Trong đó, chuyển đạo V1 và/hoặc V2 đặt tại khoang liên sườn hai, ba, hoặc bốn trên đường cạnh ức phải và trái.

Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm:

(1) Người bệnh có bệnh lý tim mạch cấu trúc phát hiện qua khám lâm sàng, siêu âm tim, chụp X-quang ngực thẳng và/hoặc chụp cộng hưởng từ tim;

(2) Người bệnh đang sử dụng các thuốc hướng thần (thuốc chống trầm cảm 3 vòng hoặc thuốc chống loạn thần);

(3) Người bệnh có bệnh lý tim mạch cấp tính: thuyên tắc động mạch phổi, viêm màng ngoài tim cấp, viêm cơ tim cấp, hội chứng vành cấp;

(4) Người bệnh có các bệnh lý toàn thân cấp tính;

(5) Người bệnh có rối loạn điện giải bao gồm: tăng Kali (Kali máu $> 5\text{ mmol/L}$) hoặc hạ Kali máu (Kali máu $< 3,5\text{ mmol/L}$); tăng Calci máu (calci toàn phần $> 2,6\text{ mmol/l}$ và/hoặc calci ion hóa $> 1,3\text{ mmol/l}$).

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu:

Mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Cỡ mẫu tối thiểu 30 người bệnh có hội chứng Brugada. Trên thực tế, chúng tôi đã thu tuyển được 50 người bệnh có hội chứng Brugada vào nghiên cứu. Chọn mẫu thuận tiện, thu tuyển tất cả người bệnh phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn và không có tiêu chuẩn loại trừ.

Quy trình nghiên cứu

Những người bệnh có điện tâm đồ dạng Brugada type 1 khởi phát tự nhiên hoặc sau dùng thuốc chống rối loạn nhịp nhóm IC được cân nhắc đưa vào nghiên cứu. Sau khi được thăm khám lâm sàng, tiến hành làm điện tâm đồ, siêu âm tim và các xét nghiệm máu cơ bản nhằm sàng lọc điện tâm đồ dạng Brugada thứ phát do các nguyên nhân khác (xem tiêu chuẩn loại trừ), người bệnh sẽ được giải thích về mục đích và quy trình tiến hành nghiên cứu. Nếu người bệnh thỏa mãn đầy đủ tiêu chuẩn lựa chọn, không vi phạm bất cứ tiêu chuẩn loại trừ nào, và đồng ý tham gia nghiên cứu, họ sẽ ký vào phiếu chấp thuận tham gia và được thu tuyển vào nghiên cứu.

Các thông số trên lâm sàng được thu thập tại thời điểm thu tuyển, bao gồm: tuổi hiện tại, giới, tuổi khi chẩn đoán bệnh, tuổi khi khởi phát triệu chứng, tiền sử ngất, ngừng tuần hoàn được cứu sống, tiền sử cấy ICD, tiền sử gia đình có người thân đột tử trước tuổi 45/từng được chẩn đoán mắc BrS hoặc từng được chẩn đoán rối loạn nhịp, các thuốc đã và đang sử dụng. Các thông số ghi nhận trên điện tâm đồ bao gồm:

nhịp tim, trục điện tim thời gian sóng P, khoảng PQ, QRS, QTc, JTc, biên độ và thời gian sóng S, sự hiện diện/vắng mặt của block nhĩ thất, block nhánh trái-phải, tái cực sớm, aVR, QRS phân mảnh và khoảng thời gian Tpeak - Tend.

Khoảng QTc là khoảng QT hiệu chỉnh chính xác theo nhịp tim, tính theo công thức Framingham: $QTc = QT + 0,154 \times [1 - (60/\text{nhịp tim})]$.

Khoảng JT hiệu chỉnh được tính theo công thức: $JTc = QTc - QRS$.

Tái cực sớm được định nghĩa là sự hiện diện của sóng J hoặc điểm J chênh lên theo sau bởi đoạn ST đi ngang hoặc đi xuống tại các chuyển đạo sau dưới hoặc các chuyển đạo bên. QRS phân mảnh (fQRS) được định nghĩa là được định nghĩa là phức bộ QRS có 2 hoặc nhiều hơn 2 khía ở chuyển đạo từ V1 đến V3.

- Dấu hiệu aVR: được định nghĩa là tỉ lệ $R/q \geq 0,75$ hoặc sóng $R \geq 0,3mV$ tại chuyển đạo aVR.

- Khoảng thời gian Tpeak - Tend: được đo thủ công trên điện tâm đồ bề mặt sử dụng phương pháp tiếp tuyến, bắt đầu từ điểm Tpeak được xác định từ điểm đỉnh hoặc đáy sóng T, cho tới điểm Tend là giao điểm của đường đẳng điện với tiếp tuyến độ dốc của sóng T. Khoảng thời gian Tpeak - Tend là kết quả phép đo trung bình cộng của ba nhịp liên tiếp trên tất cả các chuyển đạo trước tim.

Người bệnh chưa xảy ra biến cố tim mạch/ không triệu chứng sẽ được tiến hành thăm dò điện sinh lý. Các thông tin về quy trình thăm dò điện sinh lý được thu thập bao gồm: có hay không chỉ định tiến hành kích thích thất theo chương trình, có hay không khởi phát được rung thất/nhanh thất khi kích thích thất theo chương trình, nếu có, vị trí gây khởi phát và số xung đã thực hiện.

Những người bệnh trong nghiên cứu sau

đó được lấy mẫu bệnh phẩm (mỗi bệnh nhân trong nghiên cứu lấy 2mL máu tĩnh mạch, chống đông bằng EDTA) để tiến hành giải trình tự gen vùng mã hóa xác định các đột biến. Mẫu máu của người bệnh được tiến hành giải trình tự gen, xác định đột biến thông qua kỹ thuật giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa (Whole exom sequencing - WES) tại Trung tâm Nghiên cứu gen - protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

Công việc phiên giải ý nghĩa biến thể được thực hiện bởi hai chuyên gia di truyền độc lập, tập trung vào gen SCN5A. Các biến thể trong nghiên cứu được đánh giá khả năng gây bệnh dựa dựa trên khuyến cáo của Hiệp hội Hệ gen và Di truyền Y khoa Hoa Kỳ năm 2015 (American College of Medical Genetics and Genomics - ACMG), bao gồm 6 tiêu chuẩn phân loại chính:

- (1) Dữ liệu về tần suất biến thể trong quần thể dân cư chung (Allele frequency in population data);
- (2) Loại biến thể (Variant type);
- (3) Dữ liệu của biến thể trong y văn (Database);
- (4) Dữ liệu về phân ly biến thể trong gia đình (Family segregation study);
- (5) Thông tin từ các phần mềm dự báo tin sinh học (In silico tool); và
- (6) bằng chứng từ các nghiên cứu in vivo và in vitro.

Theo đó, các biến thể gen được phân loại thành: Biến thể gây bệnh (Pathogenic); Biến thể có thể gây bệnh (Likely pathogenic); Biến thể chưa rõ chức năng (Variant of uncertain significance); Biến thể có thể lành tính (Likely benign) và Biến thể lành tính (Benign).

Trong phạm vi nghiên cứu này, biến thể mới (novel variant) được định nghĩa là biến thể chưa từng được báo cáo trước đây trên các cơ sở dữ liệu ClinVar, LOVD, dbSNP, và gnomAD.

Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu từ bệnh án nghiên cứu được kiểm tra, làm sạch, mã hóa và nhập liệu bằng phần mềm EpiData 3.1; sau đó xử lý thống kê bằng phần mềm R phiên bản 4.3.2. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng giá trị trung bình; độ lệch chuẩn với các biến phân bố chuẩn và trung vị, khoảng tứ phân vị với các biến không có phân bố chuẩn. Các biến rời rạc được trình bày dưới dạng giá trị định tính và tỷ lệ %.

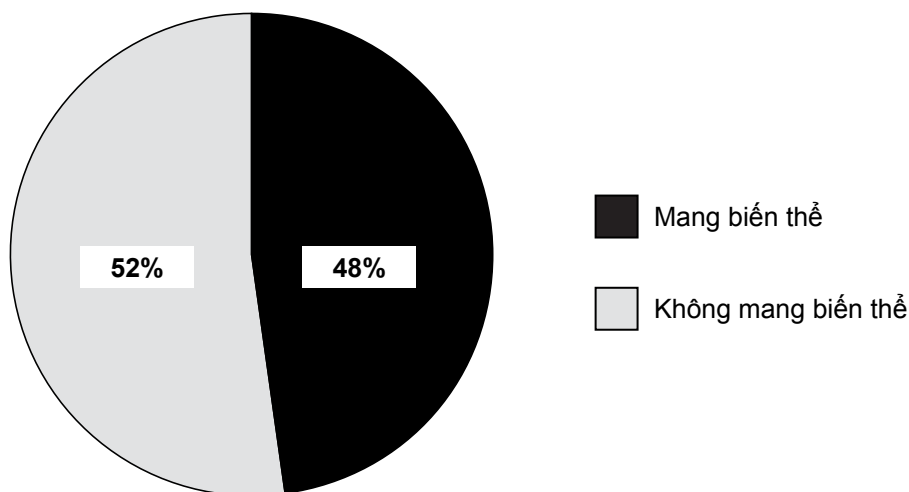
3. Đạo đức nghiên cứu

Sự tham gia của người bệnh là hoàn toàn tự nguyện, dựa trên nền tảng được cung cấp đầy đủ các thông tin về nghiên cứu, và đã ký phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu. Các thông tin và kết quả xét nghiệm gen của người bệnh được mã hoá dưới dạng mã số, chỉ có nhóm nghiên cứu được quyền tiếp cận. Các đối tượng nghiên cứu được lựa chọn công bằng theo đúng tiêu chuẩn chọn và tiêu chuẩn

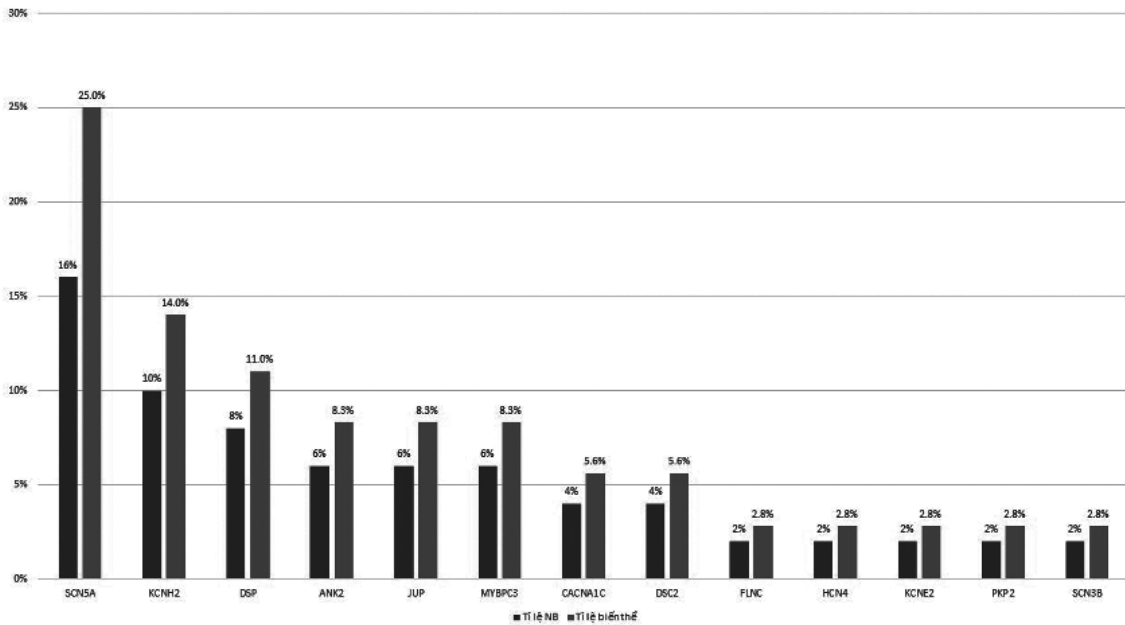
loại trừ. Nghiên cứu đã được cấp chứng nhận chấp thuận đạo đức nghiên cứu y sinh học của Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội (số 682/HĐĐĐĐĐHYHN, ngày 16 tháng 02 năm 2023)

III. KẾT QUẢ

Trong số 50 người bệnh có hội chứng Brugada trong nghiên cứu, tỷ lệ người bệnh mang biến thể là 48%; trong đó, 16% người bệnh mang biến thể gen *SCN5A*, tỷ lệ người bệnh mang các biến thể gen thiếu số khác dao động 2-10%. Sử dụng kỹ thuật WES, chúng tôi nhận diện được 36 biến thể nằm trên 13 gen liên quan đến hội chứng Brugada, bao gồm *SCN5A*, *KCNH2*, *DSP*, *ANK2*, *JUP*, *MYBPC3*, *CACNA1C*, *BSC2*, *FLNC*, *HCN4*, *KCNE2*, *PKP2* và *SCN3B*. Trong số đó, *SCN5A* là gen có nhiều biến thể nhất (9 biến thể, 25%). (Biểu đồ 1 và 2)



Biểu đồ 1. Tỷ lệ mang biến thể gen trong nghiên cứu (n = 50)



Biểu đồ 2. Tỉ lệ người bệnh mang biến thể và phân bố các biến thể (n = 50)

Tất cả các biến thể gen *SCN5A* đều có cơ chế đột biến là thay thế nucleotide. Trong số 9 biến thể này, theo phân loại của ACMG 2015, có 3 biến thể được phân loại là có khả năng gây bệnh (Likely pathogenic - LP); 1 biến thể được phân loại là gây bệnh (Pathogenic - P); 4 biến thể được phân loại chưa rõ chức năng (Variant of uncertain significance - VUS); và 1 biến thể có khả năng lành tính (Likely benign - LB). Có 4 biến thể mới của gen *SCN5A* được báo cáo trong

nghiên cứu này, bao gồm p.E901D, p.F853L, p.L377F và p.H184R. Các biến thể này chưa từng được báo cáo trong các cơ sở dữ liệu di truyền học trước đây, bao gồm ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>), LOVD (<https://www.lovd.nl/>), dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>), Genome Aggregation Database (gnomAD) (<https://gnomad.broadinstitute.org/>) và UniProt (<https://www.uniprot.org/>). (Bảng 1)

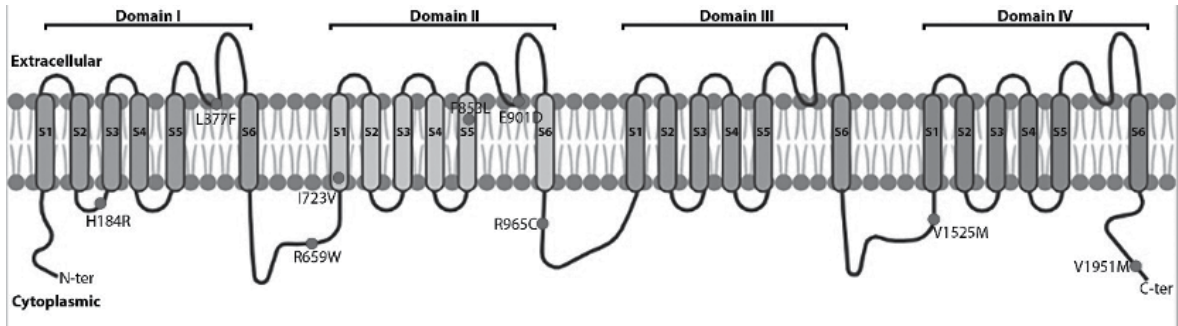
Bảng 1. Đặc điểm các biến thể SCN5A trong nghiên cứu

Vị trí	Cơ chế đột biến	Nucleotide	Protein	dbSNP	ClinVar	ExAC (%)	gnomAD (%)	ACMG	Bằng chứng
Exon 16	Thay thế 1 nucleotide	c.2703G>T	E901D	NA	NA	NA	NA	LP	PM5, PP3, PM1, PM2
Exon 27	Thay thế 1 nucleotide	c.4573G>A	V1525M	rs199473269	VUS	0,001	0,001	VUS	PP3, PM2, PP2
Exon 13	Thay thế 1 nucleotide	c.1975C>T	R659W	rs730880205	VUS	0,003	0,004	VUS	BS2, PP4, PP3, PP2
Exon 17	Thay thế 1 nucleotide	c.2893C>T	R965C	rs199473180	VUS	NA	0,001	P	PS3, PP3, PM5, PP2, PP5
Exon 16	Thay thế 1 nucleotide	c.2559T>G	F853L	NA	NA	NA	NA	LP	PP3, PM2, PP2
Exon 9	Thay thế 1 nucleotide	c.1129C>T	L377F	NA	NA	NA	NA	LP	PP3, PM1, PM2
Exon 28	Thay thế 1 nucleotide	c.5851G>A	V1951M	rs41315493	VUS	NA	0,01	LB	BS2, BP4, PM1, PP5
Exon 14	Thay thế 1 nucleotide	c.2167A>G	I723V	rs1354646790	VUS	NA	0,001	VUS	PM2, PP2
Exon 5	Thay thế 1 nucleotide	c.551A>G	H184R	NA	NA	NA	NA	VUS	PM1, PM2

Viết tắt: dbSNP, database for single nucleotide polymorphisms; ExAC, exome aggregation consortium; ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; P, pathogenic; B, benign; BP, evidence of benign influence supporting; BS, evidence of benign-impact strong; LP, likely pathogenic, NA, not available; PM, evidence of pathogenicity moderate; PP, evidence of pathogenicity supporting; PS, evidence of pathogenicity strong; VUS, variant of uncertain significance.

Các biến thể gen *SCN5A* được phân bố dọc theo suốt trình tự các acid amin của bán đơn vị Nav1.5; cụ thể như sau: 1 ở đầu tận C (p.V1951M); 1 ở vùng nối xuyên màng

DI (p.L377F); 2 ở vùng nối xuyên màng DII (p.E901D và p.F853L); và 3 ở các đoạn nối nội bào (p.R659W, p.R965C và p.V1525M). (Hình 1)



Hình 1. Vị trí trên protein của các biến thể gen *SCN5A*

Khi tiến hành kích thích tâm thất theo chương trình, người bệnh mang biến thể *SCN5A* có tỉ lệ gây được VT/VF cao hơn so với người bệnh không mang biến thể *SCN5A* (67% so với 14%). So với nhóm không mang biến thể *SCN5A*, nhóm mang biến thể *SCN5A* có biên độ sóng S tại D2 cao hơn ($0,38 \pm 0,31\text{mV}$ so với $0,17 \pm 0,18\text{mV}$), tỉ lệ dấu hiệu aVR cao hơn (50% so với 14%), sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Ngoài ra, nhóm mang biến thể *SCN5A* cũng có tỉ lệ

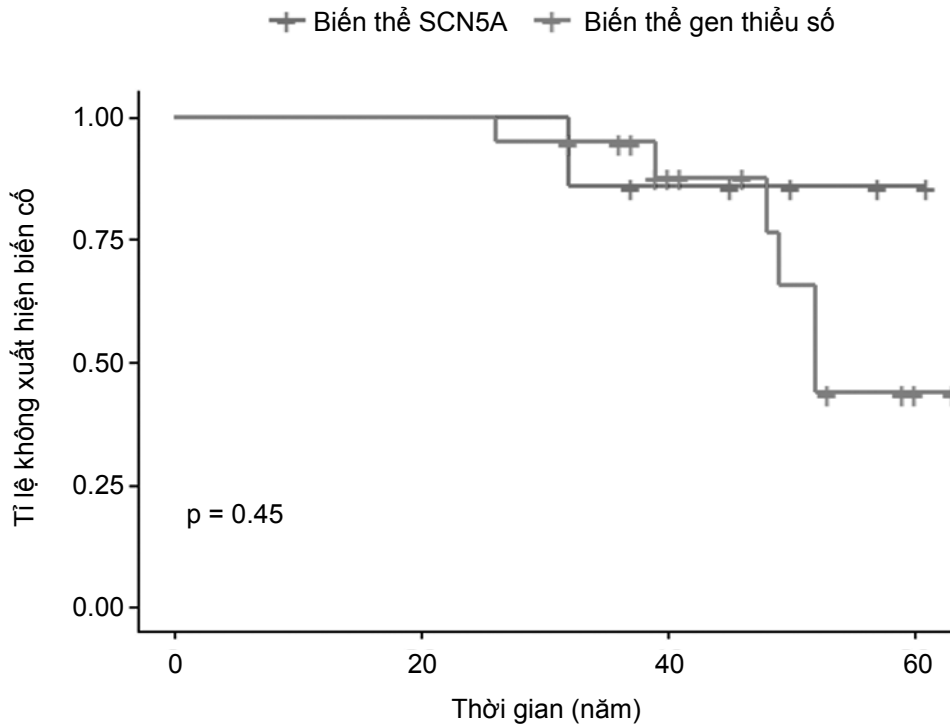
kiểu hình điện tâm đồ dạng Brugada type 1 tại các chuyển đạo ngoại vi cao hơn (38% so với 14%) và tỉ lệ tái cực sớm cao hơn (25% so với 14%), tuy nhiên, sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. (Bảng 2) Kết quả nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian đến kết cục rối loạn nhịp thất giữa hai nhóm người bệnh mang biến thể *SCN5A* và nhóm người bệnh không mang biến thể *SCN5A*. (Hình 4)

Bảng 2. Mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng với tình trạng mang biến thể *SCN5A* của người bệnh hội chứng Brugada (n = 50)

Đặc điểm	Mang biến thể <i>SCN5A</i> *		p
	Không, n = 42	Có, n = 8	
ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG			
Tuổi tại thời điểm chẩn đoán Brugada (năm), $X \pm SD$	48 ± 12	44 ± 11	0,4
Giới tính nam, n (%)	40 (95%)	8 (100%)	> 0,9
Có bệnh đồng mắc, n (%)	8 (19%)	3 (38%)	0,4
Tiền sử Brugada, n (%)	4 (9,5%)	2 (25%)	0,2
Đã xuất hiện biến cố rối loạn nhịp thất, n (%)	9 (21%)	1 (13%)	> 0,9
Tiền sử gia đình đột tử < 45 tuổi, n (%)	5 (12%)	0 (0%)	0,6
Tiền sử gia đình BrS, n (%)	1 (2,4%)	1 (13%)	0,3

Đặc điểm	Mang biến thể SCN5A*		p
	Không, n = 42	Có, n = 8	
Được thăm dò điện sinh lý, n (%)	29 (69%)	6 (75%)	> 0,9
Gây được cơn rung thất/nhanh thất, n (%)	4 (14%)	4 (67%)	0,016
Nhịp tim (chu kỳ/phút), X ± SD	78 ± 18	75 ± 11	> 0,9
ĐẶC ĐIỂM ĐIỆN TÂM ĐỒ			
Trục điện tim, n (%)			0,2
Trục trung gian	33 (79%)	4 (50%)	
Trục trái	8 (19%)	4 (50%)	
Trục phải	1 (2,4%)	0 (0%)	
Trục vô định	0 (0%)	0 (0%)	
Thời gian sóng P (ms), X ± SD	78 ± 10	83 ± 7	0,2
Khoảng PR (ms), X ± SD	164 ± 22	160 ± 21	0,8
Khoảng QRS (ms), X ± SD	81 ± 15	83 ± 13	0,7
Khoảng QTC (ms), X ± SD	393 ± 32	394 ± 30	> 0,9
Khoảng JTC (ms), X ± SD	304 ± 26	307 ± 25	> 0,9
Độ chênh tối đa tại V1/V2/V3 (mv), X ± SD	0,42 ± 0,18	0,49 ± 0,23	0,4
Thời gian sóng S tại D2 (ms), X ± SD	28 ± 21	35 ± 18	0,4
Thời gian sóng S tại V5 (ms), X ± SD	37 ± 13	40 ± 11	0,6
Biên độ sóng S tại D2 (mV), X ± SD	0,17 ± 0,18	0,38 ± 0,31	0,035
Biên độ sóng S tại V5 (mV), X ± SD	0,28 ± 0,19	0,36 ± 0,26	0,3
QRS phân mảnh, n (%)	2 (4,8%)	0 (0%)	> 0,9
AVB, n (%)	1 (2,4%)	0 (0%)	> 0,9
Block nhánh trái, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	> 0,9
Block nhánh phải, n (%)	1 (2,4%)	0 (0%)	> 0,9
Tái cực sớm thành sau dưới, n (%)	7 (17%)	2 (25%)	0,6
Tái cực sớm thành bên, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0,5
Dấu hiệu aVR, n (%)	6 (14%)	4 (50%)	0,041
Biên độ sóng R tại aVR (mV), X ± SD	0,13 ± 0,12	0,23 ± 0,21	0,3
Khoảng Tpeak - Tend (ms), X ± SD	79 ± 18	83 ± 13	0,4
Kiểu hình BrS type 1 tại chuyển đạo ngoài biên, n (%)	6 (14%)	3 (38%)	0,14

*Biến thể có có mức độ gây bệnh từ VUS trở lên, theo phân loại ACMG 2015



Biểu đồ 3. Liên quan giữa thời gian xuất hiện biến cố rối loạn nhịp với tình trạng mang biến thể SCN5A của người bệnh có hội chứng Brugada (n = 50)

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ người bệnh mang biến thể trong nghiên cứu là 48%, cao hơn so với các báo cáo trước đây. Trong nghiên cứu của Selga và cộng sự (2015) trên 55 người bệnh có hội chứng Brugada, tỷ lệ người bệnh mang biến thể trong quần thể nghiên cứu là 32,7% (18/55 người bệnh).⁷ Trong một nghiên cứu khác của Wang và cộng sự (2022) tiến hành trên 59 người bệnh Brugada tại Trung Quốc, tỷ lệ người bệnh mang biến thể trong quần thể là 42,37%.⁸ Trong nghiên cứu của Crotti và cộng sự (2012) trên 129 người bệnh có hội chứng Brugada, sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới trên panel gồm 12 gen liên quan đến hội chứng Brugada, kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ người bệnh mang biến thể trong quần thể nghiên cứu là 21% (27/129 người bệnh).⁹ Lý giải cho sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi và bằng

chứng từ các nghiên cứu trước đây, chúng tôi cho rằng: Thứ nhất, sự khác biệt về chủng tộc đóng một vai trò quan trọng, bởi tỷ lệ người bệnh châu Á mang biến thể cao hơn so với hầu hết các nghiên cứu tiến hành trên quần thể người bệnh phương Tây. Luận điểm này được ủng hộ bởi một nghiên cứu đa trung tâm của Milman và cộng sự (2019), tiến hành trên 678 người bệnh Brugada, với 368 đối tượng chủng tộc da trắng và 270 đối tượng châu Á. Kết quả nghiên cứu cho thấy, các đối tượng châu Á có tỷ lệ mang biến thể SCN5A cao hơn.¹⁰ Thứ hai, sự khác biệt về tỷ lệ người bệnh mang biến thể phụ thuộc rất nhiều vào số lượng gen được khảo sát và kỹ thuật phân tích di truyền được áp dụng. Khác với những nghiên cứu trước đây sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới, hoặc giải trình tự Sanger tập trung trên các gen nhạy cảm Brugada, nghiên cứu của chúng tôi

sử dụng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới trên toàn bộ vùng mã hóa, với tỉ lệ các gen được khảo sát cao hơn. Thứ ba, cần nhắc tới sự khác biệt về quần thể nghiên cứu khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ tiến hành thu tuyển những người bệnh có đáí tháo đường dạng Brugada type 1 tự phát, trong khi các nghiên cứu khác lựa chọn đối tượng người bệnh Brugada ở tất cả các type.

Trong nghiên cứu này, *SCN5A* là biến thể chủ đạo với tỉ lệ người bệnh mang biến thể là 16%, tỉ lệ biến thể *SCN5A* trên tổng số biến thể là 25% (9/36 biến thể). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng với những nghiên cứu trước đây. Trong nghiên cứu của Kapplinger và cộng sự (2010) trên 2111 người bệnh khám sàng lọc hội chứng Brugada, kết quả nghiên cứu cho thấy, tần suất người mang biến thể *SCN5A* trong dân số chung là 3,3% (2% ở người da trắng và 5% ở các chủng tộc còn lại); trong nhóm người bệnh có hội chứng Brugada là 21% (dao động từ 11-28% giữa 9 trung tâm trong nghiên cứu).¹¹ Tại Việt Nam, nghiên cứu của Đặng Duy Phương (2022) trên 121 người bệnh có hội chứng Brugada cho thấy, tỉ lệ này là 25,6%.¹² Bên cạnh đó, *SCN5A* cũng cho thấy vai trò gây bệnh với 4/9 biến thể được phân loại từ mức LP trở lên (theo ACMG 2015) và 8/9 biến thể được dự báo có tính sinh bệnh theo các công cụ dự báo in silico. Kết quả này hoàn toàn tương đồng với bằng chứng từ các nghiên cứu trước đây ủng hộ vai trò gây bệnh của *SCN5A* trong quần thể người bệnh có hội chứng Brugada. Trong một phân tích tổng hợp bao gồm 130 nghiên cứu tiến hành đánh giá tính chất gây bệnh và mối liên quan với kiểu hình lâm sàng của 21 gen có liên quan đến hội chứng Brugada, kết quả nghiên cứu cho thấy, trong số các biến thể được phân loại P/LP, các biến thể *SCN5A* chiếm tới 94%. *SCN5A* cũng là gen duy nhất có đủ bằng chứng gây bệnh, trong khi các gen khác đều được xếp loại chưa rõ chức năng do mức độ bằng chứng thấp.¹³ Kết quả nghiên cứu

của chúng tôi cho thấy sự đồng thuận với các khuyến cáo hiện hành, hướng tới việc *SCN5A* vẫn là gen duy nhất được cân nhắc khi sàng lọc về mặt di truyền cho người bệnh có hội chứng Brugada và họ hàng của người bệnh.

Người bệnh của chúng tôi cũng ghi nhận 4 biến thể mới tại gen *SCN5A*, bao gồm p.E901D, p.F853L, p.L377F và p.H184R. Các biến thể này đều có cơ chế đột biến là thay thế 1 nucleotide, với vị trí acid amin đối chiếu vùng đột biến chủ yếu nằm tại các vòng nối nội bào S5-S6 của các vùng DI - DII. Đây là vị trí quy định hoạt động mở của cấu trúc "lỗ trung tâm" của kênh, là nơi dòng natri đi ra hoặc đi vào tế bào cơ tim. Do đó, các thay đổi tại vùng này, dù lớn hay nhỏ cũng đều gây ra bất thường chức năng đối với hoạt động của kênh Natri, từ đó gây ra các rối loạn dẫn truyền đặc trưng trong bệnh cảnh của hội chứng Brugada.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự liên quan giữa các kiểu hình lâm sàng EP (+), aVR (+) và biên độ sóng S tại D2 với kiểu gen *SCN5A* (+). Bằng chứng từ các nghiên cứu trước đây không cho thấy mối liên quan giữa khởi phát VT/VF khi kích thích thất theo chương trình với biến thể *SCN5A*, tuy nhiên, mối liên quan giữa dấu hiệu aVR với tình trạng mang biến thể *SCN5A* đã từng được báo cáo trong một số nghiên cứu.^{14,15} Cho tới thời điểm hiện tại, điện tâm đồ dạng Brugada type 1 là dạng điện tâm đồ duy nhất được chấp nhận để chẩn đoán hội chứng Brugada, tuy nhiên, các kiểu hình lâm sàng và điện tâm đồ nêu trên đã đều được báo cáo có liên quan với sự gia tăng nguy cơ xuất hiện biến cố rối loạn nhịp thất ở người bệnh có hội chứng Brugada.¹⁶⁻²⁰ Do đó, bằng chứng về mối liên quan kiểu gen - kiểu hình trong nghiên cứu của chúng tôi giúp củng cố thêm vai trò của những dấu hiệu này trong sàng lọc đối với người bệnh có hội chứng Brugada và họ hàng của người bệnh, nhất là khi kiểu hình điện tâm đồ dạng Brugada type

1 không thường xuyên xuất hiện, và các test được lý không phải luôn sẵn có trong điều kiện thực hành lâm sàng tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy một tỉ lệ lớn người bệnh mang biến thể trong quần thể người bệnh Brugada, với biến thể *SCN5A* đóng vai trò chủ đạo xét trên phương diện tỉ lệ xuất hiện, phân độ gây bệnh cũng như mối liên quan với kiểu hình lâm sàng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sự đồng thuận với các khuyến cáo hiện hành, hướng tới việc *SCN5A* vẫn là gen duy nhất được cân nhắc khi sàng lọc về mặt di truyền cho người bệnh có hội chứng Brugada và họ hàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Alings M, Wilde A. "Brugada" Syndrome. *Circulation*. 1999; 99(5): 666-673.
- Antzelevitch C, Yan GX, Ackerman MJ, et al. J-Wave syndromes expert consensus conference report: Emerging concepts and gaps in knowledge. *Heart Rhythm*. 2016; 13(10): e295-324.
- Campuzano O, Brugada R, Iglesias A. Genetics of Brugada syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2010; 25(3): 210-215.
- Campuzano O, Sarquella-Brugada G, Cesar S, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Update on Genetic Basis of Brugada Syndrome: Monogenic, Polygenic or Oligogenic? *Int J Mol Sci*. 2020; 21(19): 7155.
- Sarquella-Brugada G, Campuzano O, Arbelo E, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: clinical and genetic findings. *Genet Med*. 2016; 18(1): 3-12.
- Yamagata K, Horie M, Aiba T, et al. Genotype-Phenotype Correlation of *SCN5A* Mutation for the Clinical and Electrocardiographic Characteristics of Proband With Brugada Syndrome: A Japanese Multicenter Registry. *Circulation*. 2017; 135(23): 2255-2270.
- Selga E, Campuzano O, Pinsach-Abuin M, et al. Comprehensive Genetic Characterization of a Spanish Brugada Syndrome Cohort. Arking DE, ed. *PLOS ONE*. 2015; 10(7): e0132888.
- Wang LL, Chen YH, Sun Y, et al. Genetic Profile and Clinical Characteristics of Brugada Syndrome in the Chinese Population. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2022; 9(11): 369.
- Crotti L, Marcou CA, Tester DJ, et al. Spectrum and Prevalence of Mutations Involving BrS1- Through BrS12-Susceptibility Genes in a Cohort of Unrelated Patients Referred for Brugada Syndrome Genetic Testing. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(15): 1410-1418.
- Milman A, Andorin A, Postema PG, et al. Ethnic differences in patients with Brugada syndrome and arrhythmic events: New insights from Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *Heart Rhythm*. 2019; 16(10): 1468-1474.
- Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, et al. An international compendium of mutations in the *SCN5A*-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010; 7(1): 33-46.
- Pham HM, Nguyen DP, Ta TD, et al. In silico validation revealed the role of *SCN5A* mutations and their genotype-phenotype correlations in Brugada syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2023; 11(12): e2263.
- Hosseini SM, Kim R, Udupa S, et al. Reappraisal of Reported Genes for Sudden Arrhythmic Death: Evidence-Based Evaluation of Gene Validity for Brugada Syndrome. *Circulation*. 2018; 138(12): 1195-1205.
- Santos LF, Rodrigues B, Moreira D, et al. Criteria to predict carriers of a novel *SCN5A* mutation in a large Portuguese family affected

by the Brugada syndrome. *Europace*. 2012; 14(6): 882-888.

15. Veltmann C, Barajas-Martinez H, Wolpert C, et al. Further Insights in the Most Common SCN5A Mutation Causing Overlapping Phenotype of Long QT Syndrome, Brugada Syndrome, and Conduction Defect. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(7): e003379.

16. Tokioka K, Kusano KF, Morita H, et al. Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(20): 2131-2138.

17. Babai Bigi MA, Aslani A, Shahrzad S. aVR sign as a risk factor for life-threatening arrhythmic events in patients with Brugada

syndrome. *Heart Rhythm*. 2007; 4(8): 1009-1012.

18. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, et al. Long-Term Prognosis of Patients Diagnosed With Brugada Syndrome: Results From the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010; 121(5): 635-643.

19. Antzelevitch C, Yan GX. J-wave syndromes: Brugada and early repolarization syndromes. *Heart Rhythm*. 2015; 12(8): 1852-1866.

20. Rezus C, Floria M, Moga VD, et al. Early repolarization syndrome: electrocardiographic signs and clinical implications. *Ann Noninvasive Electrocardiol Off J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc*. 2014; 19(1): 15-22.

Summary

CHARACTERISTICS AND CLINICAL RELEVANCE OF SCN5A VARIANTS IN PATIENTS WITH BRUGADA SYNDROME

To describe the characteristics of SCN5A gene variants and their clinical relevance in patients with Brugada syndrome, we conducted a study on 50 patients, identifying mutations through whole exome sequencing. The pathogenicity of the variants was evaluated based on ACMG classification. The rate of patients carrying variants was 48%, with 16% carrying SCN5A gene variants, and the rate of patients carrying other minor gene variants ranged from 2 - 10%. Among the 36 variants detected in the study, SCN5A had the most variants (9 variants, 25%). Our research results indicated an association between the clinical phenotypes EP (+), aVR (+), and S wave amplitude in lead D2 with SCN5A genotypes (+). Our study showed a high rate of patients with variants in the Brugada patient population, with SCN5A variants playing a dominant role in terms of occurrence rate, pathogenicity classification, and association with clinical phenotypes. Our findings were consistent with current recommendations, suggesting that SCN5A remained the sole gene to be considered for genetic screening in patients with Brugada syndrome, including their relatives.

Keywords: Brugada, variants, SCN5A, genetics, gene.