

ĐẶC ĐIỂM BIẾN THỂ GEN *ATP7B* Ở NGƯỜI BỆNH WILSON CÓ BIỂU HIỆN SUY GAN CẤP

Nguyễn Thị Mai Hương^{1,✉}, Nguyễn Phạm Anh Hoa¹, Hoàng Thị Vân Anh¹
Nguyễn Thị Phương Mai¹, Ngô Diễm Ngọc¹, Nguyễn Thùy Trang¹
Ngô Mạnh Tiến¹, Trịnh Thị Thủy¹, Nguyễn Tiến Dũng²
Nguyễn Mạnh Chiến², Lê Quang Thuận², Trần Minh Điền¹

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Bệnh viện Bạch Mai

Suy gan cấp trên nền bệnh Wilson (ALF-WD) là biểu hiện hiếm gặp nhưng có tỷ lệ tử vong cao. Nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm các biến thể gen *ATP7B* ở người bệnh Wilson có biểu hiện suy gan cấp. Nghiên cứu được thực hiện trên 46 trường hợp ALF-WD, sử dụng phương pháp giải trình tự gen Sanger; các biến thể được phân tích theo tiêu chuẩn ACMG/AMP. Kết quả cho thấy 67,39% người bệnh mang kiểu gen dị hợp tử phức và 32,61% mang kiểu gen đồng hợp tử; tổng cộng phát hiện 29 biến thể gen *ATP7B*. Biến thể p.Ser105Ter là biến thể thường gặp nhất, tiếp đến là các biến thể p.Leu1371Pro, p.Ile1148Thr, p.Thr850Ile và p.Arg778Leu. Exon 2 và exon 20 được xác định là các vùng "hot spot", đặc biệt ở người bệnh dưới 18 tuổi. Việc nhận diện các biến thể thường gặp và vùng "hot spot" góp phần định hướng xây dựng chiến lược sàng lọc biến thể gen *ATP7B* nhanh chóng và hiệu quả trong bối cảnh cấp cứu suy gan cấp, hỗ trợ chẩn đoán sớm, lựa chọn điều trị phù hợp và cải thiện tiên lượng cho người bệnh.

Từ khóa: Gen *ATP7B*, bệnh Wilson, biến thể, suy gan cấp (ALF).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Wilson (Wilson disease - WD) là một rối loạn chuyển hóa đồng hiếm gặp, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do đột biến gen *ATP7B*, với tỷ lệ mắc ước tính khoảng 1/30.000 người trong dân số.¹ Sự mất hoặc suy giảm chức năng của protein *ATP7B* làm giảm bài tiết đồng qua đường mật và giảm khả năng gắn kết đồng với ceruloplasmin, dẫn đến tăng lượng đồng tự do trong huyết tương và tích tụ đồng tại gan, não cũng như nhiều cơ quan khác, gây tổn thương đa cơ quan.²

Mặc dù WD thường biểu hiện dưới dạng bệnh gan mạn tính hoặc thần kinh, một số

trường hợp có thể khởi phát bằng suy gan cấp (acute liver failure - ALF). Đây là một biến chứng hiếm gặp nhưng có tỷ lệ tử vong rất cao nếu không được chẩn đoán và xử trí kịp thời.^{3,4} ALF-WD thường khởi phát đột ngột, đặc biệt ở trẻ em và thanh thiếu niên, thậm chí ở những người bệnh trước đó chưa từng có biểu hiện lâm sàng của bệnh Wilson, khiến việc chẩn đoán trở nên khó khăn.⁵

Trên lâm sàng, ALF-WD rất dễ nhầm lẫn với suy gan cấp do các nguyên nhân khác do biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa không đặc hiệu, đặc biệt trong bối cảnh lâm sàng diễn biến cấp tính với tình trạng vàng da ứ mật tiến triển nhanh, thiếu máu huyết tán có test Coomb âm tính, bệnh nhân nhanh chóng xuất hiện hôn mê gan và tử vong nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.^{3,6} Trong bối cảnh đó, xét nghiệm di truyền phân tử được xem là

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Mai Hương

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: nguyenmai.huong@nch.gov.vn

Ngày nhận: 21/01/2026

Ngày được chấp nhận: 23/02/2026

tiêu chuẩn vàng giúp chẩn đoán xác định bệnh Wilson, đặc biệt khi các dấu hiệu lâm sàng và sinh hóa không điển hình, đồng thời đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán phân biệt ALF-WD với các nguyên nhân suy gan cấp khác.⁴ Việc phát hiện hai biến thể gây bệnh trên gen *ATP7B* ở mỗi người bệnh đã cung cấp bằng chứng di truyền xác định, giúp người bệnh đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Wilson theo thang điểm Leipzig.⁷ Kết hợp với đánh giá lâm sàng và cận lâm sàng của ALF, mức độ nặng của bệnh được đánh giá theo điểm King's Wilson, từ đó hỗ trợ phân tầng nguy cơ, tiên lượng và định hướng chiến lược điều trị, bao gồm chỉ định ghép gan ở các trường hợp nặng.⁸ Xét nghiệm gen cũng là phương pháp duy nhất phát hiện người mang gen dị hợp tử và người bệnh Wilson chưa có triệu chứng.

Xuất phát từ những thách thức trong chẩn đoán và điều trị ALF-WD, nghiên cứu được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm biến thể gen *ATP7B* ở người bệnh suy gan cấp do bệnh Wilson. Những kết quả này góp phần nâng cao giá trị chẩn đoán sớm và định hướng điều trị kịp thời.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

- Cỡ mẫu: 46 người bệnh từ 7 - 43 tuổi được chẩn đoán ALF-WD, bao gồm 24 nữ và 22 nam, chia thành 2 nhóm:

- Nhóm trẻ em, thanh thiếu niên (< 18 tuổi): 33 người bệnh khám và điều trị tại Khoa Gan mật, Bệnh viện Nhi trung ương.

- Nhóm người lớn (≥ 18 tuổi): 13 người bệnh khám và điều trị tại Trung tâm Chống độc, Bệnh viện Bạch Mai.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Người bệnh đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định Wilson theo tiêu chuẩn Leipzig 2001 và tiêu chuẩn chẩn đoán suy gan cấp ở trẻ em 2021, bao gồm:^{7,8} (1) có biểu hiện tổn thương

gan khởi phát cấp tính trong vòng 8 tuần, không ghi nhận tiền sử bệnh gan trước đó; (2) có rối loạn đông máu với $\text{INR} \geq 2,0$ không đáp ứng với vitamin K đường tĩnh mạch trong trường hợp không có bệnh lý não gan, hoặc $\text{INR} \geq 1,5$ khi có bệnh lý não gan kèm theo; và (3) đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Wilson theo thang điểm Leipzig 2001.

- Có kiểu gen đồng hợp tử hoặc dị hợp tử phức của 2 biến thể trên gen *ATP7B*.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh đã được chẩn đoán phân biệt ALF do nguyên nhân khác.

- Người bệnh ALF không có xét nghiệm gen hoặc chỉ có một biến thể dị hợp tử trên gen *ATP7B*.

- Gia đình/người bệnh không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu hàng loạt ca bệnh có so sánh giữa 2 nhóm tuổi; nghiên cứu cắt ngang.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: 01/2012 - 06/2024.

Địa điểm nghiên cứu:

- Chẩn đoán và điều trị bệnh:
- Khoa Gan-Mật, Bệnh viện Nhi Trung ương.
- Trung tâm Chống độc-Bệnh viện Bạch Mai.
- Xét nghiệm di truyền: Khoa Di truyền và Sinh học phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Chọn mẫu và cỡ mẫu

Chọn mẫu và cỡ mẫu thuận tiện.

Nội dung nghiên cứu

Mô tả kiểu gen, đặc điểm và phân loại biến thể gen *ATP7B*.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp giải

trình tự Sanger để phân tích toàn bộ 21 exon và các vùng intron lân cận (± 20 nucleotide so với exon) của gen *ATP7B*. Mẫu máu ngoại vi 2 mL chống đông EDTA của người bệnh được thu thập và sử dụng để tách DNA tổng số. Các mẫu DNA đạt tiêu chuẩn chất lượng với tỷ lệ OD260/280nm trong khoảng 1,8 - 2,0 và nồng độ tối thiểu 10 ng được sử dụng làm khuôn cho phản ứng PCR.

Phản ứng PCR được thực hiện với 26 cặp mồi đặc hiệu nhằm khuếch đại toàn bộ 21 exon và các vùng intron lân cận exon của gen *ATP7B*. Trình tự mồi do Trung tâm Y khoa Asan (Hàn Quốc) cung cấp. Sản phẩm PCR được kiểm tra bằng điện di trên gel agarose 1%, sau đó được tinh sạch để sử dụng cho phản ứng giải trình tự gen Sanger.

Quá trình giải trình tự toàn bộ 21 exon và các vùng intron lân cận exon của gen *ATP7B* được thực hiện bằng phương pháp điện di mao quản trên hệ thống ABI PRISM 3500 Genetic Analyzer. Các trình tự thu được, bắt đầu từ vị trí mồi đặc hiệu, được phân tích bằng phần mềm Chromas Pro và so sánh với trình tự tham chiếu được công bố trên Ngân hàng Gen quốc tế (GenBank). Các biến thể gen được mô tả theo khuyến nghị của HGVS và phân loại theo hướng dẫn của ACMG/AMP.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Công cụ thu thập số liệu: phiếu thông tin bệnh nhân hoặc hồ sơ điện tử của người bệnh.

Xử lý số liệu: dữ liệu được thống kê và xử lý bằng phần mềm Excel.

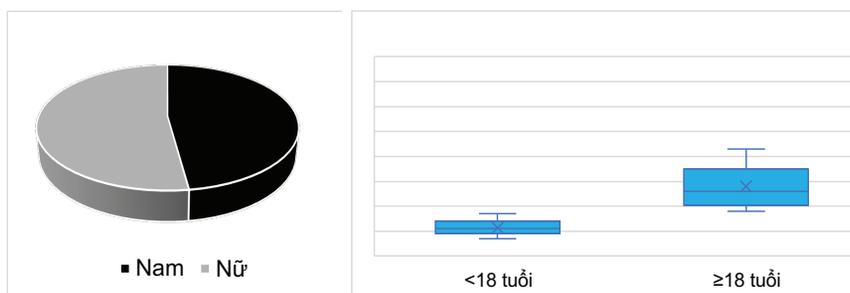
3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tuân thủ nghiêm ngặt các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Người bệnh hoặc cha mẹ/người giám hộ hợp pháp đã được cung cấp đầy đủ thông tin và ký văn bản đồng thuận tự nguyện tham gia nghiên cứu vào phiếu thông tin người bệnh. Mọi thông tin cá nhân của người tham gia được bảo mật tuyệt đối.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm tuổi và giới

Số lượng người bệnh ALF-WD được ghi nhận ở nhóm trẻ em cao hơn ở nhóm người trưởng thành, người bệnh ALF-WD nhỏ tuổi nhất là 7 tuổi và lớn tuổi nhất là 43 tuổi. Nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi chẩn đoán giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Tỷ lệ mắc bệnh ALF-WD ở người nữ tương đương ở người nam. Tuổi chẩn đoán trung bình trong nhóm dưới 18 tuổi là $11,36 \pm 2,8$ tuổi và nhóm từ 18 trở lên là $27,92 \pm 8,2$ tuổi (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

a. Phân bố người bệnh theo giới tính: phần tô màu cam là tỉ lệ người nam, màu xanh là tỉ lệ người nữ trong nhóm người bệnh ALF-WD. b. Phân bố người bệnh theo độ tuổi chẩn đoán: phần tô màu cam là nhóm người bệnh dưới 18 tuổi, màu xanh là nhóm người bệnh trên 18 tuổi

2. Đặc điểm di truyền phân tử

Phân tích trình tự gen *ATP7B* của 46 người bệnh ALF-WD đã xác định được 38 kiểu gen khác nhau, trong đó 67,39% người bệnh mang kiểu gen dị hợp tử phức và 32,61% người bệnh mang kiểu gen đồng hợp tử (Bảng 1).

Bảng 1. Phân bố kiểu gen của người bệnh ALF-WD

Kiểu gen	Số ca	Tỷ lệ (%)
Đồng hợp tử	15	32,61
Dị hợp tử phức	31	67,39

Tổng cộng 29 biến thể gen *ATP7B* được phát hiện, trong đó có 1 biến thể mới p.Val485TrpfsTer13. Xét theo loại biến thể, các đột biến gây cắt ngắn protein (nonsense và frameshift), biến thể sai nghĩa và biến thể splice-site đều được ghi nhận, với phân bố trên nhiều exon khác nhau của gen *ATP7B*. Theo tiêu chuẩn ACMG/AMP (2015), 12 biến thể được phân loại gây bệnh/12 biến thể được phân loại gây bệnh/có thể gây bệnh, và 5 biến thể chưa rõ ý nghĩa (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm biến thể gen *ATP7B* trên 46 người bệnh ALF-WD

Protein thay đổi	Nucleotide thay đổi	Vị trí	Phân loại*	Số alen bị đột biến			Alen mang biến thể gen <i>ATP7B</i>	
				Nhóm trẻ em	Nhóm người lớn	Tổng alen	Tỷ lệ (%), n = 92	
p.Ser105Ter	c.314C>A	Ex 2	P/LP	22	3	25	27,17	
p.Arg148Trp	c.442C>T	Ex 2	VUS	0	1	1	1,09	
p.Lys176SerfsTer28	c.524_525del	Ex 2	P	3	0	3	3,26	
p.Val485TrpfsTer13	c.1453del	Ex 3	P	2	0	2	2,17	
[p.Gly515Cys; p.(?)]	[c.1543G>T; c.1285+1G>T]	Ex 4; Int3	P	1	0	1	1,09	
p.Leu658Pro	c.1973T>C	Ex 7	VUS	1	0	1	1,09	

Biến thể		Số alen bị đột biến				Alen mang biến thể gen ATP7B	
Protein thay đổi	Nucleotide thay đổi	Vị trí	Phân loại*	Nhóm trẻ em	Nhóm người lớn	Tổng alen	Tỉ lệ (% <i>, n = 92</i>)
p.Met769SerfsTer38	c.2306del	Ex 8	P	0	1	1	1,09
p.Arg778Leu	c.2333G>T	Ex 8	P	4	1	5	5,43
p.Thr850Ile	c.2549C>T	Ex 10	P/LP	3	3	6	6,52
p.Pro868ArgfsTer18	c.2602_2603del	Ex 11	P	1	0	1	1,09
p.Leu902Pro	c.2705T>C	Ex 11	VUS	0	2	2	2,17
p.Gly943Asp	c.2828G>A	Ex 12	P/LP	1	0	1	1,09
p.Pro992Leu	c.2975C>T	Ex 13	P/LP	2	0	2	2,17
p.Phe1026Tyr	c.3077T>A	Ex 14	P/LP	0	1	1	1,09
p.Asp1027His	c.3079G>C	Ex 14	P	2	1	3	3,26
p.Pro1052Leu	c.3155C>T	Ex 14	P/LP	1	0	1	1,09
p.Ile1148Thr	c.3443T>C	Ex 16	P/LP	3	4	7	7,61
p.Trp1153Cys	c.3459G>T	Ex 16	P	0	1	1	1,09
p.Trp1153CysfsTer10	c.3459_3460delinsTT	Ex 16	P	1	0	1	1,09
p.Glu1173Lys	c.3517G>A	Ex 16	P/LP	2	0	2	2,17
p.Thr1178Ala	c.3532A>G	Ex 14	P/LP	0	1	1	1,09
p.Pro1245Ser	c.3733C>T	Ex 18	VUS	0	2	2	2,17
p.Pro1273Gln	c.3818C>A	Ex 18	P/LP	4	0	4	4,35
p.Gly1281Asp	c.3842G>A	Ex 14	VUS	0	1	1	1,09

Biến thể		Số alen bị đột biến			Alen mang biến thể gen ATP7B		
Protein thay đổi	Nucleotide thay đổi	Vị trí	Phân loại*	Nhóm trẻ em	Nhóm người lớn	Tổng alen	Tỉ lệ (%; n = 92)
p.Arg1319Ter	c.3955C>T	Ex 19	P	2	0	2	2,17
p.Leu1371Pro	c.4112T>C	Ex 20	P/LP	8	1	9	9,78
p.(?)**	c.1708-1G>C	Int 4	P	0	2	2	2,17
p.(?)**	c.1934+3G>A	Int 6	P/LP	1	1	2	2,17
p.(?)**	c.3303-2A>G	Int 4	P	2	0	2	2,17

*Phân loại biến thể theo hướng dẫn của ACMG, 2015; ** Biến thể nghi ngờ ảnh hưởng đến quá trình cắt nối mRNA; hậu quả ở mức protein chưa được xác định do chưa có dữ liệu phân tích RNA hoặc nghiên cứu chức năng bổ sung; Ex: Exon; Int: Intron; P: Pathogenic (gây bệnh); LP: Likely pathogenic (Có thể gây bệnh); VUS (variant of uncertain significance) - Biến thể chưa rõ chức năng

Phổ biến thể gen *ATP7B* phân bố không đồng đều, trong đó biến thể p.Ser105Ter chiếm tỷ lệ cao nhất (27,17% tổng số alen). Các biến thể có tần suất cao tiếp theo gồm p.Leu1371Pro (9,78%), p.Ile1148Thr (7,61%), p.Thr850Ile (6,52%) và p.Arg778Leu (5,43%).

Khi phân loại các biến thể theo mức độ ảnh hưởng chức năng và nhóm tuổi, số alen mang hai đột biến cắt ngắn protein bao gồm các loại đột biến tạo mã kết thúc sớm, biến thể dịch khung, biến thể vùng cắt nối (nonsense, frameshift và splicing), một đột biến cắt ngắn protein hoặc chỉ đột biến sai nghĩa được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3. Phân bố các loại đột biến gen *ATP7B* theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Có 2 đột biến cắt ngắn, n (%)	Có 1 đột biến cắt ngắn, n (%)	Chỉ đột biến sai nghĩa, n (%)	Tổng số alen (n)
Trẻ em (< 18 tuổi)	18 (27,3%)	32 (48,5%)	16 (24,2%)	66
Người lớn (≥ 18 tuổi)	2 (7,7%)	10 (38,5%)	14 (53,8%)	26

Biến thể p.Ser105Ter, là đột biến nonsense, tạo codon kết thúc sớm tại exon 2, được phát hiện trên 21 người bệnh có độ tuổi dao động từ 8 đến 17, chiếm 25/66 alen của tổng số nhóm người bệnh dưới 18 tuổi và 26/92 alen trong tổng số 92 alen trong nghiên cứu. Phần lớn người bệnh mang kiểu gen dị hợp tử phức (17/21; 80,95%), trong đó p.Ser105Ter kết hợp với các biến thể missense hoặc frameshift khác; 4 trường hợp (19,05%) mang đồng hợp tử p.Ser105Ter (Bảng 4).

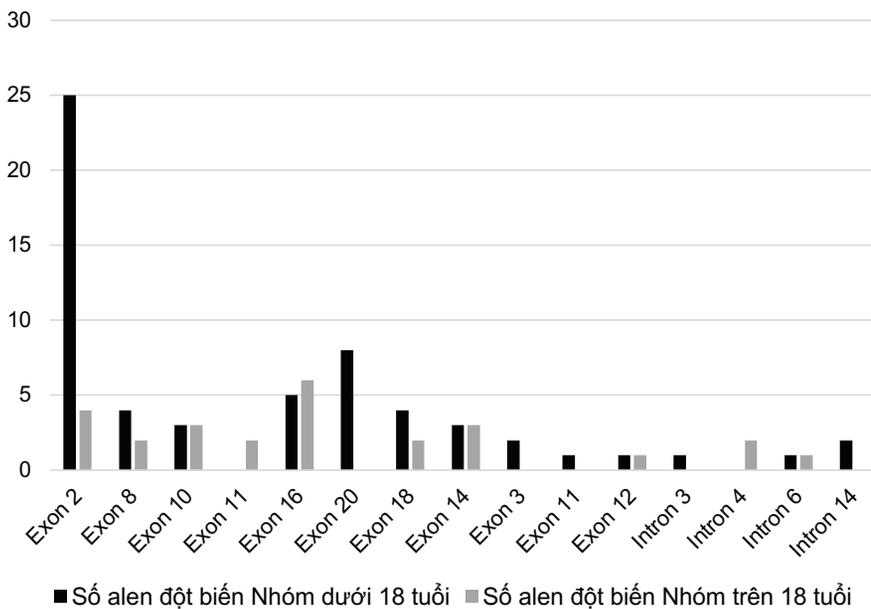
Bảng 4. Đặc điểm độ tuổi chẩn đoán ở người bệnh mang biến thể p.Ser105Ter

TT	Tuổi người bệnh	alen 1	alen 2
1	9	p.Ser105Ter	p.Ile1148Thr
2	10	p.Ser105Ter	p.Arg778Leu
3	10	p.Ser105Ter	p.Pro868ArgfsTer18
4	10	p.Ser105Ter	p.Thr850Ile
5	11	p.Ser105Ter	p.Ile1148Thr
6	8	p.Ser105Ter	p.Lys176SerfsTer28
7	9	p.Ser105Ter	p.Ile1148Thr
8	17	p.Ser105Ter	p.Gly1281Asp
9	13	p.Ser105Ter	p.Gly943Asp
10	8	p.Ser105Ter	p.Leu1371Pro
11	15	p.Ser105Ter	p.Arg778Leu
12	10	p.Ser105Ter	p.Trp1153CysfsTer10
13	10	p.Ser105Ter	p.Ser105Ter
14	13	p.Ser105Ter	p.Ser105Ter
15	14	p.Ser105Ter	p.Ser105Ter
16	15	p.Ser105Ter	p.Lys176SerfsTer28
17	11	p.Ser105Ter	p.Ser105Ter
18	15	p.Ser105Ter	p.Arg778Leu

TT	Tuổi người bệnh	alen 1	alen 2
19.	12	p.Ser105Ter	p.Pro1052Leu
20.	8	p.Ser105Ter	p.Leu658Pro
21.	9	p.Ser105Ter	p.Pro992Leu

Về phân bố trên gen *ATP7B*, các biến thể tập trung chủ yếu tại exon 2, exon 8, exon 14, exon 16 và exon 20, đây là những vùng có tần suất đột biến cao của gen *ATP7B* trong quần thể nghiên cứu. Trong đó, ở nhóm trẻ em, các biến thể tập trung chủ yếu tại exon 2 (25 alen),

exon 20 (8 alen), exon 16 (5 alen), exon 18 và 8 (4 alen); ở nhóm người lớn, các biến thể phân bố tương đối đồng đều, nhưng đa số trên exon 16 (6 alen), exon 2 (4 alen), tiếp theo là exon 10 và exon 14 (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. Phân bố biến thể trên gen *ATP7B* ở hai nhóm tuổi

Biểu đồ cột thể hiện phân bố biến thể gen *ATP7B* theo exon/intron và nhóm tuổi. Trục tung (Y) biểu thị tỷ lệ phát hiện biến thể, trục hoành (X) biểu thị vị trí exon/intron trên gen *ATP7B*. Ở nhóm trẻ em, các đột biến tập trung chủ yếu tại exon 2, exon 20, exon 16, exon 18, exon 8, trong khi ở nhóm người lớn, các đột biến phân bố nhiều hơn tại exon 16 và exon 2

IV. BÀN LUẬN

Độ tuổi chẩn đoán ALF-WD nói chung thấp hơn so với ALF do các nguyên nhân khác. Ở nhóm bệnh nhi ALF-WD, bệnh thường khởi phát trong khoảng 10 - 13 tuổi, trong khi người trưởng thành, độ tuổi chẩn đoán trung bình

khoảng 20 tuổi.^{5,9,10} Trong quần thể chung, ALF chủ yếu xuất hiện ở người trưởng thành từ 26 - 35 tuổi và hiếm gặp ở những người trên 65 tuổi.¹¹ Sự khác biệt này cho thấy khởi phát ALF ở độ tuổi sớm là dấu hiệu gợi ý quan trọng cho

chẩn đoán bệnh Wilson trong các trường hợp ALF chưa rõ nguyên nhân.

Phân tích theo mức độ ảnh hưởng chức năng của biến thể cho thấy sự khác biệt đáng chú ý giữa các nhóm tuổi. Nhóm bệnh nhi có tỷ lệ mang hai hoặc ít nhất một đột biến cắt ngắn protein cao hơn, trong khi ở nhóm người lớn, các biến thể sai nghĩa chiếm ưu thế. Mặc dù các so sánh này mang tính mô tả do cỡ mẫu còn hạn chế, kết quả gợi ý rằng các biến thể gây mất chức năng nặng của *ATP7B* có thể liên quan đến biểu hiện suy gan cấp khởi phát sớm, trong khi các biến thể còn bảo tồn một phần chức năng protein có xu hướng liên quan đến khởi phát muộn hơn. Điều này củng cố giả thuyết cho rằng mức độ ảnh hưởng chức năng của biến thể *ATP7B* có liên quan đến tuổi khởi phát và có thể tác động đến mức độ biểu hiện lâm sàng của bệnh.^{12,13}

Các biến thể được phát hiện nhiều ở một số vùng gen nhất định, điển hình là exon 2 và exon 20 ở nhóm người bệnh dưới 18 tuổi và exon 2 và exon 16 ở nhóm người lớn, trong khi các vùng gen khác phân bố rải rác với tần suất thấp hơn. Đây đều là các vùng chức năng quan trọng của protein *ATP7B*, và các đột biến tại những vị trí này thường dẫn đến rối loạn nghiêm trọng quá trình vận chuyển đồng. Mặc dù thuộc vùng “hot-spot” của gen *ATP7B* trong bệnh Wilson nói chung, kết quả của nghiên cứu cho thấy exon 2 và exon 20 có vai trò nổi bật trong cơ chế bệnh sinh ở ca bệnh ALF-WD khởi phát sớm.¹⁴ Tuy nhiên, hạn chế về cỡ mẫu nhỏ và số lượng alen đột biến trên từng exon còn hạn chế có thể ảnh hưởng đến tính đại diện của sự phân bố biến thể theo nhóm tuổi. Ngoài ra, phương pháp giải trình tự Sanger không phát hiện được các biến thể cấu trúc lớn dạng dị hợp tử hoặc biến thể ngoài vùng thiết kế mồi, do đó chưa phản ánh đầy đủ phổ biến thể trên toàn bộ gen *ATP7B*. Vì vậy, vai trò nổi bật của exon

2 và exon 20 trong ALF-WD khởi phát sớm cần được xác nhận thêm trên các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và phương pháp phân tích toàn diện hơn.

Việc lựa chọn các trường hợp mang hai alen đột biến cũng có thể làm giảm khả năng phản ánh đầy đủ phổ biến thể *ATP7B* trong quần thể ALF-WD, do các trường hợp chỉ phát hiện một biến thể hoặc chưa phát hiện được biến thể không được đưa vào phân tích. Mặc dù vậy, do ALF-WD là thể bệnh hiếm gặp, nghiên cứu đã bước đầu cung cấp những dữ liệu có giá trị và gợi mở các hướng nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và toàn diện hơn trong tương lai.

Biến thể p.Ser105Ter là biến thể thường gặp nhất trong nghiên cứu và xuất hiện với tần suất cao ở người bệnh dưới 18 tuổi. Đây là đột biến nonsense gây cắt ngắn protein và dẫn đến mất chức năng *ATP7B*, gợi ý mối liên quan chặt chẽ giữa các biến thể mất chức năng gen *ATP7B* với ca bệnh ALF khởi phát sớm. Đây cũng là biến thể phổ biến trên nhóm WD nói chung đã được công bố trong các quần thể người mắc bệnh WD trong nước, nhưng khác biệt so với các quần thể châu Á khác và châu Âu, nơi các biến thể phổ biến thường nằm ở exon 8 hoặc exon 14.¹⁴⁻¹⁶ Sự khác biệt này nhấn mạnh tính đặc thù di truyền theo quần thể và giá trị của việc xây dựng chiến lược sàng lọc gen phù hợp cho từng quốc gia. Việc ưu tiên sàng lọc các biến thể thường gặp có thể giúp rút ngắn thời gian chẩn đoán di truyền, đặc biệt ở trẻ em và thanh thiếu niên nghi ngờ ALF-WD.

Trong nghiên cứu này, phần lớn các biến thể được phân loại là gây bệnh (Pathogenic) hoặc có thể gây bệnh (Likely Pathogenic) theo tiêu chí ACMG/AMP.¹⁷ Một số biến thể được xếp vào nhóm VUS do chưa có đủ bằng chứng xác định ảnh hưởng trên lâm sàng. Đáng chú ý, biến thể p.Arg148Trp được phân loại là có thể

lành tính (Likely Benign) trên ClinVar và lành tính (Benign) trên Franklin. Nghiên cứu chức năng cho thấy biến thể này làm giảm nhưng không mất hoàn toàn hoạt tính vận chuyển đồng của protein ATP7B, gợi ý đây có thể là biến thể ảnh hưởng chức năng gen ở mức độ nhẹ.¹² Do đó, p.Arg148Trp trong nghiên cứu được xếp vào nhóm VUS. Tương tự, biến thể p.Met645Arg từng được phân loại là gây bệnh ở một số nghiên cứu trước đây, nhưng các dữ liệu ban đầu chưa thống nhất về ảnh hưởng chức năng. Nghiên cứu chức năng đã chứng minh rằng biến thể này làm bỏ qua khoảng 70% exon 6, gây dịch khung và tạo codon kết thúc sớm, dẫn đến mất chức năng ATP7B.¹⁸ Những kết quả này nhấn mạnh vai trò của việc tích hợp dữ liệu chức năng trong phân loại chính xác các biến thể di truyền theo khuyến nghị của ACMG/AMP.

Chẩn đoán chính xác ALF-WD có ý nghĩa quyết định trong lựa chọn chiến lược điều trị và chỉ định ghép gan kịp thời.^{4,5} Một số trường hợp ALF-WD, đặc biệt là ở trẻ em, người bệnh có thể hồi phục bằng phương pháp thải đồng và chăm sóc hỗ trợ, ghép gan vẫn là phương pháp quyết định sống còn đối với nhiều người bệnh.^{4,9} Vì vậy, trong bối cảnh các xét nghiệm sinh hóa và biểu hiện lâm sàng có thể không đặc hiệu, đặc biệt ở trẻ em, xét nghiệm di truyền gen *ATP7B* đóng vai trò then chốt không chỉ trong chẩn đoán xác định mà còn trong tư vấn di truyền, sàng lọc gia đình và phát hiện người bệnh chưa có triệu chứng.

Tóm lại, nghiên cứu cho thấy ALF-WD có xu hướng khởi phát ở độ tuổi sớm trên các cá thể liên quan đến các biến thể *ATP7B* gây mất chức năng, đặc biệt tập trung tại exon 2 và exon 20 trong quần thể nghiên cứu. Những phát hiện này bước đầu gợi ý mối liên quan kiểu gen và độ tuổi khởi phát của người bệnh ALF-WD và qua đó nhấn mạnh vai trò quan trọng của xét

nghiệm di truyền trong chẩn đoán sớm và định hướng, quản lý bệnh.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả đặc điểm biến thể gen *ATP7B* ở người bệnh ALF-WD đã cung cấp những dữ liệu đầu tiên về phổ biến thể *ATP7B*. Việc nhận diện các biến thể và vùng hotspot đặc trưng của quần thể Việt Nam cho phép xây dựng chiến lược sàng lọc gen *ATP7B* nhanh và hiệu quả hơn trong bối cảnh cấp cứu do suy gan cấp trên nền bệnh Wilson, góp phần hỗ trợ chẩn đoán sớm, định hướng điều trị và cải thiện tiên lượng cho người bệnh.

Tác giả cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ala A, Walker AP, Ashkan K, et al. Wilson's disease. *The Lancet*. 2007; 369(9559): 397-408. doi:10.1016/s0140-6736(07)60196-2.
2. Sandahl TD, Laursen TL, Munk DE, et al. The Prevalence of Wilson's Disease: An Update. *Hepatology*. 2020; 71(2): 722-732. doi:10.1002/hep.30911.
3. Feng C-X, Chen X-Q, He X-L, et al. Screening for Wilson's disease in acute liver failure: A new scoring system in children. *Frontiers in Pediatrics*. 2022; 10. doi:10.3389/fped.2022.1003887.
4. Delle Cave V, Di Dato F, Iorio R. Wilson's Disease with Acute Hepatic Onset: How to Diagnose and Treat It. *Children*. 2024; 11(1). doi:10.3390/children11010068.
5. Vandriel SM, Ayoub MD, Ricciuto A, et al. Pediatric Wilson Disease Presenting as Acute Liver Failure: An Individual Patient Data Meta-analysis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2020; 71(3): E90-E96. doi:10.1097/MPG.0000000000002777.
6. Wolska M, Wicik Z, Ahmadova S, et al.

Biomarker Discovery in Wilson's Disease-A Path Toward Improved Diagnosis and Management: A Comprehensive Review. *Molecular Neurobiology*. 2025; 62(11): 15189-15204. doi:10.1007/s12035-025-05143-6.

7. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver International*. 2003; 23(3): 139-142. doi:10.1034/j.1600-0676.2003.00824.x

8. Di Giorgio A, Bartolini E, Calvo PL, et al. Diagnostic Approach to Acute Liver Failure in Children: A Position Paper by the SIGENP Liver Disease Working Group. *Digestive and Liver Disease*. 2021; 53(5): 545-557. doi:10.1016/j.dld.2021.03.004.

9. Fang W-Y, Abuduxikuer K, Shi P, et al. Pediatric Wilson disease presenting as acute liver failure: Prognostic indices. *World Journal of Clinical Cases*. 2021; 9(14): 3273-3286. doi:10.12998/wjcc.v9.i14.3273

10. Eisenbach C, Sieg O, Stremmel W, et al. Diagnostic criteria for acute liver failure due to Wilson disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2007; 13(11): 1711-1714. doi:10.3748/wjg.v13.i11.1711.

11. Ostapowicz G. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Annals of Internal Medicine*. 2002; 137(12): 947. doi:10.7326/0003-4819-137-12-200212170-00007.

12. Calvo JS, Heger T, Kabin E, et al. Functional Screen of Wilson Disease ATP7B Variants Reveals Residual Transport Activities. *Human Mutation*. 2025; 2025(1). doi:10.1155/humu/7485658.

13. Pop TL, Grama A, Stefanescu AC, et al. Acute liver failure with hemolytic anemia in children with Wilson's disease: Genotype-phenotype correlations? *World Journal of Hepatology*. 2021; 13(10): 1428-1438. doi:10.4254/wjh.v13.i10.1428.

14. Nguyen HMT, Nguyen HAP, Nguyen MPT, et al. Mutation Analysis of the ATP7B Gene in 43 Vietnamese Wilson's Disease Patients. *International Journal of Bioengineering and Life Sciences*. 2017; 11(2): 174-179. <https://zenodo.org/record/1128893>.

15. Xiao Z, Yang Y, Huang H, et al. Molecular analysis of 53 Chinese families with Wilson's disease: Six novel mutations identified. *Molecular Genetics and Genomic Medicine*. 2021; 9(9): 1-9. doi:10.1002/mgg3.1735.

16. Beyzaei Z, Mehrzadeh A, Hashemi N, et al. The mutation spectrum and ethnic distribution of Wilson disease: a review. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2024; 38(November 2023): 101034. doi:10.1016/j.ymgmr.2023.101034.

17. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. 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. *Genetics in Medicine*. 2015; 17(5): 405-424. doi:10.1038/gim.2015.30.

18. Merico D, Spickett C, O'Hara M, et al. ATP7B variant c.1934T > G p.Met645Arg causes Wilson disease by promoting exon 6 skipping. *npj Genomic Medicine*. 2020; 5(1): 1-7. doi:10.1038/s41525-020-0123-6.

Summary

MOLECULAR CHARACTERIZATION OF *ATP7B* VARIANTS IN WILSON DISEASE PATIENTS PRESENTING WITH ACUTE LIVER FAILURE

Acute liver failure in Wilson disease (ALF-WD) is a rare manifestation associated with a high mortality rate. This study aimed to characterize *ATP7B* gene variants in patients with Wilson disease presenting with acute liver failure. A total of 46 ALF-WD cases were analyzed using Sanger sequencing, and variants were interpreted according to ACMG/AMP guidelines. The results showed that 67.39% of patients carried compound heterozygous genotypes, while 32.61% had homozygous genotypes within 29 identified *ATP7B* variants. p.Ser105Ter variant was the most common, predominantly observed in pediatric patients. Other frequent variants included p.Leu1371Pro, p.Ile1148Thr, p.Thr850Ile, and p.Arg778Leu. Exons 2 and 20 were identified as mutation hot - spot, particularly in patients younger than 18 years old. In conclusion, the *ATP7B* variant spectrum in ALF-WD is heterogeneous but shows clustering in key functional exons, which is valuable for early diagnosis and therapeutic decision-making, including timely liver transplantation.

Keywords: *ATP7B* gene, wilson disease, variant, acute liver failure (ALF).