

XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN *SLC22A5* VÀ PHÂN TÍCH PHẢ HỆ Ở CÁC GIA ĐÌNH CÓ TRẺ SƠ SINH NGHI NGỜ THIẾU HỤT CARNITINE NGUYÊN PHÁT

Phan Thị Thảo My¹, Trần Văn Khánh¹, Nguyễn Hữu Tú¹
 Vũ Chí Dũng², Nguyễn Ngọc Khánh², Nguyễn Ngọc Lan¹, Lê Thị Phương¹
 Nguyễn Thị Phương Thúy¹ và Phạm Lê Anh Tuấn^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

*Thiếu hụt carnitine nguyên phát (Primary Carnitin deficiency - PCD) là một rối loạn di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen *SLC22A5*, mã hóa cho chất vận chuyển cation hữu cơ 2 (OCTN2), gây giảm nồng độ carnitine trong huyết tương. Hiện nay, chẩn đoán PCD thường được dựa trên xét nghiệm hóa sinh kết hợp biểu hiện lâm sàng chưa thực sự đặc hiệu so với các bệnh lý khác. Từ những lý do trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu xác định các đột biến gen *SLC22A5* cho 4 gia đình với 4 bệnh nhân có kết quả sàng lọc MS/MS nghi ngờ thiếu hụt carnitine nguyên phát, và 11 thành viên gia đình có mối quan hệ huyết thống bậc 1 với bệnh nhân. Bằng phương pháp giải trình tự Sanger đã xác định được 03 đột biến gen *SLC22A5* gồm c.760C>T (p.Arg254*), c.51C>G (p.Phe17Leu) và c.338G>A (p.Cys113Tyr). Phân tích phả hệ cho thấy các đột biến có tính chất di truyền trong gia đình và phát hiện được các trường hợp người lành mang gen bệnh. Nghiên cứu khẳng định vai trò của xét nghiệm sinh học phân tử trong chẩn đoán xác định PCD và hỗ trợ tư vấn di truyền cho các gia đình có nguy cơ.*

Từ khóa: Thiếu hụt carnitine nguyên phát, gen *SLC22A5*, sàng lọc di truyền.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chuyển hóa acid béo là nhóm bệnh di truyền hiếm gặp nhưng có thể gây tử vong hoặc để lại di chứng nặng nề nếu không được chẩn đoán sớm. Nguyên nhân chính của nhóm bệnh này là các đột biến gen mã hóa cho enzyme trong con đường chuyển hóa acid béo (còn gọi là beta oxi hóa acid béo) diễn ra tại ti thể.^{1,2} Có nhiều rối loạn chuyển hóa acid béo khác nhau dựa trên enzyme bị thiếu hụt, trong đó thiếu hụt carnitine nguyên phát (PCD) quy định bởi gen di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường là một trong những dạng phổ biến, đặc trưng bởi tình trạng giảm

nồng độ carnitine trong huyết tương do đột biến gen *SLC22A5* - gen mã hóa cho protein vận chuyển OCTN2.^{3,4} Bệnh nhân mắc PCD có thể gặp các triệu chứng như mất bù chuyển hóa với hạ đường huyết, các bệnh liên quan đến cơ tim, cơ xương, gan to, tổn thương gan, suy gan cấp...^{1,5} Tần suất mắc bệnh thiếu hụt carnitine nguyên phát phân bố không đều, từ 1:31.200 đến 1:142.000 trẻ sơ sinh, trừ vùng đảo Faroe có tần suất mắc 1:300 trẻ sơ sinh.⁵⁻⁷ Do đây là một bệnh di truyền hiếm gặp nên số lượng bệnh nhân được phát hiện trong thực hành lâm sàng còn hạn chế. Trong nghiên cứu về sàng lọc sơ sinh bệnh PCD của tác giả Haili Hu và cộng sự, gần 900.000 trẻ đã được sàng lọc trong vòng 10 năm nhưng chỉ phát hiện 46 trường hợp mắc bệnh.⁸ Điều này cho thấy việc thu thập cỡ mẫu lớn đối với bệnh lý này còn gặp nhiều khó khăn.

Tác giả liên hệ: Phạm Lê Anh Tuấn

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phamleantuan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 22/05/2026

Ngày được chấp nhận: 22/06/2026

Gen *SLC22A5* nằm trên nhiễm sắc thể 5q31, mã hóa cho protein OCTN2, bao gồm 557 acid amin. Hơn 185 đột biến đã được báo cáo ở gen này trong cơ sở dữ liệu đột biến gen người.⁹ Khoảng ½ số đột biến này là đột biến sai nghĩa (missense), trong khi ½ còn lại bao gồm các đột biến vô nghĩa (nonsense), vị trí nối (splice site) và đột biến xóa/chèn (deletion/insertion). Những đột biến này dẫn đến rối loạn chức năng và làm giảm khả năng vận chuyển carnitine của OCTN2 trong các mô khác nhau. Hiện nay, việc chẩn đoán PCD chủ yếu dựa trên xét nghiệm hóa sinh kết hợp biểu hiện lâm sàng. Tuy nhiên, các triệu chứng này thường không đặc hiệu và dễ nhầm lẫn với các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh khác. Do đó, việc xác định các đột biến trên gen *SLC22A5* bằng kỹ thuật sinh học phân tử là công cụ then chốt giúp chẩn đoán xác định, hỗ trợ bác sĩ lâm sàng đưa ra phác đồ điều trị kịp thời.^{1,2,10,11} Bên cạnh đó, phân tích phả hệ sau chẩn đoán mang ý nghĩa quan trọng trong công tác tư vấn di truyền.

Trong bối cảnh Y học cá thể hóa ngày càng phát triển, việc tầm soát chủ động được chú trọng và có giá trị cao trong phòng ngừa, can thiệp sớm, điều trị hiệu quả. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục đích phân tích phả hệ gia đình bệnh nhân PCD nhằm khẳng định nguồn gốc di truyền của các đột biến, đồng thời phát hiện người lành mang đột biến, góp phần nâng cao hiệu quả quản lý bệnh lý này tại cộng đồng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện ở 04 người bệnh có kết quả sàng lọc MS/MS nghi ngờ thiếu hụt carnitine nguyên phát và 11 thành viên gia đình có mối quan hệ huyết thống bậc 1 với người bệnh.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ sơ sinh được sàng lọc mở rộng các rối

loạn chuyển hóa bẩm sinh bằng phương pháp sắc ký lỏng phổ khối kép và có kết quả nghi ngờ PCD (Giảm nồng độ carnitine tự do C0 trong huyết tương với khoảng tham chiếu 8,5 - 59 $\mu\text{mol/L}$).

- Các thành viên trong gia đình có quan hệ huyết thống bậc 1 với người bệnh (gồm bố, mẹ, anh chị em ruột) đã được xác định đột biến gen *SLC22A5* gây thiếu hụt carnitine nguyên phát.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Đối tượng nghiên cứu không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Đối tượng nghiên cứu mắc các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh khác.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 08/2025 đến tháng 04/2026.

Địa điểm nghiên cứu

Trung tâm nghiên cứu Gen - Protein, Trường Đại học Y Hà Nội.

Một số quy trình thực hiện:

+ Tách chiết và đo độ tinh sạch DNA: DNA được tách chiết từ mẫu máu toàn phần bằng kit QIAamp blood mini kit, Germany. Tất cả mẫu sau tách chiết được tiến hành đo độ tinh sạch bằng máy đo quang phổ Nanodrop. Mẫu đạt tiêu chuẩn OD260/ OD280 $\geq 1,8$ được sử dụng để phân tích gen.

+ Kỹ thuật PCR: Sử dụng 09 cặp mồi đặc hiệu để khuếch đại toàn bộ các exon trên gen *SLC22A5*. Tổng thể 20 μL gồm: 5 μL DNA, 5 μL primer (F/R), 10 μL MasterMix 2X (Thermo Fisher Scientific). Chu trình nhiệt của phản ứng PCR: 95°C/5 phút, [95°C /30 giây, 58°C /30 giây, 72°C /30 giây] x 40 chu kỳ, 72°C /5 phút, giữ ở 10°C. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 2%, 130V trong 30 phút.

+ Kỹ thuật giải trình tự gen Sanger: Thành phần phản ứng PCR giải trình tự gen gồm: Buffer Big Dye 5X 2 μ L, Big Dye 1 μ L, primer 0,125 pmol (F hoặc R) 0,5 μ L, sản phẩm PCR 0,5 μ L, dung dịch đệm 6 μ L. Quy trình thực hiện theo hướng dẫn của bộ kit BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit (ABI- Mỹ). Sản phẩm PCR giải trình tự sau khi tinh sạch được giải trình tự gen Sanger bằng máy ABI-3500 và được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench. Kết quả giải trình tự được so sánh với trình tự chuẩn của gen *SLC22A5* trên GeneBank (mã số NM_003060).

+ Xử lý số liệu: Kết quả giải trình tự được xử lý trên phần mềm CLC Main Workbench (Qiagen) và so sánh với trình tự chuẩn từ NCBI GeneBank (mã số NM_003060). Phần mềm Excel được sử dụng để thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh nhân và xử lý số liệu.

+ Xây dựng mô hình phả hệ bệnh học di truyền trong gia đình bệnh nhân mắc thiếu hụt

carnitine nguyên phát dựa vào kết quả giải trình tự của các thành viên.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận theo Giấy chứng nhận số 940/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 30/6/2023.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện ở 04 gia đình người bệnh có kết quả sàng lọc MS/MS nghi ngờ thiếu hụt carnitine nguyên phát. Các bệnh nhi khi sinh ra đều ổn định, không có biến chứng trước và sau sinh. Trẻ được sàng lọc mở rộng phát hiện giảm nồng độ C0 (Khoảng tham chiếu 8,5 - 59 μ mol/L) kèm theo giảm nhiều acylcarnitine khác, được chẩn đoán rối loạn chuyển hóa acid béo và điều trị bằng L-carnitine.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng ở nhóm đối tượng nghiên cứu

STT	Bệnh nhân	Giới tính	Nồng độ C0 (μ mol/L)	Nồng độ một số Acylcarnitine khác	Một số thông tin ca bệnh
1	Bệnh nhân 01	Nữ	0.44	C2, C3, C16, C18, C18:1, C18:2 giảm mạnh đồng loạt	Bệnh nhân là con gái thứ 4, các chị gái chưa ghi nhận tiền sử mắc bệnh, được làm SLSS thấy giảm C0, giảm nhiều acylcarnitine khác và điều trị ngay nên chưa có triệu chứng lâm sàng.
2	Bệnh nhân 02	Nam	5.93	C18:1 giảm, các chỉ số còn lại nằm ở cận dưới khoảng tham chiếu	Bệnh nhân là con trai đầu tiên, được làm SLSS thấy giảm C0 và được điều trị ngay bằng L-carnitine
3	Bệnh nhân 03	Nam	4.2	Các chỉ số phụ đều trong khoảng tham chiếu	Bệnh nhân là con trai đầu tiên, được làm SLSS thấy giảm C0 nên được điều trị ngay bằng L-carnitine thấy nồng độ C0 tăng ổn định

STT	Bệnh nhân	Giới tính	Nồng độ C0 ($\mu\text{mol/L}$)	Nồng độ một số Acylcarnitine khác	Một số thông tin ca bệnh
4	Bệnh nhân 04	Nam	Giảm	Các chỉ số phụ đều giảm	Bệnh nhân là con trai đầu tiên, được chẩn đoán mắc PCD, trong thời gian theo dõi ca bệnh phát hiện bệnh nhân có bất thường ở cơ tim.

Đặc điểm các đột biến *SLC22A5* được xác định trong nghiên cứu

Tất cả các mẫu nghiên cứu được xác định đột biến trên gen *SLC22A5* bằng kỹ thuật giải trình tự gen Sanger. Chúng tôi phát hiện 04 bệnh nhân có biến thể gen *SLC22A5*, trong đó

có 2/4 bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử, 1/4 bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử kép và 1/4 bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử. Trong đó có hai đột biến nằm trên Exon 1 và một đột biến nằm trên Exon 4, đặc điểm của các đột biến được thể hiện ở Bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm về các đột biến được tìm thấy ở nhóm đối tượng nghiên cứu

STT	Bệnh nhân	Vị trí Exon	Biến đổi nucleotide	Thay đổi acid amin	Dạng đột biến	Phân loại đột biến
1	Bệnh nhân 01	Exon 4	c.760C>T	p.Arg254*	Đồng hợp tử	Đột biến vô nghĩa
2	Bệnh nhân 02	Exon 1	c.51C>G	p.Phe17Leu	Dị hợp tử	Đột biến sai nghĩa
		Exon 4	c.760C>T	p.Arg254*	Dị hợp tử	Đột biến vô nghĩa
3	Bệnh nhân 03	Exon 1	c.51C>G	p.Phe17Leu	Dị hợp tử	Đột biến sai nghĩa
4	Bệnh nhân 04	Exon 1	c.338G>A	p.Cys113Tyr	Đồng hợp tử	Đột biến sai nghĩa

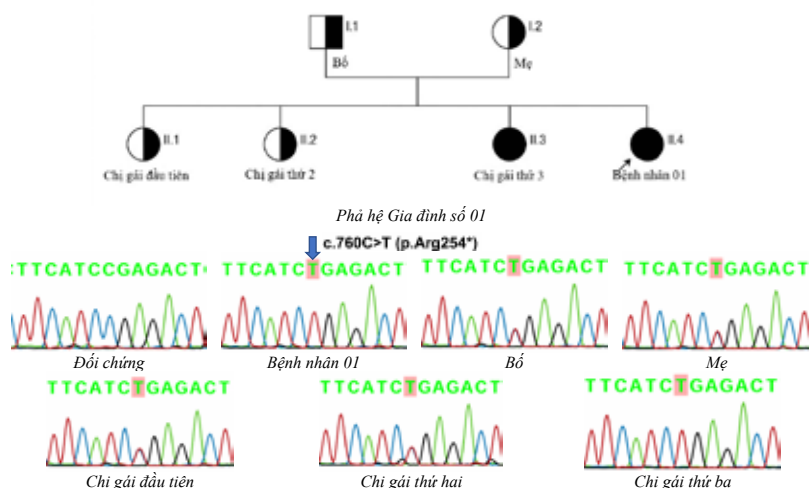
Nghiên cứu đã xác định được 3 đột biến lưu hành ở 4 gia đình bệnh nhân nghi ngờ mắc PCD. Chúng tôi phát hiện 14/15 (93,3%) đối tượng nghiên cứu mang đột biến trên gen *SLC22A5*. Tất cả các đột biến đều thay thế nucleotide với 2 đột biến dẫn đến thay đổi acid amin và 1 đột biến dẫn đến bộ ba kết thúc.

2. Xác định đột biến *SLC22A5* trên Phả hệ

các gia đình

Phả hệ Gia đình số 01

Kết quả giải trình tự bệnh nhân 01 xác định đột biến c.760C>T (p.Arg254*) dạng đồng hợp tử ở exon 4. Năm thành viên trong gia đình của bệnh nhân 01 bao gồm bố, mẹ và 03 người chị gái của bệnh nhân.



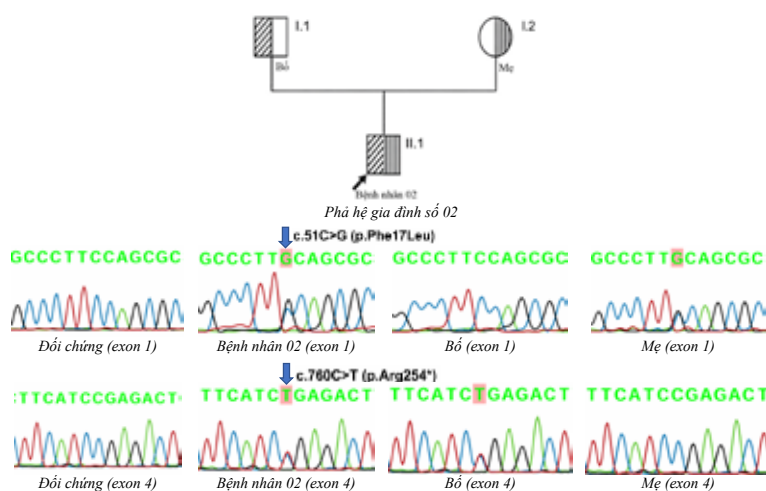
Hình 1. Kết quả giải trình tự đột biến c.760C>T (p.Arg254*) và phả hệ của các thành viên gia đình số 01

Nhận xét: Tại vị trí c.760 (exon 4) ở mẫu Bệnh nhân 01 và Chị gái thứ 3 có 1 đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotit T thể hiện hai mẫu này có đột biến c.760C>T ở dạng đồng hợp tử. Tại vị trí c.760 ở các mẫu Bố, Mẹ, Chị gái đầu tiên và Chị gái thứ hai có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotit C và T, thể hiện các mẫu này đều mang đột biến thay thế C>T tại vị

trí c.760 dạng dị hợp tử.

Phả hệ Gia đình số 02

Kết quả giải trình tự bệnh nhân 02 mang 02 đột biến (dị hợp tử kép) c.51C>G (p.Phe17Leu) ở exon 1 và c.760C>T (p.Arg254*) ở exon 4. Hai thành viên gia đình của bệnh nhân 02 là bố và mẹ.



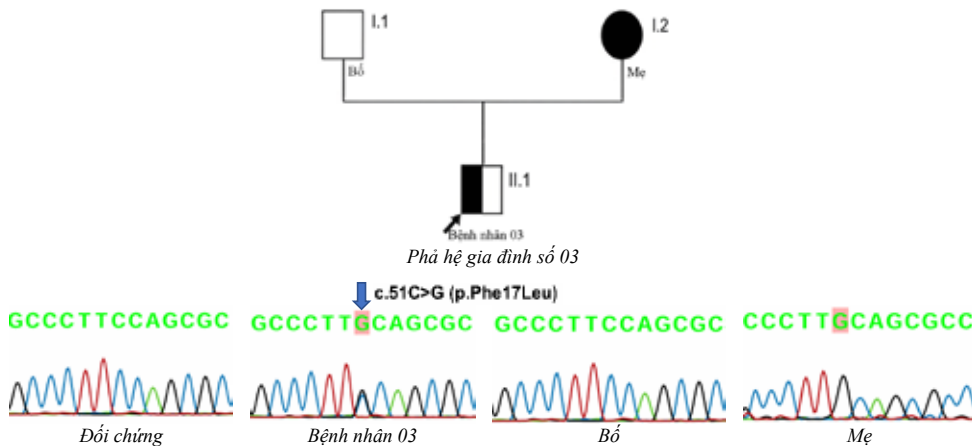
Hình 2. Kết quả giải trình tự đột biến c.51C>G (p.Phe17Leu), c.760C>T (p.Arg254*) và phả hệ của các thành viên gia đình số 02

Nhận xét: Tại vị trí c.51 (exon 1) ở mẫu của bệnh nhân 02 và Mẹ có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotit C và G thể hiện mẫu có đột biến c.51C>G ở dạng dị hợp tử. Tại vị trí c.760 (exon 4) ở mẫu của bệnh nhân 02 và Bố có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotit C và T thể hiện mẫu có đột biến c.760C>T ở

dạng dị hợp tử.

Phả hệ Gia đình số 03

Kết quả giải trình tự bệnh nhân 03 phát hiện đột biến c.51C>G (p.Phe17Leu) ở exon 1 dạng dị hợp tử. Hai thành viên trong gia đình của bệnh nhân 03 bao gồm bố và mẹ.



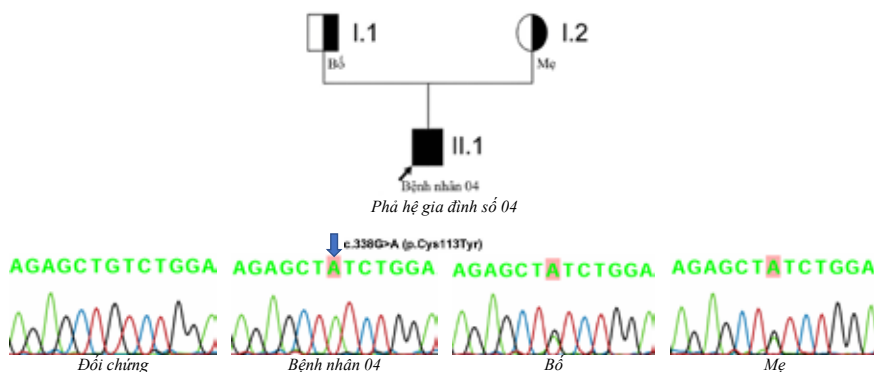
Hình 3. Kết quả giải trình tự đột biến c.51C>G (p.Phe17Leu) và phả hệ của các thành viên gia đình số 03

Nhận xét: Tại vị trí c.51 (exon 1) ở mẫu bệnh nhân 03 có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotit C và G thể hiện mẫu này có đột biến c.51C>G ở dạng dị hợp tử. Tại vị trí c.51 (exon 1) ở mẫu của Bố có 01 đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotit C, thể hiện mẫu này không mang đột biến. Tại vị trí c.51 ở mẫu của Mẹ, có 1 đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotit G

thể hiện mẫu này có đột biến c.51C>G ở dạng đồng hợp tử.

Phả hệ Gia đình số 04

Kết quả giải trình tự bệnh nhân 04 phát hiện đột biến c.338G>A (p.Cys113Tyr) dạng đồng hợp tử ở exon 1. Hai thành viên trong gia đình của bệnh nhân 04 bao gồm bố và mẹ.



Hình 4. Kết quả giải trình tự đột biến c.338G>A (p.Cys113Tyr) và phả hệ của các thành viên gia đình số 04

Nhận xét: Tại vị trí c.338 (exon 1) ở mẫu Bệnh nhân 04 có 01 đỉnh duy nhất tương ứng với nucleotit A, thể hiện những mẫu này có đột biến c.338 G>A ở dạng đồng hợp tử. Tại vị trí c.338 ở các mẫu Bố, Mẹ có 02 đỉnh trùng lặp tương ứng với hai nucleotit G và A thể hiện 02 mẫu này có đột biến c.338G>A ở dạng dị hợp tử.

IV. BÀN LUẬN

Thiếu hụt carnitine nguyên phát bắt nguồn từ các đột biến trên gen *SLC22A5*. Gen này mã hóa protein OCTN2 - yếu tố then chốt trong chuyển hóa năng lượng của tế bào. Tại ống thận, việc thiếu hụt OCTN2 dẫn đến carnitine không được tái hấp thu mà liên tục bài tiết qua nước tiểu dẫn đến nồng độ carnitine trong huyết tương thấp. Tại màng tế bào, OCTN2 đóng vai trò đưa carnitine từ máu vào trong tế bào, khi không có OCTN2, làm thiếu hụt carnitine nội bào dẫn đến không thể chuyển hóa acid béo thành năng lượng, tích tụ ở gan, cơ xương, tim và gây ra nhiều bệnh lý. Biểu hiện lâm sàng của PCD khá đa dạng, từ không có triệu chứng đến suy giảm chuyển hóa cấp như hạ đường huyết, giảm keton máu, các bệnh liên quan đến cơ tim, cơ xương, tổn thương gan, suy gan...^{12,13} Ngoài ra, bệnh nhân có thể gặp phải trường hợp tử vong đột ngột do suy tim cấp.¹⁴ Bệnh nhân mắc PCD được chẩn đoán và điều trị bằng L-Carnitine kịp thời hoàn toàn có thể duy trì cuộc sống khỏe mạnh, ổn định. Bên cạnh đó, các chuyên gia cũng khuyến cáo bệnh nhân nên tránh nhiễm trùng, tránh nhịn ăn và hoạt động thể lực cường độ cao.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích bốn phả hệ của bốn gia đình được xác định mang đột biến trên gen *SLC22A5*. Kết quả của nghiên cứu được trình bày ở các Bảng 1, Bảng 2 và từ Hình 1 đến Hình 4. Các phả hệ này chỉ thu thập mẫu của các thành viên mang huyết thống bậc 1 đối với bệnh nhân, không mở rộng được thêm các thành viên khác (ông bà, cô

dì chú bác, anh chị em họ) có khả năng cũng mang gen đột biến.

Ở phả hệ của Gia đình số 01, bệnh nhân 01 được xác định mang đột biến c.760C>T (p.Arg254*) dạng đồng hợp tử, một trong những “hotspot” đã được báo cáo phổ biến ở bệnh nhân PCD khu vực Châu Á.⁸ Đột biến này dẫn tới bộ ba mã hóa cho acid amin Arginine (Arg) tại vị trí 254 biến đổi thành một bộ ba kết thúc (Stop codon), đây gọi là một đột biến vô nghĩa (nonsense). Thay vì tạo một chuỗi protein dài đầy đủ 557 acid amin thì quá trình dịch mã bị dừng ngay tại vị trí 254 tạo ra protein bị rút ngắn đáng kể so với chiều dài bình thường và có khả năng mất đi nhiều vùng cấu trúc quan trọng cần thiết cho việc vận chuyển carnitine.⁸ Ngoài ra các cơ chế kiểm soát chất lượng có thể loại bỏ các mRNA chứa mã kết thúc sớm trước khi chúng kịp dịch mã, điều này dẫn đến sự thiếu hụt trầm trọng OCTN2. Bố mẹ và hai chị gái của bệnh nhân đều mang đột biến c.760C>T ở dạng dị hợp tử, phù hợp với kiểu di truyền của PCD. Đáng chú ý, nghiên cứu này đã phát hiện người chị gái thứ ba có đột biến c.760C>T (p.Arg254*) ở dạng đồng hợp tử nhưng chưa ghi nhận biểu hiện lâm sàng rõ ràng tại thời điểm nghiên cứu. Phát hiện này phản ánh đặc điểm đã được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu trước đây về phổ lâm sàng rộng của bệnh nhân mắc PCD.¹ Tuy nhiên, việc người chị gái thứ ba không có triệu chứng ở thời điểm hiện tại vẫn có nguy cơ tiềm ẩn phát triển các biến chứng trầm trọng nếu không được theo dõi sức khỏe và điều trị kịp thời. Chúng tôi khuyến cáo với trường hợp người chị gái thứ ba nên được làm thêm xét nghiệm đánh giá sự vận chuyển carnitine trong nguyên bào sợi để khẳng định chắc chắn về tình trạng bệnh, điều trị dự phòng bằng L-Carnitine nếu cần thiết.

Ở phả hệ của Gia đình số 02, bệnh nhân 02 được phát hiện mang dị hợp tử kép với hai đột biến c.51C>G (p.Phe17Leu) và c.760C>T

(p.Arg254*). Phân tích phả hệ cho thấy đột biến c.760C>T được di truyền từ bố, trong khi đột biến c.51C>G được di truyền từ mẹ. Trong nghiên cứu về chất vận chuyển carnitine ái lực cao - OCTN2, tác giả Thomas J Urban và các cộng sự đã chỉ ra rằng, đột biến c.51C>G có thể làm giảm tới 51% khả năng vận chuyển carnitine vào nội bào của protein OCTN2. Theo tác giả, đột biến làm thay đổi cấu trúc của protein, dẫn đến giảm khả năng tương tác của OCTN2 với màng tế bào.¹⁵ Vị trí 17 nằm trong phân đoạn xuyên màng rất quan trọng để định hình “kênh” vận chuyển, việc thay thế Phenylalanine bằng Leucine có thể làm thay đổi độ ổn định của OCTN2 khi nó gắn vào màng tế bào. Do đó, một lượng lớn protein bị khuếch tán trong bào tương, làm giảm số lượng OCTN2 gắn trên màng tế bào, dẫn đến không đảm bảo tốc độ vận chuyển carnitine vào trong tế bào. Sự kết hợp giữa một đột biến vô nghĩa và một đột biến sai nghĩa trong trạng thái dị hợp tử kép có thể dẫn đến suy giảm đáng kể chức năng của protein vận chuyển OCTN2. Điều này giải thích cho biểu hiện thiếu hụt carnitine ở bệnh nhân 02 và cho thấy tính đa dạng về mặt di truyền của bệnh PCD. Các tổ hợp đột biến khác nhau trên gen *SLC22A5* có thể tạo ra mức độ suy giảm chức năng protein khác nhau, từ đó góp phần tạo nên phổ biểu hiện lâm sàng rất rộng của bệnh.

Ở phả hệ của Gia đình số 03, chúng tôi phát hiện thực chất bệnh nhân 03 mang đột biến c.51C>G (p.Phe17Leu) ở dạng dị hợp tử còn mẹ của bệnh nhân mang đột biến này ở dạng đồng hợp tử và bố không mang đột biến. Đây là một tình huống lâm sàng đã được nhắc đến trong một vài nghiên cứu, được gọi là hiện tượng “nhiều kết quả từ mẹ”. Khi thai nhi còn trong bụng mẹ sẽ phụ thuộc hoàn toàn nguồn carnitine từ mẹ truyền qua nhau thai. Trong trường hợp người mẹ mắc PCD, nồng độ carnitine tự do (C0) trong máu mẹ rất thấp dẫn

đến nồng độ C0 của trẻ khi mới sinh cũng rất thấp.⁴ Sự “nhầm lẫn” này hoàn toàn có thể xảy ra do sàng lọc ban đầu thường chỉ hướng đến nồng độ hiện hành chứ không nắm bắt được bản chất sự thiếu hụt này đến từ nguyên nhân nào. Ở bệnh nhân 03 chúng tôi hướng đến sự phản ánh ảnh hưởng từ tình trạng thiếu hụt của người mẹ hơn là một trường hợp mắc PCD được xác định ở trẻ. Chúng tôi khuyến cáo trường hợp người mẹ nên được làm bổ sung các xét nghiệm định lượng carnitine, theo dõi lâm sàng để chắc chắn về tình trạng bệnh cũng như có hướng điều trị thích hợp (nếu có). Sự khác biệt giữa sàng lọc ban đầu và chẩn đoán xác định này càng nhấn mạnh hơn tầm quan trọng của việc xác định các đột biến trên gen *SLC22A5* bằng kỹ thuật sinh học phân tử.

Ở phả hệ của Gia đình số 04, xác định được đột biến c.338G>A (p.Cys113Tyr) ở bệnh nhân 04 dưới dạng đồng hợp tử. Đây được coi là một đột biến khá phổ biến ở Trung Quốc.¹⁶ Đột biến này dẫn tới bộ ba mã hóa cho acid amin Cysteine (Cys) tại vị trí 113 biến đổi thành bộ ba mã hóa cho acid amin Tyrosin (Tyr), đây gọi là một đột biến sai nghĩa (missense). Đột biến có thể dẫn tới biến dạng cấu trúc của protein, việc thay thế một acid amin có kích thước “nhỏ gọn” thành một acid amin “cồng kềnh” có tính phân cực có thể gây ra sự cản trở không gian. Protein OCTN2 có thể vẫn được tổng hợp nhưng bị ảnh hưởng đến cấu trúc, có rủi ro bị giữ lại ở lưới nội chất hoặc làm giảm khả năng vận chuyển carnitine dù có gắn được vào màng tế bào.

Như vậy, việc phân tích phả hệ của những gia đình mang đột biến gen *SLC22A5* không chỉ xác định được nguồn gốc đột biến mà còn giúp chẩn đoán trường hợp cá thể mang đột biến ở dạng đồng hợp tử nhưng không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng. Bên cạnh đó, việc phát hiện những bà mẹ mắc PCD thông qua hiện tượng “nhiều kết quả” của con cũng thể hiện rằng xét nghiệm sàng lọc không thể bao phủ hết toàn bộ

các tình huống lâm sàng mà vẫn cần có chẩn đoán xác định bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Đối với những cá thể được xác định mang đột biến ở dạng dị hợp tử, nên được tư vấn di truyền cụ thể cho từng trường hợp. Bố mẹ của bệnh nhân nếu muốn tiếp tục sinh con, nên được tư vấn làm sàng lọc di truyền trước làm tổ (PGT-M) để lựa chọn phôi khỏe mạnh, giảm gánh nặng bệnh tật cho gia đình. Anh chị em của bệnh nhân là người lành mang gen nên được tư vấn di truyền để giảm thiểu rủi ro mắc bệnh cho thế hệ tiếp theo, hạn chế lưu hành đột biến trong cộng đồng.

Bên cạnh những kết quả đạt được, nghiên cứu vẫn còn một số hạn chế. Một hạn chế của nghiên cứu là chưa thu thập được đầy đủ các thông tin lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa, đặc biệt là nồng độ carnitine tự do (C0) của các thành viên có huyết thống bậc 1 với người bệnh nghi ngờ thiếu hụt carnitine nguyên phát. Vì vậy, nghiên cứu này chưa thể đánh giá mối liên quan giữa kiểu gen, nồng độ carnitine và biểu hiện lâm sàng ở các đối tượng mang đột biến ở trạng thái dị hợp tử và đồng hợp tử. Ngoài ra, cỡ mẫu của nghiên cứu còn nhỏ do tính chất hiếm gặp của PCD nên khả năng khái quát hóa kết quả còn hạn chế. Các nghiên cứu tiếp theo cần kết hợp theo dõi lâm sàng dài hạn kèm theo thu thập các chỉ số sinh hóa để đánh giá đầy đủ hơn ý nghĩa của các biến thể *SLC22A5* được phát hiện.

IV. KẾT LUẬN

Kết quả phân tích 04 phả hệ bằng phương pháp giải trình tự Sanger đã phát hiện được 03 đột biến trên gen *SLC22A5* bao gồm: c.760C>T (p.Arg254*), c.51C>G (p.Phe17Leu) và c.338G>A (p.Cys113Tyr). Trong số 04 trường hợp nghiên cứu, có 02 bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử, 01 bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử kép phù hợp với chẩn đoán thiếu hụt carnitine nguyên phát và 01 bệnh nhân có kiểu

gen dị hợp tử, gợi ý sự khác biệt giữa kết quả sàng lọc sơ sinh với chẩn đoán di truyền xác định. Đồng thời, 10/11 thành viên gia đình có quan hệ huyết thống bậc 1 với bệnh nhân được phát hiện mang các đột biến di truyền liên quan. Phân tích phả hệ cho thấy các đột biến có tính chất di truyền trong gia đình, góp phần hỗ trợ chẩn đoán xác định PCD, phát hiện người lành mang gen bệnh và định hướng tư vấn di truyền cho các gia đình có nguy cơ. Kết quả nghiên cứu khẳng định vai trò của xét nghiệm sinh học phân tử kết hợp phân tích phả hệ trong chiến lược quản lý toàn diện bệnh thiếu hụt carnitine nguyên phát.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đề tài cấp Nhà nước mã số ĐTĐL.CN.133/21 theo Quyết định số 2173/QĐ-BKHCN ngày 25/8/2021 của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ. Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ quý báu này đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc triển khai nghiên cứu, thu thập mẫu, thực hiện các phân tích sinh học phân tử và hoàn thiện nội dung nghiên cứu. Các tác giả cam kết không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu và kết quả công bố trong bài báo này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Almannai M, Alfadhel M, El-Hattab AW. Carnitine Inborn Errors of Metabolism. *Mol Basel Switz*. 2019; 24(18): 3251. doi:10.3390/molecules24183251.
2. Longo N, Frigeni M, Pasquali M. Carnitine transport and fatty acid oxidation. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1863(10): 2422-2435. doi:10.1016/j.bbamcr.2016.01.023.
3. Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006; 142C(2): 77-85. doi:10.1002/ajmg.c.30087.

4. El-Hattab AW, Li FY, Shen J, et al. Maternal systemic primary carnitine deficiency uncovered by newborn screening: clinical, biochemical, and molecular aspects. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2010; 12(1): 19-24. doi:10.1097/GIM.0b013e3181c5e6f7.
5. Chang S, Yang Y, Xu F, et al. Clinical, biochemical, and molecular genetic characteristics of patients with primary carnitine deficiency identified by newborn screening in Shanghai, China. *Front Genet*. 2022; 13:1062715. doi:10.3389/fgene.2022.1062715.
6. Therrell BL, Lloyd-Puryear MA, Camp KM, Mann MY. Inborn errors of metabolism identified via newborn screening: Ten-year incidence data and costs of nutritional interventions for research agenda planning. *Mol Genet Metab*. 2014; 113(1-2): 14-26. doi:10.1016/j.ymgme.2014.07.009.
7. Rasmussen J, Nielsen OW, Janzen N, et al. Carnitine levels in 26,462 individuals from the nationwide screening program for primary carnitine deficiency in the Faroe Islands. *J Inherit Metab Dis*. 2014; 37(2): 215-222. doi:10.1007/s10545-013-9606-2.
8. Hu H, Ma Q, Wang Y, Song W, Xu H. Newborn screening of primary carnitine deficiency: clinical and molecular genetic characteristics. *Ital J Pediatr*. 2025; 51(1): 70. doi:10.1186/s13052-025-01911-1.
9. Unique variants in the SLC22A5 gene - Global Variome shared LOVD. Accessed May 31, 2025. <https://databases.lovd.nl/shared/variants/SLC22A5/unique>.
10. Deborah Marsden 1, Camille L Bedrosian 2, Jerry Vockley. Impact of newborn screening on the reported incidence and clinical outcomes associated with medium- and long-chain fatty acid oxidation disorders. *Genet Med*. 2021 May; 23(5): 816-829. doi: 10.1038/s41436-020-01070-0.
11. Merritt JL, Norris M, Kanungo S. Fatty acid oxidation disorders. *Ann Transl Med*. 2018; 6(24): 473. doi:10.21037/atm.2018.10.57.
12. Crefcoeur LL, Visser G, Ferdinandusse S, Wijburg FA, Langeveld M, Sjouke B. Clinical characteristics of primary carnitine deficiency: A structured review using a case-by-case approach. *J Inherit Metab Dis*. 2022; 45(3): 386-405. doi:10.1002/jimd.12475.
13. Saudubray JM, Garcia-Cazorla À. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management. *Pediatr Clin North Am*. 2018; 65(2): 179-208. doi:10.1016/j.pcl.2017.11.002.
14. Rasmussen J, Dunø M, Lund AM, et al. Increased risk of sudden death in untreated primary carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2020; 43(2): 290-296. doi:10.1002/jimd.12158.
15. Urban TJ, Gallagher RC, Brown C, et al. Functional genetic diversity in the high-affinity carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5). *Mol Pharmacol*. 2006; 70(5): 1602-1611. doi:10.1124/mol.106.028126.
16. Chen M, Yin Y, Liu H, et al. Screening for newborn fatty acid oxidation disorders in Chongqing and the follow-up of confirmed children. *J Zhejiang Univ Med Sci*. 2022; 51(3): 290-297. doi:10.3724/zdxbyxb-2022-0218.

Summary

IDENTIFICATION OF *SLC22A5* MUTATIONS AND PEDIGREE ANALYSIS IN FAMILIES OF NEWBORNS SUSPECTED OF PRIMARY CARNITINE DEFICIENCY

Primary carnitine deficiency (PCD) is an autosomal recessive inherited disorder caused by mutations in the *SLC22A5* gene, which function is to encode the organic cation transporter novel type 2 (OCTN2); gene mutation leads to reduced plasma carnitine levels. Currently, the diagnosis of PCD is mainly based on biochemical testing combined with clinical manifestations, which are not sufficiently specific to distinguish PCD from other disorders. Therefore, this study was conducted to identify *SLC22A5* gene mutations in four families, including four patients with tandem mass spectrometry (MS/MS) screening results suggestive of primary carnitine deficiency and 11 first-degree biological relatives. Using Sanger sequencing, three *SLC22A5* mutations were identified, including c.760C>T (p.Arg254*), c.51C>G (p.Phe17Leu), and c.338G>A (p.Cys113Tyr). Pedigree analysis demonstrated the hereditary nature of these mutations within families and identified asymptomatic carriers of disease-associated variants. The findings highlight the important role of molecular genetic testing in the definitive diagnosis of PCD and in providing genetic counseling for at-risk families.

Keywords: Primary carnitine deficiency, *SLC22A5* gene, genetic screening.