

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐẶNG DUY PHƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐỘT BIẾN GEN SCN5A  
Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BRUGADA**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2022**

BỘ GIÁO DỤC ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

**ĐẶNG DUY PHƯƠNG**

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,  
CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐỘT BIẾN GEN SCN5A  
Ở BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BRUGADA**

Chuyên ngành : Nội khoa

Mã số : 9720107

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học:**

**1. GS.TS.BS. ĐỖ DOÃN LỢI**

**2. PGS.TS.BS. TRẦN HUY THỊNH**

**HÀ NỘI – 2022**

## LỜI CẢM ƠN

Trước hết, tôi xin bày tỏ lòng tri ơn sâu sắc tới GS.TS.BS.Đỗ Doãn Lợi và PGS.TS.BS.Trần Huy Thịnh, là những người thầy, người hướng dẫn khoa học, đã tận tình giúp đỡ, động viên tôi trong suốt quá trình học tập, trực tiếp hướng dẫn tôi thực hiện nghiên cứu, góp ý và sửa chữa luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới PGS.TS.BS. Trần Văn Khánh, Phó Giám Đốc Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội, là người đã tận tình truyền đạt kiến thức, kinh nghiệm, đồng thời tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình thực hiện đề tài. Luận án tiến sỹ này đã nhận được sự hỗ trợ kinh phí từ đề tài cấp bộ “*Nghiên cứu phát hiện đột biến gen SCN5A và SCN10A gây hội chứng Brugada bằng kỹ thuật sinh học phân tử*” do PGS.TS Trần Văn Khánh là chủ nhiệm đề tài.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến những thầy cô, đồng nghiệp, những người đã tạo mọi điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án:

- Ban Giám Hiệu và Phòng Đào tạo Sau Đại Học của Trường Đại học Y Hà Nội;

- PGS.TS.BS.Phạm Mạnh Hùng, Trưởng Bộ môn Nội Tim mạch, Viện trưởng Viện Tim mạch Việt Nam, Trưởng phòng Tim mạch Can thiệp Bệnh viện Bạch Mai, cùng các thầy cô trong Bộ môn Nội Tim mạch, Trường Đại học Y Hà Nội;

- PGS.TS.BS. Đỗ Quang Huân, nguyên Giám đốc Viện Tim TP. Hồ Chí Minh, cùng toàn thể các bác sỹ, điều dưỡng của Khoa Thông tim can thiệp của bệnh viện;

- PGS.TS.BS.Hồ Thượng Dũng, Phó Giám đốc Bệnh viện Thống Nhất (TP. Hồ Chí Minh);

- TS.BS.Trương Quang Khanh, Trưởng Khoa Nhịp Tim Bệnh Viện Thống Nhất (TP. Hồ Chí Minh), cùng toàn thể các bác sỹ, điều dưỡng của Khoa;

- TS.BS. Tôn Thất Minh, Giám đốc Bệnh viện Tim Tâm Đức (TP. Hồ Chí Minh);

- BS.CK1. Đỗ Văn Bửu Đan, Phó Giám đốc, Trưởng khoa Điện Sinh Lý và Loạn Nhịp Tim Bệnh viện Tim Tâm Đức (TP. Hồ Chí Minh), cùng toàn thể các bác sỹ, điều dưỡng của Khoa;

- GS.TS. Nguyễn Quang Tuấn, nguyên Chủ tịch danh dự Hội tim mạch học can thiệp Việt nam, nguyên Giám đốc Bệnh viện Bạch Mai;

- TS.BS. Phạm Như Hùng, Tổng thư ký Hội Tim mạch can thiệp Việt Nam, Phó Giám đốc Bệnh viện Tim Hà Nội;

- Toàn thể các đồng nghiệp, các nghiên cứu viên của Trung Tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội;

Xin được gửi lời cảm ơn đến các bệnh nhân cùng gia đình của họ đã giúp tôi có được các số liệu trong luận án này.

Xin cảm ơn các bạn bè, đồng nghiệp đã giúp đỡ tôi trong quá trình học tập.

Cuối cùng, tôi xin ghi nhớ công ơn sinh thành, nuôi dưỡng và tình yêu thương của bố mẹ tôi, bố mẹ vợ tôi cùng sự ủng hộ, động viên của vợ tôi, hai con và các em trong gia đình, những người đã luôn ở bên tôi, là chỗ dựa vững chắc để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án.

*Hà Nội, tháng 10 năm 2022*

**Đặng Duy Phương**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là **Đặng Duy Phương**, nghiên cứu sinh khoá 35, chuyên ngành Nội tim mạch, Trường Đại học Y Hà Nội, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **GS.TS.BS. Đỗ Doãn Lợi** và **PGS.TS.BS. Trần Huy Thịnh**.

2. Công trình nghiên cứu này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu cho phép lấy số liệu.

*Hà Nội, ngày 30 tháng 10 năm 2022*

**Đặng Duy Phương**

# MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG BRUGADA .....	3
1.1.1. Sơ lược về điện thế hoạt động màng tế bào cơ tim.....	3
1.1.2. Chẩn đoán và phân loại hội chứng Brugada .....	5
1.1.3. Các đặc điểm dịch tễ .....	9
1.1.4. Sinh bệnh học.....	11
1.1.5. Tiền sử và triệu chứng .....	17
1.1.6. Điều trị .....	22
1.2. ĐỘT BIẾN GEN <i>SCN5A</i> TRONG HỘI CHỨNG BRUGADA.....	24
1.2.1. Rối loạn di truyền trong hội chứng Brugada .....	24
1.2.2. Vai trò của đột biến gen <i>SCN5A</i> trong hội chứng Brugada.....	29
1.3. NGHIÊN CỨU ĐỘT BIẾN GEN <i>SCN5A</i> TRONG HỘI CHỨNG BRUGADA TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM.....	37
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>43</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	43
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu .....	43
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	43
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	44
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	44
2.2.2. Cỡ mẫu .....	44
2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	44
2.2.4. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu .....	49
2.3. ĐỊA ĐIỂM TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU.....	54
2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU .....	54

2.5. DỤNG CỤ, TRANG THIẾT BỊ, HÓA CHẤT NGHIÊN CỨU .....	55
2.5.1. Dụng cụ, thiết bị nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	55
2.5.2. Thiết bị, hóa chất xét nghiệm đột biến gen.....	55
2.6. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU .....	56
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....</b>	<b>59</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU.....	59
3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG.....	60
3.2.1. Đặc điểm lâm sàng.....	60
3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng .....	64
3.3. KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN <i>SCN5A</i> VÀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VỚI TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN <i>SCN5A</i> TRÊN BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BRUGADA .....	68
3.3.1. Kết quả xác định đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	68
3.3.2. Trường hợp bệnh nhân hội chứng Brugada mang đồng thời hai đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	80
3.3.3. Kết quả xác định đột biến gen <i>SCN5A</i> ở các thành viên gia đình người mang đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	83
3.3.4. Sự khác biệt giữa các đặc điểm lâm sàng và tình trạng đột biến gen ...	89
3.3.5. Sự khác biệt giữa đặc điểm cận lâm sàng và tình trạng đột biến gen ...	90
3.3.6. Mối liên quan giữa các đặc điểm và tình trạng có đột biến gen ...	91
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>93</b>
4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA HỘI CHỨNG BRUGADA .....	93
4.1.1. Đặc điểm nhân trắc của mẫu nghiên cứu .....	93
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu .....	94
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu.....	99

4.2. ĐỘT BIẾN GEN <i>SCN5A</i> VÀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘT BIẾN GEN <i>SCN5A</i> VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BRUGADA .....	106
4.2.1. Tỷ lệ đột biến gen .....	106
4.2.2. Vị trí và phân loại.....	108
4.2.3. Tính sinh bệnh của đột biến gen .....	112
4.2.4. Khảo sát phả hệ của người bệnh mang đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	117
4.2.5. So sánh sự khác biệt giữa nhóm có đột biến và nhóm không đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	120
4.2.6. Mối liên quan giữa sự hiện diện của đột biến gen <i>SCN5A</i> và một số đặc điểm của bệnh nhân Brugada.....	124
4.3. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	126
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>129</b>
<b>KIẾN NGHỊ .....</b>	<b>130</b>
<b>ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN.....</b>	<b>131</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## **DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT VÀ ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ ANH – VIỆT**

ACMG	: The American College of Medical Genetics and Genomics
BrS	: Brugada syndrome Hội chứng Brugada
ddNTP	: dideoxynucleotide
DNA	: Deoxynucleotide Axit
ECG	: Electrocardiogram Điện tâm đồ
EDTA	: Ethylenediaminetetraacetic Axit
EPS	: Electrophysiologic study Khảo sát điện sinh lý
HGMD	: The Human Gene Database Hệ thống dữ liệu gen người
HR	: Hazard ratio Tỉ số nguy cơ
ICD	: Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator Thiết bị phá rung tự động
kb	: kilobases
kDa	: kilo Dalton
KTC	: Khoảng tin cậy
MAF	: Minor allele frequency Tần suất alen ít gặp
NCBI	: National Center for Biotechnology Information Trung tâm Thông tin Công nghệ sinh học Quốc gia
NGS	: Next Generation Sequencing Giải trình tự thế hệ mới

OR	: Odds ratio Tỉ số chênh
PCR	: Polymerase Chain Reaction Phản ứng khuếch đại chuỗi
RR	: Relative risk ratio Tỉ số nguy cơ tương đối
SCN5A	: Sodium channel, voltage gated, type V alpha subunit Gen mã hóa bán đơn vị 5 alpha của kênh natri ở cơ tim
SNP	: Single Nucleotide Polymorphism Biến thể đa hình đơn nucleotit
TP.HCM	: Thành phố Hồ Chí Minh
UTR	: Untranslated region Vùng không dịch mã
VUS	: Variant of Unknown clinical Significant Biến thể chưa xác định ý nghĩa lâm sàng
WES	: Whole Exome Sequencing Giải trình tự toàn vùng gen mã hóa

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Phân loại hội chứng Brugada bằng đặc điểm điện tâm đồ .....	6
Bảng 1.2. Hệ thống điểm Thượng Hải chẩn đoán hội chứng Brugada.....	8
Bảng 1.3. Ảnh hưởng chức năng protein Na <sub>v</sub> 1.5 theo vị trí đột biến gen <i>SCN5A</i> ..	30
Bảng 2.1. Các biến số lâm sàng được khảo sát.....	46
Bảng 2.2. Các biến số đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	48
Bảng 3.1. Các đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu.....	59
Bảng 3.2. Phân bố về giới tính và tuổi của nhóm nghiên cứu .....	60
Bảng 3.3. Đặc điểm về tiền sử gia đình của nhóm nghiên cứu.....	61
Bảng 3.4. Các lý do phát hiện bệnh trong mẫu nghiên cứu .....	61
Bảng 3.5. Các triệu chứng lâm sàng của nhóm nghiên cứu.....	62
Bảng 3.6. Các phương thức điều trị đã được áp dụng trong nhóm nghiên cứu ....	62
Bảng 3.7. Các bệnh lý đi kèm trong nhóm nghiên cứu.....	63
Bảng 3.8. Các típ Brugada trên điện tâm đồ trong nhóm nghiên cứu .....	64
Bảng 3.9. Kết quả nghiệm pháp flecanide của nhóm nghiên cứu .....	66
Bảng 3.10. Tình trạng thực hiện nghiệm pháp tiêm flecanide theo triệu chứng và yếu tố gia đình.....	66
Bảng 3.11. Kết quả khảo sát điện sinh lý của nhóm nghiên cứu .....	68
Bảng 3.12. Các cơ chế đột biến của gen <i>SCN5A</i> .....	68
Bảng 3.13. Vị trí trên DNA của các đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	69
Bảng 3.14. Vị trí trên protein của các đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	71
Bảng 3.15. Các loại đột biến trên gen <i>SCN5A</i> phát hiện được .....	72
Bảng 3.16. Tính sinh bệnh của đột biến gen <i>SCN5A</i> theo các công cụ dự đoán <i>in silico</i> .....	74
Bảng 3.17. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 20 trường hợp đột biến gen <i>SCN5A</i> gây bệnh .....	77

Bảng 3.18. Đặc điểm hai bệnh nhân mang hai đột biến gen <i>SCN5A</i> cùng lúc ...	80
Bảng 3.19. Tóm tắt kết quả phân tích phả hệ trong nghiên cứu .....	88
Bảng 3.20. So sánh sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng giữa nhóm có và không có đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	89
Bảng 3.21. So sánh sự khác biệt về các đặc điểm cận lâm sàng giữa nhóm có và không có đột biến gen .....	90
Bảng 3.22. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng có đột biến gen <i>SCN5A</i> .....	91
Bảng 3.23. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng đột biến gen <i>SCN5A</i> gây bệnh .....	92
Bảng 4.1. Tỷ lệ các tí điện tâm đồ Brugada trong bệnh nhân hội chứng Brugada qua một số nghiên cứu .....	99
Bảng 4.2. Sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo tình trạng đột biến gen <i>SCN5A</i> qua một số nghiên cứu .....	122
Bảng 4.3. Mối liên quan giữa sự hiện diện của đột biến gen <i>SCN5A</i> với các đặc điểm của hội chứng Brugada qua một số nghiên cứu..	125

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 4.1. So sánh tỉ lệ đột biến gen <i>SCN5A</i> giữa vùng mã hoá và vùng không mã hoá qua một số nghiên cứu .....	109
Biểu đồ 4.2. So sánh tỉ lệ đột biến gen <i>SCN5A</i> theo vùng cấu trúc protein $Na_v1.5$ qua một số nghiên cứu .....	110
Biểu đồ 4.3. So sánh tỉ lệ đột biến gen <i>SCN5A</i> theo hậu quả trên cấu trúc và tính năng protein $Na_v1.5$ qua một số nghiên cứu .....	111

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Điện thế màng tế bào cơ tim, tương ứng trên điện tâm đồ .....	4
Hình 1.2. Biểu hiện trên điện tâm đồ của ba típ hội chứng Brugada .....	6
Hình 1.3. Tham số góc beta và đáy tam giác .....	7
Hình 1.4. Tần suất hội chứng Brugada trên toàn cầu .....	10
Hình 1.5. Sự thay đổi điện thế hoạt động của ba lớp tế bào cơ tim thất phải ở người bình thường và bệnh nhân hội chứng Brugada .....	13
Hình 1.6. Cơ chế gây loạn nhịp thất trong hội chứng Brugada .....	14
Hình 1.7. Các yếu tố góp phần vào kiểu hình của hội chứng Brugada .....	16
Hình 1.8. Sơ đồ phá hệ một gia tộc mắc hội chứng Brugada .....	17
Hình 1.9. Cấu trúc gen <i>SCN5A</i> .....	27
Hình 1.10. Cấu trúc bán đơn vị alpha của protein $Na_v1.5$ .....	28
Hình 1.11. Nguyên lý của phương pháp giải trình tự Sanger .....	35
Hình 1.12. Các bước giải trình tự thế hệ mới NGS .....	36
Hình 2.1. Sơ đồ tiến hành nghiên cứu.....	45
Hình 3.1. Hình ảnh điện tâm đồ Brugada típ 1 của bệnh nhân trong nghiên cứu	65
Hình 3.2. Hình ảnh điện tâm đồ Brugada típ 2 của bệnh nhân trong nghiên cứu	65
Hình 3.3. Hình ảnh điện tâm đồ của bệnh nhân trước và sau khi thực hiện nghiệm pháp flecanide .....	67
Hình 3.4. Sự phân bố của các đột biến trên exon gen <i>SCN5A</i> .....	70
Hình 3.5. Vị trí của các đột biến trên protein <i>SCN5A</i> .....	72
Hình 3.6. Kết quả giải trình tự Sanger đột biến c.4850_4852delTCT (F1617del) ở exon 27 gen <i>SCN5A</i> .....	78
Hình 3.7. Kết quả giải trình tự Sanger đột biến c.1890+14G>A ở intron 12 gen <i>SCN5A</i> .....	79

Hình 3.8. Kết quả giải trình tự Sanger đột biến c.551A>G (H184R) ở exon 5 gen <i>SCN5A</i> .....	79
Hình 3.9. Kết quả giải trình tự Sanger đột biến ở exon 3 và exon 20 gen <i>SCN5A</i> trên bệnh nhân BrS14.....	81
Hình 3.10. Kết quả giải trình tự Sanger đột biến ở exon 18 và exon 24 gen <i>SCN5A</i> trên cùng bệnh nhân BrS57 .....	82
Hình 3.11. Kết quả giải trình tự gen exon 3 gen <i>SCN5A</i> của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS14.....	83
Hình 3.12. Kết quả giải trình tự gen exon 20 gen <i>SCN5A</i> của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS14.....	84
Hình 3.13. Phả hệ và kết quả phân tích đột biến gen <i>SCN5A</i> của các thành viên trong gia đình bệnh nhân BrS14 .....	85
Hình 3.14. Kết quả giải trình tự exon 3 gen <i>SCN5A</i> của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS117.....	86
Hình 3.15. Phả hệ và kết quả phân tích đột biến gen <i>SCN5A</i> của các thành viên trong gia đình bệnh nhân BrS117 .....	87
Hình 4.1. Điện tâm đồ Brugada thay đổi giữa hai thời điểm của một bệnh nhân .....	100

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Brugada 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]. Tần suất của bệnh được xác định dựa trên điện tâm đồ Brugada típ 1 là 0-0,1% ở Hoa kỳ và Châu Âu, và 0,1-1,4% ở vùng Đông Nam Á [2],[3]. 90% người mắc bệnh là nam giới và tuổi khởi phát trung bình là 40 tuổi [4], ảnh hưởng đến trụ cột gia đình, để lại nhiều hệ lụy cho thế hệ sau.

Nguyên nhân của hội chứng Brugada 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 [5]. Trong các đột biến đã được báo cáo, các đột biến trên gen *SCN5A*, mã hóa cho kênh natri, chiếm tần suất cao nhất, khoảng 20-25% [4],[6]. Các đột biến này đa dạng và phân bố rải rác trên khắp chiều dài của gen. Mỗi loại đột biến gây biến đổi một vùng cấu trúc kênh natri đặc hiệu, và tạo ra các kiểu hình đa dạng của hội chứng Brugada [5],[6]. Việc xác định được vị trí đột biến, ảnh hưởng của đột biến đến cấu trúc protein  $Na_v1.5$  và thay đổi hoạt động điện của màng tế bào cơ tim chính là "điểm nút" để tối ưu hoá, cá thể hoá điều trị cho người bệnh. Cho đến nay, hơn 900 loại đột biến trên gen *SCN5A* đã được công bố, tuy nhiên, không phải cơ chế hoạt động của tất cả các đột biến đều được làm rõ. Theo các khuyến cáo từ các hiệp hội tim mạch thế giới và các đồng thuận chuyên gia [7], 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.

Trên toàn thế giới, số lượng các nghiên cứu lâm sàng và di truyền về hội chứng Brugada tăng lên trong những năm gần đây. Dù vậy, vai trò của xét nghiệm tình trạng các gen có liên quan nói chung và gen *SCN5A* nói riêng,



trong việc chẩn đoán, định hướng điều trị và tư vấn di truyền cho hội chứng vẫn chỉ dừng ở mức độ là các đồng thuận chuyên gia. Việc xác định tính chất gây bệnh của các đột biến này chỉ mới dừng lại ở mức độ dự đoán *in silico* trên đơn lẻ từng gen và protein tương ứng, chưa được xem xét như một yếu tố nguy cơ trong các nghiên cứu theo dõi dọc. Bên cạnh đó, việc khảo sát đồng thời 23 gen có liên quan cũng chưa được tiến hành. Điều này gây khó khăn cho việc đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh sử, tiền sử, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng (kiểu hình) với các biến đổi ở cấp độ di truyền (kiểu gen) của người bệnh, vì đây là một bệnh lý do tác động đa gen. Khó khăn này gây trở ngại cho việc có được các bằng chứng khoa học làm cơ sở cho các khuyến cáo có độ mạnh cao hơn.

Việt Nam là một quốc gia Đông Nam Á, là khu vực có tần suất hội chứng Brugada thuộc nhóm cao trên thế giới [2],[3]. Số lượng nghiên cứu về bệnh lý này còn hạn chế với số lượng rất ít và hầu như chưa có nghiên cứu nào xác định dạng rối loạn di truyền ở bệnh nhân Brugada. Liệu tỉ lệ đột biến gen *SCN5A* ở bệnh nhân hội chứng Brugada ở nước ta là bao nhiêu và có sự khác biệt gì về một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa nhóm có và không có đột biến hay không? Các dữ liệu này, nếu có được, sẽ là tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về mối liên quan kiểu hình kiểu gen, tiếp cận chẩn đoán và phân tầng nguy cơ của hội chứng Brugada trong tương lai. Vì vậy, đề tài “**Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến gen *SCN5A* ở bệnh nhân hội chứng Brugada**” được thực hiện với các mục tiêu sau:

1. ***Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân có hội chứng Brugada.***
2. ***Xác định đột biến gen *SCN5A* và mối liên quan giữa đột biến gen với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.***

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. TỔNG QUAN VỀ HỘI CHỨNG BRUGADA

Hội chứng Brugada (Brugada syndrome, BrS), lần đầu tiên được mô tả năm 1992, hiện nay được biết như là một nguyên nhân đột tử do tim đặc biệt phổ biến ở Nam Âu và Đông Nam Á. Bệnh đặc trưng bởi tình trạng rối loạn tái cực biểu hiện trên điện tâm đồ là dạng bloc nhánh phải và ST chênh  $\geq 2$  mm ở các chuyển đạo trước tim phải, kèm theo gia tăng nguy cơ ngất và đột tử [1]. Cơ chế của bệnh liên quan đến các biến đổi di truyền đa gen, gây ảnh hưởng chủ yếu đến cấu trúc và chức năng của hệ thống dẫn truyền điện tim.

#### 1.1.1. Sơ lược về điện thế hoạt động màng tế bào cơ tim

Sự co của tế bào cơ tim được kiểm soát chặt chẽ bởi sự lan tỏa của điện thế hoạt động màng từ nút xoang cho đến các tâm thất. Thành thất gồm ba lớp tế bào: lớp trong hay còn gọi là nội tâm mạc (endocardium), lớp giữa (M-cell), và lớp ngoài hay còn gọi là thượng/ngoại tâm mạc (epicardium). Điện thế hoạt động màng là hoạt động thay đổi điện tích ở hai bên màng của một tế bào cơ tim xảy ra trong một khoảng thời gian xác định, từ ngay trước khi bắt đầu thời kỳ tâm thu (khử cực) cho đến kết thúc thời kỳ tâm trương (tái cực). Điện thế màng của tế bào cơ tim là kết quả hoạt động phối hợp của các kênh ion natri, kali và calci, được xác định bằng cách gắn vi điện cực vào trong tế bào cơ tim và được chia làm năm pha (hình 1.1) (trừ pha nghỉ).

- Pha nghỉ: cân bằng ion ra vào, thể hiện là đường đẳng điện trên điện tâm đồ.

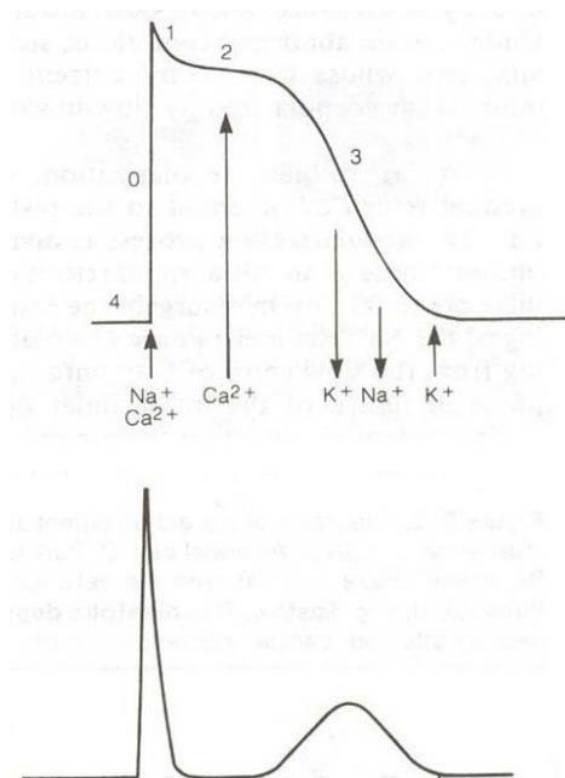
- Pha 0: khử cực nhanh do hoạt hóa kênh natri, làm natri di chuyển vào trong tế bào, gây tăng điện thế đột ngột tạo ra phức hợp sóng QRS (đi từ nội tâm mạc đến ngoại tâm mạc).

- Pha 1: tái cực nhanh do đóng đột ngột kênh natri và kích hoạt thoáng qua kênh kali làm cho kali đi từ trong ra ngoài tế bào, tạo hõm nhọn điện thế, tương ứng với điểm J trên điện tâm đồ.

- Pha 2: pha bình nguyên được duy trì bởi sự cân bằng giữa dòng calci - natri đi vào trong tế bào và dòng kali đi ra, tương ứng với đoạn ST trên điện tâm đồ.

- Pha 3: tái cực nhanh do sự đóng kênh calci và natri. Natri được loại ra ngoài tế bào bằng bơm natri-kali. Calci được đưa ra ngoài qua cơ chế trao đổi natri-calci. Màng tăng tính thấm trở lại với kali. Dòng kali đi ra tăng lên trong khi dòng natri-calci giảm, tạo độ dốc xuống của điện thế, tương ứng với sóng T trên điện tâm đồ.

- Pha 4: là khoảng thời gian giữa hai hoạt động điện thế liên tiếp, kênh kali mở, kênh natri-calci đóng, dẫn trở về đẳng điện.



**Hình 1.1.** Điện thế màng tế bào cơ tim, tương ứng trên điện tâm đồ

Như vậy, hiện tượng khử cực thất (pha 0), chịu trách nhiệm bởi dòng natri đi vào, đi từ nội tâm mạc đến ngoại tâm mạc, tạo ra phức bộ QRS. Hiện tượng tái cực thất (pha 1 đến pha 3), chịu trách nhiệm bởi dòng natri-calcium đi vào và dòng kali đi ra, có chiều ngược lại, đi từ ngoại tâm mạc đến nội tâm mạc, tạo ra đoạn ST và sóng T. Bất thường chức năng của một hoặc nhiều kênh ion sẽ ảnh hưởng đến điện thế hoạt động màng. Tùy theo kênh ion nào bị ảnh hưởng mà điện thế hoạt động màng sẽ có sự biến đổi đặc hiệu và hình dạng đoạn ST và T trên điện tâm đồ cũng sẽ thay đổi tương ứng. Đây là sinh bệnh học chung cho các bất thường tái cực ở cơ tim như điện tâm đồ, hội chứng QT dài, hội chứng QT ngắn...

### **1.1.2. Chẩn đoán và phân loại hội chứng Brugada**

Theo hướng dẫn từ Hội tim mạch Châu Âu năm 2015 [7] và tài liệu đồng thuận chuyên gia về hội chứng sóng J (J-wave syndrome) mới nhất [8], hội chứng Brugada được định nghĩa và chẩn đoán như sau:

(1) Người bệnh có hình ảnh điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát;

Hoặc (2) Người bệnh thỏa mãn đồng thời ba tiêu chí sau:

(i) Điện tâm đồ Brugada típ 2 hoặc típ 3 cố định;

(ii) Có ít nhất 01 tiêu chí trong Hệ thống điểm Thượng Hải;

(iii) Có hình ảnh điện tâm đồ hội chứng Brugada típ 1 xuất hiện sau khi sốt, hoặc sau khi dùng thuốc chẹn kênh natri.

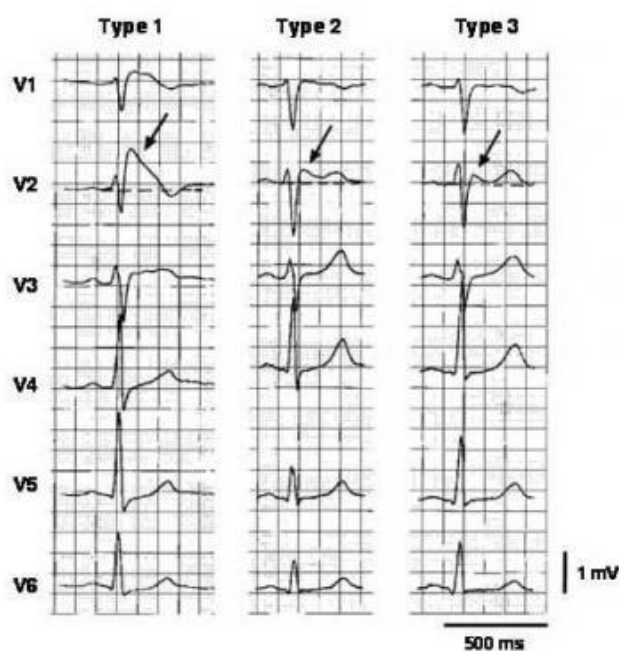
Và (3) các nguyên nhân khác tạo nên điện tâm đồ dạng Brugada cần được loại trừ.

#### ***Đặc điểm điện tâm đồ Brugada***

Trên điện tâm đồ 12 chuyển đạo, hình ảnh điện tâm đồ Brugada được phân thành ba típ, tùy theo sự thay đổi hình dạng chên lên của đoạn ST ở các chuyển đạo V1-V3 (Bảng 1.1 và Hình 1.2).

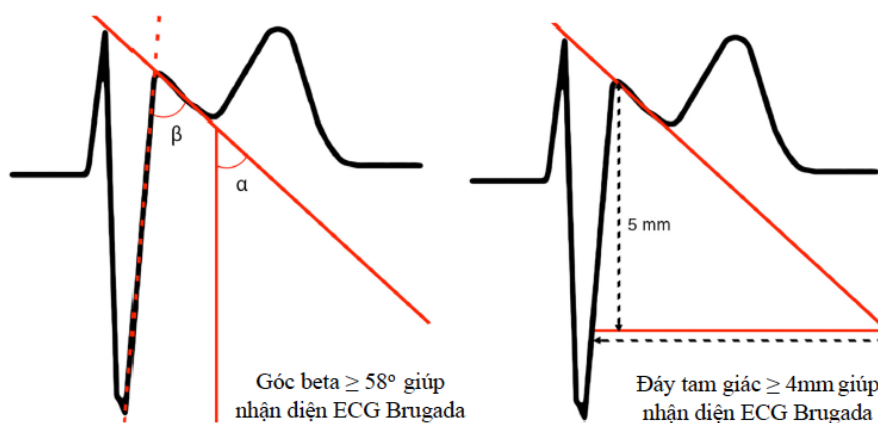
**Bảng 1.1.** Phân loại hội chứng Brugada bằng đặc điểm điện tâm đồ [4]

Đặc điểm	Típ 1	Típ 2	Típ 3
Biên độ điểm J	$\geq 2$ mm	$\geq 2$ mm	$\geq 2$ mm
Sóng T	Âm	Dương hoặc hai pha	Dương
Hình dạng ST-T	Cong vòm	Yên ngựa	Yên ngựa
Phần cuối đoạn ST	Đi xuống dần dần	Chênh $\geq 1$ mm	Chênh $< 1$ mm

**Hình 1.2.** Biểu hiện trên điện tâm đồ của ba típ hội chứng Brugada [4]

Để tìm kiếm các dấu hiệu điện tâm đồ của hội chứng Brugada, cần xem xét các đặc điểm như: hình dạng sóng T, đoạn ST-T, biên độ điểm J ở các chuyển đạo ngực phải V1 đến V3. Trong đó, quan trọng nhất là điện tâm đồ Brugada típ 1, đặc trưng bởi sự chênh lên hình vòm của đoạn ST ở ít nhất một trong các chuyển đạo ngực phải V1, V2 (vị trí khoang liên sườn 2, 3 hoặc 4), kèm theo bloc nhánh phải, sóng T âm và khoảng PR kéo dài. Ngoài ra, trong những trường hợp hội chứng Brugada kết hợp với các bất thường khác như hội chứng QT ngắn, QT dài ... có thể kèm theo phức hợp QRS có dạng bloc nhánh phải, khoảng QT kéo dài ở các chuyển đạo tim phải.

Có nhiều nguyên nhân tạo ra các đặc điểm giống với điện tâm đồ hội chứng Brugada, vì vậy, để nhận diện một điện tâm đồ dạng Brugada “đúng”, người ta sử dụng thêm hai tham số là *góc beta* và *đáy tam giác beta*. Góc beta được tạo thành bởi sườn lên sóng S và sườn xuống sóng R'. Tam giác beta được hình thành bởi góc beta và có chiều cao là 5 mm theo phương thẳng đứng từ điểm J xuống (Hình 1.3). *Góc beta*  $\geq 58^\circ$  và *đáy tam giác beta*  $\geq 4$  mm là hai tiêu chuẩn giúp phân biệt điện tâm đồ Brugada típ 2 với các rối loạn khác có hình ảnh điện tâm đồ tương tự. Việc sử dụng hai tham số này có độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc xác định điện tâm đồ Brugada típ 2 lần lượt là: 60% và 78% với *góc beta*, và 80% và 40% với *đáy tam giác beta* [9, 10].



**Hình 1.3.** Tham số góc beta và đáy tam giác [11]

### ***Hệ thống điểm Thượng Hải (Shanghai Score System)***

Hệ thống tính điểm này được đưa ra tại một hội nghị tại Thượng Hải, dùng góp phần giảm tỷ lệ chẩn đoán quá mức các trường hợp hội chứng Brugada có ít triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng hoặc các dấu chứng không điển hình[12].

Hệ thống điểm Thượng Hải gồm 4 nhóm đặc điểm, bao quát từ tiền sử gia đình, các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và tình trạng đột biến gen của người bệnh, chi tiết theo bảng 1.2. Mỗi nhóm đặc điểm chỉ tính điểm cao nhất trong các tiêu chí của nhóm.

**Bảng 1.2.** Hệ thống điểm Thượng Hải chẩn đoán hội chứng Brugada [12].

<b>Tiêu chí chấm điểm</b> (Lưu ý: mỗi nhóm đặc điểm chỉ tính điểm cao nhất trong các tiêu chí của nhóm)	<b>Điểm số</b>
<b>1. Nhóm đặc điểm điện tâm đồ</b>	
A. Điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát (vị trí điện cực chuẩn hoặc đo điện cực cao lên 1-2 khoảng liên sườn)	3,5
B. Điện tâm đồ Brugada típ 1 xuất hiện sau sốt (vị trí điện cực chuẩn hoặc đo điện cực cao lên 1-2 khoảng liên sườn)	3
C. Điện tâm đồ Brugada típ 2, típ 3 chuyển sang típ 1 sau thử nghiệm kích thích thất bằng các thuốc chẹn kênh natri.	2
<b>2. Nhóm đặc điểm lâm sàng, bệnh sử</b>	
A. Ngưng tim không giải thích được hoặc có bằng chứng do rung thất/ nhịp nhanh thất.	3
B. Thở ngáp cả về đêm.	2
C. Ngất nghi do rối loạn nhịp tim.	2
D. Ngất không rõ cơ chế hoặc không rõ nguyên nhân.	1
E. Rung nhĩ hoặc cuồng nhĩ trên bệnh nhân < 30 tuổi không có nguyên nhân.	0,5
<b>3. Nhóm đặc điểm tiền sử gia đình</b>	
A. Thế hệ đầu tiên hoặc thứ hai trong gia đình được chẩn đoán xác định hội chứng Brugada.	2
B. Thế hệ đầu tiên hoặc thứ hai trong gia đình có người nghi ngờ đột tử xảy ra sau sốt, thở ngáp cả về đêm, hoặc do các thuốc gây khởi phát Brugada.	1
C. Thế hệ đầu tiên hoặc thứ hai trong gia đình có người trên 45 tuổi đột tử không giải thích được nguyên nhân và khám nghiệm tử thi không phát hiện nguyên nhân.	0,5
<b>4. Nhóm đặc điểm tình trạng gen</b>	
A. Có đột biến gây bệnh hoặc đột biến có khả năng gây bệnh trong nhóm các gen liên quan đến hội chứng Brugada được công bố.	0,5

Tổng điểm và kết luận của hệ thống điểm:

- Tổng số điểm  $\geq 3,5$  điểm: Chẩn đoán xác định hội chứng Brugada.
- Tổng số điểm 2-3 điểm: Có thể nghi ngờ hội chứng Brugada
- Tổng số điểm  $< 2$  điểm: Loại trừ chẩn đoán hội chứng Brugada

### ***Chẩn đoán phân biệt***

Hội chứng Brugada cần được loại trừ với các bệnh lý khác có một trong các đặc điểm của đoạn ST và sóng T tương tự trên điện tâm đồ [4], như:

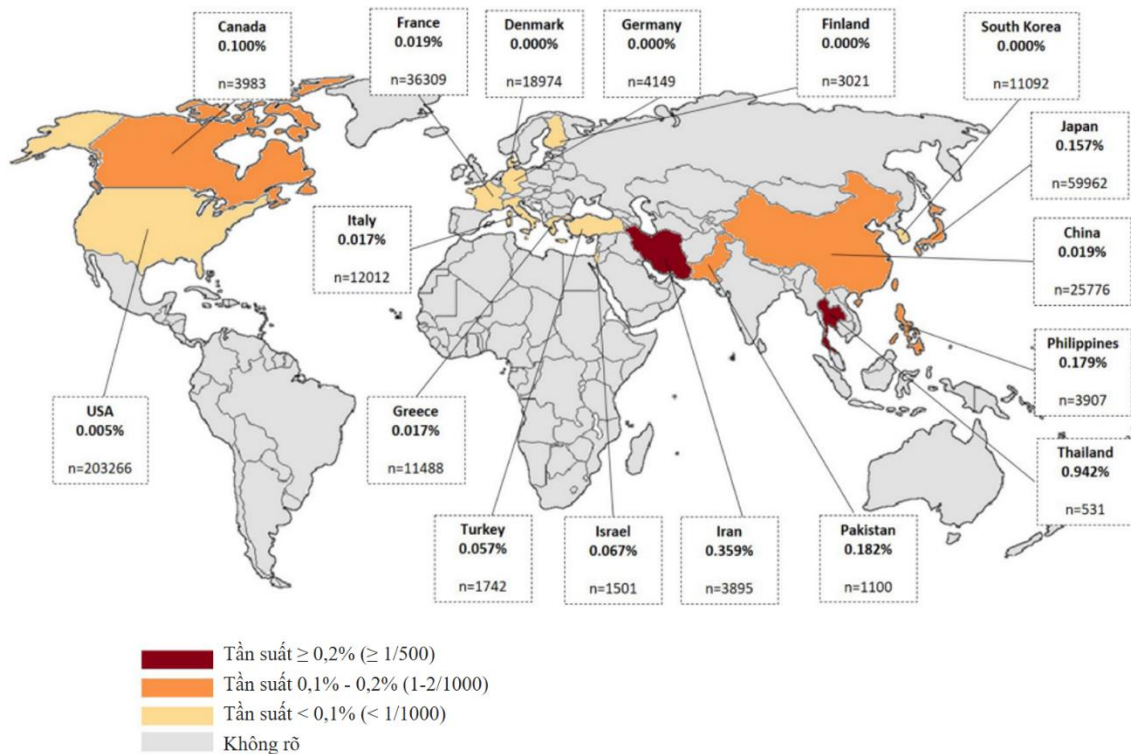
- Nhóm rối loạn nhịp tim: block nhánh phải không điển hình, hội chứng tái cực sớm;
- Nhóm rối loạn điện giải: tăng hoặc hạ kali máu, hạ natri máu;
- Nhóm bệnh cơ tim: phì đại thất trái, bệnh cơ tim gây loạn nhịp hoặc bệnh cơ tim thất phải gây loạn nhịp;
- Nhóm thiếu máu cơ tim: thiếu máu hoặc nhồi máu vùng thất phải;
- Nhóm bệnh nhiễm: viêm màng ngoài tim cấp; viêm cơ tim cấp
- Nhóm bệnh thuyên tắc phổi;
- Nhóm rối loạn do thuốc, hóa chất [13]: các thuốc chống loạn nhịp nhóm IA/IC, kháng histamine, chống trầm cảm ba vòng, ngộ độc rượu hoặc cocaine...

### **1.1.3. Các đặc điểm dịch tễ**

**Tần suất:** Do đa số bệnh nhân không có triệu chứng, bệnh chỉ được phát hiện tình cờ khi đo điện tâm đồ nên khó xác định tần suất chính xác của bệnh. Mặt khác, tần suất bệnh thay đổi theo thời gian do những thay đổi trong định nghĩa bệnh và các hoạt động tầm soát cho cả gia đình. Tần suất hội chứng Brugada được xác định dựa trên điện tâm đồ Brugada típ 1 là 0-0,1% ở Hoa Kỳ và Châu Âu, và 0-0,94% ở châu Á, đặc biệt là 0,1-1,4% ở vùng Đông Nam Á [2],[3]. Nguyên nhân cho việc tần suất hội chứng Brugada cao hơn ở chủng tộc châu Á chưa được làm sáng tỏ, nhưng có lẽ có liên quan đến sự hiện diện



của đoạn trình tự đặc hiệu châu Á (Asian-specific sequence) tại vùng khởi động của gen *SCN5A*, là gen chịu trách nhiệm cho 20-25% các trường hợp mắc hội chứng Brugada [6],[14]. Hình 1.4 trình bày tần suất hội chứng Brugada ở một số quốc gia trên thế giới, tần suất trong hình được xác định dựa trên tỷ lệ người bệnh có điện tâm đồ Brugada tí 1 tự phát.



**Hình 1.4.** Tần suất hội chứng Brugada trên toàn cầu [15]

Tần suất được trình bày dưới dạng tỷ lệ (%) của số người (n) được khảo sát, kết hợp nhiều nghiên cứu.

**Giới tính:** Tỷ lệ điện tâm đồ dạng Brugada ở nam cao gấp 8-10 lần so với nữ, chưa rõ nguyên nhân, dù tình trạng di truyền gen bệnh không liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính [4],[16]. Điều này thể hiện rất rõ qua sơ đồ phả hệ của các gia đình được ghi nhận mắc hội chứng [17], cũng như các báo cáo về tỷ lệ tử vong do hội chứng. Nam giới mắc bệnh được quan sát thấy có nguy cơ bộc lộ các biến cố cao hơn nữ giới, bao gồm ngất, rối loạn nhịp nhanh thất, rung thất, và có tiên lượng xấu hơn với tỷ lệ đột tử cao hơn [18].

**Tuổi:** Biểu hiện lâm sàng của hội chứng Brugada có tính chất theo tuổi rõ rệt. Triệu chứng đầu tiên của bệnh được khi nhận khởi phát quanh lứa tuổi 30 đến 40, tuổi trung bình bệnh nhân bị đột tử là 41, tuy nhiên, các triệu chứng được ghi nhận ở cả trẻ em hai ngày tuổi cho đến người trên 80 tuổi [19],[20].

#### **1.1.4. Sinh bệnh học**

Cơ chế phân tử bệnh của hội chứng Brugada đã được xác định có liên quan đến các biến đổi di truyền đa gen, gây ảnh hưởng chủ yếu đến cấu trúc và chức năng của hệ thống dẫn truyền điện tim, được mô tả chi tiết ở mục 1.2. Sự thay đổi nồng độ các dòng ion đi vào và đi ra khỏi tế bào cơ tim trong các giai đoạn của điện thế động màng tế bào, được cho là gây ra sự chênh lệch về điện thế giữa lớp nội tâm mạc và ngoại tâm mạc của thất phải, từ đó biểu hiện nên đặc điểm điện tâm đồ điển hình Brugada và các triệu chứng lâm sàng khác của hội chứng Brugada.

Có hai giả thuyết chính về cơ chế hình thành sóng điện tim ở chuyển đạo ngực phải trong hội chứng Brugada: *thuyết khử cực muộn* (delayed depolarization) và *thuyết tái cực sớm* (early repolarization) [21],[22],[23] từ các kết quả quan sát trên mô hình thử nghiệm động vật [24],[25].

##### **1.1.4.1. Bất thường khử cực muộn**

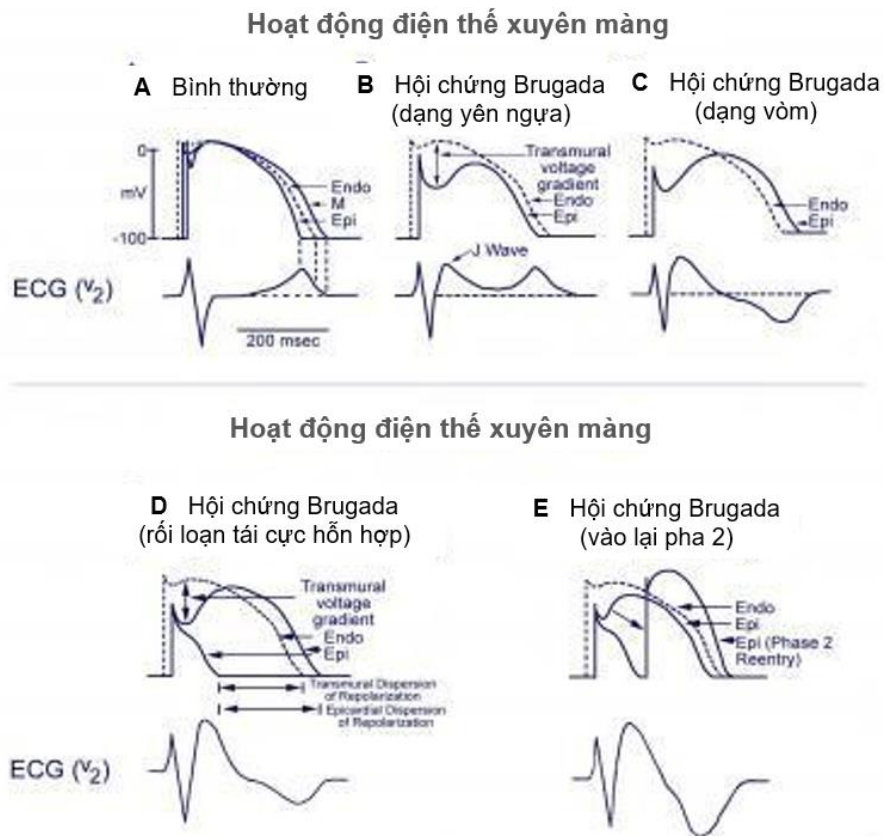
Giả thuyết dựa trên mô hình rối loạn khử cực và dẫn truyền, cho rằng biểu hiện điện tâm đồ điển hình của hội chứng Brugada hình thành từ tình trạng chậm dẫn truyền và trì hoãn hoạt hóa của thất phải (delayed depolarization) [26]. Bất thường khử cực muộn là do hoạt động bất thường của kênh natri đi vào (pha 0). Rối loạn khử cực muộn cũng gây chênh lệch đoạn ST. Nghiên cứu của tác giả Postema và cộng sự gây bộc lộ điện tâm đồ Brugada

típ 1 trên 91 bệnh nhân bằng ajmaline (một thuốc chẹn kênh natri ở tim, nhóm IA), đã ghi nhận các rối loạn tái cực có thể xuất hiện đồng thời và thứ phát sau các rối loạn khử cực [27].

#### ***1.1.4.2. Bất thường tái cực sớm***

Bất thường tái cực sớm (early repolarization) phản ánh sự mất cân bằng trong các kênh ion chịu trách nhiệm cho vị trí cuối của khử cực (pha 0) và vị trí đầu của tái cực (pha 1-2), quan trọng nhất là kênh natri. Thuật ngữ tái cực sớm được hiểu là sự hiện diện của “sóng J” hoặc “điểm J chênh lên”, từ lâu đã được sử dụng để mô tả một biến thể QRS -T trên điện tâm đồ (điểm J (J-point) trên điện tâm đồ là điểm kết thúc phức bộ QRS và bắt đầu đoạn ST). Hầu hết các tài liệu xác định tái cực sớm có mặt trên điện tâm đồ khi có vị trí điểm J cao  $\geq 0,1$  mV ở hai chuyển đạo liên tiếp với hình thái lú dú (slurring) hoặc chẻ đôi.

Giả thuyết về tình trạng tái cực sớm được ủng hộ nhiều hơn, bởi các tế bào ngoại tâm mạc thất phải (điện thế cao hơn, dương tính) đóng vai trò quan trọng hơn các tế bào nội tâm mạc (điện thế thấp hơn, âm tính) trong việc hình thành và dẫn truyền điện thế hoạt động màng. Sự giảm  $I_{Na}$  làm gia tăng sự khác biệt này, gây nên sự chênh lệch điện thế trong quá trình tái cực giữa ba lớp của tế bào cơ tim (hình 1.5), từ đó biểu hiện thành các thay đổi chênh lên của đoạn ST trên điện tâm đồ. Sự khác biệt về điện thế càng lớn thì ST càng chênh [4],[26]. Như vậy, bất thường tái cực sớm là do hoạt động bất thường của kênh natri đi vào (pha 1 và pha 2), kênh kali đi ra (pha 1 và pha 2) và kênh calci đi vào (pha 2).



**Hình 1.5.** Sự thay đổi điện thế hoạt động của ba lớp tế bào cơ tim thất phải ở người bình thường và bệnh nhân hội chứng Brugada [4]

(End: nội tâm mạc; Epi: ngoại tâm mạc; mid: lớp tế bào cơ tim ở giữa)

A: Điện tâm đồ bình thường ở chuyển đạo V<sub>2</sub>, được tạo thành bởi sự chênh lệch điện thế xuyên thành cơ tim trong suốt pha khử cực và tái cực.

B: Điện tâm đồ bệnh nhân Brugada với sóng J, đoạn ST chênh lên dạng yên ngựa, sóng T dương.

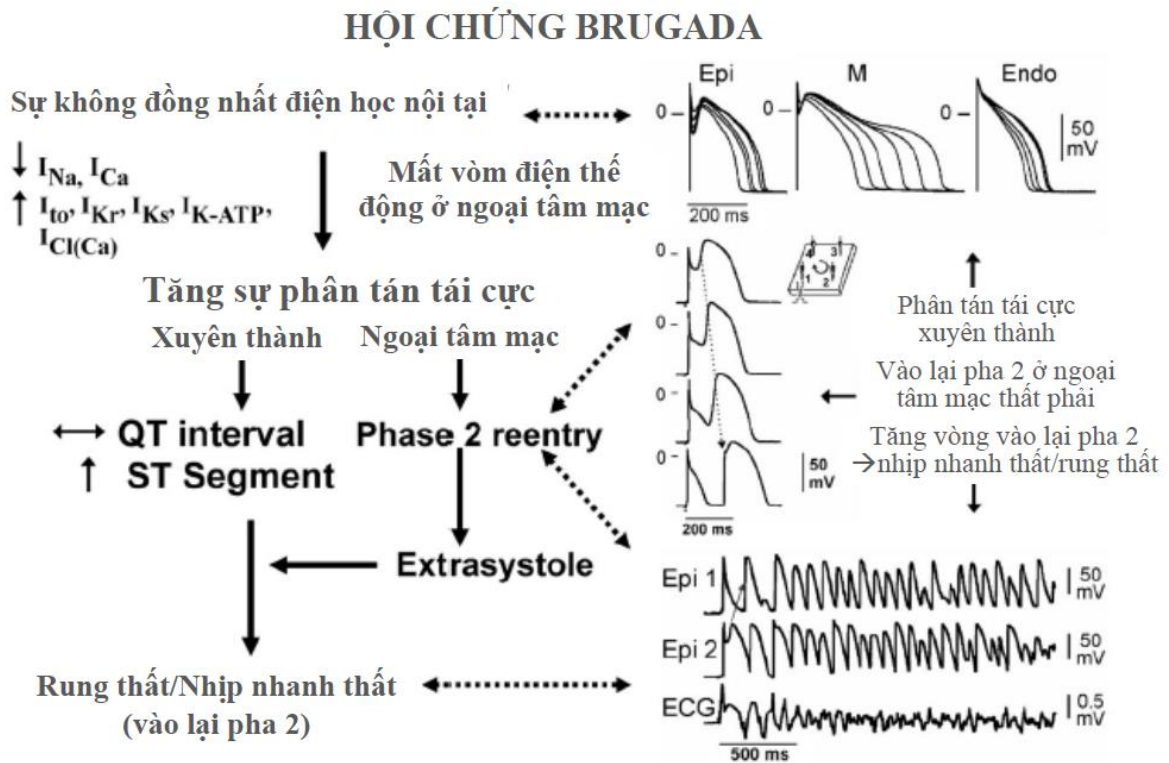
C: Điện tâm đồ bệnh nhân Brugada với sóng J, đoạn ST dạng vòm, sóng T hai pha.

D và E: Điện tâm đồ bệnh nhân Brugada với sóng J, đoạn ST dạng vòm, sóng T nghịch đảo.

#### 1.1.4.3. Cơ chế sinh loạn nhịp trong hội chứng Brugada

Trong hội chứng Brugada, do sự di chuyển ion ra ngoài ở pha 1 gây mất vòm điện thế động không đồng đều ở vài vị trí của ngoại tâm mạc (nhưng ở nội tâm mạc thì không), gây nên sự phân tán tái cực xuyên thành và trở hỗn loạn giữa các lớp tim. Ngay trong ngoại tâm mạc cũng có những vùng dễ nhạy cảm, làm cho một xung động sớm hoặc một ngoại tâm thu sẽ gây ra một

loạn nhịp do cơ chế vòng vào lại. Sự dẫn truyền vòm điện thế động từ những vùng còn nguyên vẹn đến những vùng đã bị mất, gây nên hiện tượng tái kích thích tại chỗ ở pha 2 của điện thế động theo cơ chế vòng vào lại, dẫn đến hình thành các ngoại tâm thu thất rất dày (với khoảng ghép ngắn, có khi sóng R rơi trên sóng T), nhanh chóng dẫn đến nhịp nhanh thất hoặc rung thất [4],[8],[28]



**Hình 1.6.** Cơ chế gây loạn nhịp thất trong hội chứng Brugada [4]

#### 1.1.4.4. Các cơ chế khác gây bộc lộ điện tâm đồ Brugada

Hội chứng Brugada có thể làm tăng nguy cơ rối loạn nhịp nhĩ do có sự bất thường kênh natri trong nhiều loại tế bào cơ nhĩ, đồng thời với sự tồn tại cơ chế vòng vào lại ở cơ nhĩ [29],[30]. Ngoài ra, có nhiều trường hợp có biểu hiện hỗn hợp như hội chứng Brugada kết hợp với hội chứng QT ngắn, với bệnh lý tim dẫn truyền, với hội chứng QT dài, và bệnh cơ tim dẫn nở [23]. Bên cạnh đó, các tình trạng khác nhau gây rối loạn hoạt động của kênh natri hoặc gây rối loạn nhiều hơn hoạt động vốn đã bất thường của kênh natri, đều là yếu tố nguy cơ làm bộc lộ các biểu hiện của hội chứng Brugada, gồm có:

**Ảnh hưởng của giới tính:** Như đã đề cập ở các phần trên, sự mất vòm điện thế cuối pha 1 có thể do ảnh hưởng của hormon sinh dục. Ở nam giới, nồng độ testosterone cao, gia tăng dòng kali đi ra và giảm dòng canxi đi vào. Ngược lại, ở nữ, estrogen ức chế hoạt động kênh kali phụ thuộc điện thế ( $K_v4.3$ ) gây giảm dòng kali đi ra. Vì vậy, hội chứng Brugada thường gặp ở nam nhiều hơn nữ [16],[31].

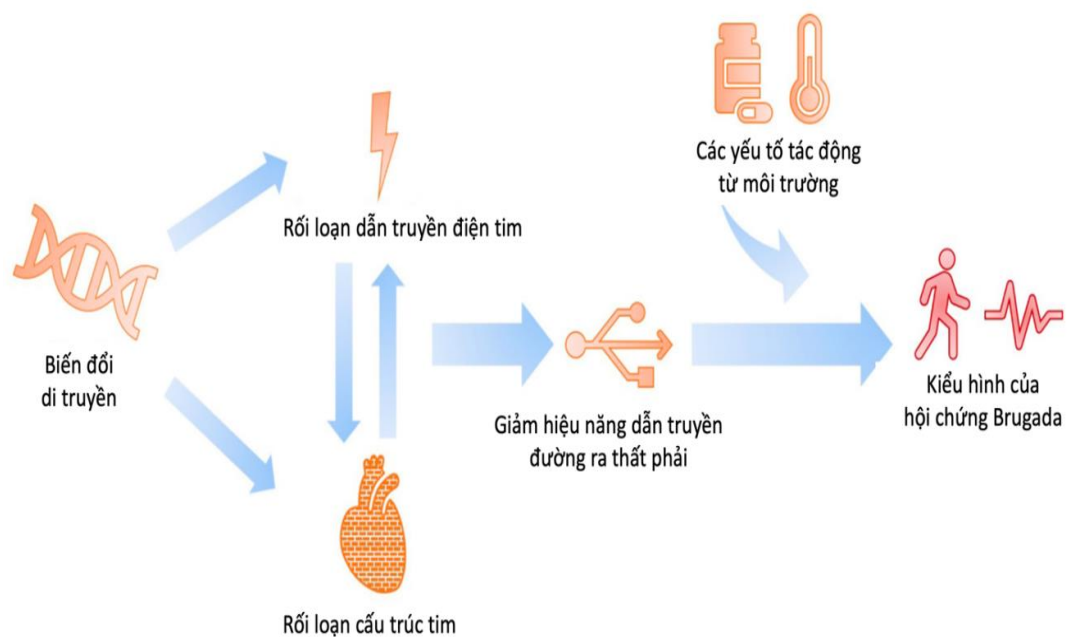
**Trương lực hệ thần kinh thực vật:** Sự mất cân bằng giữa trương lực giao cảm và phó giao cảm đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của hội chứng Brugada. Các trường hợp khởi phát rối loạn nhịp thất trong hội chứng Brugada vào ban đêm khi nhịp tim giảm do tăng trương lực đối giao cảm (theo nhịp sinh học ngày đêm) hoặc sau khi dùng các thuốc tác động lên thần kinh thực vật được quy trách nhiệm cho cơ chế này [4],[32].

**Ảnh hưởng của một số thuốc:** các thuốc có cơ chế chặn kênh natri hoặc ảnh hưởng trên dòng ion kali hoặc canxi (thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, IC hoặc một số thuốc hướng tâm thần [13] ...) gây bộc lộ hội chứng Brugada. Việc nghiện hoặc sử dụng quá liều một số chất gây nghiện (ethanol, cocaine, heroine ...) cũng có cơ chế tương tự [33],[34],[35]. Danh mục chi tiết các thuốc ảnh hưởng được cập nhật liên tục trên trang [www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org).

**Tình trạng sốt, tăng thân nhiệt** làm giảm chức năng của các kênh natri vốn đã khiếm khuyết do các đột biến gen, đặc biệt là đột biến gen *SCN5A*, gây mất vòm điện thế pha 1, làm chậm dẫn truyền ở đường ra thất phải, gây bộc lộ điện tâm đồ điển hình Brugada [36],[37]. Nghiên cứu của tác giả Dumaine và cộng sự gợi ý rằng axit amin threonin ở vị trí 1620 trên protein bán đơn vị alpha của kênh  $Na_v1.5$  (được mã hoá bởi gen *SCN5A*) là yếu tố xác định tính nhạy cảm với nhiệt độ của kênh  $Na_v1.5$  ở tế bào cơ tim của người. Sự thay đổi hoặc biến mất của vị trí này làm tăng nhạy cảm với nhiệt độ, thúc đẩy rối loạn nhịp trong hội chứng [38].

**Tình trạng gắng sức:** Gắng sức làm tăng nhịp tim, ở bệnh nhân có đột biến gen *SCN5A* kèm giảm dòng  $I_{Na}$ , có thể làm thay đổi dấu hiệu điện tâm đồ của hội chứng Brugada. Tuy nhiên, hoạt động gắng sức rất hiếm khi gây rối loạn nhịp thất trong hội chứng Brugada [39].

**Tình trạng ăn no:** ăn quá no có thể gây thay đổi hoạt động của thần kinh phế vị, gây bộc lộ điện tâm đồ Brugada, vì vậy, đã có đề xuất áp dụng thử nghiệm ăn no như một cận lâm sàng chẩn đoán hội chứng Brugada [40].



**Hình 1.7.** Các yếu tố góp phần vào kiểu hình của hội chứng Brugada [15]

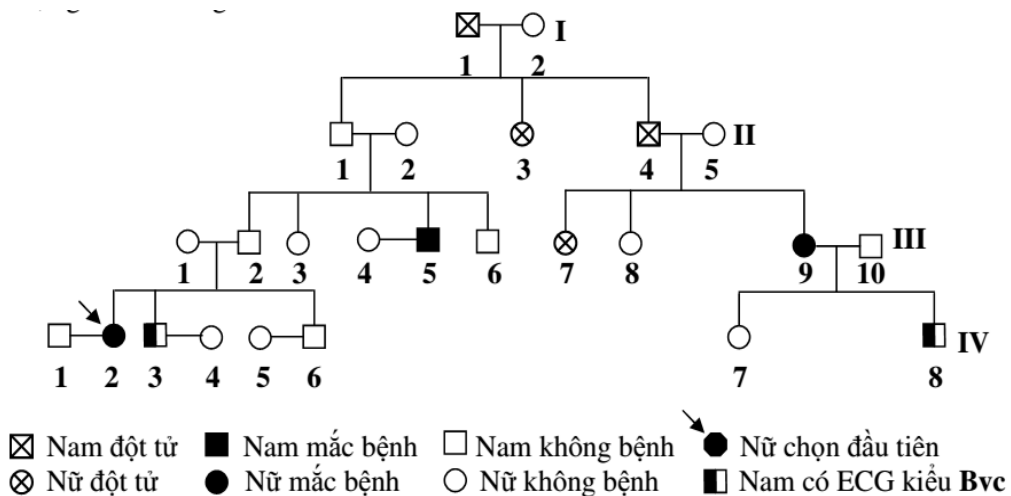
Tóm lại, các biến đổi di truyền, nếu phù hợp, sẽ gây ra các rối loạn về cấu trúc tim, hoặc rối loạn về dẫn truyền điện trong tim. Trong một số tình huống, xuất hiện thêm tác động từ bên ngoài (sốt, sử dụng một số thuốc, tình trạng gắng sức hoặc ăn no...) hoặc tự thân của người bệnh (độ tuổi hoặc giới tính); sự tổng hợp tất cả các cơ chế nêu trên dẫn đến điểm chung cuối của hậu quả sinh lý bệnh là làm giảm hoặc làm chậm khả năng dẫn truyền ở đường ra thất phải, gây bộc lộ điện tâm đồ và/hoặc các biểu hiện đặc trưng của hội chứng Brugada [23],[41].

### 1.1.5. Tiền sử và triệu chứng

#### 1.1.5.1. Tiền sử

Tiền sử bản thân: (i) Người bệnh có thể chưa có bất kỳ biểu hiện nào trước khi được chẩn đoán, được phát hiện tình cờ nhờ biểu hiện trên điện tâm đồ, hoặc mắc một biến cố của rối loạn nhịp thất (ngất, ngưng tim đột ngột) và được cứu sống kịp thời; hoặc (ii) Người bệnh có thể đã có những lần ngất hoặc ngưng tim được cấp cứu thành công nhưng không rõ nguyên nhân. Tình huống có thể có yếu tố khởi phát (dùng một số thuốc hoặc chất kích thích, hoặc sốt ...) hoặc không có yếu tố khởi phát nào.

Tiền sử gia đình: hội chứng Brugada đã được báo cáo có yếu tố gia đình rõ rệt [17]. Người bệnh có thể có người thân cùng huyết thống đã được chẩn đoán bệnh, hoặc đã đột tử do tim, hoặc có các cơn ngất chưa rõ nguyên nhân.



**Hình 1.8.** Sơ đồ phả hệ một gia tộc mắc hội chứng Brugada [17]

(Bvc: Brugada vô căn)

#### 1.1.5.2. Triệu chứng lâm sàng

Trong đa số trường hợp, bệnh nhân hoàn toàn không có triệu chứng nào, được phát hiện tình cờ hoặc có chủ đích qua điện tâm đồ (sàng lọc gia đình).

Các triệu chứng của hội chứng Brugada đều liên quan đến rối loạn nhịp thất đe dọa tính mạng, gồm: ngất, thở kiểu hấp hối về đêm, và đột tử. Đột tử



do tim có thể là biểu hiện đầu tiên và duy nhất ở khoảng 1/3 bệnh nhân, do những cơn rung thất xuất hiện đột ngột. Ngoại tâm thu thất liên tục dẫn đến nhịp nhanh thất, rung thất gây giảm cung lượng tim đủ gây ngất và ngưng tim. Các cơn rối loạn nhịp thất này gặp ở nam nhiều hơn nữ [16], ít liên quan đến gắng sức [41], và thường xuất hiện vào ban đêm. Ngoài ra, rối loạn nhịp thất còn xảy ra khi bệnh nhân có các yếu tố thúc đẩy như: sốt, sau bữa ăn thật no, uống rượu, nghiện cocaine, dùng một số thuốc ...[15],[23].

Ngoài rối loạn nhịp thất, hầu hết người bệnh Brugada có kết quả khám lâm sàng bình thường. Tuy nhiên, khám lâm sàng vẫn cần thiết để loại trừ các bệnh của tim hoặc các bệnh khác có thể gây rối loạn nhịp thất, ngất, ngưng tim thoáng qua (như bệnh cơ tim phì đại, hội chứng QT ngắn, hội chứng QT dài ...). Khoảng 20% các trường hợp có rung nhĩ đi kèm [30].

*Tóm lại, có thể phân chia người bệnh hội chứng Brugada thành các thể:*

- Thể có triệu chứng.
- Thể không triệu chứng: hoàn toàn không có biểu hiện lâm sàng, chỉ có điện tâm đồ có hình ảnh đặc trưng của hội chứng Brugada (tự phát hoặc sau kích thích bằng thuốc chẹn kênh natri).
- Thể ẩn: bệnh nhân có mang đột biến các gen liên quan, nhưng chưa có biểu hiện trên lâm sàng, ngay cả khi được thử nghiệm kích thích bằng thuốc chẹn kênh natri.

### ***1.1.5.3. Các thăm dò cận lâm sàng***

Các cận lâm sàng, gồm xét nghiệm máu, siêu âm tim và các thăm dò chức năng như điện tâm đồ, khảo sát điện sinh lý ... rất quan trọng để chẩn đoán phân biệt hội chứng Brugada với các tình trạng bệnh có cùng biểu hiện. Ngoài ra, việc xét nghiệm các gen chịu trách nhiệm đã được áp dụng.

**Xét nghiệm máu:** gồm định lượng ion máu để loại trừ tình trạng tăng, giảm kali, calci máu, và định lượng CKMB và cardiac troponin để loại trừ

chẩn đoán nhồi máu cơ tim vùng thất phải, cũng gây hình ảnh chênh lên của đoạn ST ở các chuyển đạo trước ngực phải tương tự hội chứng Brugada.

### **Các loại điện tâm đồ**

- *Điện tâm đồ 12 chuyển đạo*: là cận lâm sàng không thể thiếu để chẩn đoán hội chứng Brugada, đã được trình bày ở mục 1.1.2. Trong ba típ điện tâm đồ Brugada, típ 1 có thể tự phát hoặc xuất hiện sau dùng các thuốc chẹn kênh natri nhóm IA, nhóm IC, làm điện tâm đồ Brugada típ 2 hoặc típ 3 chuyển thành típ 1. Ngoài ra, những đặc trưng điện tâm đồ còn có thể lộ rõ trong những tình huống đã nêu ở mục 1.1.4.4.

Các dấu hiệu điện tâm đồ làm tăng nhiều lần nguy cơ rối loạn nhịp thất ở người bệnh Brugada:

- + Điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát, thường trực [42].
- + Dấu hiệu của rối loạn khử cực muộn, gồm: phức bộ QRS phân mảnh (fragmented QRS complex - fQRS); sóng S sâu và rộng ở D1, QRS dẫn rộng ở V1-V3, ... [11],[43].
- + Dấu hiệu của rối loạn tái cực sớm ở vùng dưới bên [44],[45].
- + Dấu hiệu bất thường dẫn truyền tâm nhĩ và dẫn truyền nhĩ thất như rung nhĩ và bloc nhĩ thất [29],[30].

- *Điện tâm đồ cải tiến*: được đo với điện cực V1-V3 đặt ở vị trí cao hơn từ một đến hai khoang liên sườn làm tăng khả năng chẩn đoán nhưng không thay đổi tiên lượng so với điện tâm đồ chuẩn [46].

- *Điện tâm đồ tín hiệu trung bình* (Signal averaged electrocardiogram, SAECG): được sử dụng để phát hiện biên độ thấp, tín hiệu điện tần số cao ở cuối phức hợp QRS, được gọi là điện thế muộn [47]. Điện thế muộn có tương quan ý nghĩa với sự xuất hiện của biến cố loạn nhịp thất trong hội chứng Brugada [48].

- *Điện tâm đồ (Holter) 24 giờ*: giúp phát hiện những khác biệt về các chỉ số điện tâm đồ vào ban đêm giữa hai nhóm bệnh nhân Brugada có triệu chứng và không triệu chứng [48].

- *Máy theo dõi điện tâm đồ liên tục (Loop Recorder Holter ECG)*: là loại thiết bị được cấy vào cơ thể bệnh nhân Brugada có triệu chứng ngắt chưa rõ nguyên nhân, cần theo dõi biến cố loạn nhịp thất trong thời hạn 2 – 3 năm, giúp chẩn đoán và điều trị bệnh.

### **Các phương pháp thăm dò chẩn đoán dựa trên điện tâm đồ**

- *Thử nghiệm bằng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, IC*: là phương pháp giúp khởi phát hoặc bộc lộ các biểu hiện điển hình trên điện tâm đồ của hội chứng Brugada, bằng cách cho người bệnh sử dụng các thuốc chẹn kênh natri nhóm IA hoặc IC, phổ biến trên lâm sàng là flecanide hoặc ajmaline. Cần càng nhiều chất chẹn kênh natri để tạo nên hiện tượng Brugada, thì bệnh nhân càng ít nguy hiểm, nguy cơ đột tử thấp.

Thử nghiệm được xem là dương tính nếu sau khi dùng thuốc, điện tâm đồ xuất hiện sóng J biên độ cao  $\geq 2\text{mm}$  tại các chuyển đạo V1-V3, có hoặc không kèm theo tình trạng block nhánh phải (nghĩa là điện tâm đồ típ 2 hoặc típ 3 chuyển thành típ 1).

Thử nghiệm này chỉ nên được chỉ định trong các trường hợp: người bệnh có triệu chứng hoặc tiền sử gợi ý hội chứng Brugada nhưng không có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát; người bệnh có điện tâm đồ dạng Brugada típ 2 hoặc típ 3 [8],[48].

- *Thử nghiệm ăn no*: Tình trạng căng của dạ dày làm tăng hoạt tính thần kinh tự động, làm gia tăng sự chênh lệch của đoạn ST ở chuyển đạo ngực phải [40]. Đặc biệt các bữa ăn giàu carbohydrat, quá trình chuyển hoá glucose gây chuyển kali tự do trong máu vào tế bào thông qua sự tăng hoạt của bơm Na-K/ATPase [49]. Do đó, đo điện tâm đồ sau bữa ăn thật no có thể giúp chẩn đoán hội chứng Brugada.

- *Thử nghiệm gắng sức*: Tình trạng gắng sức có thể kéo dài đoạn ST tối đa ở pha sớm của giai đoạn hồi phục, kéo dài khoảng QT, làm giãn rộng khoảng QRS, giúp chẩn đoán hội chứng Brugada. Đo ECG trong thử nghiệm gắng sức có thể hữu ích khi đánh giá thay đổi luân phiên vi điện thế sóng T (MTWA) sự thay đổi biên độ, chiều rộng hoặc hình dạng sóng T, xảy ra trong sự thay đổi các nhịp có thể thấy được bằng kỹ thuật xử lý tín hiệu vi tính, đây là yếu tố dự báo biến cố nhịp nhanh thất [50],[51].

### **Khảo sát điện sinh lý**

Khảo sát điện sinh lý (electrophysiologic study – EPS), còn được gọi là *kích thích thất theo chương trình*, là một can thiệp nhằm khởi phát các loạn nhịp thất. Kích tim được bắt đầu từ vùng mỏm thất phải và buồng tổng thất phải. Thử nghiệm được xem là dương tính nếu xuất hiện nhịp nhanh thất đa dạng kéo dài trên 30 giây, kèm theo rối loạn huyết động hoặc rung thất cần can thiệp [48].

Vai trò của EPS trong quản lý hội chứng Brugada chưa được thống nhất. Một số ý kiến cho rằng khảo sát điện sinh lý nên được áp dụng nhằm phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân Brugada, thông qua khả năng tiên đoán sự xuất hiện các biến cố do rối loạn nhịp thất, từ đó cân nhắc các biện pháp điều trị dự phòng như cấy máy phá rung [48]. Dù vậy, EPS luôn có một tỷ lệ nguy hiểm nhất định cho người bệnh. Kết quả các thử nghiệm FINGER và PRELUDE cho thấy EPS không có giá trị tiên lượng, phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân Brugada [52],[53].

**Thử nghiệm bàn nghiêng** (Tilt test) được sử dụng để chẩn đoán tình trạng ngất do nguyên nhân thần kinh, thông qua việc tái tạo các triệu chứng của việc ngất một cách có kiểm soát, cho phép đánh giá phản ứng tim mạch của cơ thể khi thay đổi từ tư thế nằm ngang sang tư thế thẳng đứng. Thử nghiệm dương tính giúp xác định nguyên nhân ngất do vận mạch hoặc thần kinh, và loại trừ nguyên nhân ngất do rối loạn nhịp.

### **Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh**

- *Siêu âm tim* hoặc *chụp cộng hưởng từ tim*: dùng để loại trừ các bất thường cấu trúc tim gây loạn nhịp như bệnh cơ tim thất phải gây loạn nhịp, bệnh cơ tim phì đại, viêm cơ tim...; và giúp hướng dẫn vị trí đặt điện cực điện tâm đồ tốt hơn.

- *Chụp động mạch vành*: giúp loại trừ bệnh lý động mạch vành.

- *Siêu âm mạch máu*: giúp phát hiện các mảng xơ vữa động mạch cảnh ở các bệnh nhân có dấu hiệu ngất.

- *Điện não đồ, chụp cắt lớp điện toán sọ não, chụp cộng hưởng từ sọ não*: giúp chẩn đoán các nguyên nhân khác gây ngất từ thần kinh.

- *Sinh thiết nội mạc cơ tim trong buồng tim với phương pháp 3D*: giúp chẩn đoán và điều trị hội chứng Brugada bằng cắt đốt ngoại tâm mạc buồng tổng thất phải với sóng cao tần radio [54].

### **Khảo sát tình trạng gen (xem mục 1.2.3.2)**

#### **1.1.6. Điều trị**

Theo các khuyến cáo và đồng thuận chuyên gia hiện tại [7],[8],[55],[56], việc điều trị hội chứng Brugada cần tiến hành dựa trên sự phân tầng nguy cơ loạn nhịp thất, đột tử; tránh các yếu tố gây khởi phát biến cố trên; và áp dụng các phương pháp điều trị sau:

##### **1.1.6.1. Phương pháp cấy thiết bị, dụng cụ**

*Thiết bị khử rung tự động cấy được* (automatic Implantable Cardioverter Defibrillator - ICD) là một thiết bị điện tử nhỏ gọn, có thể cấy vào dưới da người bệnh, giúp phát hiện các rối loạn nhịp nguy hiểm của bệnh nhân (nhịp nhanh thất, rung thất) và từ đó máy tạo nhịp vượt tần số cắt cơn nhịp nhanh thất hoặc sốc điện để khử rung tim nếu là rung thất, cứu sống bệnh nhân.

*Thiết bị tạo nhịp (pacemaker)*: chỉ định được đặt ra ở những bệnh nhân Brugada có kèm bloc nhĩ thất, để ngăn chặn các cơn rối loạn nhịp thất khởi

phát vào ban đêm, trong lúc ngủ, khi nhịp tim giảm do tăng trương lực đối giao cảm (theo nhịp sinh học ngày đêm).

### ***1.1.6.2. Phương pháp cắt đốt bằng sóng radio cao tần***

Phương pháp sử dụng sóng cao tần radio trong cắt đốt (radiofrequency ablation) được báo cáo đầu tiên bởi tác giả Nademanee và cộng sự [54], dựa trên nguyên lý triệt tiêu các vùng khử cực muộn trên ngoại tâm mạc ở đường thoát thất phải, giúp làm giảm khởi phát loạn nhịp thất ở 78% bệnh nhân Brugada và làm bình thường hoá các biểu hiện trên điện tâm đồ ở 89% bệnh nhân Brugada trong nhiều tuần hoặc nhiều tháng. Báo cáo các trường hợp lâm sàng sau đó cũng ủng hộ hiệu quả trên [57].

Liệu pháp cắt đốt chỉ định trong các trường hợp không kiểm soát được bằng thuốc, bằng ICD hoặc không đặt được ICD. Liệu pháp này đã được chấp thuận là chỉ định nhóm IIb cho những bệnh nhân Brugada có tần suất ICD sốc điện thường xuyên [55],[56].

### ***1.1.6.3. Phương pháp dùng thuốc***

Ngoài các phương pháp điều trị nêu trên đã được chứng minh có hiệu quả dự phòng biến cố rối loạn nhịp thất hữu hiệu, điều trị nội khoa bằng thuốc chống loạn nhịp vẫn được quan tâm ở các đối tượng: (1) trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ, (2) các bệnh nhân không đủ điều kiện hoặc không thể đặt được ICD, (3) bệnh nhân đã đặt ICD nhưng vẫn bị máy sốc thường xuyên.

*Các thuốc có hiệu quả điều trị:*

- Quinidine: là thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, đã được chứng minh có hiệu quả làm giảm sự chênh lệch của đoạn ST và ngăn ngừa biến cố loạn nhịp dài hạn.

- Bepridil: thuốc chống loạn nhịp nhóm IV ức chế kênh canxi, đã được chứng minh giúp giảm biến cố rung thất, giảm sự chênh lệch của đoạn ST trong hội chứng Brugada [58], hoặc kết hợp với cilostazol [59].

*Các thuốc có hiệu quả điều trị biến chứng bão điện thế*

- Chất chủ vận beta: như isoproterenol (chỉ định nhóm Iia [55],[56]), denopamine, orciprenaline. Trong đó, isoproterenol làm giảm tức thì sự chênh lệch của đoạn ST và cơn rung thất.

- Chất ức chế phosphodiesterase III như cilostazol [60],[61].

*Các thuốc còn đang nghiên cứu:* hiệu quả chưa rõ ràng, gồm 4-aminopyridine, milrinone, tedisamil, một số chiết xuất từ thảo dược có nguồn gốc từ Trung Quốc như dimethyl lithospermate B, Wenxin Keli ...[62].

## **1.2. ĐỘT BIẾN GEN SCN5A TRONG HỘI CHỨNG BRUGADA**

### **1.2.1. Rối loạn di truyền trong hội chứng Brugada**

Với các tiến bộ về sinh học phân tử, hội chứng Brugada đã được xác định là do các đột biến gen trên nhiễm sắc thể thường, gây khiếm khuyết cấu trúc hoặc rối loạn chức năng các kênh ion tham gia tạo điện thế hoạt động ở màng tế bào cơ tim. Đây là các đột biến đa gen, gây bệnh theo nhiều cơ chế khác nhau: giảm dòng natri-calcium đi vào hoặc tăng dòng kali đi ra khỏi tế bào cơ tim, từ đó tạo nên các biểu hiện đặc trưng trên điện tâm đồ Brugada, cũng như các cơn nhịp nhanh thất, rung thất. Cho đến nay, hơn 20 gen khác đã được xác định có liên quan, với tần suất đột biến gây bệnh, loại đột biến, ảnh hưởng đến chức năng các protein được mã hoá khác nhau [5].

Tuỳ theo hậu quả gây ra trên kênh ion, các gen được xếp vào bốn nhóm:

- Liên quan đến cấu trúc và chức năng kênh natri: gen SCN5A, PKP2, TRPM4, GPD1L, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN10A, RANGRF, SLMAP.

- Liên quan đến cấu trúc và chức năng kênh kali: gen KCND2, KCND3, KCNE3, KCNE5, KCNH2, KCNJ8, SEMA3A, ABCC9.

- Liên quan đến cấu trúc và chức năng kênh calci: gen CACNA1C, CACNB2B, CACNA2D1.

- Chưa rõ: gen HCN4, gen FGF12.

Rối loạn di truyền trong hội chứng Brugada có các đặc điểm chung sau:

- Là bệnh có phối hợp đa gen, đa đột biến. Trong rất nhiều trường hợp, hai hoặc nhiều đột biến gây bệnh có thể được phát hiện trên cùng một cá thể. Việc phối hợp nhiều đột biến có thể làm cho bệnh khởi phát ở độ tuổi sớm hơn và có tiên lượng nặng hơn [63].

- Di truyền theo kiểu trội [4].

- Di truyền trên nhiễm sắc thể thường nhưng lại có sự phân bố không đồng đều về giới tính [16].

- Mỗi liên hệ kiểu gen - kiểu hình bệnh lý đều là: biến đổi trên gen (đột biến) gây thay đổi cấu trúc protein, đều là các kênh ion trên tế bào cơ tim, hoặc là các phân tử tác động lên sự hoạt động của các kênh này. Sự biến đổi cấu trúc protein làm thay đổi luồng ion đi ra hoặc đi vào tế bào, gây ra các hiện tượng khử cực muộn hoặc tái cực sớm. Đây chính là các sinh lý bệnh, làm người bệnh dễ rơi vào các rối loạn nhịp, nhất là rối loạn nhịp thất gây nguy hiểm tính mạng.

- Do cơ chế bệnh là bất thường hoạt động của các kênh ion chi phối điện thế động màng tế bào cơ tim, biến đổi trên các gen liên quan không chỉ gây ra hội chứng Brugada mà còn gây ra các tình trạng rối loạn nhịp khác như: bệnh tim dẫn truyền (bệnh Lev-Lèngre), bệnh cơ tim dẫn nở, rung nhĩ, hội chứng QT dài, bệnh thất phải do loạn nhịp ...

- Sự phân bố các đột biến thường rộng khắp, rải rác nhiều exon trên gen. Mỗi exon mã hoá cho một vùng cấu trúc đặc hiệu của kênh ion, tạo kết quả là kiểu hình trên lâm sàng hết sức đa dạng [5].

- Loại đột biến đa dạng: đột biến thay thế nucleotit, đột biến thêm đoạn, đột biến xoá đoạn, đột biến cắt nối intron ...

Theo khảo sát của tác giả Kapplinger và cộng sự trên 2111 bệnh nhân Brugada và 1300 người khoẻ mạnh: tần suất biến đổi gen *SCN5A* trong dân số chung là 3,3% (2% ở người da trắng và 5% ở các chủng tộc còn lại); trong



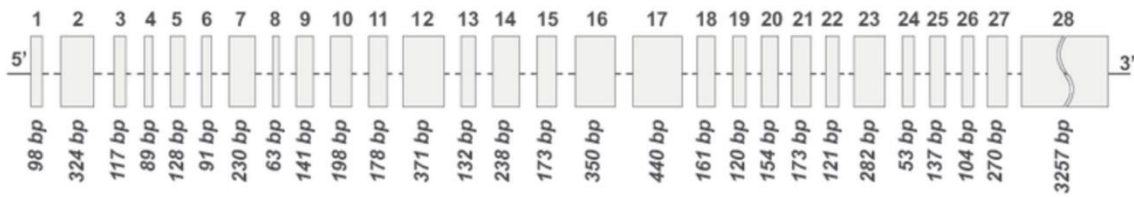
nhóm bệnh là 21% (dao động từ 11-28% giữa 9 trung tâm thu nhận mẫu), cao nhất so với các gen khác. Loại đột biến gây bệnh thường gặp nhất là đột biến thay thế axit amin (khoảng 70%). Một số loại đột biến có tần suất hiện diện cao nhất là: E1784K, F861WfsX90, D356N và G1408R [6]. Một số báo cáo khác cũng thống nhất tỉ lệ biến đổi gen *SCN5A* trong nhóm bệnh là 20-28% [5],[50],[64],[65]. Mặt khác, đột biến trên gen *SCN5A* cũng là loại đột biến gen được mô tả rõ nhất trong số hơn 20 gen có liên quan trong bệnh sinh hội chứng Brugada [5].

#### ***1.2.1.1. Cấu trúc và chức năng gen SCN5A***

*SCN5A*, là chữ viết tắt của *sodium channel, voltage gated, type V alpha subunit, Na<sub>v</sub>1.5*, là một gen có mã số theo Ủy ban danh pháp gen người (Human genome nomenclature committee, HGNC) là 10593 và mã số nhận dạng (ID) theo hệ thống dữ liệu của Trung tâm Dữ liệu tin sinh học quốc gia (Hoa kỳ) (National Center Biotechnology Information, NCBI) là 6331.

Gen *SCN5A* là thành viên của một họ gồm 10 gen cùng mã hóa cho bán đơn vị alpha của kênh natri, gồm: Na<sub>v</sub>1.1, Na<sub>v</sub>1.2, Na<sub>v</sub>1.3, Na<sub>v</sub>1.6 và Na<sub>v</sub>2.1 là những kênh natri ở hệ thần kinh trung ương; Na<sub>v</sub>1.7, Na<sub>v</sub>1.8 và Na<sub>v</sub>1.9 ở hệ thần kinh ngoại biên; Na<sub>v</sub>1.4 ở mô cơ xương; và Na<sub>v</sub>1.5, được mã hóa bởi gen *SCN5A*, là kênh natri chính của tế bào cơ tim [66].

*SCN5A* là một gen dài, được bảo tồn tốt trong hệ gen của thú mỏ vịt, chim và người [66], nằm tại locus 21 của cánh ngắn nhiễm sắc thể số 3 (3p21), có chiều dài hơn 100kb, gồm 28 exon, trong đó exon 1 và một phần đầu của exon 2 là vùng 5' không dịch mã (5' UTR), còn exon 28 là vùng 3' không dịch mã (3' UTR). Hình 1.9 minh họa cấu trúc của gen *SCN5A* và chiều dài tương ứng mỗi exon.



**Hình 1.9.** Cấu trúc gen *SCN5A*

Gen *SCN5A* được biểu hiện chủ yếu ở cơ tim, một phần nhỏ ở cơ trơn ruột và đại thực bào [65],[67]. Chưa có nhiều dữ liệu về chức năng của gen *SCN5A* ở các mô ngoài cơ tim. Trong tế bào cơ tim, các bản sao mã của *SCN5A* hiện diện nhiều ở vùng mô cơ và vùng mô dẫn truyền, nút xoang và nút nhĩ thất được biểu hiện ít hơn [68]. Tại nút xoang nhĩ, *SCN5A* không biểu hiện ở vùng trung tâm, chỉ hiện diện ở vùng ngoại vi. Ở vách tâm thất, luôn tồn tại một điện thế xuyên thành, phản ánh sự biểu hiện cao của *SCN5A* ở dưới lớp nội tâm mạc, so với dưới lớp thượng tâm mạc.

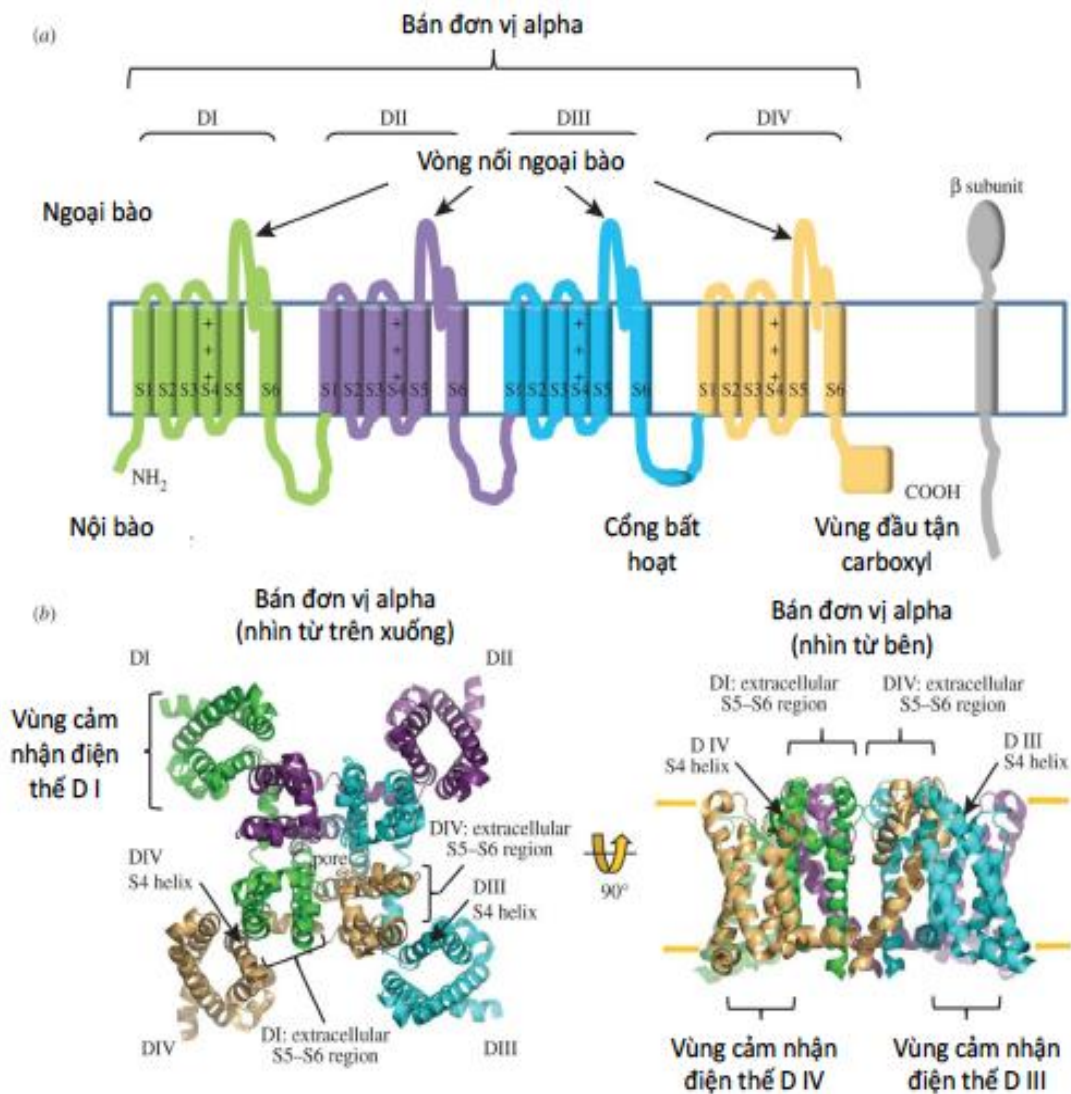
### 1.2.1.2. Cấu trúc và chức năng protein $Na_v1.5$

#### *Các vùng cấu trúc*

Kênh natri phụ thuộc điện thế  $Na_v$  trên màng tế bào cơ tim là một phức hợp protein gồm một bán đơn vị alpha tạo thành lỗ kênh, vùng cảm nhận điện thế và nhiều bán đơn vị beta liên kết điều hoà.

Bán đơn vị alpha của kênh  $Na_v1.5$  là một protein chuỗi polypeptid đơn, xuyên màng, có trọng lượng phân tử lớn (khoảng 260 kDa), có chức năng tạo lỗ kênh cho dòng ion natri di chuyển và bộ phận cảm nhận điện thế. Bán đơn vị alpha của kênh  $Na_v1.5$  cấu tạo gồm bốn vùng (domain) xuyên màng đồng dạng  $D_I - D_{IV}$ , mỗi vùng được tạo thành bởi sáu đoạn xoắn helix xuyên màng S1 – S6 (hình 1.10a), mỗi vùng xoắn đảm nhận chức năng riêng biệt. Bốn đoạn nối S5-S6 và các vòng nối nội bào giữa S6 của vùng trước và S1 của vùng sau là các lỗ trung tâm, tạo thành bán đơn vị alpha của kênh natri. Các vùng S còn lại có chức năng cảm nhận điện thế, trong đó, vùng S4 tích điện dương, đóng vai trò vô cùng quan trọng [64],[68],[69].

Hoạt động của các kênh  $\text{Na}_v$  ở màng tế bào được hỗ trợ điều hoà bởi các bán đơn vị beta của kênh và một số protein điều hoà khác (thông qua sự tương tác với vùng đầu tận carboxyl của protein bán đơn vị alpha của kênh). Có bốn nhóm bán đơn vị beta ( $\beta 1$  đến  $\beta 4$ ), được lần lượt mã hoá bởi các gen *SCN1B* đến *SCN4B* [70].



**Hình 1.10.** Cấu trúc bán đơn vị alpha của protein  $\text{Na}_v1.5$  [69]

(a) sơ đồ các vùng xuyên màng  $D_I$ - $D_{IV}$ ; (b) mô hình (dạng ribbon band) bán đơn vị alpha của kênh nhìn từ trên xuống; (c) mô hình (dạng ribbon band) bán đơn vị alpha của kênh nhìn từ bên.

### ***Sự phân bố axit amin theo các vùng cấu trúc***

Sử dụng trình tự nucleotit và axit amin dựa vào lập trình cấu trúc bản sao mã *SCN5A-014* (PubMed Accession RefSeq ID NM\_198056.2), cơ sở dữ liệu Swissprot (<http://ca.expasy.org/uniprot/>; truy cập ngày 27/02/2017) mô tả phân bố 2016 axit amin tương ứng với các vùng cấu trúc của bán đơn vị alpha kênh  $Na_v1.5$  như sau [6]:

- Đầu tận amin: axit amin 1-126
- Vùng xuyên màng D<sub>I</sub>: axit amin 127-415; trong đó: đoạn xoắn S1-S4/S5: axit amin 127-252, đoạn xoắn S5-S6: axit amin 253-415.
- Đoạn nối D<sub>I</sub>-D<sub>II</sub>: axit amin 416-711
- Vùng xuyên màng D<sub>II</sub>: axit amin 712-939; trong đó: đoạn xoắn S1-S4/S5: axit amin 712-841, đoạn xoắn S5-S6: axit amin 842-939.
- Đoạn nối D<sub>II</sub>-D<sub>III</sub>: axit amin 940-1200
- Vùng xuyên màng D<sub>III</sub>: axit amin 1201-1470; trong đó: đoạn xoắn S1-S4/S5: axit amin 1201-1336, đoạn xoắn S5-S6: axit amin 1337-1470.
- Đoạn nối D<sub>III</sub>-D<sub>IV</sub>: axit amin 1471-1523
- Vùng xuyên màng D<sub>IV</sub>: axit amin 1524-1772; trong đó: đoạn xoắn S1-S4/S5: axit amin 1524-1659, đoạn xoắn S5-S6: axit amin 1660-1772.
- Đầu tận carboxyl: axit amin 1773-2016

Việc biết được phân bố số lượng axit amin tương ứng với từng vùng cấu trúc sẽ hỗ trợ cho việc tiên đoán mối liên hệ giữa kiểu đột biến và kiểu hình bệnh lý của protein.

#### **1.2.2. Vai trò của đột biến gen *SCN5A* trong hội chứng Brugada**

Các đột biến gen *SCN5A* phá vỡ chức năng sinh lý vốn có của protein bán đơn vị alpha kênh  $Na_v1.5$ , gây ra nhiều rối loạn nhịp và dẫn truyền khác nhau. Đột biến có thể gây giảm hoặc tăng chức năng sinh lý của protein, hoặc trong một số ít trường hợp có thể kết hợp cả hai, gây ra những kiểu hình chồng lấp, tuy nhiên đa số các trường hợp là giảm chức năng kênh natri, có

thể do: giảm biểu hiện của protein  $Na_v1.5$  trong bào tương của tế bào cơ, biểu hiện của các kênh không có chức năng hoặc đặc tính của vùng “cổng bất hoạt” bị thay đổi dẫn đến giảm mật độ dòng natri đi vào tế bào ở pha 0 và/hoặc pha 2-3 của điện thế động màng tế bào cơ tim, gây nên tình trạng khử cực muộn và tái cực sớm, biểu hiện các kiểu hình của hội chứng Brugada hoặc một số rối loạn nhịp khác [41].

Tùy vị trí trên gen *SCN5A*, các đột biến gây thay đổi cấu trúc một số vùng trên bán đơn vị alpha của kênh  $Na_v1.5$ , từ đó ảnh hưởng đến chức năng của kênh trên màng theo kiểu gây giảm chức năng (loss-of-function mutations) [68],[69], được liệt kê trong bảng 1.3.

**Bảng 1.3.** Ảnh hưởng chức năng protein  $Na_v1.5$  theo vị trí đột biến gen *SCN5A*

Vị trí đột biến trên gen <i>SCN5A</i>	Vùng cấu trúc tương ứng trên protein $Nav1.5$	Ảnh hưởng chức năng kênh natri
exon 3-4	đoạn nối S1-S4 ( $D_I$ )	<i>Vùng cảm nhận điện thế</i> (nhận biết sự thay đổi điện thế màng trong quá trình khử cực), khởi động sự thay đổi cấu hình protein, gây mở lỗ trung tâm
exon 14-15	đoạn nối S1-S4 ( $D_{II}$ )	
exon 20-23	đoạn nối S1-S4 ( $D_{III}$ )	
exon 27-28	đoạn nối S1-S4 ( $D_{IV}$ )	
exon 25	đoạn S6 ( $D_{III}$ )	<i>Cổng bất hoạt</i> : theo hoạt động của điện thế màng, cấu trúc này sẽ dịch chuyển che lấp mặt nội bào của lỗ trung tâm, làm kênh chuyển sang trạng thái bất hoạt
exon 27	đoạn S1 ( $D_{IV}$ )	
exon 5-10	đoạn nối S5-S6 ( $D_I$ )	Hoạt động mở của cấu trúc " <i>lỗ trung tâm</i> " của kênh, là nơi dòng natri đi ra hoặc đi vào tế bào cơ tim
exon 16-17	đoạn nối S5-S6 ( $D_{II}$ )	
exon 24-25	đoạn nối S5-S6 ( $D_{III}$ )	
exon 28	đoạn nối S5-S6 ( $D_{IV}$ )	

Ngoài ra, còn có một số đột biến, đặc biệt ở các vùng không mã hoá (UTR) trên gen, có thể gây thay đổi, trong đa số trường hợp là giảm số lượng protein bán đơn vị alpha được biểu hiện trên màng tế bào, gián tiếp gây giảm chức năng vận chuyển  $\text{Na}^+$ , cũng gây rối loạn điện thế động của màng.

#### **1.2.2.1. Đột biến gen *SCN5A* và tính sinh bệnh**

Cho đến nay, rất nhiều các biến đổi khác nhau trên gen *SCN5A* đã được công bố khắp thế giới. Chúng được tập hợp từ các nguồn y văn như nghiên cứu đơn lẻ, báo cáo tổng hợp, số liệu xét nghiệm gen hoặc báo cáo ca lâm sàng ..., ghi nhận vào các hệ thống cơ sở dữ liệu về đột biến của quốc tế như ClinVar, HGMD (The Human Gene Database). Hệ thống ClinVar của NCBI (Trung tâm Thông tin Công nghệ sinh học Quốc gia) là một hệ thống cơ sở dữ liệu trực tuyến có lượng truy cập tham khảo cao (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>).

#### ***Tính sinh bệnh của đột biến gen***

Về mặt cơ chế phân tử, để được xem là một đột biến có khả năng gây hội chứng Brugada thì trước hết, biến đổi gen đó phải phá vỡ một trong hai: khung dịch mã và điểm kiểm soát cắt nối [6]. Đây chỉ là cách nhận diện một số đột biến có khả năng gây bệnh khi tiên đoán từ mức độ DNA. Mối liên hệ nhân quả giữa kiểu gen và kiểu hình không hoàn toàn chắc chắn. Một biến đổi gen chỉ có thể được xác định tính gây bệnh một cách rõ ràng hơn nếu được khảo sát ở mức độ mRNA, khi mà biến đổi gen ấy tạo ra các mRNA bất thường.

Do có nhiều khó khăn trong việc khảo sát tính sinh bệnh (ý nghĩa trong lâm sàng) các đột biến hiếm gặp ở bệnh lý hiếm gặp, các phần mềm phân tích cấu trúc và dự đoán biến đổi chức năng protein từ đột biến (mô hình *in silico*) được phát triển. Phần mềm sử dụng nhiều cơ sở dữ liệu di truyền, chủ yếu là UniProtKB và SwissProt làm nguồn tham khảo cho tất cả các trình tự và chú giải về đặc tính của

protein. Từ việc phân tích các mô hình giả lập và tính toán các chỉ số nguy cơ, các công cụ này sẽ xếp loại một đột biến theo tính sinh bệnh, gồm: gây bệnh, có thể gây bệnh, trung tính, lành tính. Các phần mềm phổ biến được sử dụng gồm: SIFT (<https://sift.bii.a-star.edu.sg/>), Polyphen2, Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>), SNPs và GO (<https://snps.biofold.org/snps-and-go/snps-and-go.html>), Provean (<http://provean.jcvi.org/index.php>), Spliceman (<http://fairbrother.biomed.brown.edu/spliceman/>) ...[71].

#### **1.2.2.2. Xét nghiệm SCN5A**

**Chỉ định:** dù đã xác định được rất nhiều gen chịu trách nhiệm gây ra hội chứng Brugada, các hướng dẫn chính thức hiện thời chỉ khuyến cáo xét nghiệm tình trạng gen *SCN5A* do có tần suất cao nhất và cơ chế gây bệnh đã được chứng minh. Các mức độ được hướng dẫn như sau:

- *Được khuyến cáo chỉ định (class I)* cho người cùng huyết thống với người có mang đột biến gen gây hội chứng Brugada [6]; người bệnh có điện tâm đồ Brugada típ 1 đơn độc [72].

- *Có thể hữu ích (class IIa)* đối với người bệnh nghi ngờ mắc hội chứng Brugada (dựa trên các thông tin về bệnh sử, tiền sử gia đình, đặc điểm điện tâm đồ 12 chuyển đạo khi nghỉ và/hoặc thử nghiệm kích thích thất bằng thuốc) [6].

- *Có thể được xem xét hoặc cân nhắc (class IIb)* đối với người có đặc điểm điện tâm đồ Brugada típ 2 hoặc típ 3 [6].

**Ý nghĩa của kết quả xét nghiệm:** Một xét nghiệm tình trạng đột biến gen có thể có ba loại kết quả [73]:

- *Kết quả xét nghiệm dương tính* có ý nghĩa người được xét nghiệm có mang đột biến trên gen hoặc các gen được phân tích.

- *Kết quả xét nghiệm âm tính* có ý nghĩa người được xét nghiệm không mang đột biến trên gen được phân tích. Tuy nhiên, vẫn có thể xảy ra các trường hợp sau:

+ Tồn tại đột biến trên các gen khác có liên quan đến hội chứng Brugada nhưng chưa được xét nghiệm.

+ Ngoài ra, nếu người được xét nghiệm có quan hệ huyết thống ở hàng trên với người bệnh hội chứng Brugada có đột biến gen thì đây có thể là trường hợp đột biến mới, không phải thể di truyền.

Do đó, một kết quả âm tính chưa thể loại trừ được chẩn đoán hội chứng Brugada. Các thành viên trong gia đình của một người đã được chẩn đoán bệnh nhưng có xét nghiệm gen âm tính thì vẫn có nguy cơ phát triển rối loạn nhịp trong tương lai, do đó vẫn cần được tư vấn bởi một chuyên gia về tim mạch.

Một người không triệu chứng, có xét nghiệm gen âm tính đối với gen gây bệnh đã được phát hiện lưu hành trong gia đình người đó (có nhiều người rối loạn nhịp), thì kết quả âm tính này được xem như "âm tính thật sự". Điều này có nghĩa là người này không có tăng nguy cơ mắc loại rối loạn nhịp gia đình của mình so với chung quần thể chung.

- *Kết quả không xác định được ý nghĩa lâm sàng* (variant of unknown clinical significance - VUS): khi việc phân tích gen giúp phát hiện ra một biến đổi di truyền trên gen bệnh, không có ở người bình thường nhưng chưa được ghi nhận trên y văn về mối liên quan với hội chứng Brugada. Lúc này, cần xét nghiệm di truyền tương tự cho các cá thể cùng huyết thống trong gia đình. Càng nhiều người cùng huyết thống có biểu hiện bệnh và có mang VUS, khả năng VUS này gây bệnh càng lớn. Do đó, những người mang VUS này cần được theo dõi sát để có xử trí kịp thời.

#### ***Các lợi ích của xét nghiệm gen***

- *Vai trò trong chẩn đoán*: Khẳng định chẩn đoán đối với trường hợp Brugada típ 1; hỗ trợ chẩn đoán, phát hiện sớm người mang gen bệnh.

- *Vai trò trong chẩn đoán phân biệt*: nguyên nhân rối loạn nhịp do di truyền hoặc do các nguyên nhân khác.



- *Vai trò trong phân tầng nguy cơ*: còn nhiều tranh cãi

- *Vai trò trong tiên lượng bệnh và điều trị dự phòng*: với bệnh nhân chưa đủ tiêu chuẩn để chẩn đoán xác định hội chứng Brugada hoặc những người không triệu chứng nhưng có quan hệ huyết thống với bệnh nhân Brugada:

+ Nếu kết quả có mang đột biến gây bệnh: sẽ được thiết lập một kế hoạch theo dõi hợp lý, được chỉ định liệu pháp dự phòng tối ưu, ví dụ như cấy thiết bị khử rung tự động (ICD) hoặc dùng thuốc (trong trường hợp có nhiều nguy cơ khi đặt ICD), nhưng có mang gen bệnh, nhằm mục đích dự phòng đột tử do tim [4].

+ Nếu kết quả không có đột biến gây bệnh: người liên quan sẽ giảm được căng thẳng lo âu về nguy cơ các hậu quả của hội chứng Brugada, đồng thời tránh được các điều trị dự phòng không cần thiết. Tuy nhiên lưu ý là người này vẫn có thể mang các đột biến trên các gen khác có liên quan đến bệnh.

- *Cá thể hoá liệu pháp điều trị*: tùy theo sự hiện diện của loại đột biến gây thay đổi chức năng kênh ra sao (tăng hoạt hay giảm hoạt động) trên người bệnh, người thầy thuốc có thể cân nhắc dùng những dược chất tác động phù hợp. Tuy nhiên, đến thời điểm hiện tại, đối với hội chứng Brugada, việc cá thể hoá điều trị dựa vào đột biến gen gây bệnh chưa được đưa vào các hướng dẫn chính thức.

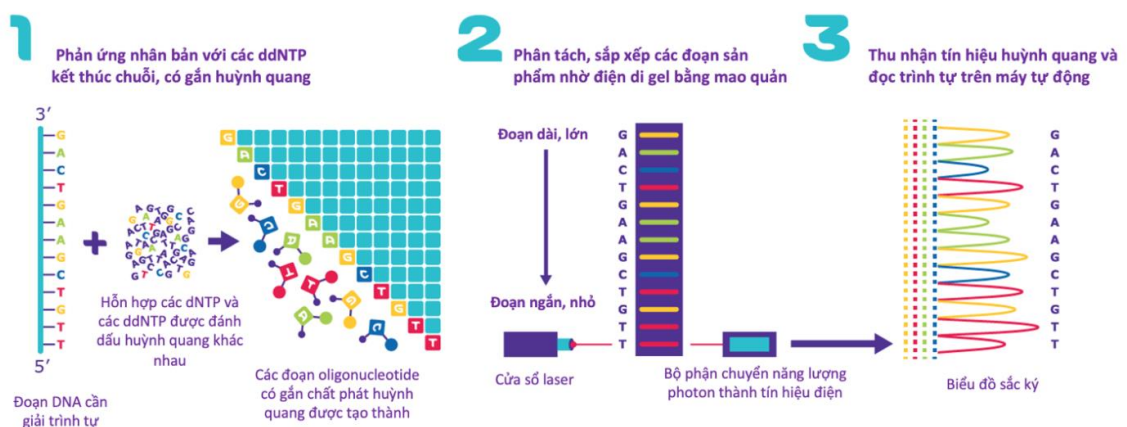
- *Vai trò trong tư vấn di truyền*: Anh chị em có quan hệ huyết thống cùng hàng hoặc con cái của người có đột biến gen liên quan với hội chứng Brugada có 50% khả năng thừa hưởng gen bệnh này từ cha hoặc mẹ. Nếu thực sự được di truyền, khả năng xuất hiện các triệu chứng và được chẩn đoán hội chứng Brugada ở tuổi trưởng thành là gần như 100%, do đây là bệnh di truyền theo gen trội. Do đó, thế hệ sau của người mang gen bệnh và người có quan hệ huyết thống cùng hàng cần được xét nghiệm di truyền và có kế hoạch theo dõi hoặc điều trị dự phòng. Tư vấn tiền hôn nhân và tư vấn trước sinh.

- *Vai trò trong nghiên cứu:* cung cấp bằng chứng, bổ sung thông tin cho y văn về mối liên hệ giữa kiểu gen-kiểu hình trong hội chứng Brugada.

### **Kỹ thuật xét nghiệm**

SCN5A là một gen dài với 28 exon, các đột biến đa dạng về chủng loại và phân bố rải rác, vì vậy, kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới với hiệu suất cao được xem là lý tưởng để khảo sát các đột biến này. Mặt khác, kỹ thuật giải trình tự cũng sẽ giúp phát hiện các thể đa hình đơn nucleotid mới, nếu có.

Kỹ thuật giải trình tự Sanger dùng một sợi DNA làm khuôn để tổng hợp sợi DNA bổ sung. Nguyên liệu dùng tổng hợp sợi bổ sung mới là các dideoxynucleotit (ddNTP) được đánh dấu. Sản phẩm của phản ứng giải trình tự là hỗn hợp các đoạn DNA có chiều dài khác nhau, sẽ được sắp xếp theo thứ tự chiều dài tăng dần nhờ kỹ thuật điện di trên gel acrylamide và đọc trình tự bằng phương pháp phù hợp với chất dùng đánh dấu.



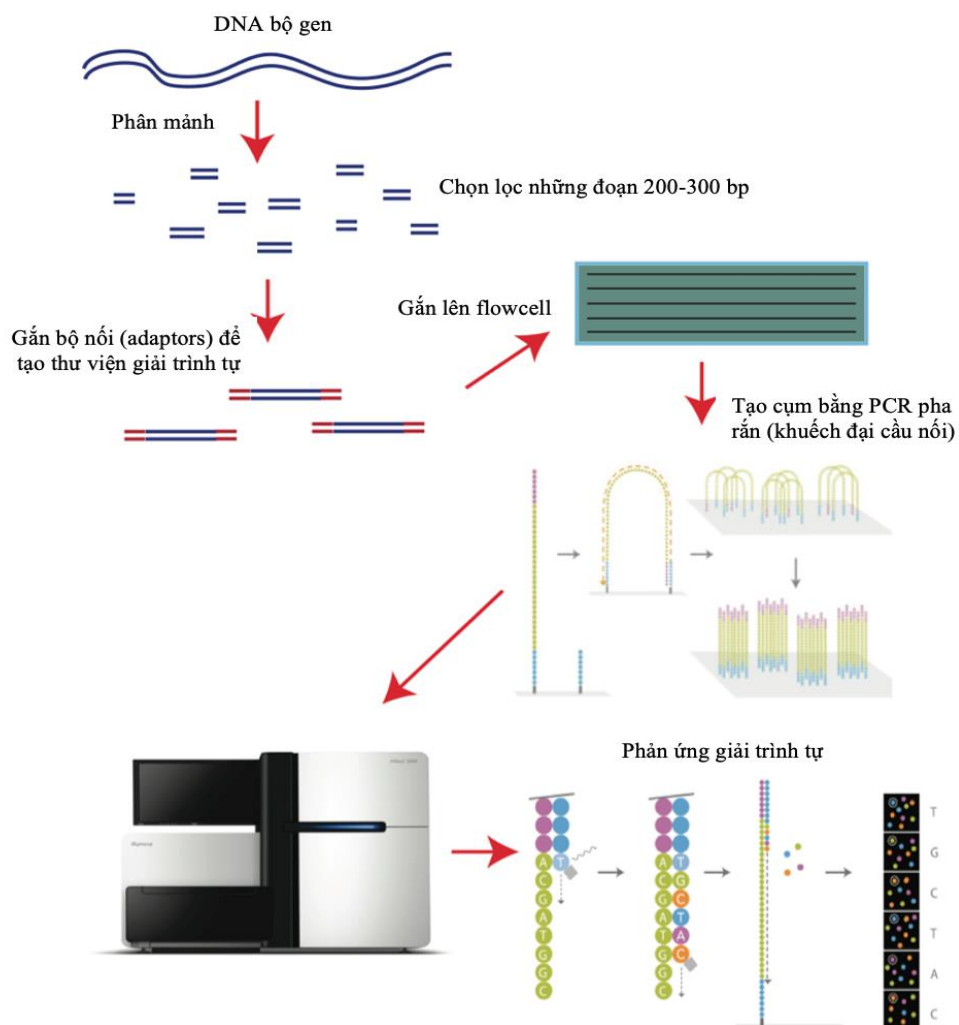
**Hình 1.11.** Nguyên lý của phương pháp giải trình tự Sanger

([https://www.sigmaaldrich.com/VN/en/technical-](https://www.sigmaaldrich.com/VN/en/technical-documents/protocol/genomics/sequencing/sanger-sequencing)

[documents/protocol/genomics/sequencing/sanger-sequencing](https://www.sigmaaldrich.com/VN/en/technical-documents/protocol/genomics/sequencing/sanger-sequencing))

Nguyên tắc của phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (next generation sequencing-NGS) cũng tương tự như phương pháp giải trình tự thông thường. Enzym DNA polymerase xúc tác sự kết hợp của dNTP và ddNTP có đánh dấu huỳnh quang với mạch khuôn để tạo thành một đoạn

DNA. Trong mỗi chu kỳ, tại điểm kết hợp, các nucleotid được xác định bằng việc nhận diện các tín hiệu huỳnh quang. Sự khác biệt quan trọng là: thay vì sắp xếp một đoạn DNA, giải trình tự gen thế hệ mới mở rộng quá trình này trên hàng triệu mảnh, quá trình này diễn ra song song và ô ạt hơn. Kết quả là một số lượng lớn thông tin di truyền được giải trình tự. Hơn 90% số liệu trong việc giải trình tự gen của thế giới được tạo ra bởi kỹ thuật này, với độ chính xác và năng suất cao.



**Hình 1.12.** Các bước giải trình tự thế hệ mới NGS

(<https://bitesizebio.com/13546/sequencing-by-synthesis-explaining-the-illumina-sequencing-technology/>)

Nguyên tắc kỹ thuật giải trình tự NGS gồm các bước sau:

- Chuẩn bị mẫu: DNA được cắt thành các đoạn nhỏ có kích thước từ 200 đến 500 bp, gắn vùng chuyển đổi (adapter) phù hợp vào cả hai đầu của các đoạn gen mẫu.

- Các đoạn DNA sau khi gắn vùng chuyển đổi (adapter) sẽ được tiến hành nhân bản bằng PCR trong môi trường dung dịch hoặc PCR bắc cầu (bridge PCR). Dưới tác dụng của DNA polymerase, các nucleotit đã được đánh dấu huỳnh quang sẽ bắt cặp bổ sung đặc hiệu với nucleotit trên mạch khuôn. Mỗi lần bắt cặp thành công, tín hiệu huỳnh quang sẽ phát ra từ nucleotit đó với tần số đặc hiệu cho từng loại A, T, G, và C. Sau đó các tín hiệu được ghi nhận lại. Quá trình được lặp lại nhiều lần.

- Đọc trình tự các đoạn DNA đã được đánh dấu bằng các công nghệ tương ứng, để phân tích và sắp xếp dữ liệu.

### **1.3. NGHIÊN CỨU ĐỘT BIẾN GEN *SCN5A* TRONG HỘI CHỨNG BRUGADA TRÊN THẾ GIỚI VÀ TẠI VIỆT NAM**

Kể từ khi được mô tả lần đầu tiên năm 1992 đến nay, trong gần ba mươi năm qua, nhờ vào những tiến bộ cả về công nghệ và phương pháp, các nghiên cứu đã và đang tiếp tục mô tả sự phức tạp của hội chứng Brugada về: (i) cơ chế bệnh ở cấp độ phân tử; (ii) sinh lý bệnh học; và (iii) thực hành quản lý bệnh nhân Brugada (chẩn đoán, phân tầng nguy cơ và điều trị).

Mặc dù số lượng các công bố mới không ngừng tăng lên, vai trò của xét nghiệm tình trạng các gen có liên quan nói chung và gen *SCN5A* nói riêng, trong việc chẩn đoán, định hướng điều trị và tư vấn di truyền cho hội chứng Brugada vẫn chỉ dừng ở mức độ là các đồng thuận chuyên gia [7],[8],[55], [56]. Việc xác định tính chất gây bệnh của các biến đổi di truyền trong hội chứng Brugada chỉ mới dừng lại ở mức độ dự đoán *in silico* trên đơn lẻ từng

gen và protein tương ứng, chưa được xem xét như một yếu tố nguy cơ trong các nghiên cứu theo dõi dọc. Bên cạnh đó, việc khảo sát đồng thời 23 gen có liên quan hội chứng Brugada cũng chưa được tiến hành. Điều này gây khó khăn cho việc đánh giá mối liên quan giữa các đặc điểm bệnh sử, tiền sử, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng (kiểu hình) với các biến đổi ở cấp độ di truyền (kiểu gen) của người bệnh hội chứng Brugada, vì đây là một bệnh lý do tác động đa gen. Khó khăn này gây trở ngại cho việc có được các bằng chứng khoa học làm cơ sở cho các khuyến cáo có độ mạnh cao hơn.

Trong khoảng 10 năm trở lại đây, ***trên thế giới đã công bố một số kết quả nghiên cứu về rối loạn di truyền ở hội chứng Brugada***, có thể kể đến:

Tác giả Tokioka K và cộng sự theo dõi 236 bệnh nhân có ECG Brugada trong 45,1 tháng, cho thấy sự hiện diện kết hợp các dấu hiệu tái cực sớm và khử cực muộn trên điện tâm đồ có liên quan đến các biến cố loạn nhịp thất ở nhóm bệnh nhân này. Từ đó cho thấy sự kết hợp các dấu hiệu này là hữu ích cho việc phân tầng nguy cơ hội chứng Brugada. Kết quả nghiên cứu được công bố năm 2014 [44].

Năm 2015, nhóm nghiên cứu của tác giả Kapplinger J.D sử dụng bảy công cụ dự đoán tính sinh bệnh của các đột biến gen, phân tích cho 2888 trường hợp hội chứng QT dài, 2111 bệnh nhân Brugada và nhóm chứng là 8975 người. Kết quả phân tích toàn bộ vùng mã hoá của gen *SCN5A* cho thấy đối với bệnh nhân hội chứng Brugada, các đột biến nằm ở vùng mã hoá cho các đoạn xuyên màng của protein  $Na_v1.5$  có tính sinh bệnh cao [74].

Tác giả Yamagata K và cộng sự triển khai một nghiên cứu đa trung tâm ở Nhật Bản, tiến hành trên 415 bệnh nhân Brugada được xét nghiệm gen *SCN5A*, nhằm khảo sát mối liên hệ giữa kiểu đột biến và kiểu hình bệnh lý. Kết quả được công bố vào năm 2017, cho thấy nhóm người bệnh có

đột biến gen *SCN5A* có tỉ lệ mang các bất thường về dẫn truyền điện tim cao hơn nhóm không đột biến [75].

Năm 2017, nhóm tác giả Sieira J và cộng sự công bố kết quả một nghiên cứu đoàn hệ trên 400 bệnh nhân hội chứng Brugada. Với thời gian theo dõi trung bình trong 80,7 tháng, các đặc điểm về giới, tuổi, các triệu chứng, biến cố rối loạn nhịp ... được ghi nhận nhằm xây dựng một thang điểm phân tầng nguy cơ cho bệnh. Theo nhóm tác giả, điểm số lớn hơn 2 phản ánh tỉ lệ có biến cố loạn nhịp thất nguy hiểm trong 5 năm là 9,2% [76].

Nhóm tác giả Warpechowski NS và cộng sự khảo sát hồi cứu 5506 phiếu tiến trình khảo sát điện sinh lý trong vòng 19 năm ở Brazil. Trong đó có 35 bệnh nhân hội chứng Brugada, với tỉ lệ dương tính là 45,7%; thời gian kích thích thất trung bình là  $228 \pm 36$  ms. Các ca này được đặt ICD, sau 5 năm theo dõi không có ca tử vong, máy có sốc điện ở 6,25% (1 trường hợp). Kết quả được công bố vào năm 2018 [77].

Phân tích tổng hợp (meta-analysis) công bố năm 2020 của tác giả Chen C và cộng sự trên 17 nghiên cứu, 1870 bệnh nhân hội chứng Brugada [78]. Kết quả cho thấy bệnh nhân Brugada có đột biến gen *SCN5A* sẽ có nhiều biến cố rối loạn dẫn truyền điện tim hơn, tiên lượng xấu hơn nhóm không đột biến. Bên cạnh đó, cần thận trọng khi sử dụng kết quả phân tích đột biến gen để phân tầng nguy cơ hoặc hướng dẫn điều trị, vì cần xác định mối liên hệ nhân quả giữa đột biến và kiểu hình bệnh lí.

Nhóm tác giả Rattanawong đã phân tích tổng hợp 22 nghiên cứu từ năm 2004-2019 với 3386 bệnh nhân hội chứng Brugada, nhằm khảo sát mối liên hệ giữa tiền căn gia đình có đột tử do tim và độ tuổi ở nhóm có biến cố này. Kết quả công bố năm 2021 cho thấy người bệnh mắc hội chứng Brugada có tiền căn gia đình có người thân đột tử do tim dưới 40 tuổi có nguy cơ phát triển các biến cố loạn nhịp tim quan trọng cao hơn nhóm còn lại [79].

Năm 2021, tác giả Ciconte G và cộng sự công bố một nghiên cứu tiến hành trên 195 bệnh nhân hội chứng Brugada, trong đó, nhóm có đột biến gen *SCN5A* chiếm 25,1%. Nghiên cứu cho thấy rối loạn di truyền có liên quan đến độ nặng của kiểu hình bệnh lí trong hội chứng Brugada [80].

*Các nghiên cứu ở Việt Nam* còn hạn chế về số lượng và mới tập trung khai thác khía cạnh lâm sàng, chưa có nhiều nghiên cứu tìm hiểu, xác định các nguyên nhân di truyền của hội chứng này.

Năm 2001, tác giả Huỳnh Văn Minh báo cáo 14 trường hợp hội chứng Brugada phát hiện lần đầu tại Huế, đa số chưa có triệu chứng, hầu hết nam giới, tuổi bình quân 49 tuổi. Các trường hợp này được theo dõi và được điều trị bằng thuốc propranolol. Điện tim phù hợp với hội chứng và tồn tại trong nhiều tháng. Theo dõi có 2 ca tử vong, trong đó có 1 ca tử vong do rối loạn nhịp [81].

Năm 2007, tác giả Nguyễn Văn Điền, Lê Đình Thao và Nguyễn Đức Hoàng báo cáo một gia đình bị hội chứng Brugada di truyền [17]. Khảo sát 20 người trong gia đình phát hiện được 4 trường hợp chết đột tử, có 2 trường hợp ngất, trong đó 1 trường hợp rung thất có ghi nhận được điện tâm đồ, và 1 trường hợp ngoại tâm thu thất. Trong 6 người có biểu hiện Brugada, tỷ lệ nam nhiều hơn nữ, rung thất là rối loạn nhịp chủ yếu có nguồn gốc do cơn nhịp nhanh một hay nhiều ổ xung động.

Năm 2009, tác giả Tôn Thất Minh và cộng sự báo cáo kết quả nghiên cứu góp phần chẩn đoán, phân tầng nguy cơ và điều trị hội chứng Brugada trên 62 bệnh nhân mắc hội chứng Brugada tự nhiên và khởi phát bởi thử nghiệm flecanide [82]. Các kết quả gồm:

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi phát hiện trung bình là  $42 \pm 11$ ; nam chiếm 93%; 93,5% không triệu chứng, triệu chứng ngất 6,5%; tỷ lệ có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát là 4,8%;

- Thử nghiệm flecanide là cần thiết để bước đầu phân tầng nguy cơ. Thời gian điện tâm đồ típ 2 chuyển thành típ 1 trung bình là 2 giờ.

- Khảo sát điện sinh lý rất cần thiết trong phân tầng nguy cơ. Tỷ lệ khởi kích được nhịp nhanh thất, rung thất là 35%.

Năm 2011, tác giả Nguyễn Đức Công và cộng sự mô tả đặc điểm lâm sàng, điện tâm đồ, khả năng tạo rung thất bằng khảo sát điện sinh lý ở 37 bệnh nhân có điện tâm đồ Brugada ở bệnh viện Thống Nhất (TP. Hồ Chí Minh) [83]. Kết quả cho thấy:

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi phát hiện trung bình là  $42 \pm 12,5$ ; nam chiếm 97,3%; 94,6% không triệu chứng hoặc triệu chứng không điển hình, triệu chứng ngất 5,4%;

- Điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát là 35%; típ 2 là 48,7% và típ 3 là 16,3%;

- Khảo sát điện sinh lý dương tính 40,5%; trong đó típ 1 có 50%, típ 2 có 42,9%, típ 3 là 0%

Cùng năm 2011, nhóm tác giả Lê Thanh Liêm, Nguyễn Tri Thức, Trần Quốc Khải, Nguyễn Thanh Huân mô tả một số đặc điểm của 15 trường hợp hội chứng Brugada trong 39 trường hợp đặt máy phá rung tại khoa Tim mạch - bệnh viện Chợ Rẫy (TP. Hồ Chí Minh) [84].

Năm 2012, tác giả Nguyễn Bá Ngọc Khoa và Vũ Hồng Anh ghi nhận một trường hợp nghi ngờ hội chứng Brugada ở cán bộ quân đội qua khám sức khỏe định kỳ năm 2011 tại bệnh viện 87 [85]. Người bệnh nam, 48 tuổi, không triệu chứng, không có tiền sử gia đình, có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát.

Năm 2015, tác giả Lê Huy Cường, Trần Nguyễn Quang Trung ghi nhận một trường hợp hội chứng Brugada trên bệnh nhân viêm ruột thừa cấp [86]. Người bệnh nam, 45 tuổi, không triệu chứng liên quan Brugada, không có tiền sử gia đình liên quan Brugada, có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát.



Như vậy, tại nước ta, từ năm 2001 đến nay, chỉ có 7 báo cáo liên quan đến hội chứng Brugada. Các báo cáo này chỉ mới xem xét hội chứng Brugada dưới lăng kính lâm sàng, với thiết kế nghiên cứu chủ yếu là báo cáo ca lâm sàng, hoặc báo cáo loạt ca, hoặc mô tả cắt ngang. Chưa có nghiên cứu nào với thiết kế đoàn hệ theo dõi dọc các biến cố tim mạch. Chưa có nghiên cứu nào công bố về tình trạng các gen liên quan, cũng như so sánh hoặc đánh giá mối liên quan giữa tình trạng đột biến gen và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của người bệnh. Như vậy, các khoảng trống về dữ liệu trong chủ đề này tại nước ta gồm: tần suất các đột biến gen *SCN5A* ở người bệnh hội chứng Brugada là bao nhiêu? Liệu những người bệnh mang đột biến gen có các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nào khác so với nhóm không có đột biến? Loại đột biến gen *SCN5A* nào là đột biến gây bệnh, gây ảnh hưởng đến tiên lượng hoặc giúp dự đoán nguy cơ biến cố rối loạn nhịp thất ở người bệnh? Việc xét nghiệm đột biến gen *SCN5A* đem lại những lợi ích gì trong chẩn đoán và quản lý hội chứng Brugada?

## **CHƯƠNG 2**

### **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

117 bệnh nhân được chẩn đoán xác định hội chứng Brugada, theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Nhip Tim Châu Âu năm 2015 [7] và tài liệu đồng thuận chuyên gia về hội chứng sóng J (J-wave syndrome) mới nhất [87]:

(1) Người bệnh có hình ảnh điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát;

Hoặc (2) Người bệnh thỏa mãn đồng thời ba tiêu chí sau:

(i) Điện tâm đồ Brugada típ 2 hoặc típ 3 cố định;

(ii) Có ít nhất 01 tiêu chí trong Hệ thống điểm Thượng Hải;

(iii) Có hình ảnh điện tâm đồ hội chứng Brugada típ 1 xuất hiện sau khi sốt, hoặc sau khi dùng thuốc chẹn kênh natri.

Và (3) các nguyên nhân khác tạo nên điện tâm đồ dạng Brugda cần được loại trừ.

##### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu**

Các bệnh nhân đến khám tại khoa Tim mạch ở các bệnh viện tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội, đã được chẩn đoán xác định hội chứng Brugada.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và ký giấy đồng thuận.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

Các bệnh nhân không có đủ hồ sơ hoặc hồ sơ không rõ ràng, không giúp khẳng định chẩn đoán xác định hội chứng Brugada (ví dụ như: hình ảnh điện tâm đồ bị nhiễu, mờ, hồ sơ có ghi là có tiến hành các nghiệm pháp flecanide, khảo sát điện sinh lý, đặt ICD nhưng không có minh chứng);

Không xác định được đột biến gen *SCN5A* do chất lượng mẫu kém mà không thể lấy lại mẫu.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang. Thời gian nghiên cứu: 01/01/2017 đến 30/04/2022.

### 2.2.2. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỉ lệ trong quần thể:

$$N = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \cdot p \cdot (1-p)}{d^2}$$

- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  với  $\alpha = 0,05$  (độ tin cậy 95%).
- $d$ : Sai số cho phép của  $p$ , được lấy là 0,08.
- $p$ : Tần suất của đột biến gen *SCN5A* là 0,21 dựa trên nghiên cứu của tác giả Kapplinger và cộng sự [6].

Vậy cỡ mẫu tính toán được là 100 bệnh nhân, dự trừ hao hụt lấy mẫu 10%, cỡ mẫu tối thiểu cần thu thập là 110 bệnh nhân. Thực tế, đề tài đã thu thập được 117 bệnh nhân thoả tiêu chuẩn.

### 2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

*Các bước tiến hành nghiên cứu được tóm tắt như sau (hình 2.1)*

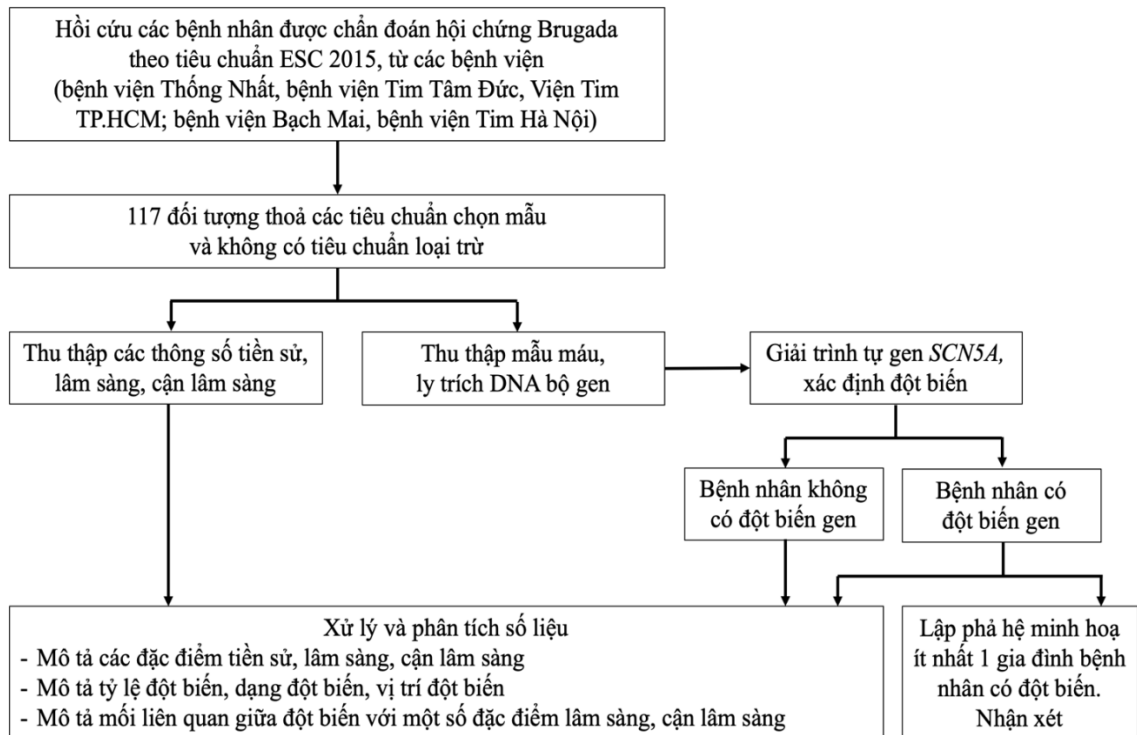
- Lựa chọn bệnh nhân từ hồ sơ bệnh án, tiếp xúc, giải thích thông tin về nghiên cứu (Phụ lục 2) và lấy ý kiến đồng thuận tham gia nghiên cứu từ bệnh nhân (Phụ lục 3).

- Thu thập các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân từ hồ sơ bệnh án hoặc phỏng vấn trực tiếp khi bệnh nhân tái khám (để thu thập những thông tin cần thiết nhưng bị thiếu trong hồ sơ).

- Thu thập 4 mL máu tĩnh mạch để xét nghiệm phân tích gen *SCN5A*.

- Xác định các biến đổi (nếu có) của gen *SCN5A* bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới cho toàn vùng gen mã hóa. Kiểm tra lại các đột biến bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger.

- Xử lý các số liệu thu thập được theo mục tiêu đề ra.
- Lựa chọn từ 1-3 bệnh nhân có đột biến và đồng ý xét nghiệm người thân trực hệ trong gia đình để khảo sát phả hệ di truyền đột biến đó.
- Tổng kết và trình bày kết quả luận án.



**Hình 2.1.** Sơ đồ tiến hành nghiên cứu

### 2.2.3.1. Xác định các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được ghi nhận các thông tin về tiền sử, triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và các biện pháp can thiệp (nếu có) theo *Phiếu thu thập thông tin đối tượng nghiên cứu* (Phụ lục 1).

**Bảng 2.1.** Các biến số lâm sàng được khảo sát

<b>Biến số</b>	<b>Loại biến số</b>	<b>Giá trị</b>	<b>Dự kiến dạng kết quả</b>
<b>Đặc điểm chung</b> ( <i>Thu thập thông qua ghi nhận trong hồ sơ hoặc phỏng vấn trực tiếp</i> )			
Tuổi	Định lượng		Số trung bình; độ lệch chuẩn
Giới	Định danh	- Nam; - Nữ	N, %
<b>Triệu chứng lâm sàng và tiền sử</b> ( <i>Thu thập thông qua ghi nhận trong hồ sơ hoặc phỏng vấn trực tiếp</i> )			
Tiền sử gia đình	Định danh	- Có người đột tử dưới 45 tuổi; - Có người được chẩn đoán hội chứng Brugada; - Không có tiền sử gia đình	N, %
Lý do phát hiện bệnh	Định danh	- Có triệu chứng; - Tầm soát gia đình; - Phát hiện tình cờ	N, %
Triệu chứng lâm sàng	Định danh	- Không có triệu chứng; - Ngất chưa rõ nguyên nhân; - Thở kiểu hấp hối về đêm; - Nhịp nhanh thất, rung thất; - Ngưng tim được cứu sống	N, %
Phương thức điều trị đã được áp dụng	Định danh	- Chưa điều trị; - Nội khoa; - Đặt máy ICD; - Cắt đốt đường dẫn truyền	N, %
Bệnh lý đi kèm (*)	Định danh	- Không có; - Các rối loạn nhịp khác; - Các bệnh lý tim mạch khác; - Các bệnh nội khoa khác	N, %
<b>Đặc điểm cận lâm sàng</b> ( <i>Thu thập thông qua ghi nhận trong hồ sơ hoặc phỏng vấn trực tiếp</i> )			
Típ Brugada trên điện tâm đồ	Định danh	- Típ 1 - Típ 2 - Típ 3	N, %
Kết quả nghiệm pháp flecanide	Định danh	- Không thực hiện - Âm tính - Dương tính	N, %
Kết quả khảo sát điện sinh lý	Định danh	- Không thực hiện - Âm tính - Dương tính	N, %

(\*) Các bệnh đi kèm được ghi nhận theo hồ sơ bệnh án, gồm các bệnh đồng mắc mà không phải là các bệnh được ghi nhận trong phần Triệu chứng lâm sàng.

### 2.2.3.2. Xác định đột biến gen *SCN5A*

Các đối tượng tham gia nghiên cứu được thu thập 4 mL máu ngoại biên bằng kỹ thuật lấy máu tĩnh mạch. Máu được lưu trữ trong ống chống đông bằng EDTA ở 8-10°C tại khoa lâm sàng, sau đó chuyển về phòng xét nghiệm trong vòng 24 giờ để tách chiết DNA.

DNA bộ gen trong bạch cầu được tách chiết và tinh sạch theo phương pháp phenol chloroform. Đo nồng độ và độ tinh khiết của DNA mới tách chiết bằng máy đo quang phổ. Kiểm tra chất lượng DNA bằng phản ứng PCR sử dụng cặp mồi gen nội chuẩn GAPDH.

DNA người bệnh được tiến hành xác định các biến đổi di truyền trên gen *SCN5A* theo kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới NGS, sau đó, các đột biến phát hiện được sẽ được khẳng định lại bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

Tính sinh bệnh của đột biến được phân loại theo phân loại ACMG [88], gồm các loại: gây bệnh, có thể gây bệnh, lành tính/trung tính, chưa xác định. Sử dụng các công cụ *in silico* (phần mềm trực tuyến) được công nhận để dự đoán tính sinh bệnh của đột biến.

Các biến số liên quan đến đột biến gen *SCN5A* được trình bày trong bảng 2.2.

Vẽ bản đồ các đột biến gen phát hiện được trên sơ đồ 28 exon gen *SCN5A* và sơ đồ các vùng cấu trúc của protein Na<sub>v</sub>1.5.

Mô tả các trường hợp người bệnh có cùng lúc từ 02 đột biến gen *SCN5A* trở lên (nếu có).

**Bảng 2.2.** Các biến số đột biến gen *SCN5A*

Biến số	Loại biến số	Giá trị	Dự kiến dạng kết quả
<b>Đặc điểm các đột biến trên gen <i>SCN5A</i></b> (Thu thập thông qua kết quả giải trình tự gen)			
Tỷ lệ đột biến	Định lượng		%
Các loại đột biến phát hiện được	Định danh	Tên từng loại đột biến	n, %
Cơ chế đột biến	Định danh	- Thay thế 1 nucleotit; - Mất đoạn; - Lặp đoạn; - Thêm đoạn; - Cắt nối intron	n, %
Vị trí trên exon, intron	Định danh	Từng loại intron hoặc exon có đột biến	n, %
Vị trí trên protein	Định danh	- Đầu tận amin; - Vùng xuyên màng; - Đoạn nối; - Đầu tận carboxyl	n, %
Tính sinh bệnh của từng loại đột biến theo các công cụ dự đoán <i>in silico</i>	Định danh	- Lành tính hoặc trung tính; - Có thể gây bệnh; - Gây bệnh - Chưa xác định được	n, %

***Đánh giá mối liên quan giữa đột biến gen *SCN5A* và các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng***

So sánh sự khác biệt về các nhóm biến số đã nêu trong các bảng 2.1 và 2.2 giữa hai nhóm có và không có đột biến gen *SCN5A*. Từ các đặc điểm có ghi nhận sự khác biệt, khảo sát mối liên quan giữa đặc điểm đó và tình trạng có đột biến gen *SCN5A*.

### ***Minh họa sự di truyền của đột biến bằng phả hệ***

Lựa chọn từ 1-3 bệnh nhân mang đột biến và đồng ý cho lấy máu người thân trực hệ trong gia đình để khảo sát phả hệ di truyền của đột biến đó.

Sàng lọc loại đột biến gen *SCN5A* đã xác định trên bệnh nhân cho các người thân trong gia đình bệnh nhân, bằng kỹ thuật giải trình tự Sanger. Người thân trong gia đình người bệnh nếu được xác định có đột biến gen sẽ được thông báo cho bác sĩ điều trị, được mời tư vấn và khám sàng lọc hội chứng Brugada (nếu đồng ý). Trong trường hợp người thân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng Brugada sẽ không được đưa vào nghiên cứu.

Vẽ sơ đồ phả hệ của gia đình bệnh nhân. Nhận xét tính di truyền của đột biến.

## **2.2.4. Các kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu**

### ***2.2.4.1. Khảo sát điện sinh lý***

Là phương pháp thăm dò áp dụng cho ba nhóm bệnh: rối loạn nhịp nhanh, rối loạn nhịp chậm, và ngất chưa rõ nguyên nhân.

Được chỉ định nhằm các mục đích: đo các khoảng dẫn truyền trong tim; kích thích gây cơn và chấm dứt các cơn tim nhanh; đánh giá nguy cơ xuất hiện các rối loạn nhịp gây nguy hiểm hay ngừng tim; đánh giá hiệu quả của các thuốc chống loạn nhịp hoặc các can thiệp điều trị.

Quy trình thăm dò điện sinh lý:

- Người bệnh được đánh giá toàn diện đủ điều kiện để tiến hành thủ thuật, đúng chỉ định;
- Kích tim từ mỏm và buồng tổng thất phải; Nghiệm pháp dương tính khi xuất hiện: Ngoại tâm thu thất đa dạng, kéo dài trên 30 giây, và có rối loạn huyết động; xuất hiện cơn rung thất;
- Sau khi kết thúc nghiệm pháp, người bệnh tiếp tục được theo dõi tiếp tại phòng chăm sóc tích cực. Người bệnh được làm siêu âm tim và điện tâm



đồ, theo dõi nhịp tim, huyết áp, nhịp thở, SpO<sub>2</sub>, nhiệt độ liên tục trong 24 giờ đầu nhằm đề phòng, phát hiện và xử trí kịp thời các biến chứng.

#### **2.2.4.2. Thử nghiệm flecanide**

Chỉ định trong các trường hợp: người bệnh có triệu chứng hoặc tiền sử gợi ý hội chứng Brugada nhưng không có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát; người bệnh có điện tâm đồ dạng Brugada típ 2 hoặc típ 3 [8, 48].

Quy trình tiến hành thử nghiệm flecanide:

- Bệnh nhân được chỉ định 4 viên hoạt chất flecanide 100 mg đường uống (chất chẹn kênh natri trên màng tế bào cơ tim). Sau khi uống, bệnh nhân được nằm tại giường trong đơn vị hồi sức, gắn monitor theo dõi nhịp tim, huyết áp trong 24 giờ.

- Thử nghiệm được xem là dương tính khi: ECG xuất hiện sóng J biên độ cao  $\geq 2$  mm tại các chuyển đạo V1-V3, có hoặc không kèm theo tình trạng block nhánh phải; hoặc xuất hiện rung thất, rối loạn nhịp thất hoặc phức bộ QRS dẫn rộng trên 30% so với trước thử nghiệm. Khi này cần áp dụng các biện pháp hồi sức cấp cứu cho người bệnh và tiếp tục theo dõi cho đến khi hết thời gian thanh thải của thuốc (khoảng 24 giờ).

#### **2.2.4.3. Giải trình tự gen thế hệ mới NGS**

*Xây dựng thư viện DNA và giải trình tự toàn vùng gen mã hóa của gen SCN5A (Whole Exome Sequencing, WES)*

- Thư viện DNA được chuẩn bị bằng kit chuẩn bị thư viện cho exomes của Agilent theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- DNA tổng số sẽ được cắt, lai và tinh sạch bằng SureSelect All Exon V5 để gắn được tất cả các exome đã biết theo hướng dẫn của nhà sản xuất Illumina.

- Giải trình tự được tiến hành bằng việc sử dụng bộ kit của hãng Illumina theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

- DNA sau khi được xử lý được tiến hành giải trình tự trên máy giải trình tự thế hệ mới Illumina theo hướng dẫn của nhà sản xuất Illumina.

*Phân tích dữ liệu trình tự gen SCN5A đã có:*

- Kiểm định chất lượng đọc: đảm bảo cho các bước phân tích tiếp theo. Điểm chất lượng (Phred quality score) thể hiện tính chính xác của mỗi nucleotit  $Q = -10 \log_{10}(\text{error rate})$ . Q10: độ chính xác gọi tên nucleotit là 90%, Q20: độ chính xác gọi tên nucleotit là 99%, Q30: độ chính xác gọi tên nucleotit là 99.9%. Tỷ lệ Q30 phải đều trên 80% (tỷ lệ đọc có điểm chất lượng Phred trên 30) và Q20 trên 95% (tỷ lệ đọc có điểm chất lượng Phred trên 20) thì mới đạt yêu cầu.

- Xử lý số liệu ban đầu: cắt bỏ (trimming) một phần đoạn trình tự dựa vào chỉ tiêu chất lượng (dưới 20) hay độ dài cần thiết (thông thường là phần đầu hoặc phần đuôi trình tự đọc) bằng cách sử dụng công cụ mã nguồn trimmomatic hay cutadapt; chuyển đổi định dạng (converting) từ fastq sang fasta sử dụng các công cụ FastXtoolkit ([http://hannonlab.cshl.edu/fastx\\_toolkit/](http://hannonlab.cshl.edu/fastx_toolkit/)); ghép nối (merging) đối với cặp trình tự paired-end (PE) có các lần đọc 1 và 2 trùng lặp nhau thì có thể lựa chọn ghép nối để thành đoạn trình tự dài hơn.

- Kiểm định chất lượng giống hàng các mẫu giải trình tự: Giống hàng dữ liệu với hệ gen tham chiếu hg19 và loại bỏ vị trí phân tử trùng lặp bằng cách sử dụng các công cụ phần mềm BWA; loại bỏ vị trí phân tử trùng lặp bằng cách sử dụng các công cụ phần mềm Picard (<http://broadinstitute.github.io/picard/>).

- Xác định chú giải biến thể: Sử dụng các công cụ GATK, SnpEff...GATK là bộ công cụ phân tích hệ gen được phát triển tại Viện Broad để phân tích dữ liệu trình tự có thông lượng cao. Gói phần mềm này cung cấp một loạt các công cụ phân tích khác nhau, tập trung chính vào việc phát hiện các biến thể và kiểu gen cũng như nhấn mạnh vào việc cung cấp dữ liệu có độ chính xác cao.

*Phân tích dữ liệu bằng các phần mềm chuyên dụng để xác định chức năng biến đổi di truyền trên gen:* Các biến thể đã được xác định ở trên sẽ được phân tích bằng các phần mềm dự đoán in silico để dự báo, đánh giá ảnh hưởng của đột biến đến chức năng của protein. Để sàng lọc biến thể liên quan đến bệnh tiến hành các bước sau:

- Lọc các biến thể có MQ>40.
- Lọc các biến thể dựa trên tần số alen (minor allele frequency MAF<0,01). Tần suất xuất hiện của biến thể được tham khảo dựa trên bộ dữ liệu mở của 1.000 hệ gen người (1.000 Genomes Project) hoặc dự án trình tự exome (Exome sequencing Project-ESP). Lọc các biến thể dựa trên tần số alen (MAF<0,01). Đây là ngưỡng thích hợp để lọc MAF. Ngưỡng này đảm bảo biến thể là hiếm và có khả năng gây hại cao.
- Lọc các biến thể có tiềm năng gây bệnh: các biến thể thêm hoặc mất nucleotit, mất bộ ba kết thúc, stop-gain, dịch khung, và thay đổi vị trí trượt gen...thường được coi là có tiềm năng bệnh; các biến thể sai nghĩa được chú trọng bởi khả năng gây hại cho chức năng protein.
- Mức độ tương đồng của protein *SCN5A* ở người và các loài động vật khác nhau được giống hàng và so sánh bằng phần mềm CLUSTAL 2.
- Dự đoán tính sinh bệnh của các đột biến thông qua sự tổn hại đến cấu trúc protein, sử dụng các phần mềm trực tuyến được công nhận. Kết quả tính sinh bệnh được kết luận dựa vào sự đồng thuận của các phần mềm. Đột biến nào được dự đoán khác nhau giữa các phần mềm sẽ được xếp vào nhóm "chưa xác định được". Các phần mềm sử dụng gồm:

✓ Công cụ POLYPhen2 dự đoán sự ảnh hưởng của axit amin thay thế trên cấu trúc và chức năng của protein sử dụng sự tương đồng về trình tự, chú thích Pfam, cấu trúc 3D, từ cơ sở dữ liệu protein (protein data bank - PDB), và một số cơ sở dữ liệu và công cụ khác (bao gồm cả DSSP, ncoils...). Chỉ số

POLYPHEN đưa ra xác suất mà việc thay thế là có hại, vì vậy giá trị gần với mức 1 sẽ được hiểu như là có hại (chú ý rằng điều này ngược hẳn với SIFT). Các biến thể có điểm đánh giá trong khoảng 0,957 đến 1 được cho là có hại (D-probably damaging); thang điểm trong khoảng 0,453 - 0,956 là có thể gây hại (P-possibly damaging) và các biến thể có điểm đánh giá trong khoảng 0 - 0,452 là lành tính (B-benign) [89].

✓ Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>) sử dụng bộ phân loại Bayes để dự đoán tiềm năng gây bệnh của một đột biến. Bộ phân loại Bayes bao gồm kết quả của tất cả các thử nghiệm; các đặc điểm của các đột biến, và tính toán xác suất để một đột biến có thể gây bệnh hoặc không. Đối với dự đoán này, tần số của tất cả các đột biến/ đa hình gây bệnh đã công bố được nghiên cứu trên cơ sở tập hợp số liệu bao gồm > 390.000 đột biến gây bệnh đã công bố từ cơ sở dữ liệu các đột biến gen người (CSDL HGMD Professional); > 6.800.000 đa hình lành tính và các đa hình Indel từ dự án 1.000 bộ gen [90].

✓ PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>) là phần mềm phân tích ảnh hưởng của đột biến làm thay đổi trình tự đến chức năng của protein. Điểm PROVEAN  $\leq - 2,5$  dự đoán đột biến thay thế axit amin có tác động gây hại trong khi đột biến có điểm lớn hơn - 2,5 được xem là có ảnh hưởng trung tính đến protein [91],[92].

✓ SNPs và GO (<https://snps.biofold.org/snps-and-go/snps-and-go.html>) dự đoán khả năng gây bệnh của đột biến thông qua thu thập thông tin từ trình tự protein, mối quan hệ phát sinh loài, và chức năng được mã hóa bởi protein. Kết quả của đầu ra được chia làm 2 cấp độ bao gồm đa hình được xác định là có liên quan đến bệnh nếu điểm số > 0,5 và đa hình lành tính nếu điểm số < 0,5 [93].

#### **2.2.4.4. Giải trình tự Sanger**

DNA sau khi ly trích, được khuếch đại bằng phản ứng PCR với cặp mồi đặc hiệu cho exon mang đột biến.

Sản phẩm sau PCR sẽ được điện di trên gel agarose 1,5%.

Sản phẩm PCR sau khi điện di trên gel agarose được tinh sạch bằng hệ thống *gel clean-up system*.

Đoạn DNA sau khi tinh sạch sẽ được chạy phản ứng giải trình tự gen sử dụng *BigDye Terminator v3.0 Ready Reaction Cycle Sequencing Kit* (Applied Biosystems), sau đó được điện di trên máy giải trình tự gen tự động ABI 3700. Trình tự gen *SCN5A* của người thân sẽ được đối chiếu, so sánh với trình tự gen *SCN5A* của bệnh nhân, tập trung vào các đột biến đã được xác định.

### **2.3. ĐỊA ĐIỂM TIẾN HÀNH NGHIÊN CỨU**

Nghiên cứu tiến hành thu thập mẫu tại 3 bệnh viện tại TP.Hồ Chí Minh là bệnh viện Thống Nhất, bệnh viện Tim Tâm Đức, Viện Tim TP.HCM; và 2 bệnh viện tại Hà Nội là bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Tim Hà Nội.

Các mẫu xét nghiệm đột biến gen được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội. Phòng thí nghiệm gen đạt tiêu chuẩn An toàn sinh học cấp 2, và được thiết kế một chiều với các phòng chức năng cho các kỹ thuật khuếch đại và giải trình tự phù hợp.

### **2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÝ SỐ LIỆU**

Các dữ liệu trong nghiên cứu được mã hóa và hiệu chỉnh đúng như định nghĩa biến số trước khi nhập dữ liệu vào phần mềm xử lý.

Biến số liên tục (biến định lượng) được trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn, giá trị lớn nhất và nhỏ nhất. Biến định danh được trình bày dưới dạng giá trị định tính và tỷ lệ phần trăm (%).

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để xử lý và phân tích số liệu. Sử dụng công cụ Chi bình phương để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm với  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê. Trong trường hợp các nhóm có cỡ mẫu nhỏ hơn 3, sử dụng test Fisher exact để kiểm định sự khác biệt giữa hai tỷ lệ. Tính tỉ số chênh Odds ratio để đánh giá mối liên quan có thể có giữa đặc điểm ghi nhận được khác biệt và tình trạng có đột biến gen *SCN5A*.

## **2.5. DỤNG CỤ, TRANG THIẾT BỊ, HÓA CHẤT NGHIÊN CỨU**

### **2.5.1. Dụng cụ, thiết bị nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

- Máy đo điện tâm đồ, máy siêu âm tim doppler màu;
- Monitor theo dõi điện tâm đồ tại giường;
- Thiết bị thăm dò điện sinh lý;
- Thuốc viên flecanide 100 mg;
- Phiếu thu thập thông tin (phụ lục 1);
- Giấy, viết.

### **2.5.2. Thiết bị, hóa chất xét nghiệm đột biến gen**

#### ***Thiết bị***

- Máy hấp vô trùng dụng cụ, tủ lạnh sâu (-30°C, -80°C), lò vi sóng, máy ly tâm để bàn, máy ly tâm lạnh, bồn ủ nhiệt, buồng hút, pipettor, pipette tip, polypropylene tube (200 µL, 500 µL).
- Hệ thống điện di Mupid (Nhật Bản), máng đổ gel, lược tạo giếng, máy soi và chụp ảnh tự động gel agarose đã điện di: Dolphin Chemic Wealtec (USA), Máy đo quang phổ (định nồng độ DNA, RNA): Thermo Electron Corporation (Biomate).
- Máy luân nhiệt Gene Amp PCR System 9700 (USA).
- Máy đọc trình tự gen 3700-Avant Genetic Analyzer (ABI PRISM).
- Máy đọc trình tự gen thế hệ mới NextSeq550Dx (Illuminae).

#### ***Hóa chất***

- Hóa chất tách chiết DNA: dung dịch SDS 10%, ethanol 100%, lysis buffer, dung dịch Proteinase K.
- Hóa chất tách chiết và tinh sạch DNA: Lysis buffer; dung dịch SDS 10%; Proteinase K; phenol:chloroform:isoamyl; ethanol 100%, ethanol 70%, sodium acetate 3M.
- Hóa chất chạy PCR (Invitrogen): dung dịch đệm 10X, hỗn hợp dNTP, Taq polymerase, Mg<sup>2+</sup>, nước cất; các cặp mồi đặc hiệu (xuôi và ngược)

- Hóa chất điện di sản phẩm PCR: bột agarose, dung dịch TBE; ethidium bromide, loading dye, thước đo DNA.
- Hóa chất tinh sạch sản phẩm PCR: Promega Wizard SV gel clean-up system (Promega Inc.).
- Hóa chất giải trình tự gen Sanger: BigDye Terminator v3.0 Ready Reaction Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems).
- Hóa chất giải trình tự gen thế hệ mới: TruSeq® Custom Amplicon Kit Dx (Illumina).

## **2.6. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

### ***Tính tự nguyện***

Sự tham gia của bệnh nhân và người nhà là hoàn toàn tự nguyện và có thể rút khỏi nghiên cứu vào bất kỳ thời điểm nào. Đối tượng tham gia nghiên cứu được cung cấp đầy đủ các thông tin về nghiên cứu (mục đích nghiên cứu, quy trình thực hiện, rủi ro, lợi ích và tính bảo mật) (Phụ lục 2), và được ký phiếu đồng thuận tham gia (Phụ lục 3).

### ***Tính bảo mật***

Các thông tin và kết quả xét nghiệm gen của đối tượng tham gia nghiên cứu được mã hoá dưới dạng mã số, chỉ có nhóm nghiên cứu được quyền tiếp cận. Sau khi hoàn tất nghiên cứu, lưu trữ các bảng thu thập số liệu trong 3 năm; sau đó nếu không tiếp tục công trình, sẽ huỷ bỏ toàn bộ số liệu.

Kết quả xét nghiệm gen của đối tượng tham gia nghiên cứu được thông báo cho bác sĩ điều trị nhằm phục vụ công tác quản lý bệnh và tư vấn di truyền. Phòng thí nghiệm nơi làm xét nghiệm gen chỉ sử dụng các thông tin đột biến gen dưới dạng số liệu tổng hợp nhằm mục đích công bố khoa học.

Trừ khi luật pháp yêu cầu, tên của đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ không được tiết lộ khỏi nghiên cứu. Tên của đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ chỉ

được cung cấp cho những người hoặc cơ quan sau đây: Bác sỹ và nhân viên nghiên cứu, các hội đồng xét duyệt đạo đức trong nghiên cứu, thanh tra viên của cơ quan y tế chức năng.

Các mẫu DNA của đối tượng tham gia nghiên cứu được lưu trữ nhằm mục đích nghiên cứu và truy nguyên nguồn gốc (nếu cần). Các mẫu này sẽ được huỷ sau 3 năm kết thúc nghiên cứu.

### ***Tính công bằng***

Các đối tượng nghiên cứu được lựa chọn công bằng theo đúng tiêu chuẩn chọn và loại. Nghiên cứu không chi trả thêm cho người tham gia nghiên cứu.

Việc lựa chọn gia đình người bệnh để sàng lọc đột biến gen, xây dựng phủ hệ được thực hiện công bằng dựa trên việc đối tượng tham gia nghiên cứu có đột biến gen và người thân đồng ý làm xét nghiệm gen.

Người thân trong gia đình người bệnh nếu được xác định có đột biến gen sẽ được thông báo cho bác sỹ điều trị, được mời tư vấn và khám sàng lọc hội chứng Brugada (nếu đồng ý). Trong trường hợp người thân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng Brugada sẽ không được đưa vào nghiên cứu.

Trong quá trình thực hiện nghiên cứu, người nghiên cứu hoàn toàn không can thiệp vào quyết định chẩn đoán và điều trị của bác sỹ.

### ***Quyền lợi của đối tượng tham gia nghiên cứu***

Được làm xét nghiệm tìm đột biến gen *SCN5A* bằng kỹ thuật NGS và Sanger mà không phải chi trả bất kỳ chi phí gì. Trong trường hợp phù hợp tiêu chuẩn, người thân được phân tích gen hoàn toàn miễn phí.

Được giải thích sự ảnh hưởng của đột biến gen (nếu có) đến tình trạng hội chứng Brugada của bản thân; được tư vấn di truyền.

### ***Rủi ro và nguy cơ khi tham gia nghiên cứu***

Đối tượng tham gia có thể có cảm giác khó chịu khi bị rút máu (khoảng 4mL máu toàn phần ở tĩnh mạch). Đối với một số rất ít trường hợp, sẽ có vết bầm tại nơi lấy máu và sẽ hết hẳn sau 1-2 ngày.



Rủi ro khi bị tiết lộ thông tin di truyền: được đảm bảo bằng qui định người tiếp cận với số liệu, thông tin trong nghiên cứu; được hạn chế tối thiểu bởi sự mã hoá thông tin, mã hoá mẫu và cam kết từ nhóm nghiên cứu và phòng thí nghiệm.

***Chi phí thực hiện nghiên cứu***

Nghiên cứu được hỗ trợ kinh phí một phần từ đề tài cấp Bộ “*Nghiên cứu phát hiện đột biến gen SCN5A và SCN10A gây hội chứng Brugada bằng kỹ thuật sinh học phân tử*” do PGS.TS.BS. Trần Văn Khánh (Trường Đại học Y Hà Nội) là chủ nhiệm đề tài.

Các chi phí khác do nghiên cứu sinh tự chi trả.

***Chứng nhận chấp thuận đạo đức trong nghiên cứu y sinh học***

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 48/HĐĐĐĐĐHYHN, ngày 12 tháng 01 năm 2017) (Phụ lục 4).

## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ

Trong thời gian tiến hành, nghiên cứu đã thu thập được 117 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Brugada, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn mẫu, từ các bệnh viện tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội, bao gồm:

- 25 bệnh nhân từ Viện Tim TP.Hồ Chí Minh;
- 11 bệnh nhân từ Bệnh viện Thống Nhất (TP.Hồ Chí Minh);
- 51 bệnh nhân từ Bệnh viện Tim Tâm Đức (TP.Hồ Chí Minh);
- 19 bệnh nhân từ Bệnh viện Bạch Mai (Hà Nội);
- 11 bệnh nhân từ Bệnh viện Tim Hà Nội.

#### 3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân được ghi nhận các đặc điểm nhân trắc, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, được thực hiện xét nghiệm giải trình tự gen *SCN5A* bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới (NGS). Dựa vào kết quả xét nghiệm gen, các bệnh nhân được phân tích các đặc điểm nhân trắc, đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

Số lượng trong từng nhóm bệnh nhân được thống kê trong Bảng 3.1.

**Bảng 3.1.** Các đối tượng bệnh nhân trong nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu	Số lượng	Tỷ lệ %
Được khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	117	100
Được khảo sát tình trạng gen <i>SCN5A</i>	117	100
- Có đột biến	30	25,64
- Không có đột biến	87	74,36

**Nhận xét:** Trong số 117 bệnh nhân trong nghiên cứu, bằng kỹ thuật giải trình tự NGS, đã xác định được 30 bệnh nhân mang đột biến trên gen

*SCN5A* (chiếm 25,64%), 74,36% trường hợp không phát hiện được đột biến gen *SCN5A*.

Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, gồm độ tuổi và cơ cấu giới tính, được ghi nhận trong bảng 3.2.

**Bảng 3.2.** Phân bố về giới tính và tuổi của nhóm nghiên cứu

<b>Đặc điểm</b>	<b>Toàn nghiên cứu (n, %)</b>	<b>Đột biến gen <i>SCN5A</i> (n, %)</b>	<b>Không đột biến gen <i>SCN5A</i> (n, %)</b>
Nam	114 (97,44)	29 (24,77)	85 (72,65)
Nữ	3 (2,56)	1 (0,85)	2 (1,71)
<b>Tổng số</b>	117 (100)	30 (25,64)	87 (74,36)
Tuổi (trung bình ± độ lệch chuẩn)	47,5 ± 12,4	43,6 ± 10,6	48,3 ± 9,8

**Nhận xét:** Giới nam chiếm đa số 97,44% số bệnh nhân trong nghiên cứu với 114 người, so với giới nữ chỉ có 2,56% tương ứng là 3 người. Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong toàn nghiên cứu là 47,5±12,4 tuổi, cao nhất là 79 tuổi và thấp nhất là 23 tuổi. Tuổi trung bình của các nhóm có đột biến gen *SCN5A* và không có đột biến gen *SCN5A* lần lượt là 43,6±10,6 và 48,3± 9,8.

## **3.2. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG**

### **3.2.1. Đặc điểm lâm sàng**

Trên nhóm đối tượng nghiên cứu, các đặc điểm lâm sàng được khảo sát bao gồm: tiền sử gia đình, lý do phát hiện bệnh, các triệu chứng lâm sàng về bệnh, các bệnh lý đi kèm, và các phương thức điều trị đã được áp dụng. Kết quả được trình bày trong các bảng từ 3.3 đến bảng 3.7.

**Bảng 3.3.** Đặc điểm về tiền sử gia đình của nhóm nghiên cứu

Tiền sử gia đình	Số lượng	Tỷ lệ %
Có người đột tử dưới 45 tuổi	37	31,62
Có người được chẩn đoán hội chứng Brugada	1	0,85
Không có tiền sử gia đình	79	67,52
<b>Tổng số</b>	117	100

*Nhận xét:* Trong các tiền sử gia đình có liên quan đến hội chứng Brugada, ghi nhận được 37 người có người thân đột tử dưới 45 tuổi, chiếm tỷ lệ 31,62%. 67,52% đối tượng tham gia nghiên cứu không có tiền sử gia đình liên quan đến hội chứng Brugada. Chỉ có 1 trường hợp có người thân đã được chẩn đoán hội chứng Brugada.

**Bảng 3.4.** Các lý do phát hiện bệnh trong mẫu nghiên cứu

Lý do phát hiện bệnh	Số lượng	Tỷ lệ %
Có triệu chứng	55	47,00
Tầm soát gia đình	0	0
Phát hiện tình cờ	62	53,00
<b>Tổng số</b>	117	100

*Nhận xét:* Đa số tình trạng bệnh được phát hiện tình cờ qua đo điện tâm đồ khi khám sức khoẻ hoặc khám các vấn đề sức khoẻ khác, chiếm 53,0%. 47,0% là bệnh nhân có các triệu chứng liên quan đến hội chứng Brugada như rối loạn nhịp, ngất, thở kiểu hấp hối về đêm ... Không có trường hợp nào được phát hiện khi đi khám tầm soát hội chứng Brugada theo kiểu gia đình.

**Bảng 3.5.** Các triệu chứng lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Triệu chứng lâm sàng	Số lượng	Tỷ lệ %
Không có	62	52,99
Ngất chưa rõ nguyên nhân	45	38,46
Thở kiểu hấp hối về đêm	11	9,40
Nhịp nhanh thất, rung thất	7	5,98
Ngưng tim được cứu sống	7	5,98

**Nhận xét:** Mỗi bệnh nhân có thể có nhiều hơn một triệu chứng lâm sàng. 52,99% các trường hợp là không có triệu chứng lâm sàng. Trong nhóm có triệu chứng thì chiếm tỷ lệ cao nhất là triệu chứng ngất chưa rõ nguyên nhân (38,46%). Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng ghi nhận được các triệu chứng khác là thở kiểu hấp hối về đêm, rối loạn nhịp thất và ngưng tim được cứu sống, với tỷ lệ lần lượt là 9,40%; 5,98% và 5,98%.

**Bảng 3.6.** Các phương thức điều trị đã được áp dụng trong nhóm nghiên cứu

Phương thức điều trị	Số lượng	Tỷ lệ %
Chưa điều trị	30	25,64
Nội khoa	1	0,85
Đặt máy ICD	86	73,50
Cắt đốt đường dẫn truyền	0	0
<b>Tổng số</b>	<b>117</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Chiếm đa số là nhóm được điều trị bằng cách đặt máy tạo nhịp (73,50%). Khoảng 1/4 số bệnh nhân chưa được điều trị gì (25,64%), chỉ có 1 bệnh nhân được điều trị nội khoa đặc hiệu và không phát hiện trường hợp được can thiệp bằng cách cắt đốt đường dẫn truyền.

**Bảng 3.7.** Các bệnh lý đi kèm trong nhóm nghiên cứu

<b>Bệnh lý đi kèm</b>	<b>Số lượng (n=117)</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Không có	68	58,12
Các rối loạn nhịp khác, trong đó:	7	5,98
- <i>Rung nhĩ</i>	4	
- <i>Ngoại tâm thu thất</i>	1	
- <i>Bloc nhĩ thất độ 2-3</i>	1	
Các bệnh lý tim mạch khác, trong đó:	46	39,32
- <i>Rối loạn lipid máu</i>	19	
- <i>Tăng huyết áp</i>	16	
- <i>Hẹp động mạch vành (qua chụp DSA)</i>	8	
- <i>Cơn đau thắt ngực không ổn định</i>	3	
Các bệnh nội khoa khác, trong đó:	25	28,21
- <i>Viêm dạ dày</i>	10	
- <i>Viêm gan siêu vi B mạn</i>	2	
- <i>Đái tháo đường típ 2</i>	4	
- <i>Tăng acid uric máu</i>	5	
- <i>Cường giáp</i>	1	
- <i>Bệnh thận mạn</i>	1	
- <i>Thiếu máu thiếu sắt</i>	1	
- <i>Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho</i>	1	

**Nhận xét:** Mỗi bệnh nhân có thể có nhiều hơn một bệnh lý đi kèm. Chiếm đa số là nhóm không có bệnh đi kèm (58,12%), sau đó đến nhóm có các bệnh tim mạch khác 39,32% Các bệnh nội khoa khác và các rối loạn nhịp khác lần lượt là 28,21% và 5,98%.

### 3.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

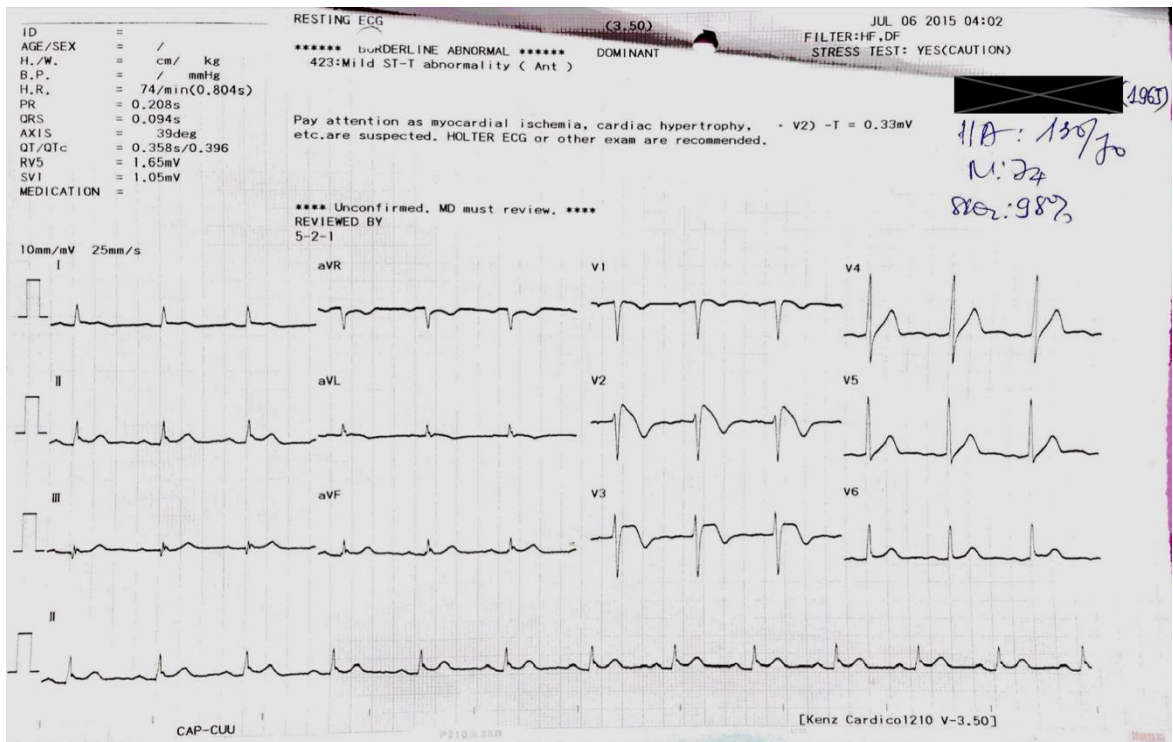
Nghiên cứu đã khảo sát các đặc điểm cận lâm sàng có liên quan đến hội chứng Brugada, gồm: đặc điểm típ Brugada trên điện tâm đồ, kết quả nghiệm pháp tiêm flecanide và kết quả khảo sát điện sinh lý. Dữ liệu được trình bày trong các bảng từ 3.8 đến bảng 3.11.

**Bảng 3.8.** Các típ Brugada trên điện tâm đồ trong nhóm nghiên cứu

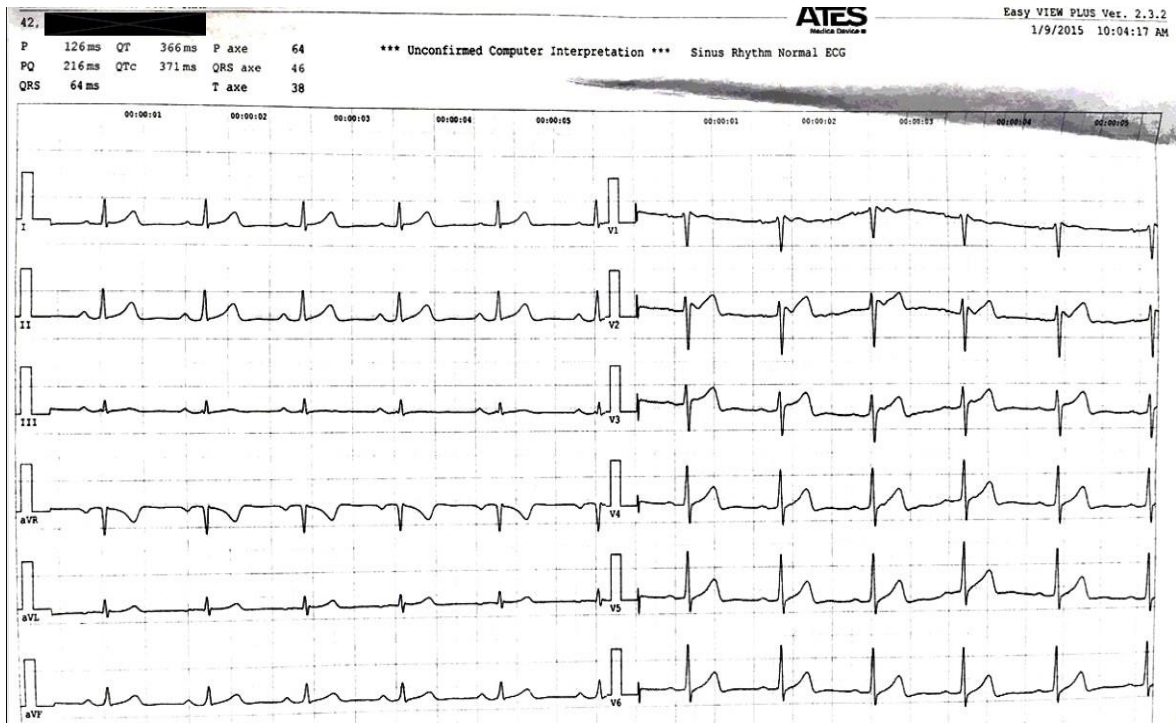
Típ Brugada trên điện tâm đồ	Số lượng	Tỷ lệ %
Típ 1 tự phát	83	70,94
Típ 2	20	17,09
Típ 3	14	11,97
<b>Tổng số</b>	<b>117</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Trong toàn nghiên cứu, điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát chiếm đa số 70,94%, cao hơn nhiều lần so với típ 2 và típ 3 (lần lượt chiếm tỷ lệ 17,09% và 11,97%). Trong 83/117 bệnh nhân có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát, có 32/83 bệnh nhân là có triệu chứng, 51/83 bệnh nhân do phát hiện tình cờ. 28/32 người bệnh có triệu chứng đã được đặt ICD dự phòng và điều trị.

Hình ảnh điện tâm đồ Brugada típ 1 điển hình với đặc điểm cong vòm của đoạn ST-T ở chuyển đạo V2, và hình ảnh điện tâm đồ Brugada típ không điển hình (típ 2 hoặc 3) với đặc điểm dạng yên ngựa của đoạn ST-T ở chuyển đạo V2, được trình bày lần lượt ở hình 3.1. và 3.2.



**Hình 3.1.** Hình ảnh điện tâm đồ Brugada típ 1 của bệnh nhân trong nghiên cứu



**Hình 3.2.** Hình ảnh điện tâm đồ Brugada típ 2 của bệnh nhân trong nghiên cứu



**Bảng 3.9.** Kết quả nghiệm pháp flecanide của nhóm nghiên cứu

<b>Nghiệm pháp flecanide</b>	<b>Số lượng</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Không thực hiện	106	90,60
Có thực hiện	11	9,40
- Âm tính	2	1,71
- Dương tính	9	7,69
<b>Tổng số</b>	117	100

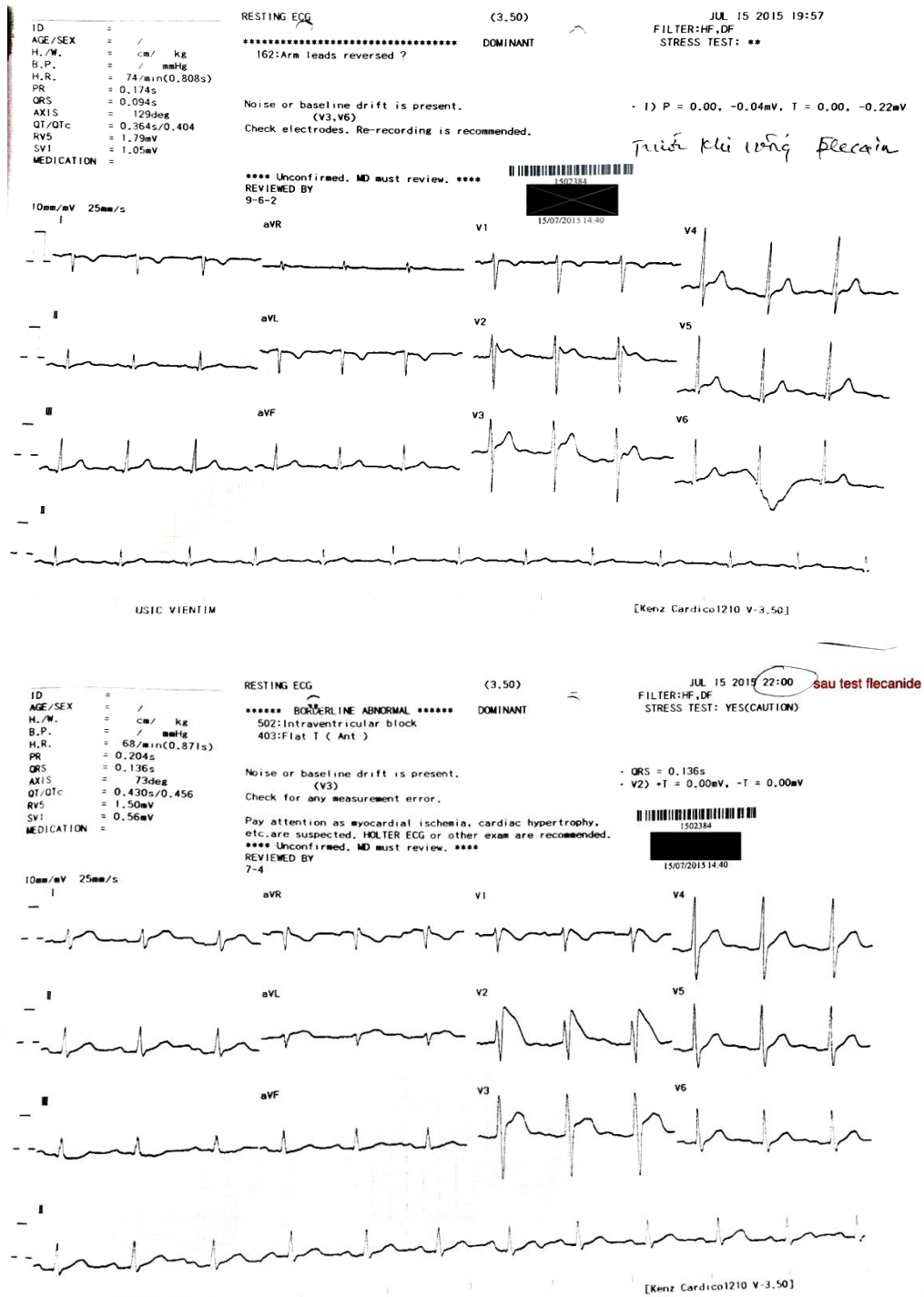
**Nhận xét:** Chỉ có 11 bệnh nhân (9,4%) được chỉ định thực hiện nghiệm pháp flecanide trong toàn nghiên cứu và 9 trong 11 bệnh nhân có kết quả dương tính. Tất cả 11 trường hợp này đều được thực hiện tại Viện Tim TP. Hồ Chí Minh.

**Bảng 3.10.** Tình trạng thực hiện nghiệm pháp tiêm flecanide theo triệu chứng và yếu tố gia đình

		<b>Thực hiện nghiệm pháp flecanide</b>		<b>Tổng cộng</b>
		Có	Không	
<b>Bệnh nhân có điện tâm đồ Brugada típ 2 hoặc típ 3</b>	Có triệu chứng hoặc có yếu tố gia đình	11	19	30
	Không có triệu chứng và không có yếu tố gia đình	0	4	4
	<b>Tổng cộng</b>	11	23	34

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân có điện tâm đồ Brugada típ 2 hoặc típ 3 được thực hiện nghiệm pháp flecanide trong nghiên cứu là 11/34 (32,35%). Toàn bộ 11 bệnh nhân được thực hiện nghiệm pháp này đều thuộc nhóm hoặc có các triệu chứng của hội chứng Brugada hoặc có yếu tố về tiền sử gia đình.

Hình ảnh điện tâm đồ Brugada không điển hình trước khi thực hiện nghiệm pháp flecanide, chuyển thành điện tâm đồ Brugada típ 1 điển hình (nghiệm pháp dương tính) được minh họa trong hình 3.3.



**Hình 3.3.** Hình ảnh điện tâm đồ của bệnh nhân trước và sau khi thực hiện nghiệm pháp flecainide

Trước khi thực hiện nghiệm pháp flecainide, người bệnh có điện tâm đồ Brugada không điển hình với hình yên ngựa ở V2 (hình trên). Sau khi thực hiện, đoạn ST-T ở V2 chuyển thành dạng cong vòm điển hình củaтип 1 (nghiệm pháp được đánh giá dương tính).

**Bảng 3.11.** Kết quả khảo sát điện sinh lý của nhóm nghiên cứu

Khảo sát điện sinh lý	Số lượng	Tỷ lệ %
Không thực hiện	47	40,17
Có thực hiện	70	59,83
- Âm tính	15	21,43
- Dương tính	55	78,57
<b>Tổng số</b>	117	100

**Nhận xét:** Có 59,83% bệnh nhân (70/117) được chỉ định thực hiện khảo sát điện sinh lý trong toàn nghiên cứu, số có kết quả dương tính chiếm 78,57% (55/70).

### **3.3. KẾT QUẢ XÁC ĐỊNH ĐỘT BIẾN GEN SCN5A VÀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VỚI TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN GEN SCN5A TRÊN BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BRUGADA**

#### **3.3.1. Kết quả xác định đột biến gen SCN5A**

Khi áp dụng kỹ thuật giải trình tự NGS để phân tích trình tự toàn vùng gen mã hóa (WES) gen *SCN5A* của các bệnh nhân Brugada, nghiên cứu đã xác định được 33 đột biến trên gen *SCN5A* ở 30 bệnh nhân hội chứng Brugada. Các đột biến này đều ở trạng thái dị hợp tử và kiểu di truyền đều là di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Các đặc điểm khác của đột biến gen *SCN5A* phát hiện trong nghiên cứu được lần lượt trình bày từ bảng 3.12 đến bảng 3.16.

**Bảng 3.12.** Các cơ chế đột biến của gen *SCN5A*

Cơ chế đột biến	Số đột biến	Tỷ lệ %
Thay thế 1 nucleotit	25	75,76
Mất đoạn	4	12,12
Lặp đoạn	2	6,06
Thêm đoạn	0	0
Cắt nối intron	2	6,06
<b>Tổng số</b>	33	100

**Nhận xét:** trên gen *SCN5A*, loại đột biến thay thế một nucleotit chiếm tỷ lệ cao nhất là 75,76%; sau đó đến đột biến mất đoạn 12,12%. Không phát hiện được đột biến dạng thêm nucleotit. Đột biến loại cắt nối intron và lặp đoạn có 2 trường hợp, chiếm 6,06% mỗi loại. 24/25 đột biến thay thế một nucleotit là đột biến sai nghĩa (missense mutation); 1/25 đột biến thay thế một nucleotit không gây thay đổi axit amin (đột biến c.5484C>T p.Ala1828Ala (A1828A) ở exon 28).

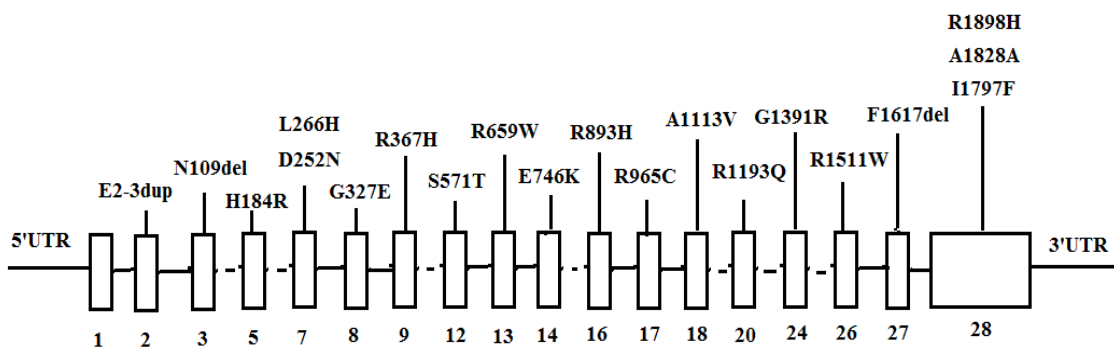
**Bảng 3.13.** Vị trí trên DNA của các đột biến gen *SCN5A*

Vị trí trên exon, intron	Số đột biến	Tỷ lệ %
Exon 2-3	2	6,06
Exon 3	2	6,06
Exon 5	2	6,06
Exon 7	2	6,06
Exon 8	1	3,03
Exon 9	1	3,03
Exon 12	1	3,03
Exon 13	4	12,12
Exon 14	1	3,03
Exon 16	2	6,06
Exon 17	4	12,12
Exon 18	1	3,03
Exon 20	1	3,03
Exon 24	1	3,03
Exon 26	1	3,03
Exon 27	2	6,06
Exon 28	3	9,09
Intron 12	2	6,06
<b>Tổng số</b>	<b>33</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** trong 28 exon của gen *SCN5A*, đột biến nhiều nhất ở exon 13 và 17 là 12,12%; sau đó đến đột biến trên exon 28 chiếm 9,09%. Không phát hiện đột biến trên exon 4, 6, 10, 11, 15, 19, 21-23, 25. Phát hiện 2 trường hợp đột biến trên intron 12, chiếm tỷ lệ 6,06%.

Nếu xét theo từng vùng mã hoá (các exon mã hoá) và các vùng không mã hoá (gồm các intron; exon 1 và một phần đầu của exon 2 là vùng 5' không dịch mã (5' UTR); và exon 28 là vùng 3'-UTR) thì tỉ lệ đột biến tương ứng là 84,85% và 15,15%.

Hình 3.4 thể hiện vị trí và tên các loại đột biến được phân bố dọc theo chiều dài của các exon của gen *SCN5A*, không thể hiện đột biến trên intron. Chi tiết thông tin từng loại đột biến trên gen *SCN5A* được mô tả trong bảng 3.15.



**Hình 3.4.** Sự phân bố của các đột biến trên exon gen *SCN5A*

Cấu trúc của protein *SCN5A* ( $\text{Na}_v1.5$ ) từ vị trí axit amin thứ nhất đến axit amin thứ 2016 bao gồm:

- Đầu tận cùng N: từ vị trí axit amin 1 đến 117;
- Vùng xuyên màng  $D_I$ : từ vị trí axit amin 118 đến 431;
- Đoạn nối  $D_I$ - $D_{II}$ : từ vị trí axit amin 432 đến 697;
- Vùng xuyên màng  $D_{II}$ : từ vị trí axit amin 698 đến 944;
- Đoạn nối  $D_{II}$ - $D_{III}$ : từ vị trí axit amin 945 đến 1187;
- Vùng xuyên màng  $D_{III}$ : từ vị trí axit amin 1188 đến 1479;

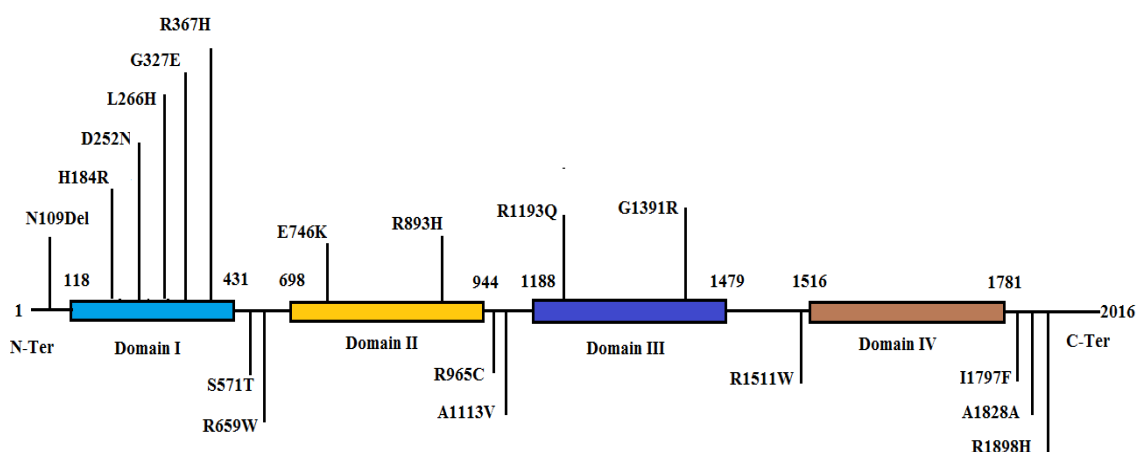
- Đoạn nối  $D_{III}$ - $D_{IV}$ : từ vị trí axit amin 1480 đến 1515;
- Vùng xuyên màng  $D_{IV}$ : từ vị trí axit amin 1516 đến 1781;
- Đầu tận cùng C: từ vị trí axit amin 1782 đến 2016.

Khi đối chiếu sự thay đổi axit amin của các đột biến, có thể ghi nhận được vị trí đột biến tương ứng vào các vùng cấu trúc trên protein *SCN5A*, được liệt kê trong bảng 3.14 và hình 3.5.

**Bảng 3.14.** Vị trí trên protein của các đột biến gen *SCN5A*

Vị trí trên protein	Số đột biến	Tỷ lệ %
Đầu tận amin	4	12,90
Vùng xuyên màng (domain)	13	41,93
▪ Vùng xuyên màng $D_I$	6	19,35
▪ Vùng xuyên màng $D_{II}$	3	9,68
▪ Vùng xuyên màng $D_{III}$	2	6,45
▪ Vùng xuyên màng $D_{IV}$	2	6,45
Đoạn nối:	11	35,49
▪ Đoạn nối $D_I$ - $D_{II}$	5	16,13
▪ Đoạn nối $D_{II}$ - $D_{III}$	5	16,13
▪ Đoạn nối $D_{III}$ - $D_{IV}$	1	3,23
Đầu tận carboxyl	3	9,68
<b>Tổng số</b> (không tính 2 đột biến ở intron)	31	100

**Nhận xét:** khi xem xét vị trí đột biến gen *SCN5A* trên trình tự axit amin của protein bán đơn vị  $Na_v1.5$ , kết nối với các vùng chức năng trên protein này, ghi nhận: 41,93% các trường hợp đột biến xảy ra ở các vùng xuyên màng của protein, trong đó nhiều nhất là vùng xuyên màng  $D_I$  (19,35%). Chiếm số lượng cao thứ nhì là đột biến ở các đoạn nối của protein, trong đó tỷ lệ đột biến ở đoạn nối  $D_I$ - $D_{II}$  và  $D_{II}$ - $D_{III}$  nhiều hơn đoạn nối  $D_{III}$ - $D_{IV}$ . Đột biến ít xảy ra hơn ở các vùng đầu tận amin và carboxyl của protein.



**Hình 3.5.** Vị trí của các đột biến trên protein *SCN5A*.

(Các đột biến phía trên là các đột biến nằm ở vùng cấu trúc xuyên màng (domain), các đột biến phía dưới là các đột biến ở các đoạn nối).

**Bảng 3.15.** Các loại đột biến trên gen *SCN5A* phát hiện được

Thay đổi nucleotit	Vị trí trên gen	Thay đổi axit amin	Mã dbSNP	Ý nghĩa về tính sinh bệnh	Số lượng
EX2-EX3 Dup	exon 2-3	Lặp đoạn		Chưa công bố y văn	2
c.325_327del	exon 3	p.Asn109del (N109del)			2
c.551A>G	exon 5	p.His184Arg (H184R)			2
c.754G>A	exon 7	p.Asp252Asn (D252N)			1
c.797T>A	exon 7	p.Leu266His (L266H)			1
c.980G>A	exon 8	p.Gly327Glu (G327E)			1
c.1100G>A	exon 9	p.Arg367His (R367H)	rs28937318	Có thể gây bệnh, đã công bố y văn. [94],[95],[96],[97]	1
c.1890+14G> A	intron 12	Cắt nối intron		Chưa công bố y văn	2
c.1712G>C	exon 12	p.Ser571Thr (S571T)			1
c.1975C>T	exon 13	p.Arg659Trp (R659W)	rs730880205		4
c.2236G>A	exon 14	p.Glu746Lys (E746K)	rs199473582		1
c.2678G>A	exon 16	p.Arg893His (R893H)	rs199473172	Có thể gây bệnh, đã công bố y văn. [6],[74],[98],[99]	2
c.2893C>T	exon 17	p.Arg965Cys (R965C)	rs199473180		4

Thay đổi nucleotit	Vị trí trên gen	Thay đổi axit amin	Mã dbSNP	Ý nghĩa về tính sinh bệnh	Số lượng
c.3338C>T	exon 18	p.Ala1113Val (A1113V)	rs199473194	Chưa công bố y văn	1
c.3578G>A	exon 20	p.Arg1193Gln (R1193Q)	rs41261344		1
c.4171G>A	exon 24	p.Gly1391Arg (G1391R)	rs780405533		1
c.4531C>T	exon 26	p.Arg1511Trp (R1511W)	rs137854602		1
c.4850_4852delTCT	exon 27	p.Phe1617del (F1617del)	rs749697698	Có thể gây bệnh, đã công bố y văn. [100],[101],[102]	2
c.5389A>T	exon 28	p.Ile1797Phe (I1797F)		chưa công bố y văn	1
c.5484C>T	exon 28	p.Ala1828Ala (A1828A)			1
c.5693G>A	exon 28	p. Arg1898His (R1898H)	rs370694515		1

#### **Nhận xét:**

Trong số 21 loại đột biến được xác định trên gen *SCN5A* ở các bệnh nhân trong nghiên cứu, có 11 loại đột biến đã được đăng ký trên ngân hàng dữ liệu SNP (dbSNP), 10 loại đột biến là các đột biến mới chưa được đăng ký trên ngân hàng dbSNP hoặc cơ sở dữ liệu ClinVar.

Trong số 11 loại đột biến đã được đăng ký trên ngân hàng dbSNP, có 7 loại đột biến đã được đánh giá trên cơ sở dữ liệu ClinVar, trong đó 1 loại đột biến c.3578G>A (R1193Q, rs41261344) được đánh giá là lành tính và 6 đột biến c.1100G>A (R367H, rs28937318), c.2678G>A (R893H, rs199473172), c.2893C>T (R965C, rs199473180), c.4531C>T (R1511W, rs137854602), c.5693G>A (R1898H, rs370694515), c.4850\_4852delTCT (rs749697698) được đánh giá là các đột biến gây bệnh. Tuy vậy, để khảo sát đồng bộ về ý nghĩa lâm sàng của 21 loại đột biến này (cả 7 loại trên và các đột biến mới chưa được báo cáo trên các dữ liệu dbSNP, ClinVar, HGMD), nghiên cứu đã tiến hành đánh giá khả năng gây bệnh bằng nhiều phần mềm dự đoán *in silico*, kết quả đánh giá được mô tả trong Bảng 3.16.



**Bảng 3.16.** Tính sinh bệnh của đột biến gen *SCN5A* theo các công cụ dự đoán *in silico*

Thay đổi nucleotit	Thay đổi axit amin	Các cơ sở dữ liệu hoặc công cụ dự đoán ý nghĩa gây bệnh <i>in silico</i> (kết luận về ý nghĩa; điểm nguy cơ dự đoán)					Kết luận tính sinh bệnh dự đoán
		db SNP/ ClinVar	Poly- phen2	Mutation Taster	PROVEAN	SNPs & GO	
EX2-EX3 Dup	Lặp đoạn	-	-	-	-	-	Chưa kết luận được
c.325_327del	p.Asn109del (N109del)	-	-	Gây bệnh (prob: 0,99)	-	Gây bệnh (RI: 1)	Gây bệnh
c.551A>G	p.His184Arg (H184R)	-	Lành tính (0,266)	Đa hình (prob: 0,99)	Trung tính (-1,45)	Gây bệnh (RI: 8)	Có thể gây bệnh
c.754G>A	p.Asp252Asn (D252N)	-	Gây bệnh (0,999)	Gây bệnh (prob: 0,99)	Gây bệnh (-4,66)	Gây bệnh (RI: 2)	Gây bệnh
c.797T>A	p.Leu266His (L266H)	-	Gây bệnh (1,000)	Gây bệnh (prob: 0,99)	Gây bệnh (-6,83)	Gây bệnh (RI: 9)	Gây bệnh
c.980G>A	p.Gly327Glu (G327E)	-	Gây bệnh (0,900)	Gây bệnh (prob: 0,99)	Gây bệnh (-7,56)	Gây bệnh (RI: 9)	Gây bệnh
c.1100G>A	p.Arg367His (R367H)	rs28937318 Gây bệnh	Gây bệnh (1,000)	Gây bệnh (prob: 0,99)	Gây bệnh (-4,91)	Gây bệnh (RI: 8)	Gây bệnh
c.1890+14G> A	Cắt nối intron	-					Chưa kết luận được
c.1712G>C	p.Ser571Thr (S571T)	p.Ser571Ile rs199473126	Gây bệnh (0,992)	Gây bệnh (prob: 0,90)	Trung tính (-2,26)	Trung tính (RI: 2)	Có thể gây bệnh
c.1975C>T	p.Arg659Trp (R659W)	rs730880205	Gây bệnh (1,000)	Gây bệnh (prob: 0,99)	Gây bệnh (-6,29)	Gây bệnh (RI: 7)	Gây bệnh
c.2236G>A	p.Glu746Lys (E746K)	rs199473582	Lành tính (0,004)	Gây bệnh (prob: 0,83)	Trung tính (-1,68)	Gây bệnh (RI: 6)	Có thể gây bệnh
c.2678G>A	p.Arg893His (R893H)	rs199473172 Gây bệnh	Gây bệnh (1,000)	Gây bệnh (prob: 0,99)	Gây bệnh (-4,78)	Gây bệnh (RI: 8)	Gây bệnh
c.2893C>T	p.Arg965Cys (R965C)	rs199473180 Gây bệnh	Gây bệnh (1,000)	Gây bệnh (prob: 0,99)	Gây bệnh (-7,82)	Gây bệnh (RI: 9)	Gây bệnh
c.3338C>T	p.Ala1113Val (A1113V)	rs199473194	Lành tính (0,136)	Đa hình (prob: 0,99)	Trung tính (0,45)	Trung tính (RI: 9)	Lành tính
c.3578G>A	p.Arg1193Gln (R1193Q)	rs41261344 Lành tính	Lành tính (0,005)	Gây bệnh (prob: 1)	Trung tính (-0,46)	Trung tính (RI: 4)	Lành tính
c.4171G>A	p.Gly1391Arg (G1391R)	rs780405533	Gây bệnh (0,961)	Đa hình (prob: 0,768)	Gây bệnh (-2,76)	Gây bệnh (RI: 3)	Có thể gây bệnh
c.4531C>T	p.Arg1511Trp (R1511W)	rs137854602 Gây bệnh	-	Gây bệnh (prob: 0,84)	-	-	Gây bệnh
c.4850_4852delTC T	p.Phe1617del (F1617del)	rs749697698 Gây bệnh	Gây bệnh (0,998)	Gây bệnh (prob: 0,99)	-	Gây bệnh (RI: 5)	Gây bệnh
c.5389A>T	p.Ile1797Phe (I1797F)	-	Gây bệnh (0,998)	-	Gây bệnh (-3,20)	Trung tính (RI: 0)	Có thể gây bệnh
c.5484C>T	p.Ala1828Ala (A1828A)	-	-	Đa hình (prob: 0,768)	Trung tính (0,00)	-	Lành tính
c.5693G>A	p.Arg1898His (R1898H)	rs370694515 Gây bệnh	Gây bệnh (0,993)	Gây bệnh (prob: 0,99)	Gây bệnh (-3,24)	Gây bệnh (RI: 5)	Gây bệnh

**Chú thích:** mô tả cách thức dự đoán và qui ước điểm nguy cơ của từng công cụ:

Polyphen-2: dự đoán sự ảnh hưởng của axit amin thay thế trên cấu trúc và chức năng của protein sử dụng sự tương đồng về trình tự. Chỉ số POLYPhen đưa ra xác suất mà việc thay thế là có hại, vì vậy giá trị gần với mức 1 sẽ được hiểu như là có hại. Các biến thể có điểm đánh giá trong khoảng 0,957 - 1 được cho là có hại (D-probably damaging); thang điểm trong khoảng 0,453 - 0,956 là có thể gây hại (P-possibly damaging) và các biến thể có điểm đánh giá trong khoảng 0 - 0,452 là lành tính (B-benign) [89].

Mutation Taster (<http://www.mutationtaster.org/>): tính toán xác suất để một đột biến có thể gây bệnh hoặc không, chỉ số càng gần 1 khả năng gây bệnh càng cao [90]

PROVEAN (<http://provean.jcvi.org/index.php>): phân tích ảnh hưởng của đột biến làm thay đổi trình tự đến chức năng của protein. Điểm PROVEAN  $\leq - 2,5$  dự đoán đột biến thay thế axit amin có tác động gây hại trong khi đột biến có điểm  $> - 2,5$  được xem là có ảnh hưởng trung tính đến protein [91],[92].

SNPs & GO (<https://snps.biofold.org/snps-and-go/snps-and-go.html>) dự đoán khả năng gây bệnh của đột biến thông qua thu thập thông tin từ trình tự protein, mối quan hệ phát sinh loài, và chức năng được mã hóa bởi protein. Kết quả được chia làm 2 cấp độ bao gồm đa hình được xác định là có liên quan đến bệnh nếu điểm số  $> 0,5$  và đa hình lành tính nếu điểm số  $< 0,5$  [93].

### ***Nhận xét***

Khi xét trên cơ sở dữ liệu ClinVar, nhận thấy có:

- 1/21 loại đột biến phát hiện được là được xếp vào nhóm lành tính (đột biến R1193Q, mã rs41261344, exon 20);
- 6/21 loại đột biến được xếp vào nhóm gây bệnh: đột biến R367H exon 9; đột biến R893H exon 16; đột biến R965C exon 17; đột biến R1511W exon 26; đột biến F1617del exon 27; đột biến R1898H exon 28;
- 14/21 loại đột biến còn lại chỉ được xếp loại đa hình (SNP) chưa rõ tính chất, hoặc chưa có mã db SNP. Các đột biến này được dự đoán mức độ gây bệnh bằng các phần mềm dự đoán *in silico* như: PolyPhen2, Mutation Taster, PROVEAN, SNP&GO đối với các đột biến thay thế axit amin.

Khi xét 14/21 loại đột biến bằng các công cụ dự đoán nêu trên, nhận thấy:

- 2/14 là đột biến không thể dự đoán được tính chất gây bệnh, gồm đột biến c.1890+14G>A thuộc loại cắt nối intron 12; và đột biến lặp đoạn exon 2-exon 3. Tuy đột biến cắt nối intron tuy chưa được đánh giá bằng các công cụ *in silico*, các nhà khoa học luôn đồng thuận về cơ chế thì chúng đều là các đột biến có hại do intron tuy không tham gia mã hoá cấu trúc protein, nhưng là chứa các vùng khởi động và các vùng đặc hiệu tham gia quá trình phiên mã.

Đột biến cắt nối intron luôn có nguy cơ rất cao ảnh hưởng đến hiệu suất phiên mã của gen;

- 2/14 loại đột biến exon được dự đoán là trung tính hoặc lành tính, là đột biến A1113V ở exon 18, và đột biến A1828A ở exon 28;

- 5/14 loại đột biến exon được dự đoán là gây bệnh, gồm: đột biến N109del ở exon 3; đột biến D252N ở exon 7; đột biến L266H ở exon 7; đột biến G327E ở exon 8; đột biến R659W ở exon 13;

- 5/14 loại đột biến exon còn lại có kết quả dự đoán không thống nhất giữa các công cụ. Chúng đều được dự đoán là gây bệnh bởi ít nhất 1 công cụ.

Vậy tổng cộng, số loại đột biến gen *SCN5A* phát hiện được theo từng nhóm tính chất là:

- Trung tính hoặc lành tính: 3/21 loại (14,29%)
- Gây bệnh: 11/21 loại (52,38%)
- Có thể gây bệnh: 5/21 loại (23,81%)
- Chưa kết luận được: 2/21 loại (9,52%).

Kiểu hình (đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng) của 20 trường hợp bệnh nhân có đột biến gây bệnh được liệt kê trong bảng 3.17.

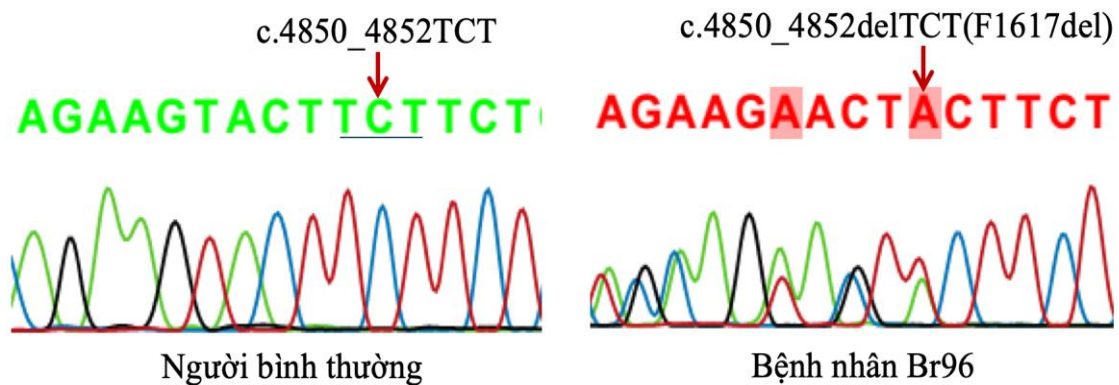
**Bảng 3.17.** Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của 20 trường hợp đột biến gen *SCN5A* gây bệnh

STT	Giới	Tuổi	Đột biến gây bệnh hoặc có thể gây bệnh		Triệu chứng, tiền sử	Điện tâm đồ	Nghiệm pháp flecanide	Khảo sát điện sinh lí	Đã đặt ICD
			Đã công bố y văn	Chưa công bố y văn					
1*	Nam	38		N109del	Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất	Típ 1	Không	Không	
2	Nam	51		N109del	Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất	Típ 2	+	Không	x
3	Nam	42		D252N	Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; nhịp nhanh thất	Típ 3	+	Không	
4	Nam	44		L266H	Gia đình có người đột tử < 45 tuổi	Típ 1	Không	Không	
5	Nam	36		G327E	Ngất; ngưng tim	Típ 1	Không	+	x
6	Nam	27	R367H		Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất	Típ 1	Không	Không	x
7	Nam	31		R659W	Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất; nhịp nhanh thất	Típ 1	Không	Không	x
8	Nam	25		R659W	Ngất	Típ 2	+	Không	x
9	Nam	38		R659W	Ngất, nhịp nhanh thất	Típ 3	Không	Không	x
10	Nam	43		R659W	Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất	Típ 2	+	Không	x
11	Nữ	64	R893H		Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngưng tim	Típ 1	Không	+	x
12	Nam	23	R893H		Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất	Típ 1	Không	Không	x
13	Nam	35	R965C		Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất; thở hấp hối về đêm	Típ 1	Không	+	x
14	Nam	57	R965C		Gia đình có người đột tử < 45 tuổi;	Típ 1	Không	+	x
15	Nam	38	R965C		Ngất	Típ 1	Không	Không	x
16	Nam	46	R965C		Ngất; Thở hấp hối về đêm	Típ 1	Không	+	x
17	Nam	42	R1511W		Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất	Típ 2	Không	Không	x
18	Nam	47	F1617del		Ngất	Típ 1	Không	+	x
19	Nam	49	F1617del		Ngất; thở hấp hối về đêm	Típ 1	Không	Không	x
20	Nam	57	R1898H		Gia đình có người đột tử < 45 tuổi; ngất	Típ 1	Không	Không	x

**Chú thích:** 1\*: bệnh nhân mang 2 đột biến gen *SCN5A*, đột biến thứ hai là R1193Q, chưa kết luận được tính sinh bệnh; “+” nghĩa là “dương tính”; “x” nghĩa là “đã đặt ICD”.

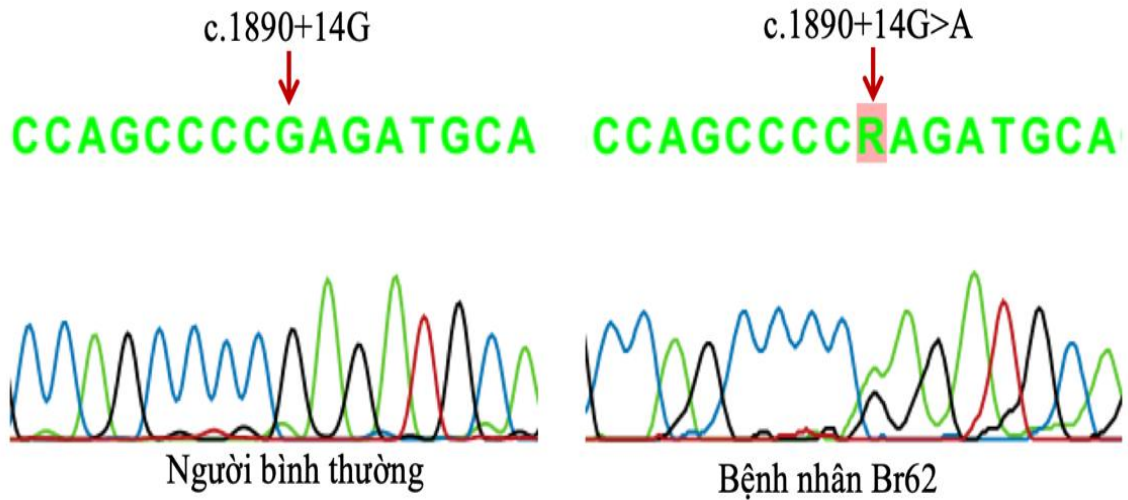
**Nhận xét:** mặc dù có mang đột biến gen *SCN5A* gây bệnh các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh đa dạng và không có qui luật. Tất cả 20 trường hợp đều có yếu tố gia đình hoặc triệu chứng lâm sàng, trong đó: 13/20 người bệnh có yếu tố gia đình có người đột tử trước 45 tuổi; 16/20 người bệnh có ngất ít nhất một lần. Các trường hợp mang đột biến gây bệnh đã công bố y văn đều đã được đặt ICD.

Hình ảnh giải trình tự Sanger một số đột biến trên gen *SCN5A* được minh họa trong các hình từ 3.6 (đột biến xóa đoạn), hình 3.7 (đột biến cắt nối intron) hình 3.8 (các đột biến sai nghĩa). Hình ảnh giải trình tự các đột biến sai nghĩa khác được trình bày trong Phụ lục 5.



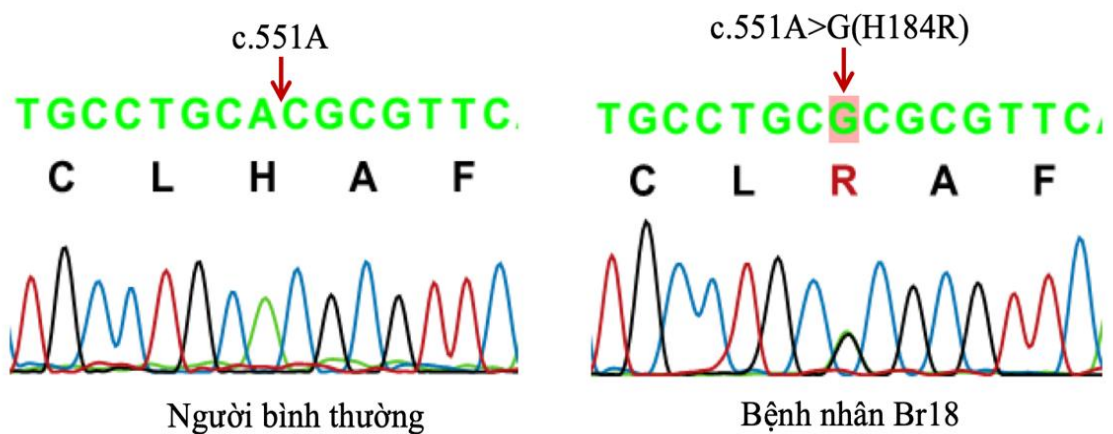
Hình ảnh trình tự nucleotit từ vị trí 4850 đến 4852 trên exon 28 gen *SCN5A*: ở người bình thường là TCT, bị biến mất ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1617 là phenylalanin (F) bị biến mất tương ứng, tạo thành đột biến mất đoạn không lệch khung dịch mã c.4850\_4852delTCT (F1617del).

**Hình 3.6.** Kết quả giải trình tự Sanger đột biến c.4850\_4852delTCT (F1617del) ở exon 27 gen *SCN5A*



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

**Hình 3.7.** Kết quả giải trình tự Sanger đột biến c.1890+14G>A ở intron 12 gen *SCN5A*



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

**Hình 3.8.** Kết quả giải trình tự Sanger đột biến c.551A>G (H184R) ở exon 5 gen *SCN5A*

### 3.3.2. Trường hợp bệnh nhân hội chứng Brugada mang đồng thời hai đột biến gen *SCN5A*

Trong 117 bệnh nhân được khảo sát, có 2/117 người mang cùng lúc hai loại đột biến trên gen *SCN5A*, chiếm tỷ lệ 1,71%. Tình trạng đột biến và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 2 trường hợp này được mô tả tóm tắt trong bảng 3.18.

**Bảng 3.18.** Đặc điểm hai bệnh nhân mang hai đột biến gen *SCN5A* cùng lúc

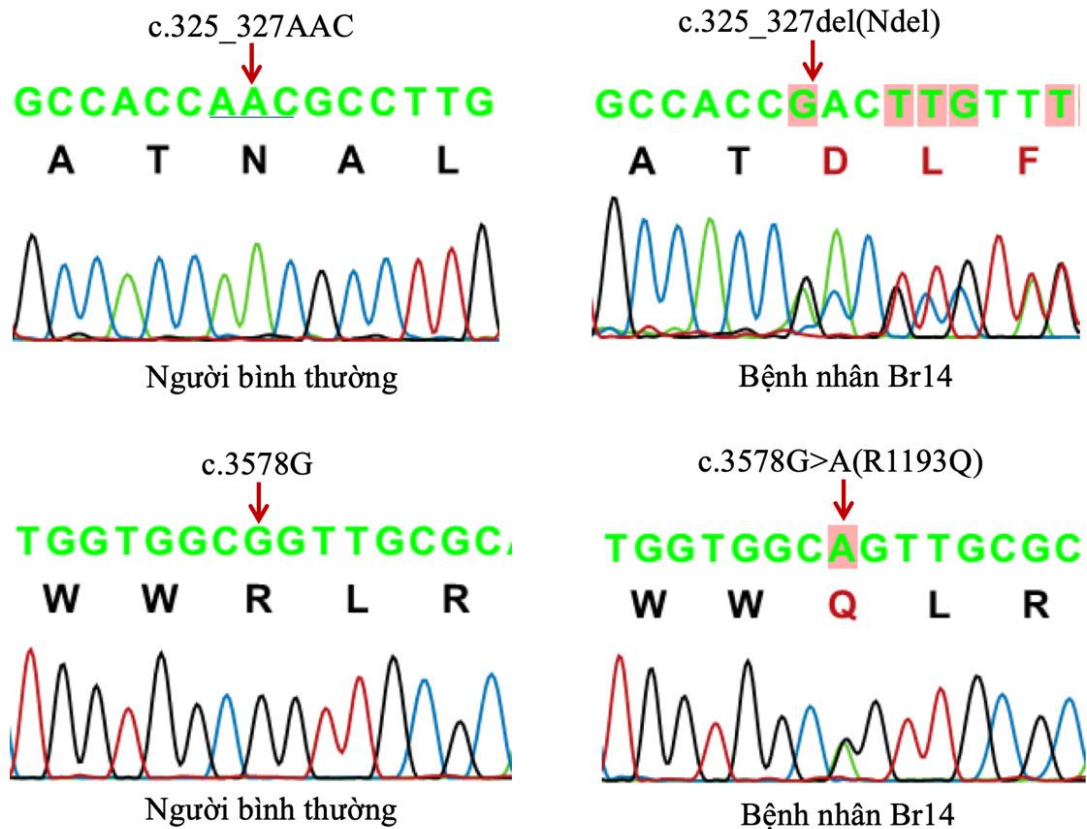
Đặc điểm	Bệnh nhân BrS14	Bệnh nhân BrS57
Tuổi	35	41
Loại đột biến gen <i>SCN5A</i> và tính gây bệnh dự đoán	- N109del: gây bệnh - R1193Q: có thể gây bệnh	- A1113V: có thể gây bệnh - G1391R: lành tính
Triệu chứng, tiền sử	không triệu chứng, phát hiện tình cờ	không triệu chứng, phát hiện tình cờ
Típ ECG	1	1
Nghiệm pháp cận lâm sàng (*)	không thực hiện	Khảo sát điện sinh lý (+)
Phương thức điều trị	chưa điều trị đặc hiệu	đã đặt ICD

(\*) gồm: nghiệm pháp flecanide, khảo sát điện sinh lý.

#### ***Nhận xét***

Đây là các trường hợp mang đột biến phối hợp phức tạp với hai đột biến đồng thời trên gen *SCN5A*. Cả 2 bệnh nhân đều có kiểu điện tâm đồ Brugada là típ 1 điển hình của bệnh và đều không có triệu chứng lâm sàng, chỉ phát hiện bệnh một cách tình cờ.

Tính chất gây bệnh của từng đột biến đã được trình bày ở bảng 3.16, tuy nhiên, việc dự đoán tính sinh bệnh phối hợp *in silico* của hai trường hợp này chưa thực hiện được. Trong đó, trường hợp bệnh nhân có đột biến N109del và R1193Q hoàn toàn chưa biểu hiện kiểu hình và cũng chưa tiếp nhận điều trị đặc hiệu. Hình ảnh 2 đột biến khác nhau trên gen *SCN5A* của hai bệnh nhân được mô tả trong hình 3.9 và 3.10.



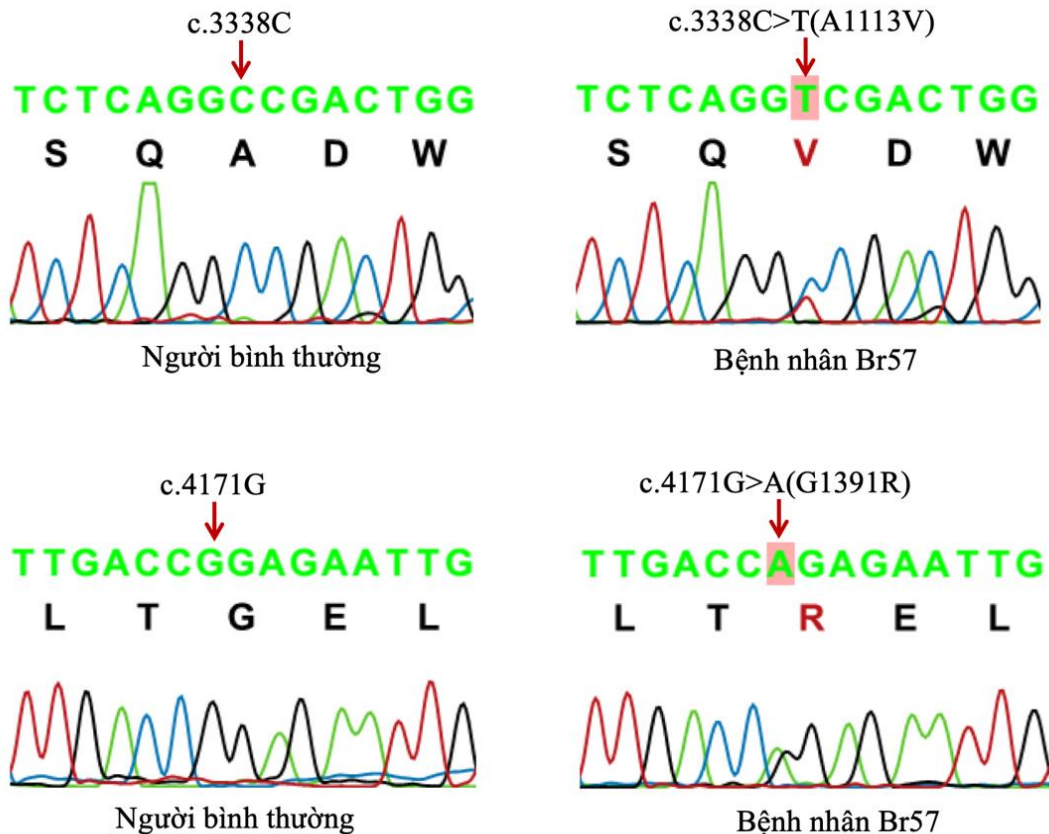
Bệnh nhân có mã số Br14 mang đồng thời 2 đột biến trên gen *SCN5A*,  
là đột biến mất đoạn c.325\_327delAAC (N109del) trên exon 3,  
và đột biến thay thế nucleotit c.3578G>A (R1193Q) trên exon 20

- Hình ảnh trình tự nucleotit từ vị trí 325 đến 327 trên exon 3 gen *SCN5A*: ở người bình thường là AAC, bị biến mất ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 109 là asparagin (N) bị biến mất tương ứng, tạo thành đột biến mất đoạn không lệch khung dịch mã c.325\_327delAAC (N109del).
- Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 3578 trên exon 20 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1193 là arginin (R) bị biến đổi thành glutamin (Q), tạo thành đột biến c.3578G>A (R1193Q).

### Hình 3.9. Kết quả giải trình tự Sanger

2 đột biến ở exon 3 và exon 20 gen *SCN5A* trên bệnh nhân BrS14





Bệnh nhân có mã số Br57 mang đồng thời 2 đột biến trên gen *SCN5A*, là đột biến thay thế nucleotit c.3338C>T (A1113V) trên exon 18, và đột biến thay thế nucleotit c.4171G>A (G1391R) trên exon 24

- Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 3338 trên exon 18 gen *SCN5A*: ở người bình thường là cytosin (C) bị thay thế bởi thymin (T) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1113 là alanin (H) bị biến đổi thành valin (V), tạo thành đột biến c.3338C>T (A1113V).
- Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 4171 trên exon 24 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1391 là glycine (G) bị biến đổi thành arginin (R), tạo thành đột biến c.4171G>A (G1391R).

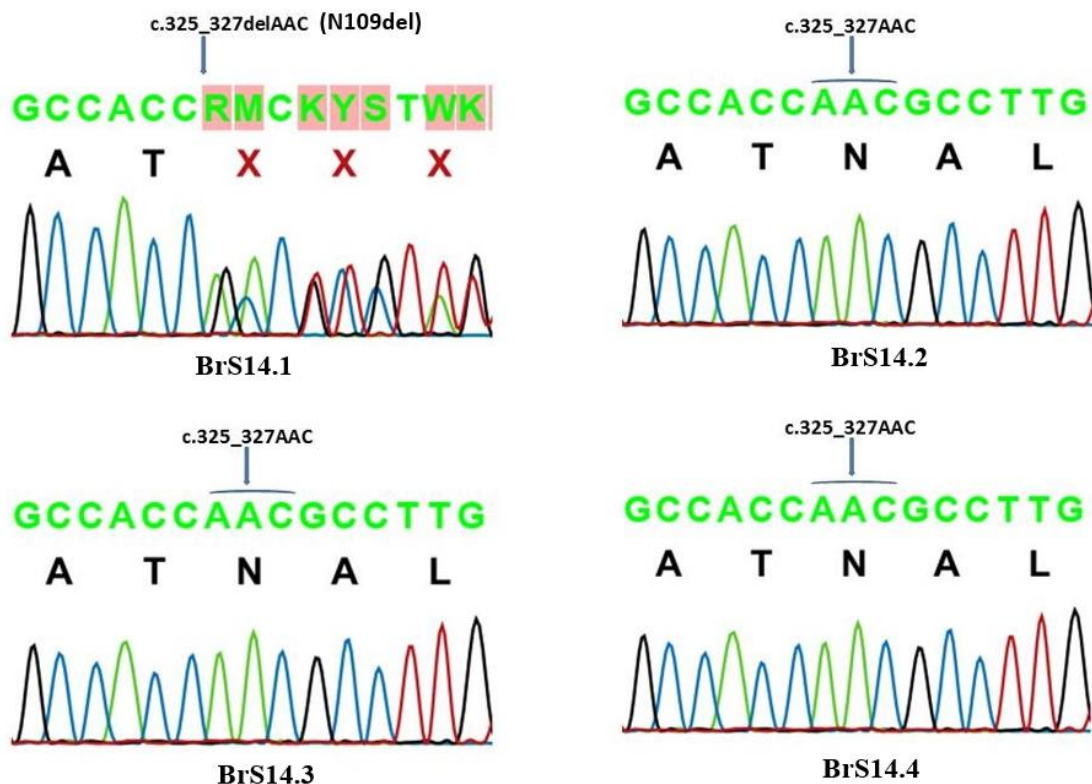
### Hình 3.10. Kết quả giải trình tự Sanger

2 đột biến ở exon 18 và exon 24 gen *SCN5A* trên cùng bệnh nhân Br57

### 3.3.3. Kết quả xác định đột biến gen *SCN5A* ở các thành viên gia đình người mang đột biến gen *SCN5A*

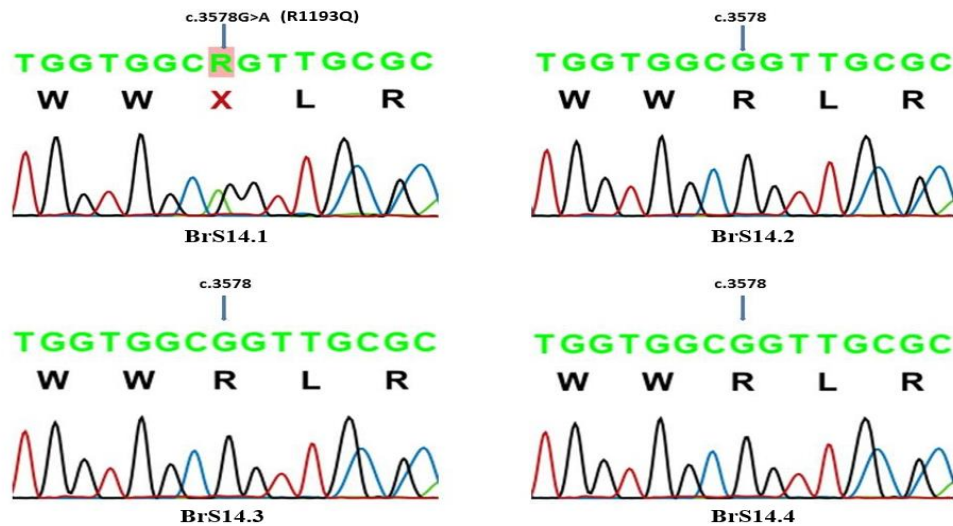
#### 3.3.3.1. Gia đình thứ nhất

Với bệnh nhân BrS14 mang 2 loại đột biến trên gen *SCN5A*: đột biến mất đoạn c.325\_327delAAC (N109del) trên exon 3, và đột biến thay thế nucleotit c.3578G>A (R1193Q) trên exon 20 (hình 3.9); nghiên cứu lấy được 04 mẫu máu thành viên gia đình 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. 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 3.11 và hình 3.12. Hình 3.13 tóm tắt phả hệ và kết quả phân tích đột biến gen *SCN5A* ở các thành viên gia đình bệnh nhân này.



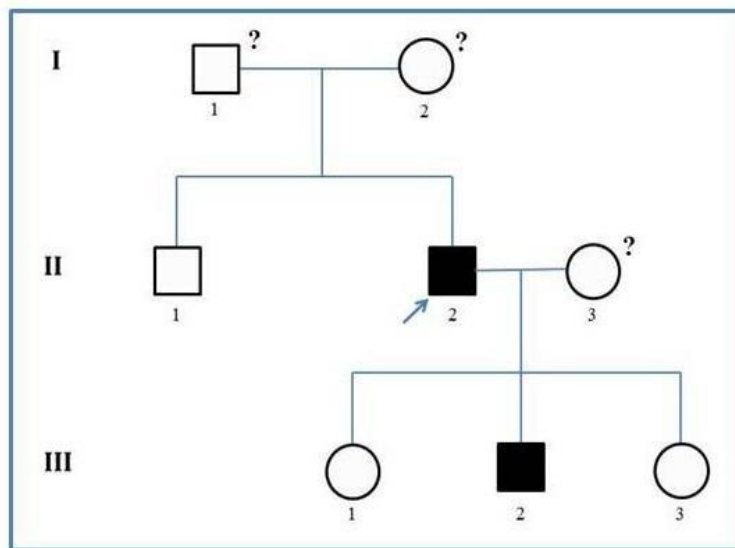
**Hình 3.11.** Kết quả giải trình tự gen exon 3 gen *SCN5A* của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS14

**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 nucleotid 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 3.12.** 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 3.13.** Phả hệ và kết quả phân tích đột biến gen *SCN5A* của các thành viên trong 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 III1: con gái bệnh nhân, mã số BrS14.2; Số III2: con trai bệnh nhân, mã số BrS14.1; Số III3: con gái bệnh nhân, mã số BrS14.3

		Nam, nữ bình thường	?	Chi đối tượng chưa được xác định đột biến gen
		Nam, nữ bị bệnh	1,2,3	Chi các thành viên trong thế hệ
I, II, III		Chi thế hệ		Chi đối tượng bị bệnh được nghiên cứu

**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.

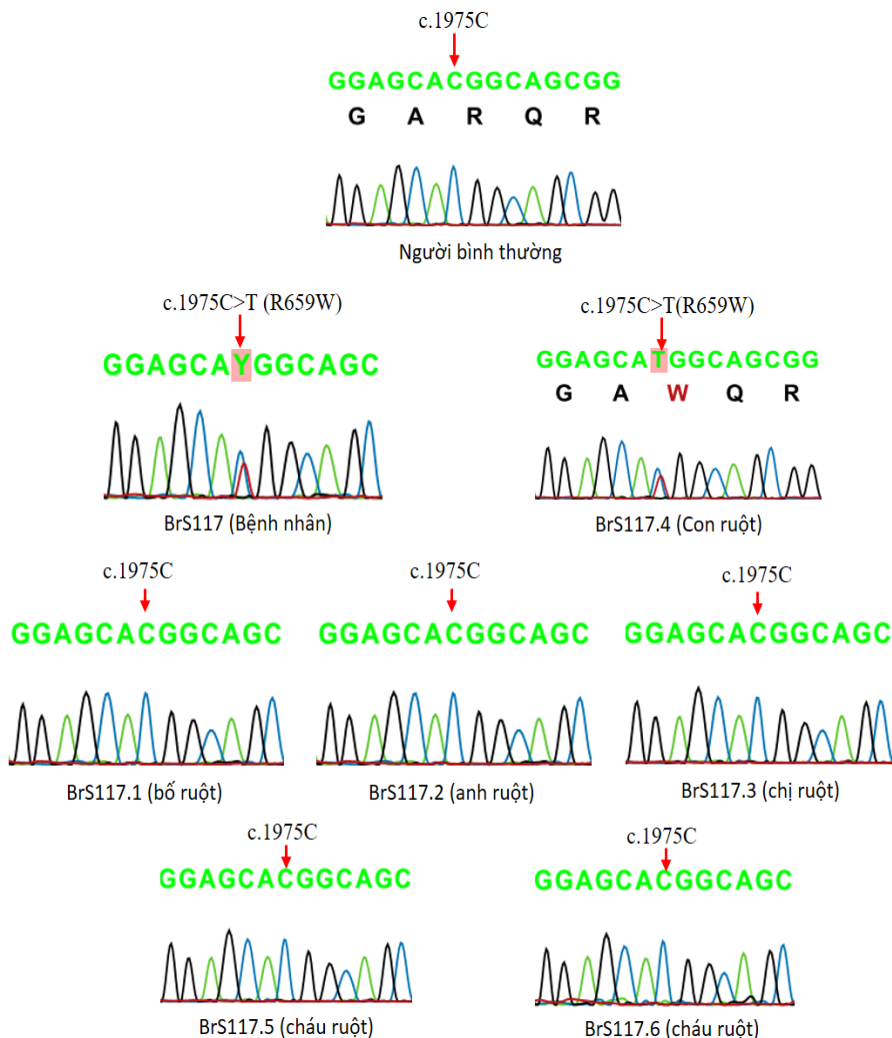
### 3.3.3.2. Gia đình thứ hai

Với bệnh nhân BrS117 mang đột biến thay thế 1 nucleotit c.1975C>T (R659W) trên exon 13 gen *SCN5A*, nghiên cứu lấy được 06 mẫu máu thành viên gia đình bao gồm:

- Bố ruột bệnh nhân (mã số BrS117.1);

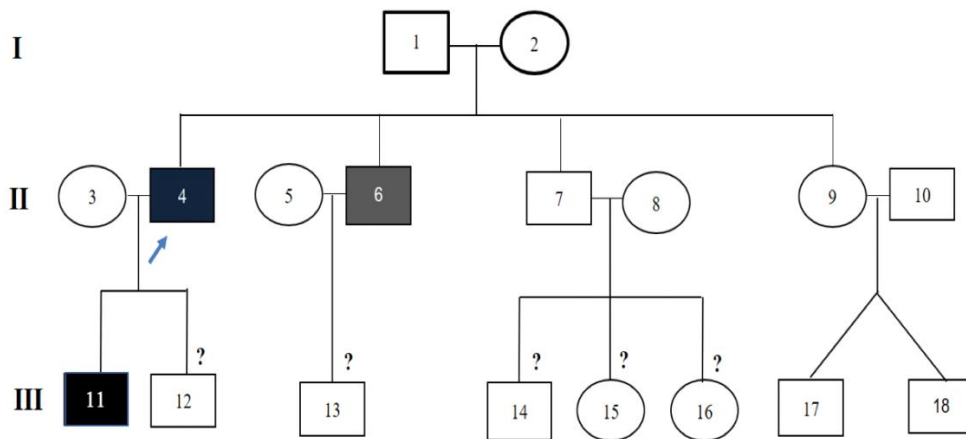
- Anh ruột bệnh nhân (mã số BrS117.2);
- Chị ruột bệnh nhân (mã số BrS117.3);
- Con ruột bệnh nhân (mã số BrS117.4);
- Cháu ruột bệnh nhân (mã số BrS117.5);
- Cháu ruột bệnh nhân (mã số BrS117.6)

Kết quả giải trình tự gen exon 13 của các thành viên gia đình bệnh nhân Br117 được lần lượt thể hiện tại hình 3.14. Hình 3.15 tóm tắt phả hệ liên quan đến đột biến này trên gen *SCN5A* ở các thành viên của gia đình bệnh nhân này.



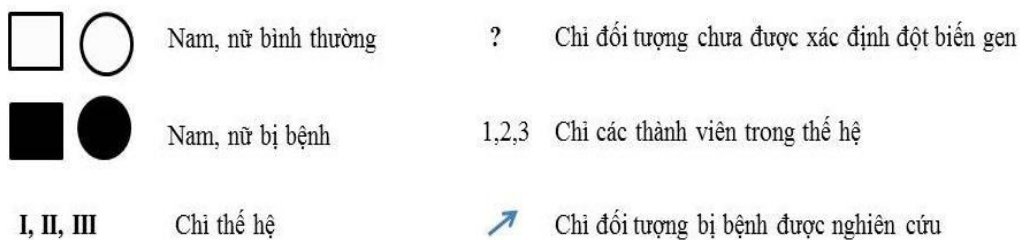
**Hình 3.14.** Kết quả giải trình tự exon 3 gen *SCN5A* của các thành viên gia đình bệnh nhân BrS117

**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 3.15.** Phả hệ và kết quả phân tích đột biến gen *SCN5A* 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.

Kết quả khảo sát 2 phả hệ được tóm tắt lại cùng những lưu ý, được trình bày trong bảng 3.19.

**Bảng 3.19.** 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
<b>Phả hệ số 01:</b> 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 thế 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.
<b>Phả hệ số 02:</b> 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 thế 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.

### 3.3.4. Sự khác biệt giữa các đặc điểm lâm sàng và tình trạng đột biến gen

Trên hai nhóm đối tượng nghiên cứu: nhóm có đột biến gen *SCN5A*, và nhóm không mang đột biến gen *SCN5A*; nghiên cứu đã khảo sát sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng: tiền sử gia đình, lý do phát hiện bệnh, các triệu chứng lâm sàng về bệnh, các bệnh lý đi kèm, và các phương thức điều trị đã được áp dụng.

**Bảng 3.20.** So sánh sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng giữa nhóm có và không có đột biến gen *SCN5A*

Thông số đặc điểm (n, %)	Nhóm có đột biến gen (n = 30)	Nhóm không có đột biến gen (n = 87)	Giá trị p
Giới tính nam	29 (96,67)	85 (97,70)	1,000
Tuổi	43,6 ± 10,6	48,3 ± 9,8	0,0560
Gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi	20 (66,67)	17 (19,54)	<b>&lt; 0,00001</b>
Phát hiện bệnh do có triệu chứng	13 (43,33)	42 (48,28)	0,6399
<b>Triệu chứng lâm sàng</b>			
Ngất chưa rõ nguyên nhân	19 (63,33)	26 (29,89)	<b>0,0012</b>
Thở kiểu hấp hối về đêm	4 (13,33)	7 (8,05)	0,3922
Nhịp nhanh thất, rung thất	6 (20,00)	2 (2,30)	<b>0,0035</b>
Ngưng tim được cứu sống	4 (13,33)	3 (3,45)	<b>0,0490</b>
<b>Phương thức điều trị</b>			
Chưa điều trị	9 (30,00)	21 (24,14)	0,5260
Đặt máy ICD	21 (70,00)	65 (74,71)	0,6140
<b>Bệnh lý đi kèm</b>			
Các rối loạn nhịp khác	1 (3,33)	6 (6,90)	0,6759
Rung nhĩ	1 (3,33)	3 (3,45)	0,5804
Các bệnh lý tim mạch khác	16 (53,33)	30 (34,48)	0,2303
Các bệnh nội khoa khác	10 (33,33)	15 (17,24)	0,3637



**Nhận xét:**

- Nhóm đột biến gen có nhiều bệnh nhân có người thân đột tử dưới 45 tuổi hơn nhóm không đột biến ( $p < 0,00001$ ); có tỉ lệ ngất cao hơn ( $p = 0,0012$ ); có tỉ lệ loạn nhịp thất cao hơn ( $p = 0,0035$ ); có tỉ lệ ngưng tim được cứu sống cao hơn ( $p = 0,0490$ ).

- Không ghi nhận sự khác nhau về tuổi trung bình, tỉ lệ giới tính nam, tỉ lệ phát hiện bệnh do có triệu chứng, thở kiểu hấp hối về đêm, các phương thức điều trị và các bệnh lý đi kèm, giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

**3.3.5. Sự khác biệt giữa đặc điểm cận lâm sàng và tình trạng đột biến gen**

Cũng trên các nhóm đối tượng nghiên cứu như phần đặc điểm lâm sàng, nghiên cứu đã khảo sát sự khác biệt về các đặc điểm cận lâm sàng có liên quan đến hội chứng Brugada, gồm: đặc điểm típ Brugada trên điện tâm đồ, kết quả nghiệm pháp flecanide, và kết quả khảo sát điện sinh lý.

**Bảng 3.21.** So sánh sự khác biệt về các đặc điểm cận lâm sàng giữa nhóm có và không có đột biến gen

Thông số đặc điểm	Nhóm có đột biến gen n (%)	Nhóm không có đột biến gen n (%)	Giá trị p
1. Típ Brugada trên điện tâm đồ	30 (100)	87 (100)	
Típ 1	23 (76,67)	60 (68,97)	0,423
Típ 2	3 (10,00)	17 (19,54)	0,2313
Típ 3	4 (13,33)	10 (11,49)	0,7890
2. Nghiệm pháp flecanide	8 (100)	3 (100)	
Dương tính	7 (87,50)	2 (66,67)	0,4909
Âm tính	1 (12,50)	1 (33,33)	
3. Khảo sát điện sinh lý	15 (100)	55 (100)	
Dương tính	10 (66,67)	45 (81,82)	0,2049
Âm tính	5 (33,33)	10 (18,18)	

**Nhận xét:** Không ghi nhận sự khác nhau về tỉ lệ các đặc điểm cận lâm sàng giữa hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.6. Môi liên quan giữa các đặc điểm và tình trạng có đột biến gen

Dựa trên các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đã ghi nhận được sự khác biệt giữa hai nhóm có và không có đột biến, chúng tôi khảo sát môi liên quan giữa các đặc điểm này và tình trạng có đột biến gen *SCN5A* nói chung và các đột biến gây bệnh nói riêng.

**Bảng 3.22.** Môi liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng có đột biến gen *SCN5A* (30 bệnh nhân)

Thông số đặc điểm	Tỉ số chênh OR	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi	8,1	3,2 - 20,5	<0,0001
Ngất chưa rõ nguyên nhân	4,1	1,7 - 9,7	0,0017
Nhịp nhanh thất, rung thất	10,6	2,0 - 56,1	0,0054
Ngưng tim được cứu sống	4,3	0,9 - 20,5	0,0666

**Nhận xét:**

- Có thể có môi liên quan giữa tình trạng có đột biến gen *SCN5A* và:
  - + Yếu tố gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi, OR = 8,1 (KTC95% = 3,2 - 20,5), p < 0,0001.
  - + Triệu chứng ngất chưa rõ nguyên nhân, OR = 4,1 (KTC95% = 1,7 - 9,7), p = 0,0017.
  - + Triệu chứng nhịp nhanh thất, rung thất, OR = 10,6 (KTC95% = 2,0 - 56,1), p = 0,0054.
- Không có môi liên quan giữa tình trạng có đột biến gen *SCN5A* và triệu chứng ngưng tim được cứu sống (p = 0,0666).

**Bảng 3.23.** Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với tình trạng đột biến gen *SCN5A* gây bệnh (20 bệnh nhân)

Thông số đặc điểm	Tỉ số chênh OR	Khoảng tin cậy 95%	Giá trị p
Gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi	4,5	0,9 – 22,7	0,0688
Ngất chưa rõ nguyên nhân	9,3	1,6 – 53,2	<b>0,0119</b>
Nhịp nhanh thất, rung thất	0,4	0,1 – 2,6	0,3410
Ngưng tim được cứu sống	0,4	0,1 – 3,7	0,4555

***Nhận xét:***

- Có thể có mối liên quan giữa tình trạng có đột biến gen *SCN5A* gây bệnh và triệu chứng ngất, OR=9,3 (KTC95% = 1,6 – 53,2), p=0,0119;
- Không có mối liên quan giữa tình trạng có đột biến gen *SCN5A* gây bệnh và các yếu tố còn lại ( $p > 0,05$ ).

## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

Qua các kết quả nghiên cứu đã thu được, chúng tôi có một số nhận xét như sau:

#### 4.1. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA HỘI CHỨNG BRUGADA

##### 4.1.1. Đặc điểm nhân trắc của mẫu nghiên cứu

Dân số nghiên cứu của đề tài là các bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định hội chứng Brugada, trong đó, giới tính và độ tuổi của đối tượng tham gia là hai đặc điểm nhân trắc được khảo sát.

Về cơ cấu giới tính, tỉ lệ nam:nữ trong nghiên cứu là 97,44% và 2,56%. Quan sát này hoàn toàn phù hợp với các công bố trước đó về hội chứng Brugada là tỉ lệ nam giới mắc bệnh cao gấp nhiều lần nữ giới [4],[82]. Tỷ lệ điện tâm đồ dạng Brugada ở nam được báo cáo cao gấp 8-10 lần so với nữ [83],[103], chưa rõ nguyên nhân, dù tình trạng di truyền gen bệnh không liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính. Nguyên nhân của sự bất cân đối này chưa được xác định rõ, dù một số giả thuyết ủng hộ cho tác động của hormon nam lên hoạt động của các kênh ion ở màng tế bào cơ tim [16]. Ngoài ra, thử nghiệm ở động vật cho thấy testosterone có ảnh hưởng lên kênh ion, đặc biệt là dòng kali [31],[104], khiến cho các biến cố liên quan đến loạn nhịp thất ở nam được quan sát thấy nhiều hơn ở nữ.

Trong số 114 bệnh nhân nam, tỉ số giữa nhóm có đột biến gen *SCN5A* và nhóm không đột biến là 1:2,93; trong khi tỉ số này ở 3 bệnh nhân nữ là 1:2. Quan sát này cho thấy tình trạng đột biến gen *SCN5A* không có sự khác biệt theo giới.

Tuổi ghi nhận trong nghiên cứu là tuổi được chẩn đoán bệnh, với độ tuổi trung bình là  $47,5 \pm 12,4$  tuổi, cao nhất là 79 tuổi và thấp nhất là 23 tuổi, không có trường hợp nào được xếp vào nhóm trẻ em (dưới 18 tuổi). Độ tuổi này tương đồng với tất cả báo cáo trước đây trên cả thế giới và tại Việt Nam [3],[4],[82],[83]. Triệu chứng đầu tiên của bệnh được ghi nhận khởi phát quanh lứa tuổi 30 đến 40, tuổi trung bình bệnh nhân bị đột tử là 41, tuy nhiên, các triệu chứng được ghi nhận ở cả trẻ em hai ngày tuổi cho đến người trên 80 tuổi [19],[31]. Một số giả thuyết được đề nghị để lý giải đặc điểm này, trong đó, tương tự như phân bố theo giới, ảnh hưởng của hormon nam được ủng hộ. Trẻ em có tần suất biểu hiện Brugada rất thấp, có lẽ liên quan đến nồng độ testosterone thấp ở cả hai giới [19]. Khi xét riêng nhóm bệnh nhân có và không có đột biến gen *SCN5A*, tuổi trung bình lần lượt là  $43,6 \pm 10,6$  và  $48,3 \pm 9,8$ .

#### **4.1.2. Đặc điểm lâm sàng của mẫu nghiên cứu**

##### ***Tiền sử gia đình***

Trong các tiền sử gia đình có liên quan đến hội chứng Brugada, chúng tôi ghi nhận được 37 người có người thân đột tử dưới 45 tuổi, chiếm tỷ lệ 31,62%. 67,52% đối tượng tham gia nghiên cứu không có tiền sử gia đình liên quan đến hội chứng Brugada. Chỉ có 1 trường hợp có người thân đã được chẩn đoán hội chứng Brugada (Bảng 3.3).

Tuy đã được phân loại là bệnh di truyền đa gen ít gặp, tiền sử gia đình có người đã được chẩn đoán hội chứng Brugada rất hiếm được ghi nhận. Chúng tôi ghi nhận được 1/117 trường hợp, nghiên cứu của tác giả Tôn Thất Minh và Nguyễn Đức Công đều không ghi nhận được [82],[83]. Các báo cáo khác trên thế giới cho thấy tỷ lệ tiền sử gia đình này dao động 0-5%. Điều này có lẽ do hội chứng Brugada là một bệnh hiếm, do rất nhiều yếu tố tác động tạo nên, hậu quả gây đột tử khó chẩn đoán nguyên nhân, vì thế không dễ dàng có cùng lúc từ hai đối tượng trong cùng một gia đình được chẩn đoán hội chứng Brugada.

Tiền sử gia đình gặp nhiều hơn ở người mắc Brugada là có người thân đột tử trước 45 tuổi, nghiên cứu này ghi nhận là 31,62%, đều là người thân cùng thế hệ hoặc ở thế hệ thứ nhất trong phả hệ gia đình của người bệnh. Tỷ lệ này qua một số nghiên cứu dao động từ 8,6-47% [44],[52],[77],[79],[105],[106]. Nhiều công bố đã nêu lên vai trò quan trọng của tiền sử gia đình có người thân đột tử trong việc chẩn đoán và tiên lượng hội chứng Brugada, dù vậy, nhận định này vẫn còn tranh cãi [52],[77]. Trong một phân tích tổng hợp từ 22 nghiên cứu với 3368 bệnh nhân Brugada từ năm 2004 đến năm 2019, tác giả Rattanawong và cộng sự đã ghi nhận: tiền sử gia đình có người thân đột tử dưới 40 tuổi làm tăng gấp 2 lần nguy cơ biến cố loạn nhịp nguy hiểm cho người bệnh, dù rằng khi tính chung mọi độ tuổi thì không có sự khác biệt có ý nghĩa [79]. Việc có người thân đột tử ở lứa tuổi tương tự với độ tuổi trung bình của hội chứng Brugada càng củng cố cho tính di truyền của nhóm bệnh này, dù rằng việc xác định nguyên nhân chính xác do rối loạn gen nào cơ chế tác động kiểu gen-kiểu hình còn chưa được xác định.

Bên cạnh đó, tỉ lệ người bệnh có tiền sử gia đình chiếm 32,48% nhưng chúng tôi không ghi nhận được bất kỳ trường hợp nào phát hiện bệnh nhờ khám tầm soát gia đình (Bảng 3.4). Điều này cho thấy việc tư vấn di truyền cho bệnh nhân Brugada tại nước ta chưa được thực hiện tốt.

#### ***Lý do phát hiện bệnh và triệu chứng lâm sàng***

Rất nhiều các báo cáo từ khắp thế giới đã cho thấy hội chứng Brugada có rất ít triệu chứng và đều không đặc hiệu. Phần lớn các bệnh nhân mới được chẩn đoán đều không có triệu chứng (50-90%) [52],[76],[77],[82],[83]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ người bệnh không triệu chứng, được phát hiện tình cờ qua đo điện tâm đồ vì lý do không liên quan đến bệnh, là 53% (Bảng 3.4). Dù vậy, tỉ lệ đột tử do hội chứng này chưa được chẩn đoán vẫn không thể xác định được, trong mọi nghiên cứu. Tỉ lệ người bệnh không triệu chứng cao cho thấy thách thức trong việc phát hiện sớm bệnh.

Trong tương lai, nếu các biện pháp tầm soát gia đình và sàng lọc rối loạn gen được đẩy mạnh, tỉ lệ người bệnh Brugada không triệu chứng sẽ cao hơn nữa. Đối với thể không triệu chứng, việc xác định yếu tố nguy cơ gây khởi phát loạn nhịp thất để phòng tránh là vô cùng quan trọng, trong đó, yếu tố nguy cơ độc lập duy nhất đã được xác định là có điện tâm đồ Brugada thường trực [52]; vai trò của các thử nghiệm kích hoạt thất và các yếu tố di truyền khác vẫn còn mơ hồ.

Mỗi bệnh nhân có thể có nhiều hơn một triệu chứng lâm sàng, bao gồm ngất, ngưng tim, nhịp nhanh thất/rung thất đe dọa tính mạng. Nghiên cứu này ghi nhận triệu chứng có tỉ lệ cao nhất là ngất chưa rõ nguyên nhân (38,46%). Ngất cũng là triệu chứng được báo cáo thường gặp nhất trong y văn, dao động từ 5-40% [52],[82],[83],[105],[106]. Ngất có thể do các rối loạn nhịp thất gây giảm lượng máu lên não khiến mất tri giác và có thể dẫn đến ngưng tim. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận được các triệu chứng khác là thở kiểu hấp hối về đêm, rối loạn nhịp thất và ngưng tim được cứu sống, với tỷ lệ lần lượt là 9,40%; 5,98% và 5,98% (Bảng 3.5). Đây là các triệu chứng của biến cố loạn nhịp thất nguy hiểm, đã được ghi nhận chiếm tỉ lệ từ 3-52% [79]. Các biểu hiện rối loạn nhịp thất này trong nghiên cứu của chúng tôi được phát hiện vào buổi tối muộn hoặc ban đêm trong hơn 50% các trường hợp có triệu chứng. Điều này cũng phù hợp với cơ chế bệnh sinh là trong lúc ngủ, tăng trương lực hệ đối giao cảm tăng, và do sự ảnh hưởng của hoạt động hormon và các chất chuyển hoá khác theo nhịp ngày đêm, tạo thuận lợi cho sự xuất hiện các vòng vào lại gây kích thích sớm thất phải.

#### ***Các bệnh lý đi kèm và phương thức điều trị đã áp dụng***

Do tuổi trung bình khởi phát quanh ngưỡng 40, đa số người bệnh Brugada không có, hoặc có rất ít bệnh lý mạn tính đi kèm. Trong nghiên cứu này, chiếm đa số là nhóm không có bệnh đi kèm (58,12%), sau đó đến nhóm có các bệnh tim mạch khác (39,32%) bao gồm: rối loạn chuyển hoá lipid máu,

tăng huyết áp, bệnh cơ tim thiếu máu. Các bệnh nội khoa khác (như viêm dạ dày, đái tháo đường, cường giáp, tăng acid uric máu ...) và các rối loạn nhịp khác lần lượt là 21,37% và 5,98% (Bảng 3.7). Các rối loạn nhịp khác đi kèm ghi nhận được là rung nhĩ (4 trường hợp), ngoại tâm thu thất (2 trường hợp) và bloc nhĩ thất độ 2-3 (1 trường hợp). Trong y văn, các bệnh đi kèm được báo cáo nhiều nhất là các rối loạn nhịp do các cơ chế khác, như: rung nhĩ, hội chứng QT ngắn, hội chứng QT dài ... [3],[4], trong đó, khoảng 12-20% người bệnh Brugada có kèm theo rung nhĩ [30],[105]. Hội chứng Brugada có kèm rung nhĩ đã được báo cáo là có tỉ lệ xuất hiện nhịp nhanh thất cao hơn có ý nghĩa so với nhóm Brugada không kèm rung nhĩ [105]. Trong 4 bệnh nhân có rung nhĩ của nghiên cứu này, có 1 bệnh nhân có triệu chứng ngất chưa rõ nguyên nhân.

Về phương thức điều trị được chỉ định sau khi được chẩn đoán, chúng tôi ghi nhận: chiếm đa số là nhóm được điều trị bằng cách đặt máy tạo nhịp ICD (73,50%); khoảng 1/4 số bệnh nhân chưa được điều trị gì (25,64%), chỉ có 1 bệnh nhân được điều trị nội khoa đặc hiệu và không phát hiện trường hợp được can thiệp bằng cách cắt đốt đường dẫn truyền (Bảng 3.6). 30 bệnh nhân chưa được đặt ICD đều thuộc nhóm không có triệu chứng, điện tâm đồ Brugada típ 2 hoặc 3, không thực hiện hoặc có kết quả âm tính với các thử nghiệm kích thích thất; hoặc chưa đồng thuận đặt máy do không có triệu chứng. Người bệnh duy nhất được điều trị nội khoa là do chưa có điều kiện kinh tế phù hợp để đặt ICD.

Tỉ lệ đặt ICD trong các báo cáo về hội chứng Brugada cũng khá cao, trên 40% [76],[107]. Hiện nay, mọi khuyến cáo và đồng thuận chuyên gia đều đồng ý sử dụng ICD cho người bệnh Brugada có triệu chứng (class I) nhưng các tài liệu còn chưa thống nhất trong định nghĩa "có triệu chứng"



[4],[7],[55]. Trong khi tất cả các hướng dẫn đều đồng thuận: đặt ICD là phương thức điều trị cần thiết cho những bệnh nhân đã có lần ngưng tim hoặc các cơn nhịp nhanh thất, rung thất; các chuyên gia lại chưa thống nhất hoàn toàn việc chỉ định đặt ICD cho bệnh nhân chỉ có triệu chứng ngất, có lẽ chưa có đủ bằng chứng phân biệt ngất do loạn nhịp và ngất do các nguyên nhân khác. Nghiên cứu của tác giả Olde Norkamp và cộng sự, cho thấy tất cả 67 bệnh nhân Brugada có ngất không liên quan đến loạn nhịp đều không bị ngưng tim trong suốt 5 năm theo dõi (các nguyên nhân ngất được xác định: do đứng quá lâu, ở trong một đám đông, do đau hoặc có các cơn bộc phát cảm xúc) [108]. Theo các hướng dẫn hiện tại về quản lý ngất của Hội Tim mạch Châu Âu (ESC 2018), trong các trường hợp có ngất chưa rõ nguyên nhân, có thể cân nhắc đặt ICD cho các bệnh nhân có điện tâm đồ Brugadaтип 1 hoặc bệnh nhân có nguy cơ đột tử do tim thấp (class IIa) [109]. Dù ICD giúp ngăn chặn nguy cơ đột tử do loạn nhịp tim, sự cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ ở các bệnh nhân nguy cơ thấp vẫn chưa thống nhất, khi mà họ phải chịu nguy cơ của biến chứng do đặt máy và các cú sốc điện không phù hợp [107].

Việc điều trị nội khoa bằng quinidine lâu dài được áp dụng khi người bệnh có các chống chỉ định hoặc không đủ điều kiện để đặt ICD [55],[56]. Trong nghiên cứu này, chỉ có một bệnh nhân được chỉ định quinidine trong thời gian chờ đủ điều kiện kinh tế để đặt ICD. Liệu pháp cắt đốt bằng sóng radio cao tần được chỉ định trong các trường hợp không kiểm soát được bằng thuốc, bằng ICD hoặc không đặt được ICD, và được chấp thuận là chỉ định nhóm IIb cho những bệnh nhân Brugada có tần suất ICD sốc điện thường xuyên [55],[56]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có bệnh nhân nào được chỉ định phương pháp này.

### 4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng của mẫu nghiên cứu

#### *Các típ Brugada trên điện tâm đồ*

Theo các thống kê trên dân số chung, tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát là 0-0,1% ở Châu Âu, Hoa Kỳ và 0-9,94% ở các nước châu Á [2],[3]. Trong quần thể bệnh nhân đã được chẩn đoán hội chứng Brugada, tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát dao động từ 19-70% tùy nghiên cứu (Bảng 4.1). Trong nghiên cứu này, điện tâm đồ Brugada típ 1 chiếm đa số 70,94%, cao hơn nhiều lần so với típ 2 và típ 3 (lần lượt chiếm tỷ lệ 17,09% và 11,97%).

**Bảng 4.1.** Tỉ lệ các típ điện tâm đồ Brugada trong bệnh nhân hội chứng Brugada qua một số nghiên cứu

Nghiên cứu	N	Típ 1 tự phát (%)	Típ 2 (%)	Típ 3 (%)
Nghiên cứu này (2022)	117	70,94	17,09	11,97
Rizzo A (2020) [110]	2456	-	12,4%	
Warpechowski NS (2018) [77]	35	62,85	34,30	2,85
Sieira J (2017) [76]	400	19,5	-	-
Tokioka K (2014) [44]	246	63,4	-	-
Nguyễn Đức Công (2011) [83]	37	35,0	48,7	16,3

Các số liệu ở bảng 4.1 cho thấy: (1) tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát rất dao động qua nhiều nghiên cứu, có lẽ phụ thuộc vào tiêu chuẩn chọn mẫu của các nghiên cứu; (2) tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 1 cao hơn nhiều so với tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 2 và típ 3, bởi vì đây là tiêu chuẩn chính để chẩn đoán hội chứng Brugada; (3) nhiều nghiên cứu không quan tâm đến tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 2 và típ 3. Điều này là do đa số các nghiên cứu đều quan tâm đến phân tầng nguy cơ của bệnh, mong muốn đưa ra dự đoán bệnh nhân có khả năng cao xảy ra biến cố loạn nhịp thất, đe dọa tính mạng. Các báo cáo gần đây đã cho thấy người bệnh có triệu chứng, gồm ngất,

ngưng tim, nhịp nhanh thất/rung thất đe dọa tính mạng, biểu hiện các bất thường nghiêm trọng về điện học cơ tim thường xuyên hơn nhóm không triệu chứng [111],[112],[113].

Bên cạnh đó, tỉ lệ điện tâm đồ Brugada típ 1 có thể thay đổi bởi tính chất không hằng định của rối loạn điện tim này. Đã có các báo cáo về sự thay đổi hình ảnh điện tâm đồ Brugada ở cùng một bệnh nhân theo thời gian [114]. Hình 4.1 ghi lại hình ảnh điện tâm đồ của một bệnh nhân bị ngưng tim được cứu sống, cho thấy hình ảnh điện tâm đồ thay đổi từ típ 1 điển hình vào thời điểm được cấp cứu, sang típ không điển hình sau đó vài ngày.



**Hình 4.1.** Điện tâm đồ Brugada thay đổi giữa hai thời điểm của một bệnh nhân [114]

Hình ảnh "5/2/99": tại thời điểm được cấp cứu do ngưng tim, cho thấy hình ảnh cong vòm của đoạn ST-T ở V2, điển hình cho típ 1 Brugada. Hình ảnh "13/2/99": sau đó 1 tuần, cho thấy hình ảnh Brugada không điển hình với hình ảnh yên ngựa của đoạn ST-T ở V2.

Trong 70,94% (83/117) bệnh nhân có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát của nghiên cứu này (bảng 3.8), có 32/83 bệnh nhân là có triệu chứng, thuộc nhóm nguy cơ cao. Các trường hợp này đã được tư vấn và giải thích các nguy

cơ có thể gặp phải cũng như các tình huống cần tránh gây khởi phát loạn nhịp. Trong số đó, 28/32 người bệnh đã được đặt ICD dự phòng và điều trị, còn bệnh nhân chưa đủ điều kiện kinh tế đặt máy. 51/83 bệnh nhân có điện tâm đồ Brugada típ 1 nhưng do phát hiện tình cờ, đây là nhóm mà chỉ định đặt ICD hoặc còn chưa rõ ràng, chặt chẽ. Dù vậy, người bệnh cũng được tư vấn dự phòng biến cố cũng như đề nghị cân nhắc đặt máy, nếu có khả năng kinh tế.

### ***Nghiệm pháp kích thích thất với thuốc chống loạn nhịp nhóm IC***

Nghiệm pháp kích thích thất với flecanide thuộc nhóm thử nghiệm bằng thuốc chống loạn nhịp nhóm IA, IC, là phương pháp giúp khởi phát hoặc bộc lộ các biểu hiện điển hình trên điện tâm đồ của hội chứng Brugada. Nghiệm pháp được thực hiện, bằng cách cho người bệnh sử dụng các thuốc chẹn kênh natri nhóm IA hoặc IC (nhưng không chẹn kênh kali), phổ biến trên lâm sàng là flecanide hoặc ajmaline.

Theo các đồng thuận chuyên gia, nghiệm pháp này được chỉ định trong các trường hợp: người bệnh có triệu chứng hoặc tiền sử gia đình gợi ý hội chứng Brugada nhưng không có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát; người bệnh có điện tâm đồ dạng Brugada típ không điển hình (típ 2 hoặc típ 3) mà không loại trừ được nguyên nhân [8],[48]. Tổng số trường hợp được thực hiện nghiệm pháp flecanide trong nghiên cứu là 11/117 (9,40%) (bảng 3.9), trong đó, tỉ lệ được thực hiện trong nhóm có điện tâm đồ Brugada típ 2 hoặc típ 3 là 11/34 (32,35%) (bảng 3.10). Trong khi đó, tỉ lệ người bệnh hoặc có triệu chứng hoặc có yếu tố gia đình trong nhóm điện tâm đồ không điển hình là 30/34 (88,23%). Có 4 trường hợp không có triệu chứng và yếu tố gia đình nhưng chưa loại trừ được bệnh, cũng không được chỉ định nghiệm pháp để khẳng định chẩn đoán. Do nghiệm pháp flecanide chủ yếu được chỉ định với mục đích hỗ trợ chẩn đoán, một vấn đề vẫn chưa được thống nhất là: liệu có phù hợp để sử dụng nghiệm pháp này ở những người không có triệu chứng để

đạt được chẩn đoán sớm hay không. Tác động tâm lý của bệnh nhân khi "bị" chẩn đoán hội chứng Brugada là đáng kể hơn các chẩn đoán rối loạn nhịp khác, do: (i) chưa không có thuốc điều trị bệnh này; (ii) các biến cố có khả năng xảy ra về đêm nhiều hơn, có tác động lớn đến tâm lý vì cả bệnh nhân và người thân của họ đều cảm thấy bị động, bị đe dọa hơn bởi một biến cố rối loạn nhịp tim có thể xảy ra trong khi ngủ.

Như vậy, việc chỉ định nghiệm pháp flecanide chưa được áp dụng hoàn toàn theo các đồng thuận chuyên gia nêu trên. Bên cạnh đó, tất cả 11 trường hợp này đều được thực hiện tại Viện Tim TP. Hồ Chí Minh, các bệnh viện khác không chỉ định nghiệm pháp này. Quan sát này có thể được lý giải bởi các lý do sau: (i) các trường hợp có ngất đã xác định không liên quan đến loạn nhịp có thể không được chỉ định; (ii) tình trạng khan hiếm thuốc flecanide hoặc ajmaline; (iii) quan điểm của thầy thuốc do chưa có hướng dẫn rõ ràng (các hướng dẫn liên quan mới ở mức độ đồng thuận chuyên gia); và (iv) người bệnh không đồng ý thực hiện nghiệm pháp.

Trong 11 trường hợp được thực hiện tiêm flecanide, có 9 trường hợp dương tính (81,8%), do điện tâm đồ xuất hiện sóng J biên độ cao  $\geq 2\text{mm}$  tại các chuyển đạo V1-V3, có hoặc không kèm theo tình trạng block nhánh phải (nghĩa là điện tâm đồ típ 2 hoặc típ 3 chuyển thành típ 1) (hình 3.3); và 2 trường hợp âm tính (bảng 3.9). Hai trường hợp âm tính này, tuy vậy, vẫn không loại trừ được nguy cơ biến cố loạn nhịp đe dọa tính mạng, do có triệu chứng và gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi, nên vẫn được bảo lưu chẩn đoán và vẫn được đặt ICD. Theo một phân tích tổng hợp trên 1714 bệnh nhân Brugada được tiến hành nghiệm pháp này, từ năm 2008-2019, tỉ lệ dương tính được ghi nhận là 10,9% [110]. Tỉ lệ dương tính phụ thuộc vào quan điểm của thầy thuốc khi lựa chọn nhóm bệnh nhân được chỉ định.

Độ nhạy và độ đặc hiệu của nghiệm pháp flecanide vẫn được xem là 100%, với giả định rằng số lượng dương tính giả (tức là bệnh nhân phát triển điện tâm đồ típ 1 mà không bị ảnh hưởng bởi bệnh) là cực kỳ thấp. Hiện tại, vẫn chưa đủ các dữ liệu thu được từ các nghiên cứu có hệ thống ủng hộ hoặc bác bỏ quan niệm rằng thuốc chẹn kênh natri cung cấp chẩn đoán chính xác về hội chứng Brugada. Độ nhạy và độ đặc hiệu của nghiệm pháp này cần được phân tích đối chứng với các dấu hiệu lâm sàng ở các gia đình được phân tích kiểu gen liên quan [48]. Một vài bằng chứng đã được báo cáo rằng phản ứng dương tính giả với thuốc chẹn kênh natri có thể xảy ra. Nghiên cứu của Peters và cộng sự cho thấy 16% bệnh nhân bị bệnh cơ tim thất phải đáp ứng với một đoạn ST chênh lên với thử nghiệm kích thích kênh natri tĩnh mạch. Những dữ liệu này cho thấy sự phát triển của đoạn ST chênh lên để đáp ứng với thuốc chẹn kênh natri loại IC không phải là duy nhất đối với hội chứng Brugada và gợi ý rằng sự hiện diện của các bất thường cấu trúc tương thích với chẩn đoán bệnh cơ tim thất phải do loạn nhịp nên được loại trừ ở những bệnh nhân có kết quả nghiệm pháp này dương tính, trước khi xem xét hội chứng Brugada [115]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của tác giả Brugada P và cộng sự đã chứng minh rằng các phản ứng âm tính giả với flecainide có thể được quan sát thấy ở những bệnh nhân có điện tâm đồ típ 1 không liên tục, chứng tỏ rằng độ nhạy của xét nghiệm là dưới 100% và độ tái lập của nó cũng không phải là 100% [48].

### ***Khảo sát điện sinh lý***

Khảo sát điện sinh lý, còn được gọi là kích thích thất theo chương trình, là một cận lâm sàng có can thiệp nhằm khởi phát các loạn nhịp thất bằng xung điện, nhằm phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân Brugada, thông qua khả năng tiên đoán sự xuất hiện các biến cố do rối loạn nhịp thất, từ đó cân nhắc các biện pháp điều trị dự phòng như cấy máy phá rung. Dù vậy, quan điểm này

vẫn còn nhiều tranh cãi, do các bằng chứng, hoặc không đủ độ mạnh, hoặc trái ngược nhau [116],[117]. Các bệnh nhân có điện tâm đồ Brugada típ 1 tự phát, điển hình, hoặc đã có ngất do loạn nhịp, cơn rung thất hoặc ngưng tim được cứu sống được xếp vào nhóm nguy cơ cao. Khảo sát điện sinh lý chủ yếu thể hiện vai trò, nếu có, ở nhóm bệnh nhân không triệu chứng, chưa loại trừ chẩn đoán, hoặc xuất hiện điện tâm đồ Brugada típ 1 do thuốc [4, 48].

Trong nghiên cứu này, khảo sát điện sinh lý được thực hiện ở 59,83% (70/117) bệnh nhân, và không có trường hợp nào được chỉ định ở Viện Tim TP. Hồ Chí Minh. Tỷ lệ này còn thấp so với các báo cáo khác trên thế giới [53],[75]. Nhìn chung, các chỉ định còn chưa thống nhất, được áp dụng cho cả bệnh nhân có triệu chứng và không triệu chứng cũng như tất cả các típ điện tâm đồ Brugada. Tương tự như nghiệm pháp flecanide, khảo sát điện sinh lý cũng có tính chất nguy hiểm nhất định. Vì vậy, tỷ lệ chỉ định kém đồng nhất có thể được lý giải bởi nhận định, đánh giá của thầy thuốc và sự đồng thuận của người bệnh về việc thực hiện khảo sát này. Các trường hợp đã có kết quả thử nghiệm flecanide dương tính không được chỉ định làm khảo sát điện sinh lý. Điều này phù hợp với nhận định từ nghiên cứu của Russo và cộng sự, cho thấy người bệnh Brugada típ 1 do thuốc có nguy cơ loạn nhịp tim rất thấp. Quyết định lâm sàng cho việc cấy ghép ICD được hỗ trợ bởi tình trạng ngất và/hoặc kết quả dương tính của khảo sát điện sinh lý, mặc dù chúng không phân loại được những bệnh nhân có nguy cơ cao [118].

Tỷ lệ khảo sát điện sinh lý dương tính trong nghiên cứu này là 78,57% (55/70 bệnh nhân), cao hơn hai nghiên cứu khác tại Việt Nam, là nghiên cứu của Nguyễn Đức Công và cộng sự, với tỷ lệ dương tính là 40,54% (15/37), trong đó tỷ lệ dương tính của bệnh nhân Brugada típ 1 và típ 2 là tương đương nhau [83]; và nghiên cứu của tác giả Tôn Thất Minh và cộng sự, với tỷ lệ dương tính là 35,48% (22/62) [82]. Tỷ lệ dương tính của khảo sát điện sinh lý

ở các nghiên cứu trên thế giới dao động từ 36% cho tới gần 90% [52],[75], [119] (loại trừ các nghiên cứu đánh giá giá trị tiên lượng của khảo sát điện sinh lý có tỉ lệ chỉ định là 100%). Tỉ lệ dương tính của khảo sát này phụ thuộc vào các quy trình kích thích điện theo chương trình khác nhau được sử dụng: số lượng và vị trí khởi kích (mỏm thất phải và đường thoát thất phải), độ dài chu kỳ kích thích (600/430/330ms; 550/240/200ms ...). Trong nghiên cứu này, qui trình cũng khác nhau giữa các bệnh viện thu nhận mẫu.

Mặc dù đã có rất nhiều các nghiên cứu và báo cáo xoay quanh vấn đề giá trị của khảo sát điện sinh lý trong việc phân tầng nguy cơ cho bệnh nhân Brugada, đây vẫn là một lĩnh vực còn rất nhiều ý kiến trái chiều, khi cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ (xét tất cả các bình diện về sức khỏe, chi phí) [120]. Vì vậy, cho đến hiện tại, việc áp dụng vẫn chưa có hướng dẫn rõ ràng, còn phụ thuộc nhiều vào quan điểm của thầy thuốc.

Do tiến hành hồi cứu hồ sơ, nhiều hình ảnh ECG trong quá khứ được in trên giấy in nhiệt đã bị phai mờ, chúng tôi khó đo đạc được chính xác các chi tiết như độ cao điểm J, tham số góc beta và đáy tam giác, ... Bên cạnh đó, một số tường trình khảo sát điện sinh lý cũng không được lưu trữ đầy đủ. Vì vậy, chúng tôi chưa đi sâu phân tích các đặc điểm trên điện tâm đồ của người bệnh để đánh giá chi tiết hơn ảnh hưởng (nếu có) của đột biến trên hoạt động điện học của tế bào cơ tim. Nếu các nghiên cứu cùng chủ đề được tiến hành trong tương lai, việc đo đạc các đặc điểm hoạt động điện học của tế bào cơ tim trên điện tâm đồ ở bệnh nhân hội chứng Brugada, từ đó so sánh giữa nhóm có và không có đột biến, là vô cùng quan trọng, góp phần giúp xác định các yếu tố nguy cơ cho biến cố loạn nhịp thất.

Cũng do thu thập mẫu hồi cứu, các dữ kiện về việc chỉ định nghiệm pháp flecanide và khảo sát điện sinh lý chỉ được thu thập theo hồ sơ bệnh án, không đồng nhất giữa các cơ sở thu thập mẫu. Điều này làm cho việc so sánh các đặc điểm này giữa nhóm có và không có đột biến gen không chính xác. Vì vậy, một



thiết kế đoàn hệ tiên cứu, đơn trung tâm hoặc đa trung tâm nhưng thống nhất một quy trình khảo sát người bệnh là vô cùng quan trọng và cần thiết.

## **4.2. ĐỘT BIẾN GEN *SCN5A* VÀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘT BIẾN GEN *SCN5A* VỚI CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BRUGADA**

### **4.2.1. Tỷ lệ đột biến gen**

Cho đến nay, rất nhiều các biến đổi di truyền hiếm gặp trên hơn 23 gen khác nhau đã được xác định ở người bệnh Brugada, gây giảm chức năng kênh natri hoặc kênh calci, hoặc gây tăng chức năng kênh kali trên màng tế bào cơ tim, nhưng gen *SCN5A* vẫn là gen duy nhất đã được đồng thuận là nguyên nhân gây ra hội chứng này [5]. Phân tích di truyền, thông qua cá nhân người bệnh hoặc gia đình người bệnh, được kỳ vọng sẽ cung cấp thêm thông tin và giải pháp cho người thầy thuốc giúp quản lý bệnh được hiệu quả hơn.

Từ đầu những năm 2000 đến nay, rất nhiều nghiên cứu đã khảo sát và công bố tỉ lệ đột biến gen trong bệnh tim mạch nói chung và nhóm bệnh rối loạn nhịp có cấu trúc tim bình thường nói riêng. Mặc dù đã có những đồng thuận chung, tỉ lệ biến đổi di truyền trong hội chứng Brugada dao động qua nhiều nghiên cứu, phụ thuộc vào một số yếu tố sau:

(i) *Quần thể đối tượng khảo sát*: xem xét trên dân số chung, hoặc trong nhóm người bệnh đã được chẩn đoán bệnh, hoặc nhóm bệnh kèm với sàng lọc gia đình, hoặc dựa trên các triệu chứng; hoặc nếu lựa chọn dựa trên đặc điểm điện tâm đồ thì lựa chọn chỉ típ 1 tự phát hay típ 1 do thuốc, có xét cả các típ không điển hình hay không ...

Theo khảo sát của tác giả Kapplinger và cộng sự trên 2111 bệnh nhân Brugada và 1300 người khoẻ mạnh: tần suất biến đổi gen *SCN5A* trong dân số chung là 3,3% (2% ở người da trắng và 5% ở các chủng tộc còn lại); trong nhóm bệnh là 21% (dao động từ 11-28% giữa 9 trung tâm thu nhận mẫu) [6]. Một số báo cáo khác cũng thống nhất tỉ lệ biến đổi gen *SCN5A* trong nhóm

bệnh là 20-28% [5],[50],[121],[122]. Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát trên nhóm bệnh nhân đã được chẩn đoán hội chứng Brugada, không kèm sàng lọc gia đình, tỉ lệ đột biến gen *SCN5A* là 25,64% (bảng 3.1), tương đồng với dữ liệu trong y văn.

(ii) *Số lượng gen khảo sát*: càng nhiều gen được khảo sát, tỉ lệ biến đổi di truyền được xác định càng cao. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ khảo sát trên gen *SCN5A*, còn nhiều gen khác đã được ghi nhận nhưng chưa được quan tâm, và có thể còn nhiều gen khác nữa chưa được biết đến là có liên quan đến bệnh sinh hội chứng Brugada.

(iii) *Kỹ thuật phân tích gen được áp dụng*: để khảo sát các biến đổi di truyền ít gặp và phân bố rải rác, có thể sử dụng các kỹ thuật sau với tỉ lệ giảm dần: giải trình tự gen thế hệ mới toàn hệ gen (WGS) giúp phát hiện biến đổi di truyền ở cả những vùng không mã hoá; giải trình tự gen thế hệ mới toàn hệ exon (WES) giúp phát hiện các biến đổi di truyền ở những vùng mã hoá; và giải trình tự Sanger (SGS) một hoặc một vài gen. Nghiên cứu này sử dụng kỹ thuật WES cho gen *SCN5A*.

(iv) *Loại biến đổi di truyền được lựa chọn*: tùy theo mục tiêu của nhóm nghiên cứu mà sẽ lựa chọn khảo sát tất cả biến đổi di truyền (gồm SNP và các đột biến gây bệnh) hay chỉ quan tâm đến đột biến gây bệnh. Do mô hình khảo sát *in vivo* và *in vitro* loại bệnh này gặp nhiều khó khăn, tính sinh bệnh của đột biến chỉ được đánh giá qua các phần mềm dự đoán *in silico*, trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận tất cả các biến đổi trên gen *SCN5A*.

Trong số 117 trường hợp nghiên cứu, 74,36% bệnh nhân không xác định được có đột biến trên gen *SCN5A* (87/117) (bảng 3.1). Việc không xác định được đột biến gen *SCN5A* trong gần 3/4 số bệnh nhân Brugada nghiên cứu cho thấy sự phức tạp trong di truyền của hội chứng này, có thể được lý giải bởi (i) nêu trên và:

- Tác động của các yếu tố di truyền khác ngoài cấu trúc gen hoặc cấu trúc exon, như các yếu tố có thể ảnh hưởng đến quá trình phiên mã và dịch mã, chẳng hạn như sự methyl hóa DNA, sau dịch mã sửa đổi và cơ chế RNA...[123];

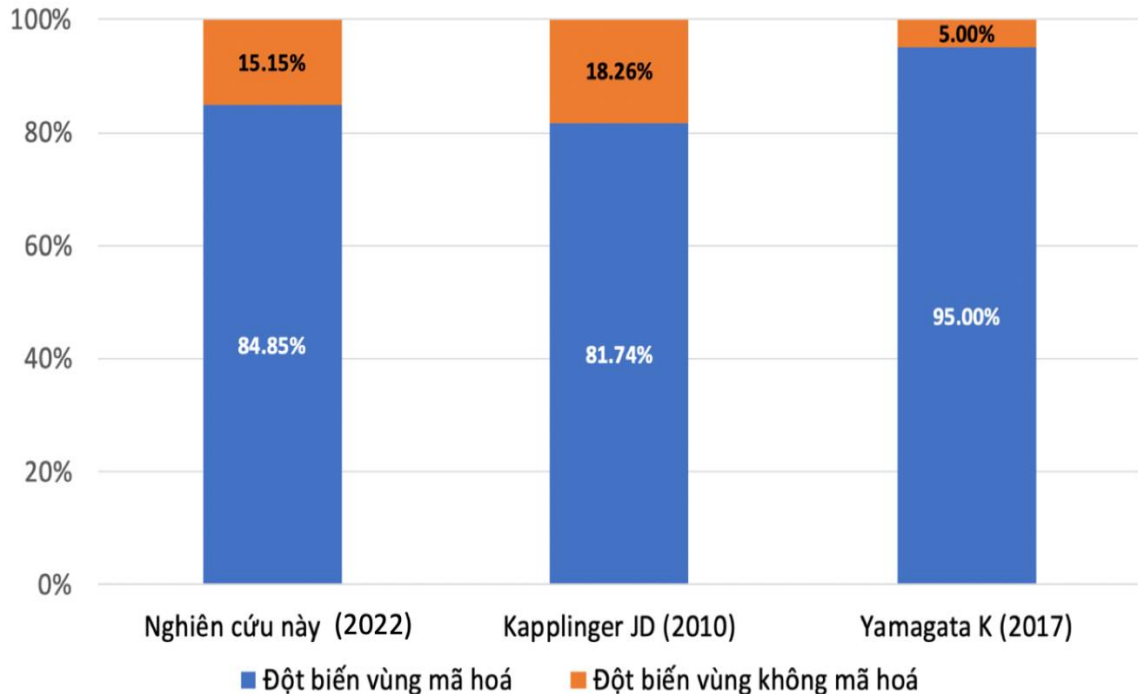
- Rối loạn di truyền trong hội chứng Brugada đã được xác định là bệnh di truyền đa gen phức tạp, kiểu hình là kết quả của sự tương tác của 23 gen, cùng nhiều yếu tố “hỗ trợ/tác động về di truyền”, hoặc sẽ làm trầm trọng hơn, hoặc giúp giảm bớt hậu quả trên kiểu hình được tạo thành từ tổn thương di truyền chính. Các yếu tố này có thể là các biến thể hiếm gặp nhưng đóng vai trò tạo ra hậu quả/hệ quả lớn; hoặc là những biến thể thường gặp nhưng có hậu quả/hệ quả nhỏ [63],[122]. Các alen đa hình đã được báo cáo là có liên quan chặt chẽ đến nguy cơ mắc bệnh và nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xác định mô hình di truyền cho hội chứng này [124].

Khi chọn lựa đối tượng nghiên cứu là người đã được chẩn đoán hội chứng Brugada, chúng tôi đã bỏ sót những người mắc bệnh chưa được chẩn đoán hoặc đã qua đời. Điều này làm cho tỷ lệ đột biến có thể bị thấp hơn so với thực tế. Điều này có thể được khắc phục nếu tiến hành nghiên cứu sàng lọc trên các đối tượng chưa được chẩn đoán nhưng có nguy cơ hoặc đã có các biểu hiện của rối loạn nhịp thất.

#### **4.2.2. Vị trí và phân loại**

Tổng số đột biến *SCN5A* phát hiện được trong nghiên cứu là 33 đột biến trên 30 bệnh nhân. Nhờ kỹ thuật giải trình tự, chúng tôi ghi nhận các đột biến trên gen *SCN5A* theo từng vùng mã hoá (các exon mã hoá) và các vùng không mã hoá (gồm các intron; exon 1 và một phần đầu của exon 2 là vùng 5' không dịch mã (5' UTR); và exon 28 là vùng 3' UTR với tỉ lệ tương ứng là 84,85% và 15,15% (bảng 3.13). Tỉ lệ biến đổi di truyền tại hai khu vực gen này trong nhóm bệnh nhân Brugada (không xét sàng lọc gia đình) được trình

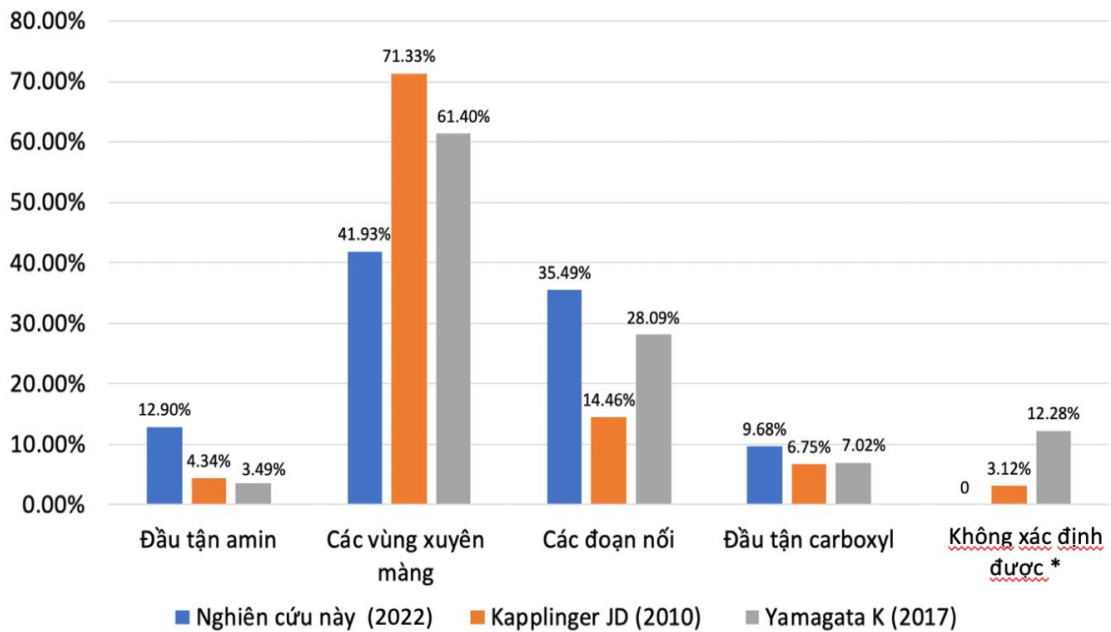
bày trong biểu đồ 4.1, trong đó, đột biến chủ yếu tập trung ở vùng mã hoá với tỉ lệ trên 80%.



**Biểu đồ 4.1.** So sánh tỉ lệ đột biến gen *SCN5A*

giữa vùng mã hoá và vùng không mã hoá qua một số nghiên cứu

Khi xem xét vị trí đột biến gen *SCN5A* trên trình tự axit amin của protein bán đơn vị  $Na_v1.5$ , kết nối với các vùng chức năng trên protein, kết quả nghiên cứu được trình bày tại bảng 3.14. Khi xét trên số đột biến vùng mã hoá, so sánh với hai nghiên cứu lớn của tác giả Kapplinger trên 9 trung tâm tim mạch trên toàn thế giới [6], và tác giả Yamagata và cộng sự trên dân số Nhật Bản [75], ghi nhận các điểm tương đồng như sau: đột biến tập trung nhiều tại hai khu vực là các vùng xuyên màng và các đoạn nối; đột biến ít xảy ra hơn ở vùng đầu tận amin và đầu tận carboxyl của protein (Biểu đồ 4.2). Điều này được giải thích bởi các vùng xuyên màng có cấu trúc lớn nhất, được mã hoá bởi nhiều vùng gen có tổng chiều dài lớn nên tập trung nhiều đột biến.

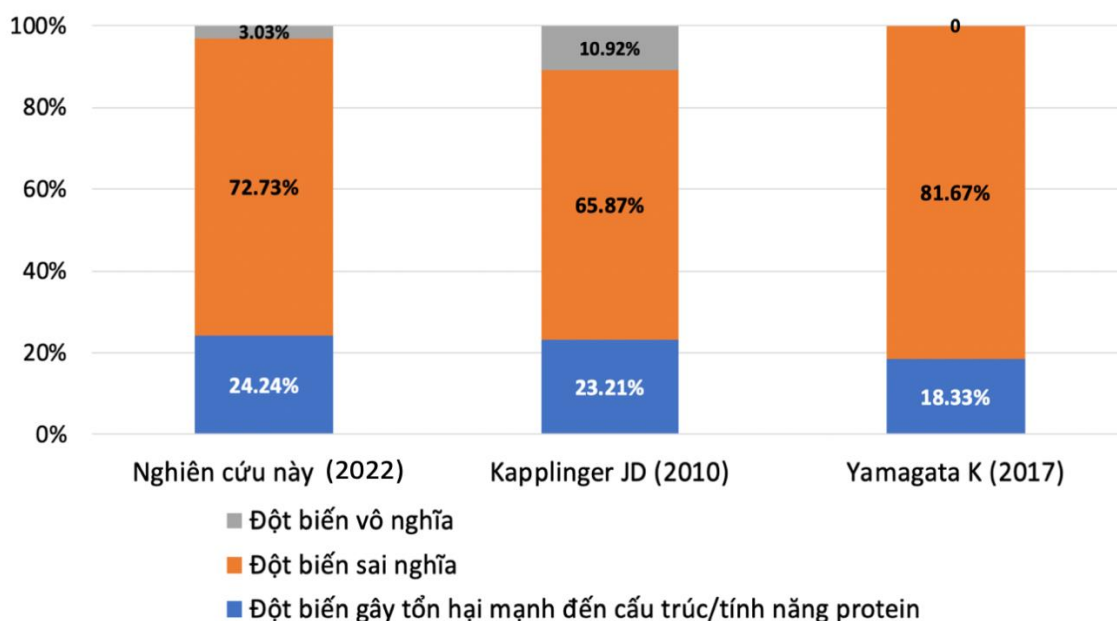


#### Biểu đồ 4.2. So sánh tỉ lệ đột biến gen *SCN5A*

theo vùng cấu trúc protein  $Na_v1.5$  qua một số nghiên cứu

(\*) là đột biến làm lệch khung dịch mã, không thể xác định vị trí theo trình tự axit amin

Tỉ lệ đột biến gen *SCN5A* theo cơ chế đột biến được trình bày ở bảng 3.12. Tuy nhiên, khi xem xét phân loại đột biến dưới góc nhìn về hậu quả trên cấu trúc và tính năng của protein, các tác giả thường xếp các biến thể di truyền này thành hai nhóm: (i) nhóm gây tổn hại mạnh đến cấu trúc/tính năng protein (gồm đột biến làm xuất hiện mã kết thúc, đột biến mất đoạn/lặp/thêm nucleotit làm lệch khung dịch mã, đột biến cắt nối intron); và (ii) nhóm đột biến sai nghĩa (missense mutation), là đột biến thay thế một nucleotit trên DNA dẫn đến thay thế axit amin tương ứng trên protein [74]. Phân loại theo cách này giúp các nhà lâm sàng và nhà di truyền có định hướng hơn trong việc diễn giải ý nghĩa kết quả xét nghiệm gen và phân tầng nguy cơ cho người bệnh. Trong một công bố năm 2015, dựa trên hệ thống y học chứng cứ, tác giả Kapplinger và cộng sự đã đề xuất một lưu đồ diễn giải các quyết định lâm sàng về tính sinh bệnh của các biến thể này [74].



**Biểu đồ 4.3.** So sánh tỉ lệ đột biến gen *SCN5A*

theo hậu quả trên cấu trúc và tính năng protein  $Na_v1.5$  qua một số nghiên cứu

Biểu đồ 4.3 biểu diễn tỉ lệ hai nhóm đột biến này qua một số nghiên cứu. Tỉ lệ nhóm đột biến sai nghĩa trên gen *SCN5A* dao động từ trên 60% đến trên 80% [6],[75]. Khảo sát cơ sở dữ liệu ClinVar [125], thì khoảng 83% các biến thể trên gen *SCN5A* thuộc nhóm đột biến sai nghĩa.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 2 người bệnh mang cùng lúc hai loại đột biến trên gen *SCN5A*, chiếm tỷ lệ 1,71%. Việc một bệnh nhân hội chứng Brugada được xác định có nhiều hơn một đột biến trên gen *SCN5A* đã báo cáo qua một số nghiên cứu trên thế giới. Trong nghiên cứu đoàn hệ trên 2111 bệnh nhân Brugada công bố năm 2010, tác giả Kapplinger và cộng sự ghi nhận 13/438 trường hợp (2,99%) có đột biến gen *SCN5A* mang cùng lúc 2 loại đột biến. Hơn một nửa các bệnh nhân này đều có tuổi chẩn đoán rất trẻ (dưới 25 tuổi). Tất cả 26 đột biến đều ở các vùng xuyên màng của  $Na_v1.5$ , và 23/26 đột biến thuộc nhóm đột biến sai nghĩa, còn lại là đột biến gây hư hỏng nặng protein [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, hai bệnh nhân này đều là

nam giới, ở độ tuổi 35 và 41 tuổi; đều không có triệu chứng, được phát hiện bệnh tình cờ khi đo điện tâm đồ (Bảng 3.18). 3/4 đột biến thuộc nhóm sai nghĩa, 1/4 là đột biến mất đoạn. Tuy nhiên, liệu việc mang cùng lúc nhiều đột biến gen *SCN5A* có gây kiểu hình Brugada nặng hơn, như biến cố ngất, ngưng tim do rung thất nhiều hơn, hoặc có yếu tố gia đình mạnh hơn người chỉ mang một đột biến đơn độc hay không thì chưa được làm rõ.

#### 4.2.3. Tính sinh bệnh của đột biến gen

*Đột biến gen SCN5A là yếu tố di truyền duy nhất được xác định có tính nhân-quả trong bệnh sinh hội chứng Brugada.* Đây là kết luận rút ra được từ phân tích tổng hợp dựa trên các bằng chứng di truyền và so sánh có đối chứng trên người bệnh của tác giả Hosseini và cộng sự, khi tiến hành xem xét đồng thời 21 gen đã được báo cáo có liên quan đến hội chứng Brugada [5]. 20 gen còn lại, được xem là thiếu các bằng chứng về cả mặt phân tử và lâm sàng cho kết luận như trên.

Để đánh giá tác động tiềm tàng của các thử nghiệm có sẵn đối với việc diễn giải biến thể gen, cơ sở dữ liệu ClinVar đã được sử dụng [125], có khoảng hơn 1400 biến thể di truyền được công bố có liên quan đến hội chứng Brugada. Nếu loại ra các biến thể mới được báo cáo, chưa được đánh giá phân tích kiểu gen-kiểu hình thì:

- Trong 1223 biến thể di truyền của 21 gen được khảo sát, gen *SCN5A* chiếm 404 biến thể (33%);
- Trong số 404 đột biến *SCN5A* đã được đánh giá nêu trên: khoảng 16,5% được xếp loại gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh; 43,3% thuộc nhóm không xác định được tính sinh bệnh; 22,3% được xếp vào nhóm lành tính; và còn lại là nhóm vẫn còn đang tranh cãi.

Trong 21 loại đột biến *SCN5A* khác nhau trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận được đột biến gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh chiếm

80,95%, trong đó có cả các đột biến đã công bố và các đột biến mới chưa được công bố y văn. Tỷ lệ này dao động từ 18%-66,9% qua các nghiên cứu [6],[75] và cơ sở dữ liệu ClinVar, phụ thuộc vào:

(i) *Độ nặng kiểu hình của quần thể được khảo sát.* Các đột biến có tính sinh bệnh là các đột biến gây tổn hại về cấu trúc và/hoặc tính năng của protein, gây giảm chức năng của kênh  $Na_v1.5$  trong hầu hết các trường hợp. Vì vậy, tùy theo tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu càng có nhiều triệu chứng thì có nhiều khả năng sẽ có tỷ lệ đột biến gây bệnh cao hơn.

(ii) *Phương thức xác định tính sinh bệnh của các biến thể.*

***Tính sinh bệnh của mỗi đột biến gen SCN5A được xác định hoặc dự đoán bằng các phương thức sau:***

(i) *Khảo sát ở cấp độ DNA:* Về mặt cơ chế phân tử, để được xem là một biến thể có khả năng gây hội chứng Brugada thì trước hết, biến đổi gen đó phải phá vỡ một trong hai điều sau [6]:

- Khung dịch mã, gồm: thay thế một nucleotit làm xuất hiện mã kết thúc; xóa đoạn hoặc chèn đoạn gây lệch khung dịch mã. Các đột biến gen này làm thay đổi thành phần, trình tự, số lượng axit amin trên chuỗi polypeptit, dẫn đến thay đổi cấu trúc của protein tạo thành, có thể ảnh hưởng đến chức năng sinh lý của kênh natri.

- Điểm kiểm soát cắt nối (splice site) khi cắt intron và chọn lựa các exon, gồm: đoạn polypyrimidin (nơi mà enzym cắt bám vào), điểm chấp nhận tín hiệu cắt (splice acceptor), vùng tiếp nối phần đã cắt trước đó (splice donor recognition sequences) [126]. Biến đổi mất, thêm hoặc thay thế nucleotit tại những vị trí này có thể gây mất tín hiệu kiểm soát cắt nối, sự cắt nối intron-exon tại đây có thể sẽ không xảy ra, từ đó thay đổi mRNA tạo thành.

Các biến thể gây phá vỡ những điều trên là các biến thể thuộc nhóm đột biến cắt nối intron; đột biến mất đoạn/thêm đoạn làm lệch khung dịch mã, đột



biến sai nghĩa gây tạo ra mã kết thúc, hoặc các đột biến sai nghĩa khác gây ảnh hưởng nặng đến các vùng chức năng của protein. Tuy nhiên, trong trường hợp này, mối liên hệ nhân quả giữa kiểu gen và kiểu hình không hoàn toàn chắc chắn. Mặc dù một số đột biến gen *SCN5A* thuộc nhóm này được báo cáo là có liên quan đến việc gia nguy cơ biến cố loạn nhịp thất, các quan sát này chưa được xác nhận bởi các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng [44],[52],[77].

(ii) *Khảo sát ở mức độ mRNA*: khi mà biến thể ấy tạo ra các mRNA bất thường, cấu trúc protein thay đổi đi kèm mất hoặc giảm chức năng.

(iii) *Khảo sát ở mức độ protein*:

- *Dự đoán dựa trên phân tích tổng hợp các dữ kiện y văn liên quan đến chức năng của các vùng cấu trúc của protein tương ứng*. Đối với các kênh  $Na_v$ , các vùng xuyên màng chứa các khu vực thực hiện chức năng quan trọng của kênh như cổng bất hoạt, lỗ trung tâm, vùng cảm nhận điện thế. Một đột biến xảy ra trên chiều dài vùng này có khả năng cao phá vỡ một hoặc nhiều tính năng nêu trên. Trong một công bố năm 2015, khảo sát tính sinh bệnh và các đặc điểm liên quan của các biến thể đơn nucleotit không tương đồng này trên 2111 bệnh nhân Brugada và 8975 người không hội chứng Brugada (nhóm chứng), tác giả Kapplinger và cộng sự đã kết luận: Chỉ có các đột biến xảy ra ở các vùng xuyên màng là có tính sinh bệnh cao vì ảnh hưởng đến lỗ cấu trúc và vùng cảm nhận điện thế của kênh  $Na_v1.5$  [74].

- *Dự đoán dựa trên các phần mềm in silico*: các phần mềm này sử dụng nhiều cơ sở dữ liệu di truyền, chủ yếu là UniProtKB và SwissProt, làm nguồn tham khảo cho tất cả các trình tự và chú giải về đặc tính của protein, từ đó phân tích cấu trúc và dự đoán biến đổi chức năng protein từ đột biến. Từ việc phân tích các mô hình giả lập và tính toán các chỉ số nguy cơ, các công cụ này sẽ xếp loại một đột biến theo tính sinh bệnh, gồm: gây bệnh, có thể gây bệnh, trung tính, lành tính.

Đây là phương thức dự đoán tính sinh bệnh của biến thể di truyền được áp dụng nhiều hiện nay. Tuy mỗi phần mềm khác nhau có những ưu điểm riêng và độ nhạy riêng, việc sử dụng cùng lúc nhiều công cụ dự đoán nguy cơ sinh bệnh của đột biến sẽ giúp tăng khả năng diễn giải đúng mỗi liên hệ kiểu gen-kiểu hình [74].

(iv) *Khảo sát ở cấp độ kiểu hình của người bệnh (ý nghĩa trong lâm sàng)*. Tiến hành các nghiên cứu đoàn hệ có đối chứng giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Đối với mỗi loại biến thể xác định được, trước tiên cần xác định đây là biến thể hiếm gặp hay là SNP, đồng thời có phải là đột biến không (biến thể hiếm gặp có tần suất nhỏ hơn 0,5% trên dân số chung; và biến thể gen hiếm gặp chỉ xuất hiện ở nhóm bệnh được xem là "đột biến" [6]. Sau đó đối với mỗi loại đột biến phát hiện được, cần phân tích xem xét sự liên quan với kiểu hình của người bệnh, đồng thời khảo sát phổ của đột biến này theo hình thức phả hệ. Đồng thời, sự khác biệt khi so sánh phải có ý nghĩa thống kê. Hội chứng Brugada là một bệnh lý hiếm gặp, vì vậy, phương thức này tuy công bố bằng chứng mạnh mẽ nhất nhưng cũng là phương thức khó tiến hành nhất.

Trong nghiên cứu này, tính sinh bệnh của 21 loại đột biến gen *SCN5A* được liệt kê ở bảng 3.15, 3.16 và bảng 3.18. Để dự đoán tính sinh bệnh của các đột biến, chúng tôi đã áp dụng các phương thức sau:

- Tra cứu dữ liệu đã công bố trên ClinVar: xác định được 6/21 loại đột biến gen *SCN5A* là đột biến gây bệnh và 1/21 loại là đột biến lành tính.

- Dự đoán bằng các phần mềm (PolyPhen2, Mutation Taster, PROVEAN, SNP&GO): xác định được:

- + Thống nhất tính chất gây bệnh với 8/21 loại đột biến gen *SCN5A* nêu trên;

- + Với các đột biến còn lại: 5/14 loại là các đột biến có thể gây bệnh; 2/14 loại là đột biến lành tính; 1/13 loại là không thể dự đoán (đột biến lặp đoạn ở exon 2-3 và đột biến cắt nối c.1890+14G>A ở intron 12); 5/14 loại đột biến

*SCN5A* còn lại có kết quả dự đoán không thống nhất giữa các công cụ. Chúng đều được dự đoán là gây bệnh bởi ít nhất 1 công cụ.

Như vậy, chúng tôi đã vận dụng nhiều hơn một phương thức hiện có nhằm để cố gắng dự đoán tính sinh bệnh của các đột biến phát hiện được. Tuy nhiên, đây vẫn chỉ là các bằng chứng gián tiếp có độ mạnh chưa cao. Kiểu hình bệnh lý (đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng) của 11 trường hợp đột biến gây bệnh hoặc có thể gây bệnh được liệt kê trong bảng 3.17 cho thấy: mặc dù có mang đột biến gen *SCN5A* gây bệnh hoặc có thể gây bệnh, các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của người bệnh rất đa dạng và không có qui luật. Có bệnh nhân có tiền sử gia đình đột tử và hình ảnh điện tâm đồ Brugadaтип 1, kèm nguy cơ rất cao cho biến cố loạn nhịp thất trong tương lai, nên đã được đặt ICD. Các kiểu hình bệnh lý này vẫn hiện diện ở những trường hợp không có đột biến gen *SCN5A*; hoặc ở những trường hợp mang đột biến gen *SCN5A* lành tính hoặc chưa xác định được tính sinh bệnh. Các quan sát này càng củng cố tính chất di truyền vô cùng phức tạp của hội chứng Brugada, đã được bàn luận ở mục 4.2.1. Mặt khác, dù đã phối hợp nhiều phương thức và công cụ dự đoán tính sinh bệnh khác nhau, các tác giả vẫn ước tính có khoảng 10-20% các đột biến được xếp nhóm gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh có thể đã được phân loại sai và ngược lại [74],[127]. Ví dụ như trường hợp đột biến R1193Q ở exon 20 được dự đoán là đột biến lành tính. Trong nghiên cứu này, đột biến R1193Q xuất hiện đồng thời với đột biến gây bệnh N109del trên cùng một bệnh nhân. Bệnh nhân này chưa có biểu hiện triệu chứng gì, bệnh được phát hiện một cách tình cờ. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả Makarawate và cộng sự năm 2017 lại cho thấy đột biến này có liên quan đến tình trạng loạn nhịp thất dẫn đến các đợt sóc điện ở người bệnh Brugada đã đặt ICD, với tỉ số HR là 10,550 (95% CI, 1,631-68,232) [128].

Nghiên cứu này chỉ khảo sát các biến thể di truyền trên gen *SCN5A*. Đóng góp vào việc tạo ra kiểu hình Brugada, vẫn còn hơn 20 gen khác đã được công bố, nhiều gen khác nữa chưa được phát hiện ra, cũng như các yếu tố hỗ trợ di truyền chưa được khảo sát trong nghiên cứu này. Chính vì vậy, việc phân tích và lý giải mối liên hệ nhân quả về kiểu gen - kiểu hình của các bệnh nhân có đột biến đơn độc và nhiều đột biến cùng lúc, trong nghiên cứu, là rất khó khăn. Việc phân tích toàn bộ 23 gen có liên quan đến hội chứng Brugada (hoặc nhiều gen hơn nữa trong tương lai), có thể làm tăng chi phí nghiên cứu. Tuy nhiên, điều này sẽ cung cấp nhiều cơ sở hơn cho việc đánh giá mối liên hệ kiểu gen-kiểu hình bệnh.

Bên cạnh đó, để có thể kết luận vững chắc về tính sinh bệnh của một đột biến có tiềm năng gây bệnh, chúng ta cần có thêm các nhóm bằng chứng về mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự hiện diện của đột biến gây bệnh với: (i) kiểu hình của người bệnh (tiền sử gia đình, triệu chứng lâm sàng, các biểu hiện cận lâm sàng); và (ii) các biểu hiện hoạt động điện của tế bào cơ tim.

#### **4.2.4. Khảo sát phả hệ của người bệnh mang đột biến gen *SCN5A***

Sự phức tạp trong phương thức di truyền của hội chứng Brugada còn 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 [124]. 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 [129],[130],[131],[132]. 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 [52].

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 3.11 đến hình 3.15, được tóm tắt lại cùng những lưu ý trình bày trong bảng 3.19. 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 [133]. 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 [63],[122] 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 ...[134].

Một chẩn đoán di truyền phân tử trong hội chứng Brugada có thể giúp tầm soát sự hiện diện của một tác nhân gây bệnh đang lưu hành trong gia đình, mà khi đó, tình trạng đột tử có thể ngăn ngừa được. Đối với một cá nhân không có triệu chứng, xét nghiệm gen này giúp giảm gánh nặng về tâm lý và xã hội, cũng như giúp họ có sự chuẩn bị và được hỗ trợ y tế tối ưu. Do đó, các nhà lâm sàng, cần được đảm bảo từ các nhà phân tích gen về tính xác thực của kết quả, cũng như bản thân cần phải chắc chắn hiểu được ý nghĩa của bất kỳ biến đổi di truyền nào được phát hiện trên bệnh nhân hội chứng Brugada sẽ phản ánh đúng tình trạng của người bệnh đó.

Ngày càng nhiều các biến đổi di truyền trên gen *SCN5A* cũng như trên các gen khác ít gặp hơn, được báo cáo là có liên quan đến hội chứng Brugada, một cách đơn lẻ hoặc phối hợp, khiến cho tình trạng di truyền của mỗi một cá thể bệnh trở nên vô cùng khác biệt, độc nhất. Ngoài ra, như đã đề cập ở trên, có những biến đổi gen *SCN5A* hiếm gặp, tuy có tiềm năng gây bệnh theo các phương thức dự đoán, vẫn hiện diện ở cá thể khoẻ mạnh bình thường. Vì vậy, khi tiếp nhận một kết quả phân tích gen *SCN5A*, các nhà lâm sàng, vốn đa phần không phải là các nhà phân tích gen, *có nguy cơ diễn giải sai mối liên hệ giữa kiểu gen và kiểu hình của người bệnh hoặc người mang biến thể đó*. Cần lưu ý là ngày nay, các phả hệ Brugada có ít thành viên được phân tích tình trạng gen, có giá trị hạn chế trong việc khảo sát tính gây bệnh của đột biến.

Tìm hiểu mối liên hệ nhân quả giữa tình trạng đột biến một gen được xem là gây bệnh, với đặc điểm kiểu hình bệnh lý, luôn là mối quan tâm hàng đầu của các nhà lâm sàng. Một số người được chẩn đoán hoặc nghi ngờ hội chứng Brugada, có thể sống nhiều năm hoặc cả đời, mà không có triệu chứng. Bên cạnh đó, cũng có một số bệnh nhân, biểu hiện bệnh đầu tiên là đột tử do tim mà không dự đoán trước được. Hiện nay, các chứng cứ về tình trạng di truyền đã đóng góp một phần, nhưng chưa đủ mạnh để luôn dự đoán được mọi trường hợp nguy cơ như trên.

#### **4.2.5. So sánh sự khác biệt giữa nhóm có đột biến và nhóm không đột biến gen *SCN5A***

Sự hiện diện của đột biến gen *SCN5A* liệu có phải là một yếu tố dự đoán nguy cơ cho các biến cố của hội chứng Brugada hay không vẫn còn nhiều tranh cãi, chủ yếu do sự khác nhau về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân giữa các nghiên cứu khác nhau, làm yếu đi tính thống nhất giữa các kết quả. Trong nghiên cứu này, khi khảo sát sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng giữa hai nhóm bệnh nhân, có và không có đột biến gen *SCN5A*, chúng

tôi ghi nhận được một số kết quả ban đầu, được trình bày trong các bảng 3.20 và 3.21.

Bảng 4.2 trình bày sự khác biệt ghi nhận được giữa hai nhóm bệnh nhân đã được chẩn đoán hội chứng Brugada theo tình trạng đột biến gen, và bảng 4.3 tóm tắt các mối liên hệ xác định được giữa sự hiện diện của đột biến gen *SCN5A* và một số đặc điểm quan trọng của bệnh, qua một số nghiên cứu gần đây. Chúng tôi xem xét kết quả thu được trên cơ sở so sánh với các báo cáo được liệt kê trong bảng và một số báo cáo khác. Trong đó, có kết quả của tác giả Chen và cộng sự, và tác giả Rattanawong và cộng sự, là các bản phân tích tổng hợp từ nhiều nghiên cứu khác nhau nhằm hạn chế các sai số liên quan đến thu tuyển bệnh (sự khác biệt về các quần thể nghiên cứu giữa các nghiên cứu khác nhau).

Bảng 4.2 cho thấy các đặc điểm được xem xét, khảo sát có nhiều tương đồng qua nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi chưa khảo sát được tuổi khởi phát triệu chứng cũng như chưa đi sâu phân tích các dấu hiệu bất thường về điện học đặc trưng cho hội chứng Brugada trên điện tâm đồ. Chúng tôi ghi nhận được nhóm có đột biến gen *SCN5A* có tỉ lệ cao hơn nhóm không đột biến ở các đặc điểm: tiền sử gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi; có ngất; có nhịp nhanh thất/rung thất tự phát và đã từng ngưng tim ( $p < 0,05$ ). Quan sát này cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của Ciconte G và cộng sự [80]. Đây là các biểu hiện của biến cố loạn nhịp thất nguy hiểm, cũng có thêm nhận định có mối liên hệ giữa sự hiện diện của đột biến gen *SCN5A* và các biến cố loạn nhịp tim đe dọa tính mạng ở bệnh nhân Brugada (bảng 4.3). Đối với đặc điểm có tình trạng rung nhĩ và điện tâm đồ típ 1 tự phát, quần thể của nghiên cứu này không có sự khác biệt giữa hai nhóm như một số nghiên cứu khác [78],[80]. Ngược lại, nghiên cứu này có sự tăng tiền sử đột tử gia đình ở nhóm có đột biến, điều này không được quan sát thấy ở các nghiên cứu kể trên.



**Bảng 4.2.** Sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng theo tình trạng đột biến gen *SCN5A* qua một số nghiên cứu

Đặc điểm	Sự khác biệt giữa nhóm có và không có đột biến gen <i>SCN5A</i> (giá trị p)			
	Nghiên cứu này (2022) n = 117, đột biến 25,6%	Ciconte G (2021) [80] n = 195, đột biến 25,1%	Chen C (2020) [78] n = 1780	Yamagata K (2017) [75] n = 415, đột biến 14,5%
Giới tính nam	1,000	0,681	0,52	0,687
Tuổi	0,056	0,124	0,17	0,210
Tuổi khởi phát*	-	-	<b>0,0003</b>	<b>0,013</b>
Gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi	<b>&lt;0,00001</b>	1,000	0,41	0,500
Ngất	<b>0,001</b>	<b>0,030</b>	0,31	0,822
Nhịp nhanh thất, rung thất	<b>0,004</b>	<b>0,018</b>	-	-
Ngưng tim	<b>0,049</b>	<b>0,018</b>	0,79	0,437
ECG típ 1 tự phát	0,061	<b>0,047</b>	<b>0,0002</b>	0,138
Rung nhĩ (ECG)	0,580	<b>0,002</b>	-	0,500
Dấu hiệu khử cực muộn (ECG)	-	0,092	<b>0,01</b>	<b>0,016</b>
Nghiệm pháp flecanide (+)	0,4909	-	-	-
Khảo sát điện sinh lí (+)	0,2049	0,741	<b>0,01</b>	0,081
Đặt ICD	0,614	-	0,07	0,744

**Chú thích:** (\*): tuổi khởi phát được xem là tuổi ghi nhận triệu chứng bệnh lần đầu tiên hoặc tuổi được phát hiện bệnh tình cờ; “(+)” nghĩa là “dương tính”.

Tình trạng có đột biến gen *SCN5A* không tạo ra sự khác biệt với các đặc điểm gồm: giới tính nam, tuổi chẩn đoán, tỉ lệ xuất hiện nhịp nhanh thất/rung thất khi khảo sát điện sinh lý, chỉ định đặt ICD, cả trong nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác [75],[78],[80].

Sự không tương đồng giữa kết quả so sánh hai nhóm bệnh nhân giữa các công bố của y văn xuất phát từ sự khác biệt chính về: thiết kế nghiên cứu (cắt ngang hay đoàn hệ, hay phân tích tổng hợp); quần thể bệnh nhân được thu tuyển; và tính đa dạng về kiểu hình của đột biến gen *SCN5A*.

Việc xem xét trên phương diện phân tử (gồm cấu trúc gen và cấu trúc protein) cũng giúp lý giải phần nào ***tính đa dạng về kiểu hình của đột biến gen SCN5A***. Trạng thái cấu hình của các bán đơn vị kênh  $\text{Na}_v1.5$  thay đổi theo thời gian và tình trạng điện thế, cho phép kênh mở hoặc đóng đối với dòng ion. Các đột biến xuất hiện trên nhiều exon, gây ảnh hưởng tăng hoặc giảm hoạt động của vùng chức năng mà chúng mã hoá, làm thay đổi luồng ion đi ra hoặc đi vào tế bào, gây ra các hiện tượng khử cực muộn hoặc tái cực sớm, tạo kết quả là kiểu hình trên lâm sàng hết sức đa dạng [6].

Mức độ đa dạng về kiểu hình đã được ghi nhận gồm: sự hiện diện của các triệu chứng, độ nặng của triệu chứng ... khác nhau thậm chí trong cùng một gia đình; hoặc hai cá thể cùng mang một biến đổi di truyền nhưng một người thể hiện bệnh, một người chỉ là người mang gen (Brugada mutation carrier). Sự đa dạng về kiểu hình đều có liên quan đến [132]:

- Loại biến đổi gen (thay thế một nucleotit, xoá đoạn, thêm nucleotit ...);
- Ảnh hưởng của đột biến đến trình tự chuỗi polypeptit (thay thế một nucleotit tạo một axit amin mới, thay thế một nucleotit tạo mã kết thúc, xoá hoặc thêm một số nucleotit gây lệch khung dịch mã ...);
- Vị trí xảy ra đột biến, tương ứng liên quan đến vị trí biến đổi cấu trúc trên protein;
- Ảnh hưởng bởi tương tác sự tương tác bởi các protein điều hoà khác.

Hậu quả của tình trạng đột biến trên sự thay đổi điện thế màng tế bào [68],[69]:

- Giảm dòng  $\text{Na}^+$  đi vào tế bào ở pha hoạt hoá nhanh (tạo sự khử cực màng): liên quan đến (i) hoạt động mở của cấu trúc "lỗ trung tâm"; và (ii) khả năng thay đổi cấu hình của cấu trúc "cổng bất hoạt". Từ đó làm giảm gia tốc điện thế động của màng (velocity of the action potential) (hay nói cách khác là giảm độ mạnh của điện thế khử cực)

- Thay đổi tính bất hoạt nhanh-trung bình-chậm của kênh, liên quan đến khả năng chuyển đổi cấu hình theo thời gian của cấu trúc "cổng bất hoạt", gây giảm khả năng cảm nhận điện thế của protein.

- Giảm dòng  $\text{Na}^+$  tồn lưu tạo "cửa sổ điện thế" bất thường (phụ thuộc vào mức độ bất hoạt của các kênh trên màng), gây hậu quả kênh hoạt hoá sớm hơn.

#### **4.2.6. Mối liên quan giữa sự hiện diện của đột biến gen *SCN5A* và một số đặc điểm của bệnh nhân Brugada**

Từ sự gợi ý về các sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, chúng tôi tiếp tục phân tích đơn biến để khảo sát liệu có mối liên quan giữa sự hiện diện của một đột biến gen *SCN5A* đến một số đặc điểm của người bệnh. Kết quả được trình bày trong bảng 3.22, cho thấy: ngoại trừ tiền sử ngưng tim được cứu sống, đột biến *SCN5A* làm tăng nguy cơ xảy ra các đặc điểm: tiền sử đột tử trong gia đình, ngất và nhịp nhanh thất/rung thất, ở người bệnh hội chứng Brugada. So sánh với một số nghiên cứu công bố gần đây (bảng 4.3) cho thấy xu hướng các nghiên cứu tập trung xác định liệu đột biến *SCN5A* có phải là chỉ tố tiên lượng cho các biến cố loạn nhịp tim đe dọa tính mạng. Dù là nghiên cứu đơn lẻ theo dạng đoàn hệ hay phân tích tổng hợp đều thống nhất là nhóm có đột biến gen *SCN5A* có nhiều biến cố điện học cơ tim hơn và có tiên lượng xấu hơn về biến cố loạn nhịp đe dọa tính mạng [75], [78],[135]. Nghiên cứu này không theo dõi người bệnh theo thời gian nên chưa đưa ra được kết luận như trên. Dù vậy, các kết quả có được cũng gián tiếp củng cố nhận định này. Khi khảo sát chi tiết hơn vào tìm hiểu mối liên quan (nếu có) giữa đột biến *SCN5A* gây bệnh và các đặc điểm tương ứng trên người bệnh, chúng tôi chỉ ghi nhận được duy nhất triệu chứng ngất là có nguy cơ xảy ra cao hơn ở nhóm mang đột biến *SCN5A* gây bệnh so với nhóm đột biến còn lại,  $\text{OR}=9,3$  ( $\text{KTC}_{95\%} = 1,6 - 53,2$ ),  $p=0,0119$  (bảng 3.23).

**Bảng 4.3.** Mối liên quan giữa sự hiện diện của đột biến gen *SCN5A* với các đặc điểm của hội chứng Brugada qua một số nghiên cứu

<b>Nghiên cứu và đặc điểm được khảo sát</b>	<b>Tỉ số nguy cơ (*)</b>	<b>KTC95%</b>	<b>Giá trị p</b>
<b>Nghiên cứu này (2022)</b>			
Gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi	OR = 8,1	3,2 - 20,5	<b>&lt;0,0001</b>
Ngất chưa rõ nguyên nhân	OR = 4,1	1,7 - 9,7	<b>0,0017</b>
Nhịp nhanh thất, rung thất	OR = 10,6	2,0 - 56,1	<b>0,0054</b>
Ngưng tim được cứu sống	OR = 4,3	0,9 - 20,5	0,0666
<b>Chen C (2020) [78]</b>			
Biến cố loạn nhịp tim nguy hiểm (toàn dân số nghiên cứu)	OR = 1,78	1,19 - 2,26	<b>0,005</b>
Biến cố loạn nhịp tim nguy hiểm (bệnh nhân châu Á)	OR = 1,82	1,07 - 3,11	<b>0,03</b>
Biến cố loạn nhịp tim nguy hiểm (bệnh nhân da trắng)	OR = 2,24	1,02 - 4,90	<b>0,04</b>
Tỉ lệ có sốc điện ghi nhận qua ICD (bệnh nhân châu Á)	OR = 2,07	1,02 - 4,20	<b>0,04</b>
<b>Rattanawong P (2019) [135]</b>			
Biến cố loạn nhịp tim nguy hiểm (bệnh nhân châu Á)	RR = 2,03	1,37 - 3,00	<b>0,0004</b>
Có triệu chứng	RR = 2,66	1,62 - 4,36	<b>0,0001</b>
Điện tâm đồ típ 1 tự phát	RR = 1,84	1,05 - 3,23	<b>0,03</b>
<b>Yamagata K (2017) [75]</b>			
Biến cố loạn nhịp tim theo thời gian	HR = 2,1	1,1 - 3,8	<b>0,020</b>

**Chú thích:** (\*) phân tích đơn biến.

Bên cạnh đó, ngoài tập trung vào đánh giá nguy cơ về mặt lâm sàng, một số tác giả còn chú ý tìm kiếm mối liên quan giữa sự hiện diện của đột biến và các yếu tố cận lâm sàng mới. Tác giả Yamagata và cộng sự so sánh các biểu hiện điện học trên điện tâm đồ giữa nhóm có và không có đột biến *SCN5A*, và phát hiện được rất nhiều điểm khác biệt về thời gian sóng P ở DII, đoạn PQ ở DII, phức bộ QRS và đoạn QTc ở DII, V2 và V5, đều kéo dài hơn một cách có ý nghĩa ở nhóm đột biến ( $p < 0,05$ ) [75]. Tác giả Ciconte và cộng sự ghi nhận sự

khác biệt về diện tích vùng cơ chất gây loạn nhịp (arrhythmogenic substrate area) trong quá trình khảo sát điện sinh lý. Nhóm đột biến gen *SCN5A* có diện tích vùng này lớn hơn, và là yếu tố tiên lượng mạnh (OR=14,  $p<0,0001$ ) cho nguy cơ có vùng cơ tim bị rối loạn điện học [80].

Do hạn chế về nguồn lực và trong khuôn khổ thời gian học tập của nghiên cứu sinh, chúng tôi chọn thiết kế nghiên cứu là cắt ngang, vì thế, không thể theo dõi được các biến cố rối loạn nhịp thất cần thời gian theo dõi dài. Điều này gây trở ngại cho việc xác định được mối liên quan giữa đột biến với nguy cơ rối loạn nhịp thất. Đây mới chính là bằng chứng mạnh mẽ cho việc khẳng định vai trò của việc xác định đột biến gen cho người bệnh.

Đối với các đồng nghiệp thực hiện nghiên cứu cùng vấn đề này trong tương lai, nên cố gắng áp dụng thiết kế đoàn hệ theo dõi dọc, thu thập các biến cố như ngất, ngưng tim được cứu sống đối với người bệnh chưa đặt ICD và các biến cố sốc điện của máy ở các bệnh nhân đã đặt ICD, tiến hành phân tích theo nhóm có và không có đột biến gen *SCN5A*.

#### **4.3. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

Trong quá trình nghiên cứu tài liệu và thực hiện nghiên cứu, đề tài này có một số hạn chế, đã được chúng tôi chủ động nhìn nhận và phân tích trong suốt chương Bàn luận. Tóm tắt như sau:

1. Khi chọn lựa đối tượng nghiên cứu là người đã được chẩn đoán hội chứng Brugada, chúng tôi đã bỏ sót những người mắc bệnh chưa được chẩn đoán hoặc đã qua đời. Điều này làm cho tỷ lệ đột biến có thể bị thấp hơn so với thực tế. Điều này có thể được khắc phục nếu tiến hành nghiên cứu sàng lọc trên các đối tượng chưa được chẩn đoán nhưng có nguy cơ hoặc đã có các biểu hiện của rối loạn nhịp thất.
2. Do hạn chế về nguồn lực và trong khuôn khổ thời gian học tập của nghiên cứu sinh, chúng tôi chọn thiết kế nghiên cứu là cắt ngang, vì thế, không thể

theo dõi được các biến cố rối loạn nhịp thất cần thời gian theo dõi dài. Điều này gây trở ngại cho việc xác định được mối liên quan giữa đột biến với nguy cơ rối loạn nhịp thất. Đây mới chính là bằng chứng mạnh mẽ cho việc khẳng định vai trò của việc xác định đột biến gen cho người bệnh.

Đối với các đồng nghiệp thực hiện nghiên cứu cùng vấn đề này trong tương lai, nên cố gắng áp dụng thiết kế đoàn hệ theo dõi dọc, thu thập các biến cố như ngất, ngưng tim được cứu sống đối với người bệnh chưa đặt ICD và các biến cố sốc điện của máy ở các bệnh nhân đã đặt ICD, tiến hành phân tích theo nhóm có và không có đột biến gen *SCN5A*.

3. Ngoài gen *SCN5A*, còn hơn 20 gen khác có liên quan đến hội chứng Brugada mà chúng tôi chưa khảo sát được, gây hạn chế trong việc phân tích kiểu gen-kiểu hình bệnh lý.

Việc phân tích toàn bộ 23 gen có liên quan đến hội chứng Brugada (hoặc nhiều gen hơn nữa trong tương lai), có thể làm tăng chi phí nghiên cứu. Tuy nhiên, điều này sẽ cung cấp nhiều cơ sở hơn cho việc đánh giá mối liên hệ kiểu gen-kiểu hình bệnh.

4. Do hạn chế về chi phí nghiên cứu, số phả hệ và số lượng thành viên trong mỗi phả hệ mà chúng tôi thực hiện còn ít, chưa làm nổi bật được tính di truyền mạnh theo gia đình của bệnh.

Nếu nguồn kinh phí cho phép, việc khảo sát phả hệ của toàn bộ các bệnh nhân trong nghiên cứu là cần thiết, sẽ đem lại lợi ích cho những người có đột biến mà chưa được xác định bệnh.

5. Do tiến hành hồi cứu hồ sơ, nhiều hình ảnh ECG trong quá khứ được in trên giấy in nhiệt đã bị phai mờ, chúng tôi khó đo đạc được chính xác các chi tiết như độ cao điểm J, tham số góc beta và đáy tam giác, ... Bên cạnh đó, một số tường trình khảo sát điện sinh lý cũng không được lưu trữ đầy đủ. Vì vậy, chúng tôi chưa đi sâu phân tích các đặc điểm trên điện tâm đồ

của người bệnh để đánh giá chi tiết hơn ảnh hưởng (nếu có) của đột biến trên hoạt động điện học của tế bào cơ tim.

Nếu các nghiên cứu cùng chủ đề được tiến hành trong tương lai, việc đo đạc các đặc điểm hoạt động điện học của tế bào cơ tim trên điện tâm đồ ở bệnh nhân hội chứng Brugada, từ đó so sánh giữa nhóm có và không có đột biến, là vô cùng quan trọng, góp phần giúp xác định các yếu tố nguy cơ cho biến cố loạn nhịp thất.

6. Cũng do thu thập mẫu hồi cứu, các dữ kiện về việc chỉ định nghiệm pháp flecanide và khảo sát điện sinh lý chỉ được thu thập theo hồ sơ bệnh án, không đồng nhất giữa các cơ sở thu thập mẫu. Điều này làm cho việc so sánh các đặc điểm này giữa nhóm có và không có đột biến gen không chính xác.

Vì vậy, một thiết kế đoàn hệ tiền cứu, đơn trung tâm hoặc đa trung tâm nhưng thống nhất một quy trình khảo sát người bệnh là vô cùng quan trọng và cần thiết.

## KẾT LUẬN

Qua phân tích gen *SCN5A* bằng phương pháp giải trình tự thế hệ mới trên 117 bệnh nhân hội chứng Brugada được điều trị tại một số bệnh viện tại TP. Hồ Chí Minh và Hà Nội, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

### 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân hội chứng Brugada:

- Có 67,52% không có tiền sử gia đình (còn lại hầu hết là có người đột tử dưới 45 tuổi); 53% không triệu chứng; 38,46% có ngất; và 58,12% không có bệnh đi kèm; 73,50% đã được đặt máy phá rung tự động.

- Có 70,94% là ECG típ 1 tự phát; 9,40% được làm nghiệm pháp tiêm flecanide (dương tính 9/11 ca); 59,83% được làm khảo sát điện sinh lí (dương tính 55/70 ca).

### 2. Tỷ lệ các đột biến gen *SCN5A* và mối liên quan giữa tình trạng đột biến với một số đặc điểm ở bệnh nhân hội chứng Brugada:

- Tỷ lệ đột biến gen *SCN5A* là 25,64%

- Có 52,38% loại đột biến đã được công bố; 47,62% là các đột biến mới.

- Dự đoán tính sinh bệnh: 52,38% gây bệnh; 23,81% có thể gây bệnh; 14,29% lành tính; 9,52% chưa kết luận được.

- Có 2 bệnh nhân mang cùng lúc 2 đột biến : (1) N109del và R1193Q; (2) A1113V và G1391R.

- Ghi nhận được mối liên quan giữa tình trạng có đột biến gen *SCN5A* với các đặc điểm sau:

+ Yếu tố gia đình có người đột tử dưới 45 tuổi (OR = 8,1;  $p < 0,0001$ );

+ Triệu chứng ngất chưa rõ nguyên nhân (OR = 4,1;  $p = 0,0017$ );

+ Triệu chứng nhịp nhanh thất, rung thất (OR = 10,6;  $p = 0,0054$ );

- Ghi nhận được mối liên quan giữa tình trạng có đột biến gen *SCN5A* gây bệnh và triệu chứng ngất (OR=9,3;  $p=0,0119$ ).



## KIẾN NGHỊ

Dựa vào những bàn luận và kết luận đã được trình bày ở phần trên, chúng tôi đưa ra kiến nghị sau:

1. Xét nghiệm tìm đột biến các gen khác liên quan đến hội chứng Brugada cho các bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Brugada mà không có đột biến gen *SCN5A*, làm cơ sở phân tích mối liên quan kiểu gen – kiểu hình Brugada.
2. Cần có một nghiên cứu đoàn hệ với cỡ mẫu được tính toán để có thể đánh giá mối liên hệ giữa kiểu gen *SCN5A* và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng Brugada được toàn diện hơn.
3. Cần có nghiên cứu đánh giá mối liên hệ giữa kiểu gen *SCN5A* với các đặc điểm hoạt động điện học của tế bào cơ tim trên điện tâm đồ ở bệnh nhân hội chứng Brugada để góp phần tiên lượng bệnh.
4. Đánh giá tính gây bệnh của các đột biến gen *SCN5A* được dự đoán là gây bệnh hoặc có thể gây bệnh, nhưng chưa được công bố y văn, trên mô hình tế bào hoặc động vật.

## ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Đây là nghiên cứu đầu tiên và quy mô ở Việt Nam phối hợp giữa lâm sàng với sinh học phân tử, khảo sát các rối loạn di truyền trong nhóm bệnh lý rối loạn nhịp và dẫn truyền ở tim nói chung và hội chứng Brugada nói riêng. Nghiên cứu là bước chuẩn bị quan trọng cho các tiếp cận chẩn đoán và phân tầng nguy cơ trong tương lai.
- Luận án đã đưa ra tỷ lệ đột biến gen *SCN5A* trong hội chứng Brugada ở Việt Nam, phát hiện 10 đột biến mới chưa được công bố trên các cơ sở dữ liệu sinh học. Nghiên cứu cũng bước đầu đưa ra mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với đột biến gen *SCN5A* cũng như phát hiện các thành viên trong gia đình mang gen bệnh.
- Việc phối hợp các kỹ thuật sinh học phân tử hiện đại trong phân tích đột biến sẽ giúp bác sỹ lâm sàng chẩn đoán xác định nguyên nhân, tư vấn di truyền và điều trị dự phòng, giảm bớt mất mát cho gia đình người bệnh và gánh nặng cho xã hội. Ngoài ra, việc hoàn thiện bản đồ đột biến và đưa ra được những đánh giá tổng quát về mối liên quan kiểu đột biến-kiểu hình sẽ mở đường cho công tác quản lý dịch tễ phân tử bệnh.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Đặng Duy Phương, Nguyễn Quý Hoài, Nguyễn Minh Hà, Phạm Mạnh Hùng, Đỗ Doãn Lợi, Trần Văn Khánh, Trần Huy Thịnh (2019). Xác định đột biến gen *SCN5A* ở bệnh nhân hội chứng Brugada bằng kỹ thuật giải trình tự gen. *Tạp chí Y Học TP. Hồ Chí Minh*, **23**(4): 164-170.
2. Đặng Duy Phương, Nguyễn Minh Hà, Đỗ Doãn Lợi, Trần Văn Khánh, Trần Huy Thịnh (2021). Phát hiện đột biến mới D252N trên gen *SCN5A* ở bệnh nhân hội chứng Brugada. *Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam*, **63**(7): 1-6.
3. Đặng Duy Phương, Nguyễn Minh Hà, Đỗ Doãn Lợi, Trần Văn Khánh, Trần Huy Thịnh (2022). Đột biến gen *SCN5A* và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân hội chứng Brugada Việt Nam. *Tạp chí Y học Việt Nam*, **512**(1): 275-281.
4. Đặng Duy Phương, Nguyễn Minh Hà, Đỗ Doãn Lợi, Trần Văn Khánh, Trần Huy Thịnh (2022). Khảo sát tính sinh bệnh của đột biến gen *SCN5A* trong hội chứng Brugada. *Tạp chí Y học Việt Nam*, **513**(2): 216-224.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brugada 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): 1391-1396.
2. Postema P.G., About Brugada syndrome and its prevalence. *J Europace*, 2012. **14**(7): 925-928.
3. Offerhaus J.A., Bezzina C.R., and Wilde A.A., Epidemiology of inherited arrhythmias. *J Nature Reviews Cardiology*, 2020. **17**(4): 205-215.
4. Antzelevitch C. and Patocskai B., Brugada syndrome: clinical, genetic, molecular, cellular, and ionic aspects. *J Current problems in cardiology*, 2016. **41**(1): 7-57.
5. 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): 1195-1205.
6. Kapplinger J.D., Tester D.J., Alders M., et al., An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *J Heart rhythm*, 2010. **7**(1): 33-46.
7. 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): 1601-1687.

8. Antzelevitch C., Yan G.-X., Ackerman M.J., et al., J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. 2017. **19**(4): 665-694.
9. Gottschalk B.H., Garcia-Niebla J., Anselm D.D., et al., Methods for improving the diagnosis of a Brugada ECG pattern. *J Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2016. **21**(2): 210-213.
10. Gottschalk B.H., Garcia-Niebla J., Anselm D.D., et al., New methodologies for measuring Brugada ECG patterns cannot differentiate the ECG pattern of Brugada syndrome from Brugada phenocopy. *J Journal of Electrocardiology*, 2016. **49**(2): 187-191.
11. Asvestas D., Tse G., Baranchuk A., et al., High risk electrocardiographic markers in Brugada syndrome. *J IJC heart vasculature*, 2018. **18**: 58-64.
12. Kawada S., Morita H., Antzelevitch C., et al., Shanghai score system for diagnosis of Brugada syndrome: validation of the score system and system and reclassification of the patients. *J Clinical Electrophysiology*, 2018. **4**(6): 724-730.
13. Postema P.G., Wolpert C., Amin A.S., et al., Drugs and Brugada syndrome patients: review of the literature, recommendations, and an up-to-date website ([www.brugadadrugs.org](http://www.brugadadrugs.org)). *J Heart Rhythm*, 2009. **6**(9): 1335-1341.
14. Miyasaka Y., Tsuji H., Yamada K., et al., Prevalence and mortality of the Brugada-type electrocardiogram in one city in Japan. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2001. **38**(3): 771-774.
15. Marsman E.M.J., Postema P.G., and Remme C.A., Brugada syndrome: update and future perspectives. *J Heart rhythm*, 2021.
16. Jons C. and Gollob M.H., Brugada syndrome: Let's talk about sex. *J Heart rhythm*, 2018. **15**(10): 1466-1467.

17. Nguyễn Văn Điền L.Đ.T.v.N.Đ.H., Hội chứng Brugada nhân một gia đình. *Tạp chí Tim mạch học*, 2007. **47**: 16-19.
18. Benito B., Sarkozy A., Mont L., et al., Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2008. **52**(19): 1567-1573.
19. Priori S.G., Napolitano C., Giordano U., et al., Brugada syndrome and sudden cardiac death in children. *J The Lancet*, 2000. **355**(9206): 808-809.
20. Milman A., Andorin A., Gourraud J.-B., et al., Age of first arrhythmic event in Brugada syndrome: data from the SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 patients. *J Circulation: Arrhythmia Electrophysiology*, 2017. **10**(12): e005222.
21. Tse G., Liu T., Li K.H., et al., Electrophysiological mechanisms of Brugada syndrome: insights from pre-clinical and clinical studies. *J Frontiers in physiology*, 2016. **7**: 467.
22. Wilde A.A., Postema P.G., Di Diego J.M., et al., The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome: depolarization versus repolarization. *J Journal of molecular cellular cardiology*, 2010. **49**(4): 543-553.
23. Blok M. and Boukens B.J., Mechanisms of arrhythmias in the brugada syndrome. *J International Journal of Molecular Sciences*, 2020. **21**(19): 7051.
24. Tse G., Wong S., Tse V., et al., Depolarization vs. repolarization: what is the mechanism of ventricular arrhythmogenesis underlying sodium channel haploinsufficiency in mouse hearts? *J Acta Physiologica*, 2016. **218**(4): 234-235.
25. Choy L., Yeo J.M., Tse V., et al., Cardiac disease and arrhythmogenesis: Mechanistic insights from mouse models. *J IJC heart vasculature*, 2016. **12**: 1-10.

26. Meregalli P.G., Wilde A.A., and Tan H.L., Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *J Cardiovascular research*, 2005. **67**(3): 367-378.
27. Postema P.G., van Dessel P.F., Kors J.A., et al., Local depolarization abnormalities are the dominant pathophysiologic mechanism for type 1 electrocardiogram in Brugada syndrome: a study of electrocardiograms, vectorcardiograms, and body surface potential maps during ajmaline provocation. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2010. **55**(8): 789-797.
28. Brugada R., Campuzano O., Sarquella-Brugada G., et al., Brugada syndrome. *J Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 2014. **10**(1): 25.
29. Ghaleb R., Anselmino M., Gaido L., et al., Prevalence and Clinical Significance of Latent Brugada Syndrome in Atrial Fibrillation Patients Below 45 Years of Age. *J Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2020: 265.
30. Vlachos K., Mascia G., Martin C.A., et al., Atrial fibrillation in Brugada syndrome: Current perspectives. *J Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 2020. **31**(4): 975-984.
31. Di Diego J.M., Cordeiro J.M., Goodrow R.J., et al., Ionic and cellular basis for the predominance of the Brugada syndrome phenotype in males. *J Circulation*, 2002. **106**(15): 2004-2011.
32. Gaw A.C., Lee B., Gervacio-Domingo G., et al., Unraveling the enigma of Bangungut: is sudden unexplained nocturnal death syndrome (SUNDS) in the Philippines a disease allelic to the Brugada syndrome? *J Philippine journal of internal medicine*, 2011. **49**(3): 165.
33. Akinlonu A., Suri R., Yerragorla P., et al., Brugada phenocopy induced by recreational drug use. *J Case reports in cardiology*, 2018. **2018**.

34. Bernardo M.H. and Tiyyagura S.R., A case of type I and II Brugada phenocopy unmasked in a patient with normal baseline electrocardiogram (ECG). *J The American Journal of Case Reports*, 2018. **19**: 21.
35. Rambod M., Elhanafi S., and Mukherjee D., Brugada phenocopy in concomitant ethanol and heroin overdose. *J Annals of noninvasive electrocardiology*, 2015. **20**(1): 87-90.
36. Michowitz Y., Milman A., Sarquella-Brugada G., et al., Fever-related arrhythmic events in the multicenter Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome. *J Heart Rhythm*, 2018. **15**(9): 1394-1401.
37. Chung F.-P., Raharjo S.B., Lin Y.-J., et al., A novel method to enhance phenotype, epicardial functional substrates, and ventricular tachyarrhythmias in Brugada syndrome. *J Heart Rhythm*, 2017. **14**(4): 508-517.
38. Dumaine R., Towbin J.A., Brugada P., et al., Ionic mechanisms responsible for the electrocardiographic phenotype of the Brugada syndrome are temperature dependent. *J Circulation research*, 1999. **85**(9): 803-809.
39. Makimoto H., Nakagawa E., Takaki H., et al., Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2010. **56**(19): 1576-1584.
40. Ikeda T., Abe A., Yusu S., et al., The full stomach test as a novel diagnostic technique for identifying patients at risk of Brugada syndrome. *J Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2006. **17**(6): 602-607.
41. Behr E.R., Ben-Haim Y., Ackerman M.J., et al., Brugada syndrome and reduced right ventricular outflow tract conduction reserve: a final common pathway? *J European heart journal*, 2021. **42**(11): 1073-1081.



42. Shi S., Barajas-Martinez H., Liu T., et al., Prevalence of spontaneous Brugada ECG pattern recorded at standard intercostal leads: a meta-analysis. *J International Journal of Cardiology*, 2018. **254**: 151-156.
43. Meng L., Letsas K.P., Baranchuk A., et al., Meta-analysis of fragmented QRS as an electrocardiographic predictor for arrhythmic events in patients with Brugada syndrome. *J Frontiers in physiology*, 2017. **8**: 678.
44. Tokioka K., Kusano K.F., Morita H., et al., Electrocardiographic parameters and fatal arrhythmic events in patients with Brugada syndrome: combination of depolarization and repolarization abnormalities. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2014. **63**(20): 2131-2138.
45. Georgopoulos S., Letsas K.P., Liu T., et al., A meta-analysis on the prognostic significance of inferolateral early repolarization pattern in Brugada syndrome. *J EP Europace*, 2018. **20**(1): 134-139.
46. Miyamoto K., Yokokawa M., Tanaka K., et al., Diagnostic and prognostic value of a type 1 Brugada electrocardiogram at higher (third or second) V1 to V2 recording in men with Brugada syndrome. *J The American journal of cardiology*, 2007. **99**(1): 53-57.
47. Yoshioka K., Amino M., Zareba W., et al., Identification of high-risk Brugada syndrome patients by combined analysis of late potential and T-wave amplitude variability on ambulatory electrocardiograms. *J Circulation Journal*, 2013. **77**(3): 610-618.
48. Brugada P., Brugada R., and Brugada J., Patients with an asymptomatic Brugada electrocardiogram should undergo pharmacological and electrophysiological testing. *J Circulation*, 2005. **112**(2): 279-292.
49. Curcio A., Santarpia G., and Indolfi C., The Brugada Syndrome—From Gene to Therapy—. *J Circulation Journal*, 2017: CJ-16-0971.

50. Brugada P., Brugada R., Campuzano O., et al., *Brugada syndrome 1992–2012: Twenty years of scientific progress*, in *Cardiac Electrophysiology: From cell to bedside*. 2014, Elsevier. 925-933.
51. Phạm Hữu Văn, Hội chứng Brugada và đột tử do tim. *Tạp chí chuyên đề tim mạch học*, 2012. **6**: 30-35.
52. 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): 635-643.
53. Priori S.G., Gasparini M., Napolitano C., et al., Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2012. **59**(1): 37-45.
54. Nademanee K., Veerakul G., Chandanamattha P., et al., Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. *J Circulation*, 2011. **123**(12): 1270-1279.
55. Al-Khatib S.M., Stevenson W.G., Ackerman M.J., et al., 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **72**(14): e91-e220.
56. Stiles M.K., Wilde A.A., Abrams D.J., et al., 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. *J Heart Rhythm*, 2021. **18**(1): e1-e50.

57. Cortez-Dias N., Plácido R., Marta L., et al., Epicardial ablation for prevention of ventricular fibrillation in a patient with Brugada syndrome. *J Revista Portuguesa de Cardiologia*, 2014. **33**(5): 305. e1-305. e7.
58. Murakami M., Nakamura K., Kusano K.F., et al., Efficacy of low-dose bepridil for prevention of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome with and without SCN5A mutation. *J Journal of cardiovascular pharmacology*, 2010. **56**(4): 389-395.
59. Shinohara T., Ebata Y., Ayabe R., et al., Combination therapy of cilostazol and bepridil suppresses recurrent ventricular fibrillation related to J-wave syndromes. *J Heart Rhythm*, 2014. **11**(8): 1441-1445.
60. Tsuchiya T., Ashikaga K., Honda T., et al., Prevention of ventricular fibrillation by cilostazol, an oral phosphodiesterase inhibitor, in a patient with Brugada syndrome. *J Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2002. **13**(7): 698-701.
61. Szél T., Koncz I., and Antzelevitch C., Cellular mechanisms underlying the effects of milrinone and cilostazol to suppress arrhythmogenesis associated with Brugada syndrome. *J Heart Rhythm*, 2013. **10**(11): 1720-1727.
62. Brodie O.T., Michowitz Y., and Belhassen B., Pharmacological therapy in Brugada syndrome. *J Arrhythmia electrophysiology review*, 2018. **7**(2): 135.
63. 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): 595-610.
64. Catterall and William, Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *Annual review of pharmacology toxicology*, 2014. **54**: 317-338.

65. Holm A.N., Rich A., Miller S.M., et al., Sodium current in human jejunal circular smooth muscle cells. *J Gastroenterology*, 2002. **122**(1): 178-187.
66. Catterall W.A., Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *J Annual review of pharmacology toxicology*, 2014. **54**: 317-338.
67. Black J.A., Newcombe J., and Waxman S.G., Nav1. 5 sodium channels in macrophages in multiple sclerosis lesions. *J Multiple Sclerosis Journal*, 2013. **19**(5): 532-542.
68. Veerman C.C., Wilde A.A., and Lodder E.M., The cardiac sodium channel gene SCN5A and its gene product NaV1. 5: Role in physiology and pathophysiology. *J Genet Med*, 2015. **573**(2): 177-187.
69. Namadurai S., Yereddi N.R., Cusdin F.S., et al., A new look at sodium channel  $\beta$  subunits. *J Open biology*, 2015. **5**(1): 140192.
70. Brackenbury W.J. and Isom L.L., Na<sup>+</sup> channel  $\beta$  subunits: overachievers of the ion channel family. *J Frontiers in pharmacology*, 2011. **2**: 53.
71. Dong C., Wei P., Jian X., et al., Comparison and integration of deleteriousness prediction methods for nonsynonymous SNVs in whole exome sequencing studies. *J Human molecular genetics*, 2015. **24**(8): 2125-2137.
72. Gollob M.H., Blier L., Brugada R., et al., Recommendations for the use of genetic testing in the clinical evaluation of inherited cardiac arrhythmias associated with sudden cardiac death: Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society joint position paper. *J Canadian Journal of Cardiology*, 2011. **27**(2): 232-245.
73. *What do the results of genetic test mean?* <https://medlineplus.gov/genetics/understanding/testing/interpretingresults/> Accessed July 28, 2021.

74. Kapplinger J.D., Giudicessi J.R., Ye D., et al., Enhanced classification of Brugada syndrome–associated and long-QT syndrome–associated genetic variants in the SCN5A-encoded Nav1.5 cardiac sodium channel. *J Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2015. **8**(4): 582-595.
75. Yamagata K., Horie M., Aiba T., et al., Genotype-phenotype correlation of SCN5A mutation for the clinical and electrocardiographic characteristics of probands with Brugada syndrome: a Japanese multicenter registry. *J Circulation*, 2017. **135**(23): 2255-2270.
76. Sieira J., Conte G., Ciconte G., et al., A score model to predict risk of events in patients with Brugada Syndrome. *J European Heart Journal*, 2017. **38**(22): 1756-1763.
77. Warpechowski Neto S., Leiria T.L.L., Ley L.L.G., et al., Coorte de pacientes encaminhados para investigação de síndrome de Brugada em um Serviço Terciário de Eletrofisiologia-Registro de 19 Anos. *J Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 2018. **111**: 13-18.
78. Chen C., Tan Z., Zhu W., et al., Brugada syndrome with SCN5A mutations exhibits more pronounced electrophysiological defects and more severe prognosis: A meta-analysis. *J Clinical Genetics*, 2020. **97**(1): 198-208.
79. Rattanawong P., Kewcharoen J., Kanitsoraphan C., et al., Does the Age of Sudden Cardiac Death in Family Members Matter in Brugada Syndrome? *J Journal of the American Heart Association*, 2021. **10**(11): e019788.
80. Ciconte G., Monasky M.M., Santinelli V., et al., Brugada syndrome genetics is associated with phenotype severity. *Eur Heart J*, 2021. **42**(11): 1082-1090.
81. Huỳnh Văn Minh, Hội chứng Brugada, thông báo các trường hợp phát hiện lần đầu. *Kỷ yếu toàn văn Hội nghị Tim mạch miền Trung lần thứ nhất*, 2001: 47-55.

82. Tôn Thất Minh và cs, Nghiên cứu góp phần chẩn đoán, phân tầng nguy cơ và điều trị hội chứng Brugada. *Kỷ yếu Đại hội Tim mạch toàn quốc lần thứ 12*, 2009.
83. Nguyễn Đức Công và cs, Kết quả khảo sát điện sinh lý ở những bệnh nhân có điện tâm đồ Brugada ở bệnh viện Thống Nhất. *Y Học TP.Hồ Chí Minh*, 2011. **15**(2): 32-37.
84. Lê Thanh Liêm và cs, Nhận xét nhân 39 trường hợp đặt máy phá rung tại khoa Tim mạch – bệnh viện Chợ Rẫy. *Y Học TP.Hồ Chí Minh*, 2011. **15**(4): 516-519.
85. Nguyễn Bá Ngọc Khoa và Vũ Hồng Anh, Phát hiện hội chứng Brugada ở cán bộ quân đội qua khám sức khỏe định kỳ năm 2011 tại bệnh viện 87. *Y Học Thực Hành*, 2012. **813**: 49-50.
86. Lê Huy Cường và Trần Nguyễn Quang Trung, Nhân một trường hợp hội chứng Brugada trên bệnh nhân viêm ruột thừa cấp tại khoa Ngoại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An Giang. *Kỷ yếu Hội nghị Khoa học bệnh viện An Giang năm 2015*, 2015: 161-166.
87. Antzelevitch C., Yan G.-X., Ackerman M.J., et al., J-Wave syndromes expert consensus conference report: emerging concepts and gaps in knowledge. *J Europace*, 2017. **19**(4): 665-694.
88. Richards S., Aziz N., Bale S., et al., ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *J Genet Med*, 2015. **17**(5): 405-424.
89. Adzhubei I., Jordan D.M., and Sunyaev S.R., Predicting Functional Effect of Human Missense Mutations Using PolyPhen-2. *J Current protocols in human genetics*, 2013. **76**(1): 7.20.1-7.20.41.

90. Steinhaus R., Proft S., Schuelke M., et al., MutationTaster2021. *J Nucleic Acids Research*, 2021. **49**(W1): W446-W451.
91. Choi Y. and Chan A.P., PROVEAN web server: a tool to predict the functional effect of amino acid substitutions and indels. *J Bioinformatics*, 2015. **31**(16): 2745-2747.
92. Dakal T.C., Kala D., Dhiman G., et al., Predicting the functional consequences of non-synonymous single nucleotide polymorphisms in IL8 gene. *J Scientific reports*, 2017. **7**(1): 1-18.
93. Calabrese R., Capriotti E., Fariselli P., et al., Functional annotations improve the predictive score of human disease-related mutations in proteins. *J Human mutation*, 2009. **30**(8): 1237-1244.
94. Vatta M., Dumaine R., Antzelevitch C., et al., Novel mutations in domain I of SCN5A cause Brugada syndrome. *J Molecular Genetics Metabolism*, 2002. **75**(4): 317-324.
95. Watanabe H., Nogami A., Ohkubo K., et al., Electrocardiographic characteristics and SCN5A mutations in idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *J Circulation: Arrhythmia Electrophysiology*, 2011. **4**(6): 874-881.
96. Liu C., Tester D.J., Hou Y., et al., Is sudden unexplained nocturnal death syndrome in Southern China a cardiac sodium channel dysfunction disorder? *J Forensic science international*, 2014. **236**: 38-45.
97. Selga E., Campuzano O., Pinsach-Abuin M.I., et al., Comprehensive genetic characterization of a Spanish Brugada syndrome cohort. *J PloS one*, 2015. **10**(7): e0132888.
98. Zakliaz'minskaia E., Shestak A., ASh R., et al., Clinic and genetic polymorphism of Brugada syndrome in Russian patients, caused by mutation in SCN5A gene. *J Khirurgiia*, 2013(2): 49-53.
99. Hsueh C.-H., Chen W.-P., Lin J.-L., et al., Distinct functional defect of three novel Brugada syndrome related cardiac sodium channel mutations. *J Journal of Biomedical Science*, 2009. **16**(1): 1-10.

100. Splawski I., Shen J., Timothy K.W., et al., Spectrum of mutations in long-QT syndrome genes: KVLQT1, HERG, SCN5A, KCNE1, and KCNE2. *J Circulation*, 2000. **102**(10): 1178-1185.
101. Butters T.D., Aslanidi O.V., Inada S., et al., Mechanistic links between Na<sup>+</sup> channel (SCN5A) mutations and impaired cardiac pacemaking in sick sinus syndrome. *J Circulation research*, 2010. **107**(1): 126-137.
102. Ter Bekke R.M., Isaacs A., Barysenka A., et al., Heritability in a SCN5A-mutation founder population with increased female susceptibility to non-nocturnal ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death. *J Heart Rhythm*, 2017. **14**(12): 1873-1881.
103. Matsuo K., Akahoshi M., Nakashima E., et al., The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: a population-based study of four decades. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2001. **38**(3): 765-770.
104. Song M., Helguera G., Eghbali M., et al., Remodeling of Kv4. 3 potassium channel gene expression under the control of sex hormones. *J Journal of Biological Chemistry*, 2001. **276**(34): 31883-31890.
105. Juang J.-M.J., Chen C.-Y., Liu Y.-B., et al., Prevalence of atrial fibrillation in patients with Brugada syndrome in Taiwan. *J Acta Cardiologica Sinica*, 2013. **29**(4): 311.
106. Sarkozy A., Sorgente A., Boussy T., et al., The value of a family history of sudden death in patients with diagnostic type I Brugada ECG pattern. *J European heart journal*, 2011. **32**(17): 2153-2160.
107. Sacher F., Probst V., Maury P., et al., Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study—part 2. *J Circulation*, 2013. **128**(16): 1739-1747.
108. Nordkamp L.R.O., Vink A.S., Wilde A.A., et al., Syncope in Brugada syndrome: prevalence, clinical significance, and clues from history taking to distinguish arrhythmic from nonarrhythmic causes. 2015. **12**(2): 367-375.



109. Brignole M., Moya A., de Lange F., et al., ESC Scientific Document Group Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *J European Heart Journal*, 2018.
110. Rizzo A., Borio G., Sieira J., et al., Ajmaline testing and the Brugada syndrome. *J The American Journal of Cardiology*, 2020. **135**: 91-98.
111. Pappone C., Brugada J., Vicedomini G., et al., Electrical substrate elimination in 135 consecutive patients with Brugada syndrome. *J Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 2017. **10**(5): e005053.
112. Pappone C., Ciconte G., Manguso F., et al., Assessing the malignant ventricular arrhythmic substrate in patients with Brugada syndrome. *J Journal of the American College of Cardiology*, 2018. **71**(15): 1631-1646.
113. Ciconte G., Santinelli V., Vicedomini G., et al., Non-invasive assessment of the arrhythmogenic substrate in Brugada syndrome using signal-averaged electrocardiogram: clinical implications from a prospective clinical trial. *J EP Europace*, 2019. **21**(12): 1900-1910.
114. Wilde A.A., Antzelevitch C., Borggrefe M., et al., Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *J Circulation*, 2002. **106**(19): 2514-2519.
115. Peters S., Trümmel M., Denecke S., et al., Results of ajmaline testing in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia–cardiomyopathy. *J International journal of cardiology*, 2004. **95**(2-3): 207-210.
116. Lubitz S.A., Programmed Ventricular Stimulation for Risk Stratification in the Brugada Syndrome: A Pooled Analysis. *J Circulation*, 2016. **133**(7): 622-630.
117. Daoud E.G., Even a pooled analysis does not resolve the debate of electrophysiology testing in Brugada syndrome. *J Circulation*, 2016. **133**(7): 619-621.

118. Russo V., Pafundi P.C., Caturano A., et al., Electrophysiological study prognostic value and long-term outcome in drug-induced type 1 Brugada syndrome: the IBRYD study. *J Clinical Electrophysiology*, 2021. **7**(10): 1264-1273.
119. Eckardt L., Probst V., Smits J.P., et al., Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment–elevation Brugada syndrome. *J Circulation*, 2005. **111**(3): 257-263.
120. Viskin S., Chorin E., and Rosso R., The top ten reasons to avoid electrophysiologic studies in Brugada syndrome. *J Heart Rhythm*, 2021.
121. Hedley P.L., Jørgensen P., Schlamowitz S., et al., The genetic basis of long QT and short QT syndromes: a mutation update. *J Human mutation*, 2009. **30**(11): 1486-1511.
122. Monasky M.M., Micaglio E., Vicedomini G., et al., Comparable clinical characteristics in Brugada syndrome patients harboring SCN5A or novel SCN10A variants. *J EP Europace*, 2019. **21**(10): 1550-1558.
123. Fukuyama M., Ohno S., Wang Q., et al., Nonsense-mediated mRNA decay due to a CACNA1C splicing mutation in a patient with Brugada syndrome. *J Heart Rhythm*, 2014. **11**(4): 629-634.
124. 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**: 9.
125. <http://clinvar.com/>, accessed 20/11/2018.
126. Rogan P.K., Svojanovsky S., and Leeder J.S., Information theory-based analysis of CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A5 splicing mutations. *J Pharmacogenetics Genomics*, 2003. **13**(4): 207-218.
127. Ackerman and J M., Genetic purgatory and the cardiac channelopathies: exposing the variants of uncertain/unknown significance issue. *J Heart rhythm*, 2015. **12**(11): 2325-2331.

128. Makarawate P., Chaosuwannakit N., Vannaprasaht S., et al., SCN 5A Genetic Polymorphisms Associated With Increased Defibrillator Shocks in Brugada Syndrome. *J Journal of the American Heart Association*, 2017. **6**(6): e005009.
129. Nakada T., Sato H., Inoue F., et al., The production of colony-stimulating factors by thyroid carcinoma is associated with marked neutrophilia and eosinophilia. *J Internal medicine*, 1996. **35**(10): 815-820.
130. Garg A., FTNNERAN W., and Feld G.K., Familial sudden cardiac death associated with a terminal QRS abnormality on surface 12-lead electrocardiogram in the index case. *J Journal of cardiovascular electrophysiology*, 1998. **9**(6): 642-647.
131. 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): 321-326.
132. Probst V., Wilde A.A., Barc J., et al., SCN5A mutations and the role of genetic background in the pathophysiology of Brugada syndrome. *J Circulation: Cardiovascular Genetics*, 2009. **2**(6): 552-557.
133. 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): 489-495.
134. 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): 569-579.
135. Rattanawong P., Chenbhanich J., Mekraksakit P., et al., SCN5A mutation status increases the risk of major arrhythmic events in Asian populations with Brugada syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2019. **24**(1): e12589.

## PHỤ LỤC 1

### MẪU PHIẾU THU THẬP THÔNG TIN

*Mã số mẫu:*.....

#### 1.THÔNG TIN CHUNG

**Dành cho người tham gia là bệnh nhân**

Họ và tên:.....

Năm sinh:.....Giới tính:.....

Địa chỉ:.....

Điện thoại liên lạc:.....

Đang điều trị/khám tại bệnh viện: ....., số hồ sơ.....

Ngày lấy mẫu:.....

**Dành cho người tham gia là người có quan hệ huyết thống với bệnh nhân**

Họ và tên:.....

Năm sinh:.....Giới tính:.....

Địa chỉ:.....

Điện thoại liên lạc:.....

Là người có quan hệ huyết thống với bệnh nhân tên:.....

Năm sinh:.....Giới tính.....Ngày lấy mẫu:.....

#### 2.TIỀN SỬ

Ngất chưa rõ nguyên nhân

Gia đình có người đột tử < 45 tuổi

Rung thất, nhịp nhanh thất

Gia đình có người đã được chẩn đoán BrS típ 1

Ngưng tim được cứu sống

Thở kiểu hấp hối về đêm

Đã được chẩn đoán BrS + đã đặt/chưa đặt ICD

Khác: .....

### 3. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

#### 3.1. Triệu chứng lâm sàng

.....  
.....  
.....  
.....  
.....

#### 3.2. Cận lâm sàng

##### 3.2.1. Xét nghiệm máu

Các XN có kết quả nằm trong khoảng giá trị tham chiếu:.....

.....  
.....

Các XN có kết quả nằm ngoài khoảng giá trị tham chiếu (ghi rõ nồng độ, đơn vị, khoảng giá trị tham chiếu)

Xét nghiệm	Đơn vị	Khoảng GTTC

##### 3.2.2. Thăm dò chức năng

Điện tâm đồ: Dạng BrS       típ 1;       típ 2;       típ 3

Đặc điểm: .....

Siêu âm tim (chỉ ghi các bất thường, ghi rõ FE, PAPs): .....

.....  
.....

Mô tả kết quả khảo sát điện sinh lý (nếu có).....

.....  
.....  
.....

Mô tả kết quả thử nghiệm flecanide (nếu có).....

.....  
.....  
.....

3.2.3.Các cận lâm sàng khác (nếu có)

.....  
.....  
.....  
.....

**CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH**.....

.....

#### **4.XÉT NGHIỆM GEN**

Ngày nhận mẫu:.....

Chất lượng mẫu:

Đông  Tán huyết  Đạt

Dung dịch DNA: Độ tinh khiết ..... Nồng độ: .....ng/dL

Kết quả xét nghiệm gen SCN5A:

Không đột biến

Đột biến: ..... tại exon.....

**KẾT LUẬN**  Phù hợp tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu  Loại khỏi nghiên cứu

## PHỤ LỤC 2

### BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: **Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến gen *SCN5A* ở bệnh nhân hội chứng Brugada.**

(Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này được giải thích rõ bằng miệng với các đối tượng tham gia nghiên cứu).

#### 1. Thông tin chung

- Bệnh nhân được mời tham gia tự nguyện vào nghiên cứu này để tìm đột biến trên gen *SCN5A* là nguyên nhân gây ra hội chứng Brugada.

- Trước khi đồng ý tham gia vào nghiên cứu, bệnh nhân cần biết rõ quy trình tham gia nghiên cứu và lợi ích để có thể đưa ra quyết định. Quá trình này được gọi là “Chấp thuận tham gia nghiên cứu” như sau:

- Bệnh nhân được cung cấp các thông tin dành cho đối tượng tham gia nghiên cứu, gồm Mục đích nghiên cứu, Tiêu chuẩn chọn bệnh, Các bước tiến hành nghiên cứu, Lợi ích của việc tham gia nghiên cứu, Vấn đề bảo mật thông tin bệnh nhân...
- Phiếu chấp thuận được thông báo cho bệnh nhân về nghiên cứu mà bệnh nhân có thể muốn tham gia. Những người tham gia nghiên cứu cần đọc kỹ các thông tin trong phiếu. Nếu có thắc mắc, bệnh nhân có thể hỏi bác sĩ hoặc các nhà nghiên cứu để được giải đáp.
- Sau khi bệnh nhân đã hiểu rõ về nghiên cứu, bệnh nhân được yêu cầu ký tên vào phiếu chấp thuận tham gia nghiên cứu. Quyết định tham gia vào nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, nghĩa là bệnh nhân có quyền quyết định tham gia hoặc không tham gia vào nghiên cứu; đồng thời có quyền ngừng tham gia nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không cần đưa ra lý do.

## **2. Mục đích nghiên cứu**

- Xác định tỷ lệ và các dạng đột biến trên gen *SCN5A* là nguyên nhân gây ra hội chứng Brugada của bệnh nhân.

- Đưa ra được quy trình xác định chính xác các dạng đột biến trên gen *SCN5A* phù hợp với điều kiện kỹ thuật và bệnh nhân mắc hội chứng Brugada tại Việt Nam.

- Việc khảo sát mối tương quan giữa các đột biến trên gen *SCN5A* đồng thời với các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng giúp đánh giá sự liên quan kiểu đột biến gen và kiểu hình của bệnh.

- Việc xác định được các đột biến trên gen *SCN5A* trên bệnh nhân giúp ích việc truy tìm sự hiện diện đột biến này ở những người có cùng huyết thống với bệnh nhân, từ đó giúp những người mang gen đột biến có thể được chỉ định những biện pháp dự phòng đột tử hiệu quả.

- Việc xác định được các đột biến trên gen *SCN5A* cho nhiều người trong gia đình giúp xây dựng được phả hệ di truyền gen gây bệnh của gia đình đó, từ đó giúp tính toán tỷ lệ di truyền cho thế hệ sau.

## **3. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu**

Các bệnh nhân đến khám tại khoa Tim mạch ở các bệnh viện tại TP.Hồ Chí Minh và Hà Nội, đã được chẩn đoán xác định hội chứng Brugada theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Nhip Tim Châu Âu. Đồng ý tham gia nghiên cứu.

### **Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu:**

- Bệnh nhân có các triệu chứng được xác định do bệnh lý khác có đặc điểm điện tâm đồ tương tự hội chứng Brugada như: nhồi máu cơ tim, cơn đau ngực do co thắt mạch vành, bệnh cơ tim dẫn nỡ, một số tình trạng rối loạn nhịp khác...

- Không xác định được đột biến gen *SCN5A* do chất lượng mẫu kém.

## **4. Các bước tiến hành nghiên cứu**

### ***4.1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân hội chứng Brugada***

- Bác sỹ lâm sàng chuyên khoa tim mạch lựa chọn bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định hội chứng Brugada.



- Xây dựng bệnh án, thống kê tiền sử, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của các nhóm bệnh nhân.

#### ***4.2. Xác định đột biến gen SCN5A ở bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Brugada***

- Thu thập 3-4cc mẫu máu tĩnh mạch toàn phần của bệnh nhân và người nhà bệnh nhân, máu được chống đông bằng EDTA.

- DNA bộ gen được tách chiết và được khuếch đại, giải trình tự trực tiếp để phát hiện đột biến. Thời gian cho ra kết quả khoảng 2 tuần.

- Kết quả được tổng hợp để đưa ra tỉ lệ đột biến gen SCN5A trên bệnh nhân hội chứng Brugada ở Việt Nam, mô tả vị trí đột biến.

#### ***4.3. Mô tả mối tương quan giữa đột biến gen SCN5A và các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng của hội chứng Brugada.***

- Thống kê tỷ lệ % các loại đột biến gen SCN5A khác nhau, tương ứng với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Đưa ra nhận định ban đầu về mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình.

- Lựa chọn một số gia đình mang đột biến SCN5A tiêu biểu, xây dựng cây phả hệ cho hội chứng Brugada do gen.

**5. Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 01/2017 đến tháng 04/2022.

#### **6. Lợi ích của việc tham gia vào nghiên cứu**

Bệnh nhân sẽ được thông báo về kết quả xác định đột biến trên gen SCN5A. Những bệnh nhân có đột biến gen có thể sẽ được làm xét nghiệm tương tự để tìm đột biến cho những người có cùng huyết thống; đồng thời sẽ được các bác sĩ tư vấn các biện pháp điều trị hoặc dự phòng đột tử.

Chi phí xét nghiệm được hỗ trợ từ nguồn kinh phí của các quỹ nghiên cứu khoa học.

#### **7. Vấn đề bồi thường nếu có rủi ro xảy ra**

Việc sử dụng các mẫu máu tĩnh mạch toàn phần để chẩn đoán xác định đột biến gen không có rủi ro nên nghiên cứu không đặt vấn đề bồi thường.

## **8. Bảo mật thông tin nghiên cứu**

Trừ khi luật pháp yêu cầu, tên của bệnh nhân sẽ không được tiết lộ khỏi nghiên cứu. Tên của bệnh nhân sẽ chỉ được cung cấp cho những người hoặc cơ quan sau đây: Bác sỹ và nhân viên nghiên cứu, các hội đồng xét duyệt đạo đức trong nghiên cứu, thanh tra viên của cơ quan y tế chức năng.

Mọi thông tin về đột biến gen của bệnh nhân (nếu có) sẽ chỉ được thông báo đến bác sỹ điều trị trực tiếp và bệnh nhân.

## **10. Hồ sơ nghiên cứu**

Hồ sơ bệnh án của bệnh nhân được quản lý tại các Bệnh viện phối hợp tham gia nghiên cứu này theo quy trình của Bệnh viện.

Kết quả xét nghiệm đột biến gen của bệnh nhân được lưu giữ tại Trung tâm Nghiên cứu Gen – Protein, Trường Đại học Y Hà Nội theo chế độ bảo mật của Trung tâm dưới dạng văn bản và đĩa CD.

Có thể nhận dạng được chủ thể khi pháp luật hoặc các cơ quan chức năng có thẩm quyền yêu cầu.

## **11. Người để liên hệ khi có câu hỏi:**

ThS.BS.Đặng Duy Phương, Viện Tim TP.HCM, số điện thoại: 0989014314.

**Họ tên và chữ ký của Nhà nghiên cứu**

**ĐẶNG DUY PHƯƠNG**

### PHỤ LỤC 3

## ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

*(Áp dụng cho đối tượng tình nguyện tham gia nghiên cứu cần phải bí mật danh tính)*  
Tôi,

---

**Xác nhận rằng**

- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho đề tài: **Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến gen SCN5A ở bệnh nhân hội chứng Brugada,**  
tại .....

và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.

- Tôi đã có thời gian và cơ hội được cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
- Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

CÓ

KHÔNG

**Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này**

Ký tên của người tham gia

Ngày / tháng / năm

.....

.....

Nếu cần,

\* Ghi rõ họ tên và chữ ký của người làm chứng

Ngày / tháng / năm

.....

.....

Ghi rõ họ tên và chữ ký của người hướng dẫn

Ngày / tháng / năm

.....

.....

## PHỤ LỤC 4

BỘ Y TẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Số: ...48.../HĐĐDDHYHN  
Vv: Chấp thuận ĐDNCYSH

Hà Nội, ngày 12 tháng 01 năm 2017

### CHỨNG NHẬN CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC

Căn cứ Quyết định số 1722/QĐ-ĐHYHN, ngày 20 tháng 5 năm 2014 của Hiệu trưởng Trường Đại học Y Hà Nội về việc thành lập Hội đồng và Ban thư ký Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học xét duyệt các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học của các đề tài/Dự án;

Căn cứ chứng nhận thông qua hoạt động của Hội đồng Đạo đức trường Đại học Y Hà Nội, mã số IRB00003121, được cấp bởi Bộ Y tế và Dịch vụ nhân sinh Hoa Kỳ, ngày 16 tháng 6 năm 2009, được cấp lại ngày 18 tháng 02 năm 2016;

Căn cứ Quyết định số 109/QĐ – K2ĐT ngày 25 tháng 8 năm 2015 về việc cấp mã số hoạt động cho hội đồng đạo đức y sinh học cấp cơ sở của trường Đại học Y Hà Nội, mã số IRB – VN01001;

Căn cứ biên bản tổng hợp ý kiến nhận xét của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y Hà Nội ngày 10 tháng 12 năm 2016;

Nay Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài:** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đột biến gen SCN5A ở bệnh nhân hội chứng Brugada
- Nghiên cứu sinh:** Đặng Duy Phương
- Cơ quan chủ trì đề tài :** Trường Đại học Y Hà Nội
- Địa điểm triển khai:** Tp Hà Nội, Tp Hồ Chí Minh, Việt Nam
- Thời gian nghiên cứu:** 01/2017 – 01/2020
- Ngày chấp thuận:** Ngày 12 tháng 01 năm 2017

ỦY VIÊN THƯỜNG TRỰC



PGS.TS. Ngô Văn Toàn

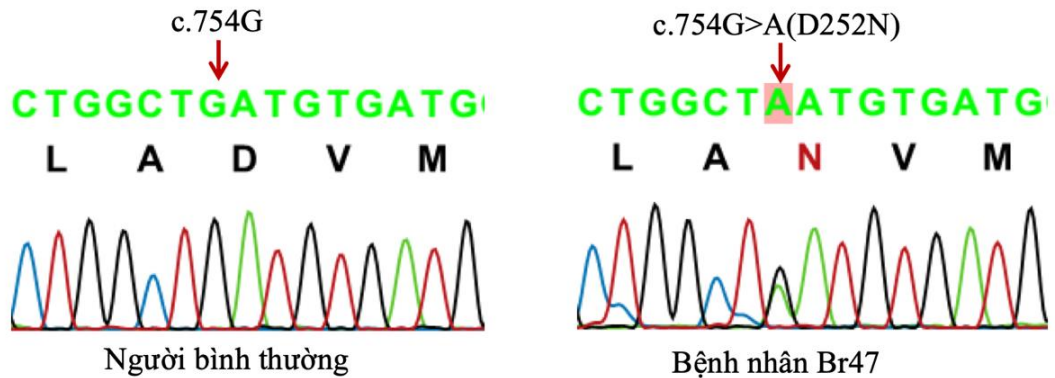
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG  
KT. HIỆU TRƯỞNG  
PHÓ HIỆU TRƯỞNG



GS.TS. Tạ Thành Văn

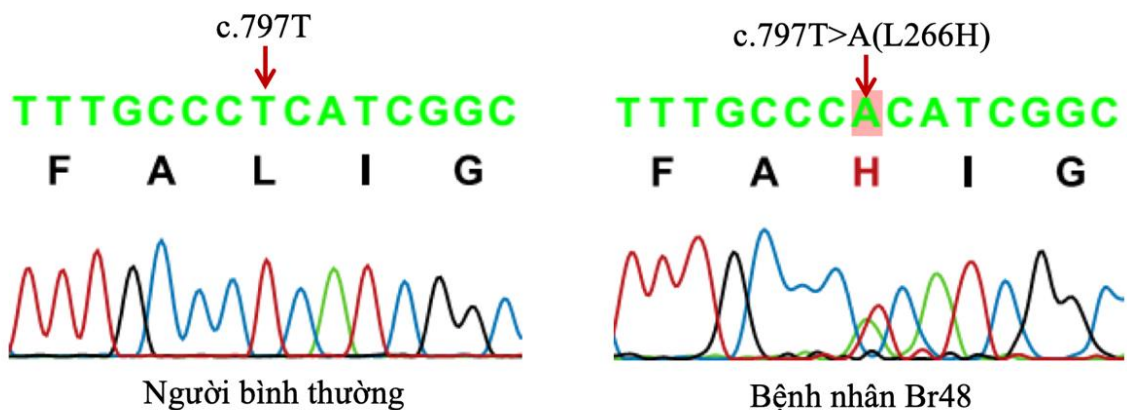
## PHỤ LỤC 5

### HÌNH ẢNH GIẢI TRÌNH TỰ SANGER MỘT SỐ ĐỘT BIẾN TRONG NGHIÊN CỨU



Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 754 trên exon 7 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 252 là aspartat (D) bị biến đổi thành asparagin (N), tạo thành đột biến c.754G>A (D252N).

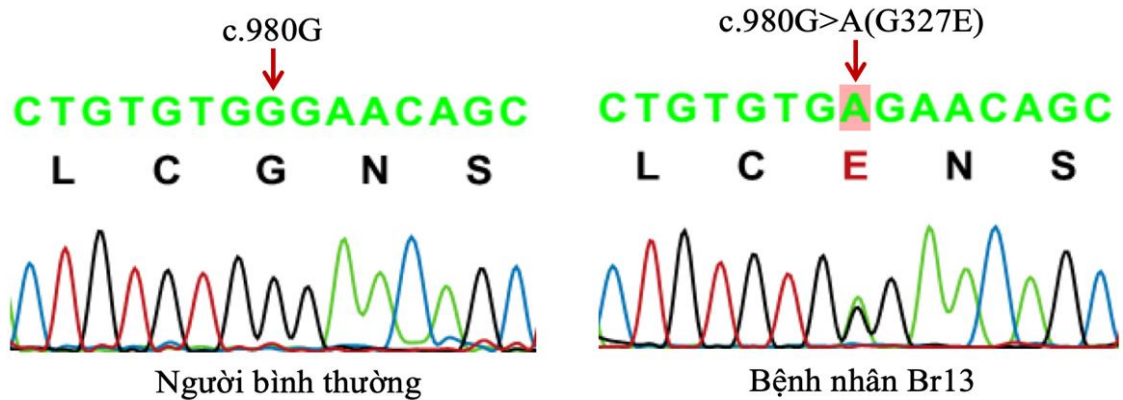
**Hình 1.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.754G>A (D252N) ở exon 7 gen *SCN5A*



Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 797 trên exon 7 gen *SCN5A*: ở người bình thường là thymin (T) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 266 là leucin (L) bị biến đổi thành histidin (H), tạo thành đột biến c.797T>A (L266H).

**Hình 2.** Kết quả giải trình tự Sanger

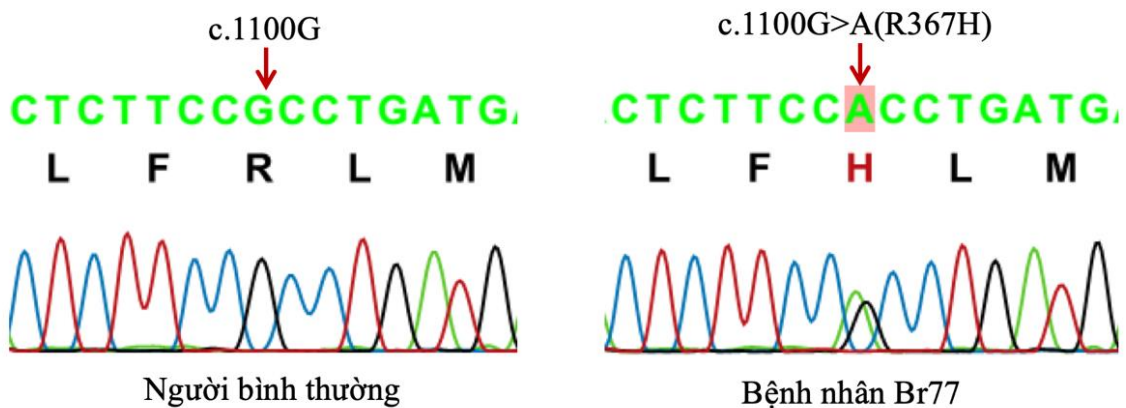
đột biến c.797T>A (L266H) ở exon 7 gen *SCN5A*



Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 980 trên exon 8 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 327 là glycine (G) bị biến đổi thành axit glutamic (E), tạo thành đột biến c.327G>A (G327E).

### Hình 3. Kết quả giải trình tự Sanger

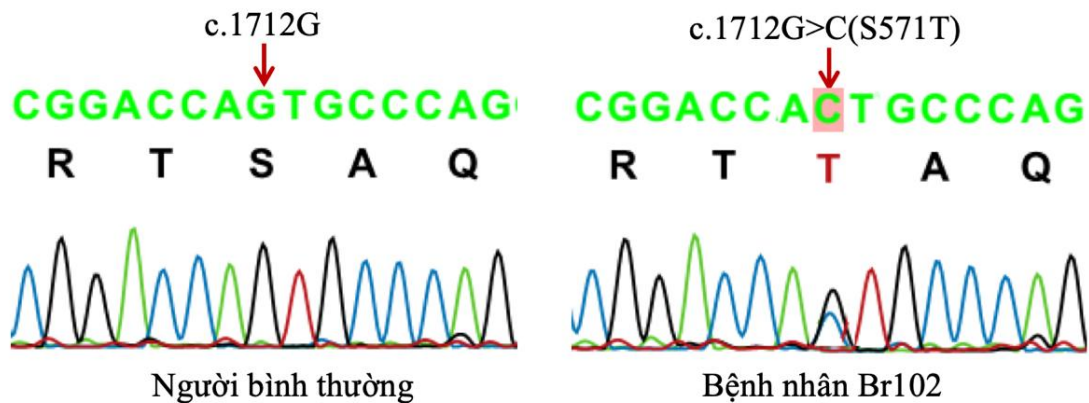
đột biến c.327G>A (G327E) ở exon 8 gen *SCN5A*



Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 1100 trên exon 9 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 367 là arginin (R) bị biến đổi thành histidin (H), tạo thành đột biến c.1100G>A (R367H).

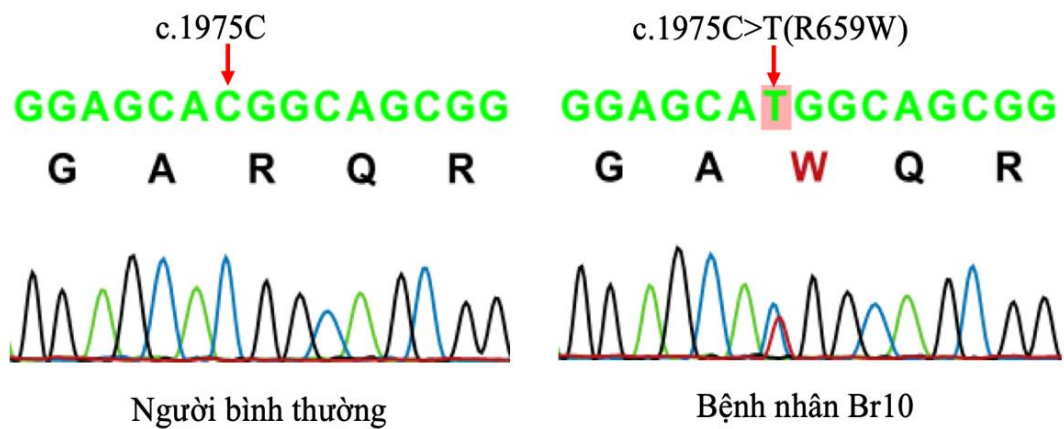
### Hình 4. Kết quả giải trình tự Sanger

đột biến c.1100G>A (R367H) ở exon 9 gen *SCN5A*



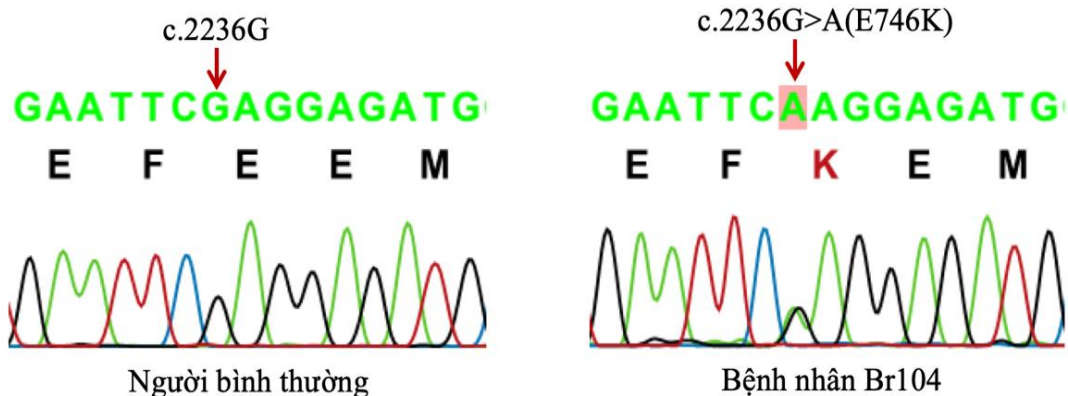
Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 1712 trên exon 12 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi cytosin (C) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 571 là serin (S) bị biến đổi thành threonin (T), tạo thành đột biến c.1712G>C (S571T).

**Hình 5.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.1712G>C (S571T) ở exon 12 gen *SCN5A*



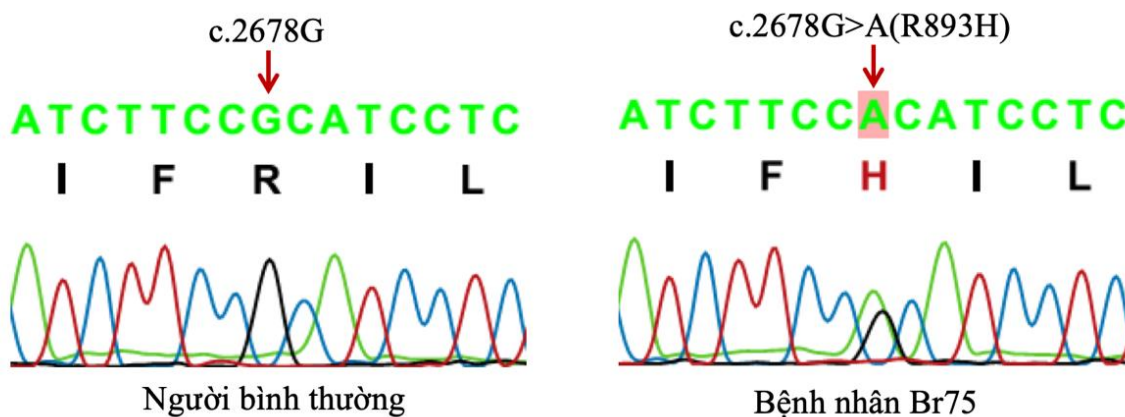
Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 1975 trên exon 13 gen *SCN5A*: ở người bình thường là cytosin (C) bị thay thế bởi thymin (T) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 659 là arginin (R) bị biến đổi thành tryptophan (W), tạo thành đột biến c.1975C>T (R659W).

**Hình 6.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.1975C>T (R659W) ở exon 13 gen *SCN5A*



Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 2236 trên exon 14 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 746 là glutamin (E) bị biến đổi thành lysin (K), tạo thành đột biến c.2236G>A (E746K).

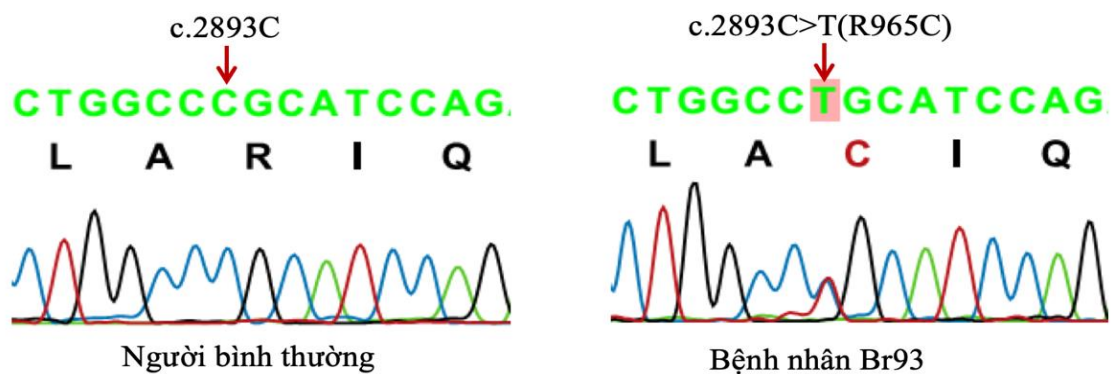
**Hình 7.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.2236G>A (E746K) ở exon 14 gen *SCN5A*



Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 2678 trên exon 16 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 893 là arginin (R) bị biến đổi thành histidin (H), tạo thành đột biến c.2678G>A (R893H).

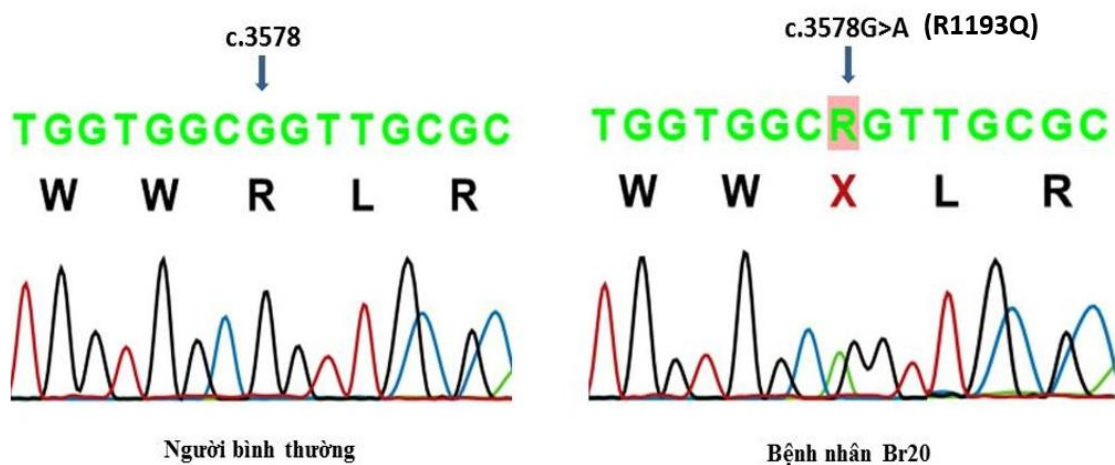
**Hình 8.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.2678G>A (R893H) ở exon 16 gen *SCN5A*





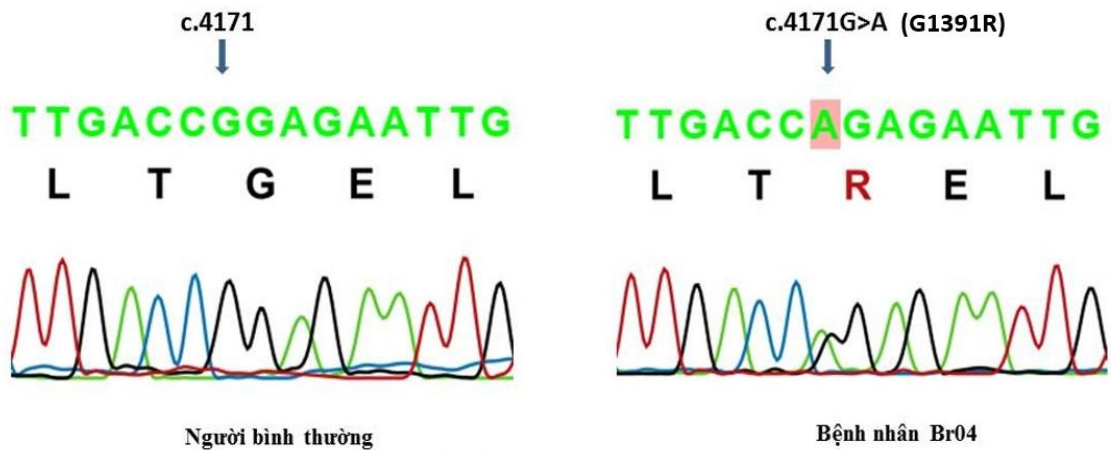
Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 2893 trên exon 17 gen *SCN5A*: ở người bình thường là cytosin (C) bị thay thế bởi thymin (T) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 965 là arginin (R) bị biến đổi thành cystein (C), tạo thành đột biến c.2893C>T (R965C).

**Hình 9.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.2893C>T (R965C) ở exon 17 gen *SCN5A*



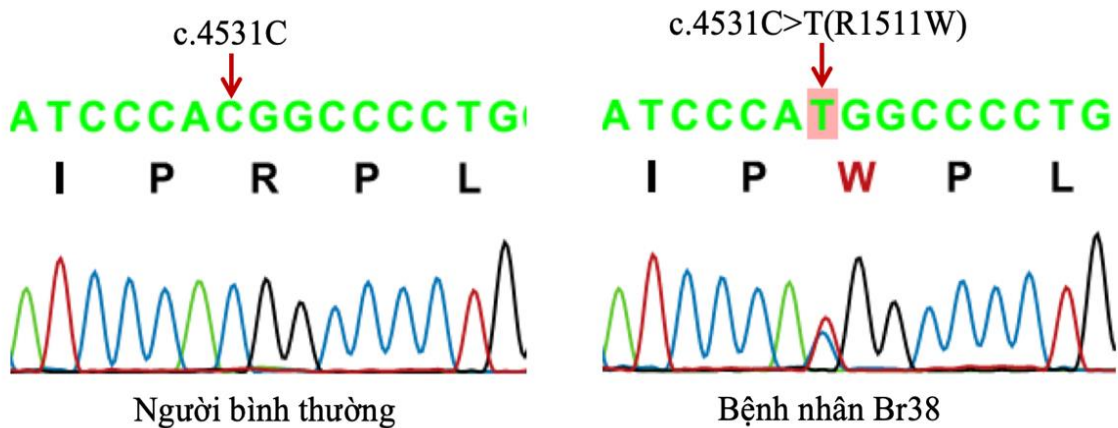
Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 3578 trên exon 20 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1193 là arginin (R) bị biến đổi thành Glutamine (Q), tạo thành đột biến c.3578G>A (R1193Q).

**Hình 10.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.3578G>A (R1193Q) ở exon 20 gen *SCN5A*



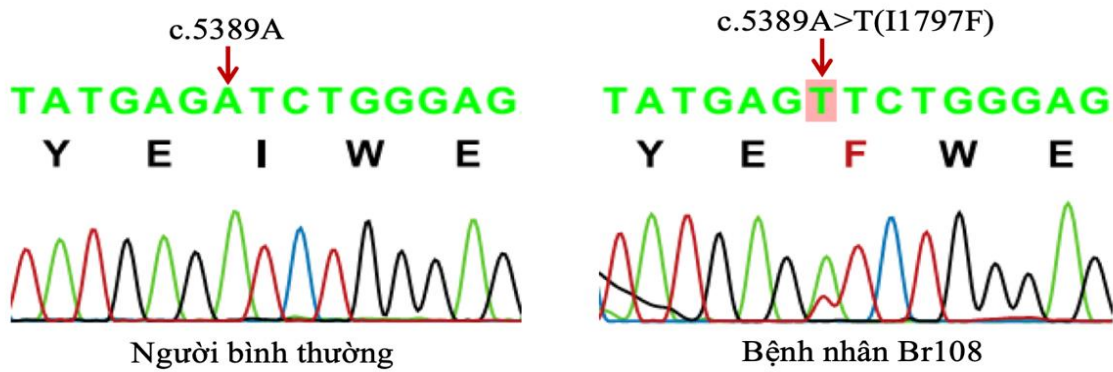
Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 4171 trên exon 24 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1391 là glycin (G) bị biến đổi thành arginin (R), tạo thành đột biến c.4171G>A (G1391R).

**Hình 11.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.4171G>A (G1391R) ở exon 24 gen *SCN5A*



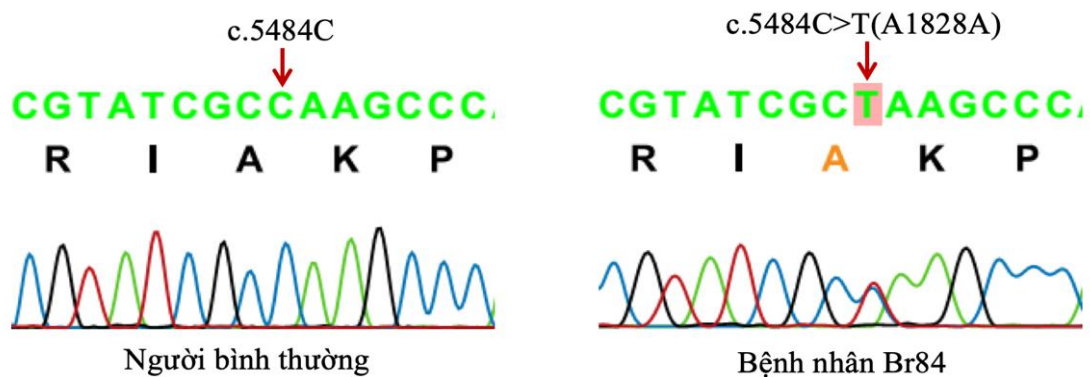
Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 4531 trên exon 26 gen *SCN5A*: ở người bình thường là cytosin (C) bị thay thế bởi thymin (T) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 965 là arginin (R) bị biến đổi thành tryptophan (W), tạo thành đột biến c.4531C>T (R1511W).

**Hình 12.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.4531C>T (R1511W) ở exon 26 gen *SCN5A*



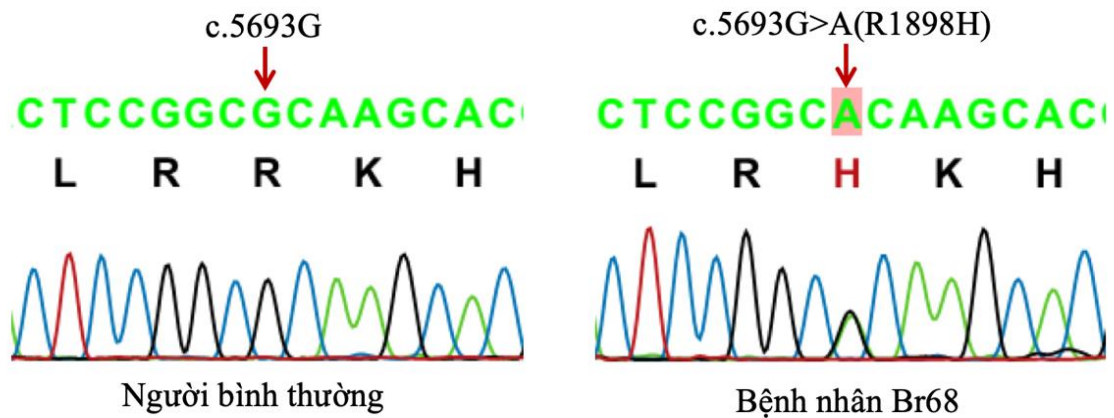
Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 5389 trên exon 28 gen *SCN5A*: ở người bình thường là adenin (A) bị thay thế bởi thymin (T) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1797 là isoleucin (I) bị biến đổi thành phenylalanin (F), tạo thành đột biến c.5389C>T (I1797F).

**Hình 13.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.5389C>T (I1797F) ở exon 28 gen *SCN5A*



Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 5484 trên exon 28 gen *SCN5A*: ở người bình thường là cytosin (C) bị thay thế bởi thymin (T) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1828 là alanin (A) vẫn được bảo tồn do tình trạng thoái hoá mã, tạo thành đột biến c.5484C>T (A1828A).

**Hình 14.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.5484C>T (A1828A) ở exon 28 gen *SCN5A*



Hình ảnh trình tự nucleotit vị trí 5693 trên exon 28 gen *SCN5A*: ở người bình thường là guanin (G) bị thay thế bởi adenin (A) ở người mắc hội chứng Brugada, làm axit amin ở vị trí 1898 là arginin (R) bị biến đổi thành histidin (H), tạo thành đột biến c.5693G>A (R1898H).

**Hình 15.** Kết quả giải trình tự Sanger  
đột biến c.5693G>A (R1898H) ở exon 28 gen *SCN5A*