



BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP HCM
UNIVERSITY MEDICAL CENTER HCMC
Thấu hiểu nỗi đau - niềm tin của bạn



**Vai trò của tầm soát đột biến gen trong
chẩn đoán bệnh gan:
Kinh nghiệm từ những ca lâm sàng thực tế**

THS. BS VÕ HUY VĂN
KHOA TIÊU HÓA – BV ĐHYD TP HCM

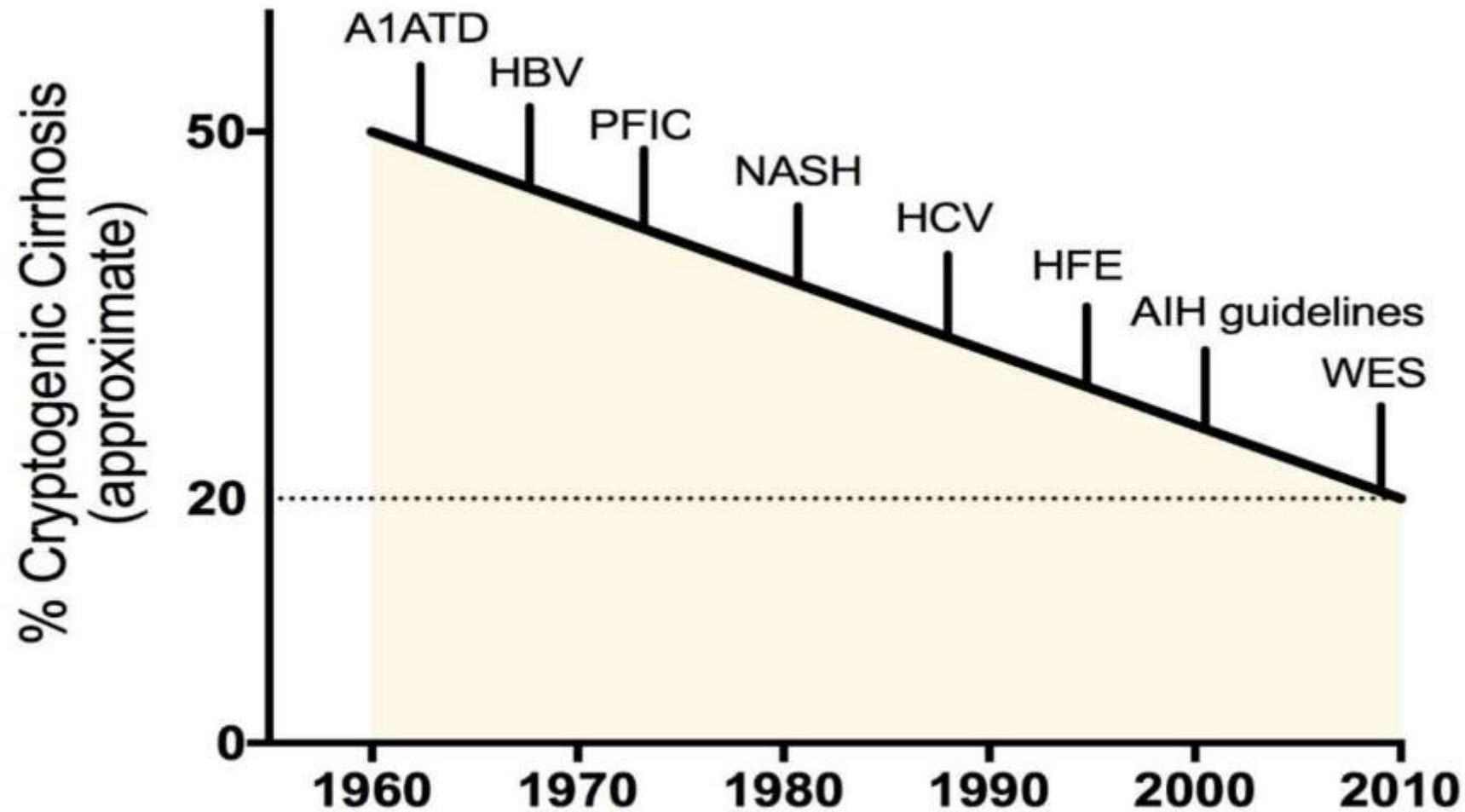
Dàn bài

- 1. Các bệnh lý gan di truyền thường gặp ở người lớn**
- 2. Cơ bản về xét nghiệm đột biến gen**
- 3. Chỉ định xét nghiệm và diễn giải kết quả đột biến gen**
- 4. Một số ca lâm sàng thực tế**

Dàn bài

- 1. Các bệnh lý gan di truyền thường gặp ở người lớn**
2. Cơ bản về xét nghiệm đột biến gen
3. Chỉ định xét nghiệm và diễn giải kết quả đột biến gen
4. Một số ca lâm sàng thực tế

Tần suất xơ gan chưa rõ nguyên nhân theo thời gian



A1ATD : Alpha 1
antitrypsin deficiency
HFE:
Hemochromatosis
PFIC: progressive
Familial intrahepatic
cholestasis
AIH: autoimmune
hepatitis

Các bệnh lý gan di truyền thường gặp

Infantile Onset (0 – 36 months)

Abetalipoproteinemia
Aagenaes Syndrome
Alagille Syndrome
Alpha-1 Antitrypsin Deficiency
Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease
Caroli Disease/Syndrome
Citrin Deficiency
Congenital Disorders of Glycosylation
Crigler-Najjar Syndrome,
Cystic Fibrosis
Fatty Acid Oxidation Defect
Galactosemia
Gaucher Disease
Glycogen Storage Disorders
Hardikar Syndrome
Hereditary Fructose Intolerance
HNF1B-Spectrum Disease
Joubert Syndrome
Lysinuric Protein Intolerance
Lysosomal Acid Lipase Deficiency
Martinez-Frias Syndrome
Mitochondrial Disease
Mucopolysaccharidosis
Niemann-Pick Disease Type C
Pompe Disease
Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis
Transaldolase Deficiency
Tyrosinemia Type I
Urea Cycle Disorder
Wilson Disease
Zellweger Syndrome

Childhood Onset (5 – 18 years)

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency
Alstrom Syndrome
Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease
Caroli Disease/Syndrome
Citrin Deficiency
Crigler-Najjar Syndrome
Cystic Fibrosis
Fatty Acid Oxidation Defect
Gaucher Disease
Glycogen Storage Disorders
HNF1B-Spectrum Disease
Lysinuric Protein Intolerance
Lysosomal Acid Lipase Deficiency
Niemann-Pick Disease Type C
Pompe Disease
Porphyria
Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis
Transaldolase Deficiency
Turner Syndrome
Urea Cycle Disorder
Wilson Disease
Zellweger Syndrome

Adult Onset (>18 years)

Alpha-1 Antitrypsin Deficiency
Alstrom Syndrome
Caroli Disease/Syndrome
Crigler-Najjar Syndrome
Cystic Fibrosis
Gaucher Disease
Hereditary Hemochromatosis
HNF1B-Spectrum Disease
Lysinuric Protein Intolerance
Lysosomal Acid Lipase Deficiency
Niemann-Pick Disease Type C
Polycystic Liver Disease
Pompe Disease
Porphyria, Progressive Familial Intrahepatic
Cholestasis
Transaldolase Deficiency
Turner Syndrome
Urea Cycle Disorder
Wilson Disease

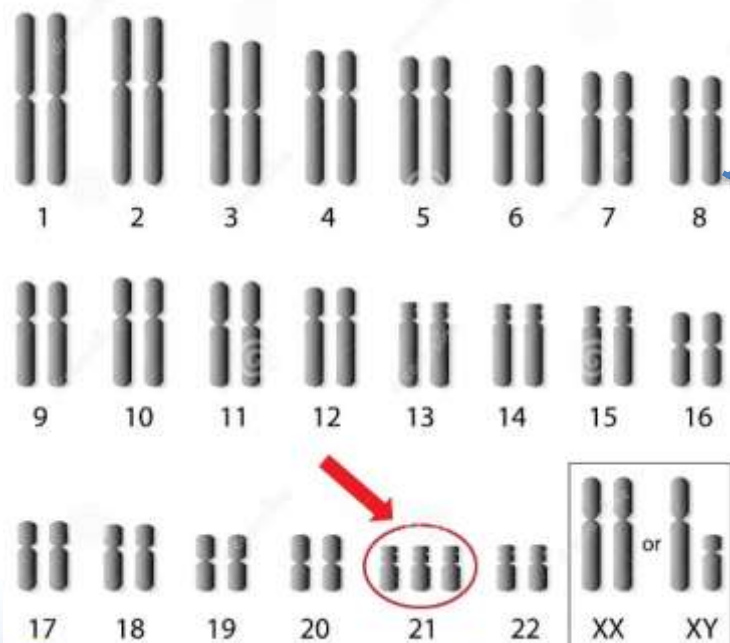
Dàn bài

1. Các bệnh lý gan di truyền thường gặp ở người lớn
- 2. Cơ bản về xét nghiệm đột biến gen**
3. Chỉ định xét nghiệm và diễn giải kết quả đột biến gen
4. Một số ca lâm sàng thực tế

3 cấp độ bất thường di truyền: NST - gen

1. Bất thường số lượng NST: dư hoặc mất 1 NST

Down Syndrome - Trisomy 21



2. Bất thường cấu trúc NST
Vi mất đoạn/
Vi lặp đoạn



3. Đột biến điểm trên gen

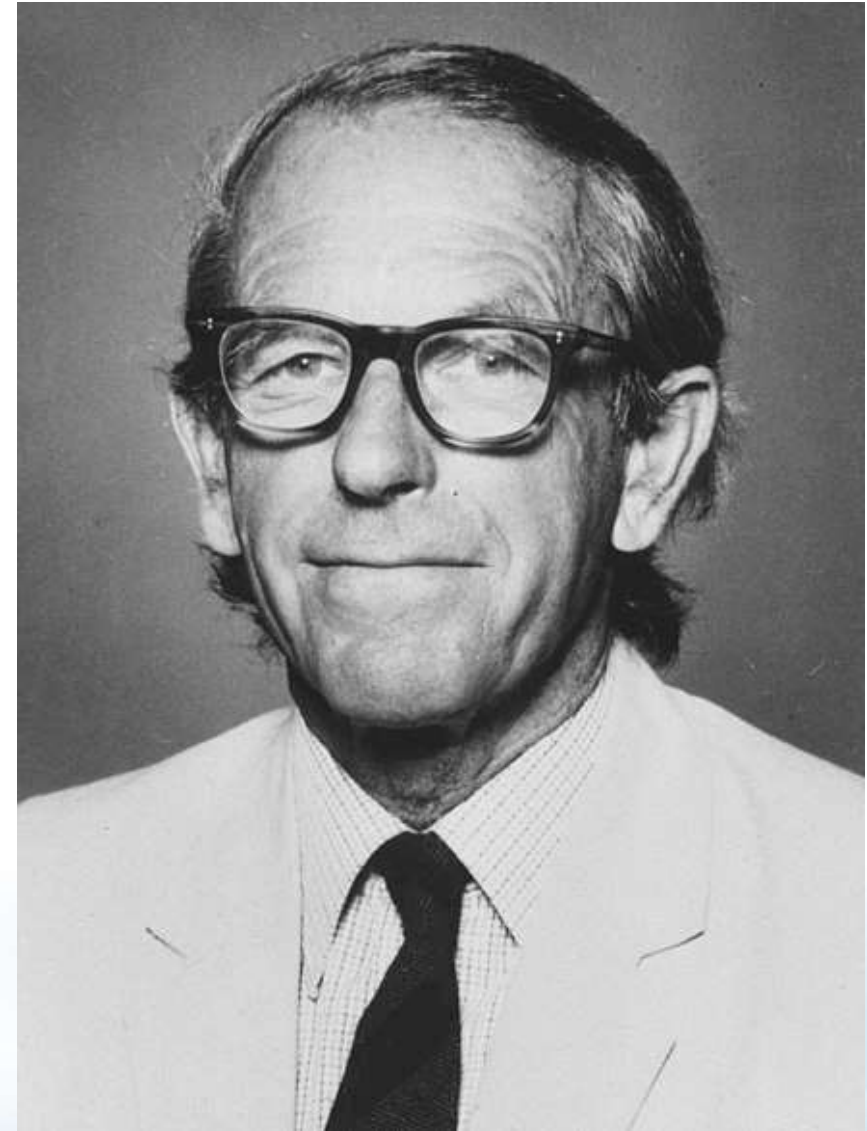


20,000 gen

>4,000 bệnh đơn gen

Phương pháp giải trình tự gen Sanger

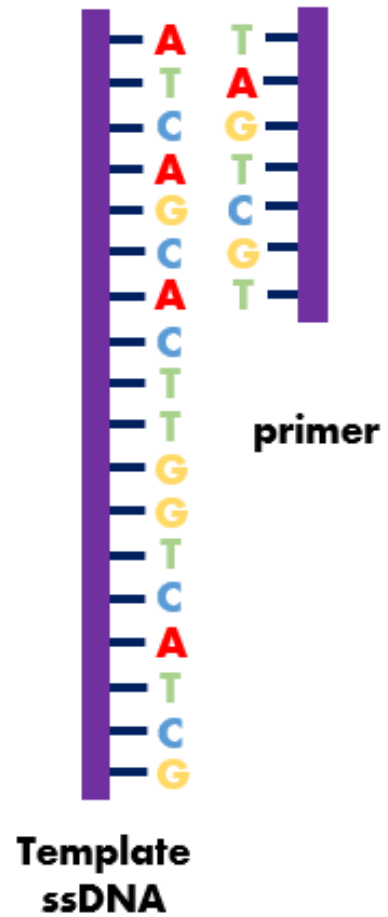
- Do Frederick Sanger và các đồng nghiệp phát triển năm 1977
- Dựa trên quá trình tổng hợp DNA invitro + ddNTPs
- Dựa trên nguyên tắc và đặc điểm sinh hóa của quá trình sao chép DNA
- Dùng để giải trình tự bộ gen người (hoàn thành 2004)



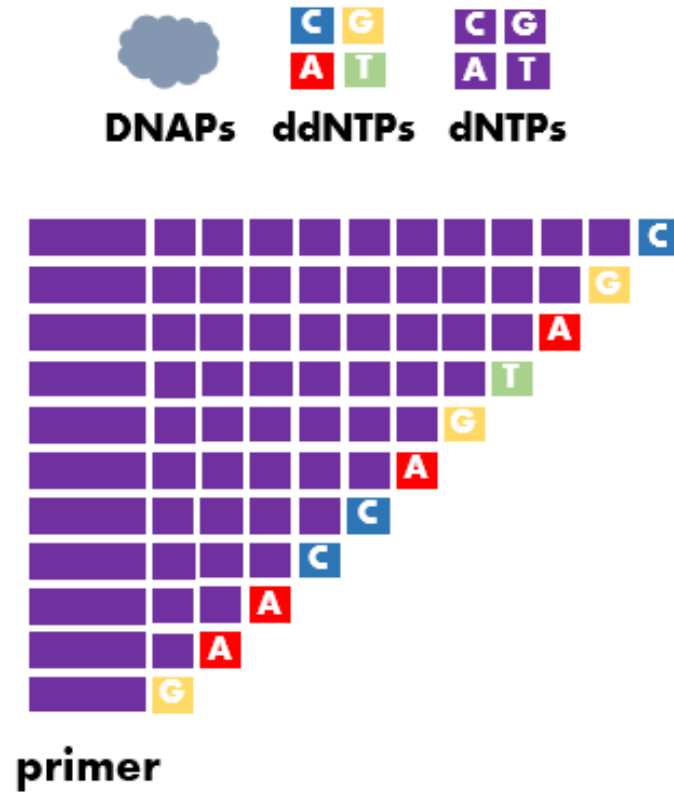
1918-2013

Phương pháp giải trình tự gen Sanger

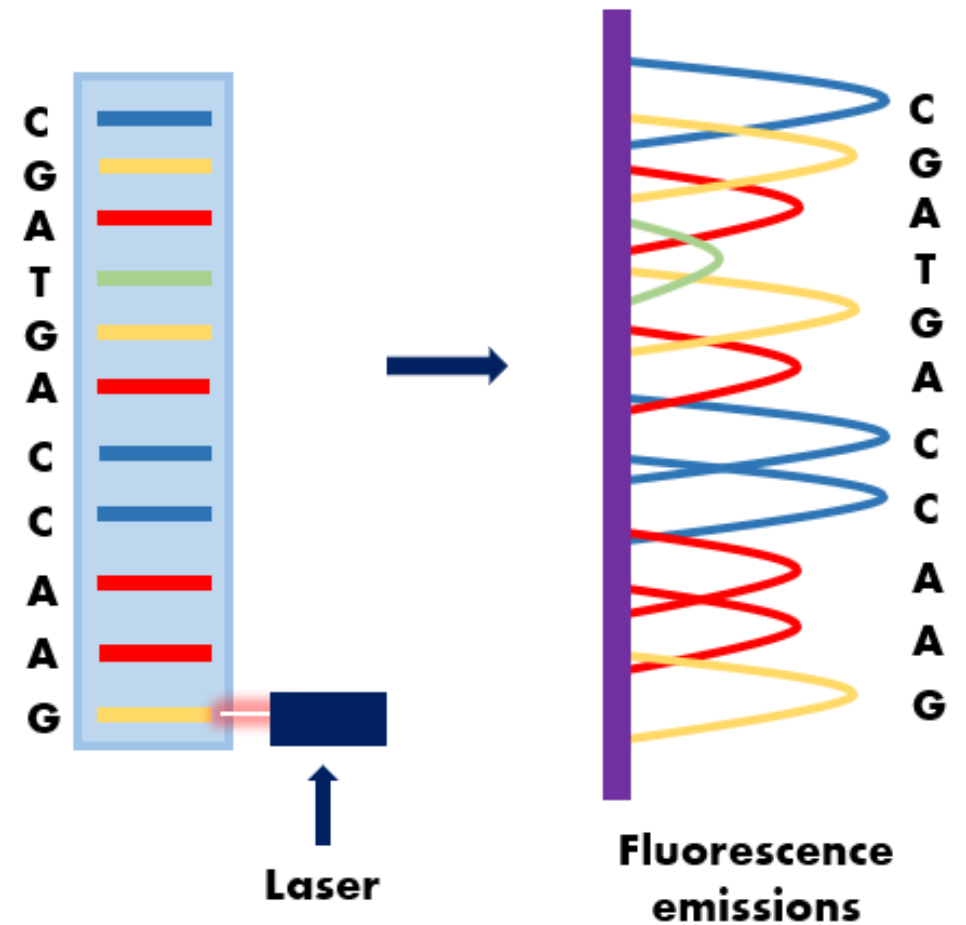
A.



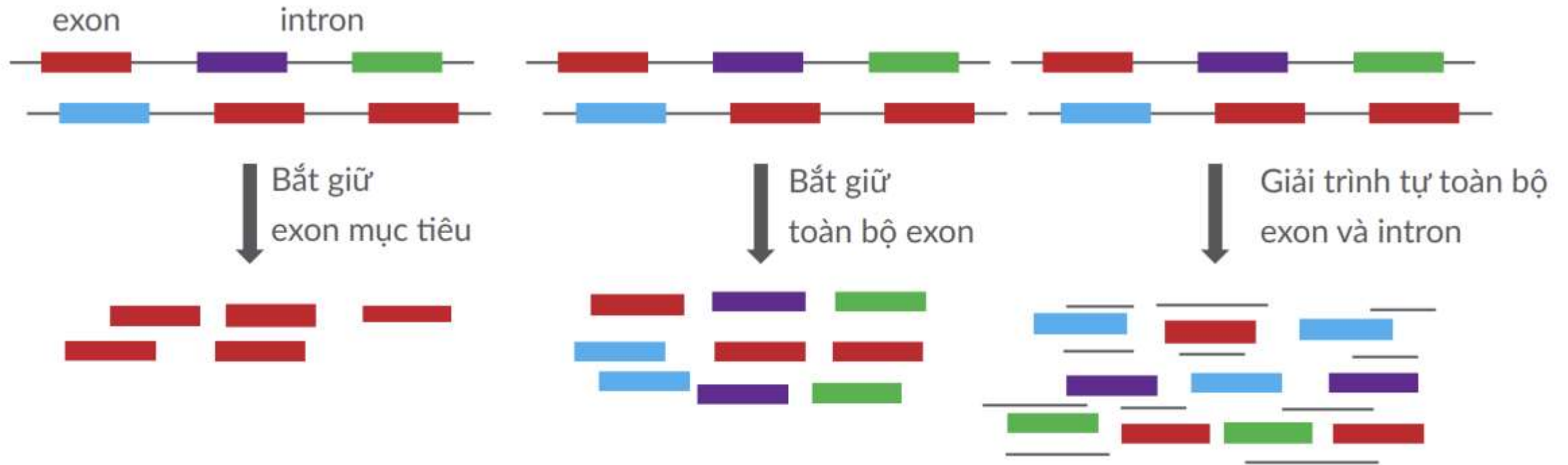
B.



C.



Phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (Next generation sequencing – NGS)



CES
(Clinical Exome sequencing)
4000 - 5000 gen

WES
(whole exome sequencing)
22000 gen

WGS
(Whole genome sequencing)
3 tỷ Nucleotid
(22000 gen và vùng không mã hóa protein – intron)

Dàn bài

1. Các bệnh lý gan di truyền thường gặp ở người lớn
2. Cơ bản về xét nghiệm đột biến gen
- 3. Chỉ định xét nghiệm và diễn giải kết quả đột biến gen**
4. Một số ca lâm sàng thực tế

Lựa chọn xét nghiệm gen phù hợp

Nghi ngờ bệnh gan di truyền:

- + Xơ gan, viêm gan CRNN
- + Tăng ammoniac máu CRNN
- + Tổn thương nhiều cơ quan

Khu trú được nhóm bệnh di truyền (Wilson, HH,...)

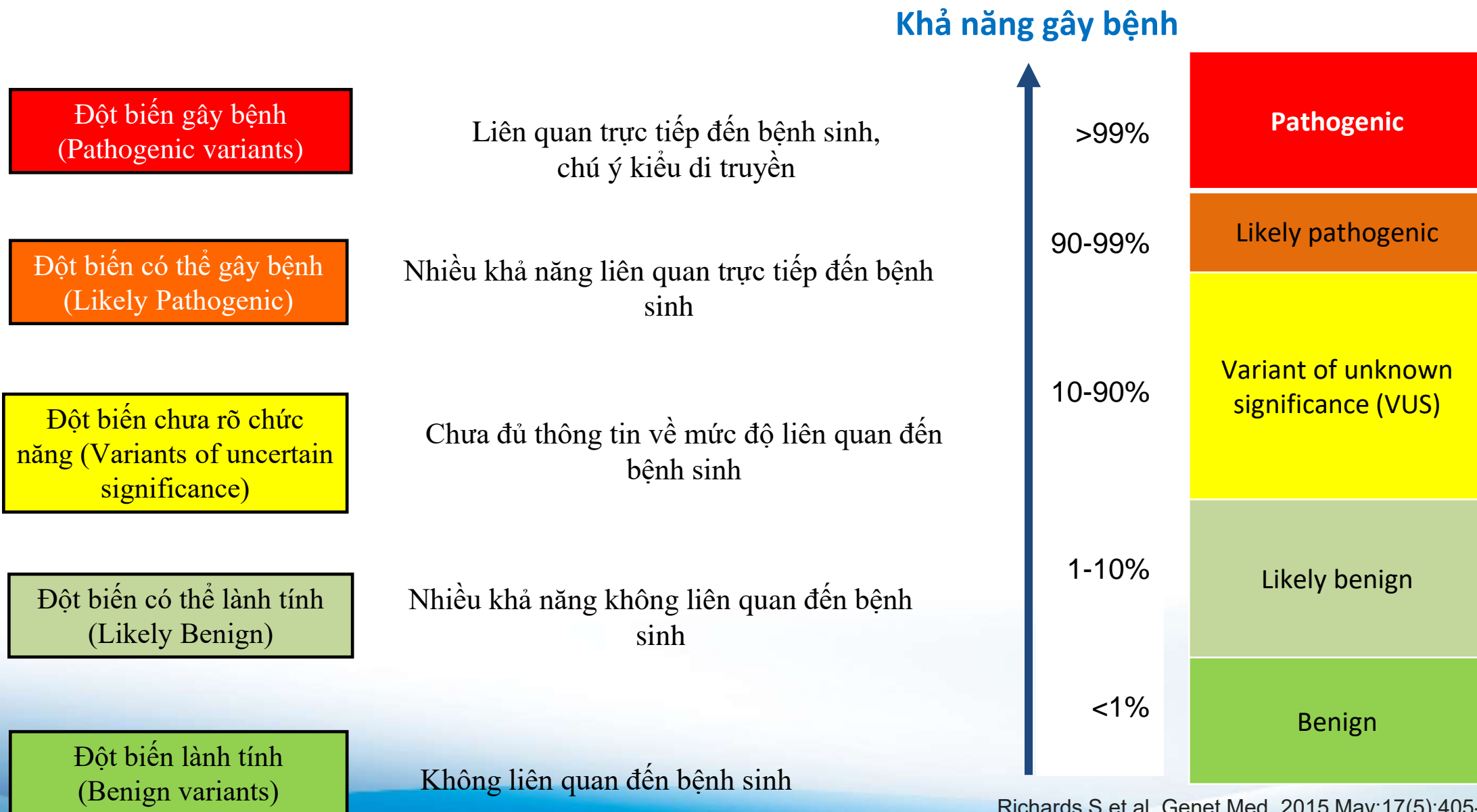
Sanger
NGS

Bệnh phức tạp, tổn thương đa cơ quan, đa dị tật

NGS
(CES,WES,WGS)

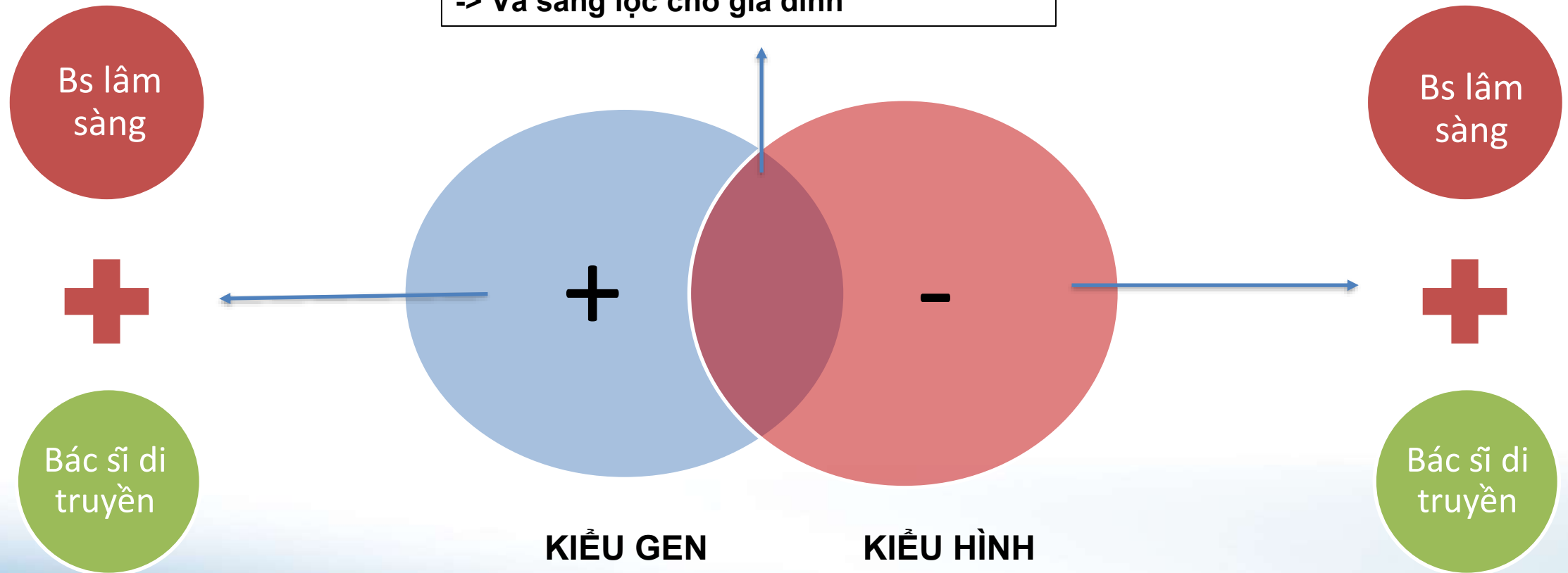
NGS: Next Generation Sequencing CES: Clinical exome sequencing
WES: Whole exome sequencing WGS: Whole genome sequencing

5 nhóm đột biến khác nhau theo ACMG



Tương quan giữa kết quả xét nghiệm gen và thông tin lâm sàng

Kết quả xét nghiệm gen DƯƠNG TÍNH và PHÙ HỢP với lâm sàng
-> Chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân
-> Và sàng lọc cho gia đình



Diễn giải kết quả đột biến gen

KẾT QUẢ

Gen	Dạng di truyền	Đồng/ Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến Clinvar
ACVRL1	Trội	Dị hợp	chr12: 51914493	NM_000020.3: c.680C>A (NP_000011.2: p.Ala227Asp)	Đột biến sai nghĩa (Gây bệnh)	Telangiectasia, hereditary hemorrhagic, type 2	Chưa được báo cáo trên Clinvar

KẾT QUẢ

Gen	Dạng di truyền	Đồng/ Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến theo Clinvar
SLC7A7	Lặn	Đồng hợp	chr14: 22813163	NM_001126105.2: c.236G>A (NP_001119577.1: p.Gly79Glu)	Đột biến sai nghĩa (Chưa rõ chức năng)	Lysinuric protein intolerance (AR)	Chưa được báo cáo trên Clinvar

Dàn bài

1. Các bệnh lý gan di truyền thường gặp ở người lớn
2. Cơ bản về xét nghiệm đột biến gen
3. Chỉ định xét nghiệm và diễn giải kết quả đột biến gen trên bệnh gan ở người lớn
4. **Một số ca lâm sàng thực tế**

Ca lâm sàng 1

▪ BỆNH SỬ

- BN nam 22 tuổi nhập viện vì **rối loạn ý thức, sảng**
- Cách NV 2,5 tháng, BN xuất hiện rối loạn hành vi (mất định hướng, nói nhảm) kéo dài khoảng 1h thì tự hết (không nhớ lại sự việc sau cơn)
- Cách NV 4 tuần, BN có cơn tương tự kéo dài 6h → NV, CĐ: TD viêm não-màng não
- Cách NV 2 ngày: cơn tương tự với biểu hiện nặng hơn: bực tức, la hét, kích thích → NV

▪ TIỀN CĂN

- Không bệnh lý đặc biệt, không dùng thuốc trước đây
- Cậu ruột được chẩn đoán động kinh (năm 44 tuổi)

▪ KHÁM BỆNH

- Sinh hiệu bình thường, có những cơn nói sảng, la hét, kích thích, mất định hướng không gian và thời gian khoảng 15-30 phút
- Không dấu thần kinh định vị, không dấu bệnh gan mạn, gan lách không sờ chạm

Ca lâm sàng 1

▪ CẬN LÂM SÀNG

- CTM: BC,HC bt, **TC: 117 G/L**, INR: 1.22, **AST/ALT: 43/84 IU/L**, bilirubin TP/TT: 2,33/0,5, Albumin: 42g/ L
- Bilan lipid máu, creatinine,ion đồ, ALP, IgG: bình thường
- HBV, HCV, bộ tụy miễn, EBV,CMV, HSV: âm tính; α 1-AT, độ bão hòa transferrin: bt, ferritin tăng nhẹ
- TSH, fT4, TPHA: (-), KQ dịch não tủy: bình thường
- Amoniac: **345,2** umol/L (16-53)
- Ceruloplasmin: **0,9** umol/L (1,12 – 2,23); đồng niệu 24h, đồng máu: bình thường

▪ HÌNH ẢNH HỌC

- MRI não: **không tổn thương não khu trú**
- Siêu âm bụng: **gan xơ, bờ kém đều, lách # 15cm**
- CT bụng IV (+): **Xơ gan lách to, tái lập tuần hoàn rốn (nhỏ)**
- X-quang ngực, ECG, siêu âm tim: bình thường, Soi mắt: KF (-)

Ca lâm sàng 1

KẾT QUẢ

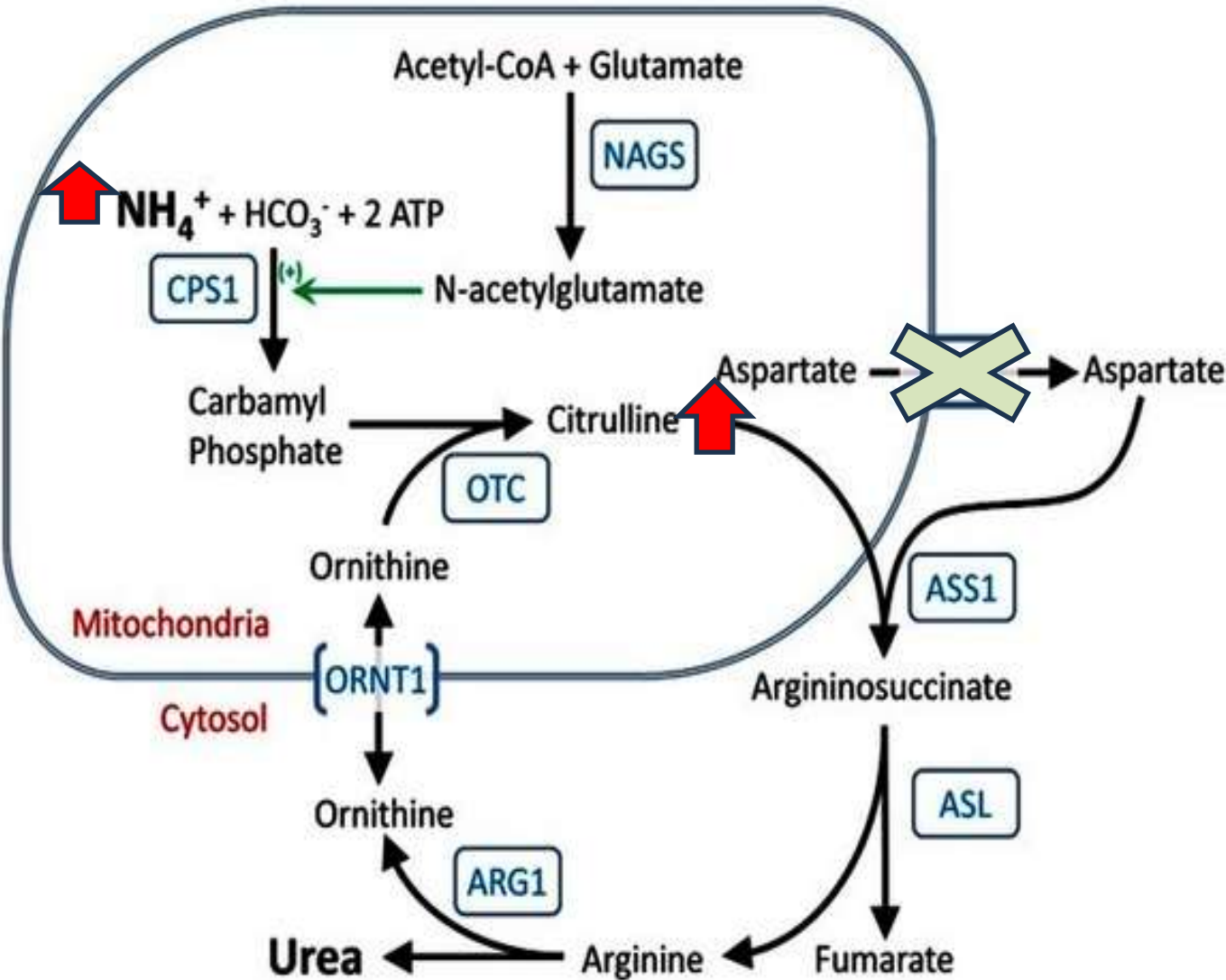
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến theo Clinvar
SLC25A13	Lặn	Đồng hợp	chr7: 96189372- 96189375	NM_001160210.1: c.852_855del (NP_001153682.1: p.Met285ProfsTer2)	Đột biến lệch khung	1. Citrullinemia, adult-onset type II (AR) 2. Citrullinemia, type II, neonatal-onset (AR)	Gây bệnh

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

1. Phát hiện 01 biến thể đồng hợp được phân lớp gây bệnh trên gen **SLC25A13** (dạng di truyền lặn). Đột biến trên gen này có thể liên quan đến Citrullinemia, adult-onset type II (AR); có khả năng liên quan lâm sàng.
2. Lưu ý: biến thể ở vùng tín hiệu kém, cần được khẳng định bằng Sanger, kết quả sẽ trả sau.
3. Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ lâm sàng về kết quả này.

Chẩn đoán xác định: Bệnh tăng citrulline máu khởi phát người lớn type 2
(Adult – onset Citrullinemia type II)

Adult – onset Citrullinemia type II



Neonates/infants
NICCD

Silent period
Apparently healthy

Adolescents/adults
CTLN2

Jaundice
Cholestasis
Amino acidemia
Galactosemia
Hypoproteinemia
Failure to thrive
Fatty liver
Liver dysfunction

Preference of protein- and fat-rich foods
Aversion of sugar, carbohydrates-rich foods and alcohol
Anorexia, Fatigability
Hypoglycemia
Short stature
Dyslipidemia, Pancreatitis

Hyperammonemia
Nocturnal delirium
Aberrant behavior
Disorientation, Coma
Citrullinemia
Fatty liver, Hyperlipidemia
Hepatocellular carcinoma

Ca lâm sàng 2

▪ BỆNH SỬ

- BN nam 25 tuổi nhập viện vì **vàng da** và **ngứa**.
- BN xuất hiện mệt mỏi, ngứa, chán ăn, buồn nôn, đau bụng, ngứa, vàng da, tiểu sậm màu, phân bạc màu 1 tuần trước nhập viện.

▪ TIỀN CĂN

- **Hai đợt bệnh vàng da tắc mật nặng kèm viêm tụy cấp CRNN**, phục hồi hoàn toàn sau đó.
- Không hút thuốc, không rượu bia, không thuốc đông y, gia đình không tiền căn bệnh gan.

▪ KHÁM LÂM SÀNG

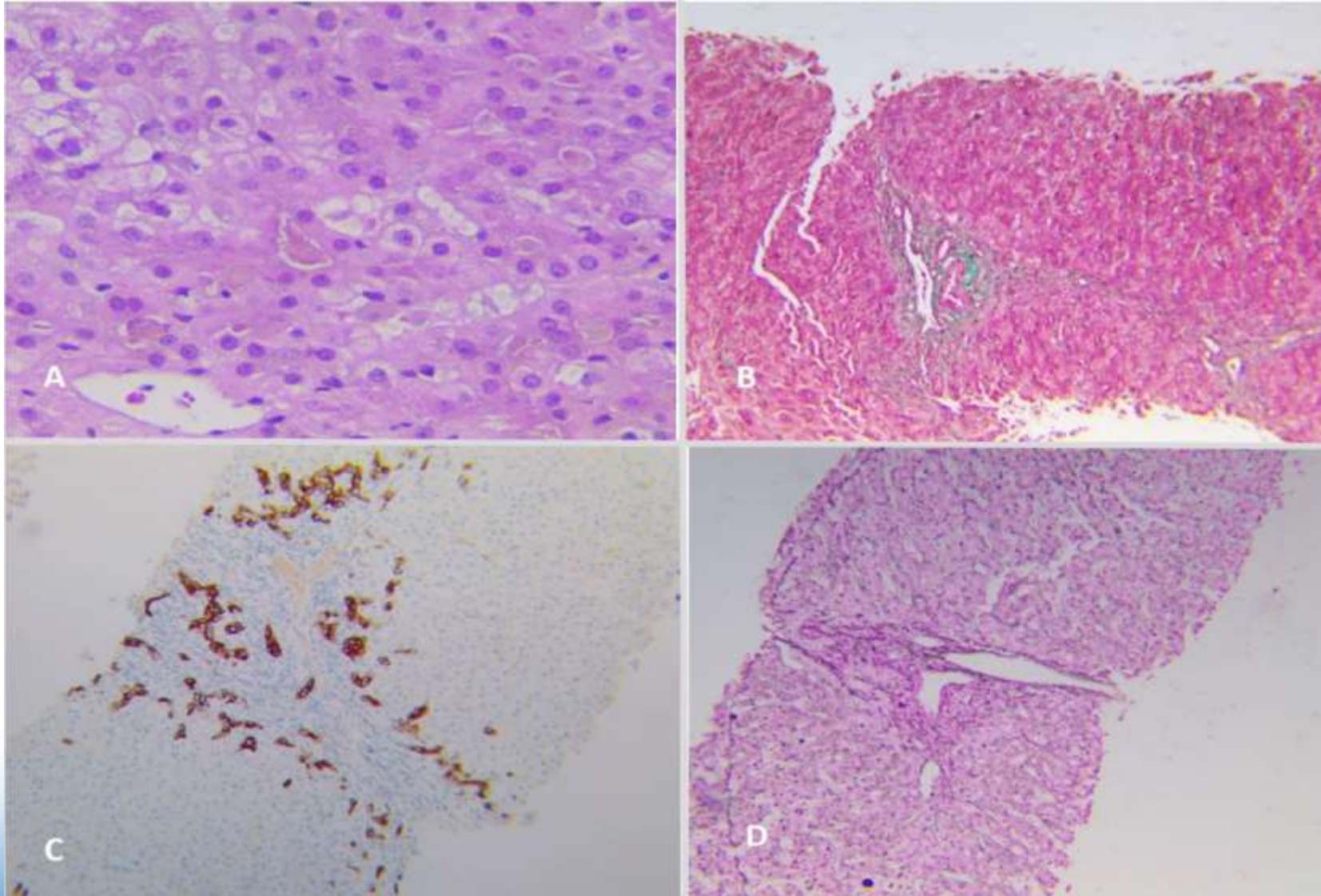
- Tỉnh, tiếp xúc tốt, sinh hiệu ổn, BMI 19
- Vàng da nặng, nhiều vết gãi do ngứa, sao mạch (-), LBTS (-), nhiều mụn da mặt, ngực, lưng
- Đau bụng thượng vị, lệch (T) lan sau lưng, gan lách không sờ chạm, không báng, không phù chân

Ca lâm sàng 2

	Bilirubin TP/TT (mg%)	AST/ALT (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	Triệu chứng	Bệnh đi kèm	Điều trị	Thời gian bệnh
Đợt bệnh 1 (12/2017 - 5/2019)	44,87/ 30,55	Tăng nhẹ	Bình thường	128	Ngứa, đau thượng vị, buồn nôn, nôn, sụt cân	Viêm dạ dày Viêm tụy cấp Hạ kali máu Toan chuyển hóa	Corticoid UDCA Kháng histamin	17 tháng
Hồi phục (6/2019 – 3/2021)	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Không	Không	Không	10 tháng
Đợt bệnh 2 (4/ 2021 - 8/2021)	52,9/ 45,18	Tăng nhẹ	Bình thường	288	Ngứa, đau thượng vị, buồn nôn, nôn, sụt cân	Viêm dạ dày Viêm tụy cấp Hạ kali máu Toan chuyển hóa	Corticoid UDCA Kháng histamin	5 tháng
Hồi phục (9/2021 – 10/2022)	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Không	Không	Không	13 tháng
Đợt bệnh 3 (11/2022 – hiện tại)	57,09/ 40,97	Tăng nhẹ	Bình thường	300,56	Ngứa, đau thượng vị, buồn nôn, nôn, sụt cân	Viêm tụy cấp Toan chuyển hóa Hạ kali		

Tất cả xét nghiệm tầm soát nguyên nhân bệnh gan đều âm tính

Ca lâm sàng 2



Hình A: Ứ mật trong tiểu quản mật và trong tiểu thùy với các nút chặn mật (bile plug)

Hình B: Xơ hóa khoảng cửa nhẹ

Hình C: Tăng sinh ống mật (CK 19 (+))

Hình D: Hệ thống reticulin nguyên vẹn

Ca lâm sàng 2

KẾT QUẢ

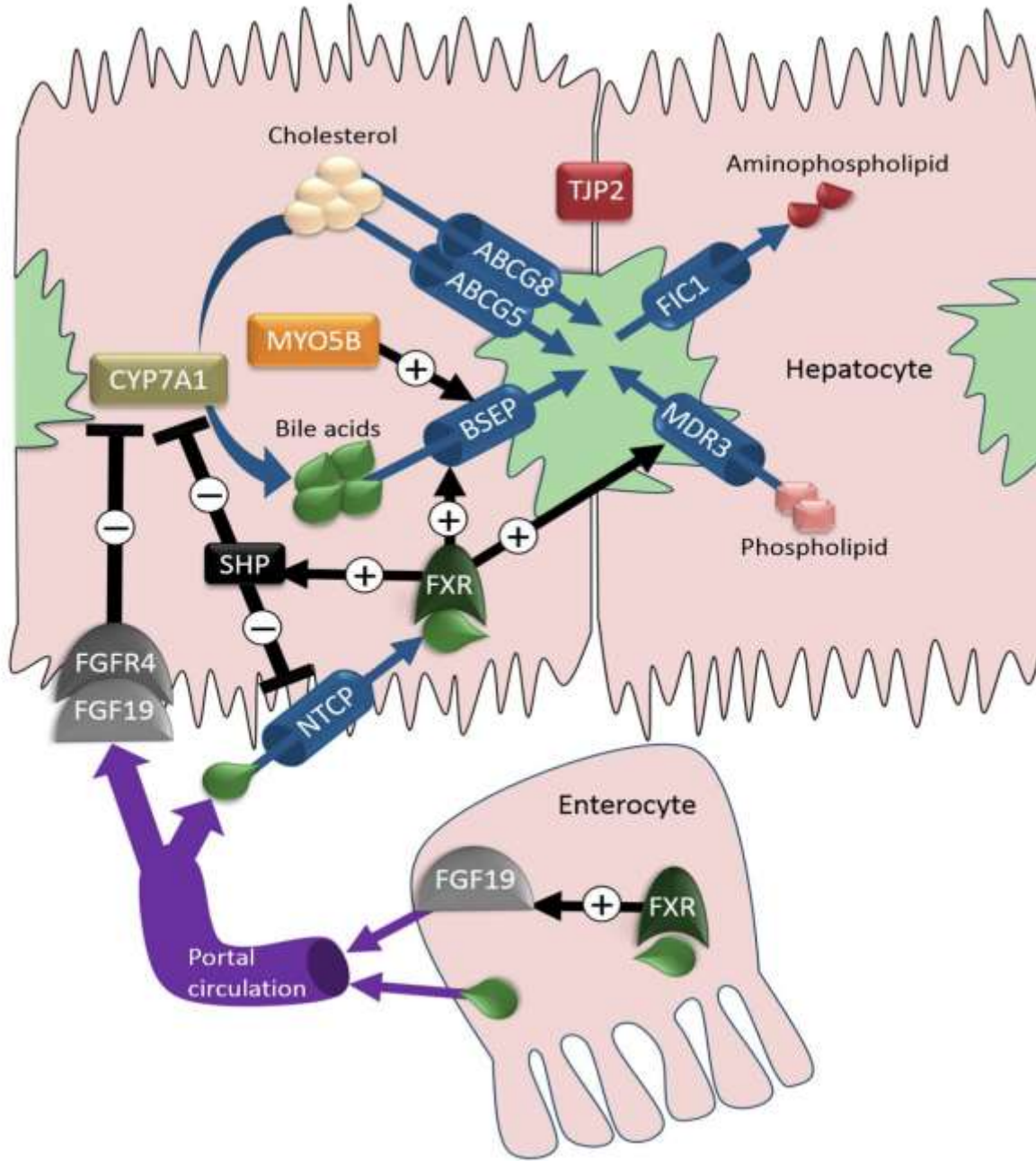
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
<i>ATP8B1</i>	Trội (AD) Lặn (AR)	Dị hợp	chr18: 57669334	NM_001374385.1: c.2081T>A (NP_001361314.1: p.Ile694Asn)	Đột biến sai nghĩa (Chưa rõ chức năng)	1. Cholestasis, benign recurrent intrahepatic (AR) 2. Cholestasis, intrahepatic, of pregnancy, 1 (AD) 3. Cholestasis, progressive familial intrahepatic 1 (AR)	Chưa được báo cáo trên ClinVar

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ

1. Không phát hiện biến thể phân lớp gây bệnh/có khả năng gây bệnh liên quan tới lâm sàng trên những gen được khảo sát
2. Phát hiện 01 biến thể dị hợp chưa được báo cáo trên ClinVar (được phân lớp Chưa Rõ Chức Năng theo tiêu chuẩn của Hiệp hội di truyền Y khoa Hoa Kỳ ACMG) trên gen *ATP8B1* (dạng di truyền trội/lặn). Đột biến đồng hợp/ dị hợp kép trên gen này có thể liên quan đến Cholestasis, benign recurrent intrahepatic; có khả năng liên quan lâm sàng.
- Lưu ý: xét nghiệm này không khảo sát các đột biến mất/ lặp đoạn, deep intron trên gen *ATP8B1*
3. Đề nghị kết hợp với lâm sàng và cận lâm sàng khác.
4. Bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ lâm sàng về kết quả này.

Chẩn đoán xác định: Bệnh ứ mật trong gan tái phát lành tính type 1
(Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1 – BRIC type 1)

Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 1



Benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC)

Types	Mutant gene	Possible complications
BRIC1	<i>ATP8B1</i>	Pancreatitis
BRIC2	<i>ABCB11</i>	Cholelithiasis

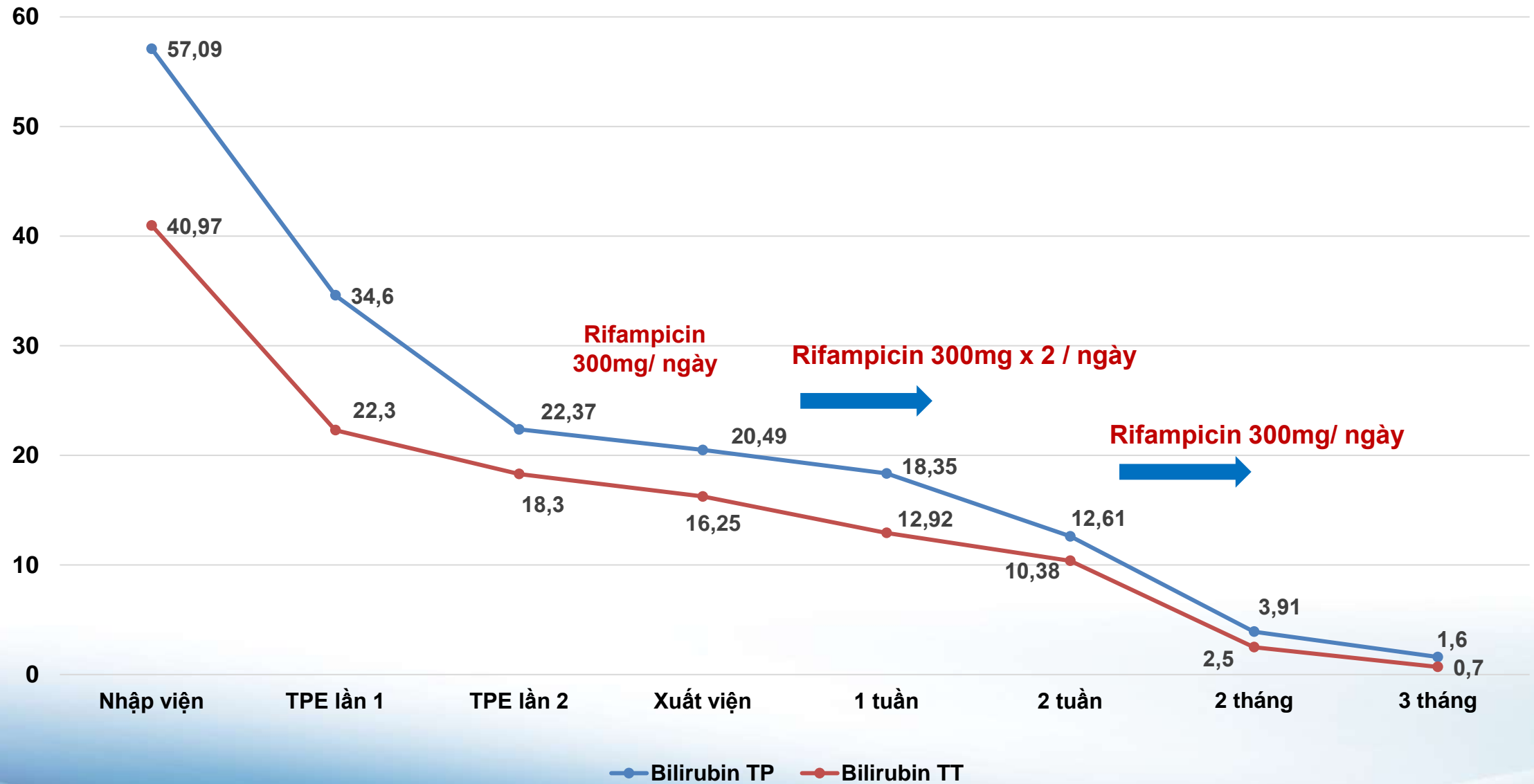
Progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC)

Type	Mutant gene	GGT level
PFIC1	<i>ATP8B1</i>	Low GGT
PFIC2	<i>ABCB11</i>	Low GGT
PFIC3	<i>ABCB4</i>	High GGT
PFIC4	<i>TJP2</i>	Low GGT
PFIC5	<i>NR1H4</i>	Low GGT
PFIC6	<i>MYO5B</i>	Low GGT

GGT, γ -glutamyl transpeptidase; *ATP8B1*, ATPase phospholipid transporting 8B1; *ABCB11*, ATP binding cassette subfamily B member 11; *ABCB4*, ATP binding cassette subfamily B member; *TJP2*, recombinant junction protein 2; *NR1H4*, nuclear receptor subfamily1 group H member 4; *MYO5B*, Myosin VB.

1. Henkel AS. Clin Liver Dis (Hoboken). 2021 Jul 4;18(5):237-242.
2. Chen H et al. Front Med (Lausanne). 2021 Aug 18;8:705489

Ca lâm sàng 2



Kết luận

- Bệnh gan di truyền khởi phát ở người lớn là bệnh ít gặp, cần lưu ý trên nhóm bệnh nhân có bệnh gan chưa rõ nguyên nhân
- Xét nghiệm tầm soát đột biến gen nên được chỉ định trên nếu đã loại hết các nguyên nhân khác của bệnh gan
- Chọn lựa loại xét nghiệm đột biến gen tùy thuộc vào khả năng khu trú nhóm bệnh gan di truyền
- Cần kết hợp với các dữ kiện lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả đột biến gen (với sự tham vấn của bác sĩ di truyền học) để đưa ra kết luận bệnh gan di truyền cho bệnh nhân

Thank you for your attention...

