

## Kiểu gen và kiểu hình của Tăng triglyceride máu tiên phát ở trẻ em

Đỗ Thị Thanh Mai\*, Vũ Chí Dũng\*

### TÓM TẮT

Tăng triglyceride máu tiên phát là bệnh lý di truyền hiếm gặp, chủ yếu do bất thường liên quan đến quá trình chuyển hoá chylomicron dẫn đến tăng triglyceride. Các gen đã được xác định khi có đột biến gây tăng triglyceride là LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1 và APOE. **Mục tiêu:** mô tả đặc điểm lâm sàng, hóa sinh, biến chứng và kiểu gen của các bệnh nhi tăng triglyceride máu tiên phát. **Đối tượng:** 6 bệnh nhi tăng triglyceride có đột biến các gen liên quan. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu một loạt ca bệnh. **Kết quả:** tuổi chẩn đoán sớm nhất là 1,4 tháng và muộn nhất là 12 tuổi; có 5 bệnh nhân nữ và 1 bệnh nhân nam; 1 bệnh nhân có u hạt vàng, 3 bệnh nhân có biến chứng viêm tụy cấp, 3 bệnh nhân có lách to, 1 bệnh nhân có gan to, 2 bệnh nhân có đau bụng tái diễn. Nồng độ triglyceride huyết thanh trung bình khi được chẩn đoán là  $16,86 \pm 3,77$  mmol/l, nồng độ cholesterol toàn phần trung bình trong huyết thanh là  $3,77 \pm 0,74$  mmol/l; 4 bệnh nhân có đột biến trên gen GPIHBP1; 1 bệnh nhân có đột biến trên gen LPL và 1 bệnh nhân có đột biến trên gen APOE. Cả 6 bệnh nhân đều đáp ứng với chế độ ăn giảm mỡ máu. **Kết luận:** tăng triglyceride máu tiên phát có biến chứng nguy hiểm viêm tụy cấp, bệnh cần được chẩn đoán sớm để điều trị dự phòng. Phân tích đột biến gen giúp chẩn đoán sớm và tư vấn di truyền phòng bệnh.

**Từ khóa:** tăng triglyceride máu tiên phát, các gen GPIHBP1, LPL và APOE

### SUMMARY

#### GENOTYPE AND PHENOTYPE OF PRIMARY HYPERTRIGLYCERIDEMIA IN CHILDREN

Primary hypertriglyceridemia is a rare, autosomal recessive disorder characterized by the accumulation of large triglyceride-rich lipoproteins in the circulation (chylomicronemia), which leads to increase serum triglyceride. The genes have been identified as causes of hypertriglyceridemia are LPL, APOC2, APOA5, LMF1, GPIHBP1, and APOE genes. **Objectives:** to describe clinical characteristics and genotype of children with primary hypertriglyceridemia who were identified mutations in related genes. **Subjects and method:** a case series study including clinical and biochemistry data of 6 patients. Mutation analysis using next generation sequencing (familial dyslipidemia panel including 31 genes). **Results:** The age at presentation was from 1.4 months old to 12 years old. There were 5 girls and 1 boy. Xanthomas was only seen in 1

patient. Acute pancreatitis was reported in 3 patients. Splenomegaly was recognized in 3 patients. Hepatomegaly was reported in 1 patient. Recurrent abdominal pain was presented in 2 cases. The average serum triglyceride level was  $16.86 \pm 3.77$  mmol/l, average of serum total cholesterol level was  $3.77 \pm 0.74$  mmol/l. Mutations in GPIHBP1 gene was identified in 4 cases, mutation in LPL gene was identified in 1 case, mutation in APOE was revealed in 1 patient. All patients responded to low fat diet. **Conclusions:** Primary hypertriglyceridemia has a dangerous complication of acute pancreatitis. The disease should be diagnosed early for preventive treatment. Genome sequencing analysis need to perform for early treatment and genetic counseling.

**Keywords:** primary hypertriglyceridemia, GPIHBP1, LPL and APOE gene

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng triglyceride máu tiên phát là nhóm bệnh hiếm gặp, thường là di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi tăng lipoprotein giàu triglyceride trong hệ thống tuần hoàn. Bệnh có thể biểu hiện với các triệu chứng lâm sàng như u hạt vàng, chậm phát triển thể chất và viêm tụy tái phát. Các gen liên quan thường gặp nhất là đột biến gen LPL mã hoá lipoprotein lipase (LPL), enzym này xúc tác cho quá trình thủy phân triglyceride ở các mô không phải là gan. Tỷ lệ gặp đồng hợp tử đột biến gen LPL là 1/1000000 và chiếm 95% trong số các nguyên nhân gây tăng triglyceride do di truyền đơn gen [1]. Các gen khác khi đột biến gây tăng triglyceride là ApoC2, gen này mã hoá cho yếu tố đồng vận của LPL; gen GPIHBP1 mã hoá cho protein liên kết với LPL ở trong khoảng kẽ và vận chuyển chúng vào bề mặt bên trong của các tế bào nội mô [2]; đột biến gen LMF1, mã hoá cho protein cần thiết sau phiên mã của LPL [3]; đột biến gen ApoA5, mã hoá cho chất có vai trò ổn định LPL; hay đột biến gen ApoE, mã hoá cho protein cấu trúc của chylomicron, VLDL, HDL, đóng vai trò phối tử thụ thể của các enzym [4]. Tăng triglycerid ở trẻ em dễ bị bỏ qua, chẩn đoán muộn và có thể gây nên các biến chứng cấp nguy hiểm như viêm tụy và hậu quả tim mạch. Hơn nữa, bệnh có tính chất di truyền nên nhiều thành viên trong gia đình có thể mắc bệnh hoặc mang gen bệnh, việc phát hiện đột biến các gen có liên quan sẽ giúp chẩn đoán xác định, sàng lọc phát hiện sớm các bệnh nhân chưa có biểu hiện lâm sàng và tư vấn di truyền phòng bệnh.

\*Bệnh viện Nhi Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Chí Dũng

Email: dungvu@nch.org.vn

Ngày nhận bài: 5.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.2.2021

Ngày duyệt bài: 10.3.2021

Xuất phát từ lý do trên, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu: *Mô tả kiểu hình lâm sàng, hóa sinh, biến chứng và kiểu gen của các bệnh nhi tăng triglycerid.*

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 6 bệnh nhân từ 6 gia đình riêng rẽ được chẩn đoán và điều trị tăng triglyceride tại khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, bệnh viện Nhi Trung Ương từ 1/2019 – 12/2020. Các bệnh nhân này đều phát hiện

được các đột biến của các gen có liên quan.

Nghiên cứu một loạt ca bệnh bao gồm mô tả đặc điểm lâm sàng, hóa sinh, biến chứng và kiểu gen. Phân tích đột biến các gen gây tăng lipid máu tiên phát: DNA được chiết tách từ bạch cầu máu ngoại vi, sử dụng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới để xác định đột biến gây bệnh. Nhóm gen gây tăng lipid máu tiên phát được khảo sát bao gồm 31 gene được phân tích và đối chiếu với dữ liệu từ ngân hàng gen.

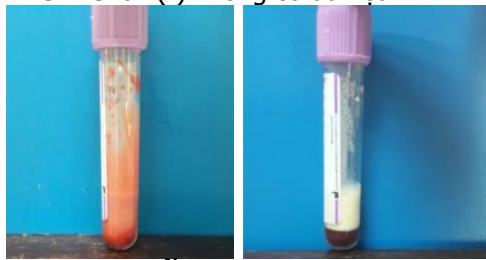
**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1 Đặc điểm lâm sàng và biến chứng**

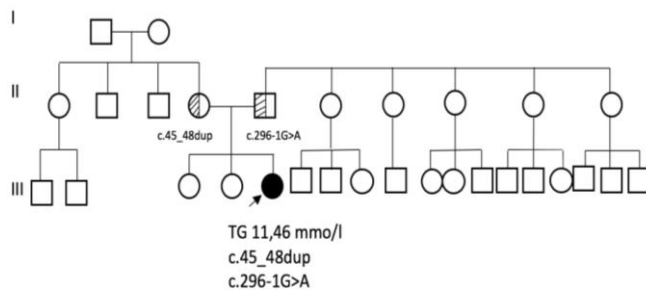
**Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân nghiên cứu**

Ca bệnh	Tuổi chẩn đoán	Giới	Triệu chứng đến khám	BMI	Huyết áp	U hạt vàng	Gan to	Lách to	Viêm tụy cấp
1	9,8 tháng	Nữ	Xuất huyết dưới da	15	-	Có	Không	Không	Không
2	6,5 tháng	Nữ	Nôn	15,4	-	Không	Không	Không	Có
3	12 tuổi	Nam	Đau bụng	17,2	100/60	Không	Có	Có	Có
4	7 tháng	Nữ	Nôn	13,9	88/55	Không	Không	Không	Có
5	1,4 tháng	Nữ	Chướng bụng	18,6	-	Không	Không	Có	Không
6	10,7 tuổi	Nữ	Đau bụng	14,2	90/55	Không	Không	Có	Không

**Ghi chú:** (-) không có dữ liệu



**Hình 3.1. Ống máu của bệnh nhân tăng Triglyceride**



**Hình 3.2. Phả hệ ca bệnh 2**

**Bảng 3.2. Đặc điểm biến chứng viêm tụy cấp ở 3 ca bệnh**

Ca bệnh	Tuổi khởi phát biến chứng	Số lần	Nồng độ triglyceride (mmol/l)	Nồng độ Lipase/P- amylase (U/l)
2	7 tuổi	3	Lần 1 – Lần 2: 8,29 Lần 3*: 12,79	Lần 1 – Lần 2: 415,4/261,31 Lần 3: 646/308,6
3	6,5 tháng	1	**17,28	143,44/17,24
4	6 tháng	2	Lần 1- Lần 2-	Lần 1- Lần 2-

**Ghi chú:** (-) không có dữ liệu báo cáo; \* Không có dữ liệu triglyceride trước điều trị viêm tụy, xét nghiệm thực hiện sau điều trị 3 ngày; \*\*Ngày đầu huyết tương đục không định lượng được triglyceride, xét nghiệm thực hiện sau 3 ngày điều trị viêm tụy cấp.

**3.2 Đặc điểm hóa sinh và các đột biến của các gen liên quan**

**Bảng 3.3. Đặc điểm sinh hoá của các bệnh nhân nghiên cứu**

Ca bệnh	Nồng độ triglyceride (mmol/l)	Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/l)	Nồng độ LDL- cholesterol (mmo/l)	Nồng độ HDL- cholesterol (mmol/l)
1	11,46	3,89	1,82	0,32
2	21,84	4,46	1,03	0,73

3	14,41	5,31	-	0,35
4	16,73	5,47	2,16	0,39
5	20,2	3,7	1,6	0,1
6	16,53	4,96	-	-
Trung bình	16,86±3,77	4,63± 0,73	1,65± 0,47	0,37± 0,22

**Ghi chú:** (-) không có số liệu

**Bảng 3.4. Các đột biến của các gen có liên quan ở các bệnh nhân nghiên cứu**

Ca bệnh		Kiểu gen (cDNA)	Kiểu gen (protein đột biến)	Di truyền
1	GPIHBP1	c.45_48dup/c.296-1G>A	p.P17AfsX22)/p.(?)	lặn
2	GPIHBP1	c.45_48dup/c.45_48dup	p.P17AfsX22)/p.P17AfsX22	lặn
3	GPIHBP1	c.45_48dup/c.45_48dup	p.P17AfsX22)/ p.P17AfsX22	lặn
4	GPIHBP1	c.45_48dup/c.45_48dup	p.P17AfsX22)/ p.P17AfsX22	lặn
5	LPL	c.355del/ c.898G>C	p.E119SfsX53/ p.G300R	lặn
6	ApoE	c.388T>C	p.C130R	trội

**3.3 Kết quả điều trị:** Bệnh nhân được điều trị bằng chế độ ăn giảm mỡ, dùng dầu MCT để chế biến món ăn cho trẻ lớn, sữa công thức có chứa MCT cho trẻ nhỏ; dùng Omega 3 liều 1,2g/ngày; không có bệnh nhân dùng thuốc hạ mỡ máu. Kết quả điều trị được trình bày tại bảng 3.5.

**Bảng 3.5. Kết quả điều trị**

Ca bệnh	Nồng độ triglyceride (mmol/l)	Nồng độ cholesterol toàn phần (mmol/l)	Thời gian điều trị*** (tháng)
1	3,08	4,01	4
2	3,56	2,78	1,3
3	7,03	2,52	8
4	8,65	4,67	9,6
5	6,8	2,6	15
6	4,13	3,27	1

**Ghi chú:** \*\*\* thời gian bệnh nhân đạt được nồng độ Triglyceride thấp nhất.

#### IV. BÀN LUẬN

Tất cả các bệnh nhân nghiên cứu đều có BMI < 85 bách phân vị so với tuổi và giới. Như vậy, các trẻ này đều không có quá cân và béo phì và dữ liệu này giúp bước đầu có thể loại trừ được một trong các nguyên nhân thứ phát gây tăng triglycerid máu. Các triệu chứng lâm sàng nghèo nàn, trong 6 ca bệnh chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân có u hạt vàng, các bệnh nhân khác không có triệu chứng đặc trưng, thậm chí ca bệnh số 3 chỉ được chẩn đoán sau ba lần có biến chứng viêm tụy cấp. 3 bệnh nhân có biến chứng nhưng chưa ghi nhận thấy được mối tương quan giữa nồng độ triglyceride máu với nguy cơ xảy ra biến chứng viêm tụy. Liên quan đến dữ liệu kiểu gen của bệnh, mặc dù đột biến trên gen LPL là phổ biến nhất đã được ghi nhận ở các nghiên cứu đã công bố trên các bệnh nhân của các chủng tộc khác nhau, tuy nhiên chúng tôi chỉ gặp 1 bệnh

nhân có đột biến của gen này. Trong nghiên cứu này, 4 bệnh nhân có đột biến lặp đoạn c.45\_48dup (p.P17AfsX22) trên gen GPIHBP1, tuy biến thể này chưa được báo cáo trên ClinVar and HGMD, nhưng có thể phân loại là biến thể gây bệnh vì có gây biến đổi protein do đột biến làm thay đổi khung dịch mã. Trong số 4 bệnh nhân có đột biến chưa được báo cáo này thì có 3 bệnh nhân có kiểu gen đồng hợp tử và 1 bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử kép. Ở bệnh nhân số 1 dị hợp tử kép còn phát hiện 1 đột biến điểm c.296-1G>A trên gen GPIHBP1, đột biến này cũng chưa từng được báo cáo trước đây, nhưng có thể phân loại là biến thể gây bệnh do được dự đoán gây bất thường gắn nối giữa exon và intron. Kiểu gen của một bệnh nhân có đột biến ở gen LPL ở trạng thái dị hợp tử kép. Đột biến gen này được ghi nhận là nguyên nhân chủ yếu gây tăng triglycerid máu tiên phát nhưng chúng tôi gặp với tỷ lệ nhỏ nhất. Tuy nhiên, cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ và cần tiếp tục phân tích phân tử cho các bệnh nhân có chỉ định để khẳng định phân bố các đột biến của các gen liên quan. Đột biến gen ApoE cũng chỉ gặp ở 1 bệnh nhân và ở dạng di truyền trội [5] [6].

Cả 6 ca bệnh đều đáp ứng tốt với điều chỉnh chế độ ăn: có 3 ca đạt đích điều trị triglyceride < 5mmol/l, là đích giúp hạn chế biến chứng tim mạch; cả 6 bệnh đều đạt đích < 10mmol/l, là đích hạn chế biến chứng viêm tụy. Như vậy, điều chỉnh chế độ ăn và các sản phẩm bổ xung như sử dụng dầu MCT và Omega 3 là các biện pháp an toàn đối với trẻ nhỏ và có hiệu quả trong kiểm soát nồng độ triglycerid máu ở trẻ em.

#### V. KẾT LUẬN

Tăng triglyceride tiên phát có biểu hiện u hạt vàng, gan, lách to hoặc biến chứng viêm tụy cấp, không có bệnh nhân béo phì; nồng độ

triglyceride ở ngưỡng tăng nặng (> 11mmol/l). Trong 6 ca bệnh, có 1 ca có đột biến trên gen LPL, 4 ca đột biến mới trên gen GPIHBP1, 1 ca có đột biến trên genApoE. Cả 6 ca bệnh đều đáp ứng với điều chỉnh chế độ ăn. Xác định đột biến của các gen liên quan có giá trị khẳng định chẩn đoán, phòng bệnh bằng phát hiện dị hợp tử và tư vấn di truyền.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lewis G.F., Changting X., Robert A.H. (2015).** Hypertriglyceridemia in the genomic era: a new paradigm. *Endocr Rev*, 36(1), 131-47.
2. **Davies B.S., Beigneux A.P., Barnes R.H et al. (2010).** GPIHBP1 is responsible for the entry of

lipoprotein lipase into capillaries. *Cell Metab*, 12, 42–52.

3. **Peterfy M. (2012).** Lipase maturation factor 1: a lipase chaperone involved in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta*, 1821, 790–4.
4. **Vrablik M., Hubacek J.A. (2010).** Genetic determination of triglyceridemia with special focus on apolipoprotein gene variants. *Clinical Lipidology*, 5(4), 543-54.
5. **Shah A.S., Wilson D.P. (2015).** Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin lipidol*, 9(5), S20-8.
6. **Musambil M., Al-Rubeaan K., Al-Qasim S et al. (2020).** Primary hypertriglyceridemia: A look back on the clinical classification and genetics of the disease. *Curr Diabetes Rev*, 16(6), 521-531.

## SO SÁNH MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA GÂY TÊ CƠ VUÔNG THẮT LƯNG VỚI GÂY TÊ MẶT PHẶNG CƠ NGANG BỤNG DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM ĐỂ GIẢM ĐAU SAU MỔ CẮT TỬ CUNG HOÀN TOÀN ĐƯỜNG BỤNG

Nguyễn Đức Lam<sup>1</sup>, Trần Thị Phương<sup>2</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** So sánh một số tác dụng không mong muốn của phương pháp gây tê cơ vuông thắt lưng (QL block) với gây tê mặt phẳng cơ ngang bụng (TAP block) dưới hướng dẫn siêu âm để giảm đau sau mổ cắt tử cung hoàn toàn đường bụng. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** 60 bệnh nhân được gây tê tùy sống để phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn đường bụng, sau mổ được phân bố ngẫu nhiên vào hai nhóm bằng nhau để giảm đau sau mổ bằng QL block hai bên hoặc TAP block hai bên dưới hướng dẫn của siêu âm, sử dụng ropivacain 0,25% liều 0,3ml/kg ở mỗi bên. Theo dõi liên tục các tác dụng không mong muốn của hai phương pháp này trong 24 giờ đầu sau mổ. **Kết quả:** Tỷ lệ nôn, buồn nôn ở nhóm QL block là 3,33% so với nhóm TAP block là 6,67%, tỷ lệ ngứa ở hai nhóm là 3,33%. Không gặp trường hợp nào bị tụ máu thành bụng, nhiễm khuẩn vị trí gây tê, tổn thương cơ quan trong ổ bụng hay ngộ độc thuốc tê ở cả hai nhóm nghiên cứu. **Kết luận:** Tác dụng không mong muốn của gây tê cơ vuông thắt lưng tương đương với gây tê mặt phẳng cơ ngang bụng dưới hướng dẫn của siêu âm để giảm đau sau mổ cắt tử cung hoàn toàn đường bụng. Không gặp các tai biến nặng nề của cả hai phương pháp này.

**Từ khoá:** Gây tê cơ vuông thắt lưng, gây tê mặt phẳng cơ ngang bụng, cắt tử cung hoàn toàn đường bụng, tác dụng không mong muốn.

#### SUMMARY

#### THE COMPARISON OF THE SIDE EFFECTS OF ULTRASOUND GUIDED QUADRATUS LUMBORUM BLOCK VERSUS TRANSVERSUS ABDOMINIS PLANE BLOCK FOR PAIN RELIEF IN TOTAL ABDOMINAL HYSTERECTOMY

**Objective:** To compare the side effects of ultrasound guided Quadratus lumborum (QL) block versus Transversus Abdominis Plane (TAP) block for pain relief of total abdominal hysterectomy. **Methods:** 60 patients performed spinal anesthesia for total abdominal hysterectomy, were randomly divided into two similar groups to receive analgesia postoperative by ultrasound guided bilateral QL block or bilateral TAP block with ropivacaine 0.25% dose of 0.3ml / kg on each side. We continuously monitored the side effects of these methods in the first 24 hours after surgery. **Results:** The rate of nausea and vomiting in the QL block group was 3.33% compared to 6.67% in TAP block group the pruritus rate in the two groups was 3.33%. There was no case of abdominal wall hematoma, infection on the needle puncture site, intra-abdominal organ damage or local anaesthetic systemic toxicity in both groups. **Conclusions:** The side effects of ultrasound guided Quadratus lumborum (QL) block was similar to Transversus Abdominis Plane (TAP) block for postoperative pain relief in total abdominal hysterectomy. There was no serious complication in

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội,

<sup>2</sup>Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Lam

Email: lamgmhs75@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.01.2021

Ngày phản biện khoa học: 26.2.2021

Ngày duyệt bài: 9.3.2021