

Báo cáo ca bệnh rối loạn dự trữ glycogen do đột biến dị hợp tử phức trên gen *G6PC*

Trần Thị Hải¹, Nguyễn Khánh Linh², Phạm Quang Anh², Nguyễn Thị Hòa³, Nguyễn Hải Hà^{2*}

¹Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Trung Tự, quận Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 18 Hoàng Quốc Việt, phường Nghĩa Đô, quận Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Học viện Chính trị, Bộ Quốc phòng, 124 Ngô Quyền, phường Quang Trung, quận Hà Đông, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 7/7/2023; ngày chuyển phân biện 10/7/2023; ngày nhận phân biện 1/8/2023, ngày chấp nhận đăng 3/8/2023

Tóm tắt:

Bệnh dự trữ glycogen tuýp Ia (GSD Ia) là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do các đột biến gen glucose-6-phosphatase (*G6PC*) gây nên. Các triệu chứng của bệnh bao gồm: chậm phát triển, gan to, hạ đường huyết, axit lactic máu, tăng lipid máu dẫn đến tích tụ quá nhiều glycogen và chất béo trong gan. Nghiên cứu này báo cáo một ca bệnh nam giới người Việt Nam 24 tuổi, nhập viện với các biểu hiện bệnh phức tạp. Bệnh nhân được kiểm tra lâm sàng, cận lâm sàng và dự đoán mắc hội chứng rối loạn chuyển hóa. Kiểm tra nhiễm sắc thể đồ cho thấy bệnh nhân có lượng nhiễm sắc thể bình thường. Giải trình tự hệ gen mã hóa (WES) đã xác định bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử phức gây bệnh trên gen *G6PC* gồm c.T518C (p.Leu173Pro) và c.G648T (p.Leu216Leu). Do đó, bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh dự trữ glycogen tuýp Ia, áp dụng phác đồ điều trị tiêu chuẩn và tư vấn chế độ dinh dưỡng phù hợp. Trong hai đột biến gen đã phát hiện, đột biến c.G648T (p.Leu216Leu) lần đầu tiên được ghi nhận trên người Việt Nam. Nghiên cứu này đã bổ sung thông tin vào cơ sở dữ liệu di truyền các bệnh rối loạn chuyển hóa ở quần thể người Việt Nam, đóng góp vào công tác chẩn đoán và điều trị bệnh chính xác cho bệnh nhân.

Từ khóa: biến thể gây bệnh, dự trữ glycogen kiểu Ia, gen *G6PC*.

Chỉ số phân loại: 3.1, 3.2

A case report of glycogen storage disease caused by compound heterozygous variants in the *G6PC* gene

Thi Hai Tran¹, Khanh Linh Nguyen², Quang Anh Pham², Thi Hoa Nguyen³, Hai Ha Nguyen^{2*}

¹Hanoi Medical University Hospital, 1 Ton That Tung Street, Trung Tu Ward, Dong Da District, Hanoi, Vietnam

²Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology, 18 Hoang Quoc Viet Street, Nghia Do Ward, Cau Giay District, Hanoi, Vietnam

³Political Academy, Ministry of National Defense, 124 Ngo Quyen Street, Quang Trung Ward, Ha Dong District, Hanoi, Vietnam

Received 7 July 2023; revised 1 August 2023; accepted 3 August 2023

Abstract:

Glycogen storage disease type Ia (GSD Ia) is an autosomal recessive inherited disease resulting from glucose-6-phosphatase catalytic (*G6PC*) gene mutations. Common symptoms of glycogen storage disease type Ia include growth retardation, hepatomegaly, hypoglycemia, lactic acidemia, and hyperlipidemia, leading to excessive glycogen and fat accumulation in the liver. The present study reported one case of a 24-year-old Vietnamese male hospitalised with complicated manifestations. The patient was examined clinically, and subclinically and predicted to have metabolic syndrome. The karyotype test revealed the usual number of chromosomes of the patient. Whole exome sequencing (WES) analysis identified that the patient harboured compound heterozygous pathogenic variants in the *G6PC* gene as c.T518C (p.Leu173Pro) and c.G648T (p.Leu216Leu). Therefore, the patient was diagnosed with glycogen storage disease type Ia and applied standard treatment and appropriate nutrition counselling. Among the detected gene variants, the c.G648T (p.Leu216Leu) variant was first detected in Vietnamese patients. This study provided more information to the genetic database of metabolic disorders in the Vietnamese population, effectively contributing to further studies and the accurate diagnosis and treatment of patients.

Keywords: glycogen storage type Ia, *G6PC* gene, pathogenic variants.

Classification numbers: 3.1, 3.2

*Tác giả liên hệ: Email: nguyenhaiha@igr.ac.vn

1. Đặt vấn đề

Bệnh dự trữ glycogen là một rối loạn chuyển hóa hiếm gặp, gây ra bởi các đột biến gen dẫn đến thiếu hụt enzyme phân hủy hoặc tổng hợp glycogen với tỷ lệ xuất hiện ước tính khoảng 1/20.000 đến 1/43.000 ca sinh [1]. Đặc điểm của các bệnh dự trữ glycogen là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, ngoại trừ tuýp VIII và IX di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể (NST) giới tính X [2]. Bệnh này được chia thành 12 loại nhỏ, chúng có các biểu hiện khác nhau dựa vào enzyme bị thiếu hụt và các cơ quan bị ảnh hưởng, nhưng nhìn chung, hầu hết chúng đều ảnh hưởng đến gan và thần kinh cơ. Những biểu hiện thường thấy của bệnh bao gồm hạ đường huyết, gan to, trương lực cơ thấp, nhiễm toan, chậm lớn ở trẻ em và tăng lipid máu [3]. Trong số đó, bệnh tuýp I là phổ biến nhất, biểu hiện ở 80% các ca bệnh [4]. Ngoài những biểu hiện chung trên, người mắc bệnh có xu hướng bị hạ đường huyết, đau vùng thượng vị và chảy máu mũi do suy giảm chức năng tiêu cầu [5]. Gan có thể phình to khi mới sinh hoặc sau này. Hơn nữa, khi trẻ lớn hơn có thể bị ảnh hưởng bởi u vàng phát ban, thiếu máu, bệnh thận mãn tính do tăng axit uric máu và sỏi thận. Tầm vóc thấp bé và còi xương là những biểu hiện điển hình [6]. Các rối loạn chuyển hóa này xuất hiện do cơ thể thiếu hụt enzyme đơn vị xúc tác glucose 6-phosphatase (G6Pase) và là hậu quả của đột biến gây bệnh trong gen *G6PC*. *G6PC* là một gen đơn bản, có kích thước khoảng 12,5 kb, nằm tại vị trí 17q21 trên nhiễm sắc thể số 17, với 5 exon. Hầu hết các đột biến gây bệnh đã biết của gen *G6PC* là đột biến sai nghĩa dẫn đến thay thế axit amin. Theo cơ sở dữ liệu đột biến gen người (HGMD) năm 2020, có ít nhất 120 đột biến gen *G6PC* đã được tìm thấy trong số 550 bệnh nhân mắc bệnh GSD tuýp Ia. Các phương pháp phát hiện nguyên nhân di truyền gây bệnh dự trữ glycogen bao gồm giải trình tự gen trực tiếp hoặc giải trình tự gen thể hệ mới cho bộ gen, cho hệ gen mã hóa [7, 8].

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Nam thanh niên 24 tuổi, khám và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Các kiểm tra lâm sàng được chỉ định bởi các bác sĩ và nhân viên y tế chuyên khoa nội tiết. Với biểu hiện bệnh phức tạp, khó xác định chính xác nguyên nhân và có gợi ý chẩn đoán hướng tới bệnh dự trữ glycogen. Bệnh nhân và người mẹ đã được giải thích tình trạng bệnh và tiếp nhận tư vấn di truyền trước khi đồng ý tham gia nghiên cứu và kiểm tra di truyền.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Tách chiết ADN hệ gen

Mẫu máu ngoại vi (2 ml) của bệnh nhân được thu giữ vào ống chứa chất chống đông EDTA.K3 và giữ ở -20°C

đến khi sử dụng. ADN bộ gen được tách chiết từ mẫu máu bằng cách sử dụng kit Exgene™ Blood SV mini 250p của Hãng Geneall (Hàn Quốc) theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

2.2.2. Giải trình tự hệ gen mã hóa (WES) và phân tích

Giải trình tự hệ gen mã hóa được thực hiện trên hệ thống Illumina theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Dữ liệu tạo ra được đánh giá chất lượng, so sánh và xử lý trình tự bởi các công cụ FastQC, BWA 0.7.10 [9], Picard tools (<http://broadinstitute.github.io/picard/>) dựa trên trình tự hệ gen người tham chiếu mã số GRCh37/hg19. Chú giải biến thể gen được thực hiện bằng Genome Analysis Toolkit v4.1 [10]. Các biến thể nhằm nghĩa được dự đoán chức năng bằng các công cụ SIFT [11] và MutationTaster [12].

Các biến thể thuộc nhóm 30 gen (*AGL, ALDOA, ALDOB, AMPD1, CPT2, ENO3, EPM2A, FBPI, G6PC, GAA, GBE1, GYG1, GYS1, GYS2, LAMP2, LDHA, NHLRC1, PFKM, PGAM2, PGK1, PGMI, PHKA1, PHKA2, PHKB, PHKG2, PRKAG2, PYGL, PYGM, SLC2A2, SLC37A4*) liên quan đến rối loạn dự trữ glycogen được sàng lọc đầu tiên. Trong trường hợp không xác định được biến thể gây bệnh ở nhóm gen trên, các phân tích sàng lọc gen liên quan đến các bệnh lý khác sẽ tiếp tục được tiến hành.

Các biến thể đã báo cáo là lành tính, không gây bệnh trong cơ sở dữ liệu ClinVar được loại khỏi danh sách sàng lọc. Các biến thể còn lại được coi là có khả năng gây bệnh được sàng lọc lần lượt theo các tiêu chí sau: (i) các biến thể thuộc các gen liên quan tới bệnh dự trữ glycogen; (ii) các biến thể đã báo cáo là gây bệnh/có khả năng gây bệnh (pathogenic/likely pathogenic) trong cơ sở dữ liệu ClinVar; (iii) các biến thể có chỉ số MAF (Minor Allele Frequency) <0,1% (iiii) ưu tiên đánh giá các biến thể được dự đoán “gây hại - Damaging” hoặc “gây bệnh -Disease causing”. Biến thể được coi là gây bệnh nếu phù hợp tiêu chuẩn quy định của Hiệp hội Bệnh học phân tử và Di truyền y học Hoa Kỳ (ACMG) và mô hình di truyền gây bệnh đã biết.

2.2.3. Giải trình tự Sanger

Giải trình tự Sanger sử dụng bộ sinh phẩm ABI PRISM® BigDye™ Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Thermo Scientific, Hoa Kỳ) trên hệ thống 3500 Genetic Analyzer (Thermo Scientific, Hoa Kỳ) được sử dụng để kiểm tra, xác nhận biến thể gây bệnh trên mẫu bệnh nhân và thành viên gia đình của họ. Đoạn DNA chứa exon 4 và 5 của gen *G6PC* được khuếch đại sử dụng cặp mồi ở bảng 1. Điều kiện PCR như sau: 95°C/5 phút; (95°C/30 giây; 64°C/30 giây; 72°C/30 giây) x 35 chu kỳ và 72°C/8 phút. Sản phẩm PCR được giải trình tự trực tiếp và phân tích bởi phần mềm BioEdit. Trình tự gen *G6PC* tham chiếu của người có mã số NM_000151 trong ngân hàng gen.

Bảng 1. Các cặp mồi được thiết kế cho giải trình tự Sanger.

Tên mồi	Trình tự 5'...3'	Kích thước sản phẩm PCR (bp)
G6PC_E4F	CCAACAGGCATCTTTGGACT	359
G6PC_E4R	CTGGAATGCTGGGATTTTGT	
G6PC_E5F	ACTCCTCCAACCCACCTCT	388
G6PC_E5R	GAGCCACTTGCTGAGTTTCC	

3. Kết quả

3.1. Biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân

Bệnh nhân nam, 24 tuổi là con thứ 3 trong gia đình không có tiền sử bệnh rối loạn chuyển hóa, 2 anh trai của bệnh nhân phát triển bình thường. Sau khi sinh, bệnh nhân chậm tăng cân và phát triển thể chất. Từ năm 2 tuổi, bệnh nhân thường xuyên có các đợt chảy máu mũi, vàng da, bụng chướng, đau bụng, đi khám và điều trị tại nhiều bệnh viện, trong đó có Bệnh viện Nhi Trung ương và được chẩn đoán xơ gan bẩm sinh. Bệnh nhân không khám và theo dõi định kỳ tại bệnh viện, trong quá trình phát triển luôn ở tình trạng thấp còi, suy dinh dưỡng, có nhiều lần phải vào viện vì đau bụng không rõ nguyên nhân, thiếu máu nặng phải truyền máu.



Hình 1. Hình ảnh bệnh nhân khi vào viện.

Bệnh nhân vào khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội tháng 3 năm 2021 trong tình trạng đau bụng, chướng bụng, buồn nôn, nôn nhiều và đi ngoài phân đen. Thăm khám lâm sàng thấy các dấu hiệu và triệu chứng sau: thể trạng suy kiệt (BMI 14,7 kg/m²), teo các cơ chi trên, chi dưới, cơ thái dương, cơ trên đòn, dưới đòn, cơ liên sườn mức độ nặng, da niêm mạc nhợt nhiều, bụng chướng, ấn đau thượng vị, gan to quá rốn, lách và các hạch ngoại vi không to (hình 1). Các thăm khám cận lâm sàng cho kết quả như sau: thiếu máu mức độ nặng (số lượng hồng cầu: 2,14 T/l, Hb: 71 G/l, hồng cầu to), tiểu cầu: 515 G/l, bạch cầu: 7,8 G/l, triglyceride: 87 mmol/l, cholesterol: 36 mmol/l, CRPhs: 0,47 mg/dl, ALT/AST: 1989/328 U/l, GGT: 3860 U/l, prothrombin: 104%, bilirubin toàn phần: 69,5 μmol/l, men tụy trong giới hạn bình thường (bảng 2). Siêu âm ổ bụng có hình ảnh gan to (đọc gan 136 cm), lách không to, giãn các quai ruột, nội soi dạ dày tá tràng cho thấy loét hành

tá tràng và không thấy hình ảnh xuất huyết. Chẩn đoán sơ bộ cho thấy các dấu hiệu của rối loạn lipid máu nặng, viêm gan, thiếu máu nặng. Bệnh nhân được đề nghị theo dõi xuất huyết tiêu hóa do loét hành tá tràng và tiến hành điều trị bằng truyền khối hồng cầu, PPIs truyền tĩnh mạch liên tục theo đúng phác đồ trong 72 giờ để điều trị xuất huyết tiêu hóa, Insulin Actrapid truyền tĩnh mạch liên tục và theo dõi đường máu 3 giờ/lần kết hợp truyền đường khi hạ đường huyết để giảm triglyceride máu.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân.

Chỉ số	Kết quả	Chỉ số	Kết quả
Số lượng hồng cầu (4-5,9 T/l)	2,14	ALT (<40 U/l)	1.989
Hb (125-175 g/l)	71	AST (<41 U/l)	328
MCV (80-100 fl)	105,2	GGT (8-61 U/l)	3.860
MCH (315-363 g/l)	314	Bilirubin toàn phần (<15 μmol/l)	69,5
Số lượng TC (150-450 G/l)	515	Cholesterol (<5,2 mmol/l)	36
Số lượng BC (4-10 G/l)	7,8	Triglycerid (<1,7 mmol/l)	87
Prothrombin (70-140%)	104	HAV - IgM	Âm tính
FT4 (9,01-19,05 pmol/l)	10,92	HBsAg	Âm tính
TSH (0,27-4,2 μIU/ml)	0,696	Anti HCV	Âm tính
Cortisol (133-537 nmol/l)	489	HEV - IgM	Âm tính
Calci ion hóa (1,11-1,35 mmol/l)	1,12	CMV - IgM	Âm tính
Vitamin D (>30 ng/ml)	3	EBV - IgM	Âm tính
Protein (64-83 g/l)	64,8	HSV - IgM	Âm tính
Albumin (35-52 g/l)	30,8	Ceruloplasmin (15-30 mg/dl)	36
Pre-albumin (20-40 mg/dl)	12	Ferritin (30-400 ng/ml)	496
Phospho (0,81-1,45 mmol/l)	0,9	Test Coom trực tiếp/gián tiếp	Âm tính
Ure (2,76-8,07 mmol/l)	2,8	Vitamin B12 (138-652 pmol/l)	411
Creatinin (62-106 μmol/l)	30	Acid Folic (7-46,4 nmol/l)	9,7
Huyết tủy dò	Tủy tăng sinh phản ứng, không thấy tế bào bất thường		
Siêu âm ổ bụng	Gan to, đọc gan 163 mm. Lách không to. Sỏi thận phải 4 mm		
Nội soi dạ dày - Tá tràng	Loét hành tá tràng, không thấy hình ảnh xuất huyết		

MCH: lượng huyết sắc tố trung bình có trong một tế bào hồng cầu, MCV: thể tích các tế bào máu, TC: tiểu cầu, HC: hồng cầu, BC: bạch cầu, FT4: lượng thyroxine lưu hành trong máu, TSH: hormone kích thích tuyến giáp, ALT: phát hiện các tổn thương gan được gây nên bởi bệnh lý, thuốc, hoặc chấn thương, AST: xác định nồng độ men aspartate transaminase trong máu, GGT: Gamma Glutamyl Transferase, đánh giá những tổn thương ở gan và mật, HAV-IgM: kháng thể IgG kháng virus viêm gan A, HBsAg: kháng nguyên bề mặt của virus viêm gan B, anti-HCV: sàng lọc virus viêm gan C, HEV-IgM: kháng thể IgG kháng virus viêm gan E, CMV-IgM: kháng thể kháng virus cytomegalo, EBV-IgM: kháng thể kháng virus Epstein-Barr, HSV-IgM: kháng thể kháng virus Herpes.

Sau khi bệnh nhân tạm ổn định, hết đau bụng, ăn lại được, bệnh nhân được thực hiện các thăm dò cận lâm sàng khác để tìm thêm nguyên nhân gây bệnh. Xét nghiệm tìm nguyên nhân viêm gan cho kết quả: viêm gan virus âm tính (bao gồm viêm gan A, B, C, E), virus cytomegalo (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus Herpes Simplex (HSV) âm tính, ceruloplasmin bình thường, ferritin 496

ng/ml. Kết quả huyết tủy đồ cho thấy, hình ảnh tủy tăng sinh phần ứng, không thấy tế bào bất thường, test Coom trực tiếp, gián tiếp đều âm tính. Các nguyên nhân gây tăng mỡ máu thứ phát như suy giáp, hội chứng Cushing, hội chứng thận hư đều được loại trừ. Đánh giá về dinh dưỡng cho các kết quả: protein, albumin, pre-albumin đều giảm, phospho, calci trong giới hạn bình thường nhưng thiếu vitamin D trầm trọng (xét nghiệm vitamin D là 3 ng/ml). Trong quá trình theo dõi, bệnh nhân được phát hiện có tình trạng tăng đường máu sau ăn nhiều và có lúc hạ đường huyết vào buổi sáng.

Các kết quả cận lâm sàng ở trên chưa giúp xác định được nguyên nhân gây bệnh một cách rõ ràng. Một số đặc điểm như tình trạng suy dinh dưỡng nặng, gan to nhiều, tăng men gan mà chủ yếu là thành phần GGT, rối loạn lipid máu trầm trọng, tăng đường máu sau ăn và hạ đường huyết lúc đói gợi ý bệnh dự trữ glycogen. Vì vậy, bệnh nhân và gia đình đã được tư vấn kiểm tra di truyền nhiễm sắc thể đồ (Karyotype) và các gen liên quan đến các rối loạn trao đổi chất để có chẩn đoán cuối cùng.

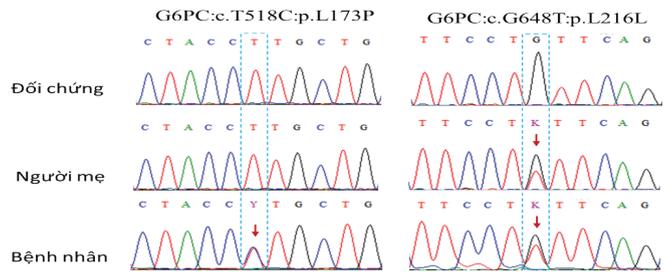
3.2. Phân tích biến thể di truyền gây bệnh

Kết quả kiểm tra nhiễm sắc thể đồ cho thấy, bệnh nhân mang số lượng nhiễm sắc thể bình thường, giới tính nam (46, XY). Sau khi xác định bệnh nhân không có bất thường số lượng nhiễm sắc thể, mẫu ADN của bệnh nhân đã được sử dụng cho giải trình tự WES. Kết quả giải trình tự và phân tích đột biến gây bệnh cho thấy, bệnh nhân mang hai đột biến dị hợp tử c.T518C (p.Leu173Pro) và c.G648T (p.Leu216Leu) nằm tương ứng trên exon 4 và 5 của gen *G6PC* (bảng 3). Các đột biến trên gen *G6PC* đã được biết là liên quan tới hội chứng dự trữ glycogen tuýp Ia. Đột biến thứ nhất *G6PC* c.T518C làm thay đổi axit amin leucine tại vị trí 173 của phân tử protein thành proline, thuộc loại đột biến nhầm nghĩa (missense mutation). Đột biến thứ hai c.G648T không làm thay đổi axit amin leucine tại vị trí 216 của phân tử protein, thuộc loại đột biến câm (silent mutation). Cả 2 đột biến mới trên đều được công nhận là đột biến gây bệnh trong cơ sở dữ liệu ClinVar. Hai đột biến này đã được xác nhận bằng giải trình tự trực tiếp Sanger. Mẫu người mẹ cung cấp cũng được kiểm tra sau đó, kết quả cho thấy, người mẹ mang 1 đột biến dị hợp tử c.G648T (p.Leu216Leu). Do người cha bệnh nhân đã qua đời nên không thể được kiểm tra di truyền (hình 2).

Bảng 3. Kết quả sàng lọc biến thể gen từ dữ liệu WES của bệnh nhân.

Gen	Vị trí	Biến thể	1000 G database	SNP ID	Trạng thái	ClinVar	Kiểu di truyền
<i>EPM2A</i>	Intronic	.	.	.	het	.	Lặn
<i>EPM2A</i>	Intronic	.	0.0115815	rs117584433	het	.	Lặn
<i>G6PC</i>	Exonic	c.T518C (p.L173P)	.	rs775826449	het	Gây bệnh	Lặn
<i>G6PC</i>	Exonic	c.G648T (p.L216L)	.	rs80356484	het	Gây bệnh	Lặn
<i>GAA</i>	Exonic	c.G2478A (p.L826L)	0.00319489	rs201183207	het	Chưa xác định	Lặn
<i>PFKM</i>	Intronic	.	.	rs779692572	het	.	Lặn

SNP: đa hình đơn nucleotide đơn.



Hình 2. Kết quả giải trình tự gen bằng Sanger. Mũi tên chỉ vị trí đột biến gen dạng dị hợp tử.

4. Bàn luận

GSD Ia là một rối loạn di truyền lặn nhiễm sắc thể thường với các triệu chứng và dấu hiệu biểu hiện thay đổi theo độ tuổi của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân với những rối loạn chuyển hóa phức tạp đã được chẩn đoán chính xác bệnh dựa trên đặc điểm lâm sàng kết hợp với xét nghiệm di truyền. Do đặc điểm của bệnh hiếm gặp và khó khăn của việc tiếp cận xét nghiệm di truyền trước ở Việt Nam nên bệnh nhân đã không được chẩn đoán mắc GSD từ sớm mặc dù có những biểu hiện như chậm lớn, thiếu máu, vàng da, chảy máu mũi từ năm 2 tuổi. Những triệu chứng này tiếp tục diễn tiến và tồn tại đến hiện tại, khi bệnh nhân đã 24 tuổi. Trong lần nhập viện này, bệnh nhân có một vài dấu hiệu lâm sàng gợi ý đến bệnh rõ ràng hơn như gan to, rối loạn lipid máu trầm trọng và viêm gan. Kiểm tra di truyền của bệnh nhân cho thấy sự hiện diện của đột biến dị hợp tử phức trên gen *G6PC*.

Protein *G6PC* là một glycoprotein gồm 357 axit amin, gắn với màng nội chất bởi 9 vòng xoắn xuyên màng, trung tâm hoạt động enzyme nằm quay vào trong xoang nội chất. Các đột biến *G6PC* có thể nằm tại các vị trí vòng xoắn, không xoắn hoặc ở trung tâm hoạt động theo các phân tích dự đoán cấu hình protein [13].

Trong nghiên cứu này, đột biến thứ nhất *G6PC* c.T518C làm thay đổi leucine thành proline, được dự đoán ảnh hưởng đến vùng không xoắn, là vùng gây ít ảnh hưởng đến chức năng của enzyme *G6Pase* hơn so với vùng xoắn trong màng tế bào. Do đó, đột biến này gây ra GSD Ia thể nhẹ trên lâm sàng. Trên thế giới, một số báo cáo trước đó cũng đã ghi nhận khả năng gây bệnh của đột biến này. Theo một báo cáo từ Trung Quốc, 1 bé gái 3 tháng tuổi có biểu hiện gan to, hạ đường huyết nghiêm trọng, nhiễm toan, tăng triglycerid máu và rối loạn chức năng gan. Dựa vào các biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa gợi ý đến chứng bệnh GSD, bệnh nhân đã được kiểm tra di truyền và xác định có mang đột biến c.T518C (p.L173P) dạng đồng hợp tử [13]. Ở trong nước gần đây cũng đã báo cáo một trường hợp GSD tuýp Ia do đột biến đồng hợp tử *G6PC* c.T518C (p.L173P) ở một bé trai 6 tháng tuổi. Bệnh nhân cũng có biểu hiện hạ đường huyết nặng, vàng da, gan to và rối loạn chức năng tế bào gan [14]. Như vậy, giống như hai bệnh nhân mô tả ở trên, bệnh nhân trong nghiên cứu này cũng có kiểu hình

gợi ý bệnh như tăng triglyceride máu trầm trọng, gan to nhiều, tăng men gan, hạ đường huyết xa bữa ăn, tăng đường máu sau ăn và xét nghiệm di truyền cho kết quả tương tự.

Đột biến thứ hai c.G648T (p.Leu216Leu) đã xuất hiện phổ biến hơn trong các báo cáo gây bệnh liên quan đến gen *G6PC*. Tỷ lệ đột biến c.G648T là 86,2% trong nhóm bệnh nhân Hàn Quốc và 86,4% trong nhóm bệnh nhân Nhật Bản mắc GSD tuýp Ia [15, 16]. Một báo cáo khác năm 2022 đã mô tả một bệnh nhân trẻ tuổi có biểu hiện chậm phát triển thể chất và các triệu chứng về chuyển hóa GSD. Xét nghiệm di truyền cho thấy, bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử phức của *G6PC* bao gồm c.G248A (p.R83H) và c.G648T (p.L216L) đã giúp khẳng định chẩn đoán GSD tuýp Ia [5]. Áp dụng liệu pháp điều trị bằng hormone tăng trưởng kết hợp chế độ dinh dưỡng phù hợp đã giúp bệnh nhân cải thiện đáng kể chiều cao cũng như các triệu chứng lâm sàng. Mặc dù đột biến c.G648T không làm thay đổi trình tự axit amin được mã hóa của protein *G6PC*, nhưng nó làm thay đổi quá trình nối và có khả năng phá vỡ đầu carboxyl của protein này dẫn đến mất chức năng bình thường của protein *G6PC* [17, 18]. Đây là công bố đầu tiên về sự xuất hiện của đột biến *G6PC* c.G648T (p.Leu216Leu) gây bệnh GSD tuýp Ia ở Việt Nam, bổ sung vào danh sách biến thể gây bệnh của *G6PC* ở quần thể người Việt Nam.

Với bệnh nhân của chúng tôi, sau 10 ngày điều trị, xét nghiệm men gan và lipid máu cải thiện. Bệnh nhân được cho ra viện và tiếp tục điều trị giảm mỡ máu bằng Fibrat, bổ sung calci và vitamin D. Khi có chẩn đoán xác định bệnh nhờ xét nghiệm di truyền, bệnh nhân đã được tư vấn với bác sỹ chuyên khoa dinh dưỡng về chế độ ăn nhiều bữa với 3 bữa chính và 3 bữa phụ nhằm làm giảm nguy cơ hạ đường huyết, 50% năng lượng từ khẩu phần ăn là tinh bột, 20% từ protein và 30% từ lipid. Bệnh nhân được tư vấn tái khám thường xuyên để điều chỉnh chế độ ăn cũng như theo dõi tình trạng rối loạn lipid máu và rối loạn chức năng gan.

5. Kết luận

Nghiên cứu này đã phát hiện nguyên nhân di truyền gây bệnh dự trữ glycogen cho một bệnh nhân có biểu hiện kiểu hình phức tạp, chưa được chẩn đoán chính xác trước đây. Trên cơ sở chẩn đoán phân tử, bệnh nhân được tiếp nhận liệu pháp điều trị và tư vấn dinh dưỡng phù hợp và cho thấy khả năng cải thiện sức khỏe tốt. Điều này cho thấy tầm quan trọng và hiệu quả của việc áp dụng chẩn đoán di truyền đối với các ca bệnh phức tạp, khó chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] F.S. Ludwig, F.C. Pinheiro, M.B. Soares, et al. (2019), "Glycogen storage diseases: Twenty-seven new variants in a cohort of 125 patients", *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, **7(11)**, DOI: 10.1002/mgg3.877.

[2] P. Burda, M. Hochuli (2015), "Hepatic glycogen storage disorders: What have we learned in recent years?", *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, **18(4)**, pp.415-421, DOI: 10.1097/MCO.0000000000000181.

[3] H. Ozen (2007), "Glycogen storage diseases: New perspectives", *World Journal of Gastroenterology*, **13(18)**, pp.2541-2553, DOI: 10.3748/wjg.v13.i18.2541.

[4] J.Y. Chou, B.C. Mansfield (2008), "Mutations in the glucose-6-phosphatase- α (*G6PC*) gene that cause type Ia glycogen storage disease", *Human Mutation*, **29(7)**, pp.921-930, DOI: 10.1002/humu.20772.

[5] A. Rossi, A. Venema, P. Haarsma, et al. (2022), "A prospective study on continuous glucose monitoring in glycogen storage disease type Ia: Toward glyceic targets", *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, **107(9)**, pp.e3612-e3623, DOI: 10.1210/clinem/dgac411.

[6] J. Hicks, E. Wartchow, G. Mierau (2011), "Glycogen storage diseases: A brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment", *Ultrastructural Pathology*, **35(5)**, pp.183-196, DOI: 10.3109/01913123.2011.601404.

[7] M. Eghbali, F.S. Fatemi, S. Salehpour, et al. (2021), "Whole-exome sequencing uncovers novel causative variants and additional findings in three patients affected by glycogen storage disease type VI and Fanconi-Bickel syndrome", *Frontiers in Genetics*, **11**, DOI: 10.3389/fgene.2020.601566.

[8] Z. Beyzaei, F. Ezgu, B. Geramizadeh, et al. (2021), "Clinical and genetic spectrum of glycogen storage disease in Iranian population using targeted gene sequencing", *Scientific Reports*, **11(1)**, DOI: 10.1038/s41598-021-86338-4.

[9] H. Li, R. Durbin (2009), "Fast and accurate short read alignment with burrows-wheeler transform", *Bioinformatics*, **25(14)**, pp.1754-1760, DOI: 10.1093/bioinformatics/btp324.

[10] A. McKenna, M. Hanna, E. Banks, et al. (2010), "The genome analysis toolkit: A MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data", *Genome Research*, **20(9)**, pp.1297-1303, DOI: 10.1101/gr.107524.110.

[11] P.C. Ng, S. Henikoff (2003), "SIFT: Predicting amino acid changes that affect protein function", *Nucleic Acids Research*, **31(13)**, pp.3812-3814, DOI: 10.1093/nar/gkg509.

[12] J.M. Schwarz, D.N. Cooper, M. Schuelke, et al. (2014), "MutationTaster2: Mutation prediction for the deep-sequencing age", *Nature Methods*, **11(4)**, pp.361-362, DOI: 10.1038/nmeth.2890.

[13] Y. Lu, L. Wang, J. Li, et al. (2016), "Molecular genetic analysis and phenotypic characteristics of a consanguineous family with glycogen storage disease type Ia", *Molecular Medicine Reports*, **14(4)**, pp.3251-3254, DOI: 10.3892/mmr.2016.5617.

[14] N.H.H. Thu, N.T.K. Ly, N.T. Duong (2022), "A homozygous variant in *G6PC* in a Vietnamese patient with glycogen storage disease type Ia", *Vietnam Journal of Biotechnology*, **20(1)**, pp.1-7, DOI: 10.15625/1811-4989/17090.

[15] Y.M. Kim, J.H. Choi, B.H. Lee, et al. (2020), "Predominance of the c.648G >T *G6PC* gene mutation and late complications in Korean patients with glycogen storage disease type Ia", *Orphanet Journal of Rare Diseases*, **15(1)**, DOI: 10.1186/s13023-020-1321-0.

[16] J. Akanuma, T. Nishigaki, K. Fujii, et al. (2000), "Glycogen storage disease type Ia: Molecular diagnosis of 51 Japanese patients and characterization of splicing mutations by analysis of ectopically transcribed mRNA from lymphoblastoid cells", *American Journal of Medical Genetics*, **91(2)**, pp.107-112, DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(20000313)91:2<107::AID-AJMG5>3.0.CO;2-Y.

[17] S. Kajihara (1995), "Exon redefinition by a point mutation within exon 5 of the glucose-6-phosphatase gene is the major cause of glycogen storage disease type Ia in Japan", *Hepatology*, **22(4)**, DOI: 10.1016/0270-9139(95)95224-1.

[18] K. Takahashi, J. Akanuma, Y. Matsubara, et al. (2000), "Heterogeneous mutations in the glucose-6-phosphatase gene in Japanese patients with glycogen storage disease type Ia", *American Journal of Medical Genetics*, **92(2)**, pp.90-94, DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(20000515)92:2<90::AID-AJMG2>3.0.CO;2-H.