

Báo cáo ca lâm sàng: Phát hiện đồng thời hai biến thể hiếm gặp của gen *ABCG5* trên bệnh nhân trẻ tuổi bị nhồi máu cơ tim cấp

Nguyễn Đình Đạt^{1,2}, Nguyễn Đỗ Anh¹, Nguyễn Hoàng Hải¹, Hoàng Anh Tiến^{2*}

¹Bệnh viện Nhân Dân Gia Định

²Bộ môn Nội, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Sitosterolemia là bệnh lý rối loạn chuyển hóa lipid hiếm gặp, gây ra do biến thể gene “ATP-binding cassette sub-family G member 5/8” (*ABCG 5/8*). Biến thể di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, đặc trưng bởi tình trạng tăng sterol thực vật (chẳng hạn như sitosterol và campesterol). Bệnh nhân biểu hiện xơ vữa động mạch sớm trên lâm sàng. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nam 38 tuổi, vào viện vì đau ngực cấp, chẩn đoán Nhồi máu cơ tim cấp không ST chênh lên, được chụp và can thiệp mạch vành sớm. Xét nghiệm bilan lipid và phân tích di truyền khẳng định chẩn đoán sitosterolemia với hai biến thể cùng hiện diện trên bệnh nhân. Do đó, với các trường hợp mắc bệnh mạch vành từ khi còn trẻ, cần chỉ định bilan lipid và xét nghiệm gen để chẩn đoán sớm và điều trị đặc hiệu.

Từ khóa: gen *ABCG5*, trẻ tuổi, nhồi máu cơ tim cấp, rối loạn chuyển hóa lipid.

Co-occurrence of two rare variants in the *ABCG5* gene in a young patient with acute myocardial infarction: A case report

Nguyen Dinh Dat^{1,2}, Nguyen Do Anh¹, Nguyen Hoang Hai¹, Hoang Anh Tien^{2*}

¹Gia Dinh People's Hospital

²Department of Internal Medicine, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Summary

Sitosterolemia is a rare lipid metabolism disorder, caused by mutations in the gene “ATP-binding cassette sub-family G member 5/8” (*ABCG 5/8*). The autosomal recessive inherited mutation is characterized by increased plant sterols (such as sitosterol and campesterol). Patients will have early clinical manifestations of atherosclerosis. We report the case of a 38-year-old male patient, admitted to our hospital with acute and typical chest pain, diagnosed with acute non-ST-segment elevation myocardial infarction, who underwent coronary angiography and early coronary intervention. Bilan lipid test and genetic analysis confirmed the diagnosis of sitosterolemia with two mutations present in the patient. The bottom line, in cases of early coronary artery disease, it is necessary to indicating lipid profile and screening genetic testing for early diagnosis and specific treatment.

Keyword: gen *ABCG5*, young age, myocardial infarction, lipid metabolism disorder.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sterolin là một protein vận chuyển quan trọng, có chức năng như một “người gác cổng” tại ruột và gan, với nhiệm vụ chính là bơm các sterol thực vật (phytosterol) và một lượng cholesterol nhất định ra khỏi cơ thể. Sterol thực vật là các hợp chất giống cholesterol có trong thực vật như trái cây, rau, quả hạch và hạt. Cơ thể người không thể sử dụng các sterol này, và nếu tích tụ, chúng sẽ gây hại. Về mặt cấu trúc, sterolin là một dị phức hợp (heterodimer), nghĩa là nó được tạo thành từ hai tiểu đơn vị protein khác nhau:

- Sterolin-1: Do gen *ABCG5* mã hóa.
- Sterolin-2: Do gen *ABCG8* mã hóa.

Hai tiểu đơn vị này kết hợp với nhau để tạo thành một protein vận chuyển sterolin hoàn chỉnh và có chức năng. Cơ chế hoạt động của sterolin diễn ra tại hai vị trí chính: i) Tại tế bào biểu mô ruột non: sau khi sterol thực vật và cholesterol từ thức ăn được hấp thụ vào tế bào ruột, sterolin sẽ nhanh chóng bơm ngược phần lớn sterol thực vật trở lại lòng ruột để thải ra ngoài theo phân, ii) Tại tế bào gan: Sterolin có nhiệm vụ vận chuyển các sterol thực vật đã đi vào máu đến gan và bài tiết chúng vào mật. Từ đó, mật sẽ đưa các sterol này trở lại ruột và cuối cùng bị loại bỏ khỏi cơ thể. Nhờ có sterolin, chỉ một lượng rất nhỏ (dưới 5%) sterol thực vật được hấp thụ vào máu, trong khi khoảng 50% cholesterol

* Tác giả liên hệ: Hoàng Anh Tiến, Email: hatien@huemed-uiv.edu.vn

Ngày nhận bài: 06/08/2024; Ngày đồng ý đăng: 15/10/2025; Ngày xuất bản: 25/12/2025

DOI: 10.34071/jmp.2025.7.33

trong chế độ ăn được giữ lại.

Hậu quả của biến thể gen *ABCG5*

Khi biến thể xảy ra trên gen *ABCG5*, quá trình sản xuất protein sterolin-1 sẽ bị lỗi. Sterolin-1 có thể bị biến dạng, không ổn định hoặc không được tạo ra. Do sterolin-1 là một nửa không thể thiếu của phức hợp sterolin, nên sự thiếu hụt hoặc bất thường của nó sẽ dẫn đến hậu quả nghiêm trọng, gồm: mất chức năng của protein sterolin (Phức hợp sterolin không thể hình thành hoặc hoạt động đúng cách), tích tụ sterol thực vật và cholesterol trong máu cũng như các mô. Tình trạng này dẫn đến một bệnh rối loạn di truyền hiếm gặp gọi là bệnh tăng sitosterol máu (Sitosterolemia). Hậu quả trên lâm sàng biểu hiện bằng tình trạng lắng đọng sterol trong mô dưới da và gân (U vàng (Xanthomas)), lắng đọng trong thành động mạch gây xơ vữa động mạch khởi phát sớm và chúng cũng làm màng tế bào hồng cầu bị cứng và dễ vỡ khi đi qua các mạch máu nhỏ gây tình trạng thiếu máu tán huyết [1].

Sitosterolemia là bệnh lý rối loạn chuyển hóa lipid hiếm gặp, các cơ sở dữ liệu di truyền hàng đầu thế giới đã ghi nhận hàng trăm biến thể khác nhau trên hai gen *ABCG5* và *ABCG8*. Cụ thể, cơ sở dữ liệu ClinVar của Trung tâm Thông tin Công nghệ sinh học Quốc gia Hoa Kỳ (NCBI) đã tổng hợp hơn 443 biến thể trên gen *ABCG5* [2] và hơn 191 biến thể trên gen *ABCG8* [3]. Tương tự, Genome Aggregation Database (gnomAD) cũng báo cáo tỷ lệ thấp biến thể trong nhóm dân số chung [4].

2. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 38 tuổi, cách nhập viện 1 giờ xuất hiện triệu chứng đau ngực sau xương ức, đau liên tục kiểu bóp nghẹt, đau không lan, kèm khó thở, buồn nôn, nôn ra thức ăn. Tiền sử bệnh nhân: Tăng huyết áp (phát hiện từ 05 năm trước, huyết áp cao nhất 160/90 mmHg, hiện đang kiểm soát tốt với Amlodipine 5 mg/ngày), tai biến mạch máu não thoáng qua (nhập viện năm 2020, biểu hiện lâm sàng với yếu nửa người và nói ngọng, xuất hiện và cải thiện sau 2 ngày, đang điều trị với Aspirin 81 mg/ngày và Atorvastatin 20 mg/ngày), hút thuốc lá 20 gói x năm. Tiền sử gia đình: Di ruột bị nhồi máu cơ tim đã được can thiệp mạch vành từ khi 50 tuổi.

Khám lâm sàng không ghi nhận dấu hiệu xanthomas. Siêu âm tim: không dịch màng ngoài tim, giảm động vách liên thất, thành trước và vùng quanh mỏm, thất trái không lớn, EF 35% (simpson), không hẹp hở van tim. Xét nghiệm sinh hóa: hs-troponin I: 100 → 184,8 → 86657 ng/L. Bilan lipid (đơn vị: mmol/L): Cholesterol toàn phần: 7,44; Triglycerid: 0,45; HDL-c: 2,1; LDL-c: 4,27. Active

Renin (tự thể nằm): 95,97 μ UI/mL (tăng, giới hạn bình thường: 2,8 - 39,9 μ UI/mL). Các xét nghiệm khác gồm: FT4, TSH, Cortisol (lúc 8 giờ), Aldosteron, Homocystein trong giới hạn bình thường. Theo tiêu chuẩn Simon Broome gợi ý bệnh nhân có thể có bệnh lý FH. Bệnh nhân được làm xét nghiệm gen đồng thời chụp mạch vành sớm.

Hình ảnh chụp mạch vành thấy: Hẹp lan tỏa 70-95% từ đoạn gần đến đoạn giữa nhánh động mạch liên thất trước (p-m.LAD), dòng chảy TIMI II, hẹp lan tỏa 90% đoạn giữa động mạch vành phải (mRCA), dòng chảy TIMI III. Bệnh nhân được can thiệp động mạch vành, đặt 2 stent phủ thuốc (DES) trên LAD. Bệnh nhân được điều trị nội khoa tích cực với: Aspirin 81 mg/ngày, Clopidogrel 75 mg/ngày, Atorvastatin 40 mg/ngày, Lisinopril 10 mg/ngày, Verospirone 25 mg/ngày, Dapagliflozin 10 mg/ngày, Metoprolol succinate 12,5 mg/ngày.

Mẫu máu được phân tích gen bằng kỹ thuật NGS (giải trình tự thế hệ mới), sử dụng cách tiếp cận trên 23 gen liên quan đến rối loạn chuyển hóa lipid. Phân tích được thực hiện tại MedGenome Labs Limited, đơn vị được công nhận bởi tổ chức COLLEGE of AMERICAN PATHOLOGISTS (CAP). Số CAP: 930248. AU-ID: 1770581. Kết quả xét nghiệm gen cho kết quả:

- Biến thể 1: Gây bệnh (Pathogenic)

+ Danh pháp HGVS: *ABCG5* NM_006938.4:c.64C>T (*p.Gln22Ter*)

Mô tả: Đây là một biến thể vô nghĩa (nonsense) tại exon 1 của gen *ABCG5*. Sự thay thế một nucleotide Cytosine (C) bằng Thymine (T) tại vị trí 64 của trình tự DNA mã hóa (c.64C > T) đã dẫn đến việc tạo ra một codon kết thúc sớm. Sự thay đổi này khiến cho acid amin Glutamine tại codon 22 bị thay thế bằng một tín hiệu dừng (*p.Gln22Ter*), dẫn đến việc tạo ra một protein bị cắt ngắn và mất chức năng. Dựa trên các bằng chứng đã được công bố [PMID:17018391, ClinVar: VCV001704642.2], biến thể này được phân loại là gây bệnh và có liên quan đến hội chứng sitosterolemia.

- Biến thể 2: Chưa rõ ý nghĩa lâm sàng (Variant of Uncertain Significance - VUS)

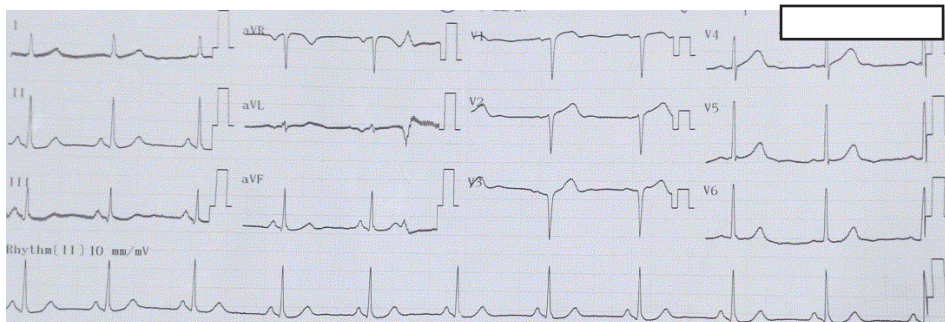
+ Danh pháp HGVS: *ABCG5* NM_006938.4:c.1528C>A (*p.His510Asn*)

Mô tả: Đây là một biến thể sai nghĩa (*missense*) tại exon 11 của gen *ABCG5*. Sự thay thế nucleotide Cytosine (C) bằng Adenine (A) tại vị trí 1528 (c.1528C > A) đã làm thay đổi codon, dẫn đến acid amin Histidine bị thay thế bởi Asparagine tại vị trí 510 trên chuỗi protein (*p.His510Asn*). Hiện tại, chưa có đủ bằng chứng lâm sàng để khẳng định khả năng gây bệnh của biến thể này. Tần suất alen nhỏ (minor allele frequency - MAF) của biến thể này trong các

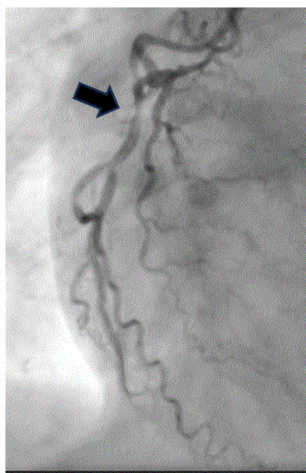
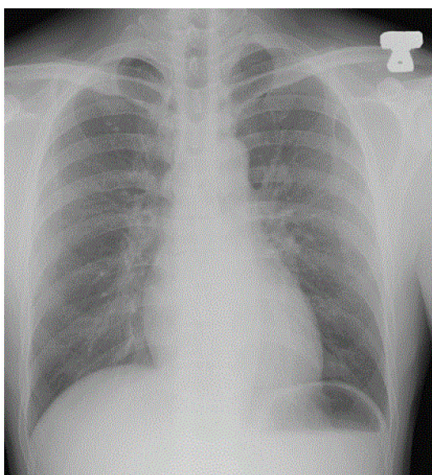
cơ sở dữ liệu dân số lớn như sau: 1000 Genomes: 0,08%; gnomAD (v3.1): 0,01%; gnomAD (v2.1): 0,04%; TOPMed: 0,01473%

Kiểu gen của bệnh nhân: có khả năng **dị hợp tử kép** (Likely compound heterozygous).

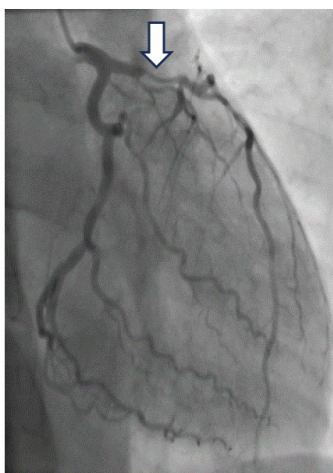
Sau khi xuất viện 8 tuần, bệnh nhân tuân thủ điều trị nội khoa, không đau ngực, không khó thở khi gắng sức.



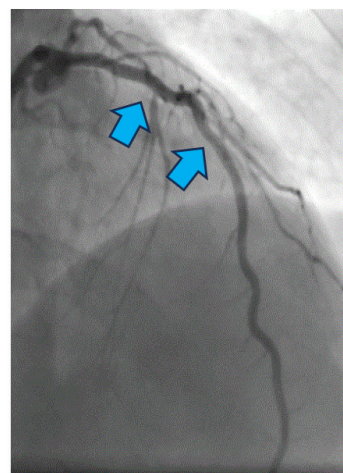
Hình 1. Điện tâm đồ lúc nhập viện tại khoa cấp cứu – Bệnh viện Nhân dân Gia Định



(A)



(B)



(C)

Hình 4. (A) Động mạch vành phải hẹp 80% đoạn giữa (mũi tên đen), dòng chảy TIMI III. (B) Hẹp lan tỏa 70 - 95% đoạn gần đến đoạn giữa LAD (mũi tên trắng). (C) Sau can thiệp đặt 2 stent phủ thuốc (DES) (mũi tên xanh)

3. BÀN LUẬN

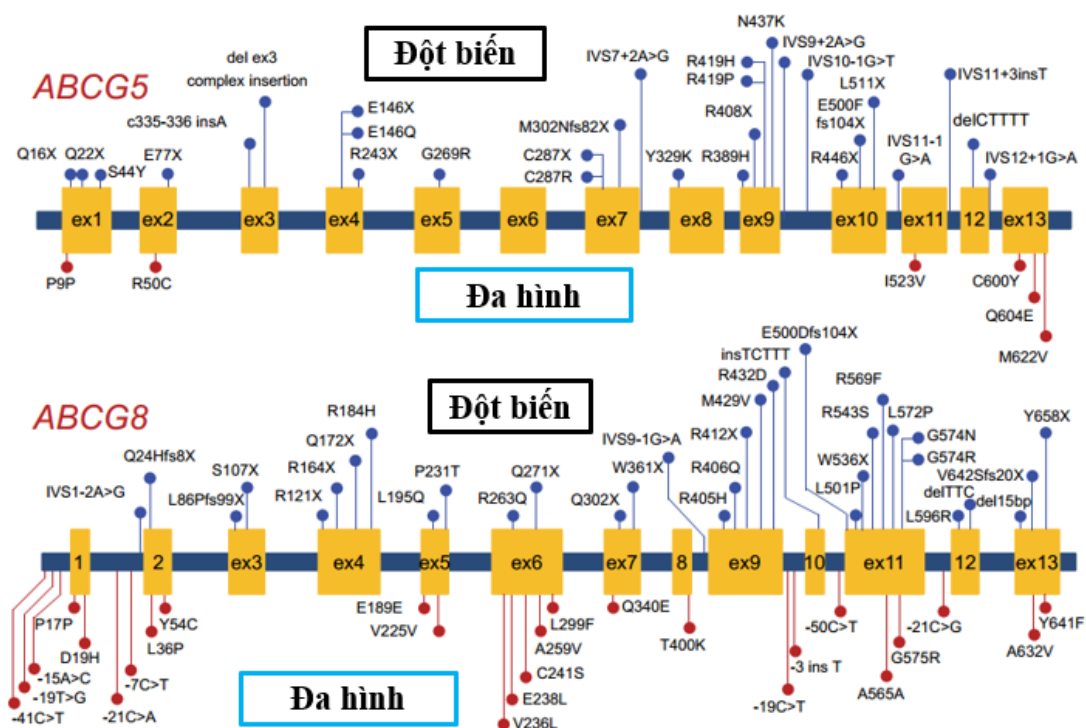
Sitosterolemia gây ra do biến thể gen *ABCG5* hoặc *ABCG8*, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Theo ước tính trong nghiên cứu “Exome Aggregation Consortium” với cỡ mẫu 60000 bệnh nhân thì có 268 bệnh nhân mang biến thể mất chức năng của một trong hai gen *ABCG5* hoặc *ABCG8*. Do đó tần suất sitosterolemia trên lâm sàng ước đoán là 1/200.000 [5]. Hiện nay hiểu biết về sitosterolemia chỉ dừng lại ở các báo cáo lâm sàng [6, 7, 8]. Chúng ta đang gặp nhiều khó khăn trong chẩn đoán bệnh lý này bởi định lượng nồng độ sitosterol chưa có mặt ở nhiều phòng xét nghiệm, do đó tần suất mắc bệnh sitosterolemia có thể bị ước đoán thấp. Dựa trên cơ sở dữ liệu của gnomAD, các trường hợp mang hai biến thể cùng lúc (vô nghĩa và sai nghĩa) tương tự như trường hợp của chúng tôi chỉ được báo cáo ở các trường hợp vô nghĩa và sai nghĩa có mức độ tác động trung bình (REVEL $\geq 0,773$) hoặc nhẹ (REVEL $\geq 0,644$). Điểm đặc biệt hơn nữa trong cơ sở dữ liệu của gnomAD là các cặp biến thể xuất hiện cùng lúc (vô nghĩa và sai nghĩa) được báo cáo trên cùng một bản sao (in cis) [9].

Bên cạnh đó, trong hai biến thể chỉ có biến thể trên codon 22 đã được báo cáo gây bệnh, trong khi đó biến thể trên codon 510 chưa có bằng chứng rõ ràng về khả năng gây bệnh. Trên cơ sở dữ liệu ClinVar, đã có 8 trường hợp được báo cáo liên quan đến biến thể tại codon 510. Tuy nhiên, có đến 7 trường hợp chưa rõ ý

nghĩa trên lâm sàng. Do đó, mức độ ảnh hưởng của biến thể tại codon 510 và sự tác động cộng hợp của hai biến thể trên codon 22 và codon 510 lên kiểu hình vẫn còn bỏ ngõ [10].

Phần lớn các trường hợp sitosterolemia ở Châu Á thường gây ra do biến thể gen *ABCG5*, trong khi đó ở bệnh nhân da trắng thì hay gặp do biến thể gen *ABCG8* (mặc dù một số nghiên cứu hiện nay cũng cho thấy biến thể *ABCG8* ở bệnh nhân Châu Á) [7]. Nghiên cứu loạt ca lâm sàng tại Việt Nam cũng cho thấy tỷ lệ hiếm gặp của biến thể trên gen *ABCG5* gây tăng cholesterol máu ở bệnh nhân nhi (trong hai năm chỉ ghi nhận 03 trường hợp) [11]. Điều này cũng tương tự như những trường hợp khác ghi nhận ở Châu Á.

Một số bệnh nhân cũng có thể mang biến thể ở cả 2 gen, cũng có trường hợp được báo cáo mang biến thể FH và biến thể gen *ABCG5/8*. Nghiên cứu cho thấy biến thể *ABCG5/8* làm tăng LDL-c đáng kể, điều này ủng hộ cho quan sát rằng những bệnh nhân mang gen dị hợp tử có thể phổ biến trong cộng đồng [12]. Biến thể có thể dẫn đến sitosterolemia và các đa hình của bệnh. Mức LDL-c thay đổi trong các báo cáo ca lâm sàng, đặc biệt ở các bệnh nhân trưởng thành so với một vài trường hợp xuất hiện từ giai đoạn trẻ em [13]. Do đó cần nhấn mạnh vai trò của tầm soát yếu tố rối loạn di truyền trong chuyển hóa lipid máu trên bệnh nhân có biểu hiện xơ vữa động mạch khởi phát sớm.



Hình 5. Biến thể và đa hình của gen *ABCG5* và *ABCG8* [14]

Trường hợp lâm sàng của chúng tôi biểu hiện nhồi máu cơ tim cấp từ khi còn trẻ, có tiền sử tai biến mạch máu não thoáng qua trước đó, bilan lipid gợi ý FH. Khi xét nghiệm gen thì thấy điểm đặc biệt ít được ghi nhận trước đây trong y văn là phát hiện đồng thời cả 2 biến thể - có khả năng dị hợp tử kép trên gen *ABCG-5* (một biến thể trên exon-1 đã được xác định gây bệnh và một biến thể trên exon-11 chưa rõ chức năng). Kết quả xét nghiệm gen đã chẩn đoán xác định Sitosterolemia, mặc dù trên bệnh nhân của chúng tôi không ghi nhận các dấu hiệu lắng đọng cholesterol trên da (chẳng hạn như xanthomas ở mắt hoặc ở gân Achilles) như các trường hợp kinh điển. Một hạn chế của trường hợp lâm sàng của chúng tôi là không giải mã được bộ gen của bố mẹ bệnh nhân, điều đó làm cho chúng tôi không đưa ra kết luận biến thể trên là dị

hợp tử kép. Bên cạnh vấn đề can thiệp tái thông động mạch vành, sử dụng liều statin cao, xem xét phối hợp sớm với ezetimibe để kiểm soát LDL-c nhằm dự phòng thứ phát biến cố tim mạch trên bệnh nhân.

4. KẾT LUẬN

Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán Sitosterolemia có khả năng hai biến thể được phát hiện này tạo nên kiểu gene dị hợp tử kép trên gen *ABCG 5* với biểu hiện lâm sàng là Nhồi máu cơ tim không ST chênh lên, được can thiệp mạch vành thành công. Đánh giá toàn diện các thông số lipid máu và xét nghiệm gen nên được xem xét trên bệnh nhân có bệnh mạch vành từ sớm, nhằm xác định rõ cơ chế, để đưa ra phác đồ điều trị và dự phòng đặc hiệu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Li J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science*. 2000;290(5497):1771-5.
2. National Center for Biotechnology Information. ClinVar [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2025]. Sitosterolemia, *ABCG5*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=Sitosterolemia%2C+ABCG5>
3. National Center for Biotechnology Information. ClinVar [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2025]. Sitosterolemia, *ABCG8*. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=Sitosterolemia%2C+ABCG8>
4. Genome Aggregation Database (gnomAD) [Internet]. Cambridge (MA): Broad Institute; [cited 2025]. ATP binding cassette subfamily G member 5 (*ABCG5*). Available from: https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000138075?dataset=gnomad_r4
5. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-91.
6. Sakuma N, Tada H, Mabuchi H, Kawashiri MA, Takata M, Nohara A, et al. Lipoprotein Apheresis for Sitosterolemia. *Ann Intern Med*. 2017;167(12):896-9.
7. Kawamura R, Saiki H, Tada H, Takata M, Kawashiri MA, Nohara A, et al. Acute myocardial infarction in a 25-year-old woman with sitosterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018;12(1):246-9.
8. Yamada Y, Sugi K, Gatate Y, Nakachi T. Premature Acute Myocardial Infarction in a Young Patient With Sitosterolemia. *CJC Open*. 2021;3(8):1085-8.
9. Genome Aggregation Database (gnomAD) [Internet]. Cambridge (MA): Broad Institute; [cited 2025]. *ABCG5* ATP binding cassette subfamily G member 5 (v2.1). Available from: https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000138075?dataset=gnomad_r2_1
10. National Center for Biotechnology Information. ClinVar [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); [cited 2025]. VCV000005187.14 (p.His510Asn). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/?term=p.His510Asn>
11. Do TT, Vu CD. Kiểu gen và kiểu hình của tăng Cholesterol máu tiên phát ở trẻ em. *Tạp Chí Nghiên cứu Y học*. 2021;138:37-41.
12. Lamiquiz-Moneo I, Baila-Rueda L, Bea AM, Jarauta E, Tejedor MT, Mateo-Gallego R, et al. *ABCG5/G8* gene is associated with hypercholesterolemias without mutation in candidate genes and noncholesterol sterols. *J Clin Lipidol*. 2017;11(6):1432-40.
13. Park JH, Chung IH, Kim DH, Choi MH, Garg A. Sitosterolemia presenting with severe hypercholesterolemia and intertriginous xanthomas in a breastfed infant: case report and brief review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(5):1512-8.
14. Tada H, Nohara A, Inazu A, Sakuma N, Mabuchi H, Kawashiri MA. Sitosterolemia, Hypercholesterolemia, and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):783-9.