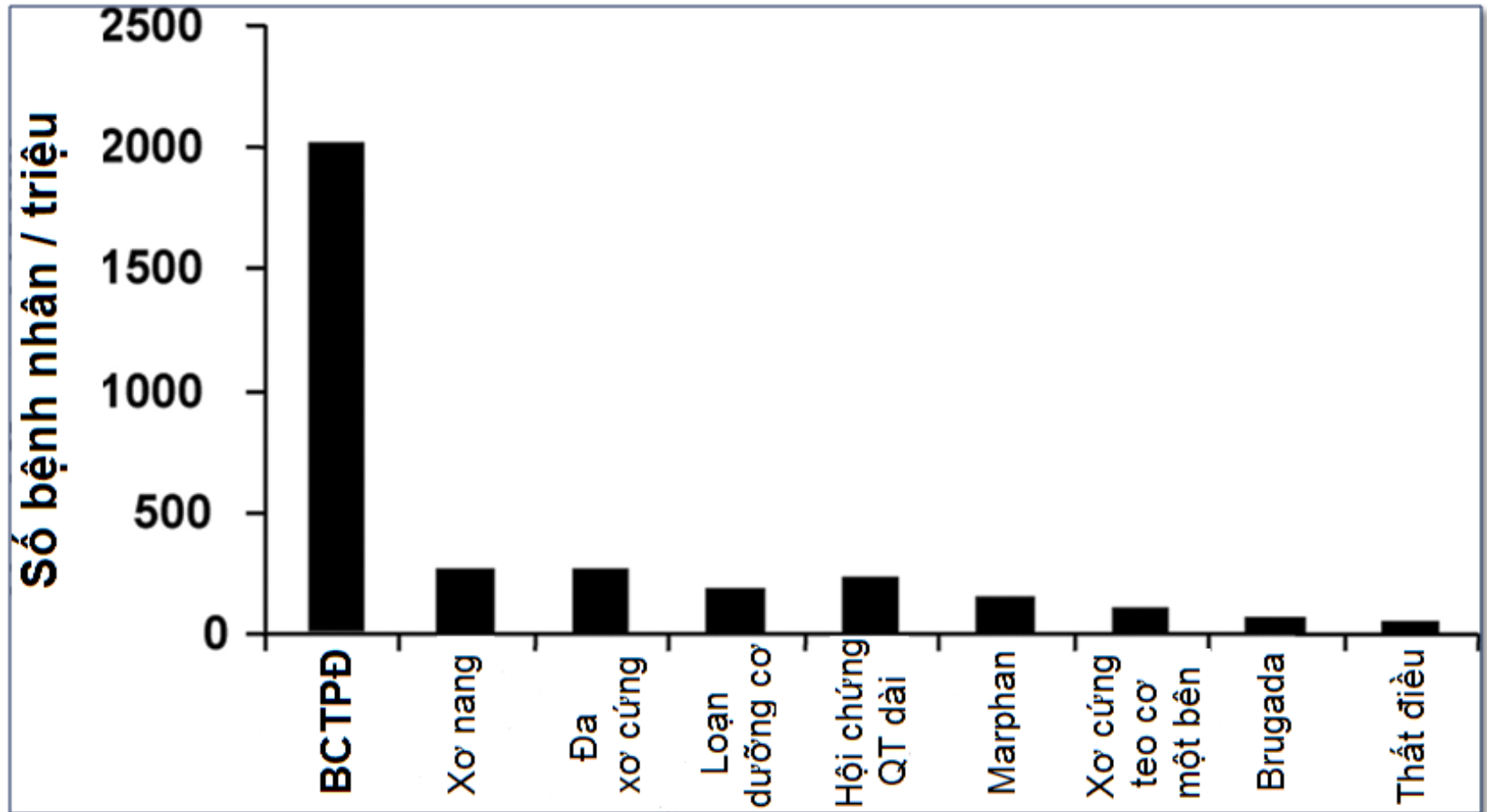


# Vai trò của xét nghiệm di truyền trong bệnh cơ tim phì đại

---

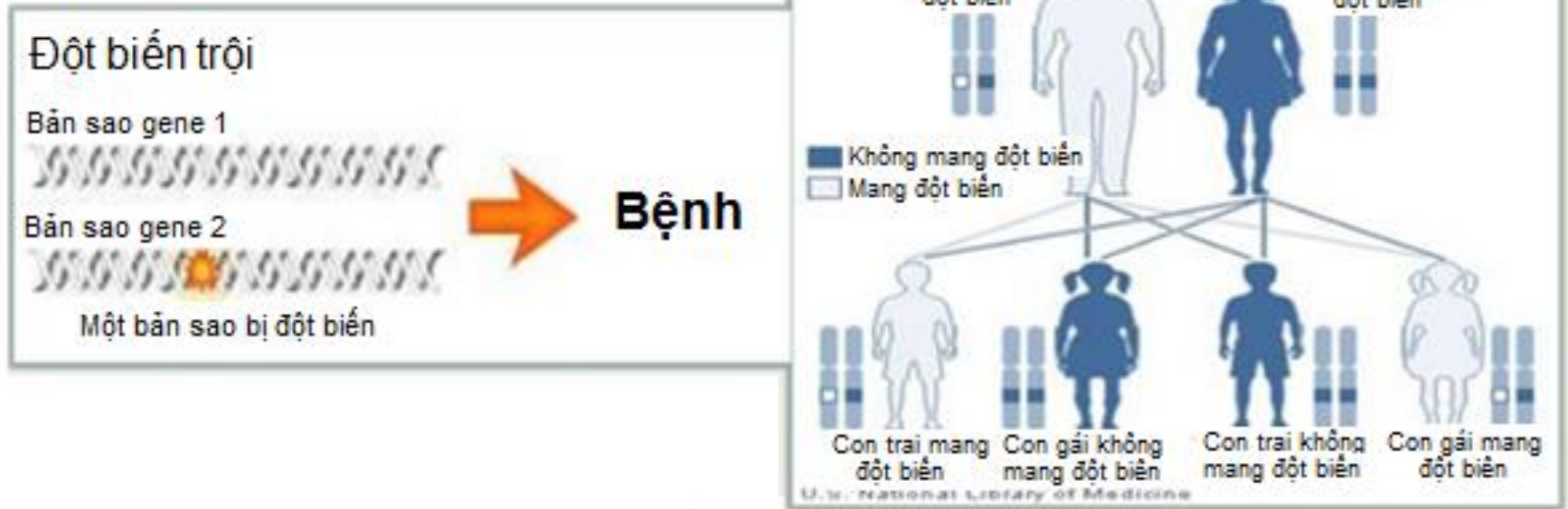
BS Trần Vũ Minh Thư  
Đơn vị bệnh cơ tim phì đại  
Bệnh viện tim Tâm Đức

# Tần suất bệnh cơ tim phì đại

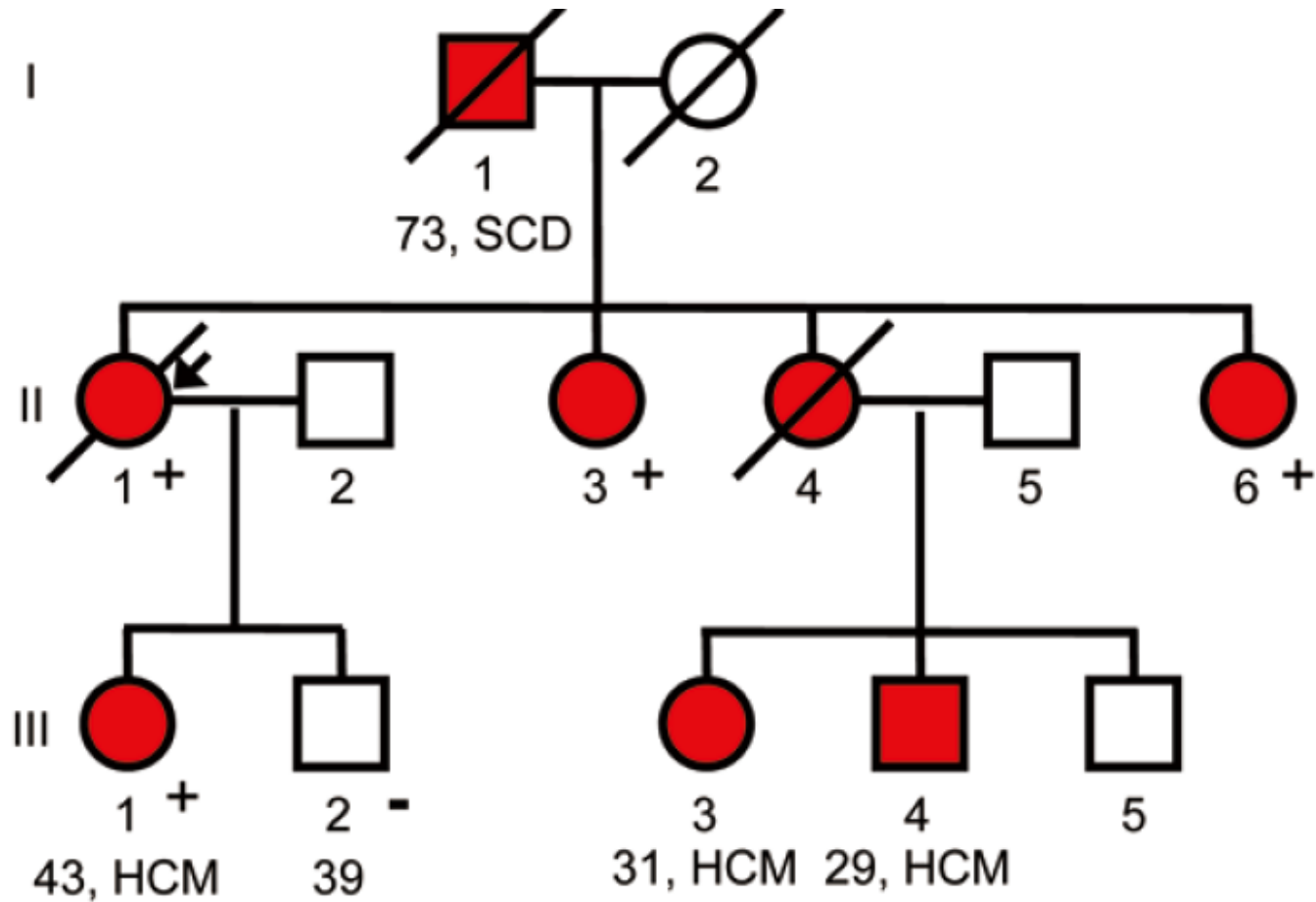


BCTPĐ: bệnh cơ tim phì đại

# Di truyền kiểu Mendel



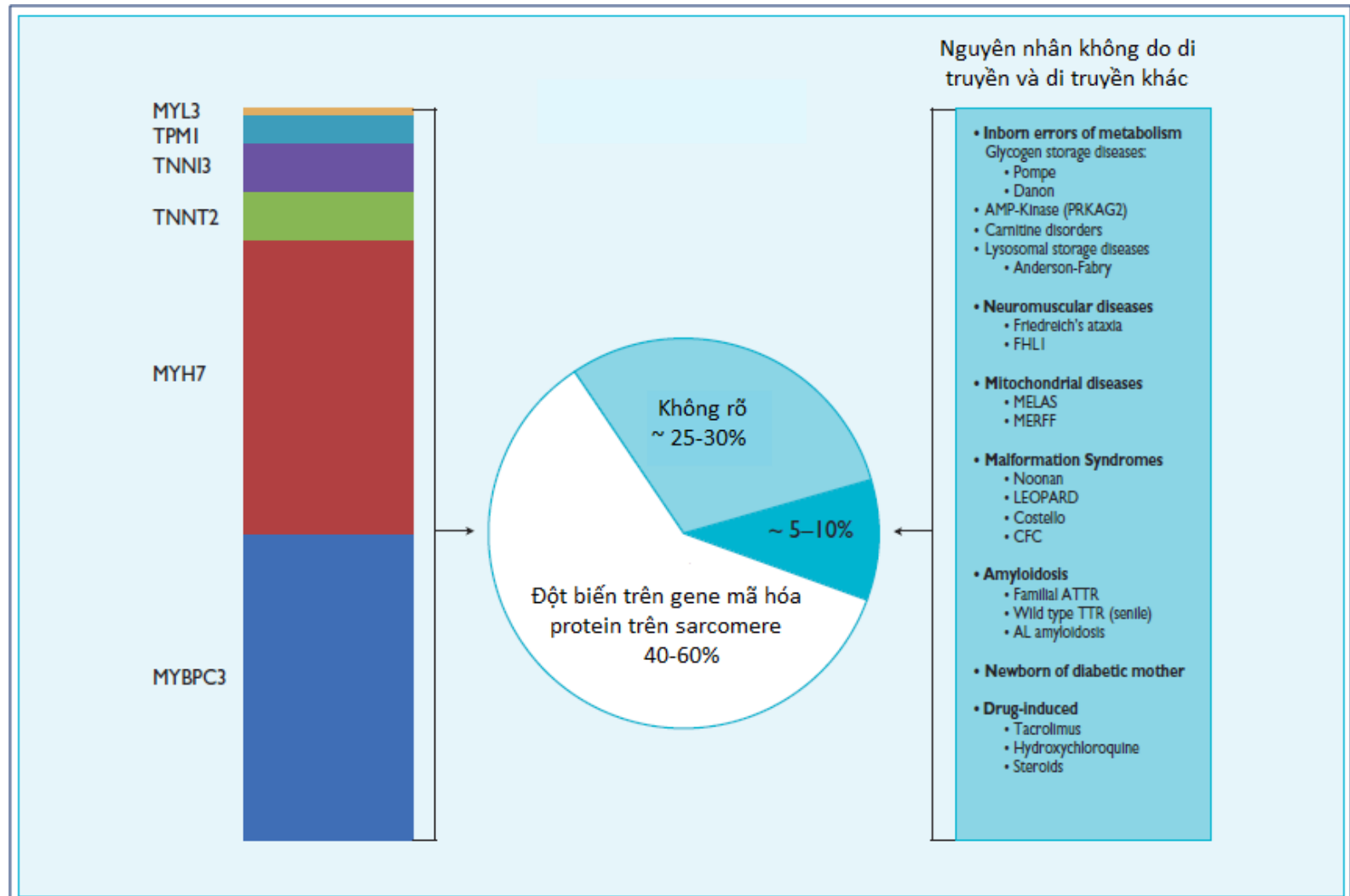
## Phả hệ của gia đình BCTPĐ mang đột biến trên gen mã hóa protein của sarcomere



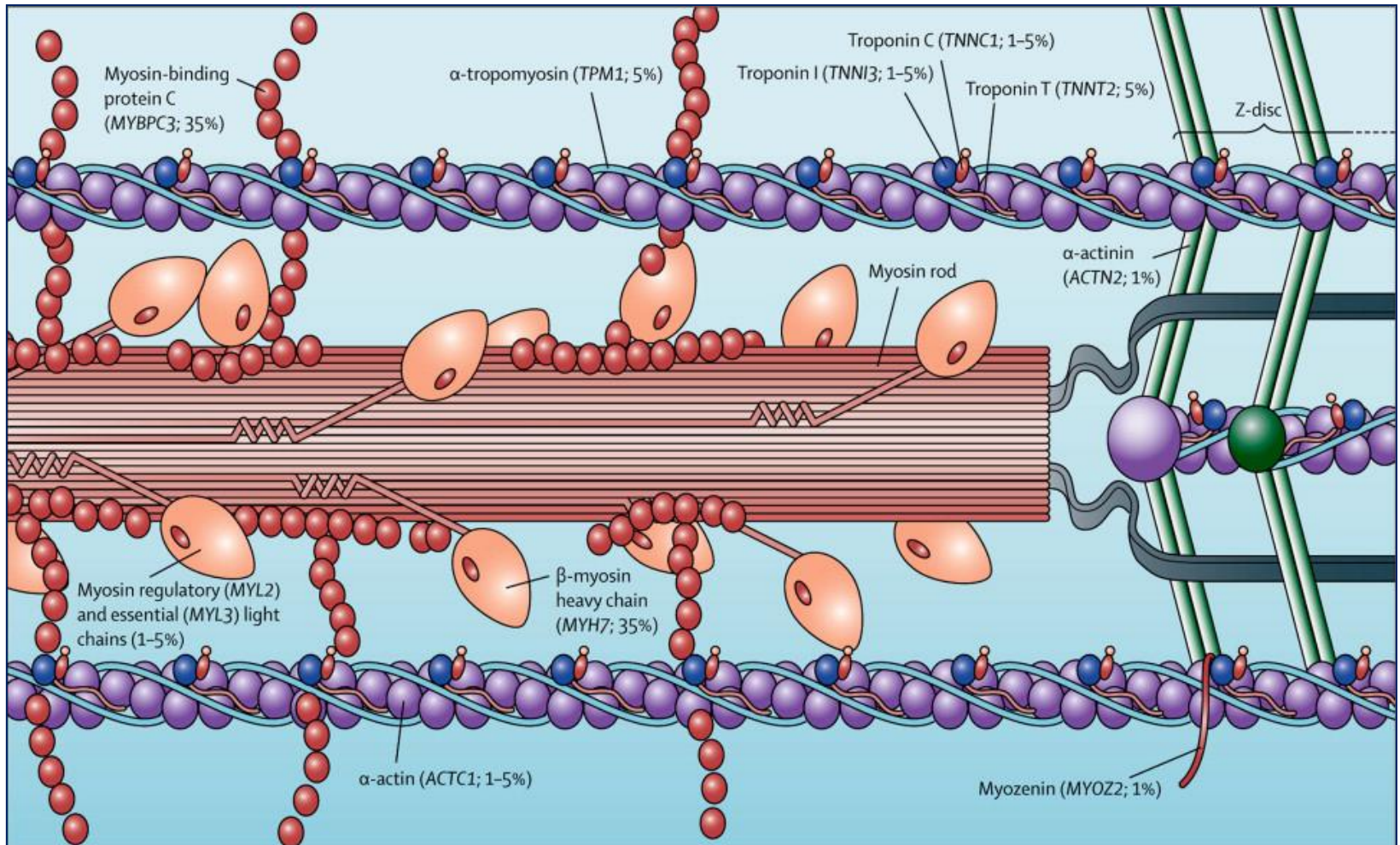
(Arg249Gln)

□ nam  
○ nữ  
■ biểu hiện lâm sàng HCM / đã chết

# Dịch tễ học



# Sơ đồ minh họa sarcomere tim



# Gene mã hoá các thành phần tạo sợi tơ cơ

STT	Gene	Tần số
1	<i>MYH7</i> (Myosin-7)	15-25
2	<i>MYBPC3</i> (Myosin-binding protein C)	15-25
3	<i>TNNT2</i> (Troponin T)	<5
4	<i>TNNI3</i> (Troponin I)	<5
5	<i>TPM1</i> (Tropomyosin alpha-1 chain)	<5
6	<i>MYL2</i> (Myosin regulatory light chain 2)	<2
7	<i>MYL3</i> (Myosin light chain 3)	<1
8	<i>ACTC1</i> (Actin, alpha cardiac muscle 1)	<1
9	<i>TNNC1</i> (Troponin C)	<1
10	<i>MYH6</i> (Myosin-6)	<1



# Gene mã hoá các thành phần tạo đĩa Z

STT	Gene	Tần số
11	LDB3 (LIM binding domain 3)	1-5
12	CSRP3 (Cysteine and glycine-rich protein 3)	<1
13	TCAP (Telethonin)	<1
14	VCL (Vinculin/metavinculin)	<1
15	ACTN2 (Alpha-actinin-2)	<1
16	MYOZ2 (Myozenin-2)	<1
17	NEXN (Nexilin)	<1





# Gene mã hoá các protein thuộc cơ chế giải phóng canxi

STT	Gene	Tần số
18	PLN (Cardiac phospholamban)	<1
19	JPH2 (Junctophilin-2)	<1



# Khuyến cáo về xét nghiệm di truyền

Khuyến cáo	Loại	Mức chứng cứ
Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh cơ tim phì đại	I	B
Tầm soát di truyền kiểu bậc thang, sau khi tư vấn cho tất cả thành viên (người lớn) gia đình trực hệ hàng thứ nhất	I	C
Tất cả trẻ em và trẻ em là thành viên gia đình trực hệ hàng thứ nhất nên được chỉ định xét nghiệm di truyền ở lứa tuổi từ 10 trở lên	Ila	C

# Lợi ích của xét nghiệm di truyền

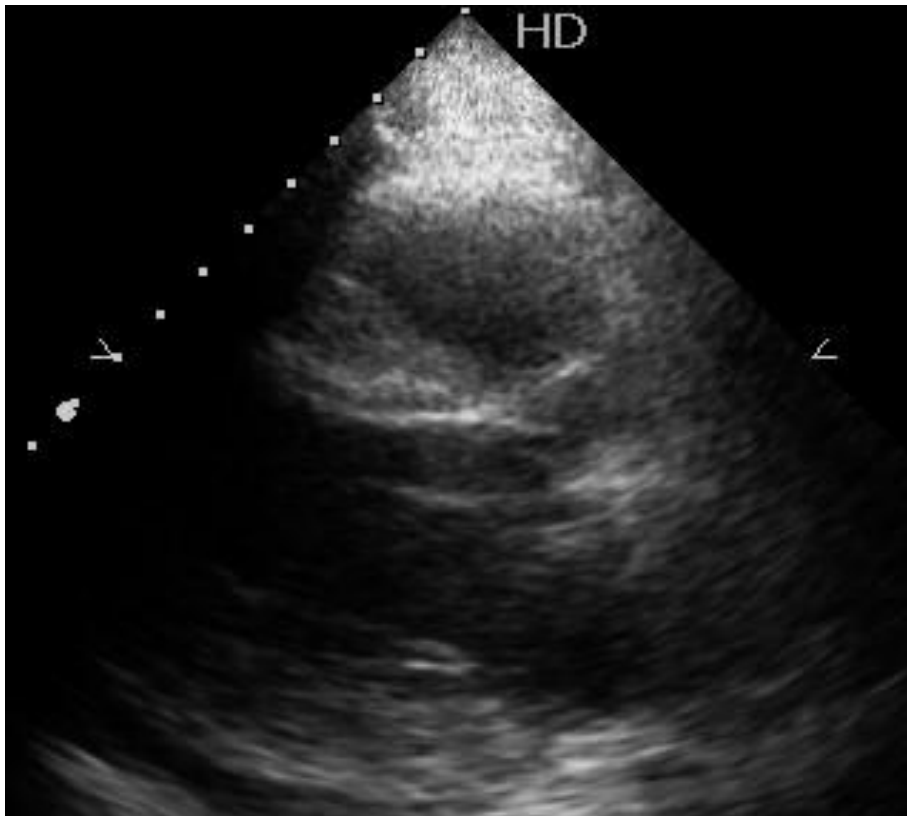
- Chẩn đoán xác định
- Phân tầng nguy cơ với tầm soát gia đình
- Tiên lượng
- Xác định đột biến gây bệnh mới

# Lợi ích của xét nghiệm di truyền

---

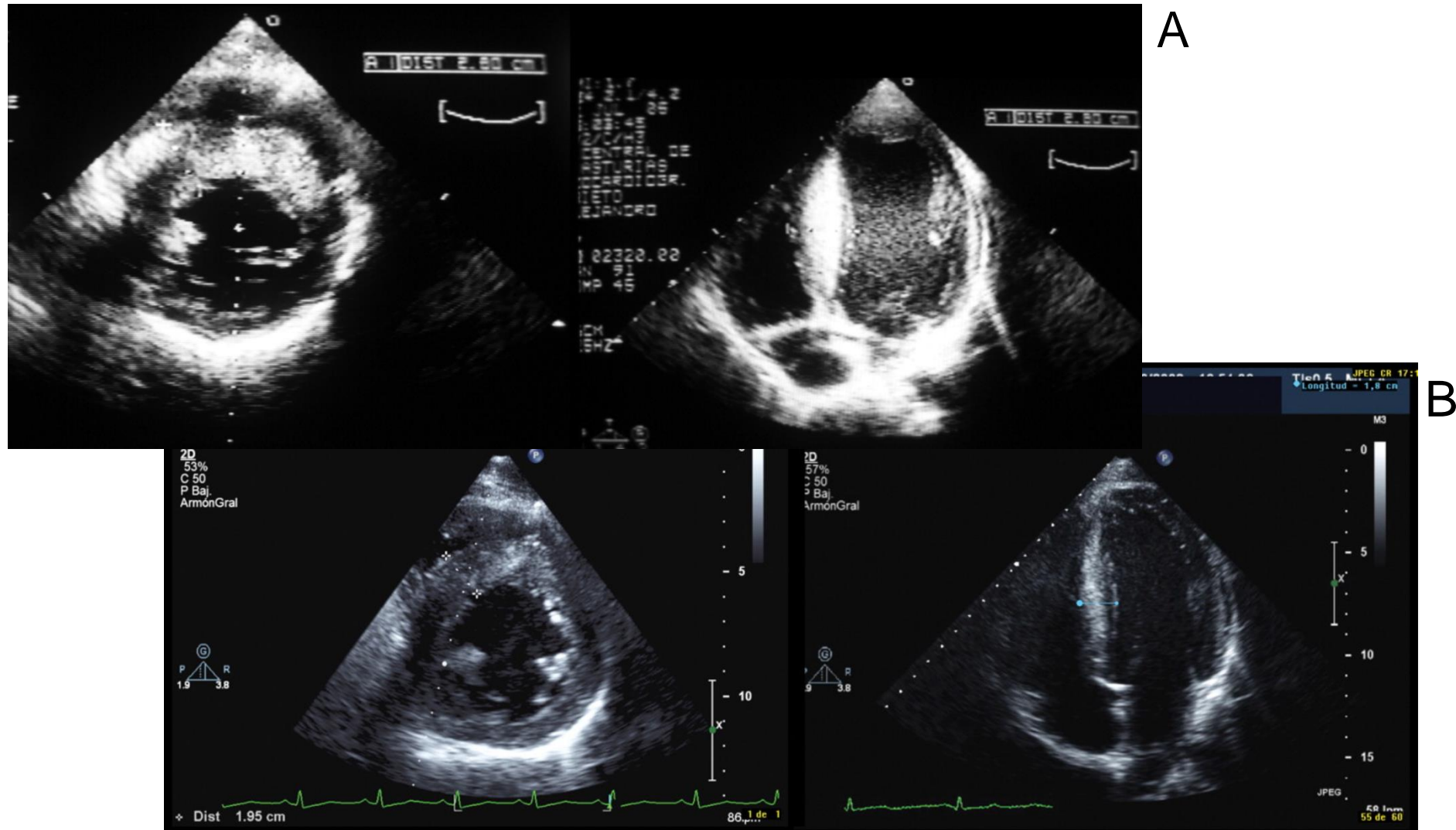
- Chẩn đoán xác định
- Phân tầng nguy cơ với tầm soát gia đình
- Tiên lượng
- Xác định đột biến gây bệnh mới

# Chẩn đoán còn mơ hồ



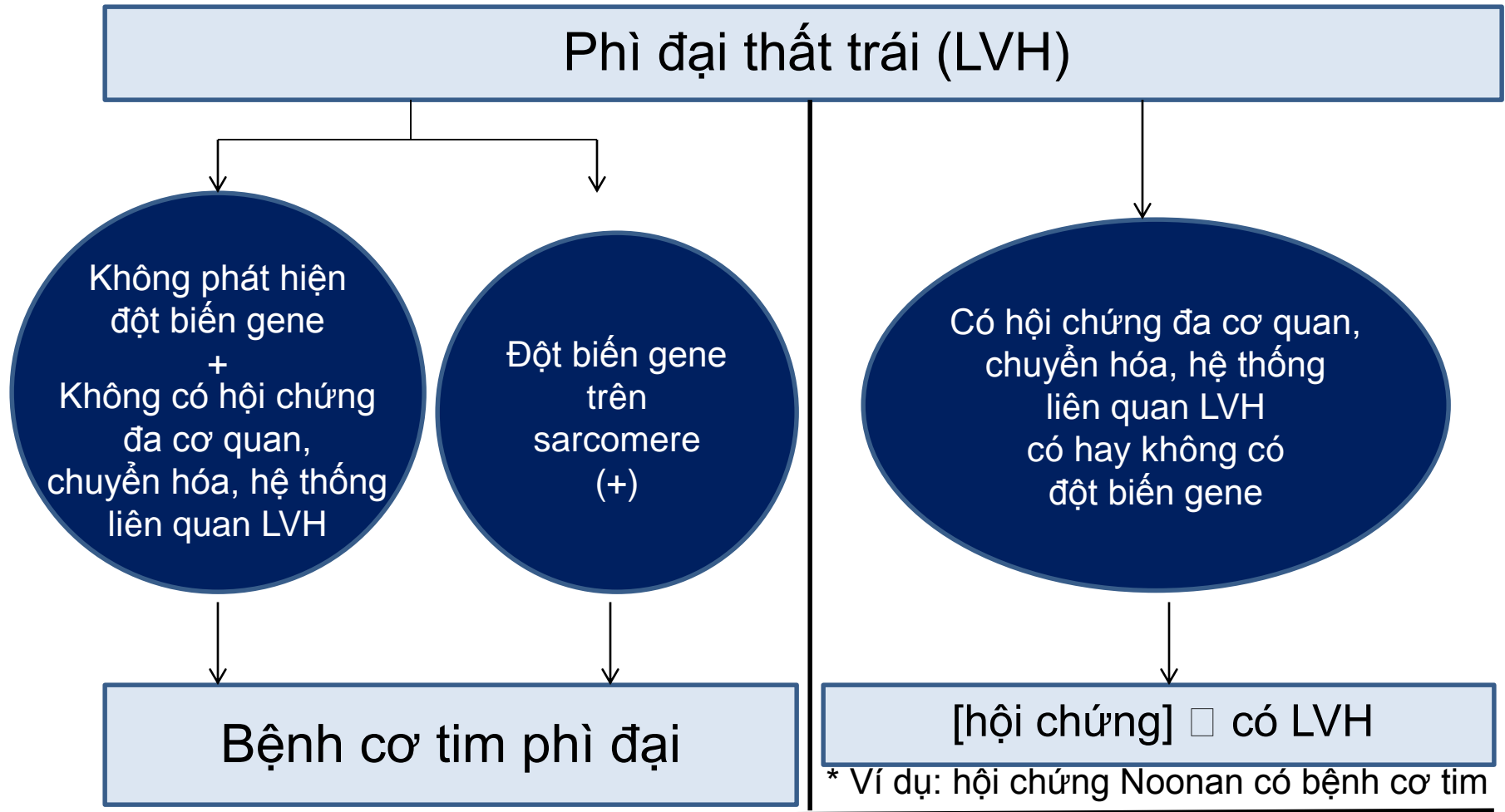
Bệnh nhân nữ, 36 tuổi. Tăng huyết áp nhẹ 2 năm. Cậu và em họ đột tử  
Đột biến gây bệnh trên gene TNNT2 (c.487\_489delGAG, p.Glu163del, dị hợp)

# Phân biệt tim vận động viên và BCTPĐ do đột biến trên gene của sarcomere



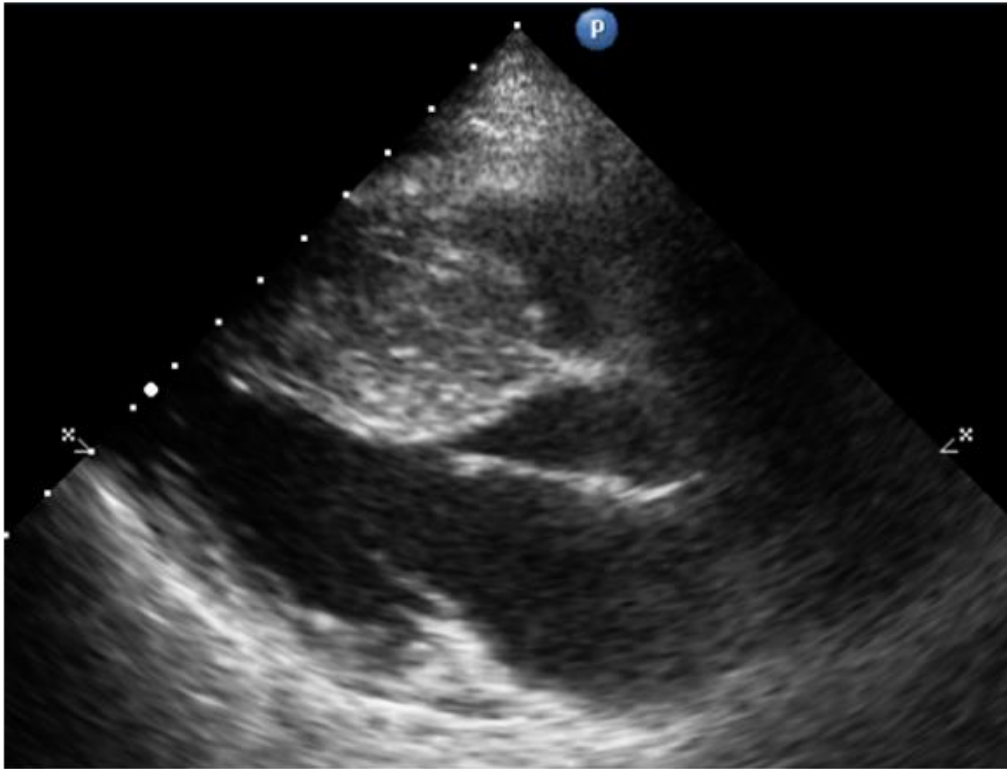
Martín M et al. Hypertrophic cardiomyopathy and athlete's heart: a tale of two entities. Eur J Echocardiogr. 2008;10(1):151-153

# Đặc điểm phân biệt nguyên nhân phì đại thất trái

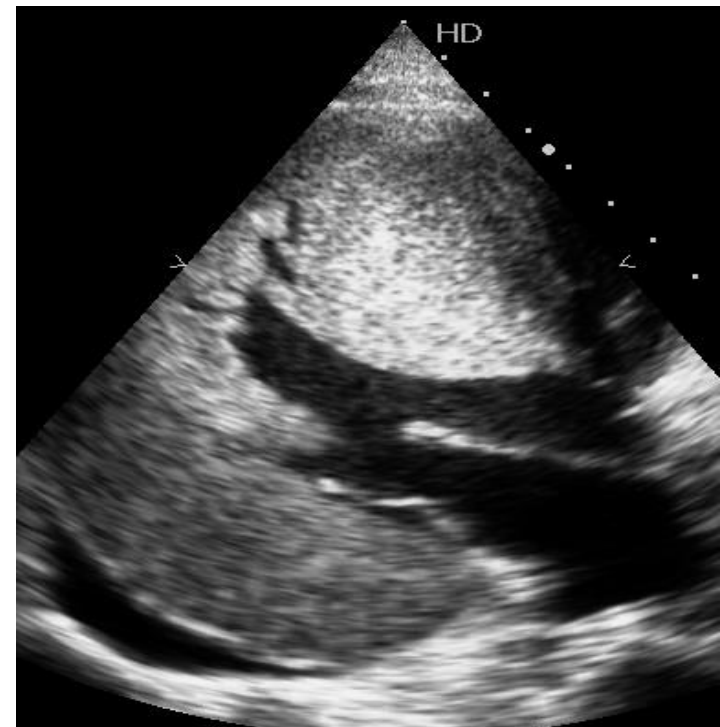
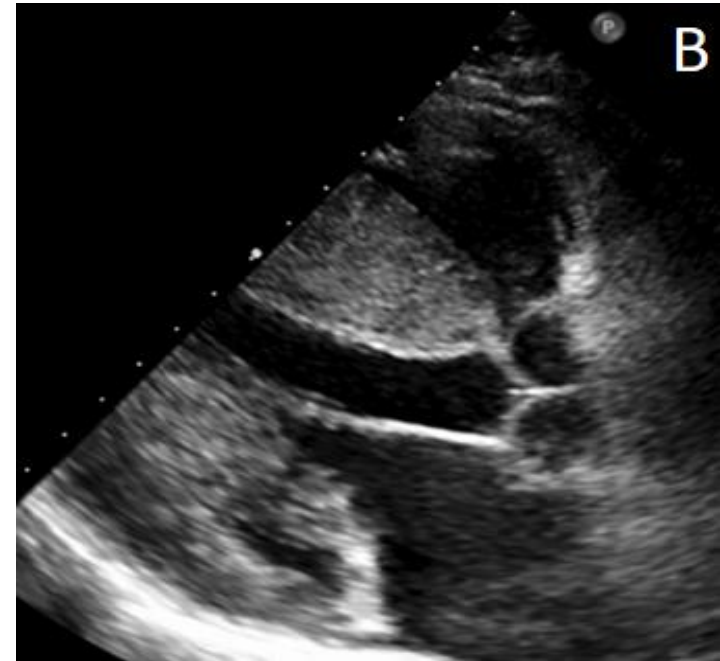


## Kiểu hình bệnh cơ tim phì đại

A



B



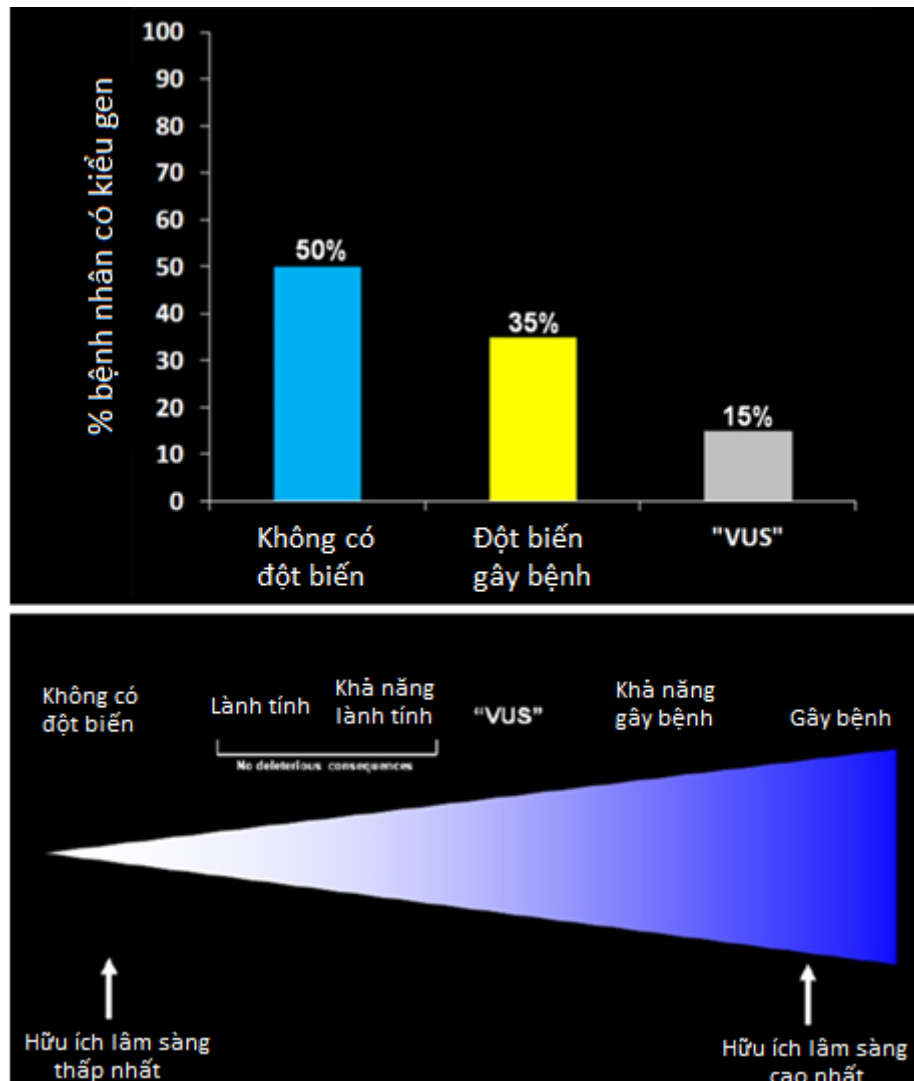


# Lợi ích của xét nghiệm di truyền

---

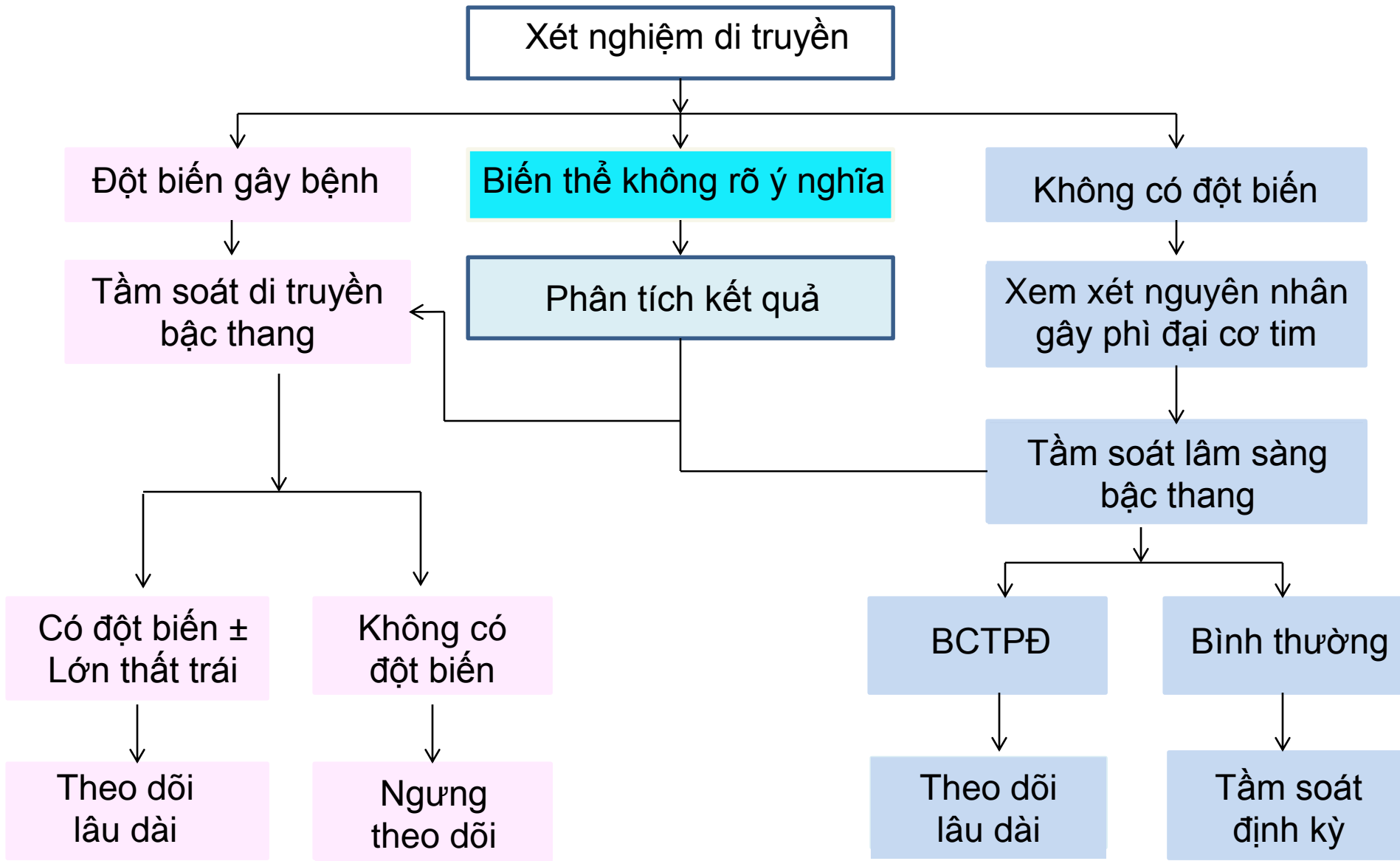
- Chẩn đoán xác định
- Phân tầng nguy cơ với tầm soát gia đình
- Tiên lượng
- Xác định đột biến gây bệnh mới

# Phân bố kết quả xét nghiệm di truyền ở bệnh nhân BCTPĐ

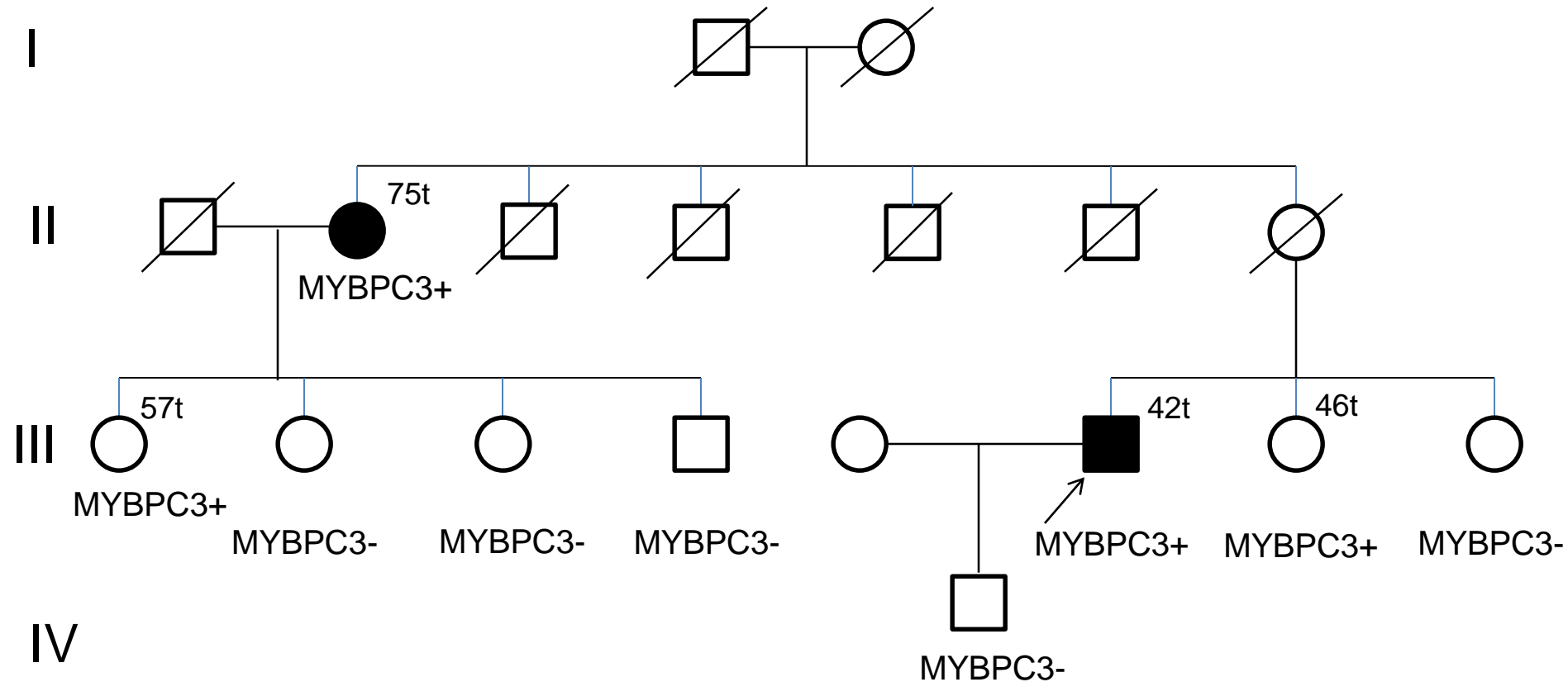


VUS: biến thể không rõ ý nghĩa

# Sơ đồ tầm soát di truyền và lâm sàng



# Tầm soát di truyền cho thành viên gia đình



□ nam  
○ nữ  
■ biểu hiện lâm sàng BCTPĐ  
/ đã chết



# Lợi ích của xét nghiệm di truyền

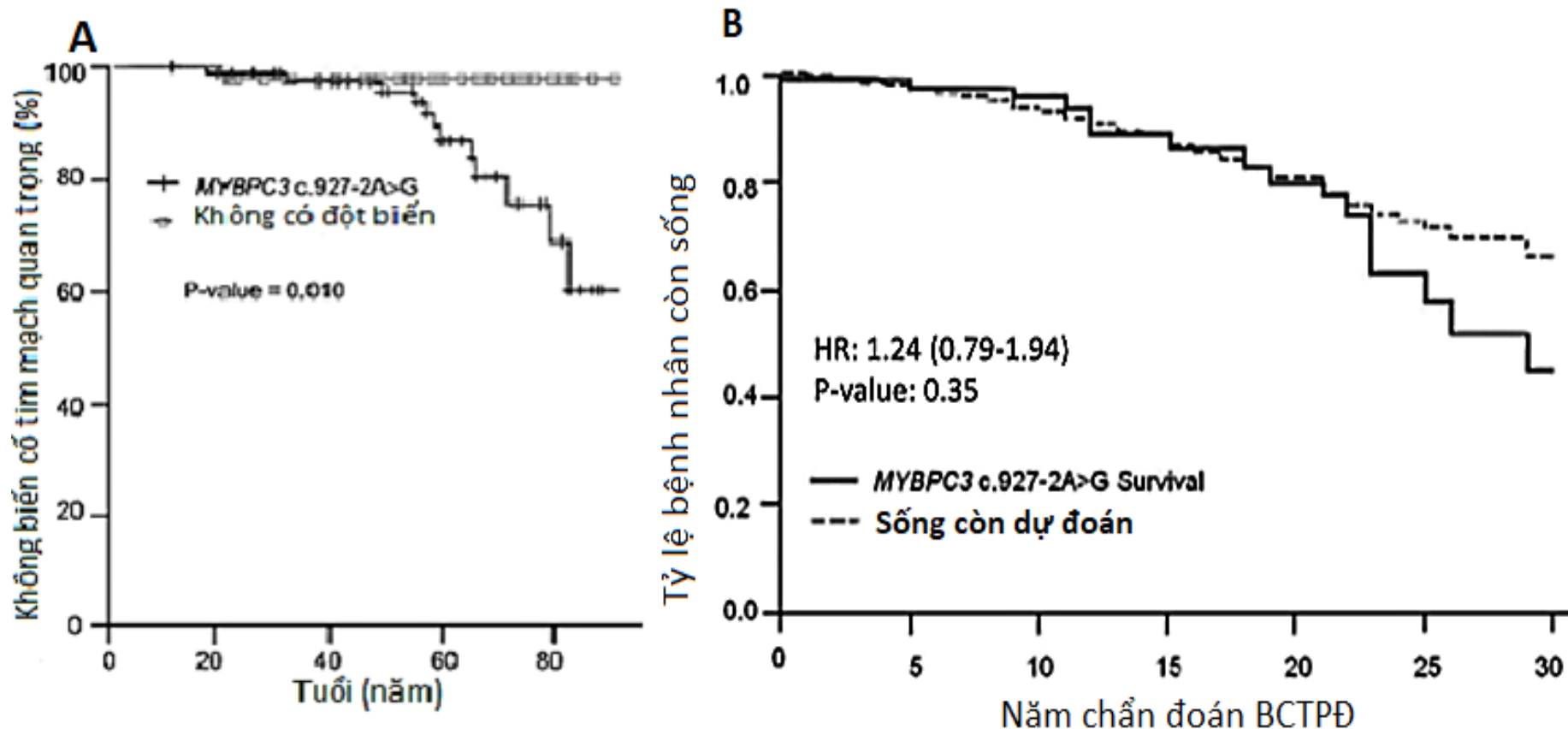
---

- Chẩn đoán xác định
- Phân tầng nguy cơ với tầm soát gia đình
- **Tiên lượng**
- Xác định đột biến gây bệnh mới

# Đột biến trên gene MYBPC3 ở bệnh nhân bệnh cơ tim phì đại Iceland

- Mục tiêu:  
Đặc điểm lâm sàng và đột biến gene ở bệnh nhân (bn) BCTPĐ trên khắp Iceland
- Phương pháp  
141 bn BCTPĐ được tầm soát 11 gene MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC, LAMP2, GLA, PRKAG2

# Biến cố tim mạch và tỷ lệ sống còn ở bệnh nhân có đột biến MYBPC3



Adalsteinsdottir B, Teekakirikul P, Maron JB et al. Nationwide Study on Hypertrophic Cardiomyopathy in Iceland Evidence of a MYBPC3 Founder Mutation. Circulation. 2014;130:1158-1167.

# Mối liên quan giữa kiểu gene (+) và tỷ lệ cao của biến cố suy tim ở bệnh nhân bệnh cơ tim phì đại

- Mục tiêu

Mối liên quan giữa kiểu gene và biến cố tim mạch quan trọng trong đoàn hệ BCTPĐ

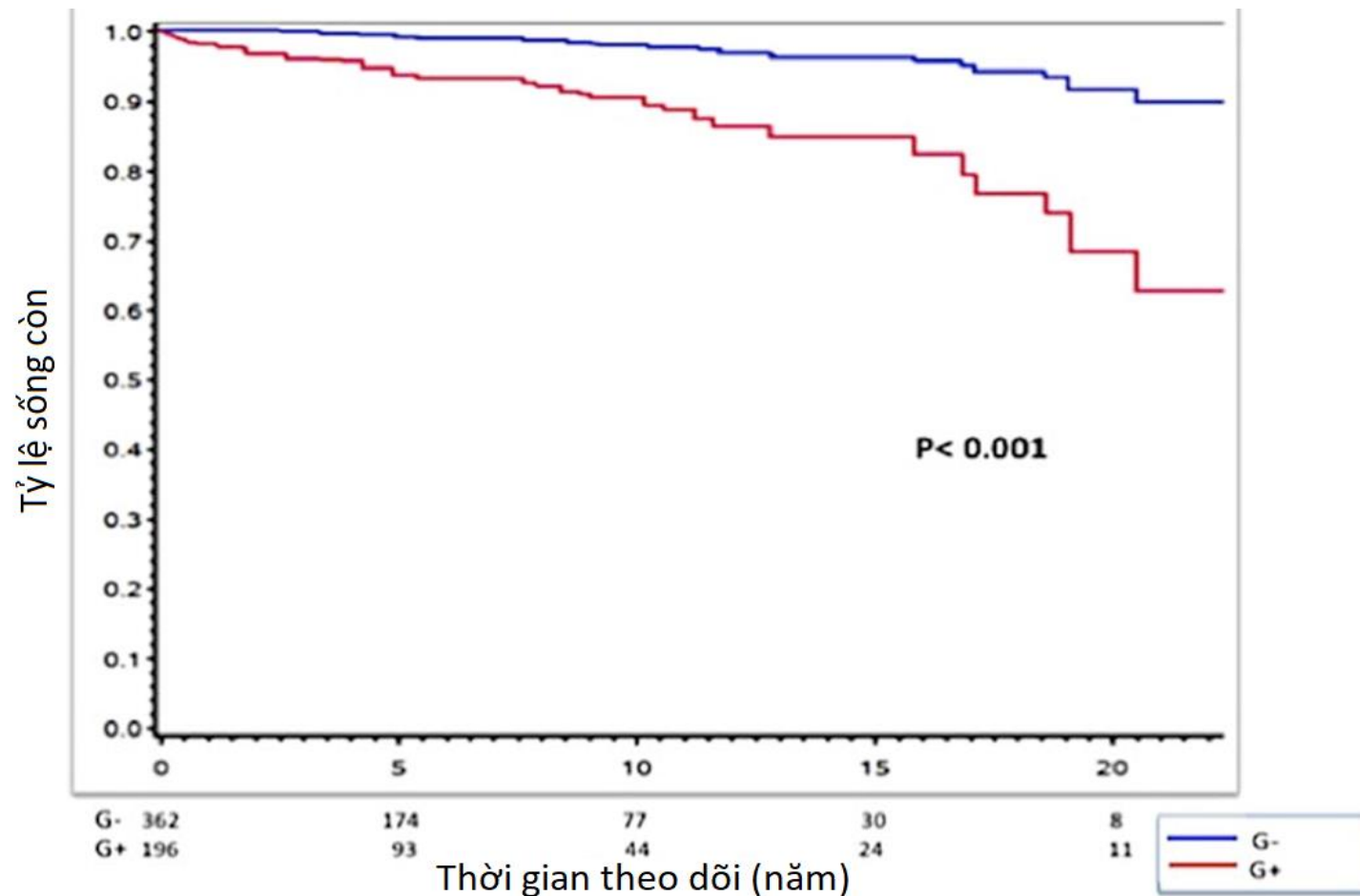
- Phương pháp

488 bn tầm soát 8 gene trên sợi tơ cơ MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC

Thời gian theo dõi 6,3 năm

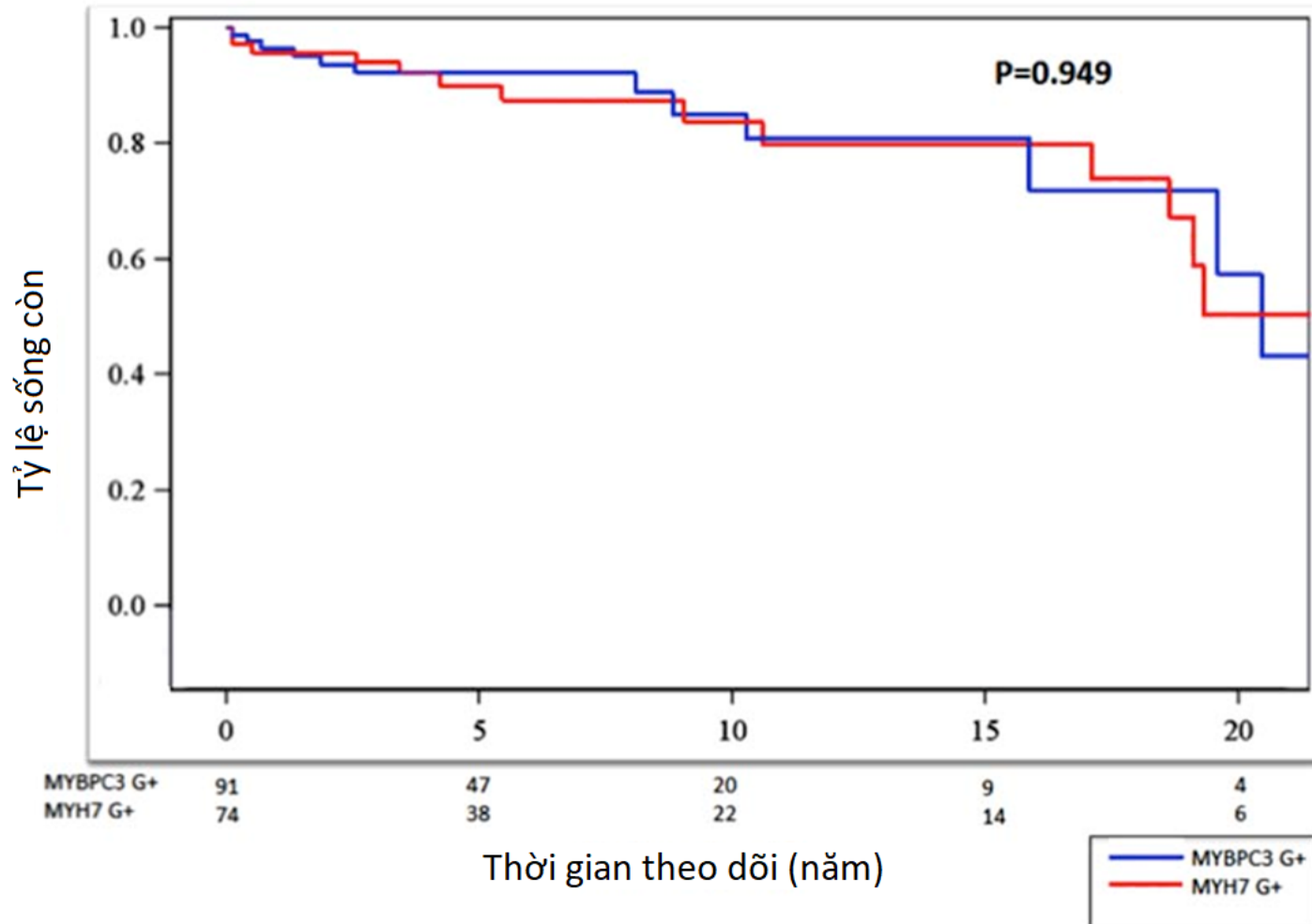


## Mối liên quan giữa tỷ lệ sống còn và kiểu gene (+)

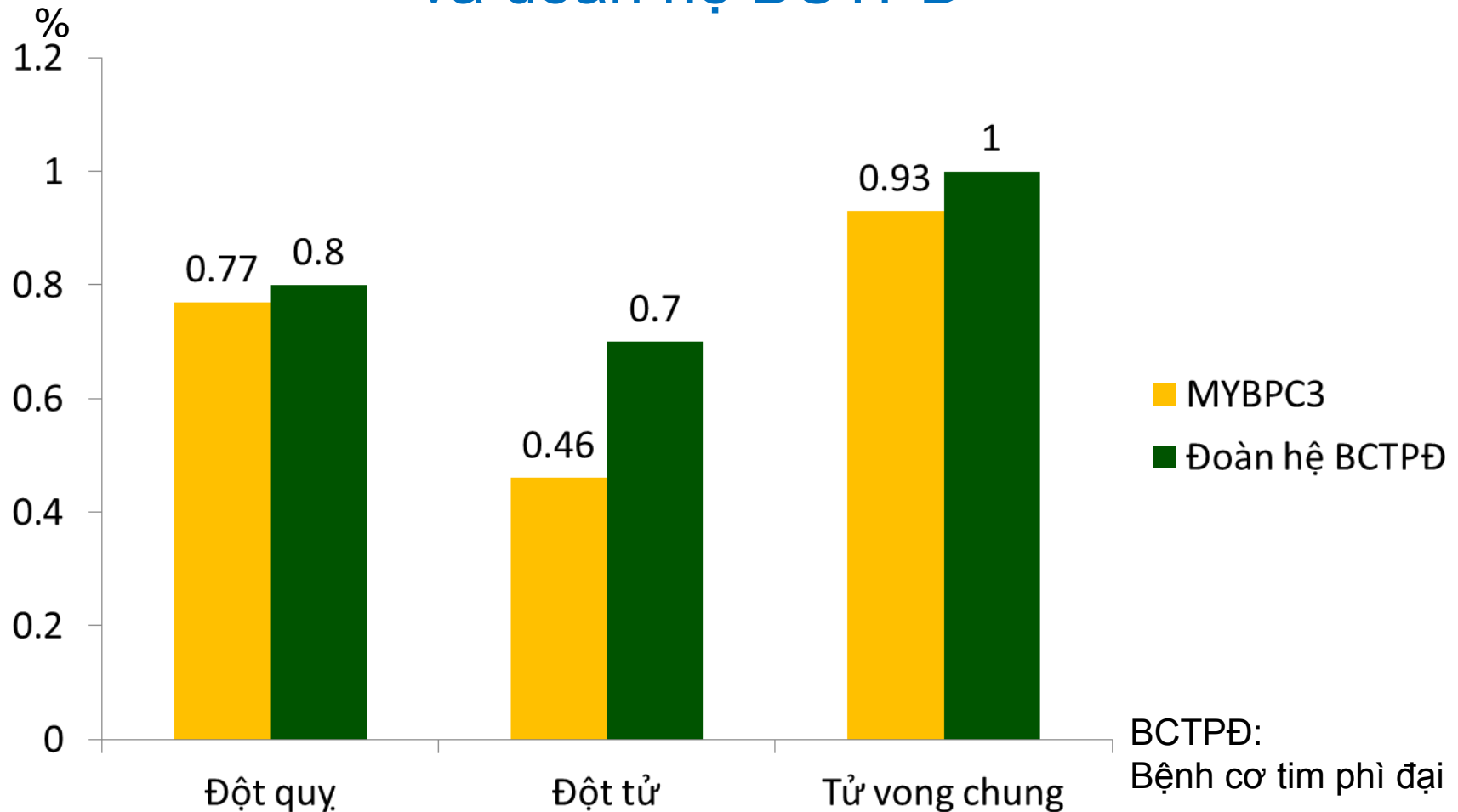


Li Q, Gruner C, Chan RH et al. Genotype-Positive Status in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy Is Associated With Higher Rates of Heart Failure Events. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7:416-422

## So sánh tỷ lệ sống còn giữa kiểu gene MYBPC3(+) và MYH7(+)



# So sánh biến cố giữa đột biến trên gene MYBPC3 và đoàn hệ BCTPĐ



1. Page SP et al. Cardiac Myosin Binding Protein-C Mutations in Families With Hypertrophic Cardiomyopathy Disease. Circ Cardiovasc Genet. 2012;5:156-166.

2. Maron BJ et al. Epidemiology of Hypertrophic Cardiomyopathy–Related Death. Circulation. 2000;102:858-864

3. Maron BJ et al. Clinical Profile of Stroke in 900 Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2002;39:301–7

## Bệnh cơ tim phì đại: Phân bố gene bệnh, phổ đột biến, ý nghĩa của chiến lược chẩn đoán di truyền

- Mục tiêu

Đánh giá phân bố gene gây bệnh và xác định chiến lược chẩn đoán di truyền tốt nhất

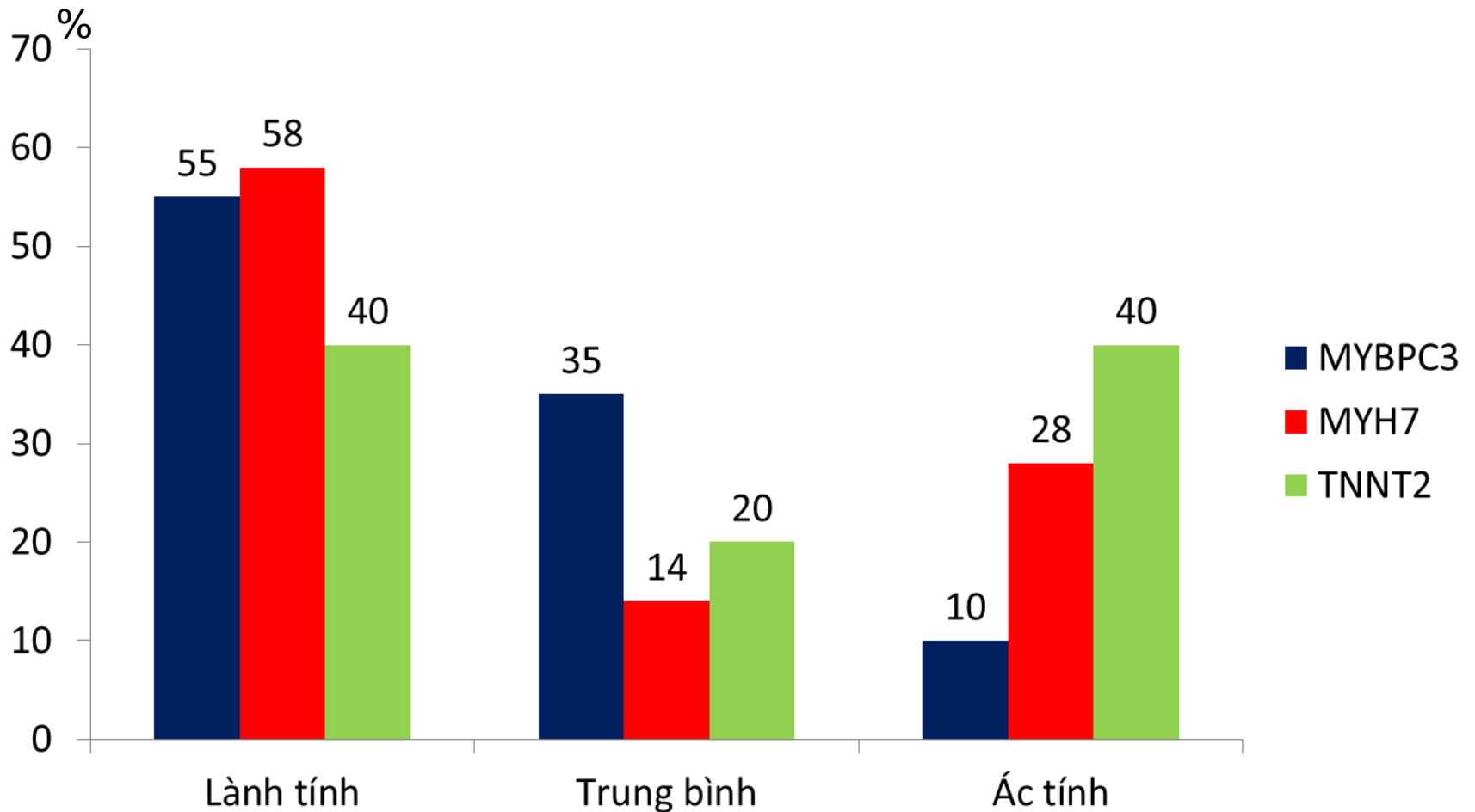
- Phương pháp

197 bn được tầm soát 9 gene MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNT2, MYL2, MYL3, TPM1, ACTC, and TNNC1

Biến cố tim mạch chính: đột tử, tử vong do suy tim, tử vong do đột quy, ngưng tim được cứu sống, ghép tim.

- Ác tính:  $\geq 2$  biến cố tim mạch
- Trung bình: 1 biến cố tim mạch
- Lành tính: không có biến cố tim mạch

# Mối liên quan giữa kiểu gene và tiên lượng



Richard P. Hypertrophic Cardiomyopathy Distribution of Disease Genes, Spectrum of Mutations, and Implications for a Molecular Diagnosis Strategy. Circulation. 2003;107:2227-2232

# Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và kết cục với ba đột biến trên sarcomere ở bệnh nhân bệnh cơ tim phì đại

- Mục tiêu

Mối liên quan giữa biểu hiện lâm sàng và bệnh nhân (bn) BCTPĐ có ba đột biến gene

- Phương pháp

488 bn tầm soát 8 gene trên sợi tơ cơ MYBPC3, MYH7, MYL2, MYL3, TNNT2, TNNI3, TPM1, ACTC

- Kết quả

4 bn có 3 đột biến gene.

1 bn có tiền căn ngưng tim được cứu sống.

3 bn thuộc nhóm nguy cơ cao đột tử đã được đặt ICD.

2 bn có sốc điện thích hợp.

3 bn biểu hiện bệnh giai đoạn cuối ở lứa tuổi 40.

1 bn lâm sàng nhẹ

# Mối liên quan giữa đặc điểm lâm sàng và kết cục với ba đột biến trên sarcomere ở bệnh nhân bệnh cơ tim phì đại

## Kết luận

- Bn mang 3 đột biến gene tăng nguy cơ đáng kể diễn tiến bệnh đến giai đoạn cuối và rối loạn nhịp thất.
- Xét nghiệm di truyền giúp phân tầng nguy cơ
- Đề nghị chiến lược theo dõi dựa vào kiểu gene

# Dự đoán tiên lượng với đột biến gene

---

- Một đột biến
  - ✓ Tiên lượng tốt hơn với kiểu gene (-)
  - ✓ Tiên lượng khác nhau giữa MYBPC3, MYH7, TNNT2 ?
- Nhiều đột biến
  - ✓ Tiên lượng xấu hơn một đột biến



# Lợi ích của xét nghiệm di truyền

---

- Chẩn đoán xác định
- Phân tầng nguy cơ với tầm soát gia đình
- Tiên lượng
- Xác định đột biến gây bệnh mới

# Xác định đột biến gây bệnh mới

---

- Sự ra đời của phương pháp mới
  - ✓ Giải trình tự thế hệ mới (Next – generation sequencing)
  - ✓ Giải trình tự toàn bộ exome (Whole – exome sequencing)
  - ✓ Giải trình tự toàn bộ bộ gene (Whole – genome sequencing)
- Cơ sở dữ liệu của Clinvar và ExAC

# Giới hạn của xét nghiệm di truyền

---

- Tầm soát gia đình ở bệnh nhân BCTPĐ không mang đột biến gene
- Diễn giải ý nghĩa VUS

# Kết luận

---

- Xét nghiệm di truyền hữu ích
- Cần diễn giải đúng kết quả của xét nghiệm di truyền
- Lợi ích lâm sàng
  - ❖ Chẩn đoán chính xác nguyên nhân di truyền
  - ❖ Tiên lượng bệnh
  - ❖ Phát hiện người mang đột biến chưa biểu hiện lâm sàng

*Thank you*

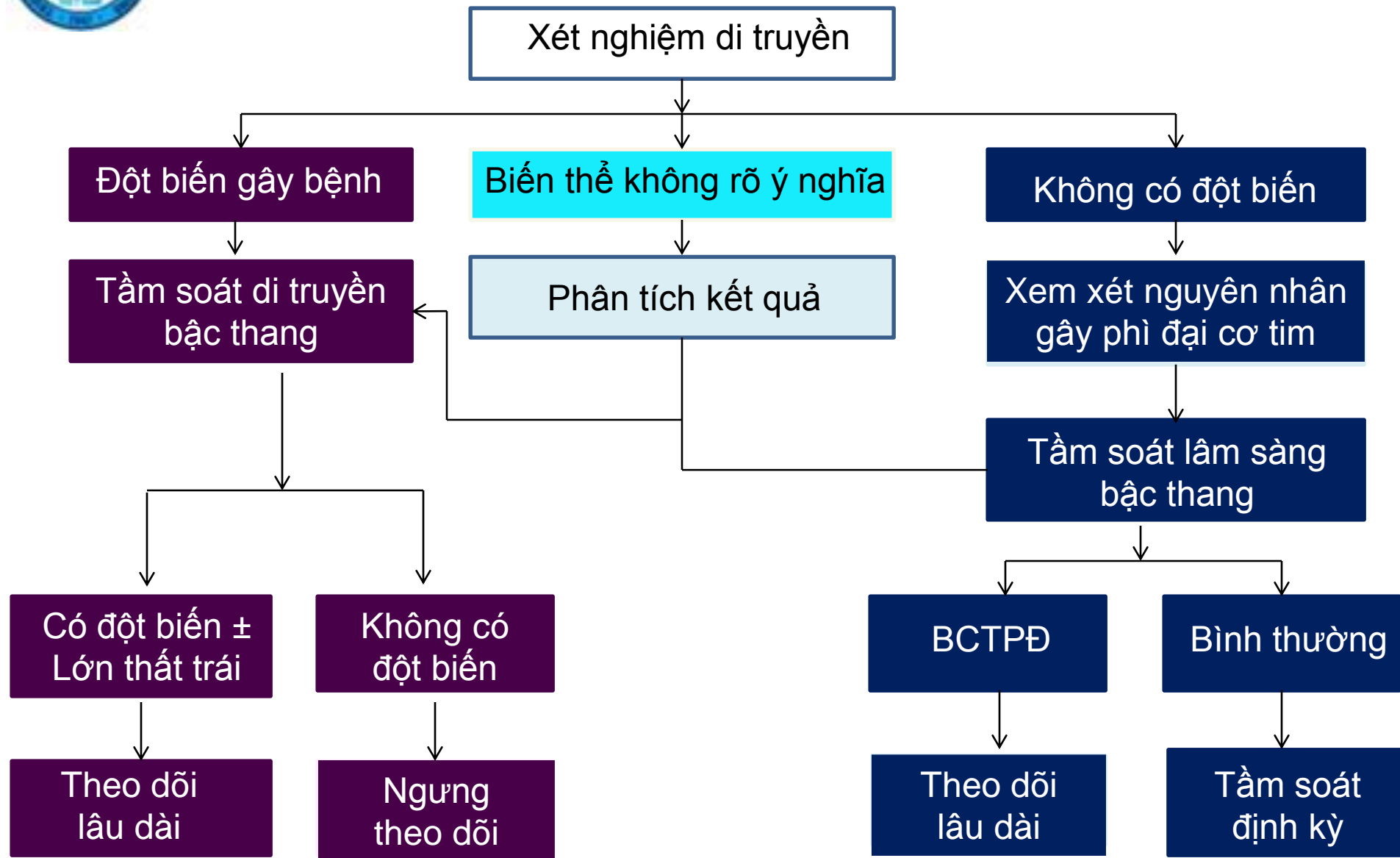








# Sơ đồ tầm soát di truyền và lâm sàng



Elliott PM, Gimeno B Jr, Mahon NG et al (2001), "Relation between severity of left ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy". Lancet, 357, 420-424 (33).