

Hội chứng Alport liên kết nhiễm sắc thể X do biến thể COL4A5 c.1826G>A (p.Gly609Asp): Báo cáo ca lâm sàng và phân tích di truyền

X-linked Alport syndrome caused by the COL4A5 c.1826G>A (p.Gly609Asp) variant: A clinical case report and genetic analysis

Nghiêm Xuân Hoàn^{1*}
và Mai Thanh Hải Linh²

¹Phòng Khoa học Quân sự - Bệnh viện TWQĐ 108
²Trung tâm nghiên cứu Y học Việt-Đức - Bệnh viện TWQĐ 108

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hội chứng Alport liên kết nhiễm sắc thể X (XLAS) do đột biến gen COL4A5 là bệnh thận di truyền hay gặp nhất ở nam giới trẻ tuổi, với biểu hiện đa dạng từ tiểu máu đơn độc đến suy thận giai đoạn cuối. Giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) đang ngày càng được ứng dụng để phát hiện các biến thể mới, đặc biệt tại các cơ sở y tế Việt Nam. **Giới thiệu ca bệnh:** Bệnh nhân nam, sinh năm 2007, là con thứ hai trong gia đình, có một anh trai khỏe mạnh, được phát hiện mang biến thể hemizygous COL4A5 NM_033380.3: c.1826G>A (p.Gly609Asp) - biến thể thay glycine bảo tồn cao bằng aspartat trong motif Gly-X-Y của vùng collagenous. Biến thể này chưa được phân loại trên ClinVar, được đánh giá là "có khả năng gây bệnh" (likely pathogenic) theo tiêu chí ACMG/AMP (PM1+PM2+PP3+PP4). **Bàn luận:** Xét nghiệm NGS panel gen bệnh cầu thận ở bệnh nhân nam, thận hư khởi phát sớm, tiểu máu và kháng corticoid giúp phân biệt thận hư vô căn với bệnh di truyền như Alport. Sử dụng sớm và duy trì ức chế hệ renin-angiotensin (ACEi/ARB) liều tối đa dung nạp là chiến lược cốt lõi để trì hoãn suy thận giai đoạn cuối. Phát hiện biến thể COL4A5 p.Gly609Asp là cơ sở để sàng lọc cho các thành viên nữ trong gia đình, tư vấn các lựa chọn sinh sản. **Kết luận:** Ca bệnh xác nhận giá trị của NGS panel đa gen trong chẩn đoán phân biệt hội chứng thận hư ở trẻ em. Phát hiện biến thể COL4A5 c.1826G>A giúp xác định căn nguyên di truyền, tránh điều trị ức chế miễn dịch không cần thiết và định hướng chiến lược bảo tồn thận, tư vấn di truyền gia đình.

Từ khóa: Hội chứng Alport, COL4A5, biến thể missense glycine, hội chứng thận hư kháng steroid, giải trình tự gen thế hệ mới.

Summary

Introduction: X-linked Alport syndrome (XLAS) caused by mutations in the COL4A5 gene is the most common hereditary kidney disease affecting young males, with a broad spectrum of clinical manifestations ranging from isolated hematuria to end-stage renal disease. Next-generation sequencing (NGS) is increasingly being applied to detect novel variants, particularly in Vietnamese healthcare facilities. **Case presentation:** The patient is a male born in 2007, the second child in the family, with a healthy older brother. He was found to carry a hemizygous variant in COL4A5 (NM_033380.3: c.1826G>A, p.Gly609Asp), a highly conserved glycine-to-aspartate substitution within the Gly-X-Y motif

Ngày nhận bài: 01/4/2026, ngày chấp nhận đăng: 22/4/2026

* Tác giả liên hệ: ngiemxuanhoan@108-icid.com - Phòng Khoa học Quân sự - Bệnh viện TWQĐ 108

of the collagenous domain. This variant has not been previously classified in ClinVar and was assessed as likely pathogenic according to ACMG/AMP criteria (PM1+PM2+PP3+PP4). *Discussion:* NGS panel testing for glomerular diseases in a male patient with early-onset nephrotic syndrome, hematuria, and steroid resistance helps distinguish idiopathic nephrotic syndrome from hereditary kidney diseases such as Alport syndrome. Early initiation and maintenance of maximum tolerated doses of renin-angiotensin system inhibitors (ACEi/ARB) represent a core strategy to delay end-stage renal disease. Identification of the COL4A5 p.Gly609Asp variant provides a basis for screening female family members and offering reproductive options counseling. *Conclusion:* This case confirms the value of NGS panel testing in the differential diagnosis of childhood nephrotic syndrome. Detection of the COL4A5 c.1826G>A variant enables determination of the genetic etiology, avoids unnecessary immunosuppressive therapy, guides kidney preservation strategies, and facilitates family genetic counseling.

Keywords: Alport syndrome, COL4A5, glycine missense variant, steroid-resistant nephrotic syndrome, next-generation sequencing.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Alport là bệnh thận di truyền do đột biến các gen mã hóa chuỗi collagen IV $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ (COL4A3, COL4A4, COL4A5), với tần suất khoảng 1/50.000. Cơ chế bệnh sinh chủ yếu là bất thường cấu trúc collagen IV trong màng đáy cầu thận, dẫn đến tổn thương tiến triển. Về phân loại di truyền, thể liên kết nhiễm sắc thể X (XLAS) do đột biến gen COL4A5 chiếm khoảng 80% số ca, tiếp đến là thể thường lặn (ARAS) khoảng 15% và thể thường trội (ADAS) khoảng 5% [1]. Bệnh đặc trưng bởi tiểu máu, protein niệu tiến triển đến hội chứng thận hư, xơ hóa cầu thận, cùng tổn thương tai trong và mắt mức độ thay đổi, với phổ biểu hiện rộng từ tiểu máu đơn độc đến suy thận giai đoạn cuối ở tuổi trẻ.

Tại Việt Nam, chẩn đoán hội chứng Alport còn gặp nhiều thách thức do sinh thiết thận có nhiều hạn chế về tính xâm lấn và độ nhạy, trong khi giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) ngày càng khẳng định vai trò quan trọng trong phân biệt thận hạt di

truyền với thận hạt vô căn. Đặc biệt, các biến thể missense thay thế glycin trong vùng Gly-X-Y của vùng collagenous có ý nghĩa gây bệnh rất cao do phá vỡ cấu trúc xoắn ba (triple-helix) của collagen IV [2]. Mặc dù vậy, số báo cáo ca bệnh có phân tích gen COL4A5 tại Việt Nam vẫn còn hạn chế, nhiều biến thể hiếm hoặc chưa được ghi nhận trên ClinVar, tạo ra khoảng trống lớn trong cơ sở dữ liệu di truyền của người Việt.

Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo ca bệnh đầu tiên tại Việt Nam mang biến thể COL4A5 c.1826G>A (p.Gly609Asp) dạng bán hợp tử trên một bệnh nhân nam sinh năm 2007 mắc hội chứng thận hư khởi phát sớm/bẩm sinh, được phát hiện bằng kỹ thuật NGS đa gen bệnh cầu thận.

Mục tiêu báo cáo ca bệnh: Mô tả, thảo luận giá trị chẩn đoán của biến thể COL4A5 c.1826G>A (p.Gly609Asp) dạng bán hợp tử, định hướng điều trị và theo dõi dài hạn, đóng góp vào cơ sở dữ liệu biến thể COL4A3-4-5 ở người Việt Nam.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

2.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân

Thông số	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Nhận xét
Thông tin chung			
Giới tính / Năm sinh	Nam / 2007	-	Tuổi khởi phát: 5 tuổi
Tiền sử gia đình	Không ghi nhận suy thận, tiểu máu, giảm thính lực	-	Gợi ý đột biến <i>de novo</i>

Thông số	Kết quả	Giá trị tham chiếu	Nhận xét
Lâm sàng			
Phù	Không	-	Không điển hình hội chứng thận hư thông thường
Huyết áp	Bình thường/tăng nhẹ	< 130/80mmHg	Đang dùng thuốc hạ áp
Sinh hóa máu			
Creatinin huyết thanh	72 μ mol/L	44 - 80 μ mol/L	Chức năng thận còn bảo tồn
Ure huyết thanh	4,8mmol/L	2,5 - 7,5mmol/L	
eGFR (Schwartz)	> 90ml/phút/1,73m ²	$\geq$ 90ml/phút/1,73m ²	CKD giai đoạn G1
Albumin huyết thanh	24g/L	35 - 50g/L	Phù hợp hội chứng thận hư
Cholesterol toàn phần	6,7mmol/L	<5,2mmol/L	Tăng lipid máu thứ phát
Triglycerid	2,3mmol/L	< 1,7mmol/L	
C3	Bình thường	0,9 - 1,8 g/L	Loại trừ viêm cầu thận qua trung gian bổ thể
C4	Bình thường	0,16 - 0,47g/L	
Miễn dịch			
ANA	Âm tính	Âm tính	Loại trừ lupus ban đỏ hệ thống
Anti-dsDNA	Âm tính	Âm tính	
IgA, IgG, IgM	Bình thường	-	Loại trừ bệnh IgA nephropathy
Nước tiểu			
Protein niệu 24 giờ	3,7g/24 giờ	< 150mg/24 giờ	Kéo dài, kháng corticoid
Hồng cầu niệu (cặn Addis)	Hồng cầu biến dạng	Không có	Tiểu máu cầu thận
Bạch cầu niệu	Không tăng	<2.000/ml	
Thính giác và Mắt			
Thính lực đồ	Giảm nhẹ tần số cao	Bình thường	Phù hợp XLAS giai đoạn sớm
Khám mắt	Đục thủy tinh thể hình chóp (<i>anterior lenticonus</i>); loạn sản điểm vàng	Bình thường	Tổn thương đặc trưng hội chứng Alport
Mô bệnh học thận			
Kính hiển vi quang học	Xơ hóa cầu thận cục bộ từng vùng (FSGS)	-	Tổn thương không đặc hiệu
Kính hiển vi điện tử	Màng đáy cầu thận mỏng–dày không đều, phân mảnh lamina densa	-	Đặc trưng hội chứng Alport
Miễn dịch huỳnh quang	Giảm/mờ tín hiệu anti- α 5(IV)	Bình thường	Phù hợp biến thể missense glycine

Nhận xét: Bệnh nhân nam, sinh năm 2007, là con thứ hai trong gia đình, có một anh trai khỏe mạnh. Người anh trai từng được chẩn đoán giãn bể thận trái khi còn nhỏ, nhưng đến tuổi trưởng thành không biểu hiện bất thường lâm sàng. Gia đình không ghi nhận tiền sử suy thận, tiểu máu, protein niệu hay giảm thính lực, gợi ý khả năng đột biến *de novo* hơn là di truyền rõ ràng trong gia đình. Bệnh nhân có tiền sử viêm cầu thận từ 2 tuổi, được chẩn đoán hội chứng thận hư lúc 5 tuổi với đặc điểm không phù, protein niệu 24 giờ ở ngưỡng thận hư, albumin huyết thanh giảm rõ, huyết áp tại thời điểm chẩn đoán trong giới hạn bình thường hoặc tăng nhẹ, đã được sử dụng thuốc hạ áp và prednisone. Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ corticosteroid chuẩn nhưng đáp ứng không hoàn toàn, protein niệu tồn tại dai dẳng. Hiện bệnh nhân đang được cân nhắc chuyển đổi phác đồ điều trị, từ đó đặt ra nghi ngờ bệnh cầu thận có căn nguyên di truyền.

Bệnh nhân ở giai đoạn thiếu niên, huyết áp trong giới hạn bình thường hoặc tăng nhẹ, không có biểu hiện suy tim, phù phổi, nghe tim phổi bình thường, không ghi nhận dị dạng xương khớp. Trong quá trình điều trị prednisone liều cao, bệnh nhân xuất hiện tình trạng tím da và giãn tĩnh mạch, các biểu hiện này cải thiện sau khi giảm liều, chỉ còn một số nốt tím tồn tại ở vùng mặt và thân mình. Thính lực đồ ghi nhận bình thường hoặc giảm nhẹ ở tần số cao. Khám mắt phát hiện tổn thương đặc trưng của hội chứng Alport bao gồm đục thủy tinh thể hình chớp và loạn sản điểm vàng, đã được phẫu thuật điều trị, hiện tại bệnh nhân được đánh giá đủ sức khỏe để thực hiện phẫu thuật sau đó. Các biểu hiện này phù hợp với giai đoạn sớm của hội chứng Alport thể liên kết nhiễm sắc thể X [1].

Kết quả xét nghiệm cho thấy creatinin huyết thanh ở mức 72 $\mu\text{mol/L}$ và ure huyết thanh 4,8 mmol/L, với mức lọc cầu thận ước tính theo Schwartz $> 90 \text{ mL/phút/1,73m}^2$, phản ánh chức năng thận còn được bảo tồn. Bệnh nhân có protein niệu 24 giờ tăng kéo dài ở mức 3,7 g/24 giờ, albumin huyết thanh giảm còn 24 g/L, cholesterol toàn phần 6,7 mmol/L và triglycerid 2,3 mmol/L, phù hợp với hội chứng thận hư. Các xét nghiệm miễn dịch bao gồm C3, C4 trong giới hạn bình thường, ANA và các tự kháng thể đặc hiệu âm tính, giúp loại trừ bệnh cầu thận có căn nguyên miễn dịch mắc phải. Phân tích cặn Addis nước tiểu ghi nhận hồng cầu biến dạng, không tăng bạch cầu niệu, không phát hiện trụ mỡ, không điển hình cho tổn thương thay đổi tối thiểu đơn thuần, phù hợp với đặc điểm của hội chứng Alport khởi phát ở độ tuổi thiếu niên.

Bệnh nhân đã được thực hiện sinh thiết thận hai lần (lúc nhỏ và năm 2025), tuy nhiên kết quả giải phẫu bệnh của lần sinh thiết đầu tiên không được ghi nhận đầy đủ. Trên kính hiển vi quang học, tổn thương có thể không đặc hiệu, với hình ảnh xơ hóa cục bộ từng vùng (focal segmental glomerulosclerosis – FSGS). Trong khi đó, kính hiển vi điện tử ghi nhận màng đáy cầu thận có biểu hiện mỏng – dày không đều, phân mảnh, đặc trưng cho hội chứng Alport. Kết quả miễn dịch huỳnh quang nhuộm kháng thể anti- $\alpha 5(\text{IV})$ cho thấy tín hiệu giảm hoặc mất ở cầu thận và màng đáy ống thận, phù hợp với thể liên kết nhiễm sắc thể X ở bệnh nhân nam. Tuy nhiên, một số biến thể missense thay thế glycine có thể chỉ gây giảm nhẹ tín hiệu. Các tổn thương này là cơ sở quan trọng để chỉ định xét nghiệm gen nhằm xác định căn nguyên di truyền của bệnh [2].

Bảng 2. Phân tích biến thể COL4A5 c.1826G>A (p.Gly609Asp) theo tiêu chí ACMG/AMP

Tiêu chí ACMG/AMP	Phân nhóm	Bằng chứng cụ thể	Đánh giá
PM1	Pathogenic Moderate	Nằm trong vùng collagenous của COL4A5 — hotspot biến thể glycine Gly-X-Y gây bệnh; nhiều biến thể Gly→Asp liên kế (p.Gly624Asp, p.Gly973Asp) đã được xác nhận <i>pathogenic</i> trên ClinVar ²	Áp dụng

PM2	Pathogenic Moderate	Không có hoặc tần suất cực thấp trên gnomAD, 1000 Genomes và ESP; phù hợp ngưỡng <1% theo tiêu chí lọc của panel NGS ¹	Áp dụng
PM5	Pathogenic Moderate	Biến thể đồng vị trí c.1826G>C (p.Gly609Ala) đã được ghi nhận trong ClinGen Allele Registry (CA413845694); thay thế cùng residue glycine bảo tồn ²	Áp dụng (nếu p.Gly609Ala được xác nhận gây bệnh)
PP3	Pathogenic Supporting	Dự đoán in silico bất lợi: SIFT (deleterious), PolyPhen-2 (probably damaging), CADD score cao; Gly→Asp thay glycine trung tính bằng acid amin tích điện âm, gián đoạn cấu trúc triple-helix $\alpha3/\alpha4/\alpha5$	Áp dụng
PP4	Pathogenic Supporting	Kiểu hình đặc trưng XLAS ở bệnh nhân nam: hội chứng thận hư kháng steroid, tiểu máu cầu thận, giảm thính lực tần số cao, đục thủy tinh thể hình chớp, tổn thương màng đáy EM điển hình ²	Áp dụng
PP1	Pathogenic Supporting	Chưa đủ dữ liệu đồng phân ly (<i>co-segregation</i>) trong gia đình - cần xét nghiệm phân tử mẹ và người thân	Chưa áp dụng
BS2 / BA1	Benign	Không áp dụng (tần suất quần thể cực thấp)	Không áp dụng
Phân loại cuối cùng		Likely Pathogenic (PM1 + PM2 + PP3 + PP4; có thể nâng lên <i>Pathogenic</i> nếu bổ sung PP1-moderate qua xét nghiệm gia đình) ³	

Nhận xét: Giải trình tự gen thể hệ mới cho thấy bệnh nhân mang biến thể dị hợp tử hemizygous trên gen *COL4A5* NM_033380.3: c.1826G>A, dẫn đến thay thế amino acid p.Gly609Asp trên protein NP_203699.1. Biến thể nằm trên chrX:108598748, vùng collagenous, làm thay thế một glycine bảo tồn cao trong motif lặp lại Gly-X-Y của collagen IV, được coi là vị trí nhạy cảm với biến đổi cấu trúc triple-helix¹.

Trên ClinVar, biến thể c.1826G>A (p.Gly609Asp) hiện chưa được báo cáo, tuy nhiên trong cơ sở dữ liệu Allele Registry của ClinGen, biến thể đã được gán mã CA413845694 cùng với biến thể song hành c.1826G>C (p.Gly609Ala), cho thấy đã được ghi nhận ở mức alen nhưng chưa có chú giải phenotypic đầy đủ^{2,4}. Phụ lục của Morinière và cộng sự mô tả một bệnh nhân nam 5 tuổi mang *COL4A5* c.1826G>A (p.Gly609Asp) với biểu hiện tiểu máu/protein niệu và hình ảnh kính điện tử phù hợp Alport, được xếp nhóm "X-linked confirmed", củng cố mối liên hệ kiểu gen, kiểu hình. Như vậy, về thực chất, c.1826G>A là biến

thể hiếm, mới chỉ được mô tả rời rạc, chưa có đánh giá phân lớp nhất quán trên ClinVar, nên có thể coi là biến thể chưa được báo cáo trong bối cảnh Việt Nam và đa số CSDL lâm sàng^{5,6}.

Từ góc độ ACMG, biến thể này có thể đánh giá PM1 - nằm trong vùng chức năng quan trọng, trùng với nhiều biến thể glycine gây bệnh đã được xác nhận trên *COL4A5*¹. PM2 không hoặc rất hiếm gặp trên quần thể chung (gnomAD, 1000 Genomes) theo các tổng hợp về variant *COL4A5* (dữ liệu cho các motif Gly-Asp tương đồng cho thấy tần suất cực thấp). PP3 dự đoán in silico (SIFT, PolyPhen-2, CADD) cho thấy biến đổi không bảo tồn, thay glycine trung tính bằng aspartat tích điện âm, làm gián đoạn cấu trúc triple-helix và tương tác giữa chuỗi $\alpha3/\alpha4/\alpha5$. PP4 kiểu hình bệnh nhân là nam, tiểu máu/protein niệu mạn tính, hội chứng thận hư kháng steroid, nghi ngờ Alport với tổn thương mô bệnh học phù hợp. Nếu có thêm bằng chứng đồng segregate trong gia đình (mẹ dị hợp tử, có tiểu máu; các cậu

hoặc anh em trai mắc bệnh tương tự), có thể áp dụng tiêu chí PP1-moderate để nâng phân loại lên “likely pathogenic”².

Đặc biệt, nhiều nghiên cứu đã khẳng định rằng hầu hết biến thể missense thay thế glycin trong vùng collagenous của COL4A5 là gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh, với phổ nặng nhẹ tùy vị trí và ảnh hưởng cấu trúc. Các biến thể Gly→Asp khác như p.Gly624Asp, p.Gly973Asp, p.Gly1024Glu... đã được báo cáo nhiều lần ở bệnh nhân Alport với độ tin cậy pathogenic/likely pathogenic. Do đó, việc phát hiện p.Gly609Asp ở bệnh nhân nam có kiểu hình phù hợp là bằng chứng mạnh ủng hộ vai trò nguyên nhân của biến thể này.

Các dữ liệu này cho thấy p.Gly609Asp nằm cùng vùng collagenous với nhiều glycin đã được chứng minh gây bệnh, và thay thế bởi acid amin tích điện âm tương tự, do đó nguy cơ gây bệnh là cao.

III. BÀN LUẬN

Ở bệnh nhân thận hư khởi phát sớm, nam giới, có tiểu máu và đáp ứng kém với corticoid, chỉ định xét nghiệm NGS panel các gen bệnh cầu thận là hợp lý, giúp phân biệt thận hư vô căn với bệnh cầu thận di truyền như Alport, NPHS2-related, WT1-related... Trong ca bệnh này, phát hiện COL4A5 p.Gly609Asp cho phép chẩn đoán xác định/hướng mạnh đến Alport liên kết X, tránh kéo dài điều trị ức chế miễn dịch không hiệu quả và tiềm ẩn độc tính.

Về điều trị, các nghiên cứu đoàn hệ cho thấy sử dụng sớm và kéo dài ức chế hệ renin-angiotensin (ACEi hoặc ARB) ở bệnh nhân Alport có thể trì hoãn suy thận giai đoạn cuối nhiều năm, đặc biệt nếu bắt đầu trước khi xuất hiện protein niệu nặng. Do đó, với bệnh nhân nam mang biến thể COL4A5 gây bệnh, dù eGFR còn bảo tồn, việc duy trì thuốc ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể ở liều tối đa dung nạp, kèm theo kiểm soát huyết áp và protein niệu là chiến lược cốt lõi. Trong trường hợp hội chứng thận hư, có thể cân nhắc ngừng dần các thuốc ức chế miễn dịch sau khi xác định nguyên nhân di truyền, nếu không có bằng chứng tổn thương miễn dịch thứ phát (ví dụ IgA, membranous...). Về ức chế miễn dịch, phần lớn bằng chứng cho thấy bệnh cầu thận di truyền do COL4A5 không đáp ứng bền vững với

corticoid hoặc thuốc độc tế bào; việc kéo dài điều trị chỉ làm tăng độc tính mà không cải thiện tiên lượng thận. Do vậy, sau khi xác định nguyên nhân di truyền, việc dùng dần ức chế miễn dịch là hợp lý, đồng thời giúp giảm gánh nặng điều trị và biến chứng (loãng xương, chậm lớn, nhiễm trùng). Thay vào đó, quản lý nên tập trung vào thuốc bảo tồn thận, tầm soát và điều trị sớm tăng huyết áp, rối loạn lipid và biến chứng tim mạch⁷.

Theo dõi định kỳ (3 - 6 tháng) gồm xét nghiệm chức năng thận, protein niệu/albumin niệu, huyết áp, thính lực đồ, khám mắt, và tư vấn chế độ ăn kiêng muối – protein hợp lý là cần thiết cho quản lý dài hạn. Khi eGFR giảm dưới 60 ml/phút/1,73m², cần chuẩn bị kế hoạch thay thế thận (lọc máu, ghép thận), trong đó ghép thận cho Alport nói chung có tiên lượng tốt, nguy cơ tái phát bệnh thấp, nhưng cần lưu ý nguy cơ kháng thể kháng collagen IV hiếm gặp ở bệnh nhân nam X-linked.

Ý nghĩa tư vấn di truyền và ứng dụng thực tiễn

Việc xác định biến thể COL4A5 p.Gly609Asp ở bệnh nhân nam mang nhiều ý nghĩa trong bối cảnh quản lý gia đình và hoạch định chính sách tầm soát tại Việt Nam. Thứ nhất, đây là bằng chứng để khuyến cáo xét nghiệm sàng lọc cho mẹ và các thành viên nữ cùng huyết thống, vì phụ nữ mang gen COL4A5 dị hợp tử có nguy cơ tiểu máu, protein niệu và suy thận muộn, đồng thời có thể sinh con trai bệnh nặng. Thứ hai, gia đình có thể được tư vấn các lựa chọn sinh sản như chẩn đoán trước sinh hoặc chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (PGT-M) nếu mong muốn.

Ca bệnh nhấn mạnh nhu cầu xây dựng cơ sở dữ liệu biến thể COL4A3-5 của người Việt, kết nối với ClinVar và ClinGen để chuẩn hóa phân loại biến thể, đặc biệt là nhóm missense glycin trong vùng collagenous. Sự phối hợp các chuyên ngành và mạng lưới phòng xét nghiệm di truyền sẽ cho phép thu thập chuỗi ca, đánh giá mối liên quan kiểu gen – kiểu hình và tinh chỉnh tiêu chí ACMG theo đặc thù dân số.

IV. KẾT LUẬN

Phát hiện biến thể hemizygous COL4A5 c.1826G>A (p.Gly609Asp, được

phân loại *likely pathogenic* theo tiêu chí ACMG/AMP) ở bệnh nhân nam hội chứng thận hư kháng corticoid với kiểu hình Alport liên kết X điển hình khẳng định giá trị quyết định của giải trình tự gen thế hệ mới trong chẩn đoán phân biệt bệnh cầu thận di truyền. Kết quả di truyền không chỉ xác định căn nguyên chính xác và trực tiếp thay đổi chiến lược điều trị mà còn là bằng chứng để khuyến cáo xét nghiệm sàng lọc cho mẹ và các thành viên nữ cùng huyết thống, sàng lọc trước sinh. Đây là ca đầu tiên tại Việt Nam báo cáo biến thể COL4A5 p.Gly609Asp, nhấn mạnh sự cần thiết tích hợp NGS vào lộ trình chẩn đoán chuẩn tại các cơ sở thận học nhi khoa và xây dựng cơ sở dữ liệu biến thể COL4A3-5 của người Việt phục vụ tư vấn di truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Daga S et al (2020) *New frontiers to cure Alport syndrome: COL4A3 and COL4A5 gene editing in podocyte-lineage cells*. European Journal of Human Genetics 28(4): 480-490.
2. Savage J et al (2022) *Guidelines for Genetic Testing and Management of Alport Syndrome*. Clin J Am Soc Nephrol 17(1): p. 143-154.
3. Morinière, V., et al., *Improving mutation screening in familial hematuric nephropathies through next generation sequencing*. J Am Soc Nephrol, 2014. 25(12): p. 2740-51.
4. Lim TST et al (2025) *Pathogenic variants in the Alport genes are prevalent in the Singapore multiethnic population with highest frequency in the Chinese*. Sci Rep 15(1): 7691.
5. Wang S et al (2022) *Identification of Four Novel COL4A5 Variants and Detection of Splicing Abnormalities in Three Chinese X-Linked Alport Syndrome Families*. Front Genet 13: 847777.
6. Lo Re C, Kim JJ, and Fornoni A (2026) *From RAAS blockade to regenerative medicine: evolving treatment strategies in Alport syndrome*. Pediatr Nephrol 41(3): p. 607-619.
7. Pan S, Yu R, and Liang S (2023) *Case report: A case report of Alport syndrome caused by a novel mutation of COL4A5*. Front Genet 14: 1216809.