

Báo cáo ca bệnh khảm trisomy một phần nhiễm sắc thể số 9

Hoàng Thị Hải¹, Hoàng Thị Ngọc Lan^{1,2}, Vũ Thị Hà^{1,2},
Nguyễn Thị Sim³, Hồ Khánh Dung³, Đoàn Thị Kim Phụng^{1,2*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Ngày nhận bài 24/5/2021; ngày chuyển phản biện 28/5/2021; ngày nhận phản biện 25/6/2021; ngày chấp nhận đăng 2/7/2021

Tóm tắt:

Hội chứng trisomy nhiễm sắc thể (NST) số 9 (trisomy 9) và dạng bất thường khác liên quan như khảm trisomy 9 toàn phần hoặc một phần là các chứng rối loạn NST ở người rất hiếm gặp, thường chết ngay ở giai đoạn phôi thai hoặc có đời sống rất ngắn, chỉ 20 ngày sau khi sinh kèm theo nhiều dị tật hệ cơ quan. Ca bệnh được báo cáo ở đây là nữ 26 tuổi, được xác định khảm trisomy một phần NST 9 bằng xét nghiệm nuôi cấy phân tích NST bạch cầu lympho và lai so sánh hệ gen (Array comparative genomic hybridization - aCGH), nhưng có đời sống dài hơn so với ghi nhận của y văn và có khả năng sinh sản. Bệnh nhân không có bất thường về trí tuệ, vận động; không có bất thường cấu trúc cơ quan qua siêu âm hình thái; ở bàn tay trái có cong vẹo ngón cái và mụn thịt rải rác ở lòng bàn tay; đã sinh một con trai khỏe mạnh sau 3 lần thai chết lưu liên tiếp. Báo cáo cho thấy các biểu hiện lâm sàng đa dạng của bất thường trisomy 9 dạng khảm ở người, đóng góp vào nguồn dữ liệu hiếm các trường hợp mắc bệnh này. Từ đó bổ sung vào kiến thức tư vấn di truyền đối với các ca bệnh hiếm của trisomy một phần NST 9 thể khảm, đặc biệt là tư vấn di truyền chẩn đoán trước sinh để tiên lượng tình trạng của thai nhi.

Từ khóa: array CGH, khảm, nhiễm sắc thể đồ, trisomy 9 một phần.

Chỉ số phân loại: 3.1

Đặt vấn đề

Trisomy 9 là một dạng bất thường NST hiếm gặp ở người, và càng hiếm gặp ở người trưởng thành. Dạng bất thường này chiếm 2,4% trong tổng số các ca sảy thai và thai chết lưu [1]. Trisomy 9 thường gây ra khuyết tật vận động và trí tuệ nghiêm trọng, chậm phát triển tâm thần và thể chất, bất thường hình thái như đầu nhỏ, bất đối xứng sọ mặt, bất thường về hệ xương. Chỉ khoảng 1/3 các trường hợp trisomy 9 có bất thường cấu trúc hệ thần kinh trung ương [2].

Với những dị tật nặng nề của trisomy 9, bệnh nhân thường tử vong sớm trong vòng 20 ngày sau sinh. Tỷ lệ sống sót của bệnh nhân thể khảm và thể thuần trisomy 9 có thể khác nhau nhưng hầu hết đều có tỷ lệ dị tật ở nhiều cơ quan trong cơ thể [3]. Chúng tôi báo cáo ca bệnh nhân nữ 26 tuổi, được xác định có khảm trisomy một phần NST 9 bằng xét nghiệm NST đồ và lai so sánh hệ gen (aCGH), nhưng có đời sống dài hơn so với y văn đã báo cáo. Bệnh nhân không có bất thường về trí tuệ, vận động; qua siêu âm hình thái

không phát hiện thấy bất thường cấu trúc cơ quan; đã sinh con trai khỏe mạnh sau 3 lần hỏng thai liên tiếp. Báo cáo này cho thấy các biểu hiện lâm sàng đa dạng của bất thường trisomy 9 dạng khảm, đóng góp vào nguồn dữ liệu hiếm các trường hợp mắc bệnh này.

Báo cáo ca bệnh

Bệnh nhân nữ 26 tuổi, là con thứ 3 trong gia đình có 3 anh chị em, được sinh thường ở tuổi thai 38 tuần với cân nặng lúc sinh là 3,0 kg. Người mẹ 30 tuổi, không có tiền sử bệnh mạn tính hoặc phơi nhiễm với các tác nhân gây ra đột biến. Các thành viên trong gia đình đều khỏe mạnh và phát triển bình thường. Bệnh nhân được ghi nhận các mốc phát triển tâm thần vận động bình thường, biết đi lúc 9 tháng tuổi. Bệnh nhân có kinh nguyệt lần đầu năm 14 tuổi, chu kỳ đều 30 ngày; kết hôn năm 22 tuổi, học hết lớp 9, làm công nhân may.

Bệnh nhân đến khám lúc 24 tuổi vì bị hỏng thai 3 lần: 1 lần thai chết lưu; 2 lần cận ối, bong màng nuôi lúc thai 12

*Tác giả liên hệ: Email: doankimphuong@hmu.edu.vn

Report of a case with partial trisomy 9 mosaicism

Thi Hai Hoang¹, Thi Ngoc Lan Hoang^{1,2}, Thi Ha Vu^{1,2},
Thi Sim Nguyen³, Khanh Dung Ho³,
Thi Kim Phuong Doan^{1,2*}

¹Hanoi Medical University

²Hanoi Medical University Hospital

³Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital

Received 24 May 2021; accepted 2 July 2021

Abstract:

Trisomy 9 syndrome and other related abnormalities such as full or mosaic trisomy 9 are very rare human chromosomal disorders. The disorders cause early pregnancy loss or death within 20 days after the birth which is accompanied by complex birth defects. The case reported here is a 26-year-old female, identified with partial trisomy of chromosome 9 by Array comparative genomic hybridization - aCGH, but has a longer life than reported in the medical literature and can give birth. The patient did not have abnormal mental or motor problems; no morphological ultrasound abnormalities; curved thumb and scattered warts on the left hand; gave birth to a healthy son after three consecutive stillbirths. The report has shown diverse clinical manifestations of trisomy 9 mosaic abnormalities in humans, contributing to a rare data source of trisomy 9 mosaic cases. Since then, improve knowledge of genetic counseling for rare cases of trisomy 9 mosaicism, especially in genetic counseling of prenatal diagnosis.

Keywords: array CGH, karyotyping, mosaicism, partial trisomy of chromosome 9.

Classification number: 3.1

tuần và 7 tuần. Bệnh nhân có thể trạng thấp gầy: cao 149 cm, nặng 38 kg. Bàn tay trái bị cong vẹo ngón cái, các nốt mụn thịt rải rác ở lòng bàn tay (hình 1). Siêu âm tim mạch, ổ bụng, tử cung, buồng trứng không phát hiện bất thường. Các xét nghiệm sinh hóa và huyết học cơ bản trong ngưỡng bình thường.



Hình 1. Cong vẹo ngón cái trái và các mụn thịt rải rác ở lòng bàn tay.

Xét nghiệm nuôi cấy và phân tích nhiễm sắc thể bạch cầu lympho máu ngoại vi phát hiện tình trạng khảm 2 dòng tế bào: 1 dòng bình thường 46,XX chiếm 29,4% và 1 dòng thêm một NST marker nghi ngờ có nguồn gốc từ NST 9, chiếm 70,6%. Công thức NST đồ là: 47,XX,+mar[24]/46,XX[10] (hình 2).

Để xác định chính xác vật chất di truyền tăng thêm có phải nguồn gốc từ NST số 9 hay không, mẫu máu ngoại vi của bệnh nhân được tách DNA để xét nghiệm lai so sánh hệ gen (aCGH) đã xác định được chính xác phần vật chất di truyền tăng lên có nguồn gốc từ NST số 9 (hình 3). Ba vùng thêm đoạn NST 9 được ghi nhận gồm:

arr[GRCh37]9p13.1p12(40771173_42965378)x3;

arr[GRCh37]9q12q21.11(65632517_70489031)x3;

arr[GRCh37] 9p24.3p11.2(123950_442860239)x3.

Như vậy, điểm xa nhất bị đột biến trên nhánh ngắn NST 9 là 9p24.3 và điểm xa nhất bị đột biến trên nhánh dài NST 9 là 9q21.11 (hình 4). Kết hợp với kết quả NST đồ, có thể xác định bệnh nhân ở trạng thái khảm trisomy một phần NST 9; đoạn NST thừa ít nhất từ 9p24.3 đến 9q21.11.

Hai năm sau thời điểm đến khám và phát hiện ra tình trạng khảm trisomy một phần NST 9, bệnh nhân đã thụ thai tự nhiên, sinh thường được một bé trai khỏe mạnh.

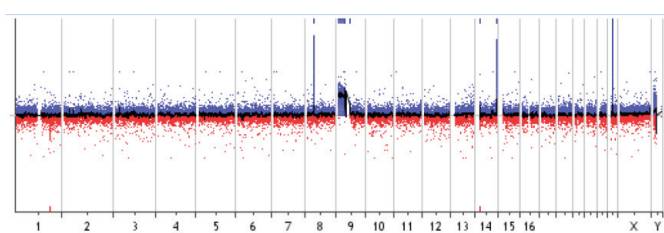


(A)

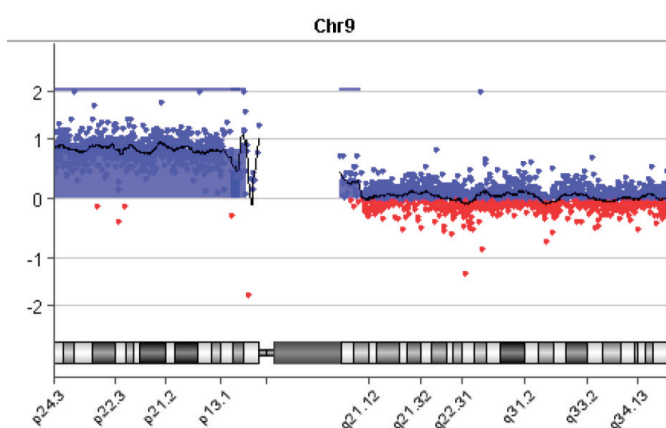


(B)

Hình 2. NST đồ. (A) Dòng tế bào thừa một NST marker chiếm 70,6%: 47,XX,+mar. (B) Dòng tế bào bình thường, chiếm 29,4%: 46,XX.



Hình 3. Vùng tăng vật chất di truyền thuộc NST số 9.



Hình 4. Trên NST 9, vùng tăng vật chất di truyền được ghi nhận từ 9p24.3 đến 9q21.11

Bàn luận

Tình trạng trisomy 9 và dạng bất thường khác liên quan như khảm trisomy 9 toàn phần hoặc một phần là các chứng rối loạn NST ở người rất hiếm gặp. Trẻ em sinh ra với

trisomy 9 thuần thường chết ngay sau khi sinh hoặc trong vòng một năm sau khi sinh, trong khi những trẻ sinh ra với khảm trisomy 9 có thể sống sót đến tuổi trưởng thành sẽ có các bất thường về hình thái và chức năng. Tình trạng khảm trisomy 9 thường liên quan đến trọng lượng sơ sinh thấp và cơ thể chậm phát triển, khó khăn trong học tập, giao tiếp và nói chậm. Các đặc điểm cơ thể đặc trưng bao gồm tật đầu nhỏ, khớp lỏng lẻo, bất thường sọ não như tai thấp, hờ hàm ếch cũng như bất thường về xương sọ, bàn tay và bàn chân. Các bệnh lý nhiều mô rất phổ biến và có thể liên quan đến các hệ cơ quan khác nhau như tim, thận, não và thần kinh trung ương, đường sinh dục và tiết niệu, cơ (tăng trương lực) và đường tiêu hóa. Đối với thai trisomy một phần NST 9 được báo cáo với khe hở vòm hàm, tiểu não bất thường, thận tăng âm vang và bàn chân khoèo hai bên [4-6]. Trường hợp khảm trisomy một phần NST 9 được mô tả trong báo cáo này không biểu hiện các đặc điểm bệnh chính như các báo cáo đã thống kê, không có đặc điểm nổi bật nào khác trên khuôn mặt được nhìn thấy như mô tả, mà chỉ có biểu hiện cong vẹo ngón cái và rải rác mụn thịt ở lòng bàn tay trái. Bệnh nhân đang sống ở tuổi trưởng thành và thụ thai tự nhiên, sinh thường được một bé trai khỏe mạnh sau 3 lần sảy thai và thai chết lưu liên tiếp [1, 7].

Nghiên cứu của D. Bruns năm 2011 [6] cho thấy, các ca bệnh khảm trisomy 9 dường như không có mối tương quan rõ ràng về mức độ khảm với mức độ nghiêm trọng của kiểu hình bệnh. Sự biểu hiện thiếu tương quan giữa kiểu hình với kiểu gen như thế này có thể do mức độ khảm trisomy

9 thường chỉ được đánh giá ở tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi mà chưa thống kê được mức độ khảm NST 9 ở các mô khác, đặc biệt là mô sinh dục. Cũng có thể là trong quá trình phát triển trước và sau khi sinh, tỷ lệ tế bào trisomy 9 trong các mô khác nhau đã thay đổi đáng kể do sự khác biệt về tốc độ phát triển nội tại và quá trình chết của tế bào bình thường và tế bào bệnh lý mang trisomy 9 trong cá thể. Ngoài ra, ngay cả trong một mô hoặc cơ quan, khảm trisomy 9 cũng có thể phát sinh khác biệt ở từng vùng. Trong trường hợp ca bệnh ở đây, chúng tôi đã quan sát thấy tỷ lệ khá cao khảm trisomy một phần NST 9 (70,6%) từ mô máu ngoại vi nhưng biểu hiện lâm sàng ít nặng nề như các báo cáo trong y văn cũng có thể do tỷ lệ khảm này chưa được đánh giá ở các mô khác trong cơ thể. Một điều đáng quan tâm nữa là với kết quả xét nghiệm aCGH đã xác định được chính xác phần NST 9 tăng lên ít nhất ở vùng từ 9p24.3 đến 9q21.11. Vùng này chứa rất nhiều gen OMIM (trên 50 gen) với các ảnh hưởng chủ yếu đến chuyển hóa, thần kinh và phát triển tâm thần, vận động. Tuy nhiên, những ảnh hưởng đó không xuất hiện ở ca bệnh trong báo cáo này, có thể do tình trạng khảm trisomy 9 chỉ được đánh giá trong máu ngoại vi mà chưa đánh giá ở các mô khác của cơ thể. Tình trạng khảm một phần trisomy 9 có thể phát sinh trong mô sinh dưỡng của một cá thể ở giai đoạn sớm của quá trình phát triển phôi thai. Một số cơ chế đã được đề xuất cho sự hình thành trisomy khảm do lỗi NST không phân chia đồng đều trong giảm phân I hoặc giảm phân II. Phôi khảm có thể tiếp tục phát triển trong suốt giai đoạn trước và sau khi làm tổ, dẫn đến hình thành các bào thai khảm lưỡng bội - lệch bội. Trong báo cáo này, khảm trisomy một phần NST 9 từ 9p24.3 đến 9q21.11 còn có thể là hậu quả từ chuyển đoạn NST khác với NST 9 tại các điểm đứt 9q21.11 và 9p24.3 xảy ra ở bố hoặc mẹ. Nghiên cứu chưa xác định được karyotype của bố mẹ nhưng với bố mẹ có kiểu hình bình thường và không có tiền sử sảy thai, thai chết lưu cũng định hướng tình trạng khảm trisomy một phần NST 9 ở bệnh nhân có thể do đột biến mới phát sinh.

Kết luận

Ca bệnh này đã đóng góp một minh chứng trisomy một phần NST 9 (ít nhất từ 9p24.3 đến 9q21.11) với tỷ lệ khảm cao (70,6%) khi phân tích NST bạch cầu lympho máu ngoại vi, có biểu hiện lâm sàng rất ít, trí tuệ bình thường, cong vẹo ngón cái và rải rác mụn thịt ở lòng bàn tay trái, có khả năng sinh con khỏe mạnh sau một tiền sử hồng thai liên tiếp. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là ca bệnh chưa từng được công bố trong y văn. Từ đó, bổ sung vào vốn kiến thức tư vấn di truyền đối với các ca bệnh hiếm của trisomy 9 thể khảm. Trong tư vấn di truyền chẩn đoán trước sinh các trường hợp thai khảm trisomy 9 toàn phần hoặc một phần, cần xét nghiệm di truyền ở các mô khác nhau và phối hợp kết quả với biểu hiện bất thường của thai qua siêu âm để tiên lượng thật sát và đưa ra lời khuyên phù hợp cho gia đình lựa chọn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] C. Stoll, D. Chognot, A. Halb, J.C. Luckel (1993), "Trisomy 9 mosaicism in two girls with multiple congenital malformations and mental retardation", *J. Med. Genet.*, **30**, pp.433-435, DOI: 10.1136/jmg.30.5.433.
- [2] A. Okumura, F. Hayakawa, T. Kato, K. Kuno, K. Watanabe (2000), "Two patients with trisomy 9 mosaicism", *Pediatr. Int.*, **42**, pp.89-91, DOI: 10.1046/j.1442-200x.2000.01159.x.
- [3] E.S. Cantu, D.J. Eicher, G.S. Pai, C.J. Donahue, R.A. Harley (1996), "Mosaic vs. nonmosaic trisomy 9: report of a liveborn infant evaluated by fluorescence in situ hybridization and review of the literature", *Am. J. Med. Genet.*, **62**, pp.330-335.
- [4] Ljiljana Pejic, et al. (2018), "Clinical manifestations in trisomy 9 mosaicism", *Turk. J. Pediatr.*, **60(6)**, pp.729-734.
- [5] Jana López-Félix, et al. (2017), "Partial trisomy 9: prenatal diagnosis and recurrence within same family", *Clin. Case Rep.*, **5(6)**, pp.986-992.
- [6] D. Bruns (2011), "Presenting physical characteristics, medical conditions, and developmental status of long-term survivors with trisomy 9 mosaicism", *Am. J. Med. Genet. A*, **155A(5)**, pp.1033-1039.
- [7] J. Ginsberg, S. Soukup, E.T. Ballard (1982), "Pathologic features of the eye in trisomy 9", *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus*, **19**, pp.37-41.