

HỘI CHỨNG SMITH – MAGENIS VÀ SỰ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN ẢNH HƯỞNG ĐẾN SINH SẢN

TS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

HỘI CHỨNG SMITH – MAGENIS

Hội chứng Smith – Magenis (SMS) là một rối loạn phát triển phức tạp ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan trong cơ thể, được đặc trưng bởi các bất thường bẩm sinh, các vấn đề về hành vi và nhận thức.

Cá thể mang SMS biểu hiện các đặc điểm thể chất đặc biệt, thể hiện trên khuôn mặt, chậm phát triển, suy giảm nhận thức, bất thường về hành vi và tự gây thương tích, rối loạn giấc ngủ và béo bụng khởi phát ở trẻ em, khó khăn khi đi vệ sinh. Các đặc điểm kiểu hình có thể khó phát hiện ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, thường ảnh hưởng đến việc chẩn đoán cho đến tuổi đi học, khi đặc điểm khuôn mặt và kiểu hình hành vi có thể rõ ràng hơn. Trẻ sơ sinh gặp khó khăn khi bú, chậm phát triển, hạ huyết áp, giảm phản xạ, ngủ trưa kéo dài hoặc cần được đánh thức để bú và hôn mê toàn thân. Các vấn đề về giác quan được ghi nhận bao gồm hành vi né tránh, lặp đi lặp lại việc tìm kiếm kết cấu, âm thanh và trải nghiệm, mất tập trung, hiếu động thái quá và bốc đồng. Các hành vi không thích nghi bao gồm thường xuyên bộc phát/tức giận, hành vi tìm kiếm sự chú ý, chống đối, hung hăng và hành vi tự gây thương tích bao gồm tự đánh, tự cắn, ngoáy da, nhét vật lạ vào các lỗ trên cơ thể (polyembolokoilamania), giật móng tay hoặc móng chân (onychotillomania), siết chặt phần thân trên hoặc "ôm tự sướng" một

cách co thắt. Sự phát triển không đồng bộ, đặc biệt là sự trưởng thành về mặt cảm xúc bị trì hoãn góp phần gây ra những hành vi không thích hợp ở những người mắc SMS.

TỶ LỆ HIỆN MẮC VÀ TUỔI THỌ Ở NGƯỜI MANG SMS

Tỷ lệ hiện mắc SMS được ước tính là 1:25.000 ca sinh, trong khi tỷ lệ hiện mắc thực tế là 1:15.000. Phần lớn tỷ lệ bệnh đã được xác định trong vòng 5 đến 10 năm nhờ sự phát triển các kỹ thuật phân tích toàn bộ hệ gen.

Hiện tại chưa có dữ liệu đầy đủ để xác định chính xác tuổi thọ ở người mang SMS. Người ta kỳ vọng rằng, nếu người mang hội chứng không gặp phải sự biến đổi nghiêm trọng ảnh hưởng đến chức năng của các cơ quan chính, tuổi thọ của những người mắc SMS sẽ không khác biệt so với tuổi thọ của những người bị suy giảm nhận thức nói chung.

BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN Ở SMS

SMS được di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường và thường gây ra bởi sự mất đi dị hợp tử hoặc một biến thể gây bệnh dị hợp tử ở gen *RAI1* trên nhiễm sắc thể 17p11.2. Phần lớn các đột biến mất đoạn trên nhiễm sắc thể 17p11.2 thường mới xuất hiện, trong khi các biến thể có hại trong *RAI1* có thể mới xuất hiện hoặc do di truyền.

Sự tái cấu trúc nhiễm sắc thể dẫn đến mất đoạn 17p11.2 gây ra SMS nhưng rất hiếm. Một số trường hợp di truyền dọc hiếm gặp từ cha mẹ bị ảnh hưởng sang con cái, bệnh khám dòng mầm của cha mẹ và sự tái sắp xếp cấu trúc nhiễm sắc thể cũng được ghi nhận. Nếu sự thay đổi di truyền liên quan đến SMS đã được xác định ở một thành viên trong gia đình bị ảnh hưởng, các thành viên khác được khuyến cáo thực hiện xét nghiệm tiền sản để phát hiện thai kỳ có nguy cơ cao và xét nghiệm di truyền tiền cấy ghép. Trong trường hợp hiếm gặp về sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể, có thể thực hiện xét nghiệm tiền sản đối với thai kỳ có nguy cơ cao hơn bằng cách phân tích microarray nhiễm sắc thể trước khi sinh và giải trình tự trên tế bào thai nhi.

– Biến thể gây bệnh ở RAI1

- Ở những người có biến thể gây bệnh dị hợp tử ở RAI1, tỷ lệ mắc bệnh onychotillomania và polyembolokoilomania cao hơn (90%) so với những người bị mất đoạn 17p11.2 (40%)⁴.
- Nguy cơ béo phì và các vấn đề sức khỏe liên quan đến béo phì cao hơn ở những người có biến thể gây bệnh dị hợp tử ở RAI1 so với những người bị mất đoạn 17p11.2².
- Người mang biến thể gây bệnh dị hợp tử ở RAI1 thường không có vóc dáng thấp bé hoặc không có liên quan đến hệ cơ quan khác⁵.

– Rối loạn liên quan đến di truyền (allelic).

Người mang đột biến mất đoạn lớn bao gồm PMP22 cũng có nguy cơ mắc bệnh thần kinh di truyền với khả năng bị liệt do áp lực. Trong khi người mang đột biến lặp đoạn 17p11.2 (hội chứng Potocki – Lupski) thể hiện sự khác biệt về kiểu hình và hành vi với những người mang SMS.

NGUY CƠ MANG BỆNH ĐỐI VỚI CÁC THÀNH VIÊN TRONG GIA ĐÌNH

Cha mẹ của cá thể mang bệnh

Hầu hết các báo cáo cho thấy cá thể bệnh có cha mẹ đã trải qua xét nghiệm di truyền đều mắc SMS do việc xóa *de novo* 17p11.2 hoặc biến thể gây bệnh trong RAI1. Đã có những báo cáo về việc di truyền mất đoạn từ mẹ sang con, cũng như người bệnh mang thể khám ở cha mẹ đối với biến thể mất đoạn hoặc biến thể RAI1³.

Nên đánh giá bố mẹ bằng xét nghiệm di truyền gen hoặc phân tử để phát hiện sự thay đổi di truyền hiện diện. Ngoài ra, phân tích nhiễm sắc thể của cha mẹ nên được thực hiện đối với tất cả các cá nhân mới được chẩn đoán bị phát hiện mất đoạn 17p11.2, do sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể trong gia đình dẫn đến mất đoạn 17p11.2.

Nếu biến thể RAI1 gây bệnh hoặc mất đoạn 17p11.2 được di truyền từ cha mẹ, thì cha mẹ đó phải được đánh giá về hành vi và thần kinh.

Nếu biến thể mất đoạn hoặc gây bệnh được tìm thấy ở cá thể bệnh nhưng không thể được phát hiện trong DNA bạch cầu của bố hoặc mẹ, thì sự thay đổi di truyền rất có thể đã xảy ra ở cá thể bệnh. Điều này có thể do cá thể này thừa hưởng một biến thể bị mất hoặc gây bệnh từ bố hoặc mẹ mắc bệnh khám dòng mầm.

Anh chị em của cá thể mang bệnh

Rủi ro đối với anh chị em của người mang bệnh phụ thuộc vào tình trạng di truyền từ cha mẹ của người mang bệnh.

Nếu cả cha lẫn mẹ đều không có biến đổi di truyền được xác định trong phân tích nhiễm sắc thể ở người mang bệnh và cha mẹ là người bình thường thì nguy cơ mắc bệnh

ở anh chị em có thể ít hơn 1%. Nguy cơ này do khả năng mắc bệnh khảm dòng mầm ở cha mẹ.

Nếu ở cha mẹ có sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể có cấu trúc cân bằng thì nguy cơ đối với anh chị em sẽ tăng lên và phụ thuộc vào sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể cụ thể cũng như khả năng xảy ra các biến số khác.

Nếu cha hoặc mẹ của người mang bệnh bị ảnh hưởng hoặc có biến đổi di truyền được xác định ở cá thể bệnh thì nguy cơ đối với anh chị em là 50%.

Con cháu của cá thể mang bệnh

Con cái của người mang SMS có nguy cơ mắc SMS khoảng 50%.

Nếu cá nhân mang bệnh là nữ, tỷ lệ con sinh ra sẽ mang SMS cao¹.

Tuy nhiên, vấn đề di truyền sinh sản ở người mang SMS vẫn chưa được nghiên cứu.

Các thành viên khác trong gia đình

Nguy cơ mang bệnh đối với các thành viên khác trong gia đình phụ thuộc vào tình trạng của cha mẹ người mang bệnh. Nếu cha mẹ có sự thay đổi di truyền liên quan đến SMS hoặc tái sắp xếp nhiễm sắc thể, các thành viên khác trong gia đình cũng có thể có nguy cơ mắc bệnh.

TƯ VẤN VÀ XÉT NGHIỆM

DI TRUYỀN Ở NGƯỜI MANG SMS

Tư vấn di truyền với cá nhân và gia đình của người mang SMS thời điểm tối ưu để xác định nguy cơ di truyền và tư vấn thực hiện xét nghiệm di truyền trước sinh/tiền làm tổ.

Tư vấn di truyền một mặt cung cấp cho họ thông tin về tính chất, phương thức di truyền và tác động của các rối loạn di truyền lên kiểu hình của người mang bệnh, để giúp họ đưa ra các quyết định tham gia hỗ trợ từ y tế. Mặt khác, tư vấn cũng giúp cho việc đánh

giá rủi ro di truyền và xem xét về tiền sử gia đình cũng như xét nghiệm di truyền để làm rõ tình trạng di truyền của các thành viên trong gia đình.

Việc cung cấp tư vấn về di truyền, đặc biệt ở thanh thiếu niên từ các gia đình được xác định có sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể, hiểu rõ những nguy cơ tiềm ẩn đối với con cái và giúp gia đình đưa ra các lựa chọn sinh sản.

Xét nghiệm tiền sản và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ

Thai kỳ nguy cơ cao

SMS thường xảy ra do mất đoạn 17p11.2; tuy nhiên, hiếm gặp các trường hợp lây truyền dọc từ cha mẹ bị ảnh hưởng sang con cái, bệnh khảm dòng mầm của cha mẹ và sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể trong gia đình dẫn đến mất đoạn 17p11.2 gây ra hội chứng.

Nếu biến đổi di truyền có liên quan đến SMS đã được xác định ảnh hưởng đến một thành viên trong gia đình, các thành viên khác cần thực hiện xét nghiệm tiền sản và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ để phát hiện thai kỳ có nguy cơ cao.

Trong trường hợp hiếm gặp về sự tái sắp xếp nhiễm sắc thể ở các thành viên trong gia đình, có thể thực hiện chẩn đoán tiền sản đối với thai kỳ có nguy cơ cao hơn bằng kỹ thuật microarray và giải trình tự gen tế bào thai nhi.

Thai kỳ nguy cơ thấp

Chẩn đoán tiền sinh phát hiện đột biến mất đoạn 17p11.2 đã được báo cáo ở thai phụ tiến hành chọc ối vì đa lý do. Ít nhất hai trường hợp đã được phát hiện trước sinh sau khi chọc ối có nồng độ alpha – fetoprotein huyết thanh mẹ (MSAFP) thấp. Một loạt nghiên cứu lớn về chẩn đoán tiền sản đã xác định được 10 trường hợp mang SMS trong tổng số 455.121 nghiên cứu di truyền học tế bào trước sinh.

Phân tích microarray, xét nghiệm đơn gen hoặc đa gen

Microarray là phương pháp chẩn đoán di truyền thường được đề xuất đầu tiên trong xét nghiệm di truyền ở người mang SMS. Microarray sử dụng mảng oligonucleotide hoặc SNP để phát hiện các trường hợp xóa/sao chép lớn trên toàn bộ hệ gen (bao gồm *RAI1*) mà phân tích trình tự không thể phát hiện được.

Nếu microarray không phát hiện việc mất đoạn 17p11.2 nhưng chẩn đoán vẫn nghi ngờ mang SMS thì có thể tiến hành xét nghiệm đơn gen *RAI1* hoặc đa gen bao gồm *RAI1*.

Xét nghiệm đơn gen

Là xét nghiệm phân tích trình tự của *RAI1* phát hiện các đột biến mất đoạn, thêm đoạn nhỏ. Nếu không phát hiện được biến thể gây bệnh thông qua phân tích trình tự *RAI1*, thì có thể xem xét phân tích mất đoạn hoặc lặp đoạn trên nhiễm sắc thể mục tiêu, có thể phát hiện các trường hợp mất hoặc lặp đoạn chứa gen *RAI1*.

Xét nghiệm đa gen

Xét nghiệm đa gen bao gồm *RAI1* và các gen được đề xuất trong chẩn đoán phân biệt. Các gen có độ nhạy chẩn đoán khác nhau tùy theo đơn vị chẩn đoán và có thể thay đổi theo thời gian. Bảng phân tích đa gen có thể bao gồm bảng do đơn vị chẩn đoán tùy chỉnh thiết kế và phân tích exome tập trung vào kiểu hình bao gồm các gen được chỉ định. Các phương pháp được sử dụng bao gồm phân tích trình tự, phân tích mất đoạn, lặp đoạn và các thử nghiệm khác không dựa trên trình tự gen.

Trong trường hợp biểu hiện bệnh không thể phân biệt được với nhiều rối loạn di truyền khác có cùng đặc điểm chậm phát triển, khuyết tật trí tuệ, và bác sĩ lâm sàng không chỉ định gen nào có khả năng liên

quan thì nên xem xét phương pháp xét nghiệm toàn bộ hệ gen.

Nếu giải trình tự exome không mang tính chẩn đoán, và không thể phát hiện được bằng phân tích trình tự, thì có thể xem xét đánh giá sự mất và lặp đoạn exon.

KẾT LUẬN

SMS là một khuyết tật bẩm sinh do giảm tốc độ vi lượng, đột biến dị hợp tử 17p11.2, và cá thể mang một biến thể dị hợp tử gây bệnh (hoặc có khả năng gây bệnh) liên quan đến gen *RAI1*. Khi một cá thể có các phát hiện về kiểu hình nghi ngờ mang SMS, các phương pháp xét nghiệm di truyền phân tử thường được khuyến nghị.

Mặc dù vùng 17p11.2 trên nhiễm sắc thể 17 chứa nhiều gen, nhưng gần đây các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra rằng đột biến gen là nguyên nhân gây ra hầu hết các biểu hiện đặc trưng của tình trạng này. Ngoài ra, các gen khác trong nhiễm sắc thể 17 góp phần vào sự biến đổi và biểu hiện nghiêm trọng các đặc điểm lâm sàng ở người mang hội chứng này.

Điều trị cá thể mang SMS cần sự hợp tác đa ngành từ các nhóm chuyên gia để xây dựng một kế hoạch điều trị thích hợp cho bệnh nhân, bao gồm bác sĩ nhi khoa, bác sĩ thần kinh, bác sĩ tâm thần, các chuyên gia âm ngữ trị liệu và tâm lý học.

Ngoài ra, cả cá thể mang bệnh và gia đình cần tham gia tư vấn về di truyền trong quá trình điều trị. Hiện tại chỉ có phương pháp trị liệu hỗ trợ và giảm nhẹ triệu chứng, vẫn chưa có phương pháp điều trị thích hợp và cụ thể cho những bệnh nhân mang hội chứng này. Chẩn đoán và điều trị sớm là điều cần thiết nhằm giúp bệnh nhân độc lập sớm. Việc chọn liệu pháp thích hợp sẽ giúp người bệnh đáp ứng tốt hơn và nhanh hơn với các kích thích phản ứng.

Mời xem tiếp
ở trang 55