

Kiểu hình và di truyền tế bào của hội chứng Tetrasomy 18p: Báo cáo ca bệnh

Hoàng Tiến Chung*, An Thùy Lan, Lê Thị Liễu, Đinh Thị Hồng Nhung, Hoàng Thị Thanh Mộc,
Trần Thị Nga, Ngô Thị Bích Ngọc, Nguyễn Xuân Huy, Trần Thị Huyền, Dương Thị Thu Thủy,
Phạm Quốc Tuấn, Ngô Diễm Ngọc
Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Hội chứng Tetrasomy 18p là hội chứng bất thường nhiễm sắc thể (NST) rất hiếm gặp, đặc trưng bởi các triệu chứng: chậm phát triển trí tuệ, dị tật đầu nhỏ, thay đổi trương lực cơ và đa dị tật bẩm sinh. Nguyên nhân của hội chứng này là do phát sinh 01 nhiễm sắc thể isochromosome 18p trong bộ NST. Đa số trường hợp mắc hội chứng Tetrasomy 18p là đột biến mới phát sinh. Trong nghiên cứu, chúng tôi báo cáo một trường hợp người bệnh nam 4 tháng tuổi được chẩn đoán mắc hội chứng Tetrasomy 18p bằng các kỹ thuật xét nghiệm di truyền tại khoa Di truyền và Sinh học phân tử Bệnh viện Nhi Trung ương. Người bệnh mang công thức nhiễm sắc thể: 47,XY,+i(18)(p10) là một trường hợp đột biến mới phát sinh.

Từ khóa: Hội chứng Tetrasomy 18p, isochromosome 18p.

PHENOTYPIC AND CYTOGENETIC FEATURES OF TETRASOMY 18P SYNDROME: CASE REPORT

Nguyen Thanh Tam, Nguyen Thị Phương Mai*, Nguyen Thị Mai Hương,
Hoang Tien Chung*, An Thuy Lan, Le Thi Lieu, Dinh Thi Hong Nhung,
Hoang Thi Thanh Moc, Tran Thi Nga, Ngo Thi Bich Ngoc, Nguyen Xuan Huy,
Tran Thi Huyen, Duong Thi Thu Thuy, Pham Quoc Tuan, Ngo Diem Ngoc
Vietnam National Children's Hospital

Tetrasomy 18p syndrome is an extremely rare chromosomal disorder, characterized by intellectual disability, microcephaly, altered muscle tone, and multiple congenital anomalies. The condition results from the presence of an additional isochromosome 18p in the karyotype. Most cases of Tetrasomy 18p syndrome arise from de novo chromosomal mutations. In this study, we report a case of a 4-month-old male patient diagnosed with Tetrasomy 18p syndrome through genetic testing performed at the Department of Human Genetics, Viet Nam National Children's Hospital. The patient had a karyotype of 47,XY,+i(18)(p10), indicating a de novo mutation.

Keywords: Tetrasomy 18p syndrome, isochromosome 18p.

Nhận bài: 12-3-2025; Phản biện: 15-3-2025; Chấp nhận: 22-4-2025

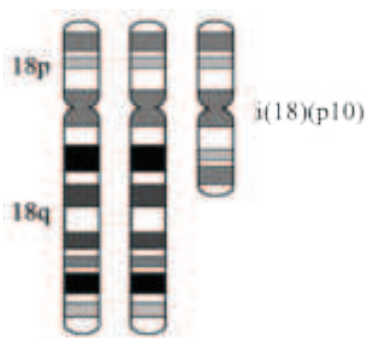
Người chịu trách nhiệm: Hoàng Tiến Chung

Email: Chunght@nch.gov.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Tetrasomy 18p là hội chứng bất thường nhiễm sắc thể (NST) rất hiếm gặp, đặc trưng bởi các triệu chứng: chậm phát triển trí tuệ, dị tật đầu nhỏ, thay đổi trương lực cơ và các dị tật bẩm sinh khác [1]. Tỷ lệ mắc hội chứng là 1/140.000-1/180.000. Hầu hết các trường hợp mắc hội chứng Tetrasomy 18p là đột biến mới, tuy nhiên một số trường hợp có nguồn gốc gia đình đã được báo cáo [3], [4], [5], [6].



Nguyên nhân của hội chứng này là do phát sinh 01 nhiễm sắc thể isochromosome 18p (là một NST marker bao gồm hai bản sao của cánh ngắn của NST 18), cơ chế của hình thành NST isochromosome này được giả thuyết có liên quan đến sự không phân ly và phân chia sai tâm của NST 18 dẫn đến mất toàn bộ vật liệu di truyền ở cánh dài trong quá trình giảm phân và phân chia sau hợp tử ở người mẹ. Tuổi mẹ cao được ghi nhận là yếu tố nguy cơ ở những gia đình có con mang thêm một NST isochromosome 18.

Trong nghiên cứu này chúng tôi báo cáo một trường hợp người bệnh nam 4 tháng tuổi được chẩn đoán mắc hội chứng Tetrasomy 18p bằng kỹ thuật lập công thức NST từ tế bào máu ngoại vi và kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) tại khoa Di truyền và Sinh học phân tử Bệnh viện Nhi Trung ương. Nghiên cứu ca bệnh nhằm tìm hiểu sâu hơn về hội chứng hiếm gặp với phổ biểu hiện lâm sàng đa dạng và các kỹ thuật xét nghiệm di truyền áp dụng trong chẩn đoán.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

2.1. Thông tin chung về lâm sàng và cận lâm sàng.

Về tiền sử sản khoa: người bệnh nam là con lần 2, đẻ thường, đủ tháng, cân nặng lúc sinh 3200g. Trong quá trình mang thai người mẹ đã thực hiện xét nghiệm sàng lọc NIPT (Non-Invasive Prenatal Testing) cho 4 cặp NST 13; 18; 21; XY tuần thai thứ 13 phát hiện có nguy cơ cao với trisomy 18, CNV-seq tuần thai thứ 20 phát hiện lặp đoạn trên NST 18 tại vị trí p11.32 - p11.21. Xét nghiệm NST đồ từ tế bào ối tuần thai thứ 20 kết quả: 47,XY,+mar. Về tiền sử gia đình: bố, mẹ và anh trai của người bệnh có kiểu hình bình thường và khỏe mạnh, người mẹ có tiền sử lưu thai 1 lần (8 tuần, năm 2021).

Về lâm sàng: người bệnh đến khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương lúc 4 tháng tuổi vì lý do chậm phát triển tâm thần vận động. Khi thăm khám các bác sĩ lâm sàng ghi nhận người bệnh có: bộ mặt bất thường, cằm ngắn, đầu nhỏ, tai nhỏ, dày da gáy, ẩn tinh hoàn hai bên, dị tật bàn tay: thừa ngón bàn tay phải, chậm phát triển tâm thần vận động.

Về cận lâm sàng: người bệnh được chỉ định các xét nghiệm để khảo sát bất thường các hệ cơ quan, kết quả như sau: Siêu âm tinh hoàn hai bên phát hiện tinh hoàn phải nằm trong ống bẹn, tinh hoàn trái nằm trong ổ bụng nhu mô và kích thước bình thường; siêu âm tim phát hiện thông liên nhĩ, hẹp eo động mạch chủ; siêu âm qua thóp phát hiện hình ảnh giãn não thất hai bên; chụp Xquang ngực thẳng cho kết quả tuyến hưng to; siêu âm ổ bụng không phát hiện bất thường.

2.2. Xét nghiệm di truyền

2.2.1. Xét nghiệm lập công thức NST từ tế bào máu ngoại vi

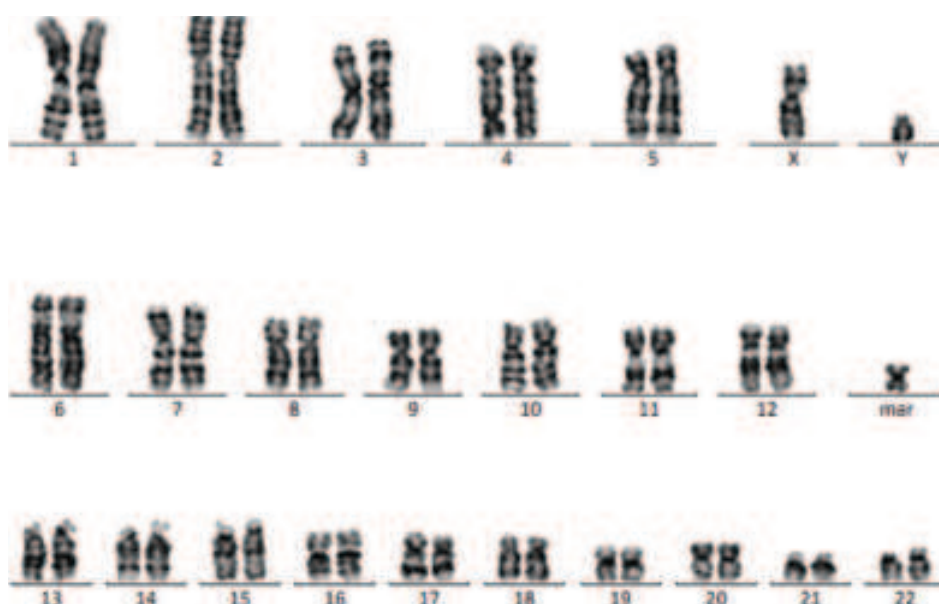
Người bệnh được lấy mẫu máu ngoại vi thực hiện nuôi cấy tế bào trong môi trường RPMI (Gibco) với sự có mặt của Phytohemagglutinin (PHA - Sigma) nhằm kích thích sự phát triển của tế bào Lympho T, với điều kiện 37°C, 5% CO₂ trong 72 giờ. Tế bào sau nuôi cấy được nhuộm tương bằng dung dịch KCl, cố định bằng dung

dịch Carnoy (1 acid acetic : 3 methanol). NST được nhuộm bằng G bằng thuốc nhuộm Giemsa (Merk). NST được bộc lộ ở kỳ giữa, để phân tích các bất thường về số lượng và cấu trúc NST. Phân tích bằng kính hiển vi, sử dụng phần mềm IKAROS, công thức NST được viết theo danh pháp ISCN được cập nhật thường xuyên. Tiêu chuẩn phân tích dựa vào các hướng dẫn của hiệp hội di truyền Châu Âu (2019) và hiệp hội di truyền Mỹ (ACMG 2024).

Kết quả công thức NST của người bệnh là: 47,XY,+mar. Trên các tế bào đã phân tích, thấy

mỗi cụm nhiễm sắc thể (NST) có 47 nhiễm sắc thể, trong đó có 22 cặp NST thường, 01 cặp NST giới XY của người nam và 01 NST marker.

Bố và mẹ của người bệnh đã được làm xét nghiệm lập công thức NST từ tế bào máu ngoại vi để xác định nguồn gốc của NST bất thường là đột biến mới hay di truyền từ bố hoặc mẹ, từ đó xác định nguy cơ đối với những lần mang thai tiếp theo. Kết quả bố và mẹ người bệnh có công thức NST của người bình thường lần lượt là 46,XY và 46,XX.



Hình 1. Công thức NST từ tế bào máu ngoại vi của người bệnh: 47,XY,+mar

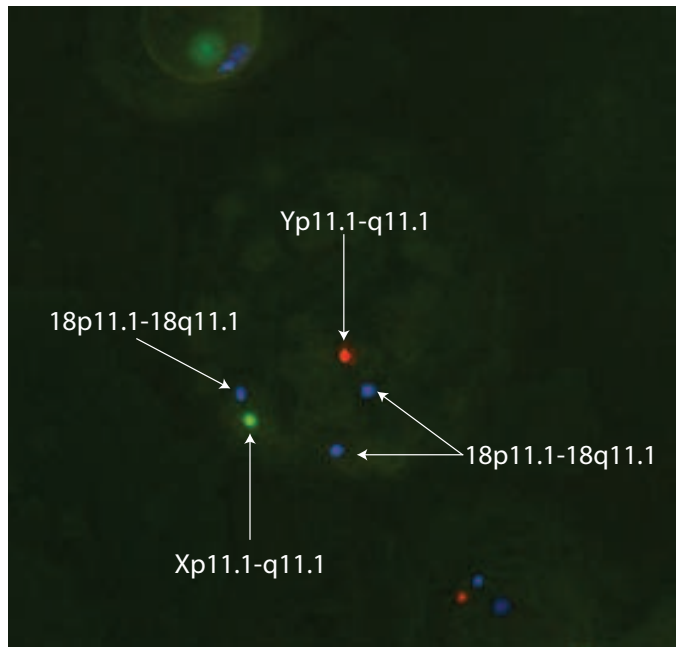
Trên các tế bào đã phân tích, thấy mỗi cụm nhiễm sắc thể (NST) có 47 nhiễm sắc thể, trong đó có 22 cặp NST thường, 01 cặp NST giới XY của người nam và 01 NST marker.

2.2.2. Xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) với đầu dò “Cep 18 SA/X SG/Y SO DNA Probe” của hãng Vysis

Người bệnh có tiền sử được thực hiện xét nghiệm di truyền trước sinh, kết quả CNV có dup(18), do vậy trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) sử dụng đầu dò “Cep 18 SA/X SG/Y SO DNA Probe” của hãng Vysis để đánh dấu vào vùng 18p11.1-18q11.1 (màu aqua), vùng Xp11.1-Xq11.1 (màu xanh lá) và Yp11.1-Yq11.1 (màu đỏ), mục đích xác định nguồn gốc vật liệu di truyền của NST marker.

Kết quả FISH của người bệnh:

47,XY,+mar.ish der(18)(D18Z+) [10], phân tích 10 cụm NST phát hiện thấy trên mỗi cụm NST có 01 tín hiệu vùng gen Xp11.1-q11.1, 01 tín hiệu vùng gen Yp11.1-q11.1 và 03 tín hiệu vùng gen 18p11.1-18q11.1.



Hình 2. Kết quả kỹ thuật FISH sử dụng đầu dò “Cep 18 SA/X SG/Y SO DNA Probe”

Tín hiệu màu xanh lá đánh dấu vào vị trí Xp11.1-q11.1 (tâm NST X); tín hiệu màu đỏ đánh dấu vào vị trí Yp11.1-q11.1 (tâm NST Y), tín hiệu màu aqua đánh dấu vào vị trí 18p11.1-q11.1 (tâm NST 18). Trên mỗi cụm NST phát hiện 01 tín hiệu màu xanh lá, 01 tín hiệu màu đỏ, 03 tín hiệu màu aqua.

Dựa trên kết quả của xét nghiệm lập công thức NST từ tế bào máu ngoại vi, kết quả kỹ thuật lai metaphase FISH và kết quả xét nghiệm di truyền trước sinh CNV: hình thái NST marker là 1 NST có phần vật liệu di truyền đối xứng nhau qua tâm, kết quả FISH có 3 tín hiệu tâm NST 18, CNV có dup(18). Do vậy NST marker được xác định có bản chất là NST isochromosome 18p. Kết quả xét nghiệm FISH của người bệnh là 47,XY,+i(18)(p10).ish i(18)(p10)(D18Z+)[10], gặp trong hội chứng Tetrasomy 18p.

III. BÀN LUẬN

Cánh ngắn NST 18 có kích thước 18,5 Mbp chứa một số gen quan trọng ảnh hưởng đến các chức năng sinh lý và phát triển cơ thể, cũng như một số bệnh di truyền nghiêm trọng (gen DLGAP1, PTPRM, L3MBTL4, LDLRAD4, ...)[9], việc có 4 bản sao nhánh ngắn NST 18 sẽ làm rối loạn quá trình sản xuất protein của các gen này, gây ra các vấn đề về phát triển, thần kinh hoặc thể chất.

Hội chứng Tetrasomy 18p là hội chứng bất thường nhiễm sắc thể ảnh hưởng đến nhiều bộ phận của cơ thể, thường gây khó ăn ở trẻ nhỏ, chậm phát triển, thiếu năng trí tuệ thường ở mức độ nhẹ đến trung bình nhưng có thể nghiêm trọng, thay đổi trương lực cơ, các dị tật sọ mặt và các dị tật bẩm sinh khác. Tuy nhiên, các biểu hiện và triệu chứng khác nhau giữa các cá nhân bị bệnh.

Cơ chế di truyền

Các trường hợp người bệnh mắc hội chứng Tetrasomy 18p được báo cáo phần lớn là đột biến mới. Cơ chế hình thành hội chứng Tetrasomy 18p là đột biến mới gồm 2 quá trình: sự không phân ly và phân chia sai tâm của NST 18 (làm mất toàn bộ vật liệu cánh dài NST 18) trong quá trình giảm phân và phân chia sau hợp tử[10]:

Sự không phân ly của NST 18 trong quá trình giảm phân I tiếp theo sau là sự phân chia sai tâm trong quá trình giảm phân II làm mất toàn bộ vật liệu cánh dài NST 18, kết quả là tạo ra một giao tử chứa 1 NST 18 và 1 NST isochromosome 18p.

Quá trình giảm phân I diễn ra bình thường nhưng NST 18 không phân ly trong giảm phân II tạo ra một giao tử chứa 2 NST 18 kết hợp với một giao tử bình thường để tạo nên một hợp tử chứa

3 NST 18, sau đó là sự phân chia sai tâm ở 1 trong 3 NST 18 ở kỳ sau của quá trình nguyên phân hậu hợp tử dẫn đến hình thành dòng tế bào có chứa 2 NST 18 và 1 NST isochromosome 18p.

Sự không phân ly xảy ra trong kỳ sau của quá trình nguyên phân sau hợp tử dẫn tới hình thành 1 tế bào có chứa 3 NST 18, tiếp đó là sự phân chia sai tâm một trong các nhiễm sắc thể 18 dẫn tới hình thành nên tế bào mang 2 NST 18 và 1 NST isochromosome 18p.

Sự phân chia sai tâm xảy ra trong quá trình nguyên phân tiền giảm phân ở tế bào mầm sau đó, tiếp đó là sự tái tổ hợp nhưng không phân ly trong giảm phân I.

Các trường hợp trên đều tạo ra các tế bào chứa 2 NST 18 và 1 NST isochromosome 18p (Hội chứng Tetrasomy 18p)[10].

Mặc dù hội chứng Tetrasomy 18p được báo cáo phần lớn là đột biến mới tuy nhiên một số trường hợp được báo cáo có nguồn gốc di truyền từ bố, mẹ, trong đó phần lớn trường hợp đã được báo cáo NST isochromosome 18p có nguồn gốc từ mẹ [7]. Can Peng và cộng sự 4 đã báo cáo một thai nhi được chẩn đoán mắc hội chứng Tetrasomy 18p. Mẹ và ông ngoại của thai nhi có kiểu hình bình thường và khỏe mạnh; tuy nhiên, họ được chẩn đoán mắc hội chứng Trisomy 18p, theo Can Peng kiểu hình của mẹ và ông ngoại của thai nhi có kiểu hình bình thường, là do vùng gen quan trọng đối với kiểu hình Trisomy 18, nằm ở nhánh dài NST 18, không ảnh hưởng trong hầu hết các trường hợp mắc trisomy 18p. Takeda và cộng sự 5 đã báo cáo trường hợp một người mẹ có kiểu hình bình thường, với nhiễm sắc thể đồ: 47,XX,del(18)(p11),+ i(18)(p10), có hai con gái mắc hội chứng Tetrasomy 18p. Và Abeliovichet và cộng sự 11 cũng báo cáo một phụ nữ có NST đồ là 47,XX,+i(18p)[2]/46,XX[58]. Người phụ nữ này có kiểu hình bình thường. Con gái cô được chẩn đoán mắc hội chứng Tetrasomy 18p.

Do đó, cần thiết phải lập công thức NST cho bố mẹ của các bệnh nhân mắc Tetrasomy 18p để đánh giá chính xác về nguy cơ trong những lần mang thai tiếp theo của gia đình.

Đặc điểm lâm sàng

Các đặc điểm về lâm sàng chính của người bệnh mắc hội chứng Tetrasomy 18p: chậm phát triển, thiếu năng trí tuệ thường ở mức độ nhẹ đến trung bình nhưng có thể nghiêm trọng, thường gây khó ăn ở trẻ nhỏ, thay đổi trương lực cơ, dị tật sọ mặt và các dị tật bẩm sinh khác [7].

Biến chứng sơ sinh: phần lớn người mắc bệnh hội chứng Tetrasomy 18p có một số biến chứng trong thời kỳ sơ sinh, phổ biến nhất là khó khăn khi bú, được xác định ở 83% trẻ sơ sinh, tình trạng trào ngược dạ dày, thực quản gây khó khăn về ăn uống, vàng da sơ sinh gặp ở 57% trẻ. Suy hô hấp ít phổ biến hơn.

Dị tật bẩm sinh: dị tật tim là dị tật bẩm sinh phổ biến nhất, gặp ở 47% bệnh nhân mắc Tetrasomy 18p, là nguyên nhân chính gây ra tình trạng nặng ở người bệnh, các dị tật tim thường gặp: còn ống động mạch, thông liên thất, thông liên nhĩ, hở van hai lá nhẹ, thiếu sản cung động mạch chủ, hở van ba lá, phì đại thất phải và hẹp động mạch phổi. Cơ quan sinh dục: ẩn tinh hoàn 2 bên gặp ở 63% bệnh nhân nam mắc hội chứng tetrasomy 18p. Ngoài ra còn gặp các biến chứng: thoát vị bẹn, bàn chân khoèo, có xương bàn chân, tay thừa ngón, mắc chứng loạn sản xương hông bẩm sinh.

Tai mũi họng: tình trạng viêm tai giữa tái phát nhiều lần gặp ở 57% bệnh nhân mắc Tetrasomy 18p. Có nhiều trường hợp mất tính lực đã được báo cáo.

Tiêu hóa: táo bón mãn tính là một biến chứng hay gặp, gặp ở 81% bệnh nhân mắc Tetrasomy 18p. Trào ngược dạ dày cũng là một biến chứng thường gặp xảy ra ở 36% bệnh nhân.

Thần kinh: tình trạng chậm phát triển tâm thần vận động gặp ở 100% bệnh nhân mắc hội chứng Tetrasomy 18p ở mức độ nhẹ đến nặng. Các biến chứng khác hay gặp gồm: các cơn co giật, thay đổi trương lực cơ, hạ huyết áp...

Mắt: đa số các trường hợp đều gặp vấn đề về lác, một số trường hợp ít gặp hơn như cận thị và loạn thị.

Tỷ lệ tử vong của hội chứng chưa được công bố trên y văn, đã có y văn báo cáo những người bệnh mắc hội chứng Tetrasomy 18p có đời sống lâu dài

Bảng 1. Bảng đối chiếu đặc điểm lâm sàng của hội chứng Tetrasomy 18p so với ca bệnh báo cáo

Đặc điểm lâm sàng của hội chứng Tetrasomy 18p	Tần suất* (%)	Ca bệnh báo cáo
Chậm phát triển	100	+
Chậm phát triển trí tuệ	100	+
Thay đổi trương lực cơ	73	-
Thay đổi MRI não	63	+
Khó khăn khi ăn uống	56	-
Đầu nhỏ	53	+
Tim bẩm sinh	47	+
Tật thị giác	45	-
Ẩn tinh hoàn	39	+
Vẹo cột sống/gù cột sống	37	-
Viêm tai giữa tái phát	35	-
Táo bón	32	-
Vàng da sơ sinh	28	-
Dị tật bàn chân, tay	23	+

*Dựa theo nghiên cứu của Sebold C và cộng sự (2010) 7

Việc xác định chính xác NST isochromosome 18p bằng xét nghiệm lập công thức NST thường rất khó khăn do giới hạn của xét nghiệm không thể nhận định chính xác NST bất thường là NST isochromosome 18p hay vật liệu di truyền của NST khác, do đó cần sử dụng thêm các kỹ thuật xét nghiệm di truyền khác như: FISH (Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ) sử dụng các đầu dò đánh dấu trên vùng 18p11.1-p11.3, MLPA (Mutiplex Ligation dependent Probe Amplification) sử dụng đầu dò SALSA MLPA kit P290, P249 (MRC-Holland, Amsterdam, Netherlands), aCGH (lai so sánh hệ gen) là cần thiết trong trường hợp này để chẩn đoán hội chứng Tetrasomy 18p.

IV. KẾT LUẬN

Tetrasomy 18p là hội chứng bất thường NST gây ra nhiều biến chứng phức tạp ở nhiều cơ quan quan trọng và các biểu hiện, triệu chứng khác nhau giữa các cá thể mắc bệnh. Nghiên cứu này báo cáo trường hợp người bệnh nam 4 tháng tuổi mắc hội chứng Tetrasomy 18p với những biểu hiện lâm sàng: chậm phát triển tâm thần vận động, bộ mặt bất thường, cằm ngắn, đầu nhỏ, tai nhỏ, dày da gáy, ẩn tinh hoàn hai bên, dị tật bàn tay: thừa ngón bàn tay phải.

Các kỹ thuật xét nghiệm di truyền là công cụ chính để chẩn đoán chính xác hội chứng Tetrasomy 18p, cung cấp thông tin quan trọng cho bác sĩ lâm sàng trong việc điều trị cho người bệnh, tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh cho các gia đình có nguy cơ sinh con mắc bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Plaiasu V, Ochiana D, Motei G et al.** A rare chromosomal disorder - isochromosome 18p syndrome. *Maedica (Bucur)* 2011;6(2):132-136.
2. **Jung PS, Won HS, Cho IJ et al.** A case report of prenatally diagnosed tetrasomy 18p. *Obstet Gynecol Sci* 2013 ;56(3):190-193. <https://doi.org/10.5468/ogs.2013.56.3.190>
3. **Boyle J, Sangha K, Dill F et al.** Grandmaternal origin of an isochromosome 18p present in two maternal half-sisters. *Am J Med Genet* 2001;101(1):65-69. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1295>
4. **Peng C, LinFeng S, Bu X et al.** Prenatal genetic diagnosis of tetrasomy 18p from maternal trisomy 18p: a case report. *Mol*

- Cytogenet 2022;15(1):25. <https://doi.org/10.1186/s13039-022-00602-4>
5. **Takeda K, Okamura T, Hasegawa T.** Sibs with tetrasomy 18p born to a mother with trisomy 18p. J Med Genet 1989;26(3):195-197.
6. **Taylor KM, Wolfinger HL, Brown MG et al.** Origin of a small metacentric chromosome: familial and cytogenic evidence. Clin Genet 1975;8(5):364-369. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1975.tb01515.x>
7. **Sebold C, Roeder E, Zimmerman M et al.** Tetrasomy 18p: report of the molecular and clinical findings of 43 individuals. Am J Med Genet A 2010; 152A(9):2164-72. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33597>
8. **Kotzot D, Bundscherer G, Bernasconi F et al.** Isochromosome 18p results from maternal meiosis II nondisjunction. Eur J Hum Genet 1996;4(3):168-174. <https://doi.org/10.1159/000472191>
9. NCBI Genome Data Viewer - Chromosome 18.
10. **Bugge M, Blennow E, Friedrich U et al.** Tetrasomy 18p de novo: Parental Origin and Different Mechanisms of Formation. European Journal of Human Genetics 1996;4:160-167.
11. **Abeliovich D, Dagan J, Levy A et al.** Isochromosome 18p in a mother and her child. Am J Med Genet 1993;46(4):392-393. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320460409>