

# CHẨN ĐOÁN HỘI CHỨNG CRI DU CHAT BẰNG KỸ THUẬT G-BANDING

Vũ Đình Quang<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Huy<sup>1</sup>, Ngô Bích Ngọc<sup>1</sup>,  
Trần Thị Huyền<sup>1</sup>, Ngô Diễm Ngọc<sup>1</sup>, Lê Thanh Hải<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

Hội chứng (HC) Cri du chat là một trong những bệnh di truyền hiếm gặp do mất đoạn cánh ngắn nhiễm sắc thể (NST) số 5. Tỷ lệ mắc bệnh là 1/15000-1/50000 trẻ đẻ sống.

**Mục tiêu:** Phát hiện mất đoạn cánh ngắn NST số 5 gặp trong HC Cri du chat bằng kỹ thuật di truyền tế bào..

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 17268 bệnh nhân được chỉ định làm xét nghiệm NST tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2009 đến tháng 3/2019. Sử dụng kỹ thuật nuôi cấy NST từ tế bào máu ngoại vi để phát hiện mất đoạn 5p.

**Kết quả:** Phát hiện 3891/17268 (22,5%) bệnh nhân có bất thường NST. Trong đó, phát hiện 45/3891 (1,15%) bệnh nhân có mất đoạn cánh ngắn NST số 5, thuộc HC Cri du chat. Đặc biệt, phát hiện 2 trường hợp bệnh nhân Cri du chat có nguồn gốc di truyền do bố/mẹ mang chuyển đoạn cân bằng giữa cánh ngắn NST số 5 và cánh ngắn/cánh dài NST số 13/15.

**Kết luận:** Kỹ thuật di truyền tế bào là phương pháp hiệu quả, chính xác trong chẩn đoán xác định HC Cri du chat, từ đó góp phần quan trọng trong phòng bệnh bằng tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh.

**Từ khóa:** Cri du chat, mất đoạn cánh ngắn NST số 5

## Abstract

### DIAGNOSIS OF CRI DU CHAT SYNDROME BY G-BANDING TECHNIQUE

Cri du chat syndrome is a rare genetic condition which is caused by the deletion on the short arm (p) of chromosome 5. The incidence is estimated at 1 in 15000- 50000 births. Objective: To investigate the deletion on the 5p by G-banding chromosome analysis.

**Material and method:** There are 17268 patients have been analysed the karyotype from whole blood at Vietnam National Children's Hospital from January 2009 to March 2019. Chromosome analysis using G-banding has been used to detect the 5p deletion.

<sup>1</sup> Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Liễu. Email: lethilieu@nch.org.vn

Ngày nhận bài: 2/2/2019; Ngày phản biện khoa học: 21/2/2019; Ngày duyệt bài: 8/3/2019

**Result:** In 17268 cases, 3891ones (22.5%) have abnormal karyotypes. Deletion 5p were identified in 45 patients (1.15%, in which, 2 cases diagnosed Cri du chat syndrome are inherited. In these cases, the patient's parent carries a balanced chromosome translocation between the short arm of chromosome 5 and either the short arm of chromosome 13 or long arm of chromosome 15.

**Conclusion:** Chromosome analysis is effective and accurate in diagnosis Cri du chat syndrome. It is very important for genetic counseling and prenatal diagnosis.

**Keyword:** Cri du chat, deletion 5p

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng (HC) Cri du chat là một trong những bệnh di truyền hiếm gặp do mất đoạn trên cánh ngắn nhiễm sắc thể (NST) số 5 (5p). HC này được miêu tả lần đầu tiên vào năm 1963 bởi tiến sỹ Lejeune, với tỷ lệ mắc bệnh là 1/15000-1/50000 trẻ đẻ sống [1]. Tỷ lệ mắc bệnh ở nữ giới thường cao hơn ở nam giới (4:3) [2]. Đặc điểm lâm sàng, mức độ nghiêm trọng hay tiến triển của HC Cri du chat rất khác nhau, tùy theo từng cá nhân. Các công bố đã chỉ ra rất nhiều triệu chứng lâm sàng của HC Cri du chat gây nên những vấn đề ở các phần và bộ phận khác nhau của cơ thể. Những đặc trưng thường gặp nhất bao gồm: tiếng khóc như mèo kêu, bất thường trên khuôn mặt (đầu nhỏ, hàm nhỏ, mặt tròn), cong vẹo cột sống, tầm vóc thấp, thoát vị bẹn, gãy xương tái phát, chậm phát triển. Các bất thường khác có thể gặp phải: bất thường tim mạch, bất thường về thần kinh và thận [3].

Cơ chế di truyền của HC Cri du chat tuân theo quy luật tính trạng trội trên nhiễm sắc thể thường của Mendel. Hơn 80% bệnh nhân mất đoạn do tự phát (de novo), chỉ khoảng 10% mất đoạn này đến từ các trường hợp có tính chất gia đình [1]. Ngoài ra, các trường hợp khảm dòng, NST vòng là những cơ chế gây bệnh ít phổ biến hơn [1][4].

HC Cri du chat có thể chẩn đoán bằng các kỹ thuật di truyền tế bào như công thức NST bằng nhuộm băng G (G-banding), kỹ thuật FISH (lai huỳnh quang tại chỗ), CGH (lai so sánh hệ gen) hoặc PCR định lượng (phản ứng chuỗi polymerase) [1][5].

HC Cri du chat là bệnh di truyền hiếm gặp nhưng lại là một trong các bất thường cấu trúc NST phổ biến nhất. Các nghiên cứu về HC này đang được quan tâm trên thế giới và Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu: “**Chẩn đoán hội chứng Cri du chat bằng kỹ thuật G-banding**”

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 2.1. Đối tượng

17268 bệnh nhân được chỉ định làm xét nghiệm NST từ tế bào máu ngoại vi tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2009 đến tháng 3/2019.

### 2.2. Phương pháp

Sử dụng phương pháp phân tích công thức NST với kỹ thuật nhuộm băng G (G-banding) từ tế bào máu ngoại vi sau nuôi cấy để phát hiện mất đoạn cánh ngắn NST số 5.

Bệnh phẩm là máu ngoại vi vô trùng có chống đông bằng heparin. Máu bệnh phẩm được nuôi cấy trong môi trường RPMI (Gibco) có bổ sung huyết thanh phôi bò và PHA (Gibco) nhằm kích thích sự phát triển của tế bào lympho

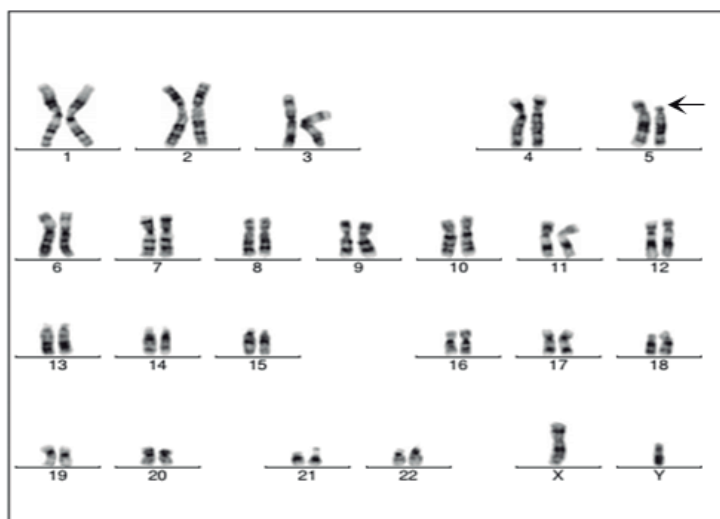
T. Sau 72h nuôi cấy, tế bào sẽ được thu hoạch, tạo tiêu bản. NST được nhuộm bằng G bằng Giemsa (Merck) và phân tích dưới kính hiển vi bằng phần mềm Ikaros (Metasystem).

### III. KẾT QUẢ

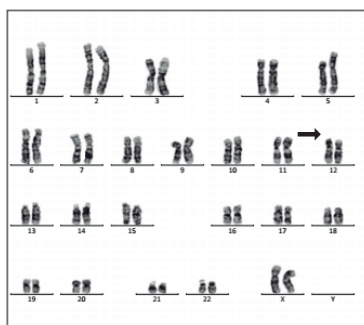
Kết quả NST đồ của 17268 bệnh nhân đến khám và làm xét nghiệm NST tại Bệnh viện

Nhi Trung Ương trong khoảng thời gian từ năm 2009 đến tháng 3/2019, phát hiện được 22,5% (3891) bệnh nhân có bất thường NST. Trong đó, 45/3891 (1,15%) bệnh nhân có mất đoạn cánh ngắn NST số 5, thuộc HC Cri du chat. Tỷ lệ mắc bệnh trong nghiên cứu này ở trẻ nữ : trẻ nam là 1,36.

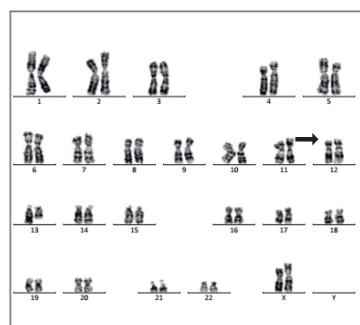
**Hình 1: Hình ảnh karyotype bệnh nhân mất đoạn cánh ngắn NST số 5**



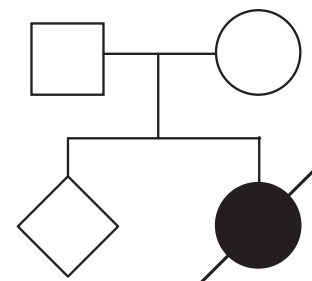
**Hình 2: (A): Hình ảnh karyotype của bệnh nhân 1  
(B): Hình ảnh karyotype của mẹ bệnh nhân 1  
(C): Sơ đồ phả hệ của gia đình bệnh nhân 1**



**(A):**46,XX,der(5;13)  
(p13;q14)mat

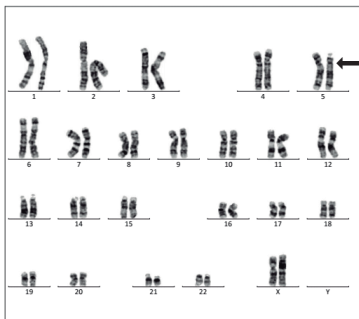


**(B):**46,XX,der(5;13)  
(p13;q14)

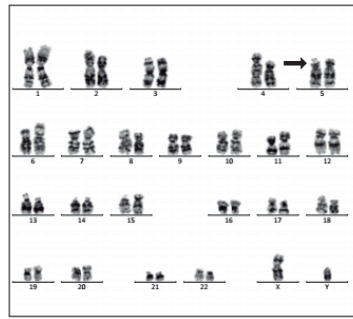


**(C)**

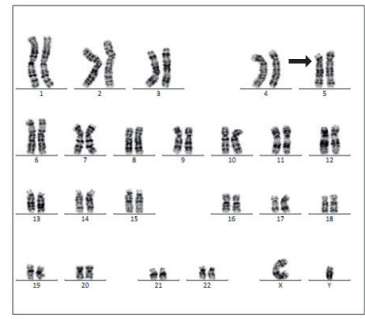
**Hình 3: (A): Hình ảnh karyotype của bệnh nhân 2  
(B): Hình ảnh karyotype của bố bệnh nhân 2  
(C): Hình ảnh karyotype của anh trai bệnh nhân 2**



(A):46,XX,der(5;15)  
(p14.2;p11.2)pat

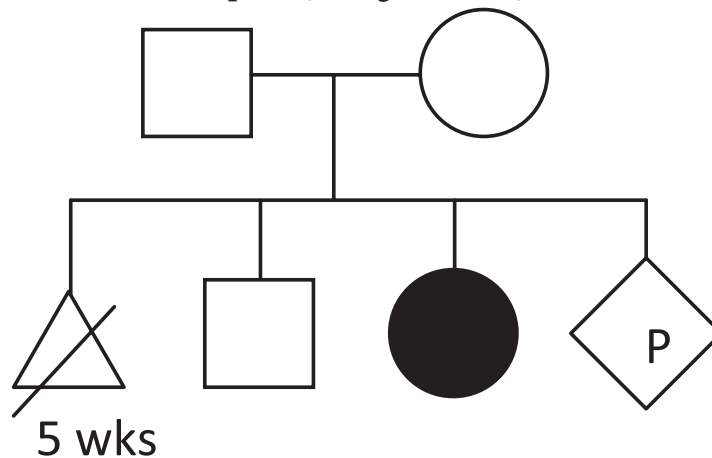


(B):46,XY,der(5;15)  
(p14.2;p11.2)



(C):46,XY,  
der(5;15)(p14.2;p11.2)pat

**Hình 4: Sơ đồ phả hệ của gia đình bệnh nhân 2**



#### IV. BÀN LUẬN

HC Cri du chat là bệnh di truyền hiếm gặp nhưng lại là một trong các bất thường cấu trúc NST phổ biến nhất.

Theo kết quả nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung Ương đã phát hiện 45/3891 (1,15%) bệnh nhân có mất đoạn cánh ngắn NST số 5, thuộc HC Cri du chat. Nghiên cứu của Hills C và cộng sự trên 98422 bệnh nhân có bất thường tim bẩm sinh cho thấy 0,02% trường hợp có mất đoạn cánh ngắn NST số 5 [6].

Tỷ lệ mắc bệnh HC Cri du chat ở nữ giới thường cao hơn ở nam giới. Nghiên cứu của Gu H tìm thấy tỷ lệ mắc HC Cri du chat ở nữ giới so với nam giới là 1,33 [2]. Hill C và cộng sự khi nghiên cứu về HC Cri du chat và bệnh tim bẩm sinh trên 98422 bệnh nhân tim bẩm sinh tại Mỹ từ năm 1982 đến năm 2002 đã cho thấy, trong 21 bệnh nhân có mất đoạn cánh ngắn NST số 5 thì 15 trường hợp là nữ và 9 trường hợp là nam [6]. Tỷ lệ mắc HC Cri du chat ở nữ giới so với nam giới là 1,66. Các kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu

này, đã phát hiện 26 bệnh nhân là trẻ nữ và 19 bệnh nhân là trẻ nam. Tỷ lệ nữ giới/nam giới là 1,36.

Hơn 80% bệnh nhân mất đoạn cánh ngắn NST số 5 do tự phát (de novo), chỉ có khoảng 10% mất đoạn do sự di truyền có tính chất gia đình [1]. Nghiên cứu của Mainardi PC và cộng sự trên 80 bệnh nhân Cri du chat cho thấy, có 3,75% (3/80) bệnh nhân bị mất đoạn cánh ngắn NST số 5 do chuyển đoạn có nguồn gốc gia đình [5]. Theo kết quả nghiên cứu này, có 4,44% (2/45) bệnh nhân mất đoạn cánh ngắn NST số 5 do bố/mẹ có mang chuyển đoạn cân bằng NST. Trường hợp thứ nhất, karyotype của bệnh nhân là 46,XX,der(5)der(5;13)(p13;q14)mat, karyotype của mẹ bệnh nhân là 46,XX,der(5;13)(p13;q14) (hình 2) và karyotype của bố bệnh nhân là 46,XY. Như vậy, người con mang mất đoạn cánh ngắn NST số 5 do di truyền mất cân bằng từ người mẹ. Trường hợp thứ hai, bệnh nhân có karyotype 46,XX,der(5;15)(p14.2;p11.2)pat, karyotype của người bố là 46,XY,der(5;15)(p14.2;p11.2) (hình 3) và karyotype của người mẹ là 46,XX. Bên cạnh đó người anh trai cũng phát hiện karyotype là 46,XY,der(5;15)(p14.2;p11.2) pat. Kết luận bệnh nhân và người anh trai mắc hội chứng Cri du chat do mất đoạn cánh ngắn

NST số 5 có nguồn gốc từ người bố. Người anh trai và bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng giống nhau bao gồm tiếng khóc như mèo, bại não, tăng động, chậm phát triển.

Người mang chuyển đoạn cân bằng thường không ảnh hưởng đến kiểu hình nhưng lại có khả năng di truyền mất cân bằng cho thế hệ sau, như hai trường hợp gia đình bệnh nhân Cri du chat đã bàn luận ở trên. Vì vậy, việc chỉ định làm thêm xét nghiệm công thức NST cho bố/mẹ bệnh nhân Cri du chat để xác định nguồn gốc bất thường là rất cần thiết.

Phương pháp phân tích công thức NST bằng kỹ thuật nhuộm băng G (G-banding) là phương pháp đơn giản, chính xác và kinh tế trong chẩn đoán xác định HC Cri du chat. Tuy nhiên, vẫn có một số ít trường hợp không thể phát hiện mất đoạn này bằng kỹ thuật G-banding (các mất đoạn rất nhỏ), mà phải sử dụng các phương pháp khác có độ phân giải cao hơn như FISH, PCR, aCGH.

## V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật di truyền tế bào là phương pháp đơn giản, chính xác trong chẩn đoán xác định HC Cri du chat, từ đó góp phần quan trọng trong phòng bệnh bằng tư vấn di truyền và chẩn đoán trước sinh.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Harold Chen, MD, FAAP, FACMG. *Atlas of genetic diagnosis and counseling*, 2006. p: 256-258.
2. Gu H, Jiang J-h, Li J-y, et al. A familial Cri du chat/5p deletion syndrome resulted from rare maternal complex chromosomal rearrangements (CCRs) and/or possible chromosome 5p chromothripsis. *PLoS ONE*, 2013. 8(10): e76985.
3. Maria Elena Liveram, Alice Spano, Cesare Danesino, et al. Children and adults affected by Cri du Chat syndrome: Care's recommendations. *Pediatr Rep*, 2019. 11(1): 7839.
4. Espirito Santo LD, Moreira LM, Riegel M. Cri-Du-Chat Syndrome: Clinical Profile and Chromosomal Microarray Analysis in Six Patients. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5467083.
5. Mainardi PC, Perfumo C, Cali A, et al. Clinical and molecular characterisation of 80 patients with 5p deletion: genotype-phenotype correlation. *J Met Genet*, 2001. 38(3):151-8.
6. Hills C, Moller JH, Finkelstein M, et al. Cri du chat syndrome and congenital heart disease: a review of previously reported and presentation of an additional 21 cases from the Pediatric Cardiac Care Consortium. *Pediatric*, 2006. 117(5):e924-7.