

## Research Paper

## Diagnosis of Williams Syndrome By Fish Techneque

Dinh Thi Hong Nhung<sup>1\*</sup>, An Thuy Lan<sup>1</sup>, Le Thi Lieu<sup>1</sup>, Hoang Thi Thanh Moc<sup>1</sup>,  
Tran Thi Nga<sup>1</sup>, Ngo Bich Ngoc<sup>1</sup>, Tran Thi Huyen<sup>1</sup>, Nguyen Xuan Huy<sup>1</sup>,  
Vu Chi Dung<sup>1</sup>, Ngo Diem Ngoc<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam

Received 20 July 2021

Revised 30 July 2021; Accepted 16 September 2021

**Abstract**

Williams syndrome (WS) is a rare genetic disorder that causes a small deletion on a long arm of chromosome 7(7q11.23). WS affects an estimated 1 in 7,500 to 10,000 infants at birth. The most common symptoms of Williams syndrome are heart defects, unusual facial features, overfriendliness and behavioral problems.

**Objective:** To detect the deletion at 7q11.23 by FISH technique.

**Methods:** Seventeen patients were suspected WS. FISH technique with special probe was applied to detect deletion at 7q11.23.

**Result:** 10/17 (59%) patients had deletion at 7q11.23 to diagnose WS.

**Conclusion:** FISH technique is accurate, fast method to diagnose WS.

*Keywords:* Williams syndrome, Flurorescen in situ Hybridizatton - FISH

---

\* Corresponding author.

E-mail address: hongnhung13384@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i5.358>

## Chẩn đoán hội chứng Williams bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ

Đinh Thị Hồng Nhung<sup>1\*</sup>, An Thùy Lan<sup>1</sup>, Lê Thị Liễu<sup>1</sup>, Hoàng Thị Thanh Mộc<sup>1</sup>,  
Trần Thị Nga<sup>1</sup>, Ngô Bích Ngọc<sup>1</sup>, Trần Thị Huyền<sup>1</sup>, Nguyễn Xuân Huy<sup>1</sup>,  
Vũ Chí Dũng<sup>1</sup>, Ngô Diễm Ngọc<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 20 tháng 7 năm 2021

Chỉnh sửa ngày 30 tháng 7 năm 2021; Chấp nhận đăng ngày 16 tháng 9 năm 2021

### Tóm tắt

Hội chứng Williams (Williams Syndrome -WS) là bệnh di truyền hiếm gặp, do mất đoạn nhỏ trên cánh dài nhiễm sắc thể (NST) số 7 (7q11.23). Tỷ lệ mắc bệnh là 1/7.500 - 10.000 trẻ đẻ sống. WS đặc trưng bởi khuôn mặt bất thường, dị tật tim và tính cách quá hòa đồng.

**Mục tiêu:** Phát hiện mất đoạn 7q11.23 bằng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescent in situ Hybridization - FISH).

**Phương pháp:** Mười bảy bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng nghi ngờ mắc hội chứng Williams. Sử dụng kỹ thuật FISH với đầu dò đặc hiệu phát hiện mất đoạn 7q11.23.

**Kết quả:** Phát hiện 10/17 (59%) bệnh nhân có mất đoạn 7q11.23 được chẩn đoán xác định mắc hội chứng Williams.

**Kết luận:** Kỹ thuật FISH là phương pháp hiệu quả, chính xác, nhanh chóng trong chẩn đoán xác định hội chứng Williams.

*Từ khóa:* hội chứng Williams, lai huỳnh quang tại chỗ

### I. Đặt vấn đề

Hội chứng Williams là bệnh di truyền hiếm gặp, được miêu tả lần đầu tiên năm 1961 bởi John Cyprian Phipps Williams - bác sĩ tim mạch người New Zealand. Hội chứng Williams do mất đoạn nhỏ trên cánh dài nhiễm sắc thể số 7 (7q11.23). Tỷ lệ mắc bệnh là 1/7.500 - 10.000 trẻ đẻ sống. WS đặc trưng bởi khuôn mặt bất thường: mũi ngắn, đầu mũi nhọn, cầu mũi phẳng, miệng rộng, môi dưới đầy đặn hơi trễ xuống, cằm nhỏ, má

bầu, răng không đều và thưa, ở trẻ lớn hơn và người trưởng thành thì có khuôn mặt dài và hẹp, cổ dài. Trẻ khi mới sinh thường nhẹ cân. Ngoài ra hội chứng Williams có bất thường cấu trúc tim: hẹp động mạch chủ và hẹp động mạch phổi gây chứng tăng huyết áp, rối loạn vách ngăn và phì đại thất trái. Trẻ bị WS cũng bị các bất thường về thận như hẹp động mạch thận, thận móng ngựa, u nang thận. Do có lượng canxi cao trong máu nên trẻ dễ bị bực bội, khó ngủ. Đa số trường hợp triệu chứng này sẽ mất dần đi trong quá trình lớn lên của trẻ. Về mặt trí tuệ, hầu hết trẻ bị WS chậm phát triển, chỉ số IQ thường thấp dưới 70 so với 100 là trung bình. Các biểu hiện của tính cách quá

\* Tác giả liên hệ

E-mail address: hongnhung13384@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v5i5.358>

hòa đồng của trẻ mắc WS như: không hề biết lạ mà tự nhiên chào hỏi, trò chuyện thân mật với người chưa quen [1].

Vùng NST 7q11.23 có kích thước 1,5Mb gồm 28 gen: *ASL*, *BAZ1B*, *BCL7B*, *CLDN3*, *CLDN4*, *CLIP2*, *EIF4H*, *ELN*, *FZD9*, *FKBP6*, *GTF2I*, *GTF2IRD1*, *HIP1*, *KCTD7*, *LAT2*, *LIMK1*, *MDH2*, *NCF1*, *NSUN5*, *POR*, *RFC2*, *STX1A*, *TBL2*, *TRIM50*, *TRIM73*, *TRIM74*, *WBSCR14*, *WBSCR18* [1]. Trong đó gen *ELN* mã hóa cho protein elastin, có liên quan đến các bất thường mô liên kết và bệnh tim mạch như hẹp động mạch chủ và hẹp động mạch phổi thường được tìm thấy ở những người mắc hội chứng này. Sự thiếu hụt elastin cũng là nguyên nhân gây lên đặc điểm má đầy, giọng nói khàn. Một số nghiên cứu cho thấy dị hợp gen *LIMK1*, *GTF2I*, *GTF2IRD1*, *CLIP2* sẽ làm cho trẻ khó khăn khi định vị không gian, có các hành vi đơn độc, khó khăn trong việc nhận thức [2]. Đặc biệt đối với các gen yếu tố phiên mã *GTF2I* và *GTF2IRD1*, được biết là ảnh hưởng đến khả năng trí tuệ, hoạt động xã hội và tính cách quá hòa đồng [3].

Do mất đoạn 7q11.23 trong hội chứng này là mất đoạn nhỏ (1.5Mb), không phát hiện được trên công thức NST thông thường và khó phát hiện trên công thức NST kéo dài băng. Do vậy, kỹ thuật FISH sử dụng đầu dò đặc hiệu cho vùng gen 7q11.23 là phương pháp hiệu quả nhất, phát hiện trên 99% các trường hợp mắc hội chứng Williams, giúp đưa ra chẩn đoán chính xác.

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu:

**Áp dụng kỹ thuật FISH phát hiện mất đoạn 7q11.23 trong hội chứng Williams.**

## II. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 1. Đối tượng nghiên cứu:

Phương pháp lấy mẫu thuận tiện: 17 bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng nghi ngờ mắc WS đến khám tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 8/2016 đến 3/2020.

Bệnh phẩm: 1-2 ml máu ngoại vi vô trùng, chống đông bằng heparin.

### 2. Phương pháp:

Kỹ thuật FISH được sử dụng để xác định sự có mặt hoặc vắng mặt của một vùng nhiễm sắc thể nào đó thông qua việc gắn một cặp mồi DNA đã được đánh dấu huỳnh quang vào vùng nhiễm sắc thể cần được xác định.

Tế bào máu ngoại vi được nuôi cấy trong môi trường RPMI với sự có mặt của PHA nhằm kích thích sự phát triển của tế bào lympho T. Sau 72 giờ nuôi cấy, tế bào sẽ được thu hoạch. Cặn tế bào được sử dụng để làm metaphase FISH. Lam kính sau khi phun cặn tế bào sẽ được để khô ở 60°C. Tiêu bản được kiểm tra trên kính hiển vi soi ngược để đánh giá mật độ tế bào. Số lượng yêu cầu khoảng 10 - 15 tế bào trên 1 vi trường, hoặc 1 - 2 cụm nhiễm sắc thể trên 1 vi trường.

Lai đầu dò đặc hiệu: Chúng tôi sử dụng đầu dò *ELN* (tín hiệu màu đỏ) đánh dấu ở nhánh dài NST số 7 đoạn 7q11.23 và đầu dò *D7S486*, *D7S522* (tín hiệu màu xanh) đánh dấu ở nhánh dài NST số 7 đoạn 7q31 trong HC William.

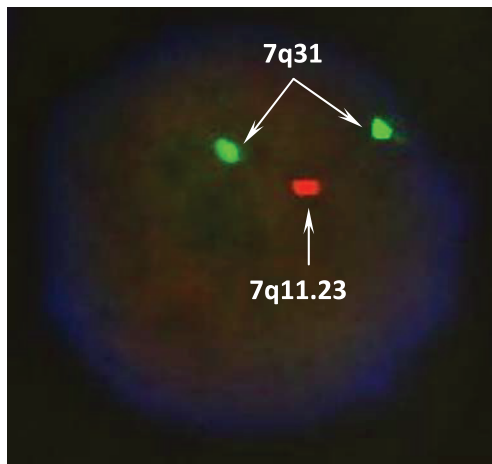
Phân tích dưới hệ thống kính hiển vi huỳnh quang với phần mềm ISIS (Metasystem). Tiêu chuẩn phát hiện dựa vào các tín hiệu của đầu dò: Với đầu dò *ELN/D7S486*, *D7S522* cho NST số 7, trong trường hợp bình thường sẽ thể hiện 2 tín hiệu đỏ của vùng 7q11.23 và 2 tín hiệu xanh là tín hiệu kiểm chứng cho NST 7 vùng 7q31. Trong trường hợp mắc HC

WS, sẽ thể hiện 2 tín hiệu xanh và chỉ có 1 tín hiệu đỏ do mất đoạn vùng 7q11.23.

### III. Kết quả

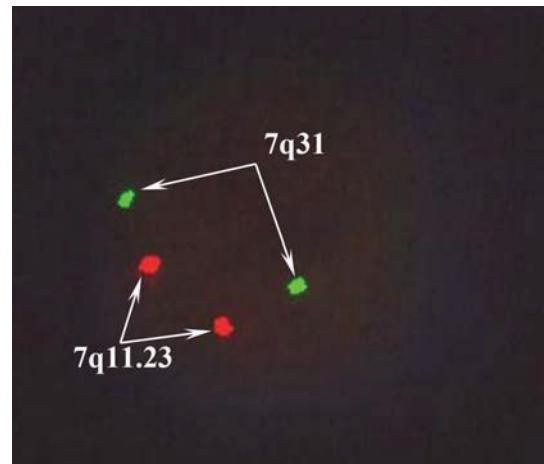
Áp dụng kỹ thuật FISH trên 17 trường hợp nghi ngờ mắc hội chứng Williams phát

hiện được 10 trường hợp mất đoạn 7q11.23 (59%) với đặc điểm lâm sàng phù hợp với hội chứng Williams, trong đó có 5 trẻ trai và 5 trẻ gái. Độ tuổi phát hiện trẻ mắc hội chứng Williams từ 20 ngày tuổi đến 22 tháng, trung bình 6,167 tháng.



**Hình 1. Kết quả FISH trẻ mắc HC WS**

Có 1 tín hiệu màu đỏ do mất đoạn vùng gen gây bệnh 7q11.23, 2 tín hiệu màu xanh vùng gen kiểm chứng 7q31



**Hình 2. Kết quả FISH trẻ không mắc HC WS**

Có 2 tín hiệu màu đỏ vùng gen gây bệnh 7q11.23, 2 tín hiệu màu xanh đánh dấu vùng gen kiểm chứng 7q31

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của 10 trẻ mắc hội chứng Williams**

| Bệnh nhân | Giới tính | Tuổi     | Lâm sàng  |
|-----------|-----------|----------|---|
| F170306   | Nam       | 4 tháng  | Bộ mặt bất thường; hẹp, thiếu sản 2 nhánh động mạch phổi, WB: 2,8kg (39 tuần)   |
| F170414   | Nữ        | 20 ngày  | Bộ mặt bất thường; thông liên nhĩ lỗ thứ phát; hẹp góc nhánh động mạch phổi trái; hẹp, thiếu sản nhánh động mạch phổi phải; thất phải, nhĩ phải giãn. WB: 2,7kg |
| F170617   | Nam       | 18 tháng | Bộ mặt bất thường; hẹp trên van động mạch phổi trung bình, hẹp nhánh động mạch phổi phải trung bình. WB: 2,8kg  |
| F171216   | Nữ        | 2 tháng  | Bộ mặt bất thường; thông liên thất, hẹp và thiếu sản 2 nhánh động mạch phổi, hẹp nặng van động mạch phổi, suy dinh dưỡng bào thai, WB: 1,9kg (40 tuần)          |
| F180525   | Nữ        | 18 tháng | Bộ mặt bất thường; hẹp van trên động mạch chủ trái nhẹ, hẹp góc nhánh động mạch phổi 1 bên, răng thưa. WB: 3kg  |

| Bệnh nhân | Giới tính | Tuổi     | Lâm sàng  |
|-----------|-----------|----------|---|
| F180616   | Nam       | 22 tháng | Bộ mặt bất thường; hẹp trên van động mạch chủ nhẹ, hẹp nhẹ eo động mạch chủ, hẹp nhẹ trên van động mạch phổi. WB: 2.5kg                                     |
| F180709   | Nam       | 2 tháng  | Bộ mặt bất thường, hẹp nặng trên van động mạch chủ; hẹp, thiếu sản nặng 2 nhánh động mạch phổi. WB: 2,9 kg  |
| F180802   | Nữ        | 3 tháng  | Bộ mặt bất thường; hẹp trên van động mạch chủ trung bình, thiếu sản quai động mạch chủ trung bình, thiếu sản 2 nhánh động mạch phổi nặng. WB: 3kg (40 tuần) |
| F180805   | Nam       | 8 tháng  | Bộ mặt bất thường, chậm phát triển tâm thần vận động, hẹp van động mạch chủ. WB: 3kg (41 tuần)  |
| F180819   | Nữ        | 2 tháng  | Bộ mặt bất thường; hẹp nhẹ trên van động mạch phổi, động mạch chủ. WB: 3 kg   |

#### IV. Bàn luận

Trong nghiên cứu 17 trẻ nghi ngờ mắc hội chứng Williams được làm xét nghiệm FISH chẩn đoán thì phát hiện được 10 trường hợp mất đoạn 7q11.23, chiếm 59%. Trong 10 trẻ mắc hội chứng Williams thì có 5 trẻ trai và 5 trẻ gái cho thấy không có sự khác biệt rõ ràng về giới trong hội chứng này. Tất cả các trẻ mắc bệnh này đều được chẩn đoán với dấu hiệu lâm sàng đầu tiên là các dị tật tim bẩm sinh như hẹp van động mạch chủ hoặc động mạch phổi, hẹp gốc nhánh động mạch phổi trái; hẹp, thiếu sản nhánh động mạch phổi phải; thất phải, nhĩ phải giãn. Đây là các loại dị tật mạch lớn trong bất thường tim bẩm sinh, là dấu hiệu lâm sàng điển hình của hội chứng Williams do mất gen ELN mã hóa cho protein elastin, gây nên các bất thường mô liên kết [4]. Mức độ dị tật tim tùy thuộc từng trẻ từ nhẹ như hẹp nhẹ trên van động mạch phổi, động mạch chủ, đến các dị tật nặng, phức tạp như hẹp nặng van động mạch phổi, hẹp và thiếu sản 2 nhánh động mạch phổi, thông liên nhĩ lỗ thứ phát, hẹp gốc nhánh động mạch phổi trái. Hầu hết trẻ đều phải can thiệp tim mạch sớm để đảm bảo tình trạng

sức khỏe. Ngoài ra tất cả 10 trẻ đều có bộ mặt bất thường điển hình cho hội chứng Williams.

Trong 10 trẻ mắc hội chứng Williams thì cân nặng khi sinh thấp, dưới ngưỡng trung bình, từ 1,9 kg đến 3 kg, trung bình 2,46 kg. Trẻ khi sinh càng nhẹ cân thì mức độ dị tật tim càng nặng hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ khi sinh nhẹ cân nhất chỉ đạt 1,9 kg (40 tuần thai), với dị tật tim khá nặng nề: thông liên thất, hẹp nặng van động mạch phổi, hẹp và thiếu sản 2 nhánh động mạch phổi. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Mary C. Lowery [2].

Độ tuổi phát hiện trẻ mắc hội chứng Williams sớm, từ 20 ngày tuổi đến 22 tháng, trung bình 6,167 tháng. Trẻ phát hiện bệnh càng sớm thì mức độ dị tật tim càng nặng nề, phức tạp. Chính vì vậy nên việc áp dụng kỹ thuật FISH để chẩn đoán hội chứng Williams là rất quan trọng, giúp trẻ phát hiện bệnh sớm, điều trị kịp thời.

#### V. Kết luận

Nghiên cứu này cho thấy kỹ thuật FISH là phương pháp hiệu quả, chính xác, nhanh chóng trong chẩn đoán xác định hội chứng Williams.

Điều này có ý nghĩa quan trọng trong điều trị và tiên lượng bệnh cho bệnh nhân.

### Tài liệu tham khảo

- [1] Fan CC, Brown TT, Bartsch H et al. Williams syndrome-specific neuroanatomical profile and its associations with behavioral features. *NeuroImage: Neuroimage Clinical* 2017;15:343-347. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.011>
- [2] Lowery MC, Morris CA, Ewart A et al. Strong Correlation of Elastin Deletions, Detected by FISH, with Williams Syndrome: Evaluation of 235 Patients. *Am J Hum Genet* 1995;57(1):49-53.
- [3] Procyshyn TL, Spence J, Read S et al. The Williams syndrome prosociality gene GTF2I mediates oxytocin reactivity and social anxiety in a healthy population: *Biol Lett* 2017;13(4):20170051. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2017.0051>
- [4] Nikitina EA, Medvedeva AV, Zakharov GA et al. Williams Syndrome as a Model for Elucidation of the Pathway Genes – the Brain – Cognitive Functions: Genetics and Epigenetics. *Acta Naturae* 2014;6(1):9-22