

Tại sao cần sàng lọc và chẩn đoán sớm hội chứng vi mất đoạn 22q11.2 (hội chứng DiGeorge)?



TS. LUYỆN QUỐC HẢI

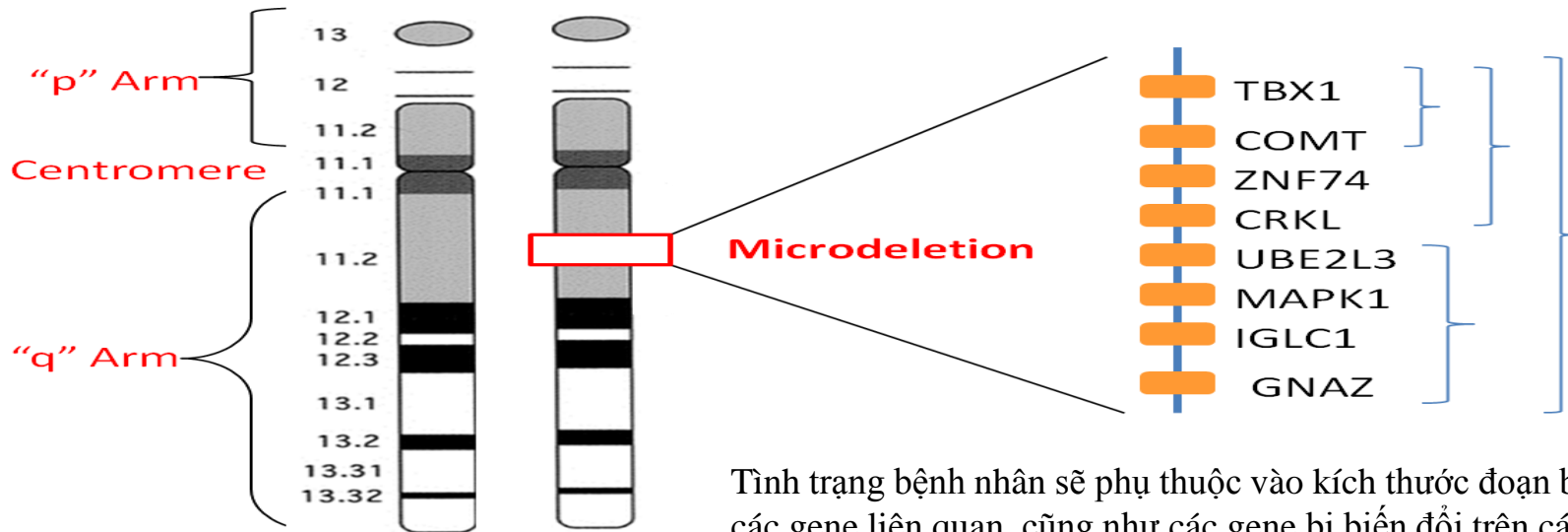
Trung tâm tư vấn di truyền và Ung thư Bionet

Nội dung

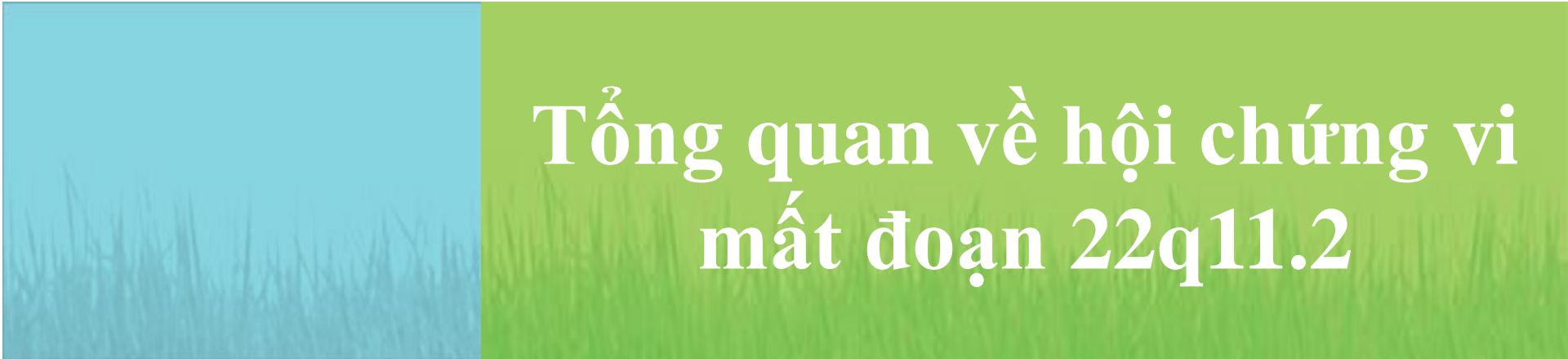
- **Đột biến vi mất đoạn là gì?**
- **Tổng quan về hội chứng vi mất đoạn 22q11.2**
- **Vì sao hội chứng vi mất đoạn 22q11.2 lại quan trọng đối với sản khoa?**
 - ✓ *Hội chứng vi mất đoạn 22q11.2 là hội chứng phổ biến*
 - ✓ *Hội chứng vi mất đoạn 22q11.2 không liên quan đến tuổi mẹ*
 - ✓ *Trẻ mắc hội chứng vi mất đoạn 22q11.2 thường có các hội chứng nghiêm trọng*
 - ✓ *Các triệu chứng biến đổi rộng cản trở việc chẩn đoán sớm*
- **Vấn đề can thiệp sớm**

Đột biến vi mất đoạn là gì?

- 1MB (megabase) = 10^6 bp
- Đột biến vi mất đoạn có thể mất từ 100 kb đến vài MB
- Karyotype thường chỉ có khả năng phát hiện các mất đoạn ≥ 7 -10 MB

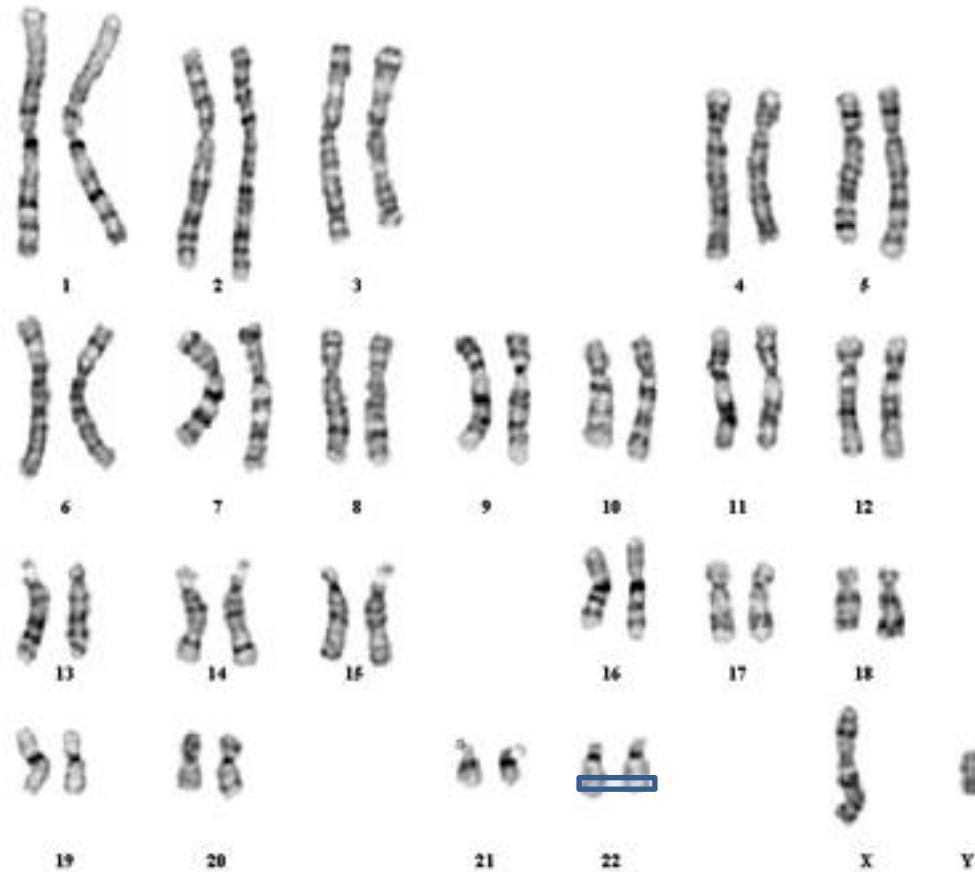


Tình trạng bệnh nhân sẽ phụ thuộc vào kích thước đoạn bị mất và các gene liên quan, cũng như các gene bị biến đổi trên các NST khác.



Tổng quan về hội chứng vi mất đoạn 22q11.2

Karyotyping



Hội chứng mất đoạn 22q11.2^{1,2}

- Tỷ lệ mắc bệnh trong quần thể là ~1/2000, mặc dù NEJM công bố tỷ lệ cao hơn
- Tên khác: hội chứng DiGeorge, hội chứng Velo-Cardio-Facial (VCF²)
- Thường không được phát hiện khi trẻ được sinh ra
- Các đặc điểm thường gặp
 - Dị tật tim bẩm sinh (75%)
 - Thiếu hụt miễn dịch (75%)
 - Các bất thường về vòm miệng (70%)
 - Động kinh ở giai đoạn sớm khi trưởng thành (25%)
 - Thiếu Canxi huyết Hypocalcemia (77%)
 - Chậm phát triển, mất khả năng học tập (70-90%)

¹International 22q11.2 Foundation – Handbook

²www.genereviews.org

Vấn đề di truyền y học



| Dạng mất đoạn | Tần số | Kích thước đoạn mất phổ biến nhất | % trường hợp có mất đoạn lớn phổ biến | Thông tin bổ sung |
|---------------|---------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 22q11.2 | 1/2,000 | 3Mb | 87 | Có nhiều dạng mất đoạn nhỏ khác |

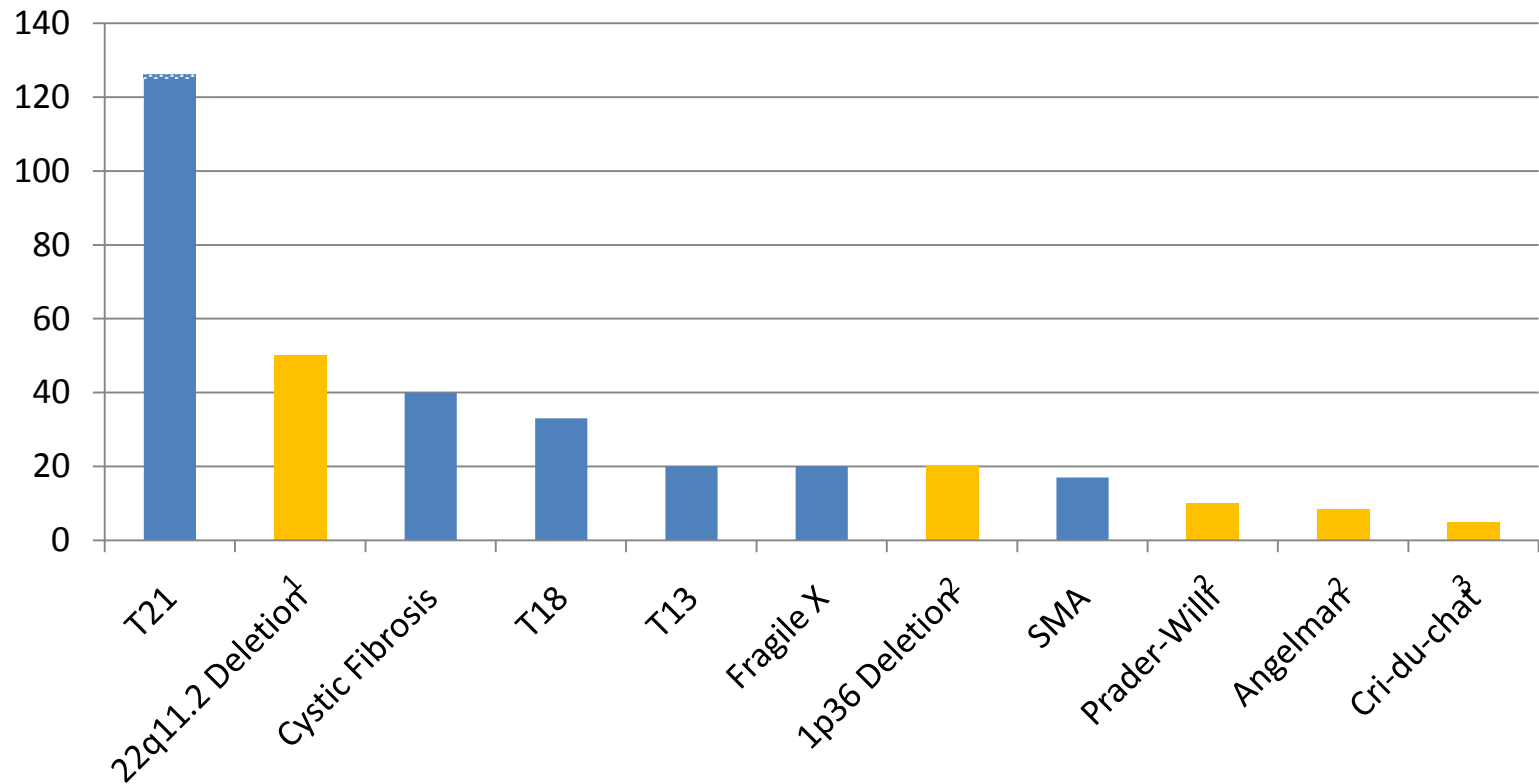
Hội chứng mất đoạn 22q deletion/DiGeorge

- Liên quan đến việc mất 30 – 40 gene của bộ đơn bội
- Gây ra các rối loạn đa cơ quan
- Có thể có các triệu chứng được phát hiện khi siêu âm (dị tật tim)
- 93% trường hợp không có tiền sử mắc bệnh trong gia đình

**Vì sao hội chứng mất đoạn
22q11.2 lại quan trọng đối
với sản khoa?**

Là hội chứng có tỉ lệ mắc cao

Tỉ lệ mắc bệnh tính trên 100,000 trẻ sơ sinh



¹Nussbaum et al. 2007. Thompson and Thompson Genetics in Medicine (7th edn). Oxford Saunders: Philadelphia

²<http://www.genetests.org>.

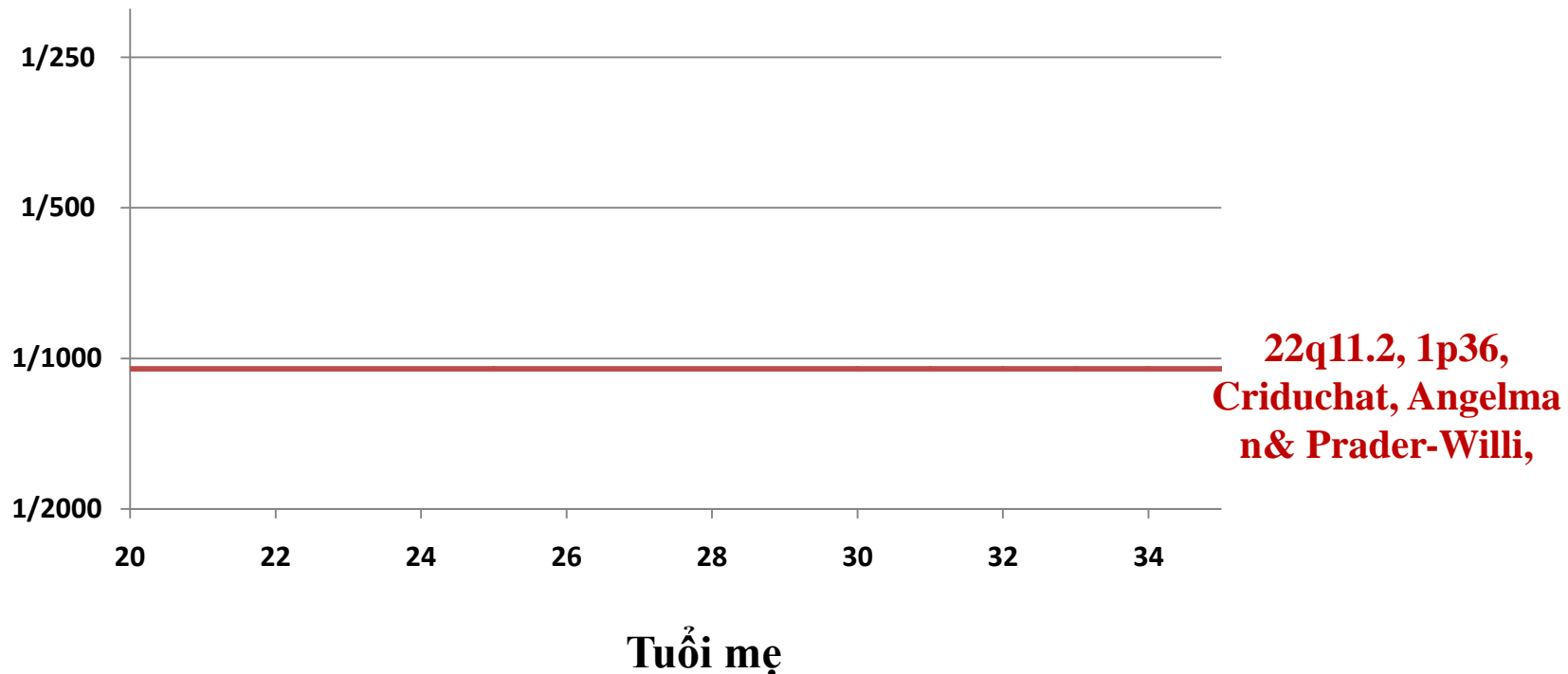
³<http://ncbi.nlm.nih.gov>

22q11.2 : có tỉ lệ mắc phổ biến nhất

- Tỷ lệ mắc khoảng 1/2000 – 1/4000 trẻ sơ sinh
- Con số thật có thể cao hơn do biểu hiện đa dạng của bệnh.

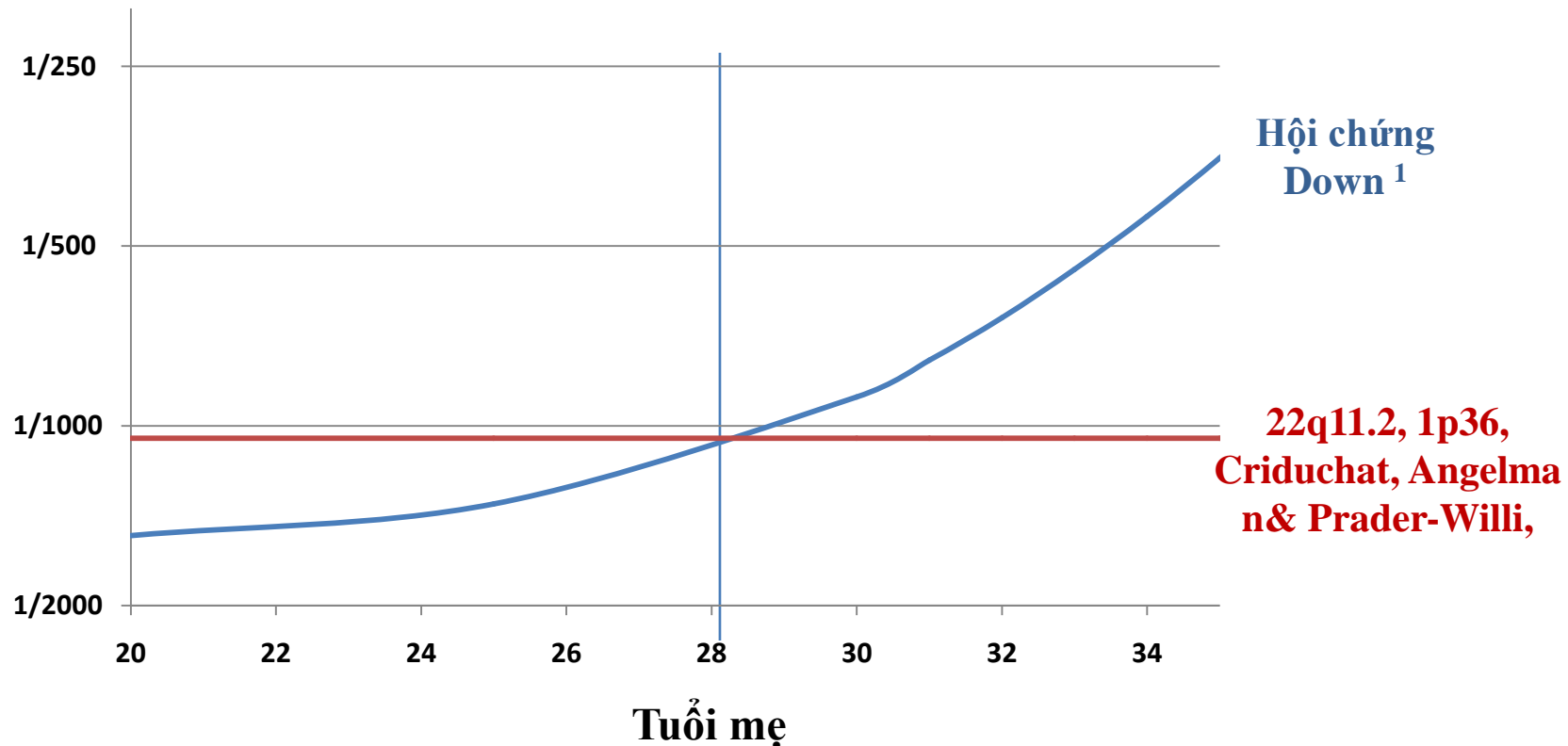
Có tỉ lệ mắc bệnh ngang nhau ở mọi độ tuổi thai phụ

Tỉ lệ mắc phải của các hội chứng vi mất đoạn phổ biến



¹Combined prevalence using higher end of published ranges from Gross et al. Prenatal Diagnosis 2011; 39, 259-266; and www.genetests.org. Total prevalence may range from 1/1071 - 1/2206.

Phổ biến hơn hội chứng Down ở nhóm thai phụ trẻ



¹Snijders, et al. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:167–170.

²Combined prevalence using higher end of published ranges from Gross et al. Prenatal Diagnosis 2011; 39, 259-266; and www.genetests.org. Total prevalence may range from 1/1071 - 1/2206.

Là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây bệnh tim bẩm sinh, chỉ sau hội chứng Down

- **Được xác định trong**
 - 52% bệnh nhân có nồng độ IAA loại B
 - 35% bệnh nhân mắc Thân chung động mạch (truncus arteriosus)
 - 16% bệnh nhân mắc Tứ chứng Fallot (tetralogy of fallot)

* *Goldmuntz 1993; Bassett 2011*

Là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây ra những khuyết tật lớn về phát triển chỉ sau hội chứng Down

- Ước tính khoảng 2.4 % người bệnh bị chậm phát triển là do hội chứng mất đoạn 22q11.2

** Rauch 2006; Goldmuntz 1993; Bassett 2011*

Là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra những bất thường vòm miệng có hội chứng (syndromic palatal anomalies)

- Bao gồm:
 - Hở hàm ếch overt
 - Khe hở môi và hàm ếch
 - SMCP/khe hở lưỡi gà/mất chức năng màng hầu-hầu

* *McDonald MCGim 1997, 1999; Solot 2000; Bassett 2011*

**Sàng lọc và chẩn đoán sớm
hội chứng vi mất đoạn
22q11.2**

Các phương pháp sử dụng để sàng lọc hội chứng vi mất đoạn 22q11.2 hiện nay

* *Siêu âm*

- Trước đây – chỉ xem xét khi có nguy cơ cao
 - Tập trung vào bất thường tim (chiếm 75% trường hợp mắc hội chứng mất đoạn 22q11.2)
- Cần xem xét những bất thường khác ở cả những trường hợp siêu âm cho nguy cơ thấp, nhưng có:
 - Các bất thường thận
 - Các dị tật thần kinh
 - Khuyết tật chi và xương
 - Hình thái sọ bất thường
 - Bất thường hệ tiêu hóa
 - Độ mờ da gáy bất thường
 - Đa ối

Peer Review - NIPT for Microdeletions (AJOG; 12/2014)

RESEARCH

ajog.org

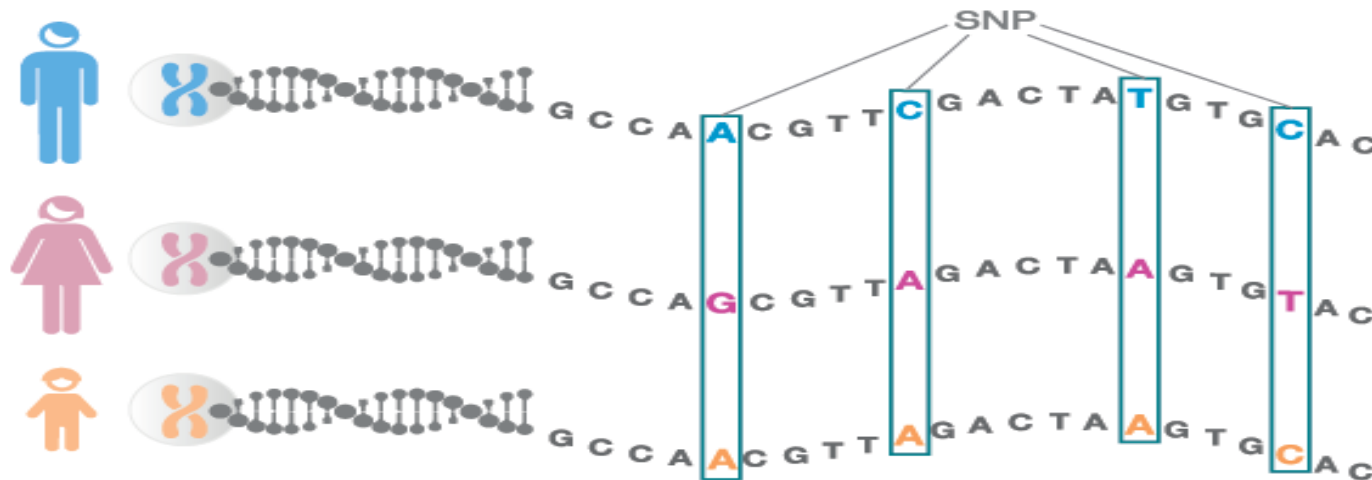
OBSTETRICS

Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes

Ronald J. Wapner, MD; Joshua E. Babiarz, PhD; Brynn Levy, MSc (Med), PhD;
Melissa Stosic, MS; Bernhard Zimmermann, PhD; Styrmir Sigurjonsson, PhD;
Nicholas Wayham, BS; Allison Ryan, PhD; Milena Banjevic, PhD; Phil Lacroute, PhD;
Jing Hu, PhD; Megan P. Hall, PhD; Zachary Demko, PhD; Asim Siddiqui, PhD;
Matthew Rabinowitz, PhD; Susan J. Gross, MD; Matthew Hill, PhD; Peter Benn, DSc

Phương pháp Sàng lọc trước sinh không xâm lấn (NIPT): sàng lọc 22q11.2

- Phương pháp NIPT sử dụng các chỉ thị SNPs



- A DNA sequence variation occurring when a single base pair (nucleotide) - A, T, C, or G – is changed.
- These are **normal** genetic changes that occur in every person

Hiệu quả của NIPT sử dụng SNPs trong sàng lọc vi mất đoạn:

| Syndrome | Incidence | Sensitivity ¹ | Specificity ¹ | Location (Size of Region) # SNPs | Lifespan | Mental Effects | Heart Defects | Other features |
|----------------------------|--------------------------|---|--|--|------------------|--|---------------|--|
| 22q11.2 Deletion/ DiGeorge | 1 in 2,000 ² | 95.7% (45/47) (85.5-99.5%) ⁵ | >99% (419/422) (97.9-99.9%) ⁵ | 22q11.2 (2.9 MB) 672 SNPs | Reduced | Mild to moderate intellectual disorder & schizophrenia | Yes | Palate and feeding Immune problems, low calcium, seizures |
| Prader-Willi | 1 in 10,000 ³ | 93.8% (15/16) (69.8-99.8%) ⁵ | >99% (453/453) (99.2-100%) ⁵ | 15q11-q13 Paternal (5.9 MB) 1,152 SNPs | Reduced | Mild to severe intellectual disorder & behavioral problems | No | Hypotonia in babies, insatiable appetite |
| Angelman | 1 in 12,000 ³ | 95.5% (21/22) (77.2-99.9%) ⁵ | >99% (447/447) (99.2-100%) ⁵ | 15q11-q13 Maternal (5.9 MB) 1,152 SNPs | Normal | Severe intellectual disorder | No | “Happy” affect, ataxia, microcephaly, no speech, seizures |
| Cri-du-chat | 1 in 20,000 ⁴ | >99% (24/24) (85.8-100%) ⁵ | >99% (444/445) (98.8-99.9%) ⁵ | 5p15.2 (20 MB) 1,152 SNPs | Infancy to adult | Moderate to severe intellectual disorder & behavioral problems | No | Cat like cry, growth problems, wide set eyes |
| 1p36 Deletion | 1 in 5,000 ³ | >99% (1/1) (2.5-100%) ⁵ | >99% (468/468) (99.2-100%) ⁵ | 1p36 (10 MB) 1,152 SNPs | Normal in most | Severe intellectual disorder & behavioral problems | Yes | Limited/no language, hearing loss, abnormal ears, seizures |

¹Performance specifications reflect presence or absence of the complete targeted region

²Wapner et al. Expanding the scope of noninvasive prenatal testing: detection of fetal microdeletion syndromes. Am J Obstet Gynecol 2015; 212:xxxx; ³Nussbaum et al 2007. Thompson and Thompson Genetics in Medicine (7th edn). Oxford Saunders: Philadelphia; ⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>;

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1144/>; ⁶<http://omim.org/entry/123450>;

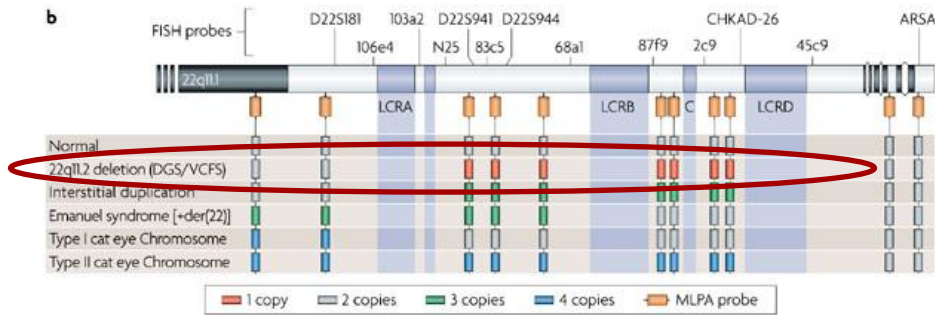
⁷<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1191/> ⁸Calculated based on the test performance including pregnancy samples, ⁹Calculated based on the test performance including artificial plasma samples; ¹⁰95% confidence interval

Total incidence: approximately 1 in 1,000

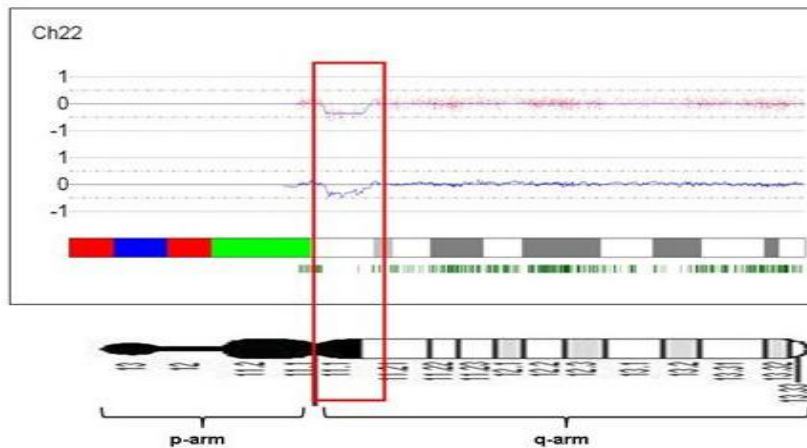
Not for Further Reproduction or Use

Các phương pháp sử dụng để chẩn đoán hội chứng mất đoạn hiện nay

- Ưu tiên sử dụng MLPA và microarray



- MLPA



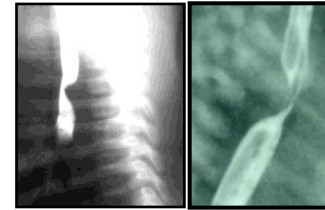
- Microarray

Chẩn đoán sớm hội chứng mất đoạn 22q11.2 có thể làm giảm nhẹ các triệu chứng và giảm tỉ lệ tử vong

- Vì 3/4 trẻ mắc hội chứng 22q11.2 có dị tật tim bẩm sinh:
 - Nhiều tổn thương liên quan sẽ đòi hỏi phải được phẫu thuật ở giai đoạn sơ sinh
 - Các tổn thương phụ thuộc ống động mạch có thể không được phát hiện bằng phương pháp đo Oxy sau sinh (postnatal pulse oximetry monitoring)
 - Chẩn đoán muộn sẽ làm các triệu chứng nặng hơn, tăng tỉ lệ tử vong
 - Chẩn đoán các bệnh tim bẩm sinh sẽ giúp giảm đáng kể chi phí chăm sóc y tế

Vấn đề can thiệp sớm

- Chuẩn bị để sinh con ở trung tâm y tế đảm bảo đủ điều kiện chăm sóc sức khỏe cho bệnh nhân mắc hội chứng này



vascular ring

- Không sử dụng các vaccine virus sống cho đến khi hệ miễn dịch phát triển hoàn thiện
- Theo dõi nồng độ Canxi trong máu để ngăn ngừa động kinh và các tổn thương về nhận thức
- Thực hiện kiểm tra vòm họng để lường trước các khó khăn khi cho ăn và khó khăn về ngôn ngữ

SÀNG LỌC TRƯỚC SINH ĐỂ PHÁT HIỆN VÀ CAN THIỆP SỚM CÓ THỂ GIÚP ÍCH CHO SỰ PHÁT TRIỂN LÂU DÀI CỦA TRẺ.

Not for Further Reproduction or Use

Tóm tắt

- Vi mất đoạn 22q11.2 là hội chứng phổ biến
 - Nguyên nhân phổ biến thứ 2 gây ra dị tật tim bẩm sinh
 - Là nguyên nhân phổ biến hơn so với hội chứng Down gây ra tứ chứng Fallot
 - Nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến các bất thường về vòm miệng
 - Nguyên nhân phổ biến thứ 2 gây ra các bất thường trong quá trình phát triển
- Vi mất đoạn 22q11.2 gây ra các hội chứng nghiêm trọng
 - Liên quan đến nhiều hệ cơ quan trong cơ thể
 - Gây ra các vấn đề về miễn dịch, nội tiết và đường tiêu hóa
 - Gây ra hàng loạt các thiếu hụt bẩm sinh và bệnh về tâm thần
- Vi mất đoạn 22q11.2 không liên quan đến tuổi mẹ
 - Tỷ lệ thai phụ sinh con mắc bệnh đồng đều ở nhóm thai phụ trẻ và nhóm thai phụ tuổi cao
- Các triệu chứng đa dạng, cản trở việc chẩn đoán sớm
 - Gây chậm trễ trong can thiệp, dẫn đến khả năng tiên lượng bệnh kém

Tóm tắt (tiếp)

- **Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh sẽ giúp gia đình chuẩn bị cả về mặt chăm sóc sức khỏe và tâm lý**
- **Giúp giảm thiểu các chi phí phát sinh do chẩn đoán muộn hoặc không được chẩn đoán**



Cảm ơn sự quan tâm theo dõi của Quý vị!

TS. Luyện Quốc Hải

Trung tâm tư vấn di truyền và ung thư Bionet