

# ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG HỘI CHỨNG DIGEORGE Ở TRẺ EM

Đặng Thị Ngọc Lan<sup>1</sup>, Ngô Diễm Ngọc<sup>2</sup>, Lê Hồng Quang<sup>2</sup>

Lê Trọng Tú<sup>1</sup> và Đặng Thị Hải Vân<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

Hội chứng DiGeorge (DGS) hay còn gọi là hội chứng mất đoạn 22q11.2, là một rối loạn di truyền thường gặp, biểu hiện lâm sàng đa dạng với tam chứng kinh điển là tim bẩm sinh, hạ canxi máu do suy cận giáp và suy giảm miễn dịch do bất thường tuyến ức. Nghiên cứu mô tả hồi cứu gồm 144 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Digeorge bằng xét nghiệm FISH tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/2016 đến 7/2022 cho thấy tuổi chẩn đoán có trung vị là 3 tháng (0 - 14 tuổi). Nam/nữ = 1/1. Các dị tật bẩm sinh thường được ghi nhận bao gồm: tim bẩm sinh (95,8%), bộ mặt bất thường (31,3%), dị tật thần kinh (27,7%) và dị tật thận - tiết niệu - sinh dục (18,3%). Các biểu hiện lâm sàng thường gặp khác bao gồm: nhiễm trùng (77,1%), chậm phát triển thể chất (50,7%), co giật (23,6%) và rối loạn phát triển tâm thần (21,5%). Tỷ lệ hạ canxi máu là 50%. Suy cận giáp gặp ở 18/33 bệnh nhân và là nguyên nhân thường gặp của hạ canxi máu. Các rối loạn huyết học bao gồm thiếu máu, giảm bạch cầu lympho và giảm tiểu cầu. Suy giảm miễn dịch gặp ở 86,5% các bệnh nhân được làm xét nghiệm.

**Từ khóa:** hội chứng DiGeorge (DGS), tim bẩm sinh, suy cận giáp, hạ canxi, suy giảm miễn dịch, mất đoạn 22q11.2.

**Danh mục từ viết tắt:** FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) - lai huỳnh quang tại chỗ, MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) - khuếch đại đa đoạn dò.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng DiGeorge (DGS) hay còn gọi là hội chứng mất đoạn 22q11.2, là một rối loạn di truyền thường gặp gây ra bởi mất đoạn cánh dài nhiễm sắc thể 22, với tỷ lệ ước tính khoảng 1/4000 đến 1/6000 trẻ sinh sống.<sup>1</sup>

Biểu hiện lâm sàng của hội chứng này rất đa dạng với tổn thương đa cơ quan, hệ thống và rất khác nhau kể cả ở những người thân trong cùng gia đình. Các đặc điểm lâm sàng cũng khác nhau tùy theo lứa tuổi. Đặc điểm lâm sàng đa dạng khiến cho hội chứng này đã được mô tả và đặt nhiều tên gọi khác như: hội

chứng velo-cardio-facial (VCFS), hội chứng conotruncal anomaly face (CTAF), hội chứng Opitz G/BBB, hội chứng Sedlackova, hội chứng Cayler cardiofacial. Những hội chứng trên đều có điểm chung là bất thường vi mất đoạn nhiễm sắc thể 22q11.2, do vậy còn được gọi chung là hội chứng vi mất đoạn nhiễm sắc thể 22 (22q11.2DS).<sup>2</sup>

Dị tật tim bẩm sinh (CHD) gặp ở hơn 2/3 các trường hợp và là tổn thương nặng nề nhất của hội chứng DiGeorge.<sup>2,3</sup> Các tổn thương ngoài tim mạch hay gặp bao gồm: bộ mặt bất thường, dị tật hàm mặt, suy cận giáp và suy giảm miễn dịch.<sup>4</sup> Ngoài ra, rối loạn phát triển và các dị tật khác của hô hấp, tiêu hóa, thần kinh trung ương, thận - tiết niệu và cơ xương khớp cũng được ghi nhận.<sup>3</sup>

Suy cận giáp là nguyên nhân của hạ canxi

Tác giả liên hệ: Đặng Thị Hải Vân

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: dthv2004@hotmail.com

Ngày nhận: 13/09/2022

Ngày được chấp nhận: 26/09/2022

máu trong hội chứng DiGeorge, do không có hoặc tuyến cận giáp kém phát triển trong thời kì bào thai. Các rối loạn nội tiết khác có thể gặp bao gồm: thiếu hụt hormone tăng trưởng, suy giáp hoặc cường giáp.<sup>3</sup>

Suy giảm miễn dịch xảy ra do hậu quả của giảm sản/bất sản tuyến ức, từ đó giảm sản xuất tế bào lympho T, liên quan đến đoạn gen *TBX1* trên nhiễm sắc thể 22, một gen quan trọng liên quan đến nhiều biểu hiện lâm sàng trong hội chứng DiGeorge như dị tật tim, sọ mặt, tuyến ức, cận giáp.<sup>2</sup>

Chẩn đoán xác định hội chứng DiGeorge hiện nay có thể dựa vào các xét nghiệm microarray nhiễm sắc thể (CMA), khuếch đại đa đoạn dò (MLPA) và phân tích mục tiêu (FISH, qPCR).<sup>2</sup> Xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) là một phương pháp hiệu quả, nhanh chóng, giúp phát hiện trên 90% các trường hợp mắc hội chứng DiGeorge và đang được áp dụng nhiều trên lâm sàng.<sup>5</sup>

Hiện nay, trong thực hành lâm sàng vẫn còn bỏ sót chẩn đoán hội chứng DiGeorge. Do vậy, để giúp cho các bác sĩ tiếp cận tốt hơn trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân DiGeorge, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng hội chứng DiGeorge ở trẻ em điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Tất cả hồ sơ bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng DiGeorge bằng FISH có mất đoạn nhiễm sắc thể 22q11.2 tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2016 đến tháng 7/2022.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- + Tuổi < 18 tuổi.
- + Được xét nghiệm FISH xác định mất đoạn 22q11.2 của hội chứng DiGeorge tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- + Bệnh nhân không đầy đủ hồ sơ bệnh án.
- + Bệnh nhân mắc các hội chứng di truyền và bất thường nhiễm sắc thể khác kèm theo.

### 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả hồi cứu.

**Cỡ mẫu:** chọn mẫu thuận tiện gồm tất cả bệnh nhân DiGeorge được chẩn đoán trong thời gian từ 1/2016 đến 7/2022 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

#### **Các biến số nghiên cứu**

- + Tuổi chẩn đoán, giới, bác sĩ chuyên khoa chỉ định xét nghiệm FISH.
- + Biểu hiện lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán: tổn thương tim mạch, hô hấp, tiêu hóa, thận - tiết niệu, cơ xương khớp, răng hàm mặt, bộ mặt bất thường, biểu hiện nhiễm trùng, tiền sử nhiễm trùng tái diễn, phát triển thể chất, phát triển tâm thần - vận động và các biểu hiện khác (nếu có).

+ Xét nghiệm máu tại thời điểm chẩn đoán: công thức máu toàn phần, sinh hóa máu bao gồm canxi máu toàn phần, điện giải đồ, nồng độ 25OHD, PTH và xét nghiệm miễn dịch. Phân loại các bất thường theo khoảng tham chiếu các giá trị huyết học và sinh hóa của trẻ em theo tuổi trong "*Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em (Cập nhật 2018)*" của Bệnh viện Nhi Trung ương.<sup>6</sup>

+ Chẩn đoán hình ảnh: siêu âm tim Doppler, siêu âm ổ bụng, chẩn đoán hình ảnh thần kinh (siêu âm qua thóp, cộng hưởng từ sọ não hoặc cắt lớp vi tính sọ não).

#### **Xử lý số liệu**

Số liệu thu thập bằng bệnh án nghiên cứu, được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0 với các test thống kê thường dùng trong y học. Các biến định tính được mô tả dưới dạng tần số và tỉ lệ phần trăm (%). Các biến định lượng được mô tả dưới dạng trung bình và độ

lệch chuẩn (phân bố chuẩn), trung vị (phân bố không chuẩn), giá trị nhỏ nhất (min), giá trị lớn nhất (max).

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học của Bệnh viện Nhi Trung ương, số 263/BVNTU'-HĐĐĐ ngày 18/02/2022. Tất cả thông tin liên quan đến bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên tất cả bệnh nhân, không can thiệp vào quá trình điều trị và chỉ nhằm phục vụ nâng cao hiệu quả khám chữa bệnh cho bệnh nhân.

### III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 144 bệnh nhi mắc hội chứng DiGeorge đủ tiêu chuẩn để đưa vào nghiên cứu. Trong đó, có 72 bệnh nhân nam và 72 bệnh nhân nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1/1.

Tuổi trung vị trong chẩn đoán là 3 tháng, trong đó bệnh nhân được chẩn đoán sớm nhất là 0 ngày tuổi và muộn nhất là 14 tuổi.

Hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán < 12 tháng (86,1%), trong đó 20,8% bệnh nhân được chẩn đoán trong giai đoạn sơ sinh.

Hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán bởi bác sĩ chuyên khoa tim mạch (73,5%) và nội tiết (10,4%).

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân hội chứng DiGeorge (n = 144)**

Đặc điểm lâm sàng	n (%)	Nhóm tuổi		
		< 1 tháng (n = 30)	1 - 12 tháng (n = 94)	> 12 tháng (n = 20)
Các dị tật bẩm sinh				
Tim bẩm sinh	138 (95,8%)	30 (100%)	91 (96,8%)	17 (85,0%)
Bộ mặt bất thường	45 (31,3%)	9 (30,0%)	30 (31,9%)	6 (30,0%)
Bất thường hàm mặt	9 (6,3%)	2 (6,7%)	7 (7,4%)	0 (0%)
Bất thường cơ xương khớp	10 (6,9%)	5 (16,7%)	4 (4,3%)	1 (5,0%)
Dị tật thận - tiết niệu - sinh dục (n = 60)	11/60 (18,3%)	4/15 (26,7%)	7/36 (19,4%)	0/9 (0%)
Dị tật thận kinh <sup>a</sup> (n = 65)	18/65 (27,7%)	3/16 (18,8%)	13/40 (32,5%)	2/9 (22,2%)
Dị tật tiêu hóa (không hậu môn, hậu môn tiền đình)	3 (2,1%)	1 (3,3%)	1 (1,1%)	1 (5,0%)
Dị tật khác <sup>b</sup>	3 (2,1%)	1 (3,3%)	1 (1,1%)	1 (5,0%)
Các biểu hiện khác kèm theo				
Nhiễm trùng đợt vào viện	111 (77,1%)	24 (80,0%)	77 (81,9%)	10 (50,0%)
Nhiễm trùng tái diễn	18 (12,5%)	1 (3,3%)	13 (13,8%)	4 (20,0%)
Suy hô hấp/Viêm phổi đợt vào viện	65 (45,1%)	12 (40,0%)	50 (53,2%)	3 (15,0%)
Chậm phát triển thể chất	73 (50,7%)	9 (30,0%)	52 (55,3%)	12 (60,0%)

Đặc điểm lâm sàng	n (%)	Nhóm tuổi		
		< 1 tháng (n = 30)	1 - 12 tháng (n = 94)	> 12 tháng (n = 20)
Rối loạn phát triển tâm thần - vận động	31 (21,5%)	3 (10,0%)	18 (19,1%)	10 (50,0%)
Co giật	34 (23,6%)	7 (23,3%)	22 (23,4%)	5 (25,0%)
Bất thường thần kinh khác <sup>c</sup> (n = 65)	8/65 (12,3%)	4/16 (25,0%)	1/40 (2,5%)	3/9 (33,3%)
Bất thường tiêu hóa khác <sup>d</sup>	15 (10,4%)	5 (16,7%)	8 (8,5%)	2 (10,0%)

<sup>a</sup>Bao gồm: tăng dịch khoang dưới nhện/giãn não thất, nang vách trong suốt, nang màng nhện, nốt vôi hóa trong não, dị tật đa hồi não, bất thường phát triển vỏ não và thoát vị tủy - màng tủy

<sup>b</sup>Bao gồm: thoát vị bẹn, khe hở thành bụng

<sup>c</sup>Bao gồm: xuất huyết não, nhiễm trùng thần kinh trung ương

<sup>d</sup>Bao gồm: nôn trớ thường xuyên/trào ngược dạ dày thực quản, táo bón, nhiễm khuẩn tiêu hóa

Trong số 34 bệnh nhân co giật, 20 bệnh nhân có hạ canxi máu (58,8%), 4 bệnh nhân có các bất thường thần kinh như viêm não - màng não, xuất huyết não và dị tật não (11,8%),

5 bệnh nhân tìm thấy hạ canxi kèm bất thường thần kinh (14,7%), 1 bệnh nhân có bất thường điện não đồ gợi ý bệnh động kinh (2,9%), còn lại là chưa rõ nguyên nhân (11,8%).

**Bảng 2. Đặc điểm tổn thương tim mạch trong hội chứng DiGeorge (n = 138)**

	Tổn thương tim mạch*	n	Tỉ lệ %
Tổn thương thân nón (n = 102, 73,9%)	Tứ chứng Fallot	44	31,9
	Teo phổi kèm thông liên thất	24	17,4
	Thân chung động mạch	14	10,1
	Thất phải hai đường ra	10	7,3
	Gián đoạn quai động mạch chủ type B	9	6,5
	Thiếu sản thất phải, teo phổi, teo van 3 lá kèm còn ống động mạch	1	0,7
Tổn thương khác (n = 36, 26,1%)	Thông liên thất	24	17,4
	Túi thừa Kommerell	4	2,9
	Còn ống động mạch	3	2,2
	Thông liên nhĩ	2	1,5
	Thông sàn nhĩ thất	1	0,7
	Bất thường trở về tĩnh mạch phổi	1	0,7
	Sling động mạch phổi	1	0,7

\*Mỗi bệnh nhân sẽ chỉ nằm trong một phân loại

Trong nhóm tổn thương tim mạch, tổn thương thân - nón là hay gặp nhất (73,9%). Trong 144 bệnh nhân, có 26 bệnh nhân tử vong (18,1%) và tất cả đều có tổn thương tim mạch.

**Bảng 3. Nồng độ canxi toàn phần, vitamin D và PTH ở bệnh nhân DiGeorge**

Xét nghiệm	Số bệnh nhân	$\bar{x} \pm SD$ (Min - Max)	Phân loại <sup>6</sup>		
			Hạ canxi máu	Nồng độ canxi máu bình thường	Tăng canxi máu
Nồng độ canxi toàn phần (mmol/l)	144	2,03 ± 0,44 (0,73 - 3,08)	72 (50,0%)	71 (49,3%)	1 (0,7%)
Nồng độ 25OHD (nmol/l)	40	69,2 ± 43,8 (12,7 - 174,8)	Thiếu vitamin D (< 30nmol/l) 9 (22,5%)	Không đủ vitamin D (30 - 50nmol/l) 7 (17,5%)	Đủ vitamin D (> 50nmol/l) 24 (60%)
PTH (ng/l)	33	13,7 ± 11,6 (0,01 - 42,4)	Suy cận giáp 18 (54,5%)	Chức năng cận giáp bình thường 15 (45,5%)	Cường cận giáp 0 (0%)

50% bệnh nhân DiGeorge có hạ canxi máu. Có 33 bệnh nhân làm xét nghiệm PTH, tỉ lệ phát hiện suy cận giáp là 54,5%.

Trong 72 bệnh nhân hạ canxi máu, 28 bệnh nhân được làm xét nghiệm PTH, tỉ lệ suy cận giáp là 60,7%.

**Bảng 4. Các giá trị huyết học ở nhóm nghiên cứu (n = 144)**

Chỉ số	$\bar{x} \pm SD$ (Min - Max)	Phân loại <sup>6</sup>		
		Phân loại	n	Tỉ lệ %
Số lượng bạch cầu (G/L)	12,3 ± 4,9 (5,0 - 32,2)	Giảm	20	13,9
		Bình thường	72	50,0
		Tăng	52	36,1
Số lượng bạch cầu lympho (G/L)	4,5 ± 2,6 (0,4 - 14,3)	Giảm	15	10,4
		Bình thường	80	55,6
		Tăng	49	34,0
Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính (G/L)	5,8 ± 4,2 (1,0 - 19,4)	Giảm	32	22,2
		Bình thường	74	51,4
		Tăng	38	26,4
Nồng độ Hb (g/l)	120,8 ± 24,3 (78 - 195)	Giảm	54	37,5
		Bình thường	52	36,1
		Tăng	38	26,4

Chỉ số	$\bar{x} \pm SD$ (Min - Max)	Phân loại <sup>6</sup>		
		Phân loại	n	Tỉ lệ %
Số lượng tiểu cầu (G/L)	233,7 ± 89,7 (16 - 565)	Giảm	19	13,2
		Bình thường	122	84,7
		Tăng	3	2,1
MPV (fL)	10,7 ± 1,6 (6,4 - 13,7)	< 8,6fL	125	86,8
		≥ 8,6fL	19	13,2

Thiếu máu và giảm tiểu cầu gặp ở 37,5% và 13,2% các trường hợp. Trong 42 trẻ độ tuổi 6 - 59 tháng, tỉ lệ thiếu máu là 42,9%.

Có 38 trường hợp tăng Hb, tất cả đều có tổn

thương tim mạch. Trong đó, 33/38 bệnh nhân tổn thương vùng thân nón.

Tất cả 19 trường hợp giảm tiểu cầu đều có thể tích trung bình tiểu cầu (MPV) ≥ 8,6fL.

**Bảng 5. Các bất thường miễn dịch ở bệnh nhân DiGeorge**

Bất thường miễn dịch <sup>6</sup>	Số bệnh nhân được làm xét nghiệm	Tỉ lệ bất thường trong nhóm làm xét nghiệm	
		n	%
Giảm TCD3	37	28	75,7
Giảm TCD4	37	32	86,5
Giảm TCD8	37	18	48,6
Giảm CD19	22	2	9,1
Giảm CD56	23	2	8,7
Giảm IgA	53	1	1,9
Giảm IgG	55	7	12,7
Giảm IgM	55	1	1,8
Tăng IgE	10	0	0

#### IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tuổi chẩn đoán có trung vị là 3 tháng, hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán < 12 tháng. Tuổi chẩn đoán của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn tuổi chẩn đoán chung nhưng tương tự với nhóm tổn thương tim mạch trong nghiên cứu của tác giả Campbell. Nhiều tác giả cho rằng nhóm có tổn thương tim mạch được chẩn đoán sớm hơn so với nhóm không có tổn thương tim.<sup>3</sup>

Biểu hiện lâm sàng chính của hội chứng

DiGeorge trong nghiên cứu của chúng tôi là tổn thương tim mạch, chiếm tỉ lệ 95,8%, cao hơn các báo cáo chung là 64 - 85,6%.<sup>3,7</sup> Lê Thị Liễu báo cáo tổn thương tim mạch ở 46 bệnh nhân chẩn đoán xác định hội chứng DiGeorge tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2008 - 2015 là 30/46 (60,8%).<sup>5</sup> Tỉ lệ tổn thương tim mạch cao trong nghiên cứu của chúng tôi có thể do kinh nghiệm lâm sàng của các bác sĩ tim mạch trong việc chẩn đoán hội chứng DiGeorge, với 73,5% bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm FISH bởi



bác sĩ tim mạch.

Trong nhóm tổn thương tim, tổn thương thân nón chiếm tỉ lệ cao (73,9%). Các tổn thương thường gặp nhất theo thứ tự là tứ chứng Fallot, teo phổi kèm thông liên thất, thông liên thất, thân chung đông mạch, thất phải hai đường ra và gián đoạn quai động mạch chủ (type B). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Campbell và Park.<sup>7</sup> Tổn thương tim mạch là gánh nặng bệnh tật và tử vong lớn nhất trong hội chứng DiGeorge.<sup>8</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tử vong chung là 18,1%, tất cả đều có tổn thương tim mạch.

Bộ mặt bất thường được ghi nhận khá thấp trong nghiên cứu của chúng tôi (31,3%), thấp hơn so với nghiên cứu của Lê Thị Liễu (54,4%).<sup>5</sup> Nissan báo cáo tỉ lệ bộ mặt bất thường và dị tật hàm mặt là 41%.<sup>9</sup> Các dị tật hàm mặt cũng được ghi nhận với tỉ lệ thấp hơn các nghiên cứu chung. Nguyên nhân chủ yếu hạn chế của đề tài là nghiên cứu hồi cứu, do đó không đánh giá được sự thay đổi bất thường khuôn mặt khi trẻ lớn hơn. Mặt khác, do tuổi chẩn đoán của đa phần các bệnh nhân là tuổi nhỏ, các đặc điểm khuôn mặt tinh tế và dị tật hàm mặt khi kín đáo ở vị trí vòm mềm nên khó nhận biết, phụ thuộc vào kinh nghiệm bác sĩ lâm sàng.

Trong số 144 bệnh nhân, có 60 bệnh nhân được đánh giá siêu âm thận - tiết niệu. Trong đó, có 11 bệnh nhân phát hiện các bất thường (18,3%), chủ yếu ở trẻ trai. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Campbell và Devriendt, với tỉ lệ bất thường thận - tiết niệu ghi nhận lần lượt là 16% và 15%.<sup>3,10</sup> Các đặc điểm thường gặp là thận ứ nước, bất sản thận, thận đa nang. Các dị tật thận và sinh dục thường gặp ở trẻ trai hơn là trẻ gái.<sup>10</sup>

Dị tật thần kinh cũng đã được ghi nhận ở 27,7% các trường hợp khảo sát trong nghiên cứu của chúng tôi, các dạng tổn thương tương tự với tác giả Bohm. Tác giả Bohm nhận thấy

trong 24 bệnh nhân mất đoạn 22q11.2 có tới hơn một nửa số bệnh nhân (13/24) có các bất thường đáng kể, bao gồm tồn tại nang vách trong suốt (8/24), đa hồi não nhỏ hoặc loạn sản vỏ não (4/24) và thiếu sản tiểu não (1/24).<sup>11</sup>

Các biểu hiện lâm sàng phổ biến khác là nhiễm trùng (77,1%), suy hô hấp/viêm phổi (45,1%), co giật (23,6%), chậm phát triển thể chất (50,7%) và rối loạn phát triển tâm thần - vận động (21,5%).

Có hai giai đoạn chính mà việc chẩn đoán hội chứng DiGeorge thường được đưa ra là giai đoạn sơ sinh và sau đó. Theo y văn, các bệnh nhân được chẩn đoán mắc hội chứng DiGeorge ở giai đoạn sơ sinh đều có biểu hiện tổn thương tim, khuôn mặt bất thường, hạ canxi máu, suy giảm miễn dịch. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy biểu hiện lâm sàng thường gặp ở mọi lứa tuổi là tổn thương tim, nhiễm trùng và co giật. Trong 30 bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sơ sinh, tất cả đều có tổn thương tim mạch và 22 bệnh nhân có hạ canxi máu (73,3%). Trong 20 bệnh nhân được chẩn đoán > 1 tuổi vì các biểu hiện: tim bẩm sinh (7), tim bẩm sinh kèm các biểu hiện ngoài tim mạch (suy cận giáp, chậm phát triển tâm thần - vận động, suy giảm miễn dịch) (10), chậm phát triển kèm suy cận giáp (3).

Tại thời điểm nhập viện, có hơn một nửa số bệnh nhân của chúng tôi có chậm phát triển thể chất. Chậm phát triển thể chất ở trẻ DiGeorge có thể do tổn thương tim, dị tật hàm mặt và tiêu hóa gây khó khăn trong ăn uống và thiếu hụt hormone tăng trưởng. Ryan cho rằng tim bẩm sinh là một nguyên nhân quan trọng gây ảnh hưởng đến phát triển thể chất của trẻ (tỉ lệ suy dinh dưỡng ở nhóm tim bẩm sinh là 38% và không có tổn thương tim bẩm sinh là 29%), nhưng không giải thích được hoàn toàn tất cả các trẻ có bất thường về mặt phát triển.<sup>12</sup>

Các rối loạn phát triển tâm thần - vận động

cũng được ghi nhận tương đối phổ biến ở các bệnh nhân DiGeorge, với tỉ lệ tương đương với tác giả Nissan.<sup>9</sup> Tỉ lệ phát hiện rối loạn phát triển tâm thần - vận động phổ biến hơn ở nhóm trẻ lớn (> 12 tháng) so với nhóm trẻ sơ sinh và < 12 tháng (bảng 1). Chậm phát triển vận động chủ yếu do giảm trương lực cơ. Nói khó cũng tương đối phổ biến, do bất thường về cấu trúc và chức năng vòm họng cũng như chậm phát triển trí tuệ. Hầu hết trẻ mắc hội chứng DiGeorge có khó khăn trong học tập.<sup>4</sup>

Tỉ lệ co giật trong nghiên cứu của chúng tôi là 23,6%, nguyên nhân chủ yếu là hạ canxi máu (58,8%) và bất thường giải phẫu thần kinh (11,8%), tương tự với nghiên cứu của Ryan.<sup>12</sup> Ryan báo cáo tỉ lệ co giật là 21%, chủ yếu là do nguyên nhân hạ canxi, ngoài ra còn có thể do các bất thường cấu trúc hệ thần kinh và hạ natri máu.<sup>12</sup>

Một nửa số bệnh nhân DiGeorge trong nghiên cứu có rối loạn nội tiết, bao gồm hạ canxi (50,0%) và suy cận giáp (54,5%), kết quả này tương tự nghiên cứu của Campbell.<sup>3</sup> Biểu hiện lâm sàng của hạ canxi máu thường gặp là co giật, thờ rít thanh quản, run chân tay và rối loạn nhịp tim, và được ghi nhận phổ biến hơn ở trẻ nhỏ so với trẻ lớn. Suy cận giáp là nguyên nhân chính gây ra tình trạng hạ canxi máu trong hội chứng DiGeorge.<sup>2</sup> Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tỉ lệ suy cận giáp trong nhóm hạ canxi máu là 60,7%. Ngoài ra, các rối loạn nội tiết khác như thiếu hormone tăng trưởng và rối loạn chức năng tuyến giáp đã được báo cáo trong y văn.<sup>3</sup>

Các thay đổi trên xét nghiệm huyết học ở bệnh nhân DiGeorge tương đối đa dạng. Số lượng bạch cầu có thể tăng hoặc giảm do nguyên nhân nhiễm trùng hoặc do suy giảm miễn dịch, đặc biệt là giảm bạch cầu lympho. Giảm bạch cầu lympho ở bệnh nhân DiGeorge liên quan đến suy giảm miễn dịch tế bào do

giảm sản hoặc bất sản tuyến ức.

Thiếu máu là biểu hiện thường gặp, chiếm tỉ lệ 37,5% các bệnh nhân. Nhóm 6 - 59 tháng có tỉ lệ thiếu máu là 42,9%, cao hơn so với tỉ lệ thiếu máu trong dân số chung của nhóm này là 19,6%.<sup>13</sup> Tỉ lệ thiếu máu cao trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có thể bị ảnh hưởng do tỉ lệ cao của nhiễm trùng. Mặt khác, thiếu máu trong hội chứng DiGeorge có thể liên quan đến giảm hấp thu do ăn uống kém và các bệnh lý tự miễn.<sup>9</sup>

Giảm tiểu cầu với đặc trưng tiểu cầu lớn là một biểu hiện thường gặp, tuy nhiên không tương quan với các biểu hiện tim mạch hoặc suy giảm miễn dịch. Nguyên nhân có thể do liên quan đến mất đoạn gen *GPIb* hoặc liên quan đến bệnh lý tự miễn do rối loạn miễn dịch.<sup>14,15</sup> Tuy nhiên, nhìn chung, giảm tiểu cầu ở hội chứng DiGeorge do bất thường *GPIb* không gây gia tăng nguy cơ chảy máu và không có ý nghĩa lâm sàng quan trọng. Một số tác giả gợi ý rằng giảm tiểu cầu kèm tăng kích thước tiểu cầu ( $\geq 8,6\text{fL}$ ) có thể là dấu hiệu gợi ý để đi tìm chẩn đoán hội chứng DiGeorge ở những bệnh nhân có tổn thương tim mạch.<sup>16</sup>

Rối loạn miễn dịch được ghi nhận khá cao trong nghiên cứu của chúng tôi, với tỉ lệ giảm TCD 3,4,8 lần lượt là 75,7%, 86,5% và 48,6%. Kết quả trên tương tự Digilio và Campbell nhưng cao hơn tác giả Nissan. Theo nghiên cứu của Campbell và cộng sự, rối loạn miễn dịch là biểu hiện hay gặp, chiếm tỉ lệ 77%, 50% bệnh nhân có quần thể tế bào lympho T bất thường.<sup>3</sup> Digilio (2005) nghiên cứu trên 165 trẻ em mắc hội chứng Digeorge, nhận thấy có 97/141 (69%) trẻ có suy giảm miễn dịch tế bào T.<sup>4</sup> Nissan mô tả tỉ lệ giảm CD 3, 4, 8 lần lượt là 33%, 34% và 20%.<sup>9</sup> Suy giảm miễn dịch trong hội chứng DiGeorge chủ yếu do giảm sản tuyến ức. Bất thường miễn dịch dịch thể được ghi nhận chủ yếu trong nghiên cứu của chúng



tôi là giảm IgG, với tỉ lệ 12,7%. Campbell ghi nhận 17% bệnh nhân có bất thường miễn dịch dịch thể.<sup>3</sup>

Bệnh ác tính và các bệnh lý tự miễn cũng đã được ghi nhận trong y văn ở bệnh nhân DiGeorge, với tỉ lệ 6%.<sup>2</sup> Chúng tôi có ghi nhận 1 trường hợp xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa có trường hợp bệnh ác tính nào được ghi nhận.

## V. KẾT LUẬN

Hội chứng DiGeorge ở trẻ em có biểu hiện lâm sàng đa dạng, với triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là tổn thương tim, co giật do hạ canxi và nhiễm trùng do suy giảm miễn dịch. Các vấn đề về chậm phát triển thể chất và tâm thần - vận động, dị tật thận - tiết niệu, tiêu hóa, thần kinh, thiếu máu và giảm tiểu cầu cũng thường gặp, do đó cần được đánh giá đầy đủ một cách có hệ thống ở những bệnh nhân này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Oskarsdottir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: A population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*. 2004;89(2):148-151. doi: 10.1136/adc.2003.026880.
2. McDonald-McGinn DM, Hain HS, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 Deletion Syndrome Summary Genetic Counseling GeneReview Scope Diagnosis Suggestive Findings. 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>.
3. Campbell IM, Sheppard SE, Crowley TB, et al. What's New with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2058-2069. doi: 10.1002/ajmg.a.40637.
4. Digilio M, Marino B, Capolino R, Dallapiccola B. Clinical manifestations of

Deletion 22q11.2 syndrome (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome). *Images Paediatr Cardiol*. 2005;7(2):23-34.

5. Lê Thị Liễu, Đinh Thị Hồng Nhung, Ngô Diễm Ngọc. Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) trong chẩn đoán hội chứng DiGeorge. *Tạp chí Nhi khoa*. 2016;9(3):71-75.

6. Lê Thanh Hải. *Hướng Dẫn Chẩn Đoán và Điều Trị Bệnh Trẻ Em (Cập Nhật 2018)*. Nhà xuất bản Y học; 2018. <https://benhviennhitronguoc.gov.vn/huong-dan-chan-doan-va-dieu-tri-benh-tre-em-2.html>.

7. Park IS, Ko JK, Kim YH, et al. Cardiovascular anomalies in patients with chromosome 22q11.2 deletion: A Korean multicenter study. *International Journal of Cardiology*. 2007;114(2):230-235. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.12.029.

8. Repetto GM, Guzmán ML, Delgado I, et al. Case fatality rate and associated factors in patients with 22q11 microdeletion syndrome: A retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2014;4(11):e005041. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005041.

9. Nissan E, Katz U, Levy-Shraga Y, et al. Clinical Features in a Large Cohort of Patients With 22q11.2 Deletion Syndrome. *J Pediatr*. 2021;238:215-220.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.07.020.

10. Devriendt K, Swillen A, Fryns JP, Proesmans W, Gewillig M. Renal and urological tract malformations caused by a 22q11 deletion. *J Med Genet*. 1996;33(4):349.

11. Bohm LA, Zhou TC, Mingo TJ, et al. Neuroradiographic findings in 22q11.2 deletion syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173(8):2158-2165. doi: 10.1002/ajmg.a.38304.

12. Ryan AK, Goodship JA, Wilson DI, et al. Spectrum of clinical features associated with interstitial chromosome 22q11 deletions: A European collaborative study. *J Med Genet*.

1997;34(10):798-804.

13. Bộ Y tế. Bộ Y tế công bố kết quả Tổng điều tra Dinh dưỡng năm 2019-2020. Tin nổi bật - Cổng thông tin Bộ Y tế. Accessed September 13, 2022. [https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset\\_publisher/3Yst7YhbKA5j/content/bo-y-te-cong-bo-ket-qua-tong-ieu-tra-dinh-duong-nam-2019-2020](https://moh.gov.vn/tin-noi-bat/-/asset_publisher/3Yst7YhbKA5j/content/bo-y-te-cong-bo-ket-qua-tong-ieu-tra-dinh-duong-nam-2019-2020).

14. Lawrence S, McDonald-McGinn DM, Zackai E. Thrombocytopenia in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *J Pediatr*. 2003;143(2):277-278. doi: 10.1067/S0022-3476(03)00248-8.

S0022-3476(03)00248-8.

15. Kato T, Kosaka K, Kimura M, et al. Thrombocytopenia in patients with 22q11.2 deletion syndrome and its association with glycoprotein Ib-beta. *Genet Med*. 2003;5(2):113-119. doi: 10.1097/01.GIM.0000056828.03164.30.

16. Naqvi N, Davidson SJ, Wong D, et al. Predicting 22q11.2 deletion syndrome: a novel method using the routine full blood count. *Int J Cardiol*. 2011;150(1):50-53. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.027.

## Summary

### CLINICAL CHARACTERISTICS AND INVESTIGATIONS OF CHILDREN WITH DIGEORGE SYNDROME

DiGeorge syndrome (DGS), also known as 22q11.2 deletion syndrome, is a common genetic disorder, with diverse clinical manifestations with the classic triads of congenital heart disease, hypocalcemia due to hypoparathyroidism and immunodeficiency due to thymic abnormalities. A retrospective descriptive study of 144 patients diagnosed with DiGeorge syndrome by FISH at Vietnam National Children's Hospital from January 2016 to July 2022 showed a median age of diagnosis was 3 months (0 - 14 years old). Male/Female = 1/1. Main Congenital anomalies detected were congenital heart diseases (95.8%), facial abnormalities (31.3%), congenital anomalies of the nervous system (27.7%) and genitourinary abnormalities (18.3%). Other common clinical manifestations included infections (77.1%), seizures (23.6%), growth retardation (50.7%) and developmental disorders (21.5%). The rate of hypocalcaemia was 50%. Hypoparathyroidism occurred in 18/33 patients and was a common cause of hypocalcemia. Hematologic disorders included anemia, lymphopenia, and thrombocytopenia. Immunodeficiency was seen in 86.5% of patients.

**Keywords:** DiGeorge syndrome (DGS), congenital heart disease, hypoparathyroidism, hypocalcaemia, immunodeficiency, 22q11.2 deletion.