

# Kiểu hình và bất thường di truyền hiếm gặp của Hội chứng Prader-Willi: Báo cáo ca bệnh

An Thùy Lan<sup>✉</sup>, Hoàng Thị Thanh Mộc, Trần Thị Nga, Đinh Thị Hồng Nhung  
Lê Thị Liễu, Ngô Thị Bích Ngọc, Nguyễn Xuân Huy, Trần Thị Huyền  
Dương Thị Thu Thủy, Phạm Quốc Tuấn, Hoàng Tiến Chung, Ngô Mạnh Tiến  
Nguyễn Thị Phương Mai, Bùi Phương Thảo, Ngô Diễm Ngọc

Bệnh viện Nhi Trung ương

Hội chứng Prader-Willi (Prader-Willi Syndrome - PWS) là một trong những hội chứng bệnh di truyền hiếm gặp do mất hoạt động chức năng của các gen trên nhánh dài gần tâm vị trí q11.2-q13 của nhiễm sắc thể (NST) số 15 có nguồn gốc từ bố. Tỷ lệ mắc bệnh trong quần thể ước tính 1/10.000 - 1/30.000. Biểu hiện lâm sàng của hội chứng đa dạng, nặng nề diễn biến từ giai đoạn bào thai đến giai đoạn người trưởng thành, bao gồm: giảm cử động thai, giảm trương lực cơ, béo phì, chậm phát triển tâm thần, tầm vóc thấp, bộ mặt bất thường, thiếu năng sinh dục và hầu hết vô sinh. Nghiên cứu này báo cáo một trường hợp trẻ nam 1 tháng tuổi mắc hội chứng Prader-Willi mang bất thường NST hiếm gặp 47,XY,+min(15)(qter->q11.1:) với biểu hiện lâm sàng đa dị tật gồm: bộ mặt bất thường, giảm trương lực cơ, ăn uống khó khăn, ỉn tinh hoàn hai bên. Áp dụng kỹ thuật phân tích methyl hoá xác định người bệnh mắc PWS thể hai NST 15 có cùng nguồn gốc mẹ (Uniparental Disomy).

**Từ khóa:** Hội chứng Prader-Willi, đa dị tật bẩm sinh, NST 15q11-q13, Uniparental Disomy (UPD).

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Prader-Willi (Prader-Willi Syndrome - PWS) là một trong các hội chứng di truyền hiếm gặp với các đặc điểm lâm sàng xuất hiện từ thời kỳ bào thai, bệnh diễn biến qua các giai đoạn sơ sinh, trẻ nhỏ, dậy thì và trưởng thành. Biểu hiện đa dạng, phức tạp và ảnh hưởng trên nhiều cơ quan khác nhau của cơ thể. Tỷ lệ mắc trong quần thể ước tính 1/10.000 - 1/30.000.<sup>1</sup> Trong phân loại bệnh quốc tế, PWS được kí hiệu OMIM 17270.

Các đặc điểm lâm sàng của người bệnh mắc PWS đặc trưng bởi các triệu chứng khác nhau qua từng giai đoạn. Các dấu hiệu lâm sàng thường gặp gồm: bộ mặt bất thường, giảm trương lực cơ, khó khăn trong ăn uống, chậm

phát triển tâm thần thừa cân, tầm vóc thấp, thiếu năng sinh dục, rối loạn hành vi. Ngoài ra, còn có một số các triệu chứng lâm sàng khác ít gặp ở người bệnh mắc PWS như: rối loạn nội tiết gây thiếu hụt hormone tuyến thượng thận và hormone tuyến giáp, rối loạn giấc ngủ, giảm thị lực, thiếu sản khớp hông, cong vẹo cột sống, loãng xương, tăng ngưỡng đau, giảm sinh sắc tố, rối loạn thân nhiệt...<sup>2</sup>

Nghiên cứu đầu tiên về PWS được tiến hành từ năm 1956, tuy nhiên đến năm 1981, các nhà khoa học mới phát hiện nguyên nhân của PWS do mất đoạn nhỏ trên nhánh dài NST 15 vùng q11-q13 khi phân tích NST với băng có độ phân giải cao. Năm 1989, Nicholl và cộng sự phát hiện ra cơ chế di truyền trong PWS là cơ chế di truyền đơn alen-monoallelic, hay còn gọi là cơ chế dấu ấn di truyền (genetic imprinting), nghĩa là sự biểu hiện hay không biểu hiện của alen thuộc locus gen đó phụ thuộc vào NST có

Tác giả liên hệ: An Thùy Lan

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: anthuylan@gmail.com

Ngày nhận: 14/09/2023

Ngày được chấp nhận: 12/10/2023

chứa locus là nguồn bố hay mẹ. Bản chất hóa học của cơ chế này là sự methyl hóa DNA tại các base Cytosin. Các gen không bị methyl hóa sẽ ở trạng thái hoạt động, các gen bị methyl hóa sẽ bị bất hoạt.<sup>3</sup> Các nhóm nguyên nhân gây PWS: mất đoạn NST 15q11-q13 nguồn gốc bố; hai NST 15 cùng nguồn gốc mẹ (maternal Uniparental Disomy - mUPD), đột biến trung tâm điều khiển hoạt động vùng gen Prader-Willi (IC); chuyển đoạn tương hỗ giữa NST 15 và NST khác gây mất đoạn NST 15q11-q13. Nhiễm sắc thể marker nhỏ (small supernumerary marker chromosomes-sSMC) được báo cáo có ở 0,043% trẻ sơ sinh; 0,077% thai được thực hiện chẩn đoán trước sinh; 0,433% người bệnh có chậm phát triển tâm thần. sSMC là những NST có cấu trúc bất thường, hình thái tương tự hoặc nhỏ hơn NST số 20. Người mang NST sSMC chiếm tỷ lệ khoảng 10% trong những người bệnh có bất thường di truyền dạng UPD trong đó có các bệnh nhân mắc hội chứng Prader-Willi hoặc hội chứng Angelman.<sup>4</sup>

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu báo cáo ca bệnh mắc PWS với bất thường NST dạng sSMC nhằm tìm hiểu sâu hơn về hội chứng hiếm gặp với dải biểu hiện lâm sàng đa dạng và các kỹ thuật xét nghiệm di truyền áp dụng trong chẩn đoán.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

### 1. Thông tin chung về lâm sàng và cận lâm sàng

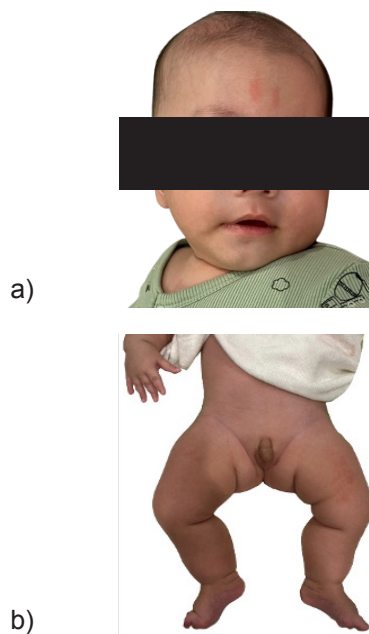
Về tiền sử sản khoa, bệnh lý: người bệnh nam là con đầu, đẻ mổ ở tuần thai 38, cân nặng lúc sinh 2,7kg. Mẹ 43 tuổi, bố 45 tuổi; mẹ có hai con riêng khỏe mạnh, bố có một con riêng mắc hội chứng Cri-du-chat (có kết quả xét nghiệm di truyền mất đoạn nhánh ngắn NST số 5 (5p15.2)). Bố mẹ khỏe mạnh, không kết hôn cận huyết. Theo dõi thai qua siêu âm định kỳ không phát hiện bất thường hình thái, không được làm xét nghiệm sàng lọc trước sinh.

### Về lâm sàng

Người bệnh sau sinh phải nhập viện vì suy hô hấp. Khám lâm sàng thấy có các triệu chứng: giảm trương lực cơ rõ, không bú được, ỉn tinh hoàn hai bên, chông khớp sọ, bộ mặt bất thường với mắt hình quả hạnh, hai mắt cách xa nhau, gốc mũi tẹt, môi trên mỏng, da nhạt màu. Hiện người bệnh 5 tháng tuổi, chậm phát triển tâm thần, chưa lật lẫy được, chưa hóng chuyen, hiện cân nặng 6,1kg, chiều dài 63cm, chỉ số BMI 15,37 xếp loại nhẹ cân. Người bệnh được theo dõi, quản lý điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương, bắt đầu điều trị hormone tăng trưởng khi được 4 tháng tuổi.

### Về cận lâm sàng:

Siêu âm thấy hai tinh hoàn hai bên trong ổ bụng, vị trí sát lỗ bẹn sâu, nhu mô và kích thước bình thường. Siêu âm thóp không phát hiện bất thường. Xét nghiệm định lượng IGF1 kết quả trong giới hạn bình thường (44,6 ng/mL).



**Hình 1. a) đặc điểm bộ mặt bất thường với mắt hình quả hạnh, gốc mũi thấp, môi trên mỏng, tai thấp; b) giảm trương lực cơ (đùi ếch), ỉn tinh hoàn hai bên, bàn tay, chân nhỏ**

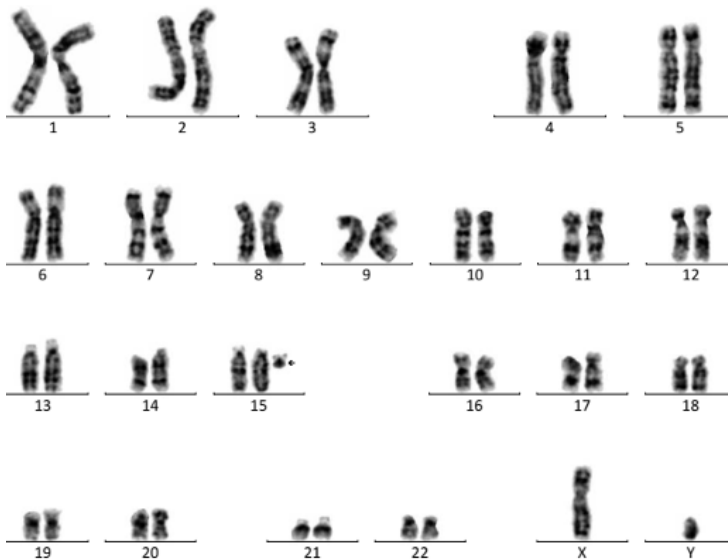
## 2. Xét nghiệm di truyền

### Kết quả xét nghiệm di truyền tế bào

Tế bào máu ngoại vi của người bệnh được nuôi cấy trong môi trường PBmax (Gibco) là môi trường nuôi cấy hoàn chỉnh với sự có mặt của chất kích thích tế bào lympho T chuyển dạng thành lymphoblast có khả năng phân chia. Sau khi nuôi cấy 72h, tế bào được dừng phân bào và thu hoạch ở kì giữa. Khi đó, các NST sẽ co xoắn tối đa, đây là giai đoạn tối ưu nhất để quan sát hình thái của NST. Tạo tiêu bản, nhuộm băng G và phân tích NST trên kính hiển vi. Công thức NST ban đầu của người bệnh: 47,XY,+mar. Người bệnh được làm đồng thời kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ trên mẫu tế bào đã qua nuôi cấy (metaphase FISH). Kỹ thuật FISH dùng trong chẩn đoán PWS sử dụng đầu dò 3 màu: đầu dò đánh dấu vào vùng gen Prader-Willi (*SNRPN*, *snoRNA*,

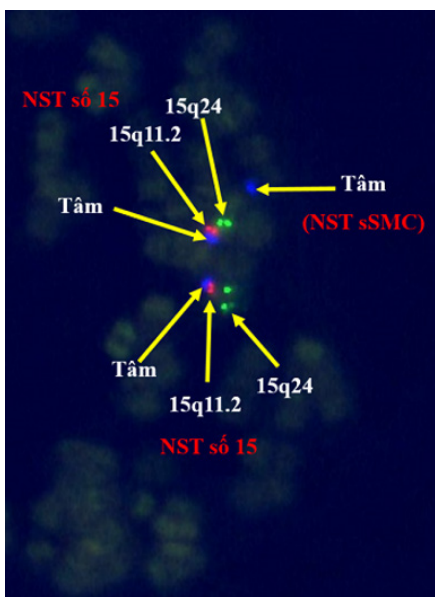
*UBE3A*) tại vị trí 15q11.2, tín hiệu có màu đỏ; 2 đầu dò kiểm chứng: *PML* tại vị trí 15q24, tín hiệu màu xanh lá cây và đầu dò tại vùng tâm tín hiệu màu xanh nước biển. Kết quả FISH của người bệnh: có 2 tín hiệu màu đỏ vùng 15q11.2; 3 tín hiệu xanh nước biển vùng tâm và 2 tín hiệu màu xanh lá cây vùng 15q24. Phân tích kết quả FISH trên cụm NST nhận định được trong bộ NST của người bệnh có hai NST số 15 toàn vẹn và NST marker sSMC chính là 1 NST số 15 bị mất đoạn từ vị trí q11.1-qter.

Kết hợp hai kỹ thuật xét nghiệm ở mức di truyền tế bào và lai giữa tế bào và phân tử, kết quả công thức NST của bệnh nhân được kết luận là: 47,XY,+min(15)(pter->q11.1.); kết quả FISH của người bệnh là: ish (SRNPx2,PMLx2,CEPx3)[100].



**Hình 2. Kết quả Nhiễm sắc thể đồ của người bệnh từ tế bào máu ngoại vi: 47,XY,+min(15)(pter->q11.1.)**

Mũi tên đen chỉ NST sSMC bắt nguồn từ NST số 15 bị mất đoạn từ q11.1-qter.



**Hình 3. Kết quả FISH của người bệnh ish (SRPNP<sub>x2</sub>,PML<sub>x2</sub>,CEP<sub>x3</sub>)[100]**

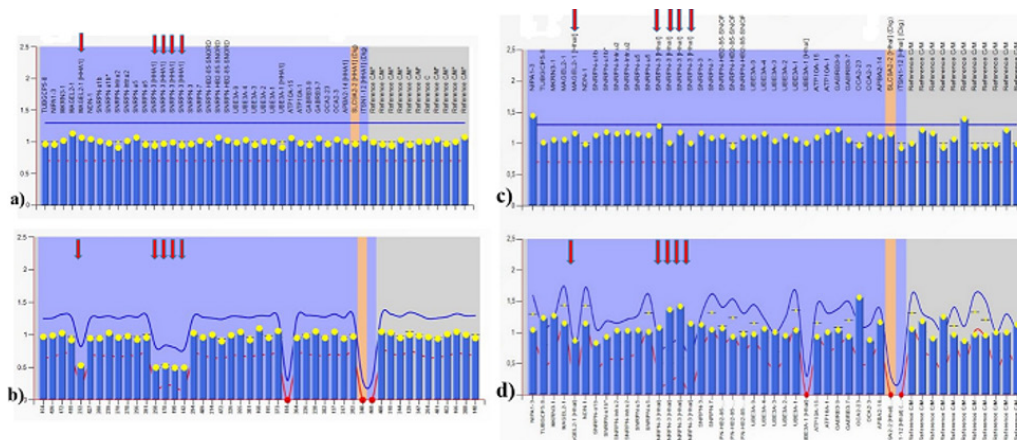
Kết quả FISH thể hiện hai NST số 15 toàn vẹn, mỗi NST mang 3 tín hiệu: tâm, 15q11.2 và 15q24; và NST sSMC chỉ mang 1 tín hiệu vùng tâm là NST 15 bị mất đoạn vùng q11.1-qter.

Xét nghiệm công thức NST của bố, mẹ người bệnh không phát hiện bất thường NST;

xét nghiệm FISH chẩn đoán PWS cho bố người bệnh không có mất đoạn NST 15q11.2.

Kết quả xét nghiệm di truyền phân tử

Kỹ thuật khuếch đại đa đầu dò đặc hiệu methyl hoá (Methylation Specific Multiplex Ligation-dependent probe Amplification - MS-MLPA) là một phương pháp bán định lượng, phát hiện thay đổi số lượng bản sao và tình trạng methyl hoá. Để chẩn đoán PWS, sử dụng bộ kit MS-MLPA thương mại của MRC-Holland. Bộ kit này dùng các đầu dò đặc hiệu cho vùng NST 15q11-q13 để khảo sát sự thay đổi số lượng bản sao. Trong các đầu dò này có gắn các enzyme cắt giới hạn nhận diện điểm nhạy cảm với tình trạng methyl hoá, do vậy sau khi lai chỉ chuỗi methyl hoá mới bị khuếch đại và có tín hiệu.<sup>5</sup> Ở người bình thường chỉ có 1 chuỗi vùng gen Prader-Willi bị methyl hoá, ở người bệnh mang cả hai chuỗi bị methyl hoá có nguồn gốc từ mẹ. Kết quả xét nghiệm MS-MLPA của người bệnh phát hiện hai NST 15 có cùng nguồn gốc từ mẹ (mUPD), người bệnh được xác định chẩn đoán mắc PWS.



**Hình 4. a), b) là hình ảnh MS-MLPA của người bình thường; c), d) kết quả MS-MLPA của người bệnh. Người bệnh không mất đoạn NST 15q11-q13 (vị trí các mũi tên màu đỏ ở hình a, c giống nhau), tuy nhiên có bất thường methyl hóa (vị trí mũi tên màu đỏ ở hình b của người bình thường đỉnh tín hiệu ở các vị trí gắn enzyme ở ngưỡng 0,5; ở hình d của bệnh nhân có tín hiệu bất thường đỉnh tín hiệu ở các vị trí gắn enzyme ở ngưỡng 1)**

## IV. BÀN LUẬN

Các biểu hiện lâm sàng của PWS thường xuất hiện điển hình, diễn biến qua từng giai đoạn, bao gồm: giảm trương lực cơ, bộ mặt bất thường, thiếu sản cơ quan sinh dục ngoài, thừa cân béo phì, tầm vóc thấp, chậm phát triển tâm thần. Ở giai đoạn sơ sinh và giai đoạn trẻ nhỏ dưới 2 tuổi, các triệu chứng thường gặp là: giảm trương lực cơ, bộ mặt bất thường và thiếu sản cơ quan sinh dục ngoài. Giảm trương lực cơ là một triệu chứng nặng của bệnh, liên quan đến chức năng gen *MAGEL2* nằm trong vùng gen Prader-Willi. Giảm trương lực cơ dẫn đến việc phải hỗ trợ ăn uống, viêm đường hô hấp tái diễn nhiều lần. Giảm trương lực cơ cũng liên quan đến việc giảm cử động thai, làm tăng tỷ lệ đẻ mổ của những thai mắc PWS. Giảm trương lực cơ kết hợp với các đặc điểm điển hình về khuôn mặt, thiếu sản cơ quan sinh dục ngoài đặc biệt dấu hiệu ẩn tinh hoàn 1 bên hoặc 2 bên ở trẻ trai là những dấu hiệu quan trọng giúp chẩn đoán sớm PWS.<sup>6</sup> Các người bệnh mắc PWS hầu hết có chậm phát triển tâm thần, các mốc phát triển vận động chỉ bằng một nửa so với trẻ bình thường. Trẻ chậm vận động thể hiện chậm lật lẫy, chậm bò, chậm biết đi, vận động tinh của bàn ngón tay cũng bị hạn chế. Phát triển trí tuệ của người bệnh được đánh giá dựa vào chỉ số DQ với nhóm trẻ dưới 6 tuổi và chỉ số IQ với nhóm trẻ trên 6 tuổi. Chậm phát triển trí tuệ ở người bệnh mắc PWS ở mức độ nhẹ, trung bình đến nặng. Tuy nhiên, đối với những trẻ có chậm phát triển trí tuệ mức độ nhẹ người bệnh PWS vẫn có biểu hiện học tập kém tập trung, khó khăn trong giao tiếp, suy giảm trí nhớ ngắn hạn và dài hạn.<sup>7</sup> Thiếu sản cơ quan sinh dục ngoài thường xuất hiện ngay sau đẻ, dễ nhận biết đặc biệt ở trẻ trai với ẩn tinh hoàn 1 bên hoặc hai bên, bìu nhạt màu, có

thể có dương vật nhỏ. Giai đoạn trẻ lớn có biểu hiện chậm dậy thì, đến giai đoạn trưởng thành người bệnh biểu hiện suy sinh dục và hầu hết vô sinh.<sup>1</sup> Trong nghiên cứu này, người bệnh chúng tôi báo cáo là một trường hợp bệnh nhân được chẩn đoán sớm lúc 1 tháng tuổi, với các biểu hiện lâm sàng rõ trong giai đoạn sơ sinh: bộ mặt bất thường, giảm trương lực cơ, ẩn tinh hoàn hai bên, không bú mẹ được. Hiện trẻ 5 tháng tuổi, chưa lẫy được, phải hỗ trợ cho ăn bằng đút thìa, chưa hóng chuyện, không nhận biết được lạ quen.

Các kết quả phân tích di truyền của người bệnh đưa ra kết luận người bệnh mang bất thường NST: 47,XY,+min(15)(pter->q11.1); người bệnh có 2 NST số 15 toàn vẹn, không mất đoạn vùng gen trên NST 15q11-q13. Kỹ thuật MS-MLPA phát hiện người bệnh có bất thường methyl hóa trên vùng gen Prader-Willi, hai NST 15 có cùng nguồn gốc mẹ. Như vậy, đây là một trường hợp bệnh nhân được kết luận mắc PWS phân nhóm mUPD. Bằng kỹ thuật FISH đã xác nhận NST được nhận định là NST sSMC bắt nguồn từ NST 15 bị mất đoạn từ q11.1-qter. Theo các nghiên cứu, khoảng 60% các NST sSMC bắt nguồn từ các NST tâm đầu, 1/3 trong số đó bắt nguồn từ NST số 15.<sup>8</sup> Tỷ lệ mắc PWS do nhóm nguyên nhân mUPD chiếm tỷ lệ 20% - 30% tổng số các trường hợp PWS. Theo các tài liệu có trên y văn, nhóm nghiên cứu chúng tôi tổng hợp được 8 trường hợp bệnh nhân mang bất thường NST dạng thêm 01 NST sSMC mắc PWS thuộc phân nhóm nguyên nhân di truyền mUPD. Tất cả các trường hợp này đều ghi nhận là các đột biến mới. Phân tích kết quả NST của bố mẹ người bệnh trong nghiên cứu này, kết quả cũng không phát hiện bất thường NST.



**Bảng 1. Tổng hợp các trường hợp có bất thường NSTsSMC mắc PWS do nguyên nhân mUPD**

STT	Công thức NST	Kết quả FISH	Kết quả UPD	Tài liệu tham khảo
1	47,XY,+mar	min(15)(qter->q11.2:)	m UPD 15	Ca bệnh báo cáo
2	47,XY,+inv dup(15)(q11)	Không có	m UPD 15	[4]
3	47,XY,+inv dup(15)(q11)	inv dup(15)(q11)	m UPD 15	[4]
4	47,XY,+inv dup(15)(q11)	inv dup(15)(q11)	m UPD 15	[4]
5	47,XY,+mar	min(15)(qter->q11.1:)	m UPD 15	[4]
6	47,XY,+mar	min(15)(qter->q11.2:)	m UPD 15	[4]
7	47,XY,+mar	inv dup (15 pter->q13	m UPD 15	[4]
8	47,XY,+r(?)	mar (X)	m UPD 15	[4]

Bên cạnh 8 trường hợp bất thường sSMC trên, trong các nghiên cứu đó cũng chỉ ra 22 trường hợp khác mang NST sSMC và mắc PWS do mất đoạn NST15q11-q13 hoặc mắc hội chứng Angelman. Sự xuất hiện NST sSMC có thể được giải thích bằng cơ chế giải cứu tam nhiễm một phần. Tuy nhiên, cơ chế này chưa giải thích được cơ chế UPD trong trường hợp NST sSMC là NST đảo đoạn inv dup(15) hay NST 15 hình vòng. Những trường hợp này có thể được lý giải bằng giả thuyết có sự trao đổi chéo dạng “U-type exchange” trong quá trình giảm phân.<sup>8</sup>

Việc tiếp cận chẩn đoán PWS phải dựa vào khám lâm sàng phát hiện các dấu hiệu điển hình của từng giai đoạn, phải có sự phối hợp giữa các chuyên khoa. Chẩn đoán xác định dựa vào kết quả các xét nghiệm di truyền. Có hai phương án chỉ định xét nghiệm di truyền cho người bệnh có nghi ngờ mắc PWS: phương án 1 chỉ định xét nghiệm FISH để xác định nhóm PWS do mất đoạn NST 15q11-q13 chiếm tỷ lệ cao hơn 75%, sau đó mới chỉ định xét nghiệm phân tích UPD để chẩn đoán xác định những trường hợp còn lại. Phương án 2: chỉ định xét nghiệm phân tích UPD, các xét nghiệm này có thể chẩn đoán được hầu hết > 99% các trường

hợp người bệnh mắc PWS. Tùy thuộc vào kỹ thuật sử dụng có thể là MS-PCR (Methylation Specific Polymerase Chain Reaction - Kỹ thuật phản ứng chuỗi đặc hiệu methyl hóa) hoặc MS-MLPA mà có thể xác định được nhóm nguyên nhân của PWS là do mất đoạn NST 15q11-q13 hay mUPD. Sau khi áp dụng các kỹ thuật xét nghiệm này đều cho kết quả bình thường, lâm sàng của người bệnh vẫn có nghi ngờ mắc PWS, chỉ định kỹ thuật giải trình tự gen để tìm nguyên nhân đột biến điểm vùng IC chiếm tỷ lệ < 1%.

Về tư vấn di truyền cho các gia đình có con mắc PWS: đa số những trường hợp mắc PWS là đơn lẻ trong mỗi gia đình, các bất thường di truyền hầu hết là đột biến mới phát sinh (*de novo*), do vậy nguy cơ sinh con tái mắc PWS trong những gia đình này là < 1%. Tuy nhiên một số trường hợp có nguy cơ tái mắc cao lên tới 50% là những trường hợp PWS do đột biến mất đoạn trung tâm dấu ấn di truyền (Imprinting Center - IC) có nguồn gốc bố. Nguy cơ sinh con mắc PWS ở những người mẹ mang chuyển đoạn Robesonian giữa hai NST 15 là 100%, tuy nhiên rất hiếm gặp trên thực hành lâm sàng. Do vậy, để tư vấn di truyền cho gia đình cần

phải có thông tin về phân nhóm nguyên nhân di truyền của người bệnh, từ đó chỉ định các xét

NGHIỆM cần thiết cho bố mẹ, hướng dẫn tóm tắt như sau:

**Bảng 2. Nguy cơ sinh con tái mắc PWS theo cơ chế di truyền**

Loại bất thường di truyền	Nguyên nhân	Tỷ lệ mắc	Yêu cầu xét nghiệm	Tỷ lệ tái mắc
Mất đoạn NST 15q11-q13	de novo	60 - 70%	- Người bệnh: NST và FISH	< 1%
	Mất đoạn do hậu quả của chuyển đoạn NST cân bằng từ bố	< 1%	- Bố người bệnh: NST và FISH	Có thể tới 25%
mUPD 15	de novo	30 - 40%	- Người bệnh: NST - Nếu người bệnh có mang NST mar, chỉ định làm NST cho bố mẹ	< 1%
	UPD 15 do bất thường NST: marker, chuyển đoạn der (15;15)	< 1%	- Nếu người bệnh mang chuyển đoạn der (15;15), chỉ định làm NST cho mẹ	1% - 100%
Đột biến mất đoạn IC	de novo	< 0,5%	- Người bệnh: không cần làm thêm xét nghiệm	< 1%
	Đột biến mất đoạn IC di truyền từ bố	< 0,5%	- Bố người bệnh: phân tích UPD	50%
Đột biến điểm IC	de novo	< 1%	Không cần làm thêm xét nghiệm	< 1%

Trong nghiên cứu này: người bệnh mang bất thường NST dạng sSMC, mắc PWS do bất thường methyl hóa mUPD; bố mẹ người bệnh không có bất thường NST. Do đó, trong những lần sinh sau của gia đình nguy cơ sinh con tái mắc PWS là < 1%.

Về điều trị PWS bao gồm điều trị hormone tăng trưởng (GH) và các biện pháp điều trị hỗ trợ. Điều trị GH được xem là điều trị căn bản chủ yếu nhất cho người bệnh PWS. Trên thế giới, GH đã được chỉ định điều trị cho người bệnh PWS từ năm 2000. Tại Việt Nam, điều trị GH cho người bệnh mắc PWS đã được Bộ Y

tế chấp thuận từ năm 2011. Thời gian nên bắt đầu điều trị GH cho người bệnh là trong 2 năm đầu đời, tốt nhất bắt đầu từ 6 tháng tuổi hoặc có thể sớm hơn. Điều trị GH đã được chứng minh có tác dụng hữu ích cho người bệnh bao gồm: cải thiện chiều cao, vóc dáng, giảm béo phì. GH còn có tác động cải thiện vận động cho người bệnh cả vận động tinh và vận động thô. Ca bệnh trong nghiên cứu này hiện 5 tháng tuổi và đã có liệu trình điều trị GH đầu tiên, người bệnh được quản lý theo dõi điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

## V. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo ca bệnh mắc hội chứng Prader-Willi với các đặc điểm lâm sàng điển hình gồm giảm trương lực cơ, bộ mặt bất thường, ăn uống kém, ấn tinh hoàn, chậm phát triển tâm thần. Kết quả xét nghiệm di truyền tế bào phát hiện người bệnh mang bất thường NST hiếm gặp dạng sSMC, NST sSMC có nguồn gốc từ NST 15 bị mất đoạn vùng q11.1-qter. Áp dụng kĩ thuật MS-MLPA xác định người bệnh mắc PWS thể hai NST 15 cùng nguồn gốc mẹ (mUPD). Việc xác định dạng bất thường di truyền của người bệnh mắc PWS có vai trò quan trọng trong việc tư vấn di truyền, chỉ định chẩn đoán trước sinh cho gia đình người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fermin Gutierrez MA, Mendez MD. Prader-Willi Syndrome. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed August 22, 2023. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553161/>.
2. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Genet Med*. 2012; 14(1): 10-26. doi:10.1038/gim.0b013e31822bead0.
3. Glenn CC, Saitoh S, Jong MT, et al. Gene structure, DNA methylation, and imprinted expression of the human SNRPN gene. *Am J Hum Genet*. 1996; 58(2): 335-346.
4. Liehr T, Brude E, Gillessen-Kaesbach G, et al. Prader-Willi syndrome with a karyotype 47,XY,+min(15)(pter->q11.1:) and maternal UPD 15-case report plus review of similar cases. *Eur J Med Genet*. 2005; 48(2): 175-181. doi:10.1016/j.ejmg.2005.01.004.
5. MRC Holland - MRC Holland. Accessed August 29, 2023. <https://www.mrcholland.com/product/ME028/397>.
6. Bar C, Diene G, Molinas C, Bieth E, Casper C, Tauber M. Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with Prader-Willi syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12:118. doi:10.1186/s13023-017-0673-6.
7. Clinical and genetic features of Prader-Willi syndrome in China - PubMed. Accessed August 30, 2023. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23933672/>.
8. Liehr T, Claussen U, Starke H. Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenet Genome Res*. 2004; 107(1-2): 55-67. doi:10.1159/000079572.



## Summary

# PHENOTYPE AND RARE GENETIC ABNORMALITIES IN A PATIENT WITH PRADER-WILLI SYNDROME: CASE REPORT

Prader-Willi Syndrome (PWS) is characterized by severe hypotonia, poor appetite, and feeding difficulties in early infancy, then transitioning to a subsequent phase of excessive eating and gradual development of morbid obesity in early childhood. Children with PWS exhibit delayed motor and language development. The prevalence of PWS in the population is estimated at 1/10,000 to 1/30,000. PWS is classified as a contiguous gene syndrome arising from abnormal DNA methylation within the Prader-Willi critical region at 15q11.2-q13. Small supernumerary marker chromosome (sSMA) was defined as structurally abnormal chromosome. This report presents a case study of a 1-month-old male infant diagnosed with PWS due to a rare abnormal karyotype 47,XY,+min(15)(qter->q11.1:). Molecular genetics analysis showed uniparental disomy of maternal chromosome 15q11.2-q13 region (mUPD15). This case highlights the importance of genetic analysis in confirming diagnosis of PWS.

**Keywords:** Prader-Willi syndrome, multiple birth defects, chromosome 15q11-q13, Uniparental Disomy (UPD).