

# XÁC ĐỊNH BIẾN THỂ GÂY BỆNH Ở MỘT GIA ĐÌNH MẮC LOẠN DƯỠNG CƠ BẨM SINH TY THỂ PHI ĐẠI

Nguyễn Ngọc Lan<sup>1</sup>, Trần Thị Quỳnh Trang<sup>1</sup>, Nguyễn Phan Long<sup>1</sup>  
 Lê Thị Phương<sup>1</sup>, Nguyễn Thu Thủy<sup>1</sup>, Hồ Cẩm Tú<sup>1</sup>, Trịnh Thị Thanh Hương<sup>1</sup>  
 Hà Thị Thu Hiền<sup>2</sup>, Lê Mạnh Đức<sup>3</sup>, Phan Thị Bình Minh<sup>4</sup> và Trần Văn Khánh<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Bình

<sup>3</sup>Bệnh viện Bưu Điện

<sup>4</sup>Bệnh viện Da liễu Trung Ương

Bệnh loạn dưỡng cơ bẩm sinh ty thể phi đại (MDCMC) là một rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp, được đặc trưng bởi tình trạng yếu cơ khởi phát sớm, giảm trương lực cơ, chậm phát triển, bệnh vẩy cá, cơ tim giãn, tăng creatine kinase và các đặc điểm bệnh lý mô học đặc biệt như ty thể ngoại vi phi đại trong các sợi cơ xương. Bệnh do các biến thể gây bệnh ở cả hai alen trên gen *CHKB* gây ra. Trong nghiên cứu này, một biến thể gây bệnh, c.598delC p.(Q200Rfs\*11), ở trạng thái đồng hợp tử trên gen *CHKB* đã được xác định trên hai anh em trai trong một gia đình có biểu hiện loạn dưỡng cơ bẩm sinh sau sinh. Dựa trên đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phân tích gen, hai trẻ được chẩn đoán xác định là mắc MDCMC. Giải trình tự Sanger cho thấy bố mẹ mang kiểu gen dị hợp tử. Sau khi được tư vấn di truyền, cặp vợ chồng đã quyết định thụ tinh ống nghiệm và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ. Kết quả xét nghiệm cho thấy 4 trong 7 phôi có kiểu gen dị hợp tử. Một trong 4 phôi này được cấy vào mẹ và một bé trai khỏe mạnh được sinh ra đời. Như vậy, xét nghiệm di truyền không chỉ hỗ trợ chẩn đoán xác định cho người bệnh mà còn là cơ sở để tư vấn di truyền cho gia đình đặc biệt là cặp vợ chồng mang gen bệnh để họ có thể thực hiện xét nghiệm di truyền trước làm tổ để có những em bé khỏe mạnh ra đời.

**Từ khóa:** Loạn dưỡng cơ bẩm sinh ty thể phi đại, gen *CHKB*, người Việt Nam, xét nghiệm di truyền trước làm tổ.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh loạn dưỡng cơ bẩm sinh ty thể phi đại (Megaconial congenital muscular dystrophy (MDCMC), OMIM # 602541) là một trong những bệnh loạn dưỡng cơ bẩm sinh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường hiếm gặp nhất với tỷ lệ mắc bệnh ước tính dưới 1 trên 1.000.000 trẻ sinh ra.<sup>1</sup> MDCMC được đặc trưng bởi tình trạng yếu cơ khởi phát sớm, giảm trương lực cơ, chậm phát triển, bệnh vẩy cá, cơ tim giãn, tăng creatine kinase và các đặc điểm bệnh lý

mô học đặc biệt như ty thể ngoại vi phi đại («megaconia») trong các sợi cơ xương.<sup>2,3</sup> MDCMC được mô tả lần đầu tiên vào năm 1998 bởi Nishino và cộng sự như một bệnh lý cơ riêng biệt.<sup>4</sup> Các triệu chứng lâm sàng thường xuất hiện trong thời kỳ trẻ sơ sinh hoặc thời thơ ấu, và hiếm khi xuất hiện ở tuổi vị thành niên.<sup>1</sup>

MDCMC là do các biến thể gây bệnh ở cả hai alen trên gen *CHKB* (OMIM \* 612395) gây ra.<sup>3</sup> Gen *CHKB* nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể số 22 (22q13.3), gồm 11 exon mã hóa enzyme choline kinase beta (CHKB).<sup>5</sup> CHKB là một enzyme quan trọng trong bước đầu của quá trình tổng hợp phosphatidylcholine, một thành phần chính của màng tế bào nhân

Tác giả liên hệ: Trần Văn Khánh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 31/07/2025

Ngày được chấp nhận: 10/09/2025

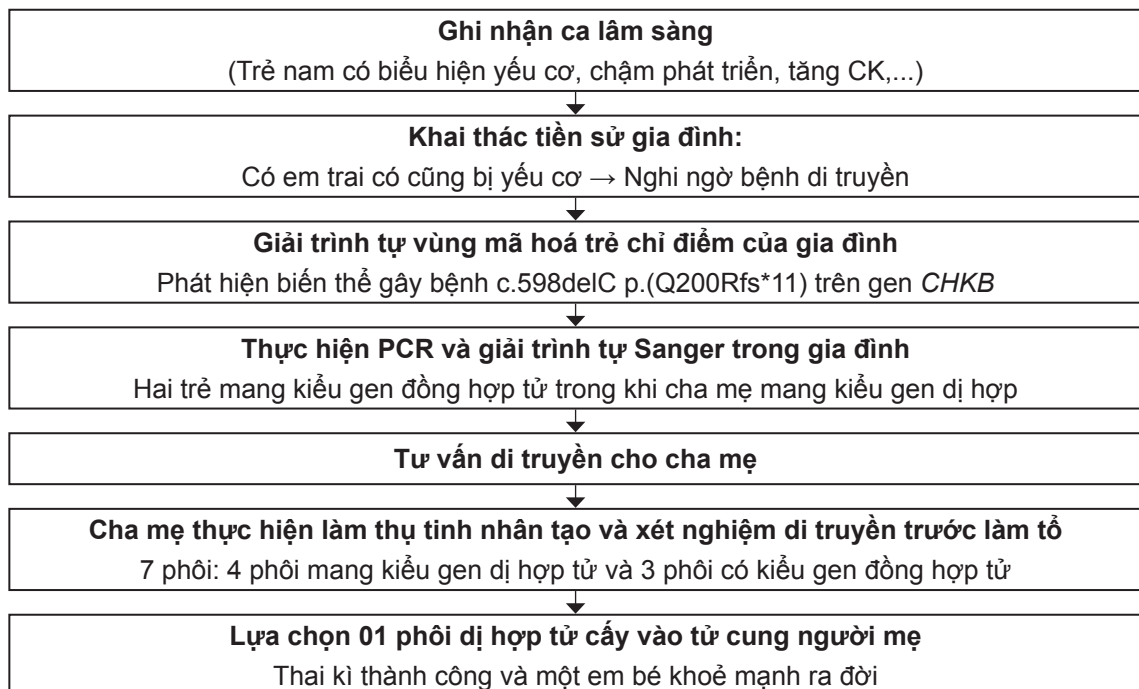
chuẩn.<sup>6</sup> CHKB xúc tác quá trình phosphoryl hóa choline thành phosphocholine trong con đường Kennedy, giúp tổng hợp phosphatidylcholine và phosphatidylethanolamine, hai phospholipid chính có vai trò quan trọng cho tính toàn vẹn của màng, chức năng của bào quan<sup>7</sup> và truyền tín hiệu.<sup>6</sup> Kiểu biểu hiện của CHKB đặc hiệu hơn ở mô, đóng vai trò quan trọng trong cơ xương và mô thần kinh.<sup>3,6</sup> Hiện có ít nhất 31 biến thể gây bệnh trên gen *CHKB* đã được công bố, trong đó hơn 50% là đột biến vô nghĩa.<sup>2</sup> Đột biến gen *CHKB* dẫn đến mất hoạt động CHKB, làm giảm nồng độ phosphatidylcholine trong ty thể, dẫn đến rối loạn chức năng và sau đó là ty thể tự thực bào và thanh thải trong cơ xương.<sup>8</sup> Quá trình thực bào ty thể kéo dài có thể dẫn đến sự thừa thối của ty thể ở trung tâm sợi cơ.<sup>2</sup>

Nghiên cứu này là công bố đầu tiên phát hiện biến thể trên gen *CHKB* ở bệnh nhân mắc MDCMC người Việt Nam. Gia đình có hai trẻ bị mắc loạn dưỡng cơ bẩm sinh. Sau khi kết quả phân tích di truyền cho thấy là người lành mang gen bệnh, cặp vợ chồng đã quyết định làm thụ

tinh ống nghiệm và xét nghiệm di truyền trước làm tổ với mong muốn có em bé khỏe mạnh.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Quá trình nghiên cứu được thể hiện trên sơ đồ nghiên cứu (Sơ đồ 1). Gia đình trong nghiên cứu này có hai trẻ trai đều bị loạn dưỡng cơ bẩm sinh khởi phát từ năm đầu đời (Bảng 1). Hai trẻ đều có biểu hiện yếu cơ toàn thân và chân tay, giảm trương lực cơ, bệnh cơ, loạn dưỡng cơ, chậm phát triển ngôn ngữ, thiếu năng trí tuệ và tăng creatine kinase. Gần 3 tuổi, hai trẻ mới biết đi, phải vịn mới đứng lên được và không thể ngồi xổm. Hai trẻ đều không có biểu hiện liệt mặt, vấn đề về tim, bất thường khớp hoặc cột sống, bệnh da hoặc dáng đi lạch bạch. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ não cho thấy không ghi nhận bất thường. Anh trai (II-1) không biết nói, còn em trai (II-2) chỉ biết nói khoảng 10 từ đơn. Hiện tại, anh trai 15 tuổi vẫn đi lại được nhưng vệ sinh không tự chủ, còn em trai 12 tuổi vẫn đi lại được, vệ sinh có tự chủ, biết gọi bố mẹ.



Sơ đồ 1. Sơ đồ nghiên cứu

**Bảng 1. Thông tin lâm sàng của các trẻ bệnh mang biến thể gây bệnh c.598delC p.(Q200Rfs\*11) trên gen CHKB**

| Nguồn              | Nghiên cứu này               |                              | Westra et al. <sup>9</sup> | Chan et al. <sup>10</sup> | Lou et al. <sup>1</sup> | Jing et al. <sup>12</sup>    |                                                                                          |
|--------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ca bệnh            | II-1                         | II-2                         | P3                         | P4                        | P5                      | P6                           | P7                                                                                       |
| Giới tính          | Nam                          | Nam                          | Nam                        | Nữ                        | Nữ                      | Nam                          | Nam                                                                                      |
| Bệnh               | MDCMC                        | MDCMC                        | MDCMC                      | MDCMC                     | MDCMC                   | MDCMC                        | Cơ tim giãn                                                                              |
| Tuổi khởi phát     | Năm đầu đời                  | Năm đầu đời                  | 4 tháng                    | 14 tháng tuổi             | Năm đầu đời             | Mới inh                      | 3 tuổi                                                                                   |
| Liệt cơ mặt        | Không                        | Không                        | Không                      | Không                     | Không                   | Không                        | Không                                                                                    |
| Vấn đề về tim      | Bình thường                  | Bình thường                  | Bình thường                | Bình thường               | Bình thường             | Bình thường                  | Suy tim nghiêm trọng, phì đại tim, block nhánh trái trước và block nhánh phải hoàn toàn. |
| Yếu cơ             | Yếu cơ toàn thân và chân tay | Yếu cơ toàn thân và chân tay | Yếu cơ                     | Yếu cơ thân và cơ chi gần | Yếu chân tay            | Yếu cơ toàn thân và chân tay | Không                                                                                    |
| Giảm trương lực cơ | Có                           | Có                           | Có                         | Có                        | Có                      | Không                        | Không                                                                                    |
| Bệnh cơ            | Có                           | Có                           | Có                         | Có                        | Có                      | Có                           | Không                                                                                    |
| Loạn dưỡng cơ      | Có                           | Có                           | Có                         | Có                        | Có                      | Không                        | Không                                                                                    |

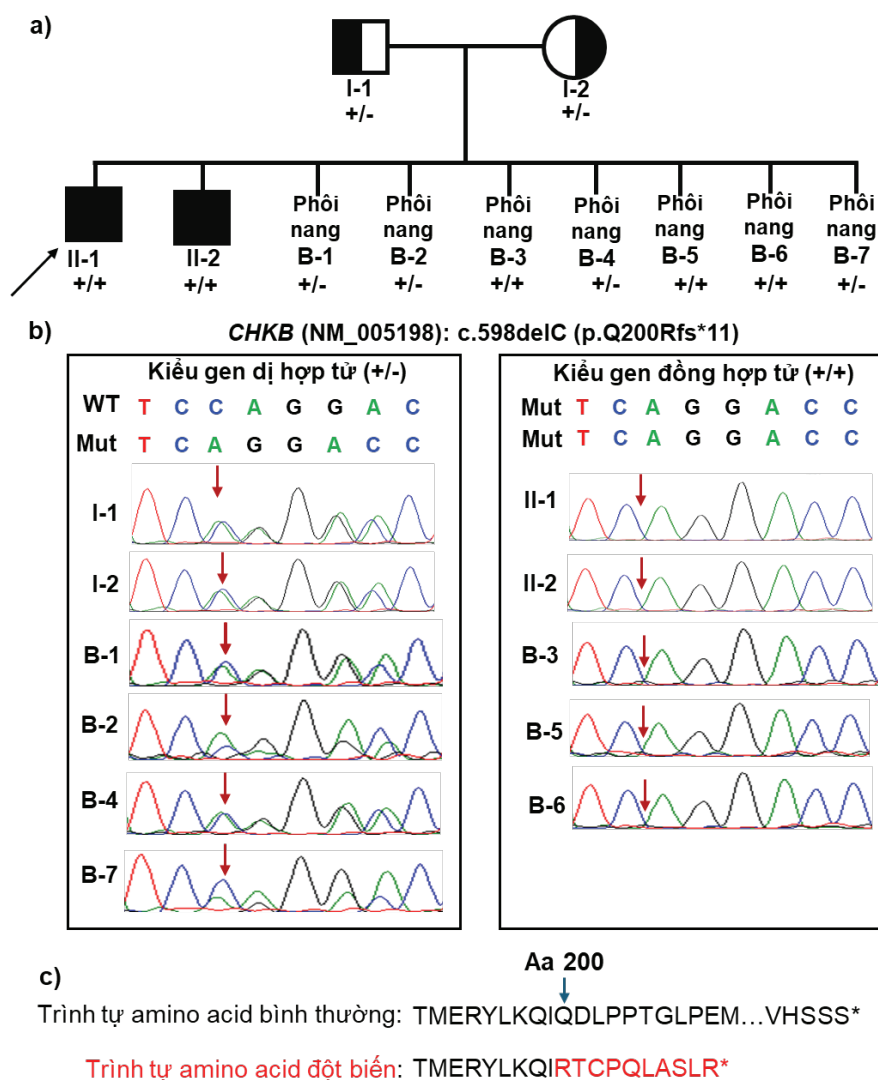
| Nguồn                           | Nghiên cứu này                                                                                                                             |                                                                                                                                                   | Westra et al. <sup>9</sup> | Chan et al. <sup>10</sup>                                                                                                                 | Lou et al. <sup>1</sup>                                       | Jing et al. <sup>12</sup>                                                                                       |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Khớp và cột sống                | Không                                                                                                                                      | Không                                                                                                                                             | Veo cột sống               | Uỡn cột sống thắt lưng, cột sống thẳng, không co cứng khớp                                                                                | Trật khớp háng và vẹo cột sống tiến triển                     | Không                                                                                                           |
| MRI                             | Bình thường                                                                                                                                | Bình thường                                                                                                                                       |                            | Bình thường                                                                                                                               | Bình thường                                                   | Bình thường                                                                                                     |
| Bệnh vảy cá                     | Không                                                                                                                                      | Không                                                                                                                                             |                            | Không                                                                                                                                     |                                                               |                                                                                                                 |
| Chậm phát triển ngôn ngữ và nói | Không biết nói                                                                                                                             | Nói được khoảng 10 từ đơn.                                                                                                                        |                            | Có                                                                                                                                        | Có                                                            | Có                                                                                                              |
| Dáng đi lạch bạch               | Không                                                                                                                                      | Không                                                                                                                                             |                            | Có                                                                                                                                        | Có                                                            |                                                                                                                 |
| Chậm vận động                   | +Gần 3 tuổi biết đi nhưng ngồi thì không đứng lên được phải vịn, không ngồi xổm được. +15 tuổi vẫn đi lại được nhưng vệ sinh không tự chủ. | +Gần 3 tuổi biết đi nhưng ngồi thì không đứng lên được phải vịn, không ngồi xổm được. +12 tuổi vẫn đi lại được vệ sinh có tự chủ, biết gọi bố mẹ. |                            | +Biết đi khi 18 tháng tuổi +Cần bám vào lan can khi lên cầu thang khi 6 tuổi. +Đi nhanh và thỉnh thoảng đi bằng đầu ngón chân khi 9 tuổi. | +Ngồi lúc 3 tuổi +Đi lúc 5 tuổi +Mất khả năng đi lúc 10 tuổi. | +10 tháng tuổi: Có thể ngồi nhưng không vững. + 15 tháng tuổi: không thể tự đứng dậy hoặc nâng đầu khi nằm sấp. |
| Thiểu năng trí tuệ              | Có                                                                                                                                         | Có                                                                                                                                                |                            | Có                                                                                                                                        | Có                                                            | Có                                                                                                              |

| Nguồn                                                                              | Nghiên cứu này | Westra et al. <sup>9</sup> | Chan et al. <sup>10</sup> | Lou et al. <sup>1</sup> | Jing et al. <sup>12</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------|---------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Tăng CK máu                                                                        | Có             | Có                         | Có                        | Bình thường             |                           |
| Ty thể phì đại                                                                     |                | Có                         |                           | Có                      |                           |
| MDCMC: Loạn dưỡng cơ ty thể phì đại, MRI: Chụp cộng hưởng từ, CK: Creatine kinase. |                |                            |                           |                         |                           |

Kết quả phân tích giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa cho thấy trẻ II-1 mang biến thể c.598delC p.(Q200Rfs\*11) nằm trên exon 5 trên gen *CHKB* (Bảng 2). Biến thể này gây ra sự dịch khung bắt đầu từ amino acid thứ 200, với khung đọc mới kết thúc ở vị trí amino acid thứ 11 sau đột biến (Hình 1). Biến thể này được dự đoán là gây bệnh bởi các công cụ tin sinh Mutation Taster và CADD.<sup>13,14</sup> Sau khi có kết quả kiểu gen gây bệnh của trẻ II-1, chúng tôi đã tiến hành xác nhận biến thể gây bệnh trên hai trẻ và bố mẹ bằng phương pháp PCR và giải trình tự Sanger. Vùng gen exon 5 (dài 353 bp) chứa biến thể được khuếch đại sử dụng cặp mồi CHKB-E5F (3'-GGAGAATTGCTTGAACCCGG-5') và CHKB-E5R (3'-CATTAGCCTTGTCTGCCTG-5'). Chu trình nhiệt chạy PCR bao gồm 5 phút ở 95°C, 35 chu kỳ (95°C trong 30 giây, 60°C trong 30 giây, 72°C trong 30 giây), và kéo dài ở 72°C trong 5 phút. Sản phẩm PCR được tinh sạch và giải trình tự trên máy ABI 3500 (Nhật Bản). Kết quả giải trình tự cho thấy hai trẻ bệnh đều mang biến thể gây bệnh ở trạng thái đồng hợp tử, trong khi bố mẹ mang kiểu gen dị hợp tử (Hình 1).

**Bảng 2. Kết quả phân tích *in silico* của biến thể *CHKB* được xác định ở trẻ bệnh**

| Đặc điểm                     | Thông số                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vị trí                       | chr22:51019073_51019073delG                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Gen                          | CHKB                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tính trạng di truyền của gen | Lặn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Transcript                   | NM_005198.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Exon                         | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Thay đổi c.DNA               | c.598delC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Thay đổi amino acid          | Q200Rfs*11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Mutation Taster              | Gây hại                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CADD                         | Gây hại                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Trạng thái ở người bệnh      | Đồng hợp tử                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| GnomAD                       | 7 alen ở trạng thái dị hợp tử ở người Đông Á<br>1 alen ở trạng thái dị hợp tử ở người Tây Bắc Âu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| dbSNP157                     | rs757369551<br>9/1401362 GnomAD<br>2/264690 TOPMED<br>1/120164 ExAC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| ClinVar                      | Gây bệnh<br>639037                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Nguồn tham khảo              | 9,10,12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Phân loại theo ACMG          | Gây bệnh với các bằng chứng sau:<br>+ PVS1: Biến thể dịch khung trên CHKB, trong đó LOF là cơ chế gây bệnh đã biết.<br>+ PM2: Tần suất biến thể cực thấp trong cơ sở dữ liệu 1000 bộ gen hoặc hệ gen mã hóa.<br>+ PM3: Đối với các rối loạn di truyền lặn, được phát hiện ở trans với biến thể gây bệnh. Trẻ thừa hưởng alen đột biến từ cha và mẹ của mình.<br>+ PP1: Đồng phân ly với bệnh ở nhiều thành viên gia đình bị ảnh hưởng trong một gen được biết chắc chắn là nguyên nhân gây bệnh. Gia đình có hai anh em mắc bệnh.<br>+ PP3: Nhiều công cụ tin sinh dự đoán biến thể có hại.<br>+ PP5: Biến thể đã được báo cáo là biến thể gây bệnh trong bệnh trong ClinVar và các nghiên cứu trước đó. |



**Hình 1. Kết quả phân tích biến thể gây bệnh *CHKB* (NM\_005198): c.598delC (p.Q200Rfs\*11) trên gia đình người bệnh**

(a) Cây phả hệ của gia đình. Kí hiệu (+) là alen mang biến thể gây bệnh; (-) là alen thường. (b), Kết quả giải trình tự Sanger của gia đình người bệnh. Hai trẻ (II-1 và II-2) mang kiểu gen đồng hợp tử. Bố và mẹ mang kiểu gen dị hợp tử. Ba phôi nang (B-3, B-5 và B-6) thừa hưởng đột biến cả từ cả bố và mẹ, mang kiểu gen đồng hợp tử. Bốn phôi nang (B-1, B-2, B-4 và B-7) chỉ thừa hưởng đột biến từ mẹ hoặc bố, mang kiểu gen dị hợp tử. WT, wild-type; Mut, đột biến. (c), Trình tự amino acid thường và đột biến.

Biến thể này được ghi nhận trong cơ sở dữ liệu ClinVar và đã được công bố trên các ca bệnh mắc MDCMC (Bảng 2). Ngoài ra, biến thể cũng xuất hiện trên các cơ sở dữ liệu như dbSNP157 và gnomAD, nhưng ở trạng thái dị hợp tử. Biến thể này được phân loại là biến thể gây bệnh theo phân loại của ACMG với 1 bằng chứng mạnh (PVS1), 2 bằng chứng trung bình (PM2 và PM3) và 3 bằng chứng hỗ trợ (PP1, PP3 và PP5) (Bảng 2).<sup>15</sup>

Khi kết quả phân tích di truyền cho thấy là người lành mang gen bệnh, cặp vợ chồng đã được tư vấn di truyền về nguy cơ mắc bệnh của con và đã tiến hành thụ tinh ống nghiệm và xét nghiệm di truyền tiền làm tổ. Sau khi thụ tinh, 7 phôi được nuôi cấy đến ngày thứ 5 thì được sinh thiết để xác định tình trạng đột biến gen bằng giải trình tự Sanger. Kết quả thấy trong số 7 phôi có 3 phôi mang kiểu gen đồng hợp tử và 4 phôi mang kiểu gen dị hợp tử (Hình 1). Cặp vợ chồng đã quyết định cấy 1 phôi mang kiểu gen dị hợp tử và đã có một thai kỳ thành công và sinh ra một bé trai khỏe mạnh, là người lành mang gen.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hai trẻ có biểu hiện của bệnh loạn dưỡng cơ bẩm sinh như yếu cơ toàn thân và chân tay khởi phát ngay trong năm đầu đời, chậm phát triển ngôn ngữ, thiếu năng trí tuệ và tăng creatine kinase. Tuy nhiên, dựa trên các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng, bác sĩ chưa thể đưa ra chẩn đoán xác định cho hai trẻ. Kết hợp phát hiện biến thể gây bệnh *CHKB* (NM\_005198): c.598delC (p.Q200Rfs\*11) ở trạng thái đồng hợp tử, bác sĩ đi đến chẩn đoán xác định cho hai trẻ là mắc MDCMC.

Trong cấu trúc của *CHKB*, vị trí xảy ra đột biến *CHKB*: c.598delC (p.Q200Rfs\*11) nằm ngoài vòng liên kết ATP và miền giao diện dimer.<sup>12</sup> Biến thể này gây ra sự dịch khung và tạo ra bộ ba dừng dịch mã sớm dẫn đến xóa motif choline kinase ở vùng đầu C của *CHKB* mà thành phần này tham gia vào quá trình liên kết của phân tử choline.<sup>16</sup> Do đó, đột biến *CHKB*: c.598delC (p.Q200Rfs\*11) có thể ảnh hưởng đến chức năng của *CHKB*.

Ngoài hai trẻ bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi, trên thế giới đã ghi nhận có 5 ca bệnh cũng mang biến thể gây bệnh *CHKB*: c.598delC (p.Q200Rfs\*11) (Bảng 1). Tuy nhiên,

chỉ có 4 ca bệnh được kết luận là mắc MDCMC, còn 1 ca không đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn chẩn đoán loạn dưỡng cơ bẩm sinh vì chức năng cơ vẫn duy trì ở mức trung bình.<sup>9-12</sup> Bảy ca bệnh này mang cùng biến thể nhưng có biểu hiện lâm sàng khác nhau (Bảng 1). Trong nghiên cứu của Jing và cộng sự chức năng cơ của người bệnh bình thường, trong khi đó, trong nghiên cứu của chúng tôi, các trẻ mắc yếu cơ trung bình.<sup>12</sup> Ngược lại trong các nghiên cứu của Westra và cộng sự, Chan và cộng sự và Luo và cộng sự, các ca bệnh biểu hiện triệu chứng nặng hơn.<sup>9-11</sup> Ngược lại, ca bệnh trong nghiên cứu của Jing và cộng sự có biểu hiện bất thường tim nặng, nhưng các ca bệnh còn lại có chức năng tim bình thường.<sup>12</sup> Sự khác biệt này có thể liên quan đến mức độ thiếu hụt cytochrome oxidase (COX), biến đổi gen, môi trường và cơ chế biểu sinh khác.<sup>12</sup> Do có trường hợp mắc bệnh cơ tim giãn và biến chứng về cơ xương như vẹo cột sống, chúng tôi khuyến nghị theo dõi tim, cơ xương định kỳ và đánh giá chức năng vận động-ngôn ngữ-thần kinh phát triển theo thời gian cho hai trẻ.

Khi xác định được biến thể gây bệnh *CHKB* ở một thành viên gia đình bị ảnh hưởng, xét nghiệm di truyền có thể tiến hành cho người thân có nguy cơ cao, đồng thời thực hiện xét nghiệm di truyền trước sinh và trước làm tổ cho cặp vợ chồng mang gen bệnh. Vì các bệnh loạn dưỡng cơ bẩm sinh thường có triệu chứng nặng và tiên lượng xấu, xét nghiệm di truyền trước làm tổ là rất cần thiết để lựa chọn phôi khỏe mạnh, tăng khả năng mang thai thành công. Xét nghiệm di truyền trước làm tổ đã được áp dụng thành công trong một số bệnh loạn dưỡng cơ bẩm sinh khác nhau như loạn dưỡng cơ Duchenne và teo cơ tủy.<sup>17,18</sup> Trong nghiên cứu của chúng tôi, cặp vợ chồng đã thực hiện thụ tinh ống nghiệm và xét nghiệm di truyền trước làm tổ. Kết quả là 4 trên 7 phôi mang kiểu gen dị hợp tử. Một phôi đã được chuyển thành công

và một bé trai khỏe mạnh ra đời. MDCMC là rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Nếu cả cha và mẹ mang kiểu gen dị hợp tử thì khả năng sinh con mắc bệnh là 25%. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ con hoặc phôi mang kiểu gen đồng hợp tử khá cao, cụ thể là 2 đứa trẻ sinh ra mắc bệnh và 3 trong số 7 phôi mang kiểu gen đồng hợp tử. Kết quả này càng nhấn mạnh tầm quan trọng của xét nghiệm di truyền trước làm tổ cho các cặp vợ chồng mang gen bệnh.

Nghiên cứu này có một số hạn chế. Hạn chế thứ nhất là số lượng ca bệnh còn ít. Hạn chế thứ hai là chưa phân tích được ảnh hưởng của biến thể gây bệnh lên mức độ biểu hiện CHKB. Do đó, cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn về cơ chế sinh học phân tử để xác định rõ tác động của biến thể gây bệnh *CHKB*: c.598delC (p.Q200Rfs\*11). Ngoài ra, nghiên cứu là chưa tiến hành được sinh thiết cơ để xác định được ty thể phì đại to các thủ thuật xâm lấn không được bố mẹ của trẻ đồng ý.

## V. KẾT LUẬN

Đây là báo cáo đầu tiên ở Việt Nam xác định biến thể *CHKB* gây bệnh MDCMC. Nghiên cứu này cũng ghi nhận xét nghiệm di truyền là yếu tố rất cần thiết trong bệnh loạn dưỡng cơ bẩm sinh để đi đến chẩn đoán xác định và giảm thiểu các thủ thuật xâm lấn không cần thiết. Ngoài ra, kết quả di truyền cũng là cơ sở để tư vấn di truyền đối với cặp vợ chồng là người mang gen bệnh, thực hiện xét nghiệm di truyền trước làm tổ nếu có điều kiện, có cơ hội sinh ra những em bé khỏe mạnh.

## LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn gia đình người bệnh đã đồng ý tham gia nghiên cứu. Đồng thời, nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn đến Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội đã hỗ trợ

trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chan SH, Nishino I. CHKB-Related Muscular Dystrophy. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, eds. *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle; 2023. Accessed May 16, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK589929/>.
2. Magri F, Antognozzi S, Ripolone M, et al. Megaconial congenital muscular dystrophy due to novel CHKB variants: a case report and literature review. *Skelet Muscle*. 2022; 12(1): 23. doi:10.1186/s13395-022-00306-8.
3. Mitsuhashi S, Ohkuma A, Talim B, et al. A congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities caused by defective de novo phosphatidylcholine biosynthesis. *Am J Hum Genet*. 2011; 88(6): 845-851. doi:10.1016/j.ajhg.2011.05.010.
4. Nishino I, Kobayashi O, Goto Y, et al. A new congenital muscular dystrophy with mitochondrial structural abnormalities. *Muscle Nerve*. 1998; 21(1): 40-47. doi:10.1002/(sici)1097-4598(199801)21:1<40::aid-mus6>3.0.co;2-g.
5. Yamazaki N, Shinohara Y, Kajimoto K, Shindo M, Terada H. Novel expression of equivocal messages containing both regions of choline/ethanolamine kinase and muscle type carnitine palmitoyltransferase I. *J Biol Chem*. 2000; 275(41): 31739-31746. doi:10.1074/jbc.M006322200.
6. Aoyama C, Liao H, Ishidate K. Structure and function of choline kinase isoforms in mammalian cells. *Prog Lipid Res*. 2004; 43(3): 266-281. doi:10.1016/j.plipres.2003.12.001.
7. van der Veen JN, Kennelly JP, Wan S, Vance JE, Vance DE, Jacobs RL. The critical role of phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine metabolism in health and disease. *Biochim Biophys Acta Biomembr*.

2017; 1859(9 Pt B): 1558-1572. doi:10.1016/j.bbamem.2017.04.006.

8. Mitsuhashi S, Hatakeyama H, Karahashi M, et al. Muscle choline kinase beta defect causes mitochondrial dysfunction and increased mitophagy. *Hum Mol Genet.* 2011; 20(19): 3841-3851. doi:10.1093/hmg/ddr305.

9. Westra D, Schouten MI, Stunnenberg BC, et al. Panel-Based Exome Sequencing for Neuromuscular Disorders as a Diagnostic Service. *J Neuromuscul Dis.* 2019; 6(2): 241-258. doi:10.3233/JND-180376.

10. Chan SH, Ho RS, Khong P, et al. Megaconial congenital muscular dystrophy: Same novel homozygous mutation in *CHKB* gene in two unrelated Chinese patients. *Neuromuscul Disord.* 2020; 30(1): 47-53. doi:10.1016/j.nmd.2019.10.009.

11. Luo Y, Liang Y, Feng L, et al. Megaconial Congenital Muscular Dystrophy Due to a Mutation in *CHKB* Gene: Two Cases in China. *Ann Case Rep.* 2023; 8(01): 1152.

12. Jing S, Liu L, Li Y, Liu F, Hua Y, Duan H. A rare homozygous variant of *CHKB* induced severe cardiomyopathy and a cardiac conduction disorder: a case report. *Front Cardiovasc Med.* 2024; 11. doi:10.3389/fcvm.2024.1469237.

13. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke M, Seelow D. MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. *Nat Methods.*

2014; 11(4): 361-362. doi:10.1038/nmeth.2890.

14. Rentzsch P, Witten D, Cooper GM, Shendure J, Kircher M. CADD: predicting the deleteriousness of variants throughout the human genome. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(D1): D886-D894. doi:10.1093/nar/gky1016.

15. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2015; 17(5): 405-424. doi:10.1038/gim.2015.30.

16. Malito E, Sekulic N, Too WCS, Konrad M, Lavie A. Elucidation of Human Choline Kinase Crystal Structures in Complex with the Products ADP or Phosphocholine. *J Mol Biol.* 2006; 364(2): 136-151. doi:10.1016/j.jmb.2006.08.084.

17. Bianco B, Christofolini DM, Conceição GS, Barbosa CP. Preimplantation genetic diagnosis associated to Duchenne muscular dystrophy. *Einstein.* 2017; 15(4): 489-491. doi:10.1590/S1679-45082017RC3994.

18. Girardet A, Fernandez C, Claustres M. Efficient strategies for preimplantation genetic diagnosis of spinal muscular atrophy. *Fertil Steril.* 2008; 90(2): 443.e7-443.e12. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.07.1305.

## Summary

### IDENTIFICATION OF A PATHOGENIC VARIANT IN A FAMILY WITH MEGAONIAL CONGENITAL MUSCULAR DYSTROPHY

Megaconial congenital muscular dystrophy (MDCMC) is a rare autosomal recessive disorder characterized by early-onset muscle weakness, hypotonia, growth delay, ichthyosis, dilated cardiomyopathy, elevated serum creatine kinase level, and distinctive histological features such as enlarged peripheral mitochondria in skeletal muscle fibers. This condition is caused by pathogenic variants in both copies of the *CHKB* gene. In this study, a pathogenic variant, *CHKB*: c.598delC p.(Q200Rfs\*11), was identified in the homozygous state in two siblings from a family affected by congenital muscular dystrophy diagnosed after birth. Based on their clinical features and genetic analysis, both children were diagnosed with MDCMC. Sanger sequencing revealed that their parents carried the pathogenic variant in the heterozygous form. Following genetic counseling, the parents opted for *in vitro* fertilization and preimplantation genetic diagnosis. The results showed that four out of seven embryos had a heterozygous genotype. One of these 4 embryos was implanted in the mother and a healthy baby boy was born. Thus, genetic testing not only supported a definitive diagnosis for the patient but also provided the basis for genetic counseling for the family. For couples carrying the disease gene, *in vitro* fertilization and preimplantation genetic diagnosis will ensue in healthy children.

**Keywords:** Megaconial congenital muscular dystrophy, *CHKB* gene, Vietnamese, preimplantation genetic testing.