

HỘI CHỨNG DOWN: BÁO CÁO CA BỆNH MANG BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN HIẾM GẶP

An Thuỳ Lan✉, Nguyễn Thị Huệ, Nguyễn Xuân Huy
Lê Thị Liễu, Hoàng Tiến Chung, Nguyễn Ngọc Trai, Ngô Diễm Ngọc

Bệnh viện Nhi Trung ương

Hội chứng Down là một bất thường di truyền thường gặp nhất. Biểu hiện triệu chứng trên nhiều cơ quan gây chậm phát triển trí tuệ, đa dị tật trong đó thường gặp dị tật tim bẩm sinh, bệnh Hirschprung, tắc hoặc hẹp tá tràng, tăng nguy cơ bệnh bạch cầu cấp, bệnh Alzheimer. Mục tiêu phân tích các biểu hiện kiểu hình và bất thường di truyền của các ca bệnh hiếm nghiên cứu này báo cáo một trường hợp người bệnh mắc hội chứng Down có bất thường di truyền chưa được báo cáo trên y văn. Nghiên cứu cũng cập nhật những hiểu biết về hội chứng Down, kỹ thuật xét nghiệm di truyền dùng trong chẩn đoán, sử dụng danh pháp quốc tế về tế bào học để mô tả bất thường di truyền. Kết luận: Sử dụng các xét nghiệm phân tích nhiễm sắc thể và lai huỳnh quang tại chỗ FISH xác định người bệnh mắc hội chứng Down chuyển đoạn kèm theo một chuyển đoạn nhiễm sắc thể khác có nguồn gốc từ mẹ: 46,XY,der(7)t(7;14)(p13;q24)dmata,der(14;21)(q10;q10)dn t(7;14)dmata,+21.

Từ khoá: Hội chứng Down chuyển đoạn, chuyển đoạn cân bằng, danh pháp quốc tế về tế bào học.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Down hay hội chứng Trisomy 21, là hội chứng do thêm một phần hoặc hoàn toàn vật liệu di truyền đặc hiệu trên nhiễm sắc thể (NST) số 21. Cuối thế kỷ 19 bác sĩ người Anh John Langdon Down là người đầu tiên mô tả khái niệm về hội chứng Down, năm 1959 bác sĩ người Pháp Jerome quan sát thấy 47 NST trên người bệnh mắc hội chứng Down. Năm 2000 các nhà khoa học phát hiện trên NST số 21 có 329 gen liên quan đến hội chứng Down, trong đó sự hoạt động và tương tác của 175 gen có liên quan chính đến biểu hiện kiểu hình của hội chứng.^{1,2} Tỷ lệ mắc hội chứng Down có liên quan đến tuổi người mẹ và khác nhau giữa các nhóm dân số, trung bình từ 1/319 đến 1/1000 trẻ sinh sống. Thai mắc hội chứng Down có nguy cơ sảy thai và mắc các bệnh lý cao hơn

thai khỏe mạnh. Tuổi thọ trung bình của người mắc hội chứng Down là 58 tuổi.

Hội chứng Down được chia thành 3 thể bệnh:

- Hội chứng Down không phân ly chiếm tỷ lệ cao nhất khoảng 95% trong đó 88% do lỗi không phân ly có nguồn gốc từ tế bào trứng.³

- Hội chứng Down khảm chiếm tỷ lệ ít nhất khoảng 1% - 2% do lỗi phân chia tế bào sau khi thụ tinh, không có tính chất di truyền và có mối liên hệ giữa tỷ lệ dòng tế bào mang Trisomy 21 và mức độ suy giảm trí tuệ.⁴

- Hội chứng Down chuyển đoạn chiếm tỷ lệ khoảng 4%, xảy ra trước khi thụ tinh, khi một phần NST số 21 thừa bị đứt ra trong quá trình phân chia tế bào được di chuyển đến một NST khác trong tế bào trứng hoặc tinh trùng, do vậy người bệnh có 2 bản sao của NST số 21 bình thường và một NST khác có NST số 21 gắn vào. Đây là thể bệnh có thể có tính chất di truyền và không liên quan đến tuổi mẹ. Hội chứng Down chuyển đoạn có thể xảy ra trên tất

Tác giả liên hệ: An Thuỳ Lan

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: anthuylan@gmail.com

Ngày nhận: 13/10/2025

Ngày được chấp nhận: 02/11/2025

cả các NST tuy nhiên đa số các trường hợp là chuyển đoạn Robertsonian.⁵

Chuyển đoạn NST tương hỗ là sự trao đổi vật chất di truyền giữa hai NST với một điểm đứt gãy trên mỗi NST. Sự trao đổi này có thể cân bằng nếu toàn bộ vật liệu di truyền trên các NST được bảo tồn, không cân bằng nếu có sự thêm và/ hoặc mất vật liệu di truyền trên một hoặc cả hai NST liên quan. Người mang chuyển đoạn cân bằng có kiểu hình bình thường, tuy nhiên có nguy cơ sinh con mắc dị tật bẩm sinh, sảy thai, thai lưu do bất thường NST dạng trisomy một phần hoặc monosomy một phần. Một số chuyển đoạn có nguy cơ cao tạo giao tử bất thường lên tới 20% hoặc một số trường hợp rất hiếm lên đến 50%. Đa số các trường hợp có nguy cơ sinh giao tử bất thường với tỷ lệ 5% - 10%, một số trường hợp ít gặp có nguy cơ thấp khoảng 1%.⁶

Chuyển đoạn Robertsonian (Robertsonian translocation - RTs) được mô tả đầu tiên năm 1916, ghi nhận trên 5 NST tâm đầu gồm NST 13, 14, 15, 21, 22. Đây là dạng tái sắp xếp NST phổ biến nhất, tần suất 1/1000 trẻ sinh sống, 11/1000 ở người có tiền sử sảy thai liên tiếp, 30/1000 ở quần thể người nam trưởng thành được chẩn đoán vô sinh. Chuyển đoạn giữa NST số 13 và NST số 14 có tần suất gặp cao nhất, chiếm 75% các trường hợp chuyển đoạn Robertsonian.⁷ Người mang chuyển đoạn Robertsonian giữa NST số 21 và các NST khác có nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down. Nếu mẹ là người mang chuyển đoạn rob(14;21) nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down khoảng 15% trong mỗi lần sinh, nếu bố là người mang chuyển đoạn này nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down < 1%.⁸

Hệ thống quốc tế về danh pháp tế bào học của người (An International System for Human Cytogenomic Nomenclature - ISCN) là quy chuẩn quốc tế áp dụng cho việc mô tả và báo

cáo kết quả xét nghiệm di truyền tế bào bao gồm kỹ thuật phân tích NST băng G, lai tại chỗ huỳnh quang FISH, lai so sánh hệ gen CGH array, phân tích SNP array, các kỹ thuật phân tử tích hợp phân tích biến thể bất thường số lượng và cấu trúc NST. ISCN được xuất bản đầu tiên năm 2005, đã được cập nhật 6 lần, phiên bản mới nhất hiện đang sử dụng xuất bản năm 2024.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

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

Người bệnh là trẻ nam 7 tháng tuổi, đến khám vì lý do có bộ mặt bất thường, lồng ngực lõm. Quá trình diễn biến bệnh lý sau sinh: lõm lồng ngực, khô khè kéo dài. Tiền sử: trẻ là con đầu, đẻ thường, đủ tháng, cân nặng lúc sinh 3300g, siêu âm thai không phát hiện bất thường, xét nghiệm sàng lọc NIPT cơ bản nguy cơ thấp. Bố 35 tuổi, mẹ 20 tuổi, kết hôn không cận huyết, khoẻ mạnh, có tiền sử thai lưu 1 lần lúc thai 7 tuần. Đặc điểm lâm sàng trẻ có bộ mặt bất thường đặc trưng cho hội chứng Down: bộ mặt thô, khe mắt hẹp, hai mắt cách xa nhau, gốc mũi thấp, lưỡi dày, tai nhỏ tròn, bàn tay ngắn rộng, giảm trương lực cơ. Hiện trẻ 7 tháng tuổi, chiều cao 64cm, cân nặng 7,1kg, trong giới hạn bình thường. Các xét nghiệm cận lâm sàng khác: siêu âm ổ bụng, siêu âm tim, nội soi tai mũi họng, X-quang ngực không phát hiện bất thường. Sàng lọc rối loạn chuyển hoá bẩm sinh bằng MSMS không phát hiện nguy cơ rối loạn chuyển hoá acid amin, acid béo, acid hữu cơ.

2. Xét nghiệm di truyền

Kỹ thuật phân tích NST băng G: tế bào máu ngoại vi của người bệnh được nuôi cấy trong môi trường đặc hiệu trong đó có chất kích thích tế bào Lympho T chuyển dạng thành Lymphoblast có khả năng phân chia. Sau khi nuôi cấy 72h trong điều kiện nhiệt độ 37°C và

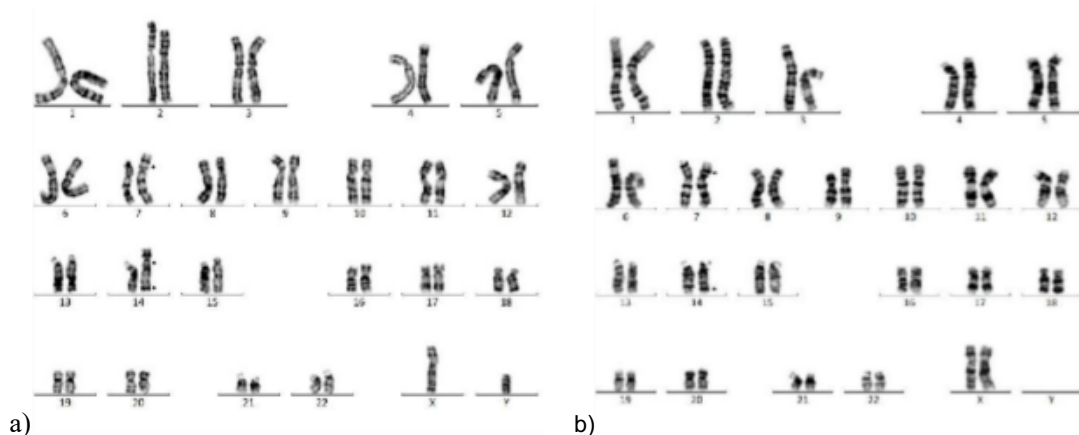
5% CO₂, tế bào được dừng phân bào và thu hoạch ở kỳ giữa. Khi đó các NST sẽ co xoắn tối đa, đây là thời điểm tối ưu nhất để quan sát hình thái NST. Tạo tiêu bản, nhuộm bằng G và phân tích NST dưới kính hiển vi, xác định các bất thường số lượng và cấu trúc NST. **Kết quả phân tích NST trên 20 tế bào theo tiêu chuẩn của ISCN xác định người bệnh mang bộ NST của người nam bao gồm 46 NST và có các bất thường cấu trúc NST như sau:**

- Chuyển đoạn Robertsonian giữa NST số 14 và NST số 21 với điểm đứt gãy và tiếp nối tương ứng tại tâm các NST 14q10 và 21q10 tạo nên một NST phát sinh der(14;21)(q10;q10). NST này thay thế một NST số 14 bình thường

và một NST số 21 bình thường. Bộ NST của người bệnh có 2 NST số 21 bình thường và 1 NST der(14;21), do vậy tổng vật liệu di truyền của người bệnh có 3 NST số 21, phù hợp với kiểu hình hội chứng Down.

- Chuyển đoạn giữa NST số 7 tại vị trí 7p13 và NST số 14 trong chuyển đoạn Robertsonian trên tại vị trí 14q24: t(7;14)(p13;q24),der(14;21)(q10;q10)t(7;14). Chuyển đoạn giữa NST số 7 và NST số 14 có nguồn gốc từ mẹ.

Bố mẹ người bệnh được chỉ định thực hiện phân tích NST. Kết quả bố mang bộ NST bình thường của người nam; mẹ mang chuyển đoạn NST giữa NST số 7 và NST số 14 tương ứng tại các vị trí 7p13 và 14q24.



Hình 1. Kết quả phân tích NST

a) Người bệnh:

46,XY,der(7)t(7;14)(p13;q24)dm,der(14;21)(21qter->21q10::14q10->14q24::7p13->7pter)dm,+21

Cách viết rút gọn:

46,XY,der(7)t(7;14)(p13;q24)dm,der(14;21)(q10;q10)dn t(7;14)dm,+21 (*)

b) Mẹ người bệnh: 46,XX,t(7;14)(p13;q24)

Kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) sử dụng hai bộ đầu dò của hãng Vysis-Abbott: TotelVysion Multicolor - Vial Mix7 với 4 probe đánh dấu trên NST số 7 và NST số 14; AneuVysion Multicolor DNA probe kit - Vial2 với 2 probe đánh dấu trên

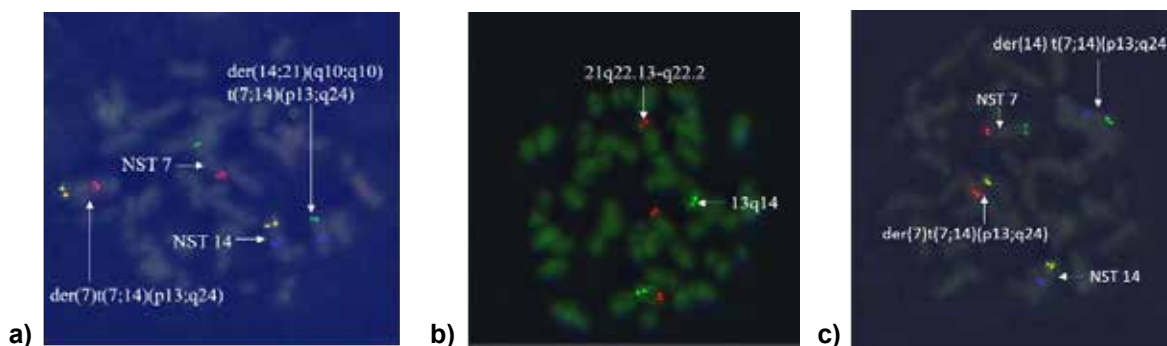
NST số 13 và NST số 21. Tế bào thu hoạch sau khi nuôi cấy trong quy trình phân tích NST bằng G được sử dụng để thực hiện kỹ thuật Metaphase FISH. Thông số kỹ thuật của các bộ đầu dò được sử dụng như sau:

Bảng 1. Thông số kỹ thuật các bộ đầu dò

Tên đầu dò	Vị trí	Locus	Kích thước	Màu tín hiệu	
TotalVysion Vial mix 7	Telomere 7p	VIJyRM2185	60 kb	Xanh	
TotalVysion Vial mix 7	Telomere 7q	VIJyRM200	93 kb	Cam	
TotalVysion Vial mix 7	14q11.2	LSI TCR	978 kb	Aqua	
TotalVysion Vial mix 7	Telomere 14q	D14S1420	110 kb	Xanh-cam	
AneuVysion Vial 2	13q14	RB1	440 kb	Xanh	
AneuVysion Vial 2	21q22.1-q22.2	D21S342/D21S341 /D21S259	200 kb	Cam	

Kết quả: Người bệnh được sử dụng bộ đầu dò TotalVysion Vial mix 7 và AneuVysion Vial 2; mẹ người bệnh được sử dụng bộ đầu dò

TotalVysion Vial mix 7. Phân tích tín hiệu huỳnh quang trên 10 cụm metaphase theo tiêu chuẩn của ISCN, kết quả như sau:

**Hình 2. Kết quả phân tích FISH**

Hình 2a: tín hiệu đầu dò TotalVysion Vial mix 7 trên người bệnh

Hình 2b: tín hiệu đầu dò AneuVysion Vial 2 trên người bệnh, có 2 cặp tín hiệu màu xanh trên NST 13q14, có 3 cặp tín hiệu màu đỏ trên

NST 21q22.13-q22.2.

Hình 2c: tín hiệu đầu dò TotalVysion Vial mix 7 trên mẹ người bệnh Bảng 2. Phân tích tín hiệu đầu dò TotalVysion Vial mix 7 (hình 2a, 2c)

Bảng 2. Phân tích tín hiệu đầu dò TotalVysion Vial mix 7 (hình 2a, 2c)

NST	Vị trí	Tín hiệu trên NST
NST 7	Telomere 7p	
	Telomere 7q	
NST 14	14q11.2	
	Telomere 14q	
NST der(7)t(7;14)(p13;q24)	Telomere 14q	
	Telomere 7q	
NST der(14;21)(q10;q10)t(7;14)(p13;q24)	14q11.2	
	Telomere 7p	
NST der(14)t(7;14)(p13;q24)	14q11.2	
	Telomere 7p	

Kết quả phân tích FISH phù hợp với kết quả phân tích NST: phát hiện chuyển đoạn giữa NST số 7 và NST số 14 trên người bệnh và mẹ người bệnh tạo nên các NST phát sinh der(7)t(7;14), der(14)t(7;14), và der(14;21)(q10;q10)t(7;14)(p13;q24); người bệnh có 3 tín hiệu NST số 21.

III. BÀN LUẬN

Hội chứng Down là một hội chứng do bất thường NST thường gặp nhất. Đặc điểm kiểu hình thường điển hình, biểu hiện bộ mặt bất thường đặc hiệu cho hội chứng Down, chậm phát triển trí tuệ toàn diện, đa dị tật ở nhiều hệ cơ quan. Các dị tật thường gặp gồm: thông liên thất, thông liên nhĩ; bệnh Hirschsprung, hẹp, tắc tá tràng, trào ngược dạ dày thực quản; lưỡi dày to; nghe kém, rối loạn giấc ngủ; suy giáp hoặc cường giáp, giảm hormon tăng trưởng, tầm vóc thấp, nguy cơ mắc béo phì và đái tháo đường; vô sinh ở cả hai giới; tăng nguy cơ mắc bệnh bạch cầu cấp trong giai đoạn trẻ nhỏ; bệnh Alzheimer trong giai đoạn trưởng thành. Một số đặc điểm ít gặp như: sâu răng, sai khớp cắn; suy giảm miễn dịch; các vấn đề liên quan đến tâm thần kinh, rối loạn hành vi như động kinh, rối loạn phổ tự kỷ, trầm cảm, rối loạn tăng động giảm chú ý, chống đối, hành vi hung hăng.⁵ Người bệnh trong nghiên cứu này hiện có các triệu chứng phù hợp với lâm sàng của hội chứng Down: bộ mặt điển

hình của hội chứng Down, khe mắt hẹp, hai mắt cách xa nhau, gốc mũi thấp, lưỡi dày to, tai tròn nhỏ, bàn tay ngắn rộng, giảm trương lực cơ. Bất thường phát triển hệ xương, sụn đã được báo cáo trên một số bệnh nhân mắc hội chứng Down gây tầm vóc thấp. Tuy nhiên dị tật lõm xương ức trên người bệnh là một triệu chứng chưa được báo cáo trong hội chứng Down, là một triệu chứng xuất hiện kèm theo có thể liên quan đến các bất thường di truyền ở mức độ phân tử.

Hội chứng Down chuyển đoạn chiếm khoảng 4% trong tổng số các bệnh nhân mắc hội chứng Down, không liên quan đến tuổi mẹ và có thể có tính chất di truyền. Người bệnh trong nghiên cứu này mang NST chuyển đoạn Robertsonian der(14;21)(q10;q10) là bất thường NST mới phát sinh, tuy nhiên NST 14 là NST trong chuyển đoạn này bắt nguồn từ chuyển đoạn t(7;14)(p13;q24) di truyền từ mẹ. Bất thường NST der(14;21)(q10;q10)dn t(7;14)dmata là một bất thường NST mới chưa được báo cáo trên y văn. Theo danh pháp quốc tế về di truyền học, công thức NST của người bệnh được viết như sau: 46,XY,der(7)t(7;14)(p13;q24)dmata,der(14;21)(21qter->21q10::14q10->14q24::7p13->7pter)dmata,+21 Hoặc có thể viết ở dạng rút gọn như sau: 46,XY,der(7)t(7;14)(p13;q24)dmata,der(14;21)(q10;q10)dn t(7;14)dmata,+21 (*).

Ở cách viết rút gọn: trong NST phát sinh “der(14;21)(q10;q10)dn t(7;14)dm⁺”, giữa chữ dn và t có dấu cách để phân định hai từ dn (*de novo*) và t (translocation), ở đây không sử dụng dấu phẩy để thể hiện các bất thường tái sắp xếp NST này trên cùng một NST 14. Phần mô tả t(7;14) không cần nhắc lại vị trí của điểm đứt gãy và tiếp nối đã được mô tả trước đó ở NST phát sinh “der(7)t(7;14)(p13;q24)dm⁺” do cùng xuất phát từ một chuyển đoạn t(7;14).

Cơ chế tạo giao tử der(14;21) mới phát sinh ở người mẹ mang chuyển đoạn cân bằng t(7;14): Chuyển đoạn Robertsonian der(13;14) và der(14;21) là hai chuyển đoạn Robertsonian thường gặp nhất, cơ chế chuyển đoạn này chưa được xác định chính xác hoàn toàn tuy nhiên những chuyển đoạn này thường có điểm đứt gãy và tiếp nối ở vị trí cố định. Vùng cánh ngắn của 5 NST tâm đầu (13, 14, 15, 21, 22) có những trình tự tương đồng lớn: vùng p11 bao gồm các DNA vệ tinh I, II, III, IV, và B; vùng p12 được gọi là “cuống” (the stalk) chứa nhiều bản sao của các gen mã hoá cho RNA ribosome 18S và 28S; vùng p13 kết thúc bằng DNA vệ tinh B và trình tự telomere. Vì vậy các NST này dễ xảy ra tái tổ hợp ở vùng tương đồng trên cánh ngắn dẫn đến chuyển đoạn Robertsonian tạo thành một NST chứa 2 cánh dài của 2 NST tâm đầu.⁹ Khoảng 50% các chuyển đoạn Robertsonian là mới phát sinh (*de novo*) trong đó 95% các trường hợp der(14;21) mới phát sinh được bắt nguồn từ quá trình giảm phân của mẹ.⁹ Các tái sắp xếp NST cân bằng (đảo đoạn, chuyển đoạn) không chỉ ảnh hưởng đến quá trình phân ly của các cặp NST liên quan đến cấu trúc tái sắp xếp đó mà còn có thể tăng tần suất không phân ly (nondisjunction) hoặc sai sót trong tái tổ hợp ở các cặp NST không liên quan khác. Hiện tượng này có thể được giải thích bởi giả thuyết hiệu ứng liên NST (Interchromosomal Effect – ICE). ICE có thể xảy ra ở thời kỳ giảm phân hoặc ở giai đoạn phôi phân cắt.¹⁰ Ca bệnh trong

nghiên cứu này mang chuyển đoạn t(7;14) di truyền từ mẹ và chuyển đoạn der(14;21) mới phát sinh trên NST số 14 xuất phát từ chuyển đoạn t(7;14). Do vậy chuyển đoạn der(14;21) mới phát sinh này có thể được tạo ra bởi hiệu ứng liên NST t(7;14) có nguồn gốc từ mẹ khi tái tổ hợp với NST số 21. Mặc dù chưa loại trừ der(14;21) ở người bệnh xảy ra hoàn toàn ngẫu nhiên, tuy nhiên giả thuyết hiệu ứng liên NST cần được đề cập trong việc tư vấn di truyền về khả năng tạo các giao tử bất thường ngoài các NST liên quan ở người mang tái sắp xếp NST cân bằng.

Mẹ người bệnh có kiểu hình bình thường, là người mang chuyển đoạn NST cân bằng t(7;14)(p13;q24); bố người bệnh không có bất thường NST, cặp vợ chồng này có tiền sử sảy thai 1 lần lúc thai 7 tuần tuổi. Người mang chuyển đoạn NST cân bằng có kiểu hình bình thường tuy nhiên có nguy cơ gây sảy thai, thai lưu hoặc có nguy cơ sinh con mắc dị tật bẩm sinh. Nghiên cứu trên nhóm đối tượng có tiền sử sảy thai liên tiếp của Osman năm 2016 trên 1510 cặp đôi có 65 trường hợp (4,1%) các trường hợp có bất thường NST trong đó có 30 trường hợp mang chuyển đoạn NST cân bằng, 12 trường hợp mang chuyển đoạn Robertsonian và các dạng bất thường NST khác.¹¹ Nghiên cứu của Dulta năm 2011, Goud năm 2009, và Stephenson năm 2006 công bố tỷ lệ có bất thường NST trong nhóm này là 2,7% - 6,7%.¹² Nghiên cứu của El-Dahtory năm 2011 và Kavalier công bố tỷ lệ này là 4% - 8%.¹³ Chuyển đoạn cân bằng xảy ra trên hầu hết các NST trong bộ NST tuy nhiên tần suất gặp trên NST khác nhau. Trong nghiên cứu của Osman 30 trường hợp mang chuyển đoạn NST cân bằng có 6 trường hợp chuyển đoạn trên NST số 7, 6 trường hợp trên NST số 10, 4 trường hợp trên NST số 5; không phát hiện chuyển đoạn trên NST số 13, 16, 20 và NST X, Y. Trong 12 trường hợp mang chuyển đoạn Robertsonian có 11 trường hợp có chuyển đoạn

liên quan đến NST số 14, trong đó 7 trường hợp der(13;14), 2 trường hợp der(14;15), một trường hợp der(14;21), một trường hợp der(14;22), một trường hợp der(21;21). Nghiên cứu tỷ lệ sảy thai, thai lưu trên các cặp vợ chồng có mang chuyển đoạn NST cân bằng, Zhu năm 2008 nghiên cứu trên 42 cặp vợ chồng với 90 lần mang thai, trong đó có 75 lần sảy thai tự nhiên (83,4%). Như vậy, tỷ lệ sinh con khỏe mạnh của các cặp vợ chồng này rất thấp, cần được tư vấn di truyền để thực hiện các biện pháp hỗ trợ sinh sản có sàng lọc phôi (Preimplantation Genetic Testing - PGT). Gia đình người bệnh trong nghiên cứu có nguy cơ sinh con mang bất thường NST, sảy thai, thai lưu đã được tư vấn di truyền trước sinh cho những lần sinh sau. Gia đình có thể lựa chọn phương án lấy mẫu dịch ối/ gai rau hoặc thực hiện các phương pháp hỗ trợ sinh sản có sàng lọc phôi PGT-A/SR (Preimplantation Genetic Testing Aneuploidy/Structural Rearrangements) để chẩn đoán bất thường NST cho thai. Anh chị em ruột của mẹ người bệnh cũng được tư vấn thực hiện phân tích NST để xác định tình trạng mang chuyển đoạn NST cân bằng..

Hiện nay, các kỹ thuật xét nghiệm di truyền phát hiện chuyển đoạn NST cân bằng thường được sử dụng bao gồm: phân tích NST băng G, kỹ thuật FISH, hoặc kỹ thuật giải trình tự gen. Kỹ thuật giải trình tự gen đọc đoạn dài toàn bộ hệ gen bằng công nghệ Oxford Nanopore hoặc giải trình tự đoạn đơn (single molecule real-time sequencing (SMRT)) theo công nghệ Pacific Biosciences được công bố như một kỹ thuật ưu việt để xác định chuyển đoạn NST cân bằng.¹⁴ Kỹ thuật này dựa trên nguyên lý giải trình tự với độ dài đoạn đọc dài (trung bình > 10kb) và tốc độ giải trình tự cao do vậy phát hiện được các bất thường cấu trúc vật liệu di truyền cân bằng hoặc không cân bằng, xác định được điểm đứt gãy cả trong vùng lặp lại hay không, đồng thời bao phủ tới hai triệu nucleotide trên và dưới điểm đứt gãy. Do vậy

kỹ thuật này xác định được điểm đứt gãy trong chuyển đoạn và thông tin trong toàn bộ hệ gen. Kỹ thuật FISH với đầu dò thiết kế đánh dấu vùng subtelomeric trên toàn bộ NST và một số vùng gen kiểm chứng, trong trường hợp người bệnh mang chuyển đoạn NST cân bằng các cặp tín hiệu subtelomeric trên cánh ngắn và cánh dài hoặc các vùng gen kiểm chứng sẽ không cùng nằm trên một NST khi đối chứng với NST bình thường còn lại trong cặp NST đó. Kỹ thuật FISH là kỹ thuật đặc hiệu, xác định được chuyển đoạn NST cân bằng trong các trường hợp chuyển đoạn giữa các đoạn NST có kích thước tương đương khó xác định bằng kỹ thuật phân tích NST băng G.¹⁵ Trong nghiên cứu này, kỹ thuật phân tích NST băng G nghi ngờ người bệnh có chuyển đoạn giữa NST số 7 và NST số 14, được xác nhận bằng kỹ thuật FISH với đầu dò đánh dấu trên vùng telomeric, vùng gen kiểm chứng trên NST số 7 và NST 14. Tuy nhiên hạn chế của bộ đầu dò được sử dụng trong nghiên cứu này chỉ xác định được chuyển đoạn t(7;14) có trên người bệnh và mẹ người bệnh nhưng không phân biệt được hai NST phát sinh der(14;21)(q10;q10)t(7;14) ở người bệnh và der(14)t(7;14) ở mẹ người bệnh. Để xác định phần vật liệu di truyền trên các NST phát sinh này cần thực hiện kỹ thuật FISH với các bộ đầu dò sơn toàn bộ NST (Whole chromosome paints).

IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này báo cáo một trường hợp người bệnh mắc hội chứng Down có bất thường di truyền hiếm gặp chưa được báo cáo trên y văn. Người bệnh có đặc điểm lâm sàng đặc trưng cho hội chứng Down. Sử dụng kỹ thuật xét nghiệm phân tích NST băng G và FISH xác định người bệnh mắc hội chứng Down chuyển đoạn Robertsonian giữa NST số 14 và NST số 21 der(14;21) trong đó NST số 14 trong chuyển đoạn này phát sinh từ chuyển

đoạn t(7;14). Chuyển đoạn der(14;21) là đột biến mới phát sinh, chuyển đoạn t(7;14) có nguồn gốc từ mẹ. Người bệnh mắc hội chứng Down được tư vấn quản lý điều trị với các bác sĩ nhi khoa. Gia đình người bệnh có nguy cơ sinh con mang bất thường NST, sảy thai, thai lưu được tư vấn di truyền trước sinh, cung cấp thông tin về các phương pháp chẩn đoán trước sinh và hỗ trợ sinh sản cho những lần sinh sau.

(*) - Ở cách viết rút gọn có dấu cách giữa chữ “dn” và “t(7;14)dma1”.

- Đột biến Nhiễm sắc thể của người bệnh là đột biến mới, chưa có hướng dẫn chính thức về cách viết danh pháp trong ISCN 2024. Danh pháp sử dụng trong nghiên cứu này đã được Ủy ban thường trực ISCN (ISCN Standing Committee) thảo luận và thông qua ngày 14/5/2025.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carothers AD, Hecht CA, Hook EB. International variation in reported livebirth prevalence rates of Down syndrome, adjusted for maternal age. *J Med Genet*. 1999; 36(5): 386-393.
2. Jiang X, Liu C, Yu T, et al. Genetic dissection of the Down syndrome critical region. *Hum Mol Genet*. 2015; 24(22): 6540-6551. doi:10.1093/hmg/ddv364
3. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet*. 2002; 62(5): 390-393. doi:10.1034/j.1399-0004.2002.620506.x.
4. Abualsamh DA, Alqahtani LM, Alhabib YY, et al. Types, Symptoms and Complications of Down syndrome. Published online 2021.
5. Shilpa Karkera. (PDF) A Current Knowledge of “Down Syndrome: A Review.” *ResearchGate*. Published online August 6, 2025. doi:10.35629/5252-0301805810.
6. Reciprocal Chromosome Translocation - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed October 9, 2025. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/reciprocal-chromosome-translocation>.
7. Morin SJ, Eccles J, Iturriaga A, Zimmerman RS. Translocations, inversions and other chromosome rearrangements. *Fertility and Sterility*. 2017; 107(1): 19-26. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.10.013.
8. Kalpana VL, Kusuma BP, Bharati HU. Robertsonian Translocations t(21q;21q) and t(14q;21q) in Down Syndrome. Published online 2017.
9. Bandyopadhyay R, Heller A, Knox-DuBois C, et al. Parental Origin and Timing of De Novo Robertsonian Translocation Formation. *The American Journal of Human Genetics*. 2002; 71(6): 1456-1462. doi:10.1086/344662.
10. Miller DE. The Interchromosomal Effect: Different Meanings for Different Organisms. *Genetics*. 2020; 216(3): 621-631. doi:10.1534/genetics.120.303656.
11. Tunç E, Tanrıverdi N, Demirhan O, Süleymanova D, Çetinel N. Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions. *Reproductive BioMedicine Online*. 2016; 32(4): 414-419. doi:10.1016/j.rbmo.2016.01.006.
12. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod*. 2006; 21(4): 1076-1082. doi:10.1093/humrep/dei417.
13. El-Dahtory FAM. Chromosomal abnormalities as a cause of recurrent abortions in Egypt. *Indian J Hum Genet*. 2011; 17(2): 82-

84. doi:10.4103/0971-6866.86186.

14. Pei Z, Deng K, Lei C, et al. Identifying Balanced Chromosomal Translocations in Human Embryos by Oxford Nanopore Sequencing and Breakpoints Region Analysis. *Front Genet.* 2022; 12: 810900. doi:10.3389/

fgene.2021.810900.

15. Hajlaoui A, Slimani W, Kammoun M, et al. Subtelomeric Rearrangements in Patients with Recurrent Miscarriage. *International Journal of Fertility and Sterility.* 2018; 12(3): 218-222. doi:10.22074/ijfs.2018.5260.

Summary

DOWN SYNDROME: A CASE REPORT OF A PATIENT WITH A RARE GENETIC ABNORMALITY

Down syndrome (DS) is one of the most common genetic syndromes. The phenotypic manifestations in affected individuals are severe, involving multiple organ systems, causing intellectual disability and multiple congenital abnormalities. The most frequent congenital defects include ventricular septal defects, atrioventricular septal defect, Hirschsprung disease, duodenal atresia or stenosis, and an increased risk of acute leukemia and Alzheimer's disease. This study reports a case of a patient with Down syndrome who has a rare genetic abnormality that has not been previously described in the literature. Furthermore, the study updates the current understanding of Down syndrome, the genetic testing techniques used in diagnosis, and the application of International System for Human Cytogenomic Nomenclature (ISCN) to describe the genetic abnormality. Conclusion: Using cytogenetic tests, including chromosome analysis and Fluorescence in situ Hybridization (FISH), the patient was diagnosed with translocation Down syndrome accompanied by an additional maternal chromosomal translocation: 46,XY,der(7)t(7;14)(p13;q24)dm,der(14;21)(q10;q10)dn t(7;14)dm,+21.

Keywords: Translocation Down syndrome, balanced chromosomal translocation International System for Human Cytogenomic Nomenclature.