

# BÁO CÁO BA CA BỆNH U SỢI THẦN KINH TYPE 1 VÀ VAI TRÒ CỦA TƯ VẤN DI TRUYỀN

Lương Thị Lan Anh<sup>1,2</sup>, Đoàn Thị Kim Phượng<sup>1,2</sup>, Trần Đức Phần<sup>1</sup>  
Hoàng Thị Ngọc Lan<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Minh Ngọc<sup>2</sup> và Đào Thị Trang<sup>1,2,✉</sup>

<sup>1</sup>Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

U sợi thần kinh type 1 (neurofibromatosis type 1 - NF1) là bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể (NST) thường do đột biến gen neurofibromin (NF1) gây ra. Bệnh có biểu hiện đặc trưng là các khối u ở mô thần kinh, thường gặp trên da. Nghiên cứu với mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, gia hệ, kết quả xét nghiệm gen NF1 và tư vấn di truyền của ba ca bệnh NF1. Nghiên cứu qua khai thác phả hệ, tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng sơ bộ. Đột biến gen NF1 được phát hiện bằng xét nghiệm giải trình tự hệ thể hệ mới và/hoặc xét nghiệm giải trình tự trực tiếp Sanger. Các đặc điểm lâm sàng rất thay đổi giữa các bệnh nhân mắc NF1, bệnh nhân có thể có tiền sử gia đình có người bị bệnh hoặc không. Các ca bệnh có đột biến gen khác nhau trên gen NF1 và đều dẫn tới ngừng dịch mã. Tư vấn di truyền nhằm cung cấp các thông tin liên quan đến tiến triển và biến chứng có thể gặp phải của bệnh, các biện pháp điều trị bệnh hiện tại, quy luật di truyền, nguồn gốc đột biến và khả năng di truyền gen bệnh cho con cái. Xác định đột biến gây bệnh có ý nghĩa quan trọng cho chẩn đoán sớm và chẩn đoán trước sinh/chẩn đoán trước chuyển phôi.

**Từ khóa:** Bệnh di truyền, u sợi thần kinh, gen NF1, chẩn đoán trước sinh NF1.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U sợi thần kinh (NF) là một nhóm bệnh di truyền ảnh hưởng tới sự phát triển của các tế bào của mô thần kinh, bệnh đặc trưng bởi sự hình thành các khối u tại hệ thống thần kinh và da. Có hai dạng NF chính là NF type 1 (NF1) và NF type 2. NF1 hay còn gọi là bệnh von Recklinghausen, chiếm tới 96% các ca bệnh NF.<sup>1</sup>

Các đặc điểm lâm sàng thường gặp của NF1 bao gồm đốm (dát) cà phê, tàn nhang ở nách và bẹn, u thần kinh đệm thị giác, nốt Lisch (u sắc tố ở móng mắt), u sợi thần kinh cột sống và ngoại vi, suy giảm thần kinh hoặc nhận thức (tăng động, giảm chú ý và khó khăn trong học tập), vẹo cột sống, tầm vóc thấp, bất thường ở

vùng miệng và hàm mặt, khối u ác tính ở vỏ bọc dây thần kinh, u tủy thượng thận, bệnh mạch máu và tổn thương xương. Nguy cơ suốt đời về các khối u ác tính phát sinh từ các dây thần kinh ngoại biên ước tính là 10 - 13%.<sup>1</sup> Việc điều trị đòi hỏi sự phối hợp của nhiều chuyên khoa như Thần kinh, Da liễu, Di truyền, Nhãn khoa, Nhi khoa, Răng Hàm Mặt, Tai mũi họng, Phẫu thuật chỉnh hình. Điều trị bệnh chủ yếu là theo dõi lâm sàng và can thiệp y khoa vào các thời điểm phù hợp. Bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Tư vấn di truyền là cần thiết cho những người mắc bệnh hoặc có con bị bệnh này.<sup>2</sup>

Chẩn đoán u sợi thần kinh type 1 (ngoại vi) dựa vào lâm sàng, khi bệnh nhân có  $\geq 2/7$  tiêu chuẩn NIH 1988 (National Institutes of Health - Viện sức khỏe quốc gia).<sup>3</sup> Chẩn đoán xác định bệnh NF1 sớm giúp có kế hoạch theo dõi, phát hiện sớm các biến chứng và can thiệp, điều trị kịp thời. Việc xét nghiệm tìm đột biến gây bệnh

Tác giả liên hệ: Đào Thị Trang

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: trangdao@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 15/09/2021

Ngày được chấp nhận: 15/10/2021

giúp khẳng định chẩn đoán ở những người không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo NIH, có ý nghĩa chẩn đoán sớm ở trẻ nhỏ (đặc biệt khi trẻ có các khối u nguy hiểm) hoặc khi cần thực hiện chẩn đoán trước sinh.<sup>4,5</sup>

Mục tiêu của nghiên cứu là báo cáo 03 ca bệnh NF1 về đặc điểm lâm sàng, phả hệ, kiểu gen và tư vấn di truyền của các bệnh nhân này.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Đối tượng nghiên cứu gồm hai bệnh nhân được chẩn đoán u sợi thần kinh type 1 dựa vào các tiêu chuẩn NIH, một bệnh nhân nghi ngờ mắc u sợi thần kinh trên lâm sàng (có vợ đang mang thai 15 tuần). Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

## III. KẾT QUẢ

### *Ca lâm sàng 1*

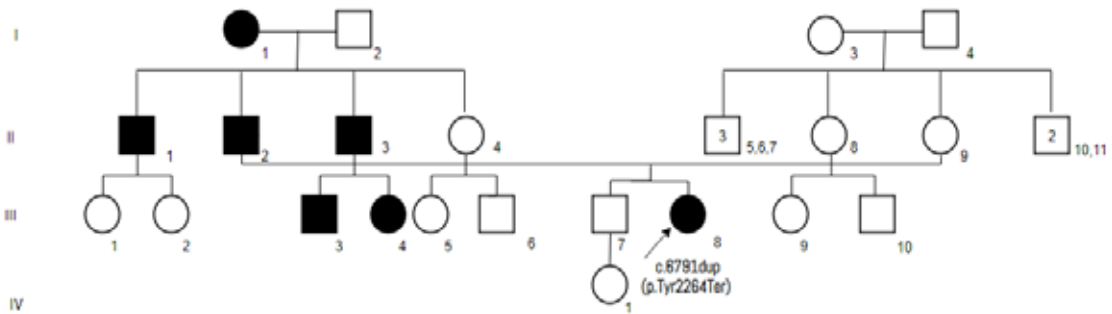
Bệnh nhân nữ (N.T.K.S), sinh năm 1996 (25 tuổi; dân tộc Kinh, đã tốt nghiệp đại học ngành Toán), đi khám vì phát hiện u ở lười và muốn tư vấn di truyền về NF. Từ lúc 10 tuổi, bệnh nhân xuất hiện các u màu cà phê trên da, u mềm, không đau, kích thước nhỏ, ban đầu ở cánh tay, chân, sau đó ở lưng, kích thước và số lượng tăng dần. Bệnh nhân có các đốm tàn nhang ở các vị trí nếp gấp. Bệnh nhân được chẩn đoán u sợi thần kinh tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội lúc 15 tuổi. Khám mắt định kỳ có kết quả bình thường. Bệnh nhân đã điều trị cắt các u lớn; đợt này tái khám vì phát hiện có u lười và có chỉ định phẫu thuật. Bệnh nhân và bố mẹ tới Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen để được tư vấn di truyền về căn bệnh này.

Tiền sử gia đình (TSGĐ): bà nội, bố và các

Nghiên cứu các ca bệnh bao gồm khai thác phả hệ di truyền, tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng sơ bộ. Đột biến gen *NF1* được phát hiện bằng xét nghiệm giải trình tự hệ thể hệ mới (Next generation sequencing - NGS) để rà soát toàn bộ gen *NF1*, tránh bỏ sót đột biến. Giải trình tự trực tiếp (Sanger sequencing) được thực hiện khi cần xác nhận đột biến. Mẫu được sử dụng để phân tích gen *NF1* là mẫu DNA được chiết tách từ máu ngoại vi có chống đông bằng EDTA được bảo quản -20°C cho đến khi sử dụng. Đối với chẩn đoán trước sinh thai NF1, mẫu được sử dụng là DNA được tách từ mẫu dịch ối.

Các bệnh nhân đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu.

chú, bác và hai em họ có các u trên da tương tự bệnh nhân (Hình 1). Bố bệnh nhân (II.2) sinh năm 1966, nghề nghiệp: công nhân, không nhớ rõ tuổi xuất hiện các u trên da, hiện số lượng u nhiều hơn của bệnh nhân và có một u nhỏ ở lười, chưa điều trị. Hiện tại nhận thức và sức khỏe bình thường. Bác (II.1) và chú (II.3) cũng có biểu hiện là các u trên da nhưng không rõ đặc điểm cụ thể. Em trai họ (III.3), sinh năm 1994, biểu hiện các u trên da ở tay, chân và lưng, số lượng không nhiều như bệnh nhân, tuy nhiên có chậm phát triển trí tuệ. Em gái họ không rõ tình trạng cụ thể (sống với thím ở quê sau khi li hôn chú). Chị họ (III.1) chuẩn bị kết hôn, đã thực hiện xét nghiệm đột biến gen *NF1* và không mang đột biến (thực hiện sau khi có kết quả của bệnh nhân).



**Hình 1. Phả hệ ca lâm sàng 1**  
**Mũi tên đen chỉ đối tượng nghiên cứu (III.8)**

Khám lâm sàng: Bệnh nhân cao 156cm, nặng 52kg, có nhiều u trên da, nhiều nhất ở vùng lưng, tay và chân. Đa số u mềm, không đau, kích thước 1-10mm. U lớn nhất là 1cm ở lưng, chạm mạnh gây đau, mật độ hơi cứng. Tổn thương sẹo khá lớn sau cắt u sợi thần kinh ở cánh tay trái. Tàn nhang ở vùng bụng, nách và một ít ở bẹn. Bệnh nhân có một u ở lưỡi, gây vướng khi nói và nhai. Các vị trí u trên da không gây biến dạng. Không quan sát thấy các bất thường xương. Mắt: cận thị.

Bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm gen *NF1*. Kết quả phát hiện dị hợp tử đột biến c.6791dup (p.Tyr2264Ter) tại vị trí exon 46 trên gen *NF1*. Đây là đột biến nhân đoạn từ vị trí nucleotide (Nu) 6791, tạo ra bộ ba kết thúc làm ngừng quá trình dịch mã và được phân loại có tính chất gây bệnh trên ClinVar (Dữ liệu biến thể lâm sàng của Viện quốc gia Hoa Kỳ).

Bệnh nhân và gia đình được tư vấn về các biểu hiện có thể gặp phải với bệnh lý u sợi thần kinh type 1, cần khám và theo dõi đa chuyên khoa. Tư vấn về khả năng mang gen bệnh của những thành viên khác trong gia đình và khả năng di truyền gen bệnh cho con cái. Nếu bệnh nhân kết hôn với người nam bình thường thì nguy cơ có con bị bệnh ở mỗi lần sinh là 50% (không phân biệt giới tính). Các khối u có thể phát triển nhanh hơn khi bệnh nhân mang thai.

### Ca lâm sàng 2

Bệnh nhân nam (Đ.H.G), sinh năm 1991, tới trung tâm để được tư vấn di truyền về bệnh NF. Bệnh nhân có biểu hiện bệnh từ sau khi sinh với sự xuất hiện của các dát cà phê trên da, rải rác khắp cơ thể, kích thước tăng dần theo thời gian, sau tiến triển thành các u trên da (Hình 2). Năm 13 tuổi, các u trên da tăng lên nhiều (sau tiêm phòng dại?). Bệnh nhân đã kết hôn và có một con trai 5 tuổi cũng có biểu hiện các dát cà phê sau sinh 1 tháng, rải rác toàn thân, tăng dần về kích thước, một số dát ở tay chân có mờ đi, còn dát trên thân mình vẫn giữ nguyên. Bệnh nhân có nguyện vọng sinh thêm con.



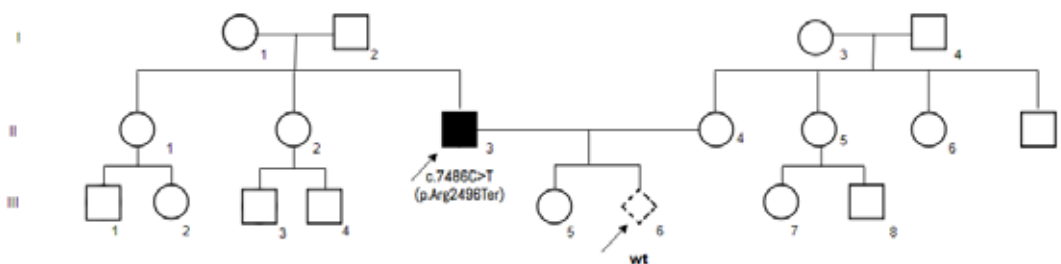
**Hình 2. U và dát cà phê trên da của ca lâm sàng 2**

Bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm gen *NF1* và phát hiện dị hợp tử đột biến c.998dup (p.Tyr333Ter) tại exon 9. Đây là đột biến nhân

đoạn từ vị trí nucleotid 998, tạo ra bộ ba kết thúc làm ngừng quá trình dịch mã và được phân loại có tính chất gây bệnh trên ClinVar. Bệnh nhân được tư vấn về nguy cơ sinh con mắc bệnh là 50% ở mỗi lần sinh. Để hạn chế khả năng sinh con bị bệnh, hai vợ chồng có thể có thai tự nhiên và tiến hành chẩn đoán trước sinh khi thai được 17 tuần bằng phương pháp chọc ối. Thực hiện xét nghiệm đột biến gen *NF1* c.998dup (p.Tyr333Ter) bằng phương pháp giải trình tự trực tiếp gen *NF1*, xác định kiểu gen của thai nhi. Phương pháp thứ hai là hai vợ chồng có thể làm thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), sau đó thực hiện chẩn đoán di truyền trước làm tổ đột biến gen này (PGT-M), xác định phôi không mang đột biến để chuyển vào tử cung của người mẹ.

### Ca lâm sàng 3

Bệnh nhân nam (P.V.L), sinh năm 1989,



Hình 3. Phả hệ ca lâm sàng 3

Mũi tên đen chỉ đối tượng nghiên cứu (II.3 và III.6)

Wt (wild-type): không phát hiện đột biến

Gia đình được tư vấn nguy cơ mắc bệnh của thai là 50% với trường hợp bố mắc bệnh u sợi thần kinh type 1. Các triệu chứng có thể gặp và sự biểu hiện bệnh rất thay đổi, dù có cùng kiểu gen với bố. Trước hết, bệnh nhân cần xét nghiệm xác định đột biến gen *NF1*, nếu tìm được đột biến gây bệnh sẽ thực hiện chẩn đoán trước sinh cho thai. Xét nghiệm giải trình tự thể hệ mới toàn bộ exon của gen *NF1* phát hiện dị hợp tử đột biến c.7486C>T (p.Arg2496Ter).

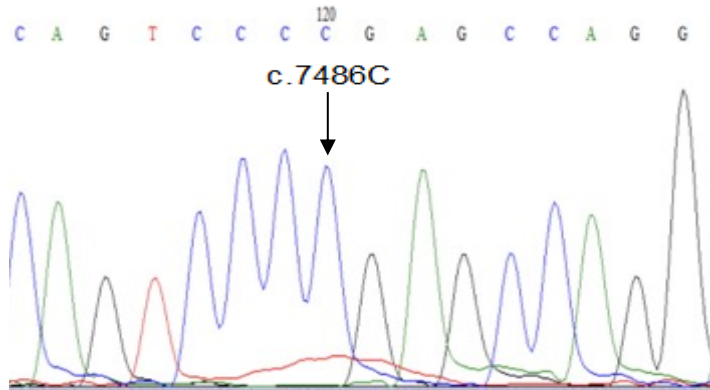
dân tộc Kinh, nghề nghiệp: công nhân. Bệnh nhân muốn được tư vấn về nguy cơ mắc bệnh của thai. Về bản thân, bệnh nhân xuất hiện các u nhỏ trên da từ năm 11 tuổi, tăng về số lượng và kích thước. Hiện tại, u nhiều ở vùng cổ, nách và tay hai bên. Các khối u không gây đau, không gây biến dạng hoặc hạn chế chức năng, tuy nhiên ảnh hưởng nhiều tới tâm lý bệnh nhân. Bệnh nhân thường cảm giác tự ti và trầm cảm vì tình trạng bệnh của mình. Hiện tại chưa điều trị can thiệp. TSGĐ: không có người thân bị các khối u trên da tương tự bệnh nhân (Hình 3). Hiện tại vợ bệnh nhân đang mang thai lần 2, thai 15 tuần, siêu âm thai không phát hiện bất thường về hình thái, xét nghiệm sàng lọc trước sinh có kết quả nguy cơ thấp. Hai vợ chồng muốn được tư vấn di truyền về nguy cơ mắc bệnh của thai. Chẩn đoán sơ bộ: Theo dõi *NF1*.

Đây là đột biến thay thế một nucleotide ở vị trí 7486 tại exon 51 trên gen *NF1*, làm thay đổi bộ ba mã hóa Agrinine thành bộ ba kết thúc, dẫn tới ngưng dịch mã. Đột biến này được phân loại gây bệnh trên ClinVar, liên quan tới bệnh *NF1*. Với TSGĐ không có người mắc bệnh *NF1*, bệnh nhân được tư vấn về nguyên nhân có đột biến này, đây có khả năng là một đột biến mới phát sinh trong giai đoạn sinh tinh/sinh trứng, tạo hợp tử, hoặc phát triển thành phôi thai. Để

khẳng định, đột biến này là mới phát sinh (de novo) trong gia đình, bố mẹ bệnh nhân có thể thực hiện xét nghiệm gen *NF1* với đột biến trên.

Với việc mang đột biến gây bệnh, bệnh nhân có nguy cơ có con bị bệnh ở mỗi lần sinh sẽ là 50%. Bệnh nhân và vợ được tư vấn về phương pháp chọc ối để xác định kiểu gen của thai nhi. Kết quả xét nghiệm giải trình tự Sanger đột

biến c.7486C>T (p.Arg2496Ter) trên gen *NF1* cho thai cho kết quả âm tính (không phát hiện đột biến, Hình 4). Gia đình được tư vấn tiếp tục khám thai, siêu âm thai định kỳ. Đối với con gái đầu của bệnh nhân (hiện 6 tuổi) chưa phát hiện bất thường nhưng vẫn cần theo dõi các biểu hiện lâm sàng của bệnh vì triệu chứng của bệnh có thể xuất hiện muộn.



**Hình 4. Hình ảnh giải trình tự gen *NF1* với đột biến c.7486C>T (p.Arg2496Ter) cho thai (III.6): Không phát hiện đột biến**

#### IV. BÀN LUẬN

Bệnh NF1 (von Recklinghausen) là một trong số những bệnh di truyền phổ biến nhất ở người, với tỷ lệ khoảng 1 trên 3000 trẻ sinh sống và lên tới 1 trên 200 ở những người có rối loạn tâm thần. Tỷ lệ không có sự khác biệt về giới và chủng tộc. Biểu hiện chủ yếu của NF1 bao gồm các dát cà phê và nhiều u sợi thần kinh lành tính trên da, thường xuất hiện từ thời thơ ấu và dễ dàng nhận định được bằng mắt thường.<sup>5</sup> Độ biểu hiện (expressivity) của bệnh cực kỳ thay đổi, với các đặc điểm từ có các tổn thương nhẹ, gặp một số biến chứng tới mất chức năng. Ngược lại, tính thấm (penetrance) của bệnh là 100%, nghĩa là tất cả bệnh nhân mang đột biến gen *NF1* đều mắc bệnh NF1. Bệnh tiến triển chậm, bắt đầu từ giai đoạn phôi thai trước khi biệt hóa mào thần kinh. Sau sinh, bệnh tiến triển từng đợt, đặc biệt khi tăng trưởng, dậy thì và mang thai. Các dát

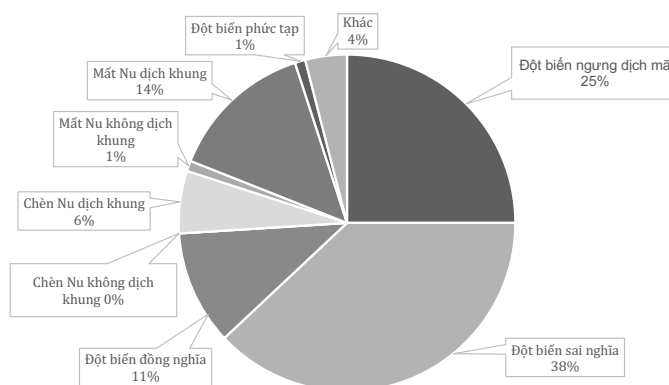
cà phê trên da và u sợi thần kinh trên da là các tổn thương đặc trưng, đồng nhất và có tính chất lành tính và thường không cần điều trị. Trong ba ca bệnh được báo cáo, ngoài các u và dát ở da, ca lâm sàng 1 có thêm biểu hiện u lưới, đây là biểu hiện ít gặp ở bệnh NF1. Phẫu thuật cắt bỏ các tổn thương nhưng có thể có tái phát. Các u sợi thần kinh dạng đám rối (plexiform) có nguy cơ tiến triển ác tính (8 - 13%). Khám mắt định kỳ để phát hiện sớm u thần kinh đệm thị giác. Tuổi thọ của bệnh nhân NF1 thấp hơn khoảng 8 năm so với dân số nói chung, nguyên nhân chủ yếu gây tử vong sớm là u ác tính và bệnh lý mạch máu. Các biến chứng với NF1 nói chung có thể xảy ra “bất ngờ”, do đó các bệnh nhân đều cần được theo dõi toàn diện và hỗ trợ kịp thời. Theo dõi các vấn đề khó khăn trong học tập và hành vi, hỗ trợ tâm lý; tư vấn cụ thể về đặc

điểm di truyền của bệnh là những vấn đề cần thiết nhưng thường chưa được chú trọng.<sup>2</sup>

NF1 là bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, do đột biến gen *NF1* nằm trên NST 17q11.2. Gen *NF1* là một gen ức chế khối u, có kích thước khoảng 280kb bao gồm 57 exon cấu tạo (constitutive exons) và 4 exon nối thay đổi (alternatively spliced exons: 9a, 10a2, 23a và 48a).<sup>5</sup> Đột biến làm mất chức năng gen này dẫn tới sự phát triển và tăng sinh tế bào mất kiểm soát hình thành các khối u.<sup>6</sup> Hàng nghìn các đột biến gen gây bệnh trên gen *NF1* đã được xác định. Đa số các đột biến này là riêng biệt cho mỗi gia đình. Rất nhiều loại đột biến đã được mô tả (Hình 4). Trong nghiên cứu này, hai đột biến của ca lâm sàng 1 và 3 có tỷ lệ gặp là 1/60466 ca (theo Leiden Open Variation Database - LVOVD), với ca lâm sàng 2, đột biến này chưa rõ tần số. Đa số đột biến gen dòng

mầm ở những bệnh nhân NF1 là do các đột biến gây cắt cụt nghiêm trọng sản phẩm gen, thường do sự thay đổi trong việc cắt nối mRNA.<sup>7</sup> Trong ba ca bệnh, ca lâm sàng 1 và 2 mang đột biến gen gây cắt cụt protein mã hóa, còn ca lâm sàng 3 mang đột biến sai nghĩa. Đây cũng là những dạng đột biến chiếm đa số trong NF1.

NF1 là một trong số những bệnh do đột biến mới phát sinh có tỷ lệ cao nhất ở người. Có tới 50% các bệnh nhân NF1 không có tiền sử gia đình mắc bệnh.<sup>9</sup> Trong nghiên cứu này cũng ghi nhận một ca lâm sàng 3 với đặc điểm này. Kích thước gen lớn là một trong những lý do giải thích cho tỷ lệ cao các đột biến mới phát sinh. Đột biến gen mới phát sinh tại dòng tế bào mầm cho thấy sự khác biệt về giới, với hơn 80% đột biến mới có nguồn gốc từ bố, trong khi đó các đột biến mất đoạn nhỏ (gây mất toàn bộ gen *NF1*) khả năng có nguồn gốc từ mẹ.<sup>10</sup>



Hình 5. Phân bố các dạng đột biến gen *NF1*<sup>8</sup>

*Nu*: nucleotid

Hiện nay chỉ có hai tương quan kiểu gen - kiểu hình của bệnh NF1 được báo cáo, bao gồm mất đoạn nhỏ dẫn tới mất toàn bộ gen *NF1* liên quan tới thể nặng của bệnh NF1 và mất exon 17 (c.2970-2972 delAAT) của gen *NF1*, đặc trưng bởi kiểu hình bệnh nhẹ. Do đó, người ta cho rằng có những yếu tố khác làm thay đổi sự biểu hiện của dạng đơn bội của gen *NF1* (haploinsufficient), kiểu trội không hoàn

toàn.<sup>9</sup> Những người mắc bệnh NF1 thường mang dị hợp tử đột biến trên gen *NF1*, không gặp những người mất chức năng ở cả hai alen của gen *NF1*. Đồng hợp tử đột biến gen *Nf1* ở chuột gây chết, cho thấy neurofibromin cần thiết cho sự sống.<sup>11</sup>

Đột biến gen *NF1* được tìm thấy ở trên 92% những bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán theo NIH.<sup>5</sup> Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới

cho phép phát hiện được 60-90% các đột biến gen *NF1*.<sup>12</sup> Việc xác định đột biến đặc biệt quan trọng ở trẻ nhỏ không có TSGĐ mắc bệnh (nhất là ở trẻ có các khối u ở vị trí nguy hiểm như u thần kinh đệm ở mắt) và người không có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trên lâm sàng (như mới khởi phát hoặc NF1 thể tủy). Những bệnh nhân có kiểu hình nhẹ nhưng có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán NF1 (1-2%) có thể mắc hội chứng Legius do đột biến gen *SPRED1*.<sup>13</sup> Các ca bệnh được báo cáo cũng cho thấy giá trị của việc xác định đột biến gen gây bệnh NF1, giúp định hướng rõ ràng việc theo dõi đa chuyên khoa nhằm quản lý sự tiến triển của bệnh một cách thích hợp nhất, cũng như cho phép tư vấn về quy luật di truyền, nguy cơ tái mắc và vai trò quan trọng trong chẩn đoán trước sinh/chẩn đoán trước chuyển phôi.

## V. KẾT LUẬN

Hầu hết các bệnh nhân NF1 được chẩn đoán dựa vào triệu chứng lâm sàng và tiền sử gia đình. Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới xác định được phần lớn các đột biến gây bệnh trên gen *NF1* giúp chẩn đoán sớm, chẩn đoán xác định, hỗ trợ bác sĩ lâm sàng theo dõi tiến triển, can thiệp điều trị phù hợp và tư vấn di truyền trước sinh.

## LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và có sự tham gia của các thành viên Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, trường Đại học Y Hà Nội. Xin trân trọng cảm ơn sự tham gia của các nhà nghiên cứu.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferner RE. The neurofibromatoses. *Practical neurology*. 2010;10(2):82-93.
2. Le C BP. Neurofibromatosis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2021.

3. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *Journal of medical genetics*. 2007;44(2):81-88.
4. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 61(1):1-14; quiz 15-16.
5. Upadhyaya M. NF1 gene structure and NF1 genotype/phenotype correlations. *Neurofibromatoses*. 2008:46-62.
6. Trovó-Marqui AB, Tajara EH. Neurofibromin: a general outlook. *Clinical genetics*. 2006; 70(1):1-13.
7. Cotran RS KV, Robbins SL. *Robbins pathologic basis of disease*. Vol 8th ed 2010.
8. Yang F, Xu S, Liu R, et al. The investigation for potential modifier genes in patients with neurofibromatosis type 1 based on next-generation sequencing. *OncoTargets and Therapy*. 2018;(11):919-932.
9. Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J. The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *The American journal of pathology*. 2011;178(5):1932-1939.
10. De Raedt T, Brems H, Lopez-Correa C, Vermeesch JR, Marynen P, Legius E. Genomic organization and evolution of the NF1 microdeletion region. *Genomics*. 2004;84(2):346-360.
11. Jacks T, Shih TS, Schmitt EM, Bronson RT, Bernards A, Weinberg RA. Tumour predisposition in mice heterozygous for a targeted mutation in Nf1. *Nature genetics*. 1994;7(3):353-361.
12. Maruoka R, Takenouchi T, Torii C, et al. The use of next-generation sequencing in molecular diagnosis of neurofibromatosis type 1: a validation study. *Genetic testing and molecular biomarkers*. 2014;18(11):722-735.
13. Messiaen L, Yao S, Brems H, et

al. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *Jama*. 2009;302(19):2111-2118.

## Summary

### REPORT OF THREE CASES OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 AND THE ROLE OF GENETIC COUNSELING

Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant disease caused by mutations of the neurofibromin gene (NF1). Its clinical manifestations include neurofibroma tumors, typically on the skin. This article aimed to report three NF1 cases with different characteristics on symptoms, pedigree, mutation analysis, and genetic counseling. Our method included the investigation of pedigree, historical medical record and clinical examination. NF1 mutations were tested by next generation sequencing and/or Sanger sequencing. Phenotypes of NF1 patients were extremely variable, with or without a positive family history of the disease. Genotypes of these cases were unique but all leading to stop gained. Genetic counseling provided information on the progression and possible complications of this disorder, current treatment therapies, mode of inheritance, origins of mutations, the risk of inheriting a mutation to offspring. Molecular genetic testing for the identification of a pathogenic variant is essential for early diagnosis, prenatal or preimplantation genetic testing.

**Keywords:** Genetic disease, neurofibromatosis type 1, NF1 gene, NF1 prenatal diagnosis.