

KHẢO SÁT PHỔ BIẾN THỂ GEN GÂY BỆNH Ở NHÓM NGƯỜI BỆNH CHẬM PHÁT TRIỂN TÂM THẦN NẶNG BẰNG GIẢI TRÌNH TỰ HỆ GEN MÃ HÓA

Hoàng Thu Lan^{1,2}, Hồ Cẩm Tú¹, Đào Thị Trang^{1,2}, Nguyễn Phương Mai^{1,2}

Nguyễn Thị Khánh Vân^{1,2}, Lê Thị Hạnh² và Lương Thị Lan Anh^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Khảo sát phổ biến thể gen và mô tả đặc điểm lâm sàng ở nhóm người bệnh có CPTTT nặng. Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 18 người bệnh CPTTT bằng giải trình tự hệ gen mã hóa (Exome Sequencing - ES/WES) tại trung tâm di truyền lâm sàng - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Kết quả, phát hiện được 3 trường hợp mang biến thể gen MECP2 (16,7%), 15 trường hợp còn lại phát hiện các biến thể rải rác ở các gen khác nhau chiếm 83,3%. Nhóm MECP2 có tỷ lệ động kinh cao hơn nhóm mang biến thể các gen khác (66,7% so với 26,7), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê do số lượng mẫu còn nhỏ ($p = 0,245$). Về tuổi khởi phát, thoái triển thần kinh và biểu hiện tự kỷ sự khác biệt cũng chưa có ý nghĩa thống kê. Như vậy, ngoài biến thể gen MECP2 được phát hiện với tỷ lệ cao nhất, cũng phát hiện đc 15 biến thể nằm rải rác ở các gen khác nhau, cho thấy xét nghiệm ES là phương pháp có hiệu quả cao trong chẩn đoán nguyên nhân di truyền cho nhóm người bệnh CPTTT nặng.

Từ khóa: CPTTT, MECP2, biến thể gen, giải trình tự hệ gen mã hóa.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Di truyền có ảnh hưởng cơ bản đến chậm phát triển tâm thần (CPTTT), được xác định là nguyên nhân của gần một nửa số trường hợp bệnh. Các nguyên nhân di truyền hay gặp trong CPTTT có thể kể đến các bất thường nhiễm sắc thể (NST), được phát hiện ở 28% số trường hợp; các bất thường đơn gen liên quan đến NST X, gặp ở 10-20% số trường hợp CPTTT do di truyền.^{1,2}

Theo cơ sở dữ liệu SysID, có 1500 gen CPTTT chính gây ra 1797 rối loạn liên quan đến CPTTT và 1248 gen liên quan khác. Với số lượng lớn gen liên quan đến CPTTT và phân tích các gen dựa trên cơ chế bệnh sinh của CPTTT cho thấy tính đa dạng lớn trong

nguyên nhân gây CPTTT.¹ Vì vậy, nếu chỉ tiếp cận bằng những xét nghiệm đơn gen hoặc giải trình tự gen truyền thống sẽ dễ dẫn tới việc bỏ sót các biến thể có thể là nguyên nhân gây ra CPTTT. Trong những năm gần đây, giải trình tự gen thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) như giải trình tự hệ gen mã hóa (Exome Sequencing - ES/WES) đã được ứng dụng và được xem là công cụ hiệu quả trong chẩn đoán nguyên nhân di truyền ở người bệnh CPTTT do khả năng khảo sát đồng thời lên đến hàng nghìn gen liên quan bệnh học thần kinh và tâm thần.^{3,4} Tại Việt Nam, dữ liệu về phổ biến thể gen trong quần thể người bệnh CPTTT còn hạn chế, đặc biệt dữ liệu về kiểu gen - kiểu hình trong nhóm CPTTT nặng và nhóm CPTTT chung. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm khảo sát phổ biến thể gen gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh ở nhóm người bệnh có CPTTT nặng bằng phương pháp giải trình tự

Tác giả liên hệ: Lương Thị Lan Anh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: luongthilananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 04/05/2026

Ngày được chấp nhận: 25/05/2026

hệ gen mã hóa, đồng thời phân tích các đặc điểm lâm sàng tương ứng với biến thể đó nhằm tìm hiểu mối liên quan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên 18 người bệnh CPTTT nặng được xác định có biến thể gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh bằng giải trình tự hệ gen mã hóa (ES) tại Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, năm 2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Trẻ được chẩn đoán chậm phát triển tâm thần từ mức độ nặng trở lên, đặc trưng bởi các yếu tố: (1) Suy giảm trí tuệ rõ, (2) Suy giảm chức năng thích nghi nặng (phụ thuộc gần như hoàn toàn) và (3) Khởi phát trước 18 tuổi (việc chẩn đoán được thực hiện bởi Bác sĩ chuyên khoa tâm thần), phân loại theo tiêu chuẩn DSM5.

Chưa xác định được nguyên nhân bằng xét nghiệm di truyền truyền thống (karyotyping, chromosomal microarray).

Tiêu chuẩn loại trừ: những trường hợp CPTTT do các biến chứng sản khoa, biến chứng trong thai kỳ, sinh non, ngạt, nhiễm trùng hệ thần kinh, suy dinh dưỡng kéo dài...

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang, kết hợp mô tả loạt ca bệnh

Các ca bệnh được xác định theo phương pháp chọn mẫu thuận tiện, bao gồm toàn bộ người bệnh CPTTT nặng đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu trong thời gian tiến hành nghiên

cứu.

DNA ngoại vi được tách chiết từ máu toàn phần, tiến hành xét nghiệm ES trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới DNBSEQ-G50 của MGI. Theo sơ đồ sau (hình 1):

Biến thể được phân loại theo tiêu chuẩn ACMG/AMP (2015) thành Pathogenic, Likely pathogenic, VUS, Likely benign và Benign (Hình 2).

Các biến thể nghi ngờ được xác nhận bằng giải trình tự gen Sanger (Sanger sequencing).

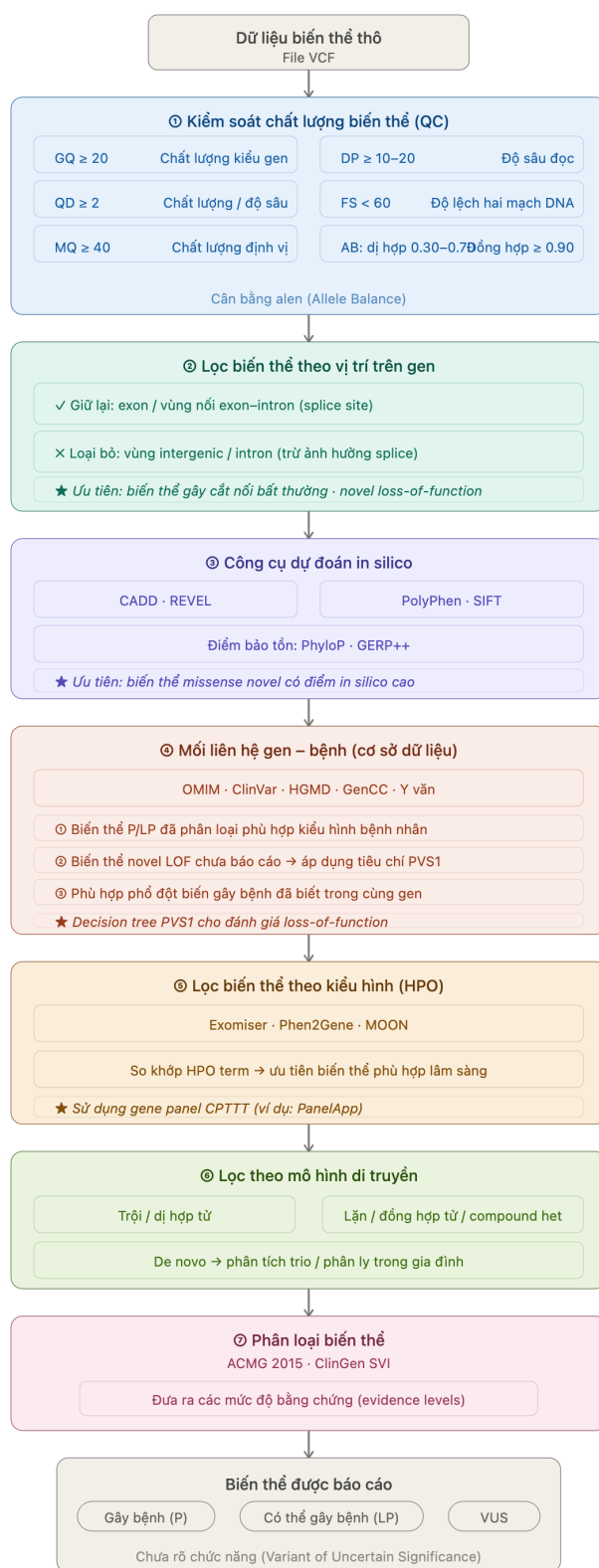
Các chỉ số nghiên cứu được thu thập từ hồ sơ lâm sàng, kết quả thăm khám chuyên khoa thần kinh và dữ liệu phân tích di truyền phân tử của người bệnh. . .

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng R4.4.2. Nghiên cứu sử dụng các kiểm định phi tham số để đảm bảo độ tin cậy thống kê, cụ thể, kiểm định Mann–Whitney U được sử dụng để so sánh các biến định lượng giữa hai nhóm. Đối với các biến định tính, kiểm định Fisher exact test được áp dụng.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tuân thủ các nguyên tắc đạo đức của Tuyên bố Helsinki. Nghiên cứu nằm trong đề tài cấp Nhà nước “Nghiên cứu sàng lọc và chẩn đoán nguyên nhân gây CPTTT di truyền ở người Việt Nam” thuộc Chương trình 562 của Bộ Khoa học và Công nghệ, và đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt theo Quyết định số 937/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN, ngày 9 tháng 6 năm 2023.



Hình 1. Quy trình lọc và phân loại chức năng biến thể

P	Pathogenic P (bệnh): > 99% Biến thể có bằng chứng đủ mạnh để nó là nguyên nhân gây bệnh. PVS + ≥ 1 tiêu chí mạnh; hoặc ≥ 2 tiêu chí mạnh; hoặc 1 mạnh + ≥ 3 vừa
LP	Likely Pathogenic P (bệnh): 90 - 99% Biến thể có bằng chứng mạnh nhưng chưa đủ để là P. 1 tiêu chí rất mạnh + 1 hỗ trợ; hoặc 1 mạnh + 1-2 vừa; hoặc ≥ 3 hỗ trợ vừa
VUS	Variant of Uncertain Significance P (bệnh): 10 - 89% Không đủ bằng chứng cho bất kỳ phân loại nào; hoặc mâu thuẫn giữa P và B
LB	Likely Benign P (bệnh): 1 - 10% Bằng chứng cho thấy biến thể không gây bệnh, nhưng chưa đủ mạnh để là B. 1 tiêu chí lành tính mạnh + 1 hỗ trợ; hoặc ≥ 2 tiêu chí lành tính hỗ trợ
B	Benign P (bệnh): < 1% Biến thể không gây bệnh, phổ biến trong quần thể BT. BA1 (tần số > 5% trong quần thể bình thường); hoặc ≥ 2 tiêu chí lành tính mạnh

Hình 2. Bảng phân loại các biến thể

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm người bệnh chậm phát triển tâm thần nặng

Trong 18 người bệnh CPTTT mức độ nặng được lựa chọn vào nghiên cứu, tỷ lệ tuổi khởi

phát triệu chứng trung bình là $8,78 \pm 5,14$ tháng, cho thấy phần lớn các biểu hiện bất thường được phát hiện trong giai đoạn sớm của phát triển thần kinh, chủ yếu trước 2 tuổi. Phân bố giới tính trong nghiên cứu giữa nữ và nam là 55,6%/44,4%.

Bảng 1. Đặc điểm chung của 18 người bệnh CPTTT

Đặc điểm	Số người bệnh (n = 18)	Tỷ lệ (%)
Tuổi khởi phát triệu chứng trung bình (tháng, mean ± SD)	$8,78 \pm 5,14$	—
Tuổi được chẩn đoán di truyền (tháng ± SD)	$49,2 \pm 32,0$	
Giới nữ	10	55,6%
Giới nam	8	44,4%
Thoái triển thần kinh	6	33,3%
Mất khả năng đi lại	4	22,2%
Động kinh	10	55,6%
ASD/ADHD	4	22,2%
MRI não bất thường	5	27,8%

Động kinh xuất hiện ở 55,6% trường hợp, phản ánh tỷ lệ khá cao của bất thường hoạt động điện sinh lý thần kinh trong nhóm người bệnh này. Thoái triển phát triển thần kinh ghi nhận 33,3% và biểu hiện rối loạn phổ tự kỷ hoặc tăng động giảm chú ý là 22,2%. Kết quả cộng hưởng từ sọ não cho thấy 27,8% người bệnh có bất thường cấu trúc thần kinh trung ương, chủ yếu dưới dạng giãn não thất, teo não nhẹ hoặc bất thường chất trắng không đặc hiệu.

2. Đặc điểm biến thể gen của người bệnh được phát hiện bằng phương pháp giải trình tự hệ gen mã hóa

Trong số 18 người bệnh CPTTT nặng được xác định có biến thể di truyền gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh bằng kỹ thuật ES, phát hiện 3 trường hợp có biến thể trên gen *MECP2* (chiếm 16,7%), trong khi 15/18 trường hợp (83,3%) có liên quan đến nhiều gen khác như *KMT2A*, *PLA2G6*, *USP7*... (Bảng 2).

Kết quả ở bảng 2 cho thấy *MECP2* là một trong những gen quan trọng nhưng không phải là nguyên nhân duy nhất, phản ánh tính không đồng nhất về di truyền của nhóm bệnh.

Trong 3 biến thể gây bệnh trên gen *MECP2*, 2/3 (66,7%) là biến thể mất chức năng (1 biến thể dịch khung và 1 biến thể vô nghĩa); 1/3 (33,3%) là biến thể sai nghĩa. Đối chiếu lại lâm sàng cho thấy 2 biến thể mất chức năng (loss-of-function LoF) này được tìm thấy trên 2 trẻ có biểu hiện điển hình của hiện tượng thoái triển thần kinh, ngôn ngữ và/hoặc vận động.

Bên cạnh đó, cũng phát hiện được nhiều biến thể trên các NST khác nhau, từ NST giới tính X đến các NST thường, đều là những biến thể gây bệnh hoặc có thể gây bệnh.

Nhóm cơ chế rối loạn điều hòa biểu hiện gen chiếm tỷ lệ cao nhất, với 7/18 gen (38,9%), trong đó có *MECP2*. Đây là nhóm gen chủ yếu liên quan đến điều hòa phiên mã và tái cấu trúc chromatin. Sự bất thường của các gen này có thể làm ảnh hưởng sâu rộng đến quá trình biểu hiện gen, từ đó gây rối loạn phát triển synap, neuron và góp phần dẫn đến CPTTT kèm rối loạn phát triển thần kinh. Ngoài ra, nhiều các biến thể khác được phát hiện thuộc nhiều nhóm cơ chế sinh bệnh khác nhau (Bảng 3).

Bảng 2. Phổ biến thể gen được phát hiện bằng ES ở người bệnh CPTTT nặng

STT	Mã NB	Gen	Vị trí NST	Số			Biến thể		Kiểu biến thể (DHT/DHT)	Phân loại ClinVar/ACMG	Nguồn gốc
				lượng (Tỷ lệ%)	cDNA	Protein					
1	ID050	KCNB1	20q13.13	1	c.605C>T	p.Ser202Phe			Dị hợp tử	Có khả năng gây bệnh	n/a
2	ID056	ZEB2	2q22.3	1	c.498C>A	p.Tyr166*			Dị hợp tử	Gây bệnh	n/a
3	ID057	MECP2	Xq28	1	c.844del	p.Arg282Glufs*19			Dị hợp tử	Gây bệnh	Denovo
4	ID059			1	c.844C>T	p.Arg282*			Dị hợp tử	Gây bệnh	Denovo
5	ID075			1	c.941C>T	p.Pro314Leu			Dị hợp tử	Gây bệnh	Denovo
6	ID066	SEMA6B	19p13.3	1	c.2056C>T	p.Gln686Ter			Dị hợp tử	Gây bệnh	Denovo
7	ID067	TCF4	18q21.2	1	c.1027dup	p.Ser343Phefs Ter22			Dị hợp tử	Có khả năng gây bệnh	Denovo
8	ID071	HECW2	2q32.3	1	c.3988C>T	p.Arg1330Trp			Dị hợp tử	Gây bệnh	Denovo
9	ID076	BCAP31	Xq28	1	c.365_366del	p.Leu122Hisfs*12			Bán hợp tử	Gây bệnh	Di truyền từ mẹ
10	ID077	CACNA1A	19p13.13	1	c.4927G>A	p.Asp1643Asn			Dị hợp tử	Gây bệnh	n/a
11	ID081	SETD2	3p21.31	1	c.5218C>T	p.Arg1740Trp			Dị hợp tử	Gây bệnh	Denovo
12	ID085	RPS6KA3	Xp22.12	1	c.817C>T	p.Arg273Ter			Bán hợp tử	Gây bệnh	n/a
13	ID086	MAPK8/P3	16p13.3	1	c.1735C>T	p.Arg579Cys			Dị hợp tử	Gây bệnh	n/a
14	ID090	KCNMA1	10	1	c.3158A>G	p.Asn1053Ser			Dị hợp tử	Gây bệnh	n/a
15	ID099	SMARCA2	9p24.3	1	c.3448C>G	p.Pro1150Ala			Dị hợp tử	Có khả năng gây bệnh	Denovo

STT	Mã NB	Gen	Vị trí NST	Số			Kiểu biến thể (DHT/DHT)	Phân loại ClinVar/ACMG	Nguồn gốc
				lượng (Tỷ lệ%)	cDNA	Protein			
16	ID104	NIPBL	5p13.2	1	c.563del	p.Pro188Hisfs*28	Dị hợp tử	Có khả năng gây bệnh	Denovo
17	ID122	GABRA1	5q34	1	c.778C>T	p.Pro260Ser	Dị hợp tử	Có khả năng gây bệnh	n/a
18	ID132	USP7	16p13.2	1	c.1175G>A	p.Gly392Asp	Dị hợp tử	Gây bệnh	n/a
Denovo : Biến thể mới phát sinh (đột biến mới)									

Bảng 3. Cơ chế bệnh sinh gây CPTTT của các nhóm gen liên quan

STT	Cơ chế bệnh sinh	Gen
1.	Rối loạn điều hòa biểu hiện gen	MECP2, SETD2, SMARCA2, TCF4, NIPBL, ZEB2, USP7
2.	Rối loạn synapse và truyền tín hiệu thần kinh	GABRA1, HECW2
3.	Rối loạn kênh ion thần kinh	CACNA1A, KCNB1, KCNMA1
4.	Rối loạn tín hiệu nội bào và con đường phát triển thần kinh	MAPK8IP3, RPS6KA3, SEMA6B
5.	Rối loạn phát triển não và phát triển thần kinh	ZEB2, SEMA6B, SMARCA2
6.	Rối loạn chức năng protein nội bào/apoptosis	BCAP31

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng của nhóm phát hiện biến thể *MECP2*

Đặc điểm	ID057	ID059	ID75
Giới	Nữ	Nữ	Nữ
Tuổi khởi phát	10 tháng	11 tháng	10 tháng
Biểu hiện thoái triển thần kinh	Có	Có	Không
Mất khả năng ngôn ngữ	(-) Bập bẹ	Có	(-) Bập bẹ
Tăng trưởng vòng đầu giảm	N/A	N/A	N/A
Bất thường dáng đi	N/A	Đi nhón chân	N/A
Rối loạn nhịp thở	N/A	Có	N/A
Cử động tay rập khuôn	N/A	Có	N/A
Động kinh	Có	Không	Có
Rối loạn phổ tự kỉ (ASD)	Không	Hành vi lặp lại	Không

Cả 3 trường hợp trong nhóm này đều là nữ chiếm tỷ lệ 100%, có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, trong đó có 2 biểu hiện chiếm tỷ lệ cao là có biểu hiện thoái triển thần kinh và động kinh là 2/3 chiếm tỷ lệ 66,7%. Cả 3

người bệnh nữ mang biến thể *MECP2* trong nghiên cứu đều biểu hiện CPTTT mức độ nặng, với sự chậm rõ rệt ở nhiều lĩnh vực phát triển, đặc biệt là ngôn ngữ, giao tiếp xã hội và vận động tinh.

Bảng 5. So sánh đặc điểm lâm sàng giữa nhóm *MECP2* và nhóm còn lại

Biến số	<i>MECP2</i> (n = 3)	Non- <i>MECP2</i> (n = 15)	p
Tuổi khởi phát (tháng $\pm$ SD)	10,3 $\pm$ 0,58	8,4 $\pm$ 5,6	0,502
Tuổi được chẩn đoán di truyền (tháng $\pm$ SD)	51,3 $\pm$ 5,7	48,8 $\pm$ 35,2	0,905
Biểu hiện thoái triển thần kinh	66,7%	26,7%	0,245
Chậm vận động	66,7%	100%	0,167
Động kinh	66,7%	46,7%	1,000
ASD/ADHD	33,3%	20%	1,000

ASD (Autism Spectrum Disorder): Rối loạn phổ tự kỉ; ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder): Rối loạn tăng động giảm chú ý

Tuổi khởi phát triệu chứng trung bình ở nhóm mang biến thể *MECP2* là 10,3 $\pm$ 1,0 tháng, muộn hơn so với nhóm mang biến thể các gen khác là 8,4 $\pm$ 5,6 tháng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p

= 0,502.

Về đặc điểm lâm sàng, tỷ lệ người bệnh có biểu hiện thoái triển thần kinh ở nhóm *MECP2* là 66,7%, cao hơn so với nhóm không mang biến thể *MECP2* là 26,7%, song chưa ghi nhận

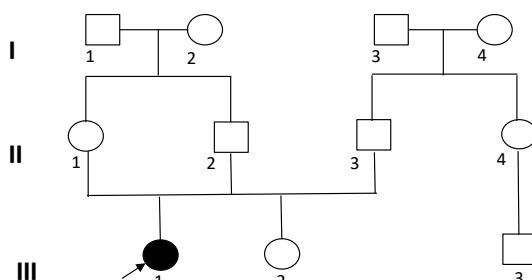
sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,245$).

66,7% người bệnh mang biến thể *MECP2* có biểu hiện động kinh, trong khi tỷ lệ này ở nhóm mang biến thể các gen khác là 41,2%. Tương tự đối với biểu hiện rối loạn phổ tự kỷ

hoặc tăng động giảm chú ý, tỷ lệ gặp ở nhóm mang biến thể *MECP2* là 33,3%, cao hơn nhóm còn lại (17,6%), nhưng không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,211$ và $p = 0,509$).

ID-059

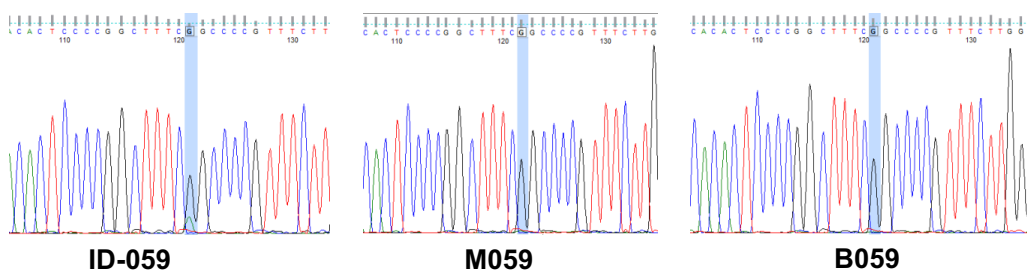
Phả hệ



Đặc điểm lâm sàng

- Đẻ mổ, rau quấn cổ, rối loạn nhịp tim
- Ngôn ngữ: 11 tháng nói từ đơn sau đó thoái triển ngôn ngữ, 19 tháng gọi không đáp ứng, hiện tại không nói được
- Vận động: phát triển theo lứa tuổi, hiện tại đi nhón chân
- Hành vi: hành động quá khích, chạy ra ngoài đường, làm đau người thân
- Cận lâm sàng: điện não đồ bình thường

Kết quả sanger: *MECP2*: NM_001110792.2: c.844C>T(p.Arg282*)



Hình 3. Phả hệ, đặc điểm lâm sàng và kết quả sanger của mẫu ID-059

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, biến thể *MECP2* được phát hiện ở 3 trong số 18 người bệnh có nguyên nhân di truyền xác định bằng ES, chiếm tỷ lệ 16,7%. Tỷ lệ này phản ánh tỷ lệ đáng kể của *MECP2* trong nhóm người bệnh CPTTT có nghi ngờ nguyên nhân di truyền, ngoài ra các gen khác được phát hiện thấy rải rác ở các trường hợp còn lại. Gen *MECP2* là gen nằm trên NST X, cơ chế bệnh sinh là rối loạn điều hòa biểu hiện gen, trong 3 biến thể phát hiện được trên gen này có 1 biến thể dịch khung làm thay đổi acid amin từ vị trí đột biến và tạo mã kết thúc sớm, cắt ngắn protein, 1 biến thể vô nghĩa

làm thay đổi cấu trúc của protein, là những biến thể gây ra hậu quả lâm sàng từ nặng đến rất nặng, 1 biến thể sai nghĩa làm thay đổi 1 acid amin, có thể làm thay đổi cấu trúc bậc 2 của protein và phụ thuộc vào sự thay đổi này mà dẫn tới hậu quả lâm sàng. Cả 3 trường hợp trong nhóm này đều là nữ chiếm tỷ lệ 100%, có biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, trong đó có 2 biểu hiện chiếm tỷ lệ cao là có biểu hiện thoái triển thần kinh và động kinh là 2/3 chiếm tỷ lệ 66,7%. Gen *MECP2* nằm trên nhiễm sắc thể X, trong đó có cơ chế bất hoạt nhiễm sắc thể X, khi *MECP2* đột biến nằm trên X bất hoạt thì gen *MECP2* bình thường vẫn hoạt động tốt, còn khi

MECP2 đột biến nằm trên X hoạt động thì dẫn tới chức năng neuron bị bất thường, đặc biệt trong hội chứng Rett có sự rất đa dạng trong biểu hiện lâm sàng, đồng thời đây cũng là gợi ý to lớn cho việc nghiên cứu giải pháp điều trị cho người bệnh hiện nay.

Cả 3 người bệnh nữ mang biến thể *MECP2* trong nghiên cứu đều biểu hiện CPTTT mức độ nặng, với sự chậm rõ rệt ở nhiều lĩnh vực phát triển, đặc biệt là ngôn ngữ, giao tiếp xã hội và vận động tinh. Các biểu hiện bất thường thường được gia đình ghi nhận từ giai đoạn nhũ nhi muộn hoặc đầu thời kỳ trẻ nhỏ, chủ yếu dưới dạng chậm nói, giảm tương tác với môi trường xung quanh, hạn chế giao tiếp bằng mắt và chậm đạt các mốc vận động phù hợp với lứa tuổi. Trong số 3 trường hợp này, có 2 người bệnh xuất hiện hiện tượng thoái triển thần kinh sau một giai đoạn phát triển ban đầu tương đối ổn định. Quá trình thoái triển được ghi nhận dưới dạng mất dần các kỹ năng đã đạt được trước đó như giảm khả năng sử dụng từ đơn, mất giao tiếp bằng cử chỉ, giảm khả năng cầm nắm đồ vật hoặc giảm chủ động vận động. Kết quả này phù hợp với đặc điểm lâm sàng không đặc hiệu của nhóm người bệnh chậm phát triển thần kinh trong thực hành thường quy, nơi mà biểu hiện kiểu hình thường chồng lấp giữa nhiều rối loạn di truyền thần kinh khác nhau.^{3,5}

Bên cạnh nhóm người bệnh mang biến thể gen *MECP2*, thì phần lớn nhóm còn lại trong nghiên cứu lại mang biến thể trên nhiều gen khác như *BCAP31*, *CACNA1A*, *GABRA1*, *KCNB1*, *NIPBL*, *PRRT2*, *TCF4*, *USP7*, *ZEB2* và các gen hiếm khác liên quan rối loạn phát triển thần kinh, nằm rải rác trên các NST khác nhau, theo các cơ chế cũng rất đa dạng từ đột biến dịch khung, vô nghĩa và sai nghĩa. Điều này cho thấy phổ nguyên nhân di truyền ở người bệnh CPTTT rất đa dạng và không thể dự đoán chính xác chỉ dựa trên biểu hiện lâm sàng. Gần đây, Yu-Xiong Guo và cộng sự (Trung Quốc, 2021)

cũng đã công bố nghiên cứu khi tiến hành giải trình tự hệ gen mã hóa (ES) ở các trường hợp CPTTT và phát hiện 11 biến thể ở các gen: *CREBBP*, *MECP2*, *HCFC1*, *ATRX*, *RAB39B*, *CLCN4*, *DYRK1A* và *CASK*.³

Một điểm đáng chú ý là mặc dù các rối loạn liên quan *MECP2* thường được gợi ý khi người bệnh có biểu hiện thoái triển thần kinh, động tác tay định hình hoặc kiểu hình Rett điển hình, nhưng trong cohort nghiên cứu không có trường hợp nào biểu hiện đầy đủ tiêu chuẩn lâm sàng của hội chứng Rett kinh điển.⁶⁻⁸ Cả ba người bệnh mang biến thể *MECP2* đều biểu hiện CPTTT mức độ nặng, trong đó có 2 trường hợp có thoái triển thần kinh sau giai đoạn phát triển ban đầu và đều có động kinh. Kiểu hình này cho thấy *MECP2* trong thực hành lâm sàng có thể biểu hiện dưới phổ rộng hơn nhiều so với hội chứng Rett cổ điển, phù hợp với các nghiên cứu gần đây cho thấy *MECP2* liên quan đến nhiều thể bệnh thần kinh phát triển không điển hình, bao gồm chậm phát triển trí tuệ không hội chứng, tự kỷ, động kinh và rối loạn hành vi.^{10,11} 000 live female births and is often caused by mutations in Methyl-CpG-binding protein 2 (*MECP2* Chính sự đa dạng kiểu hình này làm cho chiến lược xét nghiệm định hướng đơn gen trở nên kém hiệu quả nếu chỉ dựa trên biểu hiện lâm sàng ban đầu.

Trong phân tích so sánh giữa nhóm mang biến thể *MECP2* và nhóm mang biến thể trên các gen khác, Các biến số là triệu chứng lâm sàng được so sánh với nhau cho thấy chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, do cỡ mẫu của nghiên cứu còn nhỏ.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy nếu tiếp cận chẩn đoán theo hướng xét nghiệm đơn gen, đặc biệt chỉ tập trung vào *MECP2* ở nhóm người bệnh CPTTT, khả năng bỏ sót nguyên nhân di truyền là rất lớn. Trong cohort hiện tại, mặc dù *MECP2* chiếm 16,7%, vẫn còn tới 83,3% người bệnh mang biến thể trên các gen

khác. Điều này có ý nghĩa thực tiễn rõ rệt trong lựa chọn chiến lược xét nghiệm ban đầu.

Ưu điểm nổi bật của ES trong nghiên cứu này là khả năng khảo sát đồng thời hàng nghìn gen liên quan đến rối loạn phát triển thần kinh, bao gồm cả các gen hiếm hoặc gen chưa được định hướng trên lâm sàng. Các nghiên cứu gần đây đã khẳng định ES nên được xem là xét nghiệm đầu tay ở người bệnh CPTTT do hiệu quả chẩn đoán vượt trội so với chiến lược xét nghiệm truyền thống.^{4,9}

Mặc dù với các nghiên cứu sử dụng ES để chẩn đoán nguyên nhân CPTTT thì số lượng 18 mẫu cũng là đáng kể có ý nghĩa, tuy nhiên để đánh giá giá trị thực sự của ES thì số lượng mẫu như vậy là còn nhỏ, mới có những nghiên cứu đơn trung tâm, đây cũng là điểm còn hạn chế của nghiên cứu sẽ được bổ sung trong các nghiên cứu tiếp theo.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, 3/18 trường hợp (16,7%) mang biến thể gen *MECP2* với kiểu hình lâm sàng không điển hình, chủ yếu là CPTTT nặng kèm thoái triển thần kinh và động kinh, 15/18 trường hợp (83,3%) có biến thể rải rác trên 15 gen khác nhau, cho thấy tính không đồng nhất di truyền cao. Các gen liên quan chủ yếu thuộc nhóm rối loạn điều hòa biểu hiện gen (44%, 7/16), và thoái triển thần kinh cùng động kinh là hai biểu hiện lâm sàng thường gặp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nuno Maia, Maria João Nabais Sá, Manuel Melo-Pires, Arjan P M de Brouwer, Paula Jorge. Intellectual disability genomics: current state, pitfalls and future challenges. *BMC Genomics*. 2021 Dec 20;22(1):909. doi: 10.1186/s12864-021-08227-4
2. American Psychiatric Association D, Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. vol 5. American psychiatric association Washington, DC; 2013
3. Yu-Xiong Guo H-XM, Yu-Xin Zhang. Whole-Exome Sequencing for Identifying Genetic Causes of Intellectual Developmental Disorders. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:1275-1282. doi: 10.2147/IJGM.S300775
4. Srivastava S, Love-Nichols JA, Dies KA, et al. Correction: Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genet Med*. 2020 Oct;22(10):1731-1732. doi: 10.1038/s41436-020-0913-3
5. Huda Y Zoghbi, Ruthie Amir, Van den Veyver IB, et al. Identification of mutations in the X-linked gene *MECP2* in patients with Rett syndrome. *Nature Genetics*. 1999;23(2):185-188.
6. Jeffrey L Neul, Kaufmann WE, Glaze DG, et al. Rett syndrome: revised diagnostic criteria and nomenclature. *Annals of Neurology*. 2010;68(6):944-950.
7. Wen Y, Wang J, Zhang Q, Chen Y, Wu X, Bao X. *MECP2* mutation spectrum and its clinical characteristics in a Chinese cohort. *Clin Genet*. 2020 Sep;98(3):240-250. doi: 10.1111/cge.13790
8. Weaving LS, Ellaway CJ, Géczy J, Christodoulou J. Rett syndrome: clinical review and genetic update. *J Med Genet*. 2005 Jan;42(1):1-7. doi: 10.1136/jmg.2004.027730. PMID: 15635068; PMCID: PMC1735910.
9. Monroe GR, Frederix GW, Savelberg SM, et al. Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability. *Genet Med*. 2016 Sep;18(9):949-56. doi: 10.1038/gim.2015.200
10. Gabel H, Kinde B, Stroud H, et al.

Disruption of DNA-methylation-dependent long gene repression in Rett syndrome. *Nature*. 2015;522:89-93. <https://doi.org/10.1038/nature14319>

11. Tillotson R, Bird A. The Molecular Basis of MECP2 Function in the Brain. *J Mol Biol*. 2020 Mar 13;432(6):1602-1623. doi: 10.1016/j.jmb.2019.10.004

Summary

GENETIC VARIANT SPECTRUM IN PATIENTS WITH SEVERE INTELLECTUAL DEVELOPMENTAL DISORDER IDENTIFIED BY EXOME SEQUENCING

To investigate the spectrum of genetic variants and describe the clinical characteristics of patients with severe intellectual disability (ID) we conducted a cross-sectional descriptive study on 18 patients by exome sequencing (ES/WES) at the Clinical genetics center - Hanoi Medical University Hospital. Results showed 3 cases carried variants in *MECP2* (16.7%), while the remaining 15 cases harbored variants distributed across various other genes (83.3%). The *MECP2* group showed a higher rate of epilepsy than the group with variants in other genes (66.7% vs. 26.7%); however, this difference was not statistically significant, likely due to the small sample size ($p = 0.245$). No statistically significant differences were observed between the two groups in age at symptom onset, neurodevelopmental regression, or autistic features. In conclusion, in addition to *MECP2* variants - which were the most frequently identified variant - 15 other variants were detected across different genes. These findings support the clinical utility of exome sequencing as an effective diagnostic approach for identifying the genetic causes of severe intellectual disability.

Keywords: Intellectual disability, severe intellectual disability, *MECP2*, genetic variants, whole exome sequencing.