

BÁO CÁO CA BỆNH: CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH HỘI CHỨNG CRI-DU-CHAT Ở THAI HẾT ỒI TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI

Nguyễn Thị Sim^{1,2}, Mai Trọng Hưng³, Lương Thị Lan Anh^{4,5}
Thân Thị Thu Cảnh³, Ngô Thị Hương³, Hồ Khánh Dung²
Vương Thị Bích Thủy², Nguyễn Thị Minh Ngọc^{4,5}
Nguyễn Ngọc Dũng^{1,2}, Nguyễn Đức Anh^{1,2}*

Tóm tắt

Hội chứng Cri-du-chat là hội chứng di truyền hiếm gặp, do mất một đoạn ngắn trên nhiễm sắc thể 5, với tỷ lệ ước tính khoảng 1/45.000 trẻ được sinh ra. Hầu hết các đoạn mất này là de novo (mới phát sinh). Các triệu chứng điển hình của bệnh bao gồm tiếng kêu the the đặc trưng như tiếng mèo, giảm trương lực cơ, chu vi vòng đầu nhỏ, chậm tăng trưởng, chậm phát triển tâm thần và vận động khi lớn. Chúng tôi báo cáo 01 trường hợp thai mắc hội chứng Cri-du-chat có biểu hiện hết ồi hiếm gặp, không quan sát thấy bàng quang, theo dõi thận đa nang. Thiếu dịch ối gây khó khăn trong việc chẩn đoán bất thường của thai. Nhờ ứng dụng kỹ thuật truyền dịch vào buồng ối và lấy mẫu dịch ối làm xét nghiệm di truyền, các bất thường hình thái và bất thường di truyền của thai đã được làm rõ.

Từ khóa: Hội chứng Cri-du-chat; Hết ối; Truyền dịch vào buồng ối; Bất thường di truyền; Bất thường hình thái.

A CASE REPORT: PRENATAL DIAGNOSIS OF CRI-DU-CHAT SYNDROME IN AN ANHYDRAMNIOS FETUS AT HANOI OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Abstract

Cri-du-chat syndrome is a rare genetic disorder caused by a deletion in the short arm of chromosome 5, with an estimated prevalence of approximately 1/45,000 live births.

¹Khoa Y, Trường Đại học Phenikaa

²Trung tâm Y học Bào thai, Bệnh viện Đại học Phenikaa

³Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

⁴Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội

⁵Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Sim (bacsisim@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/11/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 13/01/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i3.1090>

Most of these deletions are de novo. Typical symptoms of the disease include a characteristic high-pitched cry that sounds like that of a cat, hypotonia, microcephaly, and delayed mental and motor development when growing up. We report a rare case of a fetus with Cri-du-chat syndrome presenting with anhydramnios, without observable bladder, and with polycystic kidney monitoring. The lack of amniotic fluid posed challenges in diagnosing fetal genetic abnormalities. By applying the technique of fluid infusion into the amniotic cavity and obtaining amniotic fluid samples for genetic testing, the morphological and genetic abnormalities of the fetus were clarified.

Keywords: Cri-du-chat syndrome; Anhydramnios; Amniotic transfusion; Genetic abnormality; Morphological abnormality.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Cri-du-chat là hội chứng mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 5 rất hiếm gặp, với tỷ lệ mắc dao động từ 1:15.000 - 1:50.000 trẻ sinh ra. Do tính chất phức tạp và khó phát hiện, con số thực tế về tần suất rối loạn này trong dân số vẫn chưa được xác định chính xác. Năm 1963, bác sĩ Lejeune lần đầu tiên mô tả chi tiết hội chứng này trong y văn [1]. Các triệu chứng của hội chứng khác nhau theo từng giai đoạn của trẻ. Trong thời kỳ sơ sinh, biểu hiện đặc trưng nhất là tiếng kêu the thé, đặc trưng như tiếng mèo, thường biến mất trong vài tháng đầu đời. Trẻ sơ sinh cũng có biểu hiện nhẹ cân, đầu nhỏ, ngạt, giảm trương lực cơ. Những điều này dẫn đến chậm tăng trưởng và phát triển trong vài năm đầu đời. Hiện tại, y khoa chưa tìm được phương pháp điều trị triệt để cho hội chứng này, chỉ có thể quản lý các triệu chứng. Việc chẩn đoán sớm và áp dụng các liệu pháp ngôn ngữ, hỗ trợ phát triển vận động từ giai đoạn sớm sẽ

giúp cải thiện một phần triệu chứng của bệnh. Đã có báo cáo về tình trạng loạn sản thận, chậm tăng trưởng trong tử cung ở thai được chẩn đoán trước sinh mắc hội chứng Cri-du-chat [2].

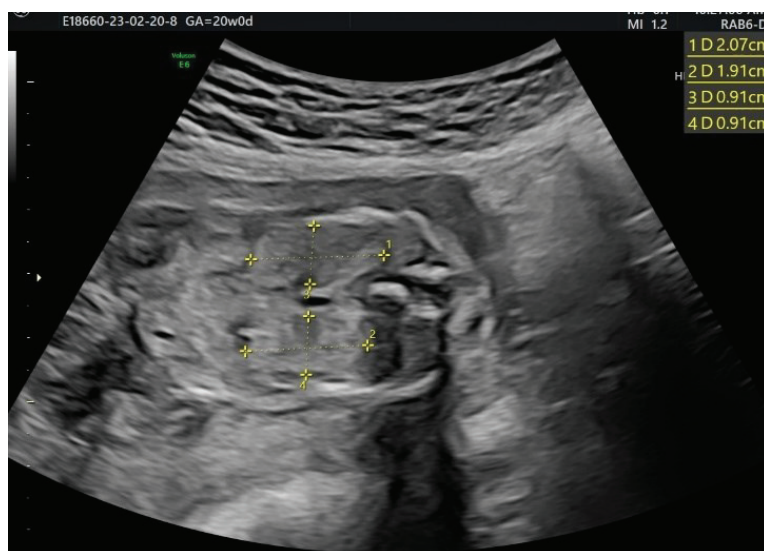
Tình trạng thiếu ối hoặc hết ối trong thai kỳ do tổn thương thận có thể xuất phát từ nhiều nguyên nhân di truyền khác nhau, bao gồm các bất thường về nhiễm sắc thể và gene. Các rối loạn này gây ra những thách thức đáng kể trong chẩn đoán trước sinh bằng phương pháp chọc hút dịch ối, đồng thời làm cản trở việc đánh giá chính xác hình thái thai nhi qua siêu âm. Trong những trường hợp nghi ngờ có bất thường thận tiết niệu, kỹ thuật truyền dịch vào buồng ối và lấy mẫu dịch ối để chẩn đoán di truyền có thể được áp dụng [3, 4]. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm: *Mô tả đặc điểm lâm sàng và kết quả chẩn đoán di truyền của một thai hết ối được phát hiện mắc hội chứng Cri-du-chat tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, qua đó đánh giá hiệu quả của kỹ thuật*

truyền dịch vào buồng ối trong chẩn đoán trước sinh các bất thường di truyền ở thai thiếu ối, hết ối.

BÁO CÁO CA BỆNH

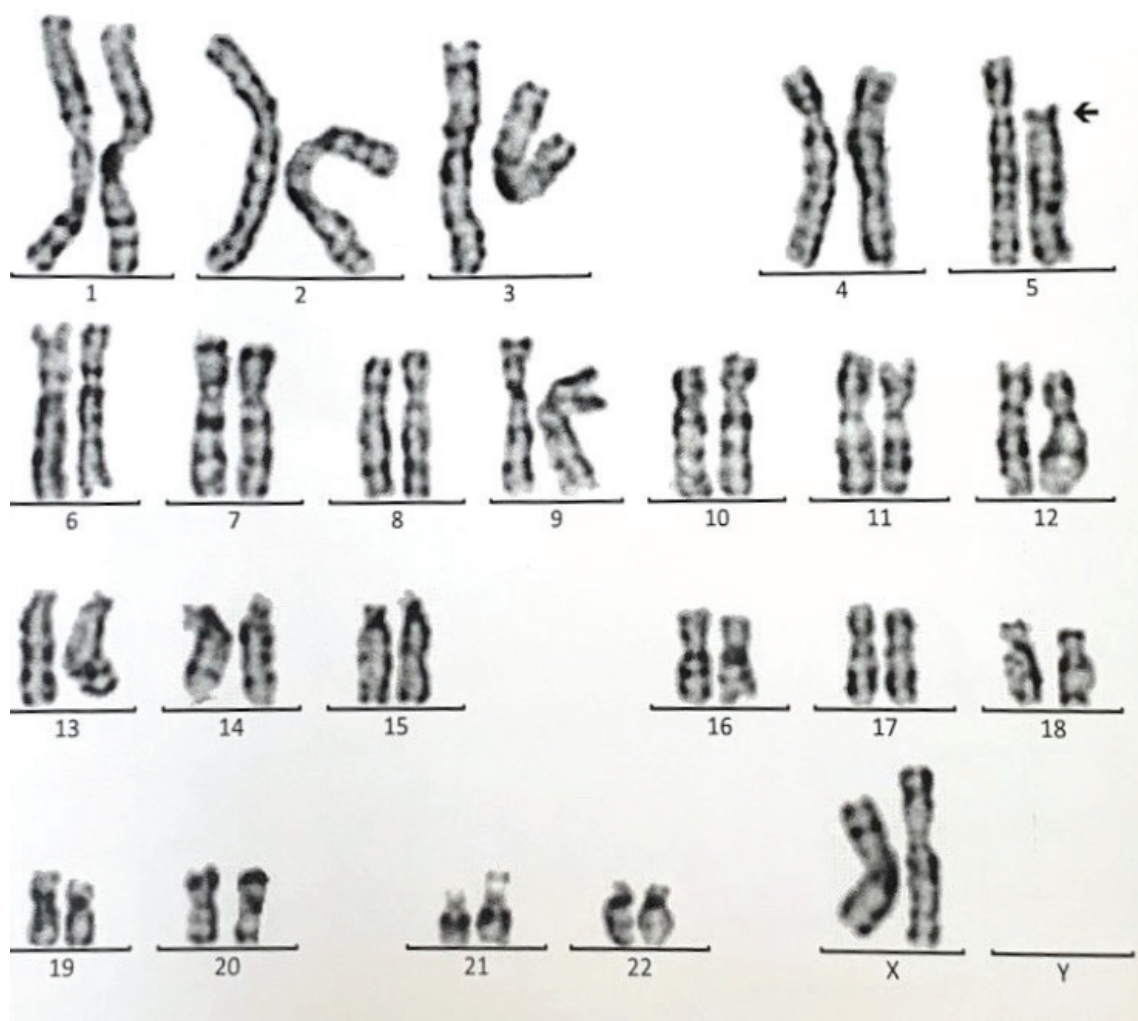
Thai phụ Nguyễn Thị L. 26 tuổi. PARA 1101 (lần 1 sinh non 24 tuần, lần 2 mổ đẻ 37 tuần). Tiền sử chưa ghi nhận bệnh lý bất thường ở người mẹ trước và trong thai kỳ, chưa ghi nhận bệnh lý di truyền trong gia đình. Thai phụ khám, quản lý thai tại Bệnh viện Birmingham Women's and Children's tại Anh từ lúc 12 tuần, đã được sàng lọc trước sinh hội chứng Down nguy cơ thấp, siêu âm lúc 15 tuần không phát hiện bất thường. Lúc thai 19 tuần 4 ngày phát hiện hết ối không rõ nguyên nhân, siêu âm hình thái chưa phát hiện bất thường được các bác sĩ tư vấn theo dõi tại nhà, 2 tuần khám lại.

Thai phụ quyết định về Việt Nam, tới khám tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội phát hiện hết ối, chưa quan sát thấy bàng quang, các cơ quan khác chưa phát hiện bất thường. Thai phụ được can thiệp bằng bơm 500mL dung dịch ringer lactate vào buồng ối, sau đó hút dịch ối để thực hiện xét nghiệm di truyền. Thủ thuật được thực hiện trong điều kiện phòng can thiệp bào thai vô trùng, áp lực dương. Sau can thiệp, quá trình theo dõi diễn ra hàng ngày, không ghi nhận các dấu hiệu nhiễm trùng hay rỉ ối. Siêu âm ở tuổi thai tương đương 20 tuần cho thấy không quan sát được nước tiểu trong bàng quang và có dấu hiệu bệnh thận đa nang. Thai phụ và gia đình đã xin đình chỉ thai tự nguyện, không đợi kết quả di truyền. Thai phụ được gây chuyển dạ tự nhiên bằng thuốc ở tuần thai thứ 22.

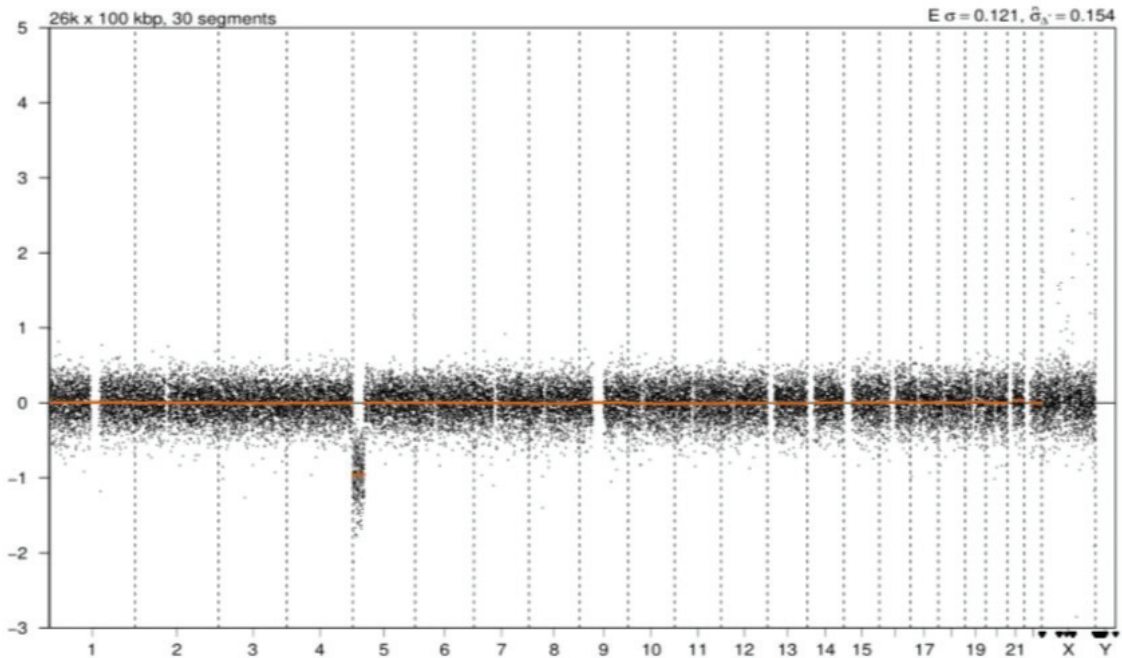


Hình 1. Hình ảnh siêu âm thận tăng âm, theo dõi thận đa nang.

Mẫu dịch ối được đánh giá kỹ lưỡng, đảm bảo không nhiễm máu mẹ và đạt tiêu chuẩn để tiến hành xét nghiệm di truyền. Kết quả xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ trên mẫu dịch ối thai cho kết quả: Thai 21 tuần mắc hội chứng Cri-du-chat: 46,XX,del(5)(p14). Kết quả xét nghiệm CNV (copy number variant): Thai mang mất đoạn 5p14 trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 5. Kết quả giải trình tự (clinical Exome Sequencing - clinical ES) trên hệ thống Nextseq 2000 (Illumina) tại Trung tâm Di truyền lâm sàng, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội không phát hiện biến thể gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh nào trong panel 4503 gene bệnh lâm sàng.



Hình 2. Kết quả nhiễm sắc thể mất đoạn 5p14 trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 5.



Hình 3. Kết quả CNV mất đoạn 5p14 trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 5.

BÀN LUẬN

Tình trạng thiếu ối, hết ối kèm theo dị dạng thận tiết niệu là dấu hiệu cảnh báo quan trọng về khả năng có bất thường di truyền ở thai nhi. Các đặc điểm này tạo ra thách thức đáng kể trong việc thu thập và phân tích tế bào thai để chẩn đoán trước sinh bằng phương pháp xét nghiệm dịch ối.

Tại Trung tâm Can thiệp bào thai, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, chúng tôi đã áp dụng một kỹ thuật để khắc phục những khó khăn này, đó là sử dụng phương pháp can thiệp bao gồm truyền dung dịch ringer lactate vào buồng ối và sau đó lấy mẫu dịch ối để phân tích di truyền.

Trong ca bệnh cụ thể này, các dấu hiệu như: Hết ối, không quan sát được nước tiểu trong bàng quang và hình ảnh siêu âm thận tăng âm vang là những gợi ý quan trọng về khả năng thai nhi mắc bất thường di truyền. Mẫu dịch ối thu thập được đánh giá kỹ trước khi thực hiện xét nghiệm di truyền.

Quy trình xét nghiệm được thực hiện một cách nghiêm ngặt:

- Nuôi cấy tế bào nhằm loại trừ tối đa nguy cơ nhiễm tế bào mẹ.
- Phân tích công thức nhiễm sắc thể để phát hiện các bất thường di truyền.
- Đánh giá chất lượng và số lượng tế bào/DNA đáp ứng tiêu chuẩn và tiến

hành giải trình tự 4503 gene, bao gồm cả nhóm gene liên quan đến bệnh thận tiết niệu.

Đây là chỉ định không chỉ mang ý nghĩa chẩn đoán ngay tại thời điểm hiện tại, mà còn cung cấp thông tin quan trọng để dự báo và tư vấn cho các thai kỳ sau. Các trường hợp bất thường gene gây tình trạng hết ối, thiếu ối, bất thường thận đã được báo cáo. Tuy nhiên, các bất thường nhiễm sắc thể chưa được ghi nhận nhiều, đặc biệt đây là lần đầu tiên ghi nhận một trường hợp hết ối trong bào thai được chẩn đoán mắc hội chứng Cri-du-chat.

Hội chứng Cri-du-chat được biết đến với nhiều tên gọi như "hội chứng mèo kêu", "hội chứng xóa nhiễm sắc thể 5p" hay "hội chứng Lejeune". Bản chất của rối loạn là sự mất một đoạn ngắn trên nhiễm sắc thể số 5, dẫn đến những biến đổi gene đáng chú ý. Điều đáng quan tâm là phần lớn các trường hợp (khoảng 80 - 85%) xuất hiện một cách hoàn toàn ngẫu nhiên trong quá trình hình thành giao tử hoặc phôi thai ban đầu, trong khi đó, cha mẹ của trẻ đều có công thức nhiễm sắc thể bình thường. Khoảng 10 - 15% còn lại là do đột biến chuyển đoạn cân bằng ở bố/mẹ không biểu hiện bệnh, nhưng gây ra mất đoạn ở thế hệ sau [5]. Các triệu chứng phổ biến bao gồm tiếng kêu the thé như tiếng mèo ngay sau sinh, chậm phát triển thể chất như nhẹ cân, đầu nhỏ, giảm trương lực

cơ, khó đạt được các mốc phát triển vận động... và chậm phát triển tinh thần [6]. Báo cáo của chúng tôi cho thấy hết ối, bất thường hình thái và chức năng thận cũng có thể là một trong các biểu hiện rất sớm trong thời kỳ bào thai của hội chứng này. Việc chẩn đoán chính xác các bất thường di truyền của thai hết ối, thiếu ối giúp cho việc tiên lượng kết cục thai kỳ và tư vấn di truyền trước sinh.

KẾT LUẬN

Các trường hợp thai có dấu hiệu thiếu ối hoặc hết ối kèm theo bất thường về hình thái thận tiết niệu đòi hỏi phải được chẩn đoán di truyền chuyên sâu. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận một trường hợp thai hiếm gặp: Hết ối hoàn toàn, không quan sát được bàng quang, kèm theo các bất thường hình thái của thận, đã được chẩn đoán mắc hội chứng Cri-du-chat. Kỹ thuật truyền dịch vào buồng ối đã chứng minh hiệu quả trong việc đánh giá chính xác các dị tật bẩm sinh qua siêu âm và giúp thu thập mẫu dịch ối phục vụ xét nghiệm.

Đạo đức nghiên cứu: Ca bệnh thuộc nhóm bệnh nhân của đề tài cấp cơ sở: “Nhận xét kết quả siêu âm và kết quả di truyền của thai thiếu ối từ 16 - 26 tuần sau khi truyền dịch vào buồng ối tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội”, đã được thực hiện và nghiệm thu tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội (Quyết định số 498/QĐ-PS, ngày 06/5/2024). Số liệu

được Bệnh viện Phụ sản Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

Lời cảm ơn: Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bệnh viện Phụ sản Hà Nội là đơn vị thực hiện khám, tư vấn, tiến hành thủ thuật, xét nghiệm chẩn đoán trước sinh cho thai nhi, cảm ơn Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ Gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội là đơn vị hỗ trợ thực hiện, phân tích xét nghiệm di truyền chuyên sâu cho thai. Bên cạnh đó, cảm ơn sự tham gia, ủng hộ nhiệt tình từ phía thai phụ và người nhà đã đồng ý thực hiện kỹ thuật mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, et al. 3 Cases of partial deletion of the short arm of a 5 chromosome. *C R Hebd Seances Acad Sci*. Nov 18 1963; 257:3098-3102. Trois cas de d'el'etion partielle du bras court d'un chromosome 5.
2. Gonzalez-Comadran M, Hernandez Sanchez JL, Rueda C, et al. Discordance for Cri du chat syndrome in a dichorionic-diamniotic twin pregnancy. *Case Rep Womens Health*. Jul 2015; 7:5-7. DOI:10.1016/j.crwh.2015.07.003.
3. Palo P, Erkkola R, Piironen O, Pirhonen J. Diagnostic transabdominal amniocentesis in a case of anhydramnion and fetal kidney dysplasia. *Ann Chir Gynaecol Suppl*. 1994; 208:94-97.
4. Quetel TA, Mejides AA, Salman FA, Torres-Rodriguez MM. Amniocentesis: An aid in the ultrasonographic evaluation of severe oligohydramnios in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. Aug 1992; 167(2):333-6. DOI:10.1016/s0002-9378(11)91410-0.
5. Ajitkumar A, Jamil RT, Mathai JK. Cri Du Chat Syndrome. *StatPearls*. 2024.
6. Espirito Santo LD, Moreira LM, Riegel M. Cri-Du-Chat syndrome: Clinical profile and chromosomal microarray analysis in six patients. *Biomed Res Int*. 2016; 2016:5467083. DOI:10.1155/2016/5467083.