

**BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: CHẨN ĐOÁN TRƯỜNG HỢP KHÔNG CÓ MỘT  
HOẶC CẢ HAI MẮT VÀ TẬT MẮT NHỎ BẤT THƯỜNG  
DO BIẾN THỂ DỊ HỢP TỬ GENE SOX2**

*Nguyễn Kim Huệ<sup>1</sup>, Nguyễn Thu Hằng<sup>1\*</sup>, Hà Hải Bằng<sup>1</sup>  
Nguyễn Trí Toạ<sup>1</sup>, Nguyễn Đức Trường<sup>1</sup>*

**Tóm tắt**

Rối loạn liên quan đến biến thể gene *SOX2*, còn gọi là rối loạn mắt liên quan đến biến thể gene *SOX2* hoặc dị tật liên quan đến *SOX2*, là tình trạng di truyền hiếm gặp, đặc trưng bởi không có một hoặc cả hai mắt (anophthalmia) hoặc mắt nhỏ bất thường (microphthalmia). Tỷ lệ mắc bệnh anophthalmia khi sinh ước tính khoảng 3/100.000 trẻ sinh sống, và microphthalmia khoảng 14/100.000 trẻ sinh sống. Tuy nhiên, bằng chứng kết hợp cho thấy tỷ lệ mắc các dị tật này có thể lên tới 30/100.000 cá thể. Đây là rối loạn di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, phần lớn các trường hợp là de novo [1]. Chúng tôi báo cáo ca bệnh có biến thể dị hợp tử gene *SOX2* được phát hiện bằng phương pháp giải trình tự thế hệ mới và kiểm chứng lại bằng giải trình tự gene trực tiếp Sanger. Báo cáo ca lâm sàng này góp phần mở rộng hiểu biết về cơ chế bệnh sinh và ý nghĩa lâm sàng của biến thể gene *SOX2*, đồng thời cung cấp bằng chứng hữu ích vào sự hiểu biết chung về nguyên nhân gây bệnh và cung cấp cơ sở khoa học cho bác sĩ sản khoa, di truyền học và chẩn đoán trước sinh trong phát hiện sớm, chẩn đoán, điều trị và tư vấn bất thường di truyền ở thai.

**Từ khóa:** Hội chứng anophthalmia *SOX2*; Bất thường di truyền; Biến thể gene *SOX2*; Giải trình tự gene thế hệ mới.

**A CLINICAL CASE REPORT: DIAGNOSIS OF UNILATERAL  
ANOPHTHALMIA WITH CONTRALATERAL MICROPHTHALMIA  
CAUSED BY A HETEROZYGOUS SOX2 GENE VARIANT**

**Abstract**

Disorders associated with *SOX2* variants, also known as *SOX2* gene variant-related eye disorders or *SOX2*-related malformations, are rare genetic conditions characterized

---

<sup>1</sup>Bệnh viện A Thái Nguyên

\*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thu Hằng (Thuhang0703bva@gmail.com)

Ngày nhận bài: 28/12/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 26/02/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i3.1822>

by the absence of one or both eyes (anophthalmia) or abnormally small eyes (microphthalmia). The estimated incidence of anophthalmia at birth is approximately 3 per 100,000 live births, and microphthalmia is approximately 14 per 100,000 live births. However, combined evidence suggests that the incidence of these malformations may be as high as 30 per 100,000 individuals. This is an autosomal dominant genetic disorder, with the majority of cases being de novo. We report a case of a heterozygous *SOX2* gene variant detected by next-generation sequencing and validated by direct Sanger sequencing. This case report contributes to expanding our understanding of the pathogenesis and clinical significance of the *SOX2* gene variant, providing useful evidence for a broader understanding of disease etiology and offering a scientific basis for obstetricians, geneticists, and prenatal diagnosticians in the early detection, diagnosis, treatment, and counseling of genetic abnormalities in fetuses.

**Keywords:** *SOX2* anophthalmia syndrome; Genetic abnormality; *SOX2* gene variant; Next-generation sequencing.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng anophthalmia và microphthalmia là những dị tật bẩm sinh nghiêm trọng, góp phần đáng kể vào gánh nặng mù lòa ở trẻ em trên toàn thế giới. Tỷ lệ mắc bệnh khi sinh kết hợp của những tình trạng này lên tới 30/100.000 trẻ sống, với microphthalmia chiếm khoảng 11% các trường hợp khiếm thị ở trẻ em [2]. Tình trạng này đặc trưng bởi sự vắng mặt hoàn toàn của nhãn cầu hoặc nhãn cầu giảm sản một/hai bên, thường đi kèm các dị tật thần kinh, tuyến sinh dục, và nội tiết [1, 2]. Nhiều yếu tố di truyền và môi trường đã được ghi nhận liên quan, trong đó biến thể gene *SOX2* được xem là nguyên nhân hàng đầu gây nên nhóm dị tật mắt phát triển sớm. Gene *SOX2* nằm trên nhiễm sắc thể 3q26.3-q27 [3, 4], mã hóa một yếu tố phiên mã thuộc họ *SOX*

có vùng HMG (high mobility group) domain, đóng vai trò điều hòa biểu hiện của các gene tham gia phát triển phôi, đặc biệt là sự hình thành mắt, hệ thần kinh trung ương, tuyến sinh dục và vùng hạ đồi - tuyến yên [4].

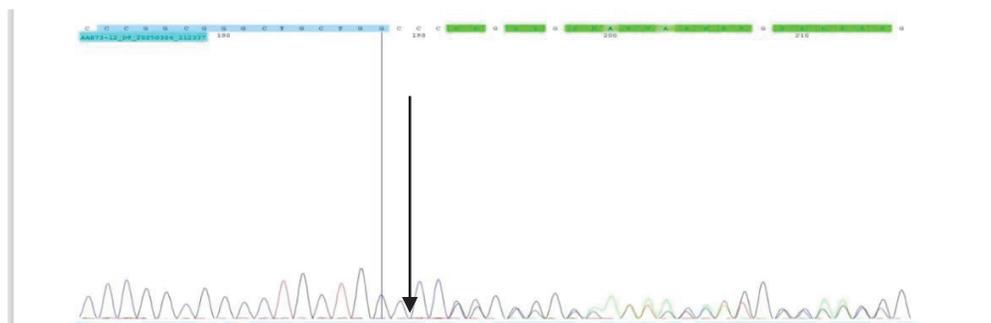
Các biến thể dẫn đến mất chức năng hoặc sai nghĩa trong vùng HMG domain có thể phá vỡ khả năng gắn DNA và hoạt động phiên mã dẫn đến rối loạn biệt hóa tế bào thần kinh nguồn từ ngoại bì thần kinh và rối loạn hình thành túi mắt và củ thị giác, gây ra hội chứng anophthalmia và microphthalmia [1, 4, 5, 6]. Kiểu hình thường biểu hiện hai bên, với mức độ từ không có một mắt hoàn toàn đến một mắt nhỏ bất thường phối hợp loạn sản đĩa thị hoặc đục giác mạc bẩm sinh cho đến hội chứng anophthalmia - thực quản - sinh dục (AEG) thậm chí các biểu hiện

phối hợp bất thường tuyến yên, nội tiết và sinh dục [5, 6]. Các biểu hiện không có một mắt hoặc một mắt nhỏ bất thường có thể phát hiện trước sinh bằng siêu âm thai chi tiết, từ các phát hiện trên có thể định hướng chẩn đoán trước sinh bằng xét nghiệm dịch ối tìm nguyên nhân. Báo cáo trình bày ca bệnh nhằm: *Tìm hiểu sâu hơn về hội chứng hiếm gặp với biểu hiện lâm sàng đa dạng và các kỹ thuật xét nghiệm di truyền áp dụng trong chẩn đoán có biến thể gene SOX2, đồng thời cung cấp bằng chứng hữu ích vào sự hiểu biết chung về nguyên nhân gây bệnh và cung cấp cơ sở khoa học cho bác sĩ sản khoa, di truyền học và chẩn đoán trước sinh trong phát hiện sớm, chẩn đoán, điều trị và tư vấn di truyền bất thường ở thai.*

### **GIỚI THIỆU CA LÂM SÀNG**

Bệnh nhi nam, 5 tuổi, lần đầu mang thai tự nhiên, sinh thường 39 tuần, tiền sử thai kỳ không có vấn đề bất thường, sau sinh 3 tháng đi khám, được làm xét nghiệm gene do không thấy nhãn cầu hai bên từ khi sinh. Tiền sử thai kỳ không ghi nhận bất thường rõ rệt, mẹ không mắc bệnh toàn thân mạn tính, không dùng thuốc độc tế bào hay tiếp xúc rõ với các yếu tố nguy cơ môi trường đã biết. Siêu âm thai trong thai kỳ được thực hiện định kỳ nhưng không phát hiện bất thường; không có ghi nhận cụ thể về hình thái nhãn cầu thai. Cha mẹ không có tiền sử dị tật mắt, thần kinh hoặc nội tiết

tương tự, không có tiền sử sảy thai liên tiếp. Khám lâm sàng cho thấy hai hốc mắt nhỏ, một bên không sờ thấy nhãn cầu, một bên nhãn cầu nhỏ, chụp MRI sọ não giảm thể tích hố mắt hai bên, thiếu cấu trúc thần kinh thị giác, teo nhẹ tuyến yên. Trẻ chưa có biểu hiện lâm sàng điển hình của suy tuyến yên, nhưng được hẹn theo dõi nội tiết định kỳ. Chúng tôi tư vấn xét nghiệm giải trình tự gene thể hệ mới (WES) trên bé trai bị bệnh. Kết quả xét nghiệm di truyền phát hiện dị hợp tử mất nucleotide tại exon 1 của gene SOX2 (c.402del), dẫn đến mã hóa sai từ acid amin 135 → dừng dịch mã sớm sau 19 acid amin dẫn tới mất vùng HMG domain phía sau (Hình 1). Đã được xác nhận lại bằng xét nghiệm giải trình tự gene trực tiếp Sanger. Đối chiếu với cơ sở dữ liệu ClinVar, biến thể NM\_003106.4: c.402del trên gene SOX2 được phân loại là biến thể gây bệnh (pathogenic). Do mẹ đang mang thai lần 2 ở tuần thai 14, chúng tôi tư vấn xét nghiệm bố mẹ bằng kỹ thuật giải trình tự trực tiếp Sanger. Kết quả xét nghiệm bố mẹ được thực hiện tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, trường Đại học Y Hà Nội thì không phát hiện biến thể gene SOX2 tương tự do vậy đây là biến thể de novo trên bệnh nhi. Gia đình được tư vấn về tiên lượng của thai kỳ lần này. Bệnh nhi được hướng dẫn mang khuôn mắt tạo hình sớm nhằm hỗ trợ phát triển hốc mắt, đồng thời được hẹn theo dõi phát triển thần kinh, nội tiết và thị giác (nếu còn) định kỳ tại các chuyên khoa liên quan (mắt, thần kinh, nội tiết nhi).



**Hình 1.** Kết quả giải trình tự Sanger biến thể NM\_003106.4: c.402del trên gene *SOX2* ở mẫu máu bệnh nhi: Kiểu gene dị hợp tử. Hình mũi tên là vị trí biến thể.

## BÀN LUẬN

Gene *SOX2* là yếu tố phiên mã chủ chốt trong phát triển phôi thai, đặc biệt liên quan đến nguồn gốc ngoại bì thần kinh. *SOX2* điều hòa nhiều gene đích quan trọng trong hình thành mắt như *RAX*, *OTX2*, *PAX6* và *BMP4*. Các biến thể gây mất chức năng của *SOX2* dẫn đến rối loạn hình thành túi mắt và củ thị giác, gây ra hội chứng anophthalmia và microphthalmia. Các nghiên cứu cho thấy đột biến vô nghĩa hoặc mất đoạn lớn gây không có nhãn cầu hai bên, trong khi đột biến sai nghĩa trong vùng HMG domain gây teo nhãn cầu ở mức độ nhẹ hơn [7]. Trong báo cáo ca bệnh của chúng tôi, người bệnh có đặc điểm lâm sàng cho thấy hai hốc mắt nhỏ, một bên không sờ thấy nhãn cầu, một bên nhãn cầu nhỏ. Để chẩn đoán xác định và tìm nguyên nhân, chúng tôi đã thực hiện thăm khám lâm sàng, các chỉ định cận lâm sàng như chụp MRI sọ não và xét nghiệm di truyền bằng xét nghiệm giải trình tự thế hệ mới hệ gene mã hoá (WES) để xác định nguyên nhân di truyền. Kết quả phát hiện biến thể dị hợp tử NM\_003106.4: c.402del trên gene *SOX2*,

là biến thể gây bệnh đã được báo cáo trên cơ sở dữ liệu ClinVar và y văn nhưng chưa thấy báo cáo tại Việt Nam. Kết quả xét nghiệm giải trình tự Sanger khẳng định lại biến thể dị hợp tử NM\_003106.4: c.402del trên gene *SOX2*. Biến thể gene *SOX2* là rối loạn di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, phần lớn các trường hợp là de novo. Tuy nhiên có thể gặp thể khảm ở cha mẹ, do đó xét nghiệm di truyền cho cha mẹ là cần thiết để tư vấn chính xác nguy cơ sinh con mắc bệnh. Với ca bệnh này, để xác định nguyên nhân di truyền từ bố mẹ hay de novo, chúng tôi thực hiện xét nghiệm giải trình tự Sanger của bố, mẹ. kết quả bố và mẹ không mang biến thể gene *SOX2*. Như vậy, ca bệnh của chúng tôi là trường hợp de novo. Do gene *SOX2* là yếu tố phiên mã chủ chốt trong phát triển phôi thai, đặc biệt liên quan đến nguồn gốc ngoại bì thần kinh, vì vậy có thể phát hiện các triệu chứng của hội chứng teo nhãn cầu/không có nhãn cầu từ thời kỳ bào thai bằng siêu âm thai hình thái, điều này nhấn mạnh vai trò quan trọng của sàng lọc và chẩn đoán trước sinh. Từ đó có thể phát hiện sớm, xác định nguyên nhân,

chẩn đoán kịp thời, tư vấn trước sinh cho lần mang thai này và xét nghiệm di truyền trước làm tổ cho phôi nếu gặp thể khảm ở cha mẹ, giúp gia đình lựa chọn kế hoạch mang thai lần sau chủ động hơn, hạn chế nguy cơ tái mắc và quyết định quản lý thai kỳ phù hợp.

### KẾT LUẬN

Báo cáo mô tả một trường hợp một bên không có nhãn cầu và một bên nhãn cầu nhỏ do đột biến de novo trên gene *SOX2*, được phát hiện bằng giải trình tự gene thế hệ mới. Bố mẹ có con không có một mắt hoặc một mắt nhỏ bất thường khi sinh ra, xét nghiệm có biến thể gene *SOX2* thì khả năng cao là de novo và lần mang thai tiếp theo ít nguy cơ mắc bệnh. Trường hợp trên cả bố mẹ không có biến thể này thì gần như chắc chắn 100% các người con tiếp theo sẽ không mắc bệnh.

**Đạo đức nghiên cứu:** Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện A Thái Nguyên thông qua theo Quyết định số 1832/QĐ-BVA ngày 28 tháng 11 năm 2025. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện A Thái Nguyên cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

**Lời cảm ơn:** Nhóm tác giả xin cảm ơn gia đình bệnh nhi đã đồng ý chia sẻ thông tin và hình ảnh phục vụ cho nghiên cứu khoa học; cảm ơn các thành viên của Trung tâm Sàng lọc chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện A Thái Nguyên; Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội; Bộ môn Y Sinh học - Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Goyal S, et al. Genetic and environmental factors contributing to anophthalmia and microphthalmia: Current understanding and future directions. *World J Clin Pediatr.* 2025; 14(2):101982. DOI: 10.5409/wjcp.v14.i2.101982.
2. Verma AS, Fitzpatrick DR. Anophthalmia and microphthalmia. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2:47. Published November 26, 2007. DOI: 10.1186/1750-1172-2-47.
3. MedlinePlus Genetics. *SOX2* gene. *MedlinePlus website.* Accessed 2025. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/SOX2>.
4. Dash S, Wong E, et al. The master transcription factor *SOX2*, mutated in anophthalmia/microphthalmia, is post-transcriptionally regulated by the conserved RNA-binding protein RBM24 in vertebrate eye development. *Hum Mol Genet.* 2019; 29(4):591-604. DOI: 10.1093/hmg/ddz278.
5. Lin ZB, Li J, Ye L, et al. Novel *SOX2* mutation in autosomal dominant cataract-microcornea syndrome. *BMC Ophthalmol.* 2022; 22:70. DOI:10.1186/s12886-022-02291-4.
6. Ragge NK, et al. *SOX2* mutations cause anophthalmia-esophageal-genital (AEG) syndrome. *Hum Mol Genet.* 2005; 14(9):1215-1223. DOI:10.1093/hmg/ddi132.
7. National Center for Biotechnology Information. VCV000986773.4 - *SOX2* NM\_003106.4 (*SOX2*) c.402del. *ClinVar.* Accessed May 5, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/986773/>