

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: PHÁT HIỆN BIẾN THỂ MỚI ĐỒNG HỢP TỬ GENE *WFS1* Ở GIA ĐÌNH CÓ HAI ANH EM MẮC ĐÁI THÁO ĐƯỜNG KHỞI PHÁT Ở TRẺ EM

Bùi Thị Phương Hoa^{1,2}*

Tóm tắt

Nghiên cứu báo cáo ca lâm sàng của một gia đình có hai người con mắc đái tháo đường (ĐTĐ) khởi phát sớm, được đánh giá lâm sàng và phân tích di truyền phân tử. Gia đình có hai con, một con trai sinh năm 2003 và một con gái sinh năm 2005, đều được phát hiện ĐTĐ khởi phát sớm và đang điều trị bằng insulin. Phân tích di truyền phát hiện cả hai anh em mang biến thể *WFS1* c.1320_1323dup(p.Thr442ArgfsTer102) ở trạng thái đồng hợp tử, gây lệch khung đọc. Biến thể này chưa được ghi nhận trên ClinVar tại thời điểm phân tích, nhưng được phân loại là gây bệnh theo tiêu chuẩn ACMG/AMP (2015). Người bố và người mẹ đều mang biến thể ở trạng thái dị hợp tử và không có biểu hiện lâm sàng. Chúng tôi báo cáo một biến thể mới của gene *WFS1* liên quan đến ĐTĐ khởi phát sớm trong một gia đình có hai anh em cùng mắc bệnh. Kết quả có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán xác định, tư vấn nguy cơ tái phát và định hướng hỗ trợ sinh sản, đặc biệt đối với gia đình có nguyện vọng thực hiện thụ tinh nhân tạo (IVF) kết hợp xét nghiệm di truyền trước làm tổ (PGT-M).

Từ khóa: Gene *WFS1*; Đái tháo đường đơn gene; Hội chứng Wolfram; Biến thể mới; Lệch khung đọc; PGT-M.

A CLINICAL CASE REPORT: A NOVEL *WFS1* VARIANT ASSOCIATED WITH EARLY-ONSET DIABETES IN TWO AFFECTED SIBLINGS

Abstract

This case report describes a family with two children affected by early-onset diabetes mellitus (DM), who underwent clinical evaluation and molecular genetic analysis. The family has two children, a son born in 2003 and a daughter born in 2005, both diagnosed with early-onset DM and currently receiving insulin therapy. Genetic analysis revealed that both siblings carried the homozygous *WFS1* variant c.1320_1323dup (p.Thr442ArgfsTer102), which results in a frameshift. This variant had not been reported in ClinVar at the time of analysis but was classified as pathogenic

¹Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

²Đại học Y Dược Thái Bình

*Tác giả liên hệ: Bùi Thị Phương Hoa (hoabtp@afhanoi.com)

Ngày nhận bài: 26/3/2026

Ngày được chấp nhận đăng: 10/7/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i9.2028>

according to the 2015 ACMG/AMP guidelines. Both parents were heterozygous carriers of the variant and were clinically unaffected. We report a novel *WFS1* variant associated with early-onset DM in a family with two affected siblings. These findings are important for establishing a definitive diagnosis, providing recurrence-risk counselling, and guiding reproductive planning, particularly for families considering in vitro fertilization (IVF) combined with preimplantation genetic testing for monogenic disorders (PGT-M).

Keywords: *WFS1* gene; Monogenic diabetes; Wolfram syndrome; Novel variant; Frameshift; PGT-M.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường đơn gene là nhóm bệnh di truyền hiếm gặp do đột biến ở một gene đơn lẻ, bao gồm ĐTĐ khởi phát ở người trẻ, ĐTĐ sơ sinh và các hội chứng di truyền như hội chứng Wolfram. Việc xác định nguyên nhân di truyền có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán xác định, lựa chọn điều trị, tiên lượng bệnh và tư vấn di truyền cho gia đình [1, 2].

Gene *WFS1* mã hóa protein wolframin, có vai trò duy trì cân bằng nội môi của lưới nội chất và bảo vệ tế bào khỏi stress nội bào. Đột biến gây mất chức năng của gene *WFS1* có thể dẫn đến hội chứng Wolfram hoặc các thể bệnh nằm trong phổ rối loạn liên quan đến gene *WFS1*. Hội chứng Wolfram cổ điển là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, thường được nhắc tới bằng cụm từ DIDMOAD, bao gồm đái tháo nhạt, ĐTĐ khởi phát ở trẻ em, teo thần kinh thị giác và điếc. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy phổ kiểu hình liên quan đến gene *WFS1* rộng hơn nhiều. Điều này làm cho chẩn đoán lâm sàng có thể gặp khó khăn, đặc biệt ở giai đoạn đầu của bệnh [3 - 6]. Gene *WFS1* nằm trên nhiễm sắc thể 4p16.1, gồm 8 exon và mã hóa protein xuyên màng wolframin dài

khoảng 890 acid amin. Mỗi liên hệ giữa kiểu gene và kiểu hình trong các rối loạn liên quan đến gene *WFS1* tương đối phức tạp và phản ánh tính đa dạng của cơ chế bệnh sinh [6 - 8]. Trong thực hành, các bệnh nhân (BN) ĐTĐ khởi phát ở trẻ em/tuổi vị thành niên dễ bị chẩn đoán là ĐTĐ type 1, đặc biệt khi biểu hiện ban đầu chủ yếu là tăng đường huyết, khát nhiều, tiểu nhiều. Tuy nhiên, việc xác định nguyên nhân đơn gene có giá trị rất lớn vì giúp giải thích cơ chế bệnh sinh, tiên lượng các biến chứng ngoài tụy, tổ chức theo dõi lâu dài và đặc biệt là đánh giá nguy cơ tái phát trong gia đình. Trong bối cảnh hỗ trợ sinh sản phát triển, các cặp vợ chồng đã có con mắc bệnh đơn gene ngày càng có nhu cầu thực hiện IVF kết hợp PGT-M để sinh con không mắc bệnh. Trong nghiên cứu này, chúng tôi báo cáo một gia đình có hai anh em ruột cùng mắc ĐTĐ khởi phát sớm, phát hiện một biến thể mới trên gene *WFS1* ở trạng thái đồng hợp tử, trong khi bố mẹ là những người lành mang gene. Nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Góp phần mở rộng phổ biến thể của gene WFS1 và nhấn mạnh vai trò của xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán xác định và tư vấn sinh sản.*

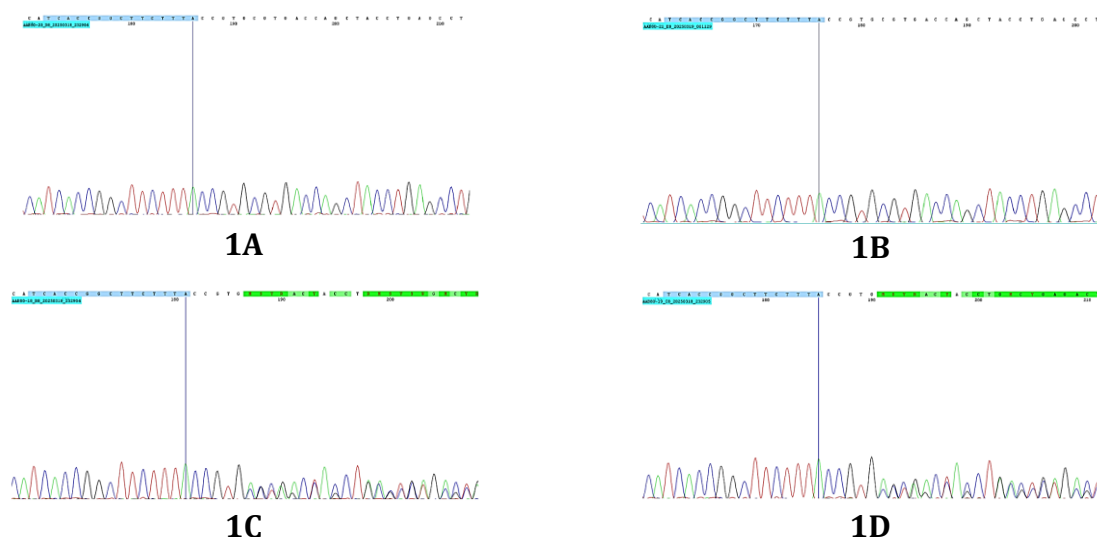
GIỚI THIỆU CA BỆNH

Gia đình có hai người con, một con trai sinh năm 2003 và một con gái sinh năm 2005, đều được chẩn đoán ĐTĐ khởi phát sớm. Gia đình đến khám với nguyện vọng thực hiện IVF và PGT-M nhằm sinh con không mắc bệnh. Khai thác tiền sử không ghi nhận người thân ở các thế hệ trước mắc ĐTĐ khởi phát sớm, giảm thị lực, điếc hoặc bệnh lý thần kinh. Cả bố và mẹ đều khỏe mạnh.

BN 1: Nam giới, sinh năm 2003, phát triển thể chất và tinh thần bình thường trong giai đoạn đầu đời. Năm 6 tuổi, BN xuất hiện triệu chứng uống nhiều, tiểu nhiều và mệt mỏi; xét nghiệm ghi nhận glucose máu khoảng 20 mmol/L và được chẩn đoán ĐTĐ type 1, điều trị bằng thuốc tiêm insulin. Tại thời điểm đánh giá, glucose máu là 8,7 mmol/L. BN giảm thị lực nặng (thị lực khoảng 1/10), thính lực bình thường, chưa ghi nhận biểu hiện lâm sàng

của đái tháo nhạt hoặc rối loạn thần kinh. Siêu âm hệ tiết niệu vào năm 20 tuổi phát hiện giãn đài bể thận và niệu quản hai bên do chít hẹp niệu quản đoạn thấp.

BN 2: Nữ giới, sinh năm 2005, được phát hiện tăng glucose máu (19 mmol/L) tình cờ vào năm 7 tuổi và được chẩn đoán ĐTĐ type 1, điều trị bằng insulin. Các kết quả xét nghiệm thời điểm 3 năm sau điều trị: Glucose 11,34 mmol/L, HbA1C 8,0%, glucose niệu 250 mg/dL, ceton niệu âm tính. BN được điều trị bằng thuốc tiêm insulin và hiện tại đường huyết ổn định. Khám chuyên khoa mắt phát hiện teo thần kinh thị giác hai bên; thị lực không kính: Mắt phải đếm ngón tay ở khoảng cách 2,0m và mắt trái 1,5m. Thính lực bình thường. Siêu âm ổ bụng ghi nhận giãn nhẹ đài bể thận và niệu quản hai bên. BN có nhịp nhanh xoang (149 lần/phút), chưa phát hiện biểu hiện thần kinh/nội tiết khác tại thời điểm đánh giá.



Hình 1. Hình ảnh kết quả giải trình tự Sanger của đột biến *WFS1* c.1320_1323dup(p.Thr442ArgfsTer102) ở gia đình BN.

(1A. Đột biến đồng hợp tử trên con trai đầu; 1B. Đột biến đồng hợp tử trên con gái thứ hai; 1C. Đột biến dị hợp tử trên mẹ; 1D. Đột biến dị hợp tử trên bố)

Xét nghiệm di truyền được thực hiện cho cả hai anh em bằng giải trình tự thế hệ mới sử dụng panel 4.500 gene, với độ phủ trung bình 100X và đối chiếu với bộ gene tham chiếu GRCh38. Biến thể liên quan đến lâm sàng được xác nhận bằng giải trình tự Sanger (Hình 1).

Kết quả cho thấy cả hai BN đều mang biến thể NM_006005.3(*WFS1*).1320_1323dup (p.Thr442ArgfsTer102) ở trạng thái đồng hợp tử. Đây là biến thể lặp 4 nucleotide gây lệch khung đọc và tạo mã kết thúc sớm, dự đoán tạo protein wolframin bị cắt cụt còn 543 acid amin thay vì 890 acid amin như bình thường. Biến thể nằm tại exon 8 của gene *WFS1*, làm mất phần lớn vùng C tận của protein, phù hợp với cơ chế mất chức năng đã được biết đến của gene *WFS1*. Xét nghiệm giải trình tự Sanger trên người bố và mẹ cho thấy cả hai đều mang cùng biến thể ở trạng thái dị hợp tử và không có biểu hiện lâm sàng (Hình 1), phù hợp với kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Tại thời điểm phân tích, biến thể chưa được ghi nhận trên cơ sở dữ liệu ClinVar. Dựa trên đặc điểm của biến thể lệch khung đọc, sự phân ly trong gia đình và mức độ phù hợp với kiểu hình lâm sàng, biến thể được phân loại là gây bệnh (Pathogenic) theo Tiêu chuẩn ACMG/AMP 2015 với các tiêu chí PVS1_Strong, PM3_Strong, PP4 và PP1_supporting [9].

BÀN LUẬN

Trường hợp này cho thấy vai trò quan trọng của xét nghiệm di truyền ở các gia đình có nhiều thành viên mắc ĐTĐ khởi

phát sớm. Cả hai anh em đều được chẩn đoán ĐTĐ từ nhỏ và phụ thuộc insulin, trong đó người em gái có teo thần kinh thị giác hai bên, còn người anh bị giảm thị lực nặng. Các đặc điểm này gợi ý bệnh lý thuộc phổ rối loạn liên quan đến gene *WFS1* hơn là ĐTĐ type 1 đơn thuần [3 - 6]. Các nghiên cứu kiểu gene, kiểu hình cho thấy các đột biến lệch khung đọc, đặc biệt khi xuất hiện ở trạng thái hai alen, thường liên quan đến biểu hiện lâm sàng nặng hơn, bao gồm ĐTĐ khởi phát sớm, teo thần kinh thị giác tiến triển và các bất thường nhiều hệ cơ quan. Mức độ biểu hiện của bệnh liên quan đến gene *WFS1* có thể thay đổi tùy theo loại biến thể, vị trí biến thể và mức độ ảnh hưởng đến biểu hiện hoặc chức năng của protein wolframin. Phần lớn các biến thể gây hội chứng Wolfram được báo cáo tập trung tại exon 8 của gene *WFS1*, bao gồm các biến thể sai nghĩa, vô nghĩa và lệch khung đọc. Đối với các biến thể vô nghĩa hoặc lệch khung tạo mã kết thúc sớm ở exon cuối, bản phiên mã về nguyên tắc có thể thoát khỏi cơ chế phân hủy RNA thông tin do mã kết thúc sớm (nonsense-mediated mRNA decay - NMD). Tuy nhiên, khả năng thoát NMD không phải tuyệt đối; một số nghiên cứu chức năng trên gene *WFS1* cho thấy bản phiên mã mang biến thể vô nghĩa vẫn có thể không ổn định và bị phân hủy nhanh. Vì vậy, tác động thực tế của từng biến thể lên RNA và protein cần được xác nhận bằng các nghiên cứu chức năng. Các nghiên cứu về tương quan kiểu gene - kiểu hình cho thấy BN mang hai biến thể mất chức

năng, đặc biệt là vô nghĩa hoặc lệch khung, có xu hướng khởi phát bệnh sớm hơn và có kiểu hình nặng hơn so với các trường hợp mang biến thể sai nghĩa; tuy nhiên, mức độ biểu hiện vẫn có sự khác biệt đáng kể giữa các cá thể [6 - 8].

Ở ca bệnh này, biến thể c.1320_1323dup gây lệch khung đọc, thuộc nhóm biến thể có khả năng cao gây mất chức năng protein. Dù chưa được báo cáo trên ClinVar, tính chất biến thể, vị trí xảy ra trên gene là vùng exon 8, sự hiện diện ở trạng thái đồng hợp tử ở cả hai anh em mắc bệnh và trạng thái dị hợp tử ở bố mẹ khỏe mạnh là những bằng chứng mạnh chứng minh nguyên nhân gây bệnh của biến thể. Nghiên cứu của de Heredia ML và CS trên 400 BN mắc hội chứng Wolfram cho thấy 59,4% BN chỉ có từ 1 - 3 triệu chứng và các biểu hiện thường tiến triển theo thời gian, với ĐTĐ xuất hiện sớm nhất, tiếp theo là teo thần kinh thị giác, biểu hiện điếc, đái tháo nhạt và các rối loạn thần kinh thường xuất hiện muộn hơn [6].

Biểu hiện lâm sàng giữa hai anh em không hoàn toàn giống nhau, dù mang cùng một biến thể đồng hợp tử. Người anh có giảm thị lực nặng nhưng chưa ghi nhận teo thần kinh thị giác hai bên rõ như người em gái; thính lực của cả hai đều bình thường. Điều này phù hợp với nhận định phổ biến biểu hiện liên quan đến gene *WFS1* rất biến động, ngay cả giữa các cá thể trong cùng một gia đình. Sự khác biệt về kiểu hình có thể liên quan đến yếu tố điều biến di truyền, môi

trường hoặc thời gian tiến triển bệnh. Từ góc độ lâm sàng, chẩn đoán di truyền xác định ở gia đình này có nhiều ý nghĩa. Kết quả giúp phân biệt với ĐTĐ type 1, từ đó định hướng theo dõi lâu dài các cơ quan có nguy cơ bị ảnh hưởng như thị giác, thính giác, thần kinh và nội tiết. Kết quả cung cấp cơ sở cho tư vấn di truyền: Với kiểu di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, nguy cơ tái phát ở mỗi lần mang thai là 25% nếu cả bố và mẹ đều là người lành mang gene. Trong bối cảnh gia đình có nguyện vọng sinh thêm con và mong muốn thực hiện IVF, việc xác định biến thể đích cho phép xây dựng chiến lược PGT-M nhằm lựa chọn phôi không mắc bệnh. Tuy nhiên, báo cáo có một số hạn chế như chưa phân tích chức năng *in vitro* để chứng minh trực tiếp tác động của biến thể lên protein wolframin. Ngoài ra, thời gian theo dõi lâm sàng hiện tại chưa đủ dài để đánh giá đầy đủ nguy cơ xuất hiện thêm các biểu hiện khác thuộc phổ hội chứng Wolfram như điếc tiếp nhận hay đái tháo nhạt. Dù vậy, với các bằng chứng hiện có, biến thể này nhiều khả năng là nguyên nhân gây bệnh trong gia đình.

KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một gia đình có hai anh em mắc ĐTĐ khởi phát sớm, phát hiện biến thể mới c.1320_1323dup trên gene *WFS1* ở trạng thái đồng hợp tử. Biến thể gây lệch khung đọc, chưa được ghi nhận trên ClinVar tại thời điểm phân tích, nhưng được phân loại là gây bệnh

theo Tiêu chuẩn ACMG/AMP 2015. Bố và mẹ đều là người lành mang gene dị hợp tử. Kết quả này có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán xác định, theo dõi lâm sàng, tư vấn nguy cơ tái phát và định hướng thực hiện IVF kết hợp PGT-M cho gia đình.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Khoa học của Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội (Quyết định số 11/2026/BB-HĐKH-BVNH ngày 14 tháng 3 năm 2026) và thực hiện theo đúng quy trình nghiên cứu khoa học của Bệnh viện. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Naylor R, Knight Johnson A, del Gaudio D. Maturity-onset diabetes of the young overview. 2018 May 24.
2. Salguero MV, Arosemena M, Pollin T, et al. Monogenic forms of diabetes. 2023 Dec 20. In: Diabetes in America (Internet). Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). 2023.
3. Urano F. Wolfram syndrome: diagnosis, management, and treatment. *Curr Diab Rep*. 2016 Jan;16(1):6.
4. Barrett T, Tranebjærg L, Gupta R, et al. WFS1 spectrum disorder. 2009 Feb 24 (Updated 2022 Dec 1). Seattle: University of Washington, Seattle. 1993-2026.
5. Kõks S. Genomics of wolfram syndrome 1 (WFS1). *Biomolecules*. 2023;13(9):1346. <https://doi.org/10.3390/biom13091346>
6. de Heredia ML, Clèries R, Nunes V. Genotypic classification of patients with Wolfram syndrome: insights into the natural history of the disease and correlation with phenotype. *Genet Med*. 2013 Jul;15(7):497-506.
7. Smith CJA, Crock PA, King BR, et al. Phenotype-genotype correlations in a series of Wolfram syndrome families. *Diabetes Care*. 2004 Aug 1;27(8):2003-2009.
8. Cano A, Rouzier C, Monnot S, et al. Identification of novel mutations in WFS1 and genotype-phenotype correlation in Wolfram syndrome. *Am J Med Genet A*. 2007 Jul 15;143A(14):1605-12.
9. Richards S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.