
CHƯƠNG IV:

BỆNH NHIỄM SẮC THỂ

DÀN BÀI

- I. ĐẠI CƯƠNG
- II. BẤT THƯỜNG SỐ LƯỢNG NST
- III. BỆNH LÝ BẤT THƯỜNG SỐ LƯỢNG NST
- IV. BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC NST
- V. BỆNH LÝ BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC NST

TÀI LIỆU THAM KHẢO

MỤC TIÊU

Học xong phần này sinh viên sẽ có khả năng:

- Giải thích 3 cơ chế gây đa bội thể;
- Giải thích 3 cơ chế gây lệch bội;
- Trình bày nguyên nhân, cơ chế, triệu chứng lâm sàng của ba bệnh lý lệch bội NST thường thường gặp nhất (trisomy 21, 13, 18);
- Trình bày nguyên nhân, cơ chế, triệu chứng lâm sàng của các bệnh lý lệch bội NST giới tính: Turner, Klinefelter;
- Trình bày cơ chế phát sinh và hậu quả các bất thường cấu trúc NST: mất đoạn, nhân đoạn, đảo đoạn, chuyển đoạn, NST đều, NST hai tâm;
- Trình bày ba ví dụ bệnh lý bất thường cấu trúc NST: Hội chứng mèo kêu, Hội chứng Di-George và Hội chứng Down chuyển đoạn.

I. ĐẠI CƯƠNG

1956, Tjio và Levan xác định chính xác số lượng NST người là 46 NST: 46, XX (XY)

1959, Lejeune và cộng sự đã mô tả 1 bệnh nhân đầu tiên với rối loạn nhiễm sắc thể (thừa 1 NST 21) thường được gọi là hội chứng DOWN.

Vài năm sau hàng loạt các bệnh có liên quan đến rối loạn NST ở người đã được công bố như hội chứng Turner, hội chứng Klinefelter ... Từ đó trở đi một chương mới trong bệnh học người đã ra đời đó là bệnh học NST.

Hầu hết các bất thường trong cấu trúc, tự nhân đôi NST, phân ly NST đều gây hậu quả quan sát được trên lâm sàng.

Các bất thường NST có thể được chia thành hai nhóm chính: bất thường về số lượng và bất thường về cấu trúc.

Hơn 50% các trường hợp sảy thai tự nhiên có liên quan đến các bất thường NST, đa số là do bất thường số lượng NST dạng lệch bội (trisomy, monosomy).

II. BẤT THƯỜNG SỐ LƯỢNG NST

1. Đại cương

Ở người, bất kỳ sai lệch số lượng nào so với $2n = 46$ đều gây ra những biểu hiện bất thường cho cá thể có thể quan sát được.

Có thể chia bất thường số lượng NST thành hai loại:

- Tăng chẵn hoặc lẻ cả bộ n NST: $3n, 4n...$ gọi là **đa bội (polyploidy)**;
- Tăng hoặc giảm một hoặc vài NST so với bộ NST bình thường, gọi là **lệch bội (aneuploidy)**.

2. Đa bội

a. Nguyên nhân

- **Hóa chất:** Một số hóa chất có tác dụng gây tế bào đa bội thể là Colchicin, Vinblastin... Trong nuôi cấy tế bào, ngay cả đối với tế bào của người, với nồng độ cao của các chất trên sẽ tạo nên nhiều tế bào đa bội;
- **Tác nhân vật lý:** Sốc nhiệt độ cao hoặc thấp có tác dụng ức chế quá trình giảm phân tạo nên giao tử lưỡng bội ($2n$) hoặc ức chế các lần phân bào nguyên nhiễm đầu tiên của hợp tử, tạo nên các tế bào đa bội.

b. Cơ chế

Cá thể đa bội có thể được hình thành từ các cơ chế sau: **(1)** Sự thụ tinh của các giao tử bất thường; **(2)** Sự phân chia bất thường của hợp tử; **(3)** Sự xâm nhập của tế bào cực vào trứng đã thụ tinh.

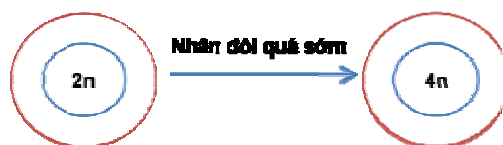
(1) Sự cản trở quá trình giảm nhiễm xảy ra trong quá trình tạo giao tử có thể tạo ra các giao tử bất thường. Sự thụ tinh của các giao tử bất thường này kéo theo các hậu quả:

- Sự thụ tinh của một giao tử (trứng hoặc tinh trùng) bất thường ($2n$) với một giao tử bình thường (n) sẽ tạo nên 1 hợp tử tam bội ($3n$):

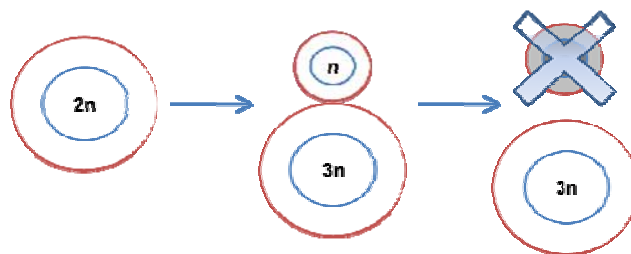
$$(2n) + (n) \rightarrow \text{hợp tử } (3n) = 69\text{NST.}$$

- Sự thụ tinh của trứng ($2n$) và tinh trùng ($2n$) $\rightarrow$ tứ bội ($4n$) = 92 NST.
- Sự thụ tinh kép của một trứng bình thường (n) với 2 tinh trùng bình thường (n) $\rightarrow$ hợp tử tam bội ($3n$).

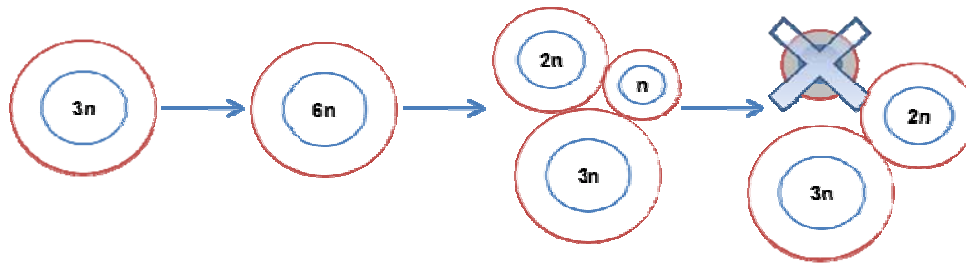
(2) Khi hợp tử nhân đôi ở giai đoạn quá sớm không kèm theo sự phân chia của bào tương, ta sẽ có hợp tử tứ bội ($4n$). Sau đó các hợp tử này tiếp tục phân chia bình thường tạo thành các phôi bào ($4n$) và phát triển thành cơ thể ($4n$).



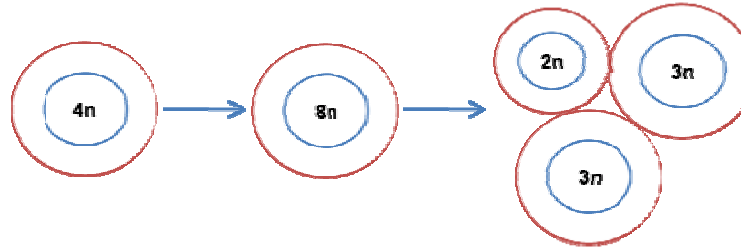
Trường hợp bộ NST của hợp tử nhân đôi rồi phân bố số NST cho 2 nhân con không đều: 1 nhân nhận được $1n$; 1 nhân kia nhận được $(3n)$; phôi bào ($1n$) bị tiêu vong còn phôi bào ($3n$) phát triển thành cơ thể tam bội ($3n$).



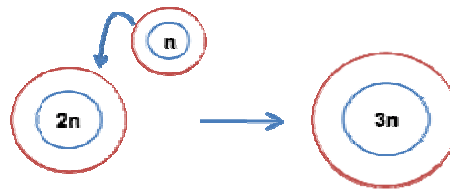
Trường hợp từ 1 hợp tử ($3n$); các NST nhân đôi rồi phân chia theo 3 cực cho 3 phôi bào khác nhau: n , $2n$, $3n$. Phôi bào (n) tiêu vong, còn 2 phôi bào $2n$ và $3n$ phát triển thành cơ thể khảm có 2 dòng tế bào $2n/3n$.



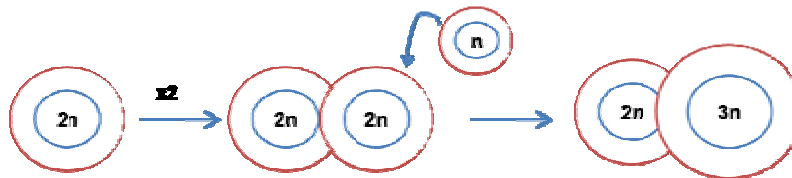
Trường hợp hợp tử ($4n$) sau khi nhân đôi số NST, phân chia theo 3 cực tạo thành cơ thể khảm $2n/3n$.



(3) Sự xâm nhập của 1 tế bào cực (n) vào hợp tử ($2n$) ở giai đoạn 1 phôi bào tạo nên cơ thể tam bội $3n$.



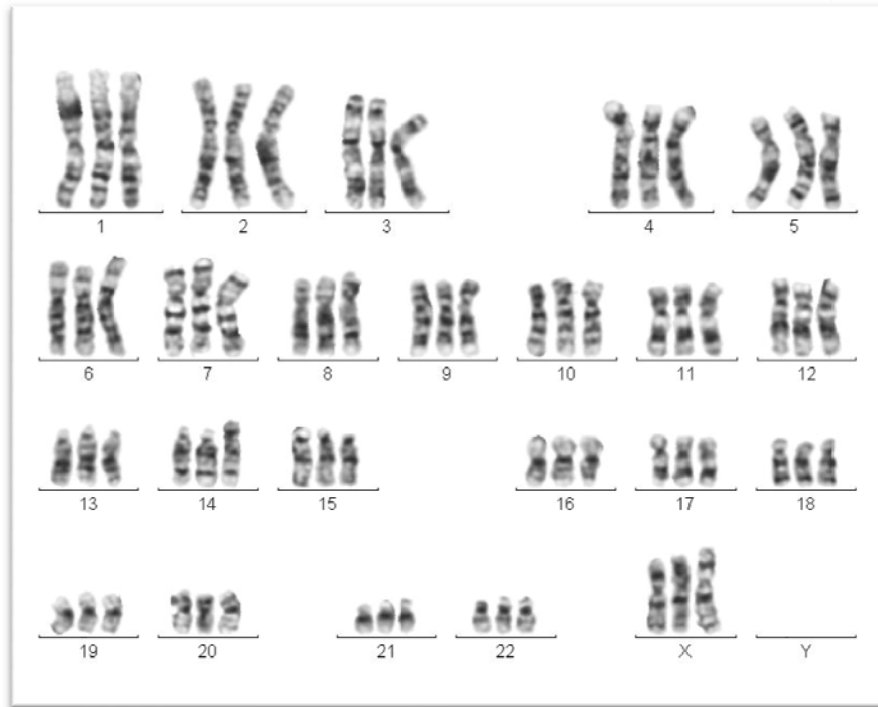
Sự xâm nhập của 1 tế bào cực (n) ở giai đoạn 2 phôi bào tạo thành cơ thể khảm $2n/3n$.



c. Hậu quả đa bội thể

Hầu hết các trường hợp rối loạn NST ở người đều bị chết trong thời kỳ phôi thai.

Theo Boué (1977) khi phân tích Karyotype ở các bào thai sảy tự nhiên, nhận thấy 60% là có rối loạn NST cụ thể là tam bội 19,9% (Hình 1); tứ bội 6,2%; Trisomy các loại 53,7%; 45, XO chiếm 15,3%.



Hình 1: Nhiễm sắc thể đồ một trường hợp tam bội thể
(Nguồn: Khoa Di truyền, BV Hùng Vương, TPHCM)

Một số trường hợp thai được sinh ra, thì NST đều ở trạng thái khả $2n/3n$. Các thai này thường trọng lượng khi đẻ thấp so với thai bình thường; kèm theo dị tật bẩm sinh vùng đầu, mặt, dị dạng xương, tay và chân có thể dính ngón, dị dạng cơ quan sinh dục.

- Trẻ sơ sinh 69, XXY có dấu hiệu rõ rệt như tinh hoàn nhỏ, lỗ tiểu đóng thấp, bìu chẻ đôi.
- Trẻ sơ sinh 69, XXX có hiện tượng giảm sản buồng trứng.
- Karyotype của một số trường hợp tam bội thể.
 - 46, XX / 69, XXX
 - 46, XX / 69, XXY
 - 46, XY / 69, XXY
 - 46, XY / 69, XYY
- 15% các trường hợp tam bội là kết quả sự thụ tinh của giao tử đơn bội (n) với giao tử bất thường lưỡng bội ($2n$).
- 85% các trường hợp tam bội còn lại chủ yếu là do sự thụ tinh của 1 trứng với 2 tinh trùng, gây ra thai trứng bán phần.
- Thể tứ bội gặp chủ yếu ở các tế bào thai sẩy. Rất hiếm gặp thể tứ bội khả ở các trẻ sơ sinh sống.

3. Lệch bội

a. Nguyên nhân

- Do rối loạn chức năng tuyến giáp: Người ta nhận thấy ở các gia đình có rối loạn chức năng tuyến giáp thì tần số con cái bị hội chứng Down hoặc hội chứng Klinefelter cao hơn các gia đình bình thường.
- Nhiễm phóng xạ: Nhiễm phóng xạ được coi là một nguyên nhân đưa đến sự không phân ly NST trong quá trình giảm nhiễm, tạo nên các giao tử lệch bội. Người ta thấy ở những bệnh nhân có rối loạn NST dạng lệch bội, đặc biệt là mẹ của những người bị hội chứng Down cho thấy có sự tiếp xúc với tia xạ lâu dài.
- Do bố mẹ lớn tuổi, đặc biệt là tuổi người mẹ: Một hiện tượng đã được xác nhận hoàn toàn là khi tuổi của người mẹ gần 40 thì tỷ lệ con bị hội chứng Down và các loại Trisomy khác tăng cao hơn so với các trường hợp mà người mẹ còn ít tuổi.

b. Cơ chế

Cá thể lệch bội có thể được hình thành từ các cơ chế sau: **(1)** Không phân ly NST trong giảm phân; **(2)** Không phân ly NST trong nguyên phân; **(3)** Thất lạc NST ở kỳ sau (Hình 2).

(1) Không phân ly NST trong giảm phân

Trong quá trình giảm phân đối với tế bào mầm, các NST tương đồng sẽ phân ly để tạo nên các giao tử bình thường chứa bộ NST đơn bội (n), để khi thụ tinh sẽ tạo nên hợp tử lưỡng bội $2n = 46$ NST.

Trong quá trình giảm phân, nếu có một cặp NST nào đó không phân ly mà cùng nhau đi vào 1 giao tử, kết quả sẽ tạo nên các giao tử bất thường (ta gọi là các giao tử lệch bội) nghĩa là có giao tử thừa 1 NST và có giao tử thiếu 1 NST. Các giao tử lệch bội khi thụ tinh sẽ hình thành các hợp tử lệch bội.

Hiện tượng không phân ly các NST trong quá trình giảm phân có thể xảy ra:

- Đối với dòng tinh hoặc dòng trứng.
- Đối với NST giới tính và NST thường.
- Ở lần giảm phân I hoặc lần giảm phân II.

(2) Không phân ly NST trong nguyên phân

Cơ chế này gặp khi hợp tử đang phân chia, gây ra nhiều dòng tế bào có số lượng NST khác nhau trên một cơ thể (gọi là tình trạng khảm).

Cơ chế này không bao giờ gây nên lệch bội dạng Trisomy hoặc monosomy thuần nhất.

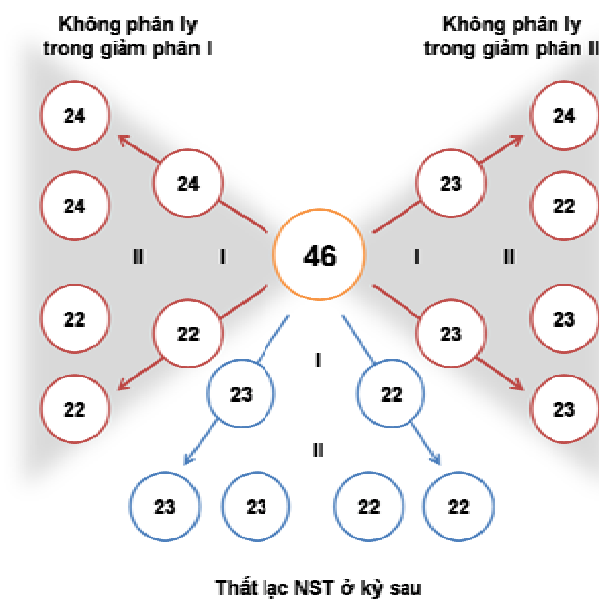
- Nếu hiện tượng không phân ly NST xảy ra ở lần phân cắt thứ nhất của hợp tử, sẽ tạo 2 phôi bào khác nhau: 1 phôi bào chứa 45 NST và 1 phôi bào chứa 47 NST. Hai phôi bào này tiếp tục phân chia tạo thành cơ thể có 2 dòng tế bào lệch bội 45/47 gọi là thể khảm.
- Nếu hiện tượng không phân ly NST xảy ra ở lần phân cắt thứ II của hợp tử, sẽ tạo thành 3 dòng tế bào 45/46/47. Dòng tế bào chứa 45 NST không có khả năng sống thì cơ thể khảm chỉ còn lại 2 dòng tế bào 46 và 47. Trong trường hợp hiện tượng không phân ly xảy ra nhiều lần sẽ tạo thành cơ thể khảm rất phức tạp.

(3) Thất lạc NST ở kỳ sau

Ở kỳ sau, nếu có 1 NST không bám vào thoi vô sắc và không trượt về cực tế bào được, nằm bất động ở tế bào chất rồi tiêu biến đi, kết quả sẽ có một tế bào con thiếu 1 NST.

Hiện tượng thất lạc NST ở kỳ sau có thể xảy ra trong:

- Giảm phân: tạo thành giao tử thiếu 1 NST.
- Quá trình phân chia của hợp tử, tạo thành cơ thể khảm.



Hình 2: Các cơ chế tạo giao tử lệch bội

c. Phân loại

Với các cơ chế đã được trình bày ở phần trên, cơ thể lệch bội có thể thuộc các dạng sau:

Thể không (Nullisomy: $2n - 2$): thiếu cả 2 chiếc của một cặp NST nào đó, không gặp trường hợp nào ở người.

Thể đơn (Monosomy: $2n - 1$): thiếu 1 chiếc của 1 cặp NST nào đó.

- Không gặp Monosomy NST thường vì phần lớn đều bị chết ở thời kỳ phôi thai;
- Chỉ gặp Monosomy NST giới tính (45, XO).

Thể ba (Trisomy: $2n + 1$): có thêm 1 chiếc thuộc về cặp NST nào đó. Loại này hay gặp ở người.

- Đối với thai sẩy: khảo sát NST ở các thai sẩy, bất cứ trisomy của NST nào cũng có thể thấy (ngoại trừ NST số 1 và số 5);
- Đối với trẻ sơ sinh: Trisomy chỉ thấy ở NST 13, 18, 21 và 22.

Thể đa (Polysomy: $2n + 2$; $2n + 3$...): loại này ít gặp.

- 48, XXXY $\rightarrow$ Polysomy X;
- 48, XXX, + 21 $\rightarrow$ Trisomy kép (dư NST X và NST số 21)...

Thể khảm (mosaic): trong cùng 1 cơ thể có 2 hoặc nhiều dòng tế bào chứa Karyotype khác nhau.

- 45, XO / 47, XXX;
- 46, XX / 47, XX, +21...

d. Hậu quả lệch bội

Ở phôi thai

Khi phân tích Karyotype ở các thai sẩy tự nhiên ta không gặp Monosomy NST thường, chủ yếu gặp các loại Trisomy của bất kỳ NST nào (trừ NST số 1 và số 5).

Theo logic thì tỷ lệ Monosomy và Trisomy phải bằng nhau. Như vậy, ta có thể suy ra rằng tất cả những hợp tử Monosomy NST thường đều chết rất sớm ở giai đoạn phôi, không phát triển được tới giai đoạn bào thai.

Ở trẻ em sau khi sinh

Tỷ lệ sai lệch NST chiếm 0,5% - 1%.

Trong các sai lệch NST thường thì Trisomy chiếm tỷ lệ cao nhất, nhưng chỉ có 3 loại Trisomy là sống được sau khi sinh đó là các Trisomy 13, 18 và 21, trong đó Trisomy 21 là có khả năng sống tới tuổi trưởng thành, còn 2 loại Trisomy 13 và 18 thì trên 90% đều chết trong vòng 1 năm tuổi.

Các loại Trisomy NST thường khác như Trisomy 2, 7, 8, 9, 20 và 22 thỉnh thoảng cũng gặp và sống được một khi nó ở trong tình trạng khảm.

III. BỆNH LÝ BẤT THƯỜNG SỐ LƯỢNG NST

1. Trisomy 21 hay Hội chứng Down

Là ví dụ thường gặp nhất cho lệch bội NST ở người dạng trisomy.

Được mô tả lần đầu tiên bởi Langdon Down năm 1866. Tuy nhiên, mãi đến năm 1959 Lejeune và cộng sự mới tìm thấy ở trẻ bị hội chứng Down có 47 NST, thừa 1 NST số 21.

a. Với hội chứng trisomy 21 trên lâm sàng, bản chất di truyền có thể thuộc các trường hợp sau:

- Trisomy 21 thuần nhất, chiếm khoảng 90% các trường hợp: bệnh nhân có 3 NST 21. Karyotype cho kết quả 47, XX, + 21 hoặc 47, XY, + 21. NST 21 thừa trong 80% trường hợp có nguồn gốc từ mẹ, 20% có nguồn gốc từ bố;
- Trisomy 21 do lặp đoạn liên quan đến phần lớn cánh dài của NST 21;
- Trisomy 21 chuyển đoạn (chi tiết trong phần Bất thường cấu trúc NST).

Trong một số ít trường hợp (4% - 6%), các bất thường di truyền kể trên có thể gặp dạng thể khảm (xuất hiện trong quá trình nguyên phân của hợp tử, chỉ tìm thấy ở một số cơ quan). Tùy tỷ lệ các tế bào bình thường / các tế bào trisomy 21 mà các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân có độ nặng thay đổi.

b. Tần suất

Chiếm tỷ lệ khoảng 1/660 trẻ sơ sinh sống. Tỷ lệ này càng tăng cao khi phân tích Karyotype ở các thai sẩy.

c. Nguyên nhân

- Tuổi mẹ cao là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất, và là lý do chính xác chẩn đoán trước sinh;
- Tuổi bố: không rõ và có lẽ không có ảnh hưởng gì cả. Một số tài liệu cho rằng nếu tuổi cha quá lớn thì cũng sinh con bị dị tật bẩm sinh nhưng không phải hội chứng Down.
- Bố mẹ bị nhiễm phóng xạ, viêm gan siêu vi.

Tuổi mẹ	Nguy cơ con mắc hội chứng Trisomy 21
20 - 24	1/1550
25 - 29	1/1000
30-34	1/700
40	1/100
42	1/65

d. Triệu chứng lâm sàng

Các triệu chứng lâm sàng sau đây có thể được quan sát thấy ở bệnh nhân trisomy 21 (Hình 3):

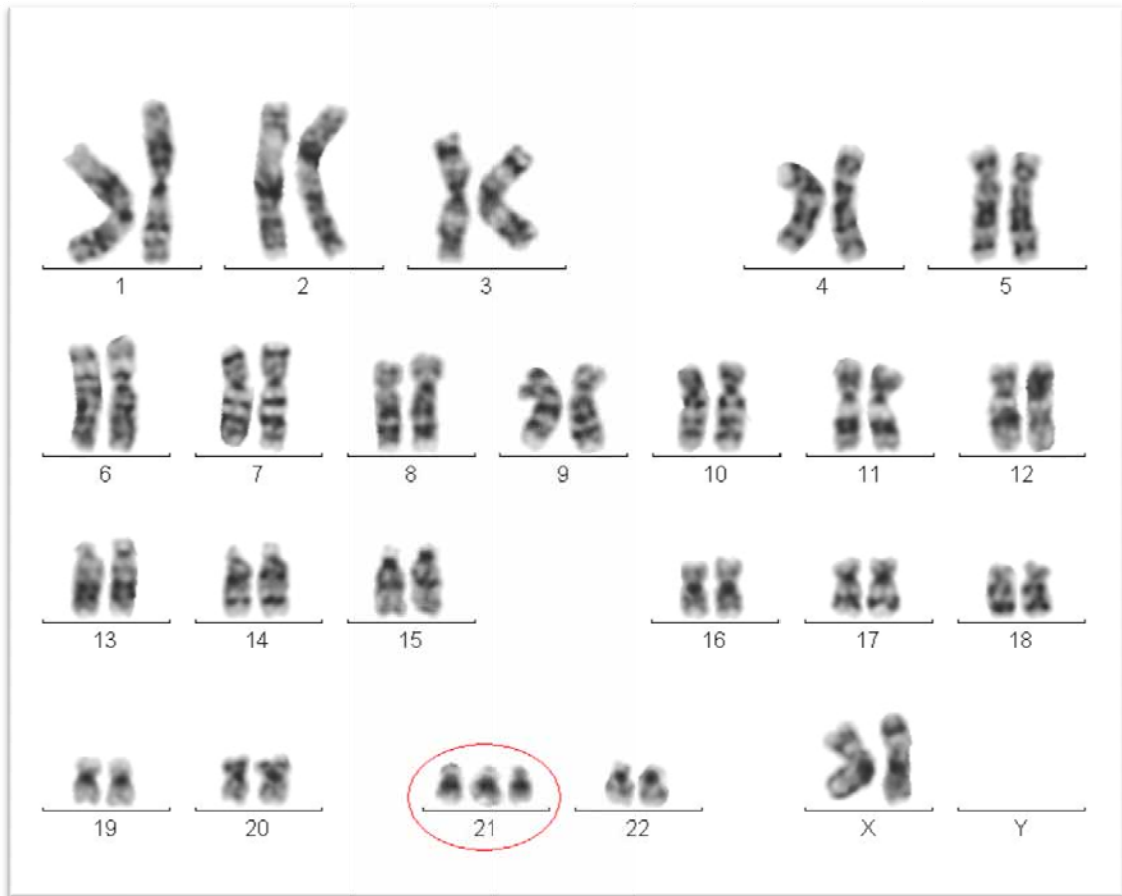
- Đầu nhỏ, trán hẹp, gáy rộng và phẳng;
- Mắt tròn, nét mặt trầm cảm;
- Khe mắt xếch, lông mi ngắn và thưa;
- Góc mũi tẹt, môi khô và dày;
- Lưỡi dài, dày, nứt nẻ, hay thè ra ngoài;
- Tai nhỏ;
- Giảm trương lực cơ, dễ đưa đến thoát vị rốn;
- Thiếu năng tâm thần, chỉ số thông minh IQ = 25 → 50;
- Cơ quan sinh dục kém phát triển;
- Thường kèm theo dị tật bẩm sinh tim và ống tiêu hóa;
- nếp vân da bàn tay có những thay đổi rõ rệt như các đường vân tay mờ, khó quan sát. Lòng bàn tay có một nếp ngang đơn độc (rãnh khi) ở 1 bên hoặc 2 bên lòng bàn tay (quan sát được ở khoảng 50% các trường hợp);
- Ngón tay út ngắn, thường chỉ có 2 đốt và quặp vào trong.



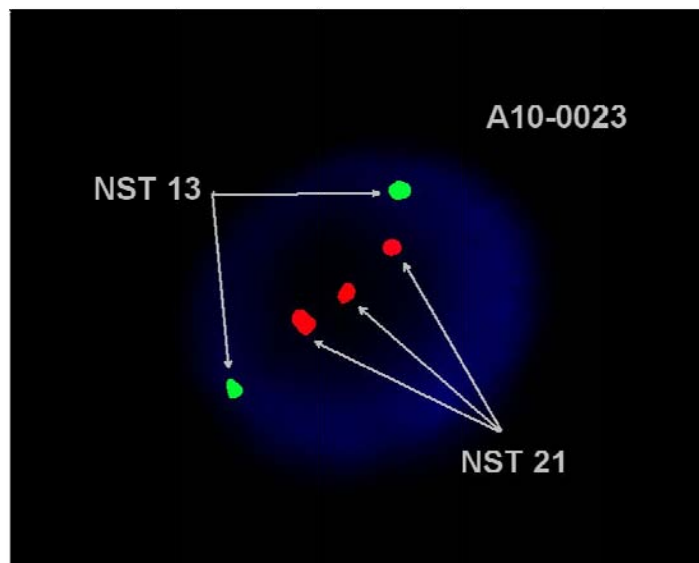
Hình 3: Nét mặt điển hình của bệnh nhân Trisomy 21

e. Chẩn đoán trước sinh

- Xét nghiệm huyết thanh mẹ được thực hiện như công cụ tầm soát đầu tiên, được chỉ định tùy theo tuổi thai:
 - Thai 11 - 13 tuần tuổi: xét nghiệm PAPP-A và β -HCG. Có thể phối hợp với đo mộ mờ da gáy trên siêu âm, để đạt khả năng phát hiện 85%, với khả năng dương tính giả 5%;
 - Thai thuộc ba tháng giữa thai kỳ: xét nghiệm AFP, uE3, và β -HCG.
- Xét nghiệm di truyền là cần thiết để chẩn đoán. Các xét nghiệm có thể thực hiện là:
 - Nhiễm sắc thể đồ (Hình 4)
 - FISH (Hình 5)
 - Phân tích SNP (Single Nucleotide Polymorphism)



Hình 4: Nhiễm sắc thể đồ một trường hợp Trisomy 21
(Nguồn: Khoa Di truyền, BV Hùng Vương, TPHCM)



Hình 5: Hình ảnh FISH một trường hợp Trisomy 21
(Nguồn: Khoa Di truyền, BV Hùng Vương, TPHCM)

f. Tiến triển

Tiên lượng sống phụ thuộc vào tình trạng dị tật tim và ống tiêu hóa kèm theo. Bệnh nhi dễ nhạy cảm đối với vi khuẩn và bệnh bạch cầu.

Tỷ lệ tử vong chiếm 50% trong vòng 5 năm đầu. Khoảng 8% bệnh nhân sống đến 40 tuổi. Chế độ giáo dục và chăm sóc đặc biệt cho những bệnh nhân trisomy 21 là cần thiết để tăng chất lượng sống của bệnh nhân và gia đình.

2. Trisomy 13 hay Hội chứng Patau

Những biểu hiện dị dạng kiểu Trisomy 13 có lẽ đã được mô tả cách đây 300 năm. Mãi đến năm 1960, Patau và cộng sự mới xác định có sự sai lệch NST trong hội chứng này là thừa 1 NST thuộc nhóm D (Patau gọi là D1 Trisomy).

Tuổi thọ trung bình của bệnh nhân trisomy 13 khoảng 90 ngày. Bệnh nhân rất hiếm khi vượt quá 1 năm tuổi.

a. Nguyên nhân

Cũng phụ thuộc vào tuổi mẹ và các điều kiện môi trường sống.

b. Bản chất di truyền:

80% trường hợp là Trisomy 13 thuần nhất : 47, XX, + 13.

20% trường hợp là Trisomy 13 khảm 46, XX/47, XX, +13 hoặc chuyển đoạn: 46, XX, -14, + t(13/14), hoặc 46, XX, -21, + t(13/21), hoặc 46, XX, -21, + t(13/21)

c. Tần suất

Ít gặp hơn hội chứng Down, chiếm tỷ lệ 1/7000 trẻ sơ sinh.

Tỷ lệ mắc bệnh theo giới tính Nam : Nữ = 1 : 1

d. Triệu chứng lâm sàng

Trisomy 13 có những dị tật nặng như (Hình 6):

- Đầu nhỏ, nhỏ từ phần đỉnh ra phần trán; chiếm 80% trường hợp.
- Da có nhiều dị dạng mạch. Cổ ngắn.
- Mắt nhỏ hoặc không có mắt (90%), có thể đục giác mạc (30%).
- Mũi tẹt và bè; môi trên và hàm ếch bị hở. Sứt môi một bên hoặc hai bên chiếm từ 70% - 90% trường hợp.
- Tai có nhiều dị dạng, vị trí hơi thấp, vành tai ép sát vào da đầu.
- Bàn tay, bàn chân thường thừa ngón chiếm 80% trường hợp.
- Có nhiều dị dạng ở tim và cơ quan sinh dục.

Trong một số trường hợp, những dị dạng mặt của bệnh nhân có thể làm với hội chứng Down không điển hình.



Hình 6: Những dị dạng điển hình trong hội chứng Patau

3. Trisomy 18 hay Hội chứng Edwards

Được Edwards và cộng sự mô tả vào năm 1960.

a. Tần suất

Tỷ lệ 1/4000 - 1/8000 trẻ sơ sinh.

b. Nguyên nhân

Mẹ có công tác liên quan đến tia xạ, mẹ bị nhiễm độc thai nghén trong những tháng đầu mang thai.

c. Bản chất di truyền

- 80% trường hợp là Trisomy thuần nhất. Karyotype: 47, XX, +18 hoặc 47, XY, +18;
- 10% trường hợp là Trisomy ở dạng khảm. Karyotype: 46, XX/ 47,XX, +18 hoặc 46, XY/ 47,XY, +18;
- 10% trường hợp là Trisomy kép, ví dụ karyotype: 48, XXY, +18, thường gây thai lưu.

d. Triệu chứng lâm sàng

Trẻ sơ sinh trisomy 18 có những triệu chứng lâm sàng đặc trưng mà từ đó ta có thể hướng đến chẩn đoán như:

- Đầu nhỏ, trán hẹp, gáy phẳng và rộng. Tai đóng thấp và dị dạng, không có dái tai, gờ tai không rõ, các xoắn và đôi xoắn ít phát triển.
- Hàm dưới kém phát triển: miệng nhỏ hình tam giác.
- Bàn tay: cơ nâng ngón kém phát triển do đó các ngón tay thường quặp vào nhau. Lòng bàn tay có rãnh khỉ giống như trường hợp hội chứng Down.
- Dị tật bẩm sinh chủ yếu ở tim, thận, cơ quan sinh dục.
- Tổng trạng: trẻ yếu, ít vận động, tâm thần - vận động kém phát triển.
- Tuổi thọ trung bình khoảng 2 tháng. Trẻ chết chủ yếu là do biến chứng tim và nhiễm trùng nặng ở phổi và cơ quan nội tạng.



Hình 7: Những dị dạng điển hình trong hội chứng Edwards

4. Hội chứng Klinefelter

Được Klinefelter miêu tả vào năm 1942. Trước tuổi dậy thì, thường bệnh nhân chưa có biểu hiện lâm sàng để phân biệt với các bé trai bình thường. Các triệu chứng được quan sát rõ ở bệnh nhân trưởng thành.

a. Tần suất

Hội chứng Klinefelter là bệnh lý lệch bội tương đối thường gặp, tỷ lệ từ khoảng 1/1000 đến 1/600 trẻ sơ sinh.

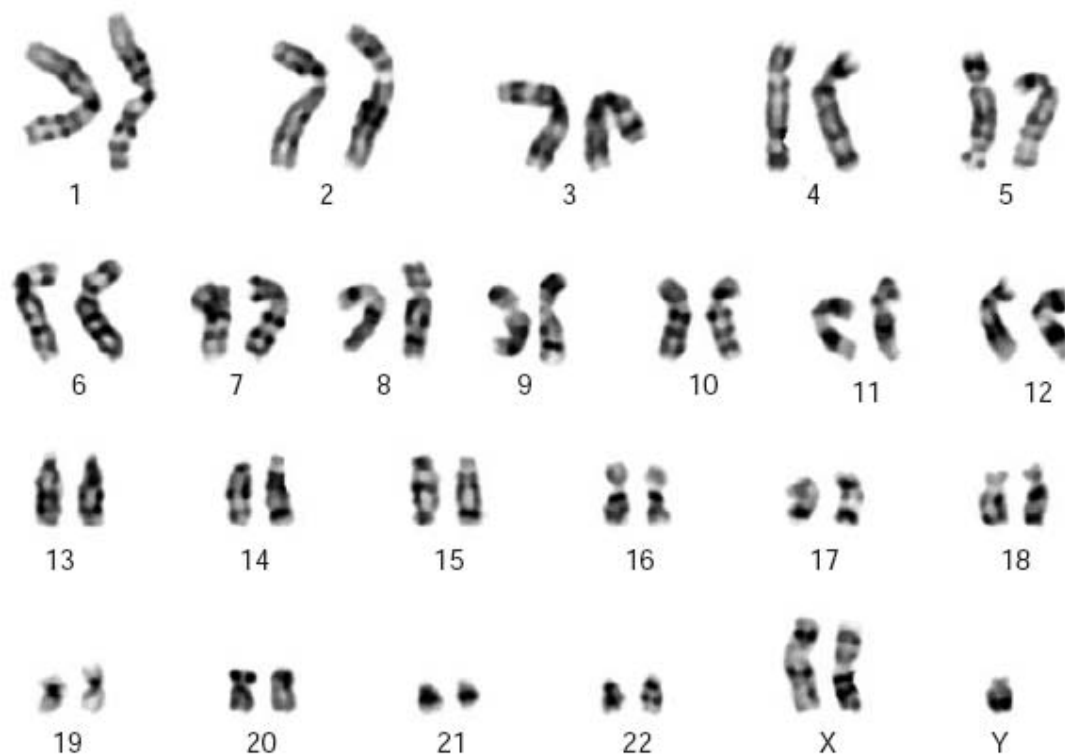
b. Nguyên nhân

Không phân ly trong quá trình giảm phân tạo giao tử của cha hoặc mẹ đều có thể là nguyên nhân dẫn đến sự hình thành hợp tử 47, XXY (trứng XX kết hợp với tinh trùng Y, hoặc trứng X kết hợp với tinh trùng XY).

Cũng có trường hợp: Trứng XX kết hợp với tinh trùng XY, Trứng XXXX kết hợp với tinh trùng Y...

c. Bản chất di truyền

Hội chứng Klinefelter trên lâm sàng có thể tương ứng với karyotype 47, XXY (Hình 8), hay 48, XXXY, hay thậm chí 49, XXXXY. Trong nhân tế bào của bệnh nhân quan sát thấy số lượng thể Barr tương ứng với số lượng NST X thừa.



Hình 8: Karyotype một trường hợp Klinefelter 47, XXY
(Nguồn: Karvita B. Ahluwalia. Genetics. New Age International, tái bản lần thứ 2, 2009)

d. Triệu chứng lâm sàng

- Cao, tỷ lệ bất thường: tay chân dài, thân ngắn;
- Ngực rộng;
- Ít lông tóc;
- Tinh hoàn nhỏ, dương vật nhỏ;
- Kém sinh sản tình trùng;
- Giảm ham muốn tình dục, rối loạn tình dục;
- Chậm phát triển tâm thần.

Điều trị hỗ trợ bằng androgens ngoại sinh có thể giúp phát triển thể chất và tâm thần tương đối bình thường.

Bệnh nhân Klinefelter ở tuổi trưởng thành có tần suất ung thư vú cao hơn so với nam giới bình thường.

5. Hội chứng Turner

a. Tần suất

Tỷ lệ 1/5.000 trẻ sơ sinh. Hội chứng này quan sát thấy trong khoảng 5% các thai sảy.

b. Nguyên nhân

Không phân ly trong quá trình giảm phân tạo giao tử của mẹ tạo thành hai loại giao tử: thiếu NST X và thừa một NST X. Sự thụ tinh giữa trứng thiếu NST X và tinh trùng X tạo thành hợp tử 45, XO (**Error! Reference source not found.**).

c. Bản chất di truyền

Hội chứng Turner có karyotype 45, XO. Trong nhân các tế bào của bệnh nhân Turner không quan sát thấy thể Barr nào.

Đa số các trường hợp bệnh nhân Turner ở thể khảm: 45, XO / 47, XXX, hoặc 45, XO/46, XX / 47, XXX.

Nghiên cứu các trường hợp hội chứng Turner đem lại một số kiến thức bổ sung: tuy có sự bất hoạt một NST X ở người nữ bình thường, nhưng một số gen trên NST X vẫn hoạt động trên cả hai NST X và cần thiết cho sự phát triển bình thường của người nữ.

d. Triệu chứng lâm sàng

- Biểu hiện giới tính nữ, tuy nhiên thường gặp vô kinh nguyên phát, thiếu sản và kém chức năng buồng trứng
- Tầm vóc thấp
- Móng tay mềm, lồi
- Nhiều nút ruồi
- Cổ rộng, chân tóc thấp

- Chân vòng kiềng
- Xương bàn tay, xương bàn chân thứ tư ngắn

Điều trị hỗ trợ bằng hormone estrogens giúp bệnh nhân Turner dậy thì và phát triển tương đối bình thường. Đa số bệnh nhân thích ứng tốt với cuộc sống.

IV. BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC NST

1. Đại cương

Đa số những cá thể mang bất thường cấu trúc NST:

- biểu hiện kiểu hình bệnh lý;
- tạo thành các giao tử bất thường.

Một số trường hợp bất thường cấu trúc NST được gọi là “cân bằng” không kéo theo hậu quả về kiểu hình (chuyển đoạn cân bằng, đảo đoạn), nhưng vẫn có khả năng tạo giao tử bất thường và gây mất cân bằng chất liệu di truyền ở đời con.

2. Nguyên nhân

- Tia phóng xạ:
 - Là một yếu tố gây đột biến đã được đề cập đến rất sớm;
 - Tần số đột biến tỷ lệ thuận với liều lượng phóng xạ;
 - Các đột biến NST tăng nhanh ngay sau khi bị phóng xạ, NST lạ được hình thành (NST hai tâm, NST vòng).
- Hoá chất gây đột biến :
 - Có nhiều hợp chất hoá học có khả năng làm tăng tần số rối loạn NST;
 - Những hoá chất có tính chất kìm hãm phân bào (một số thuốc chống ung thư), một số hoá chất vừa có khả năng gây ung thư, vừa có khả năng gây đột biến NST;
 - Hoá chất như chì, Benzen, thủy ngân, thuốc trừ sâu, diệt cỏ... cũng gây rối loạn cấu trúc NST.
- Vai trò của Virus:
 - Nhiều quan sát cho thấy: sau khi mắc bệnh đậu mùa, thủy đậu, rubeola, viêm gan siêu vi thì số trường hợp NST bất thường tăng lên ở mẫu lympho bào nuôi cấy.

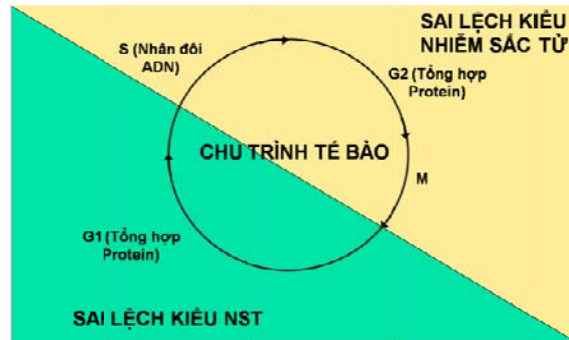
3. Cơ chế phát sinh bất thường cấu trúc nhiễm sắc tử và nhiễm sắc thể

Tất cả các NST có sai lệch về cấu trúc đều do hậu quả của sự đứt, gãy của NST. Các đoạn bị đứt gãy hầu hết đều được nối lại và hàn gắn lại theo đúng như cũ, nếu sự hàn gắn không đúng như cũ thì mới gây nên sự thay đổi về cấu trúc.

Trong chu kỳ tế bào, giai đoạn phân bào chỉ chiếm một khoảng thời gian ngắn, vì vậy các nhân tố hầu hết tác động ở giai đoạn gian kỳ.

Tùy theo các nhân tố tác động đến NST ở giai đoạn trước hoặc sau khi DNA nhân đôi mà biểu hiện ở dạng sai lệch kiểu NST hoặc kiểu nhiễm sắc tử (Hình 9).

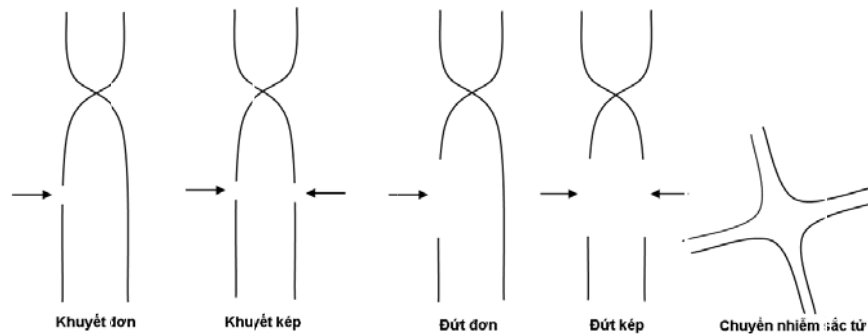
- Trước khi DNA nhân đôi (G1, đầu pha S): → Sai lệch kiểu NST;
- Sau khi DNA nhân đôi (S, G2, M) → Sai lệch kiểu nhiễm sắc tử → Sai lệch kiểu NST (sau 1 chu kỳ tiếp theo).



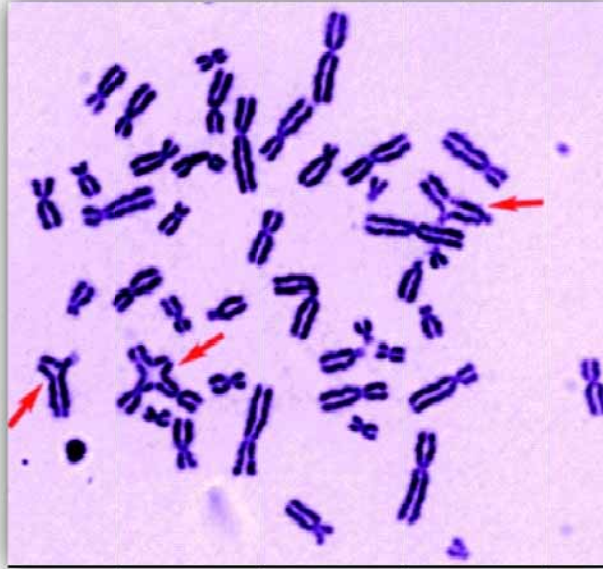
Hình 9: Phát sinh sai lệch kiểu nhiễm sắc thể và sai lệch kiểu nhiễm sắc tử

4. Các loại sai lệch kiểu nhiễm sắc tử (Hình 10)

- Khuyết đơn (gap): Một chỗ nào đó của một nhiễm sắc tử không liên tục do không bắt màu. Độ lớn của chỗ nhạt thường không lớn hơn đường kính của nhiễm sắc tử.
- Khuyết kép (isogap): Sự không bắt màu này lại xảy ra ở cả 2 nhiễm sắc tử.
- Đứt đơn: Một đoạn nhiễm sắc tử bị đứt tách ra xa phần nhiễm sắc tử còn lại, độ xa của khoảng cách giữa 2 phần thường lớn hơn đường kính của nhiễm sắc tử.
- Khuyết kép: Đứt xảy ra ở cả hai nhiễm sắc tử ở vị trí giống nhau.
- Chuyển nhiễm sắc tử: Các nhiễm sắc tử của 2 hay nhiều NST bị đứt, các nhiễm sắc tử bị đứt ghép lại với nhau tạo thành các hình 3 cánh hoặc 4 cánh.



Hình 10: Các loại sai lệch kiểu nhiễm sắc tử



Hình 11: Sai lệch kiểu nhiễm sắc tử điển hình quan sát thấy trong bệnh lý Thiếu máu Fanconia.

(Nguồn: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK6087/>)

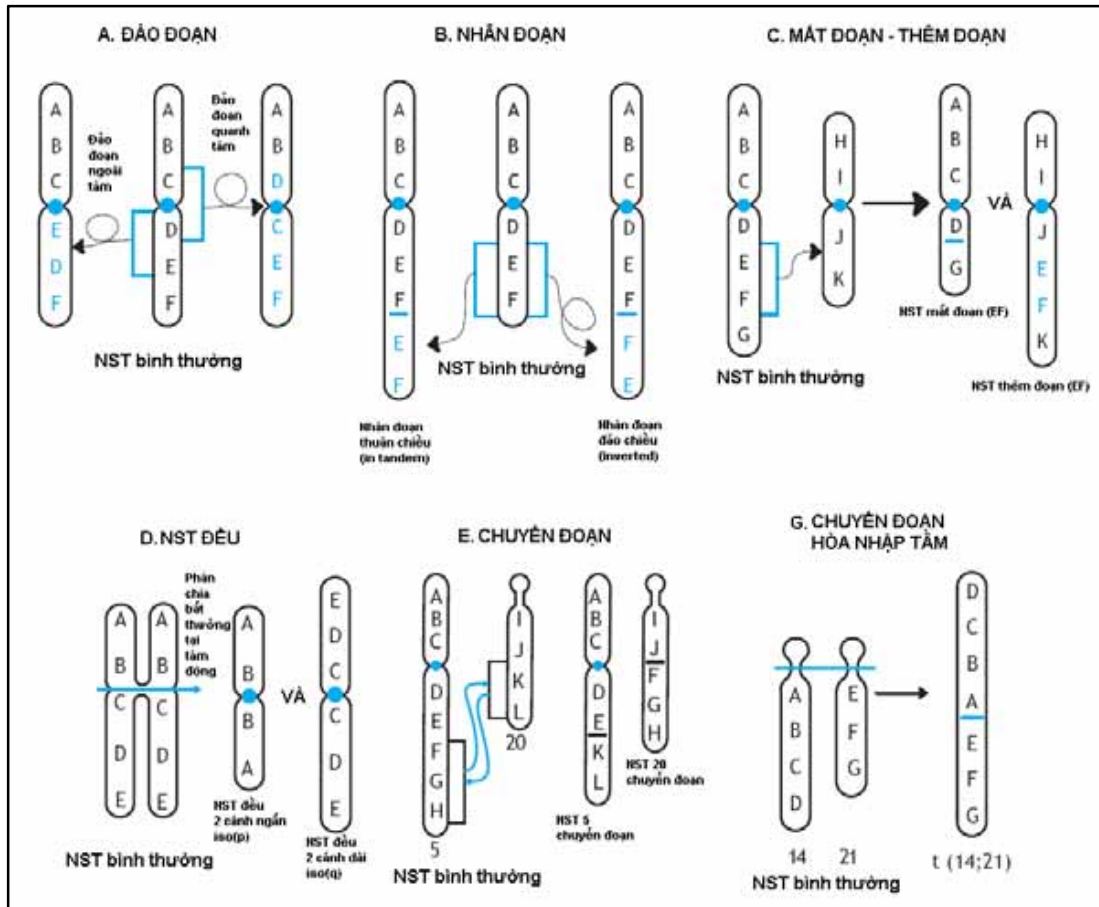
5. Các loại sai lệch kiểu nhiễm sắc thể

a. Mất đoạn (*deletion*)

Mất đoạn là hiện tượng NST bị đứt rời ra một hoặc nhiều đoạn, đoạn bị đứt không có tâm sẽ tiêu biến đi hoặc gắn sang NST khác; phần còn lại mang tâm trở nên ngắn hơn so với lúc ban đầu. Ví dụ: Hội chứng mèo kêu.

- Mất đoạn cuối (Terminal deletion):
 - Xảy ra ở một nhánh, đoạn không tâm tiêu biến đi.
 - Xảy ra ở cả hai nhánh ở gần cuối ; 2 đoạn không tâm tiêu biến đi, phần còn lại mang tâm sẽ uốn cong lại nối với nhau tạo nên NST hình vòng (thường gặp nhất là NST số 13, 18 và NST X).
- Mất đoạn giữa (Interstitial deletion):
 - Sinh ra do 2 chỗ đứt xảy ra ở cùng một nhánh. Đoạn nằm giữa ở 2 chỗ đứt bị tiêu đi, 2 phần còn lại của NST nối lại với nhau tại chỗ đứt tạo thành một NST mới.
 - Các NST mất đoạn ngắn hơn so với NST đồng dạng của nó, các gen ở đoạn đứt bị mất đi, do vậy chỉ còn các allele đơn độc ở đoạn còn lại trên NST nguyên vẹn. Chính vì vậy những gen còn lại ở đoạn đó sẽ luôn biểu hiện được tính chất của mình, dù là allele lặn.

Mất đoạn cũng có thể xảy ra trong quá trình bất chéo và tái tổ hợp giữa hai cặp NST tương đồng có đoạn không tương ứng với nhau, hậu quả tạo thành hai NST tái tổ hợp bất thường: một NST mất đoạn, một NST thêm đoạn (Hình 12C: Mất đoạn – thêm đoạn).



Hình 12: Cơ chế gây ra các bất thường cấu trúc NST thường gặp

b. Đảo đoạn (inversion)

Đảo đoạn là hiện tượng một đoạn NST bị đứt ở 2 chỗ, đoạn đứt quay 180° và móm đứt nối lại theo một trật tự mới (Hình 12A).

Có hai kiểu đảo đoạn:

- Đảo đoạn ngoài tâm: (Paracentric inversion)
 - Hai chỗ đứt cùng ở một nhánh, do đó khi có đảo đoạn xảy ra chỉ số tâm và vị trí của tâm NST vẫn như cũ. Trường hợp này khó nhận ra có sự đảo đoạn khi nhuộm bằng Giemsa đơn thuần;
 - Tuy nhiên, với kỹ thuật nhuộm băng NST, nhiều trường hợp đảo đoạn đã được quan sát rõ.
- Đảo đoạn quanh tâm:
 - Hai chỗ đứt ở hai nhánh hai bên tâm;
 - Nếu 2 chỗ đứt cách tâm không bằng nhau thì NST mới tạo thành có chỉ số tâm thay đổi.

Trong các trường hợp đảo đoạn, các NST vẫn mang đủ số gen, nhưng trật tự sắp xếp của những ổ gen bị thay đổi ở phần đảo đoạn.

Những người mang bộ NST có NST đảo đoạn không có bất thường về kiểu hình, nhưng sẽ có khả năng tạo ra một số giao tử bất thường trong khi phát sinh giao tử (trong giai đoạn bất chéo):

- Người mang đảo đoạn quanh tâm: tạo ra giao tử bất thường khuyết đoạn hoặc nhân đoạn, do đó số con sinh ra sống có dị tật bẩm sinh và mang bộ NST không cân bằng chiếm 10%.
- Người mang đảo đoạn ngoài tâm: tạo ra giao tử bình thường hoặc bất thường, do đó có thể sinh ra con bình thường hoặc bị sảy thai.

c. NST 2 tâm (*Dicentric chromosome*)

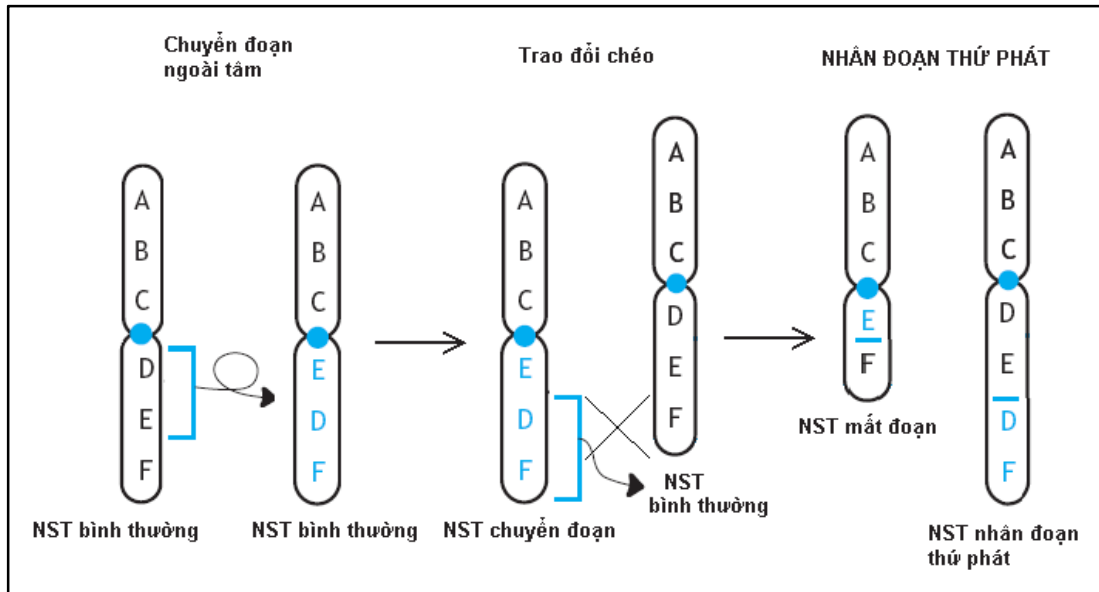
Hai NST bị đứt ở 2 chỗ, các phần không tâm bị tiêu biến đi, còn 2 phần có tâm nối lại với nhau tạo nên NST hai tâm.

Trong các trường hợp bị nhiễm xạ hay gặp NST 2 tâm.

d. Nhân đoạn (*Duplication*)

Nhân đoạn là hiện tượng 1 đoạn nào đó của NST tăng lên 2 hoặc 3 lần. Có 2 loại nhân đoạn:

- Nhân đoạn nguyên phát (Hình 12 B):
 - Xảy ra giữa hai NST bình thường;
 - Khi ghép đôi và bất chéo giữa 2 NST tương đồng trong kỳ đầu của phân chia giảm nhiễm, các gen giữa 2 NST tương đồng xếp không tương ứng với nhau;
 - Kết quả: có sự chuyển một đoạn nào đó của NST này sang NST kia. Đoạn bị chuyển đi có thể vẫn sắp xếp thuận chiều (nhân đoạn thuận chiều) hoặc đảo ngược trước khi được gắn vào (nhân đoạn đảo chiều).
- Nhân đoạn thứ phát (Hình 13):
 - Xảy ra giữa một NST đã đảo đoạn và một NST bình thường;
 - Khi ghép đôi và bất chéo giữa 2 NST này trong kỳ đầu của phân chia giảm nhiễm, có đoạn các gen giữa 2 NST xếp tương ứng với nhau, có đoạn không tương ứng với nhau;
 - Kết quả: có sự chuyển đoạn của NST này sang NST kia.



Hình 13: Cơ chế nhân đoạn thứ phát

e. NST đều (Isochromosome)

Bình thường, phần tâm động sẽ phân chia theo chiều dọc để tách 2 nhiễm sắc tử và tạo thành 2 NST.

Tuy nhiên trong quá trình phân chia tế bào, đôi khi phần tâm NST lại phân chia theo chiều thẳng góc với chiều dọc của NST. Kết quả là sẽ tạo thành 2 NST bất thường, mỗi NST này có 2 nhánh đối xứng hoàn toàn giống nhau về kích thước cũng như nội dung, ta gọi là NST đều (NST có hai nhánh ngắn hoặc có hai nhánh dài) (Hình 12D).

Kết quả này được coi như là có sự nhân đôi một nhánh và mất đi một nhánh còn lại (nhánh thứ hai).

- Nhân đôi nhánh dài → mất nhánh ngắn;
- Nhân đôi nhánh ngắn → mất nhánh dài.

Loại NST đều hay gặp nhất là nhánh dài của NST X, được ký hiệu là Xq_i.

Ở nữ, với 1 NST X bình thường và 1 NST đều nhánh dài của NST Xi(Xq) được xem như là monosomy đối với những gen nằm trên nhánh ngắn và trisomy đối với những gen nằm trên nhánh dài.

Khoảng 15% - 20% những bệnh nhân bị hội chứng Turner có bộ Karyotype như trên: 46 Xi (Xq).

f. Chuyển đoạn (Translocation)

Là hiện tượng trao đổi các đoạn đứt của các NST với nhau. Có hai kiểu chuyển đoạn:

(1) Chuyển đoạn tương hỗ (Reciprocal translocation)

- Là hiện tượng trao đổi đoạn giữa 2 NST, mỗi NST bị đứt 1 chỗ, trao đổi đoạn đứt cho nhau và hình thành 2 NST mới (Hình 12E).
- Cả hai NST mới này đều thay đổi hình thái nếu những đoạn trao đổi khác nhau về kích thước.
- Đặc điểm của người mang chuyển đoạn tương hỗ:
 - Số lượng NST không thay đổi (vẫn 46 NST)
 - Trong bộ NST có 2 NST không bình thường.
 - Tổng số chất liệu di truyền của 2 NST mới được tạo thành không bị mất đi mà chỉ chuyển vị trí cho nhau. Như vậy, tế bào và cơ thể mang 2 NST chuyển đoạn cho nhau ở trạng thái cân bằng và như thế thay đổi về kiểu hình không quan sát được.
 - Những người mang NST chuyển đoạn tương hỗ sẽ sinh ra một số con bị bất thường (lý do là trong quá trình phát sinh tạo giao tử sẽ có một số giao tử bất thường được tạo thành).

(2) Chuyển đoạn hoà nhập tâm (Robersonian translocation)

- Chuyển đoạn hoà nhập tâm chỉ xảy ra đối với các NST tâm đầu.
- Trong kiểu chuyển đoạn này, hai NST bị đứt qua miền gần tâm. Các đoạn đứt chuyển đoạn cho nhau, kết quả tạo nên một NST bất thường và một NST rất nhỏ. NST rất nhỏ bị tiêu đi (Hình 12G).
- Đặc điểm của người mang chuyển đoạn hoà nhập tâm:
 - Các cụm của kỳ giữa chỉ có 45 NST.
 - Trong bộ NST thiếu 2 NST tâm đầu, thay vào đó là 1 NST tâm giữa lớn hơn tương tự NST của nhóm A (trường hợp chuyển đoạn D/D) hoặc 1 NST tâm lệch tương tự các NST của nhóm C (trường hợp chuyển đoạn D/G) hoặc 1 NST tâm giữa nhỏ (trường hợp chuyển đoạn G/G).
 - Người mang NST chuyển đoạn hoà nhập tâm thường có kiểu hình bình thường. Điều này cho phép nghĩ rằng các nhánh ngắn của NST tâm đầu không chứa các gen quan trọng.
 - Người mang NST chuyển đoạn hoà nhập tâm có khả năng sinh con bất thường vì có thể tạo ra một số giao tử bất thường

Trong các rối loạn về cấu trúc NST thì chuyển đoạn hoà nhập tâm là một dạng rối loạn cấu trúc NST thường gặp nhất. Ta có các nhóm t(D/D); t(D/G); t(G/G).

- Trong t(D/D): thường gặp nhất là t(13/14). Ngoài ra, ta cũng có thể gặp t(13/15); t(13/13); t(14/15); t(15/15); t(14/14).
- Trong t(D/G): thường nhất là t(14/21), sau đó là t(13/21) và t(15/21).
- Trong t(G/G): thường gặp là t(21/21), kế đó là t(21/22).

Ví dụ bệnh lý do chuyển đoạn hòa nhập tâm: Hội chứng Down chuyển đoạn.

6. Hậu quả của rối loạn cấu trúc NST

Trong rối loạn cấu trúc NST người ta còn phân biệt hai nhóm như sau:

- Rối loạn cấu trúc NST dạng bền vững: các rối loạn như mất đoạn, đảo đoạn, chuyển đoạn, NST đều. Các rối loạn trên có tham gia vào quá trình phân bào tiếp theo.
- Rối loạn cấu trúc NST dạng không bền vững: các rối loạn như NST không tâm, NST vòng, NST 2 tâm. Các rối loạn này sẽ bị tiêu hủy, không tham gia vào quá trình phân bào tiếp theo.

Hầu hết các rối loạn về cấu trúc NST đều ảnh hưởng đến:

- Hoạt động về thể chất và thần kinh tâm thần: cơ thể thấp bé, trí tuệ kém phát triển.
- Hoạt động chức năng của nhiều cơ quan và bộ phận khác nhau của cơ thể, chủ yếu biểu hiện rõ ở sọ và mặt, phần lớn có kèm theo dị tật bẩm sinh tim.
- Đối với cơ quan sinh dục: dị dạng cơ quan sinh dục ngoài → rối loạn chức năng tuyến sinh dục → vô sinh

V. BỆNH LÝ BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC NST

1. Hội chứng mèo kêu và mất đoạn cánh ngắn NST 5

Là hội chứng trẻ sơ sinh có tiếng khóc như mèo kêu do dị dạng thanh quản. Triệu chứng tiếng mèo kêu giảm dần rồi mất hẳn khi trẻ được 6 tháng tuổi.

a. Tần suất: 1/ 50.000 trẻ sơ sinh.

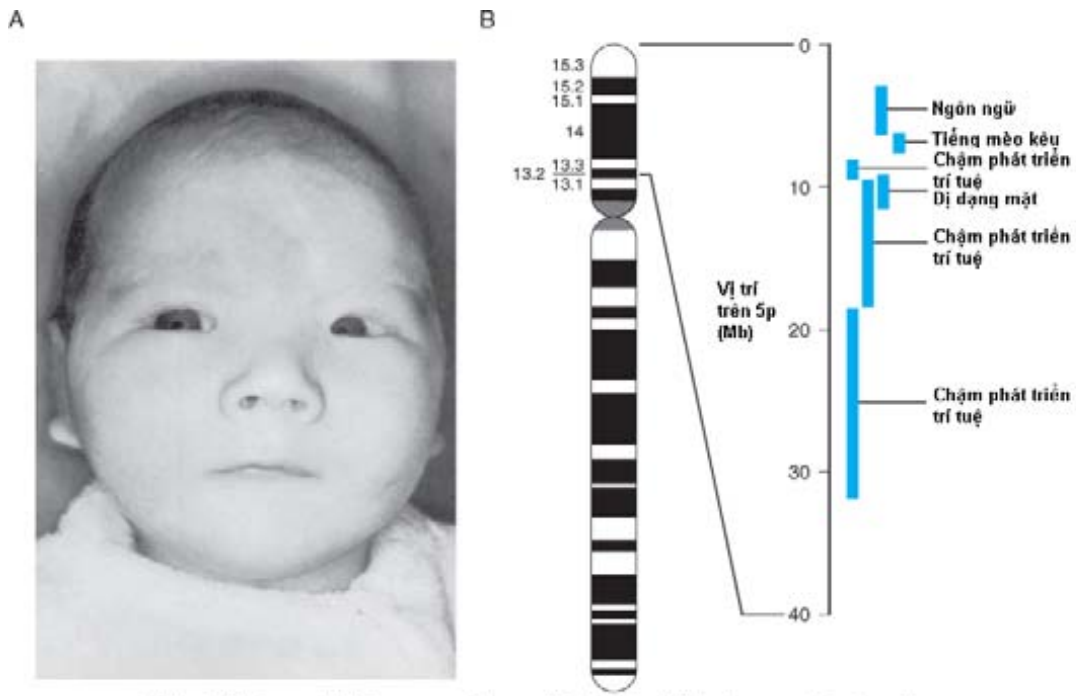
b. Các triệu chứng khác

- Đầu nhỏ (Microcephaly)
- Mặt tròn (Rounded face)
- 2 mắt xa nhau, có nếp quật (Epicanthus)
- Hàm dưới nhỏ (Micrognathia)
- Giảm trương lực cơ (Hypotonia)
- Chậm phát triển thể chất- tâm thần (Mental retardation)
- Có thể kèm theo dị tật bẩm sinh tim (Growth failure)
- Tai đóng thấp (low-set ears)
- Dị dạng thanh quản (Abnormal larynx)

Đa số trẻ chết ở thời kỳ sơ sinh, một số ca sẽ sống đến tuổi trưởng thành nhưng chậm phát triển tâm thần - vận động.

c. Bản chất di truyền

Karyotype : 46, XX, 5p- hoặc 46, XY, 5p-



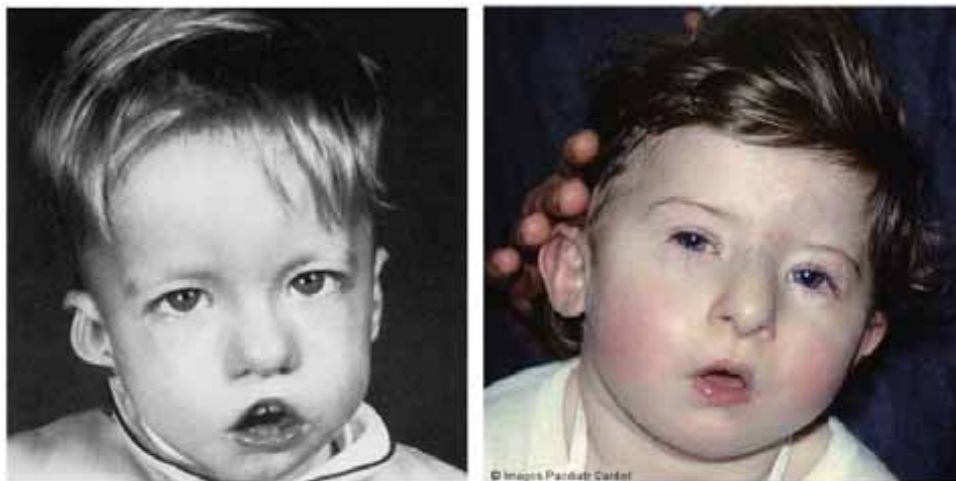
© Elsevier. Nussbaum et al: Thomson and Thomson's Genetics in Medicine 7e - www.studentconsult.com

Hình 14: A. Nét mặt trẻ sơ sinh với Hội chứng mèo kêu; B. Vùng mất đoạn trên cánh ngắn NST 5 và các tính trạng liên quan.

(Nguồn: Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al: High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genome hybridization. Am J Hum Genet 76:312-326, 2005).

2. Hội chứng Di-George và mất đoạn nhỏ trên cánh dài NST 22

Hội chứng Di-George còn gọi là hội chứng mất đoạn nhỏ 22q11.2.



Hình 15: Nét mặt điển hình của bệnh nhân với Hội chứng Di-George

a. Tần suất : 1/4000 trẻ sơ sinh

b. Triệu chứng lâm sàng

- Dị dạng bẩm sinh tim (đặc biệt hay gặp tứ chứng Fallot);
- Bất thường vùng đầu mặt cổ (Hình 15): đầu nhỏ, mặt không cân xứng lúc khóc, mi mắt thâm, sứt môi-chẻ vòm (50%), cằm, miệng và đầu mũi nhỏ, lỗ tai nhỏ, điếc, bất thường thanh-thực quản;
- Chậm phát triển tâm thần nhẹ, IQ = 70-90
- Bất thường hệ xương
- Rối loạn miễn dịch nặng do lymphocyte T bất thường, dễ bị nhiễm trùng
- Khiếm khuyết hormone tăng trưởng
- Hạ calci máu (50%)

c. Bản chất di truyền

Chỉ 5 - 10% bệnh nhân nhận một NST 22 mất đoạn 22q11.2 từ cha hoặc mẹ. 90 - 95% là do bất thường NST mới (*de novo*). Một allele bệnh (mất đoạn) là đủ gây ra hội chứng Di-George.

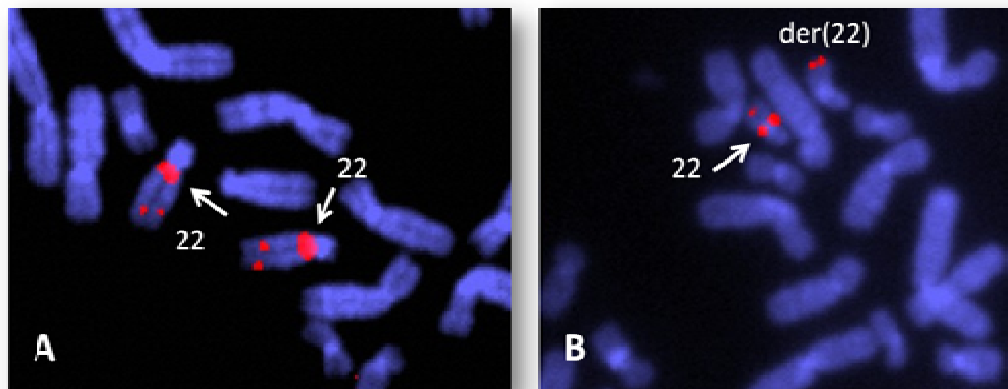
Bệnh nhân có 50% khả năng truyền allele bệnh cho con.

Vùng NST mất đoạn trên NST 22 (Hình 16) chứa nhiều gen, trong đó *TBX1* đã được phát hiện là gen chịu trách nhiệm các triệu chứng tim mạch trong hội chứng này.



Hình 16: Vùng mất đoạn trên NST 22 tương ứng với Hội chứng Di-George

Chẩn đoán xác định hội chứng Di-George thường sử dụng kỹ thuật FISH với đoạn mồi tương ứng với vùng mất đoạn. Nhân các tế bào của bệnh nhân sẽ chỉ có 1 tín hiệu tương ứng với đoạn mồi Di-George (Hình 17B), so sánh với người bình thường có 2 tín hiệu (Hình 17A).



Hình 17

- A: Hình ảnh FISH bình thường với đoạn mồi cho HC Di-George
2 tín hiệu = không mất đoạn (mũi tên)
- B: Hình ảnh FISH bệnh nhân với HC Di-George
1 tín hiệu (mũi tên): NST 22 bình thường, NST mất đoạn der(22)

3. Hội chứng Down chuyển đoạn

Về lâm sàng, triệu chứng của hội chứng Down chuyển đoạn không khác gì hội chứng Down do Trisomy 21 thuần nhất. Điều khác nhau cơ bản là nguyên nhân và cơ chế di truyền.

Hội chứng Down thuần nhất	Hội chứng Down chuyển đoạn
· Hiện tượng cá biệt không có tính chất gia đình, xảy ra với một số con của những người mẹ lớn tuổi. · Bố mẹ của những người con mắc bệnh này có Karyotype bình thường. · Thường gặp, đến 90%. · Hậu quả của sự không phân ly cặp NST 21 khi tạo giao tử.	· Có tính chất gia đình hoặc không có tính chất gia đình. · Karyotype của bố mẹ bình thường hoặc mang NST chuyển đoạn. · Ít gặp hơn, khoảng 5% · Hậu quả của sự chuyển đoạn giữa NST 21 với NST thuộc nhóm D hoặc nhóm G

a. Trường hợp NST 21 (nhóm G) chuyển đoạn với một NST nhóm D (hay gặp nhất là NST 14).

Tạo thành 1 NST bất thường 14/21, ta gọi đó là NST chuyển đoạn, ký hiệu t(14/21) hay t(D/G).

NST t(14/21) gồm nhánh dài NST 14 và nhánh dài NST 21 nối với nhau ở phần trung tâm. NST t(14/21) có kích thước trung bình giống NST nhóm C nhưng nhỏ hơn và có tâm ở gần giữa.

Người lành mang NST t(D/G) có số lượng NST = 45:

- Nhóm D thiếu 1 NST (số 14)
- Nhóm G thiếu 1 NST (số 21)
- Có thêm một NST bất thường là NST t(D/G) hay t(14/21)

Karyotype của người lành mang chuyển đoạn hoà nhập tâm là:

- 45,XX, D-, G-, + t(Dq Gq)
- 45,XX, - 14, -21, + t(14q 21q)

b. Trường hợp NST 21 (nhóm G) chuyển đoạn cùng nhóm G (NST 21 hoặc 22).

Tạo thành 1 NST bất thường, đó là NST t(21/21) hoặc t(21/22), ký hiệu t(G/G).

NST t(G/G) rất giống 1 NST nhóm F, có tâm ở giữa, nhưng có kích thước hơi lớn hơn NST F.

Người lành mang NST t(G/G) cũng có số lượng là 45 NST

- Thiếu 2 NST nhóm G
- Thêm 1 NST bất thường là t (G/G) giống nhóm F.

Karyotype là:

- 45, XX, G-, G-, + t(Dq Gq)
- 45, XX, - 21, -22, + t(21q 22q)

Trong hai trường hợp chuyển đoạn trên t(D/G) và t(G/G), sau khi 2 NST chuyển đoạn cho nhau, thường chỉ có 1 NST lớn tồn tại, còn 1 NST có kích thước rất nhỏ chỉ gồm 2 nhánh ngắn của 2 NST nguyên thủy nên thường bị mất đi trong quá trình phân bào.

c. Cơ chế di truyền

Cơ chế di truyền bệnh Down do chuyển đoạn D/G (hay gặp là t(14/21) và G/G t(21/22) thì tương tự nhau.

Ví dụ: 1 người lành mang NST chuyển đoạn t(D/G) không có triệu chứng lâm sàng, giả sử NST nhóm D là NST 14, người đó mang một NST 14, một NST 21, và một NST chuyển đoạn t(14/21)

- Khi phát sinh giao tử, NST t(14/21) đi vào phân nửa số giao tử một cách đơn độc hoặc đi cùng một trong những NST tương ứng.

- Khi thụ tinh với giao tử bình thường (14/21) để tạo thành hợp tử. Ba kiểu con có thể sinh ra với tỷ lệ xấp xỉ nhau khi giao phối giữa người mang NST chuyển đoạn với người lành như sau:
 - Con lành mạnh, với kiểu hình bình thường và kiểu gen bình thường: 14, 14, 21, 21
 - Con lành nhưng mang NST chuyển đoạn giống mẹ: 14, t(14/21), 21
 - Con mắc bệnh Down thể chuyển đoạn: 14, t(14/21), 21, 21.

d. Trường hợp đặc biệt t(21;21)

Người lành mang NST t(21/21) chỉ có 2 loại giao tử. Giao tử mang t(21/21) hoặc giao tử không mang NST 21 nào cả. Do đó, khi thụ tinh với giao tử bình thường thì có 2 trường hợp xảy ra:

- Tất cả số con được sinh ra ở những người mang t(21/21) đều mắc bệnh Down thể chuyển đoạn (21/21).
- Hoặc bị sảy thai liên tiếp vì hợp tử trong trường hợp này là đơn nhiễm 21 (monosomy 21) thường chết ở thời kỳ phôi thai.

Những trẻ mắc bệnh Down thể chuyển đoạn (21/21) người ta nhận thấy 96% NST t(21/21) là do xuất hiện mới, trong quá trình tạo giao tử có sự sai lệch và NST t(21/21) được tạo thành, giao tử mang NST t(21/21) thụ tinh với giao tử bình thường, kết quả là trẻ sơ sinh mắc bệnh Down do t(21/21).

Còn lại 4% NST t(21/21) là được di truyền từ bố hoặc mẹ là những người lành mang NST t(21/21).

e. Đặc điểm người mắc bệnh Down do chuyển đoạn

Người mắc bệnh Down do chuyển đoạn có số NST = 46. Ở cả hai trường hợp chuyển đoạn kiểu D/G hoặc G/G thì hình ảnh NST đồ của người lành mang NST chuyển đoạn nhưng có thêm một NST 21 để cho số lượng NST = 46.

- Người bệnh Down kiểu t(D/G): có 5 NST nhóm D và các NST bình thường nhóm G.
- Người bệnh Down kiểu t(G/G): ở nữ có 3 NST nhóm G, ở nam có 4 NST nhóm G
- Trong tất cả các trường hợp này đều có mặt NST t(D/G) hoặc t(G/G).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Nussbaum et al.: **Thompson & Thompson's Genetics in Medicine**. Saunders; 7th edition (2007).

Jr., George Sack: **USMLE Road Map Genetics**. McGraw-Hill Medical; 1st edition (2008)

Ronald .W. Dudek et al.: **High-Yield Genetics**. Lippincott Williams & Wilkins (2009).