

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BẤT THƯỜNG HỆ XƯƠNG THAI NHI: NHẬN MỘT TRƯỜNG HỢP HỘI CHỨNG ELLIS - VAN CREVELD

Võ Tá Sơn⁽¹⁾, Trần Nhật Thăng⁽²⁾

(1) Bệnh viện Phụ Sản Nhi Đà Nẵng, (2) Bệnh viện Đại học Y Dược, Tp. Hồ Chí Minh

DOI 10.46755/vjog.2019.4.583

Abstract

PRENATAL IDENTIFICATION OF NOVEL COMPOUND HETEROZYGOUS MUTATIONS ASSOCIATED WITH ELLIS-VAN CREVELD SYNDROME USING CLINICAL EXOME SEQUENCING: A CASE REPORT

Ellis-van Creveld syndrome (chondroectodermal dysplasia) is a rare autosomal recessive disorder characterized by a narrow thorax with short ribs, short extremities with polydactyly, and heart defects.

A 29-year-old woman, gravida 2, para 1, was referred for ultrasound level 2 at 33 gestational weeks because of suspected fetal skeletal dysplasia. Prenatal ultrasound revealed shortening of all the long bones, bilateral postaxial polydactyly, a narrow thorax, primum atrial septal defect, persistent left superior vena cava and hypospadias.

Due to a chest-to-abdominal circumference ratio <0.6 strongly suggesting a perinatal lethal condition, the couple was counseled and opted for termination of pregnancy. At the delivery, a 1300-g male fetus was macroscopically explored and postaxial polydactyly of both hands, thoracic hypoplasia, hypospadias and hypoplastic teeth were confirmed.

Postmortem X-ray exploration showed micromelia associated with narrowing bell-shaped thorax, trident-shaped pelvis, an acetabular roof with medial spurs, handlebar clavicles and iliac bones of square shape.

The molecular analysis by targeted exome sequencing revealed a compound heterozygosity of two novel mutations in the EVC gene (NM_153717.2(EVC):c.758C>G(p.Ser253Ter) and NM_153717.2(EVC):c.2376del(p.Tyr793IlefsTer20). This genetic finding confirmed the clinical diagnosis of Ellis-van Creveld syndrome.

In conclusion, prenatal sonographic identification of atrial septal defect in association with shortening of the long bones should alert clinicians to the possibility of EVC syndrome and prompt a careful research of polydactyly of the hands. These novel mutations of the EVC gene warrant further analysis in this family for an appropriate genetic counseling.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Võ Tá Sơn,

email: dr.votason@gmail.com

Ngày nhận bài (received): 03/05/2019

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):

20/05/2019

Ngày bài báo được chấp nhận đăng

(accepted): 20/05/2019

1. Giới thiệu

Hội chứng Ellis-van Creveld (còn được gọi loạn sản ngoại bì sụn) (OMIM 225500) là một rối loạn di truyền kiểu lặn trên nhiễm sắc thể thường, hiếm gặp, với tỷ lệ khoảng 1/60.000 [1]. Người mang hội chứng này thường có biểu hiện tầm vóc thấp, lồng ngực hẹp kèm theo các biến đổi ở ngoại bì (thường ở móng và răng), có thể kèm đa ngón bên trụ. Ở khoảng 60% các trường hợp có thể tìm thấy bất thường tim bẩm sinh chủ yếu dạng một tâm nhĩ chung. Khoảng một nửa trẻ sơ sinh mang hội chứng này tử vong sớm vì các vấn đề tim mạch – hô hấp [2].

Trong hơn 50% trường hợp, bệnh được thấy liên quan đột biến xảy trên các gene gần nhau EVC và EVC2, trên nhiễm sắc thể 4p16 [3]. Hội chứng này được mô tả lần đầu tiên bởi Ellis và van Creveld vào năm 1940, cho đến nay có khoảng hơn 200 trường hợp đã được báo cáo. Tuy nhiên, chỉ một số ít các trường hợp được mô tả trước sinh.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp hội chứng Ellis – van Creveld được chẩn đoán trước sinh ở tuổi thai 33 tuần.

2. Báo cáo trường hợp

Thai phụ 29 tuổi, không có kết hôn cận huyết, tiền sử con đầu phát triển bình thường, thai lần thứ hai hiện tại 33 tuần được chuyển đến trung tâm của chúng tôi vì nghi ngờ loạn sản hệ xương thai nhi. Sàng lọc quý một trước đó cho kết quả nguy cơ thấp các lệch bội, với khoảng mờ gáy 1.2mm ở chiều dài đầu mòng 60mm.

Siêu âm tại trung tâm tiền sản cho thấy ngắn toàn bộ hệ xương dài với các chỉ số chiều dài xương đùi 42mm (-7SD), xương cánh tay 37mm (-6SD), các xương chày, xương mác, xương quay, xương trụ nằm từ -6 SD đến -7SD. Đa ngón bên trụ 2 bàn tay, nhưng 2 bàn chân số ngón bình thường. Lồng ngực nhỏ với tỷ số chu vi ngực/bụng < 0,6, xương sườn ngắn, nằm ngang. Chỉ số xương đùi/ chu vi bụng 0,16. Siêu âm tim thai nghi nhận thông liên nhĩ lỗ tiên phát, hình ảnh gần giống một tâm nhĩ chung, đi kèm với tồn tại tĩnh mạch chủ trên bên trái. Khảo sát chi tiết các bộ phận ghi nhận thêm lỗ tiểu đóng thấp và đa ối, tuy nhiên, không thấy bất thường số lượng, hình dạng và chủ mô thận.

Các đặc điểm trên siêu âm gợi ý chẩn đoán nhóm bệnh loạn sản có xương sườn ngắn (short rib dysplasia), nhất là hội chứng EVC với các đặc điểm thông liên nhĩ lỗ tiên phát và đa ngón bên trụ.

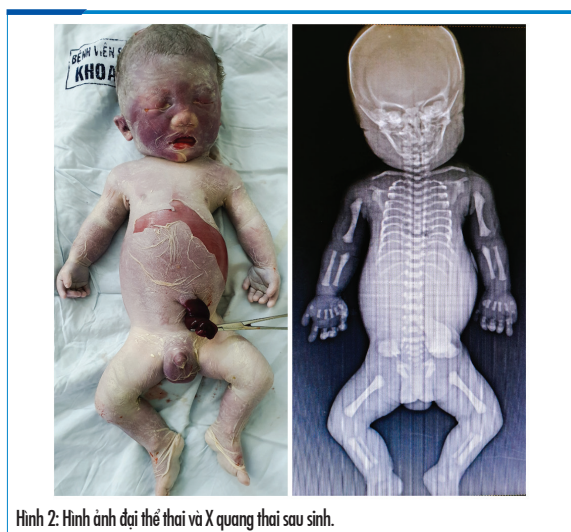
Sau khi được tư vấn về tiên lượng thai nhi, gia đình thai phụ xin chấm dứt thai kỳ. Kết quả sinh ra một bé trai, với hình thể ngoài tương tự với kết quả siêu âm trước sinh và ghi nhận thêm hình ảnh bất thường cung răng với hình ảnh loạn sản răng không đều.

Khảo sát X quang sau sinh khẳng định ngắn chi toàn bộ với đa ngón bên trụ 2 bàn tay, lồng ngực nhỏ hình chuông, đủ cặp xương sườn nhưng ngắn và nằm ngang, xương đòn tạo thành hình ghi đồng xe đạp, các xương chậu thiếu sản hình vuông với trần ổ cối khớp háng dạng đỉnh ba. Tổng thể hình ảnh này phù hợp giả thuyết trước sinh về hội chứng EVC.

Vì tính chất di truyền lặn của hội chứng EVC, vấn đề phân tích di truyền thai nhi và bố mẹ được đặt ra. Kết quả giải trình tự hệ exome theo định hướng lâm sàng (clinical exome sequencing) cho thấy thai mang hai đột biến trên gene EVC, kiểu dị hợp kép. Đặc biệt, hai đột biến này đều chưa được báo cáo trên dữ liệu ClinVar: (NM_153717.2(EVC):c.758C>G(p.Ser253Ter) và NM_153717.2(EVC):c.2376del(p.Tyr793IlefsTer20). Các đột biến này lần lượt được



Hình 1: Hình ảnh siêu âm thông liên nhĩ, đa ngón trước sinh và hình ảnh loạn sản răng rụng thai nhi sau sinh.



Hình 2: Hình ảnh đại thể thai và X quang thai sau sinh.

khẳng định mỗi copy thừa hưởng từ bố và mẹ, là người mang không biểu hiện bệnh. Phân tích di truyền này khẳng định chẩn đoán lâm sàng hội chứng Ellis – van Creveld, gây ra do dị hợp tử kép gene EVC ở trường hợp này.

3. Bàn luận

Hội chứng Ellis – van Creveld luôn gây ra các hậu quả nặng trên lâm sàng nhưng không phải luôn gây chết. Khoảng hơn một nửa trẻ sơ sinh mang hội chứng này tử vong ở giai đoạn sớm của cuộc đời vì hậu quả của các vấn đề tim mạch – hô hấp; tuy vậy, hầu hết trẻ sống sót có chỉ số phát triển trí tuệ bình thường. Tất cả các bệnh nhân bị ảnh hưởng đều có lồng ngực nhỏ, nhưng mức độ suy hô hấp khá thay đổi từ không đáng kể đến gây chết nhanh. Tầm vóc thấp, với chiều cao trung bình lúc trưởng thành từ 110 đến 150cm. Chức năng tay thường bị giới hạn ở nhiều mức độ ví dụ như không thể nắm tay lại. Các vấn đề răng miệng khá thường gặp. Sự hiện diện của bất thường tim bẩm sinh hay đi kèm với khả năng tử vong. Do đó, chẩn đoán trước sinh của trường hợp này là rất quan trọng, chấm dứt thai kỳ có thể được cân nhắc, nhất là khi hẹp lồng ngực được nhìn thấy không đơn độc (như kèm theo bất thường cấu trúc tim) [4]. Quản lý một thai nhi bị ảnh hưởng bởi hội chứng này ở giai đoạn muộn của thai kỳ rất phức tạp và bố mẹ cần phải được tư vấn kỹ lưỡng. Tuy nhiên, chúng tôi cho rằng lồng ngực nhỏ với hậu quả thiếu sản phổi có thể là nguyên nhân chính có thể gây tử vong sơ sinh, như đánh giá trước

sinh mức độ nặng của lồng ngực nhỏ với các chỉ số tiên lượng gây chết đều đến ngưỡng, có thể hữu ích trong quyết định tiên lượng.

Tiến cận chẩn đoán trước sinh bất thường hệ xương vẫn đang là thách thức bởi sự đa dạng và chồng lấp giữa các kiểu hình bệnh tật. Siêu âm đánh giá hệ xương thai nhi đòi hỏi một cách tiếp cận tổng quát toàn bộ cơ thể thai, bao gồm [5]:

- Các chi: các xương dài và đầu chi (bàn ngón, bao gồm cả tư thế)
- Cột sống và lồng ngực;
- Đầu: xương sọ, đường khớp sọ, hệ thần kinh trung ương;
- Độ cốt hóa xương;
- Tình trạng cử động khớp như: cứng khớp và trật khớp

Việc tiếp cận toàn diện giúp gợi ý các chẩn đoán điển hình hoặc sẽ giúp chỉ định hợp lý xét nghiệm hình ảnh và di truyền tiếp theo. Tuy vậy, chẩn đoán xác định loạn sản xương sụn thường chỉ có sau sinh (với X quang và khảo sát di truyền chuyên sâu) [6].

Về phương diện lâm sàng, ở giai đoạn trước sinh, loạn sản hệ xương thường theo hướng phân loại: loạn sản dạng chết (lethal) hay dạng không chết (non-lethal). Những biểu hiện giúp chúng ta hướng đến tiên lượng gây chết thường là [7]:

- Xuất hiện sớm trong quý 2
- Bất đối xứng đầu và thân
- Hẹp lồng ngực nặng với chỉ số ngực/bụng < 0,6
- Kèm bất thường hệ thống: đa ối, phù thai

Hội chứng Ellis – van Creveld thuộc nhóm không chết, với chẩn đoán phân biệt thường gặp là loạn dưỡng ngực gây ngạt (asphyxiating thoracic dysplasia-ATD, hay còn gọi là hội chứng Jeune) cùng nhóm. Biểu hiện lâm sàng hẹp lồng ngực còn thường thấy trong nhóm gây chết: hội chứng đa ngón ngắn xương sườn (short-rib polydactyly syndrome-SRPS). Cụ thể EVC được đặc trưng bởi thiếu sản ngực với nhiều mức độ khác nhau và đa ngón, trong khi đó, trường hợp hội chứng Jeune, mức độ thiếu sản ngực nặng nề hơn, hay đi kèm với loạn sản thận đa nang di truyền, và đa ngón hiếm gặp. Với SRPS, mức độ thiếu sản ngực cũng trầm trọng hơn và ghi nhận sớm hơn. Ngắn chi toàn bộ và nặng trong SRPS không thấy trong hội chứng Jeune [5]. Trường hợp này, sự hiện diện của thông liên nhĩ lỗ tiên phát và không có loạn sản thận làm khả năng chẩn đoán nghiêng về EVC

hơn là hội chứng Jeune. Về mặt lâm sàng, việc phân biệt 2 hội chứng thuộc nhóm không gây chết này trước sinh là không quá bắt buộc bởi vì cả hai hội chứng này đều di truyền lặn (và cũng tương tự với SRPS), và có tiên lượng tương tự nhau. Thêm vào đó, hai hội chứng này có nhiều đặc điểm chồng lấp do đó nhiều tác giả gợi ý rằng chúng có thể là các dạng biểu hiện khác nhau của một thể bệnh hơn [8]. Thật vậy, ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy tất cả các dạng này đều liên quan con đường tín hiệu Hedgehog bị bất thường và thuộc nhóm bệnh lý tiêm mao [9]. Protein mã hóa bởi gene EVC và EVC2 thuộc tập hợp các protein đảm bảo hoạt động của tiêm mao nguyên phát (primary cilia), vốn là ăng-ten quan trọng trong việc trao đổi thông tin các con đường tín hiệu (signaling pathway) giữa các tế bào. Vì vậy, hội chứng này được xếp vào nhóm các bệnh lý tiêm mao (ciliopathies).

Trường hợp được báo cáo có chẩn đoán tương đối muộn trong thai kỳ, mặc dù giai đoạn có thể phát hiện bất thường này thường sớm hơn. Mahoney và cộng sự cho rằng hội chứng EVC có thể được chẩn đoán sớm bằng siêu âm và nội soi thai ở tuần thứ 17 bằng việc quan sát dấu hiệu đa ngón [10]. Mặt khác, hội chứng này cũng có thể được chẩn đoán ở giai đoạn rất sớm ở quý một bằng phân tích liên kết (linkage analysis) cho đột biến gene trên mẫu gai nhau ở thai phụ có tiền sử sinh con bị bệnh [3]. Nguy cơ 25% tái mắc ở thai kỳ tiếp theo trong gia đình có thai/trẻ mang hội chứng EVC.

Các bất thường tim bẩm sinh thường gặp trong khoảng 60% các trẻ có hội chứng EVC với hầu hết là các dạng của kênh nhĩ thất. Sund và cộng sự tìm thấy biểu hiện của RNA thông tin của các gene EVC và EVC2 khá cao ở vị trí đường thoát và cấu trúc trung mô ở vách liên nhĩ và gờ nội mạc. Chính phát hiện này gợi ý rằng các protein EVC và EVC2 có vai trò trong sự phát triển của tim, và nếu mất chức năng này sẽ gây nên các đặc điểm của hội chứng EVC [11].

Trong trường hợp này, chúng tôi tìm thấy đột biến gene EVC kiểu dị hợp kép ở mẫu nước ối thai nhi. Các đột biến này chưa từng được mô tả trước đây. Giải trình tự gene EVC và EVC2 đã được báo cáo chỉ tìm thấy đột biến trong khoảng hai phần ba các bệnh nhân EVC, cho thấy khả năng di truyền không đồng nhất trong hội chứng EVC [12].

Tóm lại, việc xác định bất thường tim bẩm sinh liên quan đến tổn thương gờ nội mạc đi kèm với ngắn các xương dài gợi ý cho khả năng chẩn đoán lâm sàng hội chứng Ellis – van Creveld và đòi hỏi tìm kiếm kỹ lưỡng dấu hiệu đa ngón. Phân tích di truyền các gene EVC và EVC2 rất hữu ích trong trường hợp phát hiện trước sinh đa ngón bên trụ, lồng ngực nhỏ, các chi ngắn, và khiếm khuyết gờ nội mạc. Việc chẩn đoán chính xác trước sinh về mặt di truyền giúp đưa ra lời khuyên theo dõi sớm ở thai kỳ tiếp theo ở các trung tâm chuyên sâu và phân tích di truyền sớm nếu cần thiết.

Tài liệu tham khảo

1. D'Asdia MC, Torrente I, Consoli F, Ferese R, Magliozzi M, Bernardini L, et al. Novel and recurrent EVC and EVC2 mutations in Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrofacial dysostosis. *Eur J Med Genet.* 2013;56:80–7.
2. Baujat G, Le Merrer M. Ellis-van Creveld syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:27.
3. Xiao-Yan H, Chun-Na F. Prenatal Diagnosis of Ellis-van Creveld Syndrome by Targeted Sequencing. *Chin Med J (Engl).* 2016 Aug 5; 129(15): 1882–1883.
4. Tongsong T, Chanprapaph P. Prenatal sonographic diagnosis of ellis-van creveld syndrome. *J Clin Ultrasound.* 2000 Jan;28(1):38–41.
5. Dario Paladini, Paolo Volpe. *Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies: Differential Diagnosis and Prognostic Indicators*, Second Edition, 2014.
6. Teresa Victoria, Xiaowei Zhu, Ralph Lachman, Monica Epelman, Edward R. Oliver, N. Scott Adzick, and David M. Biko. What Is New in Prenatal Skeletal Dysplasias? *American Journal of Roentgenology.* 2018 210:5, 1022-1033.
7. Deborah Krakow, Ralph S. Lachman, David L. Rimoin. Guidelines for the prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias. *Genet Med.* 2009 Feb; 11(2): 127–133.
8. Brueton LA, Dillon MJ, Winter RM. Ellis-van Creveld syndrome, Jeune syndrome, and renal-hepaticpancreatic dysplasia: separate entities or disease spectrum? *J Med Genet* 1990;27:252
9. Dorn KV, Hughes CE, Rohatgi R. A Smoothened-Evc2 complex transduces the Hedgehog signal at primary cilia. *Dev Cell.* 2012 Oct 16;23(4):823-35.
10. Mahoney MJ, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome) with fetoscopy and ultrasound. *N Engl J Med* 1977;297:258.
11. Sund KL, Roelker S, Ramachandran V, Durbin L, Benson DW. Analysis of Ellis van Creveld syndrome gene products: implications for cardiovascular development and disease. *Hum Mol Genet* 2009;18:1813–24.
12. Tompson SWJ, Ruiz-Perez VL, Blair HJ, et al. Sequencing EVC and EVC2 identifies mutations in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients. *Hum Genet* 2007;120:663–70