

Chương 5
MỘT SỐ BỆNH MẮT DI TRUYỀN Ở TRẺ EM

Bài 22

MỘT SỐ BỆNH MẮT DI TRUYỀN Ở TRẺ EM

TS. Nguyễn Thanh Hà

MỤC TIÊU

Sau khi học xong bài này, học viên có thể thực hiện được những nội dung sau:

Về kiến thức

1. Trình bày được những nguyên tắc cơ bản của di truyền học và các dạng tổn thương di truyền.
2. Mô tả được một số bệnh mắt di truyền bẩm sinh (nguyên nhân, chẩn đoán, hướng điều trị và tư vấn di truyền cho bố mẹ).

Về kỹ năng

1. Thực hiện được tư vấn di truyền cho bố mẹ trẻ có bệnh mắt di truyền.
2. Xây dựng và phân tích được cây phả hệ trong trường hợp nghi ngờ bệnh di truyền.

Về thái độ

1. Tuân thủ nghiêm túc các qui trình khám chữa bệnh của cơ sở thực hành.
2. Tôn trọng quyền của người bệnh và gia đình.
3. Tôn trọng văn hóa và các phong tục tập quán vùng miền không ảnh hưởng đến sức khỏe.

NỘI DUNG

1. Khái niệm về di truyền và các dạng di truyền

1.1. Khái niệm về di truyền

Bộ máy di truyền của từng cá thể được mã hóa trong chuỗi ADN nằm trong nhân và ty thể của tế bào. Ở người, chuỗi ADN trong nhân tế bào sinh dưỡng được sắp xếp thành 23 cặp nhiễm sắc thể. Trong số này có 22 cặp tương đồng gọi là nhiễm sắc thể thường. Cặp thứ 23 là cặp nhiễm sắc thể giới tính: X và Y. Ở nữ giới, cặp nhiễm sắc thể này ở dạng đồng hợp tử (XX), trong khi đó ở nam giới ở dạng dị hợp tử (XY). Trong ty thể, ADN là một chuỗi xoắn kép, vòng tròn, mỗi ty thể có vài vòng.

Kiểu gen (genotype) là tập hợp rất nhiều những đơn vị nhỏ có chức năng di truyền (gọi là gen), nằm ở những vị trí riêng biệt hay còn gọi là ổ gen (locus) dọc theo chuỗi ADN. Như vậy, gen cũng được sắp xếp theo từng cặp. Một dạng khác của gen ở vị trí riêng biệt, kiểm soát một đặc tính riêng gọi là alen (allele). Alen là mã hóa di truyền ở một vị trí riêng biệt của gen. Khi hai alen ở ổ gen giống nhau thì cá thể ấy được gọi là đồng hợp tử (homozygous), khi chúng khác nhau thì gọi là dị hợp tử (heterozygous).

Bộ gen ở người đã được giải mã toàn bộ vào năm 2002, đã mở ra nhiều hy vọng cho việc xác định nguyên nhân của các loại bệnh tật ở mức độ phân tử. Không phải

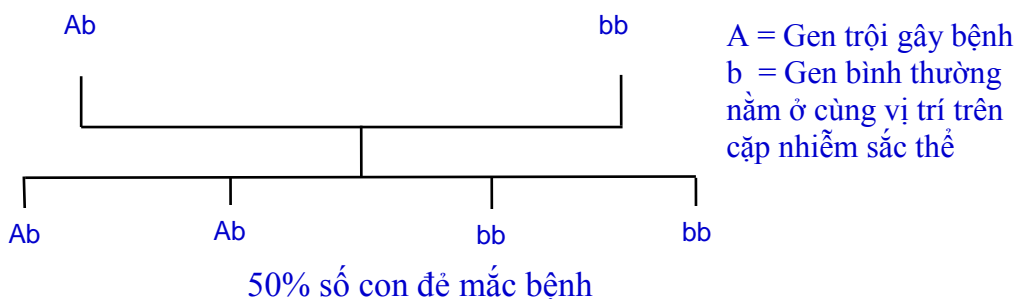
toàn bộ chuỗi xoắn kép ADN đều mang thông tin di truyền. Phần lớn chiều dài của chuỗi ADN không có chức năng di truyền, gọi là intron. Đoạn ADN có mang thông tin di truyền gọi là exon. Một gen có thể bao gồm một hoặc nhiều exon. Ước tính bộ máy di truyền ở người có khoảng 80.000 gen.

Về mặt di truyền, một kiểu hình được qui định bởi một gen. Mỗi gen mang một thông tin di truyền, sao chép qua chuỗi xoắn đơn-ARN thông tin (mRNA) để tổng hợp ra một protein. Bộ 3 axit nucleic nằm liền nhau, mang thông tin di truyền qui định việc tổng hợp ra 1 axit amin gọi là codon. Một gen luôn được khởi đầu bằng codon-khởi phát (start codon) và kết thúc bằng codon-kết thúc (stop codon).

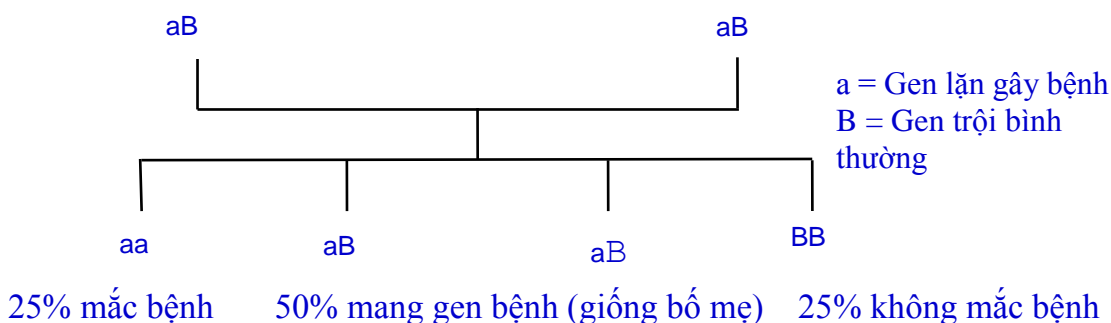
Bệnh di truyền thường do đột biến ở một gen. Tuy nhiên, sự tương tác giữa các gen (thúc đẩy hoặc ức chế) và ảnh hưởng của các yếu tố môi trường sống đến quá trình hình thành bệnh còn chưa được làm rõ cho nên việc xác định cụ thể gen gây bệnh còn gặp nhiều khó khăn.

1.2. Các dạng di truyền

Di truyền trội nhiễm sắc thể thường (Autosomal Dominant Inheritance): có đặc điểm là (1) Nam và nữ đều bị tổn thương như nhau; (2) Di truyền trực tiếp qua 2 thế hệ hoặc nhiều hơn; (3) Khoảng 50% cá thể trong phả hệ bị tổn thương. Bệnh di truyền trội có thể biểu hiện ở mức độ nặng hơn hay nhẹ hơn từ thế hệ này sang thế hệ khác tùy theo mức độ biểu hiện. Bệnh di truyền có biểu hiện đa dạng cụ thể là loại bệnh có thể xảy ra ở dạng nhẹ hoặc nặng. Mức độ nặng, nhẹ của biểu hiện còn phụ thuộc vào đột biến di truyền từ bố hay mẹ. Trường hợp nếu có biến đổi ở gen mà không thấy dấu hiệu bệnh thì gọi là suy giảm độ thâm nhập. Rất khó phân biệt di truyền trội có độ thâm nhập yếu với bệnh di truyền lặn.



Di truyền lặn nhiễm sắc thể thường (Autosomal Recessive Inheritance): được xác định dựa vào: (1) Xảy ra cùng loại bệnh ở những nhánh khác nhau của gia đình; (2) Tiền sử kết hôn cùng huyết thống; (3) Bệnh xảy ra trong khoảng 25% số con đẻ.



Di truyền lặn liên kết giới tính (Sex-linked Recessive Inheritance): có đặc điểm là: (1) Chỉ nam giới bị tổn thương; (2) Bệnh truyền từ mẹ mang gen bệnh cho một nửa số con trai; (3) Không truyền từ bố cho con trai. Trong số bệnh mắt di truyền lặn liên kết giới tính có bệnh mù màu, bệnh bạch tạng mắt và một dạng thoái hoá sắc tố võng mạc.

Di truyền từ mẹ (Maternal Inheritance): bệnh chỉ di truyền từ mẹ, không tuân thủ qui luật di truyền Mendel. Dạng di truyền này là do tổn thương ở chuỗi ADN của ty thể, ADN ty thể chỉ được sao chép lại hoàn toàn từ mẹ. Trong kiểu di truyền từ mẹ, gen bị tổn thương chỉ sao chép lại ở nữ giới và sau đó có khả năng truyền tới tất cả con đẻ, nhưng không khi nào tìm thấy ở con của người bệnh nam giới. Bệnh di truyền từ mẹ có thể tìm thấy ở tất cả các thể hệ, với số người bệnh nam, nữ như nhau.

2. Bệnh học di truyền

2.1. Các dạng tổn thương di truyền

Bất thường về số lượng nhiễm sắc thể (Chromosomal Abnormality): khi quá trình giảm phân bị ngắt quãng, nhiễm sắc thể có thể bị trượt tách, hoặc dính gộp lại và sao chép lại gây ra những bất thường về số lượng nhiễm sắc thể. Thường gặp nhất là thêm một nhiễm sắc thể (thành cặp có 3 nhiễm sắc thể-trisomy), hiếm gặp hơn là thiếu một nhiễm sắc thể (thành cặp còn một nhiễm sắc thể-monosomy) so với bình thường là 46 nhiễm sắc thể.

Đột biến gen (Mutation): đột biến xảy ra khi một gen trong tế bào phôi thai bị tổn thương, do thay đổi hóa học đột ngột trong gen, và biến đổi này dẫn đến hình thành một đặc tính mới. Nguyên nhân dẫn đến thay đổi chưa được hiểu rõ nhưng các yếu tố môi trường ngoại lai như nhiệt độ, tia X, phóng xạ có thể là những nguyên nhân gây ra đột biến.

Biến đổi một axit nucleic nhưng không dẫn đến thay đổi axit amin (Single Nucleotid Polymorphism-SNP)

2.2. Chẩn đoán bệnh di truyền

Trong một số trường hợp có thể yêu cầu tiến hành chẩn đoán trước khi sinh đối với những gia đình có nguy cơ mắc một bệnh di truyền cụ thể nào đó. Chẩn đoán trước sinh là biện pháp an toàn, hiệu quả bằng cách sinh thiết màng ối ở tuần thứ 14-16 và xét nghiệm tế bào nước ối. Số bệnh di truyền được chẩn đoán theo phương pháp này đã tăng lên rất nhiều, tuy nhiên kết quả phân tích tế bào-gen chỉ có được sau 3 tuần.

Một số bệnh di truyền đã xác định rõ ràng gen gây bệnh, ví dụ như bệnh loạn dưỡng giác mạc di truyền (dạng lưới, hạt, đốm...), hoặc bệnh thị thần kinh di truyền Leber chẩn đoán có thể tiến hành với việc giải mã (sequencing) một đoạn gen gây bệnh, quanh vị trí đột biến đã được xác định trước. Xét nghiệm giải mã gen tìm đột biến được tiến hành theo các bước sau: (1) Lấy bệnh phẩm để chiết xuất ADN hoặc ARN (bạch cầu máu ngoại vi,...); (2) Chiết xuất ADN hoặc ARN; (3) Nhân bản đoạn ADN quanh vị trí đột biến bằng PCR (polymerase chain reaction) với cặp mồi (sense và anti-sense primers) chọn trước; (4) Giải mã đoạn ADN được nhân bản bằng máy

giải mã (sequencer); (5) Tìm đột biến bằng cách so sánh với chuỗi AND của gen bình thường.

2.3. Điều trị bệnh di truyền

Hiện nay chưa có phương pháp nào điều trị bệnh di truyền, cho nên việc tư vấn di truyền đóng vai trò quan trọng để hạn chế bệnh lan truyền. Các nghiên cứu điều trị bằng gen (gene therapy) là dùng gen hoàn chỉnh đưa vào tế bào để thay thế tổn thương ở gen bệnh.

3. Tư vấn di truyền

Cần phải đưa ra những lời khuyên hữu ích cho các gia đình mang bệnh di truyền để hạn chế tỉ lệ lây truyền bệnh nguy hiểm sang thế hệ tương lai. Khai thác đầy đủ tiền sử bệnh của cả gia đình, xây dựng cây phả hệ... rồi phân tích kỹ là việc làm rất quan trọng vì một bệnh có thể có nhiều cách di truyền (ví dụ bệnh thoái hoá sắc tố võng mạc có 3 cách di truyền hoặc nhiều hơn, trong đó mức độ nặng nhẹ ở từng gia đình cũng rất khác nhau). Mặt khác, cần khai thác kỹ tình trạng sức khoẻ của người mẹ trong thời kỳ mang thai, có thể gợi ý những dị tật như đục thể thủy tinh bẩm sinh là bệnh mắc phải, không liên quan tới gen. Kết hôn cùng huyết thống làm tăng khả năng mắc bệnh di truyền lặn, đặc biệt có nguy cơ cao khi cả hai vợ chồng đều mang gen gây bệnh ở trạng thái lặn.

Nhận biết được tình trạng mang gen bệnh giúp cho việc dự đoán chính xác về lan truyền bệnh, giúp xác định được bản chất di truyền của bệnh. Có 3 loại tình trạng mang gen bệnh: (1) Bệnh di truyền trội, trong đó bệnh xuất hiện ở dạng nhẹ hoặc dạng lâm sàng ẩn (di truyền biểu hiện thấp). 50% số con đẻ của những cá thể này có khả năng mắc bệnh, vì vậy phát hiện được tình trạng mang gen bệnh là rất quan trọng để tư vấn cho NB; (2) Bệnh di truyền lặn với biểu hiện dị hợp tử. Gen bị tổn thương thường được cân bằng do có một allele bình thường, có thể gây ra những bất thường kín đáo về lâm sàng. 25% khả năng xảy ra bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường nếu như cả vợ và chồng đều mang gen bệnh; (3) Phụ nữ mang gen bệnh trong di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X. Bệnh có biểu hiện lâm sàng kín đáo ở con gái của người bố mắc bệnh giúp phân biệt người mang gen bệnh và không mang gen bệnh (thường hay thấy trong bệnh loạn dưỡng võng mạc).

4. Một số bệnh mắt di truyền và bẩm sinh

4.1. Bệnh di truyền

4.1.1. Bệnh di truyền do biến đổi số lượng nhiễm sắc thể

Hội chứng Patau (3 nhiễm sắc thể 13): những dị tật lớn biểu hiện ở mắt như không có nhãn cầu, nhãn cầu bé, loạn sản võng mạc, teo thị thần kinh, khuyết hắc mạc và đục thể thủy tinh bẩm sinh. Ngoài ra còn có những dị tật ở não, tim... và trẻ mắc bệnh thường tử vong trước 6 tháng tuổi.



Hình 1. Hội chứng Patau

(Nguồn: <http://syndrome.org/patau-syndrome/>)

Hội chứng Edward (3 nhiễm sắc thể 18): hiếm gặp, với đặc điểm là chậm phát triển trí tuệ và thể lực, dị tật tim và thận bẩm sinh. Biểu hiện ở mắt là đục giác mạc, đục thể thủy tinh, sụp mi một bên, teo thị thần kinh.



Hình 2. Hội chứng Edwards

(Nguồn: <http://symptomstreatment.org/edwards-syndrome/>)

Hội chứng Down (3 nhiễm sắc thể 21): có tổn thương ở mắt như tăng sản mỏng mắt, hẹp khe mi, lác, đục thể thủy tinh, cận thị nặng, giác mạc hình chóp... Hội chứng Down hay gặp ở phụ nữ sinh con muộn, đặc biệt là ngoài 35 tuổi.



Hình 3. Hội chứng Down

(Nguồn: <http://www.downs-syndrome.org.uk/>)

Hội chứng liên quan dị tật nhiễm sắc thể giới tính (hội chứng Turner): thiếu một nhiễm sắc thể giới tính, nữ giới chỉ nhận được một nhiễm sắc thể X. Biểu hiện lâm sàng là chậm lớn, trứng không hoàn thiện, bộ phận sinh dục chậm phát triển, không có kinh nguyệt. Tại mắt, hay gặp mù màu (8%).

4.1.2. Bệnh di truyền do đột biến gen

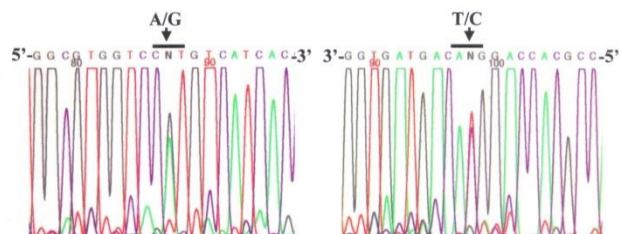
4.1.2.1. Bệnh loạn dưỡng giác mạc di truyền (Corneal Dystrophy)

Loạn dưỡng giác mạc dạng lưới (Lattice Corneal Dystrophy) là bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường. Đã xác định được gen *TGFBI* (transforming growth factor beta-induced gene) nằm ở cặp nhiễm sắc thể số 5, vị trí 5q31 là gen gây bệnh. Vị trí đột biến điển hình ở exon 4, codon số 124 bình thường là CGC bị biến đổi thành TGC, thay thế axit amin arginine bằng cystein.

Tuy nhiên, phần lớn loạn dưỡng giác mạc dạng lưới ở người Việt Nam có đột biến ở exon 14, codon số 626 bình thường là CAT bị biến đổi thành CGT, thay thế axit amin histidine bằng arginine.

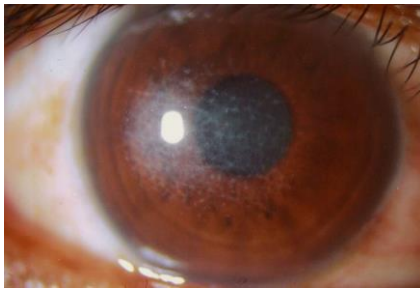


Hình 4. Tổn thương giác mạc dạng lưới to, dày, sâu và lan tới gần rìa

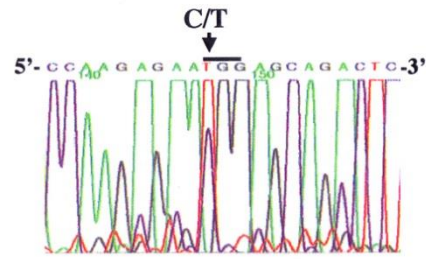


Hình 5. Giải mã gen *TGFBI* quanh codon 626 thấy biến đổi CAT→CGT

Loạn dưỡng giác mạc dạng hạt (Granular Corneal Dystrophy) là bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường. Gen *TGFBI* nằm ở cặp nhiễm sắc thể số 5 cũng đã được xác định là gen gây loạn dưỡng giác mạc dạng hạt. Trong bệnh loạn dưỡng giác mạc dạng hạt đơn thuần, đột biến tìm thấy ở exon 12, codon số 555 bình thường là CGG bị biến đổi thành TGG, thay thế axit amin arginine bằng tryptophan.

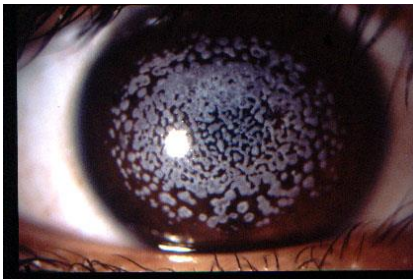


Hình 6. Loạn dưỡng giác mạc dạng hạt điển hình, tổn thương nhỏ gọn màu trắng xám ở trung tâm giác mạc, lớp nhu mô nông

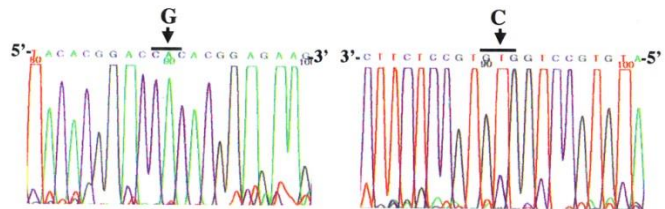


Hình 7. Giải mã gen *TGFBI* quanh codon 555 thấy biến đổi CGG→TGG

Trường hợp loạn dưỡng giác mạc dạng hạt phối hợp với dạng lưới (gọi là loạn dưỡng giác mạc dạng Avellino) đột biến tìm thấy ở exon 4, codon số 124: chuỗi ADN bình thường là CGC bị biến đổi thành CAC, thay thế axit amin arginine bằng histidine. Ở Nhật Bản và Hàn Quốc, loạn dưỡng giác mạc dạng Avellino hay gặp hơn loạn dưỡng giác mạc dạng hạt đơn thuần. Ngược lại, ở người Việt Nam loạn dưỡng giác mạc dạng hạt đơn thuần lại hay gặp hơn dạng Avellino, tương tự như ở châu Âu.

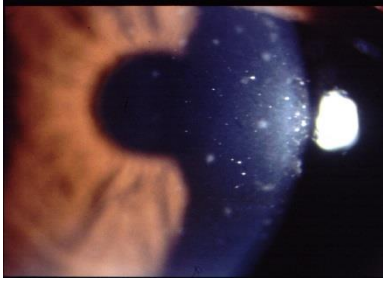


Hình 8. Loạn dưỡng giác mạc dạng Avellino đồng hợp tử lắng đọng hạt nhiều, dày đặc, tổn thương giác mạc kiểu nốt, chấm.

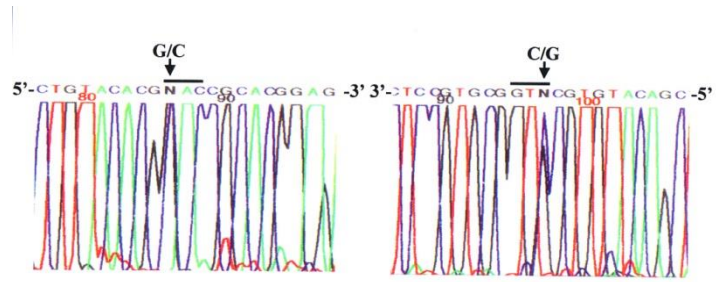


Hình 9. Giải mã gen *TGFBI* quanh codon 124 thấy biến đổi CGC→CAC dưới dạng đồng hợp tử

Nghiên cứu đã xác định loạn dưỡng dạng hạt không điển hình ở người Việt Nam, với tổn thương lắng đọng hạt ở giác mạc nhỏ hơn, nằm sâu hơn và mức độ nhẹ hơn, nằm rải rác cả ở lớp nhu mô nông và lớp nhu mô giữa. Kết quả giải mã gen *TGFBI* phát hiện biến đổi ở codon số 123 CAT→CGT, thay thế axit amin asparagine bằng histidine. Tuy nhiên đột biến này cũng tìm thấy ở 3 trong số 5 người thân không bị bệnh, do vậy khả năng gây bệnh của đột biến này được cho là thấp (độ thâm nhập yếu).

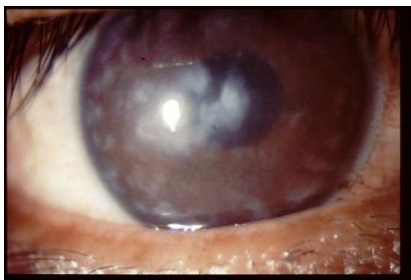


Hình 10. Loạn dưỡng giác mạc dạng hạt không điển hình, tổn thương thấy dạng hạt nhỏ, nằm rải rác

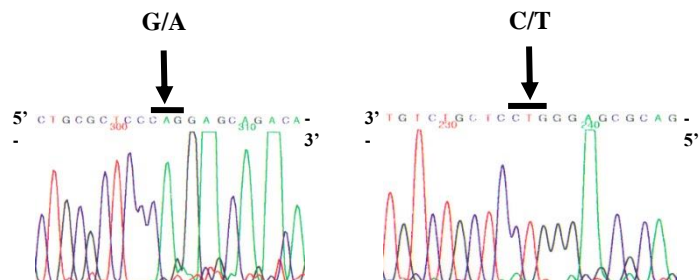


Hình 11. Giải mã gen *TGFBI* quanh codon 123 biến đổi GAC→CAC

Loạn dưỡng giác mạc dạng đốm (Macular Corneal Dystrophy) là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường. Gen gây ra bệnh này đã được tìm thấy ở cặp nhiễm sắc thể số 16, vị trí 16q22, đó là gen *CHST6* (new carbohydrate sulfotransferase gene) mã hóa loại protein glucosamin *N*-acetyl-6-sulfotransferase (C-GlcNac-6-ST) giác mạc. Nhiều đột biến ở gen *CHST6* tìm thấy ở người bệnh bị loạn dưỡng giác mạc dạng đốm. Ở người bệnh loạn dưỡng giác mạc dạng đốm người Việt Nam, đã tìm thấy 8 tổn thương ở gen *CHST6*: 6 đột biến ở trạng thái đồng hợp tử (L59P, V66L, R211Q, Y268C, W232X (early stop codon), và frameshift after 125V) và 2 đột biến kép ở trạng thái dị hợp tử ở những vị trí khác nhau của chuỗi ADN.



Hình 12. Loạn dưỡng giác mạc dạng đốm, tổn thương đốm không rõ ranh giới, giác mạc vùng xen kẽ mờ đục.

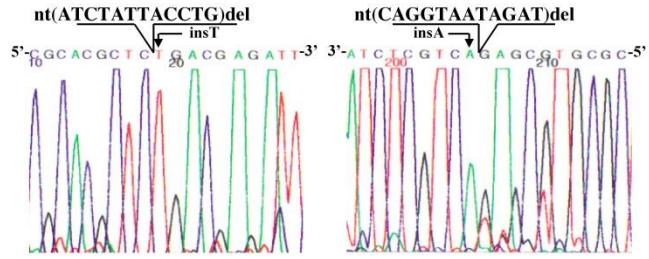


Hình 13. Giải mã gen *CHST6* quanh codon 211 thấy biến đổi CGG→CAG (R211Q) (đột biến hay gặp nhất ở người Việt Nam)

Loạn dưỡng giác mạc dạng giọt gelatin (Gelatinous Drop-like Corneal Dystrophy) là bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, hiếm gặp. Gen gây bệnh này được xác định là gen *MISI* (the membrane component, chromosome 1, surface marker 1) nằm ở cặp nhiễm sắc thể số 1. Ở 1 gia đình người Việt Nam bị loạn dưỡng giác mạc dạng giọt gelatin, giải mã gen *MISI* đã tìm thấy đột biến kép ở trạng thái dị hợp tử: khuyết 12 axit nucleotid [772-783del(ATCTATTACCTG)] dẫn đến mất 4 axit amin [(L258-L261) del] và chèn thêm một axit nucleotid T (772insT).



Hình 14. Loạn dưỡng giác mạc dạng giọt
(nhiều lắng đọng giọt gelatin dưới biểu mô)



Hình 15. Giải mã gen M1S1 quanh codon 257 thấy mất 12 cặp acid nucleotid [772-783del (ATCTATTACCTG)]

Loạn dưỡng nội mô giác mạc Fuch (Fuch Endothelial Corneal Dystrophy) là bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường. Gen gây ra bệnh này đã được xác định là gen *COL8A2* nằm ở nhiễm sắc thể số 1, vị trí 1p34.3–p32. Nhiều đột biến (p. Q455K, p.L450W) ở gen *COL8A2* đã được tìm thấy ở người bệnh bị loạn dưỡng giác mạc Fuch.



Hình 16. U nguyên bào võng mạc (Retinoblastoma)

U nguyên bào võng mạc hay ung thư võng mạc là khối u ác tính của tế bào cảm thụ võng mạc. Bệnh gặp ở trẻ em, phần lớn xuất hiện đơn lẻ, không rõ sự lan truyền sang thể hệ tiếp theo, nhưng nhiều trường hợp có tính chất gia đình rõ rệt. U nguyên bào võng mạc di truyền theo kiểu lặn ở mức độ tế bào và cần phải có 2 đột biến riêng biệt để gây ra bệnh ở trạng thái đồng hợp tử. Ở những ca xuất hiện đơn lẻ, cả 2 đột biến tìm thấy trong tế bào võng mạc, nhưng vì lý do nào đó mà bệnh không di truyền sang thế hệ sau. Trường hợp bệnh có tính gia đình, di truyền trội nhiễm sắc thể thường là nguyên nhân chính dẫn đến u nguyên bào võng mạc, xuất hiện ở 50% con của người bệnh bị u nguyên bào võng mạc.

Gen gây bệnh u nguyên bào võng mạc lần đầu tiên được phân lập vào năm 1986, nằm ở nhiễm sắc thể số 13, ở đoạn q14. Gen này là một chuỗi ADN dài 180 kilobyte (kb), bao gồm 27 exon, xen kẽ là những đoạn intron, mã hóa 4,7 kb ARN-thông tin để sản xuất ra protein u nguyên bào võng mạc có trọng lượng là 110 kilodalton (kDa). Chất protein u nguyên bào võng mạc có chức năng ức chế sự tăng

sinh mất kiểm soát của tế bào. Gen u nguyên bào võng mạc là gen lặn ở mức độ tế bào và bệnh u nguyên bào võng mạc xảy ra khi gen trên cả 2 allele đều bị đột biến hay mất đoạn (deletion).

Có 80% trường hợp đột biến gen tạo ra loại protein u nguyên bào võng mạc không bền vững, tỉ lệ di truyền với độ thâm nhập > 95%. Trong khi đó 20% đột biến lại tạo ra protein u nguyên bào võng mạc vẫn còn một phần chức năng, ít có khả năng gây bệnh u nguyên bào võng mạc (độ thâm nhập thấp) hay gây bệnh u võng mạc lành tính (Retinoma).

Khoảng 60% ca bị u nguyên bào võng mạc xuất phát từ những đột biến ngẫu nhiên, không di truyền ở trong tế bào võng mạc. Còn lại, khoảng 40% người bệnh bị u nguyên bào võng mạc có đường di truyền rõ ràng, khi mà tổn hại gen Rb ẩn nấp ở tất cả các tế bào trong toàn cơ thể. Đó cũng là lý do nhiều người bệnh bị u nguyên bào võng mạc xuất hiện khối u ác tính thứ hai.

Hầu như tất cả các trường hợp người bệnh bị u nguyên bào võng mạc ở 2 mắt đều có thể di truyền. Tuy nhiên chỉ có 10-15% u nguyên bào võng mạc 2 mắt có tiền sử gia đình.

4.1.2.2. Thoái hóa sắc tố võng mạc (Retinitis Pigmentosa)

Thoái hóa sắc tố võng mạc là một nhóm bệnh di truyền với đặc trưng là mất dần tế bào cảm thụ và mất dần chức năng lớp biểu mô sắc tố võng mạc. Mặc dù cả tế bào nón và tế bào que đều bị tổn hại, nhưng tế bào que bị tổn hại nặng nề hơn. Thoái hóa sắc tố võng mạc là bệnh di truyền ở đáy mắt di truyền hay gặp nhất, với tỉ lệ mắc bệnh khoảng 1/5000 dân số.



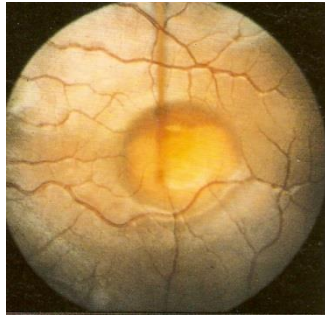
Hình 17. Thoái hóa sắc tố võng mạc

Tam chứng điển hình của thoái hóa sắc tố võng mạc là: (1) Tế bào xương; (2) Co nhỏ động mạch; (3) Đĩa thị bạc màu.

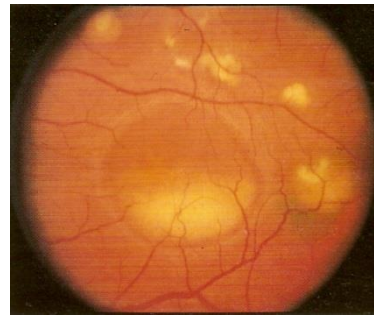
Về di truyền, thoái hóa sắc tố võng mạc có thể di truyền trội, di truyền lặn nhiễm sắc thể thường hoặc di truyền liên kết giới tính, hoặc cũng có thể xảy ra trong một số bệnh toàn thân di truyền lặn nhiễm sắc thể thường. (1) Hay gặp nhất là những ca đơn lẻ không có tiền sử gia đình; (2) Di truyền trội nhiễm sắc thể thường là dạng hay gặp tiếp theo, có tiên lượng tốt nhất, thị lực trung tâm có thể duy trì được tới trên 60 tuổi; (3) Di truyền lặn cũng giống những ca đơn lẻ, có tiên lượng khá tốt, thị lực trung tâm duy trì được tới 50-60 tuổi hoặc muộn hơn; (4) Di truyền lặn giới tính liên kết nhiễm sắc thể X là dạng ít gặp nhất nhưng có tiên lượng xấu nhất, có thể làm mất thị lực hoàn toàn trước 40 tuổi.

4.1.2.4. Loạn dưỡng hoàng điểm Best (Best Macular Dystrophy)

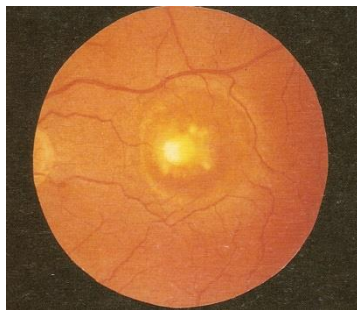
Loạn dưỡng hoàng điểm Best (dạng lòng đỏ trứng) là bệnh hay gặp thứ 2 trong các loại loạn dưỡng hoàng điểm. Bệnh tiến triển theo những giai đoạn sau: (1) Trước khi hình thành “lòng đỏ trứng”, đáy mắt bình thường, không có triệu chứng; (2) “Lòng đỏ trứng”, gặp ở trẻ sơ sinh, trẻ em nhỏ tuổi, thường chưa gây giảm thị lực; (3) Giả mù, gặp ở tuổi dậy thì; (4) Vỡ “lòng đỏ trứng”, thị lực giảm; (5) Sẹo hoàng điểm (giai đoạn cuối), thị lực giảm mức trung bình hoặc trầm trọng. Thị lực duy trì khá tốt đến khoảng 50 tuổi, sau đó giảm ở 1 hoặc cả 2 mắt do tân mạch hắc mạc, sẹo xơ hoặc teo hình địa đồ.



“Lòng đỏ trứng”



Giả mù



Vỡ “lòng đỏ trứng”



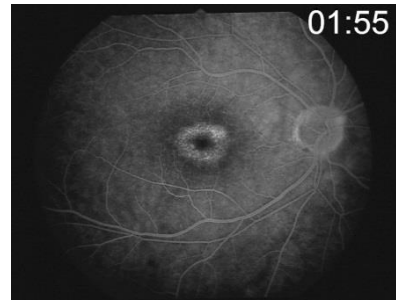
Sẹo hoàng điểm

Hình 18. Loạn dưỡng hoàng điểm

Bệnh loạn dưỡng Best di truyền trội nhiễm sắc thể thường với độ thâm nhập và biểu hiện rất khác nhau. Đã xác định được gen BEST1, nhiễm sắc thể số 11, ở vị trí 11q13 gây loạn dưỡng hoàng điểm Best.

4.1.2.5. Loạn dưỡng tế bào nón (Cone Dystrophy)

Loạn dưỡng tế bào nón là bệnh di truyền võng mạc, trong đó chỉ có tế bào nón bị tổn thương, tế bào que không bị tổn hại. Bệnh thường xuất hiện trong khoảng từ 20 đến 40 tuổi, thị lực trung tâm giảm dần ở cả 2 mắt. Soi đáy mắt thấy tổn thương hoàng điểm có hình ảnh “mắt trâu” và đĩa thị bạc màu phía thái dương. Chụp mạch huỳnh quang thấy tăng huỳnh quang hắc mạc, tương ứng với vùng teo biểu mô sắc tố. Ở giai đoạn muộn, mạch máu võng mạc co nhỏ và có biến đổi sắc tố nhẹ ở võng mạc chu biên.



Hình 19. Loạn dưỡng tế bào nón

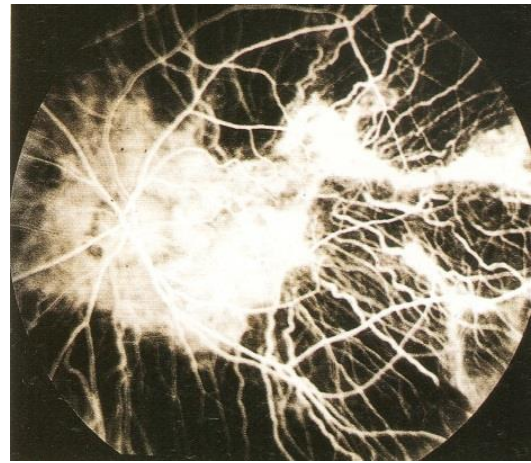
Loạn dưỡng tế bào nón thường xuất hiện đơn lẻ, những ca có tiến triển xấu dần là do di truyền, hay gặp nhất là di truyền trội nhiễm sắc thể thường hoặc di truyền giới tính liên kết nhiễm sắc thể X.

4.1.2.6. Teo hắc mạc (Choroideremia)

Teo hắc mạc là bệnh thoái hóa tỏa lan ở hắc mạc, lớp biểu mô sắc tố và tế bào cảm thụ võng mạc, với tiến triển tăng dần. Teo lớp biểu mô sắc tố và hắc mạc lan dần ra chu biên và vào trung tâm. Ở giai đoạn cuối có thể thấy rõ một số mạch máu lớn hắc mạc trên nền củng mạc, mạch máu co nhỏ, teo đĩa thị. Ngược lại với những bệnh loạn dưỡng võng mạc nguyên phát, trong bệnh teo hắc mạc hoàng điểm vẫn còn nguyên vẹn đến tận giai đoạn muộn.



Hình 20. Teo mạch hắc mạc



Hình 21. Chụp huỳnh quang thấy teo mao mạch hắc mạc, qua lớp biểu mô sắc tố bị teo thấy được mạch máu lớn của hắc mạc.

Teo hắc mạc là bệnh di truyền lặn giới tính, liên kết nhiễm sắc thể X, bệnh chỉ gặp ở nam giới. Ở nữ giới mang bệnh có thể thấy lớp biểu mô sắc tố bị teo nhẹ từng vệt, tuy vậy thị lực, thị trường chu biên và điện võng mạc vẫn bình thường. Gen CHM của nhiễm sắc thể giới tính X, vị trí Xq21.2 đã được xác định là gen gây bệnh teo hắc mạc.

4.1.2.7. Bệnh thị thần kinh Leber (Leber Optic Neuropathy)

Bệnh thị thần kinh di truyền Leber là bệnh di truyền từ mẹ, có đột biến ở gen trong chuỗi ADN ty thể-gen có nhiệm vụ tổng hợp ra loại protein photpho hoá ô xy. Đột biến hay gặp nhất ở cặp ADN số 11778, gọi là đột biến Wallace. Bệnh gặp ở nam

giới, thường trong độ tuổi từ 15 đến 35. Tổn thương thị thần kinh thường diễn biến cấp tính hoặc bán cấp, thị lực trung tâm giảm trầm trọng ở một bên mắt, không đau nhức. Mắt bên kia cũng bị tổn thương tương tự sau vài tuần hoặc vài tháng.

4.1.2.8. Bệnh glôcôm

Glôcôm là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến giảm thị lực và mù loà trên toàn thế giới. Glôcôm góc mở nguyên phát là dạng hay gặp nhất trong cộng đồng và các nghiên cứu di truyền đã tìm thấy khoảng 27 gen liên quan tới glôcôm góc mở nguyên phát, nhưng vai trò gây bệnh của những gen này còn cần phải nghiên cứu chi tiết thêm. Có 3 gen được xác định là gen gây glôcôm góc mở nguyên phát, đó là viz .myocilin (MYOC), optineurin (OPTN) và WD repeat domain 36 (WDR36). Tuy nhiên, những đột biến tìm thấy ở những gen này chỉ chiếm tỉ lệ rất nhỏ ở người bệnh bị glôcôm góc mở nguyên phát.

4.1.2.9. Cận thị

Cận thị là tật khúc xạ hay gặp, phần lớn liên quan tới lối sống, phong cách làm việc từ khi còn học phổ thông, ảnh hưởng của môi trường học tập và làm việc (kích cỡ bàn ghế, ánh sáng, sử dụng máy tính,...). Thực tế chưa tìm thấy bằng chứng di truyền của cận thị, kể cả bệnh cận thị nặng có tính gia đình. Tuy nhiên, trong nghiên cứu mới nhất ở Trung Quốc người ta đã tìm thấy mối liên hệ kiểu gen-kiểu hình giữa biến đổi 1 axit nucleic đặc hiệu (single nucleotide polymorphism-SNP) ở gen HGF (hepatocyte growth factor-HGF gene) với cận thị mức độ nhẹ hoặc mức độ vừa ở một quần thể có gốc da trắng. Qua đó đã gợi ý vai trò nhất định của gen HGF gây ra tật khúc xạ ở các chủng tộc khác nhau. Nghiên cứu này lần đầu tiên cũng đã xác định giữa SNPs ở gen HGF với biểu hiện kiểu hình của viễn thị. Và tác giả của nghiên cứu cho rằng đường như gen HGF đóng vai trò quan trọng phá hỏng quá trình chính thị diễn ra trong nhãn cầu.

4.2. Dị tật bẩm sinh

4.2.1. Dị tật bẩm sinh nhãn cầu

Khuyết nhãn cầu (Anophthalmos) là dị tật không có nhãn cầu, nguyên nhân do túi thị giác không hình thành được trong quá trình phôi thai.

Nhãn cầu nhỏ (Nanophthalmos) là tình trạng nhãn cầu có kích thước nhỏ nhưng chức năng vẫn bình thường.

Nhãn cầu teo (Microphthalmos) là tình trạng nhãn cầu có kích thước nhỏ và chức năng bất bình thường, hay đi kèm các dị tật mắt khác như đục thể thủy tinh, khuyết màng mắt, hoặc nang bẩm sinh.

4.2.2. Dị tật mi mắt

Sụp mi bẩm sinh thường do loạn dưỡng cơ nâng mi trên. Nguyên nhân khác có thể gặp là hội chứng Horner bẩm sinh và liệt bẩm sinh dây thần kinh số III.

Khuyết mi mắt biểu hiện là vết nứt, đứt đoạn do mất một phần mi, thường gặp ở mi trên. Khuyết mi mắt thường gặp cùng với những dị tật sọ-mặt như hội chứng Goldenhar.

4.2.3. Dị tật giác mạc

Mờ đục giác mạc ở trẻ sơ sinh và trẻ em có nguyên nhân hay gặp nhất là glôcôm bẩm sinh. Trong trường hợp này, nhãn cầu thường có kích thước to hơn bình thường, giống như “mắt trâu” (buphthalmos).

Dị tật giác mạc to (Megalocornea) là tình trạng giác mạc có kích thước lớn hơn bình thường nhưng vẫn trong suốt và có chức năng bình thường. Thường di truyền lặn giới tính và không đi kèm theo khuyết tật bẩm sinh khác. Cần phân biệt với glôcôm bẩm sinh.

4.2.4. Dị tật móng mắt và đồng tử

Đồng tử lệch chỗ hoặc đồng tử lộn ngược (Corectopia) là dị tật hay gặp. Thường đồng tử lệch lên trên hoặc sang phía thái dương. Dị tật lệch đồng tử đôi khi có kèm theo lệch thể thủy tinh, glôcôm bẩm sinh hoặc giác mạc nhỏ.

Đa đồng tử (Polycoria) là dị tật có nhiều lỗ đồng tử.

Khuyết một phần móng mắt (Coloboma of the iris) chứng tỏ túi nhãn cầu bào thai khép chưa hoàn toàn và thường khuyết ở phía dưới hoặc phía mũi. Cũng có thể kèm theo khuyết thể thủy tinh, khuyết hắc mạc và khuyết thị thần kinh.

Không có móng mắt (Aniridia) là dị tật hiếm gặp, thường kèm theo glôcôm thứ phát và thường là di truyền trội không giới tính.

Bạch tạng móng mắt (Albinism) là dị tật màu sắc móng mắt do không có sắc tố bình thường của các tổ chức nhãn cầu, thường kèm theo thị lực kém và rung giật nhãn cầu.

Móng mắt dị sắc (Heterochromia) là tình trạng 2 mắt có màu khác nhau, có thể là khuyết tật nguyên phát nhưng không bị mất thị lực trong hội chứng Horner bẩm sinh hoặc là thứ phát do quá trình viêm.

4.2.5. Dị tật thể thủy tinh

Dị tật thể thủy tinh thường gặp nhất là đục thể thủy tinh, mặc dù cũng có thể gặp khuyết thể thủy tinh hoặc lệch thể thủy tinh như trong hội chứng Marfan.

Đục thể thủy tinh bẩm sinh thường kèm theo bệnh bẩm sinh khác. Người mẹ mắc bệnh sỏi trong 3 tháng đầu mang thai là nguyên nhân hay gặp gây đục thể thủy tinh bẩm sinh. Đục thể thủy tinh bẩm sinh khác thường có yếu tố di truyền. Nhược thị là vấn đề quan trọng trong việc xử trí đục thể thủy tinh bẩm sinh. Nhược thị là yếu tố quyết định có nên phẫu thuật sớm trong trường hợp đục thể thủy tinh bẩm sinh một bên mắt. Trường hợp đục thể thủy tinh bẩm sinh cả 2 mắt thì khoảng cách về thời gian phẫu thuật giữa 2 mắt cần phải ngắn nhất để tránh nhược thị cho mắt mổ sau. Nếu quyết định phẫu thuật đục thể thủy tinh bẩm sinh sớm thì tốt nhất nên mổ trong vòng vài tuần đầu sau sinh.

4.2.6. Dị tật dịch kính

Tồn lưu động mạch dịch kính có thể thấy ở mặt sau thể thủy tinh (đóm Mittendorf) hoặc trên đĩa thị (đĩa thị Bergmeister).

Tăng sinh dịch kính nguyên thủy kéo dài là một nguyên nhân gây dấu hiệu đồng tử trắng (leukocoria) do vậy cần chẩn đoán phân biệt với u nguyên bào võng mạc, đục thể thủy tinh bẩm sinh và bệnh lý võng mạc trẻ đẻ non.

4.2.7. Dị tật hắc mạc và võng mạc

Khuyết hắc mạc bẩm sinh là mất đi một phần tổ chức hắc mạc, thường ở phía mũi dưới và cũng có thể bao gồm cả khuyết mộng mắt hoặc một phần thị thần kinh. Khuyết hắc mạc thường đi kèm theo hội chứng CHARGE (khuyết tổ chức nhãn cầu, dị dạng tim, điếc, dị dạng mũi), hội chứng Aicardi (bất thường não, võng mạc và co giật) và hội chứng Goldenhar (u bì giác mạc, dị dạng xương sọ mặt, cục thịt thừa trước tai). Sẹo hắc-võng mạc vùng hậu cực với biểu hiện rối loạn biểu mô sắc tố thường là do bệnh nhiễm toxoplasma trong bào thai.

4.2.8. Dị tật thị thần kinh

Dị tật bẩm sinh ở thần kinh thị giác tương đối hay gặp, thường lành tính, ví dụ như dị dạng mạch máu võng mạc tại đầu dây thần kinh thị giác và *đĩa thị nghiêng (tilted disc)* do dây thần kinh bám chéo vào nhãn cầu, nhưng có thể gây giảm thị lực trầm trọng như trường hợp thiếu sản thần kinh thị giác hoặc khuyết vùng trung tâm đĩa thị-hội chứng hoa bìm bìm (*morning glory*) hiếm gặp.

Thiếu sản thần kinh thị giác (Optic nerve hypoplasia) là loại dị tật bẩm sinh không tiến triển, ở một hoặc cả hai bên thị thần kinh. Trong trường hợp này, số sợi trục thần kinh nằm trong dây thần kinh bị giảm nhiều. Đây là nguyên nhân chính hay gặp gây giảm thị lực ở trẻ em. Mức độ giảm thị lực rất khác nhau, từ mức còn bình thường với những tổn hại thị trường đa dạng đến hoàn toàn mất cảm nhận ánh sáng. Trong trường hợp nặng, đĩa thị kích thước nhỏ rõ rệt, có viền cứng mạc bao quanh, tạo hình ảnh “vòng kép” điển hình. Trong một số trường hợp khác, thiếu sản có thể chỉ ở một phần của đĩa thị, rất khó phát hiện. Ở trẻ em bị thiếu sản thần kinh thị giác, thị lực có thể cải thiện bằng cách che mắt tập nhược thị. Ngược lại, thiếu sản thần kinh thị giác là nguyên nhân chính gây giảm thị lực ở trẻ em bị lác hoặc không bị lác khi mà che mắt tập nhược thị không phục hồi được thị lực. Vì dị tật thiếu sản thần kinh thị giác có thể nhẹ và kín đáo nên nhiều khi không được phát hiện ở một số trẻ em cho đến tận lúc lớn.

4.2.9. Dị tật khác

U dạng bì (Dermoid) hình thành do tồn lưu bẩm sinh tổ chức bề mặt biểu bì, thường xảy ra ở bộ phận ngoài nhãn cầu. U dạng bì hay gặp nhất ở vùng phía thái dương trên.

Tắc lệ đạo bẩm sinh có thể gặp ở những người bệnh có dị tật sọ-mặt. Thông thường ống lệ mũi được thông với hốc mũi trước khi sinh hoặc trong vòng 3 tháng sau khi sinh. Có tới 30% trẻ sơ sinh bị chảy nước mắt trong giai đoạn này. Khoảng 6% trẻ có triệu chứng chảy nước mắt kéo dài hơn 3 tháng nhưng phần lớn sẽ khỏi bằng cách mát xa túi lệ và điều trị từng đợt viêm kết mạc bằng kháng sinh nhỏ tại chỗ.

Bệnh Crouzon là biến dạng hiếm gặp của xương sọ-mặt, di truyền trội không giới tính. Đặc điểm của bệnh là lồi nhãn cầu do xương hốc mắt kém phát triển, thiếu sản xương gò má, to xương mũi, khoảng cách giữa 2 mắt rộng bất thường, teo đĩa thị và dị tật xương vùng quanh xoang.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Riordan-Eva P & Taylor A. Genetic Aspects of Ocular Disorders. In: Vaughan D, Taylor A, Riordan-Eva P. General Ophthalmology, 15th ed.. Appleton & Lange 1999; 339-46.
2. Jack J. Kanski. Clinical Ophthalmology: Systemic Approach. Butterworth-Heinemann 2011; 7th ed.
3. Quan BL. Retinoblastoma. In: Ang CL, Chee SP, eds. Clinical Ophthalmology. Saunders Elsevier, 2005; 687-99.)
4. Chau HM, Ha NT, Cung LX, et al. H626R and R124C mutations of the TGFBI (BIGH3) gene caused lattice corneal dystrophy in Vietnamese. British Journal of Ophthalmology. 2003; 87: 686-9.
5. Cung Le X, Ha NT, Chau HM, et al. Mutation analysis of the TGFBI gene in Vietnamese with granular and Avellino corneal dystrophy. Jpn J Ophthalmol. 2004;48(1):12-6
6. Ha NT, Chau HM, Cung Le X, et al. Mutation analysis of the carbohydrate sulfotransferase gene in Vietnamese with macular corneal dystrophy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2003;44(8):3310-6
7. Ha NT, Chau HM, Cung Le X, et al. A novel mutation of M1S1 gene found in a Vietnamese patient with gelatinous droplike corneal dystrophy. Am J Ophthalmol. 2003;135(3):390-3.

CÂU HỎI LƯỢNG GIÁ

Chọn câu trả lời phù hợp

Câu 1. Bộ máy di truyền nằm ở đâu?

- A. Nằm trong nhân tế bào.
- B. Nằm ở ty thể của tế bào.
- C. Nằm ở vỏ tế bào.
- D. Nằm ở nhân và ty thể của tế bào .

Câu 2. Phần nào của ADN mang thông tin di truyền?

- A. Toàn bộ chuỗi xoắn kép ADN.
- B. Chỉ exon.
- C. Chỉ intron.
- D. Chỉ codon.

Câu 3. Đặc điểm của các dạng di truyền?

- A. Trong di truyền trội nhiễm sắc thể thường: (1) Nam và nữ đều bị tổn thương như nhau; (2) Di truyền trực tiếp qua 2 thế hệ hoặc nhiều hơn; (3) Khoảng 25% cá thể trong phả hệ bị tổn thương.
- B. Trong di truyền lặn liên kết giới tính: (1) Chỉ nam giới bị tổn thương; (2) Bệnh truyền từ mẹ mang gen bệnh cho một nửa số con trai; (3) Bệnh có thể truyền từ bố cho con trai.
- C. Di truyền từ mẹ: (1) Bệnh chỉ di truyền từ mẹ, không tuân thủ qui luật di truyền Mendel; (2) Là do tổn thương ở chuỗi ADN của ty thể, mà ADN ty thể chỉ được sao chép lại hoàn toàn từ mẹ.
- D. Di truyền lặn nhiễm sắc thể thường: (1) Xảy ra cùng loại bệnh ở những nhánh khác nhau của gia đình; (2) Tiền sử kết hôn cùng huyết thống; (3) Bệnh xảy ra trong khoảng 50% số con đẻ.

Câu 4. Hãy nêu các dạng tổn thương di truyền?

- A. Đột biến gen.
- B. Bất thường số lượng nhiễm sắc thể.
- C. Biến đổi 1 acid nucleic (single nucleotid polymorphism-SNP).
- D. Cả 3 dạng trên.

Câu 5. Gen TGFBI gây bệnh loạn dưỡng giác mạc nào?

- A. Đột biến ở gen TGFBI gây loạn dưỡng giác mạc dạng lưới.
- B. Đột biến ở gen TGFBI gây loạn dưỡng giác mạc dạng đốm.
- C. Đột biến ở gen TGFBI gây loạn dưỡng giác mạc dạng hạt.
- D. Cả A và C đều đúng.

Câu 6. U nguyên bào võng mạc

- A. Tất cả các trường hợp u nguyên bào võng mạc đều di truyền.
- B. Khoảng 60% trường hợp xuất hiện đơn lẻ, từ đột biến ngẫu nhiên, không di truyền. Chỉ 40% ca có tính gia đình, di truyền trội nhiễm sắc thể thường là nguyên nhân chính, xuất hiện ở 50% con của người bệnh u nguyên bào võng mạc.
- C. Hầu như tất cả các trường hợp người bệnh u nguyên bào võng mạc ở 2 mắt đều không di truyền.
- D. Đến nay, gen gây u nguyên bào võng mạc vẫn chưa được xác định.

Câu 7. Thoái hóa sắc tố võng mạc

- A. Hay gặp nhất là những ca đơn lẻ không có tiền sử gia đình.
- B. Có thể di truyền trội nhiễm sắc thể thường, di truyền lặn nhiễm sắc thể thường hoặc di truyền liên kết giới tính.
- C. Di truyền lặn giới tính liên kết nhiễm sắc thể X là dạng ít gặp nhất nhưng có tiên lượng xấu nhất, có thể làm mất thị lực hoàn toàn trước 40 tuổi.
- D. Cả 3 ý trên đều đúng.

Câu 8. Bệnh thị thần kinh di truyền Leber

- A. Chỉ gặp ở nam giới. Đã xác định được đột biến ở chuỗi ADN ty thể.
- B. Chỉ gặp ở nữ giới.
- C. Gặp cả ở nam giới và nữ giới.
- D. Chưa xác định được đột biến gây bệnh.

ĐÁP ÁN

- | | | | | |
|------|------|------|------|------|
| 1. D | 2. B | 3. C | 4. D | 5. D |
| 6. B | 7. D | 8. A | | |

QUI TRÌNH KỸ NĂNG

1. Tư vấn cho người bệnh và gia đình.
2. Xây dựng cây phả hệ trong trường hợp trẻ mắc bệnh di truyền.