

Đột biến mới đồng thời trên gen BCORL1 và AUTS2 phát hiện bằng giải trình tự thế hệ mới ở một bệnh nhân nam Việt Nam chậm phát triển trí tuệ

Simultaneous novel mutations in the BCORL1 and AUTS2 genes detected by next-generation sequencing in a Vietnamese male patient with intellectual disability

Đào Phương Giang, Đinh Thị Thảo,
Trần Ngọc Khánh Duyên, Bạch Thùy Dương
và Nghiêm Xuân Hoàn

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Chậm phát triển trí tuệ có thể do nhiều nguyên nhân di truyền, trong đó các đột biến mới trên gen BCORL1 và AUTS2 từng được báo cáo riêng rẽ liên quan đến khuyết tật trí tuệ và rối loạn phát triển thần kinh. Chúng tôi báo cáo trường hợp bệnh nhân nam Việt Nam đầu tiên mang đồng thời đột biến mới trên cả hai gen BCORL1 và AUTS2 được phát hiện bằng giải trình tự thế hệ mới, nhằm nhấn mạnh giá trị của chẩn đoán phân tích gen trong các trường hợp phức tạp. **Trường hợp lâm sàng:** Bệnh nhân nam 16 tuổi, người Kinh, chậm phát triển tâm vận động và ngôn ngữ từ nhỏ, hiện biểu hiện chậm phát triển trí tuệ mức nhẹ-trung bình kèm rối loạn phổ tự kỷ (ASD) nhẹ. Bệnh nhân được thực hiện nhiễm sắc thể đồ bằng G và giải trình tự thế hệ mới với panel 4.503 gen liên quan rối loạn phát triển thần kinh. Các biến thể được phân loại theo ACMG/AMP 2015 và giải trình tự bằng Sanger trên bệnh nhân và gia đình. **Bàn luận:** Bệnh nhân có hình thái mặt gợi ý hội chứng AUTS2, không có dị tật cơ quan hay động kinh. Nhiễm sắc thể đồ và CNV bình thường. Panel NGS 4.503 gen phát hiện hai biến thể hiếm: (i) Biến thể sai nghĩa mới trên BCORL1 ở trạng thái bán hợp tử tại exon 4, nằm trong vùng điểm nóng gây hội chứng Shukla-Vernon; (ii) Biến thể lệch khung mới trên AUTS2 dị hợp tử tại exon 8, dự đoán gây mất chức năng allele dài qua cơ chế nonsense-mediated decay. Cả hai biến thể đều vắng mặt trong gnomAD/ClinVar/HGMD, được đánh giá bất lợi bởi nhiều thuật toán dự đoán in silico và phân loại là "nhiều khả năng gây bệnh" theo tiêu chuẩn ACMG. Giải trình tự Sanger xác nhận biến thể BCORL1 được di truyền từ mẹ dị hợp tử theo mô hình lặn liên kết nhiễm sắc thể X, trong khi biến thể AUTS2 là de novo. **Kết luận:** Đây là trường hợp đầu tiên tại Việt Nam ghi nhận phối hợp biến thể mới trên BCORL1 và AUTS2 ở một bệnh nhân nam chậm phát triển trí tuệ, nhấn mạnh tầm quan trọng của tư vấn di truyền và quản lý đa mô thức lâu dài.

Từ khóa: BCORL1, AUTS2, chậm phát triển trí tuệ, biến thể gây bệnh

Summary

Introduction: Intellectual disability can be caused by various genetic etiologies, among which novel mutations in the BCORL1 and AUTS2 genes have been individually reported to be associated with intellectual disability and neurodevelopmental disorders. We report the first Vietnamese male patient

Ngày nhận bài: 24/3/2026, ngày chấp nhận đăng: 6/4/2026

* Tác giả liên hệ: nghiemxuanhoan@108-icid.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

carrying concurrent novel mutations in both the BCORL1 and AUTS2 genes detected by next-generation sequencing, aiming to emphasize the value of genetic diagnostic analysis in complex cases. *Case presentation:* The patient is a 16-year-old male of Kinh ethnicity, who experienced psychomotor and language delay since early childhood, currently presenting with mild-to-moderate intellectual disability accompanied by mild autism spectrum disorder (ASD). The patient underwent G-banded karyotyping and next-generation sequencing using a panel of 4,503 genes related to neurodevelopmental disorders. Variants were classified according to ACMG/AMP 2015 criteria and confirmed by Sanger sequencing in the patient and family members. *Discussion:* The patient exhibited facial features suggestive of AUTS2 syndrome, with no organ malformations or epilepsy. Karyotype and CNV analysis were normal. The NGS panel of 4,503 genes identified two rare variants: (i) A novel missense variant in BCORL1 in a hemizygous state in exon 4, located within the hotspot region causing Shukla-Vernon syndrome; (ii) A novel frameshift variant in AUTS2 in a heterozygous state in exon 8, predicted to cause loss of function of the long allele via nonsense-mediated decay. Both variants were absent from gnomAD/ClinVar/HGMD, were predicted to be deleterious by multiple in silico prediction algorithms, and were classified as "likely pathogenic" according to ACMG criteria. Sanger sequencing confirmed that the BCORL1 variant was inherited from the heterozygous mother following an X-linked recessive pattern, while the AUTS2 variant was de novo. *Conclusion:* This is the first case in Vietnam documenting the combination of novel variants in BCORL1 and AUTS2 in a male patient with intellectual disability, highlighting the importance of genetic counseling and long-term multidisciplinary management.

Keywords: BCORL1, AUTS2, Intellectual disability, pathogenic variant.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn phát triển thần kinh (neurodevelopmental disorders - NDD) là nhóm bệnh dị căn, phổ biến, gây gánh nặng lớn về y tế và xã hội, trong đó chậm phát triển trí tuệ (intellectual disability - ID) và rối loạn phổ tự kỷ (autism spectrum disorder - ASD) là hai biểu hiện chủ yếu. Trong thập niên gần đây, các bằng chứng di truyền học người và mô hình động vật cho thấy các biến thể hiếm, có hiệu ứng lớn trên các gen điều hòa phiên mã, epigenetic và phát triển thần kinh đóng vai trò trung tâm trong căn nguyên nhiều trường hợp NDD không tìm được nguyên nhân trước đó¹.

Hội chứng Shukla-Vernon (Shukla-Vernon syndrome - SHUVER, OMIM 301029) là một rối loạn phát triển thần kinh cực kỳ hiếm, liên kết nhiễm sắc thể X, được đặc trưng bởi chậm phát triển toàn thể, chậm trí tuệ, bất thường hành vi (tăng động, hung tính, ASD) và một số dị dạng nhẹ. Các ca bệnh được mô tả ban đầu ở gia đình Hà Lan, Mỹ và Ấn Độ, sau đó được Muthusamy và cộng sự báo cáo thêm ở một gia đình Ấn Độ với hai anh em trai, đều mang biến thể BCORL1 bán hợp tử. Phân tích tổng hợp cho thấy SHUVER có biểu hiện chậm phát triển vận động

và ngôn ngữ, ID mức độ từ nhẹ tới nặng, rối loạn hành vi dạng ASD/ADHD, một số có động kinh và teo tiểu não, trong khi các đặc điểm hình thái thường nhẹ, không đặc hiệu. Về mặt cơ chế, BCORL1 mã hóa protein BCL6 corepressor-like 1, một đồng ức chế phiên mã tham gia phức hợp PRC1.1 và tương tác với HDAC, có vai trò điều hòa epigenetic các gene phát triển trong não và máu².

Song song, hội chứng AUTS2 (AUTS2-related syndrome, OMIM 615834) là một hội chứng ID – ASD trội nhiễm sắc thể thường, do các biến thể mất đoạn, lệch khung hoặc vô nghĩa trên gen AUTS2 vùng 7q11.22 gây haploinsufficiency. Trong nghiên cứu nền tảng của Beunders và cộng sự trên American Journal of Human Genetics năm 2013, exonic deletions và tái sắp xếp phá vỡ AUTS2 được chứng minh gây một hội chứng ID-ASD với kiểu hình đặc trưng: chậm phát triển, chậm ngôn ngữ, ASD, microcephaly, bất thường trương lực, kèm các đặc điểm mặt điển hình; mức độ nặng thường tương quan với các mất đoạn hoặc biến thể ảnh hưởng nửa C-terminal của AUTS2. Các nghiên cứu sau đó (Beunders 2015, 2016; Amarillo và cộng sự; các cohort châu Âu gần đây) đã mở rộng số lượng bệnh

nhân lên hơn 60 trường hợp, khẳng định hội chứng *AUTS2* là một hội chứng ID đặc hiệu với phổ biểu hiện từ nhẹ tới nặng.

Thực hành lâm sàng tại nhiều nước cho thấy, ở trẻ NDD/ID/ASD không có dấu hiệu gợi ý một hội chứng đơn gen kinh điển, panel gene rộng hoặc exome sequencing được khuyến cáo như xét nghiệm tuyến đầu, với tỷ lệ phát hiện nguyên nhân di truyền đạt khoảng 25 - 40%. Hướng dẫn ACMG/AMP 2015 cung cấp khung chuẩn hóa để phân loại biến thể, kết hợp dữ liệu quần thể (gnomAD), cơ sở dữ liệu bệnh (ClinVar, HGMD), dự đoán in-silico và bằng chứng chức năng.

Tại Việt Nam, báo cáo về hội chứng Shukla-Vernon và *AUTS2* còn rất hạn chế; chưa ghi nhận ca nào có phối hợp biến thể trên cả hai gen *BCORL1* và *AUTS2*. Trong bối cảnh đó, chúng tôi trình bày trường hợp một bệnh nhân nam 16 tuổi người Việt Nam chậm phát triển trí tuệ và rối loạn phổ tự kỷ nhẹ, mang đồng thời biến thể mới trên *BCORL1* và *AUTS2*, được phát hiện bằng panel NGS 4.503 gen, nhằm góp phần mở rộng phổ kiểu gen - kiểu hình và thảo luận chiến lược chẩn đoán, điều trị và tư vấn di truyền.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân và thu thập lâm sàng

Bệnh nhân là nam 16 tuổi, người Kinh, con thứ tư của cặp vợ chồng khỏe mạnh, không có quan hệ huyết thống gần; gia đình không ghi nhận tiền sử chậm phát triển trí tuệ, ASD hoặc rối loạn tâm thần nặng. Thông tin lâm sàng được thu thập qua phỏng vấn có cấu trúc với mẹ bệnh nhân và khám trực tiếp bởi bác sĩ thần kinh nhi và bác sĩ di truyền y học; các mốc phát triển, tiền sử bệnh lý, quá trình học tập, hành vi và tương tác xã hội được ghi nhận chi tiết¹.

Đánh giá lâm sàng tập trung vào chậm phát triển vận động, ngôn ngữ, chức năng nhận thức, hành vi gợi ý ASD, các dấu hiệu thần kinh khu trú và bất thường hình thái mặt - đầu - chi; chẩn đoán chậm phát triển trí tuệ được đặt trên cơ sở lâm sàng (khả năng học tập, thích nghi) trong điều kiện chưa thực hiện trắc nghiệm IQ chuẩn hóa. Các thang đánh giá ASD (ví dụ CARS) được sử dụng theo điều

kiện thực tế để hỗ trợ chẩn đoán rối loạn phổ tự kỷ mức độ nhẹ. Gia đình bệnh nhân được giải thích đầy đủ về mục đích, nội dung, ý nghĩa và giới hạn của xét nghiệm di truyền, và ký văn bản đồng thuận tham gia.

Xét nghiệm di truyền

Máu ngoại vi chống đông EDTA được lấy từ bệnh nhân và các thành viên gia đình (bố, mẹ, ba chị gái). Nhiễm sắc thể đồ băng G trên tế bào lympho máu ngoại vi được thực hiện theo quy trình chuẩn, phân tích tối thiểu 20 tế bào với độ phân giải 400 - 550 băng, nhằm phát hiện lệch bội và tái sắp xếp cấu trúc mức $\geq 5 - 10$ Mb.

Giải trình tự thế hệ mới và phân tích biến thể

DNA hệ gen được tách chiết bằng bộ kit thương mại, đánh giá nồng độ và độ tinh sạch bằng NanoDrop 2000C và điện di agarose 1%. Panel NGS 4.503 gen được xây dựng trên nền bắt đích exome tùy biến (New England BioLabs) các phân mảnh DNA trong vùng gene mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mẫu dò đặc hiệu IDT DNA (Hoa Kỳ), tập trung vào các gen liên quan rối loạn phát triển thần kinh, ID, ASD, động kinh và các hội chứng di truyền thần kinh. Thư viện DNA được giải trình tự trên hệ Illumina, đảm bảo khoảng 95% vùng đích được bao phủ $\geq 100\times$, Kết quả giải trình tự sẽ so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định biến thể di truyền, theo khuyến cáo chất lượng cho xét nghiệm chẩn đoán³.

Dữ liệu đọc được căn chỉnh với bộ genome tham chiếu GRCh38; biến thể SNV và indel được gọi bằng pipeline chuẩn và chú giải bằng gnomAD, ClinVar, HGMD và các cơ sở dữ liệu gene-disease (OMIM, MedGen). Tiêu chí lọc bao gồm: (i) Biến thể không đồng nghĩa, vô nghĩa, lệch khung, hoặc ảnh hưởng splice-site (± 10 bp); (ii) Tần suất alen nhỏ hơn 1% trong quần thể chung theo gnomAD hoặc không có dữ liệu; (iii) Ưu tiên các biến thể trên các gen đã biết liên quan NDD.

Phân tích in-silico sử dụng nhiều công cụ dự đoán như SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster, CADD, DANN, FATHMM, PhyloP... để đánh giá tác động lên protein và độ bảo tồn. Phân loại mức độ gây bệnh của biến thể tuân thủ tiêu chuẩn ACMG/AMP 2015

[4] kết hợp bằng chứng tần suất (*PM2*, *BA1...*), vị trí trong domain chức năng/điểm nóng (*PM1*), dự đoán in-silico (*PP3*), kiểu di truyền và tính mới (*PVS1* cho biến thể mất chức năng ở gen được chứng minh haploinsufficiency).

Đồng thời, dữ liệu NGS được sử dụng để suy luận lệch bội 23 cặp nhiễm sắc thể và CNV ≥ 400 kb bằng thuật toán dựa trên độ sâu đọc, nhằm phát hiện các vi mất đoạn/vi lặp đoạn lớn có ý nghĩa lâm sàng.

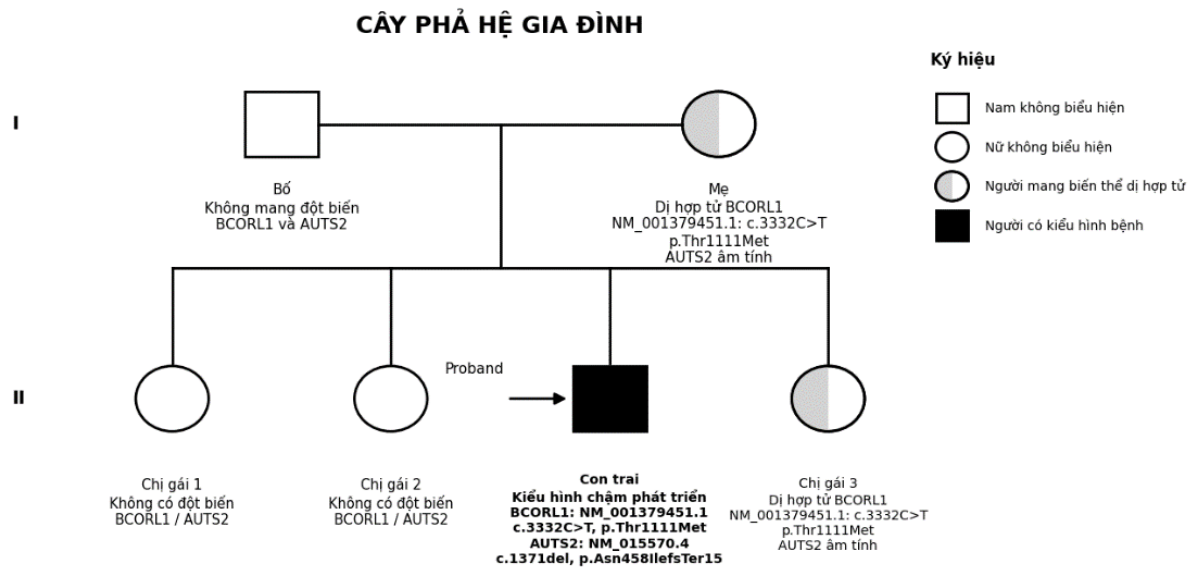
III. BÀN LUẬN

Bảng 1. Tóm tắt kiểu hình lâm sàng, hành vi và các đặc điểm nhân trắc học của bệnh nhân

Giai đoạn phát triển	Đặc điểm lâm sàng và mốc phát triển	Chỉ số thể chất và hình thái	Khả năng học tập và thích nghi	Tương tác xã hội và hành vi	Kết quả khám thần kinh và tâm thần
Sơ sinh và Nhũ nhi	Sinh đủ tháng, sinh thường, cân nặng 3.200g. Chuyển dạ kéo dài, trẻ khóc muộn nhưng không cần hồi sức tích cực. Không ghi nhận biến cố nặng khác.	Tăng trưởng thể chất trong giới hạn bình thường.	Chậm các mốc vận động (2–3 tuổi mới biết đi). Ngôn ngữ chậm, vốn từ hạn chế, chỉ nói được từ đơn lẻ.	Chưa ghi nhận bất thường đặc hiệu.	Chậm phát triển tâm vận động và ngôn ngữ từ sớm.
Thời thơ ấu và Đi học	Đi học đúng tuổi. Không ghi nhận cơn động kinh hay rối loạn giấc ngủ rõ rệt.	Không ghi nhận dị tật bẩm sinh lớn.	Khó khăn học tập, không theo kịp chương trình, lưu ban và bỏ học khi học đến lớp 5.	Tính cách hiền, ít chủ động tương tác xã hội nhưng vẫn có thể trò chuyện và hợp tác với người thân/người quen.	Chưa ghi nhận các dấu hiệu thần kinh khu trú.
Hiện tại (16 tuổi)	Xuất hiện triệu chứng nói nhảm, lẩm bẩm các câu ít liên quan ngữ cảnh và lặp lại lời mình (palilalia) trong khoảng một năm gần đây.	Cao 162 cm, nặng 74 kg, vòng đầu 54 cm (không microcephaly). Gương mặt đặc trưng (AUTS2): tai thấp, sống mũi sâu, chóp mũi nhô, lỗ mũi hếch, miệng hẹp thường há. Không dị tật chi, cột sống, lồng ngực hay sinh dục.	Chưa biết đọc, viết, tính toán cơ bản; chỉ nhận biết các tình huống sinh hoạt hàng ngày. Hiểu mệnh lệnh đơn giản. Hạn chế kỹ năng học tập và chức năng thích nghi.	Giao tiếp bằng câu ngắn (2–3 từ), trả lời chậm, hay lặp lại từ vừa nói. Gợi ý ASD mức độ nhẹ: giao tiếp xã hội hạn chế, sở thích hẹp, hành vi lặp lại; không có hành vi tự kích thích nặng.	Tính táo, hợp tác. Chậm phát triển trí tuệ mức độ nhẹ – trung bình. Không hoang tưởng hay ảo giác có cấu trúc. Không yếu liệt, run hay rối loạn trương lực cơ.

Giải trình tự Sanger và phân tích phá hệ

Các biến thể được xem là nghi ngờ gây bệnh được xác nhận bằng PCR và giải trình tự Sanger hai chiều trên máy ABI 3500x, sử dụng bộ kit BigDye Terminator. Kết quả Sanger ở bệnh nhân, bố mẹ và ba chị gái được sử dụng để xác định trạng thái di truyền (bán hợp tử/dị hợp tử, di truyền/de novo) và xây dựng phả hệ phù hợp giả thuyết mô hình liên kết X và trội trên nhiễm sắc thể thường *de novo*.



Hình 1. Hình ảnh cây phả hệ gia đình.

Bố không mang 2 biến thể, Mẹ dị hợp tử *BCORL1* c.3332C>T (p.Thr1111Met), Con trai kiểu hình chậm phát triển, mang *BCORL1* c.3332C>T và *AUTS2* c.1371del (p.Asn458IlefsTer15), Hai chị gái không mang hai biến thể, Một chị gái dị hợp tử *BCORL1*, và không mang biến thể trên gene *AUTS2*

Kết quả phân tích di truyền

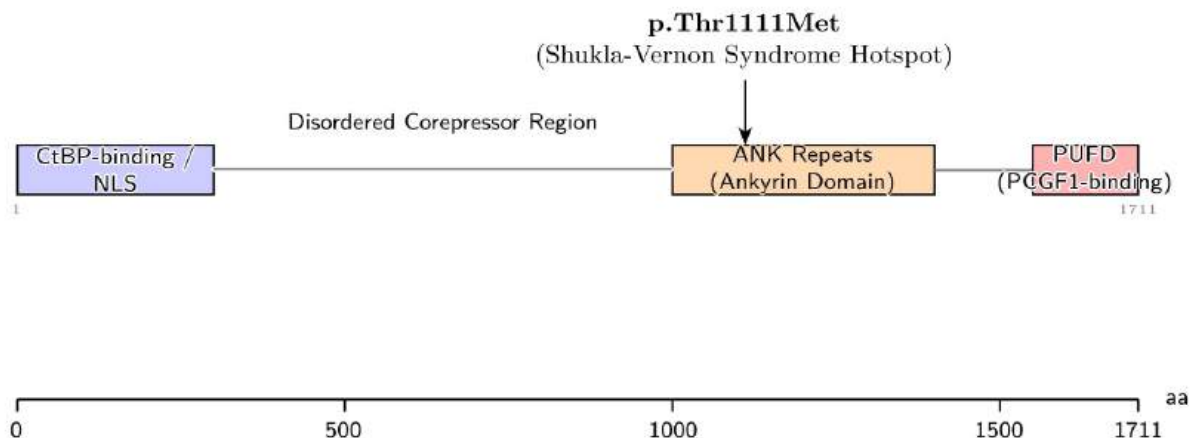
Nhiễm sắc thể đồ bằng G cho thấy bộ nhiễm sắc thể 46,XY bình thường, không phát hiện lệch bội hoặc tái sắp xếp lớn. Phân tích CNV từ dữ liệu NGS không ghi nhận lệch bội 23 cặp nhiễm sắc thể, cũng như không phát hiện vi mất đoạn hoặc vi lặp đoạn $\geq 400\text{kb}$ trên toàn hệ gen, giúp loại trừ tương đối các bất thường cấu trúc lớn thường gặp trong NDD/ID

Biến thể trên gen *BCORL1* và *AUTS2*

Phân tích panel 4.503 gen phát hiện biến thể sai nghĩa trên *BCORL1* tại vùng Xq26.1: NM_001379451.1: c.3332C>T (p.Thr1111Met), nằm trên exon 4, ở trạng thái bán hợp tử. Exon 4 của *BCORL1* đã được các nhóm Schuurs-Hoeijmakers và Shukla mô tả chứa nhiều biến thể sai nghĩa gây hội chứng Shukla-Vernon, chủ yếu ở các nam giới với biểu hiện NDD và anh/chị gái hoặc mẹ dị hợp tử là người mang gen bệnh. Vị trí p.Thr1111 nằm trong vùng chứa các motif ankyrin repeat và/hoặc vùng tương tác thụ thể nhân, được dự đoán quan trọng đối với chức năng đồng ức chế phiên mã của protein *BCORL1*².

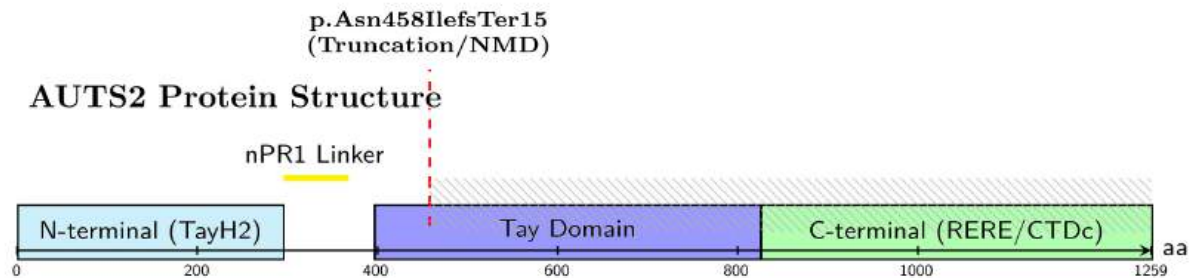
Biến thể c.3332C>T không được ghi nhận trong gnomAD, ClinVar và HGMD, cho thấy đây là biến thể rất hiếm hoặc mới. Các thuật toán in-silico (SIFT, PolyPhen-2, MutationTaster, CADD, DANN, FATHMM) nhất quán dự đoán biến thể là có hại, làm thay đổi một acid amin được bảo tồn cao. Dựa trên vị trí trong domain chức năng (PM1), tần suất hiếm (PM2) và dự đoán bất lợi (PP3) theo ACMG/AMP 2015, biến thể p.Thr1111Met được phân loại là nhiều khả năng gây bệnh (likely pathogenic) trong bối cảnh lâm sàng phù hợp SHUVER.

Biến thể thứ hai được phát hiện trên *AUTS2* vùng 7q11.22: NM_015570.4: c.1371del (p.Asn458IlefsTer15) tại exon 8, ở trạng thái dị hợp tử. Biến thể là mất 1 base, gây lệch khung dịch mã và dẫn tới tạo codon kết thúc sớm, dự đoán gây nonsense-mediated decay bản sao dài của mRNA *AUTS2* và haploinsufficiency. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng các mất đoạn hoặc đột biến mất chức năng trong nửa C-terminal (exon 7–19) của *AUTS2* thường liên quan kiểu hình nặng hơn, với ID, ASD, động kinh và dysmorphia điển hình; trong khi các biến thể vùng 5' (exon 1–6) có thể cho kiểu hình nhẹ hơn hoặc thậm chí không triệu chứng.



Hình 2. Đột biến p.Thr1111Met

Đột biến là một hotspot đã được ghi nhận trong hội chứng Shukla-Vernon (SHUVER). Vị trí của biến thể này trong miền ANK gợi ý rằng nó nhiều khả năng làm rối loạn khả năng tuyển mộ các đối tác tương tác đặc hiệu hoặc làm ảnh hưởng đến tính toàn vẹn cấu trúc của “giàn giáo” đồng ức chế, hơn là trực tiếp làm mất hoàn toàn tương tác gần PCGF1 qua miền PUFD



Hình 3. Đột biến p.Asn458IlefsTer15 in Tay domain

Đột biến nằm tại exon 8, nó được dự đoán sẽ kích hoạt cơ chế thoái giáng mRNA qua trung gian codon kết thúc sớm (Nonsense-Mediated Decay, NMD) đối với bản phiên mã toàn chiều dài, dẫn tới tình trạng haploinsufficiency. Trong trường hợp protein cắt cụt vẫn được tạo ra, nó sẽ thiếu phần lớn miền Tay và toàn bộ vùng C-terminal, là những cấu trúc đóng vai trò then chốt đối với kiểu hình hội chứng AUTS2 (chậm phát triển trí tuệ và microcephaly)

Biến thể c.1371del không có trong gnomAD và chưa được báo cáo trong y văn tại thời điểm phân tích, thỏa mãn tiêu chí PM2. Do *AUTS2* là gen có chứng cứ mạnh về haploinsufficiency trong hội chứng *AUTS2*, một biến thể lệch khung gây mất chức năng được xem là bằng chứng PVS1 theo ACMG. Các công cụ dự đoán cũng đánh giá đây là biến thể gây mất chức năng hoàn toàn allele. Gộp lại, c.1371del được phân loại là “nhiều khả năng gây bệnh” (likely pathogenic) với tiêu chí PVS1, PM2, PP3.

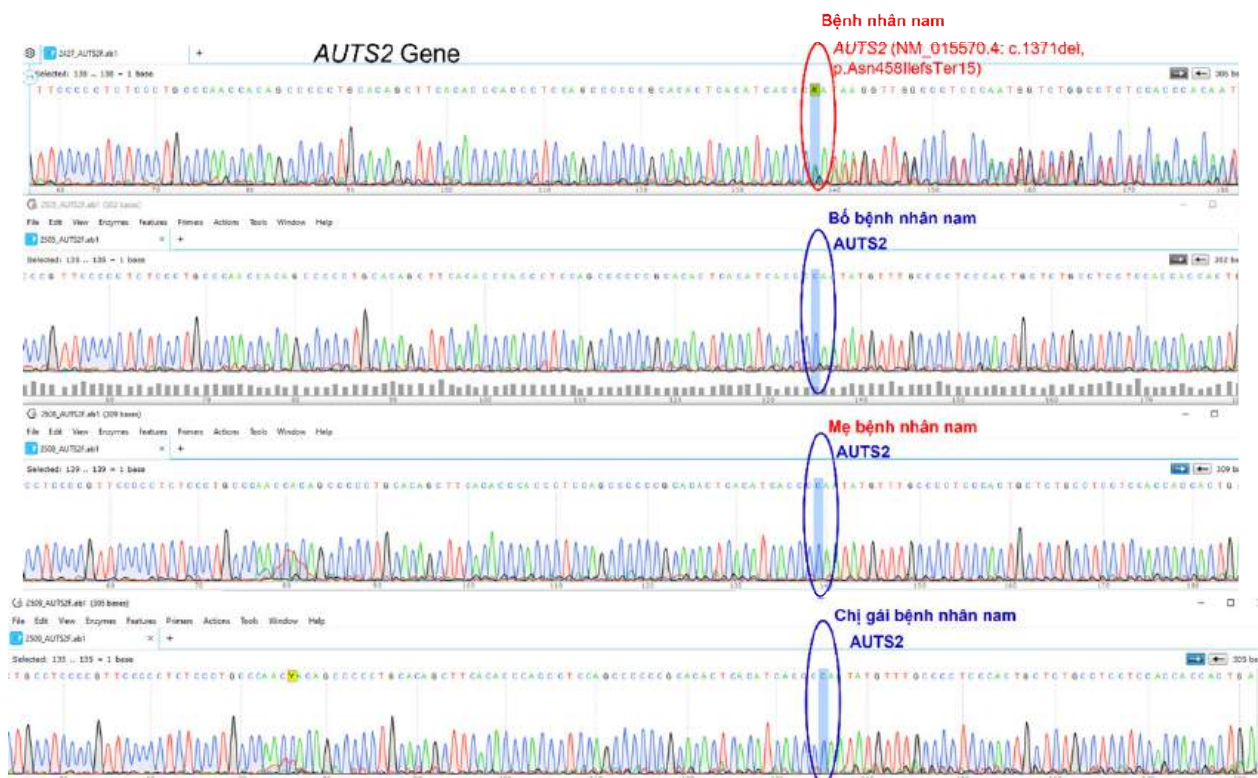
Bảng 2. Tóm tắt biến thể di truyền phát hiện bằng giải trình tự thế hệ mới (NGS) ở bệnh nhân

Đặc điểm	Biến thể trên gen <i>BCORL1</i>	Biến thể trên gen <i>AUTS2</i>
Mã số transcript	NM_001379451.1	NM_015570.4
Vị trí (Cytoband)	Xq26.1 (Exon 4)	7q11.22 (Exon 8)
Thay đổi cDNA	c.3332C>T	c.1371del
Thay đổi Protein	p.Thr1111Met	p.Asn458IlefsTer15

Đặc điểm	Biến thể trên gen <i>BCORL1</i>	Biến thể trên gen <i>AUTS2</i>
Loại biến thể	Sai nghĩa (Missense)	Lệch khung (Frameshift)
Trạng thái kiểu gen	Bán hợp tử (Hemizygous)	Dị hợp tử (Heterozygous)
Nguồn gốc di truyền	Từ mẹ (Maternally inherited)	Mới phát sinh (<i>De novo</i>)
Tần suất (gnomAD)	Vắng mặt (Mới/Rất hiếm)	Vắng mặt (Mới/Rất hiếm)
Dự đoán In-silico	Bất lợi (SIFT, PolyPhen-2, CADD...)	Mất chức năng (LOF) hoàn toàn allele
Tiêu chuẩn ACMG	PM1, PM2, PP3	PVS1, PM2, PP3
Phân loại	Nhiều khả năng gây bệnh	Nhiều khả năng gây bệnh
Hội chứng liên quan	Hội chứng Shukla-Vernon (SHUVER)	Hội chứng liên quan <i>AUTS2</i>

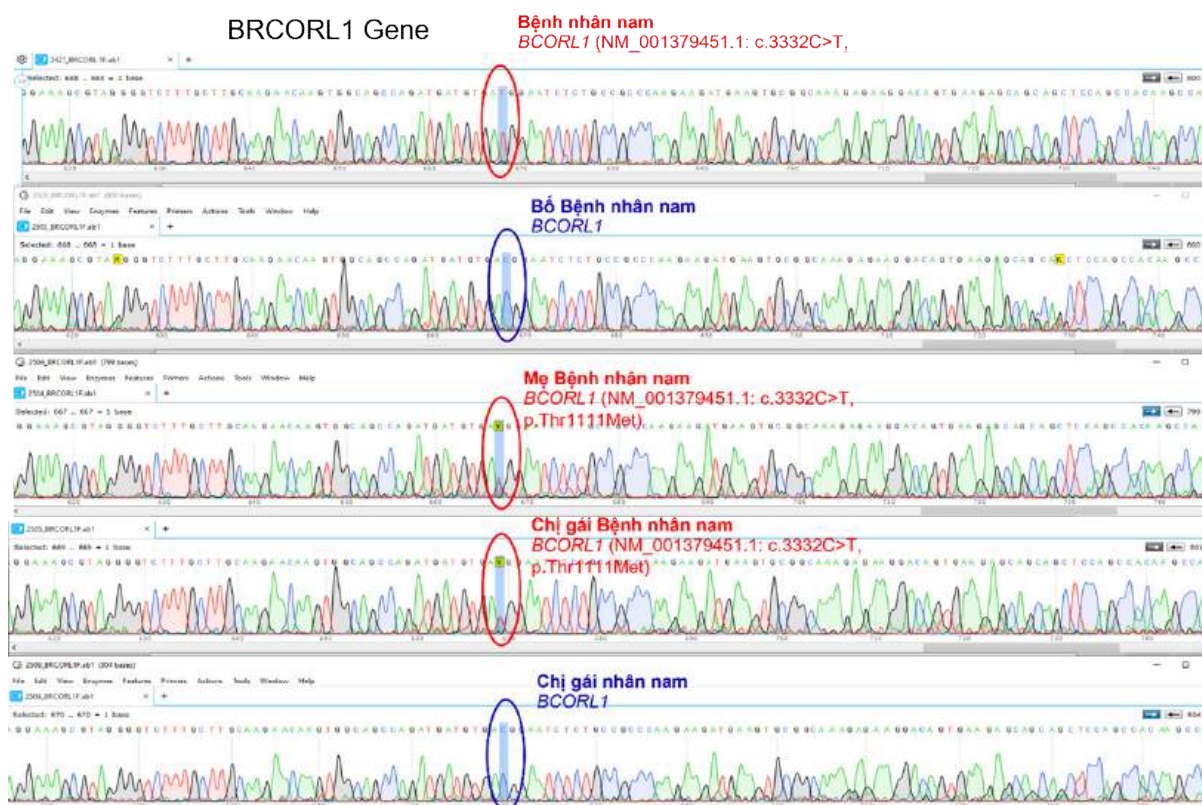
Giải trình tự Sanger và mô hình di truyền

Giải trình tự Sanger xác nhận bệnh nhân mang biến thể *BCORL1* c.3332C>T ở trạng thái bán hợp tử, mẹ và hai chị gái dị hợp tử, bố và một chị gái còn lại mang kiểu gen dại, phù hợp mô hình lặn liên kết X như mô tả trong hội chứng Shukla-Vernon. Biến thể *AUTS2* c.1371del được phát hiện chỉ ở bệnh nhân, không có ở bố, mẹ và ba chị gái, vì vậy được xác định là biến thể *de novo*, tương tự phần lớn ca hội chứng *AUTS2* trong các nghiên cứu của Beunders, Amarillo và các cohort gần đây.



Hình 4. Hình ảnh giải trình tự Sanger xác nhận biến thể *AUTS2* NM_015570.4: c.1371del (p.Asn458IlefsTer715).

Hình ảnh giải trình tự Sanger cho thấy bệnh nhân nam mang biến thể mất đoạn tại vị trí c.1371 của gene *AUTS2*, tạo dịch khung đọc và dẫn đến biến đổi protein dự đoán p.Asn458IlefsTer15. Tín hiệu lệch pha sau vị trí mất base xuất hiện ở bệnh nhân, trong khi bố, mẹ và chị gái không mang biến thể này, phù hợp với tình trạng dị hợp tử ở bệnh nhân và gợi ý khả năng biến thể *de novo*.



Hình 5. Hình ảnh giải trình tự Sanger xác nhận biến thể *BCORL1* NM_001379451.1: c.3332C>T (p.Thr1111Met).

Hình ảnh Sanger cho thấy bệnh nhân nam mang biến thể c.3332C>T của gene *BCORL1*, tương ứng với biến đổi acid amin dự đoán p.Thr1111Met. Biến thể này được phát hiện ở mẹ và một chị gái ở trạng thái dị hợp tử, trong khi hai người thân còn lại không mang biến thể, phù hợp với kiểu di truyền từ mẹ trong gia đình. Ở bệnh nhân nam, do chỉ có một nhiễm sắc thể X, biến thể được ghi nhận ở trạng thái hemizygous.

IV. BÀN LUẬN

Trường hợp này cho thấy sự phối hợp hiếm gặp giữa hai biến thể mới có khả năng gây bệnh trên *BCORL1* và *AUTS2* ở một bệnh nhân nam với kiểu hình NDD trung gian. So với tổng quan các ca SHUVER, bệnh nhân của chúng tôi có chậm phát triển trí tuệ mức độ nhẹ-trung bình, chậm phát triển vận động và ngôn ngữ, rối loạn hành vi dạng ASD, nhưng không có động kinh và không ghi nhận teo tiểu não trên lâm sàng, đồng thời các đặc điểm hình thái tương đối nhẹ. Trong khi đó, so với các mô tả hội chứng *AUTS2*, bệnh nhân mang nhiều nét gợi ý “gương mặt *AUTS2*” nhưng lại không có microcephaly hoặc các dị tật cơ quan khác thường gặp trong nhóm có mất đoạn lớn vùng C-terminal¹.

Các nghiên cứu cohort về *AUTS2* cho thấy kiểu hình rất rộng, từ ID nhẹ đến nặng, ASD, động kinh, bất thường trương lực, cùng dysmorphia đặc trưng; mức độ nặng thường tương quan với các biến thể ảnh hưởng nửa C-terminal và loại bỏ isoform 3', trong khi các biến thể gần 5' có thể nhẹ hơn. Biến thể c.1371del ở exon 8 của bệnh nhân nằm trong vùng này, có khả năng giải thích kiểu hình ID và ASD nhưng không quá nặng, không động kinh, không dị tật trầm trọng. Sự hiện diện đồng thời biến thể missense *BCORL1* có thể đóng vai trò “gánh nặng di truyền bổ sung”, làm khuếch đại khiếm khuyết phát triển thần kinh và hành vi⁵.

BCORL1 là một đồng ức chế phiên mã tương tác với PRC1.1 và HDAC lớp II, tham gia điều hòa epigenetic các gene đích, trong đó nhiều gene liên

quan phát triển não và biệt hóa tế bào máu. Các nghiên cứu chức năng cho thấy mất chức năng *BCOR/BCORL1* làm thay đổi sâu sắc trạng thái methyl hóa và tổ chức chromatin, từ đó tái lập trình biểu hiện gene và góp phần vào bệnh sinh các rối loạn ác tính huyết học, đồng thời gây rối loạn phát triển thần kinh trong mô hình động vật⁶.

AUTS2 là một gene điều hòa phiên mã chromatin phức tạp, có nhiều isoform, được biểu hiện cao ở não, đặc biệt vùng vỏ não và hồi hải mã. Exonic deletions, tái sắp xếp và biến thể mất chức năng trong *AUTS2* đã được chứng minh gây hội chứng ID ASD với mối liên hệ chặt chẽ giữa vị trí biến thể và mức độ dysmorphia, đồng thời mô hình zebrafish cho thấy ức chế *AUTS2* gây microcephaly và các bất thường thần kinh có thể hồi phục khi bổ sung lại cả isoform dài và C-terminal⁷.

Trong bối cảnh đó, có thể giả thuyết rằng biến thể missense *BCORL1* p.Thr1111Met ảnh hưởng tương tác với HDAC/PRC1.1, gây rối loạn epigenetic rộng, trong khi biến thể frameshift *AUTS2* p.Asn458IlefsTer15 gây haploinsufficiency, làm suy giảm điều hòa transcription và tổ chức chromatin 3D tại neuron.

BCORL1 mã hóa một đồng ức chế phiên mã tham gia phức hợp PRC1.1 và tương tác với HDAC lớp II, điều hòa trạng thái methyl hóa histone và đóng/mở chromatin tại các vùng promoter của gen phát triển não. Song song, *AUTS2* là thành phần của phức hợp PRC1 không điển hình, có vai trò điều phối tổ chức chromatin 3D và kiểm soát biểu hiện gen đặc hiệu neuron tại vỏ não và hồi hải mã. Biến thể missense p.Thr1111Met làm suy giảm chức năng tương tác *BCORL1*-HDAC/PRC1.1, trong khi biến thể frameshift p.Asn458IlefsTer15 gây haploinsufficiency *AUTS2*, dẫn tới mất kiểm soát transcription và tổ chức chromatin tại neuron đang biệt hóa⁸.

Ở cấp độ bệnh sinh, sự suy giảm đồng thời của hai protein trên con đường epigenetic chromatin được cho là tạo ra hiệu ứng cộng hưởng hay còn gọi là hiện tượng "double hit" làm khuếch đại rối loạn điều hòa biểu hiện gen tại các mạng lưới thần kinh đang phát triển. Cơ chế này có thể giải thích tại sao bệnh nhân biểu hiện kiểu hình chậm phát triển trí

tuệ và rối loạn phổ tự kỷ ở mức trung gian nặng hơn so với kỳ vọng từ một biến thể đơn lẻ, nhưng không đạt mức độ điển hình của từng hội chứng riêng biệt².

Trong các trường hợp NDD không hội tụ rõ vào một hội chứng lâm sàng kinh điển, xét nghiệm một gen đơn lẻ hoặc từng bước (NST đồ → MLPA/array → gene đơn) thường tốn thời gian, chi phí, và có nguy cơ bỏ sót biến thể hiếm ở các gen ít được chú ý. Nhiều hiệp hội chuyên ngành (ACMG, ESHG, các hội Thần kinh - Nhi) đã khuyến cáo áp dụng exome sequencing hoặc panel nhiều gen là xét nghiệm tuyến đầu trong ID/ASD không rõ nguyên nhân, với tỷ lệ chẩn đoán khoảng 25 - 40% tùy nhóm bệnh nhân⁹.

Trong ca bệnh này, nếu chỉ dựa vào lâm sàng hoặc xét nghiệm một gen (ví dụ nghi ngờ *AUTS2*) thì gần như không thể phát hiện đồng thời biến thể *BCORL1* và *AUTS2*, đặc biệt khi mỗi gen liên quan một hội chứng hiếm với biểu hiện giao thoa. Panel 4.503 gen cho phép khảo sát có hệ thống các gen đã biết liên quan ID, ASD, động kinh và các NDD khác, với thời gian và chi phí hợp lý trong điều kiện bệnh viện tuyến cuối, đồng thời cho phép suy luận CNV từ dữ liệu đọc.

Về mặt huyết học, *BCORL1* được xem là một gen ức chế u tham gia phức hợp PRC1.1, thường gặp các đột biến soma trong bệnh bạch cầu tủy cấp (AML) và các hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS), góp phần tái lập trình biểu sinh và thúc đẩy sinh ung huyết học. Tuy nhiên, các biến thể mầm (germline) trên *BCORL1* được báo cáo đến nay chủ yếu liên quan đến kiểu hình rối loạn phát triển thần kinh (hội chứng Shukla-Vernon và các thực thể liên quan), chưa có bằng chứng dịch tễ đủ mạnh để xếp *BCORL1* vào nhóm gen ung thư di truyền có nguy cơ cao tương tự các hội chứng tiền ung thư tủy kinh điển. Trong bối cảnh đó, chúng tôi cho rằng cần tiếp cận theo nguyên tắc cảnh giác nhưng thận trọng, không coi bệnh nhân như một trường hợp hội chứng ung thư di truyền điển hình, song vẫn khuyến cáo theo dõi huyết học định kỳ (ví dụ công thức máu toàn bộ mỗi 6–12 tháng) như một biện pháp dự phòng hợp lý và ít xâm lấn. Việc theo dõi này giúp

phát hiện sớm các bất thường huyết học mới xuất hiện (giảm dòng tế bào, bất thường công thức máu kéo dài...) để kịp thời đánh giá sâu hơn nếu cần, đồng thời có thể điều chỉnh khuyến cáo trong tương lai khi có thêm dữ liệu về ý nghĩa nguy cơ ung thư của các biến thể germline trên *BCORL1*.

Chiến lược điều trị và quản lý đa mô thức

Tương tự phần lớn NDD đơn gen khác, hiện chưa có liệu pháp nhắm trúng đích cho *BCORL1* hoặc *AUTS2*, nên điều trị chủ yếu dựa trên nguyên tắc quản lý đa mô thức. Hướng dẫn của các hội Nhi - Tâm thần Nhi quốc tế nhấn mạnh tầm quan trọng của can thiệp sớm, cường độ cao, bao gồm giáo dục đặc biệt, trị liệu ngôn ngữ, trị liệu hành vi - nhận thức, can thiệp kỹ năng xã hội, và hỗ trợ gia đình. Y văn về *AUTS2* và SHUVER cho thấy đa số bệnh nhân hưởng lợi từ can thiệp giáo dục - hành vi, cải thiện đáng kể khả năng giao tiếp và chức năng thích nghi, dù khiếm khuyết nhận thức vẫn tồn tại¹⁰.

Trong trường hợp này, bệnh nhân chưa có động kinh hoặc rối loạn hành vi nặng nên chưa cần chỉ định thuốc chống động kinh hay thuốc hướng thần, nhưng cần theo dõi định kỳ để phát hiện sớm nếu xuất hiện động kinh, rối loạn khí sắc hoặc hành vi gây hấn - những biến chứng được báo cáo với tần suất nhất định trong cả hai hội chứng. Xác định nguyên nhân di truyền rõ ràng giúp tối ưu hóa kế hoạch can thiệp, kết nối bệnh nhân với các chương trình hỗ trợ giáo dục - xã hội dành cho trẻ/thiếu niên khuyết tật trí tuệ và ASD.

Tư vấn di truyền và ý nghĩa thực tiễn

Về mặt tư vấn nguy cơ ung thư, cần nhấn mạnh rằng bằng chứng hiện có cho thấy *BCORL1* chủ yếu được ghi nhận trong đột biến soma ở các bệnh lý ác tính huyết học, đặc biệt là AML và các rối loạn tủy xương liên quan, với vai trò của *BCORL1* trong điều hòa epigenetic và chức năng ức chế u thông qua phức hợp PRC1.1. Tuy nhiên, các biến thể germline của *BCORL1* được mô tả trong y văn hiện nay chủ yếu liên quan đến kiểu hình phát triển thần kinh, rối loạn hành vi và dysmorphia, chưa có đủ bằng chứng để coi *BCORL1* là một gen ung thư di truyền có mức nguy cơ cao đã được xác lập. Do đó, trong trường

hợp này, chúng tôi không khuyến cáo diễn giải biến thể *BCORL1* như một chỉ dấu xác định nguy cơ ung thư bẩm sinh, mà nên xem đây là một phát hiện có ý nghĩa chính đối với bệnh sinh NDD; việc tư vấn ung thư chỉ nên dừng ở mức thận trọng, cá thể hóa, và dựa trên tiền sử gia đình, biểu hiện huyết học, cũng như các dữ liệu cập nhật trong tương lai^{11,12}.

Về mặt tư vấn di truyền, mô hình lặn liên kết X của *BCORL1* khiến mẹ dị hợp tử có 50% nguy cơ sinh con trai mang đột biến (và có nguy cơ mắc bệnh) và 50% nguy cơ sinh con gái dị hợp tử là người mang gen bệnh, phù hợp với mô tả carrier females có thể có triệu chứng nhẹ trong một số trường hợp. Do đó, cần tư vấn cho gia đình về nguy cơ tái phát và các lựa chọn chẩn đoán trước sinh hoặc chẩn đoán di truyền tiền làm tổ nếu có kế hoạch sinh thêm con.

Đối với biến thể de novo *AUTS2*, nguy cơ tái phát cho các thai kỳ tiếp theo về mặt lý thuyết thấp, nhưng không bằng 0 do khả năng mosaic dòng tế bào sinh dục; các guideline di truyền khuyến cáo cân nhắc xét nghiệm mục tiêu cho thai kỳ mới nếu gia đình lo lắng hoặc có tiền sử bất thường khác. Việc xác định nguyên nhân di truyền cụ thể cũng giúp giảm gánh nặng tâm lý, giảm cảm giác tội lỗi ở cha mẹ, đồng thời cung cấp cơ sở pháp lý và chuyên môn để bệnh nhân được tiếp cận các dịch vụ hỗ trợ phù hợp.

V. KẾT LUẬN

Ca bệnh mô tả trường hợp đầu tiên tại Việt Nam mang đồng thời biến thể mới "nhiều khả năng gây bệnh" trên *BCORL1* (c.3332C>T, p.Thr1111Met) và *AUTS2* (c.1371del, p.Asn458IlefsTer15), góp phần mở rộng phổ kiểu gen-kiểu hình của hội chứng Shukla-Vernon và hội chứng *AUTS2*. Kết quả minh chứng giá trị của panel NGS đa gen trong chẩn đoán rối loạn phát triển thần kinh không đặc hiệu, đồng thời nhấn mạnh vai trò của tư vấn di truyền và quản lý đa mô thức lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Beunders G et al (2016) *A detailed clinical analysis of 13 patients with AUTS2 syndrome further delineates the phenotypic spectrum and underscores the behavioural phenotype.* J Med Genet 53(8): 523-532.

2. Muthusamy B et al (2021) *Shukla-vernon syndrome: A second family with a novel variant in the bcorl1 gene*. Genes (Basel): 12(3).
3. Li Q and K Wang (2017) *Intervar: Clinical interpretation of genetic variants by the 2015 acmg-amp guidelines*. Am J Hum Genet 100(2): 267-280.
4. Richards S et al (2015) *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 17(5): 405-424.
5. Gafner M et al (2022) *Major brain malformations: corpus callosum dysgenesis, agenesis of septum pellucidum and polymicrogyria in patients with BCORL1-related disorders*. J Hum Genet 67(2): 95-101.
6. Shukla A et al (2019) *Variants in the transcriptional corepressor BCORL1 are associated with an X-linked disorder of intellectual disability, dysmorphic features, and behavioral abnormalities*. Am J Med Genet A 179(5): 870-874.
7. Hori K, Shimaoka K, and Hoshino M (2021) *AUTS2 Gene: Keys to Understanding the Pathogenesis of Neurodevelopmental Disorders*. Cells 2021: 11(1).
8. Schaefer EJ et al (2022) *BCOR and BCORL1 Mutations Drive Epigenetic Reprogramming and Oncogenic Signaling by Unlinking PRC1.1 from Target Genes*. Blood Cancer Discov 3(2): 116-135.
9. Manickam K et al (2021) *Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. Genet Med 23(11): 2029-2037.
10. Loberti L et al (2025) *AUTS2-related syndrome: Insights from a large European cohort*. Genet Med 27(6): 101375.
11. Sportoletti P, D Sorcini, and Falini B (2021) *BCOR gene alterations in hematologic diseases*. Blood 138(24): 2455-2468.
12. Li M et al (2011) *Somatic mutations in the transcriptional corepressor gene BCORL1 in adult acute myelogenous leukemia*. Blood 118(22): 5914-5917.