

Thai nhi bất thường não phức tạp được chẩn đoán mắc hội chứng opitz-kaveggia do biến thể gây bệnh gen *MED12*: báo cáo ca bệnh đầu tiên tại Việt Nam

A fetus with complex brain abnormalities diagnosed with opitz-kaveggia syndrome caused by A *MED12* pathogenic variant: The first case report in Vietnam

Cao Xuân Long¹, Lương Thị Lan Anh^{2,3},
Hoàng Thị Ngọc Lan^{2,3}, Nguyễn Hữu Đức Anh^{2,3},
Nguyễn Phương Mai^{2,3}, Lê Nguyễn Hương Giang²,
Nguyễn Thị Duyên^{2,3}, Nguyễn Ngân Hà^{2,3}, Lê Thị Hạnh³,
Trần Đăng Minh Hiếu³, Nguyễn Thế Hùng⁴
và Đào Thị Trang^{2,3*}

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

⁴Bệnh viện Việt Pháp

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm hình thái trước sinh và giá trị của chẩn đoán di truyền trong việc phát hiện Hội chứng Opitz-Kaveggia, qua đó góp phần định hướng tiên lượng và tư vấn di truyền. **Đối tượng và phương pháp:** Báo cáo một trường hợp thai 22–26 tuần tuổi có bất thường hệ thần kinh trung ương trên siêu âm. Thai được khảo sát hình thái chi tiết bằng siêu âm và MRI, đồng thời được thực hiện giải trình tự exome (ES) trên mẫu dịch ối nuôi cấy để tìm nguyên nhân di truyền. **Kết quả:** Siêu âm và MRI ghi nhận các bất thường não gồm: giãn não thất hai bên, thiếu sản thể chai, không quan sát được vách trong suốt, rãnh Sylvius kém phát triển và tiểu não nhỏ. Phân tích exome phát hiện biến thể gây bệnh *MED12*:c.2881C>T, bán hợp tử, qua đó xác định chẩn đoán hội chứng Opitz-Kaveggia. **Kết luận:** Trường hợp này cho thấy việc kết hợp siêu âm, MRI và phân tích di truyền phân tử có vai trò quan trọng trong chẩn đoán trước sinh hội chứng hiếm Opitz-Kaveggia. Kết quả giúp mở rộng phổ kiểu hình thai nhi, hỗ trợ tiên lượng, quản lý thai kỳ và tư vấn nguy cơ tái mắc cho gia đình.

Keywords: Hội chứng Opitz-Kaveggia, *MED12*, chẩn đoán trước sinh, giãn não thất, thiếu sản thể chai

Summary

Objective: To describe the prenatal phenotypic features and the value of genetic testing in detecting Opitz-Kaveggia syndrome, thereby contributing to prognostic assessment and genetic counseling. **Subject and method:** We report a fetus at 22–26 weeks of gestation presenting with central nervous system abnormalities on ultrasound. Detailed fetal structural assessment was performed using ultrasound and magnetic resonance imaging (MRI). Whole-exome sequencing (ES) was conducted on cultured amniotic fluid to investigate the underlying genetic etiology. **Result:** Ultrasound and MRI revealed multiple brain abnormalities, including bilateral ventriculomegaly, corpus callosum hypoplasia, absence of the septum pellucidum, poorly developed Sylvian fissures, and cerebellar hypoplasia. ES

Ngày nhận bài: 14/4/2026, ngày chấp nhận đăng: 29/6/2026

* Tác giả liên hệ: trangdao@hmu.edu.vn - Trường Đại học Y Hà Nội

identified a hemizygous pathogenic variant in the *MED12* gene (c.2881C>T), confirming the diagnosis of Opitz-Kaveggia syndrome. *Conclusion:* This case highlights the important role of integrating detailed fetal imaging with molecular genetic analysis in the prenatal diagnosis of rare syndromes such as Opitz-Kaveggia. The findings expand the fetal phenotypic spectrum and provide valuable information for prognosis, pregnancy management, and genetic counseling regarding recurrence risk.

Keywords: Opitz-Kaveggia syndrome; *MED12*; prenatal diagnosis; ventriculomegaly; corpus callosum hypoplasia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Opitz-Kaveggia (Opitz-Kaveggia syndrome - OKS; MIM #305450) là một thể của hội chứng FG (FG syndrome 1, FGS1) - một rối loạn di truyền hiếm gặp, lần đầu được mô tả bởi Opitz và Kaveggia năm 1974 trên hai anh em họ bị bệnh với tên có chữ cái đầu là F và G¹. Hội chứng FG là một rối loạn phát triển trí tuệ liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, đặc trưng bởi các đặc điểm dị dạng, bao gồm đầu to, khoảng cách giữa hai mắt rộng, khe mi mắt xếch xuống, trán dô với tóc mái hất lên, và ngón tay cái và ngón chân cái to. Hầu hết bệnh nhân đều bị chậm phát triển tâm thần mức độ từ nhẹ đến nặng, giảm trương lực cơ, táo bón và thiếu sản thể chai². OKS là một kiểu hình liên quan tới biến thể gây bệnh trên gen *MED12*. Gen *MED12* nằm trên nhiễm sắc thể Xq13, mã hóa một tiểu đơn vị quan trọng của phức hợp trung gian (mediator complex) (RNA polymerase II) tham gia điều hòa phiên mã. Trong giai đoạn phôi thai, *MED12* giữ vai trò thiết yếu trong phát triển hệ thần kinh trung ương, vì vậy các biến thể gây bệnh thường dẫn tới bất thường cấu trúc não và rối loạn phát triển thần kinh³. Đến nay, đã có hơn 100 biến thể trên gen *MED12* được báo cáo liên quan đến hội chứng FG và các rối loạn phát triển thần kinh khác⁴.

Trong chẩn đoán trước sinh, OKS có thể được gợi ý bởi các bất thường hình thái như giãn não thất, thiếu sản thể chai, thiếu sản vách trong suốt hoặc bất thường tiểu não⁵. Tuy nhiên, những dấu hiệu này không đặc hiệu và dễ bị nhầm lẫn với nhiều rối loạn di truyền khác, khiến việc nhận diện bệnh trước sinh trở nên thách thức, đặc biệt trong nhiều trường hợp bất thường hệ thần kinh không được chẩn đoán trước khi đình chỉ thai hoặc chỉ xét nghiệm ở mức độ nhiễm sắc thể hoặc nhiễm sắc thể phân tử (CMA/CNVseq). Ứng dụng của giải trình tự gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing) đã giúp tăng khả năng chẩn

đoán xác định các hội chứng/bệnh di truyền đơn gen từ giai đoạn bào thai⁶.

Y văn thế giới đã báo cáo nhiều ca bệnh liên quan tới *MED12* sau sinh với biểu hiện lâm sàng đa dạng và một số ca trước sinh với mô tả kiểu hình hạn chế. Tại Việt Nam, chưa có ca bệnh Opitz-Kaveggia được chẩn đoán trước sinh. Chúng tôi báo cáo một trường hợp thai 22 tuần được chẩn đoán hội chứng Opitz-Kaveggia do biến thể gây bệnh *MED12* bằng giải trình tự hệ gen mã hóa (exome sequencing - ES). Việc mô tả đầy đủ kiểu hình trước sinh và chẩn đoán phân tử xác định có ý nghĩa quan trọng đối với việc tiên lượng và quản lý thai kỳ đối với các bất thường thần kinh trung ương phức tạp và tư vấn di truyền.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Thai phụ 31 tuổi đến khám và tư vấn di truyền trước sinh ở tuần thai khoảng 23 tuần do siêu âm thai phát hiện bất thường. Tiền sử bản thân và gia đình chưa ghi nhận bất thường, không kết hôn cận huyết. Tiền sử sản khoa: PARA 1011, con gái đầu sinh mổ năm 2021, hiện tại khỏe mạnh; lần thai thứ hai sảy thai sớm. Hiện đang mang thai lần thứ 3. Quá trình mang thai, sức khỏe của mẹ bình thường. Kết quả sàng lọc lệch bội 5 cặp nhiễm sắc thể (NST) ở tuần thai thứ 10 có nguy cơ thấp bất thường nhiễm sắc thể. Siêu âm định kỳ ở tuần thai 12 và 18 không phát hiện bất thường. Tới tuần thai thứ 22 - 23, thai phụ siêu âm tại 3 cơ sở y tế (độc lập) khác nhau trong 2 ngày, các kết luận như sau:

Thai 23w0d: Giãn nhẹ não thất bên bên trái 11mm, não thất bên bên phải ở giới hạn cao 9mm, thiếu sản thể chai, thiếu sản hộp vách trong suốt, rãnh Sylvius 2 bên kém phát triển, tiểu não nhỏ (bách phân vị thứ 1,6). Hep eo ĐMC.

Thai 22w0d: Giãn não thất hai bên: trái 11,7mm và phải 10,3mm, thai nhỏ hơn so với tuổi thai.

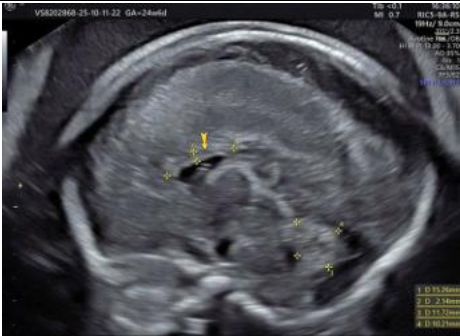
Thai 22w6d - Giảm não thất 02 bên hình giọt nước 12,5 mm, không quan sát thấy vách trong suốt.

Do sự phối hợp của bất thường não phức tạp và tim mạch cùng với tuần thai lớn, thai phụ được tư vấn chọc ối và xét nghiệm đồng thời NST đồ, xét nghiệm biến thể số bản sao bằng giải trình tự thế hệ

thứ hai (CNV sequencing - CNVseq) và giải trình tự hệ gen mã hóa (exome sequencing - ES) cho mẫu dịch ối nuôi cấy. Trong thời gian chờ kết quả chọc ối, thai phụ được tiếp tục theo dõi bằng siêu âm và sau đó là chụp MRI não thai nhi tới tuần thai 27 (Bảng 1).

Bảng 1. Thông tin lâm sàng

Tuổi thai chẩn đoán	Danh pháp kiểu hình người (HPO terms)	Các phát hiện chính trên siêu âm và MRI	Tiền sử gia đình	Kết cục thai kỳ
22 - 27 tuần	Giảm não thất hai bên (Bilateral ventriculomegaly) Thiếu sản thể chai (Aplasia/Hypoplasia of the corpus callosum) Không quan sát thấy vách trong suốt (Absent septum pellucidum) Bất thường rãnh cuộn não (Abnormal cerebral cortex morphology) Thiếu sản tiểu não (Cerebellar hypoplasia) Hẹp eo động mạch chủ (Coarctation of aorta) Trán phẳng (Flat forehead) Tai nhỏ (Microtia) Ngón chân cái to (Broad hallux)	Phát hiện trên siêu âm tuần 22-23: Giảm não thất; Thiếu sản thể chai; Không quan sát thấy vách trong suốt; Rãnh Sylvius kém phát triển hai bên; Tiểu não nhỏ (bách phân vị = 1.6); Hẹp eo động mạch chủ Phát hiện thêm trên siêu âm tuần 24: Trán phẳng, dày da trước trán; Hộp vách trong suốt nằm ngang, sừng trán não thất bên 2 bên hình dấu phẩy Phát hiện thêm trên siêu âm tuần 27: Hai tai nhỏ; Theo dõi hậu môn dạng màng; Ngón chân cái hai bên to. (Hình 1) Phát hiện trên MRI: 27 tuần 1 ngày: Loạn sản thể chai: Thể chai ngắn (12mm < 1 bách phân vị; đường kính trán chẩm trong/chiều dài thể chai: 6.5), chỉ quan sát thấy một phần thể chai, bề dày không đều; Giảm nhẹ não thất bên hai bên (độ 1, đo tại vị trí ngã tư: bên trái 10,1mm, bên phải 10.2mm); Thùy nhộng nhỏ (chiều cao: 12mm < 2 bách phân vị, đường kính sau thùy nhộng: 8,1mm < 2 bách phân vị; diện tích thùy nhộng: 93mm ² : 3 bách phân vị); Các rãnh Sylvius hai bên mở rộng nhẹ so với tuổi thai (Hình 2)	Không	Đình chỉ thai lúc 29 tuần



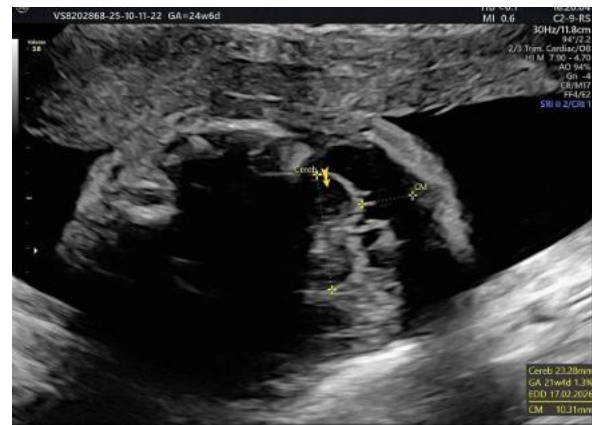
A. Bất sản thể chai không hoàn toàn



B. Giảm nhẹ não thất bên 10.7 mm



Hộp vach trong suốt nằm ngang (đầu mũi tên vàng),
sừng trán não thất bên hình dấu phẩy (đầu mũi tên trắng)



D. Tiểu não nhỏ, đường kính ngang tiểu não 23mm



E. Hẹp eo động mạch chủ



F. Dày da trước trán (đầu mũi tên vàng),
trán phẳng (mũi tên trắng)

Hình 1. Các hình ảnh siêu âm thai thời điểm 24 tuần thai (A-F)

Chú thích: Mũi tên chỉ điểm vào các cấu trúc bất thường trên hình ảnh siêu âm 2D



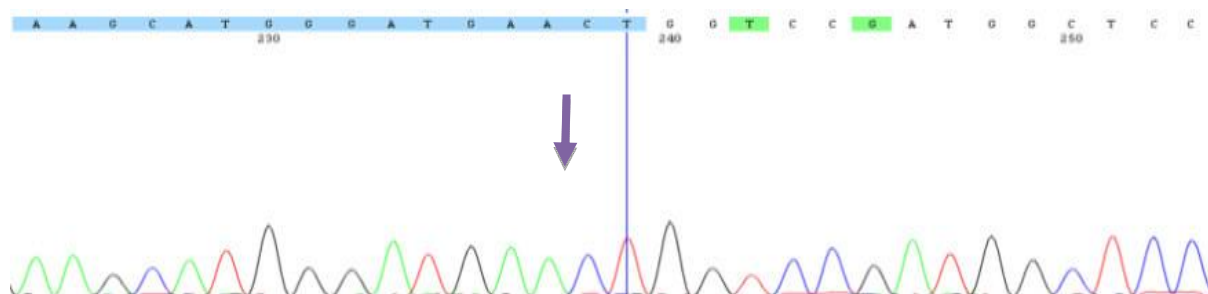
Hình 2. Các hình ảnh cộng hưởng từ não thai nhi

Chú thích: Hình ảnh CHT não thai nhi, trên chuỗi xung T2-HASTE. A-mặt cắt ngang. B-mặt cắt đứng dọc giữa và C-mặt cắt đứng ngang. Thể chai ngắn, bề dày không đều (đầu mũi tên đen). Rãnh Sylvius hai bên mở rộng so với tuổi thai (mũi tên đen). Giảm nhẹ não thất (hình hoa thị). Mặt dẹt (mũi tên trắng). Thùy nhộng nhỏ (Hình B).

Phương pháp xét nghiệm ES và CNVseq: DNA được tách chiết và được chuẩn bị thư viện giải trình tự bằng kit New England Biolabs (Hoa Kỳ). Các phân mảnh DNA trong vùng gen mục tiêu sẽ được làm giàu sử dụng mồi dò đặc hiệu IDTDNA (Hoa Kỳ), sau đó được giải trình tự trên hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq, Illumina (Hoa Kỳ) với độ phủ trung bình khoảng 100X. Tối thiểu 95% vùng gen mục tiêu có độ phủ trên 10x. Kết quả giải trình tự sẽ được so sánh với bộ gen tham chiếu GRCh38 để xác định các biến thể di truyền. Dựa trên cơ sở dữ liệu di truyền hiện có (bao gồm dữ liệu 1000 bộ gen, ESP), các biến thể hiếm với tần suất dưới 1% trong quần thể sẽ được tiếp tục phân lớp. Các biến thể được phân loại dựa trên cơ sở dữ liệu ClinVar của Viện Sức khỏe Quốc gia Hoa Kỳ (U.S. National Institutes of Health) và tiêu chí phân loại biến thể của Hiệp hội Di truyền Y khoa và Hệ gen học Hoa Kỳ (American College of Medical Genetics - ACMG) được cập nhật tới thời điểm trả kết quả. Phạm vi khảo sát và giới hạn của xét nghiệm: Các biến thể di truyền được khảo sát bao gồm: đột biến điểm, mất đoạn và chèn đoạn ngắn (dưới 10 nucleotide) trong vùng mã hóa (coding region) và vùng lân cận với intron (-10/+10 nucleotide từ exon) của những gen khảo sát. Các

loại biến đổi di truyền như tái sắp xếp gen (chuyển đoạn, đảo đoạn ...) hoặc biến thể nằm trong vùng lặp ngắn (short tandem repeat), vùng giả gen (pseudogene) hoặc biến thể dạng khảm (mosaicism) có thể không được phát hiện. Xét nghiệm không khảo sát các gen trong ty thể. Xét nghiệm bao gồm khảo sát biến thể số lượng bản sao (mất đoạn/lặp đoạn nhỏ NST với kích thước $\geq 400\text{kb}$).

Kết quả phân tích NST và biến thể số lượng bản sao chưa phát hiện bất thường. ES phát hiện biến thể gây bệnh dạng bán hợp tử trên gen *MED12*(NM_005120.3):c.2881C>T (p.Arg961Trp). Biến thể sai nghĩa này đã được phân loại Gây bệnh (10)/Có khả năng gây bệnh (1) trên ClinVar với 11 bản ghi và Gây bệnh theo hướng dẫn phân loại biến thể theo ACMG (PS2, PS3, PS4, PM2_Supporting). Biến thể này đã được xác nhận bằng giải trình tự Sanger trên mẫu dịch ối nuôi cấy (Hình 3). Gia đình được tư vấn về tiên lượng của thai và trẻ sau sinh, Gia đình đưa ra quyết định chấm dứt thai kỳ. Về di truyền, tư vấn giải trình tự Sanger biến thể gen *MED12* trên ở thai phụ để xác định nguồn gốc biến thể, đánh giá nguy cơ tái mắc và các phương pháp hạn chế tái mắc ở lần mang thai sau.



Hình 3. Hình ảnh kết quả giải trình tự Sanger của biến thể c.2881C>T trên gen *MED12* ở mẫu dịch ối nuôi cấy.
(Ghi chú: Mũi tên xanh chỉ vị trí biến thể khảo sát: NM_005120.3(MED12):c.2881C>T (p.Arg961Trp))

IV. BÀN LUẬN

Chẩn đoán trước sinh các rối loạn đơn gen có biểu hiện bất thường cấu trúc thần kinh trung ương vẫn là một thách thức lớn trong thực hành lâm sàng, do hình ảnh siêu âm thường không đặc hiệu và có sự chồng lấp đáng kể giữa nhiều hội chứng di truyền và nguyên nhân mắc phải. Trong thực hành

lâm sàng trước sinh, việc chẩn đoán phân biệt OKS với các rối loạn đa dị tật khác còn nhiều thách thức do các bất thường hệ thần kinh trung ương như giãn não thất hoặc thiếu sản thể chai đều là những dấu hiệu không đặc hiệu và có thể gặp trong nhiều bệnh lý di truyền. Trong số các hội chứng cần lưu ý, Smith-Lemli-Opitz syndrome và Bohring-Opitz syndrome là những chẩn đoán phân biệt quan trọng

do có sự chồng lấp về biểu hiện hình thái trước sinh. Tuy nhiên, một số đặc điểm gợi ý có thể giúp định hướng. Ở hội chứng Opitz-Kaveggia, các bất thường hình thái khuôn mặt và dấu hiệu như ngón chân cái to có thể là gợi ý, mặc dù các đặc điểm này thường khó đánh giá trên siêu âm. Trong khi đó, hội chứng Smith-Lemli-Opitz thường liên quan đến dính ngón chân 2-3 và bất thường cơ quan sinh dục, phản ánh rối loạn chuyển hóa cholesterol do đột biến *DHCR7*. Ngược lại, hội chứng Bohring-Opitz, liên quan đến đột biến *ASXL1*, thường biểu hiện với tư thế chi trên co gập đặc trưng ("BOS posture") và chậm phát triển nặng. Mặc dù các dấu hiệu hình thái này có giá trị định hướng, chúng không phải lúc nào cũng hiện diện đầy đủ tại thời điểm khảo sát, đặc biệt trong giai đoạn giữa thai kỳ. Do đó, việc kết hợp siêu âm hình thái chi tiết, cộng hưởng từ thai nhi và các kỹ thuật di truyền phân tử như giải trình tự exome là cần thiết để thiết lập chẩn đoán chính xác, từ đó hỗ trợ tiên lượng và tư vấn di truyền cho gia đình. Bên cạnh đó, với thực tế nhiều trường hợp tại Việt Nam được tư vấn/lựa chọn dừng thai mà không thực hiện chẩn đoán di truyền hoặc chỉ khảo sát tới bất

thường số lượng NST hoặc mất đoạn/lặp đoạn nhỏ NST, các rối loạn di truyền đơn gen, trong đó có gen *MED12* liên quan tới OKS có thể không được chẩn đoán đầy đủ.

Thiếu hụt *MED12* dẫn tới các kiểu hình của hội chứng FG loại 1 (FGS1, MIM: #305450) hay OKS, hội chứng Lujan (LS, MIM: #309520), hội chứng Ohdo liên kết X (XLOS, MIM: #300895), thiếu năng trí tuệ không đặc hiệu (NSID) và hội chứng Hardikar (HS, MIM: #301068). Ngoài HS, một hội chứng lâm sàng mô tả các bất thường ở nữ giới mang gen bệnh, bốn hội chứng còn lại đều gây ra khuyết tật phát triển và/hoặc trí tuệ ở nam giới mắc bệnh. Việc phân biệt chi tiết nhiều kiểu hình khác nhau do các biến thể bán hợp tử *MED12* này giúp chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân sau sinh. Tuy nhiên, các dấu hiệu được biết đến về thiếu hụt *MED12* thông qua các xét nghiệm trước sinh còn rất hạn chế⁷. Qua siêu âm trước sinh, người ta đã phát hiện ra các bất thường như bất sản thể chai (ACC), khe hở môi và khe hở hàm, tật mắt nhỏ, tật hàm nhỏ, ngón tay cái và ngón chân cái rộng ở thai nhi thiếu hụt *MED12* do các biến thể gen khác nhau⁸⁻¹⁰.

Bảng 2. Kiểu hình trước sinh được báo cáo ở các trường hợp mang biến thể *MED12* c.2881C>T (p.Arg961Trp)

Tác giả - năm	Số ca	Dấu hiệu trước sinh được ghi nhận	Ghi chú
Opitz & Kaveggia, 1974 ¹	1	Giảm cử động thai	Hồi cứu từ tiền sử
Keller và cộng sự, 1976 ⁷	1	Thai đủ tháng, không mô tả siêu âm	Không đặc hiệu
Risheg và cộng sự 2007 ³	5	Giảm cử động thai	Không có mô tả hình ảnh học
Graham và cộng sự, 2008 ⁷	2	Nghi ngờ bất thường từ thai kỳ	Không có dữ liệu chi tiết
Trujillano và cộng sự, 2017 ¹¹	1	Thai kỳ bất thường không đặc hiệu	Phát hiện sau sinh

Dữ liệu về biểu hiện trước sinh của các trường hợp mang biến thể sai nghĩa *MED12*:c.2881C>T như trường hợp của chúng tôi còn rất hạn chế, phần lớn chỉ được ghi nhận hồi cứu hoặc không được mô tả chi tiết (Bảng 2)^{5,11,12}. Trong ca bệnh của chúng tôi, thai nhi có nhiều bất thường cấu trúc não được phát hiện trên siêu âm, bao gồm giãn não thất, thiếu sản thể chai, bất thường rãnh Sylvius và tiểu não nhỏ, kèm theo dị tật tim bẩm sinh. Biến thể c.2881C>T là một biến thể gây bệnh thường gặp trong OKS, đã

được báo cáo nhiều lần trong y văn và được phân loại Gây bệnh^{3,13}. Về cơ chế phân tử, biến thể *MED12*:c.2881C>T làm thay đổi axit amin thứ 961 Arginine thành Tryptophan tại một vùng protein bảo tồn cao, được cho là làm thay đổi ái lực tương tác của phức hợp Mediator với các yếu tố phiên mã đặc hiệu mô thần kinh và tim mạch³. Phức hợp này hoạt động như một giàn giáo (scaffold) để lắp ráp phức hợp tiền khởi đầu, đặc biệt tham gia điều phối các con đường tín hiệu then chốt trong phát triển

phôi thai như Wnt và Sonic Hedgehog (SHH) - quyết định sự phân chia các vùng của não bộ, sự di cư của các tế bào thần kinh và sự hình thành các bó sợi mép (như thể chai)¹³. Người bệnh mang biến thể này thường có bất thường thể chai, giãn não thất, đầu tương đối to, giảm trương lực cơ, bất thường hậu môn - trực tràng và dị tật tim¹².

Trong ca bệnh của chúng tôi, các phát hiện trước sinh phù hợp với bức tranh lâm sàng điển hình của OKS: thai nhi có nhiều bất thường cấu trúc não trên siêu âm và MRI, bao gồm giãn não thất, thiếu sản thể chai, bất thường rãnh cuộn não và tiểu não nhỏ, kèm theo hẹp eo động mạch chủ. Các bất thường bổ sung về dị hình khuôn mặt (dysmorphism) được phát hiện ở các thời điểm muộn hơn như trán phẳng, tai nhỏ; đặc điểm ngón chân cái to (phù hợp với hình ảnh sau khi đình chỉ thai nghén). Việc phát hiện biến thể *MED12*:c.2881C>T (p.Arg961Trp) bằng ES đã cho phép chẩn đoán OKS ngay từ giai đoạn bào thai. Thai/người nam bán hợp tử (hemizygous) đều biểu hiện kiểu hình OKS điển hình, trong khi nữ giới dị hợp tử có biểu hiện nhẹ hoặc không có triệu chứng do sự bất hoạt NST X (X-inactivation). Đa số các trường hợp mang biến thể ở nam giới di truyền từ người mẹ, do đó cần xét nghiệm cho người mẹ trong trường hợp này để tư vấn về nguy cơ di truyền biến thể gen này là 50% ở mỗi lần mang thai/sinh con, nếu khẳng định người mẹ mang biến thể gen dị hợp tử. Khi đó, chẩn đoán trước sinh/chẩn đoán trước chuyển phôi nên được thực hiện.

V. KẾT LUẬN

Biến thể gây bệnh của gen *MED12*:c.2881C>T là một trong những nguyên nhân gây đa dị tật, đặc biệt là các bất thường não nặng. Ca bệnh này góp phần mở rộng hiểu biết về phổ kiểu hình chi tiết trước sinh của hội chứng Opitz-Kaveggia do biến thể gen *MED12*:c.2881C>T gây ra, đồng thời củng cố vai trò của giải trình tự gen thế hệ mới trong chẩn đoán xác định nguyên nhân các bất thường của hệ thần kinh trung ương và tư vấn di truyền.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến thai phụ đã tham gia nghiên cứu và gia đình của họ, cũng

như tất cả những người tham gia nghiên cứu, vì sự hợp tác tận tình của họ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Opitz JM, Kaveggia EG (1997) *Studies of malformation syndromes of man 33: The FG syndrome. An X-linked recessive syndrome of multiple congenital anomalies and mental retardation.* Z Kinderheilkd 117(1): 1-18. doi:10.1007/BF00439020
2. Graham JM, Superneau D, Rogers RC, Corning K, Schwartz CE, Dykens EM (1999) *Clinical and behavioral characteristics in FG syndrome.* Am J Med Genet 85(5): 470-475.
3. Risheg H, Graham JM, Clark RD et al (2007) *A recurrent mutation in MED12 leading to R961W causes Opitz-Kaveggia syndrome.* Nat Genet 39(4): 451-453. doi:10.1038/ng1992
4. Schwartz CE, Tarpey PS, Lubs HA et al (2007) *The original Lujan syndrome family has a novel missense mutation (p.N1007S) in the MED12 gene.* J Med Genet 44(7): 472-477. doi:10.1136/jmg.2006.048637
5. Graham JM, Visootsak J, Dykens E et al (2008) *Behavior of 10 patients with FG syndrome (Opitz-Kaveggia syndrome) and the p.R961W mutation in the MED12 gene.* Am J Med Genet A, 146A(23): 3011-3017. doi:10.1002/ajmg.a.32553
6. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY et al (2019) *Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): A cohort study.* Lancet 393(10173): 747-757. doi:10.1016/S0140-6736(18)31940-8.
7. Xue H, Tang Q, Feng Y et al (2023) *Prenatal diagnosis in a fetuses with a clenched hands, overlapping fingers, and clubfoot due to MED12 deficiency in three affected siblings: A case report.* Front Genet 14: 1037345. doi:10.3389/fgene.2023.1037345
8. Jiang Y, Qian YQ, Yang MM et al (2019) *Whole-Exome Sequencing Revealed Mutations of MED12 and EFN1 in Fetal Agenesis of the Corpus Callosum.* Front Genet 10: 1201. doi:10.3389/fgene.2019.01201

9. Faergeman SL, Becher N, Andreasen L, Christiansen M, Frost L, Vogel I (2021) *A novel nonsense variant in MED12 associated with malformations in a female fetus*. Clinical Case Reports 9(12):05124. doi:10.1002/ccr3.5124
10. Amodeo S, Vitrano G, Guardino M et al (2020) *What is the impact of a novel MED12 variant on syndromic conotruncal heart defects? Analysis of case report on two male sibs*. Ital J Pediatr 46(1): 98. doi:10.1186/s13052-020-00865-w
11. Lyons M, Graham J, Neri G et al (2008) *Clinical experience in the evaluation of 30 patients with a prior diagnosis of FG syndrome*. Journal of medical genetics 46: 9-13. doi:10.1136/jmg.2008.060509
12. Clark RD, Graham JM, Friez MJ et al (2009) *FG syndrome, an X-linked multiple congenital anomaly syndrome: The clinical phenotype and an algorithm for diagnostic testing*. Genet Med 11(11): 769-775. doi:10.1097/GIM.0b013e3181bd3d90
13. Zhou H, Spaeth JM, Kim NH et al (2012) *MED12 mutations link intellectual disability syndromes with dysregulated GLI3-dependent Sonic Hedgehog signaling*. Proc Natl Acad Sci USA 109(48): 19763-19768. doi:10.1073/pnas.1121120109