

# HỘI CHỨNG FRAGILE X

Nguyễn Bảo Trâm, Nguyễn Thị Minh Vân  
Đại học Quốc gia TP.HCM

## Tóm tắt

Hội chứng Fragile X (Fragile X Syndrome - FXS) là một rối loạn di truyền liên kết nhiễm sắc thể giới tính X, ảnh hưởng nghiêm trọng đến sự phát triển tâm thần và có tỷ lệ mắc phải cao. Gen FMR1 đột biến qua sự gia tăng số lần lặp lại của bộ ba nucleotide CGG tại vùng 5' UTR (5' untranslated region), hậu quả là tình trạng giảm hoặc không được biểu hiện gen dẫn đến thiếu hụt protein FMR (FMRP). Sự thay đổi mức độ biểu hiện của FMR1 dẫn đến các biểu hiện lâm sàng đặc trưng, phổ biến nhất là hội chứng Fragile X, rối loạn thoái hóa thần kinh khởi phát muộn (Fragile X tremor/ataxia syndrome - FXTAS), suy buồng trứng sớm (Fragile X primary ovarian insufficiency – FXPOI). Bài tổng quan này hệ thống những thông tin cơ bản về cơ sở di truyền, hình thái giải phẫu, tỉ lệ mắc phải, triệu chứng cũng như chỉ định chẩn đoán và tư vấn di truyền của FXS.

## Abstract

### FRAGILE X SYNDROME

Fragile X syndrome (FXS) is a known leading cause of inherited mental retardation. In the vast majority of cases, this X-linked disorder is due to expanded CGG triplet repeats in the 5' untranslated region of the fragile X mental retardation 1 gene (FMR1 gene) and the resulting decreased expression of its associated protein, FMRP. Changes in FMR1 gene have been associated with specific phenotypes, most specifically those of fragile X syndrome (FXS), fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS), and fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI).

The purpose of this review is to summarize recent genetic and neuroanatomical facts, behavioral studies of fragile X syndrome and counseling of the families.

**Keywords:** Fragile X syndrome; mental retardation; fragile X tremor/ataxia syndrome (FXTAS); fragile X primary ovarian insufficiency (FXPOI); autism; X-linked inheritance.

## 1. Giới thiệu

Hội chứng Fragile X (Fragile X Syndrome - FXS) là một rối loạn di truyền liên kết với nhiễm sắc thể (NST) X, gây chậm phát triển tâm thần với các mức độ khác nhau từ trung bình đến trầm trọng. Tần suất mắc bệnh FXS cao, chỉ đứng thứ hai sau hội chứng Down, vào khoảng 1/4000 đối với nam và 1/8000 đối với nữ. Ở hơn 98% bệnh nhân, nguyên nhân của FXS là do đột biến gen FMR1 (Fragile X Mental Retardation 1) nằm trên NST X (1).

Gen FMR1 đột biến qua sự gia tăng số lần lặp lại của bộ ba nucleotide CGG tại vùng 5' UTR (5' untranslated region) của gen FMR1. Gen FMR1 được chia ra 4 loại allele thông qua số lần lặp lại của bộ ba CGG. Allele bình thường có số lần lặp lại của bộ ba nucleotide CGG là 6-44 lần. Allele tiền đột biến khi bộ ba nucleotide CGG lặp 55 -200 lần. Khoảng lặp lại của bộ ba CGG từ 45-54 lần được coi là những allele trung gian giữa allele bình thường và tiền đột biến, tần suất này có thể giảm hoặc rất hiếm khi gia tăng số lần lặp lại khi gen này truyền sang thế hệ kế tiếp. Allele đột biến hoàn toàn có số lần lặp lại của bộ ba nucleotide CGG trên 200 lần (1). Khi gen đột biến hoàn toàn, sự

methyl hóa sẽ xảy ra dẫn đến gen FMR1 không được phiên mã, protein FMRP (Fragile X Mental Retardation Protein) không được tạo thành. Trong khi đó, FMRP tham gia điều hòa rất nhiều protein khác trong cơ thể người, đặc biệt các protein cấu tạo hệ thần kinh (2). FXS xảy ra ở cả người nam và người nữ, bao gồm rất nhiều triệu chứng lâm sàng khác nhau. Bệnh nhân mắc FXS có thể gặp vấn đề về học tập, nhận thức ở nhiều mức độ, IQ có thể bình thường hay chậm phát triển tâm thần thể nhẹ, hoặc nặng hơn là tự kỷ. Đặc điểm về những triệu chứng lâm sàng có thể mô tả nhưng có thể không đặc trưng, có thể nhầm lẫn với những rối loạn liên quan đến chậm phát triển tâm thần khác (1). Do đó, FXS cần có chẩn đoán phân tử dựa trên sự biến đổi số lần lặp lại CGG của gen FMR1.

## 2. Cơ sở phân tử và di truyền của hội chứng Fragile X

FMR1 là gen nằm trên cánh dài của NST X, ở vị trí Xq27.3. Sản phẩm của gen FMR1 là FMRP, một protein có tính bảo tồn cao, được tìm thấy trong nhiều loài linh trưởng và động vật có vú. FXS xảy ra có liên quan đến sự thiếu hụt FMRP, là một protein tương tác với mRNA,

được biểu hiện trong nhiều loại mô khác nhau, đặc trưng ở tế bào thần kinh. FMRP có chức năng chính là vận chuyển RNA từ nhân ra bào tương, điều hoà quá trình dịch mã, FMRP được cho là có vai trò chính trong việc điều hoà vận chuyển mRNA tại tế bào thần kinh (3). Ngoài ra, FMRP còn tham gia điều hoà các protein khác trong cơ thể, đặc biệt là các protein tham gia cấu tạo hệ thần kinh. Vì vậy khi FMRP bị biến đổi thì kéo theo sự biến đổi của một loạt các protein khác trong cơ thể. Ở tế bào não của người mắc FXS, các đuôi gai ngừng trưởng thành, dài và mỏng bất thường, tương tự như khi tiến hành knockout Fmr1 ở chuột. Như đã biết, mỗi neuron thường có nhiều đuôi gai, mỗi đuôi gai chia làm nhiều nhánh. Đuôi gai là bộ phận chủ yếu tiếp nhận xung động thần kinh truyền đến neuron (4). Do đó, khi có sự bất thường ở đuôi gai, sự truyền tín hiệu qua synape bị ngưng, dẫn đến mất khả năng tiếp nhận thông tin cũng như sự ghi nhớ.

Đột biến FMR1 di truyền theo cơ chế trội liên kết với X. Khi phân tích phả hệ các gia đình có thành viên mắc FXS, nhận thấy sự lặp đoạn CGG được di truyền và biến đổi qua các thế hệ. Đột biến hoàn toàn được hình thành từ các allele ở dạng tiền đột biến, những allele có CGG lặp lại từ 55 – 200 lần này không ổn định trong giảm phân. Khi truyền sang thế hệ sau chúng có thể gia tăng số lần lặp nhiều hoặc ít, khi đó, nếu vượt ngưỡng 200, sẽ trở thành allele đột biến (5). Sự biến đổi từ tiền đột biến sang đột biến hoàn toàn chỉ có thể xảy ra ở người nữ. Do đó chẩn đoán phân tử phát hiện những người nữ mang allele tiền đột biến có vai trò quan trọng trong tư vấn sức khỏe sinh sản. Trái lại, tiền đột biến với CGG lặp lại ở người nam vẫn giữ nguyên hoặc ngắn hơn như khi truyền cho thế hệ kế tiếp (1).

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự biến động này được chia làm hai nhóm: nhóm yếu tố dạng cis (liên quan đến cấu trúc nhiễm sắc thể, sự sắp xếp gen) và nhóm yếu tố dạng trans (liên quan đến các enzyme trong quá trình sao chép và sửa sai DNA) (6). Ở nhóm yếu tố dạng cis, chiều dài đoạn trình tự lặp CGG và sự sắp xếp xen kẽ bộ ba AGG được đánh giá là yếu tố quyết định sự biến đổi số lượng trình tự CGG qua các thế hệ. Allele FMR1 bình thường, bộ ba AGG nằm xen kẽ với các trình tự lặp CGG, cứ khoảng 10, 11 hay 12 trình tự CGG thì xen kẽ một bộ ba AGG. Nghiên cứu invitro đã cho thấy, sự xen kẽ này giúp tránh hình thành cấu trúc kẹp tóc trong quá trình sao chép DNA, một trong những cơ chế được cho rằng gián tiếp gây nên sự tăng số lần lặp trình tự CGG. Ở Allele bình thường, khoảng 68% có 2 bộ ba AGG xen kẽ. Trong khi đó, 63% allele tiền đột biến hoàn toàn không có bộ ba AGG nào, 37% chỉ có 1 bộ ba AGG (7). Đã có nhiều

nghiên cứu đồng thuận rằng không có sự hiện diện của AGG làm tăng khả năng di truyền không ổn định của đoạn trình tự lặp CGG. Bên cạnh đó, đột biến trên các gen sửa chữa DNA cũng khiến các trình tự lặp biến động về số lượng. Tuy nhiên, hiện tượng này chỉ mới ghi nhận trên tế bào sinh dưỡng (6), (7). Những hiểu biết về các yếu tố ảnh hưởng đến sự biến động số lượng trình tự lặp qua các thế hệ có thể sử dụng như một trong những tiên lượng để đánh giá, tư vấn di truyền.

### 3. Tần suất của hội chứng Fragile X

#### Tỉ lệ bệnh nhân mang đột biến hoàn toàn

Tỉ lệ người nam mắc đột biến hoàn toàn hiện nay khoảng 1/4000. Trong khi đó, tỉ lệ người nữ mang bệnh vào khoảng 1/5000 – 1/8000. Hai nghiên cứu lớn ở Nam Mỹ trên trẻ sơ sinh nam cho thấy tỉ lệ này ở Mỹ khoảng 1/5161 và 1/6209 ở Canada. Bắc Phi, Châu Âu, một vài nước Châu Á như Đài Loan, Nhật Bản cũng đã công bố số liệu dịch tễ của bệnh. Tuy nhiên, số liệu công bố tỉ lệ người mắc bệnh của Canada, Estonia, Nhật Bản, Đài Loan thấp hơn nhiều so với các nước Châu Âu (4), (8).

#### Tỉ lệ người bình thường mang tiền đột biến

Trong một nghiên cứu lớn của Mỹ, cỡ mẫu khoảng 119.000 bệnh nhân, 1,3% người nữ có liên quan đến FXS (0,61% bị FXS và 0,7% mang allele tiền đột biến). Ở Canada, nghiên cứu trên 21.411 sản phụ nhận thấy tỉ lệ tiền đột biến là 1/549. Thế nhưng, ở Pháp và Israel, tỉ lệ này chỉ khoảng 1/259 và 1/157. Sàng lọc tiền đột biến trên người nam, tỉ lệ ở Ý là 1/225, tuy nhiên ở Đài Loan lại thấp hơn, chỉ 1/1647. Có thể nhận thấy, tần suất mắc bệnh thay đổi tùy tộc người và có vẻ cao hơn ở cộng đồng người da trắng (1).

Rất nhiều quốc gia trên thế giới đã có quy trình chẩn đoán phân tử FXS và bằng quy trình này, từ đó thực hiện những nghiên cứu dịch tễ học. Nhưng tại Việt Nam, hoàn toàn chưa có nghiên cứu dịch tễ về FXS vì nước ta chưa có một quy trình chẩn đoán phân tử hội chứng này.

### 4. Triệu chứng

Các triệu chứng lâm sàng của người mang gen đột biến FXS rất phong phú và có mối tương quan chặt chẽ với kiểu gen.

#### FXS – đột biến hoàn toàn

Triệu chứng nổi bật là các khiếm khuyết về thần kinh, nhận thức và hành vi; rối loạn kiểu hình thường kín đáo và ít gặp hơn. Nam giới mang đột biến hoàn toàn thường biểu hiện triệu chứng rầm rộ (Hình 1). Trong khi đó, mức độ biểu hiện rối loạn ở nữ giới phụ thuộc vào tỉ lệ hoạt hoá của nhiễm sắc thể X (phần trăm của tế bào chứa NST X bình thường được hoạt

hoá) (9). Các đặc điểm kiểu hình thường gặp của FXS là hậu quả của các rối loạn mô liên kết, như là:

- Tai lớn và hướng phía trước là đặc điểm thường gặp nhất, tuy nhiên vẫn có khoảng 20-25% trẻ FXS không có biểu hiện này.
- Kích thước tinh hoàn lớn, thường bắt đầu lúc trẻ khoảng 9 tuổi.
- Các khớp ngón tay có biên độ vận động quá mức, lỏng lẻo, bàn chân phẳng, da mỏng, tim sa van 2 lá (10).

Ngoài ra còn có thể gặp giảm trương lực cơ, vòm khẩu cái cao. Cần lưu ý là khoảng 30% trẻ FXS sẽ không có biểu hiện bất thường kiểu hình rõ, nhất là khi trẻ còn nhỏ (9). Trong giai đoạn này, các dấu hiệu rối loạn hành vi và nhận thức sẽ là các dấu chỉ quan trọng hướng đến chẩn đoán FXS.

Khiếm khuyết về nhận thức: chỉ số thông minh (IQ) của người mang rối loạn FXS dao động từ bình thường đến giảm nặng với IQ trung bình của bệnh nhân nam vào khoảng 40 (9). Hay gặp nhất là các khiếm khuyết về trí nhớ ngắn hạn, chức năng điều hành, trí nhớ trực quan, xử lý hình ảnh – không gian. Các kĩ năng thích ứng với cuộc sống của bệnh nhân FXS cũng suy giảm từ lứa tuổi thiếu niên đến khi trưởng thành. Tuy nhiên, nếu được can thiệp sớm và áp dụng các chương trình giáo dục hỗ trợ hành vi/ nhận thức chuyên biệt, bệnh nhân vẫn có thể cải thiện đáng kể.

Chậm phát triển và rối loạn hành vi: 80% bệnh nhân nam và 30% bệnh nhân nữ sẽ có các triệu chứng rối loạn tăng động giảm chú ý và rối loạn giấc ngủ (khó ngủ, ngủ không liền mạch). Một đặc điểm tiêu biểu khác hay gặp ở bệnh nhân mang đột biến hoàn toàn và cũng có thể gặp ở người mang tiền đột biến là triệu chứng "lo lắng xã hội", khiến cho người bệnh có "kiểu bắt tay FXS": người bệnh có thể chú ý hoặc bắt tay với người đối diện nhưng lại tránh nhìn vào mắt và chỉ lén nhìn người đối diện khi họ quay mặt đi. Triệu chứng tăng động thường xuất hiện khi trẻ được 2 tuổi, nhất là khi trẻ biết đi. Trẻ FXS đến 2-3 tuổi thường được phát hiện chậm phát triển về ngôn ngữ lẫn giao tiếp phi ngôn ngữ, ghi nhớ kém. Một số hành vi kiểu rối loạn tự kỉ khác cũng hay gặp như: vỗ tay, e thẹn, dễ bị kích thích khi thay đổi môi trường, tâm trạng không ổn định, có những lời nói hoặc hành động lặp đi lặp lại (10).

#### Tiền đột biến

Cả nam hoặc nữ mang tiền đột biến dù ở độ tuổi nào cũng đều có thể biểu hiện triệu chứng rối loạn hành vi như rối loạn tăng động giảm chú ý, hay lo lắng, hoặc có những dấu hiệu của rối loạn tự kỉ. Những vấn đề về tâm thần như trầm cảm, lo lắng xảy

ra ở 40% người mang tiền đột biến. Người mang tiền đột biến hay gặp những vấn đề về sức khoẻ như bệnh lý tuyến giáp, tăng huyết áp, đau nửa đầu, trong khi các bất thường về kiểu hình lại ít gặp (11).

Nữ mang tiền đột biến có nguy cơ suy buồng trứng sớm (POI), tức là tắc kinh trước 40 tuổi. Khoảng 21% nữ mang tiền đột biến sẽ xuất hiện triệu chứng của POI, so với tỉ lệ là 1% trong dân số chung. Ở chiều ngược lại, khoảng 2% của nhóm POI đơn độc và 14% của nhóm POI tiền căn gia đình được xác định mang tiền đột biến, so với tỉ lệ mang tiền đột biến là 0,3% trong dân số chung (12).

Ngoài ra, còn một nhóm rối loạn đáng lưu ý ở người mang tiền đột biến nữa là rối loạn thoái hoá thần kinh khởi phát muộn (FXTAS), xảy ra ở khoảng 40-45% nam mang tiền đột biến và 8-16% nữ mang tiền đột biến (13). Các triệu chứng FXTAS thường xảy ra ở độ tuổi 60 đến 65, chủ yếu là thất điều tiểu não và kiểu run có chủ ý. Ngoài ra còn có thể gặp các khiếm khuyết về nhận thức như mất trí nhớ ngắn hạn, suy giảm nhận thức, triệu chứng Parkinson, bệnh thần kinh ngoại vi, yếu cơ chi dưới, rối loạn tự chủ.

## 5. Chỉ định chẩn đoán

Theo khuyến cáo thực hành của Hội đồng di truyền y học Mỹ (ACMG) năm 2005, các nhóm đối tượng sau đây nên được tiến hành làm xét nghiệm di truyền chẩn đoán đột biến gen FMR1(12):

#### Đối với FXS:

- Người chậm phát triển tâm thần, chậm phát triển, rối loạn tự kỉ, đặc biệt nếu có một trong các dấu hiệu:

- a) bất kì đặc điểm về hình thể hoặc hành vi của FXS

- b) tiền căn gia đình có FXS

- c) có người thân trong gia đình bị chậm phát triển tâm thần chưa được chẩn đoán

- Người đang cần được tư vấn về sinh sản mà có một trong các đặc điểm:

- a) tiền căn gia đình có FXS

- b) tiền căn gia đình chậm phát triển tâm thần chưa được chẩn đoán

- Thai của mẹ mang tiền đột biến.

- Người đã có kết quả xét nghiệm di truyền tế bào chẩn đoán FXS hoặc người thân của người này. Trước đây xét nghiệm di truyền FXS dựa trên kết quả nhiễm sắc thể đồ, tuy nhiên, đối với FXS, kỹ thuật này không chính xác bằng các kỹ thuật di truyền phân tử hiện tại. Xét nghiệm DNA sẽ giúp xác định người mang tiền đột biến và phân biệt giữa nữ mang tiền đột biến và đột biến hoàn toàn.

**Đối với POI:**

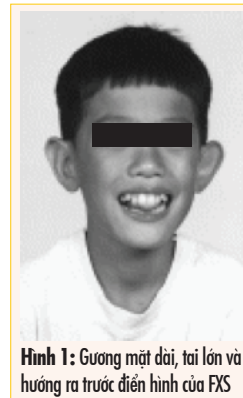
- Nữ gặp vấn đề về sinh sản có liên quan đến tăng nồng độ FSH, đặc biệt nếu có một trong các đặc điểm:
  - a) tiền căn gia đình suy buồng trứng sớm
  - b) tiền căn gia đình có FXS
  - c) có người thân trong gia đình bị chậm phát triển tâm thần chưa được chẩn đoán

**Đối với FXTAS:**

- Nam/ nữ có triệu chứng run có chủ ý khởi phát muộn, thất điều tiểu não chưa rõ nguyên nhân, đặc biệt nếu có một trong các đặc điểm:
  - a) tiền căn gia đình rối loạn vận động
  - b) tiền căn gia đình có FXS
  - c) có người thân trong gia đình bị chậm phát triển tâm thần chưa được chẩn đoán

**6. Vai trò của tư vấn di truyền**

Nội dung của tư vấn di truyền FXS rất phức tạp và thường không thể rập khuôn theo qui tắc di truyền của bệnh liên kết nhiễm sắc thể giới tính X. Mẹ mang tiền đột biến thì khả năng đột biến này gia tăng thành đột biến hoàn toàn ở thế hệ con phụ thuộc vào tình trạng tiền đột biến của mẹ. Ví dụ, mẹ có số bản sao CGG từ 90 đến 100 thì 100% đột biến này sẽ gia tăng thành đột biến hoàn toàn nếu mẹ truyền lại cho con NST X mang đột biến. Ngược lại, khả năng đột biến này thoái lui (số bản sao CGG giảm về mức bình thường) ở thế hệ con là rất thấp, khoảng dưới 1% (14). Cha mang tiền đột biến sẽ truyền cho tất cả con gái đột biến của mình nhưng không truyền đột biến cho con trai vì con trai chỉ thừa hưởng NST Y từ cha



**Hình 1:** Gương mặt dài, tai lớn và hướng ra trước điển hình của FXS

mà thôi. Trong trường hợp này, số bản sao CGG có thể tăng nhẹ nhưng vẫn trong ngưỡng tiền đột biến (10).

Đối với nữ mang đột biến hoàn toàn, sự xuất hiện và mức độ nặng của các rối loạn hành vi thường nhẹ hơn nam giới và còn phụ thuộc vào tỉ lệ hoạt hoá của NST X. Điều này cũng gây khó khăn khi tư vấn đưa ra tiên lượng, đặc biệt trong trường hợp chẩn đoán

tiền sản cho thai. Bệnh nhân và gia đình cần có đủ thông tin và thời gian để đưa ra quyết định phù hợp.

Tư vấn di truyền sẽ giúp xác định và cân nhắc thực hiện các xét nghiệm di truyền cho những thành viên khác trong gia đình về khả năng mang gen đột biến của người đó và khả năng con cái của họ bị ảnh hưởng như thế nào. Ngoài ra, tư vấn di truyền sẽ cung cấp thông tin và giải thích cho gia đình biết được các lựa chọn sẵn có khi cần phải đưa ra những quyết định liên quan đến việc có con.

Hiện tại, các trung tâm trên thế giới đang tiến hành nhiều thử nghiệm lâm sàng điều trị hệ quả của đột biến FMR1 thông qua nhiều cơ chế khác nhau như: hoạt hoá gen FMR1, tác động vào hệ di truyền thượng gen, hệ dẫn truyền thần kinh trung ương, hoặc điều hoà quá trình dịch mã của protein FMR thông qua mRNA đích. Kết quả của các nghiên cứu này mang lại hi vọng rất lớn cho các gia đình có tiền căn FXS.

**Tài liệu tham khảo**

1. McLennan Y, Polussa J, Tassone F, Hagerman R. Fragile X syndrome. *Curr Genomics*. 2011 May;12:216–24.
2. Bassell GJ, Warren ST. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron*. 2008 Oct 23;60(2):201–14.
3. Braat S, Kooy RF. Fragile X syndrome neurobiology translates into rational therapy. *Drug Discov Today*. 2014 Apr;19(4):510–9.
4. Garber K, Smith KT, Reines D, Warren ST. Transcription, translation and fragile X syndrome. *Curr Opin Genet Dev*. 2006 Jun;16(3):270–5.
5. Fatemi SH, Folsom TD. The role of fragile X mental retardation protein in major mental disorders. *Neuropharmacology*. 2011 Jun;60(7-8):1221–6.
6. Praph E. Fragile X syndrome: the FMR1 CGG repeat distribution among world populations. *Ann Hum Genet*. 2012 Mar;76:178–91.
7. Pembrey ME, Barnicoat AJ, Carmichael B, Bobrow M, Turner G. An assessment of screening strategies for fragile X syndrome in the UK. *Health Technol Assess*. 2001;5:1–95.
8. Garber KB, Visootsak J, Warren ST. Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2008 Jun;16:666–72.
9. Lozano. Fragile X spectrum disorders. *Intractable Rare Dis Res*. 2014;(3):134–46.
10. Cassidy SB. Management of Genetic Syndromes. 3rd ed. 2010. 398 p.
11. Wheeler. Associated features in females with an FMR1 premutation. *J Neurodev Disord*. 2014;6:30.
12. Sherman S, Pletcher BA, Driscoll DA. Fragile X syndrome: diagnostic and carrier testing. *Genet Med*. 2005 Oct;7:584–7.
13. Muzar Z, Lozano R. Current research, diagnosis, and treatment of fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Intractable Rare Dis Res*. 2014 Nov;3(4):101–9.
14. Gutierrez. Prenatal Screening for Fragile X: Carriers, Controversies, and Counseling. *RivIEWS Obstet Gynecol*. 2013;6.