

ỨNG DỤNG KỸ THUẬT BOBS ĐỂ PHÁT HIỆN MỘT SỐ HỘI CHỨNG MẮT ĐOẠN NHỎ VÀ LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ THAI TRONG CHẨN ĐOÁN THAI NHI CÓ SIÊU ÂM BẤT THƯỜNG HỆ TIM MẠCH

Hoàng Thị Ngọc Lan, Trần Danh Cường, Bùi Đức Thống, Lê Phương Thảo
Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

DOI: 10.46755/vjog.2018.1.696

Từ khóa: BoBs, Bacs-on-Beads, mất đoạn nhỏ, nhiễm sắc thể.

Keywords: BoBs, Bacs-on-Beads, microdiletion, microduplications, chromosome.

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá giá trị kỹ thuật BoBs trong phát hiện một số hội chứng mất đoạn nhỏ và lệch bội nhiễm sắc thể của thai có siêu âm bất thường hệ tim mạch.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 100 mẫu dịch ối của các thai phụ có thai ≥ 16 tuần và thai có hình ảnh siêu âm bất thường hệ tim mạch được xét nghiệm bằng kỹ thuật BoBs và xét nghiệm nhiễm sắc thể (NST).

Kết quả: Phát hiện 28/100 thai có bất thường NST trong đó 8 trường hợp liên quan với vi mất đoạn hoặc nhân đoạn nhỏ NST chỉ được phát hiện bằng kỹ thuật BoBs (5 DiGeorge, 1 Cri-du-chat, 1 Prader Willi/Angelman, 1 trisomy 1 phần NST 18 (q22.1q22.2) và 20 trường hợp lệch bội NST được phát hiện cả bằng BoBs và xét nghiệm NST thường quy gồm 10 trường hợp Trisomy 21, 9 trisomy 18, 1 trisomy 13. 4/5 thai DiGeorge có tử chứng Fallot, còn 1 DiGeorge, 1 Prader Willi/Angelman và 1 nhân đoạn nhỏ NST 18 (q22.1q22.2) có thông liên thất, 1 Cri-du-chat có bất thường hệ thống mạch máu.

Kết luận: Với các thai có bất thường hệ tim mạch nên sử dụng đồng thời cả 2 kỹ thuật (karyotype và kỹ thuật BoBs) để tăng tỷ lệ phát hiện các bất thường NST đặc biệt các vi mất đoạn NST hay nhân đoạn nhỏ NST và giúp chẩn đoán nhanh, chính xác và tránh bỏ sót nhiều trường hợp bất thường.

Từ khóa: BoBs, Bacs-on-Beads, mất đoạn nhỏ, nhiễm sắc thể.

Abstract

APPLICATION OF BOBS TECHNIQUE FOR
DETECTING CHROMOSOME MICRODELETION
SYNDROMES AND ANEUPLOIDY OF FETUS WITH
CARDIOVASCULAR SYSTEM ANOMALIES

Objective: To assess the effectiveness of BACs-on-Beads (BoBs) method for detecting chromosome microdeletion syndromes and aneuploidy of fetus with cardiac anomalies.

Method: For 100 women with singleton pregnancy and their fetus

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Hoàng Thị Ngọc Lan,
email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn
Ngày nhận bài (received): 02/04/2018
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
02/04/2018
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 27/04/2018

with cardiovascular system anomalies were indicated prenatal diagnosis by karyotyping and BoBs from their amniotic fluid samples.

Results: 28/100 pregnancies have chromosomal aberration in which eight cases are associated with microdeletion or microduplication syndromes. By BoBs, syndromes of DiGeorge, Cri-du-chat, Prader Willi/Angelman, microduplication 18 (q22.1q22.2) were detected, but karyotyping were not. 20 cases with aneuploidy were successfully detected by both BoBs and karyotyping, including 10 cases of trisomy 21, 9 cases of trisomy 18, 1 case of trisomy 13.

Conclusion: For pregnant women with cardiovascular abnormalities, both techniques (karyotyping and BoBs) should be used simultaneously to increase the detection rate of fetal chromosomal abnormalities including microdeletion, microduplications and aneuploidy.

Key words: BoBs, Bacs-on-Beads, microdeletion, microduplications, chromosome.

1. Đặt vấn đề

Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh các bất thường di truyền của thai là cần thiết để có thể cho ra đời những đứa trẻ khỏe mạnh nhằm nâng cao chất lượng dân số. Siêu âm là một trong những phương pháp sàng lọc để phát hiện những bất thường hình thái của thai có thể liên quan tới những bất thường di truyền. Đặc biệt, với các thai có bất thường hệ tim mạch như tứ chứng Fallot, thông liên thất, hẹp van động mạch chủ... có liên quan nhiều đến bất thường nhiễm sắc thể đặc biệt các vi mất đoạn NST. Kỹ thuật BoBs (Bacs-on-Beads) có khả năng phát hiện nhanh các bất thường liên quan đến NST 13, 18, 21, X, Y và 9 hội chứng vi mất đoạn NST có tỷ lệ gặp khá phổ biến được chọn trong đó có hội chứng DiGeorge với tỷ lệ là 1/4000 [1], hội chứng Prader-Willi (PWS) và hội chứng Angelma (AS) với tỷ lệ trung bình khoảng 1/10000-1/30000 [2], hội chứng Cri du chat tỷ lệ là 1/20000-1/50000 trẻ sơ sinh [3]. Hậu quả của các đột biến vi mất đoạn NST nói chung vô cùng nặng nề, gây ra bất thường cho hầu hết các hệ cơ quan quan trọng như thần kinh, tim mạch, xương khớp đặc biệt gây chậm phát triển trí tuệ. Với ưu điểm của kỹ thuật BoBs có thể làm nhiều mẫu trong một lần xét nghiệm, kỹ thuật hiện đại, tính tự động hóa cao, có chứng chỉ IVD, thời gian thực hiện kỹ thuật và đọc kết quả từ 24-48h [4]. Kỹ thuật này đã được áp dụng phổ biến trên thế

giới, nhưng ở Việt Nam kỹ thuật BoBs vẫn còn mới vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: Đánh giá giá trị kỹ thuật Bobs trong phát hiện một số vi mất đoạn và lệch bội nhiễm sắc thể của thai có siêu âm bất thường hệ tim mạch.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 100 mẫu dịch ối của thai phụ có thai ≥ 16 tuần, có hình ảnh siêu âm thai bất thường ở hệ thống tim mạch. Xét nghiệm được tiến hành tại Trung tâm chẩn đoán trước sinh Bệnh viện phụ sản Trung Ương từ 08/2016 – 12/2017. Phương pháp nghiên cứu ngang mô tả với mẫu nghiên cứu được chọn có chủ đích là những mẫu có nguy cơ cao cho vi mất đoạn NST. Mỗi mỗi xét nghiệm được thực hiện theo 2 phương pháp (nuôi cấy tế bào ối để phân tích NST và kỹ thuật BoBs). Phân tích NST dựa theo tiêu chuẩn quốc tế ISCN 2015. Phân tích kết quả của kỹ thuật BoBs sẽ được phân tích bởi phần mềm chuyên dụng BoBsoft, kết quả cuối cùng thể hiện dưới dạng tỷ lệ giữa số lượng tín hiệu huỳnh quang của ADN mẫu trên số lượng tín hiệu huỳnh quang của ADN chứng. Kết quả bình thường khi tỷ lệ tín hiệu huỳnh quang từ 0,8-1,3; mất đoạn NST khi tỷ lệ $< 0,8$, thêm đoạn khi tỷ lệ $> 1,3$.

Xử lý và phân tích số liệu theo phần mềm SPSS 16.0.

3. Kết quả

3.1. Đối chiếu kết quả của di truyền với kết quả siêu âm thai

Bảng 1. Đối chiếu kết quả của BoBs, kết quả NST với hình ảnh siêu âm thai

Kết quả siêu âm thai	Kết quả BoBs		Kết quả NST	
	Bình thường (72)	Bất thường (28)	Bình thường (80)	Bất thường (20)
Thông liên thất	35	17	38	14
Tứ chứng Fallot	20	7	24	3
Dị dạng hệ thống mạch	16	6	20	2
Dị dạng khác của tim	14	2	14	2
Các bất thường khác kết hợp với bất thường hệ tim mạch	3	16	5	14
Tổng	88*/72	48*/28	101*/80	35*/20

* Một số trường hợp có từ 2 bất thường trở lên

Nhận xét: Bảng 1 cho thấy, trong 100 thai có dị tật tim mạch thì bất thường di truyền là 28 trường hợp (28%). BoBs đã phát hiện cả 28 trường hợp bất thường, nhưng nuôi cấy TB ối phân tích NST chỉ phát hiện được 20/28 trường hợp bất thường NST.

Tỷ lệ bất thường NST nói chung được BoBs phát hiện là 28%, trong đó liên quan với vi đoạn NST tỷ lệ là 8%.

So sánh với siêu âm thai thấy có 17/52 thai thông liên thất, 7/27 thai tứ chứng Fallot, 6/22 dị dạng mạch, 2/16 dị dạng khác của tim và 16/19 thai có thêm các dị dạng khác phối hợp (như teo dò thực quản, tăng KSSG, dị dạng chi, bàn tay không mở...) có bất thường di truyền ở mức NST thông thường hay mất hoặc thêm đoạn nhỏ NST.

3.2. Đối chiếu kết quả của siêu âm thai với kết quả của BoBs

Bảng 2. Tóm tắt các dạng bất thường siêu âm thai với kết quả BoBs

STT	Hình ảnh siêu âm thai	Lịch bởi NST	Vi mất đoạn NST	Nhân đoạn nhỏ NST
1	Thông liên thất (52)	14	3	1
2	Tứ chứng Fallot (27)	3	4	
3	Dị dạng hệ thống mạch (22)	2	2	1
4	Dị dạng khác của tim (16)	2		
5	Các bất thường khác kết hợp với bất thường hệ tim mạch (19)	14		1
Tổng		35*/20	9*/7	3*/1

* Có những trường hợp có nhiều bất thường trên cùng một thai.

Nhận xét. Nhìn vào bảng thì thấy

- Dựa vào dấu hiệu thông liên thất với 52 trường hợp có 18/52 thai đột biến NST trong đó có 4/18 thai liên quan vi đoạn NST (3 mất đoạn nhỏ, 1 nhân đoạn nhỏ NST).

- Với 27 trường hợp tứ chứng Fallot thì có 7/27 thai đột biến NST trong đó có 4/7 thai liên quan đến vi mất đoạn NST.

- 16 trường hợp dị dạng hệ thống mạch thì có 5/16 thai đột biến NST trong đó có 2/5 thai liên quan đến vi mất đoạn NST và 1/5 liên quan với nhân đoạn nhỏ NST.

Bảng 3. Chi tiết kết quả siêu âm thai của những trường hợp có kết quả BoBs bất thường

STT	Siêu âm thai	BoBs
1	Thông liên thất, viêm phúc mạc phần su	Trisomy 21
2	Tứ chứng Fallot	Trisomy 21
3	Thông liên thất, đa ối, tăng khoảng sáng sau gáy (KSSG)	Trisomy 21
4	Thông liên thất, HC Dandy Walker	Trisomy 18
5	Tứ chứng Fallot, tác tá tràng bẩm sinh	Trisomy 21
6	Bệnh ống nhĩ thất hoàn toàn	Trisomy 21
7	Thông liên thất, xương đùi ngắn	Trisomy 21
8	Thông liên thất, đa ối	Trisomy 21
9	Thông liên thất, HC Dandy Walker	Trisomy 21
10	Hẹp động mạch phổi	Trisomy 21
11	Thiếu sản thất trái	Trisomy 21
12	Thông liên thất	Trisomy 18
13	Thông liên thất, đa ối	Trisomy 18
14	Thông liên thất, nang ĐRMM	Trisomy 18
15	Thông liên thất, thất phải 2 đường ra, bất sản thể chai hoàn toàn	Trisomy 18
16	Thông liên thất, ko thấy dấu hiệu bàn tay mở, đa ối	Trisomy 18
17	Thông liên thất, bất thường tư thế các chi	Trisomy 18
18	Thông liên thất, không thấy dấu hiệu bàn tay mở, đa ối, dạ dày nhỏ, HC Dandy Walker	Trisomy 18
19	Thông liên thất, đa ối	Trisomy 18
20	Tứ chứng Fallot, khe hở môi 1 bên	Trisomy 13
21	Thông liên thất, Nang bạch huyết vùng cổ	Prader-Willi/Angelman
22	Thông liên thất, theo dõi đứt quai ĐMC	Digeogre
23	Tứ chứng Fallot	Digeogre
24	Tứ chứng Fallot	Digeogre
25	Tứ chứng Fallot	Digeogre
26	Tứ chứng Fallot	Digeogre
27	Hẹp đường ra thất trái, hẹp van động mạch phổi	Cri du chat
28	Thông liên thất, ĐMC chồm lên vách liên thất, tăng khoảng sáng sau gáy (KSSG)	Nhân đoạn nhỏ NST 18 vùng (q22.1 q22.2)

Nhận xét: 28/100 trường hợp có kết quả BoBs bất thường có siêu âm thai bất thường, liên quan đến di tật tim mạch. Trong 7 trường hợp vi mất đoạn NST có 5 trường hợp thai mắc hội chứng DiGeorge trong đó 4/5 thai có tứ chứng Fallot. 2/7 thai vi mất đoạn (1 thai Digeogre, 1 thai mắc hội chứng Prader Willi/Angelman) và 1 thai có nhân đoạn nhỏ NST số 18 (vùng 18q22.1q22.2) có thông liên thất và dị dạng mạch. 1 thai mắc hội chứng Cri du chat có dị dạng mạch máu lớn là hẹp đường ra thất trái, hẹp van động mạch phổi.

4. Bàn luận

Nghiên cứu gồm 100 mẫu dịch ối của thai phụ có tuổi thai ≥ 16 tuần, siêu âm thai có bất thường dị tật ở hệ thống tim mạch. BoBs đã phát hiện 28/100 mẫu có bất thường NST bao gồm 8 trường hợp đột biến ở mức vi đoạn NST (5 DiGeorge, 1 Cri-du-chat, 1 Prader Willi/Angelman và 1 nhân đoạn nhỏ NST 18) và 20 trường hợp lệch bội NST (10 trường hợp Trisomy 21, 9 trisomy 18, 1 trisomy 13). Tỷ lệ bất thường di truyền liên quan với bất thường tim mạch chiếm 28%. Kỹ thuật di truyền tế bào chỉ phát hiện 20/28 thai có lệch bội NST. Như vậy, Bobs có kết quả tương đồng với kỹ thuật di truyền tế bào với độ chính xác 100% ở tất cả các trường hợp trisomy 21, trisomy 18 và trisomy 13 phù hợp với nghiên cứu của Choy và cộng sự (2014), khi so sánh kỹ thuật BoBs với hai phương pháp lập karyotype và QF-PCR ở 2153 mẫu chẩn đoán trước sinh cho thấy tất cả trường hợp lệch bội của NST 13, 18, 21, X và Y đều được phát hiện [5]. Ngoài ra BoBs còn phát hiện thêm được 7 trường hợp có đột biến vi mất đoạn đó là 5 trường hợp thai hội chứng Digeogre, 1 trường hợp Cri-du-chat, 1 trường hợp Prader Willi/Angelman và 1 trường hợp nhân đoạn 1 phần NST số 18 mà không được phát hiện bằng phương pháp phân tích nhiễm sắc thể thông thường, tương tự với nghiên cứu của Garcia-Herrero S và cs (2014) [6], ứng dụng kỹ thuật BoBs để phát hiện lệch bội và vi mất đoạn NST. Đây là những hội chứng vi mất đoạn với đoạn mất có kích thước dưới 5 Mb, trong khi phương pháp di truyền tế bào chỉ phát hiện được mất đoạn với kích thước lớn hơn 10Mb [7].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những tổn thương ở tim thì tỷ lệ các đột biến NST liên quan với dấu hiệu thông liên thất chiếm hầu như toàn bộ các trường hợp có bất thường NST, tỷ lệ bất thường NST (lệch bội và vi mất đoạn) gặp trong thông liên thất là 18/52, trong đó gặp chủ yếu các bất thường lệch bội NST chiếm 14/18, mất đoạn nhỏ hoặc nhân đoạn nhỏ gặp 4/18. Với tổn thương cả tim mạch như tứ chứng Fallot (gồm 4 dấu hiệu: thông liên thất, hẹp đường ra thất phải lên phổi, động mạch chủ nằm giữa lỗ thông giữa 2 tâm thất (cuối ngựa) và dày thất phải) thì tỷ lệ gặp đột biến NST là 7/27 nhưng trong đó tỷ lệ gặp hội chứng vi mất đoạn lại là 4/7. 16 trường hợp dị dạng hệ thống mạch thì có 5/16 thai đột biến

NST trong đó có 2/5 thai liên quan đến vi mất đoạn NST và 1/5 liên quan với nhân đoạn nhỏ NST.

Điều này cho chúng ta thấy với dị dạng cả tim và mạch thì liên quan nhiều đến các hội chứng vi mất đoạn. Ngày nay, các bất thường tim mạch như vậy có thể sửa chữa tốt nhưng những bất thường liên quan với chậm trí tuệ thì khó có thể thay đổi được mà tất cả các trường hợp vi mất đoạn NST này đều liên quan với chậm phát triển trí tuệ, vì vậy việc sử dụng kỹ thuật BoBs để phát hiện được những vi mất đoạn từ 100 kb đến vài MB là cần thiết vì kỹ thuật phân tích NST thông thường chỉ có khả năng phát hiện các đột biến liên quan tới mất hoặc thêm từ $> 7-10$ MB.

Về mối liên hệ giữa kết quả kỹ thuật BoBs và hình ảnh siêu âm bất thường. Có 28/100 trường hợp trên siêu âm phát hiện dị tật hệ tim mạch (thông liên thất, tứ chứng Fallot, theo dõi đứt quai động mạch chủ, các dị dạng khác của tim...) thì 18/28 trường hợp có bất thường NST có thông liên thất với trong đó có 14/18 trường hợp liên quan đến các bất thường lệch bội là trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13 và 4/18 liên quan với vi đoạn NST. Có 7/28 trường hợp có bất thường NST có tứ chứng Fallot trong đó có 4/7 trường hợp liên quan với vi mất đoạn. Trong dị dạng mạch có 5/28 thai có bất thường NST thì có 3/5 thai liên quan với vi NST (2 thai vi mất đoạn, 1 thai nhân đoạn nhỏ). Còn những trường hợp dị dạng khác của tim thì chỉ thấy liên quan các đột biến lệch bội NST, không phát hiện thấy liên quan đến vi mất đoạn NST.

Ở bảng 3 cho chúng ta thấy chi tiết hơn mối liên quan giữa các bất thường thai được phát hiện bằng siêu âm với các dạng đột biến NST. Trong 5 thai DiGeorge thì cả 5 trường hợp đều liên quan đến bất thường tim và mạch, kết quả này có thể giải thích vì hội chứng DiGeorge gây tổn thương nhiều cơ quan bộ phận trong đó bất thường hệ tim mạch chiếm 75% [8]. Trong nghiên cứu này thì 4/5 thai DiGeorge siêu âm là tứ chứng Fallot, đây là những bất thường lớn của cả hệ tim mạch gồm 4 dấu hiệu: thông liên thất, hẹp đường ra thất phải lên phổi, động mạch chủ nằm giữa lỗ thông giữa 2 tâm thất (cuối ngựa) và dày thất phải điều này cũng phù hợp với các dấu hiệu lâm sàng của hội chứng Digeogre là hội chứng đa dị tật bẩm sinh với những dị tật ở tim mạch, bất thường ở vòm miệng, thiếu hụt miễn dịch và đặc biệt là gây ra

chậm phát triển trí tuệ và tinh thần [9],[10]. 4 trường hợp còn lại (3 trường hợp vi mất đoạn: 1 Digeorge, 1 Prader-Willi/Angelman và 1 nhân đoạn nhỏ NST 18 (q22.1 q22.2) đều có thông liên thất và 1 Cri du chat có dấu hiệu hẹp đường ra thất trái, hẹp van động mạch phổi. Như vậy tất cả những trường hợp vi mất đoạn nhỏ NST hoặc nhân đoạn nhỏ NST thì bất thường hệ tim mạch gặp chủ yếu, tỷ lệ bất thường hệ tim mạch có bất thường vi đoạn NST là 8/100. Hội chứng DiGeorge (vi mất đoạn NST) chiếm 5% trong 100 thai có bất thường tim mạch và chiếm 5/8 trường hợp vi mất đoạn (62,5%), chiếm 5/28 (17,8%) trong số các bất thường NST. Điều này cũng cho thấy hội chứng DiGeorge gặp khá phổ biến, trong cộng đồng, nghiên cứu ở Thụy điển cũng gặp với tỷ lệ 1/4000 [11], nó gây ra hậu quả rất nghiêm trọng, siêu âm có những dấu hiệu chỉ điểm như bất thường hệ tim mạch, bất thường về vòm miệng. Tuy nhiên, các dấu hiệu này cũng gặp trong một số bất thường NST khác vì vậy nên trong nghiên cứu này chúng tôi còn phát hiện ra các hội chứng bất thường NST khác như hội chứng Down (trisomy 21), hội chứng Patau (trisomy 13), hội chứng Edwards (trisomy 18), Cri du chat. Dị tật tim gặp trong hội chứng Down là khoảng 46% [12]. Hơn nữa, một số hội chứng vi mất đoạn rất khó được phát hiện trên siêu âm và ngay cả khi trẻ được sinh ra như hội chứng Prader - Willi/Angelman vì vậy việc đưa kỹ thuật BoBs vào chẩn đoán trước sinh là cần thiết. Như chúng ta đã biết hầu hết các hội chứng vi mất đoạn nhỏ NST đều gây ra chậm phát triển trí tuệ vì vậy việc phát hiện trước sinh những dạng đột biến này là rất cần thiết. Sử dụng prenatal BoBs cho chẩn đoán trước

sinh là nên được phổ biến rộng rãi vì nó đã phát hiện được những lệch bội NST thông thường hay gặp với tần số cao như hội chứng Down, hội chứng Edwards, Patau, hay những lệch bội liên quan với cặp NST giới tính. Ngoài ra, kỹ thuật BoBs đã phát hiện được những trường hợp vi mất đoạn NST liên quan với 9 hội chứng đã chọn mà xét nghiệm NST thông thường không phát hiện được. Kỹ thuật BoBs với một ưu điểm nữa là có thể đánh giá nhiều mẫu bệnh phẩm trong một lần xét nghiệm, thời gian thực hiện nhanh, chính xác, có chứng chỉ IVD, thích hợp cho chẩn đoán trước sinh. Vì vậy, việc phối kết hợp phương pháp di truyền tế bào và kỹ thuật BoBs trong chẩn đoán trước sinh giúp chẩn đoán nhanh, chính xác và tránh bỏ sót nhiều trường hợp bất thường, giúp thai phụ và gia đình có hướng xử trí kịp thời [6],[13].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 100 mẫu ối của thai có siêu âm thai dị dạng hệ tim mạch. Với kỹ thuật BoBs và phân tích NST đã phát hiện 28/100 (28%) thai có bất thường NST trong đó có 8 trường hợp liên quan với mất đoạn nhỏ hay nhân đoạn nhỏ NST chiếm 8% được phát hiện chỉ bằng kỹ thuật BoBs (5 DiGeorge, 1 Cri-du-chat, 1 Prader Willi/Angelman và 1 nhân đoạn nhỏ NST18) và 20 bất thường NST được phát hiện bằng cả 2 kỹ thuật BoBs và di truyền NST bao gồm: 10 trường hợp Trisomy 21, 9 trisomy 18, 1 Trisomy 13. Cần đưa kỹ thuật BoBs để chẩn đoán trước sinh để phát hiện các vi mất đoạn hoặc các nhân đoạn nhỏ NST.

Tài liệu tham khảo

1. Chromosome 22q11.2 Deletion Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorders) . NORD (National Organization for Rare Disorders). 2017.
2. Prader-Willi Syndrome (PWS): Other FAQs. NICHD. 2014-01-14. Retrieved 2016-08-19
3. Chen H. Cri-du-chat Syndrome. Medscape. 2015.
4. Vialard F, Simoni G, Aboura A, De Toffol S, Molina Gomes D, Marcato L. Prenatal BACs-on-Beads™. A new technology for rapid detection of aneuploidies and microdeletions in prenatal diagnosis. Prenat Diagn; 2011. 31(5), 500-8.
5. Choy KW et. al. Diagnostic accuracy of the BACs-on-Beads™ assay versus karyotyping for prenatal detection of chromosomal abnormalities: a retrospective consecutive case series. BJOG; 2014. 121 (10): 1245-52.
6. Garcia-Herrero S., Campos-Galindo I., Martinez-Conejero J. A et al. BACs-on-Beads technology: a reliable test for rapid detection of aneuploidies and microdeletions in prenatal diagnosis. Biomed Res Int; 2014, 590298
7. Cirigliano V, Ejarque M, Canadas MP, et al. Clinical application of multiplex quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) for the rapid prenatal detection of common chromosome aneuploidies. Mol Hum Reprod; 2001. 7:1001-6
8. Swillen, A; Vogels, A; Devriendt, K; Fryns, JP. Chromosome 22q11 deletion syndrome: update and review of the clinical features, cognitive-behavioral spectrum, and psychiatric complications. American Journal of Medical Genetics; 1999. 97 (2), 128-35
9. Bassett AS, Chow EW, AbdelMalik P, Gheorghiu M, Husted J, Weksberg R. The schizophrenia phenotype in 22q11 deletion syndrome. Am J Psychiatry; 2003. 160 (9), 1580-6.
10. Debbané M, Glaser B, David MK, Feinstein C, Eliez . Psychotic symptoms in children and adolescents with 22q11.2 deletion syndrome: Neuropsychological and behavioral implications. Schizophr. Res; 2006. 84 (2-3), 187-93.
11. Oskarsdóttir S, Vujic M, Fasth A. Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. Arch. Dis Child; 2004. 89(2), 148-51.
12. Holland A.J., Oliver C. Down's syndrome and the links with Alzheimer's disease, J Neural Neurosurg Psychiatry; 1995. 59: pp. 111-4.
13. Vialard F, Simoni G, Gomes DM, et al.. Prenatal BACs-on-Beads™: the prospective experience of five prenatal diagnosis laboratories. Prenat Diagn; 2012. 32, 329-35.