

- the Treatment of Epilepsy. *Biomedicines*. Apr 25 2021;9(5)doi:10.3390/biomedicines9050470
2. **Tuan NA, Cuong le Q, Allebeck P, Chuc NT, Persson HE, Tomson T.** The incidence of epilepsy in a rural district of Vietnam: a community-based epidemiologic study. *Epilepsia*. Dec 2010;51(12): 2377-83. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02699.x
 3. **van Tuijl JH, van Raak EPM, van Oostenbrugge RJ, Aldenkamp AP, Rouhl RPW.** Cognition and quality of life in patients with poststroke epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Behav*. Mar 2020;104(Pt B):106444. doi:10.1016/j.yebeh.2019.106444
 4. **Harvey PD.** Domains of cognition and their assessment *Dialogues Clin Neurosci*. Sep 2019;21(3): 227-237. doi:10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey
 5. **Lê Đình An NHQ.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến cơn động kinh sớm sau đột quỵ não trên lều. *Tạp chí y dược lâm sàng* 108. 2023;7/2023(18):7-14.
 6. **Bladin CF, Alexandrov AV, Bellavance A, et al.** Seizures after stroke: a prospective multicenter study. *Arch Neurol*. Nov 2000;57(11): 1617-22. doi:10.1001/archneur.57.11.1617
 7. **Arntz R, Rutten-Jacobs L, Maaijwee N, et al.** Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *PLoS One*. 2013;8(2):e55498. doi:10.1371/journal.pone.0055498
 8. **Sun JH, Tan L, Yu JT.** Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management. 2014;(2305-5839 (Print))
 9. **Rost NA-O, Brodtmann AA-O, Pase MP, et al.** Post-Stroke Cognitive Impairment and Dementia. (1524-4571 (Electronic))
 10. **Ferro JM, Pinto F.** Poststroke epilepsy: epidemiology, pathophysiology and management. 2004;(1170-229X (Print))

ĐẶC ĐIỂM PHẢ HỆ CÁC TRƯỜNG HỢP MẮC HỘI CHỨNG LYNCH

Bùi Bích Mai^{1,2}, Phạm Cẩm Phương^{1,2}, Đoàn Thị Kim Phượng¹

TÓM TẮT

Hội chứng Lynch là một rối loạn di truyền làm tăng nguy cơ mắc các loại ung thư, đặc biệt là ung thư đại trực tràng, nội mạc tử cung và một số loại ung thư khác. Nguyên nhân chủ yếu do mang các biến thể gây bệnh gen sửa chữa bắt cặp sai DNA (gen MMR) gồm MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 và EPCAM. Việc phát hiện các trường hợp mắc hội chứng Lynch có ý nghĩa quan trọng trong sàng lọc, tư vấn di truyền và dự phòng ung thư cho bệnh nhân và người thân trong gia đình. Nghiên cứu mô tả 8 trường hợp người bệnh được chẩn đoán mắc hội chứng Lynch thông qua xét nghiệm di truyền phát hiện biến thể gây bệnh trên các gen MMR. Trong 8 trường hợp, các gen đột biến được xác định bao gồm: MLH1: 4 trường hợp, MSH2: 1 trường hợp, PMS2: 2 trường hợp và EPCAM: 1 trường hợp. Cả 8 người bệnh đều có ít nhất 1 người thân thể hệ thứ nhất hoặc thứ hai mắc ung thư hoặc tử vong sớm do bệnh. Đặc điểm về phả hệ cho thấy sự lặp lại ung thư qua các thế hệ trong các gia đình hoặc nhiều người được chẩn đoán mắc ung thư. Hội chứng Lynch có biểu hiện rõ ràng qua tiền sử ung thư gia đình và được xác định thông qua xét nghiệm gen MMR. Việc phát hiện sớm các trường hợp mang đột biến MMR giúp can thiệp kịp thời, nâng cao hiệu quả điều trị và tầm soát ung thư cho người bệnh cũng như thân nhân. Khuyến nghị cần mở rộng xét nghiệm di truyền cho các thành viên trong gia đình bệnh nhân để phòng ngừa và phát hiện sớm ung thư. **Từ khóa:** Ung thư di truyền, Hội chứng Lynch, Phả hệ, Gen MMR

SUMMARY

FAMILIAL PEDIGREE CHARACTERISTICS IN CASES OF LYNCH SYNDROME

Lynch syndrome is a hereditary disorder that increases the risk of various cancers, particularly colorectal cancer, endometrial cancer, and several other types. It is primarily caused by mutations in DNA mismatch repair (MMR) genes, including MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, and EPCAM. Identifying cases of Lynch syndrome is crucial for cancer screening, genetic counseling, and prevention in both patients and their relatives. This study describes eight cases of individuals diagnosed with Lynch syndrome through genetic testing that detected mutations in MMR genes. Among the eight cases, the mutated genes identified were: MLH1 in 4 cases, MSH2 in 1 case, PMS2 in 2 cases, and EPCAM in 1 case. All eight patients had at least one first- or second-degree relative who had cancer or died prematurely from the disease. The

pedigree characteristics showed a recurrence of cancer across generations within families or multiple family members being diagnosed with cancer. Lynch syndrome is clearly reflected in family cancer history and can be confirmed through MMR gene testing. Early detection of individuals carrying MMR mutations enables timely intervention, improves treatment outcomes, and enhances cancer screening for both patients and their relatives. It is recommended that genetic testing be extended to family members of affected individuals to help prevent and detect cancer at an early stage. **Keywords:** Cancer Genetics, MMR gene, Lynch Syndrome, Pedigree

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Lynch hay còn gọi là ung thư đại trực tràng di truyền không polyp (Hereditary nonpolyposis colorectal cancer - HNPCC), là một rối loạn di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, gây ra bởi các đột biến trong các gen sửa chữa ghép cặp sai DNA (MMR – Mismatch repair) như MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 và EPCAM. Những đột biến này làm tăng nguy cơ mắc nhiều loại ung thư, đặc biệt là ung thư đại trực tràng và nội mạc tử cung, cùng với các loại ung thư khác như dạ dày, buồng trứng, tụy, đường tiết niệu và não.¹

Đặc điểm phả hệ của hội chứng Lynch thường thể hiện qua sự hiện diện của nhiều người mắc ung thư trong cùng một gia đình, với các loại ung thư liên quan xảy ra ở độ tuổi sớm hơn so với dân số chung, thường trước 50 tuổi. Bệnh có thể xuất hiện liên tục qua nhiều thế hệ, với tỷ lệ di truyền khoảng 50% từ bố hoặc mẹ mang gen đột biến sang con cái, không phân biệt giới tính. Các đặc điểm phả hệ này là cơ sở để áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán như tiêu chuẩn Amsterdam II và Bethesda, giúp nhận diện các gia đình có nguy cơ cao và hướng dẫn các biện pháp tầm soát sớm, tư vấn di truyền và quản lý điều trị hiệu quả.²

Để xác định nguy cơ mắc hội chứng Lynch, việc thu thập lịch sử ung thư gia đình chi tiết qua ít nhất ba thế hệ là cần thiết. Các tiêu chuẩn như Amsterdam II yêu cầu có ít nhất ba người thân mắc ung thư liên quan đến hội chứng Lynch, trong đó một người là họ hàng bậc một của hai người còn lại, và ít nhất một người được chẩn đoán trước tuổi 50. Tiêu chuẩn Bethesda sửa đổi cũng được sử dụng để xác định các trường hợp cần xét nghiệm di truyền.³ Một nghiên cứu gần đây tại Trung Quốc đã mô tả một gia đình bốn thế hệ với hội chứng Lynch, trong đó có thành viên mắc nhiều loại ung thư đồng thời và liên

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Bích Mai

Email: buibichmai.bvbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 19.6.2025

Ngày phản biện khoa học: 21.7.2025

Ngày duyệt bài: 29.8.2025

tiếp, bao gồm ung thư đại trực tràng, bàng quang, buồng trứng, nội mạc tử cung, vú, tuyến giáp, phổi, gan và não ác tính. Điều này cho thấy sự đa dạng và phức tạp trong biểu hiện lâm sàng của hội chứng này.⁴ Việc nhận diện sớm các gia đình có nguy cơ cao mắc hội chứng Lynch thông qua phân tích phá hệ đóng vai trò quan trọng trong việc hướng dẫn sàng lọc, tư vấn di truyền và quản lý y tế phù hợp. Điều này giúp cải thiện tiên lượng và chất lượng cuộc sống cho những người có nguy cơ cao.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng và địa điểm nghiên cứu.

08 trường hợp chẩn đoán ung thư đại trực tràng đã được xác định mắc Hội chứng Lynch tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung bướu, Bệnh viện Bạch Mai

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả
- Cỡ mẫu và chọn mẫu: Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp lấy mẫu thuận tiện.

2.3. Các biến số, chỉ số nghiên cứu

- Tuổi, giới
- Các biến thể gen gây bệnh
- Đặc điểm về tiền sử gia đình của những trường hợp mắc Hội chứng Lynch

2.3. Đạo đức nghiên cứu

- Tất cả thông tin nghiên cứu được thu thập một cách trung thực và khoa học.
- Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu và mọi thông tin cá nhân của người bệnh sẽ được giữ bí mật và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm tuổi, giới và tiền sử gia đình của người bệnh.

Trong 08 trường hợp chẩn đoán hội chứng Lynch, có 6 nữ, 2 nam; 4 trường hợp được chẩn đoán dưới 50 tuổi và 4 trường hợp trên 50 tuổi.

Các biến thể gen gây bệnh đã xác định ở các trường hợp này như sau:

Bảng 1. Các biến thể gen gây bệnh ở 8 trường hợp mắc Hội chứng Lynch

Gen	N	%
MLH1	4	50
MSH2	1	12,5
MSH6	0	0
PMS2	2	25
EPCAM	1	12,5
Tổng	8	100

Bảng 1 cho thấy, có 4/8 trường hợp (chiếm 50%) các trường hợp mắc Lynch liên quan đến gen MLH1, sau đó là 2/8 trường hợp (chiếm 25%) liên quan đến gen PMS2, 1/8 trường hợp

liên quan đến gen MSH2 hoặc EPCAM. Chưa ghi nhận trường hợp nào mắc hội chứng Lynch liên quan đến gen MSH6.

Chúng tôi tìm hiểu tiền sử gia đình ở 08 trường hợp mắc Hội chứng Lynch (Bảng 2)

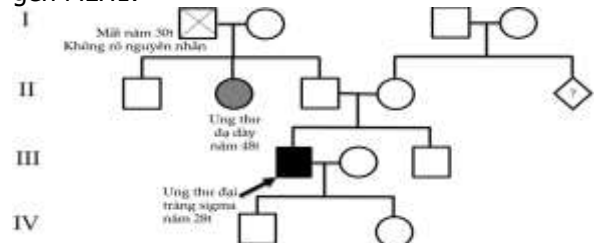
Bảng 2. Tiền sử gia đình ở các trường hợp mắc Lynch (n=8)

Người bệnh (NB)	Tiền sử gia đình
NB 1	Bà nội mất do ung thư di căn phổi năm 71 tuổi (không rõ loại ung thư)
NB 2	Mẹ ruột mất năm 40 tuổi (không rõ bệnh)
NB 3	Ông nội, bác ruột bên bố mất do đi ngoài phân đen (khoảng năm 40 tuổi)
NB 4	Em gái ruột ung thư đại tràng mất năm 49 tuổi, mẹ đẻ mất năm 51 tuổi (không rõ bệnh)
NB 5	Cô ruột mắc ung thư dạ dày năm 46 tuổi
NB 6	Anh trai ruột mắc ung thư đại tràng năm 38 tuổi, mẹ đẻ mất năm 37 tuổi (không rõ bệnh)
NB 7	Bố ruột mắc ung thư trực tràng năm 54 tuổi, 2 bác bên bố chẩn đoán ung thư đại tràng mất trước 60 tuổi
NB 8	Mẹ ruột mất năm 60 tuổi (không rõ bệnh)

Qua khai thác thông tin tiền sử gia đình, tất cả các trường hợp mắc Lynch đều có tiền sử gia đình mắc các ung thư liên quan đến hội chứng Lynch, cụ thể: có 5/8 người bệnh mắc hội chứng Lynch có người thân bậc 1 và 4/8 người bệnh có người thân bậc 2 được chẩn đoán các ung thư liên quan Hội chứng Lynch hoặc tử vong trẻ tuổi liên quan đến bệnh.

3.2. Các ca bệnh minh họa

Ca bệnh 1: Hội chứng Lynch mang biến thể gây bệnh trên gen MLH1. Người bệnh nam được chẩn đoán ung thư đại tràng sigma từ năm 29 tuổi. Mô bệnh học xác định ung thư biểu mô tuyến chế nhầy kém biệt hóa, có xâm nhập mạch, thần kinh và di căn hạch. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy khối u mất biểu hiện protein MLH1 và PMS2. Xét nghiệm di truyền phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh trên gen MLH1.



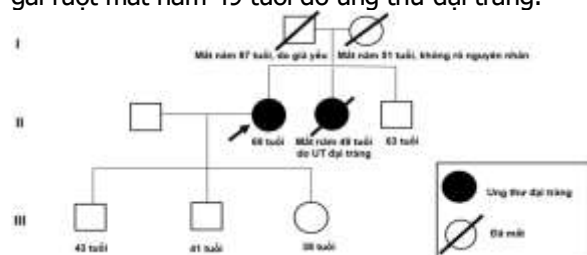
Hình 1. Phả hệ người bệnh mắc hội chứng Lynch mang biến thể gây bệnh trên gen MLH1

Về tiền sử cá nhân, người bệnh không có tiền sử ung thư hoặc bệnh lý mạn tính trước đó. Trong gia đình, cô ruột từng được chẩn đoán ung thư dạ dày ở tuổi 48, còn ông nội mất khoảng năm 30 tuổi nhưng không rõ nguyên nhân.

Ca bệnh 2: Hội chứng Lynch mang biến thể gây bệnh trên gen MSH2. Người bệnh nữ được chẩn đoán ung thư đại tràng năm 69 tuổi. Thể giải phẫu bệnh thuộc dạng Ung thư biểu mô chế nhầy kém biệt hóa, xâm nhập mạch, thần kinh và di căn hạch. Kết quả Nhuộm hóa mô miễn dịch cho thấy khối u mất biểu hiện protein MSH2 và MSH6. Xét nghiệm di truyền phát hiện biến thể được phân lớp gây bệnh trên gen MSH2.

Tiền sử bản thân: người bệnh tăng huyết áp 5 năm và chưa được ghi nhận mắc ung thư ở bất kỳ cơ quan nào trước đó.

Tiền sử gia đình: Có mẹ đẻ mất năm 51 tuổi, nguyên nhân mất do bệnh (không rõ bệnh tật), em gái ruột mất năm 49 tuổi do ung thư đại tràng.



Hình 2. Phả hệ người bệnh mắc hội chứng Lynch mang biến thể gây bệnh trên gen MSH2

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm tiền sử gia đình của người bệnh. Các gen sửa chữa sai sót bắt cặp DNA (MMR) như MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 và EPCAM đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì tính toàn vẹn của bộ gen. Các biến thể gây bệnh dòng mầm trên các gen này là nguyên nhân chính gây ra hội chứng Lynch - hội chứng di truyền làm tăng nguy cơ mắc UTĐTT và các loại ung thư khác như nội mạc tử cung, dạ dày và đường tiết niệu. Tiền sử gia đình là yếu tố quan trọng trong việc phát hiện các biến thể gây bệnh dòng mầm MMR. Nghiên cứu cho thấy mất biểu hiện của gen MSH2 có liên quan đến tiền sử gia đình phù hợp với tiêu chí chẩn đoán Lynch. Tuy nhiên, việc dựa vào tiền sử gia đình để sàng lọc MSI-H trong UTĐTT có thể bỏ sót một số trường hợp, do đó, khuyến nghị thực hiện sàng lọc Lynch cho tất cả các trường hợp UTĐTT.⁵

Tiền sử gia đình không chỉ hỗ trợ phát hiện đột biến MMR mà còn ảnh hưởng đến nguy cơ phát triển ung thư ở người mang đột biến. Nguy cơ ung thư nội mạc tử cung tăng gấp đôi ở phụ

nữ có tiền sử gia đình mắc Lynch. Tương tự, nguy cơ ung thư đường tiết niệu cũng tăng đáng kể ở người mang đột biến MSH2 có tiền sử gia đình mắc bệnh.⁶ Việc đánh giá tiền sử gia đình kết hợp với xét nghiệm di truyền giúp xác định nguy cơ và xây dựng chiến lược sàng lọc phù hợp. Trên thế giới, một số mô hình dự đoán như MMRpredict, MMRPro và PREMM đã được phát triển để ước tính nguy cơ mang đột biến MMR dựa trên tiền sử cá nhân và gia đình. Tuy nhiên, do hạn chế của việc chỉ dựa vào tiền sử gia đình, việc sàng lọc toàn diện, bao gồm cả xét nghiệm MSI và IHC, được khuyến nghị để phát hiện Lynch một cách hiệu quả.

Trong 08 trường hợp phát hiện mang biến thể gen MMR – chẩn đoán xác định hội chứng Lynch, tất cả các trường hợp đều có tiền sử gia đình có người thân bậc 1 và 2 mắc ung thư hoặc mất do bệnh khi trẻ tuổi. Mỗi liên quan giữa đột biến gen MMR và tiền sử gia đình là yếu tố then chốt trong việc phát hiện và quản lý hội chứng Lynch. Tiền sử gia đình cung cấp thông tin quan trọng nhưng không đủ để phát hiện tất cả các trường hợp Lynch. Do đó, kết hợp đánh giá tiền sử gia đình với các phương pháp sàng lọc di truyền hiện đại là cần thiết để đảm bảo phát hiện và điều trị kịp thời, từ đó cải thiện tiên lượng cho người bệnh và người thân trong gia đình.

4.2. Các ca bệnh minh họa

Ca bệnh 1: Người bệnh nam, 32 tuổi, mang biến thể gây bệnh trên gen MLH1

Người bệnh có chỉ định tư vấn di truyền và xét nghiệm di truyền vì chẩn đoán ung thư trẻ tuổi, có tiền sử gia đình mắc ung thư liên quan, nhuộm hóa mô miễn dịch có mất biểu hiện của protein liên quan hội chứng Lynch (theo hướng dẫn của NCCN - Mạng lưới ung thư quốc gia Mỹ). Kết quả xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) phát hiện 01 biến thể gây bệnh trên gen MLH1. Người bệnh được tư vấn di truyền về đặc điểm bệnh và nguy cơ ung thư các cơ quan khác và được khuyến cáo làm xét nghiệm di truyền trên người thân để có kế hoạch tầm soát và can thiệp sớm phù hợp.

Ca bệnh 2: Người bệnh nữ, 69 tuổi, mang biến thể gây bệnh trên gen MSH2

Người bệnh có chỉ định tư vấn di truyền xét nghiệm di truyền theo các tiêu chuẩn chẩn đoán và hướng dẫn hiện nay như có tiền sử gia đình có người thân mắc ung thư đại trực tràng trước 50 tuổi, nhuộm hóa mô miễn dịch có mất biểu hiện của protein liên quan hội chứng Lynch (Hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền). Kết quả xét nghiệm giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) phát hiện 01 biến thể gây bệnh trên gen MSH2.