

TỶ LỆ TRẺ SINH SỐNG SAU CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN ĐỘT BIẾN ĐƠN GEN GIAI ĐOẠN PHÔI TIỀN LÀM TỔ (PGT-M) TRONG LOẠI TRỪ GEN BỆNH THALASSEMIA TRÊN QUẦN THỂ BỆNH NHÂN VIỆT NAM

ThS. Hồ Lan Trâm¹, ThS. Lưu Thị Minh Tâm¹, ThS. Nguyễn Cao Trí²

¹Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức;

²Trung tâm nghiên cứu HOPE, Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Thiếu máu tán huyết di truyền (Thalassemia) là một bệnh lý huyết học đơn gen, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường phổ biến nhất trên thế giới. Thalassemia được chia làm hai loại là α -Thalassemia và β -Thalassemia dựa trên việc thiếu một tiểu đơn vị đặc hiệu. Thalassemia có nhiều biểu hiện bệnh ở các mức độ khác nhau từ không có triệu chứng đến thiếu máu nặng nề hoặc thậm chí gây tử vong. Hiện nay, xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (Preimplantation Genetic Testing – PGT) là kỹ thuật phân tích di truyền cho phôi được thực hiện nhằm giảm nguy cơ mắc bệnh di truyền trên thai nhi ở các cặp vợ chồng mang gen bệnh. Tại IVFMD, việc triển khai PGT-M cho nhóm đối tượng bệnh nhân có mang gen bệnh lý Thalassemia với những kết quả bước đầu đáng ghi nhận. Vì vậy mục tiêu của bài nghiên cứu này nhằm tổng kết kết quả trẻ sinh sống từ các cặp vợ chồng mang gen bệnh Thalassemia thực hiện PGT-M kết hợp thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) tại IVFMD.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thalassemia là một bệnh lý huyết học đơn

gen, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường phổ biến nhất trên thế giới, liên quan đến suy giảm chức năng của chuỗi hemoglobin. Phân tử hemoglobin là một phân tử tetramer bao gồm hai tiểu đơn vị α và hai tiểu đơn vị không α , giống nhau về cấu trúc và có cùng kích thước¹². Trong khi ở trẻ sơ sinh, phân tử Hb bao gồm chủ yếu hai chuỗi α globin và hai chuỗi γ globin, thì ở người trưởng thành 95% các phân tử Hb tuần hoàn bao gồm hai chuỗi α -globin và hai chuỗi β -globin, mỗi chuỗi chứa một nhân heme có nhiệm vụ vận chuyển cung cấp oxy cho các mô, cơ quan trong cơ thể. Sự khác biệt giữa tiểu đơn vị γ và tiểu đơn vị β ở người trưởng thành là nó chứa alanin hoặc glycine ở vị trí 136, cả hai đều là axit amin trung tính, không phân cực. Sự khác biệt này làm thay đổi cấu trúc protein, dẫn đến một số khác biệt sinh lý trong việc cung cấp oxy của hệ thống tuần hoàn ở thai nhi so với người trưởng thành¹⁴.

Thalassemia được chia làm hai loại chính là α -Thalassemia và β -Thalassemia dựa trên việc thiếu một tiểu đơn vị đặc hiệu. Gen trên nhiễm sắc thể số 16 chịu trách nhiệm cho tổng hợp các tiểu đơn vị α nên cặp nhiễm sắc thể 16 có 4 alen chi phối tổng hợp α -globin.

Các thể lâm sàng của α -Thalassemia phụ thuộc vào đột biến mất 1, 2, 3 hoặc cả 4 alen. Đột biến α -Thalassemia gồm dạng mất đoạn (chiếm khoảng 90%) và không mất đoạn. Có khoảng 35 đột biến mất đoạn và hơn 40 đột biến không do mất đoạn ảnh hưởng đến mức độ nghiêm trọng của bệnh¹⁰. Số lượng chuỗi α -globin được tạo ra càng ít thì biểu hiện lâm sàng bệnh lý càng nặng hơn. Cụ thể, biểu hiện này từ không có triệu chứng đến thiếu máu nhẹ và chỉ được phát hiện khi có dấu hiệu bệnh lý đi kèm như dấu hiệu vàng da, gan lách to thậm chí nặng nhất là thể phù thai chết ngay khi sinh hoặc thai chết non¹¹.

Trong khi đó, các gen trên nhiễm sắc thể số 11 kiểm soát sự sản sinh các tiểu đơn vị β . Đột biến trên gen β -globin được xếp thành 2 nhóm: gây mất hoàn toàn chuỗi β -globin (β^0) hoặc làm giảm số lượng chuỗi globin (β^+). Các dạng đột biến của β -globin chủ yếu là đột biến điểm ảnh hưởng ba mức độ: đột biến ở mức độ phiên mã, đột biến trong các chu trình liên quan RNA, đột biến ở mức độ dịch mã¹³. Tùy theo số lượng gen β đột biến sẽ có các biểu hiện bệnh khác nhau từ nhẹ đến nặng như: phù thai từ trong bụng mẹ, thiếu máu nặng khi trẻ chưa đến 2 tuổi, trẻ dễ nhiễm trùng, suy tim.

Phân bố và tần suất bệnh Thalassemia

Trên thế giới

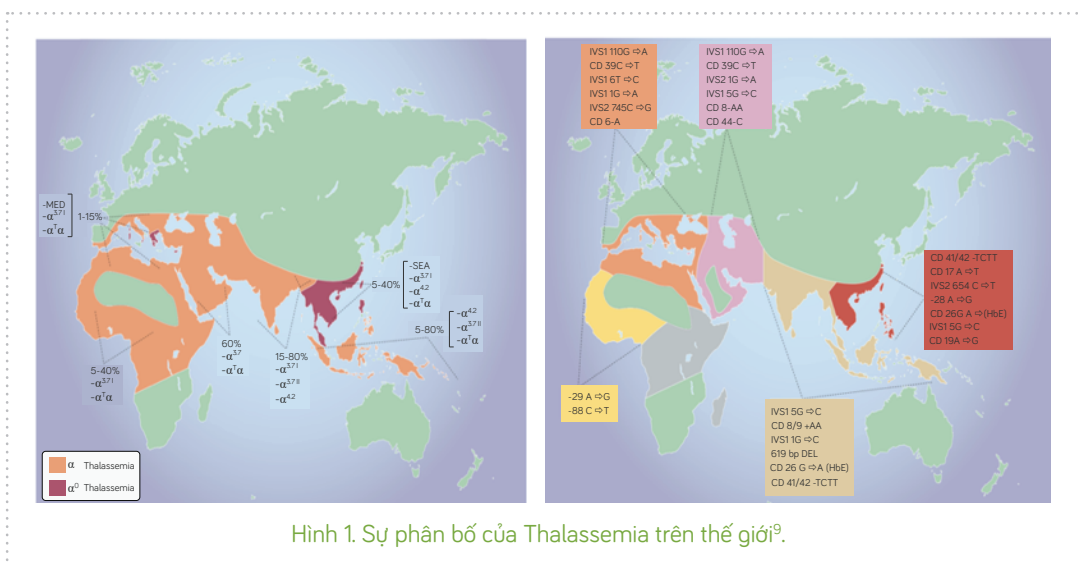
Thalassemia là một trong những bệnh di truyền lặn phổ biến nhất trên thế giới, ảnh hưởng đến khoảng 4,8% dân số thế giới với những di chứng nặng nề ở thể nặng hoặc tiềm ẩn truyền qua nhiều thế hệ⁹.

Bệnh lý di truyền này phân bố phổ biến ở khu vực Địa Trung Hải và Đông Nam Á, đã được thế giới phát hiện và nghiên cứu từ những năm 1925. Mỗi năm có khoảng 300.000 – 500.000 trẻ sinh ra với bệnh Thalassemia mức độ nặng trên thế giới. Tỷ lệ người lành mang gen bệnh (Carrier – người mang gen không có biểu hiện bệnh lý) của Thalassemia tại châu Á là khoảng 1:20 trong quần thể dân số chung⁴.

Tại Việt Nam

Tỷ lệ người Việt Nam mang gen bệnh thay đổi tùy theo từng nghiên cứu, do sự khác biệt về quần thể nghiên cứu cũng như nơi tiến hành, tại bệnh viện hay cộng đồng³. Tuy nhiên, báo cáo năm 2019 của Viện Huyết học Truyền máu Trung ương cho thấy hiện nay, ước tính có 12 triệu người Việt Nam đang mang gen bệnh, trong khi đó, con số này 5 năm trước đó chỉ ở khoảng 5 triệu người⁶.

Hiện nay, truyền máu là phương pháp được



sử dụng phổ biến để điều trị bệnh Thalassemia thể trung bình và nặng, tuy nhiên, lượng sắt dư thừa này trong quá trình truyền máu có thể gây ra một số vấn đề về tim như rối loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim hay tử vong do suy tim². Ngoài ra, bệnh Thalassemia thể nặng có thể được chữa khỏi bằng liệu pháp tế bào gốc nhưng chỉ có thể thực hiện khi có sự phù hợp với kháng nguyên bạch cầu (HLA) và việc điều trị này gây ra nhiều gánh nặng về kinh tế, vấp phải một số vấn đề đạo đức tại một số quốc gia⁷. Các biện pháp khám sàng lọc trước sinh có thể giảm nguy cơ sinh con mang bệnh Thalassemia. Tuy nhiên, kết quả sàng lọc trước sinh có thể ảnh hưởng tâm lý nặng nề cho gia đình nếu có chỉ định chấm dứt thai kỳ sớm.

Kỹ thuật chẩn đoán đột biến di truyền đơn gen giai đoạn phôi tiền làm tổ (PGT-M) là một kỹ thuật được sử dụng để phân tích đặc tính di truyền của phôi được tạo ra từ phương pháp điều trị IVF, giúp giảm nguy cơ mắc bệnh di truyền trên thai nhi ở các cặp vợ chồng mang gen bệnh. Ưu điểm của PGT-M so với các phương pháp chẩn đoán trước sinh thông thường là tránh được việc chấm dứt thai kỳ. Do đó, hiện nay lĩnh vực IVF đang là một lựa chọn hàng đầu giúp tầm soát phát hiện gen gây bệnh ngay từ giai đoạn phôi tiền làm tổ. IVF góp phần tạo nên vật liệu di truyền cung cấp cho PGT-M, đó chính là các tế bào phôi được sinh thiết. Điều trị IVF kết hợp sinh thiết phôi trong trường hợp cả hai vợ chồng đều có mang đột biến Thalassemia giúp loại bỏ các phôi mang gen đột biến, giảm nguy cơ đứa trẻ ra đời mang gen bệnh như ba mẹ cũng như giảm việc chấm dứt thai kỳ do bất thường thiếu máu nặng.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sẽ ghi nhận kết quả trẻ sinh sống khi triển khai PGT-M cho nhóm đối tượng bệnh nhân có mang gen bệnh lý Thalassemia tại IVFMD.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hồi cứu loạt ca được thực hiện từ tháng 4 năm 2019 đến tháng 4 năm 2022 tại IVFMD, bệnh viện đa khoa Mỹ Đức. Cặp vợ chồng được xác định mang gen đột biến của cùng bệnh lý α -Thalassemia hoặc β -Thalassemia được chỉ định thực hiện IVF kết hợp PGT-M. Phôi được nuôi cấy đến giai đoạn phôi nang và tiến hành sinh thiết để lấy khoảng từ 5 đến 10 tế bào trophectoderm (TE). Các tế bào được gửi phân tích di truyền bằng công nghệ giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing – NGS) và phân tích linkage qua hai giai đoạn: (1) xác định tình trạng lệch bội/bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể và (2) chẩn đoán bất thường đơn gen Thalassemia trên các phôi không lệch bội/bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể. Phôi được đông lạnh sau khi sinh thiết. Những phôi nào mang bất thường nhiễm sắc thể ở giai đoạn 1 hoặc mang gen bệnh Thalassemia ở thể đồng hợp tử lặn sẽ được loại bỏ. Bệnh nhân được tư vấn phôi chuyển dựa vào kết quả PGT-M bởi bác sĩ di truyền và bác sĩ sản khoa.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian triển khai kỹ thuật, chúng tôi ghi nhận có 38 cặp bệnh nhân điều trị IVF tại IVFMD, bệnh viện Mỹ Đức thỏa điều kiện thực hiện PGT-M.

Đặc điểm nền và thông tin phôi học của bệnh nhân được thể hiện ở **Bảng 1**.

Người vợ trong các trường hợp này thuộc nhóm tiên lượng tốt, tuổi < 35 tuổi và có dự trữ buồng trứng bình thường. Về kết quả phôi học, số noãn chọc hút trung bình là 15. Số lượng phôi nang trung bình tạo thành sau nuôi cấy và số phôi nang thực hiện sinh thiết lần lượt là 5 và 4 phôi.

Sinh thiết TE và phân tích di truyền được thực hiện trên tổng cộng 128 phôi

nang, trong đó, có 92 phôi (chiếm 71,9%) có bộ nhiễm sắc thể nguyên bội sau phân tích giai đoạn 1 – giai đoạn thực hiện PGT–A. Ở giai đoạn PGT–M, trong 92 phôi nguyên bội, có 35 phôi không mang gen bệnh; phôi mang bệnh dị hợp tử (trạng thái người lành mang gen bệnh như ba mẹ) là 25 phôi (chiếm 27,2%). Sau quá trình thực hiện sàng lọc di truyền, có 30 bệnh nhân có phôi đủ điều kiện để chuyển, bao gồm nhóm phôi nguyên bội không mang gen bệnh và phôi mang bệnh dạng dị hợp tử. Kết quả phân tích di truyền được trình bày ở **Bảng 2**.

Tổng cộng có 34 chu kỳ chuyển đơn phôi trữ ở 30 bệnh nhân trên. Tỷ lệ beta hCG dương và tỷ lệ thai lâm sàng lần lượt là 64,7% và 50%. Tỷ lệ trẻ em bé ra đời tính đến hiện tại là 14 bé (chiếm tỷ lệ 41,2%), trong đó, 57,1% từ phôi bình thường không mang gen bệnh và 42,9% từ phôi dị hợp tử. Kết quả chuyển phôi trữ được trình bày ở **Bảng 3**.

BÀN LUẬN

Kết quả hồi cứu của chúng tôi cho thấy kỹ thuật PGT–M đã hỗ trợ hiệu quả trong việc chọn lọc phôi chuyển cho các cặp vợ chồng mang gen bệnh với tỷ lệ trẻ sinh sống là 41,2%. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của nhóm tác giả D.Chen và cộng sự (2020) khi tiến hành sàng lọc Thalassemia bằng PGT–M sử dụng NGS đã giúp 11 trên 12 cặp bệnh nhân sinh được em bé khỏe mạnh¹. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng việc kết hợp PGT–M và PGT–A trong kỹ thuật IVF đã giúp tăng tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ trẻ sinh sống và giảm tỷ lệ sẩy thai đối với các cặp vợ chồng mang gen bệnh^{5,8}. Như vậy với sự phát triển của các kỹ thuật khuếch đại và công nghệ phân tích bộ gen, xét nghiệm di truyền phôi tiền làm tổ ngày càng mang lại nhiều lợi ích trong tầm soát các bệnh di truyền, đặc biệt là Thalassemia.

Bảng 1. Đặc điểm nền và thông tin phôi học của nhóm bệnh nhân thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm kết hợp PGT – M cho Thalassemia.

Đặc điểm nền	N = 38
Tuổi vợ – mean (sd)	32,5 (3,98)
AMH, ng/mL	2,97 [1,84; 5,76]
BMI – mean (sd)	21,4 (3,53)
Thời gian mong con – mean (sd)	3,00 [2,00; 5,00]
Số noãn chọc hút – mean (sd)	15,0 [10,0; 20,8]
Số noãn trưởng thành cho ICSI – mean (sd)	12,5 [8,00; 15,8]
Số noãn thụ tinh 2PN – mean (sd)	9,00 [6,00; 14,0]
Số phôi N5 – mean (sd)	5,00 [3,00; 8,00]
Số phôi tốt N5 (G1+G2) – mean (sd)	2,00 [1,00; 4,00]
Số phôi thực hiện sinh thiết	4,00 [2,00; 4,00]

Bảng 2. Kết quả phân tích di truyền trên phôi của nhóm bệnh nhân thực hiện PGT – M cho Thalassemia.

Kết quả phân tích PGT – M (n)	N = 92
Tỷ lệ phôi không mang gen bệnh, n(%)	35 (38%)
Tỷ lệ phôi mang bệnh dạng dị hợp tử, n (%)	25 (27,2%)
Tỷ lệ phôi mang bệnh đồng hợp tử, n(%)	32 (34,8%)

Bảng 3. Kết quả lâm sàng ở những chu kỳ PGT – M cho Thalassemia chuyển phôi đông lạnh

Kết quả	N= 34
Tỷ lệ beta hCG dương, n(%)	22 (64,7%)
Tỷ lệ thai lâm sàng, n (%)	17 (50,0%)
Tỷ lệ trẻ sinh sống, n (%)	14 (41,2%)
– Phôi bình thường	8 (57,1%)
– Phôi dị hợp tử	6 (42,9%)
Sẩy thai <12 tuần, n (%)	3 (8,82%)

KẾT LUẬN

Thalassemia là một tình trạng bệnh lý nghiêm trọng phổ biến ở nhiều nước đang phát triển đặc biệt là các quốc gia châu Á, gây ảnh hưởng đến đời sống vật chất và tinh thần của người bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh kỹ thuật PGT–M kết hợp với lĩnh vực IVF hiện nay là một hướng điều trị an toàn và hiệu quả cho những cặp vợ chồng mang rối loạn di truyền

đột biến đơn gen bệnh Thalassemia. Kỹ thuật này góp phần can thiệp ngăn chặn các đột biến di truyền xuất hiện từ trong phôi, giúp bệnh nhân có cơ hội sinh con khỏe mạnh mà không phải chấm dứt thai kỳ và giảm bớt gánh nặng cho toàn xã hội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Chen D, Shen X, Wu C, Xu Y, Ding C, Zhang G, et al. Eleven healthy live births: a result of simultaneous preimplantation genetic testing of α - and β -double thalassemia and aneuploidy screening. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2020;37(3):549–57.
- Habibian N, Alipour A, Rezaianzadeh AJ. Association between iron deficiency anemia and febrile convulsion in 3–to 60-month-old children: a systematic review and meta-analysis. *Iranian journal of medical sciences*. 2014;39(6):496.
- Hoan NnKcHn. Nghiên cứu tầm soát và chẩn đoán trước sinh bệnh alpha và beta thalassemia,: Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh, Tp. Hồ Chí Minh; 2013.
- Hossain MS, Raheem E, Sultana TA, Ferdous S, Nahar N, Islam S, et al. Thalassemias in South Asia: clinical lessons learnt from Bangladesh. *Orphanet journal of rare diseases*. 2017;12(1):1–9.

- Hou W, Xu Y, Li R, Song J, Wang J, Zeng Y, et al. Role of aneuploidy screening in preimplantation genetic testing for monogenic diseases in young women. *Fertility and sterility*. 2019;111(5):928–35.
- Khánh BcQc. Kiểm soát thalassemia tại Việt Nam: hiện trạng – giải pháp. Hội nghị khoa học toàn quốc về thalassemia lần III, Viện Truyền máu huyết học trung ương, Hà Nội, 24–25/4/2019. 2019.
- Leecharoenkiat K, Sornjai W, Khungwanmaythawee K, Paemanee A, Chaichana C, Roytrakul S, et al. Comparative plasma protein profiling of hemoglobin H disease. *Disease markers*. 2014;2014.
- Rechitsky S, Pakhalchuk T, San Ramos G, Goodman A, Zlatopolsky Z, Kuliev AJF, et al. First systematic experience of preimplantation genetic diagnosis for single-gene disorders, and/or preimplantation human leukocyte antigen typing, combined with 24–chromosome aneuploidy testing. *Fertility and sterility*. 2015;103(2):503–12.
- Shen X, Xu Y, Zhong Y, Zhou C, Zeng Y, Zhuang G, et al. Preimplantation genetic diagnosis for α - and β -double thalassemia. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2011;28(10):957–64.
- Singer STJ. Variable clinical phenotypes of α -thalassemia syndromes. *TheScientificWorldJournal*. 2009;9:615–25.
- Angastiniotis M, Lobitz S. Thalassemias: An Overview. *Int J Neonatal Screen*. 2019;5(1):16.
- Edoh D, Antwi-Bosaiako C, Amuzu D. Fetal hemoglobin during infancy and in sickle cell adults. *Afr Health Sci*. 2006;6(1):51–4.
- Mettananda S, Higgs DR. Molecular Basis and Genetic Modifiers of Thalassemia. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(2):177–91.
- Shen X, Xu Y, Zhong Y, Zhou C, Zeng Y, Zhuang G, et al. Preimplantation genetic diagnosis for α - and β -double thalassemia. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(10):957–64.

Tiếp theo bài
ở trang 12

ỨNG DỤNG NIPS VÀO TẦM SOÁT LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ TRONG SONG THAI

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Loane M, Morris JK, Addor MC, và cs Twenty – year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: Impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet* 2013;21(1):27 – 33
- Wang E, Batey A, Struble C, và cs Gestational age and maternal weight effects on fetal cell – free DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn*. 2013; 33(7):662 – 6
- Hui L, Bianchi DW. Noninvasive prenatal DNA testing: The vanguard of genomic medicine. *Annu Rev Med* 2017; 68:459 – 472
- Bianchi DW, Chudova D, Sehnert AJ, và cs Noninvasive prenatal testing and incidental detection of occult maternal malignancies. *JAMA*. 2015;314(2):162 – 9
- Benn P, Borrell A, Chiu R, và cs Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis. *Prenat Diagn* 2015; 35(8):725 – 34
- Cuckle H. cfDNA screening performance: Accounting for and reducing test failures. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49(6):689 – 692
- Grömminger S, Erkan S, Schöck U, và cs The influence of low molecular weight heparin medication on plasma DNA in pregnant women. *Prenat Diagn*. 2015; 35(11):1155 – 7
- Benn P. The significance of test failures in noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy using cell – free DNA. *J Fetal Med* 2017; 4:13–18

- Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *ACOG Practice Bulletin, Number 226. Obstet Gynecol*. 2020;136(4):e48 – e69
- Hall JG. Twinning. *Lancet* 2003; 30;362(9385):735 – 43
- Audibert F, Gagnon A. No. 262 – Prenatal Screening for and Diagnosis of Aneuploidy in Twin Pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2017;39(9):e347 – e361
- Sebire NJ, Souka A, Skentou H, và cs Early prediction of severe twin – totwin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15(9):2008 – 10
- Wald NJ, Rish S, Hackshaw AK. Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2003; 23(7):588 – 92
- Leung TY, Qu JZ, Liao GJ, và cs Noninvasive twin zygosity assessment and aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Prenat Diagn* 2013; 33(7):675 – 81
- Struble CA, Syngelaki A, Oliphant A, và cs Fetal fraction estimate in twin pregnancies using directed cell – free DNA analysis. *Fetal Diagn Ther* 2014; 35:199 – 203
- Judah H, Gil MM, Syngelaki A, và cs Cell – free DNA testing of maternal blood in screening for trisomies in twin pregnancy: updated cohort study at 10 – 14weeks and meta – analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;58(2):178 – 189
- Xu Y, Jin P, Lei Y, và cs Clinical Efficiency of Non – invasive Prenatal Screening for Common Trisomies in Low – Risk and Twin Pregnancies. *Front Genet*. 2021;12:661884.

Tiếp theo bài
ở trang 38

HỘI CHỨNG SMITH-MAGENIS VÀ SỰ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN Ở TẾ BÀO SINH SẢN

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Acquaviva F, Sana ME, Della Monica M, Pinelli M, Postorivo D, Fontana P, Falco MT, Nardone AM, Lonardo F, Iacone M, Scarano G. First evidence of Smith Magenis syndrome in mother and daughter due to a novel RAI mutation. *Am J Med Genet A*. 2017;173:231–8. PubMed PMID: 27683195.
- Alaimo JT, Hahn NH, Mullegama SV, Elsea SH. Dietary regimens modify early onset of obesity in mice haploinsufficient for *Rai1*. *PLoS One*. 2014;9:e105077. PubMed PMID: 25127133.
- Campbell IM, Yuan B, Robberecht C, Pfundt R, Szafranski P, McEntagart ME, Nagamani SC, Erez A, Bartnik M, Wiśniowiecka – Kowalik B, Plunkett KS, Pursley AN, Kang SH, Bi W, Lalani SR, Bacino CA, Vast M, Marks K, Patton M, Olofsson P, Patel A, Veltman JA, Cheung SW, Shaw CA, Vissers

- LE, Vermeesch JR, Lupski JR, Stankiewicz P. Parental somatic mosaicism is underrecognized and influences recurrence risk of genomic disorders. *Am J Hum Genet*. 2014;95:173–82. PubMed PMID: 25087610.
- Edelman EA, Girirajan S, Finucane B, Patel PI, Lupski JR, Smith AC, Elsea SH. Gender, genotype, and phenotype differences in Smith – Magenis syndrome: a meta – analysis of 105 cases. *Clin Genet*. 2007;71:540– 50. PubMed PMID: 17539903.
- Smith ACM, Boyd KE, Brennan C, Charles J, Elsea SH, Finucane BM, Foster R, Gropman A, Girirajan S, Haas – Givler B. Smith – Magenis Syndrome. 2001 Oct 22[updated 2022 Mar 10]. In: Adam MP, Mirzaz GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301847.