

- 05 Đánh giá nguy cơ di truyền trước mang thai
BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 10 Giá trị của siêu âm tầm soát dị tật thai ở quý 3
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 12 Siêu âm đánh giá tuyến ức thai nhi
BS. Nguyễn Văn Hiền, BS. Võ Tá Sơn
- 19 Giá trị của siêu âm Doppler ống tĩnh mạch trong siêu âm thai
TS. BS. Nguyễn Thị Hồng, PGS. TS. Lê Hoàng, GS. TS. Phan Trường Duyệt
- 27 NIPT và sàng lọc dị bội đầu tay còn những rào cản nào?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 30 Đánh giá sớm nguy cơ đái tháo đường thai kỳ: sàng lọc kết hợp quý một và phòng ngừa
BSNT. Trần Huy Phan, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 34 Hội chứng truyền máu song thai cho nhận
BS. Trần Doãn Tú
- 38 Kỹ thuật can thiệp bào thai bằng kẹp tắc dây rốn ở các cặp song thai một nhau có biến chứng
ThS. BS. Phạm Công Toàn, ThS. BS. Trịnh Nhật Thư Hương, TS. BS. Trần Nhật Thăng, TS. BS. Nguyễn Hồng Hoa
- 42 Dự phòng tiền sản giật bằng Aspirin liều thấp: khuyến cáo cập nhật
BS. CKI Bùi Quang Trung
- 46 Nhau tiền đạo: chẩn đoán và quản lý lâm sàng dựa trên siêu âm
BS. Lê Đức Vĩnh, BS. Võ Tá Sơn
- 50 Phôi thai
BS. CKI Lê Tiểu My
- 53 Chẩn đoán trước sinh hội chứng Joubert
BS. Võ Tá Sơn, TS. Đỗ Ngọc Hân, TS. Giang Hoa, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 57 PGT-A trên bệnh nhân lớn tuổi: nên hay không nên
BS. Lê Khắc Tiến, BS. Lê Thị Hà Xuyên
- 62 Xét nghiệm tiền sản ở thai kỳ sau chuyển phôi đã được xét nghiệm di truyền tiền làm tổ
ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh
- 65 Phôi khám trong giai đoạn phát triển tiền làm tổ
CNSH. Hồ Lan Trâm, ThS. Lưu Thị Minh Tâm, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh
- 70 Chẩn đoán tiền sản phôi tiền làm tổ không xâm lấn đột phá hay thiếu khả thi?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 74 Hỗ trợ sinh sản ở phụ nữ lớn tuổi
BS. Mai Đức Tiến
- 78 Thụ tinh di truyền (epigenetics) và những vấn đề liên quan đến công nghệ hỗ trợ sinh sản (ART)
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Minh Anh
- 83 Việc tuân thủ chế độ ăn Địa Trung Hải và tỷ lệ thành công thụ tinh ống nghiệm ở những phụ nữ mong con không béo phì (kỳ 2)
BS. CKI Tăng Quang Thái, BS. Trần Chiêu Thiên Phúc, ThS. BS. Trần Bảo Ngọc

Journal Club

- 91 Dự đoán sinh non dựa trên nồng độ dấu chỉ sinh học mới - Endocan huyết thanh
- 92 Bác sĩ nội tiết sinh sản là “người canh cổng” cho việc chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới ở Bắc Mỹ: Kết quả từ khảo sát về đặc điểm và mô hình tham chiếu của nam giới đến bác sĩ nam khoa để kiểm tra sức khỏe sinh sản
- 95 Tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng của những người đàn ông hiếm muộn
- 97 Tổng quan mới 2019 cập nhật về hệ thống time-lapse trong nuôi cấy và đánh giá phôi trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm

Mời viết bài Y học sinh sản



Y học sinh sản tập 55 - Quý III/2020
Chủ đề “Các tiến bộ của siêu âm và chẩn đoán hình ảnh trong sản phụ khoa”
Vui lòng nộp bài trước 30/5/2020



Y học sinh sản tập 56 - Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020

ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ DI TRUYỀN TRƯỚC MANG THAI

BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Có thai và sinh ra một đứa con bình thường, khỏe mạnh là mong ước của tất cả các gia đình, đặc biệt với các cặp vợ chồng hiếm muộn, mang thai sau kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Ước tính có 2 – 3% số trẻ sinh sống có dị tật bẩm sinh nghiêm trọng; trong đó khoảng 50% biểu hiện rõ ngay khi sinh do bất thường nhiễm sắc thể (NST), đột biến đơn gen hoặc bất thường di truyền phức tạp. Bất thường di truyền ảnh hưởng đáng kể lên 1% các trường hợp trẻ sinh sống, khoảng 20% các trường hợp tử vong sơ sinh và khoảng 20% trẻ phải nhập viện. Nhiều cách tiếp cận tổng quát đã được áp dụng nhằm tối ưu hóa kết cục thai kỳ bình thường. Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ PGT-A (PGT cho nhóm lệch bội – Aneuploidy) có thể sàng lọc các phôi có bất thường số lượng NST, hoặc các đột biến đơn gen (PGT-M – monogenic disorders). Sinh thiết gai nhau trong tam cá nguyệt I, chọc ối trong tam cá nguyệt II có thể giúp thu thập đủ lượng DNA cần thiết, qua đó giúp giải mã trình tự vùng gen exome hay toàn hệ gen, genome). Ngoài ra, xét nghiệm NIPT (noninvasive prenatal testing – kỹ thuật xét nghiệm tiền sản không xâm lấn) từ các tế bào tự do của thai nhi lưu hành trong máu mẹ (cell-free DNA) cũng mang lại nhiều giá trị thông tin tuy nhiên vẫn còn hạn chế trong một số vấn đề. Trong bài này, chúng tôi đề cập tới các vấn đề cơ bản liên quan đến phân tích và đánh giá các nguy cơ về mặt di truyền trước sinh.

TIỀN SỬ DI TRUYỀN GIA ĐÌNH

Khai thác tiền sử di truyền của gia đình cần được tiến hành trong ba thế hệ: (i) bậc 1: con cái, cha mẹ, anh em; (ii) bậc 2: cháu trai/gái, cô, dì, chú, bác, ông bà, cháu; (iii) bậc 3: anh chị em họ; kể cả với các đối tượng cho tình trùng hoặc noãn.

Kết cục thai kỳ bất thường như sẩy thai liên tiếp, thai lưu hay trẻ sơ sinh bất thường đòi hỏi cần có sự tư vấn cụ thể và tiến hành các xét nghiệm cận lâm sàng. Phụ nữ có tiền căn sẩy thai liên tiếp có nguy cơ tái sắp xếp NST cao hơn, đặc biệt nếu tuổi < 25 và có chị, em ruột cũng từng sẩy thai (Franssen MT và cs, 2005).

Người mẹ mang thai khi lớn tuổi tăng nguy cơ các bệnh lý lệch bội cho con cái. Mặc dù vấn đề tuổi bố tăng có nguy cơ bất thường lệch bội cho con đang được bàn luận, với những tình trùng có đột biến đơn gen tự phát (de novo) sẽ làm tăng nguy cơ bị các bệnh như lùn không cân xứng (achondroplasia), dị tật dính khớp sọ sớm ở trẻ em (craniosynostosis). Tuy nhiên, hiện chưa có tiêu chuẩn cụ thể nào về giới hạn tuổi có thể bị từ chối của người cho tinh trùng, noãn. Bất kể mức độ bệnh, những đối tượng mang gen đột biến có thể sản sinh giao tử mang gen gây bệnh. Ví dụ như hội chứng Klinefelter (47, XXY) có thể phát hiện do tình trạng vô tinh (azoospermia). Bệnh u xơ nang (Cystic fibrosis) có thể biểu hiện ở dạng không có hai ống dẫn tinh bẩm sinh.

Một số bệnh lý liên quan gen lặn trên NST thường, không triệu chứng khá phổ biến ở một số chủng tộc nhất định. Vì vậy thông tin về chủng tộc cũng cần được lưu ý trong quá trình hỏi bệnh.

TUỔI MẸ VÀ NGUY CƠ BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ

Các nguy cơ tiềm ẩn về bất thường số lượng NST ở thai nhi tương quan chặt chẽ với tuổi mang thai của mẹ (Morris JK và cs, 2003). Nhằm dự phòng nguy cơ lệch bội cho con, kết hôn sớm trong độ tuổi 30 là cách dự phòng cơ bản và quan trọng nhất. Phân tích thể cực thứ nhất của noãn khi thụ tinh trong ống nghiệm là chiến lược sàng lọc tiền sản sớm nhất, ở giai đoạn này, quá trình thụ tinh chưa diễn ra do đó chỉ có các noãn bào II, chưa tiếp xúc với tinh trùng; vì những noãn bào này vẫn có thể trở thành phôi lệch bội sau khi có bất thường ở giảm phân 2 khi tiếp xúc với tinh trùng sau đó. Hiện tượng trên có thể kiểm tra bằng cách phân tích thể cực thứ 2 (the second polar body – PB2) trước khi hình thành hợp tử (24 giờ sau chọc hút hoặc 12 giờ sau tách PB2). Tuy nhiên phương pháp trên hiện chỉ có thể áp dụng ở một số trung tâm nhất định. Dự phòng sơ cấp các dị tật bẩm sinh thông qua các can thiệp cộng đồng bằng cách bổ sung acid folic trong các thực phẩm, được áp dụng trên 53 quốc gia gồm cả Mỹ và Canada (Viswanathan M và cs, 2017). Ở mức độ khác của dự phòng sơ cấp là tiến hành kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ PGT.

Kỹ thuật này giúp tránh được các thai kỳ bị ảnh hưởng về di truyền cũng như xác định các thai kỳ không bị ảnh hưởng từ đầu. Dự phòng thứ cấp bao gồm các kỹ thuật chẩn đoán có xâm lấn như: sinh thiết gai nhau và chọc ối, đây là kỹ thuật xác định các thai kỳ đã có bất thường.

Tỷ lệ bất thường NST ở trẻ sơ sinh là 1:150 (Morris JK và cs, 2003). Hiện tượng trisomy (lệch bội lẻ, 3 NST) thường phát sinh trong giảm

phân I và liên quan tới tuổi của người mẹ. Nguy cơ trẻ sinh sống và mang trisomy 21 (hội chứng Down) từ mẹ ở tuổi 35 là 0,3% (3/1.000); phát hiện nhờ chọc ối ở tam cá nguyệt II là 0,33% và khi sinh thiết gai nhau ở tam cá nguyệt III là 0,39% (Benn PA và cs, 2010). Tương tự, nguy cơ có bất kỳ bất thường NST lần lượt là 0,52%, 0,77% và 1,02%. Trisomy 21 cho thấy nguy cơ tử vong cao hơn các bất thường NST khác. Thực tế đa số bất thường số lượng NST có thể gây tử vong, thể hiện qua hơn 50% sảy thai tự phát trong tam cá nguyệt I, có 5 – 8% thai lưu với hậu quả từ bất thường số lượng NST. Các trường hợp tái tổ hợp lại NST cũng có thể được phát hiện và thường không chịu ảnh hưởng từ tuổi của mẹ.

NGUY CƠ TÁI DIỄN LỆCH BỘI

Khả năng tái diễn lệch bội, trẻ sinh ra sống và mang trisomy là 1% (Snijders RJ và cs, 1996). Lần thụ thai đầu tiên có lệch bội thường liên quan đến NST có thể gây tử vong, tuy nhiên, lần sảy thai tiếp sau đó thường liên quan NST khác và trẻ sinh ra có thể sống. Vì vậy cần chẩn đoán di truyền tiền sản hoặc xét nghiệm PGT-A sau bất kỳ thai kỳ lệch bội nào. Có nhiều giải thích đưa ra cho tình trạng lệch bội tái diễn. Đột biến gen có thể làm rối loạn quá trình giảm phân. Sai sót trong sửa chữa DNA, tiếp hợp NST, hoặc tái tổ hợp tương đồng làm rối loạn phân ly NST có thể tạo ra các phôi có bất thường NST, biểu hiện thể trisomy sảy thai hoặc trẻ sinh sống.

PHÁT HIỆN THỂ MẤT ĐOẠN, LẬP ĐOẠN Ở CÁC BỆNH NHÂN HIẾM MUỘN

Một số bệnh lý chỉ liên quan sự mất đoạn, lập đoạn ở một phần NST. Đặc biệt, các đột biến tái cấu trúc NST hoặc mất đoạn NST X xuất hiện mới (de novo). Các thay đổi này có thể phát hiện bằng thực hiện NST đồ nếu lớn hơn 5Mb (5.000.000 cặp base); tuy nhiên kỹ thuật phân tích NST microarray (Chromosomal Microarray Analysis – CMA) hoặc công nghệ giải trình tự

gen thế hệ mới (Next-Generation Sequencing – NGS) cho độ nhạy cao hơn và có thể phát hiện các đột biến mất đoạn, lặp đoạn nhỏ hơn.

Trẻ có đột biến mất đoạn hoặc lặp đoạn với kích thước đáng kể sẽ có biểu hiện khó khăn trong học tập, chậm phát triển trí tuệ, rối loạn hành vi và tâm thần kinh, và thỉnh thoảng có các bất thường bẩm sinh. Các dạng đột biến trên được gọi là các biến thể liên quan đến số lượng bản sao (copy number variants – CNVs) – xuất phát từ tái tổ hợp NST tương đồng. Các CNV được tích hợp trong toàn bộ gen và được chứng minh có giá trị trong xác định gen liên quan đến chậm phát triển và nhiều rối loạn khác (Coe BP và cs, 2014). Sử dụng CMA hoặc NGS ngày nay đang được chỉ định đầu tay trên lâm sàng đánh giá sau sinh trẻ có chậm phát triển tinh thần, thiếu năng trí tuệ, rối loạn phổ tự kỷ, hoặc các bất thường bẩm sinh khác.

QUẢN LÝ CÁC BIẾN THỂ CHƯA RÕ CHỨC NĂNG

Bên cạnh CNV, quản lý các biến thể chưa rõ chức năng (variants of uncertain significance – VUS) trên các bệnh nhân hoặc có người trong gia đình được giải trình tự DNA cũng được các chuyên gia y học sinh sản quan tâm. Giải trình tự được tiến hành với các mục đích: (i) xác định các gen gây bệnh liên quan đến suy buồng trứng sớm hay PCOS, (ii) phát hiện ngẫu nhiên trong quá trình sàng lọc người mang CNV mở rộng, và xác định bố mẹ cũng có VUS tương tự với con của mình.

Các biến thể DNA được phân chia thành 5 nhóm: lành tính, có thể lành tính, VUS, có thể gây bệnh và gây bệnh. Khoảng 80% các VUS cuối cùng được xếp vào loại có thể lành tính hoặc lành tính. Hiện nay, chưa có khuyến cáo chung về tiếp cận sau khi phát hiện VUS. Nếu đưa con lần trước được thừa hưởng cùng VUS từ cha, mẹ và có vấn đề bẩm sinh nghiêm trọng về chuyển hóa, nguy cơ sẽ tăng lên bởi VUS có thể gây hại, do đó đưa trẻ bị ảnh hưởng.

TÁI SẮP XẾP NHIỄM SẮC THỂ Ở CÁC CẶP VỢ CHỒNG HIỂM MUỘN

Tần suất và quản lý những người mang chuyển đoạn nhiễm sắc thể

Trong 2% các cặp vợ chồng có sẩy thai liên tiếp, vợ/chồng thường sẽ mang dạng đột biến cân bằng (Simpson JL và cs, 1981; Stephenson MD và cs, 2006). Stephenson và Sierra (2006) nghiên cứu trên 1.893 cặp vợ chồng, cho thấy có 51 cặp có tái sắp xếp cấu trúc NST, bao gồm 28 trường hợp chuyển đoạn tương hỗ, 7 trường hợp chuyển đoạn hòa hợp tâm Robertson (robertsonian translocation), 7 trường hợp đảo đoạn NST và dạng tái sắp xếp khác như dị nhiễm sắc (heterochromatin). Tỷ lệ của chuyển đoạn cân bằng cao hơn ở nữ so với nam, kể cả với các gia đình có tiền sử thai lưu hoặc trẻ sinh sống nhưng có bất thường. Việc phát hiện chuyển đoạn dị hợp tử không tương quan với tuổi mẹ, cũng như khả năng phát hiện chuyển đoạn cân bằng khác nhau đáng kể sau một, hai hoặc ba lần sẩy thai.

Khả năng trẻ sinh sống và có bất thường từ chuyển đoạn cân bằng

Mục đích của các chẩn đoán di truyền tiền sản hoặc kỹ thuật PGT nhằm sàng lọc các đối tượng có chuyển đoạn NST không cân bằng. Thông thường định danh NST đồ của cặp vợ chồng được chỉ định sau 2 – 3 lần sẩy thai. Tuy nhiên, hướng dẫn của Hiệp hội Sản phụ khoa Hoàng gia Anh (the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists – RCOG) và Hiệp hội Sinh sản và Phôi học châu Âu (the European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE) có sự khác biệt (RCOG, 2011; ESHRE, 2017) với một số lý do:

- Khả năng phát hiện các chuyển đoạn cân bằng thấp (2%).
- Khả năng trẻ sinh ra sống có bất thường từ các cặp vợ chồng mang chuyển đoạn cân bằng cũng thấp.

Franssen và cộng sự đã ước tính khả năng xuất hiện một chuyển đoạn cân bằng dựa trên

tuổi mẹ, số lần sảy thai trước đó, có hay không chị, em ruột cũng có tiền sử sảy thai. Xác suất phát hiện chuyển đoạn cân bằng cao nhất ở những phụ nữ ít hơn 25 tuổi, từng có nhiều lần mất thai và có một chị/em ruột từng bị sảy thai.

Tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn ở nhóm có mang đột biến chuyển đoạn nhiễm sắc thể

Khả năng có thai cộng dồn ở các cặp vợ chồng có đột biến chuyển đoạn NST là 65 – 70%, không có sự khác biệt so với tỷ lệ trẻ sinh sống trong dân số chung. Tuy nhiên, số năm mong con ở đối tượng có chuyển đoạn NST (5 – 6 năm) lâu hơn so với nhóm không có chuyển đoạn. Có 40 – 60% phôi mang chuyển đoạn không cân bằng, vì vậy xét nghiệm PGT có giá trị giúp lựa chọn và chuyển những phôi bình thường (Fritz MA và cs, 2008) cũng như rút ngắn thời gian mong con.

Đảo đoạn nhiễm sắc thể

Các đối tượng mang đảo đoạn NST có kiểu hình bình thường nhưng thường chịu những hậu quả liên quan đến khả năng sinh sản. Nghiên cứu của Stephenson và Sierra năm 2006 phát hiện 7 trường hợp có đảo đoạn NST trong 1.893 cặp vợ chồng có sảy thai liên tiếp (0,37%). Goddijn và cộng sự báo cáo 9 trường hợp có đảo đoạn NST trong 1.324 cặp vợ chồng. Cơ chế dẫn đến những hệ quả bất thường về sinh sản xuất phát trong quá trình giảm phân bình thường. Dựa trên dữ liệu tổng hợp từ các NST khác nhau, nữ giới mang đảo đoạn quanh tâm có tỷ lệ trẻ sinh sống là 7% nhưng có bất thường, còn đối với nam giới là 5% (Pettenati MJ và cs, 1995). Các dữ liệu về đảo đoạn gần tâm hiện còn hạn chế. Theo lý thuyết, gần như không có nguy cơ đối với các chuyển đoạn không cân bằng trong nhóm này, bởi sản phẩm tái tổ hợp sẽ là vùng lặp đoạn hoặc mất đoạn lớn. Tuy nhiên, trên thực tế các trường hợp sảy thai và trẻ sinh ra sống nhưng có bất thường đều được báo cáo ở các thai kỳ có liên quan bố, mẹ có đảo đoạn gần tâm. Tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn và có chuyển đoạn quanh tâm không cân bằng là 4% (Anton E và cs, 2006).

NGUY CƠ SINH CON

CÓ CÁC RỐI LOẠN ĐƠN GEN

Các rối loạn đơn gen thường hiếm và do đột biến ở một trong số 21.000 gen mã hóa protein, chiếm 1,5% toàn bộ gen. Các cặp vợ chồng thường chỉ nhận biết có nguy cơ rối loạn đơn gen sau khi sinh một con có bệnh lý; do đó, xác định nguy cơ bệnh lý này trước khi mang thai lần sau là cần thiết. Hiện nay, chương trình sàng lọc trẻ sơ sinh tại Hoa Kỳ hàng năm phát hiện 5.000 trẻ sơ sinh có rối loạn đơn gen (không triệu chứng), xác định 1 trong 300 trẻ có thể điều trị được. Thường các tình trạng được phát hiện qua 5 trạng thái: (1) mất thính lực, (2) suy giáp, (3) xơ nang, (4) thiếu máu hồng cầu hình liềm, (5) bệnh thiếu hụt enzyme acyl-CoA dehydrogenase chuỗi trung bình (MCAD). Các dạng đột biến nguyên nhân phổ biến nhất đã được biết như di truyền gen trội qua NST thường, di truyền gen lặn liên kết NST X hay gen lặn trên NST thường. Trong trường hợp gen gây đột biến không rõ, nghiên cứu tương quan trên toàn bộ hệ gen (genome-wide association studies – GWAS) hoặc giải trình tự vùng gen (exome whole exome sequencing – WES) có thể được tiến hành nhanh chóng nhằm xác định vị trí và cơ sở phân tử cho dạng rối loạn.

SÀNG LỌC MỞ RỘNG

NGƯỜI MANG GEN BỆNH

Thực hiện chẩn đoán di truyền trước sinh và kỹ thuật PGT-M đã làm giảm đáng kể số trẻ sinh ra có rối loạn đơn gen. Năm 2017, ACOG đã đưa ra hướng dẫn về chương trình sàng lọc thường quy và mở rộng về người mang gen bệnh; trong đó, sàng lọc mở rộng ở người mang gen bệnh bao gồm tất cả các chủng tộc, có nhiều gen hơn, và tăng thông tin trên các gen được sàng lọc. Trình tự gen có thể liên quan toàn bộ exon nếu gen chứa một biến thể đơn gen gây bệnh. Các CNV thường được tìm kiếm trong các gen khó sắp xếp trình tự: FMR1, SMN1, tăng sản thượng thận bẩm sinh, α -thalassemia. Kiểm tra các CNV trong bệnh u xơ nang và loạn đường

cơ Duchenne-Becker tăng tỷ lệ phát hiện thể dị hợp tử lên gần 100% (Haque IS và cs, 2016; Hogan GJ và cs, 2018). Năm 2018, Hogan và cs đã báo cáo kết quả sàng lọc mở rộng (Foresight) trên 254 gen: có 1 trong 22 cặp vợ chồng có nguy cơ được phát hiện các rối loạn và 1 trong 300 thai nhi chịu ảnh hưởng từ tình trạng trên. Năm 2016, 38% các trường hợp PGT-M tại RGI (Reproductive Genetic Innovations) được xác định bằng sàng lọc người mang gen; đa số được xác định như thông thường sau một proband bị ảnh hưởng. Năm 2018, 63% các trường hợp PGT-M tại RGI được xác định bởi sàng lọc người mang gen (Simpson JL và cs, 2019).

XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TIỀN LÀM TỔ CHO CÁC RỐI LOẠN DI TRUYỀN KHỞI PHÁT Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH

Sàng lọc bộ gen trên 2.688.192 thanh niên tuổi từ 18 đến 25 ở Úc với mục đích phòng bệnh cho thấy hiệu quả chi phí cao trong việc giảm đáng kể tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong của các bệnh ung thư liên quan di truyền và gánh nặng của bệnh di truyền nặng khởi phát từ nhỏ so với các xét nghiệm đích. Xét nghiệm PGT-M đối với các bệnh ung thư khởi phát ở người trưởng thành gặp khó khăn về mặt chẩn đoán. Một vấn đề đó là tính không đồng nhất về phân tử. Tại RGI, loại ung thư thường gặp nhất có xét nghiệm PGT là BRCA1/2, được chỉ định ở 271/792 chu kỳ (34%) có PGT-M đối với các bệnh ung thư di truyền. Trong số các đột biến BRCA1, 51% do các đột biến đơn gen 187delAG; 37 đột biến khác trong bộ gen chiếm 49% trường hợp còn lại. 37 đột biến này được tìm thấy chủ yếu trong cùng một gia đình, hoặc một số ở hai, hiếm khi ở ba gia đình. Trong BRCA2 6174Tdel chiếm 22 trong số 55 đột biến (40%); 29 đột biến khác chiếm phần còn lại là 60%. Như với BRCA1, 29 đột biến trên rất hiếm và thường được đại diện bởi cùng một gia đình. Tính không đồng nhất về mặt phân tử điển hình ở hầu hết các rối loạn gen trội trên NST thường. Các bệnh

ung thư di truyền thường cần xét nghiệm PGT gồm hội chứng đa polyp tuyến có tính gia đình (Familial Adenomatous Polyposis – FAP), thiếu máu Fanconi, u sợi thần kinh, xơ cứng bì và ung thư đại tràng – trực tràng di truyền không đa polyp (hereditary nonpolyposis colorectal cancer – HNPCC) hoặc hội chứng Lynch. Ngoài ra, PGT-M cũng được chỉ định trên các bệnh lý tim mạch liên quan bệnh gen trội trên NST thường, gồm: hội chứng QT kéo dài (LGT1, LGT2, LGT8), bệnh cơ tim phì đại (CMH1, CMH4, CMH8), bệnh cơ tim giãn (type 1A, 1DD, 1E, 1G). PGT-M dường như là lựa chọn chẩn đoán di truyền trước sinh ngày càng được chỉ định cho các bệnh lý khởi phát ở người lớn.

KẾT LUẬN

Sự phát triển của các kỹ thuật xét nghiệm di truyền cho phép tầm soát hay chẩn đoán sớm các bất thường của thai. Về mặt lý thuyết, có thể dự đoán chính xác trước mang thai ở các gia đình dù có hay không thành viên bị ảnh hưởng; tuy nhiên, tính khả thi của xét nghiệm di truyền còn nhiều tranh cãi khi áp dụng trên số lượng lớn các alen xác định có nguy cơ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anton E, Vidal F, Egozcue J, Blanco J. Genetic reproductive risk in inversion carriers. *Fertil Steril* 2006; 85:661–6.
2. Benn PA. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis. In: Milunsky A, Milunsky JM, eds. *Genetic disorders and the fetus: diagnosis, prevention and treatment*. 6th ed. Wiley-Blackwell; 2010:194–312.
3. European Society of Human Reproduction and Embryology. Recurrent pregnancy loss. 2017. Available at: <https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Recurrent-pregnancy-loss.aspx>.
4. Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knecht AC, Gerssen-Schoorl KB, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2005; 331:137–41.
5. Fritz MA. Perspectives on the efficacy and indications for preimplantation genetic screening: where are we now? *Hum Reprod* 2008; 23:2617–21.
6. Haque IS, Lazarin GA, Kang P, Evans EA, Goldberg JD, Wapner RJ. Modeled fetal risk of genetic diseases identified by expanded carrier screening. *JAMA* 2016; 316:734–42.
7. Hogan GJ, Vysotskaia VS, Beauchamp KA, Seisenberger S, Grauman PV, Haas KR, et al. Validation of an expanded carrier screen that optimizes sensitivity via full-exon sequencing and panel-wide copy number variant identification. *Clin Chem* 2018; 64:7.
8. Morris JK, Wald NJ, Mutton DE, Alberman E. Comparison of models of maternal age-specific risk for Down syndrome live births. *Prenat Diagn* 2003; 23:252–8.
9. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The management of early pregnancy loss. Green-top guideline no. 25. 2011. Available at: http://www.jsog.org/GuideLines/The_management_of_early_pregnancy_loss.pdf.
10. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod* 2006; 21:1076–82.
11. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJ, Nicholson WK. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2017; 317:190–203.