

- 05 Ca lâm sàng liên quan đến nhóm máu Rhesus âm ở phụ nữ có thai
GS. BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự
- 08 Sảy thai liên tiếp và các yếu tố liên quan
ThS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 12 Tổng quan về sảy thai liên tiếp
BS. Trần Thế Hùng
- 15 Tiếp cận và đánh giá cặp vợ chồng sảy thai tái phát
TS. BS. Lê Thị Thu Hà
- 20 Xét nghiệm tế bào NK và xét nghiệm đông máu trong sảy thai liên tiếp
BS. Lê Thị Hà Xuyên, BS. Đỗ Đức Dũng
- 24 Cập nhật chẩn đoán và điều trị hội chứng kháng phospholipid trong thai kỳ
BSNT. Đinh Thế Hoàng
- 30 Cập nhật thrombophilia và sảy thai liên tiếp
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 35 Yếu tố di truyền trong sảy thai liên tiếp
BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 39 Sảy thai liên tiếp và bất thường nhiễm sắc thể
ThS. BS. Nguyễn Bá Sơn
- 42 Sự phân mảnh DNA tinh trùng và tỷ lệ sảy thai trong hỗ trợ sinh sản
CN. Nguyễn Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ, ThS. Dương Nguyễn Duy Tuyền
- 45 Sảy thai và nguyên nhân đến từ bố
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 49 Các đặc tính và thói quen của mẹ làm tăng nguy cơ sảy thai
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 53 Mối liên quan giữa bệnh lý tuyến giáp và sảy thai liên tiếp
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 57 Kết cục thai còn lại trong hội chứng “song thai biến mất”
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 61 Tiếp cận và xử trí sảy thai do hở eo cấp tính bằng phương pháp khâu eo tử cung cấp cứu
BS. Trần Nguyễn Phương An, ThS. BS. Nguyễn Thị Thanh Tâm
- 66 Các hệ thống chẩn đoán vách ngăn tử cung và mối liên quan giữa vách ngăn tử cung với sảy thai, hiếm muộn
BS. Phạm Thị Phương Anh
- 69 Hội chứng buồng trứng đa nang và sảy thai
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Lê Long Hồ
- 72 Hội chứng buồng trứng đa nang và sảy thai, sảy thai liên tiếp
BS. Võ Văn Cường, BS. Cao Thị Thúy
- 75 Giá trị siêu âm trong chẩn đoán khuyết sọ mở lấy thai và thai bám sọ mở lấy thai
ThS. BS. Đinh Thế Hoàng, ThS. BS. Hồ Minh Tuấn
- 81 Cập nhật về nhiễm COVID-19 ở thai phụ và hướng tiếp cận trường hợp thai phụ nghi nhiễm COVID-19
BS. Nguyễn Thị Ngọc Nhân
- 85 Đa thai trong thụ tinh ống nghiệm: nên mừng hay nên lo?
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CN. Phạm Duy Tùng
- 89 Khóc dạ đề (colic)
BS. CKI. Nguyễn Khôi

Journal Club

- 93 Siêu âm sớm và dự đoán thai lưu trong 3 tháng
- 95 Sự chênh lệch kích thước thai nhi trong song thai thời điểm 11 – 13 tuần và kết cục thai kỳ
- 96 So sánh ảnh hưởng của các thuốc tránh thai đường uống lên các chỉ số lâm sàng, sinh hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang

❧ Mọi viết bài Y học sinh sản ❧



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



Y học sinh sản tập 57 – Quý I/2021
Chủ đề “Thai lạc chỗ”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2020

SẢY THAI LIÊN TIẾP VÀ BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ

ThS. BS. Nguyễn Bá Sơn

Bệnh viện đa khoa Medlatec

ĐẠI CƯƠNG

Sảy thai (miscarriage/a pregnancy loss) là hiện tượng thai bị tống ra ngoài buồng tử cung trước khi có thể sống được, thường là dưới 24 tuần^[1].

Lưu ý: một số trẻ sơ sinh có thể sống được khi thai dưới 24 tuần, do đó khái niệm về tuần thai có thể khác nhau giữa các quốc gia. Ở Việt Nam, theo hướng dẫn của Bộ Y tế, thai bị tống ra khỏi buồng tử cung trước 22 tuần được coi là sảy thai.

Sảy thai liên tiếp (Recurrent pregnancy loss – RPL) là hiện tượng có từ 2 lần sảy thai trở lên. Chúng ta cần phân biệt RPL nguyên phát (primary RPL) và RPL thứ phát (secondary RPL). RPL nguyên phát là hiện tượng chưa có một thai kỳ nào trên 24 tuần còn RPL thứ phát là hiện tượng đã có ít nhất một thai kỳ trên 24 tuần trước đó. Bất thường nhiễm sắc thể không chỉ gây RPL nguyên phát mà còn có thể gây RPL thứ phát, tức là bố/mẹ có bất thường nhiễm sắc thể, không phải lúc nào cũng dẫn tới sảy thai liên tiếp mà đôi khi xen giữa các lần sảy thai họ vẫn có thể sinh được con khỏe mạnh.

Tỷ lệ sảy thai nói chung là 13,5% nhưng tỷ lệ RPL thì khó đưa ra con số chính xác vì rất khó để xác định số lần sảy thai, đặc biệt là sảy thai sớm trước 10 tuần vì có thể nhầm với kinh nguyệt. Tỷ lệ RPL khoảng 1 – 3%, thay đổi tùy từng nghiên cứu.

Nguyên nhân và các yếu tố nguy cơ gây RPL có rất nhiều, có thể do vợ hoặc chồng hoặc cả hai. Tuy vậy, khoảng 40 – 60% các trường hợp RPL không rõ nguyên nhân. Các bất thường

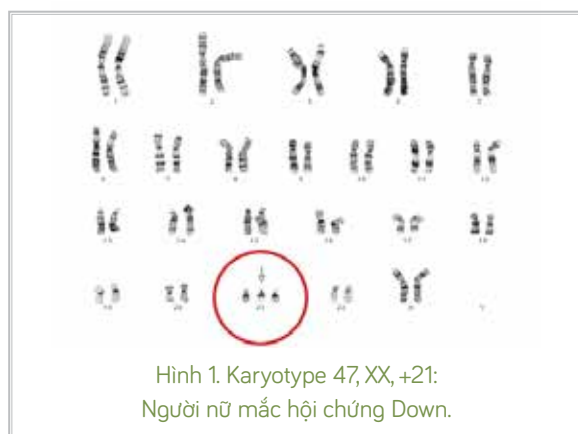
nhiễm sắc thể là nguyên nhân quan trọng trong sảy thai liên tiếp. Các bất thường này có thể ở phôi thai hoặc bất thường di truyền từ bố/mẹ.

BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ PHÔI THAI

Bất thường nhiễm sắc thể phôi thai là nguyên nhân hay gặp gây sảy thai tự nhiên, đặc biệt là sảy thai sớm trong quý I của thai kỳ. Khoảng 50% sảy thai trong quý I và 1/3 trường hợp sảy thai trong quý II do bất thường nhiễm sắc thể mô thai^[2]. Phần lớn bất thường nhiễm sắc thể phôi thai là tự phát và ngẫu nhiên do sai sót trong quá trình giảm phân tạo giao tử và phát triển của phôi trong khi bố mẹ có nhiễm sắc thể bình thường. Khoảng 2 – 5% bất thường nhiễm sắc thể phôi thai là do di truyền từ bố/mẹ có bất thường nhiễm sắc thể và gây sảy thai liên tiếp. Nhiều nghiên cứu cho thấy, nguy cơ mang thai lệch bội nhiễm sắc thể tăng lên theo tuổi mẹ. Hiện nay, ở các nước phát triển và đang phát triển độ tuổi trung bình sinh con đầu lòng của phụ nữ tăng lên, do đó tỷ lệ mang thai lệch bội nhiễm sắc thể cũng tăng lên.

Có nhiều kỹ thuật phân tích nhiễm sắc thể của mô thai: Karyotype, FISH, aCGH, MLPA, QF-PCR... Karyotype là kỹ thuật truyền thống được sử dụng phổ biến cho phép đánh giá toàn bộ số lượng và cấu trúc của tất cả 46 chiếc nhiễm sắc thể. Xét nghiệm có thể phát hiện được cả thể khảm mà các kỹ thuật FISH, aCGH khó phát hiện. Tuy nhiên, kỹ thuật này lại có nhược điểm là nuôi cấy dễ thất bại, mất nhiều

thời gian xét nghiệm (14 – 21 ngày), không phân biệt được khi nhiễm máu, mô của mẹ, không phát hiện được các bất thường có kích thước nhỏ < 5 Mb. FISH có giới hạn là sử dụng các đầu dò (probes) cho những nhiễm sắc thể nhất định, nếu sử dụng probes cho toàn bộ nhiễm sắc thể thì giá cao do đó ít được sử dụng để xác định bất thường nhiễm sắc thể gây sảy thai (Hình 1.



Các bất thường nhiễm sắc thể phôi thai gây sảy thường là các bất thường NST không cân bằng (lệch bội, mất đoạn, lặp đoạn...). Kỹ thuật aCGH có thể phát hiện được các bất thường nhiễm sắc thể không cân bằng với độ phân giải cao trong thời gian ngắn (5 – 7 ngày). Do vậy, aCGH là kỹ thuật tốt nhất, cho phép đánh giá tất cả nhiễm sắc thể khắc phục được nhược điểm của Karyotype và FISH. Tuy nhiên aCGH có nhược điểm là không thể xác định được biến đổi cấu trúc nhiễm sắc thể dạng cân bằng, không xác định được nếu tỷ lệ khảm thấp (dưới 10 – 15%) và giá thành cao. Một kỹ thuật nữa là NGS (Next generation sequencing) cho phép giải trình tự mô thai để xác định bất thường di truyền, mặc dù chưa được công bố rộng rãi nhưng hứa hẹn sẽ là phương pháp tốt trong tương lai.

Bất thường nhiễm sắc thể phôi thai có nhiều loại: lệch bội, đa bội, bất thường cấu trúc... Trong đó, lệch bội nhiễm sắc thể chiếm 67,3%, đa bội nhiễm sắc thể chiếm 26,1%, các bất thường cấu trúc chiếm 3,8% và 2,8% là bất thường khác. Trong các lệch bội nhiễm sắc thể, trisomy 16 hay

gặp nhất với 34,4%; trisomy 12 chiếm 13,6%, trisomy 22 chiếm 12,8%, monosomy X chiếm 15,2%^[3]. Tỷ lệ lệch bội nhiễm sắc thể càng cao nếu sảy thai càng sớm, 90% do bị lệch bội nhiễm sắc thể nếu sảy từ 0 – 6 tuần, 50% nếu sảy thai từ 8 – 11 tuần và 30% nếu sảy từ 16 – 19 tuần^[4].

Phân tích Karyotype giúp phát hiện bất thường nhiễm sắc thể mô thai, từ đó cung cấp các thông tin về nguyên nhân gây sảy thai, nhưng cũng không thể loại trừ một số nguyên nhân khác kèm theo. Ngoài ra, Karyotype không giúp tiên lượng sự sống của thai ở những lần mang thai tiếp theo và không thể điều trị.

BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ VỢ/CHỒNG

Khoảng 4% các cặp vợ chồng RPL có bất thường nhiễm sắc thể trong khi tỷ lệ này ở các cặp đôi bình thường chỉ là 0,2%. Cặp vợ/chồng có bất thường nhiễm sắc thể dạng cân bằng: chuyển đoạn tương hỗ, chuyển đoạn Robertsonian, đảo đoạn có kiểu hình bình thường nhưng có nguy cơ cao bị sảy thai liên tiếp, sinh con dị tật. Điều này là do vợ hoặc chồng mang bất thường nhiễm sắc thể, trong quá trình phân ly giảm phân sẽ dẫn tới 50 – 70% giao tử và phôi có bộ nhiễm sắc thể không cân bằng, các phôi này thường bị sảy hoặc nếu có thể sinh ra thì bị dị tật bẩm sinh.

Các kỹ thuật sinh học phân tử thường ít được áp dụng trong xác định bất thường nhiễm sắc thể vợ chồng. Phương pháp giúp xác định các bất thường nhiễm sắc thể chủ yếu là phân tích Karyotype. Đây là kỹ thuật được sử dụng phổ biến để phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể cho cặp vợ chồng sảy thai liên tiếp, có tiền sử sinh con dị tật. Phân tích Karyotype có nhiều ưu điểm: giá thành rẻ nên dễ triển khai thường quy, có thể phát hiện các bất thường nhiễm sắc thể dạng cân bằng (chuyển đoạn, đảo đoạn) và có thể phát hiện được thể khảm hai hay nhiều dòng tế bào.

Trong các bất thường nhiễm sắc thể, chuyển đoạn tương hỗ gặp với tần suất cao nhất. Một nghiên cứu trên 2.324 cặp vợ chồng sảy thai liên

tiếp cho thấy tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể là 4,91%. Trong đó, chuyển đoạn tương hỗ chiếm 64,9%, chuyển đoạn Robertsonian chiếm 20,2%, đảo đoạn chiếm 8,8% và 6,1% là bất thường khác^[5].

Bất thường nhiễm sắc thể giới tính, đặc biệt hội chứng Turner được mô tả kinh điển với các triệu chứng: chiều cao thấp, nếp thừa da gáy, bất thường về tim mạch, thận và đặc biệt là bất thường về chức năng sinh sản như vô kinh, vô sinh, suy buồng trứng nguyên phát, tử cung nhi tính... Mặc dù vậy, một số trường hợp Turner khám vẫn có thể có kinh nguyệt, mang thai và bị sảy thai liên tiếp. Một nghiên cứu trên 22 trường hợp Turner khám mang thai tự nhiên hoặc IVF có 32,7% sinh con sống và 67,3% sảy thai^[6].

Biến đổi nhiễm sắc thể khác khá thường gặp là các đa hình nhiễm sắc thể (chromosome variant). Đây là các dạng biến đổi bình thường được quan sát bằng kỹ thuật nhuộm băng và có thể di truyền được. Các biến đổi này không gây các bất thường về kiểu hình, được quan sát thấy thường xuyên trong quần thể. Các đa hình nhiễm sắc thể hay gặp: qh+, ps+, pstk+, cenh+... Ảnh hưởng của đa hình nhiễm sắc thể gây sảy thai liên tiếp vẫn chưa có kết luận rõ ràng. Một nghiên cứu năm trên 440 cặp vợ chồng sảy thai liên tiếp và 200 cặp vợ chồng bình thường, cho thấy tỷ lệ đa hình nhiễm sắc thể gặp ở nhóm sảy thai liên tiếp cao hơn so với nhóm bình thường tương ứng là 8,5% và 3,5%^[7].

Các cặp vợ chồng có Karyotype bất thường có tỷ lệ sảy thai ở lần tiếp theo cao; tỷ lệ sinh con sống thấp và nguy cơ cao sinh con bị dị tật bẩm sinh. Tỷ lệ sảy thai, sinh con dị tật những lần sau phụ thuộc vào loại bất thường Karyotype. Sảy thai thường nghiêm trọng hơn ở những cặp vợ chồng mang chuyển đoạn tương hỗ và đảo đoạn so với chuyển đoạn Robertsonian và các bất thường khác. Các cặp vợ chồng này cần được tư vấn di truyền bởi các bác sĩ đã được đào tạo về di truyền về việc có nên mang thai tiếp hay không, nguy cơ và tỷ lệ sảy thai ở các lần mang thai tiếp theo (Hình 2).



Hình 2. Karyotype người nam mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn giữa nhiễm sắc thể số 4 và 11.

Mặc dù tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng sảy thai liên tiếp không cao, nhưng phân tích Karyotype có vai trò rất quan trọng, giúp xác định nguyên nhân sảy thai, mặc dù không thể điều trị được nhưng từ đó định hướng tiên lượng bệnh và lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp ở các lần mang thai tiếp theo như: sàng lọc tiền làm tổ (PGS), điều trị nội khoa hoặc xin trứng/tinh trùng...

KẾT LUẬN

Bất thường nhiễm sắc thể là nguyên nhân quan trọng gây sảy thai liên tiếp. Phần lớn phôi thai bị sảy là do bất thường nhiễm sắc thể. Nguyên nhân gây bất thường nhiễm sắc thể phôi thai chủ yếu là tự phát trong quá trình giảm phân tạo giao tử và phôi mà bố mẹ có nhiễm sắc thể bình thường. Khoảng 4% các cặp vợ/chồng sảy thai liên tiếp có bất thường nhiễm sắc thể. Mặc dù tỷ lệ này không cao, nhưng phân tích Karyotype cả vợ và chồng có vai trò rất quan trọng, nó giúp chẩn đoán nguyên nhân, đưa ra hướng tiên lượng, điều trị và tư vấn phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ESHRE. Recurrent pregnancy loss, version 2. 2017.
2. Merel J, Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. Molecular basis of disease. 2012; 1822 (12): 1951-1959.
3. Boué J, Boué A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2013; 97(7): 471-486.
4. Kassie J, Darny J. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. Cold spring Harb perspect Med. 2015; 5(3).
5. Ozawa N, Maruyama T, Nagashima T et al. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. Fertil Steril. 2008; 90(4): 1301-1304.
6. Emek D. Reproductive and obstetric outcome in mosaic Turner's syndrome: a cross-sectional study and review of the literature". Reprod Biol Endocrinol. 2015; 13: 59.
7. Hemlata F. Heterochromatic Variations and Pregnancy Losses in Human". Int J Hum Genet. 2011; 11(3): 167-175.