

TẦM SOÁT NGƯỜI LÀNH MANG GEN BỆNH

NHS. Võ Dương Ý Như, NHS. Trần Đình Mỹ Tiên, BS. Lý Thiện Trung

IVFMD, Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Mỗi năm có rất nhiều trẻ sơ sinh chào đời được chẩn đoán mắc một trong các bệnh lý di truyền dù cha mẹ đều khỏe mạnh và chưa từng được chẩn đoán có bệnh lý di truyền trước đây. Trên thế giới, tính trên dân số chung, tỷ lệ các cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con biểu hiện bệnh lý di truyền là 1 – 2% (Ropers, 2012). Hầu hết các trường hợp trên đều mang bệnh lý ảnh hưởng nặng nề đến thể chất, tâm thần, vận động của trẻ, thậm chí một số trường hợp có thể gây tử vong.

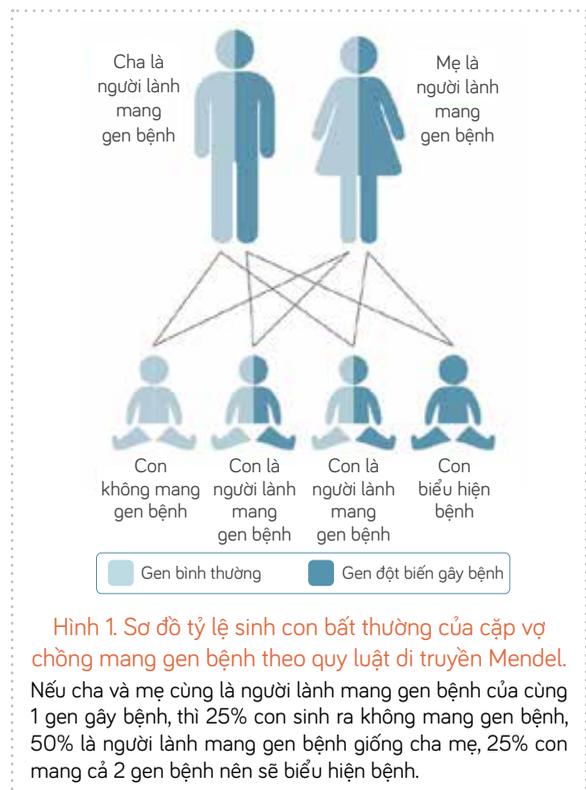
Vì các cặp vợ chồng đều có lâm sàng khỏe mạnh không biểu hiện bệnh cùng với tiền căn gia đình chưa ghi nhận bất thường, cho nên họ thường không biết được mình có nguy cơ sinh con bất thường cho đến khi con của họ được chẩn đoán mắc bệnh lý di truyền. Các nhà khoa học đã đề xuất phương pháp tầm soát người lành mang gen bệnh nhằm giúp các cặp vợ chồng biết được mình có nguy cơ sinh con mắc bệnh lý di truyền để có biện pháp can thiệp kịp thời (Henneman và cs., 2016).

NGƯỜI LÀNH MANG GEN BỆNH VÀ GÁNH NẶNG CỦA HỌ CHO THẾ HỆ SAU

Người lành mang gen bệnh theo định nghĩa của Viện Y tế Quốc gia Hoa Kỳ (National

Institutes of Health – NIH) là người mang gen đột biến di truyền lặn ở trạng thái dị hợp tử và không biểu hiện bệnh.

Các cặp vợ chồng đều là người lành mang gen bệnh thường có lâm sàng khỏe mạnh, không có biểu hiện triệu chứng bệnh lý, không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, cho nên thông thường họ sẽ không nhận biết được mình có nguy cơ sinh ra con có biểu hiện bệnh cho đến



khi thực hiện xét nghiệm. Nguy cơ sinh con bất thường trong trường hợp này là 25% theo quy luật di truyền Mendel. Khi đó, thai kỳ có thể có các kết cục xấu như: sảy thai, thai lưu hoặc tử vong sau sinh. Nếu trẻ sinh sống thì các bệnh lý có thể gây dị tật bẩm sinh, ảnh hưởng nặng nề đến trí tuệ, thể chất, tâm thần và vận động, sức khỏe làm trẻ trở thành gánh nặng cho gia đình và xã hội.

XÉT NGHIỆM TẦM SOÁT NGƯỜI LÀNH MANG GEN BỆNH

Định nghĩa xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh

Tầm soát người lành mang gen bệnh là thực hiện xét nghiệm di truyền trên người không có biểu hiện bệnh để xác định người đó có mang gen liên quan đến một bệnh lý di truyền cụ thể hay không. Tầm soát người lành mang gen bệnh có thể thực hiện với một bệnh lý hoặc nhiều bệnh lý di truyền (Dungan, 2018).

Đối tượng nên được tầm soát người lành mang gen bệnh

Tầm soát người lành mang gen bệnh có thể được thực hiện trên bất kỳ đối tượng nào, từ các cặp đôi khám sức khỏe tiền hôn nhân, các cặp vợ chồng mong con hoặc các cá nhân bình thường có quan tâm đến sức khỏe của bản thân và thế hệ sau.

Hiệp hội Di truyền Y học Hoa Kỳ (American College of Medical Genetics and Genomics – ACMGG), Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG), Hiệp hội Cố vấn di truyền Quốc gia (National Society of Genetic Counselors – NSGC), Tổ chức Chất lượng chu sinh (Perinatal Quality Foundation – PQF), Tổ chức Y học Bà mẹ – trẻ em Hoa Kỳ (Society for Maternal – Fetal Medicine – SMFM) năm 2015 đã khuyến cáo “phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nên được xét nghiệm tầm soát người lành

mang gen bệnh trước khi mang thai” (Edwards và cs, 2015). Năm 2016, Tổ chức Di truyền người châu Âu (European Society of Human Genetics – ESHG) khuyến cáo rằng “tầm soát người lành mang gen bệnh nên được thực hiện trước khi mang thai (Henneman và cs, 2016). ACOG năm 2017 cũng khuyến cáo rằng “các cơ sở y tế nên tạo điều kiện cho mọi bệnh nhân tiếp cận và được tư vấn về tầm soát người lành mang gen bệnh, tốt nhất là trước khi mang thai (Committee Opinion No. 690 Summary, 2017).

Các chiến lược xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh

Có hai chiến lược tầm soát người lành mang gen bệnh là tầm soát theo chủng tộc (ethnic – based screening) và tầm soát người lành mang gen bệnh mở rộng (expanded carrier screening). Tầm soát theo chủng tộc là thực hiện tầm soát bệnh lý có tần suất biểu hiện cao ở một chủng tộc cụ thể. Cùng với sự tiến bộ vượt bậc của các kỹ thuật di truyền, ngày nay các chuyên gia có thể tìm ra sự hiện diện của nhiều gen bệnh trên cùng một cá thể, chiến lược này được gọi là tầm soát người lành mang gen bệnh mở rộng (expanded carrier screening). Các phòng xét nghiệm hiện nay, tùy theo bộ kit sử dụng có thể tầm soát cùng lúc 5 – 10 hoặc thậm chí hàng trăm bệnh lý cùng một lúc. Tuy nhiên, chi phí bỏ ra cũng sẽ tăng theo số bệnh được tầm soát. Chiến lược này cần phải có sự cân nhắc kỹ lưỡng về cả hiệu quả và chi phí dựa trên một số bệnh có tần suất mắc phải cao trong cộng đồng (“Committee Opinion No. 690 Summary,” 2017).

Những bệnh lý nên được tầm soát người lành mang gen bệnh

Theo đồng thuận của ACMGG, ACOG, NSGC, PQF, SMFM vào năm 2015 thì bệnh lý nên được tầm soát người lành mang gen bệnh phải thỏa một trong các yếu tố sau:

- Gây rối loạn nhận thức.

- Cần can thiệp y khoa đặc biệt.
- Ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh.
- Nếu phát hiện trong thai kỳ sẽ dẫn đến:
 - Can thiệp y khoa trước sinh.
 - Hỗ trợ y khoa đặc biệt ngay lập tức khi sinh.
 - Cần giáo dục cha mẹ về chăm sóc cho trẻ sau sinh một cách đặc biệt.

(Edwards và cs., 2015)

ACOG cũng đề nghị dựa trên kinh nghiệm rằng bệnh lý được tầm soát cần phải có tỷ lệ người lành mang gen bệnh vào khoảng 1 : 100, tương ứng với tỷ lệ mắc bệnh là 1 : 40 000. Điều này giúp giảm gánh nặng về mặt chi phí cho việc tầm soát, đồng thời cũng hạn chế căng thẳng quá mức cho bệnh nhân khi chẳng may kết quả của họ có mang gen bệnh lý rất hiếm gặp (“Committee Opinion No. 690 Summary,” 2017).

Một số bệnh lý phù hợp với tiêu chuẩn trên tại Việt Nam bao gồm: Alpha – Thalassemia, Beta – Thalassemia, Citrin deficiency (thiếu hụt citrin), Cystic Fibrosis (bệnh xơ nang), Wilson disease (bệnh Wilson). Năm 2020, một nghiên cứu tại nước ta đã báo cáo tỷ lệ người lành mang gen bệnh đến khám hiếm muộn chiếm 38% và tỷ lệ cặp vợ chồng cùng mang gen bệnh của cùng một bệnh di truyền chiếm 16,9% trong nhóm điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (Mã Phạm Quế Mai và cs, 2021). Điều này cho thấy việc tư vấn bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm thực hiện các xét nghiệm tầm soát người mang gen bệnh với mục tiêu tránh bỏ sót số lượng lớn người lành mang gen bệnh là rất cần thiết.

Cặp vợ chồng là người lành mang gen bệnh nên được tư vấn kỹ lưỡng

Tư vấn kết quả xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh nên được thực hiện ngay khi có kết quả, nhất là trong trường hợp vợ hoặc chồng đều là người lành mang gen bệnh của cùng một bệnh lý. Các cặp vợ chồng nên được

gặp bác sĩ di truyền và bác sĩ sản phụ khoa để trao đổi kỹ hơn về các phương pháp hỗ trợ sinh sản nhằm giúp vợ chồng loại trừ nguy cơ sinh con biểu hiện bệnh (Dungan, 2018). Hướng xử trí trong trường hợp này sẽ là thụ tinh trong ống nghiệm kết hợp xét nghiệm di truyền tiền làm tổ để lựa chọn phôi không mang đồng hợp tử lặn giúp cặp vợ chồng sinh con không biểu hiện bệnh. Điều này giúp hạn chế tình huống phát hiện mình là người lành mang gen bệnh khi đã mang thai. Khi đó, họ chỉ có thể thực hiện các xét nghiệm tiền sản, cân nhắc chấm dứt thai kỳ nếu như thai biểu hiện bệnh (Henneman và cs., 2016).

XÉT NGHIỆM NGƯỜI LÀNH MANG GEN BỆNH TRONG KỶ NGUYÊN DI TRUYỀN

Xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh chưa nhận được sự quan tâm đúng mực

Những yếu tố ảnh hưởng đến quyết định thực hiện xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh bao gồm: thu nhập của gia đình, trình độ học vấn, tiền sử sản khoa, tiền căn gia đình, chi phí xét nghiệm và mức độ trầm trọng của bệnh lý.

Tác giả Van Steijvoort và cộng sự tổng kết rằng những cặp vợ chồng có thu nhập cao đồng ý thực hiện tầm soát người lành mang gen bệnh nhiều hơn những cặp vợ chồng có thu nhập thấp. Trình độ học vấn càng cao lại càng quan tâm đến xét nghiệm nhiều hơn. Các cặp vợ chồng đã từng có con khỏe mạnh thường không đồng ý xét nghiệm. Người thân trong gia đình có biểu hiện bệnh lý di truyền là yếu tố thúc đẩy các cặp vợ chồng thực hiện tầm soát (Van Steijvoort và cs., 2020). Theo một báo cáo năm 2016, 92% người dân đồng ý xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh nếu bệnh lý đó ảnh hưởng tính mạng của trẻ sinh ra, 61% đồng ý xét nghiệm nếu xét nghiệm tầm soát các bệnh lý biểu hiện ở tuổi trưởng thành (Plantinga và

cs, 2016). Chi phí xét nghiệm cũng là một yếu tố ảnh hưởng lớn. Chỉ 58% người dân đồng ý trả 75 euro (khoảng 2 triệu đồng Việt Nam) cho xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh (Plantinga và cs., 2016). Tại Hoa Kỳ, chỉ khoảng dưới 50% người dân được hỏi đồng ý chi trả từ 1 đến 100 đô la Mỹ để xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh (Spencer và cs., 2018).

Tại Việt Nam, tầm soát người lành mang gen bệnh vẫn còn là một khái niệm khá mới mẻ. Không có nhiều thông tin từ các nguồn chính thống được truyền tải rộng rãi đến công chúng. Từ đó dẫn đến những hoài nghi và phần nào khiến khách hàng không đồng ý thực hiện xét nghiệm. Bên cạnh đó, tâm lý chung của người châu Á chính là “tốt khoe, xấu che”, không nhiều khách hàng có thể cởi mở cung cấp đầy đủ thông tin di truyền trong gia đình cho bác sĩ.

Giải pháp giúp nâng cao nhận thức của người dân

Thách thức lớn nhất trong chiến lược tầm soát người lành mang gen bệnh chính là thiếu thông tin. Và sứ mệnh của người làm y tế chính là mang những thông tin y khoa chính thống có thể tiếp cận gần hơn với xã hội. Một cánh cửa mới, một ổ khóa mới, và chiếc chìa khóa hoàn hảo nhất cho cánh cửa mới này chính là truyền thông – giáo dục sức khỏe. Xây dựng các kênh thông tin gần gũi, cung cấp thông tin đầy đủ và tỉ mỉ khi tư vấn trực tiếp là những giải pháp thực tế và hữu hiệu. Mạng lưới y tế cơ sở nên thực hiện truyền thông giúp cho các cặp vợ chồng chuẩn bị có con có cơ hội hiểu và tiếp cận với xét nghiệm tầm soát người lành mang gen bệnh để cải thiện chất lượng sức khỏe của thế hệ sau (Ekstrand Ragnar và cs, 2016).

LỜI KẾT

Tóm lại, tầm soát người lành mang gen bệnh là một chiến lược có ý nghĩa quan trọng của kỹ nguyên di truyền, điều này giúp giảm gánh nặng của cá nhân, gia đình cũng như xã hội về một số bệnh lý có thể phòng ngừa được. Tuy nhiên, chiến lược này vẫn còn mới mẻ và hiện chỉ có một số ít dân số tiếp cận được. Hy vọng trong thời gian tới, tư vấn về tầm soát người lành mang gen bệnh sẽ được phổ biến rộng rãi hơn trong cộng đồng vì tương lai con em chúng ta.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Committee Opinion No. 690 Summary: Carrier Screening in the Age of Genomic Medicine, 2017. . *Obstet. Gynecol.* 129, 595 – 596. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001947>
2. Dungan, J, 2018. Expanded carrier screening: what the reproductive endocrinologist needs to know. *Fertil. Steril.* 109, 183 – 189. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.11.030>
3. Edwards, JG, Feldman, G, Goldberg, J, Gregg, A.R, Norton, M.E., Rose, N.C., Schneider, A, Stoll, K, Wapner, R, Watson, M.S., 2015. Expanded Carrier Screening in Reproductive Medicine—Points to Consider: A Joint Statement of the American College of Medical Genetics and Genomics, American College of Obstetricians and Gynecologists, National Society of Genetic Counselors, Perinatal Quality Foundation, and Society for Maternal – Fetal Medicine. *Obstet. Gynecol.* 125, 653 – 662. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000666>
4. Ekstrand Ragnar, M, Tydén, T, Kihlborn, U, Larsson, M., 2016. Swedish parents' interest in preconception genetic carrier screening. *Ups. J. Med. Sci.* 121, 289 – 294. <https://doi.org/10.1080/03009734.2016.1218575>
5. Henneman, L, Borry, P, Chokoshvili, D, Cornel, M.C., van El, C.G, Forzano, F., Hall, A, Howard, H.C, Janssens, S, Kayserili, H, Lakeman, P, Lucassen, A., Metcalfe, S.A., Vidmar, L, de Wert, G, Dondorp, W.J, Peterlin, B., 2016. Responsible implementation of expanded carrier screening. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 24, e1 – e12. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2015.271>
6. Mã Phạm Quế Mai, Nguyễn Bảo Trâm, Nguyễn Trương Thái Hà, Huỳnh Gia Bảo, Giang Hoa, 2021. Tỷ lệ người lành mang gen bệnh điều trị thụ tinh trong ống nghiệm phát hiện bằng carrier5. Presented at the Clinical Embryology Conference 2021, HOSREM, Ho Chi Minh city.
7. Plantinga, M., Birnie, E., Abbott, K.M., Sinke, R.J., Lucassen, A.M., Schuurmans, J, Kaplan, S, Verkerk, M.A., Ranchor, A.V., van Langen, I.M., 2016. Population – based preconception carrier screening: how potential users from the general population view a test for 50 serious diseases. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG* 24, 1417 – 1423. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2016.43>
8. Ropers, H. – H., 2012. On the future of genetic risk assessment. *J. Community Genet.* 3, 229 – 236. <https://doi.org/10.1007/s12687 – 012 – 0092 – 2>
9. Spencer, S, Ewing, S, Calcagno, K, O'Neill, S., 2018. Adopted Individuals' Views on the Utility and Value of Expanded Carrier Screening. *J. Genet. Couns.* 27, 1341 – 1348. <https://doi.org/10.1007/s10897 – 018 – 0256 – 2>
10. Van Steijvoort, E, Chokoshvili, D, W Cannon, J, Peeters, H, Peeraer, K, Matthijs, G, Borry, P., 2020. Interest in expanded carrier screening among individuals and couples in the general population: systematic review of the literature. *Hum. Reprod. Update* 26, 335 – 355. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmaa001>