

MỘT SỐ BỆNH LÝ DO BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ VÀ GEN Ở THAI CHẬM PHÁT TRIỂN TRONG TỬ CUNG

ThS. BSNT. Nguyễn Phương Tú

Đại học Y Hà Nội

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bất thường về nhiễm sắc thể (NST) hoặc gen là một trong những nguyên nhân gây nên tử vong và bệnh tật của trẻ trong những năm đầu của cuộc sống, 50% các trường hợp sảy thai trước 12 tuần là do nguyên nhân bất thường NST, ngoài ra có thể gây dị tật nặng dẫn tới tình trạng thai lưu, thai chậm phát triển trong tử cung hoặc tử vong sau khi sinh. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới, tần suất các dị tật bẩm sinh chiếm 3 – 4% tổng số trẻ được sinh ra bao gồm cả trẻ sống và chết lúc sinh. Theo kết quả một nghiên cứu của Bệnh viện Từ Dũ năm 2002, ở Việt Nam có 3% thai nhi bị bất thường về NST⁴. Một trẻ sơ sinh có thể mắc một hay nhiều dị tật bẩm sinh (WHO, 2010), có những dạng dị tật nhẹ, trẻ có thể được điều trị khỏi nhưng cũng có một số dạng dẫn đến hậu quả nặng nề về thể chất và tinh thần cho trẻ, đây thực sự là một gánh nặng về kinh tế cho cả gia đình, hệ thống y tế và toàn xã hội. Sự sai lệch NST ở thời điểm thụ tinh sẽ làm thai nhi thiếu hoặc thừa NST. Những rối loạn thường gặp là các cặp NST số 6, 12, 13, 16, 17, 18, 21; rối loạn NST giới tính hoặc NST bất thường dạng đơn bội thể, tam bội thể, hình khảm. Những bất thường di truyền này sẽ gây ra tình trạng thai lưu, sảy thai, sinh non và trẻ khi sinh ra mắc dị tật bẩm sinh. Ước tính, mỗi năm nước

ta có khoảng 87.000 trẻ sinh ra với khuyết tật bẩm sinh. Theo một báo cáo cho biết tần suất thai chậm phát triển trong tử cung gặp ở trẻ sơ sinh dị tật là 22,3% và trong số các trẻ sơ sinh có nhiều dị tật thì tần suất thai chậm phát triển trong tử cung tăng rõ rệt với số lượng khuyết tật ngày càng tăng. Tần suất tăng từ 20% cho trẻ sơ sinh có hai khuyết tật đến 60% cho trẻ sơ sinh có chín khuyết tật trở lên, trong đó đa số là các thai có bất thường về NST và các bệnh lý về não⁵. Chỉ 20% những trường hợp thai chậm phát triển trong tử cung được phát hiện trước sinh, tỷ lệ mắc và tử vong ở thai bị chậm phát triển không chỉ tăng ở những nước kém phát triển mà ngay ở các nước phát triển thì tỷ lệ này cũng có xu hướng tăng lên. Theo thống kê tại các quốc gia châu Á thì Việt Nam thuộc vào nhóm các nước có tỷ lệ thai chậm phát triển trong tử cung cao so với thế giới⁷.

TỔNG QUAN

Khái niệm về thai chậm phát triển trong tử cung

Có khá nhiều định nghĩa được sử dụng trong chẩn đoán thai chậm phát triển trong tử cung. Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), thai được chẩn đoán chậm phát triển trong tử cung khi siêu âm ước trọng lượng thai nằm dưới đường BPV thứ 3 so với tuổi thai⁸.

Theo Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ, thai được coi là chậm phát triển trong tử cung khi ước trọng lượng thai nằm dưới đường bách phân vị thứ 10 tương ứng với tuổi thai và với quần thể nghiên cứu⁹. Đây là những thai có tốc độ phát triển trong tử cung thấp hơn quần thể bình thường, được coi là thai phát triển giới hạn trong tử cung (Intrauterin growth restriction – IUGR) hoặc thai nhỏ so với tuổi thai (Small for gestational age – SGA)¹⁰. Thai chậm phát triển trong tử cung là một trong những bệnh lý thường gặp trong quá trình mang thai khiến cho thai luôn phải sống trong tình trạng thiếu oxy, một số thai nhi không thích ứng được thì rất dễ bị suy thai hoặc đi đến thai lưu trong tử cung còn một số thai khi thích nghi được bằng cách tái lập lại sự phân bố tuần hoàn, giảm tuần hoàn chung một số nơi sẽ dẫn tới tổn thương thực thể ở các cơ quan do thiếu oxy thường xuyên, có thể gây tổn thương não để hậu quả lâu dài khi trẻ ra đời như bại não, chậm phát triển trí tuệ hay động kinh khi trưởng thành.

Các bất thường NST xảy ra ở thai chậm phát triển trong tử cung Tần suất xuất hiện các bất thường NST

Bất thường NST phổ biến nhất là Trisomy 21, 18, 13 và bất thường NST giới tính gây hội chứng Down, Edwards, Patau, Turner, Klinefelter... Theo thống kê của Tổng cục dân số cho thấy, mỗi năm Việt Nam có khoảng gần 1,5 triệu trẻ em mới được sinh ra trong đó tỷ lệ dị tật bẩm sinh chiếm khoảng 1,5 – 2,0% trẻ sinh sống, mỗi năm có khoảng 1.400 – 1.800 trẻ mắc Trisomy 21, khoảng 200 – 250 trẻ mắc Trisomy 18.

Các hội chứng thường gặp

Một số hội chứng hay gặp không chỉ ở thai thường mà những thai chậm phát triển trong tử cung cũng có tỷ lệ xuất hiện khá cao như: hội chứng Down (Trisomy 21), hội chứng

Edwards (Trisomy 18), hội chứng Patau (Trisomy 13), hội chứng Cri du Chat (Hội chứng mèo kêu).

Bất thường vi mất lặp đoạn NST: có thể gây ra các hội chứng ảnh hưởng đến sự phát triển thể chất và tâm thần của trẻ. Một số hội chứng mất đoạn NST phổ biến với những biểu hiện khác nhau như dị tật tim, hở hàm ếch, khuyết tật trí tuệ, viêm khớp... Tuổi thọ trung bình phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các đặc điểm biểu hiện.

Bất thường trên NST giới tính: các hội chứng bất thường giới xảy ra khi có sự bất thường về số lượng NST giới tính. Các hội chứng này có nhiều ảnh hưởng tới sự phát triển thể chất và tâm thần của trẻ. Những bất thường về NST giới tính do không phân ly có thể dẫn đến các tình trạng như hội chứng Klinefelter và Turner. Đột biến xảy ra tại các gen nằm trên NST giới tính được gọi là gen liên kết giới tính. Các gen này trên NST X hay NST Y quy định đặc điểm di truyền của các tính trạng liên kết giới tính. Đột biến gen xảy ra trên NST X có thể là trội hoặc lặn¹⁰. (Bảng 1, Bảng 2)

Bảng 1. Một số hội chứng hay gặp liên quan tới bất thường số lượng NST.

Hội chứng	Đặc điểm
Hội chứng Down	47,XX (XY), +21 hay Trisomy 21 do dư một NST số 21, thường gặp nhất ở trẻ sinh sống với tần suất 1/700 – 1/1000, tỷ lệ chết trong 5 năm đầu là 50%.
Hội chứng Edward	47,XX (XY), +18 hay Trisomy 18 do dư một NST 18, hay gặp với tần suất 1/3000 trẻ sinh sống.
Hội chứng Patau	47,XX (XY), +13 hay Trisomy 13 do dư một NST 13, gặp 1/10000 trẻ sinh sống.
Hội chứng Turner	(45,XO hoặc 46,XO/46,XX) do thiếu một NST giới tính X với tần suất 1/2500 nữ.
Hội chứng Klinefelter	47,XXY: dư một NST giới tính X ở nam giới, tần suất 1/1000 nam.
Hội chứng siêu nữ	Xuất hiện thêm một NST giới tính X, ảnh hưởng nhiều tới khả năng ngôn ngữ và di chuyển.

Một số hội chứng hay gặp do bất thường gen ở thai chậm phát triển trong tử cung

Đột biến gen là một trong những nguyên nhân gây nên nhiều bệnh, đặc biệt là các bệnh lý di truyền, những tổn thương gen thường xảy ra sớm nhất. Các tổn thương này thông qua cơ chế điều hòa gen trong mối tương tác giữa các gen với nhau hoặc các gen với các phân tử nội bào hay mối tương tác tế bào – tế bào mà biểu hiện thành các thể bệnh nặng nhẹ khác nhau. Cơ chế gây đột biến gen rất phức tạp, các dạng đột biến rất đa dạng tùy vào từng thể, mức độ nặng nhẹ có hoặc không đặc hiệu với chủng tộc. (Bảng 3)

Một vài bất thường di truyền đa yếu tố ở thai chậm phát triển trong tử cung

Rối loạn di truyền đa yếu tố gây ra bởi sự kết hợp của các yếu tố đột biến. Một số yếu tố là di truyền, trong khi một số không di truyền. Một vài trường hợp có thể được phát hiện trong thai kỳ.

Bất thường đa yếu tố: những bất thường này có góp phần từ các yếu tố gen lẫn không do gen (môi trường) có thể lặp lại trong phá hệ những không theo một quy luật rõ ràng nào. Những bất thường bẩm sinh của một cơ quan đơn độc đôi khi mang tính đa yếu tố, có thể lấy ví dụ như nứt môi (có hay không kèm hở hàm ếch) đơn độc, dị tật bẩm sinh tim đơn độc, bất toàn khép ống thần kinh. Việc xác định gen gây bệnh gặp khó khăn vì gen nghi ngờ có thể hiện tần suất như nhau.

Xét nghiệm chẩn đoán trước sinh phát hiện các bất thường di truyền ở thai chậm phát triển trong tử cung

Siêu âm chẩn đoán

Siêu âm là thủ thuật không xâm nhập không gây nguy hại cả cho thai và mẹ. Sóng âm có tần số cao được sử dụng để tạo ra hình

Bảng 2. Một số hội chứng hay gặp liên quan tới bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể.

Hội chứng	Đặc điểm
Hội chứng Cri du Chat (hội chứng mèo kêu)	Do mất đoạn cánh ngắn nhiễm sắc thể số 5, tỷ lệ mắc rất hiếm
Hội chứng Wolf – Hirschhorn (hội chứng 4p)	Gây ra bởi mất đoạn 1p36 trên nhiễm sắc thể số 4, với tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1/50000 trẻ sinh sống
Hội chứng DiGeorge (hội chứng mất đoạn 22q11.2)	Gây ra bởi vi mất đoạn ở cánh dài nhiễm sắc thể 22, tỷ lệ mắc khoảng 1/6000 trẻ sinh sống.
Hội chứng Prader – Willi (hội chứng mất đoạn 15q11 – q13)	Do vi mất đoạn trên cánh dài nhiễm sắc thể 15, tỷ lệ khoảng 1/25000 trẻ sinh sống
Hội chứng Pallister Killian	Do nhân đôi cánh ngắn nhiễm sắc thể số 12

Bảng 3. Một số hội chứng hay gặp do bất thường gen.

Hội chứng	Đặc điểm
Bệnh Thalassemia	Đột biến tại một hay nhiều gen liên quan đến sự tổng hợp các chuỗi globin dẫn tới thiếu hụt các chuỗi globin làm tan máu và biểu hiện ra triệu chứng thiếu máu, bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể.
Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne	Đây là bệnh di truyền do gen đột biến định vị ở vùng không tương đồng của nhiễm sắc thể X gây ra, gen đột biến là alen lặn không tạo ra dystrophin khiến tế bào cơ bị tổn thương gây ra thoái hóa cơ, bệnh thường biểu hiện sớm ở các trẻ trai.
Bệnh loạn sản sụn xương	Đột biến gen trội trên nhiễm sắc thể thường do gen này mã hóa một thụ thể đóng vai trò cơ bản trong quá trình kiểm soát sự trưởng thành của sụn và xương khiến cho các xương ngắn hơn bình thường, bệnh liên quan đến đột biến gen FGFR3.

ảnh các cơ quan khác nhau. Dựa vào các dấu hiệu bất thường về hình thái của thai khi siêu âm có thể hướng tới một số hội chứng về bất thường NST hay gặp.

Các kỹ thuật di truyền để phát hiện các bất thường NST hoặc bất thường gen ở thai chậm phát triển trong tử cung

Kỹ thuật lập karyotype băng G từ tế bào nuôi cấy

- Phân tích NST của tế bào nuôi cấy từ dịch

ối cho kết quả bất thường về số lượng và cấu trúc của toàn bộ 23 cặp NST.

– Đây là phương pháp truyền thống cho phép phát hiện các bất thường NST có kích thước lớn hơn 3 Mb (megabase).

Kỹ thuật QF – PCR (kỹ thuật phản ứng chuỗi polymerase huỳnh quang định lượng)

– Kỹ thuật này sử dụng các cặp mồi được thiết kế để khuếch đại các trình tự lặp nối tiếp ngắn của các NST đặc hiệu và của các vùng có tính đa hình cao. Bằng cách kết hợp với màu huỳnh quang trong quá trình khuếch đại nên cho phép định lượng các trình tự lặp lại nối tiếp ngắn của các NST đặc hiệu. Kỹ thuật này có thể phát hiện các lệch bội phổ biến (NST 13, 18, 21) và các bất thường số lượng NST giới tính nhanh chóng chỉ thông qua một phản ứng¹².

Kỹ thuật Prenatal – Bobs

– Dựa trên nền tảng của kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) và sử dụng các đoạn ADN dò lấy từ các NST vi khuẩn nhân tạo (BAC – bacterial artificial chromosome). Kỹ thuật Prenatal BoBs (Prenatal BACs – on – Beads): dựa trên công nghệ sử dụng mẫu dò là các dòng NST nhân tạo có chứa các đoạn ngắn DNA người có gắn hạt từ¹³.

– Sử dụng trong chẩn đoán trước sinh để phát hiện các lệch bội NST 13, 18, 21, NST giới tính và 9 vi mất đoạn NST gây ra các hội chứng sau: Wolf Hirschhorn, Cri du Chat, Smith Magenis, DiGeorge, Williams–Beuren, Langer–Giedion, Prader–Willi, Angelman và Miller–Dieker.

Kỹ thuật Microarray

Nguyên lý kỹ thuật: dựa trên khả năng lai giữa 1 mạch đơn của AND này với 1 mạch đơn của AND khác theo nguyên tắc bổ sung của các nucleotide.

Gồm 2 loại: array có mục tiêu và array toàn bộ gen.

Các nghiên cứu về thai chậm phát triển trong tử cung có bất thường di truyền

Tại Hoa Kỳ (1980), Chen và cộng sự nghiên cứu trên 52332 trẻ sơ sinh thấy tỷ lệ dị tật bẩm sinh khi mới sinh là 15,27%⁵. Tại Việt Nam đã có những nghiên cứu về dị tật bẩm sinh của nhiều tác giả. Theo Trần Danh Cường (2002)⁶, tỷ lệ dị dạng thai nhi được phát hiện tại phòng siêu âm 3D là 5,4%. Theo Nguyễn Ngọc Minh (2009), tỷ lệ dị tật thai nhi trên siêu âm của nhóm thai phụ dọa sảy thai là 4,98%⁷.

Theo nghiên cứu của tác giả Phillip Cox và cộng sự, những trường hợp thể tam bội theo lý thuyết dự báo sẽ xuất hiện chậm phát triển thể đối xứng nhưng trong thực tế lại cho thấy sự tăng trưởng bất cân xứng khi đầu thai nhi tương đối phát triển, có lẽ đây là hậu quả của sự phát triển bất thường về nhau thai khi có kèm theo bất thường NST dẫn tới dinh dưỡng kém¹⁶. Dashe và cộng sự đã phân tích tỷ lệ dị tật ở thai kém phát triển đối xứng so với thai kém phát triển không đối xứng và nhận thấy rằng thai chậm phát triển thể không đối xứng có nguy cơ dị tật lớn hơn đáng kể (14%) so với thai chậm phát triển thể đối xứng (3%, $p < 0,001$)¹⁸.

Tác giả Lena Sagi–Dain và cộng sự (2017) khi nghiên cứu trên 874 trường hợp thai chậm phát triển trong tử cung đơn độc không có bất thường trên siêu âm thì nhận thấy tỷ lệ bất thường NST là 6,4%, trong số đó có nhiều trường hợp là các hội chứng hiếm gặp như hội chứng Russell – Silver, hội chứng Cornelia de Lange, hội chứng Smith – Lemli, hội chứng Wolf Hirschhorn và nhiều rối loạn đa dị tật khác mặc dù không quan sát thấy có hình ảnh bất thường trên siêu âm, do đó tác giả đã khuyến nghị nên thực hiện các xét nghiệm di truyền xâm lấn một cách thường quy ở những thai chậm phát triển trong tử

cung đơn độc kể cả những trường hợp được chẩn đoán chậm phát triển ở giai đoạn cuối của thai kỳ. Tuy nhiên vẫn còn vài điểm cần cân nhắc trước khi thực hiện các phương pháp di truyền một cách thường quy trên thai chậm phát triển trong tử cung. Đó là quan điểm các bất thường di truyền đôi khi xuất hiện rất sớm trong quá trình hình thành phôi thai và hầu hết các dị tật này nếu nặng nề sẽ gây ra thai lưu, sảy thai ở những tháng đầu thai kỳ, với những dị tật lớn thì quý 2 thai kỳ có thể quan sát thấy trên siêu âm nên thường xảy ra ở thai chậm phát triển trong tử cung kết hợp, nhiều rối loạn di truyền liên quan tới tỷ lệ suy thai trong tử cung cao khiến giảm cơ hội chẩn đoán ở những tháng cuối thai kỳ¹⁴.

Nghiên cứu của tác giả Stephanie Brun và cộng sự nghiên cứu từ tháng 1 năm 2012 tới tháng 12 năm 2017 thực hiện trên 162 trường hợp thai chậm phát triển trong tử cung chẩn đoán dựa theo bảng bách phân vị của Hiệp hội Y khoa Pháp được chia thành hai nhóm bao gồm 78 trường hợp chậm phát triển có kèm theo bất thường trên siêu âm và 84 trường hợp là chậm phát triển đơn độc, những trường hợp này đều được làm xét nghiệm FISH, những trường hợp xét nghiệm FISH bình thường sẽ được lập karyotype và làm xét nghiệm array. Sau khi đã thực hiện xét nghiệm di truyền cho cả hai nhóm thai chậm phát triển bao gồm nhóm có kèm bất thường hình thái trên siêu âm và nhóm không có bất thường hình thái kèm theo thì cho kết quả thu được có 10 trường hợp FISH cho bất thường, 13 trường hợp array cho bất thường trong nhóm thai chậm phát triển trong tử cung kết hợp và 5 trường hợp FISH bất thường cùng 3 trường hợp array bất thường trong nhóm thai chậm phát triển trong tử cung đơn độc. Tổng cộng có 31 trường hợp có kết quả xét nghiệm di truyền

bất thường trong 162 thai chậm phát triển trong tử cung và tỷ lệ bất thường NST ở thai chậm phát triển trong tử cung là 19%¹⁵.

KẾT LUẬN

Dị tật bẩm sinh và thai chậm phát triển trong tử cung là hai vấn đề toàn cầu. Hiện nay, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra có sự liên quan giữa hai vấn đề này, đó là những thai có bất thường NST hay gen có xu hướng nhỏ hơn tuổi thai và những thai chậm phát triển trong tử cung sau khi khảo sát, theo dõi tới những năm sau khi trẻ lớn và khi có những bất thường biểu hiện ra bên ngoài thì thường kèm theo một hoặc vài bất thường gen hay NST.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Y sinh học – Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội (2005). "Di truyền y học". Nhà xuất bản Y học, tr. 20 – 61,62 – 90,158 – 180.
2. Đinh Thị Phương Hòa (2005). "Tình hình bệnh tật và tử vong sơ sinh tại tuyến bệnh viện và các yếu tố liên quan". Tạp chí Nghiên cứu Y học, 35 – March 3, tr. 36 – 40.
3. Boyd PA, Armstrong B, Dolk H, và cs (2005). "Congenital anomaly surveillance in England – ascertainment deficiencies in the national system", BMJ, 330 (7481), pp. 27.
4. Ba Trĩnh Văn Bảo (2004). "Dị dạng bẩm sinh", Nhà xuất bản Y học, tr. 87 – 98,87 – 98,115 – 117.
5. Cheng PJ, Liu CM, Chueh HY, và cs (2003). "First – trimester nuchal translucency measurement and echocardiography at 16 to 18 weeks of gestation in.
6. Trần Danh Cường (2002). "Tổng kết tình hình dị dạng trên siêu âm 3D tại Viện Bảo vệ Bà mẹ và Trẻ sơ sinh". Báo cáo hội nghị điều trị Viện BVBTSS, tr. 45 – 50.
7. Nguyễn Ngọc Minh (2009). "Phát hiện dị tật thai nhi bằng siêu âm ở nhóm thai phụ bị dọa sảy thai được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 6 tháng đầu năm 2008", Y học lâm sàng, 40, tr. 24 – 29.
8. Bộ môn mô học – Phôi thai học, Trường Đại học Y Hà Nội (2001). "Phôi thai học người", Nhà xuất bản Y học, tr. 164 – 195.
9. Phan Thị Hoan (2007). "Tuổi bố mẹ sinh con dị tật bẩm sinh", Hội nghị Quốc tế tư vấn di truyền – sàng lọc và chẩn đoán trước sinh, tr. 168 – 177.
10. Lê Nguyễn Ngọc và cs (2013). "Phát hiện sớm dị dạng hình thái thai nhi bằng siêu âm 3D – 4D (3 chiều – 4 chiều) tại Bệnh viện Giao thông vận tải 4", thành phố Hồ Chí Minh.
11. Nguyễn Viết Nhân (2010). "Tài liệu hướng dẫn sàng lọc trước sinh", Đại học Y Dược Huế.
12. Vũ Công Thành và cs (2014). "Nghiên cứu đánh giá giá trị của xét nghiệm sàng lọc trước sinh (Triple test) tại Bệnh viện đa khoa Medlatec", Hà Nội.
13. Lê Kim Tuyền (2010). "Khảo sát tần suất bệnh tim bẩm sinh thai nhi", Viện Tim thành phố Hồ Chí Minh.
14. Lê Kim Tuyền và cs (2011). "Nghiên cứu mối liên hệ giữa khoảng mờ sau gáy và bệnh tim bẩm sinh thai nhi", Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh.
15. Nguyễn Đức Vy (2003). "Mô hình dị tật bẩm sinh và giá trị chẩn đoán sớm thai bị dị dạng bằng siêu âm tại bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 3 năm 2001 – 2003", Bệnh viện Phụ sản Trung ương.
16. Bahado – Singh RO, Oz AU, Kovanci E, Deren O, Copel J, Baumgarten A, Mahoney J (1998). "New Down syndrome screening algorithm: ultrasonographic biometry and multiple serum markers combined with maternal age", Am J Obstet Gynecol 179 (6 Pt 1) 1627 – 31.
17. The Fetal Medicine Foundation (2015). "The 11 – 13 weeks scans", London, United Kingdom.
18. The Fetal Medicine Foundation (2015). "The 18 – 23 weeks scans", London, United Kingdom.