



MAI THU LIÊN

Thạc sĩ - Bác sĩ

Khoa Chẩn đoán trước sinh

Bệnh viện Từ Dũ

HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG
TP. Hồ Chí Minh, 14 & 15/5/2015



**ỨNG DỤNG HIỆU QUẢ
CÁC XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN
TRONG CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH**

ThS.BS. Mai Thu Liên
Khoa Xét nghiệm Di truyền Y học
Bệnh viện Từ Dũ



BỆNH VIỆN TỪ DŨ



KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

Tổng quan

❖ Các bệnh lý di truyền: 4% trẻ sinh sống.

Peter Wieacker (2010). The Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases.



❖ Phân loại

- Rối loạn nhiễm sắc thể
- Bệnh di truyền đơn gen
- Bệnh di truyền đa gen, đa yếu tố



BỆNH VIỆN TỪ DŨ



KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

Tổng quan

❖ Bất thường nhiễm sắc thể

- Karyotype
- FISH, QF-PCR, MLPA
- aCGH

❖ Bệnh lý gen

- Thalassemia
- Digeorge
- Duchenne, SMA
- Vi mất đoạn





BỆNH VIỆN TỪ DŨ

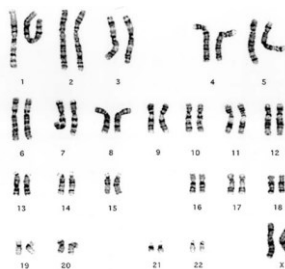


KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

Karyotype

- Nuôi cấy → Quan sát NST ở cụm kỳ giữa: phát hiện bất thường số lượng và cấu trúc bộ NST



TĐG

KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

Karyotype

- ❖ Hạn chế:
 - 14 – 21 ngày
 - Có độ phân giải ≈ 6 Mb
→ Không thể phát hiện các bất thường nhỏ hơn
- Kỹ năng – kinh nghiệm
- Nuôi cấy thất bại: 0.1% – 1%

Yunis J. 1976. High resolution of human chromosomes.
Peter Wieacker, Prof. Dr. med and Johannes Steinhard, Dr. med. 2010.
ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. Obstet Gynecol 2007



TĐG

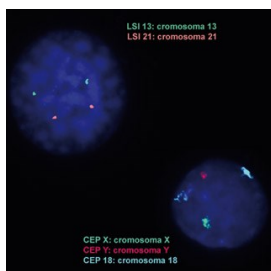
KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

FISH (fluorescence *in situ* hybridization)

- Lai đặc hiệu các đoạn dò gắn huỳnh quang với các DNA đích trên NST → phát hiện lệch bội NST

Interphase



TĐG

KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

FISH (fluorescence *in situ* hybridization)

- ❖ Ưu điểm:
 - 100% độ nhạy_ độ đặc hiệu Shaffer & Bui Am J Med Genet 2007.
 - Không cần khảo sát tế bào phân chia ($\times 10.000$)
 - Kết quả 48h – 72h
Cytogenetic and molecular diagnostic tools, uptodate 2013.
- ❖ Hạn chế:
 - Thủ công, đếm 50 – 100 tb / mẫu
Shaffer & Bui Am J Med Genet 2007.



TĐG

KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

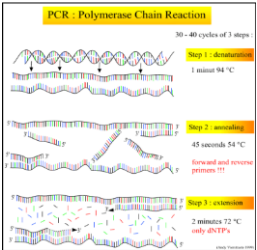
www.tudu.com.vn

PCR: Polymerase chain reaction

• Khuếch đại trình tự DNA đích nhờ các đoạn mồi đặc hiệu và enzyme polymerase.

- Cần lượng mẫu ít
- Dễ thực hiện, thực hiện nhiều mẫu cùng lúc
- Kết quả 24h – 72h

Cytogenetic and molecular diagnostic tools, update 2013.



QF-PCR: Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction

- Phát hiện lệch bội NST 13, 18, 21, X, Y: 100% PPV
- Phân tích STR: phân biệt được nhiễm máu mẹ ít, phân biệt song thai cùng giới tính
- Mẫu nhiễm trùng không bị ảnh hưởng (so với nuôi cấy)

Langlois S, Duncan A.J Obstet Gynaecol Can. 2011.

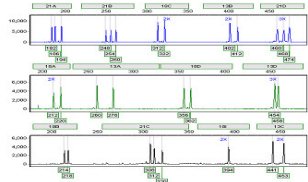
QF-PCR: Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction

• Không phát hiện 5 chuyển đoạn cân bằng và 2 chuyển đoạn không cân bằng (0.8% _ 7/847).

Sung-Hee Han, M.D. et al. Journal of Genetic Medicine. 2010.

• Nếu tỉ lệ khảm < 20%: không phát hiện bất thường

Cirigliano V, Sherlock J, Conway G, et al. Prenat Diagn. 1999.



aCGH: array-comparative genomic hybridisation

- Phát hiện số lượng DNA thừa hoặc thiếu: chẩn đoán lệch bội NST, vi mất đoạn, lặp đoạn < 100 kb
- ❖ Hạn chế:
- Không thể phát hiện bất thường nếu khảm tỉ lệ < 10 – 20%, chuyển đoạn cân bằng, đảo đoạn hoặc đa bội.

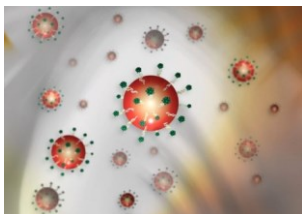
Ballif BC, Rorem EA, Sundin K, et al. AM J Med Genet A. 2006.

Edelmann L, Hirschhorn K. 2009.

BoBs: BACs-on-Beads

- Độ nhạy 96.7%, độ đặc hiệu 100%
- Phát hiện > QF-PCR các bất thường cấu trúc (53.3% vs 13.3%) và thể khảm (28.6% vs 0%).
- Phát hiện > Karyotype, QF-PCR 6 HC vì mất đoạn

Choy KW, Kwok YK. 2014.
Ou Z, Kang SH, Shaw CA, et al. 2008.

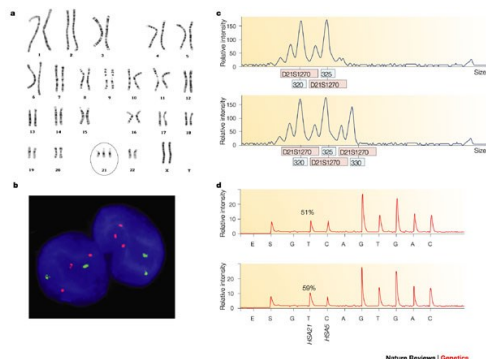


Chỉ định chẩn đoán di truyền trước sinh

- Tuổi mẹ ≥ 37
- Tăng nguy cơ qua xét nghiệm sàng lọc
- Tiền căn mang thai bất thường NST
- Siêu âm có những dấu hiệu gợi ý bất thường NST
- Bố mẹ mang chuyển đoạn NST
- Nguy cơ mắc bệnh di truyền từ gia đình

Genetics in Family Medicine: The Australian Handbook for General Practitioners ©2007;
Peter Wieacker, Prof. Dr. med. The Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases. Dtsch Arztebl Int. 2010.

Bất thường nhiễm sắc thể



Bất thường nhiễm sắc thể

Chứng cứ:

1. QF-PCR / FISH có thể thay thế Karyotype trong phát hiện trisomy những trường hợp đơn độc tăng nguy cơ lệch bội NST 13, 18, 21, X, Y. (II-2A)
2. Karyotype và QF-PCR / FISH nên thực hiện với những trường hợp có bất thường trên SA (NT > 3.5 mm) hoặc trong gia đình có bất thường NST. (II-2A)

Langlois S, Duncan A. J Obstet Gynaecol Can. 2011.

Bất thường nhiễm sắc thể

- ❖ Tăng đơn độc nguy cơ lệch bội NST:
(tuổi mẹ, xét nghiệm sàng lọc, lo lắng)
Human Reproduction Update vol. 10 no. 6 © European Society of Human Reproduction and Embryology 2004
- QF-PCR / FISH
- ❖ Tăng nguy cơ lệch bội NST kèm bất thường SA
- QF-PCR / FISH
- Karyotype
- Vi mất đoạn (Thai chậm tăng trưởng)



BỆNH VIỆN TỪ DŨ

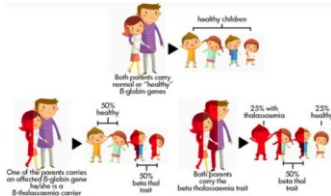


KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

Thalassemia

- ❖ $MCV < 80 \text{ fL}$, $MCH < 27 \text{ pg}$
Norlelawati Ala. International medical journal malaysia. 2011.
- ❖ Những trường hợp cần xét nghiệm trước sinh: các cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con mắc bệnh hemoglobin
Brigitta U Mueller, Uptodate 2013



BỆNH VIỆN TỪ DŨ



KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

Digeorge CATCH 22

- | | |
|---------------------|----------------------|
| • Cardiac defects | Dị tật tim |
| • Abnormal facies | Bất thường khuôn mặt |
| • Thymic hypoplasia | Thiếu sản tuyến ức |
| • Cleft palate | Chẻ vòm |
| • Hypocalcemia | Hạ canxi máu |
| • 22q11-2 deletion | Mất đoạn 22q11-2 |

D I Wilson, J Burn, P Scambler. J Med Genet. 1993. DiGeorge syndrome: part of CATCH 22.



BỆNH VIỆN TỪ DŨ



KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

Digeorge

- 14 trường hợp Digeorge chẩn đoán trước sinh tại BVTD (2014)

Bất thường siêu âm	Số ca (%)
DTBS tim	3/14
Tứ chứng Fallot	6/14
Sứt môi chẻ vòm	1/14
Sứt môi chẻ vòm, dẫn bể thận	2/14
Da gáy 8.3 mm	1/14
Đa ối, 2 tay nắm	1/14

- DTBS tim 6/12 (50%), đa ối 3/12 (25%), sứt môi chẻ vòm 2/12 (17%)
Atena Asiaii. 2013. Journal of Rare Disorders Vol 1, Issue 1.



BỆNH VIỆN TỪ DŨ



KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

www.tudu.com.vn

SMA, Duchenne

	SMA	Duchenne
Tần suất	1/10.000	1/4700
Di truyền	Lặn_NST thường	Liên kết giới tính X
	5q13.2	Xp21.2
Creatine kinase	Bình thường	Tăng 10_20 lần

Uptodate 2013

→ Cần xét nghiệm trước sinh các trường hợp trong gia đình có người mắc bệnh



Kết luận

ỨNG DỤNG HIỆU QUẢ CÁC XÉT NGHIỆM TRƯỚC SINH
→ TĂNG PHÁT HIỆN VÀ CHẨN ĐOÁN BỆNH DI TRUYỀN



Lubbock Sir John

