

Các xét nghiệm di truyền trong Chẩn đoán trước sinh

Nguyễn Khắc Hân Hoan

Khoa xét nghiệm di truyền y học
Bệnh viện Từ Dũ



Mục tiêu CD di truyền trước sinh

- Xác định chính xác tình trạng thai **càng sớm càng tốt**
- Thông tin về tiên lượng, khả năng tái mắc ở thai sau
- Tư vấn các lựa chọn cho thai kỳ
 - Chấm dứt thai kỳ
 - Điều trị trong tử cung
- Phương pháp sinh và chăm sóc chu sinh tối ưu

Các bất thường bẩm sinh nặng

Gây gánh nặng lớn cho xã hội và gia đình

- 30% các bệnh lý phải nhập viện ở trẻ em
- 20% tử vong sơ sinh
- 50% tử vong ở trẻ em

Loại bất thường	% / tổng số sinh	% / tổng số Btg
Bất thường hình thái	3	60
Bệnh đơn gen	1,4	28
Rối loạn nhiễm sắc thể	0,6	12
Tổng số	5	100

Nguồn: Prenat Neonat Med 1999;4:157-164

2

Đối tượng CD di truyền trước sinh

- Tiền sử gia đình
- Có con bị bất di truyền (nhiễm sắc thể, gen)
- Thai có bất thường hình thái học
- Tuổi làm mẹ cao ≥ 35 tuổi
- Bất thường nhiễm sắc thể
- Bệnh gen
- Có các yếu tố nguy cơ cao khác

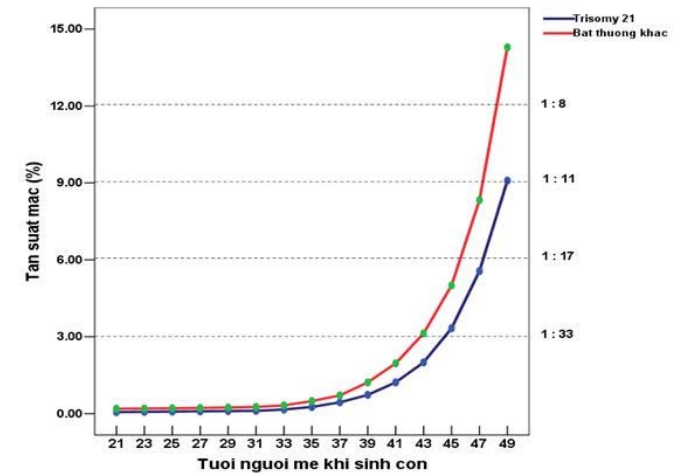
4

Tiền sử gia đình

- Tìm hiểu các nguy cơ có sẵn
- Dị tật bẩm sinh: nứt môi, thừa ngón, bạch tạng
- Hội chứng rối loạn NST: HC Down, Edwards, Di George
- Bệnh đơn gen: thalassemia, hemophilia, Duchenne, SMA, chậm phát triển tâm thần

5

Tương quan Tuổi mẹ và Nguy cơ sinh con bất thường bẩm sinh



Nguồn: Thurmon TF (1999) A comprehensive primer on med. genet.

6

Thủ thuật chẩn đoán trước

- Sinh thiết gai nhau
- Chọc ối
- Chọc máu cuống rốn

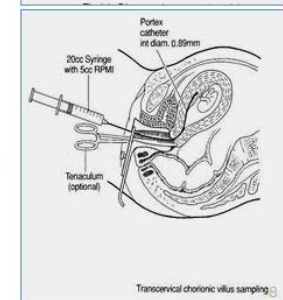
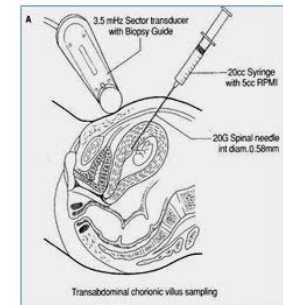
Chỉ định

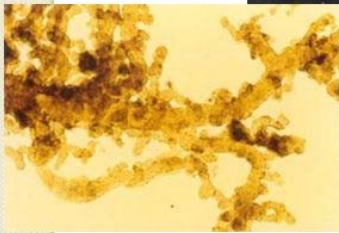
- Xét nghiệm nhiễm sắc thể
- Chẩn đoán đột biến gen
- Chẩn đoán Enzyme

7

Sinh thiết gai nhau

- Thai 11 - 13 tuần dưới siêu âm dẫn đường
- Qua thành bụng hoặc qua ngã âm đạo
- Khối lượng gai nhau lấy ~25mg
- Tuổi thai nhỏ
 - Chấm dứt thai kỳ dễ
 - Có thể theo dõi xác định thêm
 - Có nhiều thời gian để quyết định
- Khối lượng tế bào thu thập được nhiều



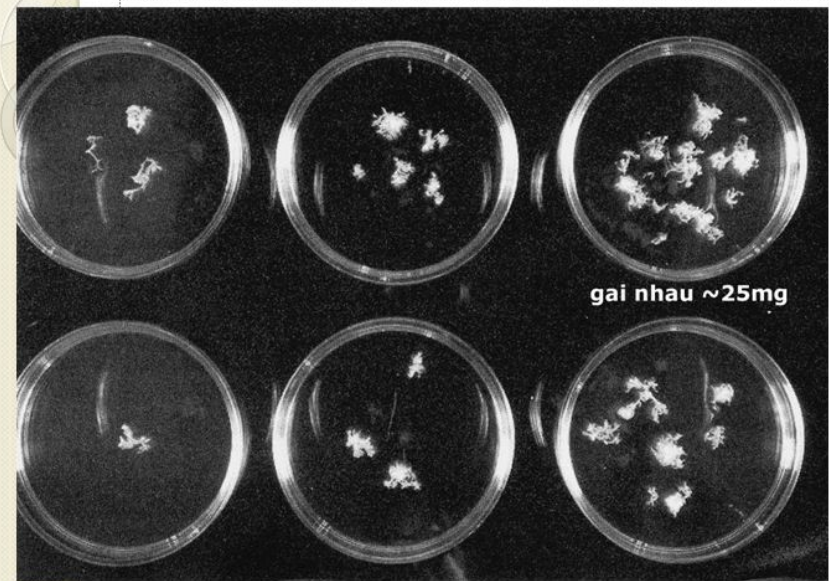


Chọc hút dịch ối

- Thai 16 – 20 tuần dưới siêu âm dẫn đường
- Qua thành bụng, dễ thực hiện, thuận lợi khi song thai
- Nguy cơ sảy thai do thủ thuật: thấp, 0,5% / Tỷ lệ sảy thai nền ~1%
- Có thể khảo sát các marker sinh hóa trong dịch ối
- Nhược điểm
 - Chẩn đoán khi tuổi thai trễ
 - Khối lượng tế bào thu thập được không nhiều

9

11



10

Xét nghiệm nhiễm sắc thể

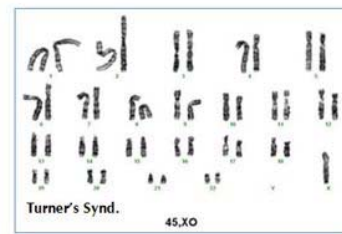
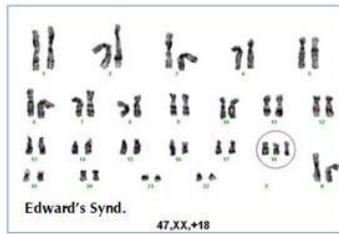
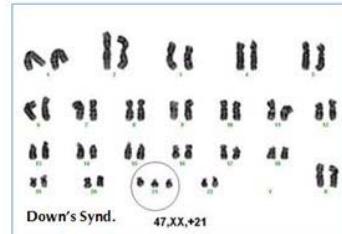
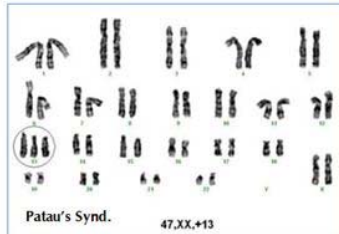
- Đối tượng: thai nghi ngờ bị Hội chứng Down, Edwards, Patau, Turner...
- Bệnh phẩm: tế bào dịch ối, gai nhau, máu
- Các phương pháp xét nghiệm

Karyotype	Tiêu chuẩn vàng, toàn bộ NST
FISH	Nhanh, > 24 giờ, IVD
QF-PCR	Nhanh, hàng loạt, KLg mẫu ít, IVD

12

Xét nghiệm NST - Karyotype

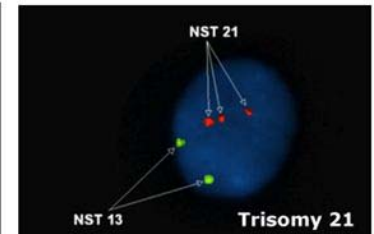
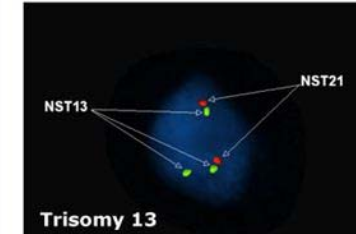
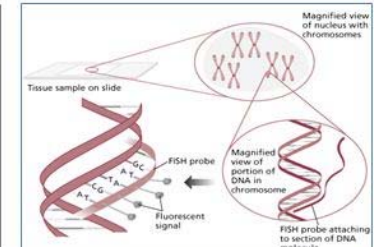
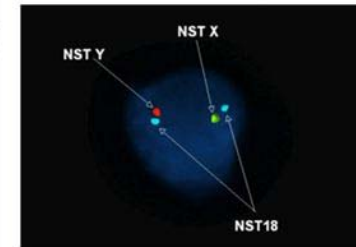
Khảo sát toàn bộ nhiễm sắc thể người.



13

Xét nghiệm NST - FISH

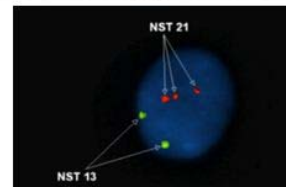
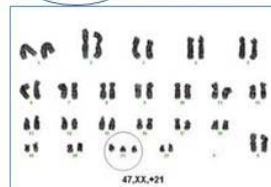
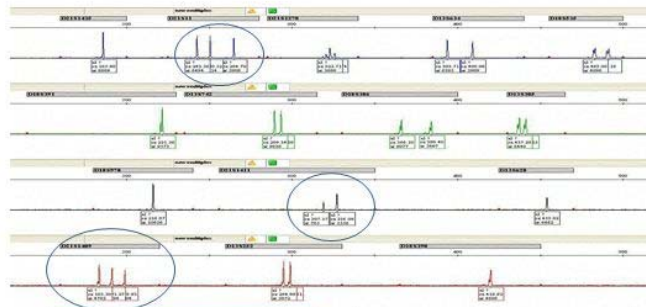
Khảo sát nhanh số lượng nhiễm sắc thể 13, 18, 21 và giới tính



14

Xét nghiệm NST - QF-PCR

Khảo sát nhanh số lượng nhiễm sắc thể 13, 18, 21 và giới tính



15

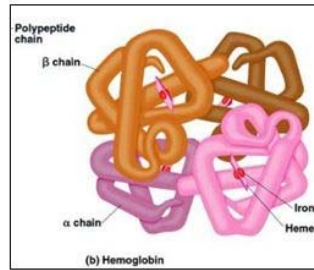
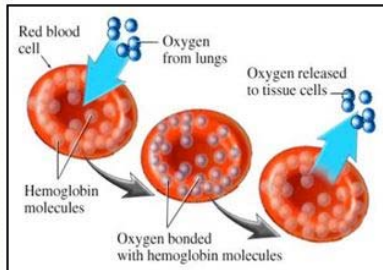
Chẩn đoán đột biến gen

- Thalassemia
- Loạn dưỡng cơ Duchenne
- Hemophilia
- Hội chứng Di George
- Uniparental Disomy 15
 - Angelman Syndrome
 - Prader Willi
- Các bệnh khác

16

Xét nghiệm thalassemia

- Bệnh thalassemia do đột biến gen globin
- Bệnh đơn gen phổ biến nhất
- Di truyền gen lặn theo quy luật Mendel
- 2 thể phổ biến: Alpha thalassemia & Beta thalassemia



17

Beta thalassemia

β/β Người bình thường

β/β Đột biến 1 gen

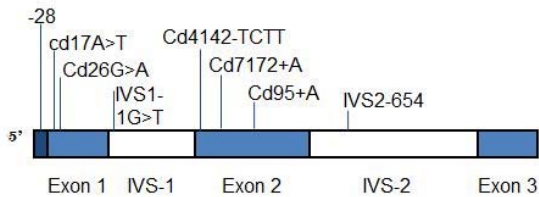
Không biểu hiện lâm sàng
Thiếu máu nhẹ
Hồng cầu nhỏ và nhược sắc
MCH < 28 pg, MCV < 80fL

TRUYỀN BỆNH CHO THỂ HỆ SAU

β/β Đột biến 2 gen

Thiếu máu nặng
Khởi bệnh sớm
Điều trị phức tạp: truyền máu, cắt lách, thải sắt, ghép tủy

TỬ VONG KHI CÒN TRÉ



Các đột biến gen beta thalassemia phổ biến ở Việt Nam

19

Alpha thalassemia

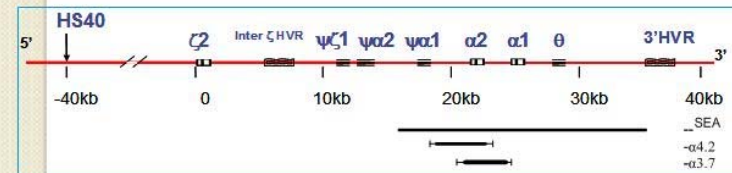
$(\alpha\alpha/\alpha\alpha)$ Người bình thường

$(--/--)$
Phù thai, thai
thai chết lưu

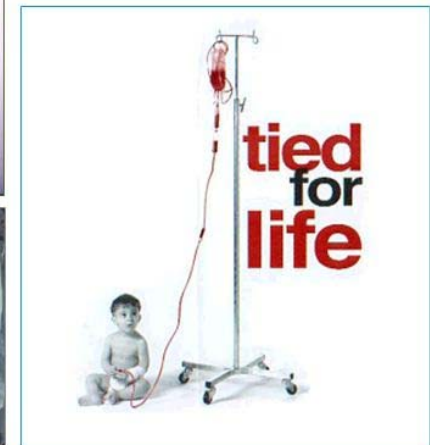
$(--/-\alpha)$
Bệnh Hb H
thiếu máu nặng

$(--/\alpha\alpha); (-\alpha/-\alpha)$
 α -thalassemia 1
thiếu máu nhẹ

$(-\alpha/\alpha\alpha)$
 α -thalassemia 2
Người lành mang
gen bệnh



18



20

Thalassemia - Kiểu Di Truyền

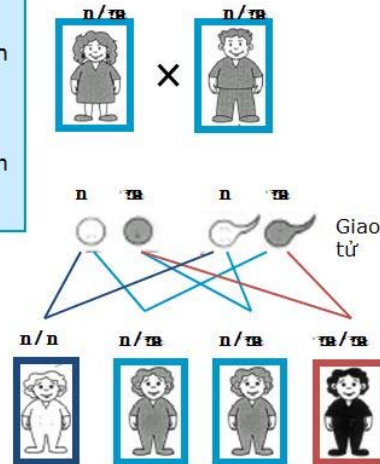
- Người mang 1 gen bệnh
- Thiếu máu: hồng cầu nhỏ, nhược sắc, không biểu hiện lâm sàng
MCV < 80fL, MCH < 28pg
- Có thể có con bị thalassemia nặng nếu lấy người mang 1 gen bệnh

N : bình thường – M : đột biến

N/M : mang gene bệnh, nhưng không bệnh

N/N : người bình thường

M/M : biểu hiện bệnh



21

Phương pháp sàng lọc

- **Sàng lọc tình trạng mang gen thalassemia**
 - Xác định thiếu máu nhược sắc: XN huyết đồ
 - Loại trừ do thiếu sắt: XN Ferritin
 - Định hướng loại bệnh thalassemia: Điện di hemoglobin
- **Sàng lọc dương tính khi**
 - MCV < 80fl hoặc MCH < 28pg
 - Ferritin bình thường
 - Tỷ lệ Hb bất thường, hoặc có loại Hb bất thường



23

Phân bố thalassemia



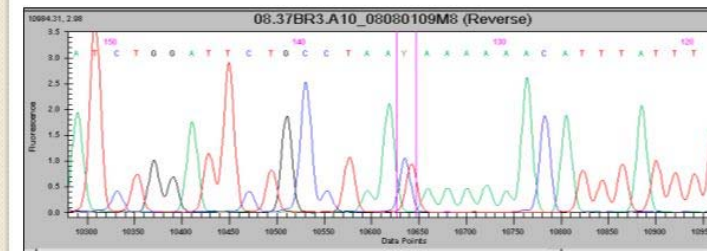
WHO 1983: thalassemia là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng của thế giới

quangien who (1983) contribution control of hereditary and other, burden of the world's health organization, 64: 65-80 báo cáo (2003) thalassemia and a threat for prevention in tropical countries the asia pacific

22

Phương pháp chẩn đoán

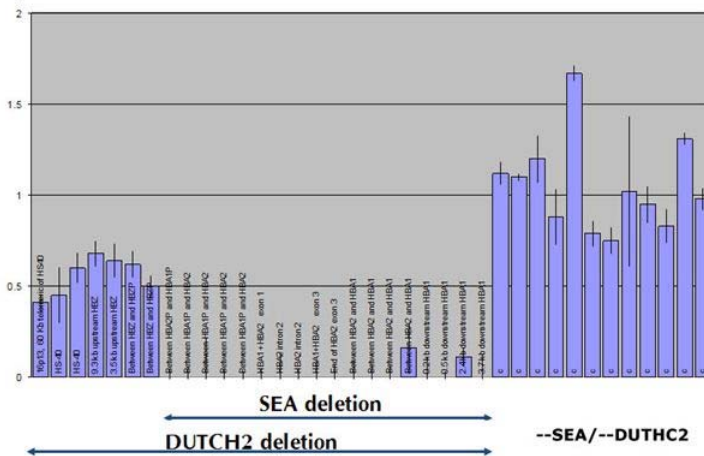
- **CD trước sinh đột biến gen thalassemia**
 - Thực hiện khi sàng lọc dương tính
- **Kỹ thuật**
 - Dựa trên phương pháp PCR



24

MLPA: ALPHA thalassemia, thai có kiểu gen đột biến SEA/DUTH2

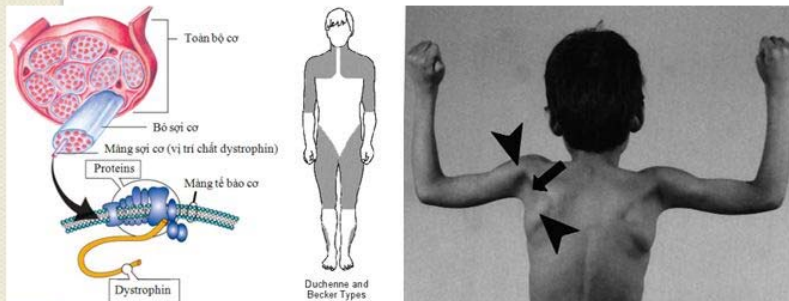
→ tiền lượng bệnh Hb Bart's (phù thai và nhau).



25

Bệnh Duchenne DMD

Các vùng cơ bị loạn dưỡng & teo đi trong bệnh DMD



27

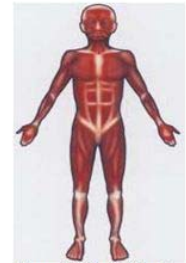
Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne

Duchenne muscular dystrophy, DMD

- Tỉ lệ cao nhất nhóm bệnh di truyền về thần kinh cơ, 1/3.500 trẻ trai
- Nhược cơ
 - Teo cơ vân
 - Xuất hiện sớm, 2 – 3 tuổi
 - Tiến triển nhanh
 - Tử vong ~ 20 tuổi vì tổn thương cơ tim và rối loạn hô hấp.

Bệnh BMD

- Biểu hiện bệnh nhẹ hơn, tiến triển chậm.



Người bình thường

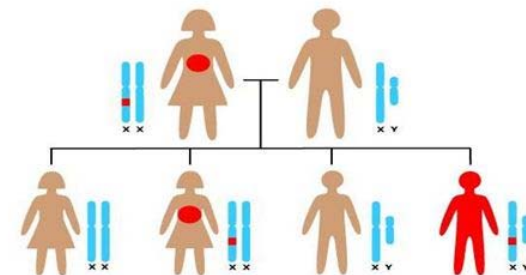


Bệnh nhân DMD

26

Cơ chế di truyền bệnh DMD

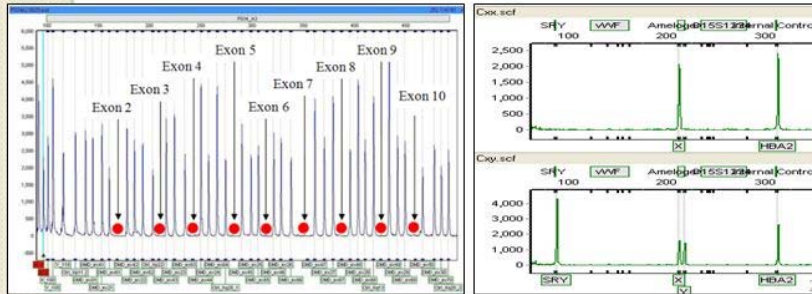
- Di truyền lặn liên kết NST giới tính X
 - Đột biến gen dystrophin trên NST X, vị trí Xp21.2.
 - Mẹ mang gen truyền cho con trai
 - > 65% do đột biến mất đoạn hoặc lặp đoạn gen dystrophin
- Bệnh DMD hầu như chỉ xảy ra ở các trẻ trai



28

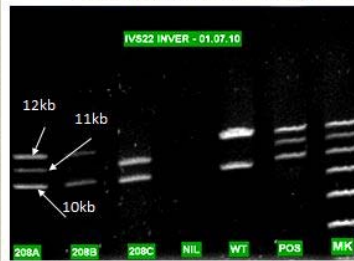
CD trước sinh đột biến gen DMD

- Đối tượng
 - Thai phụ nghi ngờ mang gen hoặc có con bị bệnh DMD hoặc BMD
 - Trẻ bị bệnh DMD và BMD
- Kỹ thuật
 - MLPA khảo sát đột biến gen
 - PCR xác định giới tính nam của thai
 - PCR phân tích liên kết gen của thai với mẹ và anh trai bị bệnh

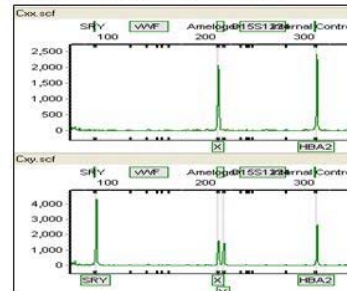


CD trước sinh đột biến gen FVIII

- Đối tượng
 - Thai phụ nghi ngờ mang gen hoặc có con bị bệnh DMD hoặc BMD
 - Trẻ bị bệnh DMD và BMD
- Kỹ thuật
 - PCR khảo sát đột biến đảo đoạn Intron 22
 - PCR xác định giới tính nam của thai
 - PCR phân tích liên kết gen của thai với mẹ và anh trai bị bệnh

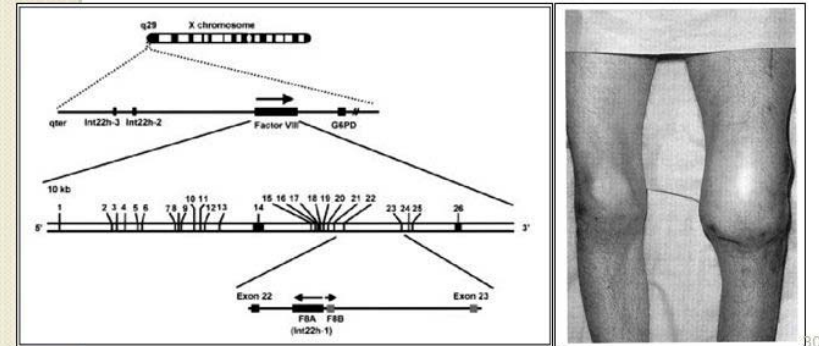


Kết quả khảo sát đột biến đảo đoạn intron 22 gia đình 208



Hemophilia A

- Giảm yếu tố VIII đông máu
 - Truyền yếu tố VIII suốt đời, gây nhiều di chứng
- Di truyền liên kết với NST giới tính X
 - Thường gặp ở nam, **Tỉ lệ 1 / 5.000 bé trai sơ sinh**
 - Đột biến gen FVIII, trên NST X, ở vị trí Xq28



Hội chứng DiGeorge

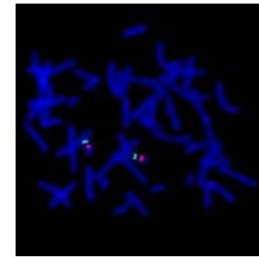
- Hội chứng mất đoạn 22q11.2
- Khuyết tật tim: thông liên thất, thân chung động mạch, tứ chứng Fallot
- Chè hàm và khe môi
- Bất thường tuyến ức: suy miễn dịch, dễ nhiễm trùng
- Bất thường tuyến cận giáp: giảm tiết PTH → giảm canxi calcium và tăng phosphorus máu
- Khuôn mặt đặc biệt: mặt dài, tai nhỏ và thấp, 2 mắt xa nhau, mắt búp, môi trên mỏng và có rãnh ngắn
- Trí não: rối loạn phát triển, rối loạn hành vi, học tập và ngôn ngữ kém, rối loạn tập trung, tự kỷ
- Trẻ lớn và người lớn: trầm cảm, tâm thần phân liệt
- Khuyết tật về thính giác, giảm thị giác, chức năng thận kém, thể trạng thấp bé

DiGeorge's Syndrome



CD trước sinh Hội chứng DiGeorge

- Khảo sát mất đoạn nhiễm sắc thể 22q11.2
- Đối tượng
 - Thai nghi ngờ mắc bị đột biến nhiễm sắc thể gây HC DiGeorge phát hiện trên siêu âm chẩn đoán trước sinh
- Kỹ thuật chẩn đoán
 - MLPA
 - FISH

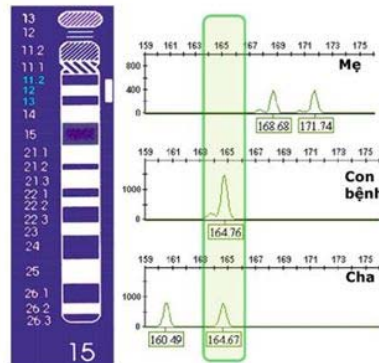


33

34

Uniparental Disomy 15

- UPD 15: cá thể chỉ nhận 1 hoặc nhận cả 2 đoạn NST số 15 (15q11-13) từ 1 người cha/mẹ, người còn lại không cho đoạn NST này
- Nhận từ mẹ gây Hội chứng Prader-Willi (PWS)
- Nhận từ cha gây Hội chứng Angelman (AS)
- **CD trước sinh cho các thai phụ đã có con bị UPD.**



35

Prader Willi Syndrome

- Đặc điểm chính: luôn có cảm giác đói, luôn muốn ăn, béo phì
- Trẻ sơ sinh
 - Trương lực cơ kém, bú kém → kém tăng trưởng
 - Lác mắt, điều hòa giữa 2 mắt kém
- Trẻ nhỏ
 - Háo ăn và tăng cân rất nhanh
 - Cơ quan sinh dục kém phát triển, dậy thì không hoàn toàn, vô sinh
 - Phát triển thể chất kém: tí khối cơ thấp, chân tay ngắn, thấp lùn
 - Mất khả năng học tập, chậm phát triển ngôn ngữ, rối loạn hành vi
 - Chậm phát triển hệ vận động: ngồi vào tháng 12, đi vào tháng 24.
 - Rối loạn giấc ngủ, vẹo cột sống, cận thị, chịu đau giỏi

36

Prader Willi Syndrome



37

Angelman Syndrome



39

Angelman Syndrome

- Đặc điểm nổi bật: Vẻ mặt và cử chỉ phấn khích và hạnh phúc, thường mỉm cười, cười lớn, vỗ tay, tăng hoạt động và kém tập trung, khó ngủ và ngủ ít
- Tỉ lệ mắc 1/15,000 trẻ mới sinh
- Chậm phát triển thể hiện rõ ở 6 -12 tháng
- Chậm phát triển trí tuệ, khả năng ngôn ngữ kém, tư kỷ
- Đồng kinh
- Rối loạn đi và thăng bằng
- Đầu nhỏ
- Veo cột sống
- Khi tuổi lớn, bệnh nhân ít phấn khích và giấc ngủ cải thiện

38

Vai trò của CD di truyền

- Ngày càng quan trọng
- Ngày càng phổ biến
 - Kích thước gia đình nhỏ hơn trước
 - Tuổi làm mẹ tăng lên
 - Kiến thức của bệnh nhân tốt hơn
 - Sự kỳ vọng vào thai và trẻ sau sinh rất cao
- Là phương pháp phòng ngừa hữu hiệu

40



Cám ơn

