



HỘI THẢO KHOA HỌC

SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7

Cần Thơ, ngày 16 tháng 4 năm 2022



MỤC LỤC

PHIÊN THỨ NHẤT: SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH

- 2 Tầm soát trước sinh Hội chứng Down - Thách thức trong siêu âm hình thái thai
BSCKII. Lương Kim Phượng, Nguyên Giám đốc TTSLCĐTS & SS Cần Thơ, nguyên TK Chẩn đoán hình ảnh BV Phụ sản TPCT

- 16 NIPT đơn gen: Bước tiến mới trong NIPT
TS. Nguyễn Hoài Nghĩa, Trưởng nhóm Di Truyền - Trung tâm Y sinh học phân tử - ĐHYD TP. Hồ Chí Minh

- 27 Chỉ định di truyền nào trong chẩn đoán trước sinh?
TS.BS. Nguyễn Khắc Hân Hoan, TK Di truyền Y học, BV Từ Dũ

- 40 Chẩn đoán trước sinh các bất thường vi mất đoạn / lặp đoạn nhiễm sắc thể CNV: Chúng ta đang ở đâu?
BS.CKI. Nguyễn Vạn Thông, TK Di truyền Y học, BV Hùng Vương

PHIÊN THỨ HAI: SÀNG LỌC SƠ SINH – UNG THƯ

- 57 Sàng lọc sơ sinh các bệnh Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh tại Trung tâm Sàng lọc Cần Thơ
ThS.BS. Lê Hồng Thịnh, TK Xét nghiệm - DTH BV Phụ sản TPCT

- 66 Tình hình sàng lọc một số bệnh hiếm gặp ở trẻ sơ sinh tại Bệnh viện Phụ sản Thành phố Cần Thơ
BSCKI. Thạch Thị Ngọc Yến, Phó TK Nhi - SS BV Phụ sản TPCT

- 79 Sàng lọc sơ sinh các bệnh rối loạn dự trữ Lysosome (LSD)
Lê Thị Hòa, Chuyên viên Marketing - Ứng dụng (SISC), công ty Thiết bị Sài Gòn.

- 89 Công nghệ sinh thiết lỏng SPOT-MAS trong tầm soát sớm ung thư đa cơ quan
TS. Trần Lê Sơn, Trưởng nhóm Nghiên cứu - Viện Di truyền Y học



HỘI THẢO KHOA HỌC

SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7



BS. CKII. LƯƠNG KIM PHƯỢNG

*Nguyên Giám đốc TTSL-CĐT&SS Cần Thơ
Nguyên Trưởng khoa Chẩn đoán hình ảnh
Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ*





TẦM SOÁT TRƯỚC SINH HỘI CHỨNG DOWN THÁCH THỨC TRÊN SIÊU ÂM HÌNH THÁI THAI

BS. CKII. LƯƠNG KIM PHƯỢNG

Mời gửi trọn niềm tin



NỘI DUNG

1. Hc Down và các yếu tố nguy cơ
2. Các phương pháp tầm soát Hội chứng Down
3. Dấu chứng Down trên siêu âm và cách phát hiện
4. Kết quả tầm soát 25 trường hợp Hc Down có chọc ối



Mời gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





1. HC DOWN

- Hội chứng Down là một rối loạn di truyền gây bởi việc nhiễm sắc thể 21 bị thừa một phần hoặc toàn bộ.
- John Langdon Down mô tả vào năm 1866.
- Nguyên nhân di truyền Hc Down được phát hiện năm 1959.
- Hc thường gặp nhất trong số các bệnh do rối loạn nhiễm sắc thể (NST) mà thai vẫn có thể sống sót.
- Tỷ lệ 1/700 ca mang thai mắc Hội chứng Down.

Sàng lọc tầm soát trước sinh phát hiện sớm, hướng xử trí sớm nhằm giảm gánh nặng cho gia đình và xã hội.

Mời gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



1. HC DOWN



Mời gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





1. HC DOWN

Các yếu tố nguy cơ Down



- Tuổi của thai phụ

Nguy cơ xảy ra lỗi khi phân chia NST tăng theo tuổi của trứng, vì vậy tuổi thai phụ càng cao, NC mắc HC Down càng cao.

Tuổi của thai phụ	Tỷ lệ trẻ mắc hội chứng Down
20	1 trong 1,600
25	1 trong 1,300
30	1 trong 1,000
35	1 trong 365
40	1 trong 90
45	1 trong 30
49	1 trong 10



1. HC DOWN

Các yếu tố nguy cơ gây hội chứng Down



Bố mẹ mang gen biến đổi: Một trong ba biến thể di truyền

- **Ba nhiễm sắc thể 21 (trisomy 21):** 95% các trường hợp,
- **Hội chứng Down thể khảm (Mosaic Down Syndrome):** Có thêm một số gen thuộc NST 21, không phải ở tất cả các tế bào của cơ thể. Thường không có các đặc điểm điển hình của Down và không bị ảnh hưởng nghiêm trọng về trí tuệ, có thể không được phát hiện.
- **Hội chứng Down chuyển đoạn (Translocation Down syndrome):** có thể xảy ra khi một đoạn của NST 21 dính vào một NST khác (chuyển đoạn) trước hoặc sau thụ tinh. Đứa bé sinh ra có bản sao bình thường của NST 21, nhưng bé cũng có thêm vật chất di truyền từ NST 21 dính vào NST khác.

Không có yếu tố hành vi hay môi trường nào được biết đến sẽ gây ra Hc Down



Nơi gửi trọn niềm tin





2. CÁC PHƯƠNG PHÁP TẦM SOÁT HC DOWN



QUÝ I

❖ COMBINE TEST: NT + marker Down + PAP A + beta HCG:

- Hiệu quả: 85-90%
- Hạn chế: đo NT, đa thai, một số bệnh lý nội khoa, khối u. dương giả và âm giả còn cao

❖ Cell Free DNA: NIPT

- Giá trị tiên đoán dương **96,7%**, độ nhạy **99%** - giảm gánh nặng cho siêu âm
- Hạn chế: song thai tiêu biến, đa thai, thai phụ béo phì, ghép tạng. Bố hoặc mẹ bất thường NST dạng khảm hoặc cấu trúc. Thẻ khảm ở thai hoặc nhau

❖ CVS sinh thiết gai nhau **99,4%** (chẩn đoán)

→ Hạn chế: xâm lấn gây sảy thai

Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



2. CÁC PHƯƠNG PHÁP TẦM SOÁT HC DOWN



- **Kết quả sàng lọc quý 1 nguy cơ thấp:** tiếp tục siêu âm hình thái - nếu có dấu chứng Down → chọc ối
- **Nguy cơ cao:** chọc ối
- Các trường hợp nguy cơ thấp ở quý 1 vẫn tiềm ẩn một khả năng lệch bội - thử thách cho các bác sĩ siêu âm quý 2
- Trường hợp đa thai hoặc song thai tiêu biến: lệ thuộc siêu âm phát hiện marker Down → chọc ối.

Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





2. CÁC PHƯƠNG PHÁP TẦM SOÁT HC DOWN QUÝ II



❖ Siêu âm khảo sát hình thái:

- Hc Patau (T13): dấu chứng nặng nề, dễ phát hiện,
- Hc Edsward (T18): khá nặng, khá dễ phát hiện
- Hc Down (T21): khó phát hiện do các dấu chứng nhẹ, mờ nhạt, đa số thai bị chậm tăng trưởng, đa ối - đây là thách thức lớn.
- Có thể không có dấu chứng nào
- Phát hiện mang tính chủ quan.

❖ Xét nghiệm nước ối: chính xác 99,99% (nguy cơ sảy thai 1 số trường hợp)



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



3. DẤU CHỨNG DOWN (MARKER) TRÊN SIÊU ÂM



SIÊU ÂM QUÝ I: Các dấu chứng gợi ý

1. **Xương mũi:** vắng xương mũi
2. **Doppler dòng máu qua van 3 lá:** dòng hở van 3 lá $V > 60 \text{ cm/s}$
3. **Doppler dòng máu qua ống tĩnh mạch:** sóng a âm
4. **Nhịp tim thai:** chậm
5. **Góc hàm mặt:** $> 85^\circ$ (mặt dẹt)



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct

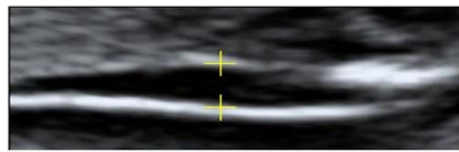
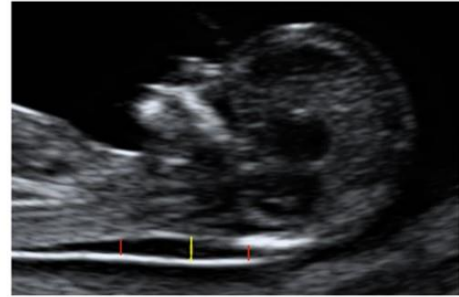




Tiêu chuẩn đo khoảng mờ da gáy

Tuổi thai (11 – 13 tuần 6): 8 tiêu chuẩn

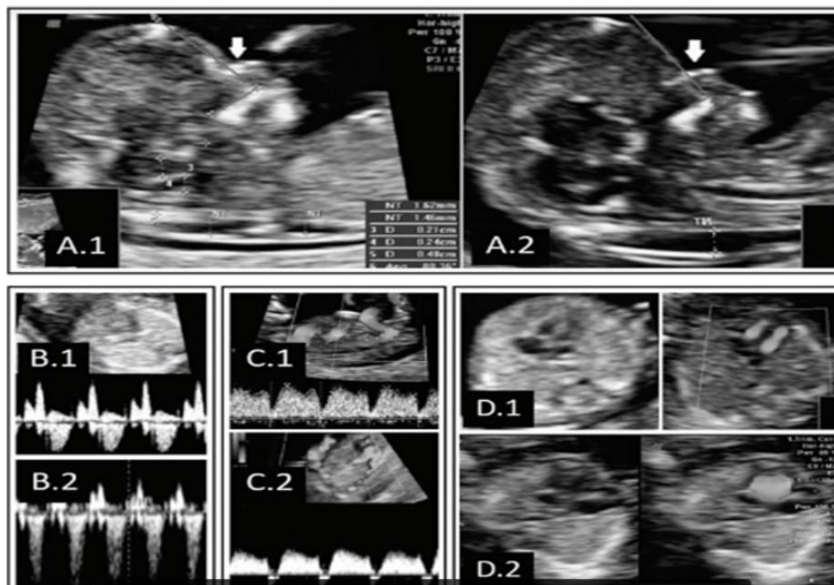
- CDDM: 45-84mm
- Phóng lớn màn hình
- Mặt cắt dọc giữa:
- Cổ thai nhi ở vị trí trung tính
- Màn ối tách khỏi da
- Đo khoảng mờ rộng nhất
- Đặt vị trí con trỏ: trong – trong
- Chỉ thấy đầu và một phần ngực
- Mỗi lần di chuyển trackball, chỉ đi 0.1mm



Mời gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



Mời gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





3. DẤU CHỨNG DOWN (MARKER) TRÊN SIÊU ÂM

SIÊU ÂM QUÝ II

Strong markers Down	Tỉ lệ
1. Da gáy dày (Thick NF)	40%
2. Bất sản xương mũi (Nasal bone hypoplasia)	43 – 62%
3. Hẹp tá tràng (Duodenal atresia)	33.33%
4. TBS (Congenital cardiac): kênh nhĩ thất, thông liên thất, tứ chứng Fallot, hẹp eo động mạch chủ, hẹp van ĐMP, thân chung ĐM, hoán vị đại ĐM	40 – 50%

TLTK:

www.ncbi.nlm.nih.gov

Arch Pediatr Adolesc Med. 2000

Prenatal Diagnosis of Down Syndrome By Iliescu Dominic-Gabriel and Drăgușin Roxana-Cristina

Radiopaedia

Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



3. DẤU CHỨNG DOWN (MARKER) TRÊN SIÊU ÂM

Soft markers Down	Tỉ lệ
1. Dẫn não thất bên (Ventriculomegaly)	5.2%
2. Bàn chân dèp sandal (Gap sandal toes)	45%
3. Nang đám rối mạch mạc (Choroid plexus cysts)	7.5%
4. Xương đùi, c tay ngắn (Shortened FL, HL) < 5%	
5. Một động mạch rốn (Single umbilical artery)	
6. ĐM dưới đòn phải lạc chỗ (Aberrant right subclavian artery)	16-39%
7. Dẫn bể thận (Pyelectasis)	17.4%
8. Thiếu sản đốt giữa ngón 5 (Hypoplastic middle pharynx of 5th digit)	60%
9. Nốt echo dày trong tim (Echogenic intracardiac)	9.6%
10. Thận ứ nước (Hydronephrosis)	17.1%
11. Ruột echo dày (Echogenic bowel)	11.4%

www.ncbi.nlm.nih.gov

Arch Pediatr Adolesc Med. 2000

Prenatal Diagnosis of Down Syndrome By Iliescu Dominic-Gabriel and Drăgușin Roxana-Cristina

Developmental medicine & Child Neurology

Radiopaedia

Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





3. DẤU CHỨNG DOWN (MARKER) TRÊN SIÊU ÂM



Theo Benaceraff - 1996:

- Dấu chứng chính: 2 điểm,
- Dấu chứng phụ: 1 điểm

→ Nếu ≥ 2 đ nguy cơ cao bị Hc Down và có thể
phát hiện được 81%



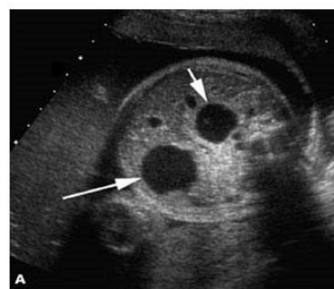
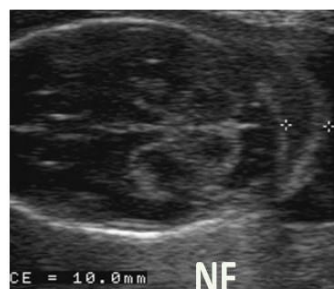
Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



MỘT SỐ HÌNH ẢNH DẤU CHỨNG DOWN TRÊN SIÊU ÂM



Nơi gửi trọn niềm tin

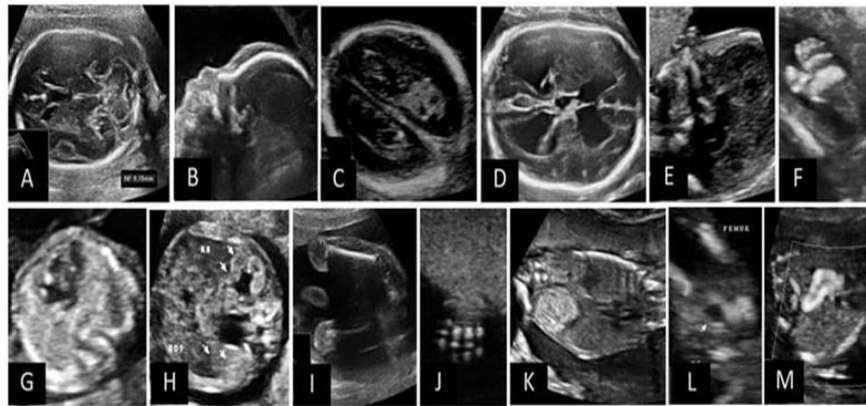
www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





MỘT SỐ HÌNH ẢNH DẤU CHỨNG DOWN TRÊN SIÊU ÂM



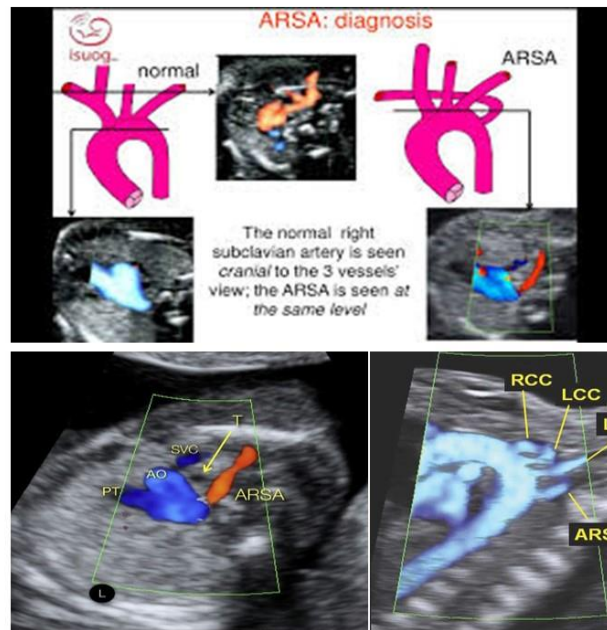
(A) increased thickness of the nuchal fold (NF), (B) prenasal edema, (C) bilateral choroid plexus cysts, (D) bilateral ventriculomegaly, (E) nasal bone hypoplasia, (F) gap sandals toes, (G) echogenic intracardiac focus, (H) bilateral pyelectasis/hydronephrosis, (I) measurement of femur length to detect shortening of the long bones, (J) non-visualization of the middle phalanx of the fifth digit, (K) echogenic bowel, (L) single umbilical artery, and (M) aberrant right subclavian artery.



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





Hướng dẫn siêu âm tim thai theo ISUOG



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct

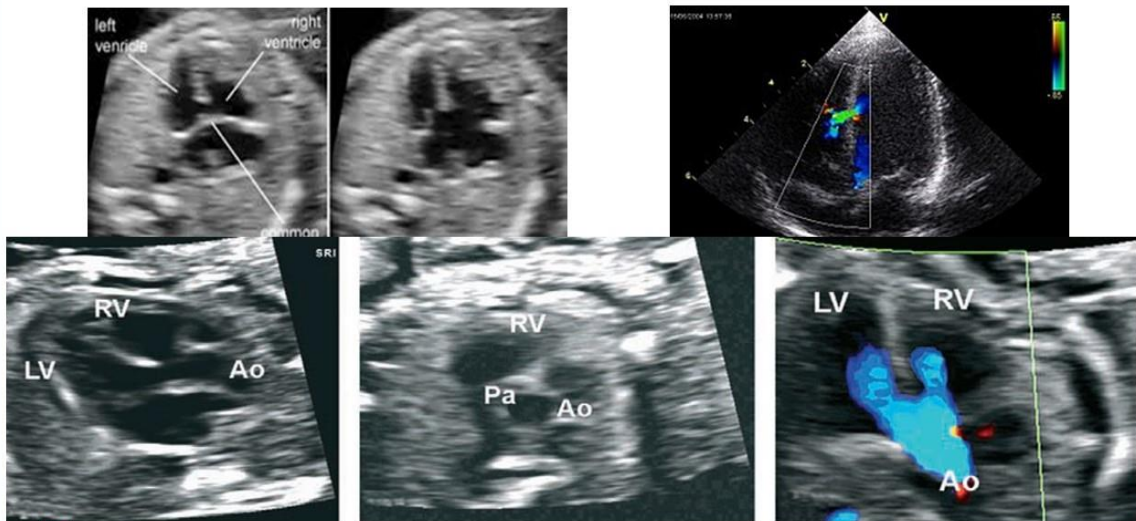


MỘT SỐ BẤT THƯỜNG TIM THAI Ở HC DOWN



Kênh nhĩ thất

Thông liên thất



Tứ chứng Fallot

Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

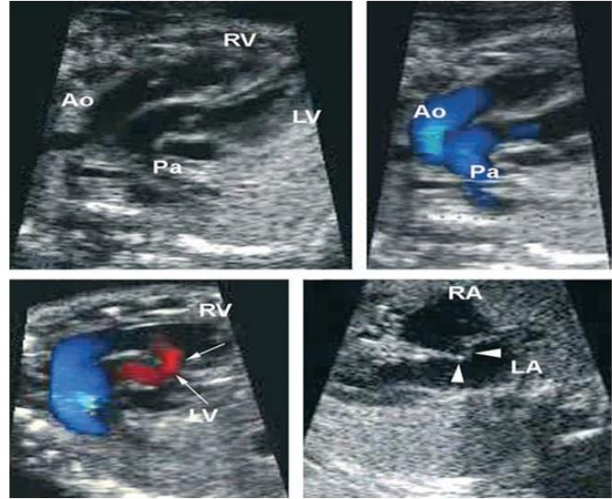
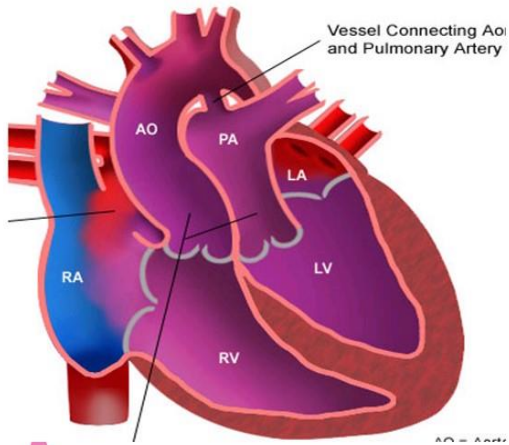
www.facebook.com/bvphusanct





Chuyển vị đại động mạch

Transposition of Great Arteries



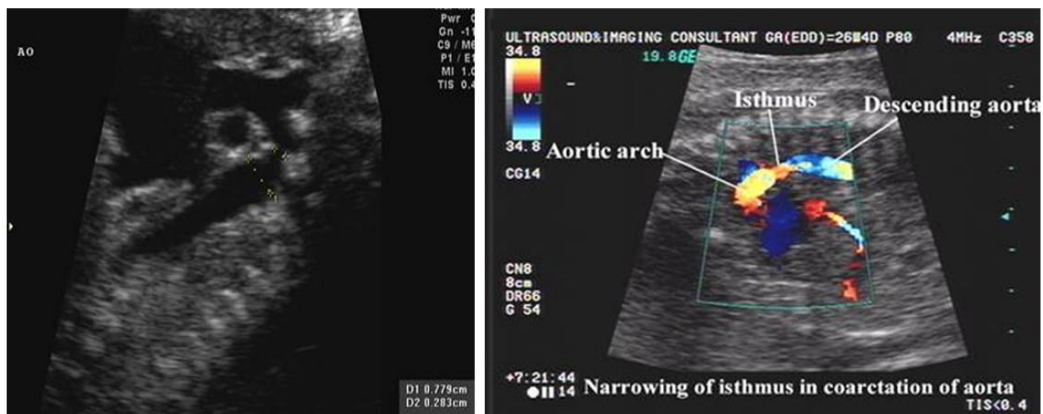
Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



Hẹp eo động mạch chủ



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





4. DẤU CHỨNG DOWN (MARKER) TRÊN SIÊU ÂM TRONG 25 TRƯỜNG HỢP HC DOWN 2020

DẤU CHỨNG (MARKER)	SỐ CA	TỈ LỆ
Da gáy dày (Thick NF)	8	32%
Bất sản xương mũi (Nasal bone hypoplasia)	14	56%
Nang đám rối mạc mạch (Choroid plexus cysts)	1	4%
Tbs (Congenital cardiac)	3	12%
Hẹp tá tràng (Duodenal atresia)	0	0%
Dẫn não thất bên (Prenasal edema)	4	16%
Dày da trước trán (Ventriculomegaly)	1	4%
Ngón chân sandal (Gap sandals toes)	1	4%
Nốt echo dày trong tim (Echogenic intracardiac)	2	8%
Thận ứ nước/dẫn bể thận (Hydronephrosis/Pyelectasis)	2	8%
Xương đùi/xương cánh tay ngắn (Shortened FL/HL)	3	12%
Thiếu sản đốt giữa ngón 5 (Hypoplastic middle pharynx of 5th digit)	6	24%
Ruột echo dày (Echogenic bowel)	6	24%
1 động mạch rốn (Single umbilical artery)	1	4%
Động mạch dưới đòn phải lạc chỗ (Aberrant right subclavian artery)	1	4%
Không dấu chứng Down	2	8%

Ước gửi trọn niềm tin



KẾT LUẬN

Tầm soát Hội chứng Down:

- Vai trò của siêu âm là rất lớn đồng thời cũng là thử thách rất lớn
- Là cơ sở duy nhất trong những trường hợp các phương pháp XN sàng lọc bị hạn chế.
- Sự ra đời của sàng lọc không xâm lấn NIPT làm giảm gánh nặng cho siêu âm

Ước gửi trọn niềm tin





TÀI LIỆU THAM KHẢO



[1] Prenatal Diagnosis of Down Syndrome By Iliescu Dominic-Gabriel and Drăgușin Roxana-Cristina, IntechOpen.

[2] Built by scientists, for scientists FMF.

[3] Ultrasound of congenital anomalies-Dario Paladini, Paolo Volpe 2007.

[4] www.ncbi.nlm.nih.gov

[5] Developmental Medicine & Child Neurology



Mời gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





HỘI THẢO KHOA HỌC

SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7



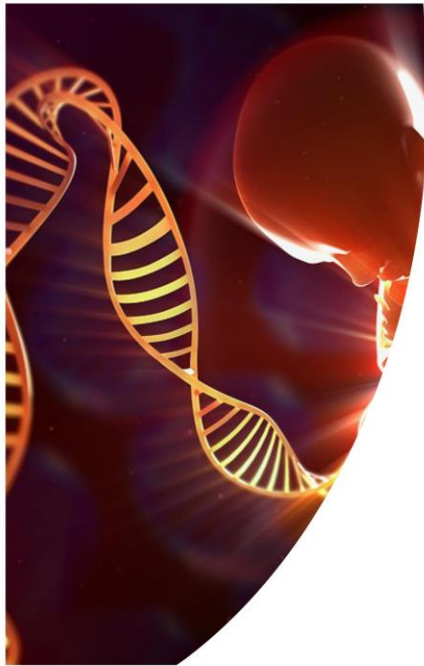
TS. NGUYỄN HOÀI NGHĨA

Trưởng nhóm Di truyền

Trung tâm Y Sinh học phân tử

Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh





NIPT đơn gen: bước tiến mới trong NIPT

Viện Di truyền Y học

TS. Giang Hoa

TS. Nguyễn Hoài Nghĩa

NỘI DUNG BÁO CÁO

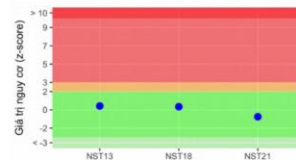
1. Giới hạn của NIPT truyền thống: các ví dụ
2. Thách thức trong tầm soát trước sinh các bệnh đơn gen
3. NIPT đơn gen (25 bệnh): tần suất bệnh cao hơn HC Down



GIỚI HẠN CỦA NIPT: CASE 1

Độ mờ da gáy dày. Kết quả NIPT âm tính

KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM		
NHIỆM SẮC THỂ	GIÁ TRỊ NGUY CƠ (Z-SCORE)	KẾT QUẢ
Tam NST 21 (T21)	-0.76	Không phát hiện bất thường*
Tam NST 18 (T18)	0.34	Không phát hiện bất thường*
Tam NST 13 (T13)	0.42	Không phát hiện bất thường*
Lệch bội NST giới tính	-	Không phát hiện bất thường*
Tam NST khác (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 19, 20, 22)	-	Không phát hiện bất thường*



Lưu ý:
1. Xét nghiệm KHÔNG kiểm tra **TẤT CẢ** các nguyên nhân gây dị tật cho thai. Một kết quả "không phát hiện bất thường" KHÔNG loại trừ thai bị các bất thường khác.
2. Độ nhạy của xét nghiệm cho tam NST 21, 18 và 13 là 99%, nghĩa là trong 100 ca bệnh sẽ có 1 ca bị bỏ sót.

Kết quả chẩn đoán cho thai (dịch ối)

Thông tin lâm sàng: Thai 16 tuần, độ mờ da gáy dày, tràn dịch màng phổi trái, nang cạnh cổ 2 bên
CNV: Không phát hiện bất thường số lượng, vi mất đoạn và vi lặp đoạn nhiễm sắc thể

KẾT QUẢ							
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
PTPN11	Trội	Dị hợp	chr12: 112489083	NM_001330437.1: c.1519G>C (NP_001317366.1: p.Gly507Arg)	Đột biến sai nghĩa	1. LEOPARD syndrome 1 2. Metachondromatosis 3. Noonan syndrome 1	Gây bệnh

NIPT bỏ sót 19% các bất thường di truyền ở thai có NT dày

Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 55: 645–651
Published online 7 April 2020 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.20397



Should cell-free DNA testing be used in pregnancy with increased fetal nuchal translucency?

J. MIRANDA^{1,2}, F. PAZ Y MIÑO^{1,2}, V. BOROBIO^{1,2}, C. BADENAS^{3,4},
L. RODRIGUEZ-REVENGA^{3,4}, M. PAUTA⁵ and A. BORRELL^{1,2,4}

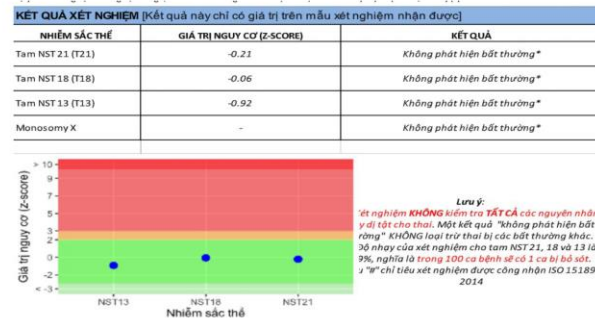
¹Fetal i+D Fetal Medicine Research, BCNatal, Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Deu, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, IDIBAPS, University of Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Center for Biomedical Research on Rare Diseases (CIBER-ER), Madrid, Spain; ³Biomedical Diagnostic Center, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁴CIBER de Enfermedades Raras, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain; ⁵BCNatal, Barcelona Center for Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, Hospital Clínic and Hospital Sant Joan de Deu, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia, Barcelona, Catalonia, Spain





GIỚI HẠN CỦA NIPT: CASE 2

Kết quả NIPT âm tính



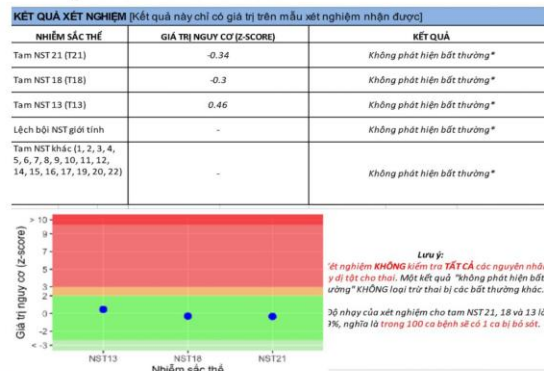
Siêu âm đa dị tật.

Kết quả chẩn đoán cho thai (HC Apert)

Gen	Dạng di truyền	Đồng/ Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
FGFR2	Trội	Dị hợp	chr10: 121520160	NM_000141.4: c.758C>G (NP_000132.3: p.Pro253Arg)	Đột biến sai nghĩa	<ol style="list-style-type: none"> Antley-Bixler syndrome without genital anomalies or disordered steroidogenesis (AD) Apert syndrome (AD) Beare-Stevenson cutis gyrata syndrome (AD) Bent bone dysplasia syndrome (AD) Craniofacial-skeletal-dermatologic dysplasia (AD) Craniosynostosis, nonspecific Crouzon syndrome (AD) Gastric cancer, somatic Jackson-Weiss syndrome (AD) LADD syndrome (AD) Pfeiffer syndrome (AD) Saethre-Chotzen syndrome (AD) Scaphocephaly and Axenfeld-Rieger anomaly Scaphocephaly, maxillary retrusion, and mental retardation 	Gây bệnh

GIỚI HẠN CỦA NIPT: CASE 3

Kết quả NIPT âm tính



Siêu âm KHÔNG phát hiện bất thường. Bé 13 tháng chậm nói, chậm đi
 Kết quả chẩn đoán sau sinh (HC Rett)

Gen	Dạng di truyền	Đồng/ Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
MECP2	Trội liên kết giới tính (XLD)/ Lặn liên kết giới tính (XLR)	Dị hợp	chrX: 154031427	NM_001110792.2: c.437C>G (NP_001104262.1: p.Ser146Cys)	Đột biến sai nghĩa	<ol style="list-style-type: none"> Rett syndrome (XLD) Severe neonatal-onset encephalopathy with microcephaly (XLR) 	Gây bệnh/ Có khả năng gây bệnh

DIỄN GIẢI KẾT QUẢ:

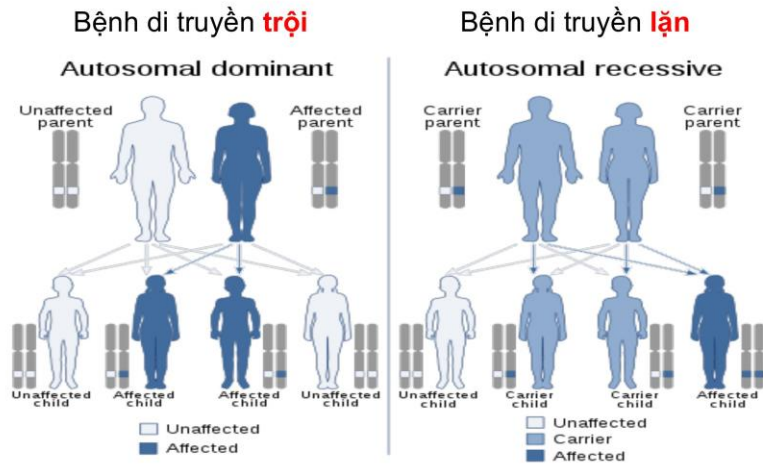




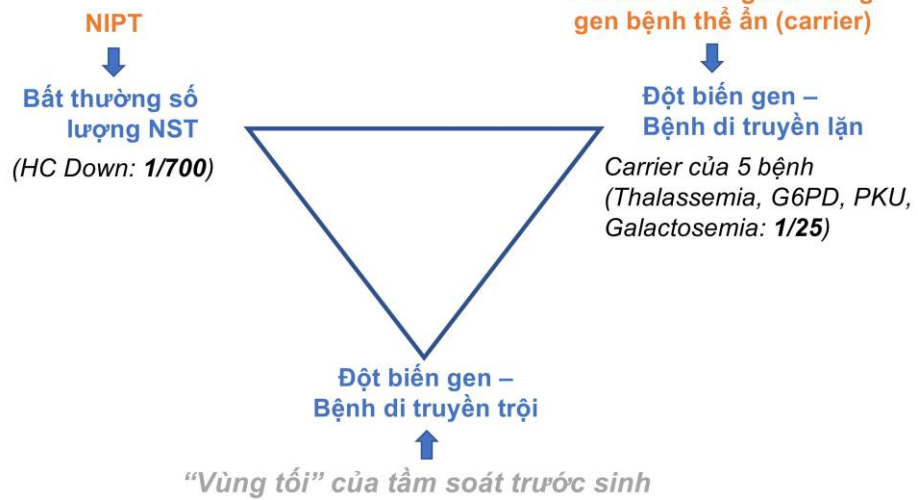
CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY BẤT THƯỜNG Ở THAI

Bất thường số lượng
và cấu trúc NST

Bệnh đơn gen (đột biến)
(>6.000 bệnh đơn gen)



“VÙNG TỐI” TRONG TẦM SOÁT TRƯỚC SINH



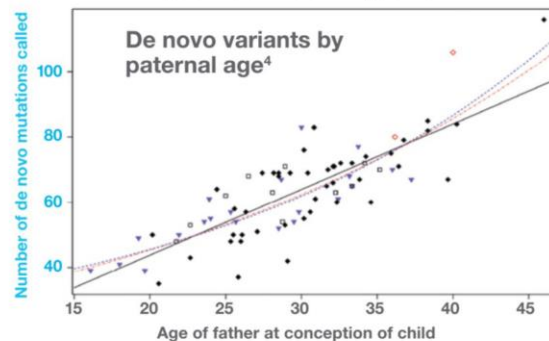
M Verp. Genetic counseling and screening. Springer-Verlag, 1993



THÁCH THỨC CỦA “VÙNG TỐI”: PHẦN LỚN LÀ CÁC ĐỘT BIẾN MỚI, KHÔNG DI TRUYỀN

60% các bệnh đơn gen **nặng** sau sinh là do các đột biến mới – **de novo** (không hiện diện ở cha và mẹ) (*)

Đột biến mới **de novo** ở thai gia tăng theo tuổi cha (không liên quan đến tuổi mẹ) (**)



(*) Baird, P. A. et al. Am. J. Hum. Genet. 42, 677–693 (1988).
(**) ACMG, Practice guideline, June 2008

KHUYẾN CÁO TỰ VẤN DI TRUYỀN

“Advanced paternal age is associated with an increased risk of new gen mutations”

June 2008 - Vol. 10 - No. 6

ACMG Practice Guidelines

Statement on guidance for genetic counseling in advanced paternal age

Helga V. Toriello, PhD¹, and Jeanne M. Meck, PhD², for the Professional Practice and Guidelines Committee

Key Words: paternal age, genetic counseling, mutation, chromosome anomalies

“In the preconception visit, the relationship between advanced paternal age and de novo AD mutations should also be addressed.”

Received: 28 September 2018 | Revised: 18 November 2018 | Accepted: 30 November 2018
DOI: 10.1002/pd.5402

REVIEW WILEY PRENATAL DIAGNOSIS

Advanced paternal age, infertility, and reproductive risks: A review of the literature

Justin S. Brandt | Mayra A. Cruz Ithier | Todd Rosen | Elena Ashkinadze



“BIG DATA” CỦA BỆNH DI TRUYỀN TẠI VIỆT NAM

+4.000 bệnh đơn gen trội



3 tiêu chí lựa chọn bệnh:

- **Bệnh phổ biến nhất**
- **Bệnh nghiêm trọng** (suy giảm nhận thức, cần chăm sóc tích cực, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống)
- **Gen có độ thấm cao (>90%)**

scientific reports

OPEN Genetic profiling of Vietnamese population from large-scale genomic analysis of non-invasive prenatal testing data

Ngoc Hieu Tran^{1,2}, Thanh Binh Vo^{1,2,3}, Van Thong Nguyen¹, Nhat-Thang Tran⁴, Thu-Huong Nhat Trinh⁵, Hong-Anh Thi Pham^{1,2}, Thi Hong Thuy Dao^{1,2}, Ngoc Mai Nguyen^{1,2}, Yen-Linh Thi Van^{1,2}, Vu Uyen Tran^{1,2}, Hoang Giang Vu^{1,2}, Quynh-Tram Nguyen Bui^{1,2}, Phuong-Anh Ngoc Vo^{1,2}, Huu Nguyen Nguyen^{1,2,3}, Quynh-Tho Thi Nguyen², Thanh-Thuy Thi Do⁴, Nien Vinh Lam⁶, Phuong Cao Thi Ngoc⁴, Dinh Kiet Truong², Hoai-Nghia Nguyen⁶, Hoa Giang^{1,2,3} & Minh-Duy Phan^{1,2,3}

Human Mutation
Variation, Informatics, and Disease

RESEARCH ARTICLE

Genetic landscape of recessive diseases in the Vietnamese population from large-scale clinical exome sequencing

Ngoc Hieu Tran, Thanh-Huong Nguyen Thi, Hung-Sang Tang, Le-Phuc Hoang, Trung-Hieu Le Nguyen, Nhat-Thang Tran, Thu-Huong Nhat Trinh, Van Thong Nguyen, Bao-Han Huu Nguyen, Hieu Trong Nguyen, Loc Phuoc Doan, Ngoc-Minh Phan, Kim-Huong Thi Nguyen, Hong-Dang Luu Nguyen, Minh-Tam Thi Quach, Thanh-Phuong Thi Nguyen, Vu Uyen Tran, Dinh-Vinh Tran, Quynh-Tho Thi Nguyen, Thanh-Thuy Thi Do, Nien Vinh Lam, Phuong Cao Thi Ngoc, Dinh Kiet Truong, Hoai-Nghia Nguyen, Minh-Duy Phan, Hoa Giang ... See fewer authors

+5.000 XN gen chẩn đoán trước sinh

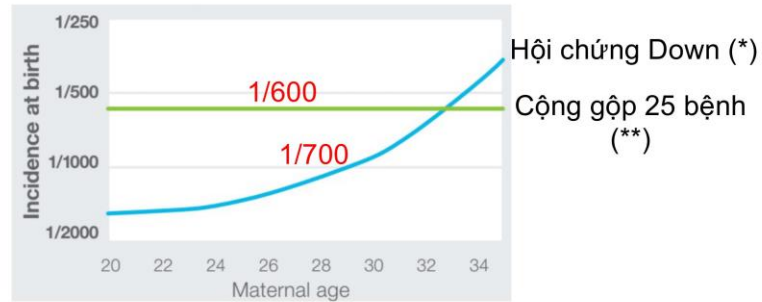
→ Xác định các bệnh đơn gen phổ biến nhất ở Việt Nam

Danh sách 25 bệnh/hội chứng có tần suất cao và nghiêm trọng

Noonan Spectrum Disorders		Syndromic Disorders		Skeletal Disorders	
BRAF	Noonan syndrome	JAG1	Alagille syndrome	FGFR3	Achondroplasia
MAP2K1	Cardiofaciocutaneous syndrome 1	CHD7	CHARGE syndrome		CATSHL syndrome
	Cardiofaciocutaneous syndrome 3	NIPBL	Cornelia de Lange syndrome 1		Crouzon syndrome
MAP2K2	Costello syndrome/ Noonan syndrome	SMC1A	Cornelia de Lange syndrome 2		Hypochondroplasia
HRAS	Noonan syndrome 1/LEOPARD syndrome/cancers	SMC3	Cornelia de Lange syndrome 3		Muenke syndrome
PTPN11	Noonan syndrome 4	RAD21	Cornelia de Lange syndrome 4	Thanatophoric dysplasia type I, II	
SOS1	Noonan syndrome 5/LEOPARD syndrome 2	HDAC8	Cornelia de Lange syndrome 5	COL1A1	Ehlers-Danlos syndrome, classic, type VIIA
RAF1	Noonan syndrome 6/cancers	CDKL5	Epileptic encephalopathy		Osteogenesis imperfecta, type I,II,III,IV
NRAS	Noonan syndrome 8	SYNGAP1	Intellectual disability	COL1A2	Ehlers-Danlos syndrome, cardiac valvular form
RIT1	Noonan syndrome 9	MECP2	Rett syndrome		Ehlers-Danlos syndrome, type VII B
SOS2	Noonan syndrome / cancers	NSD1	Sotos syndrome 1		Osteogenesis imperfecta, type II,III,IV
KRAS	Noonan syndrome-like with loose anagen hair	TSC2	Tuberous sclerosis 1		
SHOC2	Noonan syndrome-like disorder with or without juvenile myelomonocytic leukemia	TSC1	Tuberous sclerosis 2		
		Craniosynostosis syndromes			
CBL		FGFR2	Antley-Bixler syndrome	Tần suất cộng gộp các bệnh: 1/600 Độ thấm của gen (penetrance): 96-100% Nguồn: Genereview	
			Apert syndrome		
			Crouzon syndrome		
			Jackson_Weiss syndrome		
			Pfeiffer syndrome type 1		



TẦN SUẤT CỘNG GỘP CỦA 25 BỆNH CAO HƠN HỘI CHỨNG DOWN



(*) Snijders et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999 Mar; 13(3):167–70.
 (**) GeneReviews. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116.

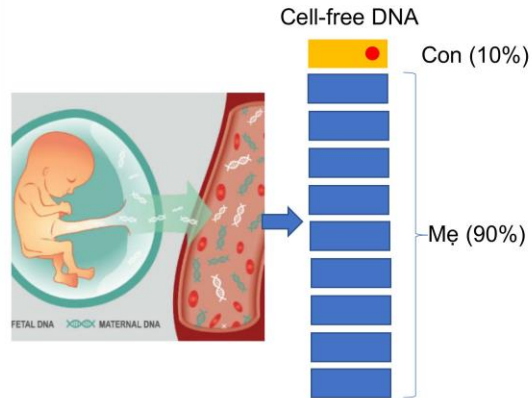
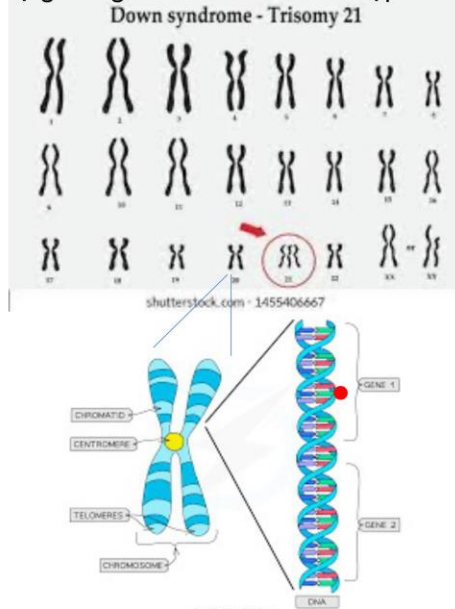
PHÁT HIỆN SỚM BỆNH TRONG THAI KÌ GIÚP CẢI THIỆN QUẢN LÝ CHUYỂN DẠ SINH CON VÀ CHĂM SÓC SƠ SINH

BỆNH/HỘI CHỨNG	QUẢN LÝ-ĐIỀU TRỊ-THEO ĐỐI	BỆNH/HỘI CHỨNG	QUẢN LÝ-ĐIỀU TRỊ-THEO ĐỐI	BỆNH/HỘI CHỨNG	QUẢN LÝ-ĐIỀU TRỊ-THEO ĐỐI
Achondroplasia FGFR3	Quản lý chuyển dạ sinh con, theo dõi hẹp ống sống, theo dõi giấc ngủ để phòng ngừa SIDS	Hội chứng Costello HRAS	Nuôi ăn qua sonde, can thiệp y tế và hành vi	Hội chứng Noonan 1,3,4,5,6,8,9 PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, SOS2, SHOC2, BRAF, MAP2K1, HRAS, CBL	Siêu âm tim thai, quản lý chuyển dạ sinh con, đánh giá sớm quá trình học tập
Hội chứng Alagille JAG1	Điều trị dựa theo triệu chứng	Hội chứng Crouzon FGFR2, FGFR3	MRI thai, tránh sinh bằng dụng cụ, phẫu thuật chỉnh hình, theo dõi não úng thủy, áp dụng sớm ngôn ngữ ký hiệu	Bệnh xương thủy tinh, loại I, II, III, IV COL1A1, COL1A2	Quản lý chuyển dạ sinh con, chăm sóc sơ sinh, nhận biết sớm và điều trị gãy xương
Hội chứng Antley Bixler FGFR2	Chụp MRI thai nhi, tránh sinh bằng dụng cụ, phẫu thuật chỉnh hình, theo dõi não úng thủy	Hội chứng Ehlers-Danlos, classic, type VIIA, cardiac valvular form, type VIIB COL1A1, COL1A2	Điều trị chỉnh hình, theo dõi các biến chứng hệ tim mạch	Hội chứng Pfeiffer loại 1,2,3 FGFR2	Chụp MRI cho thai nhi, tránh sinh bằng dụng cụ, phẫu thuật chỉnh sửa, theo dõi não úng thủy, áp dụng sớm ngôn ngữ ký hiệu và can thiệp hành vi
Hội chứng Apert FGFR2	Chụp MRI thai nhi, tránh sinh bằng dụng cụ, phẫu thuật chỉnh hình, theo dõi não úng thủy	Bệnh động kinh ở trẻ em CDKL5	Theo dõi điều trị cơn động kinh	Hội chứng Rett MECP2	Chụp MRI cho thai nhi, theo dõi và điều trị co giật, sớm can thiệp y tế và hành vi
Hội chứng Cardiofaciocutaneous BRAF, MAP2K1, MAP2K2	Siêu âm tim thai	Hypochondroplasia FGFR3	Theo dõi và điều trị cơn động kinh	Hội chứng Sotos 1 NSD1	Siêu âm tim thai, siêu âm thận thai và can thiệp hành vi sớm
Hội chứng CATSHL FGFR3	Áp dụng sớm ngôn ngữ ký hiệu và can thiệp hành vi	Thiếu năng trí tuệ SYNGAP1	Các can thiệp hành vi sớm	Loạn sản xương gãy tư vong, loại I, II FGFR3	Quản lý chuyển dạ sinh con
Hội chứng Charge CDH7	Khám nội tiết sớm Áp dụng sớm ngôn ngữ ký hiệu và can thiệp hành vi	Hội chứng Jackson Weiss FGFR2	Chụp MRI thai nhi, tránh sinh bằng dụng cụ, phẫu thuật chỉnh hình, theo dõi cho não úng thủy	Bệnh xơ cứng củ 1,2 TSC1, TSC2	Siêu âm tim thai nhi, MRI sau sinh, các can thiệp y tế và hành vi
Hội chứng Cornelia de Lange syndrome 1,2,3,4,5 NIPBL, SMC1A, SMC3, RAD21, HDAC8	Theo dõi các bất thường tim mạch, tiêu hóa và chi	Bệnh bạch cầu cấp nguyên bào tủy vị thành niên (JMML) PTPN11	Theo dõi xét nghiệm máu và can thiệp y tế	Hội chứng Leopard 1,2 PTPN11, RAF1	
		Hội chứng Leopard 1,2 PTPN11, RAF1	Siêu âm tim thai	Hội chứng Muenke FGFR3	
		Hội chứng Muenke FGFR3	MRI thai nhi, phẫu thuật chỉnh hình, áp dụng sớm ngôn ngữ ký hiệu và can thiệp hành vi		



THÁCH THỨC CỦA “VÙNG TỐI”: ĐỘT BIẾN CỦA THAI HIỆN DIỆN Ở TẦN SUẤT THẤP

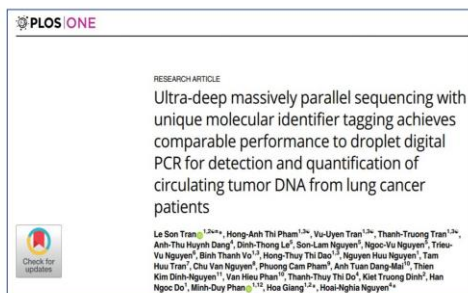
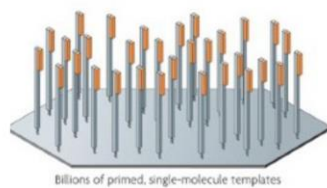
Bộ gen người chia thành 23 cặp NST



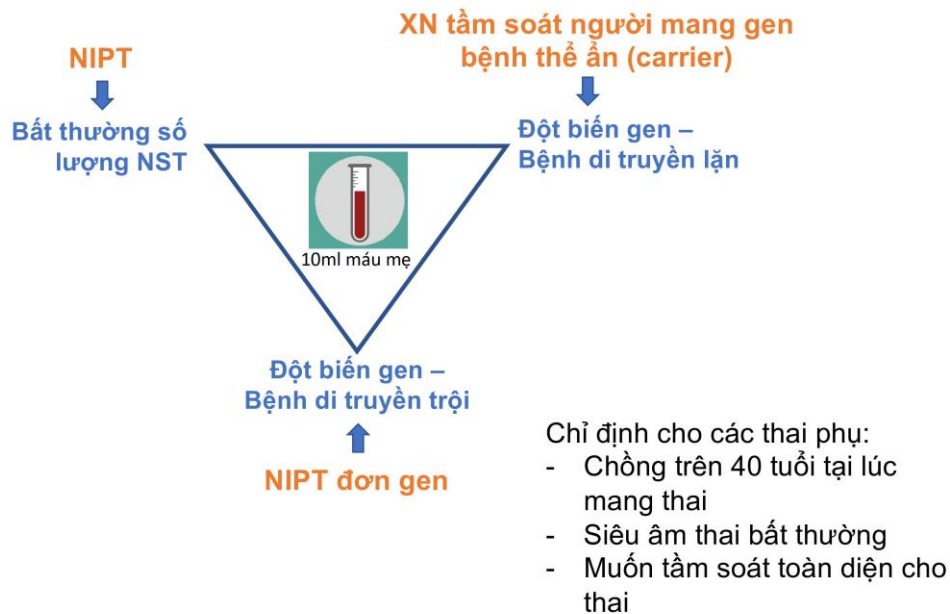
Ngưỡng cffDNA tối thiểu 4%

KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ THỂ HỆ MỚI VỚI ĐỘ PHỦ SÂU (Ultra-deep Next Generation Sequencing)

Độ phủ sâu (20.000X) giúp phát hiện
đột biến có tần suất thấp của thai



TẦM SOÁT TOÀN DIỆN TỪ 1 LẦN THU MÁU



KẾT LUẬN

1. Nhu cầu tầm soát trước sinh các bệnh đơn gen, tần suất cộng gộp của 25 bệnh đơn gen cao hơn HC Down
2. NIPT đơn gen là phương pháp không xâm lấn góp phần tầm soát toàn diện trước sinh



TRÂN TRỌNG CẢM ƠN !





HỘI THẢO KHOA HỌC

SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7



TS.BS. NGUYỄN KHẮC HÂN HOAN

*Trưởng khoa Di truyền Y học
Bệnh viện Từ Dũ*





CHỈ ĐỊNH DI TRUYỀN NÀO TRONG CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH?

TS.BS.NGUYỄN KHẮC HÂN HOAN - BS. PHẠM ÁNH VÂN

BỆNH VIỆN TỬ DŨ

KHOA XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN Y HỌC

Đị tật bẩm sinh ở thai và trẻ sơ sinh

- 3-5% thai kì DTBS, bất thường NST, gen
- 1/150 trẻ sinh sống bị bất thường NST
 - Điều trị, phục hồi chức năng kém hiệu quả
- Kỹ thuật XN di truyền phát triển rất nhanh giúp chẩn đoán, can thiệp trước sinh hiệu quả

Lệch bội NST thường gặp	Tỉ lệ trẻ sinh sống
Trisomy 21	1 / 800
Trisomy 18	1 / 7.500
Trisomy 13	1 / 15.000
Monosomy X	1 / 5.000
Trisomy X	1 / 1.000
XXY (HC Klinefelter)	1 / 1.000
XYY	1 / 1.000

Nguồn:

Laura M. Carlson, Neeta L. Vora, MObstet Gynecol Clin North Am. 2017 Jun; 44(2): 245–256.

Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson genetics in medicine. 7th edition. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2007



Chỉ định chọc ối, xét nghiệm di truyền

Các tình huống chỉ định

- SLTS bất thường
- Tiền sử bất thường
- Siêu âm bất thường
- Thai phụ lo lắng

Các loại bất thường di truyền

- Bất thường NST: lệch bội NST, mất - lặp đoạn NST
- Bệnh gen: thừa hưởng từ cha/mẹ, đột biến gen mới
- Không rõ nguyên nhân nào, NST hay gen?

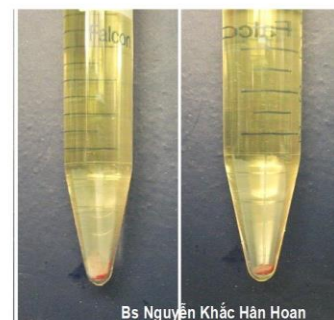
Câu hỏi của lâm sàng:

“Chỉ định xét nghiệm di truyền nào, kĩ thuật gì CĐT cho ca này ?”



Các kỹ thuật di truyền trong CĐT

- Phát hiện bất thường NST
 - **Karyotype** : là xét nghiệm căn bản, thường quy
 - số lượng, khảm, cấu trúc NST
 - loại bỏ được tế bào máu nhiễm vào dịch ối
 - **QF-PCR** : số lượng NST 13, 18, 21, X, Y,
 - **Array CGH** (CMA, chromosome microarray analysis)
 - số lượng copy của cả bộ NST
 - **FISH** : số lượng NST, đoạn NST cụ thể
- Phát hiện bất thường gen, DNA
 - PCR
 - Giải trình tự Sanger, NGS



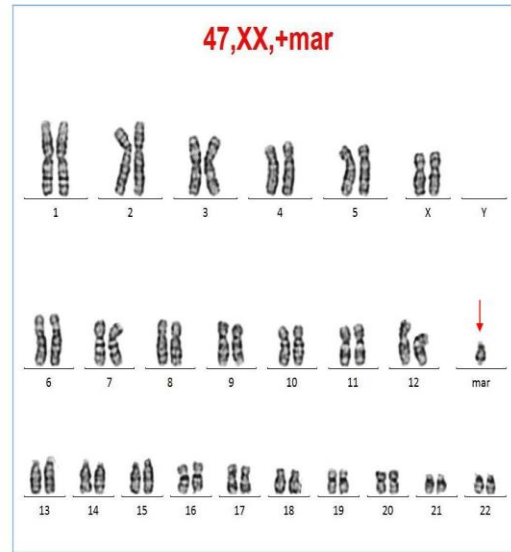
Bs Nguyễn Khắc Hân Hoàn

Nhiễm máu ++ (vết máu 20% - 50%) Nhiễm máu +++ (50% - 70%)

Mẫu dịch ối có lẫn máu (của mẹ hoặc thai?)
XN cấy ối, karyotype loại bỏ được tế bào máu.

Karyotype (nhiễm sắc thể đồ)

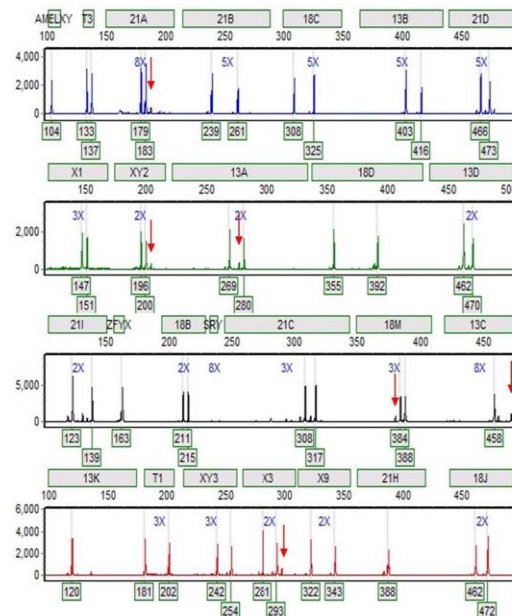
- Nhiễm sắc thể đồ băng G phổ biến nhất
 - Nhuộm băng bằng Giemsa
 - Độ phân giải 350-850 băng cả bộ NST
 - Mỗi băng có kích thước 5-10 Mb
- Ưu điểm: phân tích BỘ NST
 - Số lượng, thuần hay khảm
 - Cấu trúc (lặp, mất, trao đổi, đảo ngược...)
- Nhược điểm: KHÔNG khảo sát được
 - Mất đoạn, lặp đoạn NST < 5Mb
 - Đột biến gen, DNA
- Chỉ định trong CĐTS
 - Bất thường NST về số lượng, cấu trúc lớn
 - Có ngoại nhiễm tế bào mẹ



Một trường hợp karyotype là 47,XX
thừa một mảnh NST không rõ nguồn gốc

QF-PCR (Quantitative Fluorescent PCR)

- QF-PCR định lượng các đoạn DNA đặc hiệu NST
 - Khảo sát lệch bội các NST: 21, 18, 13, X, Y
- Ưu điểm
 - Nhanh
 - Chính xác
 - tiên đoán dương 100%
 - tiên đoán âm 99,7%
 - Phát hiện ngoại nhiễm tế bào mẹ, khảm > 10%
- Nhược điểm: KHÔNG khảo sát được
 - Cấu trúc NST (lặp, mất, trao đổi, đảo ngược...)
 - Thể khảm < 10%
- Chỉ định trong CĐTS
 - Lệch bội NST 13, 18, 21, X, Y
 - Kiểm tra xem có ngoại nhiễm tế bào mẹ

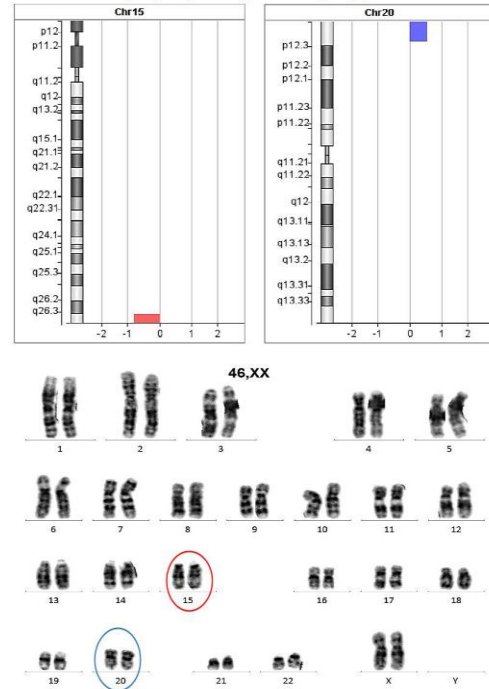


Một trường hợp ối có lẫn máu.
QF-PCR là XX, ngoại nhiễm tế bào mẹ
→ không thể kết luận được → phải nuôi cấy ối

Array CGH

- Array CGH (CMA, Microarray):
 - Khảo sát các đoạn ngắn dọc theo toàn bộ NST
 - Phát hiện lệch bội, lặp – mất đoạn NST
 - Phát hiện được khảm
- Ưu điểm:
 - Độ phân giải rất cao: 60K, 180K, 400K, 1M
 - Phát hiện mất đoạn, lặp đoạn nhỏ >~1kb - 1Mb
- Nhược điểm: KHÔNG khảo sát được
 - Đa bội
 - Bất cấu trúc NST cân bằng (đảo, chuyển đoạn)
- Chỉ định trong CĐTS
 - Thai/ trẻ sơ sinh dị tật bẩm sinh Bất thường
 - NST về mất – lặp đoạn nhỏ NST

Array CGH mất đoạn 3.3Mb NST 15 (15q26.3) và lặp đoạn 4.2Mb NST 20 (20p13) trong khi Karyotype bình thường.



Đọc kết quả xét nghiệm di truyền

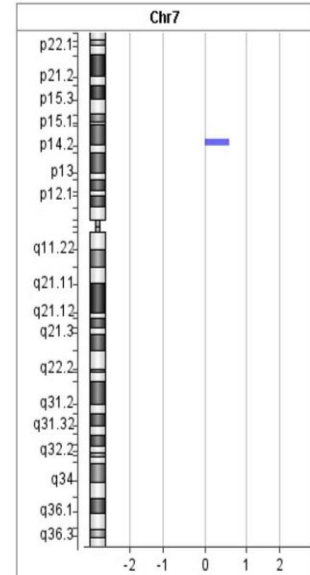
- Kết quả di truyền có phù hợp với lý do chỉ định XN không?
- Phát hiện của XN di truyền có phải là nguyên nhân DTBS của thai không?

Thai của N.T.S. 1985

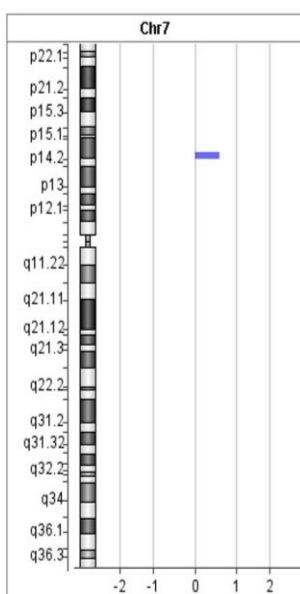
- Tiền sử: PARA 0000, 2 vợ chồng bình thường
- Khám: thai 22 tuần, dư ngón bàn tay T, ruột echo dày, double test 1/10.000
- Chỉ định: chọc ối + Array CGH + TORCH
- Kết quả:
 - PCR Rubella, CMV, Toxoplasma: Âm tính
 - **arr[GRCh37] 7p14.3(32837125_34884506)x3**
Dị hợp lặp đoạn NST 7p14.3 dài 2,1Mb
Chứa gen RP9 trội, gây bệnh vồng mạc
Phân loại lành tính hoặc chưa rõ ý nghĩa

Câu hỏi:

- Lặp đoạn này có gây: dư ngón, ruột echo dày, các DTBS khác?
 - Lặp đoạn này mới xảy ra (de novo) hay thừa hưởng từ cha/mẹ?
- Chỉ định: xét nghiệm Array CGH mẹ + cha của thai



Thai của N.T.S. 1985



Kết quả Array CGH

Thai phụ N.T.S. :

- arr(X,1-22)x2
- Bình thường

Cha của thai P.V.Đ.:

- **arr[GRCh37] 7p14.3(32837125_34884506)x3**
- Dị hợp lặp đoạn NST 7p14.3 dài 2,1Mb
- Kiểu hình lâm sàng cha bình thường



Kết luận

Lặp đoạn này ở thai là do thừa hưởng từ cha

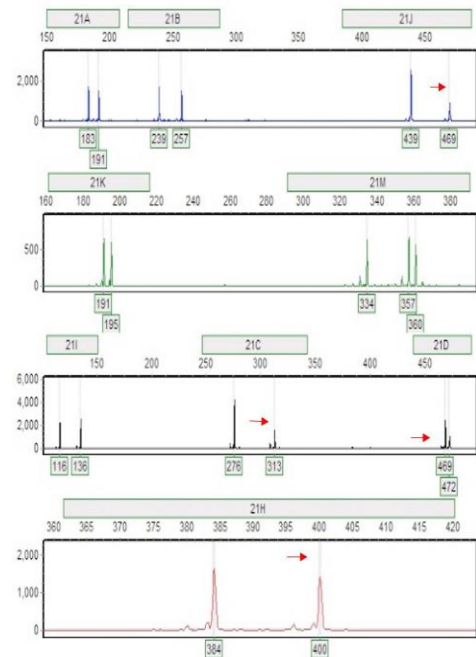
Lặp đoạn này có thể không gây bất thường ở thai

Thừa ngón, echo ruột dày có thể do nguyên nhân khác

Thai của N.T.B.L. 1985

- Tiền sử: PARA 1000, con trai t/d HC Down (?), karyotype 46,XY,add(15)(q25), mất lúc 8 tháng tuổi
 - 46,XY,add(15)(q25): cá thể nam, thêm đoạn trên nhánh dài NST 15 tại vị trí q25
 - Khám: thai 11-12 tuần, NIPT nguy cơ cao T21
 - Chỉ định: sinh thiết gai nhau + QF-PCR
 - **Kết quả QF-PCR: Partial trisomy 21**
 - Một đoạn NST 21 bị trisomy
 - 21q22.1-q22.3 (locus 21C, 21D, 21J, 21M)
 - Câu hỏi:
 - Lặp đoạn NST21 dài bao nhiêu ~ Mb?
 - Gây ra kiểu hình lâm sàng ra sao?
 - Bất thường NST 15 có ảnh hưởng thai lần này?
- ĐN chọc ối + xét nghiệm Array CGH 16 tuần

Kết quả QF-PCR: partial trisomy 21 (21q22.1-q22.3)



Thai của N.T.B.L. 1985

Kết quả Array CGH: có mất đoạn + lặp đoạn

- **Mất đoạn NST 15q26.2q26.3 dài 4,64Mb**
 - Còn gọi là partial monosomy
 - Đoạn mất chứa 7 gen Morbid OMIM
 - Cơ sở dữ liệu: suy tuyến cận giáp, chậm phát triển
- **Lặp đoạn NST 21q22.11q22.3 dài 16Mb**
 - Partial trisomy, đoạn lặp chứa 35 gen Morbid OMIM
 - Decipher: nhiều ca tương tự bị tai đống thấp, mũi ngắn, lùn, ngón tay queo, cổ ngắn, chậm phát triển
- Tiên lượng: kém
- Nguyên nhân mất đoạn, lặp đoạn:
 - Tự phát (mới xảy ra ở thai)
 - Cha/mẹ có trao đổi đoạn cân bằng -> truyền cho con KHÔNG cân bằng
- **Câu hỏi:**
 - Bất thường NST do thừa kế hay mới phát sinh?
 - Bộ NST của thai? Bộ NST cha và mẹ?

Amp/Gain/Loss/Del Intervals Table

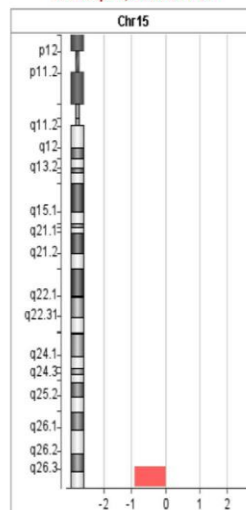
Chr	Start-Stop(bp)	Cytoband	Size(kb)	#Probes	Amp/Gain/Loss/Del	P-value	Annotations
chr15	97743868-102383473	q26.2-q26.3	4,638,606	160	-0.935	4.033E-301	LINC02254, LOC101927310, LINC00922...
chr21	31933700-48031515	q22.11-q22.3	16,097,816	555	0.512	4.9E-324	KRTAP23-2, KRTAP6-3, KRTAP6-2...

Amp=Amplification Del=Deletion
Total Amp/Gain/Loss/Del Intervals: 2

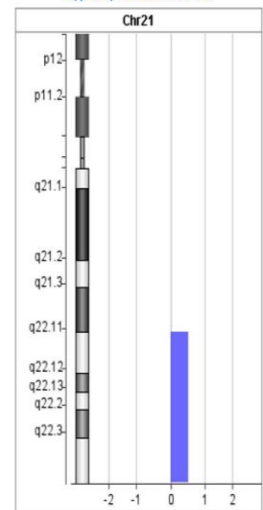
ISCN Nomenclature

arr(GRCCh37) 15q26.2q26.3(97743868..102383473)x1
arr(GRCCh37) 21q22.11q22.3(31933700..48031515)x3

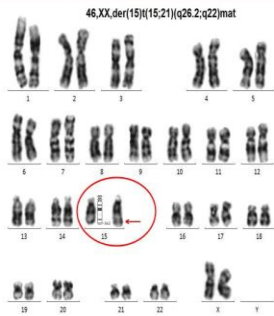
Mất đoạn 4,64Mb NST 15



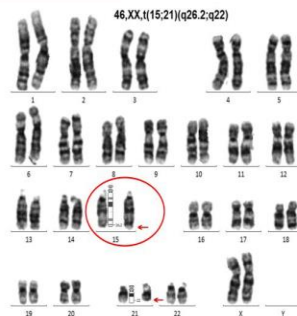
Lặp đoạn 16Mb NST 21



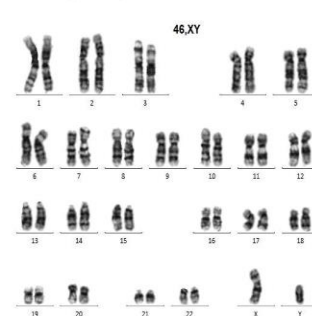
Thai của N.T.B.L. 1985



Karyotype ối:
46,XX,der(15)t(15;21)(q26.2;q22)mat
Bất thường thừa kế từ mẹ



Karyotype máu mẹ:
46,XX,t(15;21)(q26.2;q22)



Karyotype máu cha: 46,XY

- **Bất thường ở thai là do thừa kế từ mẹ:**
 - NST 15 trao đổi đoạn với NST 21 (mất 1 đoạn NST 15 và thừa 1 đoạn NST 21)
 - NST 21 bình thường



Bài học từ ca N.T.B.L. 1985 và N.T.S. 1985

- Thai bị mất và lặp đoạn NST
 - Có thể mới xảy ra hoặc thừa kế từ cha/mẹ
 - Có thể gây kiểu hình bệnh lý hoặc không (benign)
 - Cha/mẹ có thể bị trao đổi đoạn NST cân bằng hoặc là người mang mất, lặp đoạn NST
- Cần phối hợp các XN di truyền nếu có mất, lặp đoạn NST
 - Karyotype + Array CGH cho thai: để xác định mất, lặp đoạn
 - Karyotype + Array CGH cho cha/mẹ: để xác định nguồn gốc và ý nghĩa bất thường
- BS di truyền cần kết hợp Lâm sàng + Cơ sở dữ liệu di truyền (Decipher, Clinvar, OMIM...) để biện luận

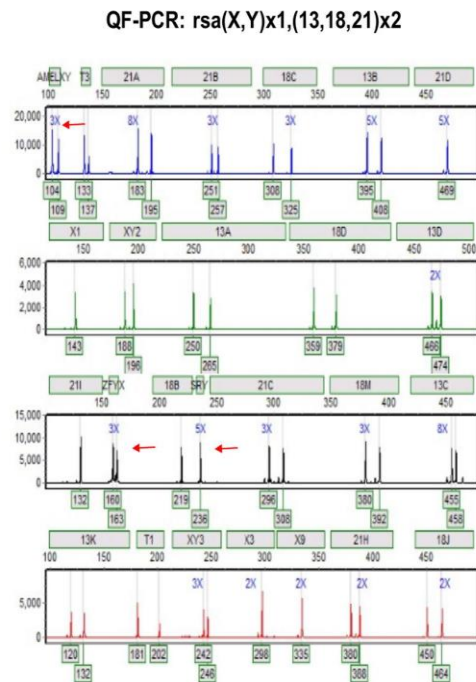
Thai của T.T.Q.T. 1984

- Tiền sử: PARA 2012, 2 con bình thường, 1 KGHĐ
- Khám: thai 17 tuần, NIPT nguy cơ cao XO
- Chỉ định: chọc ối + QF-PCR
- **Kết quả QF-PCR: XY bình thường**

Câu hỏi:

- Tại sao
 - NIPT là thai nữ XO mà QF-PCR là XY ?

→ Chỉ định Karyotype ối (cấy ối và phân tích NST đờ)



Thai của T.T.Q.T. 1984

Kết quả karyotype tế bào ối sau nuôi cấy:

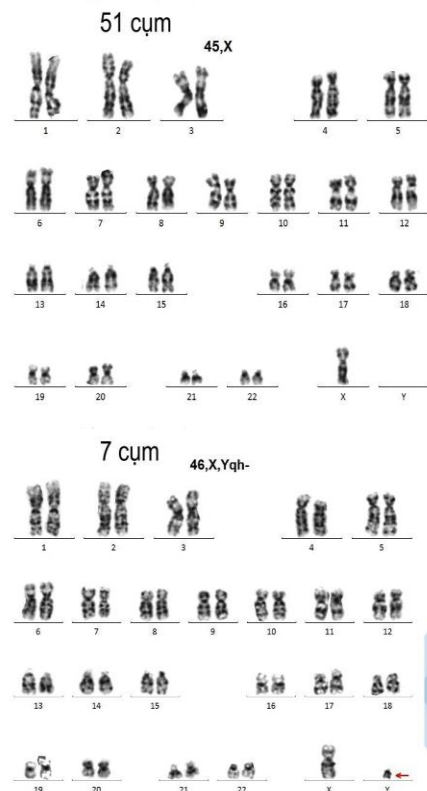
- **45,X[51]/46,X,Yqh-[7]**
- Khám 2 dòng tế bào
 - Dòng tế bào 45,X (51 cụm): **không có Y**
 - Dòng tế bào 46,X,Yqh- (7 cụm): **có Y** nhưng bị mất 1 đoạn nhánh dài

Câu hỏi:

- Tại sao NIPT là XO thuần (không có Y) ?
- Tại sao QF-PCR có số Y = X ?
- Đoạn NST Yqh- bị mất như thế nào?

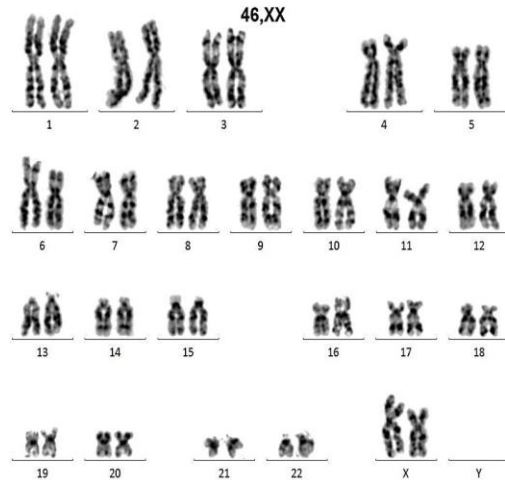
Đề nghị:

- XN QF-PCR mẫu ối sau cấy ?
- XN NST Y (AZF) mẫu ối trước cấy và sau cấy ?



Con gái bà P.T.K.N. 26/1/2021

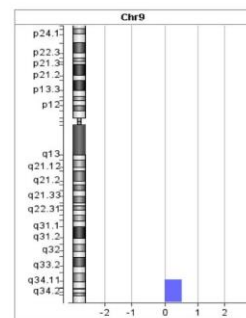
- Tuổi mẹ lúc sinh: 30 tuổi (1991)
 - Tuổi thai lúc sinh: 35 tuần CN lúc sinh: 2250g
 - Mẹ bỏ rơi con sau sinh, không rõ tiền sử gia đình và thai kỳ
 - Sau sinh:
 - APGAR = 7, suy hô hấp, thở máy
 - Nghi ngờ bất thường di truyền: Mặt ngắn, tay chân dài nhỏ, ngón tay ngón chân dài
 - Chỉ định XN karyotype máu (27/1/2021)
 - **Kết quả 46,XX : cá thể nữ, bình thường**
 - Câu hỏi:
 - có bất thường NST nhỏ (mất đoạn, lặp đoạn) mà karyotype không phát hiện được ?
- Chỉ định Array CGH (CMA)



Con gái bà P.T.K.N. 26/1/2021

- Kết quả Array CGH:
arr[GRCh37]9q33.3q34.3(129725804-141018984)x3
→ dup(9)(q33.3-q34.3): lặp đoạn NST 9, dài 11Mb
- Hội chứng lặp đoạn 9q34 trên cơ sở dữ liệu :
 - CN<2,9kg
 - Apgar thấp, thở khó - suy hô hấp sơ sinh
 - Mặt ngắn bất đối xứng, tay chân dài nhỏ (# HC Marfan)
 - Chậm phát triển tâm vận, tự kỷ, tăng động
- Bé mất 13/02/2021 (18 ngày tuổi) vì suy hô hấp

Lặp đoạn 9q34



Allderdice PW, et al. (1983). Duplication 9q34 syndrome. American journal of human genetics. 35(5), 1005-1019.

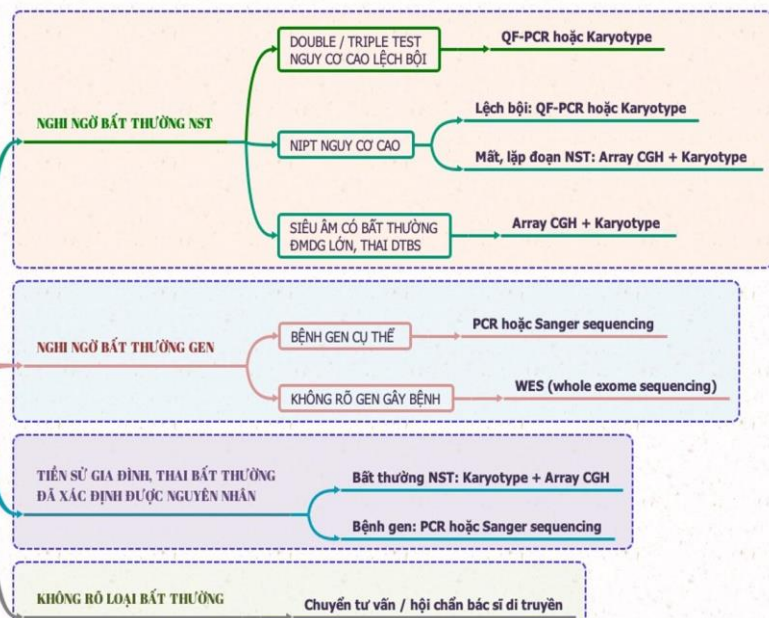
Con gái bà P.T.K.N. 26/1/2021

Kết luận:

- Chẩn đoán:
 - dup(9)(q33.3-q34.3): lặp đoạn NST 9, dài 11Mb
 - bất thường mới xảy ra (*de novo*)
 - bệnh cảnh lâm sàng phù hợp bất thường NST
 - Phải kết hợp Lâm sàng + Cơ sở dữ liệu di truyền
 - Karyotype không phát hiện trường hợp này vì đoạn lặp nằm ở khoảng băng trắng đầu nhánh dài NST rất khó nhận diện.
 - Array CGH đặc biệt hữu ích tìm nguyên nhân DTBS
- Phối hợp KARYOTYPE + Array CGH: làm rõ nguyên nhân DTBS



Chỉ định di truyền nào trong CĐTS?





Kết luận

- Chỉ định di truyền phụ thuộc vào tình huống lâm sàng
- BS lâm sàng + BS di truyền cần phối hợp kết quả XN và lâm sàng khi diễn giải và áp dụng KQ vào xử trí
- Karyotype là xét nghiệm di truyền cơ bản trong hầu hết các trường hợp
- Phát hiện của di truyền KHÔNG luôn luôn là nguyên nhân DTBS của thai
- Khảo sát kiểu gen, NST của cha, mẹ khi cần thiết để tìm mối liên quan kiểu gen – kiểu hình





HỘI THẢO KHOA HỌC SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN
TRƯỚC SINH & SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7



HỘI THẢO KHOA HỌC

SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7



BS. CKI. NGUYỄN VĂN THÔNG

*Trưởng khoa Di truyền Y học
Bệnh viện Hùng Vương*





SỞ Y TẾ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN HÙNG VƯƠNG



Chẩn đoán trước sinh các bất thường vi mất đoạn/lặp đoạn nhiễm sắc thể CNV: chúng ta đang ở đâu

BS. NGUYỄN VĂN THÔNG
Khoa Di Truyền y học
Bệnh viện Hùng Vương



Đồng hành cùng bạn
Vượt cạn an toàn

128 Hồng Bàng, Phường 12, Quận 5, TP. Hồ Chí Minh
ĐT: (84-8) 3 855532 - Fax: (84-8) 3 8574355
Email: bv-hvuong@hcm.vnn.vn - Web: www.bvhungvuong.vn



NỘI DUNG

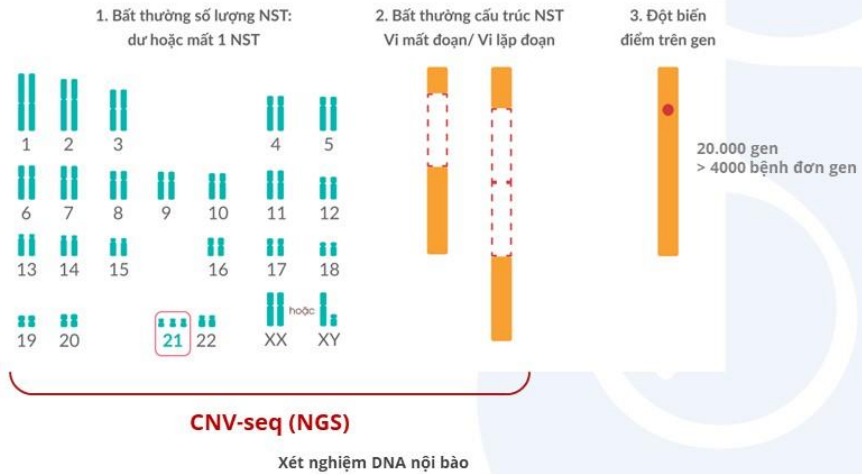
- Tại sao cần phải chẩn đoán bất thường CNV?
- Các xét nghiệm chẩn đoán CNV
 - FISH
 - MLPA
 - Microarray
 - NGS

Đồng hành cùng bạn Vượt cạn an toàn





3 cấp độ bất thường di truyền

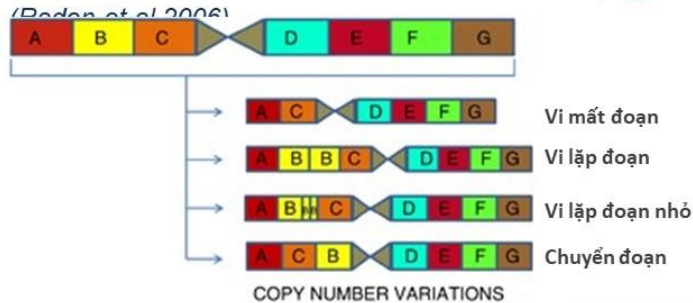


Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*



Copy number variation - CNV

Là biến thể số lượng bản sao có kích thước ≥ 1 kilobase so với bộ gen chuẩn



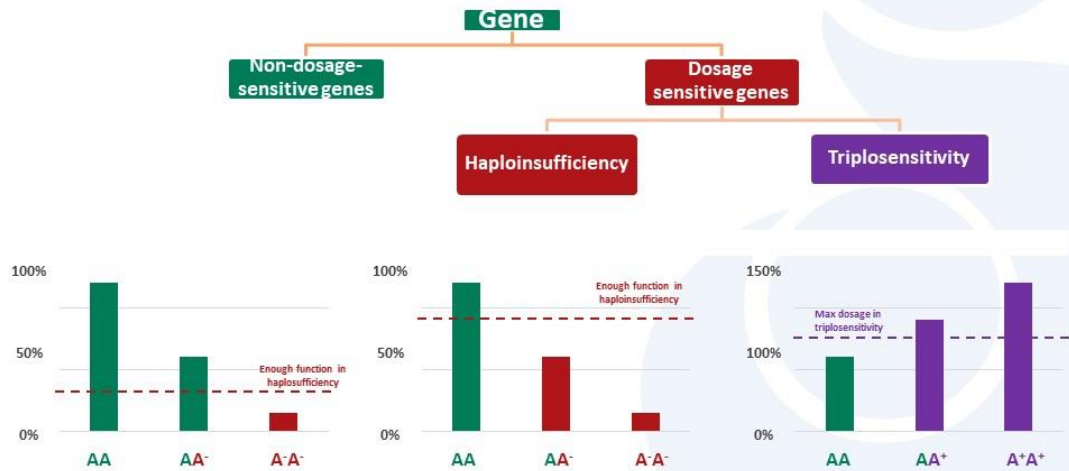
Copy Number Variation (CNV) – National Human Genome Research Institute

Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*





Liều lượng gen - Dosage sensitivity



Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*



CMA so với Karyotype trong tầm soát bất thường CNV ở nhóm nguy cơ trước sinh

N Engl J Med. 2012 December 6; 367(23): 2175–2184. doi:10.1056/NEJMoa1203382.

Chromosomal Microarray versus Karyotyping for Prenatal Diagnosis

Ronald J. Wapner, M.D., Christa Lese Martin, Ph.D., Brynn Levy, M.Sc.(Med.), Ph.D., Blake C. Ballif, Ph.D., Christine M. Eng, M.D., Julia M. Zachary, Melissa Savage, M.S., Lawrence D. Platt, M.D., David M.D., Thomas S. Aggarwal, M.B., Elizabeth Lamb, Ph.D., Elizabeth Lisa G. Shaffer, Departments of Obstetrics and Gynecology, University of Colorado Denver, Denver, Colorado, U.S.A., O.N.), Col

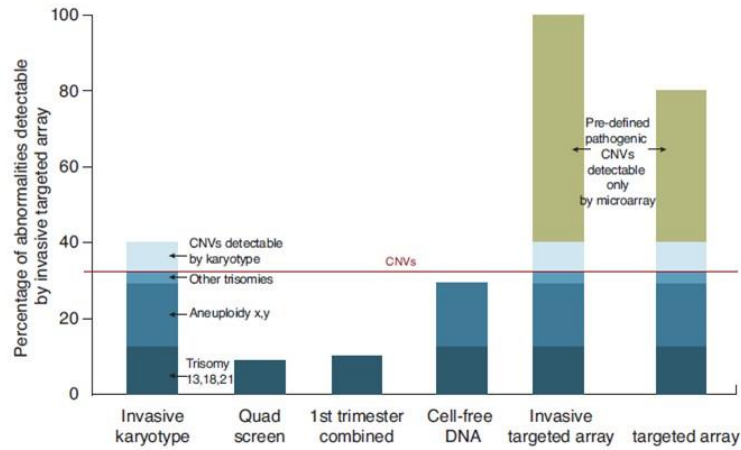
Nghiên cứu của NICHD: Từ 29 trung tâm của Mỹ, 4406 thai phụ.
 CMA so sánh với karyotype:
 Nhóm thai phụ có bất thường Siêu âm + karyotype bình thường:
6% trường hợp CMA cho kết quả bất thường
 Nhóm thai phụ xét nghiệm nguy cơ cao + karyotype bình thường:
1,7% trường hợp cho kết quả bất thường

Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*





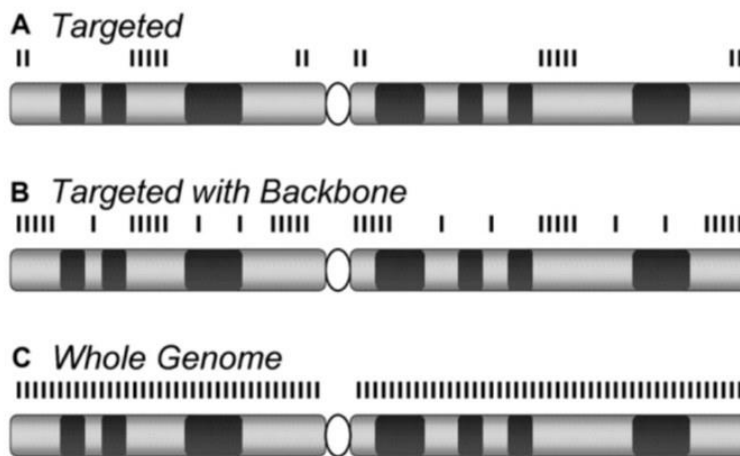
Các rối loạn di truyền phát hiện bằng các phương pháp xét nghiệm trước sinh



Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*



Các hệ microarray



Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*





CMA so với Karyotype trong tầm soát bất thường CNV ở nhóm nguy cơ sau sinh

ARTICLE

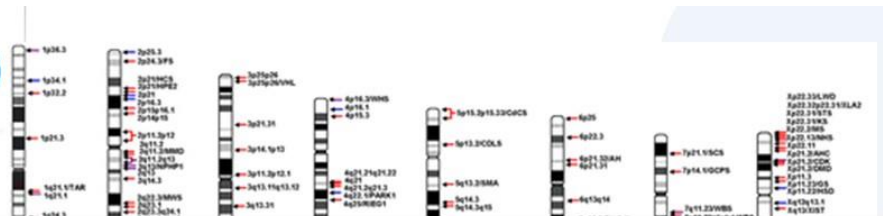
Consensus Statement: Chromosomal Microarray Is a First-Tier Clinical Diagnostic Test for Individuals with Developmental Disabilities or Congenital Anomalies

David T. Miller,^{1,*} Margaret P. Adam,^{2,3} Swaroop Aradhya,⁴ Leslie G. Biesecker,⁵ Arthur R. Brothman,⁶ Nigel P. Carter,⁷ Deanna M. Church,⁸ John A. Crolla,⁹ Evan E. Eichler,¹⁰ Charles J. Epstein,¹¹ W. Andrew Faucett,² Lars Feuk,¹² Jan M. Friedman,¹³ Ada Hamosh,¹⁴ Laird Jackson,¹⁵ Erin B. Kaminsky,² Klaas Kok,¹⁶ Ian D. Krantz,¹⁷ Robert M. Kuhn,¹⁸ Charles Lee,¹⁹ James M. Ostell,⁸ Carla Rosenberg,²⁰ Stephen W. Scherer,²¹ Nancy B. Spinner,¹⁷ Dimitri J. Stavropoulos,²² James H. Tepperberg,²³ Erik C. Thorland,²⁴ Joris R. Vermeesch,²⁵ Darrel J. Waggoner,²⁶ Michael S. Watson,²⁷ Christa Lese Martin,² and David H. Ledbetter^{2,*}

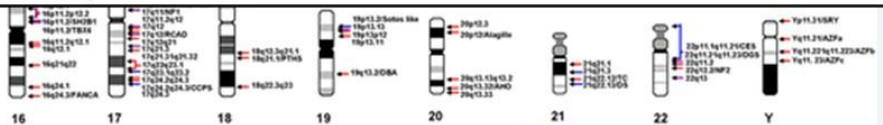
Chromosomal microarray (CMA) is increasingly utilized for genetic testing of individuals with unexplained developmental delay/intellectual disability (DD/ID), autism spectrum disorders (ASD), or multiple congenital anomalies (MCA). Performing CMA and G-banded karyotyping on every patient substantially increases the total cost of genetic testing. The International Standard Cytogenomic Array (ISCA) Consortium held two international workshops and conducted a literature review of 33 studies, including 21,698 patients tested by CMA. We provide an evidence-based summary of clinical cytogenetic testing comparing CMA to G-banded karyotyping with respect to technical advantages and limitations, diagnostic yield for various types of chromosomal aberrations, and issues that affect test interpretation. CMA offers a much higher diagnostic yield (15%–20%) for genetic testing of individuals with unexplained DD/ID, ASD, or MCA than a G-banded karyotype (~3%, excluding Down syndrome and other of its higher sensitivity for submicroscopic deletions and duplications. These are generally not detectable by arrays, but these are relatively infrequent causes of DD/ID, ASD, or MCA. Evidence strongly supports the use of CMA in place of G-banded karyotyping for DD/ID, ASD, or MCA. G-banded karyotype analysis should be reserved for patients with clinical features suggestive of Down syndrome, Turner syndrome, or Klinefelter syndrome.

CMA: 15-20%
Karyotype: 3,7-9,5%

Đồng hành cùng bạn **Vượt cơn an toàn**



Syndrome Name	Location	Size
22q11 deletion syndrome (Velocardiofacial / DiGeorge syndrome)	22:19022279-21098156 GRCh38	2.08 Mb
Angelman syndrome	15:22677345-28193120 GRCh38	5.52 Mb
Charcot-Marie-Tooth syndrome type 1A (CMT1A)	17:14194598-15567589 GRCh38	1.37 Mb
Cri du Chat Syndrome (5p deletion)	5:10001-12533192 GRCh38	12.52 Mb
Miller-Dieker syndrome (MDS)	17:150208-2685615 GRCh38	2.54 Mb
Prader-Willi syndrome	15:22677345-28193120 GRCh38	5.52 Mb
RCAD (renal cysts and diabetes)	17:36459259-37856298 GRCh38	1.40 Mb
Williams-Beuren Syndrome (WBS)	7:73330452-74728334 GRCh38	1.40 Mb
Wolf-Hirschhorn Syndrome	4:1567470-2108509 GRCh38	541.04 kb



Anja Weise, Kristin Mrasek, Elisabeth Klein. Microdeletion and Microduplication Syndromes. J Histochem Cytochem. 2012 May; 60(5): 346–358.

Đồng hành cùng bạn **Vượt cơn an toàn**

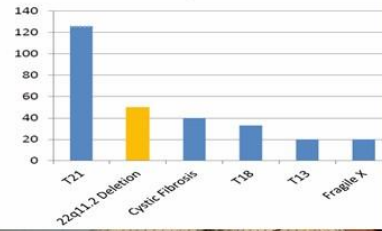




Hội chứng DiGeorge

- Do vi mất đoạn 22q11.2
- Tỷ lệ ~ 1/2000
- Là nguyên nhân phổ biến thứ 2 gây ra dị tật tim bẩm sinh.
- Liên quan đến bất thường nhiều hệ cơ quan trong cơ thể.

Rate of occurrence per 100 000 live births



Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*



Tại sao cần phải chẩn đoán bất thường CNV?



Biến chứng nặng nề cho thai nhi và trẻ sơ sinh



Tần suất không thay đổi theo tuổi mẹ

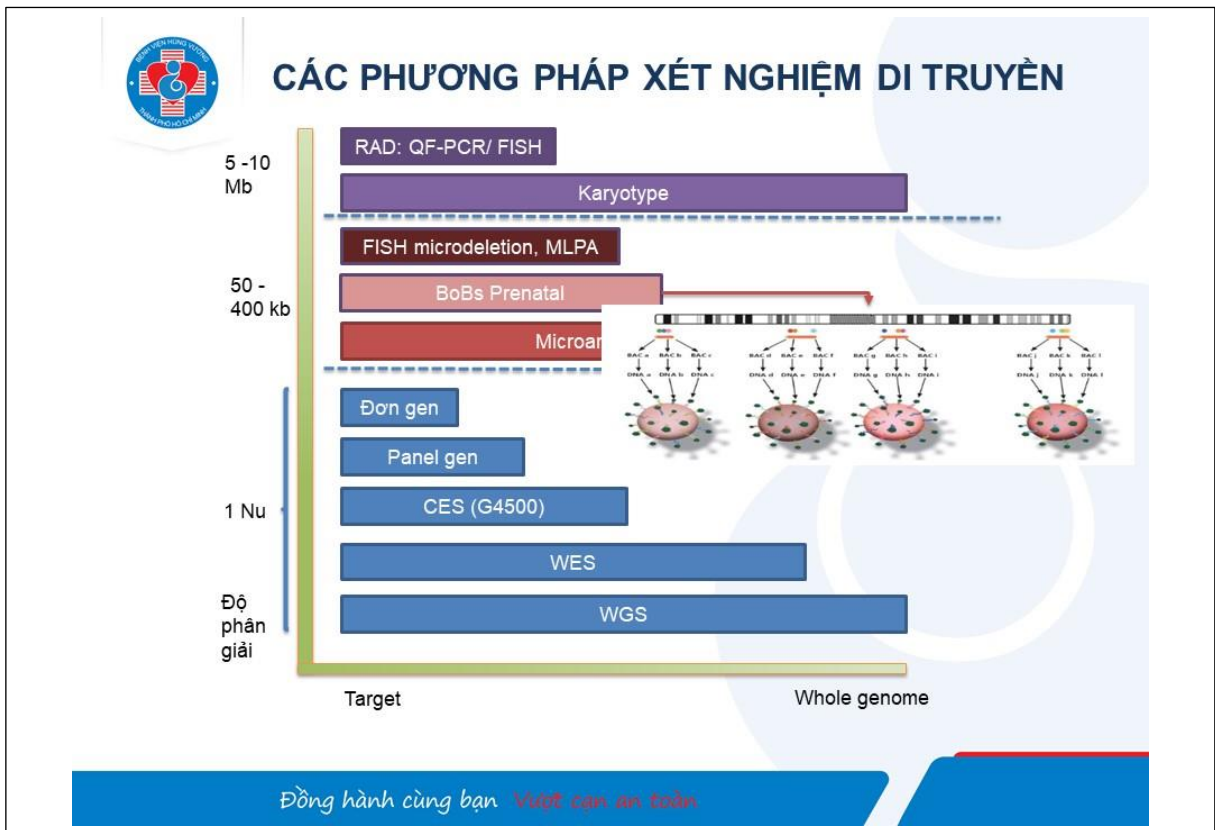
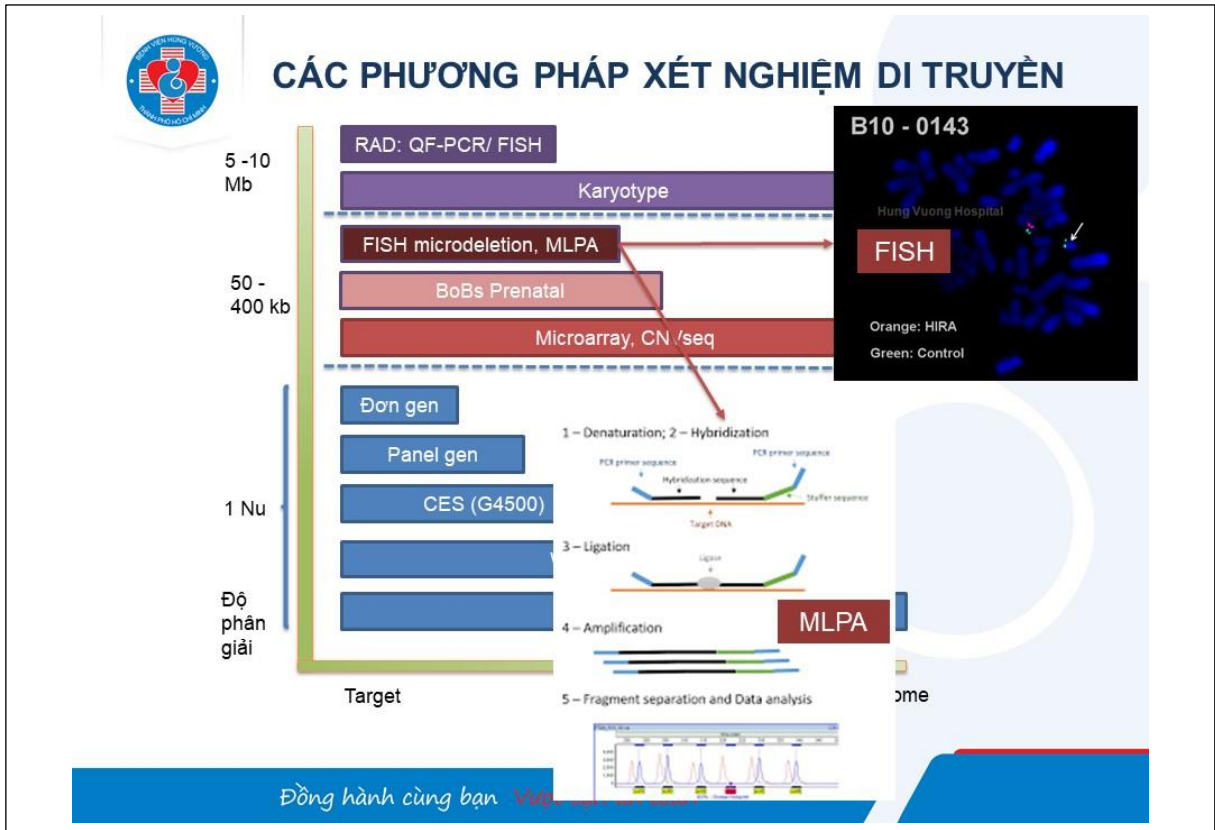


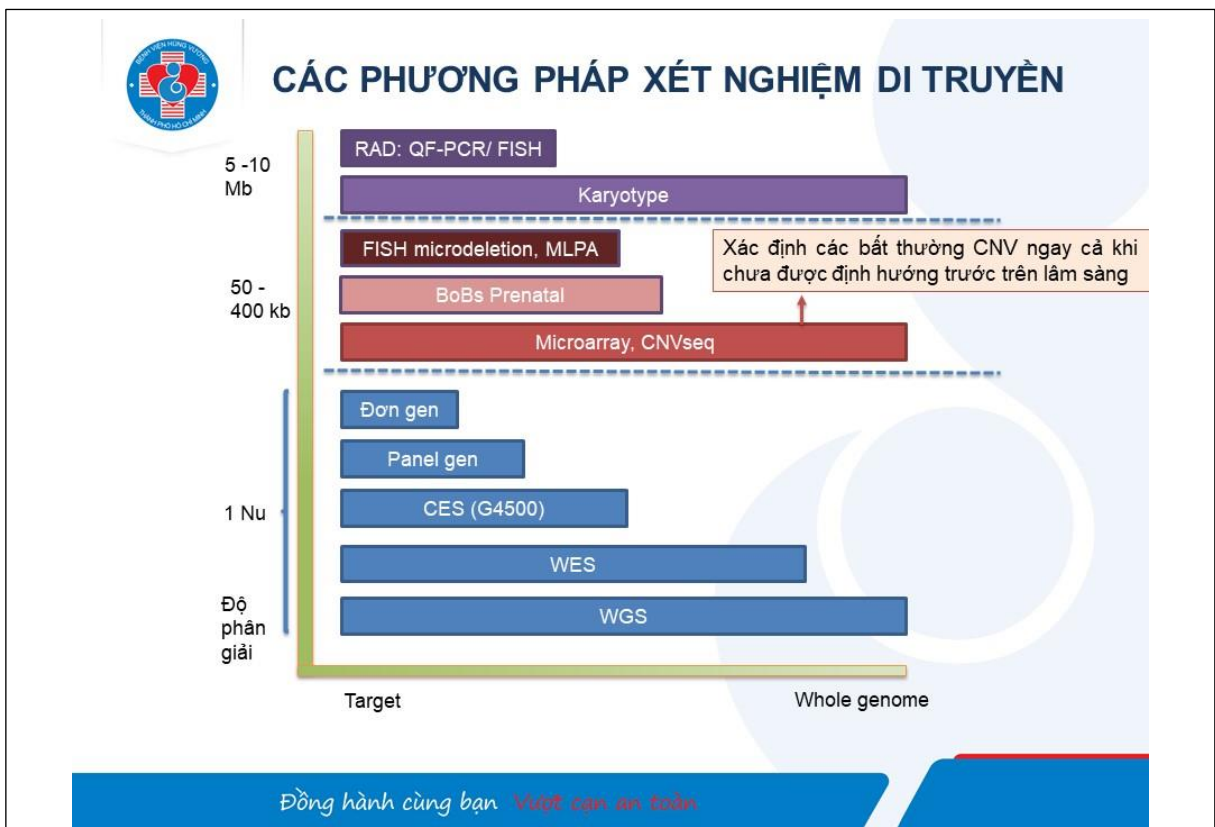
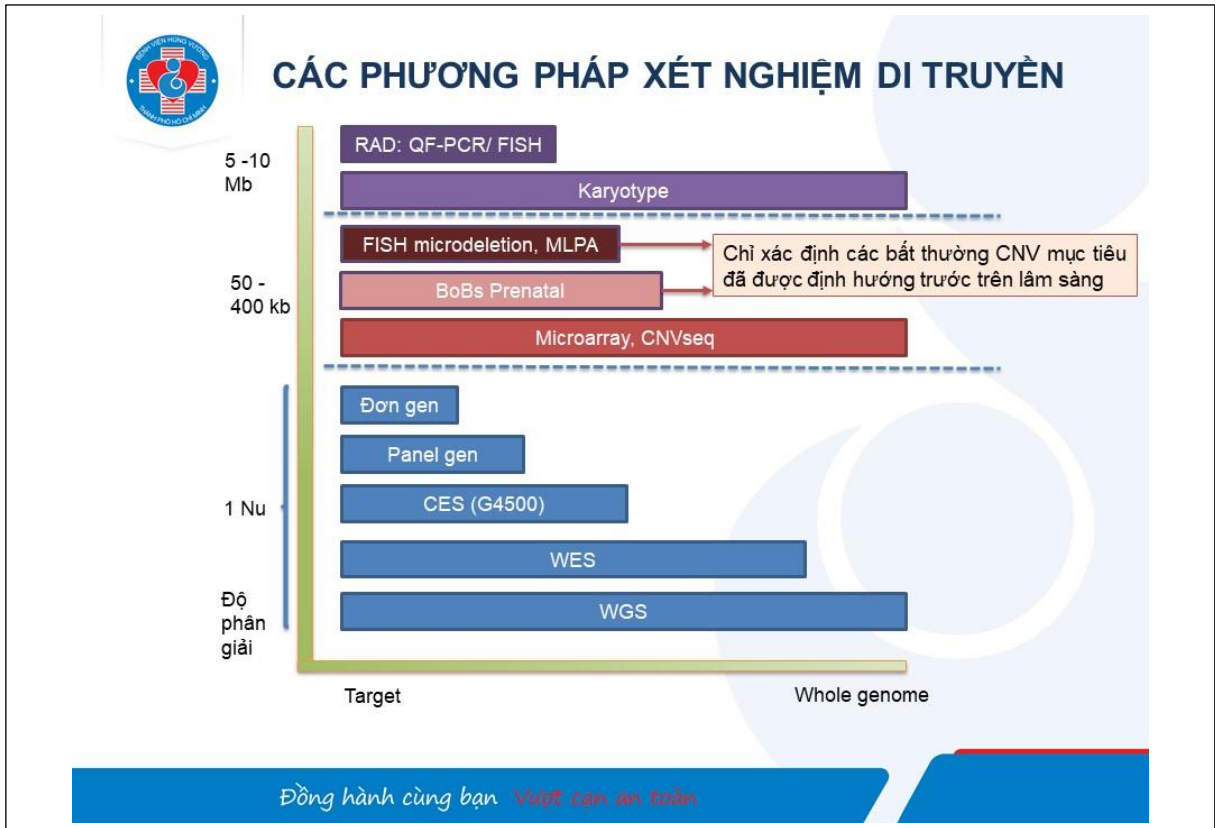
Siêu âm hình thái có thể không quan sát thấy



Một số xét nghiệm di truyền thường quy không khảo sát được

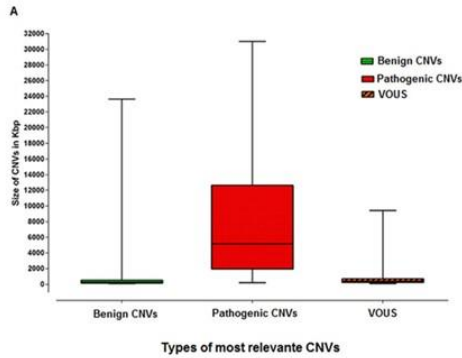
Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*







Phạm vi khảo sát phù hợp của CNV



ACMG

Các bất thường CNV nên được khảo sát ở độ phân giải lớn hơn **400kb**

Copy Number Variations in a Cohort of 420 Individuals with Neurodevelopmental Disorders From the South of Brazil. doi: 10.1038/s41598-019-54347-z. PMID: 31780800; PMCID: PMC6882836.

Đồng hành cùng bạn **Vượt cạn an toàn**

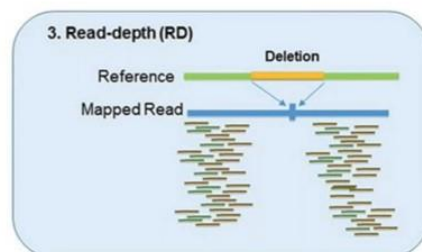


Công nghệ giải trình tự CNV

How are CNVs detected from NGS data?

Read-depth mapping

- Observed number of mapped reads vs the expected number of mapped reads in a genomic interval
- Normalization of data needed to overcome the noise due to capture techniques; GC content
- Comparison against reference samples
- The most common method used for CNV calling from WES data



Pirooznia M et al. PMID: 25918519

Đồng hành cùng bạn **Vượt cạn an toàn**





Hướng dẫn chuyên môn hiện nay



The American College of
Obstetricians and Gynecologists
WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS



Society for
Maternal-Fetal
Medicine



THE SOCIETY OF
OBSTETRICIANS AND
GYNAECOLOGISTS
OF CANADA



Canadian College of Medical Genetics
Collège canadien de génétique médicale

Chẩn đoán tiền sinh

SMFM-ACOG

- Bất thường cấu trúc thai nhi trên siêu âm trước khi sinh hoặc thai chết lưu
 - CNV thay thế karyotype thông thường

SOGC & CCMG

- CNV nên được chỉ định khi:
 - Nhiều dị tật thai nhi được phát hiện hoặc
 - NT \geq 3-3,5 mm

<https://www.obgproject.com/2017/11/30/use-microarrays-prenatal-postnatal-setting-current-professional-guidelines/>

Đồng hành cùng bạn **Vượt cạn an toàn**



Phân loại CNV

Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)

Erin Rooney Riggs¹, Erica F Andersen^{2,3}, Athena M Cherry⁴, Sibel Kantarci⁵, Hutton Kearney⁶, Ankita Patel⁷, Gordana Raca⁸, Deborah I Ritter⁹, Sarah T South¹⁰, Erik C Thorland⁶, Daniel Pineda-Alvarez¹¹, Swaroop Aradhya^{4,11}, Christa Lese Martin¹²

Affiliations + expand

PMID: 31690835 PMID: PMC7313390 DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8

Free PMC article

Lành tính

Chưa rõ chức năng

Gây bệnh



Switch to CNV Gain Switch to CNV Loss

ClinGen CNV Interpretation Calculator

Welcome to the ClinGen CNV Interpretation Calculator. The calculator is based on the CNV scoring metrics that appear in the ACMG Technical Standards. This tool is designed to help you keep track of the points you have assigned based on the evidence you have observed, then tallies the points to help you arrive at preliminary CNV classification.

CNV-Loss

CNV-Loss calculator helps to evaluate clinical significance of Copy Number losses

CNV Loss

CNV-Gain

CNV-Gain calculator helps to evaluate clinical significance of Copy Number gains

CNV Gain

Đồng hành cùng bạn **Vượt cạn an toàn**





Quy trình đánh giá CNV

1. So sánh với các hội chứng được biết ghi nhận trong y văn

2. ACMG / CNV guidelines

3. So sánh với hệ thống dữ liệu ghi nhận các CNV tương tự

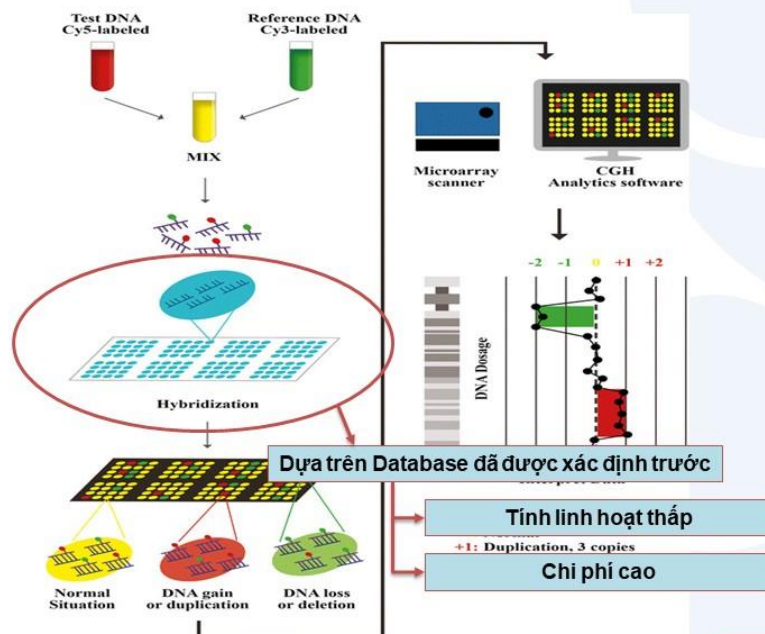
Database of Genomic Variants

A curated catalogue of human genomic structural variation

Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*



Hạn chế của xét nghiệm CMA?

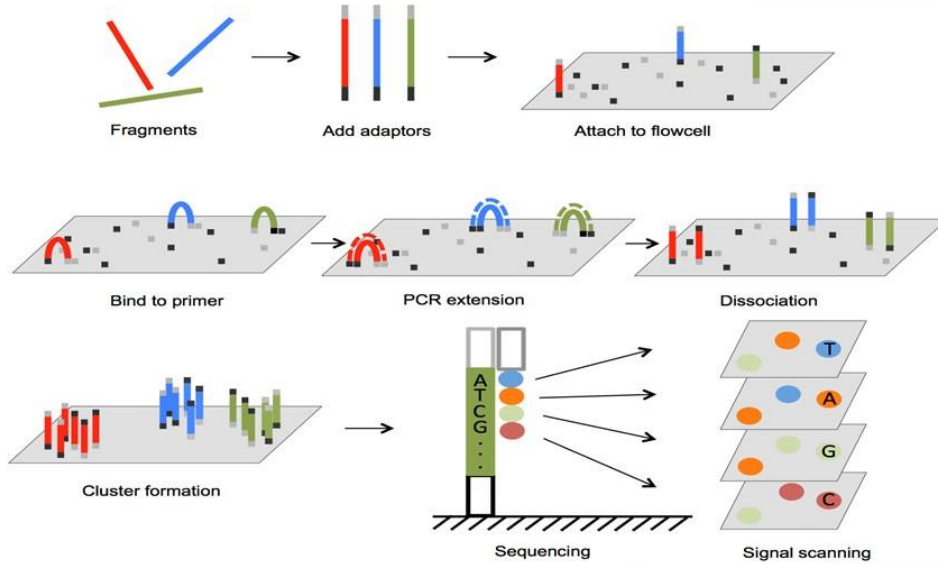


Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*





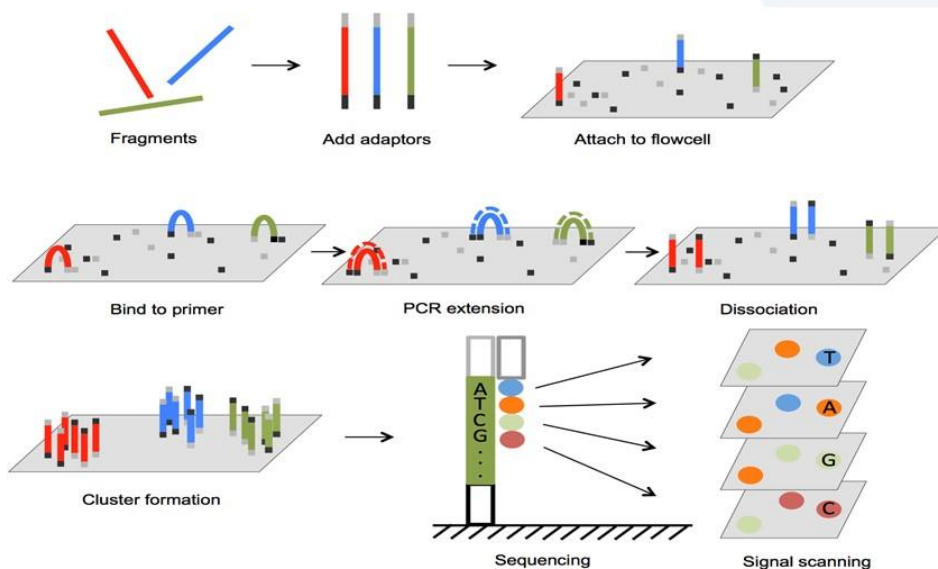
Next-Generation Sequencing(NGS)



Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*



Next-Generation Sequencing(NGS)



Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*





So sánh các xét nghiệm phát hiện CNV

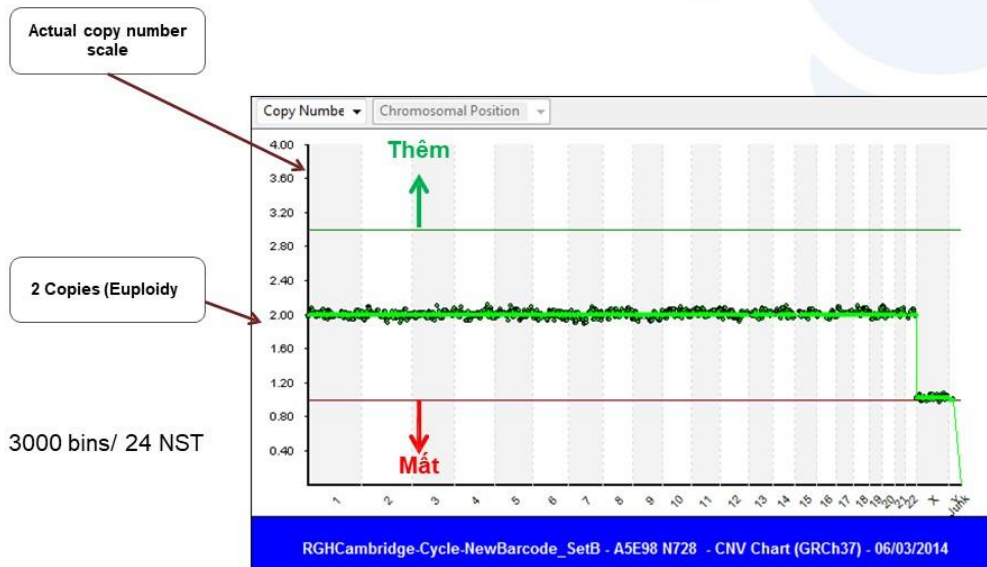
Xét nghiệm	Kích thước	Khảo sát	Thời gian trả kết quả	Chi phí
Karyotype	5-10 Mb	Toàn bộ NST	2-3 tuần	\$
FISH	100 kb	Sử dụng mỗi	7 ngày	\$ \$
MLPA	>1 exon	Sử dụng mỗi	3-4 ngày	\$ \$
Microarray	20-200kb	Toàn bộ NST	10-14 ngày	\$ \$ \$
NGS	100 kb-150kb	Toàn bộ NST	4-6 ngày	\$ \$

NGS cho ưu thế vượt trội về độ chính xác cao, chi phí thấp, thời gian trả kết quả ngắn

Đồng hành cùng bạn **Vượt cạn an toàn**



Ứng dụng của NGS (CNV-seq) trong chẩn đoán bất thường CNV

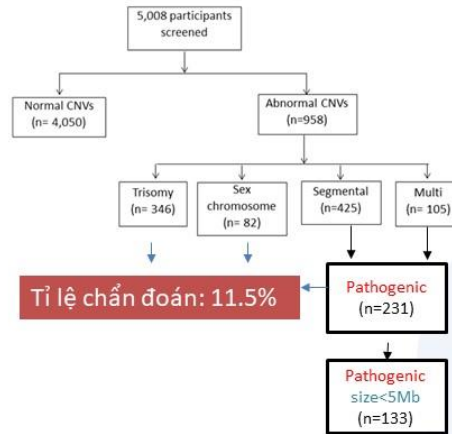


Đồng hành cùng bạn **Vượt cạn an toàn**





Nghiên cứu CNV tại viện di truyền

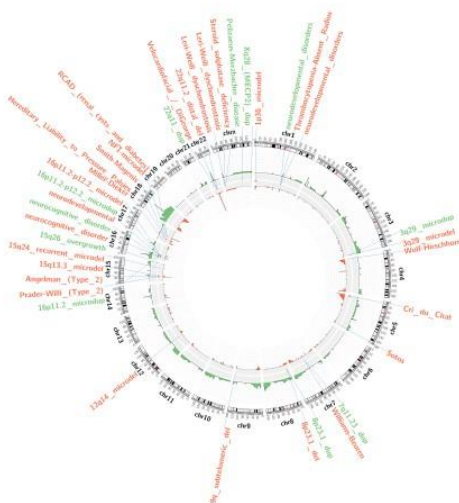


Xét nghiệm CNV độ phân giải cao tăng tỉ lệ chẩn đoán 20.18%

Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*



Nghiên cứu CNV tại viện di truyền



Hội chứng CNV thường gặp nhất:

- Di George
- Cri-du-chat
- Prader Willi & Angel man
- RCAD

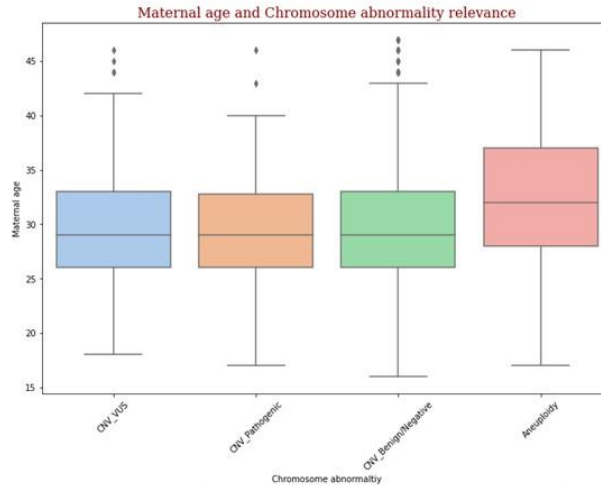
Submitted manuscript. All rights reserved

Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*





CNV và tuổi mẹ



Không phát hiện tương quan giữa tuổi mẹ và các bất thường CNV mất – lặp đoạn

Submitted manuscript. All rights reserved

Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*



Lợi thế của CNV-seq so với CMA?

CMA	CNV-seq
Yêu cầu dữ liệu trước	Không yêu cầu dữ liệu trước
Khó khăn trong việc phân tích các trình tự tương tự trong cùng bộ gene	Phân tích được trình tự tương tự trong cùng bộ gene
Không thể phát hiện ra các biến thể gen mới	Tiềm năng khám phá cao
Tính linh hoạt thấp	Tính linh hoạt cao
Chi phí cao	Chi phí tương đối

Đồng hành cùng bạn *Vượt cạn an toàn*





Thông tin mang về

- Xét nghiệm CNV độ phân giải cao là một công cụ hỗ trợ đắc lực cho chẩn đoán tiền sinh
- Kết quả CNV cần được tư vấn kỹ lưỡng kết hợp giữa lâm sàng và di truyền để hiểu rõ tác động của CNV lên thai kỳ

Đồng hành cùng bạn *Vượt cơn an toàn*

XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN





HỘI THẢO KHOA HỌC

SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7



ThS.BS. LÊ HỒNG THỊNH

*Trưởng khoa Xét nghiệm - Di truyền học
Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ*





BV PHỤ SẢN TP CẦN THƠ

SÀNG LỌC SƠ SINH CÁC BỆNH RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH TẠI TRUNG TÂM SÀNG LỌC CẦN THƠ

ThS.BS Lê Hồng Thịnh
TK. Xét nghiệm – Di truyền học
Trung Tâm SL-CĐ TS&SS Cần Thơ
Bệnh viện Phụ sản TP Cần Thơ
DRTHINHPHUSANCT@GMAIL.COM

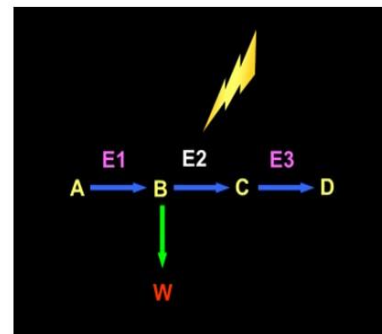
Nơi gửi trọn niềm tin



Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh (RLCHBS)

- Rối loạn chuyển hóa xảy ra do thiếu enzyme, receptor, protein vận chuyển
- Trên 1000 bệnh khác nhau; tỷ lệ mới mắc 1/800

(Mak CM1, Lee HC, Chan AY, Lam CW. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013 Nov;50(6):142-62. doi: 10.3109/10408363.2013.847896.)



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh (RLCHBS)



Đặc điểm chung của các RLCHBS:

- Diễn tiến bệnh chậm không được phát hiện trên lâm sàng khi sinh
- Có thể dẫn đến tổn thương thần kinh nghiêm trọng
- Tử vong có thể xảy ra trước khi được chẩn đoán và điều trị trong một số trường hợp.



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh (RLCHBS)



Các triệu chứng của RLCHBS

- **Không đặc hiệu:** hôn mê, nôn mửa, mùi đặc trưng và chậm phát triển
- Một số có thể có những triệu chứng cấp đe dọa tới khả năng sinh tồn: có thể chẩn đoán sớm bệnh.

Sàng lọc sơ sinh các RLCHBS cung cấp cơ hội chẩn đoán và điều trị sớm trước khi xảy ra các tổn thương nghiêm trọng và không thể hồi phục



Nơi gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct





Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh (RLCHBS)

LC – MS/MS

Hệ thống sắc ký lỏng hiệu năng cao – Khối phổ kép

- Cho phép nhận chóng xác định nhiều loại bệnh khác nhau trên cùng một mẫu xét nghiệm
- Hệ quả:
 - ✓ Các phương pháp và các xét nghiệm sàng lọc phát triển nhanh hơn so với việc điều trị các trường hợp bệnh lý

Phát hiện các bệnh **không có khả năng điều trị** có thể không giúp được gì cho trẻ sơ sinh, nhưng có thể giúp cho gia đình chẩn đoán bệnh sớm và **lên kế hoạch mang thai trong tương lai**.

Mời gửi trọn niềm tin

www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct



Chương trình sàng lọc sơ sinh tại TTSLCĐTS&SS CT

SLSS tại BV Phụ sản Cần Thơ bằng kỹ thuật Xét nghiệm

1. Thiếu men G6PD (G6PD)
2. Suy giáp bẩm sinh (TSH)
3. Tăng sản tuyến thượng thận (17-OHP)
4. Galactosemia (TGAL)
5. Thiếu hụt enzyme biotinidase (BTD)
6. Xơ nang (IRT)
7. 50 bệnh Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh (Phân tích kết hợp 77 chỉ số xét nghiệm)

Sàng lọc 83
chỉ số xét
nghiệm (56
bệnh)

SLSS tại BV Phụ sản Cần Thơ bằng kỹ thuật khác

1. Sàng lọc Khiếm thính bẩm sinh
2. Sàng lọc Tim bẩm sinh

Mời gửi trọn niềm tin

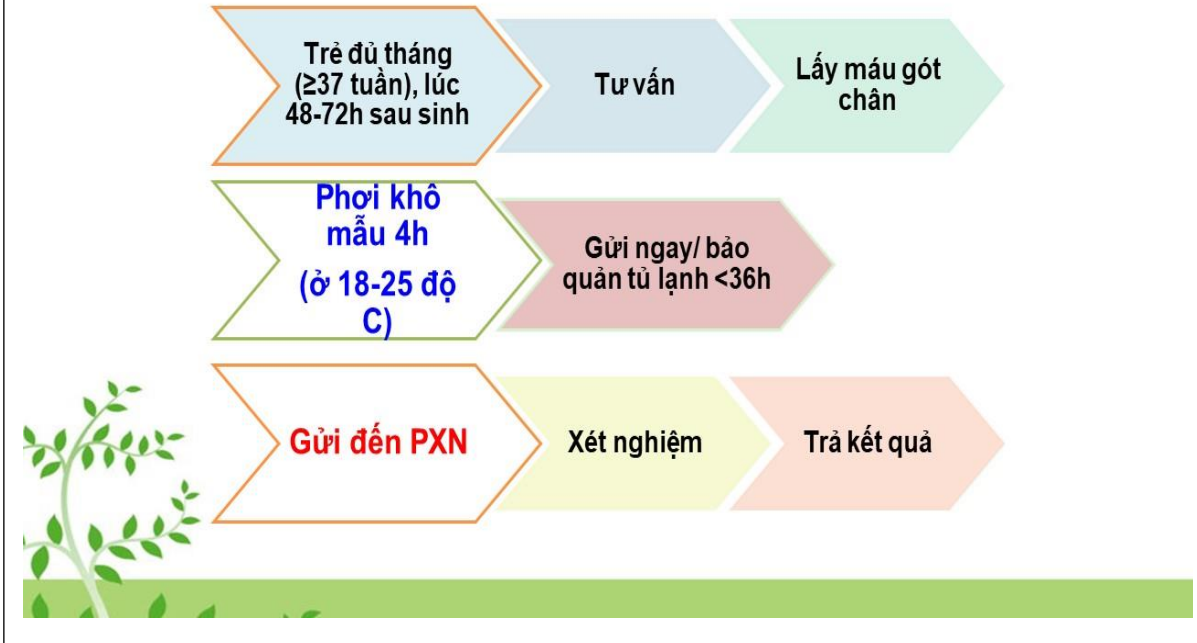
www.bvphusanct.com.vn

www.facebook.com/bvphusanct

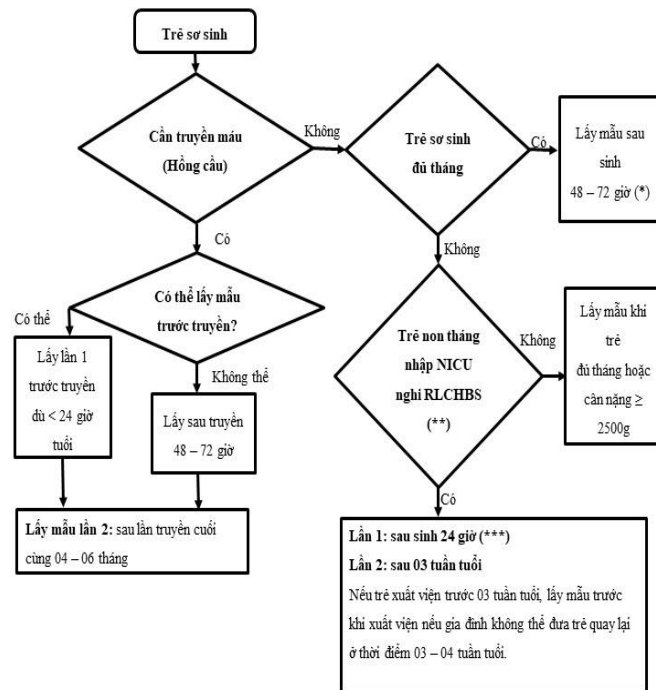




Sơ đồ tóm tắt quá trình sàng lọc sơ sinh



Lựa chọn thời điểm lấy mẫu phù hợp





Lưu ý khi lấy mẫu máu gót chân SLSS

Yêu cầu nhân sự và loại mẫu

- Nhân viên y tế lấy mẫu: phải được đào tạo về kỹ thuật lấy mẫu sàng lọc sơ sinh.
- Loại mẫu: máu gót chân hoặc máu tĩnh mạch lên giấy thấm chuyên dụng.
 - Lấy máu gót chân: ưu tiên sử dụng vì ít gây mất máu cho trẻ.
 - Lấy máu tĩnh mạch: được thực hiện kết hợp khi trẻ có chỉ định làm các xét nghiệm khác cần lấy máu tĩnh mạch. Lưu ý: không lấy máu có chứa chất kháng đông/dùng ống mao quản. Kim luồn cánh bướm (nếu có dùng) nên được rút ngắn chiều dài dây dẫn máu để máu ra nhanh và ít tạo cục máu đông hơn.



Lưu ý khi lấy mẫu máu gót chân SLSS

Số ô máu cần lấy

- Số vòng tròn (ô máu) đạt chuẩn cần lấy cho mỗi trẻ sơ sinh:
 - Đối với Gói 2 bệnh (G6PD, TSH): lấy máu chỉ 2 vòng tròn
 - Đối với Gói 3 bệnh (G6PD, TSH, 17-OHP): lấy máu 2 đến 3 vòng tròn.
 - Đối với Gói 6 bệnh (G6PD, TSH, 17-OHP, IRT, BTĐ, TGALT): lấy máu 3-4 vòng tròn.
 - Gói 50 bệnh RLCHBS: lấy máu 1 – 2 vòng tròn.
 - **Nếu làm chung cả 56 bệnh trên 1 giấy thấm:** Lấy 4-5 vòng tròn.



Tiếp cận nghi ngờ RLCHBS tại ICU/NICU

	Tiếp cận RLCHBS/NICU	Vấn đề lưu ý?
Triệu chứng	Thở nhanh bất thường? (Tachypnea)	Toan chuyển hóa? (Metabolic acidosis)
biểu hiện	Giảm trương lực cơ (Hypotonia)?	Thiếu hụt năng lượng? (Energy deficiency)
	Tăng trương lực cơ?	Tăng NH ₃ máu/Lactat?
	Co giật? (convulsion)	
	Hôn mê? (coma)	
Tiếp cận thăm khám thường quy	Keton niệu (Ketonuria)	Toan chuyển hóa?
	NH ₃ máu (amoniac)	Tăng NH ₃ máu?
	Glucose máu	Giảm đường huyết?
	Khí máu ĐM – Toan chuyển hóa	Anion gap?
	Suy gan	AST, ALT, LDH, CK?
Xét nghiệm chuyên biệt	Khác	Lactat máu?
	Mẫu máu (tươi, giấy thấm khô)	Acid béo – acylcarnitines (MS/MS)
		Giải trình tự gen (NGS)
	Nước tiểu (tươi)	XN sinh hóa khác
		Acid hữu cơ – organic aciduria (GC/MS)

Xử trí trường hợp nguy cơ cao RLCHBS

- XN sinh hóa máu hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi mức độ ảnh hưởng cơ quan:

XN Sinh hóa (máu tĩnh mạch)	Cách lấy mẫu
1. Ure, Creatinin, Glucose	
2. AST, ALT, LDH, CK	
3. Bilirubin	Ống Heparin
4. Lactat	
1. Tổng phân tích tế bào máu ngoại vi	Ống EDTA
2. NH ₃ máu Tĩnh mạch	(Lấy mẫu NH₃ xong phải cho vào xô đá lạnh ngay, sau đó gửi đến PXN ngay trong vòng 20-30 phút, trước khi lấy mẫu bảo trước cho PXN khoảng 30 phút để chuẩn bị hóa chất)
1. Khí máu động mạch	Mẫu động mạch (nghi toan chuyển hóa)

Xử trí trường hợp nguy cơ cao RLCHBS

XN chẩn đoán	Cách lấy, bảo quản và gửi mẫu
+ Định lượng acid amin máu (nhóm RLCH acid amin)	+ 2-3mL máu tĩnh mạch, dùng ống Heparin 3 hoặc 5mL + Ly tâm lấy huyết tương (3000 vòng/phút): Nên tách huyết tương trong vòng một giờ sau khi lấy máu để tránh đường máu giảm, kali có thể từ hồng cầu ra làm tăng kali máu. + Hút huyết tương cho vào ống Eppendorf, V = 500microL/ống + Gửi mẫu: Càng sớm càng tốt, mẫu được bảo quản trong đá khô khi gửi. Nếu không thể gửi sớm, cho mẫu vào ngăn đá tủ lạnh để bảo quản. Lấy ra và gửi kèm đá khô không giải đông.
+ Định lượng acid hữu cơ niệu (nhóm RLCH Acid hữu cơ)	+ Lấy 5 mL nước tiểu vào lọ sạch (không cần tiệt trùng), ưu tiên sau khi ngủ dậy để nước tiểu cô đặc hơn. + Gửi mẫu càng sớm càng tốt, mẫu được bảo quản trong thùng đá khô khi gửi, nếu chưa gửi liền thì bảo quản trong ngăn đá tủ lạnh.



Xử trí trường hợp nguy cơ cao RLCHBS

XN chẩn đoán	Cách lấy, bảo quản và gửi mẫu
+ Giải trình tự gene (NGS): gói G4500	+ Cho các trường hợp khó chẩn đoán hoặc các xét nghiệm khác không rõ ràng + Chỉ cho biết có mang gene bệnh, không biết mức độ bệnh. + Tầm soát việc mang gene di truyền cho cả cha, mẹ, thai nếu lo lắng nguy cơ xảy ra cho lần sinh sau.





Thông tin liên lạc hỗ trợ

Vấn đề cần hỗ trợ	SĐT	Họ tên	Chức vụ
Lấy & gửi mẫu, trả KQ	0945.904.456/ 02926.252.608	ThS.BS. Lê Hồng Thịnh	TK XN-DTH
Tư vấn chọc ối	0983.111.904	BS. CKII. Nguyễn Xuân Thảo	TK. SLTS
Tư vấn RLCBBS	0949.365.888	BS. CKI. Thạch Thị Ngọc Yến	BS Khoa Nhi – Sơ sinh
xem kết quả trên web www.trungtamsangloc.vn	0948.566.771	KS. Võ Đình Nghĩa	Phòng IT
Ký hợp đồng + Dụng cụ lấy mẫu + giấy thăm	02923.760.706	Văn phòng trung tâm sàng lọc	



ThS.BS. Lê Hồng Thịnh

Trưởng khoa Xét nghiệm - Di truyền học,
BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TP CẦN THƠ

drthinhphusanct@gmail.com

0945.904.456

16





HỘI THẢO KHOA HỌC

SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7



BS. CKI. THẠCH THỊ NGỌC YẾN

*Phó Trưởng khoa Nhi - Sơ sinh
Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ*





TÌNH HÌNH SÀNG LỌC MỘT SỐ BỆNH HIỂM GẶP Ở TRẺ SƠ SINH TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN THÀNH PHỐ CẦN THƠ

BSCKI. Thạch Thị Ngọc Yến

TÓM TẮT

Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (Inborn errors of metabolism - IEMs) là một khuyết tật chuyển hóa do thiếu enzym, thụ thể nhận cảm, protein vận chuyển hoặc các yếu tố đồng vận. Nhóm bệnh lý này bao gồm rất nhiều các rối loạn khác nhau trong đó có các rối loạn chuyển hóa của các axit amin, bệnh lý axit hữu cơ máu và rối loạn quá trình beta oxy hóa axit béo. Hầu hết các rối loạn là di truyền lặn nhiễm sắc thể thường. Nhiều các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh biểu hiện ở tuổi sơ sinh hoặc sau đó một thời gian ngắn. Bệnh cũng có thể xuất hiện triệu chứng muộn hơn, hoặc biểu hiện bằng các đợt tái phát. Triệu chứng lâm sàng của các IEMs không đặc hiệu do đó có tới 20-25% các trẻ sơ sinh được chẩn đoán nhiễm trùng máu nhưng thực sự mắc một trong các IEMs. Điều trị và giám sát các rối loạn chuyển hóa có thể rất phức tạp và nên có sự kết hợp chặt chẽ của các bác sĩ chuyên khoa về chuyển hóa. Trong thực hành lâm sàng để chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời cần nghi ngờ trẻ mắc IEMs sau khi đã loại trừ các nguyên nhân hay gặp như nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng thần kinh trung ương, viêm phổi,...

Tại Việt Nam, chương trình sàng lọc sơ sinh đã bắt đầu triển khai ở nhiều tỉnh thành trong cả nước. Tuy nhiên, việc sàng lọc về Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh chỉ bắt đầu ở một số tỉnh thành nên việc phát hiện rối loạn chuyển hóa bẩm sinh đặc biệt là thiếu hụt Citrin vẫn còn là thách thức. Tại Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ đến nay đã triển khai sàng lọc 56 bệnh lấy máu gót chân và đã phát hiện nhiều bệnh lý hiếm gặp như bệnh galactosemia, bệnh xơ nang, bệnh Biotidase và nhóm bệnh lý thuộc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh khác. Thiếu Citrin là một rối loạn chuyển hóa di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, do các đột biến của gen SLC25A13 trên nhiễm sắc thể số 7, tại vị trí 7q21.3, gây ra bởi các khiếm khuyết trong protein vận chuyển ty thể được biểu hiện chủ yếu ở gan. Báo cáo ca bệnh này nhằm mục đích thông báo cho các đồng nghiệp diễn tiến một trường hợp đã được chẩn đoán thông qua sàng lọc sơ sinh nhằm giúp phổ biến rộng rãi về vai trò của sàng lọc sơ sinh giúp tìm ra cách chẩn đoán, phát hiện sớm cũng như hướng xử trí khi bé mắc phải.





ABSTRACT

THE SITUATION OF SCREENING FOR SOME RARE DISEASES FOR NEWBORN AT GYNECOLOGY AND OBSTETRICS HOSPITAL IN CAN THO CITY

Inborn errors of metabolism (IEMs) are a metabolic defect that caused by a lack of enzymes, receptors, carrier proteins, or agonist factors. This group of pathologies includes many different disorders such as metabolic disorders of amino acids, organic acid blood pathology and fatty acid oxidation beta disorders. Most of the disorders are inherited from recessive chromosomes. Many congenital metabolic disorders manifest in infancy or shortly thereafter. Symptoms may also appear later, or manifest as relapses. Clinical symptom of nonspecific IEMs results in up to 20-25% of infants diagnosed with sepsis but actually having one of the IEMs. Treatment and monitoring of metabolic disorders can be very complex and there should be a close collaboration of metabolic specialists. In clinical practice for early diagnosis and timely treatment, it is necessary to suspect that children have IEMs after eliminating common causes such as sepsis, CNS infection, pneumonia, ...

In Vietnam, newborn screening has begun in many provinces across the country. However, screening for Inborn Metabolic Disorders has only begun in a few provinces, so the detection of congenital metabolic disorders, especially Citrin deficiency, remains a challenge. In Can Tho City, Obstetrics and Gynecology Hospital has been screened fifty six diseases so far, and many rare diseases including galactosemia, cystic fibrosis, Biotidase disease and group of diseases that belong to the other congenital metabolic disorders. Citrin deficiency is a recessive recessive genetic disorder on chromosome, that caused by mutations of the SLC25A13 gene on chromosome 7, at location 7q21.3, caused by defection in the tycoïd transport protein that can be expressed primarily in the liver. Case reports are intended to inform colleagues progresses one case was diagnosed through neonatal screening to help popularized the role of neonatal screening to help figure out how to diagnose, early detection and management direction when they encounter.





ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, chất lượng dân số đang là thách thức lớn đối với sự phát triển bền vững không chỉ ở nước ta mà cả trên thế giới. Một trong những vấn đề liên quan đến chất lượng dân số là qui mô người tàn tật có xu hướng ngày càng gia tăng do nhiều nguyên nhân khác nhau. Sàng lọc sơ sinh là quy trình kết hợp giữa xét nghiệm sàng lọc, chẩn đoán, điều trị, hệ thống quản lý và đánh giá để phát hiện sớm các triệu chứng của nhóm bệnh lý nội tiết, huyết học di truyền, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh thường gặp và có thể điều trị được ở trẻ sơ sinh, được thực hiện ngay trong những ngày đầu sau sinh nhằm đưa ra các biện pháp can thiệp kịp thời ngăn ngừa tử vong và bệnh tật lâu dài. Bệnh lý rối loạn chuyển hóa chu trình ure đặc biệt là thiếu hụt Citrin là một trong các bệnh rối loạn chuyển hóa có thể gặp ở trẻ sơ sinh. Việc phát hiện bệnh thường chậm trễ và có thể gây nguy hiểm do biểu hiện lâm sàng nặng, thậm chí tử vong không rõ nguyên nhân. Báo cáo ca bệnh này nhằm mục đích thông báo cho các đồng nghiệp diễn tiến một trường hợp đã được chẩn đoán thông qua sàng lọc sơ sinh nhằm giúp phổ biến rộng rãi về vai trò của sàng lọc sơ sinh giúp tìm ra cách chẩn đoán, phát hiện sớm cũng như hướng xử trí khi bé mắc phải.

Việt Nam đã triển khai thực hiện xét nghiệm sàng lọc sơ sinh nhằm nâng cao chất lượng dân số và sức khỏe cộng đồng từ năm 1997. Từ năm 2013, Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ đã tiến hành thực hiện chương trình sàng lọc sơ sinh 3 bệnh thường quy Suy giáp bẩm sinh, Tăng sản thượng thận bẩm sinh, Thiếu men G6PD bằng phương pháp lấy máu gót chân. Đến năm 2019 triển khai sàng lọc thêm 50 bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh. Năm 2020 tiếp tục triển khai thêm sàng lọc bệnh Xơ nang, bệnh Galactosemia và bệnh Biotidase. Tuy nhiên, việc sàng lọc về những bệnh lý hiếm gặp điển hình là Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh chỉ bắt đầu ở một số tỉnh thành nên việc phát hiện bệnh lý hiếm gặp về chuyển hóa, di truyền đặc biệt là thiếu hụt Citrin vẫn còn là thách thức. Hiện nay, ở khu vực đồng bằng sông Cửu Long chỉ có Trung tâm sàng lọc Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh trực thuộc Bệnh viện Phụ sản thành phố Cần Thơ triển khai sàng lọc với số lượng bệnh lên đến 58 bệnh thuộc nhóm nội tiết, chuyển hóa và di truyền hiếm gặp và phát hiện sớm những trường hợp bệnh lý khi chưa có biểu hiện lâm sàng hay chưa có diễn tiến nặng xảy ra. Những ca đã phát hiện đến nay đều được kiểm soát điều trị tốt và có cuộc sống như bao trẻ khác.





TỔNG QUAN Y VĂN VỀ BỆNH LÝ HIẾM GẶP

Bệnh Xơ nang

Bệnh xơ nang một bệnh về chức năng tuyến ngoại tiết liên quan đến nhiều hệ cơ quan nhưng chủ yếu dẫn đến nhiễm trùng đường hô hấp mãn tính, bất thường về chức năng của tuyến tụy, ống tiêu hóa, ống tiết của tuyến mồ hôi, dẫn suy tụy, phổi và các biến chứng kèm theo ở những bệnh nhân không được điều trị. Đây là bệnh di truyền lặn trên NST thường ở vị trí số 7, do đột biến gen điều hòa vận chuyển màng xơ nang (**cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - CFTR**).

Tuổi trung bình được chẩn đoán xơ nang là 6-8 tháng. Trẻ sơ sinh thường có biểu hiện như: chậm tiêu phân su, nôn nhiều, chướng bụng, \pm tần suất đi tiêu nhiều hơn bình thường do kém hấp thu, khô khè, nhiễm trùng tái diễn, viêm phổi, chậm tăng trưởng sau sinh, tăng cân không phù hợp,... Đối với trẻ lớn thường có biểu hiện đau bụng, chướng bụng, ho khan và có thể ho đờm, có mủ, viêm phổi tái diễn, suyễn không điển hình, ho ra máu, trẻ nam thường hay gặp tinh hoàn ẩn, tràn dịch tinh hoàn, giảm khả năng sinh sản hay gặp ở trẻ gái,... Biểu hiện lâm sàng, tuổi chẩn đoán, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng và tốc độ tiến triển của bệnh ở các cơ quan liên quan rất khác nhau. Do đó, việc sàng lọc sơ sinh là vấn đề cấp thiết. Sàng lọc dựa trên mẫu giấy thấm khô và định lượng nồng độ enzyme IRT miễn dịch (Immunoreactive trypsinogen) trong máu. Nồng độ enzyme này cao bất thường cho thấy nguy cơ trẻ mắc bệnh.

Xét nghiệm định lượng điện di pilocarpine (clorua mồ hôi) là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Ngoài ra, còn có thể làm xét nghiệm AND tìm kiếm các đột biến đối với gen CFTR (phổ biến nhất là F508del), kiểm tra mức độ trypsinogen phản ứng miễn dịch (IRT), xquang ngực bụng, siêu âm bụng, siêu âm tim đánh giá tìm biến chứng,...

Nguyên tắc điều trị: Hỗ trợ toàn diện, đa cơ quan, ngăn ngừa và kiểm soát nhiễm trùng xảy ra ở phổi, loại bỏ và làm lỏng chất nhầy khỏi phổi, điều trị và ngăn ngừa tắc nghẽn đường ruột, cung cấp dinh dưỡng đầy đủ, hợp lý; bổ sung men tụy, chế độ ăn giàu chất béo, quản lý các biến chứng.





Bệnh Galactosemia

Bệnh galactosemia là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, gây ra bởi sự thiếu hụt di truyền trong các enzym chuyển đổi galactose thành glucose. Có ba lỗi bẩm sinh về chuyển hóa galactose với tỷ lệ mắc bệnh khác nhau theo các nhóm dân tộc, các vùng miền, được chia thành: Bệnh galactosemia cổ điển (Galactosemia týp 1) do có rất ít hoặc thiếu hụt hoàn toàn galactose-1-phosphate uridylyltransferase (GALT) chiếm khoảng 1/30.000 – 60.000, Galactosemia týp II (Thiếu enzym galactokinase -GALK) là do đột biến gen GALK1 gây ra và được đặc trưng bởi sự thiếu hụt enzym galactokinase, hiếm gặp hơn, chiếm 1/100.000 trẻ sơ sinh, Galactosemia týp III (Thiếu enzym uridine diphosphate galactose-4-epimerase - GALE) do đột biến gen GALE gây ra và đặc trưng bởi sự thiếu hụt enzyme UDP-galactose-4-epimerase, rất hiếm gặp, chỉ một vài bệnh nhân được báo cáo ở mỗi quốc gia, thường nhẹ hoặc lành tính.

Trẻ sơ sinh bị bệnh Galactosemia cổ điển thường có biểu hiện sau khi sinh. Trẻ càng được cho bú sớm thì các dấu hiệu xuất hiện càng sớm, nhiều khi các dấu hiệu xuất hiện từ lúc trẻ được 2 ngày tuổi. Các triệu chứng sớm của bệnh có thể bao gồm: Vàng da vàng mắt, ói mửa, tăng cân chậm, hạ đường huyết, bú kém, trẻ khó chịu, hôn mê, co giật ... (3).

Nếu không được điều trị, các triệu chứng có thể gồm: đục thủy tinh thể, gan lách to, tổn thương não, sưng phù các chi hoặc tổn thương dạ dày, nhiễm vi khuẩn *Escherichia coli* (nhiễm trùng huyết) xơ gan, suy gan, tổn thương thận, tử vong.

Xét nghiệm máu để phát hiện bệnh Galactosemia bằng cách đo nồng độ đường Galactose trong máu. Cũng có thể tiến hành đo nồng độ đường Galactose trong nước tiểu. Đối với trẻ sơ sinh chỉ cần tiến hành lấy vài giọt máu ở gót chân trong thời gian 48-72 giờ sau khi sinh là có thể phát hiện được trẻ có bị bệnh Galactosemia hay không, việc xác định chẩn đoán sẽ được tiến hành bằng cách kiểm tra lại máu lần thứ hai. Chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời cho trẻ để tránh những biến chứng ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe của trẻ.

Khi chẩn đoán trẻ bị bệnh Galactosemia, cần có chế độ ăn uống hạn chế thực phẩm có chứa Galactose ngay lập tức nhằm ngăn chặn tình trạng ngộ độc cấp. Tuy nhiên các biến chứng lâu dài có thể xảy ra. Bao gồm: Tăng trưởng chậm, học tập kém, rối loạn ngôn ngữ, chậm phát triển.





Hiện nay không có cách điều trị dứt điểm được bệnh Galactosemia. Việc điều trị là loại bỏ đường Galactose trong thức ăn để tránh tái diễn các triệu chứng, và việc điều trị này là lâu dài. Người bị bệnh Galactosemia thường phải loại bỏ những thực phẩm có chứa đường galactose khỏi phần ăn, nhất là loại bỏ hẳn sữa và các sản phẩm sữa. Vì sữa và các sản phẩm sữa thường chứa nhiều canxi, nên phải thường bổ sung canxi cho những người bị bệnh Galactosemia dưới dạng những thực phẩm bổ sung và có thể thay thế sữa bằng các sản phẩm sữa đậu nành.

Bệnh Biotidase (BTD)

Thiếu biotindase là một rối loạn di truyền ảnh hưởng đến tái sử dụng và tái sản xuất vitamin biotin - là chất cần thiết trong quá trình chuyển hóa các chất béo, carbohydrate và protein. Nguyên nhân của bệnh là do sự thiếu hụt enzyme biotinidase là một enzyme cần thiết cho các quá trình sản xuất và tái chế vitamin biotin. Nếu không có enzyme biotinidase để sản sinh biotin, khả năng chuyển hóa chất béo, chuyển hóa protein và carbohydrate của cơ thể bị suy yếu. Chất chuyển hóa có thể được tích lũy bất thường gây ảnh hưởng đến các cơ quan: não, da, tai và mắt. Các biến chứng bao gồm nhiễm axit trong quá trình chuyển hóa, hôn mê và có thể dẫn đến tử vong.

Thiếu hụt Biotinidase là một bệnh khá hiếm gặp. Tỷ lệ ước tính là 1 trong khoảng 40.000-60.000 trẻ được sinh ra.

Những triệu chứng bệnh có thể bắt đầu xuất hiện vài ngày sau sinh bao gồm: co giật, giảm trương lực cơ, mất điều hòa thân nhiệt, liệt, mất thính lực, hạn chế tầm nhìn, phát ban da (kể cả viêm da tiết bã và vẩy nến) và rụng tóc, mất màu tóc. Nếu không được điều trị, các rối loạn có thể nhanh chóng dẫn đến hôn mê và tử vong. Do việc tích tụ các chất độc không được chuyển hóa, bệnh cũng ảnh hưởng nghiêm trọng đến hệ thần kinh, giảm phát triển trí tuệ và tinh thần. Bệnh cũng có thể xuất hiện triệu chứng muộn hay còn được gọi thiếu hụt biotinidase giai đoạn khởi phát muộn. Các dấu hiệu cũng tương tự như giai đoạn sơ sinh nhưng có thể nhẹ hơn do còn một phần hoạt tính enzyme biotinidase. Nghiên cứu cũng cho thấy có những người bị bệnh mà không hề có triệu chứng gì cho đến thời niên thiếu hoặc khi trưởng thành.

Việc chẩn đoán bệnh có thể thông qua các dấu hiệu lâm sàng, xác định hoạt độ enzyme biotinidase trong mẫu máu tươi có nguy cơ cao khi định lượng nồng độ BTD \leq 85,7 ng/ul hoặc thông qua xét nghiệm sinh học phân tử xác định đột biến gen BTD.





Những người bị thiếu hụt enzyme biotinidase vẫn có thể có hoạt tính enzyme carboxylase ở mức bình thường nếu hấp thu đủ lượng Biotin hàng ngày. Do vậy, phương pháp điều trị bệnh phổ biến nhất là bổ sung Biotin qua đường uống. Điều này giúp cung cấp cho cơ thể một lượng biotin đủ cho tất cả nhu cầu trao đổi chất. Bệnh này cần thiết điều trị suốt đời và không hạn chế chế độ ăn uống. Việc tiên lượng cho các bệnh nhân được chẩn đoán với tình trạng thiếu biotinidase là rất tốt, đặc biệt là đối với những người được điều trị trước khi triệu chứng xảy ra.

Bệnh thiếu hụt Citrin điển hình

Thiếu Citrin (còn được gọi là thiếu AGC2) là do thiếu chức năng của antiporter/glutamate antiporter ty thể gan, có thể cung cấp aspartate cytosolic cho phản ứng ASS (argininosuccinat synthetase). Lần đầu tiên được phát hiện ở Nhật Bản là Citrullinemia loại II (CTLN2) và Đông Á nhưng hiện nay bệnh phân bố rộng trên phạm vi toàn thế giới, vùng Đông Á trong đó Việt Nam có tần suất người mang gen bệnh cao.

Các nhà nghiên cứu đã xác định có ba kiểu hình của bệnh thiếu hụt citrin xảy ra ở độ tuổi khác nhau. Vàng da ứ mật do thiếu citrin ở trẻ em (Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency-NICCD); Không phát triển và rối loạn lipid máu do thiếu citrin ở trẻ lớn (Failure to thrive and dyslipidaemia caused by citrin deficiency-FTTDCD) và bệnh Citrullinemia type II (CTLN2). Trường hợp được trình bày ở đây minh họa tầm quan trọng của việc sàng lọc sơ sinh sau sinh cho tất cả trẻ sơ sinh dù chưa biểu hiện lâm sàng. Cần trọng theo dõi sát diễn tiến lâm sàng, cận lâm sàng và cần nghĩ đến thiếu hụt Citrin khi có những bất thường trong sàng lọc dù thời điểm đó chưa có biểu hiện lâm sàng rõ ràng.

Vàng da ứ mật do thiếu citrin ở trẻ em (NICCD) là bệnh thiếu hụt protein citrin dẫn tới thiếu enzym ASS, bước thứ 3 của chu trình urê trong đó citrulline được ngưng tụ với aspartate để tạo thành axit argininosuccinic và hậu quả rối loạn các quá trình chuyển hóa trong cơ thể.

Bệnh Thiếu hụt Citrin là nhóm bệnh di truyền hiếm gặp với tỷ lệ mắc 1/17000-1/34000, di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, do các đột biến của gen SLC25A13 trên nhiễm sắc thể số 7, tại vị trí 7q21.3.

Về mặt triệu chứng và biểu hiện lâm sàng:





Thể NICCD có biểu hiện chính là vàng da ứ mật, suy gan ở trẻ nhỏ. Thiếu citrin có thể gây ảnh hưởng từ giai đoạn bào thai hoặc sau khi ra đời với các biểu hiện lâm sàng: Cân nặng lúc sinh thường thấp hơn so với tuổi thai, vàng da ứ mật xuất hiện khi trẻ 1,5-2 tháng tuổi, khuôn mặt tròn, má phính (dấu hiệu chubby face), trẻ tiêu chảy kéo dài, phân có thể bạc màu và có nhiều hạt mỡ, gan lách to mức độ vừa, thường 2-3 cm dưới bờ sườn.

Bệnh nhân đến muộn có thể có gan lách to chắc, cổ chướng và các triệu chứng suy gan. Gan nhiễm mỡ thường thấy ở trẻ trên 9 tháng.

Các bất thường khác có thể gặp ở trẻ NICCD: Tăng galactosemia máu kèm theo đục thủy tinh thể, con hạ đường huyết khi đói, viêm tụy mạn tính khởi phát từ tuổi thiếu niên. Các bệnh nhi lớn có sở thích ăn uống đặc biệt: thích ăn các loại hạt lạc, đậu đỗ, không ăn đồ ngọt.

Về xét nghiệm

Xét nghiệm sinh hóa thường gặp tăng bilirubin chủ yếu là tăng bilirubin trực tiếp, tăng transamina và phosphatase kiềm, tỷ lệ AST/ALT thường trên 2,5. Thể NICCD nặng thường có rối loạn đông máu và giảm albumin và protein toàn phần. Các triệu chứng này thường cải thiện tốt sau sử dụng chế độ ăn điều trị.

Ngoài ra, còn gặp hạ glucose máu, thiếu máu, có thể có biểu hiện tan máu ở giai đoạn nặng của bệnh, tăng amoniac, lactac máu và alpha fetoprotein. Một số có tăng acid mật toàn phần, tăng triglycerid, cholesterol.

Định lượng acid amin máu: tăng citrullin, arginin, methionin, tyrosine, galactose và tỷ số threonine/serin (chỉ chính xác ở các trẻ dưới 3 tháng tuổi).

Xét nghiệm di truyền xác định các đột biến trên gen SLC25A13 là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán. Người bệnh có thể mang đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép của gen SLC25A13. Các kiểu đột biến SLC25A13 thường gặp nhất tại Việt Nam là 851del4 1638ins23, (c.851-854del4, c.1638dup23), (IVS6+5GA), (IVS16ins3kb).

Vấn đề điều trị

Hiện nay, điều trị chủ yếu là điều trị hỗ trợ, hạn chế các đợt bùng phát cấp tính CTLN2. Sử dụng chế độ ăn điều trị hạn chế thức ăn nhiều carbonhydrat, đường lactose vì làm nặng thêm tình trạng tăng kali máu. Tăng lượng lipid trong chế độ ăn cao hơn





mức thông thường. Sử dụng các chế phẩm sữa có chuỗi triglycerid chuỗi trung bình (MCT), sữa free lactose, đạm đậu nành...

Nếu bệnh nhân có hôn mê gan: chỉ sử dụng chống phù não bằng manitol, lactulose. Các dung dịch Glycerol, fructose, dung dịch chứa Glucose nồng độ cao không được sử dụng do các chất này sẽ làm trầm trọng thêm tình trạng hôn mê gan ở bệnh nhân NICCD và CTLN2.

Bổ sung Arginin, carnitin và các vitamin tan trong dầu: vitamin A D K E. Sodium benzoate, sodium citrate... có thể dùng phối hợp nhằm giảm NH₃.

Ghép gan là phương pháp điều trị có hiệu quả tốt cho những trường hợp suy gan mất bù của cả hai thể bệnh CTLN2 và NICCD. Ghép gan có thể giúp cải thiện các triệu chứng do rối loạn chuyển hóa, kể cả các triệu chứng thần kinh đã có trước đó. Trong tương lai, liệu pháp gen có thể sẽ là một trong những phương pháp điều trị hiệu quả cho các trường hợp CTLN2 hoặc NICCD nặng.

Tư vấn di truyền

Cần kiểm tra sàng lọc cho tất cả các thành viên của gia đình có trẻ bị NICCD nhằm phát hiện và chẩn đoán sớm cho những người bị bệnh NICCD hoặc CTLN2 thể ẩn. Những người bệnh NICCD hoặc CTLN2 cần được tư vấn di truyền trước hôn nhân. Các gia đình có con bị NICCD hoặc CTLN2 cần được tư vấn để chẩn đoán trước sinh và tư vấn cho những lần có thai sau.

Khi cả hai cha mẹ đều là người mang biến thể gây bệnh SLC25A13, khi sinh con: 25% khả năng bị ảnh hưởng, 50% khả năng là người mang mầm bệnh không có triệu chứng và 25% khả năng không bị ảnh hưởng và không phải là người mang mầm bệnh.

Khi một cha/mẹ là người mang mầm bệnh và cha/mẹ còn lại có hai biến thể gây bệnh SLC25A13, khi sinh con: 50% khả năng bị ảnh hưởng và 50% khả năng là người mang mầm bệnh không có triệu chứng.

PHẦN BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân là bé trai, con lần thứ 2, sinh thường khi được 40 tuần tuổi thai. Trẻ sau sinh khóc tốt, phản xạ khá, không có suy hô hấp, có điểm số Apgar là 8 và 10, lần lượt lúc 1 và 5 phút và cân nặng khi sinh là 3620g, chiều dài 51cm, vòng đầu 35cm. Khám





lâm sàng tổng quát ngay sau sinh chưa phát hiện bất thường. Bé sau sinh bú mẹ hoàn toàn, thở khí trời, được tư vấn và lấy máu gót chân làm sàng lọc lúc 47 giờ tuổi.

Người mẹ có thai kỳ hoàn toàn khỏe mạnh, không có tiền sử hút thuốc hoặc uống rượu và không có tiền sử bệnh chu sinh của mẹ. Mẹ có tiền sử sinh bé đầu tiên vào năm 2007, hiện phát triển bình thường, học giỏi. Có 2 lần hư thai vào năm 2015 lúc thai 5 tuần và năm 2017 lúc thai 8 tuần do thai không phát triển, không rõ lí do. Gia đình không ai ghi nhận bệnh lý về gan hay bệnh có liên quan.

Ngày thứ 16 của tuổi (sau 14 ngày lấy máu sàng lọc), bé được gọi lên tái khám vì có kết quả sàng lọc lấy máu gót chân bất thường với tình trạng lâm sàng khỏe, bú giỏi, lên cân tốt, không vàng da, không xuất huyết da niêm, tiêu phân không bạc màu, các cơ quan còn lại chưa ghi nhận bất thường. Kết quả sàng lọc ghi nhận Tăng Citruline 35,6 (6,3-23,1) và tăng Cit/Phe 0,98 (0,12-0,46).

Ngày thứ 31 của tuổi, bé được gọi lên tái khám vì có kết quả lần 2 còn bất thường kết hợp khám lâm sàng bú giỏi, lên cân tốt, không vàng da, không xuất huyết da niêm, tiêu phân không bạc màu, các cơ quan còn lại chưa ghi nhận bất thường. Kết quả sàng lọc lần 2 ghi nhận Tăng các chỉ số: Arginine 31,9 (0,78-12,75), Citruline 196 (6,3-23,1), Methionin 43,9 (9,94-32,15), Tyrosin 293 (40-181), Phenylalanine 114 (29,57-80,05), Cit/Phe 1,72 (0,12-0,46), Met/Leu 0,27 (0,08-0,26), Tyr/Leu 1,78 (0,35-1,52). Bé được làm các xét nghiệm cơ bản như: Tổng phân tích tế bào máu, NH₃ máu, khí máu, điện giải đồ, glucose máu, chức năng gan thận, tổng phân tích nước tiểu, siêu âm tim, siêu âm thóp, siêu âm bụng. Các xét nghiệm về cho kết quả bình thường. Dù biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm sinh hóa chưa ghi nhận bất thường nhưng kết quả sàng lọc 2 lần đều bất thường, nghĩ nhiều rối loạn chuyển hóa chu trình ure nên bé được đề nghị làm thêm định lượng acid amin máu.

Ngày thứ 39 của tuổi, khám lâm sàng bé vẫn bú giỏi, lên cân tốt, không vàng da, không xuất huyết da niêm, tiêu phân không bạc màu, các cơ quan còn lại chưa ghi nhận bất thường. Kết quả định lượng acid amin ghi nhận Glutamin 280,4 (376-709), Arginine 374,5 (6-140), Citruline 621,9 (10-45), Threonin 697,5 (90-329), Methionin 75,6 (10-60), Tyrosine 310 (55-147), Threonine/serin 697,5/359,1 = 1,94. Chẩn đoán: TD Rối loạn chuyển hóa chu trình ure/TD thiếu hụt Citrin → Bé được đề nghị làm đột biến gen.





Ngày thứ 72 (2 tháng 13 ngày) của tuổi, bé bắt đầu xuất hiện vàng da, vể mặt tròn, má phính, bú giỏi, da không xuất huyết, tiêu phân bình thường chưa nhạt màu. Bé được cho làm thêm xét nghiệm: công thức máu, đông máu toàn bộ, chức năng gan thận, điện giải đồ, bilirubin, glucose máu, tổng phân tích nước tiểu. Kết quả xét nghiệm cho thấy đã có rối loạn đông máu PTs/APTT/Fibrinogen = 252,9/128,3/0,8, Bilirubin TP/TT = 153,6/79,0 umol/l, GGT = 92,0 U/L, AST/ALT = 148/39 U/L kết hợp kết quả xét nghiệm gen: Phát hiện 1 biến thể được phân lớp gây bệnh trên gen SLC25A13 (dạng di truyền lặn, dị hợp), đột biến trên gen này liên quan đến bệnh thiếu Citrin. Bé này được hội chẩn với thầy Vũ Chí Dũng - Bệnh viện Nhi Trung ương - chuyển viện và được nhập viện tại Bệnh viện Nhi Trung ương truyền máu, điều trị hỗ trợ chức năng gan, nâng đỡ tổng trạng, ngưng bú mẹ và thay bằng sữa công thức Pregestimil Lipid. Tại đây, bé được làm lại xét nghiệm gen và ghi nhận kết quả gen dị hợp tử đột biến c.851-854de14, dị hợp tử đột biến c.1638dup23. Chẩn đoán xác định là Rối loạn chuyển hóa Citrin. Sau 5 ngày điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương bé được xuất viện với lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng về bình thường. Hiện tại bé đã được hơn 14 tháng tuổi, cân nặng 15 kg, đi, bắt đầu nói được vài từ, tập đi chập chững và tái khám theo lịch hẹn của bệnh viện. Tuy nhiên bé vẫn phải sử dụng các chế phẩm sữa Pregestimil, thuốc hỗ trợ chức năng gan, vitamin E và ăn dặm theo chế độ dinh dưỡng do bác sĩ yêu cầu.

BÀN LUẬN

Bệnh lý rối loạn chuyển hoá ở trẻ sơ sinh tuy là bệnh hiếm gặp, nhưng rất khó chẩn đoán ở giai đoạn đầu. Em bé sau sanh thường chưa có biểu hiện đặc biệt, và các thăm khám cũng như xét nghiệm cận lâm sàng thường cho kết quả bình thường. Việc thận trọng ngay từ những bước đầu là rất quan trọng. Trong trường hợp ở đây, các thăm khám lâm sàng cũng như xét nghiệm đều cho kết quả gần như bình thường. Việc thận trọng này rất cần thiết để hạn chế các rủi ro có thể xảy ra cho bé nếu bé thật sự bị bệnh lý rối loạn chuyển hoá bẩm sinh. Hiện tại bệnh lý rối loạn chuyển hoá chu trình ure đã được biết đến, điều trị chủ yếu là hỗ trợ và hạn chế các đợt bùng phát cấp tính tăng citrullin máu type II ở người lớn và đã có sản phẩm sữa hỗ trợ dành cho loại bệnh này như chế phẩm sữa có chuỗi triglycerid chuỗi trung bình (MCT), sữa free lactose, đạm đậu nành, điều trị hỗ trợ như bổ sung Arginin, carnitin và các vitamin tan trong dầu (A, D, E, K) Tuy nhiên việc nuôi dưỡng bé về sau cần có sự tham gia của các chuyên gia dinh dưỡng và chuyên gia tiêu hóa gan mật.





KẾT LUẬN

Hiện nay bệnh lý rối loạn chuyển hoá đã được biết đến nhiều như bệnh galactosemia, xơ nang, Biotidase đặc biệt là rối loạn chuyển hóa chu trình ure. Thật ra, việc phát hiện bệnh lý rối loạn chuyển hoá thiếu hụt Citrin thật sự không quá khó, nhưng đòi hỏi sự cẩn thận và tầm soát tốt cũng như thận trọng trong điều trị. Theo nghiên cứu của tác giả Vũ Chí Dũng báo cáo 2014, Thiếu hụt chuyển hóa của chu trình urea chiếm 13,2%. Đây là bệnh lý rất hay gặp trong bệnh lý gan mật trẻ em, 42-51,1% không rõ nguyên nhân. Trước đây, gia đình có trẻ bị mắc phải bệnh lý này thường không được tầm soát trước nên trẻ bị tử vong trước đó mà chúng ta chưa tìm được nguyên nhân có thể do bệnh lý rối loạn chuyển hoá bẩm sinh. Việc tầm soát tuy không quá phức tạp nhưng đòi hỏi sự cẩn trọng và nên nghĩ đến, đặc biệt là khi trẻ có tình trạng vàng da ứ mật. Thông qua báo cáo trường hợp bệnh này nhằm giống lên hồi chuông cảnh báo các bệnh lý rối loạn chuyển hoá có thể có ở trẻ mà thường khi tử vong tại bệnh viện, được chẩn đoán là chết chưa rõ nguyên nhân, nhiễm trùng huyết nặng.... Rất mong chương trình tầm soát các bệnh lý rối loạn chuyển hoá bẩm sinh có thể được triển khai và được thực hiện một cách rộng rãi cho tất cả các trẻ được sinh ra tại Việt Nam.





TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bệnh viện Nhi Trung ương (2018) “Thiếu hụt Citrin ở trẻ em”, Hướng dẫn chẩn đoán bệnh trẻ em, 984-989.
2. Nguyễn Phạm Ánh Hoa và cộng sự (2009) “Vàng da ứ mật kéo dài do thiếu hụt Citrin ở trẻ em”.
3. Vũ Chí Dũng và cộng sự (2014), “Sàng lọc sơ sinh nguy cơ cao và chẩn đoán các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh acid amin, acid hữu cơ và acid béo trong 9 năm tại Bệnh viện Nhi trung ương”, Hội nghị Sản phụ khoa Việt – Pháp 2014, 93-95.
4. Francesca Maria Elena Frigiolini, Pietro Giacomelli. 2012. Classic Galactosemia.
5. Gerard T. Berry, John Walter, Judith L. Fridovich-Keil. Disorders of Galactose Metabolism. In: Inborn Metabolic Diseases. 6th 2016: 139-146.
6. Girish D Sharma, MD, FCCP, FAAP (2020), “Cystic Fibrosis”, *Updated: Sep 28, 2020*.
7. Jason Gillon (2018), “Pulmonology”, The Harriet Lane Handbook, Elsevier Health Sciences , 655
8. Johannes Häberle, Vicente Rubio. Disorders of the Urea Cycle and Related Enzymes. In: Inborn Metabolic Diseases. 6th 2016: 295-307.
9. Matthias R. Baumgartner, Terttu Suormala. Biotin-responsive Disorders. In: Inborn Metabolic Diseases. 6th 2016: 375-381
10. Saheki T, Song YZ (2017) “Citrin Deficiency”, Updated: August 10, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books>.





Sàng lọc sơ sinh các bệnh rối loạn dự trữ Lysosome (LSD)

Số 63 - 65 - 67 - 69 - 71 Phố Láng Hạ, Thành Công, Ba Đình, Hà Nội | Tel: 84-24 3938 0045 | Fax: 84-24 3938 0047

Số 27 - 29 - 31 Đường 9A, KDC Trung Sơn, Đô thị Nam Sài Gòn, Bình Chánh, TP. Hồ Chí Minh | Tel: 84-28 5431 8877 | Fax: 84-28 5431 8570



Giới thiệu về SISC Group

Công ty Cổ phần Thiết bị Sài Gòn. 1992

Công ty Cổ phần Thiết bị SISC Việt Nam. 1997

Lĩnh vực hoạt động

Sức khỏe con người: Sức khỏe thai nhi, Sức khỏe sinh sản,
Sàng lọc trẻ sơ sinh, Hỗ trợ sinh sản, Chẩn đoán

Phân tích: Môi trường, Dược phẩm, Dinh dưỡng, Mỹ
phẩm, Nông nghiệp, Dầu khí, Hóa chất, Thực phẩm và Đồ
uống

Hệ thống khảo sát địa lý và đo đạc không gian

Được ủy quyền phân phối:

- PerkinElmer: EHS and Dx
- BD
- ThermoFisher
- Ortho Clinical Diagnostics
- Nikon
- Sciex
- Leica Geosystems
- Anton Paar
- Rigaku

Số 63 - 65 - 67 - 69 - 71 Phố Láng Hạ, Thành Công, Ba Đình, Hà Nội | Tel: 84-24 3938 0045 | Fax: 84-24 3938 0047

Số 27 - 29 - 31 Đường 9A, KDC Trung Sơn, Đô thị Nam Sài Gòn, Bình Chánh, TP. Hồ Chí Minh | Tel: 84-28 5431 8877 | Fax: 84-28 5431 8570





Về PerkinElmer




- PerkinElmer là một tập đoàn toàn cầu của Mỹ
- Các lĩnh vực kinh doanh: chẩn đoán, nghiên cứu khoa học đời sống, thực phẩm, môi trường và thử nghiệm công nghiệp
- PerkinElmer hoạt động trên 190 quốc gia với sứ mệnh Đổi mới vì một thế giới lành mạnh hơn.
- Sản phẩm SLTS và SLSS PerkinElmer được phân phối bởi SISC và lần đầu xuất hiện ở Việt Nam vào năm 2009

Số 63 - 65 - 67 - 69 - 71 Phố Láng Hạ, Thành Công, Ba Đình, Hà Nội | Tel: 84-24 3938 0045 | Fax: 84-24 3938 0047

Số 27 - 29 - 31 Đường 9A, KDC Trung Sơn, Đô thị Nam Sài Gòn, Bình Chánh, TP. Hồ Chí Minh | Tel: 84-28 5431 8877 | Fax: 84-28 5431 8570



Khách hàng của SISC/PerkinElmer tại Việt Nam

Miền Bắc

BV Phụ Sản TW
 BV Phụ Sản Hà Nội
 BV Nhi Trung Ương
 BV. Bạch Mai
 ĐHY Hà Nội
 BV ĐK Trung Ương Thái Nguyên
 BV ĐK Vĩnh Phúc
 BV Phụ Sản Hải Phòng
 BV. 103
 BV Sản Nhi Quảng Ninh
 BV Medlatec
 BV Phụ sản An Đức- Thái Bình
 BV Hợp Lực-Thanh Hóa
 Trung tâm xét nghiệm Chemedic
 Trung tâm xét nghiệm Greenlab

Miền Trung

ĐHY Dược Huế
BV Trung Ương Huế
 BV Sản Nhi Đà Nẵng
BV Sản Nhi Nghệ An
 BV Hữu nghị Việt Nam –
 Cu Ba (Đồng Hới)
 BV Sản nhi Quảng Ngãi
 ...

Miền Nam

BV Phụ Sản Từ Dũ
BV Phụ Sản Cần Thơ
 ĐHY Dược HCM
 BV Hùng Vương
 PXN Y Học KTC ISOLABO
 BV Mê Kông
 BV ĐK Đồng Nai
 TT CSSKSS Bình Dương
 ...



Số 63 - 65 - 67 - 69 - 71 Phố Láng Hạ, Thành Công, Ba Đình, Hà Nội | Tel: 84-24 3938 0045 | Fax: 84-24 3938 0047

Số 27 - 29 - 31 Đường 9A, KDC Trung Sơn, Đô thị Nam Sài Gòn, Bình Chánh, TP. Hồ Chí Minh | Tel: 84-28 5431 8877 | Fax: 84-28 5431 8570





Phần 1

Tổng quan bệnh rối loạn dự trữ Lysosome

- Bệnh rối loạn dự trữ Lysosome (LSD) là gì
- Dấu hiệu lâm sàng
- Phương pháp xét nghiệm sàng lọc
- Phương pháp điều trị

Số 63 - 65 - 67 - 69 - 71 Phố Láng Hạ, Thành Công, Ba Đình, Hà Nội | Tel: 84-24 3938 0045 | Fax: 84-24 3938 0047

Số 27 - 29 - 31 Đường 9A, KDC Trung Sơn, Đô thị Nam Sài Gòn, Bình Chánh, TP. Hồ Chí Minh | Tel: 84-28 5431 8877 | Fax: 84-28 5431 8570



Rối loạn dự trữ Lysosome (LSD) là gì?

- Rối loạn dự trữ Lysosome phát triển do sự thiếu hụt hoặc trục trặc enzyme khiến chất thải tế bào tích tụ trong tế bào thay vì được bài tiết ra ngoài.
- Có khoảng 50 bệnh LSD được biết đến, mỗi loại do một đột biến gen duy nhất gây ra, dẫn đến một loại enzyme cụ thể của bệnh bị thiếu hụt hoặc mất chức năng.
- Chất thải tế bào được lưu trữ cũng có tính chất bệnh cụ thể, giúp chẩn đoán LSD cụ thể.
- Hầu hết tất cả các bệnh LSD đều được di truyền theo kiểu lặn trên NST thường; một trường hợp ngoại lệ là Bệnh Fabry, theo sau di truyền lặn liên kết X.
- Mỗi bệnh LSD có tỷ lệ mắc bệnh riêng, nhưng theo nhóm, LSDs gặp trong 1: 5.000 đến 1: 10.000 ca sinh và 7.000-8.000 trẻ sinh sống
- Phát hiện và chẩn đoán sớm là điều tối quan trọng để đảm bảo can thiệp kịp thời trước khi khởi phát các triệu chứng không thể phục hồi.

Số 63 - 65 - 67 - 69 - 71 Phố Láng Hạ, Thành Công, Ba Đình, Hà Nội | Tel: 84-24 3938 0045 | Fax: 84-24 3938 0047

Số 27 - 29 - 31 Đường 9A, KDC Trung Sơn, Đô thị Nam Sài Gòn, Bình Chánh, TP. Hồ Chí Minh | Tel: 84-28 5431 8877 | Fax: 84-28 5431 8570





Biểu hiện lâm sàng LSD

- Biểu hiện triệu chứng đa dạng có đặc điểm thần kinh và không-thần kinh
 - Một số bệnh không được phát hiện có ảnh hưởng đến thần kinh
 - Một số bệnh bao gồm hàng loạt biểu hiện liên quan đến thần kinh và thể chất không thể phục hồi
- Triệu chứng có thể khởi phát từ khi sơ sinh đến trưởng thành
- Điều trị trước khi khởi phát triệu chứng cực kỳ quan trọng vì các tổn thương do bệnh gây ra là không thể phục hồi



Xét nghiệm sàng lọc LSDs

Đo hoạt độ enzyme Lysosome

acid- β -glucocerebrosidase (ABG) Bệnh Gaucher	acid-sphingomyelinase (ASM) Bệnh Niemann-Pick A / B	acid - α - glucosidase (GAA) Bệnh Pompe	β - galactocerebrosidase (GALC) Bệnh Krabbe	α -galactosidase A (GLA) Bệnh Fabry	α -L-iduronidase (IDUA) Bệnh MPS I
--	---	--	---	--	---

PP Huỳnh quang

- Đo hoạt độ từng enzyme

PP Khối phở

- Đo hoạt độ đồng thời nhiều Enzyme trên cùng một mẫu





Điều trị

Điều trị LSDs chủ yếu liên quan đến việc điều trị các triệu chứng, các liệu pháp mới nổi đang liên tục được phát triển.

- Liệu pháp thay thế enzym (ERT) có hiệu quả nhất trong việc điều trị các triệu chứng không liên quan đến thần kinh trong các bệnh như Gaucher, Fabry, MPS-I và Bệnh Pompe.
- Cấy ghép tế bào gốc tạo máu (HSCT), sử dụng tủy xương hoặc máu dây rốn để cung cấp các tế bào gốc khỏe mạnh có thể tạo ra enzym cần thiết, rất hữu ích trong việc điều trị các bệnh có các triệu chứng thần kinh, chẳng hạn như Krabbe, Gaucher loại II và MPS-I.
- Liệu pháp gen có tính khả dụng hạn chế đối với một số rối loạn, mặc dù hầu như chỉ có sẵn như một phần của các thử nghiệm lâm sàng.

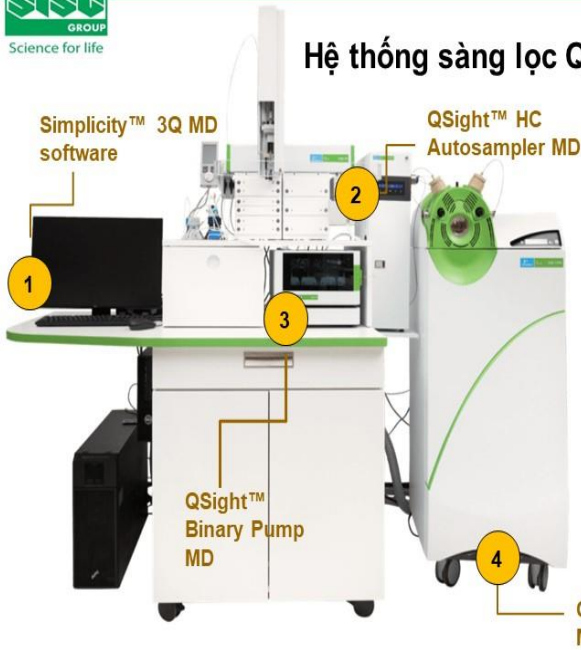


Phần 2

Giải pháp Khối phổ của PerkinElmer trong sàng lọc LSDs

- Hệ thống khối phổ QSight™ 210 MD – PerkinElmer
- Bộ hóa chất sàng lọc NeoLSD – PerkinElmer
- Nguyên lý xét nghiệm
- Dải phân tích





Hệ thống sàng lọc QSight™ 210 MD – PerkinElmer

Công nghệ phối phổ kép MSMS với Máy dò 3 tứ cực thu nhận ion chất phân tích bằng điện trường và từ trường theo khối lượng của chúng.

Hệ thống sàng lọc QSight™ 210 MD được thiết kế phù hợp sử dụng trong các cơ sở y tế.



Bộ hóa chất sàng lọc NeoLSD™ MSMS– PerkinElmer



- ❖ Bộ hóa chất IVD thương mại đầu tiên để sàng lọc các rối loạn Pompe, MPS-I, Fabry, Gaucher, Niemann-Pick A / B và Krabbe từ một mẫu DBS.
- ❖ Bộ kit NeoLSD™ MSMS bao gồm tất cả vật tư hóa chất cần thiết để thực hiện xét nghiệm sàng lọc LSD

Package 1		Package 2 (3)	Package 3 (4)
1/P1 (1)	2/P1 (2)		
Controls C1 C2 C3 NeoLSD	Đệm xét nghiệm NeoLSD	Dung dịch chiết xuất NeoLSD	Đĩa giếng chữ V cụt đáy
Lọ Cơ chất và chất Chuẩn nội NeoLSD		Dung môi dẫn Neo MSMS	Đĩa giếng sâu
Miếng dán đĩa các loại			





Nguyên lý xét nghiệm sàng lọc LSD



- Hoạt độ của enzym được đánh giá bằng cách đo sản phẩm tạo thành khi một enzym phản ứng với một cơ chất đặc biệt tạo ra một sản phẩm đặc biệt
- Chất chuẩn nội của từng sản phẩm (P) được thêm vào ban đầu cùng với mẫu
- Các chất chuẩn nội và các sản phẩm tạo thành được đo bằng công nghệ FIA-MSMS với chế độ quét khối MRM.

$$\text{Hoạt độ enzyme} = \frac{P}{IS} * IS \text{ conc} * V \mu\text{mol/h/L}$$

$$= \frac{3,1 * ti * RRF}{3,1 * ti * RRF}$$



Dải phân tích rộng

Enzyme	n	Hoạt độ enzyme (μmol/L/h)					Dải đo của xét nghiệm
		Dải giá trị mẫu	Trung bình	Trung vị	Bách phân vị dưới		
					0.5th	1.0th	
ABG	1981	2.48-52.0	11.19	10.31	3.52	3.89	0.67-19.1
ASM	1981	1.30-35.1	7.12	6.63	2.66	2.95	0.88-20.0
GALC	1981	0.30-42.2	4.68	3.91	0.79	0.97	0.32-6.1
IDUA	1981	2.06-22.1	7.06	6.75	2.52	2.86	0.47-18.8
GLA	1981	3.31-85.1	11.83	10.16	4.08	4.19	0.92-20.3
GAA	1981	1.98-37.2	9.77	9.07	3.45	3.77	0.63-26.2





Giải pháp Khối phổ hoàn chỉnh cho sàng lọc bệnh LSDs sơ sinh!



CÔNG SUẤT VÀ HIỆU NĂNG CAO

- Phân tích lên đến 6 bệnh LSD chỉ trong một lần chạy
- Thời gian chạy 1 mẫu chỉ tốn trong vòng 2 phút, xử lý lên đến 500 mẫu mỗi ngày.



DẢI PHÂN TÍCH RỘNG

- Có thể sàng lọc tách biệt rõ ràng giữa các cá thể bị bệnh và không bị bệnh, ít dương tính giả, ít tổn chi phí và giảm mối lo cho phụ huynh.



PHẦN MỀM TRỰC QUAN VÀ THÂN THIỆN

- Phần mềm tự động tính toán kết quả
- Quản lý kết quả trực quan thông qua hệ thống màu sắc, cờ cảnh báo, hiển thị gợi ý bệnh, tín hiệu phổ & TIC...



Tại sao cần thực hiện sàng lọc sớm bệnh LSDs ở giai đoạn sơ sinh?

- Triệu chứng bệnh LSDs không rõ ràng khi mới sinh nên việc phát hiện sớm bằng quan sát lâm sàng rất khó khăn
- Có sẵn phương pháp sàng lọc và chẩn đoán bệnh tiện lợi và đơn giản
- Có sẵn các phương pháp điều trị một số bệnh LSD bằng liệu pháp thay thế enzym hoặc cấy ghép tế bào gốc tạo máu
- Nếu không phát hiện và điều trị bằng các liệu pháp sẵn có kịp thời, có thể dẫn đến các tổn thương vĩnh viễn

Sàng lọc bằng giải pháp của SISC/PerkinElmer để phát hiện và điều trị sớm LSDs là điều cần thiết đối với nhân không may mắc phải !!





Số 63 - 65 - 67 - 69 - 71 Phố Láng Hạ, Thành Công, Ba Đình, Hà Nội | Tel: 84-24 3938 0045 | Fax: 84-24 3938 0047

Số 27 - 29 - 31 Đường 9A, KDC Trung Sơn, Đô thị Nam Sài Gòn, Bình Chánh, TP. Hồ Chí Minh | Tel: 84-28 5431 8877 | Fax: 84-28 5431 8570





HỘI THẢO KHOA HỌC

SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH VÀ SƠ SINH KHU VỰC ĐBSCL LẦN 7



TS. TRẦN LÊ SƠN

*Trưởng nhóm Nghiên cứu
Viện Di truyền Y Học*





Công nghệ sinh thiết lỏng SPOT-MAS trong tầm soát sớm ung thư đa cơ quan

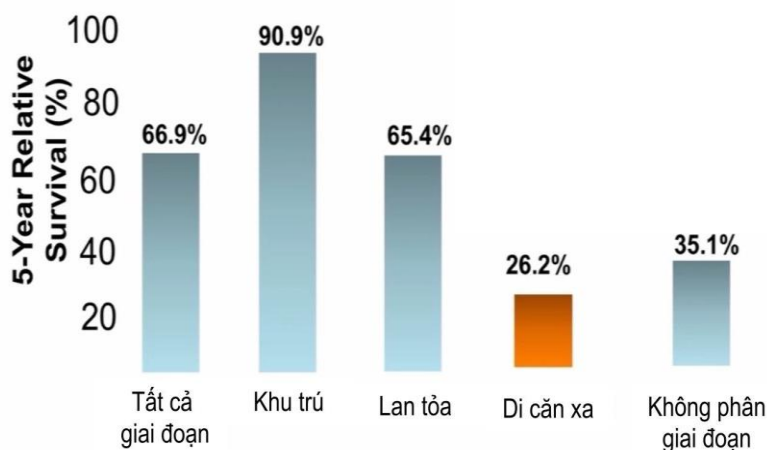
Trần Lê Sơn

PhD, Viện Di Truyền Y Học
Hội nghị Sàng lọc - Chẩn đoán trước sinh & sơ sinh ĐBSCL
16/4/2021





Tầm quan trọng của tầm soát sớm ung thư

TỈ LỆ SỐNG 5 NĂM ĐỐI VỚI TẤT CẢ CÁC LOẠI UNG THƯ THEO GIAI ĐOẠN
(SEER 2008-2014)

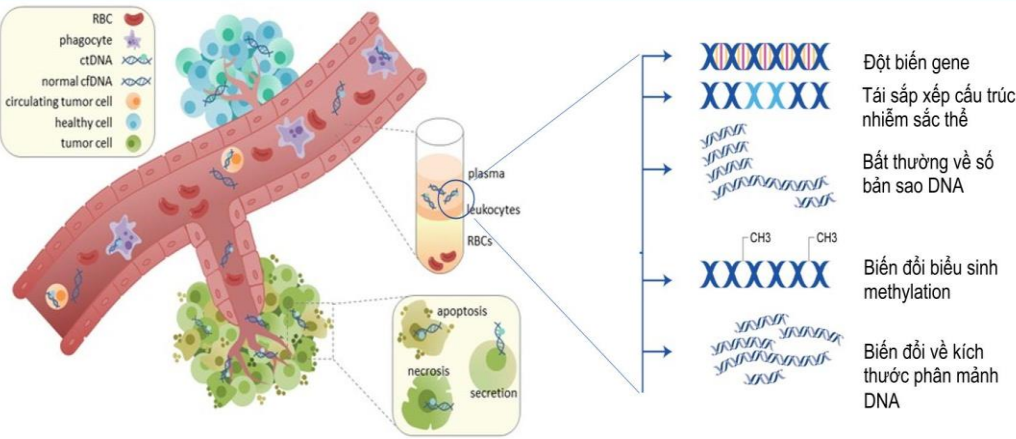


Cơ sở dữ liệu nghiên cứu SEER, 2008-2014, Hiệp Hội Ung Thư Hoa Kỳ



Ưu điểm và thách thức của công nghệ sinh thiết lỏng dựa trên phát hiện ctDNA trong tầm soát sớm ung thư





Ưu điểm

- Không xâm lấn
- Độ chính xác cao
- Phát hiện đồng thời nhiều dạng ung thư

Thách thức

- Nồng độ ctDNA rất thấp ở giai đoạn sớm
- Khối u có tính đa dạng di truyền cao

ctDNA: circulating tumor DNA, DNA ngoại bào khối u
Keller et. al. British Journal of Cancer 2021

Nghiên cứu ứng dụng công nghệ sinh thiết lỏng trong tầm soát ung thư trên thế giới

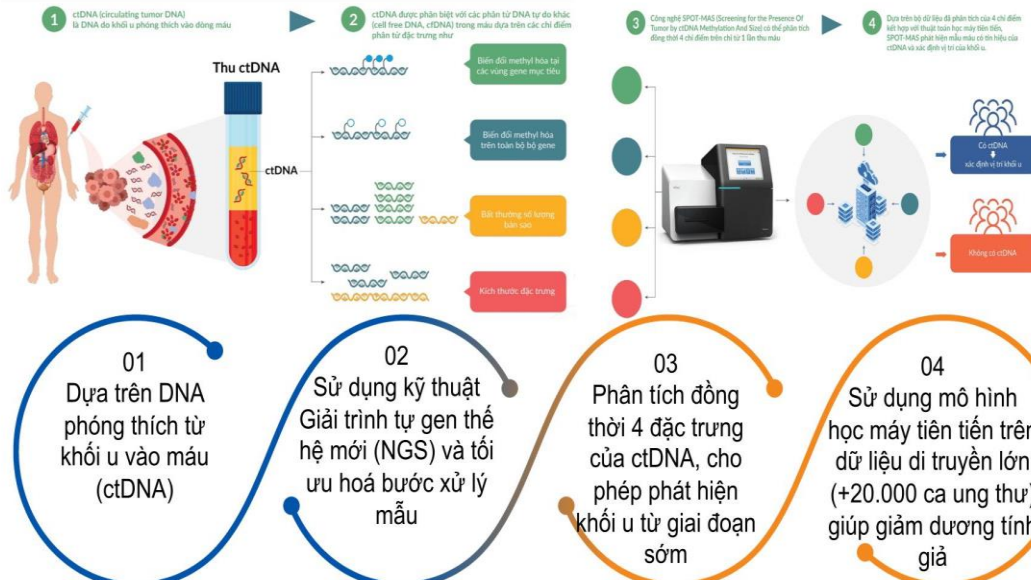
	CancerSEEK (Thrive) ⁽¹⁾	Galleri (Grail) ⁽²⁾
Chỉ dấu phân tử	Đột biến của 16 gene 8 protein	methylation
Số loại ung thư	8	50
Độ nhạy	62%	51.5%
Độ đặc hiệu	99.1%	99.5%
Ưu điểm	Thiết bị đột phá FDA, Hoa Kỳ (2019)	Có thể xác định nguồn gốc của khối u
Hạn chế	<ul style="list-style-type: none"> - Không chỉ ra được nguồn gốc khối u - Phải giải trình tự mẫu DNA tế bào máu để loại đột biến đến từ tế bào bạch cầu 	<ul style="list-style-type: none"> - Hiệu quả phát hiện kém với 1 số dạng ung thư (vú) và ung thư giai đoạn I - Sử dụng ultra-deep sequencing → chi phí xét nghiệm cao

(1): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080308/>
(2): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176681/>



Công nghệ SPOT-MAS: nguyên lý và ưu điểm

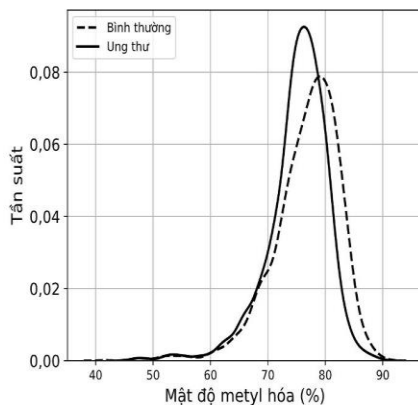
SPOT-MAS^(*): Screening for Presence Of Tumor by Methylation And Size of ctDNA



(*) Công nghệ SPOT-MAS đang nộp đơn xét duyệt cấp bằng sáng chế

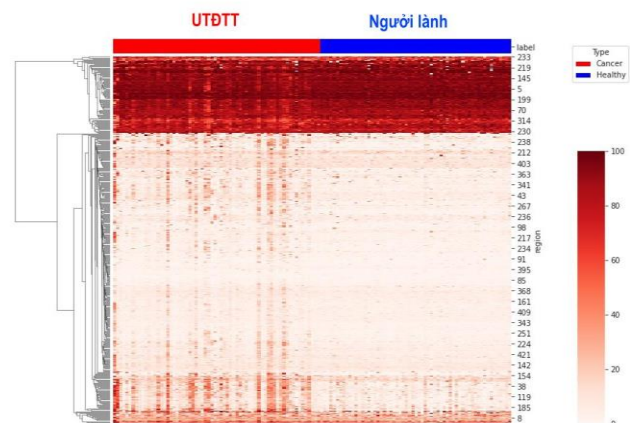
Kết quả phân tích biến đổi methylation

Biến đổi hypomethylation trên toàn bộ bộ gen



Mật độ methylation trên 22 NST của nhóm người UTĐTT giảm (hypomethylation) so với nhóm người lành

Biến đổi methylation tại 450 vùng mục tiêu



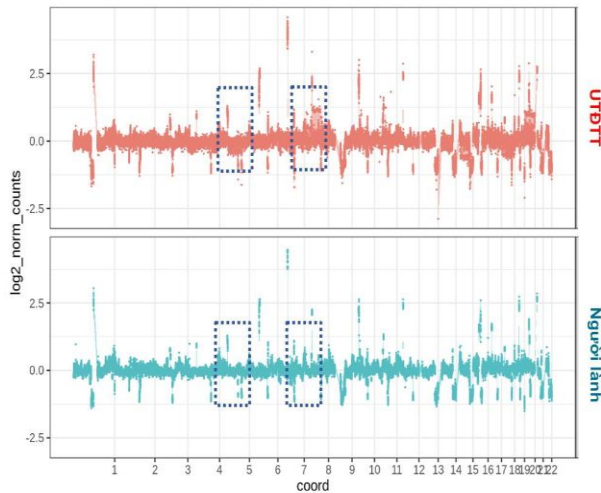
Nhiều vùng có tỉ lệ methylation tăng cao (hypermethylation) ở nhóm UTĐTT so với nhóm người lành

UTĐTT: ung thư đại-trực tràng



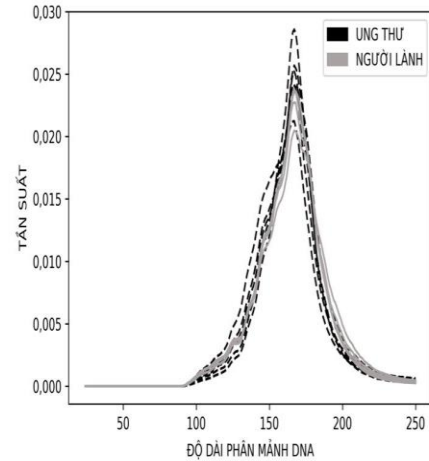
Kết quả phân tích bất thường bản sao và độ dài phân mảnh DNA

Bất thường về số bản sao DNA



Bệnh nhân UTĐTT có nhiều vùng bất thường về số bản sao DNA

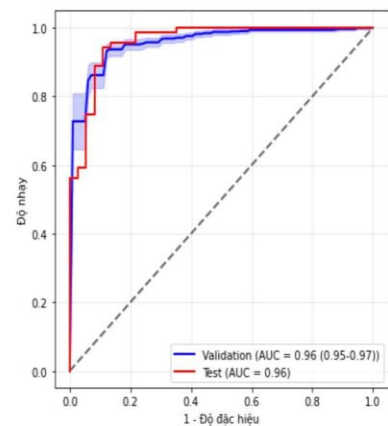
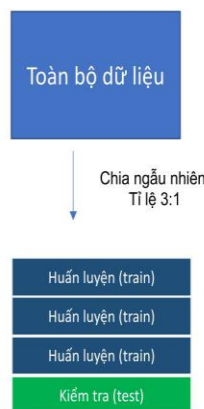
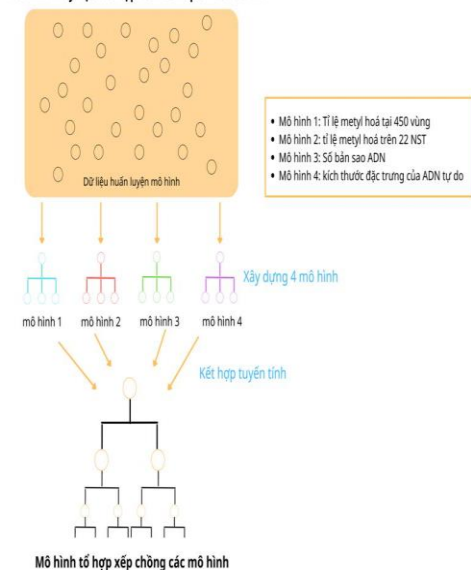
Bất thường độ dài phân mảnh DNA



Bệnh nhân UTĐTT có tỉ lệ phân mảnh có kích thước <150 bp cao hơn người lành

Kết quả đánh giá hiệu quả của công nghệ SPOT-MAS trong phát hiện 4 loại ung thư (gan, phổi, ĐTTT, và vú)

Mô hình máy học kết hợp 4 chỉ đếm phân tử ctDNA



Biểu đồ ROC thể hiện độ nhạy, độ đặc hiệu của xét nghiệm SPOT-MAS trong phát hiện đồng thời 4 loại ung thư



Kết quả đánh giá hiệu quả của công nghệ SPOT-MAS trong phát hiện 4 loại ung thư giai đoạn sớm

So sánh SPOT-MAS với CancerSEEK và Galleri	SPOT-MAS (GS)		CancerSEEK (Thrive) ⁽¹⁾		Galleri (Grail) ⁽²⁾	
	Trung bình	Khoảng tin cậy (95%)	Trung bình	Khoảng tin cậy (95%)	Trung bình	Khoảng tin cậy (95%)
Độ nhạy (%)	73.9	73.2-74.6	62.0	na	51.5	49.6-53.3
Độ đặc hiệu (%)	95.9	95.8-96.0	99.1	na	99.5	99.0-99.8
Giá trị tiên đoán dương (%)	95.4	95.2-95.3	98.9	na	99.5	na
Giá trị tiên đoán âm (%)	75.7	74.7-76.0	67.8	na	47.6	na

(1): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6080308/>
(2): <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34176681/>

Lời Cảm Ơn

Đội ngũ nghiên cứu và phát triển



TS. Trần Lê Sơn
ĐH Queensland, Úc
Mô hình & IT truyền



TS. Giang Hòa
ĐH Pennsylvania, Mỹ
Tin - Sinh học & Sinh học tiến hóa



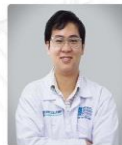
TS. Nguyễn Hoài Nghĩa
ĐH Johns Hopkins, Mỹ
Di truyền & Sinh học ung thư



TS. Phan Minh Duy
ĐH Cambridge, Vương Quốc Anh
Tin - Sinh học & Sinh học phân tử



TS. Nguyễn Trọng Hiếu
ĐH YH TH Asan, Đức
Sinh ung thư



TS. Nguyễn Văn Thiện Chí
ĐH Sheffield Hallam, Anh
Sinh học phân tử và tế bào



TS. Lê Nguyễn Duy Khang
ĐH Leuven, B
Sinh học



TS. Phạm Thị Mộng Quỳnh
ĐH Khoa Học Tự Nhiên TP HCM, Việt Nam
Vi sinh



TS. Nguyễn Thành Đạt
ĐH Bách Khoa TP HCM, Việt Nam
Cấp độ tế bào

Bệnh nhân và tình nguyện viên

Nhóm nghiên cứu tại Viện Di Truyền Y Học

Điều Dưỡng và Bác Sĩ tại

- Bệnh viện Đại Học Y Dược
- Bệnh viện K Hà Nội
- Trung Tâm Medic
- Bệnh viện Ung Bướu TP HCM

Trường ĐH Y Dược TP HCM

Sở KHCN TP HCM

