

BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC NHIỄM SẮC THỂ CỦA THAI CHẾT LƯU

Vũ Thị Hà, Hoàng Thị Ngọc Lan, Nguyễn Thị Ngân Hà
Trường Đại Học Y Hà Nội

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu các dạng bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể (NST) của thai chết lưu (TCL) và liên quan của nhiễm sắc thể bất thường đó với nhiễm sắc thể của bố mẹ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 176 thai chết lưu được lấy mẫu tua rau để nuôi cấy tế bào và phân tích NST. **Kết quả:** đã phát hiện 7/176 (3,98%) trường hợp TCL bất thường cấu trúc, trong đó có 6 trường hợp dạng thuần, một trường hợp khảm. Dạng chuyển đoạn NST chiếm tỷ lệ 85,7%, còn lại 14,3% là dạng đảo đoạn NST. Nghiên cứu cho thấy 50% các bất thường này có nguồn gốc từ mẹ, 16,7% có nguồn gốc từ bố, còn lại 33,3% là đột biến mới. **Kết luận:** Bất thường cấu trúc NST là một trong những nguyên nhân gây thai chết lưu, và thường có liên quan tới những bất thường có sẵn từ bố, mẹ. Việc xác định dạng bất thường cấu trúc NST của các TCL có vai trò quan trọng với các cặp vợ chồng có tiền sử thai lưu nhiều lần trong tiền lượng và tư vấn di truyền cho những lần mang thai sau. **Từ khóa:** thai chết lưu, tua rau, bất thường cấu trúc NST, sảy thai liên tiếp.

Abstract

STILLBIRTH WITH A CHROMOSOMAL STRUCTURAL ABNORMALITY

Objective: Study structural abnormalities of chromosome of stillbirth and associated chromosomal abnormalities that with parental chromosomes. **Subjects and Methods:** Consisting of 176 stillbirths were sampled villus to cell culture and chromosome analysis. **Results:** This report have shown that 7/176 (3,98%) cases of stillbirth with chromosomal structural abnormalities, in which six cases are pure and one case is mosaic. The chromosome translocation form is 85,7%, and the chromosome inversion form is 14,3%. Research shows that 50% of these abnormalities from maternal origin, 16,7 % are derived from the father and the remaining 33,3% are new mutations. **Conclusion:** Abnormal chromosome structure is one of the causes of stillbirth and often involves the available abnormal from their parents. The identify abnormal type of chromosome structure of stillbirths have an important role to couples with a history of multiple stillbirths in prognosis and genetic counseling for future pregnancies. **Key words:** Stillbirth, villus, structural chromosome abnormalities, recurrent stillbirth.

1. Đặt vấn đề

Thai chết lưu (TCL) trong tử cung có thể xảy ra ở bất kỳ thai phụ nào và bất kỳ thời điểm nào của quá trình mang thai. Có nhiều nguyên nhân gây TCL trong đó có thể là nguyên nhân từ phía bố, mẹ, cũng có thể từ phía thai. Rối loạn NST nguyên nhân của ít nhất 50% các trường hợp thai sảy, thai lưu và dị tật bẩm sinh. Theo nghiên cứu của Nguyễn Văn Rực có 6,86% các cặp vợ chồng có tiền sử sảy thai, thai lưu nhiều lần có bất thường cấu trúc NST. Một số bất thường cấu trúc NST gây dị tật nặng về hình thái dẫn đến tử vong xảy ra trước, trong hoặc sau khi sinh. Ngày nay vấn đề TCL ngày càng được quan tâm, nếu phát hiện sớm các bất thường cấu trúc NST của TCL chúng ta có thể tư vấn cho thai phụ và gia đình thai phụ. Với lý do trên chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Nghiên cứu các dạng bất thường cấu trúc nhiễm sắc

thể (NST) của thai chết lưu và liên quan của NST bất thường đó với NST của bố mẹ.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: gồm 176 thai chết lưu được lấy mẫu tua rau.

Phương pháp: Mô tả

Các thai phụ có thai chết lưu được lập bệnh án di truyền. Nuôi cấy tế bào tua rau trong môi trường Amniomax, sau 10 – 15 ngày thì thu hoạch, nhuộm tiêu bản theo phương pháp nhuộm băng G, phân tích NST và lập karyotype của thai lưu theo tiêu chuẩn Quốc tế ISCN 2005. Quá trình này được thực hiện tại Bộ môn Y Sinh học – Di truyền, Trường ĐHY Hà Nội. Những thai lưu có bất thường cấu trúc NST thì được xét nghiệm NST thai phụ và chồng thai phụ.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Tỷ lệ bất thường cấu trúc NST của TCL

Phát hiện 7/176 trường hợp chiếm tỷ lệ 3,98% (gồm cả thể thuận và thể khảm).

3.2. Các dạng bất thường cấu trúc NST của TCL

Bảng 1. Các dạng bất thường cấu trúc NST của thai lưu

| Karyotyp bất thường | Số lượng | (%) | Tiền sử sản khoa | Tuần thai |
|--|----------|------|-------------------------------|-----------|
| 46,XY,t(10;19)(q23.1;13.2) | 4 | 85,7 | TCL 1 lần | 12 |
| 45,XX,t(13q;14q) | | | TCL 1 lần, 2 lần thai đi đang | 8 |
| 46,XX,t(7;8)(q11.2;q21.3) | | | TCL 1 lần | 6 |
| 46,XX,t(11;13)(q13.2;q12.2) | | | TCL 3 lần | 10 |
| 46,XX,-18,+t(3;18)(q25.3;q21.3) | 1 | | TCL 3 lần | 8 |
| 46,XX[80%]/46,XX,t(8;15)(q22.3;p11.2)[20%] | 1 | | TCL | 11 |
| 46,XY,inv(p)(p11q13) | 1 | 14,3 | TCL 2 lần | 8 |

Nhận xét: Có 6/7 trường hợp bất thường cấu trúc NST dạng chuyển đoạn chiếm 85,7% (trong đó có 5/6 trường hợp chuyển đoạn tương hỗ 1/6 trường hợp chuyển đoạn không tương hỗ), 1/7 trường hợp đảo đoạn quanh tâm NST số 9 chiếm 14,3%.

3.3. Đối chiếu kết quả NST bất thường của thai với kết quả NST của bố, mẹ

Bảng 2. Đối chiếu kết quả NST thai lưu có bất thường cấu trúc với NST bố/mẹ

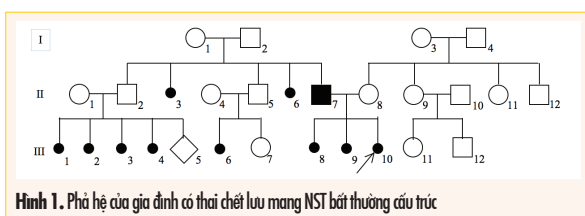
| NST thai lưu | NST của mẹ | NST của bố |
|--|-----------------------------|----------------------------|
| 46,XY,t(10;19)(q23.1;13.2) | 46,XX | 46,XY |
| 46,XX,-18,+t(3;18)(q25.3;q21.3) | 46,XX | 46,XY,t(3;18)(q25.3;q21.3) |
| 45,XY,t(13q;14q) | 45,XX,t(13q;14q) | 46,XY |
| 46,XX,-8,+t(7;8)(q11.2;q21.3) | 46,XX,t(7;8)(q11.2;q21.3) | 46,XY |
| 46,XX,t(11;13)(q13.2;q12.2) | 46,XX,t(11;13)(q13.2;q12.2) | 46,XY |
| 46,XX[80%]/46,XX,t(8;15)(q22.3;p11.2)[20%] | 46,XX | 46,XY |

Nhận xét: 6/7 trường hợp được làm NST bố, mẹ, trong đó:

- Có 5/6 trường hợp thai có mang NST chuyển đoạn dạng thuận thì có 4/5 nhận NST bất thường này từ bố hoặc mẹ, (3 trường hợp nhận từ mẹ và 1 trường hợp nhận từ bố), 1 trường hợp đột biến mới phát sinh.
- 1 trường hợp thai mang NST chuyển đoạn khảm không phát hiện thấy bất thường NST đó ở bố, mẹ.

3.4. Hình ảnh 1 gia hệ có thai chết lưu nhiều lần.

Chúng tôi chỉ xét nghiệm được NST của thai và bố



Hình 1. Phú hệ của gia đình có thai chết lưu mang NST bất thường cấu trúc

mẹ thai. Phát hiện bố là người đã cho thai NST bất thường đó. Chúng tôi không làm được NST của các thành viên khác nhưng thấy tỉ lệ thai lưu của gia hệ này (phía bố của thai) khá cao.

III.10. Thai với karyotyp 46,XX,-18,+t(3;18)(q25.3;q21.3).

II.7. Bố của thai với karyotyp 46,XX,t(3;18)(q25.3;q21.3).

4. Bàn luận

Trong 176 mẫu thai lưu mà chúng tôi nghiên cứu có 7 trường hợp bất thường cấu trúc chiếm 3,98%, trong đó có 6 trường hợp thuận và một trường hợp khảm. Tỷ lệ bất thường cấu trúc của chúng tôi cũng tương tự Halit P. (5%) [1] và Bernd E. (4,4%) [2].

Dạng bất thường cấu trúc gặp nhiều nhất là chuyển đoạn (bao gồm chuyển đoạn tương hỗ và chuyển đoạn hòa hợp tâm) và đảo đoạn NST. Trong nghiên cứu của chúng tôi bất thường cấu trúc NST kiểu chuyển đoạn gặp 6/7 trường hợp (85,7%), đảo đoạn chiếm 14,3%, và không gặp dạng khác (bảng 1). Tác giả Đặng Ngọc Khánh [3] nghiên cứu bất thường NST trên các thai sảy liên tiếp cũng cho kết quả tương tự bất thường cấu trúc NST kiểu chuyển đoạn (83,5%), đảo đoạn (8,6%) và một số bất thường cấu trúc khác (7,9%). Tác giả Phạm Hồng Thúy [4] nghiên cứu bất thường cấu trúc NST của thai qua tế bào ối cho thấy tỷ lệ chuyển đoạn NST cao nhất 65,8%, đảo đoạn 9,8%.

Nguyên nhân của các bất thường về cấu trúc NST của thai thường do di truyền từ bố, mẹ hoặc cả 2. Tùy vào mức độ bất thường của NST mà thai nhi có thể tồn tại được hay không. Vì vậy, với các thai có cấu trúc NST bất thường đều được chúng tôi tư vấn làm NST bố mẹ để xác định nguyên nhân bất thường. Điều này rất quan trọng cho tư vấn di truyền.

Xét 6 trường hợp thai bất thường cấu trúc NST được làm NST của bố mẹ thì có 4/6 thai NST bất thường đó được nhận từ bố, mẹ (66,7%) (trong đó có 3 thai từ mẹ chiếm 50% và 1 thai từ bố chiếm 16,7%). 2/6 (33,3%) do đột biến mới phát sinh.

Nếu tính riêng 5 trường hợp bất thường cấu trúc NST dạng thuận được xét nghiệm NST bố, mẹ (bảng 2) thì có 4/5 thai lưu bất thường NST có nguồn gốc từ bố hoặc mẹ chiếm tỷ lệ 80%, trong đó 3/5 (60%) trường hợp mẹ mang NST bất thường cấu trúc và 1/5 trường hợp bố mang NST bất thường cấu trúc (20%). Còn 1 trường hợp bất thường cấu trúc NST là đột biến mới phát sinh chiếm tỷ lệ 20%. Theo một số nghiên cứu, khả năng di truyền NST bất thường cấu trúc cho thai nhi không chỉ phụ thuộc vào kiểu bất thường cấu trúc mà còn phụ thuộc

vào việc bố hoặc mẹ mang NST bất thường cấu trúc đó.

Với 1 trường hợp bất thường cấu trúc dạng khảm không phát hiện thấy NST bất thường đó ở bố, mẹ.

Như vậy, đứng trước trường hợp thai mang NST bất thường cấu trúc dạng thuần, chúng ta nên tiến hành xét nghiệm NST của bố, mẹ để tìm nguyên nhân của NST bất thường đó, điều này cần thiết cho tư vấn di truyền.

Có những trường hợp các bất thường cấu trúc NST của bố mẹ được di truyền 100% sang thai nên con thường có kiểu hình bình thường nhưng mang NST bất thường giống bố mẹ [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vai trò của bố mẹ cũng khác nhau trong việc di truyền cho thế hệ sau NST có cấu trúc bất thường đó. Trường hợp mẹ mang NST bất thường thì có 50% con có NST bất thường đó, còn trường hợp bố mang NST bất thường có 16,7% con có NST bất thường đó. Điều này càng thể được hiện rõ trong tiền sử sản khoa của các gia đình, gia đình có mẹ là người mang NST cấu trúc bất thường thì tỷ lệ sảy thai, thai lưu và sinh con dị tật cao hơn trường hợp bố mang [6].

Với những cặp vợ chồng mang NST bất thường cấu trúc chúng tôi tư vấn về khả năng bất thường của những lần mang thai tiếp theo để tránh không sinh ra một đứa trẻ tật nguyền làm gánh nặng cho gia đình và xã hội.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp thai có bất thường cấu trúc NST dạng khảm (một dòng tế bào bình thường và một dòng tế bào bất thường) (bảng 2), không tìm thấy NST bất thường đó ở bố mẹ, điều này cũng gặp ở nghiên cứu của Phạm Hồng Thúy [4], 100% bố mẹ có karyotyp bình thường.

Tiền sử gia đình là yếu tố quan trọng đối với các bệnh tật di truyền. Đặc biệt với các bất thường cấu trúc NST của thai chết lưu, thì việc xác định tiền sử gia đình và việc xét nghiệm NST của những người trong gia đình để tư vấn cho các thai phụ ở những lần mang thai tiếp theo là rất cần thiết. Để chứng minh cho vấn đề này chúng ta cùng phân tích và tư vấn cụ thể trường hợp sau:

Trường hợp thai phụ 27 tuổi, có tiền sử thai lưu 3 lần liên tiếp, các thai lưu đều 7 – 8 tuần. Khai thác tiền sử gia đình bên ngoại (bố mẹ đẻ) không ai bị sảy thai, thai lưu

liên tiếp, cũng không ai bị bệnh tật di truyền. Tiền sử gia đình bên chồng có đặc biệt hơn: mẹ chồng thai phụ có tiền sử thai lưu 2 lần, anh trai cả của chồng lấy vợ cũng bị thai lưu 5 lần và chưa có con nào, anh trai thứ hai lấy vợ cũng bị thai sảy 1 lần, và có một con gái 4 tuổi bình thường. Như vậy cả mẹ chồng và anh/chị bên chồng đều có tiền sử thai sảy, thai lưu nhiều lần. Kết quả NST qua nuôi cấy tế bào tua rau của thai lưu là 46,XX,-18,+t(3;18)(q25.3;q21.3) (Hình 1). Tiến hành làm xét nghiệm NST thai phụ và chồng, kết quả cho thấy thai phụ có bộ NST 46,XX, chồng thai phụ có bộ NST 46,XY,+t(3;18)(q25.3;q21.3). Cặp vợ chồng này có thể sinh con bình thường nếu con nhận 2 NST số 3 và số 18 bình thường từ bố hoặc cũng có thể có kiểu hình bình thường nhưng mang NST chuyển đoạn giống bố khi nhận 2 NST chuyển đoạn. Trong trường hợp này, thai lưu nhận NST số 3 bình thường và NST chuyển đoạn từ bố, nhận NST số 3 và số 18 bình thường từ mẹ, do đó thai lưu có bộ NST dạng monosomy một phần NST số 18 và trisomy một phần NST số 3 dẫn đến những bất thường gây thai lưu.

Chồng thai phụ có thể nhận NST chuyển đoạn này từ bố mẹ hoặc cũng có thể do đột biến mới phát sinh. Nhưng qua gia hệ thấy liên quan với chồng thai phụ có nhiều trường hợp thai lưu vì vậy nhiều khả năng NST bất thường cấu trúc này có thể được truyền từ bố hoặc mẹ chồng của thai phụ dẫn đến tình trạng thai lưu nhiều lần ở cả các anh/chị em bên gia đình chồng thai phụ. Rất tiếc là chúng tôi không làm được xét nghiệm NST cho các thành viên trong gia đình để kiểm chứng điều đó. Như vậy, tiền sử gia đình là một trong những yếu tố quan trọng cần được làm rõ khi khai thác bệnh án và tư vấn di truyền.

5. Kết luận

- Tỷ lệ bất thường cấu trúc NST của TCL 3,98%. Trong đó dạng chuyển đoạn chiếm 85,7%, dạng đảo đoạn 14,3%.

- Bất thường cấu trúc NST của TCL 50% có nguồn gốc từ mẹ, 16,7% nguồn gốc từ bố, 33,3% đột biến mới.

- Với thai có bất thường cấu trúc NST dạng thuần cần được xét nghiệm NST bố, mẹ.

Tài liệu tham khảo

- Halit P., Marshall C., Benjamin J. et al. Utility of fetal karyotyp in the evaluation of phenotypically abnormal stillbirths. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2009; 12, 217–221.
- Bernd E., Hansmann I., Sabine B., Ingrid S. et al. Acytogenetic study directly from chorionic villi of 140 spontaneous abortions. *Human Genetic*, Springer – Verlag 1987, 137–141.
- Đặng Ngọc Khánh. Một số bất thường di truyền gây sảy thai liên tiếp. *Tạp chí sinh sản và sức khỏe*, Bệnh viện Từ Dũ. 5/2010;

- Phạm Thị Hồng Thúy, Hoàng Thị Ngọc Lan. Chẩn đoán trước sinh thai mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2013; số 407 (1), 142-146.

- McKinlay R. J., Sutherland R. Robertsonian Translocations. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. 2004; 122-137.

- Yu M., Chen Y. L. and Qiu J. Cytogenetic analysis on patients with a history of spontaneous abortion. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2004; 31(5), 375-378.