

MỘT SỐ DẠNG BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ Ở NHỮNG CẶP VỢ CHỒNG CÓ BẤT THƯỜNG THAI SẢN

Hoàng Thị Ngọc Lan⁽¹⁾, Mai Thị Hiền⁽¹⁾, Lê Phương Thảo⁽²⁾, Nguyễn Thị Duyên⁽¹⁾

(1) Đại học Y Hà nội, (2) Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Có nhiều nguyên nhân gây bất thường thai sản trong đó có bất thường nhiễm sắc thể (NST). Việc phân tích NST ở những cặp vợ chồng có tiền sử bất thường thai sản là cần thiết. **Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ các bất thường NST ở những cặp vợ chồng có tiền sử bất thường thai sản. **Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 715 cặp vợ chồng có bất thường thai sản tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 11 năm 2011 đến tháng 4 năm 2014. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu, Lập hồ sơ bệnh án di truyền. Nuôi cấy tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi. Đánh giá các bất thường NST bằng phương pháp nhuộm băng G. Phân tích NST và lập karyotyp theo tiêu chuẩn ISCN (2013). **Kết quả:** Có 62 trường hợp bất thường NST (35 trường hợp người vợ, 27 trường hợp người chồng) chiếm tỷ lệ 8,67%. Trong đó có 61 cặp (vợ hoặc chồng) có rối loạn về cấu trúc NST (tỷ lệ 98,39%) và 1 cặp có chồng mang rối loạn về số lượng NST (tỷ lệ 1,61%). 61 trường hợp rối loạn về cấu trúc NST có 35 trường hợp chuyển đoạn (19 chuyển đoạn tương hỗ, 16 chuyển đoạn hòa hợp tâm), 11 trường hợp đảo đoạn, 15 trường hợp nhân đoạn. 1 trường hợp rối loạn số lượng NST là XXX. **Từ khóa:** Nhiễm sắc thể, sảy thai, thai lưu, thai bất thường.

Abstract

SOME CHROMOSOMAL ABBERATIONS IN COUPLES ABNORMAL PREGNANCY

Background: There are different types of diverse reproductive outcomes such as: Abnormal pregnancy

expression in different types such as miscarriages, stillbirth, fetal abnormaly or chilren with malformation... There are many causes of abnormal pregnancy including abnormal chromosome. We analyze chromosome in couples with a history of contributing abnormal pregnancy diagnose the cause, since genetic counseling for couples, limiting abnormal pregnancy to reduce the burden on the psychology and economics to family and for the whole society. **Objective:** Determine the percentage of chromosome abnormalities in couples with a history of abnormal pregnancy. **Subjects studied:** Includes 715 couples with abnormal pregnancy, analysis chromosome at the Center for Prenatal Diagnosis - National hospital of Obstetrics and Gynecology from November 2011 to April 2014. The research methods: a retrospective description combined prospective, genetic medical records and build a family tree according to international standards. Cells cultured peripheral blood lymphocytes. Evaluation of abnormal chromosomes by analysis chromosome with stain G banding and standard set ISCN (2013). **Results:** 62 cases of chromosomal abnormalities (8.67%) (35 cases of the wife, 27 cases of the husband). In 61/62 cases (husband or wife) had disorder structural of chromosomal (98.39%) and 1 case (husband) disorder about the number of chromosomes (rate 1.61%). 61 cases disorders on chromosome structure, there are 35 cases transitions (19 reciprocal translocations, 16 robertsonian translocations), 11 cases of inversion, 15 cases of duplication. 1 case disorder of the trisomy sex chromosomes XXX. **Key words:** Chromosome, miscarriages, stillbirth, fetal abnormaly.

1. Đặt vấn đề

Bất thường thai sản (BTTS) biểu hiện ở nhiều dạng khác nhau như sảy thai (ST), thai chết lưu (TCL), thai dị tật hoặc con dị tật (TDT/CDT)... Có nhiều nguyên nhân gây BTTS trong đó có bất thường nhiễm sắc thể (NST). Việc phân tích NST ở những cặp vợ chồng có tiền sử BTTS góp phần chẩn đoán nguyên nhân, tiên lượng về nguy cơ sinh sản để từ đó tư vấn di truyền cho các cặp vợ chồng này, hạn chế BTTS để giảm bớt gánh nặng về tâm lý và kinh tế cho gia đình và cho

toàn xã hội. Hiện nay, trên thế giới và ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu về bất thường NST ở các cặp vợ chồng có riêng lẻ từng dạng BTTS hoặc kết hợp 2 trong số các dạng BTTS, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu phối hợp cả 3 dạng BTTS gồm ST, TCL, TDT/CDT [1,2,3]... Để có một cái nhìn tổng quát hơn về nguyên nhân di truyền của BTTS, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: "Tìm hiểu một số bất thường nhiễm sắc thể ở những cặp vợ chồng có bất thường thai sản" với mục tiêu:

Xác định tỷ lệ các bất thường NST ở những cặp vợ chồng có tiền sử BTTS.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Gồm 715 cặp vợ chồng có BTTS với biểu hiện ST, TCL, SCDT đến làm xét nghiệm NST tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 11 năm 2011 đến tháng 4 năm 2014.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu.

2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

- Lập hồ sơ bệnh án di truyền.
- Nuôi cấy tế bào bạch cầu lympho máu ngoại vi.
- Đánh giá các bất thường NST bằng phương pháp nhuộm băng G.
- Phân tích NST và lập karyotyp theo tiêu chuẩn ISCN 2013.

2.4. Xử lý số liệu

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Các dạng rối loạn NST của các cặp vợ chồng có BTTS

Bảng 3.1. Tỷ lệ các dạng karyotype của các cặp vợ chồng có BTTS

Karyotyp	Vợ		Chồng		Chung	
	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Bình thường	680	95,10	688	96,22	653	91,33
Bất thường	35	4,90	27	3,78	62	8,67
- Số lượng	0	0	1	0,14	1	0,14
- Cấu trúc	35	4,90	26	3,64	61	8,53
Tổng	715	100	715	100	715	100

Trong tổng số 715 cặp vợ chồng có:

- 62 cặp vợ chồng có bất thường NST chiếm tỷ lệ 8,67%. Trong đó vợ chiếm tỷ lệ 4,90%; chồng chiếm tỷ lệ 3,78%; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

- Trong số các bất thường NST, tỷ lệ bất thường về cấu trúc NST là 98,39% (61/62), tỷ lệ bất thường về số lượng NST (XYY) là 1,61% (1/62).

3.2. Các kiểu rối loạn cấu trúc NST ở các cặp vợ chồng có BTTS

Gặp chủ yếu là rối loạn cấu trúc dạng cân bằng, chiếm tỷ lệ 75,41% số các cặp vợ chồng trong đó:

- Chuyển đoạn là kiểu rối loạn NST chiếm tỷ lệ cao tới 57,38% (31,15% là chuyển đoạn tương hỗ, 26,23% là chuyển đoạn hòa hợp tâm).

- Đảo đoạn gặp ở 11 trường hợp, chiếm tỷ lệ 18,03%.

Rối loạn cấu trúc dạng không cân bằng chỉ gặp nhân đoạn, có 15 trường hợp chiếm tỷ lệ 24,59%. Các kết quả thể hiện ở bảng sau.

Bảng 3.2. Sự phân bố các kiểu rối loạn cấu trúc NST

Các kiểu rối loạn cấu trúc NST		Cặp vợ chồng	
		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Cân bằng	Chuyển đoạn	35	57,38
	- Tương hỗ	19	31,15
	- Hòa hợp tâm	16	26,23
	Đảo đoạn	11	18,03
	Tổng số	46	75,41
Không cân bằng	Nhân đoạn	15	24,59
Tổng số		61	100

4. Bàn luận

715 cặp vợ chồng có tiền sử BTTS chúng tôi có một số ý kiến bàn luận sau:

Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở các cặp vợ chồng có bất thường thai sản: Tỷ lệ bất thường NST ở các cặp vợ chồng có BTTS khi so sánh với các nghiên cứu khác được thể hiện trong bảng 4.1.

Bảng 4.1. Thống kê tỷ lệ bất thường NST của một số tác giả

Tác giả	Số cặp vợ chồng	Số bất thường NST	Tỷ lệ bất thường NST (%)
Jiang J. et al (2001) [4]	61	7	11,48
Nguyễn Văn Rực (2012)[2]	350	24	6,86
HTN Lan và cs	715	62	8,67

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Jiang J., có thể do đối tượng nghiên cứu của tác giả này là các cặp vợ chồng có tiền sử thai sản nặng nề hơn (STLT), còn đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả những đối tượng mới chỉ ST, TCL, TDT/CDT lần đầu, lần thứ hai. Tuy nhiên, kết quả này lại cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Rực [2], vì nghiên cứu của Nguyễn Văn Rực chỉ tập trung vào đối tượng sảy thai liên tiếp và sinh con dị tật. Tuy có sự khác biệt về tỷ lệ bất thường NST nhưng nhìn chung các nghiên cứu đều chỉ ra rằng dạng bất thường về cấu trúc NST chiếm tỷ lệ chủ yếu, còn bất thường về số lượng chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ trong các rối loạn NST ở các cặp vợ chồng có BTTS. Trong số 7 cặp vợ chồng có BTTS phát hiện được trong nghiên cứu của Jiang J. và cs thì 100% các trường hợp là bất thường về cấu trúc NST [4]. Nghiên cứu của Yu M. Y. (2002) trên 9.258 cặp vợ chồng cho thấy dạng rối loạn cấu trúc NST chiếm 86,9%, còn rối loạn về số lượng NST chỉ chiếm 13,1% [3]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Rực năm 2012 thấy có 24 trường hợp (vợ hoặc chồng) biểu hiện rối loạn NST, trong đó có 21 trường hợp (tỷ lệ 87,5%) có biểu hiện rối loạn về cấu trúc NST và 3 trường hợp (tỷ lệ 12,5%) có biểu hiện rối loạn về số lượng NST [2]. Nghiên cứu, của chúng tôi cho kết quả 98,39% là rối loạn về cấu trúc

NST, chỉ 1,61% là có rối loạn về số lượng NST. Kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu trong nước và trên thế giới.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp một trường hợp duy nhất bất thường số lượng NST giới tính với karyotype là 47,XY. Cặp vợ chồng này 2 lần TCL và chưa có con nào. Tuy nhiên trong y văn thế giới đã ghi nhận một số đặc điểm của những người nam mang mắc hội chứng 47,XY như sau: không có biểu hiện hình thái đặc biệt, nội tiết không có gì thay đổi khác thường, tính nết hung hăng kém tự chủ, tỷ lệ phạm tội cao, chỉ một số trường hợp có sinh dục kém phát triển, tinh hoàn lạc chỗ, tật lỗ đái lệch thấp. Như vậy, hội chứng 47,XY có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản nhưng vẫn có thể có con bình thường [5].

Trong số 61 trường hợp có rối loạn cấu trúc NST, chúng tôi nhận thấy chủ yếu là rối loạn cấu trúc dạng cân bằng (46 trường hợp), chiếm 75,41% (11 trường hợp đảo đoạn và 35 trường hợp chuyển đoạn cân bằng) còn rối loạn cấu trúc dạng không cân bằng (nhân đoạn) chiếm tỷ lệ ít hơn (15 trường hợp chiếm 24,59%).

Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Rực (2012) cũng cho thấy tỷ lệ rối loạn cấu trúc NST dạng cân bằng chiếm đa số: 20/21 (95,24%) trường hợp; rối loạn cấu trúc NST dạng không cân bằng chỉ chiếm 4,76% (1/21 trường hợp thuộc dạng mất đoạn nhánh dài NST số 18) [2]. Dubey S. và cs (2005) nghiên cứu NST ở 742 cặp vợ chồng có tiền sử STLT đã phát hiện ra 22 trường hợp bị rối loạn cấu trúc NST bao gồm 19 trường hợp rối loạn cấu trúc NST dạng cân bằng chiếm 86,36% (15 trường hợp chuyển đoạn tương hỗ, 4 trường hợp chuyển đoạn hòa hợp tâm) và 3 trường hợp mất đoạn (chiếm tỷ lệ 13,64%) [6].

Ở những cặp vợ chồng mang chuyển đoạn hòa hợp tâm nếu xảy ra giữa các NST trong 1 cặp tương đồng thì nguy cơ sinh sản ở những cặp vợ chồng này là ST hoặc SCDT. Nếu sự chuyển đoạn xảy ra giữa các NST khác cặp tương đồng thì khả năng về sinh sản ở các cặp vợ chồng này là ST hoặc SCDT hoặc sinh ra những đứa con bình thường. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong số 35 cặp vợ chồng mang chuyển đoạn có 3 cặp vợ chồng có vợ hoặc chồng mang chuyển đoạn hòa hợp tâm giữa các NST cùng cặp tương đồng không có con nào bình thường, 2 lần ST, 4 lần TCL, 2 lần TDT/CDT (Down). Các cặp vợ chồng này có tiền sử thai sản rất nặng nề, 100% con sinh ra là bất thường. Các dạng chuyển đoạn khác

dù có nguy cơ cao bất thường thai sản nhưng vẫn có khả năng sinh con bình thường. Tuy nhiên, thai nghén của các cặp vợ chồng này cần được quản lý và theo dõi chặt chẽ, áp dụng các biện pháp sàng lọc chẩn đoán trước sinh để kịp thời phát hiện những bất thường của thai.

Các cặp vợ chồng mang rối loạn cấu trúc NST dạng không cân bằng đều có tiền sử sinh sản hết sức nặng nề. Tuy nhiên, người ta cho rằng vẫn có một tỷ lệ người bình thường mang NST nhân đoạn được xem như là biến thể (variant chromosomes). Ngoài ra, cũng có một số trường hợp mất đoạn và nhân đoạn nhỏ không biểu hiện ra kiểu hình ở bố mẹ. Năm 2007, Hansson K. và cs [7], ghi nhận một trường hợp phụ nữ 34 tuổi, kiểu hình bình thường, tiền sử ST nhiều lần, karyotyp của người này là [46,XX,del(6)(q22.31q23.1)].

Roos A. và cs (2008) [8] cũng đã phát hiện một trường hợp một phụ nữ kiểu hình bình thường, có tiền sử ST nhiều lần. Kết quả phân tích NST cho thấy có mất đoạn nhánh dài NST 13 [46,XX,del(13)(q21q21.1)].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, số cặp vợ chồng mang rối loạn NST dạng nhân đoạn là 15 trường hợp chiếm 24,59%, cao hơn hẳn so với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Nguyễn Văn Rực (2012) cho thấy chỉ có 4,76% là bất thường NST dạng không cân bằng (mất đoạn), không có trường hợp nào nhân đoạn [2]. Trong số 15 trường hợp nhân đoạn được phát hiện trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy chủ yếu là nhân đoạn NST số 1 (7/15 trường hợp), NST số 9 (7/15 trường hợp). Chỉ có 1 trường hợp duy nhất là nhân đoạn NST số 16. Trong các dạng nhân đoạn NST số 1 và số 9 hay gặp nhất là [46,XX(XY),dup(1)(q11q12)] chiếm 6 trường hợp và [46,XX(XY),dup(9)(q12q13)] chiếm 7 trường hợp, họ vẫn khoẻ mạnh, và như vậy họ vẫn có khả năng sinh con lành mà mang NST nhân đoạn như họ. Tác giả McKinlay R. J. đã cho rằng nhân đoạn NST số 9, đoạn 9q12 hoặc 9p13 đều là dạng biến thể [9]. Để xem xét cụ thể mối liên quan giữa nhân đoạn và BTTS cần có nghiên cứu đi sâu hơn với cỡ mẫu thích hợp mới có được kết luận chính xác.

Nghiên cứu của Babu R. V. ở Ấn Độ trên 3.392 bệnh nhân có nghi ngờ bệnh di truyền đã phát hiện 1,24% có rối loạn NST dạng đảo đoạn quanh tâm. Trong số đảo đoạn quanh tâm thì loại đảo đoạn quanh tâm NST số 9 chiếm tỷ lệ cao nhất (64,29%) [10]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, trong số 715 cặp vợ chồng BTTS phát hiện 11 cặp vợ chồng

có một trong hai người mang NST đảo đoạn, trong đó 10 trường hợp bị đảo đoạn quanh tâm NST số 9 [inv(9)(p11q13)] chiếm tỷ lệ 90,91%, chỉ có 1 trường hợp vợ mang đảo đoạn quanh tâm NST số 6 [inv(6)(p23q15)], trong số đó có 5 cặp vợ chồng đã sinh con khoẻ mạnh, 6 cặp vợ chồng bị ST, TCL nhiều lần, TDT/CDT và chưa có con nào bình thường.

Kết quả của chúng tôi tương tự với nhiều nghiên cứu ở các cặp vợ chồng có tiền sử STLT, TCL nhiều lần. Các tác giả thấy rằng các trường hợp có đảo đoạn quanh tâm vẫn có khả năng sinh sản và chiều dài của đoạn bị đảo ngược ở những người mang NST đảo đoạn sẽ quyết định những tác động có hại tới thể hệ con cái, nguy cơ tạo những giao tử không cân bằng gen sẽ tăng cao hơn trong giảm phân so với các vòng đảo đoạn có kích thước nhỏ hơn. Hậu quả của đảo đoạn là tạo nên những giao tử mang NST nhân đoạn thứ phát hoặc mất đoạn, từ đó dẫn tới các BTTS ở các cặp vợ chồng mang NST đảo đoạn. Azim M. và cs đã nghiên cứu trên 300 cặp vợ chồng có tiền sử ít nhất từ hai lần ST, TCL trở lên, kết quả cho thấy 14/16 trường hợp là đột biến cấu trúc, trong đó có 4 trường hợp đảo đoạn quanh tâm NST số 9 (3 nữ và 1

nam) [11]. Nghiên cứu của Phan Thị Hoan, Hoàng Thị Ngọc Lan ở những cặp vợ chồng có bất thường sinh sản hoặc nguy cơ cao SCDT đã phát hiện 4 trường hợp đảo đoạn quanh tâm NST số 9 và đều là dị hợp tử loại [inv(9)(p11q13)], các tác giả đã cho rằng đảo đoạn quanh tâm NST số 9 có thể gây các hậu quả bất thường về sinh sản và nguy cơ sinh con bất thường ở các mức độ khác nhau [12].

5. Kết luận

Nghiên cứu tiến hành trên 715 cặp vợ chồng có BTTS, phân tích karyotyp các cặp vợ chồng này chúng tôi thấy:

Tỷ lệ bất thường NST ở các cặp vợ chồng có BTTS:

Có 62 trường hợp bất thường NST (35 trường hợp người vợ, 27 trường hợp người chồng) chiếm tỷ lệ 8,67%. Trong đó có 61 cặp (vợ hoặc chồng) có rối loạn về cấu trúc NST (tỷ lệ 98,39%) và 1 cặp có chồng mang rối loạn về số lượng NST (tỷ lệ 1,61%).

- Có 3/61 trường hợp chuyển đoạn (19 chuyển đoạn tương hỗ, 16 chuyển đoạn hòa hợp tâm), 11 trường hợp đảo đoạn, 15 trường hợp nhân đoạn.

- 1 trường hợp rối loạn số lượng NST là XYY.

Tài liệu tham khảo

1. Simona Farcas et al. Role of chromosomal translocation in recurrent spontaneous abortion. *Obstetrics and Gynecology*, 2007. 104 (1), 117 - 121.
2. Nguyễn Văn Rục, Lê Thủy Hằng, Nguyễn Ngân Hà, Đặng Thị Nhâm. Phân tích nhiễm sắc thể ở 350 cặp vợ chồng sẩy thai liên tiếp và sinh con bị dị tật bẩm sinh. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2012. 80(3B), 24 - 28.
3. Yu M. Y., Chen Y. L., Qui J. Cytogenetic analysis on patients with a history of spontaneous abortion. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2002. 31(5), 375 - 378.
4. Jiang J., Fu M., Wang D. Cytogenetic analysis in 61 couples with spontaneous abortions. *Chinese Medical Journal*. 2001. 114(2), 200 - 201.
5. Bộ môn Y sinh học - Di truyền trường Đại học Y Hà Nội. *Đột biến nhiễm sắc thể*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội. 2011.
6. Dubey S. et al. Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions- An experience of 742 couples (1484 cases). *Indian Journal of Human Genetics*. 2001. 11(2), 94 - 98.
7. Hansson. K. Szuhai K. et al. Interstitial deletion of 6q without phenotypic effect, *American Journal of Medical*

- Genetics. 2007. 143A(12), 1354 - 7.
8. Ross A., Elbracht M. et al. A 10,7 Mb interstitial deletion of 13q21 without phenotypic effect defines a further non-pathogenic euchromatic variant. *American Journal of Medical Genetics*, 2008. 146A(18), 2417 - 20.
9. McKinlay R. J., Grant R. Sutherland. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Third edition. Oxford university press. 2004. 246.
10. Babu V. R. et al. Pericentric inversion of chromosome 9 [inv(9)(p12q13)]: Its association with genetic diseases. *Indian Journal of Human Genetics*, 2006. 12(3), 129 - 132.
11. Azim M., Khan A. H., Khilji Z. L. et al. Chromosomal abnormalities as a cause of recurrent abortions: a hospital experience". *Journal of Pakistan Medical Association*. 2003. 53(3), 117 - 221.
12. Phan Thị Hoan, Hoàng Thị Ngọc Lan, Nguyễn Ngân Hà. Phát hiện đảo đoạn quanh tâm nhiễm sắc thể số 9 ở các cặp vợ chồng bất thường sinh sản hoặc nguy cơ cao sinh con dị tật bẩm sinh. *Chuyên san nghiên cứu y học*. 2012. 80 (3B), 55 - 60.