

# ỨNG DỤNG KỸ THUẬT PRENATAL BOBS CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH MỘT SỐ BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN HÀ NỘI

Nguyễn Duy Ánh, Đình Thúy Linh, Hoàng Hải Yến  
Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

**Từ khóa:** BACs-on-beads, chẩn đoán trước sinh, bất thường nhiễm sắc thể.  
**Keywords:** BACs - on - beads, prenatal diagnosis, aneuploidy.

## Tóm tắt

Trong chẩn đoán trước sinh các bất thường nhiễm sắc thể (NST), kỹ thuật nuôi cấy tế bào ối hiện vẫn là tiêu chuẩn vàng, tuy nhiên các kỹ thuật sinh học phân tử gần đây đã giúp chẩn đoán sớm bất thường NST thường gặp như hội chứng Down, hội chứng Edwards,... trong 24 – 48 giờ. Và đặc biệt kỹ thuật Prenatal-BoBs (BACs – on – Beads) có khả năng chẩn đoán 9 hội chứng vi mất đoạn NST mà các kỹ thuật khác còn hạn chế.

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả kỹ thuật Prenatal BoBs trong chẩn đoán trước sinh một số bất thường NST.

**Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** 189 mẫu dịch ối của thai nhi tuổi thai 17 – 26 tuần có nguy cơ cao bất thường NST tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ 05/2016 – 02/2017, được thực hiện đồng thời 2 kỹ thuật: Prenatal BoBs và nuôi cấy tế bào ối.

**Kết quả:** Prenatal BoBs phát hiện 13 trường hợp bất thường NST (6,93%): 9 trường hợp trisomy 21, 2 trường hợp trisomy 18, 1 trường hợp trisomy 13, 1 trường hợp Turner. Kết quả hoàn toàn tương đồng với kết quả nuôi cấy tế bào ối, chỉ có 1 trường hợp kết quả Prenatal BoBs bình thường nhưng nuôi cấy tế bào ối cho kết quả tam bội (69, XXX).

**Kết luận:** Prenatal BoBs là xét nghiệm có độ chính xác cao, thời gian thực hiện ngắn giúp chẩn đoán sớm các bất thường NST.

**Từ khóa:** BACs-on-beads, chẩn đoán trước sinh, bất thường nhiễm sắc thể.

## Abstract

IMPLEMENTATION OF PRENATAL BOBS IN PRENATAL DIAGNOSIS CHROMOSOMAL ABNORMALITY IN HANOI OBSTETRICS AND GYNECOLOGY HOSPITAL

Among chromosome abnormality prenatal diagnosis tests, karyotyping is still the golden standard, however recent development of other bio-molecular techniques also provided the possibility to early diagnose and detect syndromes such as Down, Patau, Edwards, or

Tác giả liên hệ (Corresponding author):  
Đình Thúy Linh,  
email: DrDinhLinhobgym@gmail.com  
Ngày nhận bài (received): 01/03/2017  
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):  
15/03/2017  
Ngày bài báo được chấp nhận đăng  
(accepted): 28/04/2017

defects in sex-determination chromosome after 24-48 hours. Particularly, Prenatal BoBs technique can diagnose 9 popular chromosomal micro-deletion syndromes causing serious symptoms among children, which other techniques still have limited detecting capability.

**Objective:** Evaluate the result of Prenatal BoBs technique in prenatal diagnosis of several chromosomal abnormalities.

**Subject - Methodology:** Prenatal BoBs testing was applied to 189 amniocentesis samples of 17-26 week of gestation with high risk of chromosomal abnormality in Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital from 05/2016 – 02/2017. Aside from Prenatal BoBs technique, karyotyping was also applied.

**Result:** Prenatal BoBs was able to identify 13 cases of chromosomal abnormality (6.93%), among which 09 cases of trisomy 21, 02 cases of trisomy 18, 01 case of trisomy 13, 01 case of Turner syndrome; which karyotyping provided similar results. There was only 1 case which Prenatal BoBs provided normal result, while karyotyping diagnosed triploidy (69, XXX).

**Conclusion:** Prenatal BoBs is a genetic test capable of providing highly accurate results in a rather short time (48h), which able to early diagnose abnormality of chromosome 13, 18, 21 and 23.

**Keywords:** BACs - on – beads, prenatal diagnosis, aneuploidy.

## 1. Đặt vấn đề

Trong các bất thường bẩm sinh thì hiện nay bất thường nhiễm sắc thể (NST) vẫn là một vấn đề lớn nhận được nhiều sự quan tâm trong ngành sản phụ khoa thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng do những biểu hiện nặng nề, đặc biệt là đa dị tật về hình thái, chậm phát triển trí tuệ và không có biện pháp điều trị đặc hiệu. Trên thế giới các chương trình sàng lọc chẩn đoán trước sinh đã và đang được phát triển mạnh mẽ nhằm chẩn đoán sớm các trường hợp bất thường nhiễm sắc thể, từ đó đưa ra tư vấn di truyền với từng trường hợp cụ thể, đặc biệt là dừng thai nghén sớm theo nguyện vọng của gia đình với những trường hợp thai nhi mắc bất thường di truyền nặng như hội chứng Edwards, hội chứng Patau, hội chứng Down,... hay các hội chứng vi mất đoạn nhiễm sắc thể như hội chứng DiGeorge, Williams-Beuren, Prader -Willi, Angelman, Smith-Magenis, Wolf-Hirschhorn, Cri du Chat, Langer-Giedion, và Miller-Dieker...[1],[2]. Nuôi cấy tế bào ối hiện nay

vẫn là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán trước sinh các bất thường nhiễm sắc thể, tuy nhiên hạn chế của phương pháp này là có thể bỏ sót các trường hợp vi mất đoạn nhiễm sắc thể và thời gian trả kết quả kéo dài (3 tuần), do đó sự phát triển mạnh mẽ của các kỹ thuật sinh học phân tử trong thời gian gần đây đã giúp cho việc chẩn đoán và phát hiện sớm các bất thường NST 13, 18, 21, X và Y chỉ sau 24 – 48 giờ, như kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (FISH), phản ứng chuỗi huỳnh quang định lượng (QF-PCR) và kỹ thuật sử dụng mẫu dò đặc hiệu được khuếch đại từ phản ứng PCR (MLPA)[1],[3]. Và đặc biệt sự ra đời của kỹ thuật Prenatal-BoBs là một bước tiến vượt bậc không chỉ phát hiện các đột biến lệch bội NST mà còn có khả năng chẩn đoán 9 hội chứng vi mất đoạn thường gặp gây nên các biểu hiện nặng nề ở trẻ bị mắc mà các kỹ thuật khác còn hạn chế [4],[5].

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả kỹ thuật Prenatal BoBs trong chẩn đoán trước sinh một số bất thường NST.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là những thai phụ tuổi thai từ 17 – 26 tuần đến khám thai tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội có chỉ định chọc hút nước ối và tuỵ nguyện chọc ối làm xét nghiệm nhiễm sắc thể qua nuôi cấy tế bào ối và xét nghiệm Prenatals BoBs.

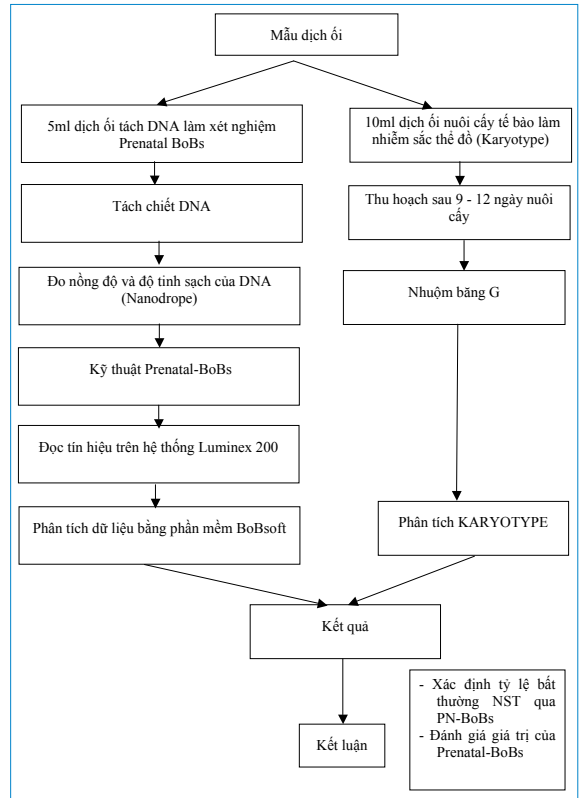
Chỉ định chọc hút nước ối:

- Tuổi mẹ  $\geq 35$  tuổi
- Xét nghiệm sàng lọc có kết quả nguy cơ cao
- Siêu âm có bất thường hình thái thai nhi
- Tăng khoảng sáng sau gáy
- Tiền sử sinh con có dị tật,...

Nguyên lý kỹ thuật: Kỹ thuật BoBs (BACs-on-Beads) dựa trên nguyên tắc sử dụng mẫu dò là các dòng nhiễm sắc thể nhân tạo có chứa các đoạn ngắn DNA của người có gắn các hạt bead, thông qua sự khác biệt giữa DNA mẫu với DNA chứng để phát hiện các trường hợp mất đoạn hoặc nhân đoạn trên DNA dựa trên khả năng bắt cặp giữa các DNA dò với một mạch đơn của DNA mẫu theo nguyên tắc bổ sung giữa các base khi phản ứng lai xảy ra. DNA mẫu sau khi được tách chiết sẽ cùng với DNA chứng đi qua bước gắn chất đánh dấu biotin, làm sạch rồi được lai với các DNA dò trên các bead. Các hạt bead khác nhau được gắn DNA dò khác nhau (5 đầu dò khác nhau được sử dụng cho mỗi nhiễm sắc thể 13, 18, 21, X và Y cùng với 4 tới 8 đầu dò khác nhau cho mỗi vùng liên quan tới vị mất đoạn). Cuối cùng là bước gắn các phân tử đánh dấu vào DNA mẫu. Các hạt bead sẽ được đọc trên hệ thống máy quét Luminex 200 để đo lường tín hiệu huỳnh quang của DNA chứng và DNA mẫu. Số liệu được phân tích bởi phần mềm chuyên dụng Bobsoft, kết quả cuối cùng thể hiện dưới dạng tỷ lệ giữa số lượng tín hiệu huỳnh quang của DNA mẫu trên số lượng tín hiệu huỳnh quang của DNA chứng, từ đó nhận định về tình trạng dị bội của các nhiễm sắc thể trong vùng thiết kế [6],[7],[8],[9].

- Nếu mẫu DNA cần phân tích có số lượng NST bình thường sẽ thể hiện tỷ lệ bằng 1 do có sự cân bằng giữa lượng DNA mẫu và DNA chứng.
- Nếu thừa DNA (mất đoạn) sẽ thể hiện tỷ lệ nhỏ hơn 1 do có lượng DNA mẫu nhỏ hơn DNA chứng.
- Nếu thiếu DNA (nhân đoạn) sẽ thể hiện tỷ lệ lớn hơn 1 do có lượng DNA mẫu lớn hơn DNA chứng.

### Mô hình nghiên cứu



## 3. Kết quả

Bảng 1. Bảng phân loại chỉ định chọc hút nước ối

Chỉ định chọc ối	Số lượng	Tỷ lệ %
Test sàng lọc nguy cơ cao	113	59,79
Thai dị tật	52	27,51
Tăng khoảng sáng sau gáy	10	5,29
Tiền sử sinh con dị tật	09	7,41
Tổng	189	100

Bảng 2. Kết quả xét nghiệm Prenatal BoBs

Kết quả	Số lượng	Tỷ lệ %
Bất thường	13	6,88
Bình thường	176	93,12
Tổng	189	100

Bảng 3. Tỷ lệ các loại bất thường NST chẩn đoán qua xét nghiệm Prenatal BoBs

Bất thường NST	Số lượng	Tỷ lệ %
Trisomy 21	09	69,23
Trisomy 13	01	7,69
Trisomy 18	02	15,39
XO	01	7,69
Tổng	13	100

## 4. Bàn luận

Chỉ định chọc hút nước ối làm xét nghiệm chẩn đoán bất thường NST của 189 bệnh nhân được

phân loại trong bảng 1. Trong đấy chỉ định nhiều nhất là nhóm bệnh nhân có xét nghiệm sàng lọc nguy cơ cao chiếm 59,79%; tiếp đến là nhóm thai nhi có dị tật về hình thái trên siêu âm, chiếm 27,51%, chỉ định chọc ối vì tiền sử sinh con dị tật chiếm 7,41% và chỉ định vì thai nhi có tăng khoảng sáng sau gáy chiếm tỉ lệ thấp nhất: 5,29%.

Kết quả xét nghiệm Prenatal BoBs phát hiện 13 trường hợp bất thường số lượng NST, chiếm 6,88% (Bảng 2). Trong các bất thường số lượng NST, hội chứng Down (trisomy 21) chiếm tỷ lệ cao nhất với 69,23%, hội chứng Edwards (trisomy 18) chiếm tỷ lệ 15,39%, và hội chứng Patau (trisomy 13) và Turner (XO) chiếm tỷ lệ thấp nhất (7,69%).

So sánh kết quả Prenatal BoBs với Karyotyping cho thấy sự tương đồng của 2 xét nghiệm là 188/189 trường hợp với bất thường các NST 13, 18, 21, 23, chiếm 99,47%. 13 trường hợp phát hiện bất thường qua xét nghiệm Prenatal BoBs cũng được chẩn đoán là bất thường qua nuôi cấy tế bào ối. Chỉ có 1 trường hợp kết quả xét nghiệm BoBs trả lời bình thường trong khi nuôi cấy tế bào ối cho ra kết quả tam bội (69, XXX). Trong trường hợp này, thai phụ được chỉ định chọc ối xét nghiệm di truyền do trên siêu âm thai nhi có tình trạng chậm phát triển trong tử cung và phát triển bất cân xứng các phần của thai (đường kính lưỡng đỉnh tương đương 19 tuần trong khi chu vi bụng chỉ tương đương 16 tuần). Kết quả Prenatal BoBs không phát hiện tín hiệu bất thường ở các NST 13, 18, 21, 23 và 9 hội

chứng vi mất đoạn. Tuy nhiên kết quả nuôi cấy tế bào ối sau đấy lại xác định thai nhi mắc hội chứng tam bội (69, XXX). Mẫu dịch ối sau đấy tiếp tục được thực hiện xét nghiệm QF-PCR và kết quả có phát hiện bất thường số lượng ở các NST 13, 18, 21 và 23 (tam nhiễm). Qua đây cho thấy các trường hợp tam bội hiện nay vẫn là một hạn chế trong khả năng chẩn đoán của Prenatal BoBs.

Vì cỡ mẫu trong nghiên cứu còn nhỏ nên chưa phát hiện trường hợp nào mắc hội chứng vi mất đoạn NST. Các hội chứng vi mất đoạn là gây nên bởi của sự mất đoạn NST có độ dài dưới 5 Mb, không thể phát hiện qua phương pháp di truyền tế bào với nhuộm băng thông thường. Các hội chứng vi mất đoạn thường gây ra những hậu quả nặng nề như chậm phát triển trí tuệ, bệnh lý tim bẩm sinh, bất thường hệ cơ xương,... Kỹ thuật Prenatal BoBs có thể chẩn đoán 9 hội chứng vi mất đoạn NST thường gặp do có các đầu do đặc hiệu.

## 4. Kết luận

Prenatal BoBs là xét nghiệm di truyền phân tử có độ chính xác cao với thời gian thực hiện xét nghiệm ngắn (48h), giúp chẩn đoán sớm các trường hợp thai nhi có các bất thường số lượng NST 13, 18, 21, 23, và đặc biệt có khả năng phát hiện một số hội chứng vi mất đoạn NST thường gặp. Tuy nhiên, kỹ thuật Prenatal BoBs vẫn cần được tiến hành song song cùng kỹ thuật nuôi cấy tế bào ối để có được những chẩn đoán chính xác nhất các rối loạn di truyền ở thai nhi.

## Tài liệu tham khảo

1. Vialard F, Simoni G, Aboura A, et al. Prenatal BACs-on-Beads™ : a new technology for rapid detection of aneuploidies and microdeletions in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2011;31:500-8
2. Shaffer LG, Coppinger J, Morton SA, et al. The development of a rapid assay for prenatal testing of common aneuploidies and microdeletion syndromes. *Prenat Diagn.* 2011; 31:778-87
3. Grati FR, Gomes DM, Ganesamoorthy D, et al. Application of a new molecular technique for the genetic evaluation of products of conception. *Prenat Diagn.* 2013; 33(1):32-41
4. Vialard F, Simoni G, Gomes DM, et al. Prenatal BACs-on-Beads™ : the prospective experience of five prenatal diagnosis laboratories. *Prenat Diagn.* 2012; 32:329-35.
5. Piotrowski K, Henkelman M, Zajaczek S. Will the new molecular karyotyping BACs-on-Beads technique replace the traditional cytogenetic

6. Sheath KL, Duffy L, Asquith P, et al. Bacterial artificial chromosomes (BACs)-on-Beads™ as a diagnostic platform for the rapid aneuploidy screening of products of conception. *Mol Med Rep.* 2013; 8:650-4
7. Vialard F, Simoni G, Gomes DM et al. Prenatal BACs-on-Beads: the prospective experience of five prenatal diagnosis laboratories. *Prenat Diagn.* 2012; 32 (4), pp. 329-335
8. Vialard F, Simoni G, Aboura A, De Toffol S, Molina Gomes D, Marcato L, et al. Prenatal BACs-on-Beads™: a new technology for rapid detection of aneuploidies and microdeletions in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn.* 2011; 31, pp.500-8.
9. KW Choy, YK Kwok, YKY Cheng et al. Diagnostic accuracy of the BACs-on-Beads™ assay versus karyotyping for prenatal detection of chromosomal abnormalities: a retrospective consecutive case series. *BJOG.* 2014; 121 (10), pp 1245-52.