

- 05 Ca lâm sàng liên quan đến nhóm máu Rhesus âm ở phụ nữ có thai
GS. BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự
- 08 Sẩy thai liên tiếp và các yếu tố liên quan
ThS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 12 Tổng quan về sẩy thai liên tiếp
BS. Trần Thế Hùng
- 15 Tiếp cận và đánh giá cặp vợ chồng sẩy thai tái phát
TS. BS. Lê Thị Thu Hà
- 20 Xét nghiệm tế bào NK và xét nghiệm đông máu trong sẩy thai liên tiếp
BS. Lê Thị Hà Xuyên, BS. Đỗ Đức Dũng
- 24 Cập nhật chẩn đoán và điều trị hội chứng kháng phospholipid trong thai kỳ
BSNT. Đinh Thế Hoàng
- 30 Cập nhật thrombophilia và sẩy thai liên tiếp
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 35 Yếu tố di truyền trong sẩy thai liên tiếp
BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 39 Sẩy thai liên tiếp và bất thường nhiễm sắc thể
ThS. BS. Nguyễn Bá Sơn
- 42 Sự phân mảnh DNA tinh trùng và tỷ lệ sẩy thai trong hỗ trợ sinh sản
CN. Nguyễn Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ, ThS. Dương Nguyễn Duy Tuyền
- 45 Sẩy thai và nguyên nhân đến từ bố
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 49 Các đặc tính và thói quen của mẹ làm tăng nguy cơ sẩy thai
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 53 Mối liên quan giữa bệnh lý tuyến giáp và sẩy thai liên tiếp
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 57 Kết cục thai còn lại trong hội chứng “song thai biến mất”
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 61 Tiếp cận và xử trí sẩy thai do hở eo cấp tính bằng phương pháp khâu eo tử cung cấp cứu
BS. Trần Nguyễn Phương An, ThS. BS. Nguyễn Thị Thanh Tâm
- 66 Các hệ thống chẩn đoán vách ngăn tử cung và mối liên quan giữa vách ngăn tử cung với sẩy thai, hiếm muộn
BS. Phạm Thị Phương Anh
- 69 Hội chứng buồng trứng đa nang và sẩy thai
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Lê Long Hồ
- 72 Hội chứng buồng trứng đa nang và sẩy thai, sẩy thai liên tiếp
BS. Võ Văn Cường, BS. Cao Thị Thúy
- 75 Giá trị siêu âm trong chẩn đoán khuyết sọ mở lấy thai và thai bám sọ mở lấy thai
ThS. BS. Đinh Thế Hoàng, ThS. BS. Hồ Minh Tuấn
- 81 Cập nhật về nhiễm COVID-19 ở thai phụ và hướng tiếp cận trường hợp thai phụ nghi nhiễm COVID-19
BS. Nguyễn Thị Ngọc Nhân
- 85 Đa thai trong thụ tinh ống nghiệm: nên mừng hay nên lo?
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CN. Phạm Duy Tùng
- 89 Khóc dạ đề (colic)
BS. CKI. Nguyễn Khôi

Journal Club

- 93 Siêu âm sớm và dự đoán thai lưu trong 3 tháng
- 95 Sự chênh lệch kích thước thai nhi trong song thai thời điểm 11 – 13 tuần và kết cục thai kỳ
- 96 So sánh ảnh hưởng của các thuốc tránh thai đường uống lên các chỉ số lâm sàng, sinh hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang

❧ Mọi viết bài Y học sinh sản ❧



Y học sinh sản tập 56 – Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020



Y học sinh sản tập 57 – Quý I/2021
Chủ đề “Thai lạc chỗ”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2020

YẾU TỐ DI TRUYỀN TRONG SẴY THAI LIÊN TIẾP

BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hà Thanh Nhã Yến

Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Sẩy thai liên tiếp theo định nghĩa của Hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (American Society for Reproductive Medicine) là tình trạng sẩy thai lặp lại ít nhất 2 lần trên lâm sàng (chẩn đoán bằng siêu âm hoặc chẩn đoán mô học), mà không bắt buộc phải kế tiếp nhau^[1]. Ước tính khoảng 5% phụ nữ có 2 lần sẩy thai liên tiếp và khoảng 1% phụ nữ có 3 lần sẩy thai trở lên.

Sẩy thai liên tiếp thường tự phát và không rõ nguyên nhân. Khoảng 50% trường hợp có thể biết rõ nguyên nhân, chủ yếu gồm các yếu tố về bất thường giải phẫu của mẹ (dị tật tử cung, polyp buồng tử cung...), rối loạn nội tiết (rối loạn chức năng tuyến giáp, tăng prolactin máu...), miễn dịch (hội chứng kháng phospholipid), di truyền (bất thường số lượng, cấu trúc nhiễm sắc thể...) và nhóm nguyên nhân khác (viêm nhiễm, môi trường). Các bất thường về di truyền là nguyên nhân thường gặp nhất của sẩy thai 3 tháng đầu, được phát hiện trong 45 – 70% trường hợp sẩy thai và 25 – 57% trường hợp sẩy thai liên tiếp^[2,3]. Bài viết tập trung vào khảo sát và hướng tiếp cận nguyên nhân di truyền trong sẩy thai liên tiếp.

CÁC RỐI LOẠN DI TRUYỀN TRONG SẴY THAI LIÊN TIẾP

Sẩy thai có thể do bất thường số lượng nhiễm sắc thể hoặc do bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể. Các bất thường nhiễm sắc thể có thể có nguồn gốc từ bố mẹ, hoặc xuất hiện mới trong quá trình hình thành và phát triển của phôi, với bộ nhiễm sắc thể của bố mẹ hoàn toàn bình

thường^[3]. Kết hợp các yếu tố bất thường nhiễm sắc thể từ bố mẹ và phôi có thể giúp giải thích nguyên nhân cho > 90% trường hợp sẩy thai liên tiếp^[4].

Bất thường số lượng nhiễm sắc thể

Nghiên cứu của Boue và cộng sự trên 1.500 trường hợp sẩy thai ghi nhận hơn 61% có bất thường số lượng nhiễm sắc thể (aneuploidy) như lệch bội (trisomy, monosomy), tam bội (triploidy) và tứ bội (tetraploidy). Bất thường số lượng một nhiễm sắc thể phổ biến nhất là 45, X; loại bất thường phổ biến nhất là trisomy, với trisomy 16 và 22 thường gặp nhất^[5].

Hầu hết các trường hợp lệch bội nhiễm sắc thể đều có nguồn gốc từ mẹ và nguy cơ phát sinh tăng theo tuổi của mẹ. Ước tính chỉ có 7% các trường hợp lệch bội nhiễm sắc thể ở thai phát sinh từ lỗi phân bào của bố. Franasiak và cộng sự đã kiểm tra kết quả chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (PGS) của 15.169 phôi được sinh thiết ở giai đoạn phôi nang. Tỷ lệ phôi có aneuploid tăng đáng kể theo tuổi mẹ, bắt đầu từ sau 40 tuổi. Trong số 6.168 mẫu aneuploid, các lỗi liên quan đến một nhiễm sắc thể đơn lẻ được quan sát phổ biến nhất (63,7%), sau đó là 2 nhiễm sắc thể (19,9%) và 3 hoặc nhiều nhiễm sắc thể (16,3%)^[6].

Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể

Ước tính khoảng 2 – 5% cặp vợ chồng bị sẩy thai liên tiếp có bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể. Mức độ ảnh hưởng đến khả năng sinh

sản phụ thuộc vào loại bất thường và yếu tố bất thường đến từ bố hay mẹ.

Chuyển đoạn nhiễm sắc thể

Chuyển đoạn nhiễm sắc thể là sự trao đổi các đoạn nhiễm sắc thể giữa 2 nhiễm sắc thể, gồm loại tương hỗ và loại Robertsonian. Một khảo sát trên 51 cặp vợ chồng bị sẩy thai liên tiếp do bất thường cấu trúc ghi nhận 54,9% có một chuyển đoạn tương hỗ và 23,5% có chuyển đoạn Robertsonian^[7].

Chuyển đoạn tương hỗ xảy ra khi 2 nhiễm sắc thể trao đổi tương ứng, nghĩa là cùng cho và nhận một đoạn nhiễm sắc thể. Kết quả của đột biến này không mất hoặc thêm nhiễm sắc thể và đoạn nhiễm sắc thể trao đổi không mang gen quan trọng, nên người mang đột biến thường có kiểu hình bình thường. Dù vậy, họ có nguy cơ sẩy thai do sự mất cân bằng trong giai đoạn tạo noãn hoặc tinh trùng.

Chuyển đoạn Robertsonian xảy ra khi 2 nhiễm sắc thể bị phá vỡ cấu trúc tại tâm động nhiễm sắc thể và tái tổ hợp (ở nhiễm sắc thể 13, 14, 15, 21 và 22). Loại đột biến này có thể làm mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể, tuy nhiên do các đoạn bị mất không mang gen quan trọng nên cũng không ảnh hưởng kiểu hình người mang đột biến. Cần lưu ý, khả năng người mang đột biến có thai bình thường mang đột biến không cân bằng hay không có liên quan đột biến nguồn gốc từ bố hay từ mẹ. Ví dụ, trong trường hợp dịch chuyển đoạn Robertsonian nhiễm sắc thể 21, nguy cơ sẩy thai cao hơn đáng kể nếu đột biến có nguồn gốc từ mẹ so với từ bố (15% so với 0,5%).

Đảo đoạn nhiễm sắc thể

Đột biến đảo đoạn nhiễm sắc thể là một đoạn nhiễm sắc thể nào đó bị đứt rồi quay ngược 180 độ và nối lại vào nhiễm sắc thể (có thể chứa tâm động hoặc không) làm thay đổi trật tự phân bố gen. Kết quả của đột biến này là sự sắp xếp lại cân bằng vị trí các gen ảnh hưởng kiểu hình, nhưng có thể dẫn đến sự tạo giao tử không cân bằng. Một khảo sát trên 51 cặp vợ chồng bị sẩy thai liên tiếp do bất thường cấu trúc nhiễm sắc

thể ghi nhận 13,7% có đột biến đảo đoạn^[7].

Các dạng bất thường cấu trúc khác

Các bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể khác hiếm khi được tìm thấy ở đối tượng sẩy thai liên tiếp, bao gồm nhiễm sắc thể hình vòng, đột biến thêm đoạn nhiễm sắc thể và đột biến phức tạp. Một khảo sát trên 51 cặp vợ chồng bị sẩy thai liên tiếp do bất thường cấu trúc ghi nhận 2% có nhiễm sắc thể hình vòng và 5,9% có đột biến phức tạp^[7].

ĐỘT BIẾN ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTIDE VÀ BIẾN THỂ SỐ LƯỢNG BẢN SAO (SNPS VÀ CNVS)

Các kỹ thuật phân tử và giải trình tự gen thế hệ mới giúp phát hiện các gen có liên quan đến sẩy thai liên tiếp. Hầu hết các gen này đã được mô tả trong các nghiên cứu bệnh chứng, như: AR, DNMT3, FOXP3, CGB5, NLRP7, TIMP2 và CTNNA3.

Một phân tích gộp phân tích 36 biến thể thuộc 16 gen báo cáo có mối liên quan yếu giữa sẩy thai liên tiếp và 21 biến thể ở các gen liên quan miễn dịch (IFNG, IL10, KIR2DS2, KIR2DS3, KIR2DS4, MBL, TNF), đông máu (F2, PAI-1, PROZ), chuyển hóa (GSTT1, MTHFR) và quá trình tạo mạch máu (NOS3, VEGFA)^[8].

TIẾP CẬN TẦM SOÁT NGUYÊN NHÂN DI TRUYỀN TRONG SẢY THAI LIÊN TIẾP

Sẩy thai ảnh hưởng tiêu cực đến tâm lý của cặp vợ chồng và là khó khăn lớn với bác sĩ khi tư vấn và theo dõi thai kỳ tiếp theo sau sẩy thai. Việc khai thác kỹ thông tin về tiền sử bệnh lý bản thân và gia đình của cặp vợ chồng bị sẩy thai lần đầu là cần thiết. Trong hầu hết trường hợp, các xét nghiệm kiểm tra nguyên nhân sẩy thai lần đầu không được khuyến cáo, trừ trường hợp có nguy cơ bệnh lý nền liên quan hoặc theo nguyện vọng của bệnh nhân.

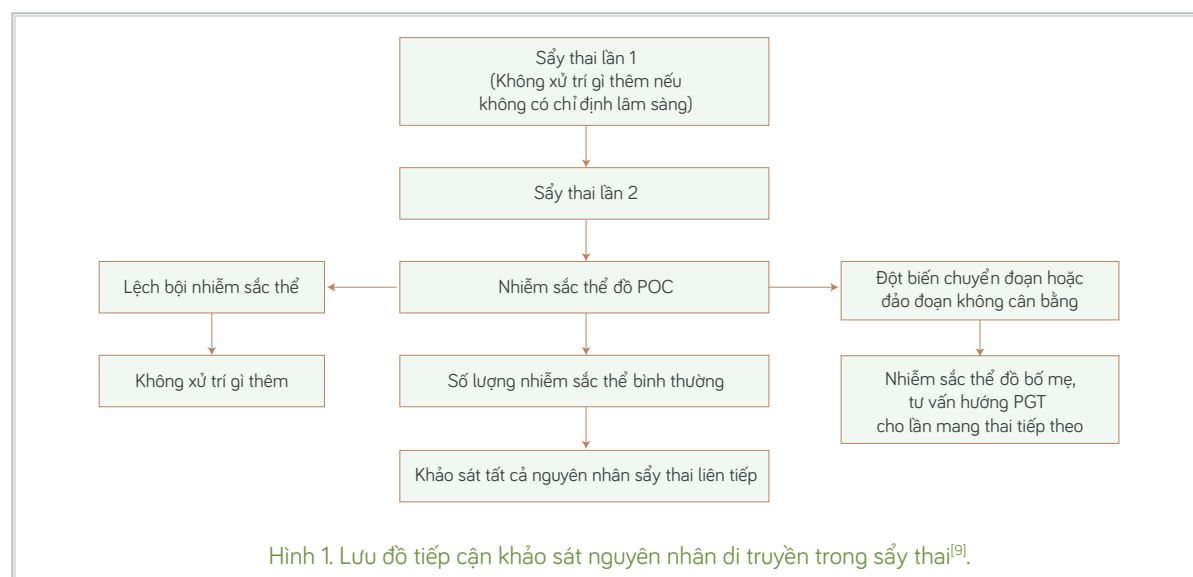
Với cặp vợ chồng đã sẩy thai lần thứ 2, xét nghiệm khảo sát nguyên nhân được các chuyên

gia khuyến cáo theo lưu đồ ở **hình 1**^[9]. Khảo sát rối loạn di truyền mô thai sẩy (POC) giúp định hướng xử trí. Các phương pháp phân tích có ưu khuyết điểm khác nhau. Cụ thể, phân tích nhiễm sắc thể đồ bằng phương pháp G-banding hiện là tiêu chuẩn vàng để phát hiện các bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể và đa bội. Tuy nhiên, kết quả có thể bị ảnh hưởng bởi môi trường cấy hoặc âm tính giả do nhiễm tế bào của mẹ. Các phương pháp phân tích phân tử cung cấp kết quả nhanh hơn mà không cần nuôi cấy tế bào, độ phân giải cao hơn cho phép phát hiện các bất thường mức độ nhỏ hơn, phân biệt giữa tế bào thai 46, XX và tế bào mẹ, xác định nguồn gốc lệch bội của bố hay mẹ.

Nếu kết quả mô thai sẩy là lệch bội nhiễm sắc thể, bệnh nhân hầu như không cần làm thêm xét nghiệm và cần được giải thích vì tính tự phát, ngẫu nhiên của bất thường. Trường hợp kết quả là số lượng nhiễm sắc thể bình thường (euploidy), bệnh nhân cần được thực hiện tất cả các xét nghiệm tầm soát nguyên nhân sẩy thai. Theo khuyến cáo của ASRM, bộ xét nghiệm hoàn chỉnh tìm nguyên nhân sẩy thai liên tiếp bao gồm nhiễm sắc thể đồ bố mẹ, khảo sát bất thường buồng tử cung, xét nghiệm kháng thể anti-phospholipid, anticardiolipin, lupus anticoagulant, anti- β 2 glycoprotein I, định lượng progesterone, xét nghiệm khảo sát hội chứng

buồng trứng đa nang và hemoglobin A1C. Các đột biến gen gây huyết khối, bao gồm MTHFR, F2, F5, thiếu hụt protein C, protein S và kháng thrombin III, có thể làm tăng nguy cơ sẩy thai ở tam cá nguyệt thứ hai hoặc thứ ba, nhưng bằng chứng hiện tại không hỗ trợ xét nghiệm thường quy hoặc điều trị các tình trạng này trong nhóm sẩy thai liên tiếp nếu không kèm các yếu tố nguy cơ khác như tiền sử cá nhân hoặc gia đình mắc bệnh huyết khối tĩnh mạch^[10].

Xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ giúp cung cấp thông tin về toàn bộ bộ nhiễm sắc thể của bố mẹ, và có thể gợi ý nguyên nhân gây sẩy thai liên tiếp. Các cặp vợ chồng nếu có bất thường nhiễm sắc thể được phát hiện trên nhiễm sắc thể đồ sẽ cần được tư vấn di truyền^[11] về nhiễm sắc thể nào bị ảnh hưởng, loại rối loạn nhiễm sắc thể và khả năng mang thai bình thường. Nhà tư vấn di truyền có thể thảo luận với cặp vợ chồng bị ảnh hưởng về khả năng di truyền của bất thường nhiễm sắc thể hiện có, nguy cơ sẩy thai trong tương lai và khả năng dị tật của trẻ sinh ra nếu tiếp tục thai kỳ mà không can thiệp. Những người mang rối loạn cấu trúc nhiễm sắc thể và một số bất thường ở một gen đơn độc có thể thực hiện hỗ trợ sinh sản, kết hợp với chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (PGT) để lựa chọn phôi bình thường trước khi chuyển vào tử cung. Nếu kết quả khảo sát mô thai sẩy có đột biến chuyển



đoạn hoặc đảo đoạn không cân bằng, cần khảo sát nhiễm sắc thể cả bố mẹ. Bệnh nhân cũng nên được tư vấn hỗ trợ sinh sản kết hợp PGT trong lần mang thai sau.

KẾT LUẬN

Các rối loạn di truyền cấp độ nhiễm sắc thể và gen góp phần quan trọng trong lý giải nguyên nhân và định hướng can thiệp cho các cặp vợ chồng bị sảy thai liên tiếp. Kết quả từ các kỹ thuật phân tích di truyền mô thai sảy hiện nay cung cấp thông tin cho các bác sĩ lâm sàng để tư vấn nguyên nhân, có kế hoạch chăm sóc thai kỳ sau sảy thai. Những tiến bộ mới trong kỹ thuật di truyền kết hợp đánh giá lâm sàng thật sự đem lại hy vọng mới cho đối tượng sảy thai liên tiếp, vốn là biến chứng thường gây nhiều lo lắng cho các cặp vợ chồng. Điều trị hỗ trợ sinh sản kết hợp chẩn đoán di truyền tiền làm tổ là phương án can thiệp đem lại hiệu quả trong một số trường hợp sảy thai liên tiếp do rối loạn di truyền đã được biết trước. Hiệu quả của các phương án can thiệp nhằm giảm thiểu sảy thai liên tiếp thật sự là hướng nghiên cứu tiềm năng cho bác sĩ lâm sàng và chuyên gia nghiên cứu di truyền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2013 Jan; 99(1): 63.
2. Romero ST, Geiersbach KB, Paxton CN, Rose NC, Schisterman EF, Branch DW et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Jan; 45(1): 89–94.
3. Pendina AA, Efimova OA, Chiryaeva OG, Tikhonov AV, Petrova LI, Dudkina VS, et al. A comparative cytogenetic study of miscarriages after IVF and natural conception in women aged under and over 35 years. J Assist Reprod Genet. 2014 Feb; 31(2): 149–55.
4. Popescu F, Jaslow CR, Kutteh WH. Recurrent pregnancy loss evaluation combined with 24-chromosome microarray of miscarriage tissue provides a probable or definite cause of pregnancy loss in over 90% of patients. Hum Reprod Oxf Engl. 2018 Apr 1; 33(4): 579–87.
5. Boue J, A B, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. Teratology. 1975 Aug; 12(1):11–26.
6. Franasia JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, et al. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoblast biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril. 2014 Mar; 101(3):656–663.e1.
7. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Hum Reprod Oxf Engl. 2002 Feb; 17(2):446–51.
8. Perez N, Ostojic S, Kapovic M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. Fertil Steril. 2017 Jan; 107(1):150–159.e2.
9. Kutteh WH. Novel strategies for the management of recurrent pregnancy loss. Semin Reprod Med. 2015 May; 33(3):161–8.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 118: anti-phospholipid syndrome. Obstet Gynecol 2011; 117(1):192–199.
11. Regan L, Backos M, Rai R. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), London. 2011 (Green-top Guideline No 17).



BAN BIÊN SOẠN

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ biên)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

GS. TS. Trần Thị Lợi

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

BAN THƯ KÝ

BS. Huỳnh Thị Tuyết

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh

Trần Hữu Yến Ngọc

Nguyễn Thạch Thảo Nguyễn

Phạm Lê Khoa

Mai Vinh Hiển

Văn phòng HOSREM

Lầu 7, 90 Trần Đình Xu, phường Cô Giang,

Quận 1, TP. Hồ Chí Minh

ĐT: (028) 3836.5079 - 0933.456.650

Fax: (028) 3920.8788

Giờ tiếp hội viên:

Thứ hai - thứ sáu (8:00-11:30, 13:30-17:00)

hosrem@hosrem.vn, www.hosrem.org.vn

Y học sinh sản là tài liệu chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP. Hồ Chí Minh (HOSREM) dành cho hội viên và nhân viên y tế có quan tâm.

Các thông tin của Y học sinh sản mang tính cập nhật và tham khảo. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tìm thêm thông tin trên y văn có liên quan.

Y học sinh sản xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi, góp ý của hội viên và độc giả cho tài liệu.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

HOSREM® 2020