SẨY THAI LIÊN TIẾP VÀ NGUYÊN NHÂN DI TRUYỀN

BS. Võ Văn Cường

IVFMD Family, Bệnh viện đa khoa Gia Đình

MỞ ĐẦU

Sẩy thai liên tiếp (sẩy thai từ hai lần trở lên) ảnh hưởng từ 2 – 5% cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản. Khoảng 80% sẩy thai diễn ra trong vòng 12 tuần đầu của thai kỳ. Hơn một nửa trong số đó đến từ nguyên nhân di truyền, thường biểu hiện bởi thay đổi số lượng hay tái cấu trúc ở nhiễm sắc thể (NST)[1]. Tuy nhiên những hiểu biết về mức độ gen ảnh hưởng đến sẩy thai và sẩy thai liên tiếp cũng bắt đầu được tìm hiểu trong thời gian gần đây. Bài viết sẽ cung cấp những thông tin tổng quan về các bất thường di truyền từ mức độ NST đến gen gây nên sẩy thai và sẩy thai liên tiếp, bên cạnh các phương án dự phòng sẩy thai liên tiếp thông qua can thiệp sàng lọc di truyền hoặc điều trị thuốc.

NGUYÊN NHÂN MỨC ĐỘ NST

Bất thường NST chiếm trên 50% nguyên nhân sẩy thai ở quý đầu thai kỳ. Bất thường NST được định nghĩa là biến đổi hình thái hoặc số lượng một hoặc nhiều NST ở NST thường, NST giới tính hoặc cả hai. Những biến đổi ở NST dẫn đến những biểu hiện lâm sàng khác nhau như sẩy thai, thai lưu, chết sau khi sinh, dị tật bẩm sinh, rối loạn thể chất, tâm thần ở trẻ sinh ra. Trên NST đồ của mô thai bị sẩy, bất thường số lượng NST phổ biến nhất là dị bội (trisomy) NST thường (30 – 60%), tam bội (triploidy) 11 – 13%, đơn nhiễm (monosomy) 10 – 15%, tứ bội (tetraploidy) 9%, trong khi đó bất thường cấu trúc với tỷ lệ ít hơn 2 – 6%, và thể khảm 8%.

Bất thường NST phổ biến nhất ở các cặp vợ chồng là chuyển đoạn cân bằng, đột biến số lượng NST và đảo đoạn. Tần suất sẩy thai liên tiếp ở những trường hợp bố mẹ mang chuyển đoạn cân bằng cho nhận là 83,8%, với số lần sẩy thai trung bình là 2,8, cao hơn rất nhiều so với quần thể dân số chung không có bất thường NST. Thêm vào đó, những bất thường về đột biến chuyển đoạn cân bằng cấu trúc NST ở những trường hợp sẩy thai liên tiếp với tần suất 4,8% ở những trường hợp 2 lần sẩy thai, và 5,7% ở những trường hợp 3 lần sẩy thai[2]. Trong số những trường hợp chuyển đoạn cân bằng, chuyển đoạn cho nhận chiếm 60% và chuyển đoạn Roberson chiếm 40%, với tần suất ở nữ gấp đôi nam giới.

Một nghiên cứu tổng quan cho thấy, bất thường NST ở những trường hợp sẩy thai liên tiếp là thấp hơn so với sẩy thai lần đầu tiên (39% so với 45%). Do đó, khi số lần sẩy thai tăng, yếu tố liên quan đến bất thường NST giảm. Bất thường di truyền liên quan đến tuổi mẹ (> 40 tuổi hoặc < 20 tuổi) do làm tăng bất thường di truyền ở noãn hoặc phôi làm tăng nguy cơ thai lưu[10]. Bên cạnh đó, bố lớn tuổi (> 40 tuổi) có nguy cơ sẩy

thai gấp 1,69 lần so với nam giới trong độ tuổi 20 – 29[3]. Điều này có thể do ảnh hưởng của tuổi lên chức năng hoạt động của tinh hoàn, nội tiết sinh sản, tính toàn vẹn DNA của tinh trùng, bất thường số lượng và cấu trúc NST cũng như biến đổi thượng di truyền ở tinh trùng.

ĐỘT BIẾN CHUYỂN ĐOẠN CÂN BẰNG NST

Đột biến cấu trúc NST được tạo thành từ sự tái hợp lại các NST ở vị trí các điểm gãy, có thể là cân bằng hoặc không cân bằng. Đột biến cân bằng không làm mất hay thêm vật chất di truyền, do đó phần lớn là không gây hại, ngoại trừ một số hiếm trường hợp làm tổn hại tại điểm gãy của một số gen có chức năng. Tuy nhiên, người lành mang đột biến cân bằng có thể sinh ra giao tử có đột biến không cân bằng, làm thay đổi lượng vật chất di truyền, gây nên những biến đổi nghiêm trọng trên lâm sàng như bất thường sự phát triển, làm tổ của phôi hay gây sẩy thai sớm, thai ngưng phát triển, rối loạn về thể chất, tinh thần cho trẻ sinh ra.

Chuyển đoạn cân bằng bao gồm chuyển đoạn cho nhận và chuyển đoạn Roberson. Chuyển đoạn cho nhận được hình thành khi xuất hiện vị trí gãy ở hai NST và có sự trao đổi giữa các đoạn NST này để tạo thành 2 NST phát sinh mới (derivative chromosomes). Tần suất chuyển đoạn cân bằng cho nhận trong quần thể dân số chung là 0,2%. Chuyển đoạn cân bằng cho nhận liên quan đến nhánh dài của NST số 11 và 22 là tương đối phổ biến nhất, ở nam giới vô sinh là 0,6%[4]. Đặc biệt ở những trường hợp thực hiện IVF/ICSI (invitro rtilization/ intracytoplasmic sperm injection) có tần suất chuyển đoạn cân bằng là 0,72%. Chuyển đoạn Roberson là sự kết hợp giữa hai NST tâm ngọn (acrocentric chromosomes) (NST 13, 14, 15, 21, 22) tại vị trí tâm động hoặc gần tâm động, hai nhánh dài của NST sẽ hòa vào nhau và mất đi nhánh ngắn không chứa vật chất di truyền có ý nghĩa lâm sàng. Tần suất chuyển đoạn Roberson khoảng 0,1%, với sự phổ biến nhất là giữa NST số 13 và 14.

QUÁ TRÌNH PHÂN CHIA GIAO TỬ

Theo lý thuyết, tần suất sinh giao tử bình thường hoặc chuyển mang chuyển đoạn cân bằng là 1/8. (Bảng 1, Hình 1). Tuy nhiên kết quả thực tế phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm vị trí NST, vị trí điểm gãy, giới tính người mang đột biến (bố hoặc mẹ) với tỷ lệ từ 1 – 10%, trong đó với chuyển đoạn cân bằng phổ biến giữa NST 11 và 22 là 5%.

Tần suất sinh giao tử bình thường hoặc mang chuyển đoạn cân bằng Roberson là 1/6 theo lý thuyết (Hình 2), tuy nhiên thực tế phụ thuộc vào vị trí NST và giới tính mang đột biến. Với những trường hợp chuyển đoạn mẹ có mang đột biến chuyển đoạn Roberson

Bảng 1. Mô hình phân chia giao tử ở chuyển đoạn cho nhận cân bằng.

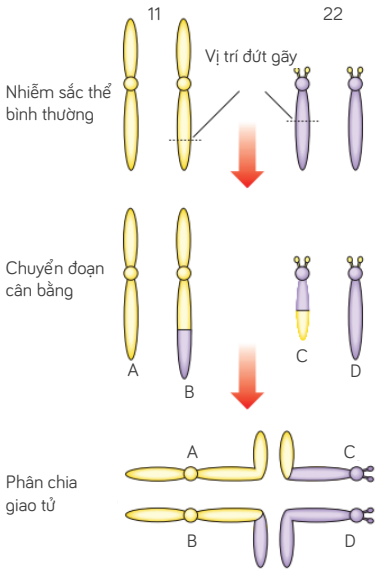
Mô hình phân chia	NST phân chia	Bộ NST
Phân chia 2:2		
Phân chia luân phiên	A+D B+C	Bình thường Chuyển đoạn cân bằng
Phân chia liền kề 1 (không cùng tâm động)	A+C hoặc B+D	Không cân bằng (trisomy một phần hoặc monosomy một phần ở hợp tử
Phân chia liền kề 2 (cùng tâm động)	A+B hoặc C+C	Không cân bằng
Phân chia 3:1		
Ba NST	A+B+C hoặc A+B+D hoặc A+C+D hoặc B+C+D	Không cân bằng (trisomy ở hợp tử)
Một NST	A hoặc B hoặc C hoặc D	Không cân bằng (monosomy ở hợp tử)

13q21q hoặc 14q21q có nguy cơ sinh con bị hội chứng Down khoảng 10%, trong khi nếu bố là người mang đột biến thì nguy cơ là 1 – 3%. Điều này có thể được giải thích do những tinh trùng bất thường về hình thái và tính di động khi mang bộ NST bất thường khó có khả năng gặp noãn để thụ tinh và phát triển thành phôi.

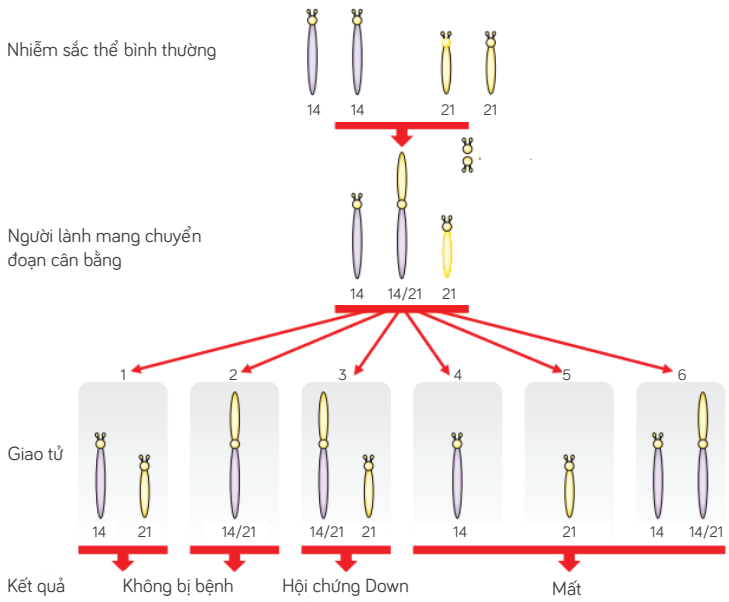
NGUYÊN NHÂN MỨC ĐỘ GEN

Tăng đông di truyền

Tăng đông là bệnh lý phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó có yếu tố di truyền theo cơ chế gen trội trên NST thường. Các đột biến tăng đông di truyền bao gồm đột biến yếu tố V Leiden, thiếu hụt protein C và S, thiếu hụt antithrombin và đột biến gen prothrombin, chiếm khoảng 5% trong quần thể dân số, trong đó đột biến yếu tố V Leiden là phổ biến nhất. Các đột biến gen tăng đông chủ yếu là đột biến điểm trên NST thường như yếu tố V Leiden trên NST số 1, gen FII prothrombin trên NST số 11, protein C trên NST số 2, protein S trên NST số 3, antithrombin trên NST số 1. Các đột biến trên đều thuộc dạng di truyền trội thâm nhập không hoàn toàn, nghĩa là con cái nhận gen di truyền có nguy cơ tăng hình thành cục máu đông, tuy nhiên biểu hiện rất khác nhau, thậm chí không biểu hiện bệnh hoặc biểu hiện ngay từ giai đoạn mới sinh. Phụ thuộc vào sự tồn tại và phối hợp của các đột biến. Người mang một đột biến ít có nguy cơ biểu hiện bệnh hơn người mang hai đột biến hoặc có kết hợp các đột biến với nhau, bên cạnh các yếu tố môi trường như dùng thuốc tránh thai dạng uống, chấn thương, mang thai. Mặc dù cơ chế của các yếu tố tăng đông di truyền và sẩy thai chưa được hiểu rõ, tuy nhiên có thể giải thích rằng sự tăng đông dẫn đến huyết khối ở các mạch máu nhỏ ở bánh nhau dẫn đến sẩy thai. Nhưng những chứng cứ gần đây cho thấy ảnh hưởng của tăng đông di truyền lên thai ở quý 2 thai kỳ hơn là giai đoạn quý đầu thai kỳ. Bên cạnh đó, điều trị chống đông với Heparin không làm cải thiện kết cục thai kỳ ở những trường hợp có hiện diện tăng đông di truyền có tiền sử sẩy thai liên tiếp[5,6].



Hình 1. Quá trình hình thành giao tử ở chuyển đoạn cho nhận cân bằng ở NST 11 và 22.



Hình 2. Sự hình thành và phân chia giao tử ở trường hợp chuyển đoạn Roberson ở NST 14 và 21.

Biến thể *MTHFR*

Những thay đổi nucleotid tại gen *MTHFR* như C tại vị trí 677 thành T khá phổ biến trong quần thể dân số, nên những biến đổi này thường được gọi là biến thể *MTHFR* (MTHFR variants) hoặc đa hình gen *MTHFR* (MTHFR polymorphisms) hơn là đột biến gen MTHFR. Tại Mỹ, người có một hoặc hai biến thể của *MTHFR C677T* nhiều hơn so với người không có biến thể này. Biến thể *MTHFR* làm tăng nguy cơ huyết khối do tăng nồng độ hemocystein. Sự mất cân bằng của nồng độ cysteine trong máu dẫn đến các tổn thương nội mạch, các mạch máu ở bánh nhau làm tăng quá trình viêm và giảm tưới máu bánh nhau. Nhiều nghiên cứu có nhóm chứng và phân tích gộp đã chứng minh có sự liên hệ giữa các đột biến gen *MTHFR (MTHFR C677T, MTHFR A1298C)* và sẩy thai liên tiếp[7].

Các đột biến gen khác

Một phân tích hệ thống trên 428 trường hợp xác nhận có sự liên quan giữa sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân và 21 biến thể gen của bố mẹ về các bệnh miễn dịch, chuyển hóa, đông máu, và một số đột biến gen trên NST số 9, tuy nhiên mức độ bằng chứng còn thấp. Bên cạnh đó, xác định nguyên nhân di truyền ở các rối loạn có thể dẫn đến sẩy thai liên tiếp như rối loạn chức năng giáp, tăng prolactine máu, hội chứng buồng trứng đa nang hiện vẫn chưa có kết quả rõ ràng[1].

CAN THIỆP VÀ DỰ PHÒNG

Mức độ NST

Bố/mẹ có bất thường NST

IVF/ICSI kết hợp xét nghiệm tiền làm tổ nên được thực hiện ở những trường hợp có bố, mẹ hoặc cả hai mang đột biến cân bằng cấu trúc NST. Trong một nghiên cứu của Huang và cộng sự với 194 cặp vợ chồng bị đột biến chuyển đoạn cân bằng cho nhận có tiền sử sẩy thai liên tiếp được thực hiện PGT SR (preimplantation genetic testing for structural rearrangements). Kết quả trẻ sinh sống sau PGT SR là 88,6%, so với trước PGT SR là 8,8%, trong khi tỷ lệ thai lưu, trẻ dị tật đều giảm khi được thực hiện PGT SR. Điều này cho thấy, những trường hợp có tiền sử sẩy thai có đột biến chuyển đoạn cân bằng được lợi từ PGT SR để tăng tỷ lệ trẻ sinh sống, giảm tỷ lệ sẩy thai và tỷ lệ thai dị tật.

Khi thực hiện kích thích buồng trứng không có sự khác biệt về số cụm trứng được chọc hút giữa có chuyển đoạn và không chuyển đoạn, bên cạnh đó, cũng không có sự khác biệt giữa nhóm chuyển đoạn cân bằng cho nhận và chuyển đoạn cân bằng Roberson. Tuy nhiên ở nhóm tuổi trên 35, sự khác biệt này có ý nghĩa, có thể quá trình chết theo chương trình (apoptosis) làm giảm dự trữ buồng trứng nhanh hơn ở những trường hợp có chuyển đoạn cân bằng so với không có bất thường chuyển đoạn. Bên cạnh đó, không có sự khác biệt về tỷ lệ lệch bội phôi giữa nhóm mẹ mang đột biến và bố mang đột biến khi thực hiện IVF/ICSI kết hợp PGT SR. Một nghiên cứu của Song và cộng sự trên 1034 cặp vợ chồng có chuyển đoạn cân bằng cho nhận được thực hiện xét nghiệm tiền làm tổ cấu trúc NST (PGT SR) cho thấy không có sự khác biệt giữa tỷ lệ thụ thụ tinh, tỷ lệ phôi lệch bội, thai lâm sàng, sẩy thai và tỷ lệ trẻ sinh sống giữa nhóm có mẹ là người mang đột biến và bố là người mang đột biến. Tuy nhiên, tỷ lệ hình thành phôi nang ở nhóm bố mang đột biến nhiều hơn nhóm mẹ mang đột biến (55,3% so với 50%, $p < 0,05$).

Tỷ lệ phôi sử dụng được ở những trường hợp có chuyển đoạn cân bằng thấp hơn so với không có bất thường NST. Nghiên cứu của Iris và cộng sự ở những trường hợp chuyển

đoạn cân bằng được thực hiện PGT SR và không có bất thường karyotype được thực hiện PGT A/M (preimplantation genetic testing for aneuploidy/monogenic defects) cho thấy tỷ lệ phôi nang tương đương giữa hai nhóm (69,7% so với 63,2%), trong khi đó, phôi sử dụng được thấp hơn ở nhóm PGT SR so với nhóm PGT A/M (24,4% so với 35,1%). Tuy nhiên tỷ lệ làm tổ, thai lâm sàng, sẩy thai, và trẻ sinh sống khi chuyển phôi sử dụng được là tương đương nhau ở hai nhóm.

Bố/mẹ không có bất thường NST

Những dữ liệu trước đây cho thấy PGT A ở nhóm sẩy thai liên tiếp không có bất thường di truyền từ bố hoặc mẹ không cải thiện tỷ lệ trẻ sinh sống, tăng chi phí điều trị so với nhóm không thực hiện PGT A, hoặc theo dõi tự nhiên[6]. Tuy nhiên các nghiên cứu này dùng kĩ thuật FISH, không tầm soát hết các lệch bội NST, hoặc nhóm so sánh có sự chênh lệch tuổi mẹ có ý nghĩa thống kê, vốn ảnh hưởng đến chất lượng noãn và tăng tỷ lệ sẩy thai. Trong khi đó, nhiều nghiên cứu gần đây chứng minh hiệu quả của PGT A ở những trường hợp sẩy thai liên trên các kết cục như giảm tỷ lệ thai sinh hóa, sẩy thai, tăng tỷ lệ trẻ sinh sống trên số phôi chuyển so với không PGT A[8].

Mức độ gen

Tăng đông di truyền

Heparin trọng lượng phân tử thấp

Một tổng quan hệ thống không cho thấy hiệu quả của heparin trọng lượng phân tử thấp trong ngăn ngừa sẩy thai muộn (> 10 tuần) hoặc sớm (< 10 tuần) ở những trường hợp sẩy thai liên tiếp có tăng đông di truyền (RR 0,81, KTC 95%, 0,38 – 1,72), Một tổng quan trên Cochrane cũng cho kết quả tương tự khi dùng aspirin, heparin, hoặc aspirin kết hợp heparin so với nhóm chứng dùng giả dược. Do đó, những trường tăng đông di truyền có tiền sử sẩy thai liên tiếp không nên dùng chống đông dự phòng, trừ trường hợp cho mục đích nghiên cứu hoặc có chỉ định dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu.

Acid folic và các vitamin

Hầu hết các nghiên cứu tập trung vào việc sử dụng acid folic và vitamin ở những trường hợp sẩy thai liên tiếp có đột biến gen *MTHFR* và tăng nồng độ hemocystein trong máu. Tuy nhiên mức độ bằng chứng chưa rõ ràng. Một nghiên cứu cho thấy việc dùng L–methyl folate, vitmin B6, B12, có thể giảm nồng độ homocystein ở những trường hợp sẩy thai liên tiếp, tuy nhiên không đề cập đến các kết quả thai kỳ ở lần mang thai kế tiếp. Trong khi đó, một báo cáo với số lượng 16 trường hợp cho thấy hiệu quả của việc bổ sung các chế phẩm của folate để cải thiện kết quả thai kỳ ở những trường hợp sẩy thai có tiền sử sẩy thai liên tiếp.

Về loại folate cần bổ sung, một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng không cho thấy sự khác biệt giữa bổ sung *5MTHFR* và acid folic ở những trường hợp có tiền sử sẩy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân có đa hình gen *MTHFR*. Bên cạnh đó, bổ sung acid folic là cần thiết để dự phòng dị tật ống thần kinh cho thai, trong khi hiện tại chưa có nghiên cứu 5MTHFR có tác dụng tương tự acid folic trong việc dự phòng dị tật ống thần kinh. Do đó, bổ sung aicd folic là cần thiết, cho dù có sử dụng hoặc không sử dụng các dạng folate khác như 5MTHFR.

KẾT LUẬN

Nguyên nhân di truyền chiếm phần lớn trng các nguyên nhân dẫn đến sẩy thai liên tiếp ở cả mức độ NST và gen. Những can thiệp như sàng lọc di truyền ở những trường hợp bố/mẹ có hoặc không có bất thường NST dần chứng minh được hiểu quả trong việc cải thiện kết quả thai kỳ ở những trường hợp sẩy

thai liên tiếp. Ở mức độ gen, hiện tại những hỗ trợ về thuốc như aspirin, heparin trọng lượng phân tử thấp vẫn chưa chứng minh có hiệu quả ở những trường hợp có đột biến gen tăng đông. Cân nhắc dùng acid folic để hạn chế tình trạng sẩy thai ở những trường hợp có biến thể MTHFR, bên cạnh mục đích dự phòng dị tật ống thần kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Melo P, Dhillon – Smith R, Islam MA, Devall A, Coomarasamy A. Genetic causes of sporadic and recurrent miscarriage. Fertil Steril. 2023;120(5):940–4.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012;98(5):1103–11.
3. Kaltsas A, Moustakli E, Zikopoulos A, Georgiou I, Dimitriadis F, Symeonidis EN. Impact of advanced paternal age on fertility and risks of genetic disorders in offspring. Genes. 2023;14:486.
4. Peter D.T, Sian Ellard. Chromosomes and Cell Division. In: Emery's Elements of Medical Genetics. 15th ed. Elsevier; 2017. p. 39–40.
5. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent Miscarriage – Green – top Guideline No. 17. ; 2023. 2023;
6. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamuly_ak EN. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open – label, randomised controlled trial. Lancet. 2023;402:54–61.
7. Wang G, Lin Z, Wang X, Sun Q, Xun Z, Xing B, Li Z. The association between 5, 10 – methylenetetrahydrofolate reductase and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss in China: A Meta – analysis. Med Baltim. 2021;100(17):e25487.
8. Recurrent pregnancy loss. Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology, update 2022. 2022;

VAGO
HỘI PHỤ SẢN VIỆT NAM

MỜI GỬI BÀI VIẾT
ĐĂNG TẠP CHÍ PHỤ SẢN

https://vjog.vn/

Tổng Biên tập: GS. TS. Cao Ngọc Thành

Phó Tổng Biên tập:

– PGS. TS. Nguyễn Vũ Quốc Huy
– ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

Tổng thư ký tòa soạn: PGS. TS. Lê Minh Tâm

Hội đồng biên tập

– PGS.TS. Lê Hồng Cẩm
– TS.BS. Đỗ Quan Hà
– PGS.TS. Nguyễn Xuân Hợi
– TS.BS. Phạm Chí Kông
– GS.TS. Trần Thị Phương Mai
– PGS.TS. Vũ Thị Nhung
– TS.BS. Lâm Đức Tâm
– PGS.TS. Vũ Văn Tâm
– PGS.TS. Hà Thị Minh Thi
– PGS.TS. Huỳnh Nguyễn Khánh Trang
– PGS.TS. Hoàng Thị Diễm Tuyết
– TS.BS. Vũ Chí Dũng
– PGS.TS. Lê Hoàng
– PGS.TS. Hồ Sỹ Hùng
– PGS.TS. Vương Thị Ngọc Lan
– GS.TS. Trần Thị Lợi
– GS.BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng
– PGS.TS. Lê Minh Tâm
– TS.BS. Lê Quang Thanh
– GS.TS. Nguyễn Viết Tiến
– GS.TS. Võ Minh Tuấn

Ban Thư ký

– ThS.BS. Võ Văn Khoa
– ThS.BS. Nguyễn Đắc Nguyên
– ThS.BS. Lê Viết Nguyên Sa
– TS.BS. Trần Mạnh Linh
– TS.BS. Nguyễn Trần Thảo Nguyên
– ThS.BS. Trần Doãn Tú

Bộ môn Phụ Sản - Trường Đại học Y Dược Huế
Số 6 Ngô Quyền, TP. Huế, Điện thoại: 0234.626 9696, Fax: 0234. 3826269
Email: tapchiphusan.vn@gmail.com, Website: https://vjog.vn/