

# **XÉT NGHIỆM DI TRUYỀN TRƯỚC LÀM TỔ:**

## **Từ phòng xét nghiệm tới thực hành lâm sàng**

**Ths. Bs Quách Thị Hoàng Oanh**

**Phó khoa XNDTYH – Bệnh viện Từ Dũ**



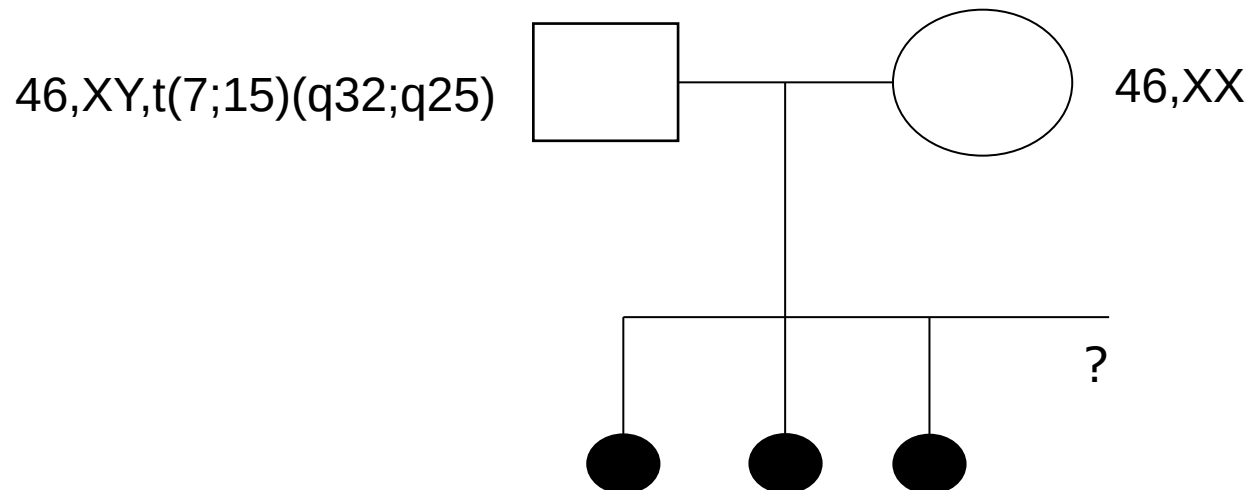
**HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ**  
**VIỆT – PHÁP – CHÂU Á**  
**THÁI BÌNH DƯƠNG**



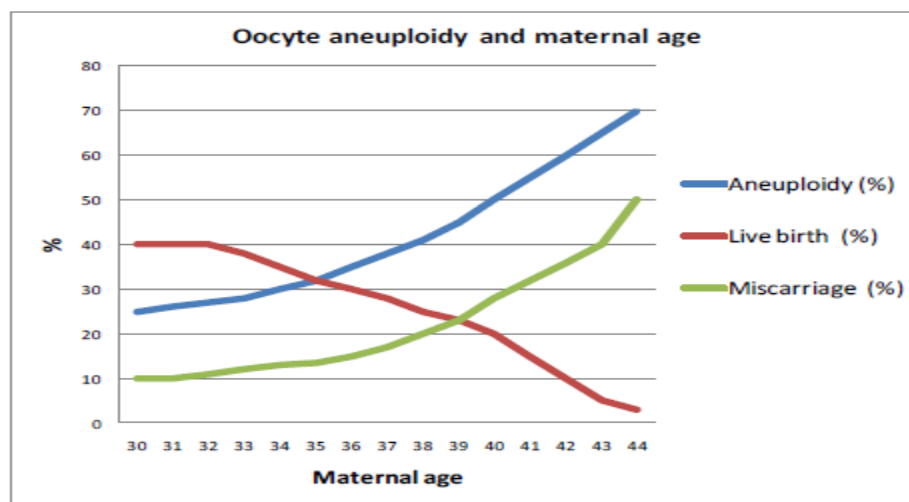
# Sảy thai liên tiếp



- Bất thường nhiễm sắc thể

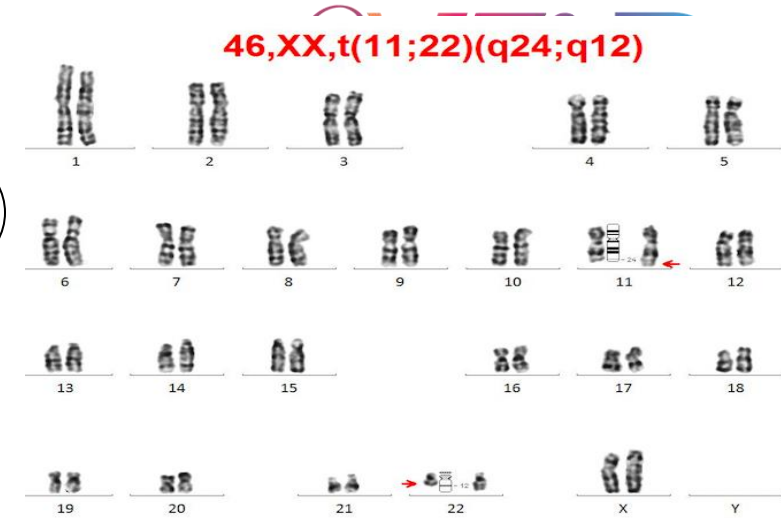
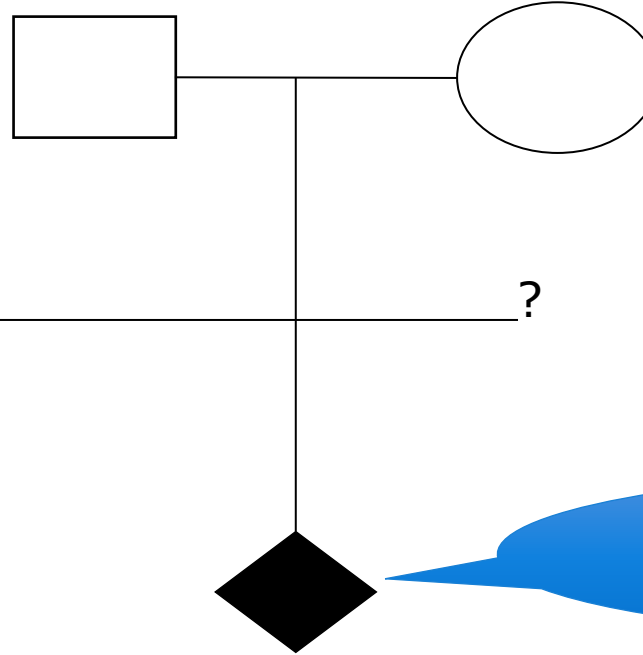


- Lịch bội NST-IVF thất bại nhiều lần



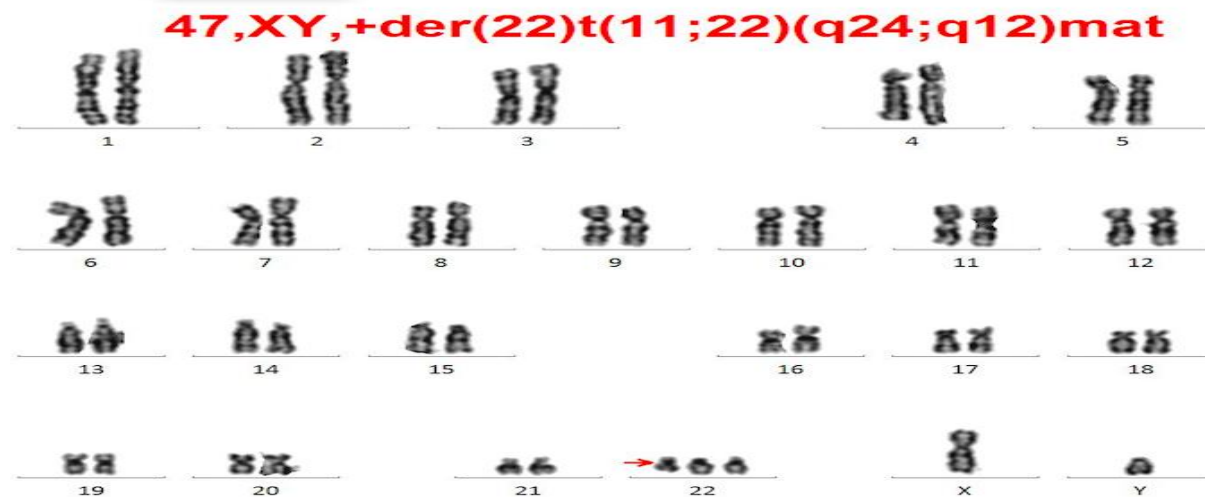
# Dị tật bẩm sinh

46,XY

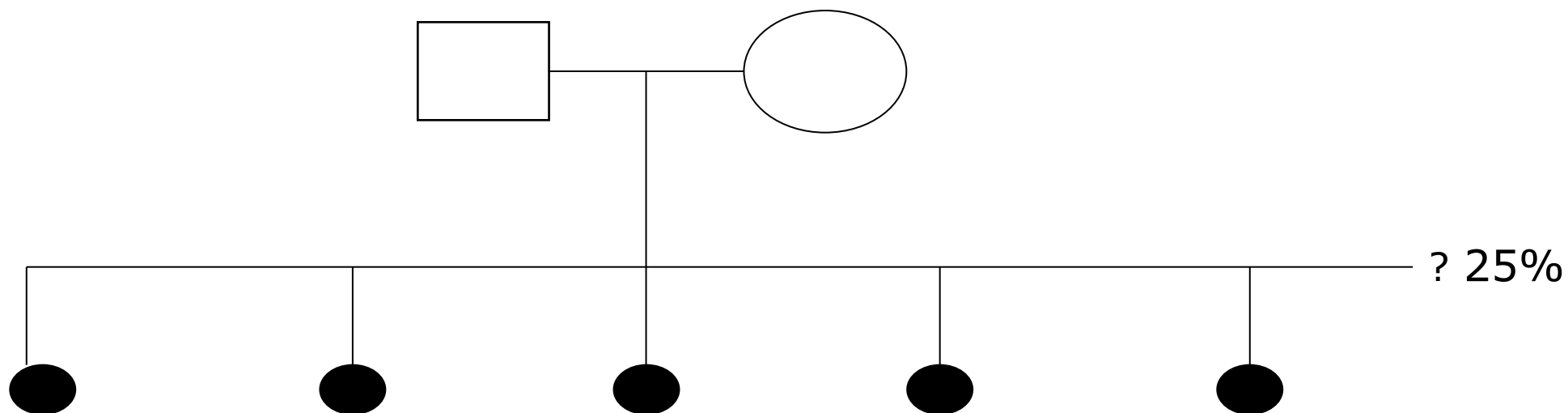


Thai 18 tuần  
Sứt môi – Chẻ vòm

Pierre Robin  
Sequence



# Hb Bart's – Phù thai



Vợ: alpha zero thalassemia ( $--SEA/\alpha\alpha$ )

Chồng: alpha zero thalassemia ( $--SEA/\alpha\alpha$ )

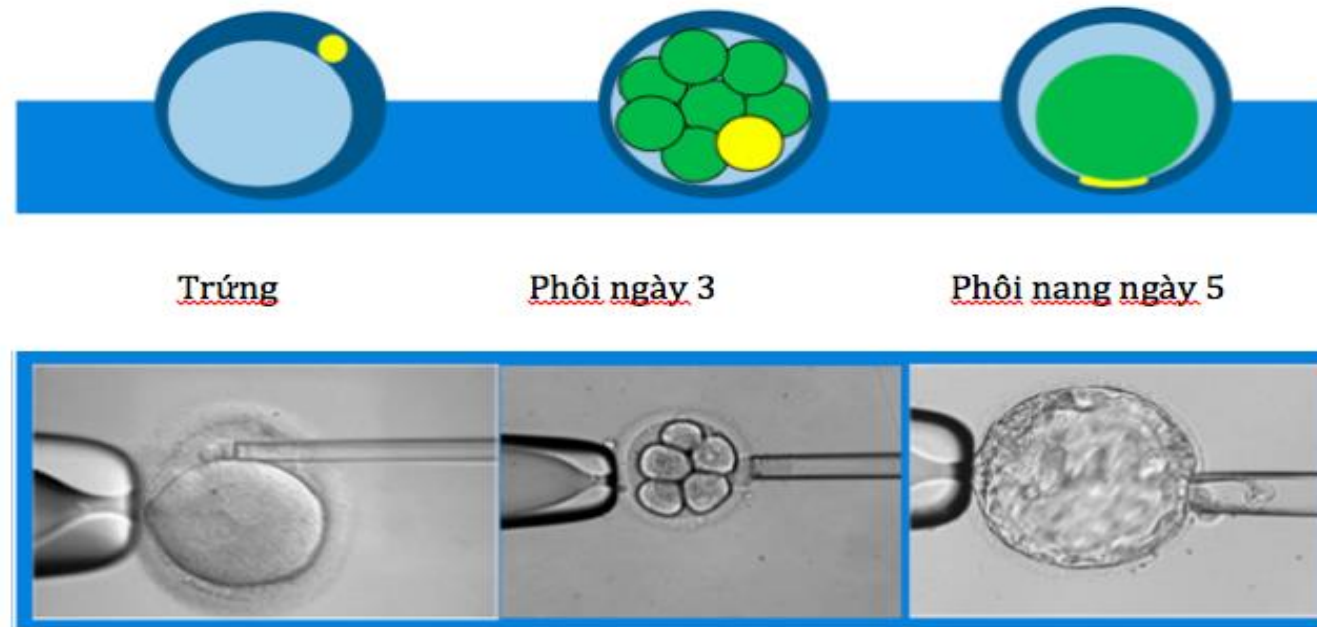


# Xét nghiệm di truyền trước làm tổ

## Preimplatation Genetic Testing (PGT)



Kỹ thuật xác định những bất thường về mặt gen di truyền ở các phôi (± thể cực của trứng) được tạo ra qua quá trình thụ tinh ống nghiệm trước khi chuyển phôi vào tử cung (Handyside A, 1990)



# Phân loại PGT

## ➤ PGT-A (Aneuploidy)

- Sàng lọc lệch bội nhiễm sắc thể (NST)
- Chiếm  $\approx 60\%$  các trường hợp PGT

(ESHRE, 2016)

PGS

## ➤ PGT-SR (Structure Arrangement)

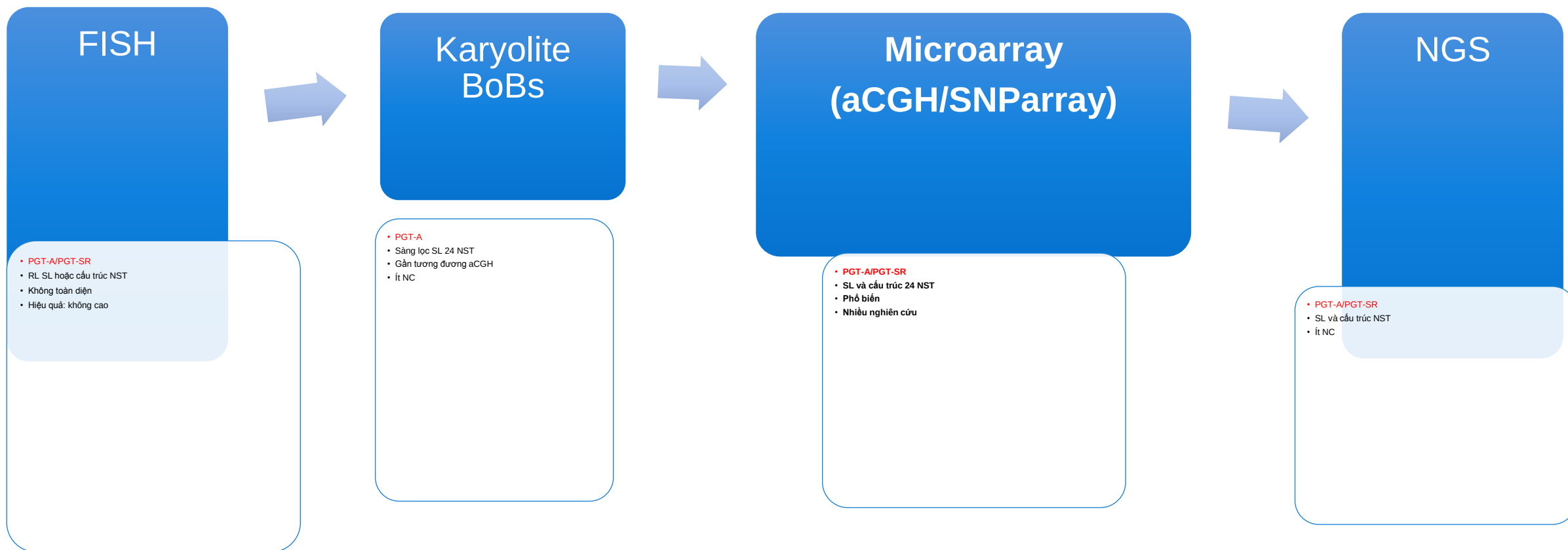
- Phát hiện bất thường cấu trúc NST (chuyển đoạn không cân bằng)
- Chọn lựa giới tính?

## ➤ PGT-M (Mutation)

- Phát hiện bệnh liên quan gen
- Xác định yếu tố HLA phù hợp

PGD

# Khảo sát bất thường NST: PGT-A và PGT-SR



**Microarray được lựa chọn phổ biến :**

- Khảo sát toàn diện, chính xác ( $\approx 98\%$ )
- Giá cả phù hợp
- Nhiều nghiên cứu: tăng tỷ lệ làm tổ và sinh sống

# Kỹ thuật PGT-M



- Xác định đột biến trực tiếp: các kỹ thuật PCR
  - Giải trình tự gen
  - Minisequencing
  - Enzyme cắt giới hạn
  - Chú ý: Allele drop-out 5%
- Phân tích liên kết: khi không xác định được đột biến
  - Sử dụng đoạn ngắn lặp lại (STR)
  - SNP
  - Karyomapping



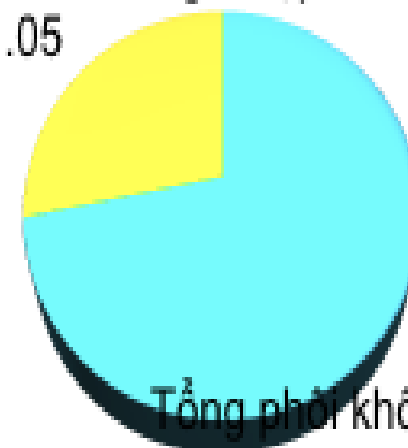
# Bệnh viện Từ Dũ



- 2013: Nghiên cứu tiền cứu
- N=48 phôi N3 hiến tặng
- Phôi sống sau sinh thiết: 95.8 (46/48)
- FISH: 5 NST 13, 18, 21, X, Y.

Phôi mang bộ NST bình thường 5 cặp NST

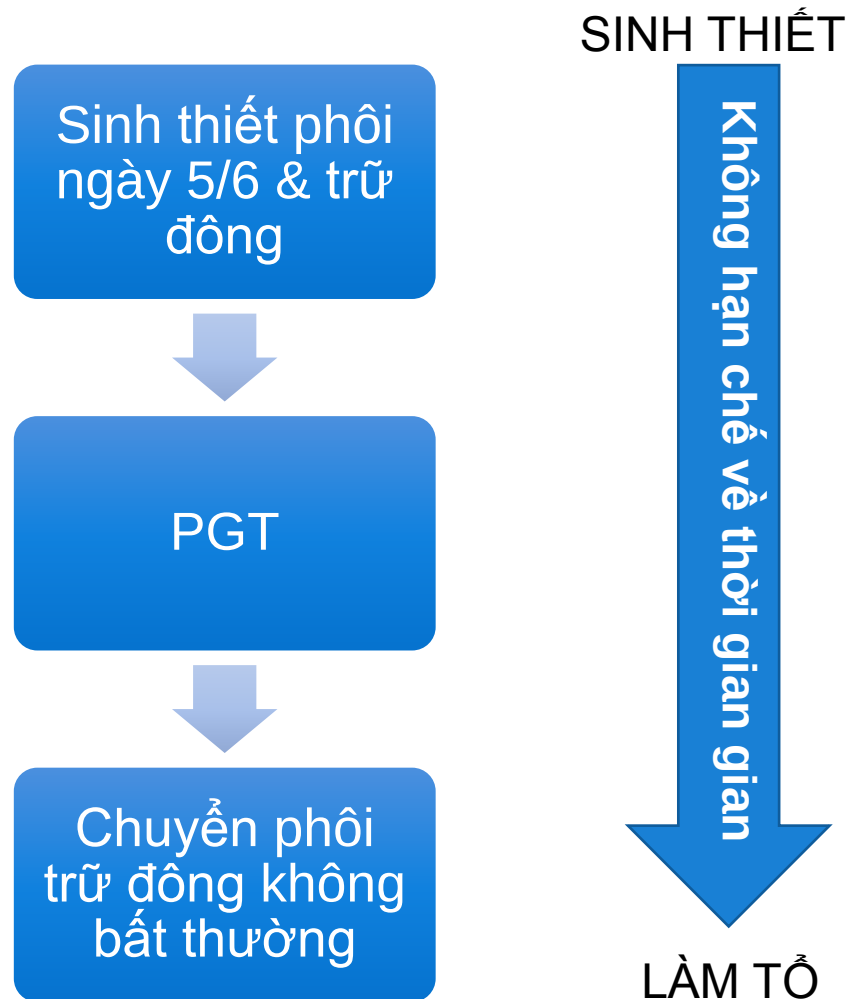
21.05



Tổng phôi không có kết quả ít nhất 1 NST  
53.66

(Vũ Bích Thuy và CS, 2013)

# 6/2018: qui trình PGT theo xu hướng



## ƯU ĐIỂM

- Tăng thời gian cho phân tích
- Tỷ lệ thành công tương đương chuyển phôi tươi
- Cơ thể, nội mạc tử cung phục hồi sau sử dụng thuốc kích trứng
- Giảm đa thai

# Chỉ định PGT



## ➤ PGT-A:

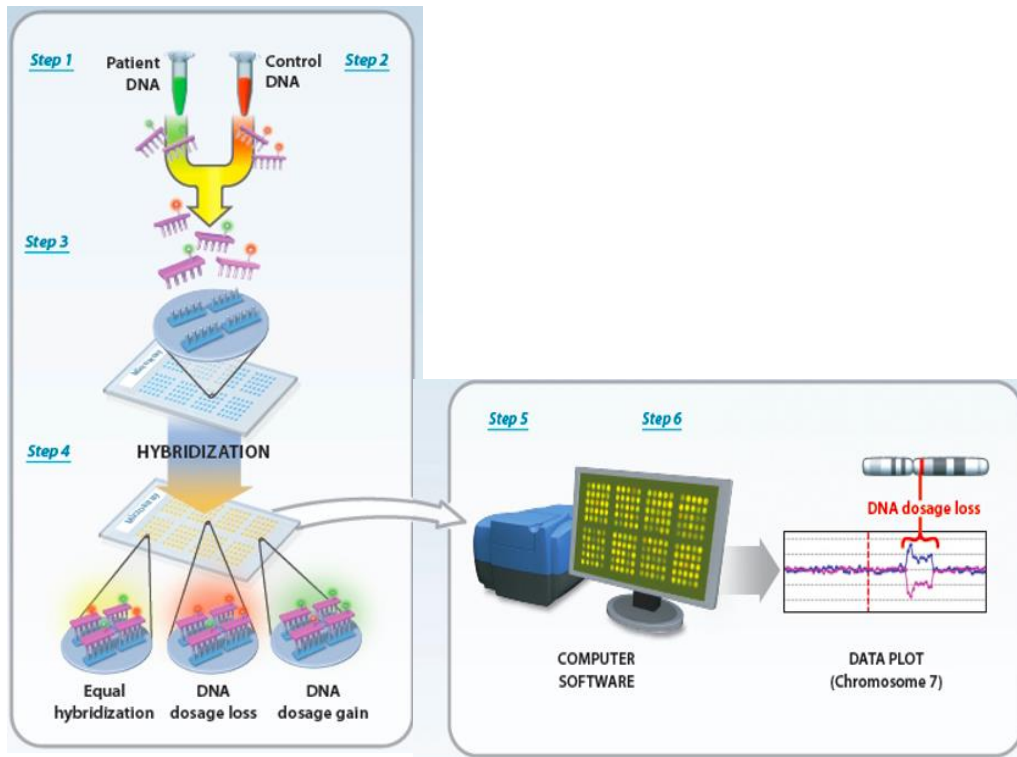
- Sảy thai liên tiếp  $\geq 3$  lần
- Vợ lớn tuổi (  $\geq 36$  tuổi)
- IVF thất bại nhiều lần ( $\geq 3$  lần)
- Chồng vô sinh nặng (mất đoạn AZF)

## ➤ PGT-SR: Vợ hoặc chồng bất thường cấu trúc NST

## ➤ PGT-M: VC mang đột biến gen: Thalassemia, FVII...

# BVTD: kỹ thuật PGT sử dụng

## ➤ PGT-A, PGT-SR: aCGH



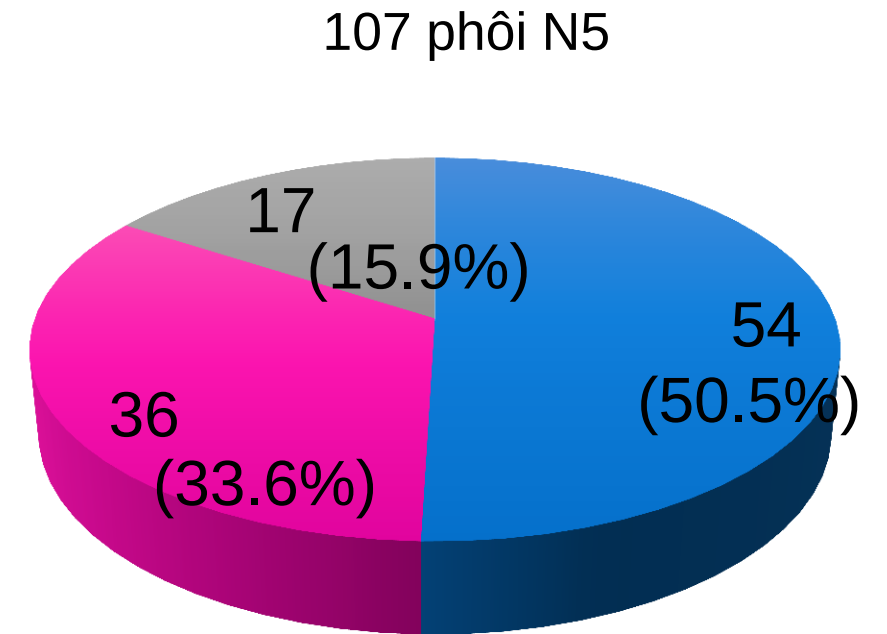
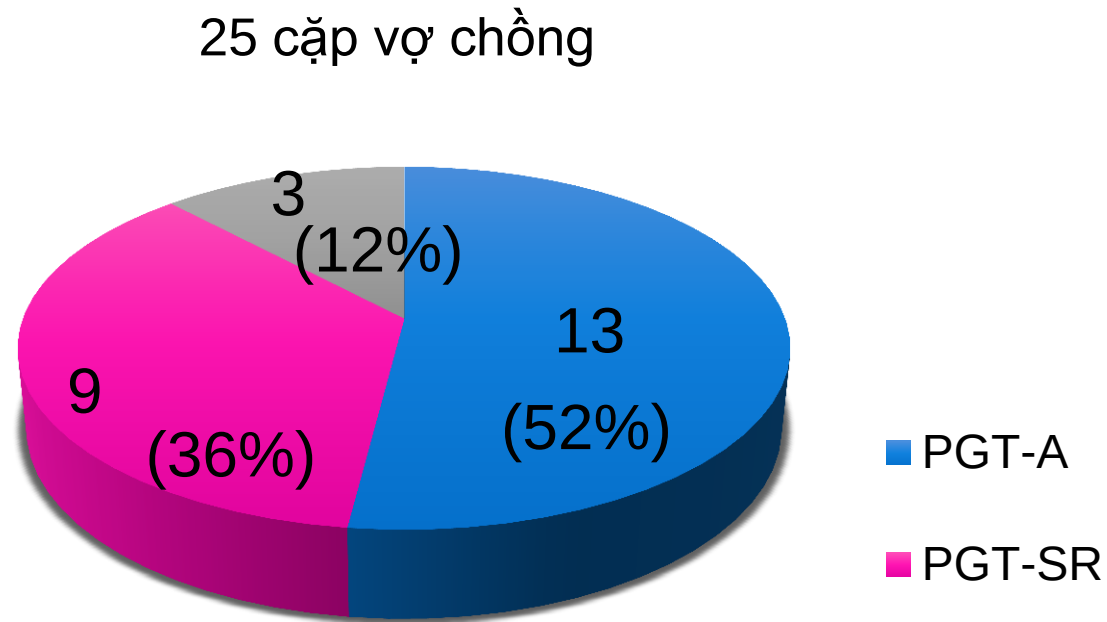
## ➤ PGT-M

- $\beta$  Thalassemia: giải trình tự gen



- $\alpha$  Thalassemia: 2 phản ứng PCR
  - Gap-PCR: phát hiện đột biến –SEA
  - PCR khuếch đại đặc hiệu gen  $\alpha 2$  globin

➤ Từ 6/2018-01/2019

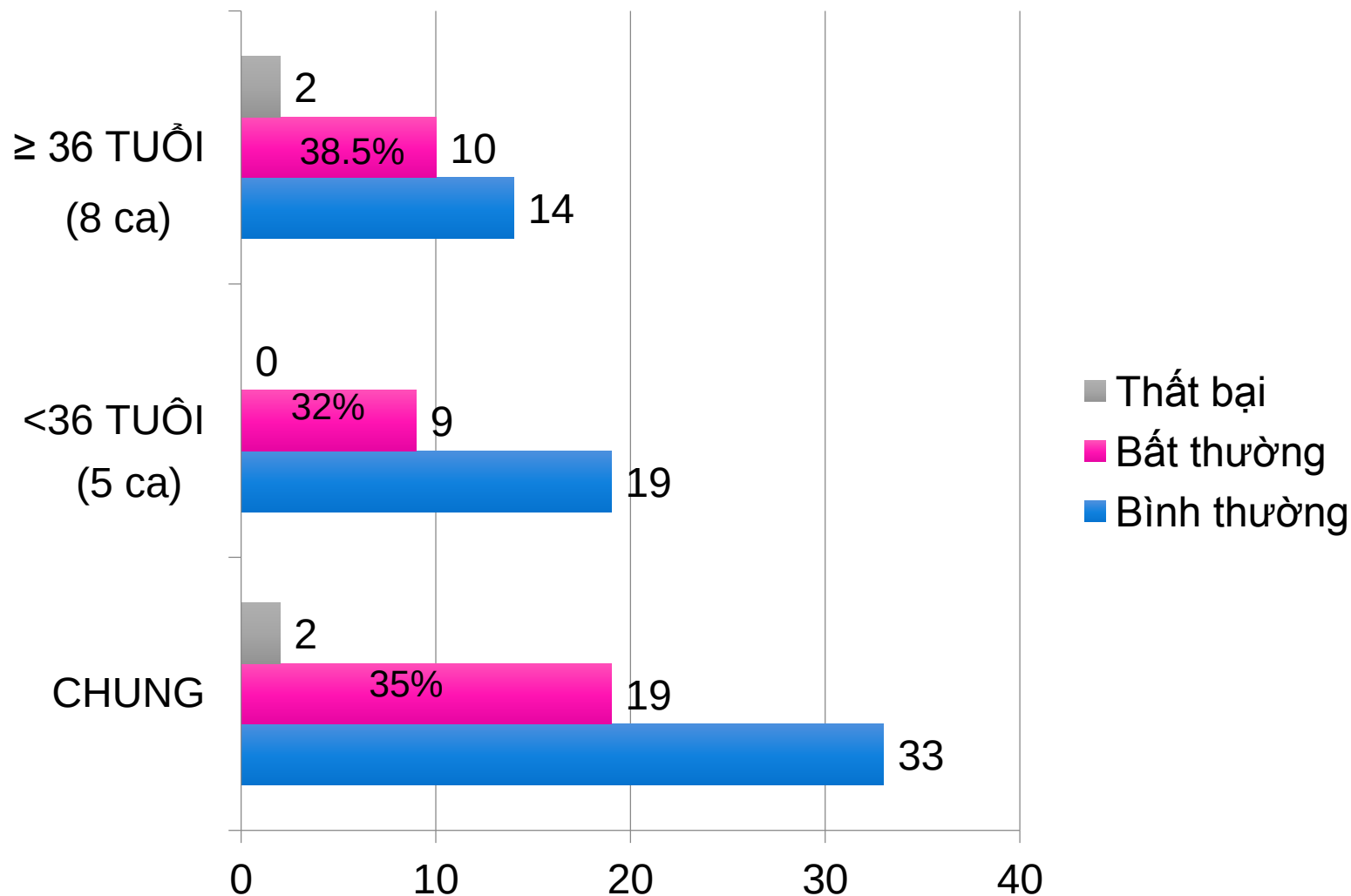


- Tuổi vợ: 24-39 tuổi
- Số phôi/cặp: 1- 8 phôi
- PGT-A: nhiều nhất, 54 phôi của 13 cặp
- PGT-M: 1 ca  $\beta$  Thalassemia, 2 ca  $\alpha$  Thalassemia
- TH không có phôi bình thường: 5 (25%)
- Phôi có kết quả: 100/107 (93.5%), thất bại: 7/107 (6.5%)

# Kết quả PGT-A



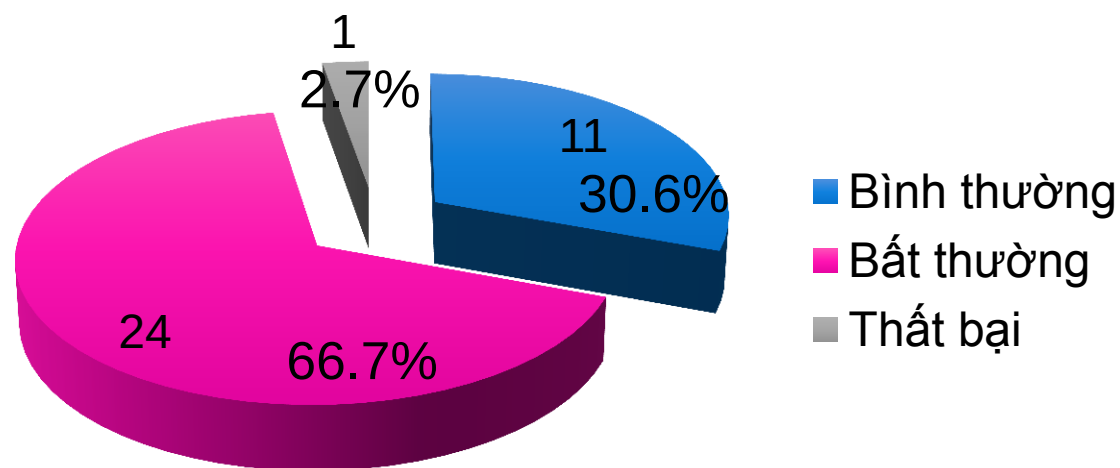
- 2/13 cặp (15%): không có phôi bình thường >36 tuổi
- Tỷ lệ phôi bình thường  
N5>N3: 61% vs 21.5%
- Tỷ lệ thất bại: 4% (2/54)
- Theo tuổi: nhóm <36 tuổi:
  - Số phôi trung bình /cặp: lớn hơn (5.6 vs 3.25)
  - Tỷ lệ phôi bất thường thấp hơn: 32% vs 38.5% (ASRM,2018: 31-44.9%)



# Kết quả PGT-SR



- Số phôi trung bình: 4/cặp
- Phôi bất thường: cao 66.7%
- 3/9 cặp (33.3%) không có phôi bình thường: 1 cặp cả 2 vợ chồng đều mang rối loạn cấu trúc NST → Xin trứng/tinh trùng?



# Kết quả PGT-M+A

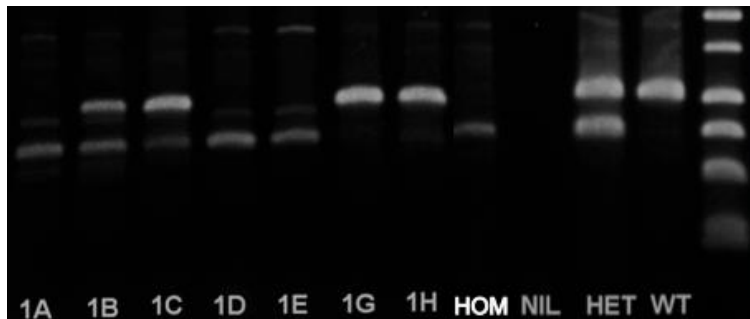
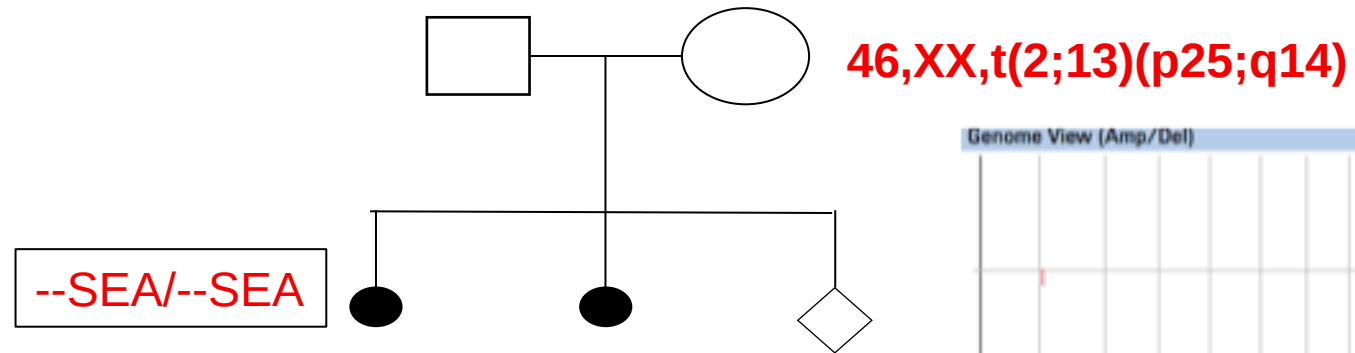


| MÃ SỐ |   | PGT-A/SR           | PGT-M    | KẾT QUẢ                                                  |
|-------|---|--------------------|----------|----------------------------------------------------------|
| 18019 | A | Thất bại           | Thất bại | Thất bại                                                 |
|       | B | Thất bại           | Thất bại | Thất bại                                                 |
|       | C | Bình thường        | WT       | BÌNH THƯỜNG                                              |
|       | D | 22x4               | CD95     | 4 NST 4; Mang gen $\beta$ Thalassemia                    |
|       | E | 16x1               | HbE      | 1 NST 16; Mang gen $\beta$ Thalassemia                   |
|       | G | 9x3                | CD95     | 3 NST 3; Mang gen $\beta$ Thalassemia                    |
|       | H | 19x3               | WT       | 3 NST 19; Mang gen $\beta$ Thalassemia                   |
| 1901  | A | 13x3               | SEA/SEA  | 3 NST 13; Hb Bart's                                      |
|       | B | Bình thường        | SEA/WT   | Bình thường NST; Mang gen $\alpha$ Thalas                |
|       | C | Gain(2),Loss(13)   | SEA/WT   | Nhân đoạn NST2, mất đoạn NST13; Mang gen $\alpha$ Thalas |
|       | D | Gain(2),Loss(13)   | SEA/SEA  | Nhân đoạn NST2, mất đoạn NST13; Hb Bart's                |
|       | E | Gain(2),Loss(13)   | SEA/SEA  |                                                          |
|       | G | Loss(13)           | WT       | Mất đoạn NST 13; Không mang gen                          |
|       | H | Loss(2),Gain(13)   | WT       | Mất đoạn NST2, nhân đoạn13; Không mang gen               |
| 1902  | A | Bình thường        | WT       | BÌNH THƯỜNG                                              |
|       | B | (1,15,21)x3,(9q)x3 | WT       | 3 NST 1,15,21,9q; Không mang gen                         |
|       | C | 20x3               | SEA/SEA  | 3 NST 20; Hb Bart's                                      |

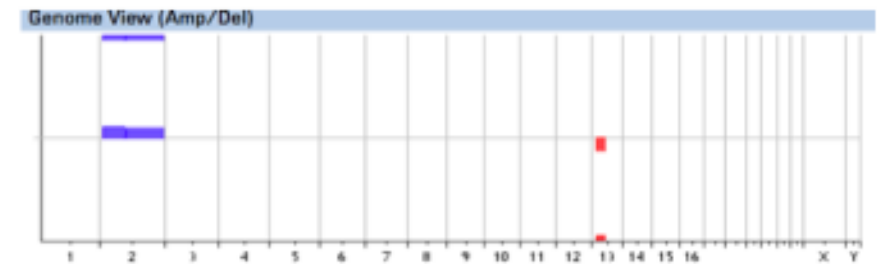
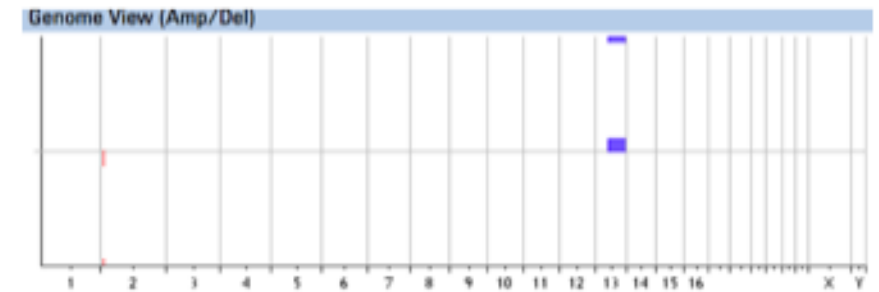
- Cả 3 TH đều có phôi chuyển
  - PGT-A/SR: 70% (12/17) phôi bất thường
  - PGT-M:
    - 23.5% (4/17): phôi đồng hợp tử
    - 29% (5/17): phôi mang gen
- Tỷ lệ phôi bất thường NST/phôi PGT-M không bệnh: 8/11 (73%) (ASRM,2018: 50%)
- Nên tư vấn PGT-A cùng với PGT-M cho các TH bệnh gen



➤ PGT-SR: chỉ định tình cờ cho cặp vợ chồng mang gen  $\alpha_0$  Thalassemia--SEA



(Kết quả PGT-M)



(kết quả PGT-A)

- Nên chỉ định Karyotype cho các cặp VC PGT-M?

# Kết quả



107 phôi: sống sau sinh thiết  
20/25 TH có phôi bình thường  
14 TH đã chuyển phôi  
6 TH chưa chuyển phôi

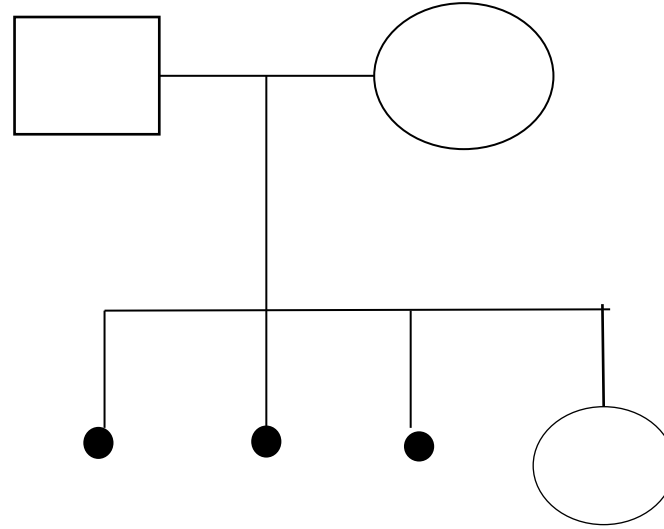


10 TH mang thai  
1 TH đang giai đoạn thử  
thai  
3 TH thất bại

- Tỷ lệ phôi sống sau sinh thiết N5 > N3 (100% vs 95.8%)
- TH chưa chuyển phôi: 1 phôi bình thường

- 1 TH đã sinh con bình thường
- Tỷ lệ mang thai: cao 71.5% vs 47% (tỷ lệ mang thai chuyển phôi trữ tại BVTĐ); ASRM 2018: 69.1%
- 1 TH chuyển phôi 2 lần thất bại: vợ Trisomy X khảm → mang thai hộ?

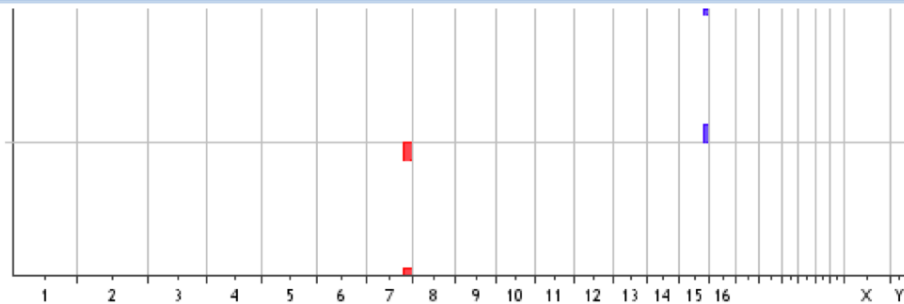
46,XY,t(7;15)(q32;q25)



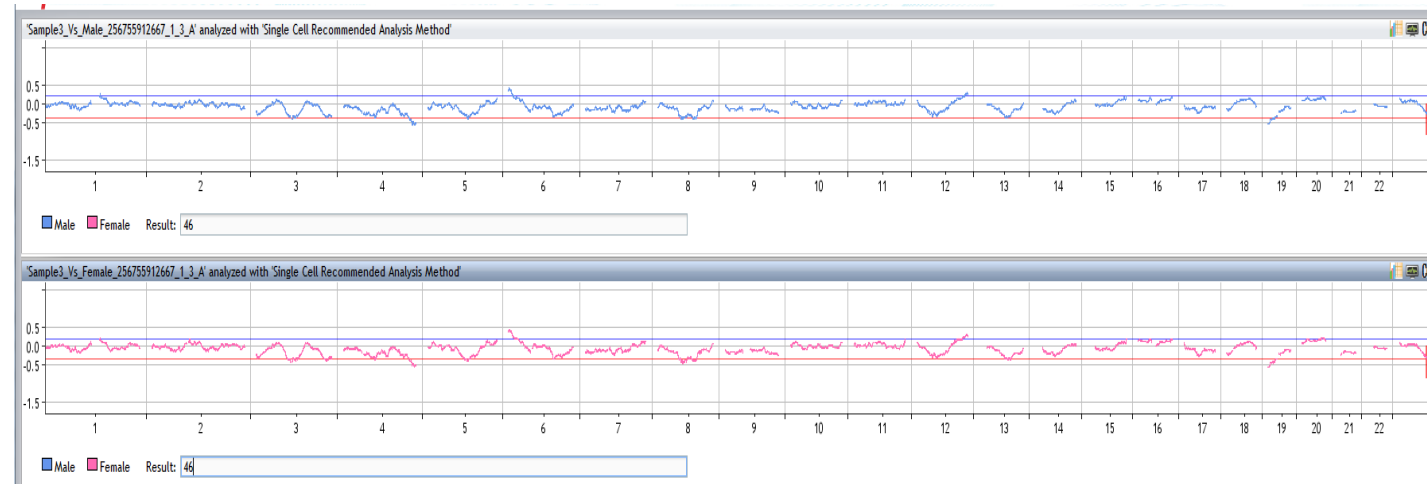
- PGT-SR: 3/8 phôi bình thường
- Chuyển phôi bình thường: 8/2018
- Sinh bé gái khỏe mạnh: 27/4/2019

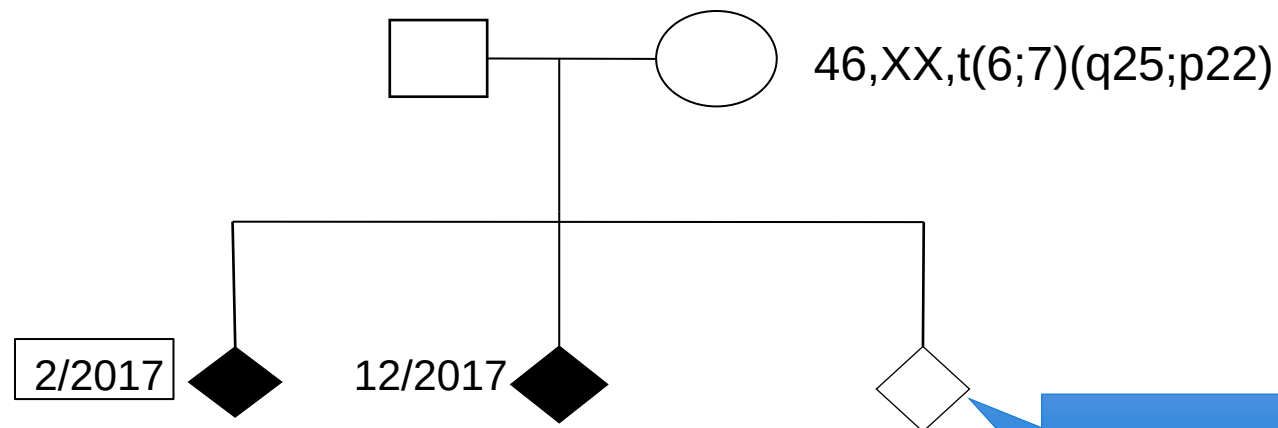
Embryo ID : E1805B  
DOB Patient : 01/06/1992  
SignedOff by : XNDT-N-F3-R4C8\hp

#### Genome View (Amp/Del)



(phôi mất đoạn NST 7q, nhân NST 15q)



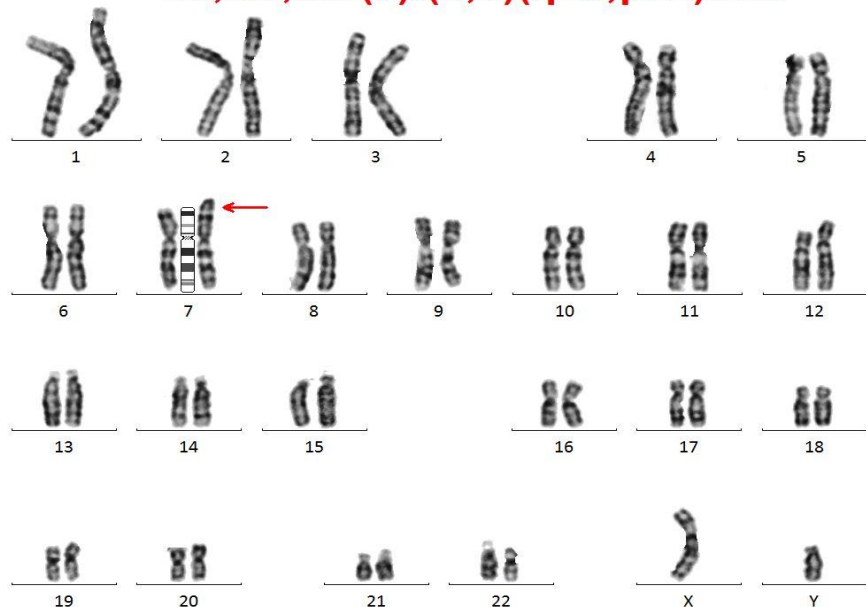


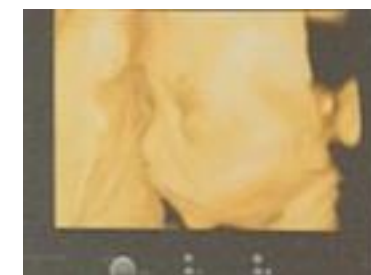
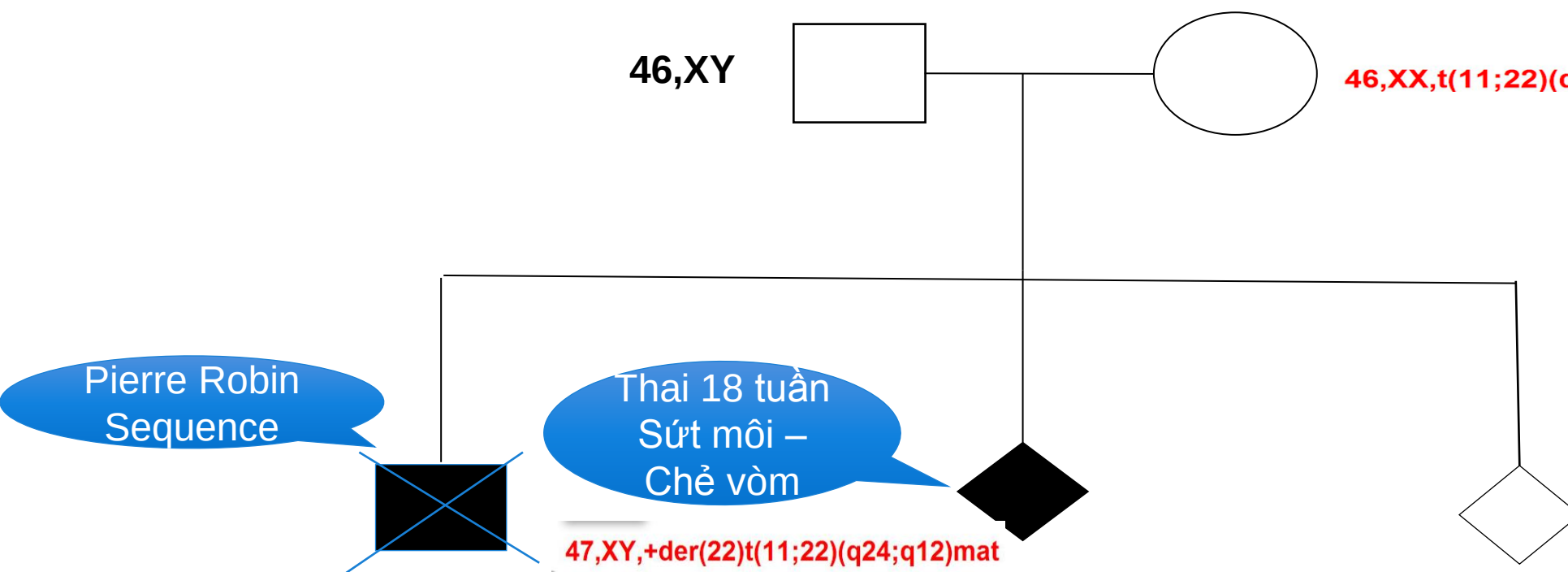
Siêu âm 10/5: thai 31 tuần 3 ngày, chưa phát hiện bất thường

➤ Thai lần 1 và 2:

Siêu âm: Da gầy dày, bất sản xương mũi

**46,XY,der(7)t(6;7)(q25;p22)mat**





Siêu âm 13/5: Thai 28 tuần,  
chưa phát hiện bất thường

# KẾT LUẬN



- PGT là biện pháp hiệu quả phòng ngừa sớm bệnh di truyền, tránh chấm dứt thai kỳ không mong muốn, giúp tăng khả năng mang thai cho các cặp vợ chồng hiếm muộn.
- PGT đã được ứng dụng lâm sàng thành công tại bệnh viện Từ Dũ khảo sát cả bất thường về cấu trúc và số lượng bộ NST, cũng như bệnh gen với tỷ lệ mang thai 71.5%.
- Cần tư vấn di truyền và chọn lựa xét nghiệm thích hợp cho các cặp vợ chồng trước và sau PGT.

