

Đinh Thuý Linh, Phạm Thế Vương và Mai Trọng Hưng✉

Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Bất thường cấu trúc không cân bằng nhiễm sắc thể là một trong các nguyên nhân di truyền gây dị tật bẩm sinh. Chẩn đoán trước sinh các bất thường này giúp tiên lượng chính xác tình trạng thai, tư vấn trước sinh phù hợp. Các bất thường nhiễm sắc thể có thể được phát hiện bằng kỹ thuật lập công thức nhiễm sắc thể hoặc array CGH. Nghiên cứu nhằm mô tả các bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể không cân bằng của thai và nhận xét giá trị của kỹ thuật lập công thức nhiễm sắc thể và array CGH trong phát hiện bất thường này. Kết quả nghiên cứu trên 912 thai phụ có chỉ định chọc ối cho thấy các bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể gặp với tỷ lệ 3,5% trong số các trường hợp chọc ối và tỷ lệ 18,2% trong số các bất thường nhiễm sắc thể. Các bất thường cấu trúc bao gồm 31,3% là các chuyển đoạn, đảo đoạn, chèn đoạn không cân bằng; 28,1% các hội chứng mất đoạn/lặp đoạn và 40,6% là các bất thường ngẫu nhiên. Array CGH là công cụ hiệu quả, giúp tăng hiệu suất chẩn đoán các bất thường cấu trúc một cách chi tiết, chính xác so với lập công thức nhiễm sắc thể. Hơn nữa, array CGH có thể thực hiện trên các mẫu ối tươi, rút ngắn thời gian xét nghiệm, điều này rất có ý nghĩa trong các xét nghiệm trước sinh.

Từ khóa: Mất đoạn, lặp đoạn, cấu trúc nhiễm sắc thể, array CGH.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mất cân bằng nhiễm sắc thể như mất đoạn lớn, lặp đoạn lớn nhiễm sắc thể (kích thước $\geq 5\text{Mb}$) là một trong các nguyên nhân gây ra dị tật bẩm sinh, chậm phát triển/khuyết tật trí tuệ, rối loạn phổ tự kỷ, đa dị tật, bất thường tim và các rối loạn khác không thể giải thích chỉ bằng lệch bội.^{1,2} Các bất thường mất đoạn, lặp đoạn lớn nhiễm sắc thể tạo ra các kiểu hình bất thường riêng đặc trưng và dễ nhận biết như các hội chứng Cri-duchat (mất đoạn 5p), hội chứng Wolf-Hirschhorn (mất đoạn 4p), hội chứng mất đoạn 9p, hội chứng mất đoạn 18p...³ Bên cạnh đó, có nhiều trường hợp các bất thường kiểu hình không được đặt tên thành hội chứng cụ thể do các thay đổi xảy ra ở các vị trí ngẫu nhiên

và ít gặp trong bộ nhiễm sắc thể. Nếu xét riêng từng bất thường thì tỷ lệ gặp rất hiếm (ví dụ hội chứng Cri-duchat gặp với tỷ lệ khoảng 1/50.000 trẻ), nhưng nếu cộng gộp tất cả các bất thường cấu trúc thì tỷ lệ ước tính 1:500 trẻ.⁴ Do đó, việc chẩn đoán trước sinh các bất thường này đóng vai trò quan trọng giúp tiên lượng cụ thể tình trạng sau sinh, cung cấp thông tin quan trọng cho gia đình đưa đến quyết định thai kì, góp phần nâng cao chất lượng dân số, hạn chế ra đời trẻ mắc các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng. Một trong những xét nghiệm truyền thống phổ biến nhất để đánh giá các bất thường về nhiễm sắc thể là lập công thức nhiễm sắc thể theo kỹ thuật nhuộm băng G. Dựa vào sự sắp xếp và kích thước các băng đặc hiệu cho mỗi nhiễm sắc thể riêng lẻ để nhận dạng và đóng vai trò là “công cụ đo lường” để so sánh và phân biệt các phần thừa hoặc bị thiếu của nhiễm sắc thể ở độ phân giải có kích thước khoảng 5 – 10Mb khi kỹ thuật đạt độ phân giải nhiễm sắc thể 550 băng.

Tác giả liên hệ: Mai Trọng Hưng

Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Email: BS.MaiTrongHung.PSHN@gmail.com

Ngày nhận: 13/02/2025

Ngày được chấp nhận: 21/03/2025

Những năm gần đây, xét nghiệm lai hệ gen so sánh (array CGH) được ứng dụng ngày càng rộng rãi. Đây là xét nghiệm di truyền tế bào- phân tử giúp phát hiện các bất thường mất cân bằng của 23 cặp nhiễm sắc thể bao gồm các trường hợp lệch bội, mất hoặc lặp đoạn của nhiễm sắc thể với độ phân giải khoảng 100kb - cao hơn nhiều so với phương pháp lập công thức nhiễm sắc thể. Tuy nhiên, xét nghiệm này cũng có một số hạn chế bao gồm: không xác định được đa bội thể, không phát hiện được các bất thường cấu trúc cân bằng như chuyển đoạn, đảo đoạn; ngoài ra các bất thường thể khảm dưới 20% có thể bị bỏ sót. Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) khuyến nghị array CGH là xét nghiệm chẩn đoán đầu tay cho những thai phụ thực hiện xét nghiệm xâm lấn trong trường hợp nghi ngờ dị tật bẩm sinh, khuyến nghị này công bố lần đầu vào năm 2009 và vẫn giữ nguyên cho đến hiện nay trong các lần xem xét vào 2013, 2016 và 2022.⁵ Từ năm 2021, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội đã áp dụng thường quy cả 2 kĩ thuật này trong đánh giá các bất thường nhiễm sắc thể, đặc biệt là lĩnh vực chẩn đoán trước sinh.

Mục tiêu nghiên cứu:

- Mô tả các bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể không cân bằng của thai được chẩn đoán trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội giai đoạn 2021 – 2024.
- Nhận xét giá trị của kĩ thuật lập công thức nhiễm sắc thể và array CGH trong phát hiện bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể không cân bằng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- 912 thai phụ đến khám thai tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội trong thời gian từ tháng 01/2022 đến hết tháng 12/2024 đáp ứng các

tiêu chuẩn sau:

- Có chỉ định chọc hút nước ối xét nghiệm các bất thường nhiễm sắc thể gồm ít nhất một trong các chỉ định sau: mẹ lớn tuổi ≥ 35 tuổi; sàng lọc huyết thanh mẹ nguy cơ cao; sàng lọc không xâm lấn NIPT nguy cơ cao; siêu âm thai có bất thường hình thái; thai phụ hoặc chồng được xác định là người có đột biến nhiễm sắc thể; tiền sử sinh con hoặc mang thai bất thường nhiễm sắc thể.

- Đồng ý chọc ối thực hiện xét nghiệm nhiễm sắc đồ đồ và xét nghiệm array CGH từ dịch ối.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp chọc ối vì lý do chẩn đoán các bất thường đơn gen như bệnh Thalassemia, teo cơ tủy, loạn dưỡng cơ Duchene...
- Chỉ đồng ý thực hiện một trong hai xét nghiệm nhiễm sắc đồ đồ hoặc xét nghiệm array CGH từ dịch ối.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 01/2022 đến hết tháng 12/2024.

Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Các chỉ số nghiên cứu

Tuổi thai phụ, tuổi thai tại thời điểm chọc ối, kết quả array CGH và kết quả lập công thức nhiễm sắc thể từ dịch ối, kết quả lập công thức nhiễm sắc thể của bố mẹ trong các trường hợp thai có bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể được thu thập. Bất thường nhiễm sắc thể được phân loại thành các dạng bất thường số lượng, bất thường cấu trúc lớn (kích thước $\geq 5\text{Mb}$), bất thường cấu trúc nhỏ (kích thước $< 5\text{Mb}$). Các đa hình nhiễm sắc thể như 1qh+, 9qh+, Yqh+... phát hiện bằng xét nghiệm lập công thức nhiễm sắc thể không xếp vào bất thường nhiễm sắc thể.

Các kĩ thuật dùng trong nghiên cứu:

Kĩ thuật array CGH: 10ml dịch ối của thai phụ, tách DNA (trong vòng 24h sau lấy mẫu) sử dụng QIAam DNA mini kit. Định lượng và kiểm tra chất lượng DNA bằng máy quang phổ NanoDrop, nếu nồng độ DNA ≥ 20 ng/ μ l, tiến hành xét nghiệm trực tiếp; nếu nồng độ mẫu < 20 ng/ μ l hoặc mẫu dịch ối lẫn máu, tiến hành nuôi cấy tế bào ối để loại bỏ tế bào mẹ và gia tăng nồng độ DNA. Cắt DNA thành nhiều đoạn ngắn, đánh dấu DNA mẫu và DNA chứng bằng các màu huỳnh quang, lai DNA trên array theo bộ kit SurePrint G3 ISCA V2 CGH 8x60k, quét array trên máy Surescan. Phân tích kết quả trên phần mềm CytoGenomics để tính tỉ số giữa các màu huỳnh quang tại mỗi vị trí ứng với một đoạn dò đặc hiệu trên array.

Kĩ thuật lập công thức nhiễm sắc thể: 10ml dịch ối được nuôi cấy bằng hóa chất Amniomax trong 2 flask nuôi cấy độc lập trong tủ ẩm CO₂ 5%. Thu hoạch nhiễm sắc thể bằng cách sử dụng Colcemid 100ul để dừng tế bào ở kì giữa, nhuộm trương bằng dung dịch KCl, cố định và rửa bằng dung dịch Carnoy (3 methanol: 1 acid acetic). Karyotype được phân tích trên tối thiểu 20 cụm nhiễm sắc thể ở kì giữa với kĩ thuật nhuộm băng G, độ phân giải băng 400 - 550 được quan sát trên kính hiển vi tự động (Axio Imager Z2, Carl Zeiss, Đức). Trường hợp khám hiện tượng khảm phải xuất hiện ở cả 2 flask nuôi cấy để loại trừ trường hợp giả khảm do nuôi cấy.

Tiêu chí đánh giá kết quả

Kết quả array CGH và lập công thức nhiễm được đánh giá độc lập. Xét nghiệm lập công thức nhiễm sắc thể nhận định theo hệ thống danh pháp về di truyền tế bào người ISCN 2020, Kết quả CNV được phát hiện bằng array CGH được phân loại theo tiêu chí đánh giá CNV của

hiệp hội sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACMG) và tài nguyên bộ gen lâm sàng (ClinGen).⁶ Chỉ báo cáo các bất thường số lượng, các CNV gây bệnh hoặc khả năng cao gây bệnh, các CNV chưa rõ chức năng (vous) với mất đoạn kích thước ≥ 500 kb hoặc lặp đoạn ≥ 1 Mb.⁷ Các trường hợp bất thường di truyền được phát hiện bằng 2 phương pháp trên đều được thông qua hội đồng hội chẩn trước sinh, đánh giá lại siêu âm hình thái; trong trường hợp chưa có liên quan giữa kết quả siêu âm và tư vấn di truyền, thai phụ được tư vấn làm thêm các xét nghiệm khác (như FISH, CNVseq) để xác nhận.

Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được thu thập và phân tích bằng phần mềm Microsoft Excel 2019. So sánh giữa 2 tỷ lệ sử dụng tỷ suất chênh OR với CI 95%.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo bí mật. Nghiên cứu được thực hiện đúng quy định của Bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Thai phụ được tư vấn đầy đủ về khả năng phát hiện cũng như hạn chế của các kĩ thuật và tự nguyện đồng ý thực hiện xét nghiệm. Số liệu sử dụng trong nghiên cứu đã được sự cho phép của Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội. Nghiên cứu được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học và không vì mục đích nào khác. Nhóm tác giả cam kết không xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu trên 912 thai phụ có tuổi từ 19 - 49 tuổi, trung bình là $30,7 \pm 5,59$ tuổi. Tuổi thai từ 16 - 28 tuần, trung bình là $19,2 \pm 2,50$ tuần. Chúng tôi thực hiện thành công cả 2 xét nghiệm array CGH và lập công thức nhiễm sắc thể trong tất cả 912 trường hợp.

Bảng 1. Kết quả Array CGH và lập công thức nhiễm sắc thể đồ của đối tượng nghiên cứu

	Kết quả	Array CGH		Lập công thức nhiễm sắc thể	
		(n)	(%)	(n)	(%)
Bất thường	Số lượng nhiễm sắc thể	87	9,5%	86	9,4%
	Cấu trúc nhiễm sắc thể lớn ($\geq 5\text{Mb}$)	32	3,5%	25	2,7%
	Cấu trúc nhiễm sắc thể nhỏ được phân loại gây bệnh hoặc khả năng cao gây bệnh ($< 5\text{Mb}$)	57	6,2%	0	0,0%
	Tổng bất thường nhiễm sắc thể	176	19,3%	111	12,2%
	Bình thường	736	80,7%	801	87,8%
	Tổng chung	912	100%	912	100%

Kỹ thuật array CGH phát hiện 19,3% thai có bất thường nhiễm sắc thể trong khi lập công thức nhiễm sắc thể chỉ phát hiện được 12,2% (OR = 0,58; 95% CI: 0,45 – 0,75). Trong đó, tỉ lệ phát hiện bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể của array là 3,5%, của lập công thức nhiễm sắc thể là 2,7% (OR = 0,77; 95% CI: 0,46 – 1,32). Tất cả các trường hợp bất thường cấu

trúc lớn phát hiện bằng lập công thức nhiễm sắc thể đều được phát hiện bởi array CGH.

32 trường hợp bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể không cân bằng được phân loại: 28 trường hợp CNV gây bệnh, 4 trường hợp CNV khả năng cao gây bệnh theo tiêu chuẩn phân loại CNV của ACMG và Clingen.

Bảng 2. Các dạng bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể không cân bằng được phát hiện

Dạng bất thường	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Chuyển đoạn, đảo đoạn, chèn đoạn không cân bằng	10	31,3%
Mất đoạn gây các hội chứng đã biết*	7	28,1%
Lặp đoạn gây các hội chứng đã biết**	2	
Mất đoạn không xếp vào các hội chứng	6	40,6%
Lặp đoạn không xếp vào các hội chứng	3	
Tái cấu trúc phức tạp	4	100%
Tổng	32	

*Mất đoạn gây các hội chứng đã biết bao gồm 1 hội chứng Cri-duchat (mất đoạn 5p), 1 hội chứng Wolf-Hirschhorn (mất đoạn 4p), 1 hội chứng mất đoạn 18p, 1 hội chứng Jacobsen (mất đoạn 11q), 1 hội chứng mất đoạn 13q, 1

hội chứng Turner (mất đoạn Xp), 1 hội chứng mất đoạn 9p

**Lặp đoạn gây các hội chứng đã biết bao gồm 1 hội chứng tetrasomy 18p và 1 hội chứng Pallister-Killian (tetrasomy 12p dạng khảm)

Bảng 3. So sánh kết quả của 2 phương pháp lập công thức nhiễm sắc thể và array CGH trong phát hiện các bất thường cấu trúc lớn ($\geq 5\text{Mb}$)

So sánh kết quả 2 phương pháp	Số lượng (n)	Tỉ lệ (%)
Kết quả tương đồng	18	56,2%
Lập công thức nhiễm sắc thể chẩn đoán có bất thường cấu trúc nhưng không rõ ràng đoạn nhiễm sắc thể thay đổi* Array CGH chẩn đoán rõ ràng bất thường	7	21,9%
Lập công thức nhiễm sắc thể nhận định chưa chính xác bất thường**. Array CGH chẩn đoán chính xác bất thường	1	3,1%
Lập công thức nhiễm sắc thể không phát hiện bất thường. Array CGH chẩn đoán chính xác bất thường	6	18,8%
Tổng	32	100%

*Lập công thức nhiễm sắc thể chẩn đoán có bất thường cấu trúc nhưng không rõ ràng đoạn nhiễm sắc thể thay đổi: là các trường hợp có kết quả công thức nhiễm sắc thể dạng thêm vật chất di truyền (kí hiệu ISCN “add”) hoặc một tái sắp xếp cấu trúc (derivative chromosome- kí hiệu ISCN là “der”) nhưng không biết rõ đoạn nhiễm sắc thể thêm/thay đổi là đoạn nhiễm sắc thể cụ thể nào.

**Lập công thức nhiễm sắc thể nhận định chưa chính xác bất thường: 01 trường hợp kết

quả công thức nhiễm sắc thể 45,X/46,X,der(X?) nhưng kết quả array: nhiễm sắc thể nghi ngờ der(X) thực chất là 1 nhiễm sắc thể Y bất thường cấu trúc dạng đều idic(Y)(q11.2)

Xét các trường hợp bất thường cấu trúc lớn không cân bằng ($\geq 5\text{Mb}$), so với array CGH, lập công thức nhiễm sắc thể chẩn đoán chính xác bất thường (56,2%), chẩn đoán có bất thường cấu trúc nhưng không rõ ràng đoạn nhiễm sắc thể thay đổi (21,9%)

Bảng 4. Khả năng phát hiện các bất thường cấu trúc lớn của 2 kĩ thuật phân loại theo kích thước đoạn nhiễm sắc thể lặp/mất

Kích thước đoạn nhiễm sắc thể lặp/mất*	Array CGH		Lập công thức nhiễm sắc thể	
	Phát hiện	Không phát hiện hoặc nhận định không chính xác	Phát hiện	Không phát hiện hoặc nhận định không chính xác
5 - 10Mb	7	0	2	5
$\geq 10\text{Mb}$	25	0	23	2
Tổng	32	0	25	7

5/7 trường hợp (71,4%) các trường hợp có bất thường cấu trúc không cân bằng từ 5

- 10Mb không được phát hiện bằng lập công thức nhiễm sắc thể.

Bảng 5. Nguồn gốc bất thường mất đoạn lớn, lặp đoạn lớn

Dạng bất thường	Đột biến mới	Bố/mẹ có bất thường cân bằng	Bố/mẹ có bất thường không cân bằng	Không có kết quả nhiễm sắc thể của bố mẹ	Tổng
Chuyển đoạn, đảo đoạn, chèn đoạn không cân bằng	1	6	1	2	10
Mất đoạn gây các hội chứng đã biết	5	0	0	2	7
Lặp đoạn gây các hội chứng đã biết	2	0	0	0	2
Mất đoạn không xếp vào các hội chứng	3	0	0	3	6
Lặp đoạn không xếp vào các hội chứng	1	0	1	1	3
Tái cấu trúc phức tạp	4	0	0	0	4
Tổng	16	6	2	8	32

IV. BÀN LUẬN

Các bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể gặp với tỷ lệ 3,5% trong tổng số các trường hợp có chỉ định chọc ối và tỷ lệ 18,2% trong số các bất thường nhiễm sắc thể được phát hiện. Như vậy, bất thường cấu trúc lớn không phải quá hiếm gặp. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Adrian MC và cộng sự trên 5369 trường hợp chẩn đoán trước sinh và sau sinh bằng array CGH phát hiện 171 trường hợp (3,2%) có bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể > 5Mb.⁸ Ngoài trừ các đa hình ở vùng dị nhiễm sắc đã được xác định rõ ràng, phần lớn các mất đoạn, lặp đoạn nhiễm sắc thể có kích thước lớn hơn 5Mb được coi là các biến thể CNV gây bệnh hoặc khả năng cao gây bệnh trên lâm sàng.⁷ Như vậy, việc phát hiện các bất thường cấu trúc lớn trên 5Mb là rất quan trọng, đặc biệt là chẩn đoán trước sinh bởi đây là nguyên nhân thường gặp gây ra dị tật bẩm sinh, chậm phát triển/khuyết tật trí tuệ,

rối loạn phổ tự kỷ, đa dị tật, bất thường tim và các rối loạn khác không thể giải thích chỉ bằng lệch bội.

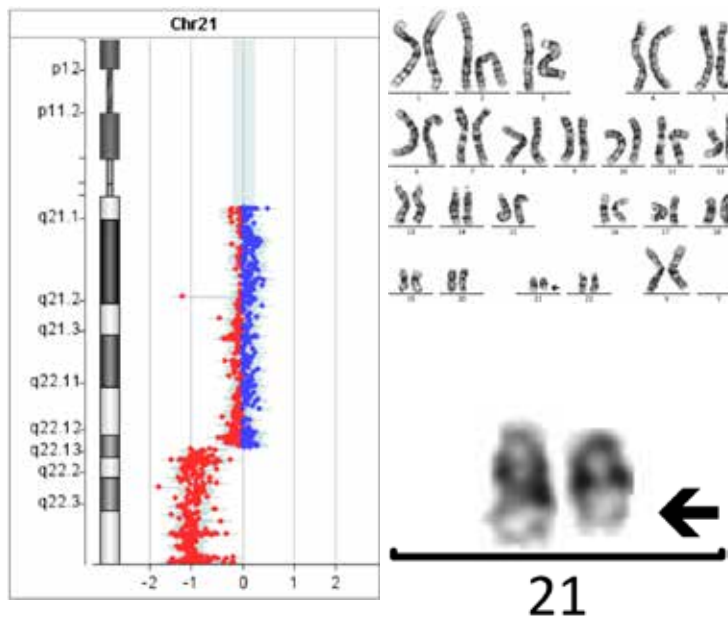
Kết quả nghiên cứu trong 32 trường hợp mất đoạn/lặp đoạn, có 9 trường hợp liên quan đến các hội chứng cụ thể. Những hội chứng mất đoạn, lặp đoạn này mặc dù thường là tự phát nhưng có thể liên quan đến cấu trúc vùng telomere ở đầu mút nhiễm sắc thể hoặc các trình tự telomere xem kẽ nằm giữa nhiễm sắc thể, làm cho nhiễm sắc thể dễ đứt gãy hơn các vị trí khác trên bộ nhiễm sắc thể.⁹ Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận 10 trường hợp là các chuyển đoạn, chèn đoạn, đảo đoạn không cân bằng. Cơ chế của những trường hợp này đa số là do bố mẹ là người mang đột biến ở dạng cân bằng, trong quá trình phân ly tạo giao tử bất thường dẫn đến sự mất cân bằng vật chất di truyền ở thai. Ngoài ra 13 trường hợp còn lại là các mất lặp đoạn ngẫu nhiên không xếp vào

các hội chứng di truyền hoặc các tái sắp xếp phức tạp trên một nhiễm sắc thể. Vì vậy, các xét nghiệm đánh giá bất thường cấu trúc không cân bằng trên toàn bộ 23 cặp nhiễm sắc thể như array hoặc lập công thức nhiễm sắc thể là rất cần thiết, đặc biệt là trong chẩn đoán trước sinh, chỉ dựa vào siêu âm khó có thể định hướng đến hội chứng di truyền cụ thể. Nếu xét về các bất thường nhiễm sắc thể không cân bằng, array CGH là xét nghiệm lý tưởng; tuy nhiên nếu xét về các bất thường nhiễm sắc thể nói chung, array CGH vẫn có những hạn chế như không phát hiện được đa bội thể dạng 69,XXX, không phát hiện được các chuyển đoạn cân bằng cũng như phát hiện các biến thể chưa rõ ý nghĩa (VOUS) gây khó khăn cho tư vấn và tăng lo lắng cho thai phụ. Tuy nhiên, các bất thường cân bằng thường không gây ra thêm/mất về vật chất di truyền nên thường không phải là nguyên nhân gây dị tật thai nhi, có thể được xem nhẹ trong chẩn đoán trước sinh.

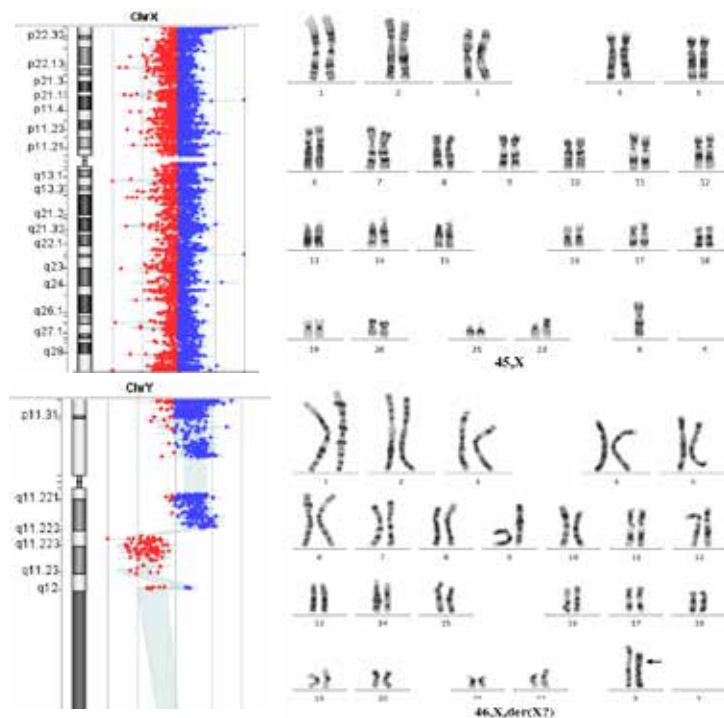
Giá trị của lập công thức nhiễm sắc thể trong phát hiện bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể không cân bằng thấp hơn đáng kể so với array. Trong kĩ thuật array CGH, hàng chục nghìn đoạn ngắn DNA (probe) được sắp xếp một cách chính xác tại những vị trí nhất định trên lam kính thành 1 hệ thống lưới gọi là array. Đầu tiên mẫu DNA của bệnh nhân được cắt thành những đoạn ngắn, mẫu bệnh nhân và mẫu chứng (cùng 1 nồng độ) được đánh dấu bằng hai chất phát huỳnh quang khác nhau, trộn lại rồi lai với các đoạn dò (probe) tương ứng có sẵn array. Cường độ huỳnh quang phát ra từ các array của bệnh nhân sẽ được so sánh với của mẫu chứng, từ đó xác định sự thay đổi số lượng vật liệu di truyền tại các vị trí khảo sát. Như vậy, array CGH phát hiện chính xác kích thước, vị trí của bất thường nhiễm sắc thể, từ đó dễ dàng tra cứu kiểu hình liên quan đến bất thường cấu trúc được tìm thấy. Array cũng gợi

ý đến các bất thường chuyển đoạn, đảo đoạn không cân bằng hay mất đoạn, lặp đoạn mới phát sinh. Ngược lại lập công thức nhiễm sắc thể đôi khi chỉ đưa ra kết luận có nhiễm sắc thể bất thường cấu trúc nhưng không rõ đoạn nhiễm sắc thể thay đổi là gì (ví dụ thêm vật chất di truyền (kí hiệu ISCN "add") hoặc một tái sắp xếp cấu trúc (derivative chromosome - kí hiệu ISCN là "der"). Trong nghiên cứu này, lập công thức nhiễm sắc thể phát hiện được 26/32 trường hợp có bất thường cấu trúc $\geq 5\text{Mb}$ nhưng có 7/26 trường hợp không xác định được rõ ràng đoạn nhiễm sắc thể bị thay đổi, 1 trường hợp xác định không chính xác. Để tìm được câu trả lời cho đoạn chưa rõ ràng này, nếu không có array thường sẽ cần đến xét nghiệm lập công thức nhiễm sắc thể bố mẹ trong 7 - 10 ngày làm kéo dài thời gian có kết luận cuối cùng. Thậm chí các trường hợp bất thường cấu trúc lặp đoạn mới phát sinh hoặc tái sắp xếp phức tạp ở thai sau khi có kết quả nhiễm sắc thể của bố mẹ vẫn không đi đến kết luận rõ ràng.

Trong nghiên cứu này chúng tôi thấy rằng, xét nghiệm lập công thức nhiễm sắc thể có thể bỏ sót 5/7 trường hợp (71,4%) bất thường 5 - 10Mb do độ phân giải bằng thường quy thường dưới 550 băng (trung bình ở độ phân giải 400 - 450 băng). 2 trường hợp có kích thước lớn nhưng bị bỏ sót và chẩn đoán chưa chính xác bao gồm 1 trường hợp karyotype là 45,X/46,X,der(X?) nhưng sau khi có kết quả array nhiễm sắc thể nghi ngờ der(X) thực chất là 1 nhiễm sắc thể Y bất thường cấu trúc dạng đều idic(Y)(q11.2) (hình 2). Một trường hợp khác mất đoạn 10,5Mb nhiễm sắc thể 21, nhưng không gây ra sự thay đổi kiểu băng đáng kể nên không phát hiện được (hình 1). Sự mất cân bằng bộ gen có kích thước lớn hơn 10Mb vẫn có thể bị bỏ sót, đặc biệt là nếu không có thay đổi nào trong kiểu băng, hoặc các chuyển vị đoạn nhiễm sắc thể có kiểu băng giống nhau.¹⁰



Hình 1. Minh họa trường hợp mất đoạn 10,5Mb nhiễm sắc thể 21 (q22.13-qter) phát hiện bằng array CGH (ảnh trái), và không phát hiện trên lập công thức nhiễm sắc thể ở độ phân giải bằng 450 (ảnh phải)



Hình 2. Minh họa trường hợp lặp đoạn 16Mb Ypterq12 và mất đoạn 8Mb Yq11.2qter (dạng khảm), có 1 tín hiệu NST X phát hiện bằng array CGH (ảnh trái), và trên lập công thức nhiễm sắc thể ở độ phân giải bằng 450 (ảnh phải)

Về nguồn gốc của các bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể. Với các đột biến dạng mất đoạn/lặp đoạn đơn thuần đa số là đột biến mới phát sinh. Ngược lại, với các dạng chuyển đoạn, đảo đoạn, chèn đoạn không cân bằng đa số có nguồn gốc từ bố mẹ có bất thường cấu trúc ở dạng cân bằng. Cần lưu ý đôi khi vẫn gặp các trường hợp bố/mẹ là người có bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể không cân bằng nhưng có kiểu hình bình thường hoặc bất thường mức độ nhẹ. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 1 trường hợp mẹ có lặp đoạn 14Mb Xq26q28 có kiểu hình bình thường. Một trường hợp khác bố có karyotype 46,XY,der(5)t(5;18) gây lặp đoạn 11,4Mb 18q22.1q23, phần mất đoạn 5p sát đầu tận không chứa vật chất di truyền quan trọng; người cha này có kiểu hình và trí tuệ bình thường. Do đó, việc đánh giá cẩn trọng lâm sàng ở bố mẹ và xét nghiệm lập công thức nhiễm sắc thể của bố mẹ rất có ý nghĩa cho xác định nguồn gốc bất thường ở lần mang thai này cũng như tiên lượng khả năng mang thai bất thường nhiễm sắc thể cho các lần mang thai sau.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này chỉ thực hiện trên thai phụ có chỉ định chọc ối, do đó không phản ánh toàn bộ dân số mang thai, chưa có nhóm đối chứng để so sánh với thai phụ không có yếu tố nguy cơ. Nghiên cứu này tập trung đánh giá, so sánh giá trị của hai kỹ thuật array CGH và lập công thức nhiễm sắc thể, do đó các mối liên quan giữa bất thường di truyền và bất thường trên siêu âm thai chưa được phân tích chi tiết.

V. KẾT LUẬN

Các bất thường cấu trúc lớn nhiễm sắc thể gặp với tỷ lệ 3,5% trong tổng số các trường hợp chọc ối, chiếm 18,2% trong tổng số bất thường nhiễm sắc thể. Trong đó, mất đoạn/lặp đoạn liên quan đến hội chứng di truyền chiếm 28,1%, có

thể gây ra các vấn đề nghiêm trọng như chậm phát triển trí tuệ, dị tật bẩm sinh. Trong khi đó, 40,6% là bất thường ngẫu nhiên, chưa có nhiều cơ sở dữ liệu báo cáo, đòi hỏi nghiên cứu sâu hơn về mối liên quan với kiểu hình lâm sàng. Xét nghiệm array CGH có giá trị cao hơn so với nhiễm sắc thể đồ do tỷ lệ phát hiện cao hơn và khả năng xác định chính xác vị trí, kích thước bất thường. Tuy nhiên, do array CGH không phát hiện được các bất thường cân bằng, xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ vẫn có vai trò quan trọng trong đánh giá các trường hợp nghi ngờ có yếu tố di truyền từ bố mẹ.

KIẾN NGHỊ

Cần xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ cho bố mẹ trong tất cả các trường hợp thai có bất thường cấu trúc $\geq 5\text{Mb}$, nhằm xác định nguy cơ di truyền và tư vấn sinh sản. Ngoài ra, cần phát triển các kỹ thuật sàng lọc không xâm lấn (NIPT) để phát hiện bất thường cấu trúc, tuy nhiên hiện nay vẫn còn nhiều hạn chế và cần nghiên cứu thêm để tối ưu hóa phương pháp này.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin cảm ơn Trung tâm sàng lọc chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Phụ sản Hà nội và sự giúp đỡ của các kỹ thuật viên đã hỗ trợ thực hiện nghiên cứu. Chúng tôi cam kết không xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Girirajan S, Campbell CD, Eichler EE. Human copy number variation and complex genetic disease. *Annual Review of Genetics*. 2011; 45: 203–226.
2. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, et al. Consensus statement: Chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *American Journal of*

Human Genetics. 2010; 86: 749-764.

3. Kenneth LJ, Marilyn CJ, Miguel DC. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021.

4. Acevedo A, Teng O, LaBrecche HG, et al. Fetal fraction amplification within prenatal cfDNA screening enables detection of genome-wide copy-number variants at enhanced resolution. *Genet Med*. 2025 Jan; 27(1): 101269.

5. ACMG Updates Chromosomal Microarray Analysis Guidelines. *Am J Med Genet A*. 2022 Feb; 188(2): 392-393.

6. Riggs ER, Andersen EF, Cherry AM, et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome

Resource (ClinGen). *Genet Med*. 2020; 22(2): 245-257.

7. Bruyere H; Chan M; Chernos J, et al. CCMG Guidelines for Genomic Microarray Testing. *CCMG Laboratory Practice Committee*. January 5, 2016;1-11.

8. Cormack AM, Claxton K, Ashton F, et al. Microarray testing in clinical diagnosis: an analysis of 5,300 New Zealand patients. *Mol Cytogenet*. 2016; 9:29.

9. Bolzán AD. Chromosomal aberrations involving telomeres and interstitial telomeric sequences, *Mutagenesis*. 2012; 27(1): 1–15.

10. Berisha SZ, Shetty S, Prior TW, Mitchell AL. Cytogenetic and molecular diagnostic testing associated with prenatal and postnatal birth defects. *Birth Defects Res*. 2020; 112(4): 293-306.

Summary

EVALUATION OF ARRAY CGH AND KARYOTYPING IN DETECTING UNBALANCED STRUCTURAL CHROMOSOME ABNORMALITIES

Unbalanced structural chromosome abnormalities are causes of birth defects that cannot be explained by aneuploidy alone. These abnormalities can be detected by karyotyping or array CGH. The study aims to describe unbalanced structural chromosome abnormalities ($\geq 5\text{Mb}$) of the fetuses and to evaluate the value of karyotyping and array CGH techniques in detecting unbalanced abnormalities. The results of the study on 912 pregnant women who were indicated for amniocentesis showed that unbalanced structural abnormalities were found in 3.5% of all cases with amniocentesis and 18.2% of all chromosomal abnormalities. Among unbalanced structural chromosome abnormalities, 31.3% were unbalanced translocations/inversions/insertions; 28.1% were deletion/duplication syndromes and 40.6% were other abnormalities. The study results provide evidence that array CGH is more valuable than karyotyping with higher detection rate, early and accurately diagnose the location and size of abnormalities.

Keywords: Deletion, duplication, structural chromosome, array CGH.