

SẴY, LƯU THAI LIÊN TIẾP: VAI TRÒ CỦA XÉT NGHIỆM GIẢI TRÌNH TỰ ĐA GEN TRONG SÀNG LỌC VÀ TƯ VẤN DI TRUYỀN

Trần Diệu Dư¹, Đinh Hữu Việt¹, Nguyễn Văn Huynh²
Phạm Đình Minh², Nguyễn Thị Huyền Trang¹ và Bùi Thị Phương Hoa^{1,✉}

¹Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

²Trung tâm Tư vấn di truyền GENTIS

Mục tiêu của nghiên cứu khảo sát phổ biến thể di truyền phát hiện được bằng FertiScan™ ở phụ nữ có tiền sử lưu sảy thai liên tiếp. Nghiên cứu loạt ca bệnh trên 20 bệnh nhân vô sinh có tiền sử sảy lưu thai liên tiếp (Recurrent pregnancy loss - RPL) tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ tháng 5 đến tháng 8/2023. Nghiên cứu sử dụng bộ kit FertiScan™ Global Female Infertility Panel (70 gen) dựa trên công nghệ giải trình tự thế hệ mới (NGS) để khảo sát đồng thời các vùng mã hóa và vị trí cắt nối của các gen nghiên cứu. Kết quả cho thấy trong số 20 bệnh nhân, có 12 ca (60%) mang ≥ 1 biến thể liên quan sinh sản, trong đó 4 trường hợp mang biến thể gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh (P/LP), chủ yếu ở trạng thái dị hợp tử của các bệnh lý di truyền lặn. Tỷ lệ biến thể chưa xác định ý nghĩa lâm sàng (VUS) chiếm tỷ lệ đáng kể. Một số biến thể được ghi nhận ở các gen có vai trò sinh học rõ ràng như CEP250, TACR3, NOBOX, ZP1... Xét nghiệm đa gen như FertiScan™ giúp tăng khả năng phát hiện nguyên nhân tiềm ẩn ở nhóm RPL không rõ nguyên nhân, đặc biệt khi tích hợp vào quy trình tư vấn trước sau xét nghiệm và theo dõi dài hạn.

Từ khóa: Di truyền, lưu sảy thai liên tiếp, FertiScan.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sảy lưu thai liên tiếp và thai lưu nhiều lần là thách thức thường gặp trong thực hành hỗ trợ sinh sản, ảnh hưởng đến khoảng 1 - 5% phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.¹ Ngoài các nguyên nhân giải phẫu tử cung, nội tiết, huyết học miễn dịch và nhiễm trùng, yếu tố di truyền giữ vai trò quan trọng nhưng không dễ phát hiện bằng các xét nghiệm thường quy.² Nguyên nhân gây sảy thai vẫn chưa được biết rõ ở hơn 50% các trường hợp này.³ Karyotype và microarray giúp nhận diện bất thường số lượng/cấu trúc nhiễm sắc thể, song còn hạn chế trước các nguyên nhân đơn gen liên quan đến phát triển noãn, giảm

phân, làm tổ và khả năng sống của phôi giai đoạn sớm.⁴ Vì vậy, cách tiếp cận di truyền phân tử có mục tiêu đang ngày càng được quan tâm.

Những năm gần đây, các panel giải trình tự thế hệ mới (Next-Generation Sequencing - NGS) cho phép khảo sát đồng thời nhiều gen liên quan đến sinh sản nữ, mở rộng khả năng phát hiện căn nguyên di truyền ở nhóm sảy thai/thai lưu liên tiếp. Trong số đó, panel FertiScan™ Global Female Infertility Panel là một công cụ điển hình, bao phủ hơn 70 gen nằm trên các cơ chế bệnh sinh quan trọng: suy buồng trứng sớm và rối loạn chức năng buồng trứng, loạn sản buồng trứng, khiếm khuyết trưởng thành noãn, bất thường tương tác noãn-zona-thụ tinh, các gen ảnh hưởng làm tổ và tín hiệu nội mạc, cũng như các gen sửa chữa DNA có liên quan đến tử vong phôi sớm.⁵ Cách tiếp cận này

Tác giả liên hệ: Bùi Thị Phương Hoa
Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội
Email: nckh@afhanoi.com
Ngày nhận: 03/11/2025
Ngày được chấp nhận: 19/11/2025

không chỉ giúp tăng tỷ lệ phát hiện các biến thể di truyền có ý nghĩa lâm sàng, mà còn hỗ trợ định hướng tư vấn và can thiệp cá thể hóa, bao gồm: xét nghiệm người bạn đời trong trường hợp bệnh lý di truyền lặn, chỉ định PGT-M hoặc PGT-SR, và sàng lọc di truyền trước sinh khi thích hợp.⁵

Tại Việt Nam, dữ liệu về phổ biến thể di truyền ở phụ nữ lưu sảy thai liên tiếp chưa rõ nguyên nhân còn hạn chế. Khoảng trống này khiến việc tư vấn tiên lượng và cá thể hoá điều trị chưa thật sự tối ưu, nhất là ở các trường hợp karyotype bình thường nhưng vẫn tái phát mất thai. Việc triển khai panel NGS chuyên biệt theo hướng nhắm trúng đích như FertiScan™ có thể mang lại giá trị về nhận diện nhóm nhỏ bệnh nhân có biến thể gây bệnh/khả năng gây bệnh thực sự liên quan tới cơ chế sinh học của quá trình sinh sản; và mô tả biến thể không chắc chắn (VUS) trong dân số Việt Nam để từng bước chuẩn hoá diễn giải theo hướng dẫn phân loại biến thể của American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Kết quả từ panel FertiScan™ được diễn giải theo hướng dẫn phân loại biến thể của ACMG/AMP (American College of Medical Genetics and Genomics/Association for Molecular Pathology), bao gồm gây bệnh (pathogenic - P), có khả năng gây bệnh (likely pathogenic - LP), biến thể chưa xác định ý nghĩa lâm sàng (variant of uncertain significance - VUS) và lành tính (benign/likely benign).⁶ Việc phân loại luôn được đặt trong bối cảnh lâm sàng và phả hệ cụ thể để đảm bảo tính phù hợp với từng cá thể. Về mặt ứng dụng, FertiScan™ giúp nâng cao khả năng phát hiện các nguyên nhân di truyền đơn gen ở nhóm bệnh nhân lưu sảy thai liên tiếp, đặc biệt trong các trường hợp không có bất thường nhiễm sắc thể trên karyotype hoặc microarray. Công cụ này đồng thời hỗ trợ tư vấn di truyền cá thể hóa, bao gồm: xét nghiệm người bạn đời trong các bệnh di truyền lặn, chỉ

định PGT-M/PGT-SR, và xây dựng kế hoạch sàng lọc trước sinh hoặc tiền thai kỳ khi cần thiết. FertiScan™ còn có tiềm năng ứng dụng trong nghiên cứu dịch tễ học di truyền tại Việt Nam, góp phần xây dựng cơ sở dữ liệu biến thể trong quần thể, từ đó nâng cao độ chính xác trong diễn giải biến thể và cải thiện chất lượng chẩn đoán, tư vấn, can thiệp trong tương lai. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu khảo sát phổ biến thể di truyền được phát hiện được bằng FertiScan™ ở phụ nữ có tiền sử lưu sảy thai liên tiếp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Phụ nữ vô sinh có tiền sử sảy lưu thai liên tiếp (Recurrent pregnancy loss - RPL). RPL được xác định khi có từ hai lần sảy thai tự nhiên liên tiếp trước tuần thai thứ 20.⁷

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu loạt ca bệnh.

Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 5/2023 đến tháng 8/2023.

Xét nghiệm di truyền:

Máu ngoại vi (ống EDTA) được lấy từ bệnh nhân và thực hiện chiết tách DNA chuẩn hóa theo quy trình nội bộ.

Nghiên cứu sử dụng panel FertiScan™ - Global Female Infertility do Eurofins Genoma (Italy) thiết kế và cung cấp. Quá trình giải trình tự được thực hiện trên nền tảng giải trình tự thế hệ mới Ion S5 (Thermo Fisher Scientific, Hoa Kỳ), với quy trình chuẩn hóa theo hướng dẫn kỹ thuật của nhà sản xuất và bộ kit sử dụng. Panel gồm 70 gen có liên quan đến sinh sản nữ, được thiết kế trên nền tảng giải trình tự thế hệ mới NGS. Panel này khảo sát đồng thời

vùng mã hóa (exon) và vị trí cắt nối exon-intron của các gen mục tiêu. Phạm vi bao phủ của panel tập trung vào các nhóm cơ chế bệnh sinh chính có liên quan đến vô sinh nữ và sảy thai tái diễn, bao gồm: suy buồng trứng nguyên phát, rối loạn chức năng buồng trứng, loạn sản/bất sản buồng trứng, tử vong phôi sớm trước làm tổ, sảy thai liên tiếp và khiếm khuyết trưởng thành noãn. Vùng mã hóa và cắt nối của các gen mục tiêu được bắt đích và giải trình tự với độ phủ đảm bảo theo chuẩn nhà sản xuất. Biến thể (SNV/indel) được gọi bằng pipeline tin sinh học nâng cao, chú giải (annotation) và lọc theo tần suất quần thể, tác động dự đoán và bằng chứng chức năng/ lâm sàng.

Phân loại biến thể được thực hiện theo hướng dẫn của ACMG/AMP, bao gồm các nhóm: Gây bệnh (Pathogenic); có khả năng gây bệnh (Likely pathogenic); biến thể chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng (Variant of Uncertain Significance - VUS); lành tính hoặc có khả năng lành tính (Benign/Likely benign).⁶

Quy trình nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được thăm khám lâm sàng theo quy trình của bệnh viện:

- Bất thường giải phẫu tử cung (qua siêu âm 2D/3D, HSG hoặc nội soi buồng tử cung),
- Rối loạn nội tiết (TSH, Prolactin, AMH, FSH...).
- Yếu tố miễn dịch-huyết học (kháng thể kháng phospholipid, lupus, đông máu).
- Nhiễm trùng đường sinh dục (CMV, toxoplasma, rubella, mycoplasma...).
- Tư vấn làm xét nghiệm di truyền bằng panel FertiScan™ - Global Female Infertility Panel.

Biến số, chỉ số nghiên cứu:

- Tiền sử sản khoa: số lần sảy thai/thai lưu, số con sống.

- Chỉ số dự trữ buồng trứng: Anti-Müllerian Hormone (AMH), Luteinizing Hormone (LH), Estradiol, Progesterone, Prolactin.

- Kết quả phân tích di truyền học phân tử:

- + Loại biến thể phát hiện: biến thể đơn nucleotide (SNV) và biến thể nhỏ dạng chèn/xóa (indel).

- + Gen mang biến thể.

- + Phân loại ý nghĩa lâm sàng theo hướng dẫn ACMG/AMP, gồm:

- Gây bệnh (pathogenic).

- Có khả năng gây bệnh (likely pathogenic).

- Biến thể chưa xác định ý nghĩa (variant of uncertain significance - VUS).

- Lành tính / có khả năng lành tính (benign / likely benign).

- + Nhóm chức năng sinh học của gen, bao gồm:

- Phát triển và trưởng thành noãn.

- Quá trình phân bào/giảm phân.

- Tương tác thụ tinh (zona pellucida).

- Quá trình làm tổ và tín hiệu nội mạc tử cung.

- Sửa chữa DNA và các cơ chế tử vong phôi sớm.

Phương pháp xử lý số liệu

Số liệu nhập bằng phần mềm Exel; được xuất sang file STATA 18.0 làm sạch và phân tích. Phân tích mô tả là chính (tần suất, tỷ lệ, trung vị/giá trị trung bình và IQR/SD), trình bày phổ biến thể theo nhóm gen/chức năng và mức độ ý nghĩa lâm sàng.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đề tài cơ sở Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội. Thông tin thu thập được giữ bí mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu và đề xuất can thiệp, không nhằm mục đích nào khác. Đối với những trường hợp có bất thường di truyền bệnh nhân được tư vấn bất thường liên quan và hướng xử lý.

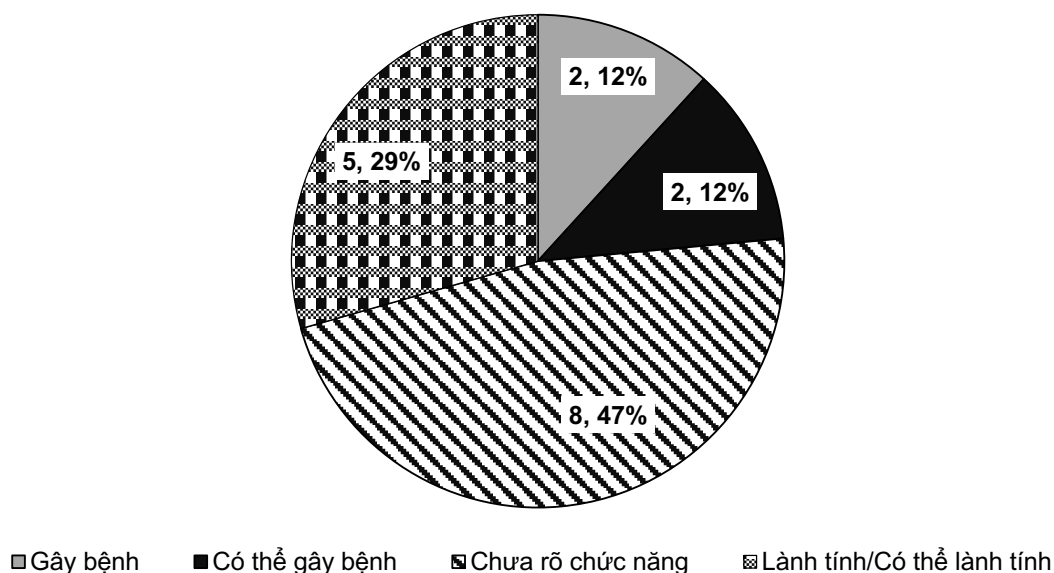
III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung và đặc cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Chỉ số	n/ Giá trị trung bình $\pm$ SD
Số lượng bệnh nhân (N)	20
Tuổi trung bình (năm)	27,85 $\pm$ 4,11 (21 - 34 tuổi)
AMH (ng/mL)	4,28 $\pm$ 2,93 (1,14 - 11,05)
LH (mIU/mL)	7,71 $\pm$ 4,76 (2,04 - 17,8)
Estradiol (pg/mL)	40,04 $\pm$ 19,19 (1,7 - 65,6)
Progesterone (ng/mL)	0,93 $\pm$ 0,36 (0,3 - 1,6)
Prolactin (mIU/L)	383,08 $\pm$ 163,94 (203 - 690)
Số lần lưu/sảy thai trung bình	2,95 $\pm$ 1,05 (2 - 6 lần)
Số bệnh nhân đã có con sống	4/20 (20,0%)

Tổng số 20 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 27,85 $\pm$ 4,11 tuổi (dao động từ 21 đến 34 tuổi). Các chỉ số nội tiết và hormon sinh sản với nồng độ AMH trung bình 4,28 $\pm$ 2,93 ng/mL, LH trung bình là 7,71 $\pm$ 4,76 mIU/mL, nồng độ estradiol và progesterone

lần lượt ở mức trung bình 40,04 $\pm$ 19,19 pg/mL và 0,93 $\pm$ 0,36 ng/mL. Prolactin trung bình là 383,08 $\pm$ 163,94 mIU/L. Về tiền sử sinh sản, 4/20 bệnh nhân (20%) từng có con sống; số lần sảy thai hoặc thai lưu trung bình trong nhóm bệnh nhân là 2,95 $\pm$ 1,05 lần.



Biểu đồ 1. Phân loại tỷ lệ các biến thể được phát hiện trên các gen khảo sát

Trong loạt 20 bệnh nhân, 12 (60%) bệnh nhân phát hiện ≥ 1 biến thể trên các gen liên quan đến sinh sản, đa số được phân loại là VUS hoặc lành tính; 4 (20%) bệnh nhân mang biến thể xếp loại gây bệnh/khả năng gây bệnh, tuy nhiên các bệnh lý đều ở dạng di truyền lặn, bệnh nhân là người lành mang gen. Ở nhóm biến thể có ý nghĩa lâm sàng, ghi nhận (i) *HSD17B4* c.1537C>A (p.Pro513Thr) dị hợp - gây bệnh, gợi ý nguy cơ kiểu hình Perrault (suy buồng trứng/điếc bẩm sinh); (ii) *TACR3* c.692C>T (p.Thr231Ile) dị hợp - gây bệnh (rối loạn trục GnRH/GnRH-R, suy sinh dục do thiếu GnRH); (iii) *CEP250* c.3658C>T (p.Gln1220Ter) dị hợp - có thể gây bệnh, ảnh hưởng quá trình phân bào sớm/phát triển phôi; và (iv) *CYP21A2* c.188A>T

dị hợp - có thể gây bệnh, liên quan tới bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh. Các biến thể khác phân bố ở những cụm chức năng: sảy thai liên tiếp biểu hiện ở niêm mạc tử cung (*PROKR1* c.1135A>G: 1 dị hợp lành tính, 1 đồng hợp lành tính), tạo giao tử, thụ tinh, phát triển phôi (*ZP1* c.1138G>A VUS; *CEP250* các biến thể likely benign), dự trữ buồng trứng (*NOBOX* VUS; *GDF9* VUS, *ERCC6* VUS; *LARS2* VUS, *FANCM* VUS), buồng trứng đa nang (*CAPN10* VUS) và bệnh lý tăng sản thượng thận bẩm sinh (*CYP21A2* lành tính). Trong 12 gen được báo cáo các biến thể liên quan, 10 gen là di truyền lặn và 2 gen là di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường.

Bảng 2. Danh sách các biến thể được phát hiện trong nhóm bệnh nhân RPL

Mã BN	Gen	Biến thể	Phân loại	Trạng thái	Bệnh lý liên quan
P1	<i>CAPN10</i>	c.1217C>T (p.Ser406Leu)	VUS	Dị hợp tử	Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS)
P2	<i>HSD17B4</i>	c.1537C>A (p.Pro513Thr)	Gây bệnh	Dị hợp tử	Rối loạn phát triển buồng trứng
P3	<i>CEP250</i>	c.2932C>T (p.Arg978Trp)	Có thể lành tính	Dị hợp tử kép	Phân bào sớm và phát triển phôi
		c.6725G>T (p.Gly2242Val)	Có thể lành tính		
P7	<i>PROKR1</i>	c.1135A>G (p.Ile379Val)	Lành tính	Dị hợp tử	Giảm nguy cơ sảy thai
P8	<i>ERCC6*</i>	c.1705A>G (p.Thr569Ala)	VUS	Dị hợp tử	Suy buồng trứng nguyên phát
P9	<i>TACR3</i>	c.692C>T (p.Thr231Ile)	Gây bệnh	Dị hợp tử	Suy sinh dục do thiếu GnRH
	<i>NOBOX*</i>	c.1507C>G (p.Leu503Val)	VUS	Dị hợp tử	Suy buồng trứng nguyên phát
		c.1698C>T (p.Ser566Ser)	VUS	Dị hợp tử	

Mã BN	Gen	Biến thể	Phân loại	Trạng thái	Bệnh lý liên quan
P13	<i>PROKR1</i>	c.1135A>G (p.Ile379Val)	Lành tính	Đồng hợp tử	Giảm nguy cơ sảy thai
P14	<i>CEP250</i>	c.3658C>T (p.Gln1220Ter)	Có thể gây bệnh	Dị hợp tử	Phân bào sớm và phát triển phôi
	<i>LARS2</i>	c.1761G>A (p.Arg587Arg)	VUS	Dị hợp tử	Suy buồng trứng nguyên phát
P15	<i>ZP1</i>	c.1138G>A (p.Ala380Thr)	VUS	Dị hợp tử	Ngừng phát triển phôi
P17	<i>FANCM</i>	c.3332T>C (p.Val1111Ala)	VUS	Dị hợp tử	Suy buồng trứng sớm
		c.5496A>C (p.Glu1832Asp)	Có thể lành tính	Dị hợp tử	
P19	<i>GDF9</i>	c.511G>T (p.Ala171Ser)	VUS	Dị hợp tử	Suy buồng trứng sớm
	<i>CYP21A2</i>	c.1306C>T (p.Arg436Cys)	VUS	Dị hợp tử	Tăng sản thượng thận bẩm sinh (CAH)
P20	<i>CYP21A2</i>	c.188A>T (p.His63Leu)	Có thể gây bệnh	Dị hợp tử	Tăng sản thượng thận bẩm sinh (CAH)

VUS: Biến thể chưa rõ ý nghĩa (Variant of Uncertain Significance).

* Gen có tính di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường

Kết quả cho trong số 20 bệnh nhân, có 12 ca (60%) mang ≥ 1 biến thể liên quan sinh sản, trong đó 4 trường hợp mang biến thể gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh (P/LP), chủ yếu ở trạng thái dị hợp tử của các bệnh lý di truyền lặn. Tỷ lệ biến thể chưa xác định ý nghĩa lâm sàng (VUS) chiếm tỷ lệ đáng kể. Một số biến thể được ghi nhận ở các gen có vai trò sinh học rõ ràng như ***CEP250***, ***TACR3***, ***NOBOX***, ***ZP1***...

Một số ca bệnh theo đặc điểm di truyền:

Nhóm sản phụ mang biến thể trên các gen có tính chất di truyền lặn:

- Bệnh nhân P14 mang biến thể gen *CEP250* dị hợp tử được phân loại là gây bệnh liên quan đến sự phát triển của phôi, trường hợp này cần xét nghiệm người chồng đánh giá tình trạng

mang gen của chồng, nếu chồng cũng mang đột biến gen *CEP250* có thể là nguyên nhân gây ra tình trạng bất thường phát triển của phôi và có cơ hội giải thích nguyên nhân thai sảy lưu liên tiếp.

- Bệnh nhân P14 mang biến thể gen *ZP1* dị hợp tử phân loại VUS liên quan ngừng phát triển phôi, việc đánh giá thêm chức năng đột biến, xét nghiệm di truyền mở rộng trong gia đình để đánh giá tính phân ly và xét nghiệm di truyền cho chồng nên được tư vấn để xác định thêm nguy cơ của đột biến trong gia đình.

Nhóm sản phụ mang biến thể trên các gen có tính chất di truyền trội:

- Bệnh nhân P8 mang biến thể gen *ERCC6* dị hợp tử di truyền trội được phân loại chưa rõ

chức năng liên quan suy buồng trứng nguyên phát, tuy nhiên trên lâm sàng bệnh nhân 25 tuổi có chỉ số AMH 3,82 ng/mL, các chỉ số nội tiết (FSH, LH, Progesterone và Estradiol bình thường). Do đó, biến thể chưa rõ chức năng này dường như không gây bệnh. Tuy nhiên, cần theo dõi nguy cơ giảm dự trữ buồng trứng trên bệnh nhân trong tương lai.

- Bệnh nhân P9 mang 2 biến thể gen NOBOX dị hợp tử được phân loại VUS (dị hợp tử kép), liên quan đến suy buồng trứng nguyên phát. Bệnh nhân 30 tuổi, có chỉ số AMH thấp (1,14 ng/mL), các chỉ số nội tiết bình thường. Do đó cần theo dõi nguy cơ suy buồng trứng của bệnh nhân trong các năm tiếp theo và có chiến lược điều trị hỗ trợ sinh sản phù hợp.

2 bệnh nhân P7 và P13 mang biến thể gen PROKR1 c.1135A>G (p.Ile379Val), lần lượt ở trạng thái dị hợp và đồng hợp. Biến thể này được báo cáo giảm nguy cơ thai sảy thai nhưng lại xuất hiện trên 2 bệnh nhân thai sảy lưu liên tiếp trong nghiên cứu của chúng tôi.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả khảo sát bằng panel FertiScan™ ở nhóm phụ nữ sảy thai/thai lưu liên tiếp cho thấy bức tranh di truyền đa dạng và nhiều lớp, phản ánh sinh bệnh học phức tạp của hiện tượng mất thai sớm. Phần lớn biến thể phát hiện được ở trạng thái dị hợp của các bệnh lý di truyền lặn hoặc thuộc nhóm biến thể chưa rõ ý nghĩa (VUS)/có khả năng lành tính, trong khi tỷ lệ biến thể gây bệnh/có khả năng gây bệnh (P/LP) chiếm tỷ lệ nhỏ. Nghiên cứu của Xiang và cộng sự cũng cho thấy rằng WES có thể phát hiện những gen mới liên quan sảy thai/thai lưu liên tiếp, nhưng tỉ lệ biến thể rõ ràng vẫn thấp (đa số chưa được xác định).⁸ Điều này gợi ý rằng việc mở rộng xét nghiệm toàn bộ hệ exome (WES) nên cân nhắc để khảo sát rộng hơn các gen liên quan, và sảy lưu thai liên tiếp

có thể liên quan tới đa gen, đa yếu tố nhiều hơn là một gen duy nhất.

Nhóm gen ảnh hưởng phát triển phôi phân bào sớm (*CEP250*, *ZP1*): Các biến thể trên gen *CEP250* và *ZP1* có cơ sở sinh học hợp lý để gây dừng phát triển phôi/làm tổ thất bại. Tuy nhiên, đa số trường hợp của chúng tôi là dị hợp tử đơn độc, vì vậy không thể quy kết nguyên nhân nếu chưa đánh giá kiểu gen của người chồng và/hoặc bằng chứng chức năng. Đây là điểm quan trọng để chuyển từ nghi ngờ sang nguyên nhân. Nghiên cứu Gudny A. Arnadottir (2025) trên các bộ ba bố, mẹ, phôi đã chỉ ra rằng có khoảng 6,6% các đột biến nhỏ (small sequence variants) mang tính gây bệnh có thể dẫn tới mất thai ở giai đoạn đầu, minh họa khả năng biến thể giống vậy đóng góp quan trọng khi xét trong mô hình gia đình.⁹

Nhóm trục GnRH đáp ứng tuyến sinh dục (*TACR3*): Biến thể gây bệnh trên gen *TACR3* gợi ý nguy cơ suy sinh dục do thiếu GnRH, có thể biểu hiện muộn, dao động mức độ ảnh hưởng. Lâm sàng cần theo dõi trục nội tiết theo thời gian và cá thể hóa phác đồ kích thích nếu có điều trị hỗ trợ sinh sản.

Nhóm rối loạn chức năng buồng trứng/POI (*NOBOX*, *ERCC6*, *LARS2*, *FANCM*, *GDF9*): Đây là nhóm dễ chồng lấp với giảm dự trữ buồng trứng và chất lượng noãn kém. Dù nhiều biến thể hiện là VUS, các gen này có tính cơ chế mạnh (điều hòa biệt hóa noãn, sửa chữa DNA, dịch mã ty thể...). Do đó, theo dõi dọc AMH/AFC, chỉ số nội tiết, tư vấn bảo tồn khả năng sinh sản, và cập nhật tái phân loại biến thể là cần thiết. Nhóm tín hiệu nội mạc/làm tổ (*PROKR1*): Trường hợp *PROKR1* c.1135A>G xuất hiện ở hai bệnh nhân RPL dù y văn từng ghi nhận xu hướng bảo vệ, nhấn mạnh khả năng khác biệt quần thể, hiệu ứng phụ thuộc bối cảnh (nội mạc, miễn dịch, vi sinh), hoặc đồng mắc biến thể. Đây là ví dụ điển hình cho nhu

cầu tích hợp đa chiều (di truyền, nội mạc, miễn dịch) thay vì diễn giải biến thể đơn lẻ. Nghiên cứu Kyoto Sonehara (2024) đã phát hiện vùng MHC 6p21 liên quan đến sảy lưu thai liên tiếp, nhấn mạnh vai trò miễn dịch trong nguyên nhân sảy lưu thai liên tiếp.¹⁰

Nhóm chuyển hóa/nội tiết khác (*CYP21A2*, *CAPN10*): Phát hiện vai trò mang gen hoặc VUS cần gắn với biểu hiện nội tiết và lâm sàng; chưa nên ra quyết định điều trị chỉ dựa vào kết quả NGS.

Dữ liệu của chúng tôi củng cố quan điểm rằng xét nghiệm đa gen như FertiScan™ hữu ích nhất khi được đặt trong quy trình ra quyết định nhiều bước: (i) trước xét nghiệm: giải thích mục tiêu, khả năng phát hiện và giới hạn (bao gồm VUS, phát hiện tình cờ; khả năng không tìm thấy nguyên nhân), (ii) sau xét nghiệm: báo cáo chuẩn hóa (gen, kiểu gen, di truyền học, phân loại biến thể theo ACMG, độ phù hợp kiểu hình) kèm khuyến nghị cụ thể: biến thể P/LP (lặn): xét nghiệm bạn đời; nếu cả hai cùng mang gen, tư vấn PGT-M/PGT-SR, sàng lọc tiền sản, biến thể VUS: không dùng đơn độc để quyết định lâm sàng; cân nhắc phân ly gia đình, thử nghiệm chức năng (khi có thể), và kế hoạch tái phân loại, âm tính: nhấn mạnh không loại trừ nguyên nhân di truyền; cân nhắc mở rộng (CMA/WES/mtDNA) tùy bối cảnh, và (iii) theo dõi và cập nhật: thiết lập chính sách tái liên hệ khi biến thể được tái phân loại; theo dõi dọc dự trữ buồng trứng ở các gen trực *NOBOX/GDF9/ERCC6*.

Chúng tôi cũng đưa ra một số gợi ý trong thực hành điều trị hỗ trợ sinh sản: ở các trường hợp nghi cơ chế lặn (*CEP250*, *ZP1*, *HSD17B4*, *CYP21A2*...), xét nghiệm người chồng là yếu tố mang tính quyết định để lượng giá nguy cơ phôi bệnh lý và chỉ định PGT-M khi phù hợp. Với bệnh nhân mang biến thể ở nhóm sửa chữa DNA/POI, cân nhắc chiến lược kích thích nhẹ

sớm, theo dõi sát đáp ứng và tối ưu sử dụng noãn/phôi (đồng noãn/phôi sớm, tránh kéo dài). Biến thể VUS cần được quản trị như tín hiệu cảnh báo hơn là chẩn đoán; quyết định lâm sàng vẫn dựa trên tổng hợp dữ liệu: tiền sử RPL, tuổi, AMH/AFC, nội mạc, miễn dịch, tinh dịch học và, khi có, kết quả di truyền phôi (PGT-A/PGT-M).

Trong nghiên cứu này sử dụng bộ panel FertiScan™ - Global Female Infertility Panel (Eurofins Genoma, Italy), thiết kế cho nhóm bệnh nhân vô sinh và sảy thai liên tiếp, bao phủ 70 gen có cơ chế bệnh sinh rõ ràng. Ưu điểm nổi bật của FertiScan™ là khả năng nhắm trúng đích vào các gen liên quan sinh sản có bằng chứng chức năng rõ ràng, giúp giảm gánh nặng diễn giải VUS không liên quan. Công nghệ NGS trên nền tảng Ion S5 có độ bao phủ đủ sâu và ổn định trong vùng mã hóa, giúp đảm bảo độ chính xác của phát hiện. Hệ thống báo cáo được chuẩn hóa theo ACMG hỗ trợ cho việc ứng dụng lâm sàng và tư vấn di truyền cá thể hóa. Tuy nhiên, phương pháp này cũng có một số hạn chế. Do giới hạn bởi thiết kế panel, FertiScan™ không phát hiện được các biến thể ngoài vùng khảo sát (như gen mới chưa biết, vùng không mã hóa), cũng như không khảo sát các bất thường số lượng lớn (CNV, chuyển đoạn...), do đó không thay thế được karyotype hoặc array nếu nghi ngờ bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể. Ngoài ra, tỷ lệ biến thể chưa xác định ý nghĩa (VUS) vẫn còn đáng kể.

Mặc dù cỡ mẫu trong nghiên cứu còn hạn chế, kết quả bước đầu đã góp phần phác họa phổ biến thể di truyền ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp (RPL) tại Việt Nam. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ cao các trường hợp mang gen ở trạng thái dị hợp tử lành và tỷ lệ đáng kể các biến thể chưa xác định được ý nghĩa lâm sàng (VUS). Đây là một thách thức phổ biến tại các quốc gia châu Á, do thiếu dữ liệu tham chiếu quần thể. Việc

báo cáo có hệ thống các trường hợp đặc biệt giúp tăng giá trị thực hành vì đưa ra lộ trình hành động rõ ràng (xét nghiệm bạn đời, tư vấn PGT, theo dõi dọc).

Tuy mang lại một số phát hiện có giá trị ban đầu, nghiên cứu có một số hạn chế về cỡ mẫu nhỏ, đơn trung tâm; thiếu nhóm chứng; chưa gồm đánh giá CNV lớn hoặc trình tự toàn bộ exome; chưa khảo sát đồng thời yếu tố nội mạc/miễn dịch; chưa xét nghiệm hệ thống người chồng ở tất cả ca mang biến thể lặn; thiếu xác thực chức năng cho VUS; thời gian theo dõi còn ngắn để kết nối kiểu gen (genotype), đặc điểm kiểu hình phôi (embryo phenotype) và kết cục thai kỳ một cách đầy đủ. Ngoài ra, xét nghiệm thực hiện trên mẫu mẹ chứ không phải mẫu thai sản lưu (do không còn mẫu thai) cũng là hạn chế lớn của xét nghiệm, khó kết luận nguyên nhân chính xác.

Hướng nghiên cứu tiếp theo: mở rộng cỡ mẫu đa trung tâm, có nhóm chứng; triển khai xét nghiệm bạn đời có hệ thống; ứng dụng trio testing trong gia đình khi nghi ngờ, kết hợp PGT-A/M để liên hệ kiểu gen bố mẹ, kiểu gen phôi, kết cục thai; khảo sát nội mạc/miễn dịch song song để mô hình hóa nguy cơ, xây dựng cơ sở dữ liệu biến thể Việt Nam và cơ chế tái phân loại định kỳ; khuyến khích nghiên cứu chức năng cho các VUS ưu tiên, đánh giá chi phí hiệu quả của chiến lược xét nghiệm đa gen trong lộ trình chẩn đoán RPL thường quy.

V. KẾT LUẬN

Kết quả cho thấy tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân mang các biến thể gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh (P/LP), tuy nhiên đa số ở trạng thái dị hợp tử của các bệnh lý di truyền lặn. Tỷ lệ cao biến thể chưa xác định ý nghĩa (VUS) cũng phản ánh rõ thách thức về thiếu dữ liệu tham chiếu quần thể đặc hiệu tại Việt Nam. Những dữ liệu này nhấn mạnh tầm quan trọng của

việc tích hợp xét nghiệm di truyền vào quy trình đánh giá nguyên nhân RPL một cách hệ thống, trong đó xét nghiệm đa gen cần được đặt trong bối cảnh tư vấn trước sau xét nghiệm, và gắn với chiến lược theo dõi lâu dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Li J, Wang L, Ding J, et al. Multiomics studies investigating recurrent pregnancy loss: an effective tool for mechanism exploration. *Frontiers in immunology*. 2022; 13: 826198.
2. Stephenson M KW. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 50(1): 132-45.
3. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, Kuttah WH, Brosens JJ. Recurrent pregnancy loss. *Nature reviews Disease primers*. 2020; 6(1): 98.
4. Reddy UM PG, Saade GR, et al.,. Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *New England journal of medicine*. 2012; 367(23): 2185-2193.
5. Eurofins. Fertiscan™ Global Female infertility NGS panel. <http://clinicalgenetics.ie/genoma-genetic-test/imported-item-956>.
6. Richards S AN, Bale S, et al.,. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015; 17(5): 405-24.
7. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R CO, et al., . ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. *Hum Reprod Open*. 2023; 2023(1).
8. Xiang H WC, Pan H, . Exome-Sequencing Identifies Novel Genes Associated with Recurrent Pregnancy Loss in a Chinese Cohort. *Front Genet*. 2021; 12(746082)
9. Arnadottir GA JH, Hartwig TS, et al., .

Sequence diversity lost in early pregnancy.

Nature. 2025; 642(8068): 672-681.

10. Sonehara K, Yano, Y., Naito, T., et al., .

Common and rare genetic variants predisposing

females to unexplained recurrent pregnancy

loss. *Nature communications*. 2024; 15(1): 5744

Summary

RECURRENT MISCARRIAGE: THE ROLE OF MULTIGENE SEQUENCING IN GENETIC SCREENING AND COUNSELING

This study aimed to describe the spectrum of genetic variants identified using the FertiScan™ panel in women with a history of recurrent pregnancy loss (RPL) of unknown etiology. A case series was conducted on 20 infertile women with a history of ≥ 2 consecutive spontaneous miscarriages (RPL) at Andrology and Fertility Hospital of Hanoi from May to August 2023. The FertiScan™ Global Female Infertility Panel, covering 70 genes was employed. This panel is based on next-generation sequencing (NGS) technology and targets both coding regions and exon-intron boundaries of genes associated with female reproductive function. Among the 20 patients, 12 (60%) carried at least one variant in genes related to reproductive function. Four patients were found to carry pathogenic or likely pathogenic (P/LP) variants, primarily in the heterozygous state of autosomal recessive disorders. A considerable proportion of variants of uncertain significance (VUS) was also identified. Several variants were located in biologically relevant genes such as *CEP250*, *TACR3*, *NOBOX*, and *ZP1*. Multigene testing using FertiScan™ can enhance the detection of potential genetic contributors in cases of unexplained RPL. Its clinical utility is maximized when incorporated into a structured framework of pre- and post-test genetic counseling and long-term reproductive follow-up.

Keywords: Genetics, recurrent pregnancy loss, FertiScan™, female infertility, NGS.