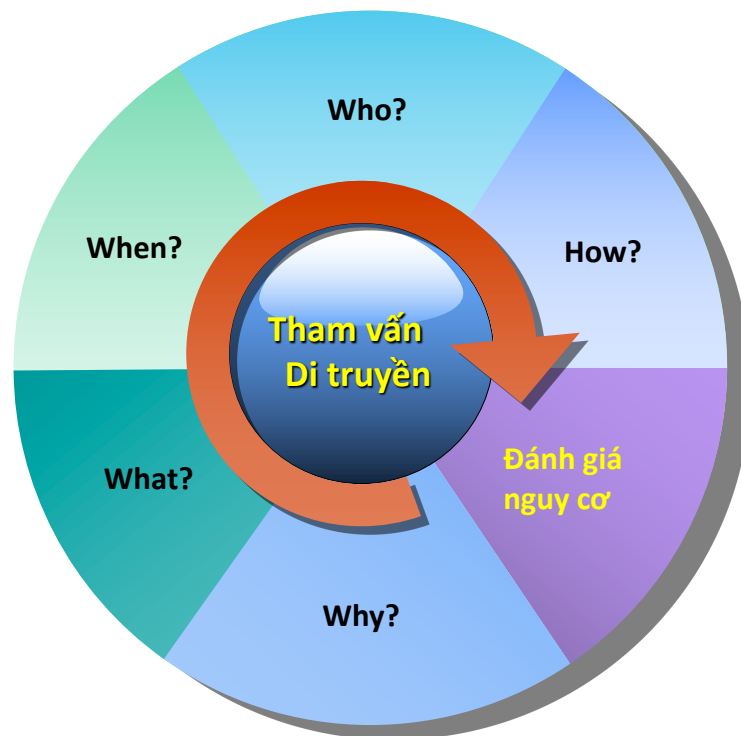


# ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ & THAM VẤN DI TRUYỀN

TS. BS. Trần Nguyễn Quốc Vương

1



2

❖ Gần như tất cả chúng ta mang gene lặn nào đó nhưng không có triệu chứng

**DID YOU KNOW?**



❖ **Nguy cơ mang thai bị dị tật của 1 cặp vợ chồng là 4%, nguy cơ này gấp đôi nếu đó là hôn nhân cận huyết**

❖ **BS chăm sóc cho 1000 BN có khả năng có 15-17 BN bị ung thư có tính di truyền**

❖ Các x/n di truyền, x/n người mang (carrier test), x/n trước sanh ngày nay trở nên dễ dàng và phổ biến hơn → chọn lựa, tầm soát, và tham vấn đóng vai trò then chốt

Craig J, Amor D, Macciocca I et al. Genetics. Check Program, 2001; issue 349.

Summary from: <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/genetic-screening>, access: 17/05/2019

3

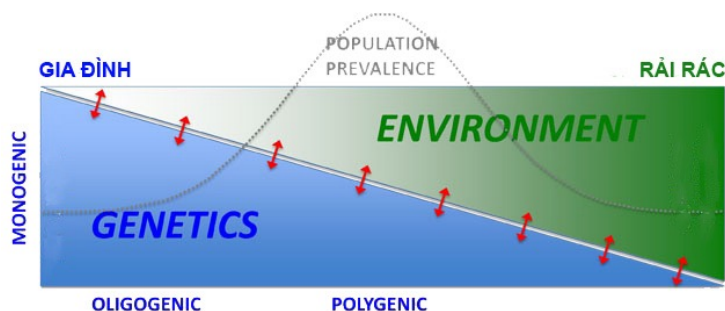
## Bệnh di truyền?

**Table 18.1** Prevalence of genetic disease (after Kingston)<sup>7</sup>

Type of genetic disease	Estimated prevalence per 1000 population
Single gene	
Autosomal dominant	2-10
Autosomal recessive	2
X-linked recessive	1-2
Chromosomal abnormalities	6-7
Common disorders with appreciable genetic component	7-10
Congenital malformations	20
Total	38-51

John Murtagh's General Practice, 6<sup>th</sup> edition, 2015

Kingston H. Clinical genetic services. BMJ, 1989; 298: 306-7



Hemophilia

Ung thư

Đái tháo đường  
Tim mạch  
Hen

Chấn thương  
Nhiễm trùng

4

## Tham vấn di truyền

- “Genetic counseling is the process of helping people understand and adapt to the medical, psychological and familial implications of genetic contributions to disease”

Resta, R. et al., (2006), A New Definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force Report. J Genet Counsel

- Quá trình này gồm:
  - **Xây dựng và phân tích cây phả hệ**, kết hợp với bệnh sử để đánh giá khả năng xảy ra/lặp lại
  - **Giáo dục BN và gia đình** về khả năng di truyền, xét nghiệm, quản lý, giảm nguy cơ, các phương tiện và nghiên cứu về tình trạng bệnh
  - **Tham vấn** để giúp đỡ BN đưa ra chọn lựa thích hợp (khi cần thiết)

5

## Tham vấn di truyền trong thực hành lâm sàng

- **Chẩn đoán chính xác**
  - Hỗ trợ từ các x/n sinh hóa và di truyền
- **Giải thích**
  - Bản chất và diễn tiến bệnh
- **Điều trị và quản lý**
  - Gồm khám chuyên khoa khi cần
- Cảnh báo những **nguy cơ** tiềm ẩn với gia đình
- Đưa ra các **test cần thiết** để đánh giá nguy cơ chính xác nhất cho các thành viên trong gia đình
- Giải thích các phương pháp (nếu có) để **kiểm soát nguy cơ**

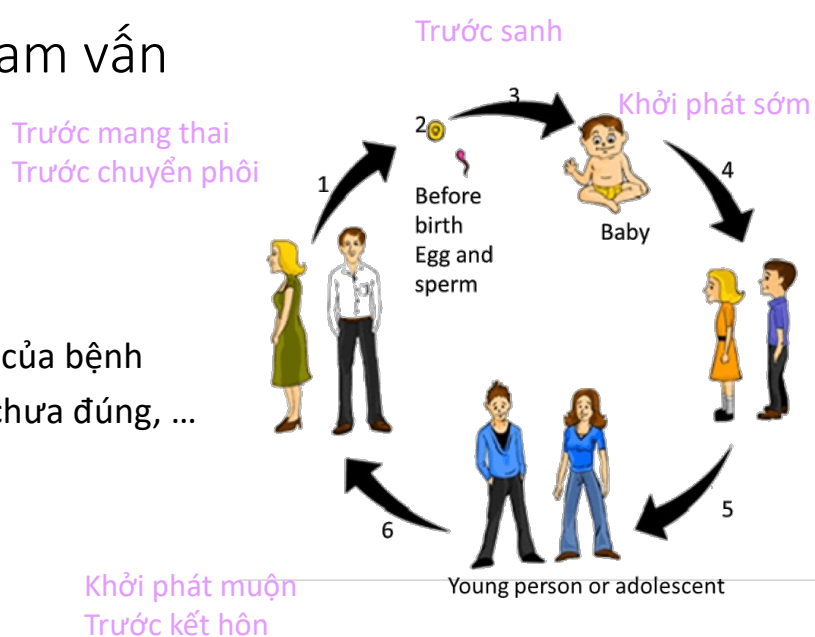


Clinical Geneticist  
Genetic counselors

6

## Khi nào cần tham vấn

- Nguy cơ tăng
  - Từ cây phả hệ
  - Từ x/n di truyền
- Nghi ngờ về sự di truyền của bệnh
- Bệnh nhân lo lắng, hiểu chưa đúng, ...



7

## Ai có thể cần tham vấn?

- Cha mẹ có con lần trước bị **dị tật**
- Tiền sử gia đình có **bệnh lý di truyền**
- **Thai kỳ nguy cơ** có bất thường NST hay bất thường di truyền
- Hôn nhân **cận huyết**
- Tiếp xúc độc chất
- Sẩy thai liên tiếp/vô sinh
- Phát hiện mới mắc bệnh lý liên quan gene
- **Trước và sau khi thực hiện test về gene**

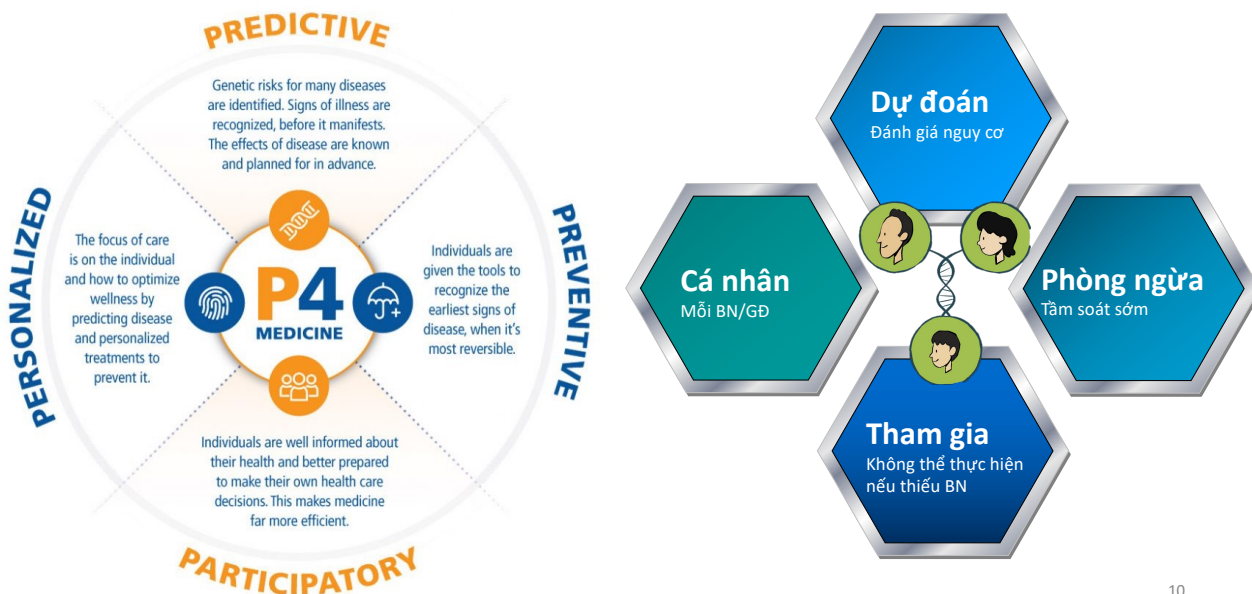
8

## Quá trình tham vấn



9

## Cây phả hệ: cũ, nhưng hợp mốt



10

# “TỪ VỰNG” Của cây phả hệ

	Male	Female	Sex unknown or unspecified
Unaffected person	□	○	◇
Person affected with trait	■	●	◆
Obligate carrier (carries the gene but does not have the trait)	◻	◉	◊
Asymptomatic carrier (unaffected at this time but may later exhibit trait)	◻	◉	◊
Multiple persons (5)	5	5	5
Deceased person	◻	◉	◊
Proband (first affected family member coming to attention of geneticist)	◻	◉	◊
Family history of person unknown	?	?	?

Figure 6-2 part 1  
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition  
© 2009 W. H. Freeman and Company

11

# “NGŨ PHÁP” Của cây phả hệ

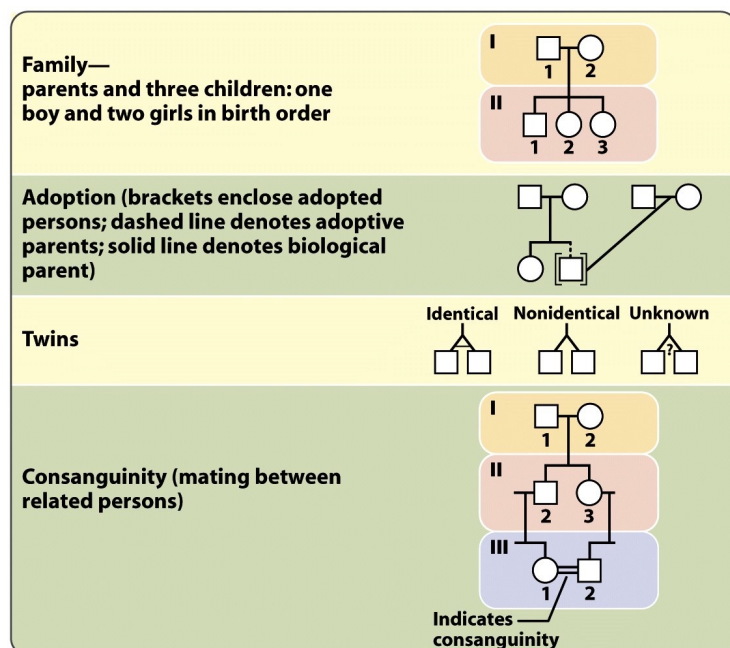


Figure 6-2 part 2  
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition  
© 2009 W. H. Freeman and Company

12

## Phân loại nguy cơ di truyền dựa trên phả hệ - Một số thuật ngữ

- Người thân:

- Bậc 1: cha, mẹ, con cái, anh chị em ruột
- Bậc 2: ông bà, cậu dì chú bác, cháu

- Thời điểm khởi phát

- Trong nhiều trường hợp: thời điểm được chẩn đoán
- Khi nào là sớm, khi nào là muộn? (tùy thuộc bệnh, guidelines)

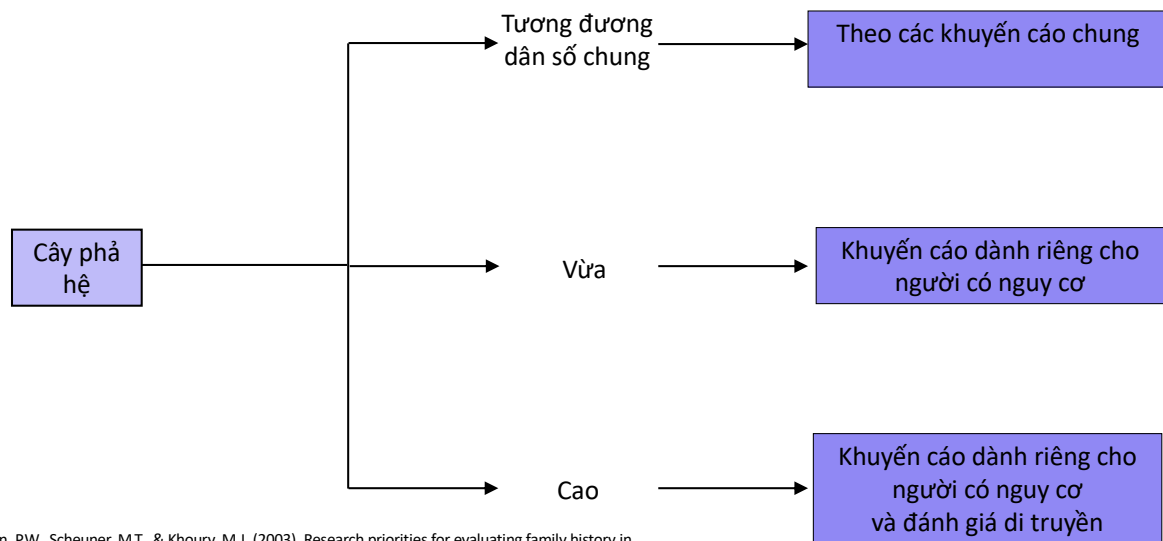
13

## Phân loại nguy cơ di truyền dựa trên phả hệ

Cao	Vừa	Tương đương với dân số chung
Bệnh khởi phát sớm ở người thân bậc 1	Một người thân bậc 1 mắc bệnh khởi phát muộn hoặc không rõ	Không có ai mắc bệnh
Hai người thân bậc 1 mắc bệnh	Hai người thân bậc 2 cùng thế hệ mắc bệnh khởi phát muộn hoặc không rõ	Chỉ có một người thân bậc 2 mắc bệnh
Một người thân bậc 1 mắc bệnh muộn hay không rõ thời gian khởi phát, và Một người thân bậc 2 mắc bệnh khởi phát sớm		Không rõ cây phả hệ
Hai người thân bậc 2 cùng bên mẹ hoặc cùng bên cha mắc bệnh, và có ít nhất 1 người khởi phát sớm		Con nuôi
>= 3 người thân cùng bên mắc bệnh		
Cả bên họ mẹ và họ cha đều có tiêu chuẩn của nguy cơ vừa		

14

## Phân loại nguy cơ để làm gì?

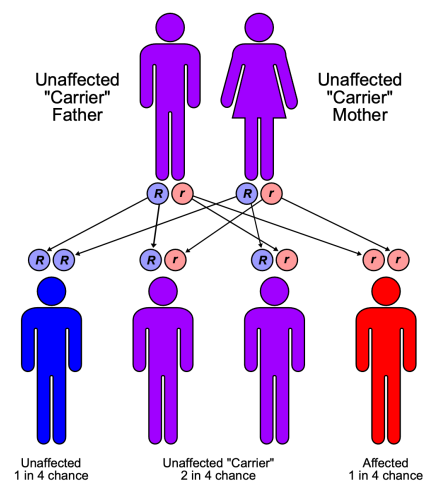


Yoon, P.W., Scheuner, M.T., & Khoury, M.J. (2003). Research priorities for evaluating family history in the prevention of common chronic diseases. *Am J Prev Med*, 24(2), 128-135

15

## Nguy cơ tái phát dựa theo nguyên tắc Mendel

- Dễ áp dụng
- Kiểu gen của các cá thể được biết rõ

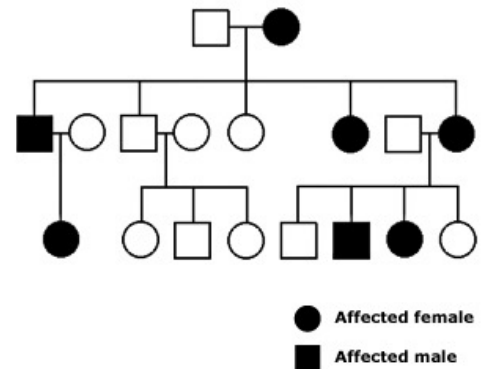


16



## Di truyền trội NST thường

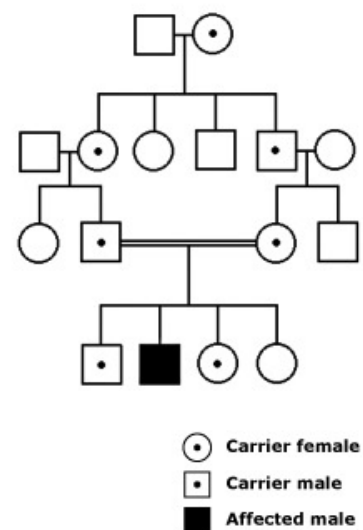
- Dấu hiệu:
  - Tất cả các thế hệ
  - Không liên quan giới tính
  - Ảnh hưởng ~ 50% con cái người bệnh
- Ví dụ:
  - Bệnh Huntington
  - Sốt Địa Trung Hải gia đình
  - Bệnh Charcot-Marie-Tooth type I



17

## Di truyền lặn NST thường

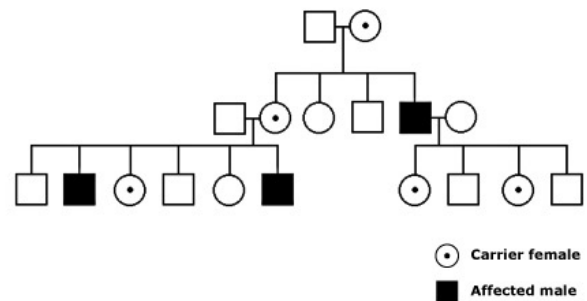
- Dấu hiệu:
  - Thế hệ trước không bệnh
  - Ảnh hưởng ~ 25% con cái người bệnh
- Ví dụ:
  - Hồng cầu liềm
  - Cystic fibrosis
  - Thiếu alpha-1-antitrypsin



18

## Di truyền lặn NST giới tính X

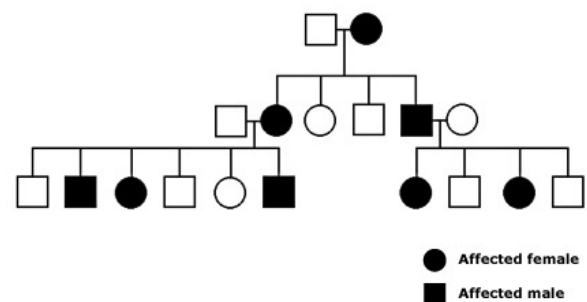
- Dấu hiệu:
  - Ảnh hưởng con trai
  - Cha không di truyền bệnh cho con trai
  - Ảnh hưởng ~ 50% con trai của người mẹ mang gen bệnh
- Ví dụ:
  - Hemophilia A và B
  - Loạn dưỡng cơ Duchene



19

## Di truyền trội NST giới tính X

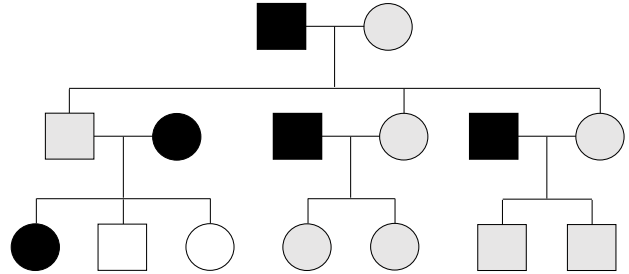
- Dấu hiệu:
  - Cha chỉ di truyền bệnh cho con gái
  - Mẹ di truyền cho cả 2 giới
  - Ảnh hưởng ~ 50% con cái người bệnh
  - Thường nam bệnh nặng hơn hoặc chết trong giai đoạn bào thai
- Ví dụ:
  - Hội chứng Rett



20

## Di truyền ty thể

- Dấu hiệu:
  - Người mẹ mang ty thể bệnh → tất cả con
  - Cha mang ty thể bệnh → không di truyền
- Ví dụ:
  - Hội chứng Alpers
  - Hội chứng Leigh



21

## Tham vấn các rối loạn phức tạp

- Bộ gene x môi trường
- Bất thường NST
  - Đảo đoạn
  - Chuyển đoạn tương hỗ

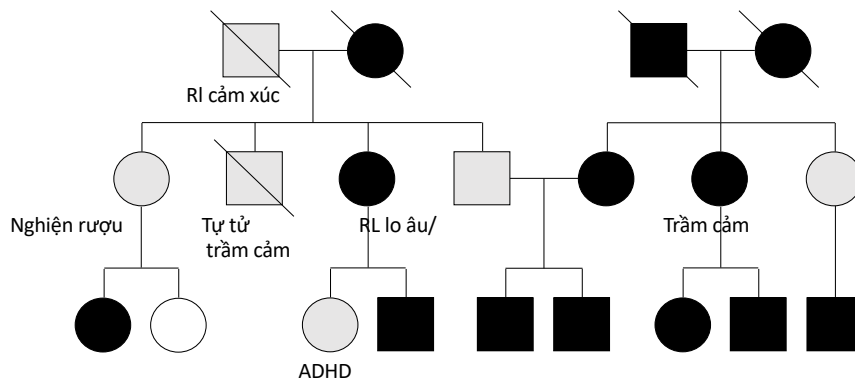
Dựa trên các nghiên cứu



- Sử dụng số trung bình trên 1 dân số nhất định
- Không tính đến sự thay đổi môi trường, lối sống, ...

22

## Di truyền đa yếu tố

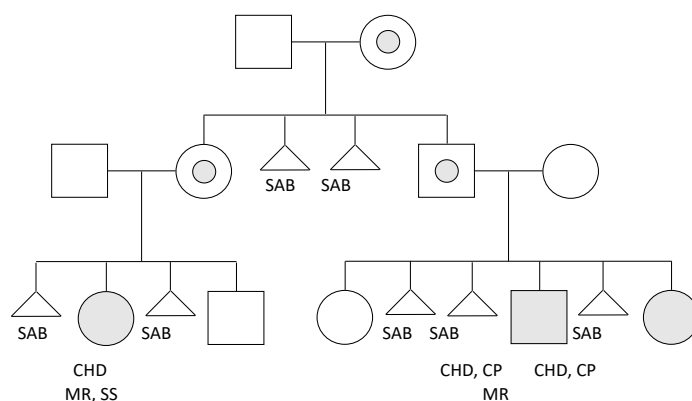


### • Dấu hiệu:

- Không giống tình trạng đơn gene điển hình
- Nguy cơ càng cao nếu càng nhiều người trong gia đình mắc bệnh
- Nguy cơ dựa trên các số liệu thống kê

23

## Bất thường nhiễm sắc thể (chuyển đoạn)



CHD= Congenital heart defect  
CP= Cleft palate  
MR= Mental retardation  
SAB= Spontaneous abortion  
SS= Short stature  
○ = balanced translocation carrier

24

## Phức tạp hơn nữa

- Các bệnh di truyền với khả năng biểu hiện kiểu hình không hoàn toàn
- Các bệnh di truyền khởi phát muộn

25

## Lưu ý

- Kích thước gia đình hay chênh lệch nam/nữ

Weitzel JN. et al. *JAMA*. 2007

- Không chắc về quan hệ huyết thống

- 15% dân số sai lệch huyết thống
- Con nuôi

Bellis MA, et al., *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2005

- Các yếu tố khác làm che lấp:

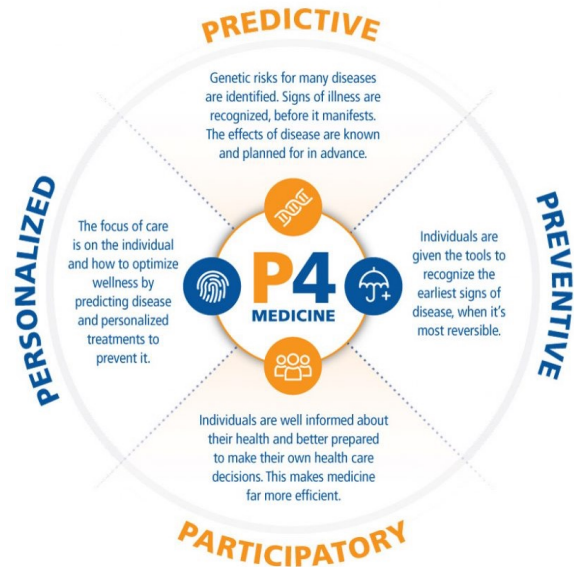
- Can thiệp phòng ngừa
- Độ xâm nhập của bệnh
- ...



26

# Tương lai của tham vấn di truyền

- Test sinh hóa
- PCR
- Microarray
- Sequencing
- Whole genome sequencing
- GWAS: whole genome wide association study
- ...



27

## Tóm tắt

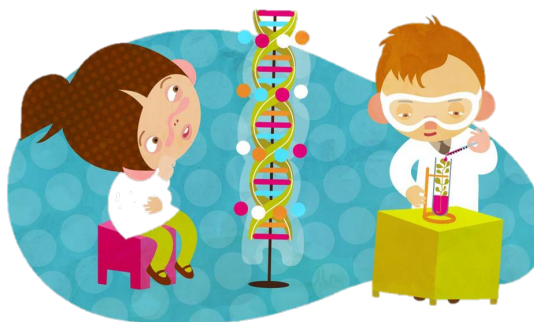
Một quá trình giao tiếp

Chẩn đoán

Đánh giá nguy cơ

Cung cấp các thông tin

Hỗ trợ lâu dài



Không định hướng

Không phán xét

Cung cấp thông tin chính xác và đầy đủ

→ người được tham vấn có thể tự đưa ra quyết định của mình.

28

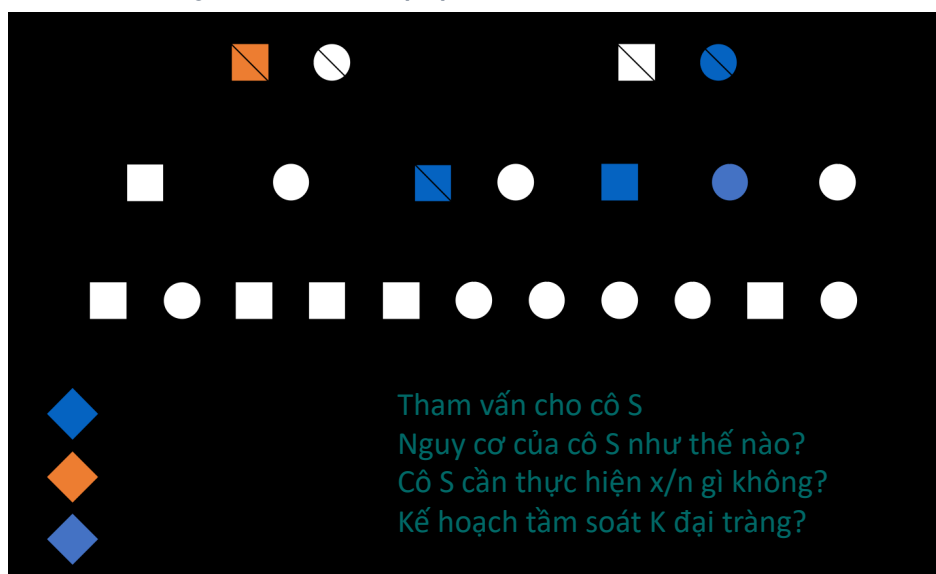
## CASE: Gia đình cô S.

Cô S. nhận thấy nhiều người trong gia đình mình mắc ung thư, đặc biệt là ung thư đại tràng.

Cô ấy chắc chắn rằng sắp tới mình cũng sẽ bị ung thư

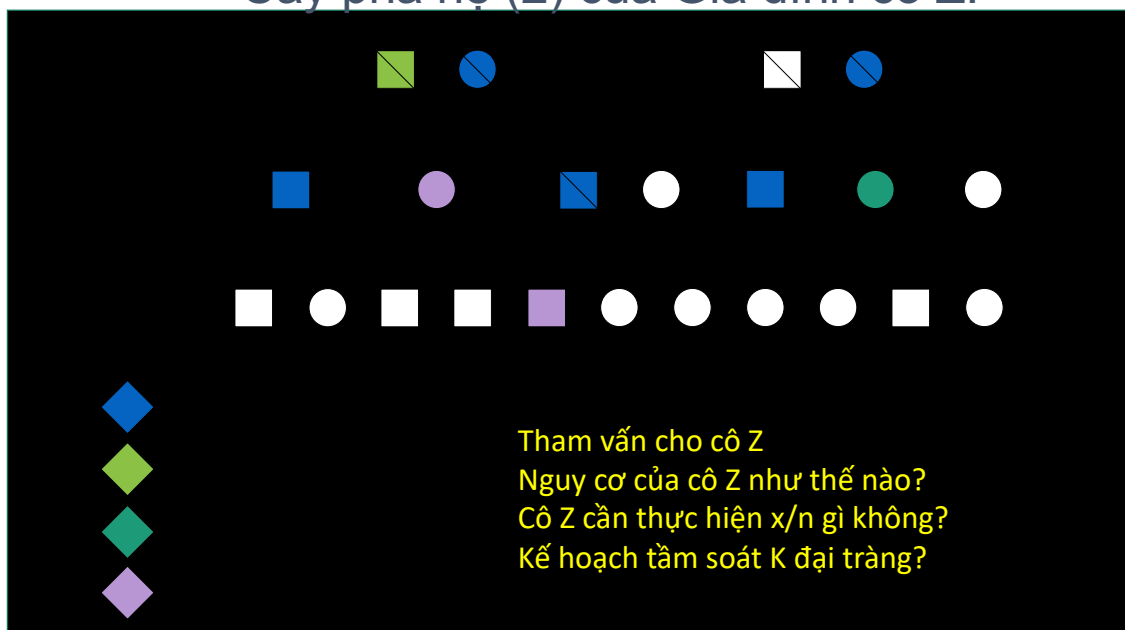
29

## Cây phả hệ (1) của Gia đình cô S.



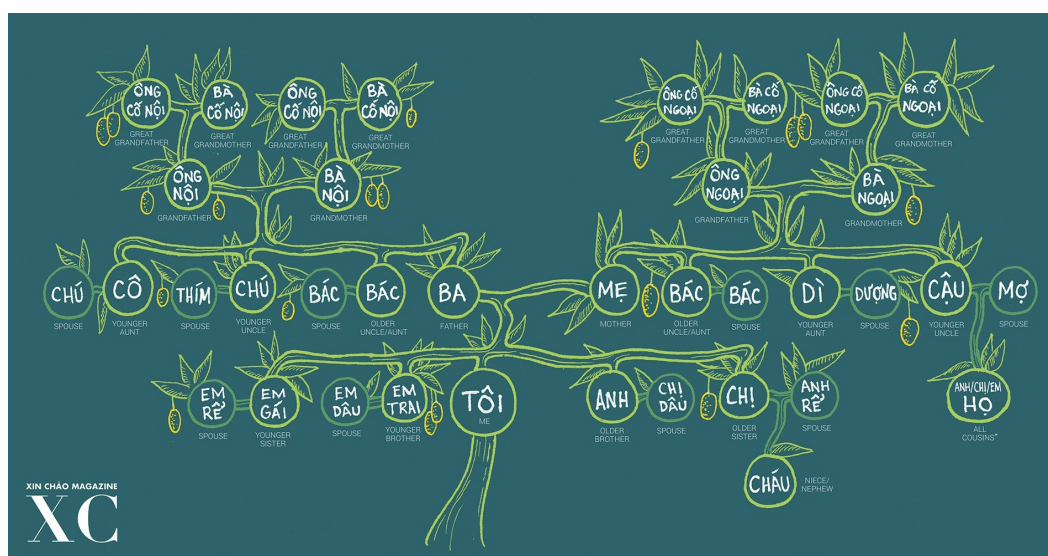
30

## Cây phả hệ (2) của Gia đình cô Z.



31

## XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN



32