

## Chapter 7

### Di truyền học và bệnh lý di truyền trong sản, phụ khoa

Chương này chủ yếu đề cập đến chủ đề giáo dục APGO khu vực:

CHỦ ĐỀ 9 CHĂM SÓC TIỀN NHẬN THỨC ( PRECONCEPTION CARE)

CHỦ ĐỀ 32 THỦ THUẬT SẢN KHOA

Bác sĩ có thể xác định bệnh nhân có nguy cơ di truyền và tư vấn cho họ về rủi ro đó cũng như lựa chọn sàng lọc di truyền. Họ cũng nên làm quen với việc sử dụng chọc ối, sinh thiết gai nhau, và siêu âm để đánh giá bệnh nhân nghi ngờ rối loạn di truyền.

### CA LÂM SÀNG

Một bệnh nhân sản khoa mới trình bày về bệnh sử với y tá của cô. Cô ấy là con một nhưng báo cáo rằng cô có một người dì và một người chị họ đã có rất nhiều khó khăn trong trường học. Người dì cũng có một đứa con trai bị tâm thần, chậm phát triển và dường như cô nhớ mình có ít nhất một người anh em họ xa khác với thiếu năng trí tuệ. Cô ấy muốn đảm bảo rằng con cô ấy không bị vấn đề tương tự. Những tư vấn và đánh giá bổ sung nào bạn sẽ cung cấp cho bệnh nhân này?

### GIỚI THIỆU

Những khám phá gần đây trong lĩnh vực di truyền đã dẫn đến việc sử dụng ngày càng nhiều nguyên tắc di truyền và kỹ thuật trong tất cả các lĩnh vực y học, bao gồm Sản khoa và Phụ khoa. Trong sản khoa, sàng lọc trước sinh thường xuyên thực hiện để phát hiện các rối loạn di truyền như hội chứng Down và u nang xơ hóa. Trong phụ khoa, bác sĩ lâm sàng có thể cung cấp xét nghiệm di truyền thích hợp cho phụ nữ được coi là có nguy cơ cao đối với các gen làm tăng nguy cơ vú, ung thư ruột và ung thư buồng trứng. Trong tương lai, đánh giá di truyền có thể dẫn đến chẩn đoán sớm hơn và chính xác hơn các điều kiện như bệnh tiểu đường. Phương pháp điều trị bằng gen cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh với độ đặc hiệu cao hơn và ít tác dụng phụ hơn các phương pháp điều trị thông thường.

### KIẾN THỨC CƠ BẢN VỀ GEN

Kiến thức về các nguyên tắc cơ bản của di truyền học và sự hiểu biết về ứng dụng của họ là rất cần thiết trong thực hành y tế hiện nay. Những nguyên tắc này tạo cơ sở để sàng lọc, chẩn đoán và quản lý rối loạn di truyền.

### Gene: Định nghĩa và chức năng

**Gen**, đơn vị cơ bản của di truyền, là các phân đoạn của axit deoxyribonucleic (**DNA**) nằm trên **nhễm sắc thể** nằm trong nhân tế bào. DNA là một phân tử xoắn kép. Mỗi sợi là một polymer của nucleotide được tạo thành từ ba thành phần: 1) một base, đó là một purine (adenine [A] hoặc guanine [G]) hoặc pyrimidine (cytosine [C] hoặc thymine [T]); 2) một đường năm carbon; và 3) một liên kết phosphodiester. Các sợi của chuỗi xoắn DNA chạy theo kiểu phản song song,

adenine liên kết với thymine và cytosine liên kết với guanine. Những cặp cơ sở này, gần như vô hạn kết hợp, tạo thành **mã di truyền**

Thông tin trong DNA phải được xử lý trước khi có thể được sử dụng bởi tế bào. **Phiên mã** là quá trình DNA được chuyển đổi thành phân tử truyền tin gọi là **axit ribonucleic (RNA)**. Trong quá trình phiên mã, phân tử DNA là người đọc đọc từ một đầu (được gọi là đầu 5-đầu [5]) đến đầu kia (gọi là *đầu 3-đầu [3']*). Một **RNA thông tin (mRNA)** phân tử được hình thành được xuất khẩu từ nhân tế bào vào tế bào chất. mRNA này chứa bản dịch mã di truyền thành **codon**. Phiên mã được quy định bởi trình tự khởi đầu và chất tăng cường. **Trình tự Promoter** hướng dẫn hướng dịch từ 5 đến 3' và nằm ở đầu 5. **Trình tự tăng cường** có chức năng tương tự nhưng tìm thấy sâu hơn ở đầu 5' của phân tử DNA

Sau khi phiên mã hoàn tất, mRNA được sử dụng làm mẫu để xây dựng các axit amin là các cấu trúc của protein. Trong này quá trình, được gọi là **dịch mã**, mỗi codon được khớp với tương ứng của nó axit amin. Các chuỗi axit amin phát triển cho đến khi một codon của điểm dừng. Tại thời điểm này, protein hiện đã hoàn thành trải qua hơn nữa xử lý và sau đó được sử dụng bên trong hoặc được xuất ra bên ngoài tế bào để sử dụng trong các tế bào, mô và cơ quan khác. Lỗi trong DNA quá trình sao chép có thể xảy ra theo nhiều cách khác nhau và dẫn đến **đột biến**, một sự thay đổi trong trình tự gen bình thường. Hầu hết các lỗi sao chép DNA là nhanh chóng sửa chữa bởi các enzyme mà hiệu đính và sửa chữa sai lầm.

Lỗi sao chép có bốn loại cơ bản: 1) đột biến **thay thế**, trong mà một axit amin được thay thế cho một axit khác; 2) đột biến **vô nghĩa**, trong mà các codon dừng sớm được chèn vào trong một chuỗi; 3) **mất đoạn**; và 4) **thêm đoạn**. Một ví dụ về lỗi sao chép gây ra lỗi được công nhận Bệnh là bệnh Huntington, trong đó một số lượng bất thường của lặp lại cytosine – adenine – guanine (CAG) xảy ra trong gen Huntington. DNA có thể cũng bị hư hại bởi các yếu tố môi trường, chẳng hạn như tia cực tím, bức xạ ion hóa, và hóa chất.

## Chromosomes

Thông tin di truyền trong bộ gen người được đóng gói dưới dạng **chromatin**, trong đó DNA liên kết với một số protein nhiễm sắc thể để tạo ra **nhiễm sắc thể**. Một **karyotype** cho thấy hình thái và số lượng nhiễm sắc thể. **Tế bào soma** là tất cả các tế bào trong cơ thể con người mà không phải là giao tử (trứng hoặc tinh trùng). Các **tế bào mầm** hoặc giao tử chứa một bộ duy nhất của nhiễm sắc thể ( $n = 23$ ) và được mô tả là **đơn bội** về số lượng. Tế bào sinh dưỡng chứa hai bộ nhiễm sắc thể, với tổng số 46 nhiễm sắc thể. Những tế bào này là **lưỡng bội**, biểu thị rằng chúng có nhiễm sắc thể  $2n$  bổ sung ( $2n = 46$ ). Những cặp nhiễm sắc thể này bao gồm 22 cặp **NST thường**, tương tự ở nam và nữ. Mỗi tế bào soma cũng chứa một cặp nhiễm sắc thể giới tính. Con cái có hai giới tính X nhiễm sắc thể; con đực có nhiễm sắc thể X và Y.

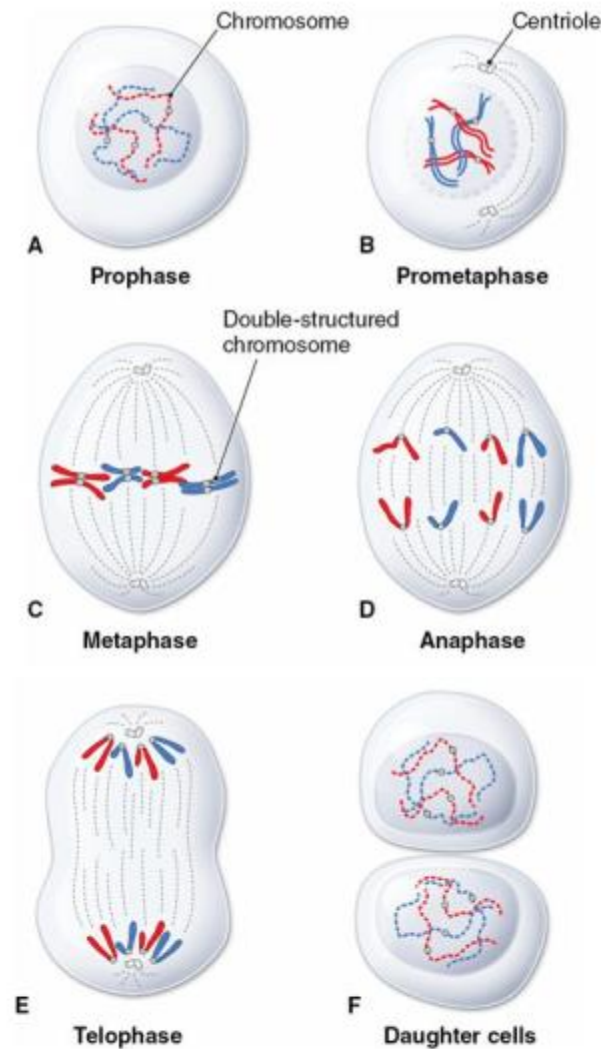
## Nhân bản NST và phân chia tế bào

**Nhiễm sắc thể trải qua hai loại sao chép**, nguyên phân và giảm phân, khác biệt đáng kể và tạo ra các loại tế bào khả năng khác nhau. **Nguyên phân** là sự sao chép của nhiễm sắc thể trong tế bào sinh dưỡng. Nó được theo sau bởi **cytokinesis**, hoặc phân chia tế bào, dẫn đến hai tế bào con chứa thông tin di truyền giống như tế bào cha. **Giảm phân** chỉ xảy ra trong các tế bào mầm. Nó cũng được theo sau bởi cytokinesis; nhưng, trong trường hợp này, cytokinesis dẫn đến bốn tế bào con có số lượng đơn bội.

Các tế bào soma trải qua quá trình phân chia tế bào dựa trên chu kỳ tế bào. Có bốn giai đoạn của chu trình tế bào: G1, S, G2 và M. G1 hoặc khoảng cách 1, xảy ra ngay sau khi nguyên phân và là thời kỳ không hoạt động, không có DNA nhân rộng. Trong **G1**, tất cả DNA của mỗi nhiễm sắc thể đều có trong Mẫu 2n. Pha tiếp theo là **S**, hoặc tổng hợp, trong đó các nhiễm sắc thể nhân đôi để trở thành hai nhiễm sắc thể chị em giống hệt nhau với nhiễm sắc thể 4n bổ sung. Trong **G2**, hoặc khoảng cách 2, các tế bào chuẩn bị cho quá trình nguyên phân. G1, S và G2 cũng được gọi là **interphase**, là khoảng thời gian giữa các lần giảm thiểu.

### ***Nguyên phân***

Mục tiêu của quá trình nguyên phân là hình thành hai tế bào con có một bộ hoàn chỉnh thông tin di truyền. Nguyên phân được chia thành năm giai đoạn: kì đầu (prophase), tiền kì giữa (prometaphase), kì giữa (metaphase), kì sau (anaphase) và kì cuối (telophase). Trong **kì đầu** NST đóng xoắn, và hai chromatids chị em đang ở gần nhau. Các nhân biến mất, và trục giữa tế bào phát triển. Sợi trục chính bắt đầu hình thành các trung tâm, tổ chức vi ống trung tâm di chuyển đến các cực của tế bào. Trong **prometaphase**, hạt nhân màng biến mất và các nhiễm sắc thể bắt đầu phân tán. Chúng cuối cùng gắn vào các vi ống tạo thành trục chính phân bào. **Metaphase** là giai đoạn đóng xoắn tối đa. Các nhiễm sắc thể nằm ở trung tâm của tế bào, giữa hai cực của trục chính. Đó là trong quá trình metaphase, nơi các tế bào có thể dễ dàng phân tích nhất để có được một karyotype từ chọc dịch ối hoặc **sinh thiết gai nhau (CVS)**. **Anaphase** được bắt đầu khi hai chromatids tách ra. Chúng hình thành nhiễm sắc thể con được kéo đến các cực đối diện của tế bào bởi sợi trục chính. Cuối cùng, **telophase** là khi màng nhân bắt đầu được hình thành xung quanh các tế bào con độc lập, sau đó đi vào xen kẽ để tách chúng ra ([Hình 7.1](#))



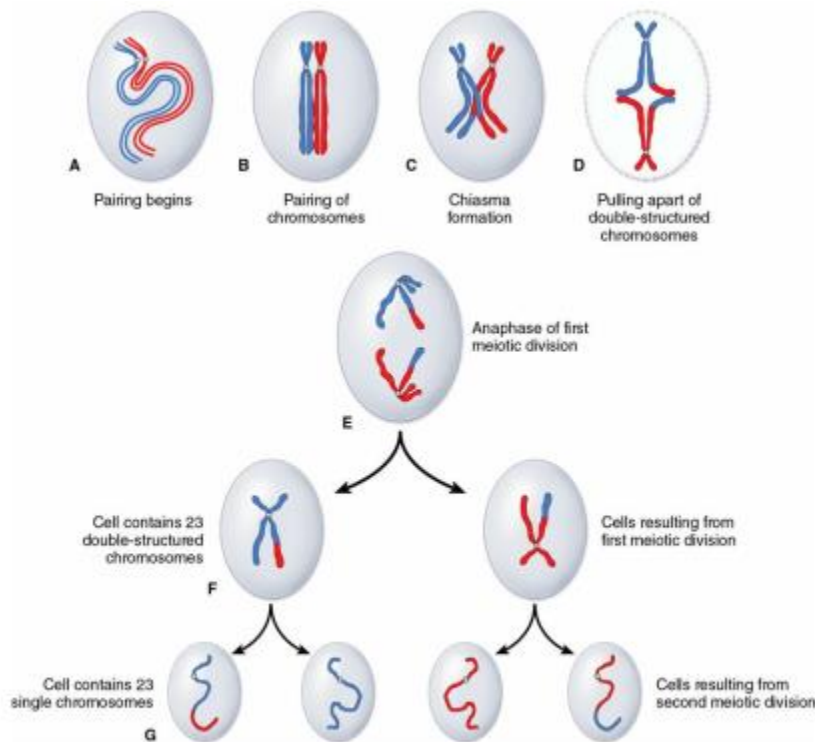
**FIGURE 7.1.** Stages of mitosis. (Modified from Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:12.)

## Giảm phân

**Giảm phân** khác với nguyên phân ở chỗ một số lượng tế bào đơn bội ban đầu sản xuất trong hai quá trình liên tiếp. **Giảm phân I (meiosis I) là gọi là phân chia giảm nhiễm, vì kết quả giảm trong số lượng nhiễm sắc thể từ lưỡng bội trở thành đơn bội.** Giảm phân I cũng được chia thành bốn giai đoạn: kì đầu I, kì giữa I, kì sau I và kì cuối I. **Kì đầu I** được chia thành năm trạm: Leptotene, zygotene, pachytene, diplotene và diakinesis. Trong kì đầu I, nhiễm sắc thể bắt đầu đóng xoắn và trở nên ngắn hơn và dày hơn. Đó là trong thời gian pachytene có sự **trao đổi chéo** diễn ra, dẫn đến bốn loại giao tử riêng biệt. Tuy nhiên, đó là trong kì sau, nơi hầu hết các biến thể di truyền xảy ra. Trong **kì sau I**, nhiễm sắc thể đi đến hai cực đối diện của tế bào **phân loại độc lập**, biểu thị rằng có  $2^{23}$ , hoặc > 8 triệu, các biến thể có thể xảy ra. **Kì sau I cũng là bước dễ bị lỗi nhất trong giảm phân**

Quá trình **phân ly**, trong đó các nhiễm sắc thể đi ngược lại các cực của tế bào, có thể dẫn đến sự không liên kết, trong đó cả hai nhiễm sắc thể thay vào đó đi về cùng 1 cực. **Đó là là một nguyên nhân phổ biến của bất thường nhiễm sắc thể thai nhi.**

**Giảm phân II (meiosis II) tương tự như nguyên phân, ngoại trừ quá trình xảy ra trong một tế bào có số lượng nhiễm sắc thể là đơn bội.** Giảm phân II cũng được chia thành bốn giai đoạn: Prophase II, metaphase II, anaphase II và telophase II. Kết quả của meiosis II là bốn tế bào con đơn bội. Sau anaphase II, khả năng di truyền biến thể được tăng thêm  $2^{23} \times 2^{23}$ , đảm bảo biến thể di truyền (**Hình. 7.2**).



**FIGURE 7.2.** Stages of meiosis. (Modified from Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:13.)

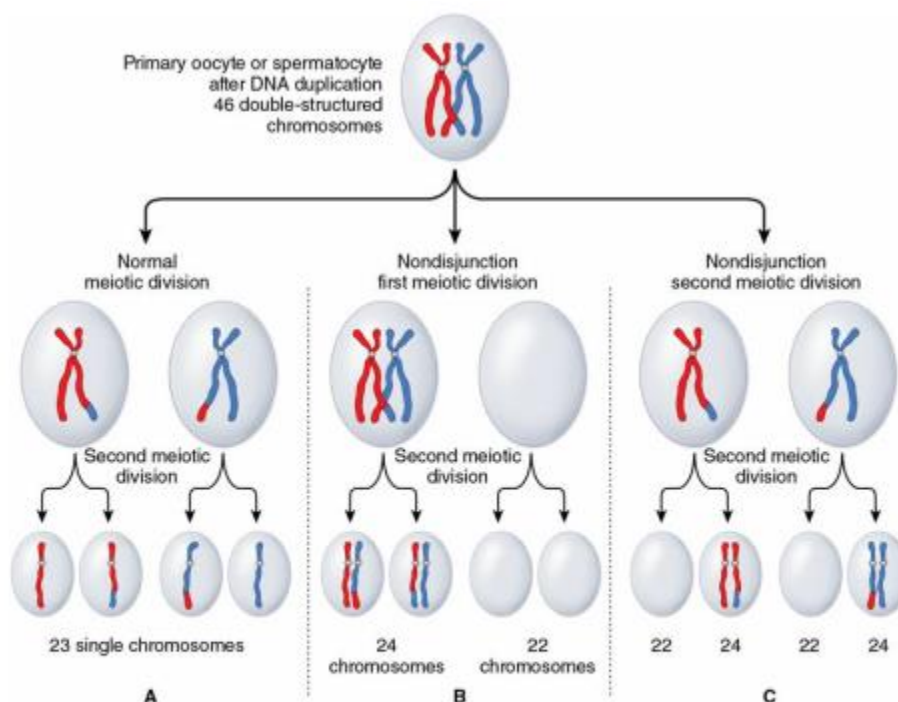
### Bất thường về số lượng nhiễm sắc thể

**Bất kỳ sự thay đổi nào về số lượng nhiễm sắc thể được gọi là dị đa bội (heteroploidy).**

Heteroploidy có thể xảy ra dưới hai hình thức: đa bội (euploidy) và lệch bội (aneuploidy). Trong **euploidy**, số lượng đơn bội của 23 nhiễm sắc thể bị thay đổi. Một ví dụ của euploidy là tam bội, trong đó số đơn bội đã được nhân lên bởi ba. Kiểu nhân là 69, XXX hoặc 69, XXY. Kết quả tam bội từ thụ tinh kép của trứng đơn bội bình thường hoặc từ thụ tinh bằng cách tinh trùng lưỡng bội. Những bất thường như vậy thường dẫn đến thai trứng (hydatidiform mole) và kết thúc một cách tự nhiên trong ba tháng đầu tiên.



Trong **lệch bội** (aneuploidy), số lượng lưỡng bội của 46 nhiễm sắc thể bị thay đổi. Các **trisomies** là aneuploidies trong đó có ba bản sao của một autosome thay vì hai. Ví dụ như **trisomy 21 (hội chứng Down)**, **trisomy 18 (hội chứng Edward)**, **trisomy 13 (hội chứng Patau)** và **trisomy 16**. **Hầu hết các trisomies là kết quả của sự không phân chia của NST mẹ, một hiện tượng xảy ra thường xuyên hơn khi phụ nữ có tuổi (Hình 7.3 và Bảng 7.1)**



**FIGURE 7.3.** Comparison of normal and abnormal meiotic divisions. (A) Normal meiotic division. (B) Nondisjunction in the first meiotic division. (C) Nondisjunction in the second meiotic division. (Modified from Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 10th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:15.)

**BẢNG 7.1** CÁC BẤT THƯỜNG NST THƯỜNG GẶP

Bất thường NST	Tỉ lệ sống	Đặc điểm
Trisomi 21 (Down)	1:800	Chậm phát triển tâm thần từ trung bình đến nặng; hình thái đặc trưng; bất thường về tim; tăng tỷ lệ nhiễm trùng đường hô hấp và bệnh bạch cầu; chỉ có 2% sống ngoài 50 tuổi
Trisomy 18 (Edwards syndrome)	1:10000	Chậm phát triển tâm thần nặng; thần kinh, mắt và bất thường các cơ quan; 5% sống sót sau 3 năm
Trisomy 16	0	Tử vong bất thường xảy ra thường xuyên trong tam cá nguyệt đầu tiên; không có trẻ sơ sinh nào sống sót nếu là trisomy 16

45,X	1:10000	Sảy thai hay xảy ra trong tam cá nguyệt đầu (HC Turner); liên quan với các đặc trưng đơn độc của tb sinh dưỡng: bệnh nhân không bị bệnh tâm thần, mặc dù IQ của những người bị ảnh hưởng thấp hơn của anh chị em
47,XXX; 47,XYY; 47,XXY (Klinefelter syndrome)	1:500 đàn ông	Bất thường tối thiểu ở tb soma; BN với hội chứng Klinefelter được đặc trưng bởi chiều cao vượt trội, tiếng the the (eunuchoid) và tinh hoàn nhỏ; Các cá nhân 47, XXX và 47, XYY không thường biểu hiện bất thường soma, nhưng 47, cá nhân XYY có thể cao
del(5p) (Cri du chat syndrome)	1:20,000	Chậm phát triển tâm thần nặng, microcephaly, nét mặt đặc trưng, đặc trưng bởi tiếng mèo khóc

Bất thường nhiễm sắc thể giới tính xảy ra ở 1 trên 1.000 ca sinh. Các Phổ biến nhất là 45, X; 47, XXY; 47, XXX; 47, XYY; và khảm (mosaicism) (sự hiện diện của hai hoặc nhiều quần thể tế bào với các karyotype khác nhau). Bất thường nhiễm sắc thể giới tính số có thể là do từ mẹ hoặc cha.

### Bất thường cấu trúc NST

Sự thay đổi cấu trúc của nhiễm sắc thể ít phổ biến hơn so với thay đổi số lượng. Bất thường cấu trúc ảnh hưởng đến sinh sản xảy ra trong 0,2% dân số.

### Mất đoạn

**Mất đoạn** xảy ra khi một phần của đoạn nhiễm sắc thể bị mất (Bảng 7.2). Trong **mất đoạn cuối NST**, phần còn lại của nhiễm sắc thể là gắn vào phần dài hoặc ngắn. Nếu phần còn thiếu của nhiễm sắc thể được gắn vào cả hai phần dài và ngắn nhiễm sắc thể, một **nhiễm sắc thể vòng** có thể dẫn đến. **Mất đoạn giữa** xảy ra khi phần bị xóa thiếu một tâm động hoặc trong các trường hợp liên quan đến đứt gãy nhiễm sắc thể

**BẢNG 7.2** CÁC BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC NHIỄM SẮC THỂ

Bất thường cấu trúc NST	Định nghĩa	Ví dụ lâm sàng
Mất đoạn	Mất đoạn nhiễm sắc thể dẫn đến mất cân bằng	Duchenne muscular dystrophy (loạn dưỡng cơ Duchenne)
Thêm đoạn	Một đoạn bị xóa khỏi một nhiễm sắc thể được chèn vào NST khác	Hemophilia A
Đảo đoạn	Một nhiễm sắc thể đơn có hai chỗ gãy	Inv (9); rất phổ biến;

	với sự gắn kết lại theo kiểu đảo ngược	Không di chứng sau này
Chuyển đoạn Robertson	Mất cánh tay ngắn của hai huyết nhiễm sắc thể; nội tâm nhiễm sắc thể là 13, 14, 15, 21 và 22	t(14q21q); một trong những nguyên nhân của Down syndrome
Chuyển đoạn tương hỗ	Đứt gãy NST không tương đồng với chuyển đoạn tương hỗ	Phổ biến (1 trong 600 trẻ mới sinh); thường không gây hại

### **Chèn đoạn**

**Chèn đoạn** xảy ra khi một phần của đoạn bị đứt chèn vào một NST không tương hỗ.

### **Đảo đoạn**

**Đảo đoạn** là kết quả của việc sửa chữa lỗi đứt gãy nhiễm sắc thể. Phần bị đứt được chèn vào nhiễm sắc thể theo kiểu đảo ngược. **Đảo đoạn cạnh tâm (paracentric inversion)** xảy ra khi cả hai đoạn đứt xảy ra trên một nhánh của nhiễm sắc thể. Loại đảo đoạn này không bao gồm tâm động, nơi nối các NST. Đảo đoạn cạnh tâm không thể xác định bởi Karyotyp truyền thống vì các nhánh dường như có chiều dài bình thường. **Lai tại chỗ phát huỳnh quang ([FISH])** (xem trang 91) với các đầu dò đặc trưng của locus được sử dụng để phát hiện loại bất thường này. **Đảo đoạn quanh tâm (pericentric inversion)** liên quan đến đứt gãy ở mỗi nhánh. Bao gồm cả tâm động và một sự tăng hoặc giảm đáng kể của vật liệu di truyền có thể được xác định trên một karyotyp.

Đối với cha mẹ có đảo đoạn, nguy cơ sinh con bất thường phụ thuộc vào phương pháp phát hiện, nhiễm sắc thể liên quan và kích thước của đoạn bị đảo. Nguy cơ quan sát được là khoảng 5% đến 10% nếu đảo đoạn được xác định sau khi sinh một đứa trẻ bất thường, và 1% đến 3% nếu xác định tại một thời điểm khác. Một ngoại lệ là đảo đoạn quanh tâm nhiễm sắc thể 9, không liên quan đến khiếm khuyết di truyền ở con cái

### **Chuyển đoạn**

**Chuyển đoạn** liên quan đến việc chuyển hai đoạn nhiễm sắc thể, thường là giữa các nhiễm sắc thể không tương đồng. Đây là hình thức phổ biến nhất của sắp xếp lại cấu trúc ở gen người. Một chuyển vị được mô tả là **cân bằng** khi số lượng vật chất di truyền được trao đổi giữa các nhiễm sắc thể là bằng nhau và **không cân bằng** khi nhiễm sắc thể nhận được số lượng không đồng đều của vật liệu di truyền. Hai loại chuyển đoạn có thể xảy ra. Chuyển đoạn Robertson chỉ xảy ra trong nhiễm sắc thể tâm đầu (acrocentric chromosomes). Những NST này tâm động nằm rất gần một đầu (nhiễm sắc thể 13, 14, 15, 21 và 22). Những người có **chuyển đoạn Robertson** có kiểu hình bình thường, nhưng giao tử họ sản xuất có thể không cân bằng. Các giao tử không cân bằng sẽ cho kết quả là con cái bất thường phụ thuộc vào loại chuyển đoạn, nhiễm sắc thể liên quan, và giới tính của người mang là cha hay mẹ. Các chuyển đoạn quan trọng về mặt lâm sàng của Robertsonia là những chuyển đoạn liên quan nhiễm sắc thể 21 và một nhiễm sắc thể tâm đầu



khác, phổ biến nhất nhiễm sắc thể 14. Người mang chuyển đoạn này có tăng nguy cơ có con bị trisomy 21. Nguy cơ trisomy 21 là 15% nếu chuyển đoạn là mẹ và 2% hoặc ít hơn nếu là bố.

**Chuyển đoạn tương hỗ cân bằng** có thể liên quan đến bất kỳ nhiễm sắc thể nào và là kết quả của sự trao đổi qua lại của vật liệu nhiễm sắc thể giữa hai hoặc nhiều nhiễm sắc thể. Giống như những người có chuyển đoạn Robertson, các cá nhân có sự chuyển đoạn tương hỗ cân bằng cũng kiểu hình bình thường nhưng chúng có thể tạo ra giao tử có NST không cân bằng. Nguy cơ quan sát thấy bất thường nhiễm sắc thể ở con cái ít hơn rủi ro lý thuyết, bởi vì một số giao tử này dẫn đến những quan niệm không khả thi. Nói chung, người mang nhiễm sắc thể chuyển đoạn được xác định sau khi sinh một đứa trẻ bất thường có 5% đến 30% nguy cơ sinh con không cân bằng.

Trẻ em có sự chuyển đoạn nhiễm sắc thể không cân bằng tăng nguy cơ chậm phát triển trí tuệ, chậm phát triển thần kinh và các vấn đề bất thường bẩm sinh khác.

### Các mô hình kế thừa

**Rối loạn đơn gen (Mendelian)** thể hiện các mẫu dự đoán của di truyền liên quan đến vị trí của gen (liên kết tự động hoặc liên kết X) và sự biểu hiện của kiểu hình (trội hoặc lặn). Mặc dù Rối loạn Mendel là loại rối loạn di truyền đầu tiên được mô tả, bây giờ biết rằng có nhiều yếu tố di truyền và môi trường sửa đổi các gen này, làm cho các rối loạn gen đơn thực sự tương đối hiếm. Các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe nên biết rằng nhiều rối loạn gen đơn được phát hiện mỗi năm và có thể được theo dõi bằng cơ sở dữ liệu Internet, chẳng hạn như Thừa kế Mendel trực tuyến ở nam ([http://www.nsljgenetic.org/search\\_omim.html](http://www.nsljgenetic.org/search_omim.html)).

### Tính trạng trội

Mỗi gen chiếm một vị trí cụ thể, hoặc locus, trên một nhiễm sắc thể. Tại mỗi locus, có hai biến thể có thể có của gen hoặc hai **alen**. Nếu kiểu hình của bệnh dựa trên một alen trong một cặp gen, gen là có **ưu thế**. Nếu gen nằm trên một tế bào ưu thế, kiểu của nó là di truyền được mô tả là **tính trạng trội**. *Cá nhân với một alen trội cho một rối loạn (được mô tả là **dị hợp tử cho gen**) sẽ biểu hiện bệnh và truyền gen cho 50% con cái của họ (Khung 7.1)*. Ví dụ về rối loạn di truyền với di truyền trội bao gồm hội chứng Marfan, loạn sản sụn (achondroplasia) và Huntington.

## KHUNG 7.1 Patterns of Inheritance

### Đặc điểm bệnh di truyền trội

- Biểu hiện gen hiếm khi bỏ qua một thế hệ.
- Một cá nhân bị ảnh hưởng sẽ truyền gen cho con cháu 50% thời gian.
- Cần có sự phân phối giới tính bình đẳng giữa những người thân bị ảnh hưởng; nam có thể truyền sang con trai và nữ sang con gái
- Người thân cấp 1 không bị ảnh hưởng sẽ không truyền gen cho con cái

### Đặc điểm bệnh di truyền lặn

- Biểu hiện gen có thể xuất hiện để bỏ qua các thế hệ.
- Cả nam và nữ đều bị ảnh hưởng.
- Cha mẹ thường không bị ảnh hưởng; người bị ảnh hưởng thường không đã ảnh hưởng đến con cái
- Nếu một trong hai bố mẹ là người mang mầm bệnh, một nửa số con cái sẽ là người mang gen. Nếu cả hai cha mẹ đều là người mang mầm bệnh, nguy cơ lây truyền rối loạn là 25%.
- Nếu rối loạn nghi ngờ được ghi nhận là hiếm gặp, nên nghi ngờ là rối loạn di truyền lặn.

Sự biểu hiện kiểu hình của các gen trội tự phát không phải lúc nào cũng đơn giản và có thể thay đổi tùy thuộc vào đặc điểm cụ thể của gen. **Đa dạng kiểu hình là biểu hiện khác nhau của bệnh trong một người bị ảnh hưởng.** Ví dụ, một số người mắc **bệnh u sợi thần kinh** chỉ có một vài điểm café au lait, trong khi những điểm khác có khối u lớn. U xơ thần kinh (neurofibromatosis), tuy nhiên, chứng minh sự xâm nhập 100%. **Thâm nhập (penetrance) mô tả khả năng một người mang gen sẽ bị ảnh hưởng.**

U nguyên bào võng mạc là một ví dụ về sự xâm nhập không hoàn toàn; không phải tất cả cá nhân bị ảnh hưởng sẽ thể hiện bất kỳ hình thức rõ ràng của bệnh. **Dự đoán** đề cập đến sự gia tăng mức độ nghiêm trọng và biểu hiện trước đó của bệnh với mỗi thế hệ tiếp theo. Một ví dụ về di truyền đột biến cho thấy dự đoán là bệnh Huntington, trong đó tăng cường sự lặp lại CAG trinucleotide dẫn đến biểu hiện sớm của bệnh ở con cái bị ảnh hưởng.

### Tính trạng lặn

**Bệnh di truyền lặn chỉ được biểu hiện khi cơ thể mang hai bản sao của gen (được mô tả là đồng hợp tử cho gen) (xem [khung 7.1](#)).** Các cá thể **dị hợp tử** về gen biểu hiện một kiểu hình bình thường. Khi mang thai, trừ khi phụ nữ đã sàng lọc một bệnh cụ thể dựa trên các yếu tố nguy cơ của cô ấy (ví dụ: hồng cầu hình liềm và xơ nang), người mang gen lặn sẽ không biết rằng họ là những người mang mầm bệnh cho đến khi họ có con cái bị ảnh hưởng. Các ví dụ khác về bệnh di truyền lặn bao gồm bệnh Tay-Sachs và phenylketon niệu.

### Di truyền liên kết NST X

Trong các **bệnh liên quan đến X**, gen bị ảnh hưởng nằm trên nhiễm sắc thể X. Bởi vì nam chỉ có một nhiễm sắc thể X, họ sẽ biểu hiện bệnh nếu nhiễm sắc thể X của họ mang gen bị ảnh hưởng. Nam mang gen bệnh được coi là **bán hợp tử** (hemizygous), trong khi phụ nữ hầu như luôn luôn dị hợp tử. Các bệnh di truyền lặn liên kết với X phổ biến hơn nhiều so với các bệnh di truyền trội liên kết NST X ([Khung 7.2](#)). Một số ví dụ về bệnh di truyền lặn liên kết với X là bệnh máu khó đông và mù màu. Hạ đường huyết là một ví dụ về bệnh di truyền trội liên kết NST X.

### **KHUNG 7.2** Sự khác biệt của bệnh di truyền lặn liên kết với X so với di truyền trội

#### **Bệnh di truyền lặn liên kết với X**

- Thường gặp ở nam hơn nữ.
- Một người đàn ông bị ảnh hưởng sẽ không truyền bệnh cho con trai mình, nhưng tất cả con gái sẽ là người mang gen.
- Bệnh lây truyền từ nữ mang gen sang con trai bệnh

### **Bệnh di truyền trội liên kết với X**

- Một người đàn ông bị bệnh sẽ truyền bệnh cho tất cả các cô con gái của mình, nhưng không cho con trai của mình.
- Con cái mang gen dị hợp tử sẽ truyền gen tới 50% con cái của chúng, trong khi đó con cái đồng hợp tử sẽ truyền gen cho tất cả con của nó.

**Hội chứng Fragile X** là một rối loạn liên kết X gây ra chậm phát triển tâm thần. Nó được gây ra bởi sự lặp lại cytosine - guanine - guanine, trình tự trong một gen cụ thể nằm trên nhiễm sắc thể X. **Di truyền đột biến gen gây bệnh cho thai nhi phụ thuộc vào giới tính của cha mẹ và số lần lặp lại trong gen của cha mẹ.** Nếu số lượng lặp lại là từ 61 đến 200, cá nhân được cho là có tiền đột biến. Những người này có kiểu hình bình thường, mặc dù phụ nữ mang thai sớm có nguy cơ sinh non và suy buồng trứng. Một đột biến đầy đủ được đặc trưng bởi hơn 200 lần lặp lại. Những cá nhân này biểu hiện các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn.

Một người đàn ông có thể truyền gen tiền sinh ung cho con cái của mình, nhưng sự mở rộng đến đột biến hoàn toàn là hiếm ở một người đàn ông có gen tiền đột biến. Một phụ nữ có gen tiền đột biến cũng có thể truyền gen cho cô ấy con cháu; tuy nhiên, gen tiền đột biến có thể mở rộng trong quá trình giảm phân và dẫn đến đột biến hoàn toàn. Phụ nữ có tiền sử gia đình với con trai chậm phát triển, cực kỳ hiếu động, và các vấn đề lời nói và ngôn ngữ nên được làm test sàng lọc hội chứng fragile X. Phụ nữ có suy buồng trứng hoặc tăng FSH trước tuổi 40 năm mà không có nguyên nhân được biết nên được sàng lọc để xác định xem họ có gen tiền đột biến của hội chứng fragile X

### **Di truyền ty thể**

**Di truyền ty thể** khác với các kiểu di truyền khác. Ty thể chứa DNA duy nhất (được gọi là *DNA ty thể*) khác nhau với DNA trong nhân tế bào. Bất kỳ đột biến trong DNA này là chỉ truyền từ mẹ sang tất cả con cái của mình và nếu là con trai bị ảnh hưởng, anh ta sẽ không truyền lại cho bất kỳ đứa con nào của mình

### **Di truyền đa yếu tố**

**Bệnh di truyền đa yếu tố** là do sự kết hợp của các yếu tố, một số di truyền và một số không di truyền (tức là, môi trường). Bệnh di truyền đa yếu tố tái phát trong các gia đình nhưng không được truyền theo bất kỳ mô hình đặc biệt nào. Nhiều bẩm sinh, bất thường cấu trúc hệ thống cơ quan là đa yếu tố, có tỷ lệ mắc trong dân số chung khoảng 1 : 1.000. Ví dụ về các đặc điểm di truyền đa yếu tố là sứt môi, có hoặc không có khe hở vòm miệng; khuyết tật tim bẩm sinh; khuyết tật ống thần kinh (NTD); và não úng thủy.

YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA BỆNH DI TRUYỀN

Một số yếu tố đã được xác định làm tăng nguy cơ sinh con với một bất thường nhiễm sắc thể, bao gồm tuổi mẹ hoặc tuổi mẹ và tiếp xúc với một số loại thuốc. Các yếu tố khác, chẳng hạn như dân tộc hoặc một tiền căn có bệnh của gia đình, có thể chỉ ra rằng một cá nhân mang gen cho bệnh di truyền kiểu Mendel. Bước đầu tiên để đánh giá rủi ro là ghi chép thông tin về gia đình bệnh nhân và tiền căn cá nhân (xem Phụ lục C). Bệnh án này là một phương pháp hiệu quả để có được thông tin liên quan đến tiền sử bệnh lý cá nhân và gia đình, tiếp xúc với cha mẹ, các chất có khả năng gây hại hoặc các vấn đề khác có thể có tác động đến đánh giá và quản lý nguy cơ. Thông tin này có thể được thu thập trước thụ thai trong đánh giá tiền sản hoặc trong lần đầu tiên thăm khám tiền sản trong ba tháng đầu.

Một số bệnh truyền nhiễm, bao gồm cytomegalovirus, rubella và bệnh lây truyền qua đường tình dục (xem Chương 24), cũng như một số loại thuốc (xem Chương 6) có liên quan đến việc tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh. Bệnh đái tháo đường từ trước cũng có thể khiến thai nhi bị bẩm sinh dị thường. Bởi vì những khiếm khuyết này không dựa trên gen, lịch sử gia đình và quy trình xét nghiệm di truyền, chẳng hạn như chọc ối hoặc CVS, không thể được sử dụng để phát hiện những bất thường này. Siêu âm là nền tảng chính của giám sát các bất thường bẩm sinh do nhiễm trùng và gây quái thai.

Tuổi mẹ cao

Mặc dù nguy cơ tăng theo tuổi tác, phần lớn các trường hợp hội chứng Down xảy ra ở phụ nữ dưới 35 tuổi (Bảng 7.3). Ngoài hội chứng Down, các bất thường nhiễm sắc thể khác tăng lên trong tần suất với tuổi mẹ cao (xem Bảng 7.1)

BẢNG 7.3 NGUY CƠ BẤT THƯỜNG NST Ở TUỔI MẸ CAO

Age at Term	Risk for Trisomy 21	Risk for Any Chromosome Abnormality <sup>a</sup>
15	1:1,578	1:454
16	1:1,572	1:475
17	1:1,565	1:499
18	1:1,556	1:525
19	1:1,544	1:555
20	1:1,530	1:585
21	1:1,514	1:615
22	1:1,496	1:645
23	1:1,476	1:675
24	1:1,454	1:705
25	1:1,430	1:735
26	1:1,404	1:765
27	1:1,376	1:795
28	1:1,346	1:825
29	1:1,314	1:855
30	1:1,280	1:885
31	1:1,244	1:915
32	1:1,206	1:945
33	1:1,166	1:975
34	1:1,124	1:1,005
35	1:1,080	1:1,035
36	1:1,034	1:1,065
37	1:986	1:1,095
38	1:936	1:1,125
39	1:884	1:1,155
40	1:830	1:1,185
41	1:774	1:1,215
42	1:716	1:1,245
43	1:656	1:1,275
44	1:594	1:1,305
45	1:530	1:1,335
46	1:464	1:1,365
47	1:396	1:1,395
48	1:326	1:1,425
49	1:254	1:1,455
50	1:179	1:1,485
51	1:102	1:1,515
52	1:63	1:1,545
53	1:34	1:1,575
54	1:19	1:1,605
55	1:10	1:1,635
56	1:5	1:1,665
57	1:3	1:1,695
58	1:2	1:1,725
59	1:1	1:1,755
60	1:1	1:1,785
61	1:1	1:1,815
62	1:1	1:1,845
63	1:1	1:1,875
64	1:1	1:1,905
65	1:1	1:1,935
66	1:1	1:1,965
67	1:1	1:1,995
68	1:1	1:2,025
69	1:1	1:2,055
70	1:1	1:2,085
71	1:1	1:2,115
72	1:1	1:2,145
73	1:1	1:2,175
74	1:1	1:2,205
75	1:1	1:2,235
76	1:1	1:2,265
77	1:1	1:2,295
78	1:1	1:2,325
79	1:1	1:2,355
80	1:1	1:2,385
81	1:1	1:2,415
82	1:1	1:2,445
83	1:1	1:2,475
84	1:1	1:2,505
85	1:1	1:2,535
86	1:1	1:2,565
87	1:1	1:2,595
88	1:1	1:2,625
89	1:1	1:2,655
90	1:1	1:2,685
91	1:1	1:2,715
92	1:1	1:2,745
93	1:1	1:2,775
94	1:1	1:2,805
95	1:1	1:2,835
96	1:1	1:2,865
97	1:1	1:2,895
98	1:1	1:2,925
99	1:1	1:2,955
100	1:1	1:2,985

20	1:1,480	1:525
21	1:1,460	1:525
22	1:1,440	1:499
23	1:1,420	1:499
24	1:1,380	1:475
25	1:1,340	1:475
26	1:1,290	1:475
27	1:1,220	1:454
28	1:1,140	1:434
29	1:1,050	1:416
30	1:940	1:384
31	1:820	1:384
32	1:700	1:322
33	1:570	1:285
34	1:456	1:243
35	1:353	1:178
36	1:267	1:148
37	1:199	1:122
38	1:148	1:104

a Risk for any chromosomal abnormality includes the risk for trisomy 21 and trisomy 18 in addition to trisomy 13, 47,XXY, 47,XYY, Turner syndrome genotype, and other clinically significant abnormalities. Modified from American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for Fetal Aneuploidy. Practice Bulletin 163. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; May 2016.

### **Mang thai trước đó bị ảnh hưởng bởi bất thường nhiễm sắc thể**

Phụ nữ có thai kỳ trước bị ảnh hưởng do trisomy 21, 18, hoặc 13 hoặc bất kỳ trisomy nào khác trong đó thai nhi sống sót ít nhất là tam cá nguyệt thứ hai có nguy cơ mang thai tiếp theo trisomy giống hoặc khác nhau. **Nguy cơ tái phát trisomy là 1.6 đến 8.2 lần nguy cơ tuổi mẹ, tùy thuộc vào một số yếu tố: Loại Trisomy, cho dù chỉ số mang thai là sảy thai, tuổi mẹ ở lần xuất hiện đầu tiên và tuổi mẹ ở lần sinh trước được dùng để chẩn đoán**

Một số, nhưng không phải tất cả, bất thường nhiễm sắc thể giới tính có nguy cơ tái phát. Thai kỳ phức tạp bởi thai nhi XXX hoặc XXY tăng nguy cơ tái phát từ 1,6% đến 2,5% theo nguy cơ tuổi mẹ. Hội chứng Turner (monosomy X; XO) và XYY karyotypes truyền lại một nguy cơ tái phát không tên.

### Tiền căn sảy thai sớm

Ít nhất một nửa của tất cả các trường hợp mất thai trong ba tháng đầu là do thai nhi bất thường nhiễm sắc thể. Phổ biến nhất là monosomy X; đa bội (tam bội hoặc tứ bội); và trisomies 13, 16, 18, 21 và 22.

### Tuổi cha cao

Tăng tuổi cha, đặc biệt là sau 50 tuổi, có xu hướng thai nhi tăng đột biến gen có thể ảnh hưởng đến di truyền liên kết với X và bệnh di truyền trội, chẳng hạn như u xơ thần kinh, loạn sản sụn, hội chứng Apert và hội chứng Marfan.

### Dân tộc

Nhiều bệnh di truyền mendelian xảy ra thường xuyên hơn trong một số nhóm nhất định. Người Mỹ gốc Phi có nguy cơ mắc bệnh hồng cầu hình liềm, nhiều nhất bệnh huyết sắc tố phổ biến ở Hoa Kỳ. Khoảng 8% Người Mỹ gốc Phi mang gen hồng cầu hình liềm, cũng được tìm thấy với tần suất tăng ở những vùng Địa Trung Hải, Caribbean, Latin Người Mỹ và người gốc Trung Đông. Người da trắng Bắc Âu gốc có nguy cơ mắc bệnh xơ nang, với một người mang gen ước tính tỷ lệ phần trăm của 1 trong 22. bệnh Tay-Sachs, Gaucher và Niemann-Pick xảy ra với tần suất lớn hơn ở các chủng người gốc Do Thái Ashkenazi. Các bệnh khác liên quan đến các nhóm dân tộc nhất định là Beta - thalassemia tìm thấy ở một tần số tăng ở các chủng người có nguồn gốc Địa Trung Hải, và  $\alpha$ -thalassemia ở những người có nguồn gốc châu Á.

## SÀNG LỌC TRƯỚC SINH

Bác sĩ sản khoa có trách nhiệm xác định xem phụ nữ có tăng hay không nguy cơ dị tật thai nhi và mô tả và đưa ra thích hợp sàng lọc trước sinh hoặc xét nghiệm chẩn đoán. Xét nghiệm chẩn đoán di truyền trước khi sinh nhằm xác định, với sự chắc chắn nhất có thể, cho dù rối loạn di truyền cụ thể hoặc tình trạng hiện diện ở bào thai. Ngược lại, sàng lọc di truyền trước khi sinh được thiết kế để đánh giá xem bệnh nhân có ở tăng nguy cơ thai nhi bị ảnh hưởng bởi rối loạn di truyền.

*Một sàng lọc xét nghiệm khác với xét nghiệm chẩn đoán ở chỗ xét nghiệm sàng lọc chỉ đánh giá nguy cơ rằng một đứa trẻ sẽ bị bệnh di truyền; họ không thể xác nhận hoặc loại trừ sự hiện diện của bệnh. Một xét nghiệm chẩn đoán được đưa ra nếu xét nghiệm sàng lọc là dương tính, để đánh giá xem bệnh có hay không có trong phát triển thai nhi.*

Xét nghiệm sàng lọc di truyền thường xuyên được cung cấp cho tất cả phụ nữ để phát hiện NTD, hội chứng Down và trisomy 18. Ngoài ra, các người thuộc các nhóm dân tộc có thể được kiểm tra để phát hiện xem họ có mang gen cho một rối loạn đặc biệt nào không.

### Sàng lọc tam cá nguyệt đầu tiên

Các xét nghiệm sàng lọc trong ba tháng đầu được sử dụng để đánh giá nguy cơ hội chứng Down, trisomy 18 và trisomy 13 ở thai đang phát triển. *Một lợi thế sàng lọc tam cá nguyệt đầu*



tiên là các xét nghiệm được thực hiện đủ sớm vì vậy quyết định có thể được đưa ra liên quan đến việc tiếp tục mang thai, nếu cần thiết (Bảng 7.4). Nhược điểm bao gồm sự cần thiết của chuyên ngành đào tạo và thiết bị siêu âm thích hợp để đạt được NT đo lường tối ưu và sự sẵn có của CVS. Phát hiện mang thai ở mức cao nguy cơ mắc hội chứng Down trong ba tháng đầu tiên rất hữu ích nếu kiểm tra chẩn đoán xâm lấn (tức là CVS) không thể được thực hiện để xác minh phát hiện, hoặc DNA không có tế bào để tăng độ nhạy và độ đặc hiệu sàng lọc.

**TABLE 7.4** DOWN SYNDROME SCREENING TESTS AND DETECTION RATES (5% POSITIVE SCREEN RATE)

Screening Test	Detection Rate (%)
<b>First Trimester</b>	
NT measurement	64–70 <sup>a</sup>
NT measurement, PAPP-A, free or total $\beta$ -hCG <sup>b</sup>	82–87 <sup>a</sup>
<b>Second Trimester</b>	
Triple screen (MSAFP, hCG, unconjugated estriol)	69 <sup>a</sup>
Quadruple screen (MSAFP, hCG, unconjugated estriol, inhibin A)	81 <sup>a</sup>
<b>First Plus Second Trimester</b>	
Integrated (NT, PAPP-A, quad screen)	96 <sup>c</sup>
Serum integrated (PAPP-A, quad screen)	88 <sup>c</sup>
Stepwise sequential	95 <sup>a</sup>
Contingent sequential	88–94 <sup>d</sup>
Cell-free DNA (in patients who receive a result)	99 <sup>e</sup>

### Sàng lọc huyết thanh

Sàng lọc huyết thanh học kỳ đầu tiên cho hội chứng Down bao gồm các xét nghiệm đại diện cho hai dấu hiệu sinh hóa: **HCG** tự do hay toàn phần và **protein huyết tương liên quan đến thai kỳ (PAPP-A)**. Một mức độ cao của hCG (1,98 của trung vị quan sát được trong phôi euploid [MoM]) và giảm PAPP-A (0,43 MoM) có liên quan đến hội chứng Down.

### Siêu âm

Một dấu hiệu siêu âm cho hội chứng Down là độ mờ da gáy (**nuchal transparency - NT**), một lớp chất lỏng ở phía sau cổ của thai nhi có thể được nhìn thấy trong khoảng từ 10 đến 14 tuần tuổi thai (Hình 7.4). Tăng kích thước của NT trong khoảng thời gian từ 10 4/7 đến 13 6/7 tuần thai là được xem như là một đặc trưng sớm của một loạt các nhiễm sắc thể, bất thường về di truyền và cấu trúc. Nguy cơ mang thai bất lợi tỷ lệ thuận với mức độ mở rộng của độ mờ da gáy. Khi được sử dụng một mình, phép đo NT có tỷ lệ phát hiện cho hội chứng Down 64% đến 70%. Kết hợp đo NT với các dấu hiệu sinh hóa khác trong ba tháng đầu tiên mang lại tỷ lệ phát hiện từ 82% đến 87% Hội chứng Down, với tỷ lệ dương tính giả 5%, bằng hoặc cao hơn hơn xét nghiệm

sàng lọc tam cá nguyệt thứ hai. Phụ nữ bị tăng nguy cơ dị tật với xét nghiệm sàng lọc trong ba tháng đầu nên được đưa ra tư vấn di truyền và xét nghiệm chẩn đoán bằng CVS hoặc chọc ối trong tam cá nguyệt thứ hai. Một xét nghiệm khác là DNA tự do không xâm lấn



**FIGURE 7.4.** Nuchal area. Measurement is taken of the lucent area in the posterior neck (*calipers*), with the posterior caliper placed just inside the echogenic skin (*arrowhead*). The amnion (*arrow*) should not be mistaken for the skin. (From Doubilet PM, Benson CB. *Atlas of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003:10f.)

Một số kết quả siêu âm ba tháng đầu khác đã được đánh giá là các dấu hiệu tiềm năng cho lệch bội trong tam cá nguyệt lần đầu tiên và thứ hai. Nếu độ mờ da gáy mở rộng, dị thường rõ ràng hoặc Hygroma kystique được xác định trên siêu âm, bệnh nhân nên được tư vấn di truyền và xét nghiệm chẩn đoán cho lệch bội cũng như siêu âm theo dõi cho bất thường cấu trúc thai nhi. Giải thích nguy cơ cao mắc bệnh tim bẩm sinh ở những thai nhi này, đề nghị cho thai nhi siêu âm tim. Bệnh nhân độ mờ da gáy lớn hoặc Hygroma kystique và karyotype bình thường của thai nhi nên được đánh giá các cấu trúc giải phẫu trong tam cá nguyệt thứ hai, siêu âm tim thai, và tư vấn thêm về khả năng hội chứng di truyền không được phát hiện bằng sàng lọc lệch bội.

### **DNA tế bào lưu hành tự do**

DNA tế bào lưu hành tự do được tìm thấy trong huyết tương của mẹ và có thể được sử dụng như một xét nghiệm sàng lọc đối với những phụ nữ có nguy cơ dị tật cao. Sàng lọc có thể được thực hiện từ sớm nhất là 10 tuần tuổi thai cho đến khi sinh. Các độ nhạy và độ đặc hiệu của trisomies 21, 18 và 13, và giới tính nhiễm sắc thể lệch bội đều lớn hơn 90%. Tuy nhiên, DNA tế bào lưu hành tự do âm tính không đảm bảo sự vắng mặt của lệch bội. Tương tự như vậy, một bệnh nhân

có DNA tế bào lưu hành tự do kết quả dương tính nên được cho xét nghiệm chẩn đoán xâm lấn trước khi quyết định chấm dứt hoặc quản lý khác. Phụ nữ DNA tế bào lưu hành tự do xét nghiệm dương tính hoặc xét nghiệm không xác định nên được tư vấn di truyền và xét nghiệm chẩn đoán trước khi quyết định chấm dứt thai kỳ. Bởi vì dương tính là một xét nghiệm sàng lọc có khả năng cho kết quả xét nghiệm dương tính giả, nên không nên sử dụng xét nghiệm này để thay thế cho test chẩn đoán.

### Sàng lọc tam cá nguyệt thứ hai

Sàng lọc tam cá nguyệt thứ hai có thể là lựa chọn duy nhất nếu một phụ nữ được kiểm tra lần đầu tiên trong tam cá nguyệt thứ hai của thai kỳ. Người phụ nữ đã được sàng lọc trong ba tháng đầu để kiểm tra dị tật không nên trải qua sàng lọc huyết thanh tam cá nguyệt thứ hai độc lập trong cùng một thai kỳ. Khi các kết quả kiểm tra này được diễn giải độc lập, tỷ lệ dương tính giả tăng lên, dẫn đến nhiều thủ thuật xâm lấn không cần thiết (11% 17%). Sau sàng lọc tam cá nguyệt thứ nhất, tam cá nguyệt thứ hai tiếp theo sàng lọc hội chứng Down không được chỉ định, trừ khi nó đang được thực hiện như một thành phần của một bộ nhiều test (giải thích sau), stepwise sequential test, or contingent sequential test.

### Triple and Quadruple Screening Tests

Một mối liên quan giữa nồng độ  **$\alpha$ -fetoprotein** huyết thanh mẹ thấp (AFP) và hội chứng Down đã được báo cáo vào năm 1984. Trong những năm 1990, hCG và estriol không liên hợp được sử dụng kết hợp với AFP huyết thanh của mẹ để cải thiện tỷ lệ phát hiện hội chứng Down và trisomy 18. Mức AFP huyết thanh của mẹ trong phạm vi ở thai kỳ hội chứng Down là giảm còn 0,74 MoM. HCG nguyên vẹn được tăng lên trong các thai kỳ bị ảnh hưởng, với mức trung bình 2,06 MoM, trong khi estriol không liên hợp giảm xuống mức trung bình 0,75 MoM. **Khi cấp độ của cả ba điểm đánh dấu (triple screen) được sử dụng để thể hiện mối liên quan giữa tuổi mẹ và hội chứng Down, tỷ lệ phát hiện hội chứng Down là xấp xỉ 70%; khoảng 5% của tất cả các trường hợp mang thai sẽ có test dương tính.**

Thông thường, mức độ của cả ba điểm đánh dấu đều giảm khi thai nhi có trisomy 18. **Thêm chất ức chế A vào triple screen (quadruple screen) cải thiện tỷ lệ phát hiện hội chứng Down lên khoảng 80%.** Giá trị trung bình của chất ức chế A của mẹ được tăng lên ở mức 1,77 MoM trong thai kỳ hội chứng Down, nhưng chất ức chế A không được sử dụng trong tính toán nguy cơ cho trisomy 18. Những xét nghiệm sàng lọc sinh hóa này là thực hiện lúc 15 đến 22 tuần tuổi thai.

### Sàng lọc siêu âm

**Trong tam cá nguyệt thứ hai, bất thường hỗn hợp, chẳng hạn như khuyết tật tim, cũng như một nhóm các đánh dấu siêu âm tinh tế (soft markers), có thể là liên quan đến tăng nguy cơ mắc hội chứng Down ở một số phụ nữ (Khung 7.3).** Mặc dù phát hiện về các soft markers không tăng đáng kể nguy cơ mắc hội chứng Down, chúng nên được xem xét trong bối cảnh kết quả sàng lọc ba tháng đầu, tuổi bệnh nhân và tiền sử. Các tầm quan trọng của các dấu hiệu siêu âm được xác định bởi tam cá nguyệt thứ hai kiểm tra siêu âm ở một bệnh nhân đã có ba tháng đầu âm tính kết

qua kiểm tra sàng lọc là không rõ. Các nghiên cứu chỉ ra rằng phát hiện cao nhất tỷ lệ đạt được với sự kết hợp có hệ thống của các dấu hiệu siêu âm và bất thường hỗn hợp, chẳng hạn như nếp gấp dày và khuyết tật tim. Tuy nhiên, phát hiện siêu âm tam cá nguyệt thứ hai bất thường xác định một dị tật bẩm sinh lớn làm tăng đáng kể nguy cơ dị tật và đảm bảo tư vấn thêm và cung cấp một quá trình chẩn đoán

### **KHUNG 7.3 Một số Soft Markers trên siêu âm trong hội chứng Down**

- Nuchal fold (số thai)
- NỐT TĂNG ÂM VANG TRONG TIM (Echogenic intracardiac focus)
- Mild ventriculomegaly (giãn não thất nhẹ)
- Ruột tăng âm
- Xương đùi ngắn hoặc xương cánh tay
- Xương mũi thiếu
- Giãn bể thận (pyelectasis)

### **Sàng lọc các khuyết tật ống thần kinh (NTDs)**

AFP huyết thanh của mẹ cũng được sử dụng để sàng lọc NTD, nghĩa là bất thường bẩm sinh cấu trúc của não và cột sống. NTD xảy ra trong khoảng 1,4 đến 2 trên 1.000 ca sinh ở Hoa Kỳ và là bất thường bẩm sinh lớn thứ hai phổ biến trên toàn thế giới (dị tật tim là phổ biến nhất). Đánh giá AFP huyết thanh của mẹ là một xét nghiệm sàng lọc hiệu quả cho NTD và nên được làm cho tất cả phụ nữ mang thai, trừ khi họ có kế hoạch đo AFP nước ối như một phần của chẩn đoán trước sinh cho bất thường nhiễm sắc thể hoặc bệnh tật di truyền khác.

Hầu hết các trường hợp mang thai bị ảnh hưởng có thể được xác định bởi một bà mẹ tăng mức AFP huyết thanh, được xác định là 2,5 MoM cho thai kỳ một con. Phụ nữ với xét nghiệm sàng lọc dương tính sẽ được kiểm tra siêu âm để phát hiện các nguyên nhân xác định kết quả dương tính giả (ví dụ: tử vong thai nhi, đa thai và đánh giá thấp tuổi thai) và cho mục tiêu nghiên cứu về giải phẫu thai nhi cho NTD và các khuyết tật khác liên quan đến AFP huyết thanh mẹ cao. Khoảng 90% trẻ sơ sinh bị NTD được sinh ra ở những phụ nữ không có tiền sử gia đình hoặc dùng thuốc sẽ chỉ ra rằng họ có nguy cơ gia tăng. Trong khi thường xuyên cung cấp chọc ối cho tất cả phụ nữ có AFP huyết thanh mẹ tăng cao trước khi siêu âm giải phẫu thai nhi sẽ phát hiện 98% tất cả các khuyết tật ống thần kinh, nhiều phụ nữ sẽ trải qua một lần chọc ối và có nguy cơ mất thai không cần thiết. **Axit folic** đã được chứng minh là ngăn ngừa tái phát và sự xuất hiện của NTD. **Bởi vì hầu hết các phụ nữ có nguy cơ cao không biết điều đó cho đến khi họ có một đứa con bị ảnh hưởng, tất cả phụ nữ nên được khuyến khích uống một loại vitamin có chứa ít nhất 0,4 mg axit folic trước khi sinh.** Đối với những phụ nữ trước đây đã có con bị NTD, liều khuyến cáo là 4 mg mỗi ngày.

### **Integrated Screening**

Kết quả sàng lọc cả tam cá nguyệt đầu tiên và thứ 2 và siêu âm có thể được kết hợp để tăng khả năng phát hiện hội chứng Down. **Cách tiếp cận trên nền tảng này sử dụng cả hai dấu hiệu của tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai để điều chỉnh liên quan đến tuổi và nguy cơ sinh con mắc hội chứng Down.** Kết quả chỉ được báo cáo sau cả hai xét nghiệm sàng lọc tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai hoàn thành Integrated Screening cung cấp độ nhạy cao nhất với tỷ lệ dương tính giả thấp nhất. Tỷ lệ dương tính giả thấp hơn dẫn đến ít hơn các xét nghiệm xâm lấn và do đó, ít tổn thất thông thường liên quan đến thủ thuật mang thai. Mặc dù một số bệnh nhân đánh giá sàng lọc sớm, những người khác sẵn sàng chờ vài tuần nếu làm như vậy sẽ giúp cải thiện tỷ lệ phát hiện và ít có khả năng họ sẽ cần chẩn đoán xâm lấn kiểm tra. Mối quan tâm về Integrated Screening bao gồm tâm trạng lo lắng có thể được xuất hiện khi họ chờ 3 đến 4 tuần giữa lúc bắt đầu và hoàn thành sàng lọc và mất cơ hội làm CVS nếu sàng lọc ba tháng đầu cho thấy nguy cơ dị tật cao. Một hạn chế khác của Integrated Screening là sự không tuân thủ second blood draw..

## CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH LÝ DI TRUYỀN

Chẩn đoán di truyền trước khi sinh nên được làm trong trường hợp có nguy cơ tăng rõ rệt về rối loạn di truyền của thai nhi có thể là được chẩn đoán bằng một hoặc nhiều phương pháp. Sàng lọc hoặc chẩn đoán trước sinh được đề nghị cho tự chọn và thông báo. Trong hầu hết các trường hợp, kết quả kiểm tra là bình thường và cung cấp cho bệnh nhân một mức độ đảm bảo rằng rối loạn không ảnh hưởng đến thai nhi, mặc dù không có gì đảm bảo rằng thai nhi là bình thường và không có bất thường. Chẩn đoán di truyền sớm trước sinh cũng cho phép bệnh nhân lựa chọn chấm dứt thai kỳ bị ảnh hưởng. Ngoài ra, chẩn đoán rối loạn di truyền có thể cho phép bệnh nhân chuẩn bị cho sự ra đời của một đứa trẻ bất thường và, trong một số trường hợp, có thể rất quan trọng trong việc thiết lập một kế hoạch chăm sóc khi mang thai, chuyển dạ, sinh, và thời kỳ sơ sinh ngay lập tức.

### Xét nghiệm thể mang (carrier screening)

Người có tiền sử gia đình mắc một chứng rối loạn di truyền nhưng cho thấy không có dấu hiệu của rối loạn có thể xét nghiệm thể mang để xác định nguy cơ truyền bệnh cho con cháu. Ngoài ra, những người thuộc dân tộc nhất định có liên quan đến di truyền rối loạn có thể trải qua xét nghiệm thể mang. Thông tin xét nghiệm thể mang nên được cung cấp cho mọi phụ nữ mang thai. Xét nghiệm thể mang và tư vấn nên được thực hiện trước khi mang thai bởi vì điều này cho phép các cặp vợ chồng tìm hiểu về nguy cơ sinh sản của họ và xem xét phạm vi đầy đủ nhất của các lựa chọn sinh sản.

Ví dụ, trường cao đẳng sản phụ khoa Hoa Kỳ (Cao đẳng) khuyến nghị rằng các cá nhân có nguồn gốc Do Thái Ashkenazi nên được kiểm tra trước khi mang thai hoặc đầu thai kỳ cho bệnh Tay-Sachs, bệnh Canavan, xơ nang và rối loạn chức năng gia đình. Cũng có những khuyến cáo cho các nhóm dân tộc khác

Xét nghiệm thể mang bao gồm kiểm tra các tế bào thu được từ nước bọt hoặc máu. Các gen chịu trách nhiệm cho nhiều bệnh đã được xác định và **thử nghiệm trực tiếp** cho sự hiện diện của một



đột biến cụ thể có thể được thực hiện. Ví dụ về các bệnh mà xét nghiệm trực tiếp thấy được là bệnh Tay-Sachs, Hemophilia A, xơ nang, bệnh hồng cầu hình liềm, bệnh Canavan, rối loạn chức năng gia đình, và thalassemia. Đối với các rối loạn gây bệnh đột biến chưa được phân định, yêu cầu thử nghiệm gián tiếp. **Kiểm tra gián tiếp** đề cập đến kỹ thuật RFLP (**restriction fragment length polymorphisms**) được liên kết với một đột biến. Những trình tự này, được gọi là có thể được kiểm tra bởi Southern blot (Thẩm tách Nam). Thử nghiệm gián tiếp không chính xác như thử nghiệm trực tiếp.

Một người thường được thử nghiệm đầu tiên. Nếu một người bị phát hiện là người mang gen của một rối loạn đặc biệt, những người khác cũng được thử nghiệm. Nếu cả hai người là người mang gen, tư vấn di truyền nên được cung cấp để cung cấp thêm thông tin liên quan đến nguy cơ truyền bệnh.

### Quy trình chẩn đoán thai nhi

Phân tích DNA trước khi sinh đòi hỏi các tế bào có nhân của thai nhi, hiện đang thu được bằng cách chọc ối, CVS hoặc **lấy mẫu máu rốn qua da (PUBS)**

### Chọc ối

**Chọc ối** là rút 20 đến 30 mL nước ối xuyên qua thành bụng, dưới hướng dẫn siêu âm đồng thời, với kim 20- hoặc 22-. Chọc dò di truyền truyền thống thường được thực hiện từ 15 đến 20 tuần tuổi thai. Phân tích trực tiếp chất nổi nước ối có thể cho xét nghiệm AFP và acetylcholinesterase; như là phân tích cho phép phát hiện NTD của thai nhi và cấu trúc thai nhi khác khiếm khuyết (ví dụ, khiếm khuyết cơ thành bụng (omphalocele) và bệnh gastroschisis)

Các nghiên cứu đã xác nhận sự an toàn của chọc ối cũng như độ chính xác chẩn đoán tế bào (> 99%). Nguy cơ sảy thai ít hơn 1%. Các biến chứng xảy ra không thường xuyên, bao gồm xuất huyết âm đạo thoáng qua hoặc rò rỉ nước ối trong khoảng 1% đến 2% tất cả các trường hợp và viêm màng đệm (còn được gọi là nhiễm trùng ối) trong ít hơn 1 trên 1.000 trường hợp. Tỷ lệ sống sót sau sinh trong trường hợp rò rỉ nước ối sau khi chọc ối giữa kỳ là lớn hơn hơn 90%.

Chọc dò sớm được thực hiện từ 11 đến 13 tuần tuổi thai, tỷ lệ mất thai và biến chứng cao hơn đáng kể so với chọc ối truyền thống cũng như nước ối nhiều hơn đáng kể. Vì những lý do này, chọc ối sớm trước 14 tuần thai kì không nên được thực hiện.

### Sinh thiết gai nhau (CVS) Chorionic Villus Sampling

CVS được phát triển để cung cấp chẩn đoán trước sinh trong ba tháng đầu. CVS được thực hiện sau 10 tuần thai bằng cách Sinh thiết gai nhau qua cổ tử cung hoặc sinh thiết gai nhau qua màng đệm (nhau thai chưa trưởng thành) dưới hướng dẫn siêu âm. Các thử nghiệm của nhiều trung tâm gần đây có CVS đã được chứng minh có độ an toàn và độ chính xác tương tự tỷ lệ so với truyền thống (tức là, được thực hiện tại hoặc sau 15 tuần thai kỳ) chọc ối; CVS xuyên cổ tử cung



có nguy cơ sảy thai cao hơn. Các rối loạn cần phân tích nước ối, chẳng hạn như NTD, không thể được chẩn đoán với CVS. Ngoài ra còn có một đường cong liên quan với hiệu suất an toàn của CVS. Ưu điểm chính của CVS so với chọc ối là thủ thuật có thể được thực hiện sớm hơn trong thai kỳ và các tế bào khả thi thu được bởi CVS để phân tích cho phép rút ngắn thời gian xử lý mẫu vật (5 -7 ngày so với 7 -14 ngày), vì vậy kết quả là có sẵn sớm hơn trong thai kỳ.

*Tỷ lệ sảy thai liên quan đến CVS chứng tỏ rằng việc tiếp cận và có thể nguy cơ liên quan đến chọc ối giữa tam cá nguyệt. Biện chứng thường gặp nhất của CVS là đốm máu âm đạo hoặc chảy máu, xảy ra ở 32% bệnh nhân sau CVS xuyên cổ tử cung được thực hiện. Tỷ lệ mất sau CVS xuyên thành bụng là ít hơn. Ở đây có được báo cáo rằng CVS được thực hiện trước 10 tuần tuổi thai là liên quan đến mất chi và khuyết tật tim. Mặc dù các hiệp hội đang tranh cãi, BS nên thảo luận với bệnh nhân trong quá trình tư vấn. Cho đến khi có thêm thông tin, CVS không nên được thực hiện trước 10 tuần tuổi thai.*

### **Percutaneous Umbilical Blood Sampling**

PUBS, còn được gọi là **cordrialesis**, thường được thực hiện sau 20 tuần của thai kỳ và trước đây đã được sử dụng để lấy máu thai nhi và phân tích thành phần (ví dụ, hematocrit, tình trạng Rh và tiểu cầu), cũng như phân tích tế bào học và DNA. Các chỉ dẫn cho PUBS đang giảm. Một lợi ích chính của PUBS là khả năng thực hiện nhanh chóng (18 giờ - 24 giờ) karyotypes thai nhi. Tuy nhiên, với sự ra đời của FISH, cần có một quy trình để phòng ngừa khả năng biến chứng (nghĩa là, PUBS) Tỷ lệ mất thai liên quan đến PUBS đã được báo cáo là ít hơn 2%. Cordrialesis hiếm khi cần thiết nhưng có thể hữu ích để đánh giá thêm nhiễm sắc thể khảm được phát hiện sau CVS hoặc chọc ối được thực hiện.

Các phương pháp chẩn đoán trước sinh khác bao gồm **lấy mẫu da thai nhi, thai nhi sinh thiết mô** (cơ và gan), và **nội soi phôi thai** (fetoscopy). Các thủ tục này là chỉ được sử dụng để chẩn đoán các rối loạn hiếm gặp không thể chẩn đoán bằng phương pháp ít xâm lấn.

### **Các xét nghiệm khác**

Sau khi có được các tế bào của thai nhi, một loạt các xét nghiệm và phân tích có thể được thực hiện. **Karyotype** là một vi ảnh của các nhiễm sắc thể được thực hiện trong kì giữa, khi các nhiễm sắc thể đã đóng xoắn. Một hình ảnh riêng biệt được tạo ra từ mỗi nhiễm sắc thể riêng lẻ từ vi ảnh này. Các nhiễm sắc thể sau đó được kết hợp với tương đồng của chúng, sao cho karyotyp cho thấy các cặp nhiễm sắc thể. Bởi vì hầu hết các tế bào thai nhi trong mẫu vật nước ối thu được qua chọc ối không có trong kì giữa, những mẫu này trước tiên phải được nuôi cấy (trưởng thành) để thực hiện phân tích karyotyp. Một lợi thế của CVS so với chọc ối là CVS cho phép phân tích tế bào và DNA nhanh chóng, bởi vì tế bào học thu được từ nhau thai ba tháng đầu có nhiều khả năng ở metaphase hơn là trong tế bào nước ối.

FISH là một kỹ thuật liên quan đến phản ứng huỳnh quang của các đầu dò di truyền đối với các nhiễm sắc thể cụ thể, phổ biến nhất là 13, 18, 21, X và Y. FISH có thể xác định sự bất thường về

số lượng nhiễm sắc thể và kết quả thường là có sẵn trong 48 giờ. Mặc dù phân tích FISH đã được chứng minh là kết quả chính xác, dương tính giả và âm tính giả đã được báo cáo. Do đó, việc ra quyết định lâm sàng nên dựa trên thông tin từ FISH cùng với karyotyp truyền thống, kết quả siêu âm hoặc kết quả xét nghiệm sàng lọc dương tính. **Kỹ thuật SKY** tương tự FISH nhưng có thể được thực hiện cho tất cả các nhiễm sắc thể. SKY rất hữu ích trong việc phát hiện chuyển đoạn

**Kỹ thuật lai so sánh hệ gen (Comparative genomic hybridization (CGH))** là một phương pháp tiên hóa trong đó xác định mất đoạn và lặp đoạn. Cách tiếp cận này đã được chứng minh là hữu ích trong việc xác định những bất thường trong những người chậm phát triển và bất thường về thể chất, khi kết quả phân tích nhiễm sắc thể truyền thống là bình thường. Hiện tại, việc sử dụng CGH trong chẩn đoán trước sinh bị hạn chế do khó khăn trong việc diễn giải những thay đổi DNA được tiết lộ thông qua CGH có thể là thay đổi bình thường đa dạng trong dân số. Cho đến khi có nhiều dữ liệu hơn, việc sử dụng CGH cho chẩn đoán trước sinh thường quy không được khuyến khích.

### **Tư vấn di truyền**

Nhiều cặp vợ chồng có nguy cơ sinh con bị rối loạn di truyền có thể hưởng lợi từ tư vấn di truyền, trong đó có người chăm sóc sức khỏe ban đầu, nhà di truyền y học hoặc chuyên gia được đào tạo khác cung cấp thông tin và lựa chọn cho cá nhân hoặc gia đình về rối loạn di truyền và nguy cơ. Bằng cách sử dụng các câu hỏi về tiền sử gia đình và di truyền như những người được tìm thấy trong ACOG Antepartum Record, nhà cung cấp có thể chỉ ra yếu tố nguy cơ di truyền gợi ý cho nhà cố vấn di truyền. Các nhà di truyền học thường sẽ hoàn thành ít nhất một phá hệ gồm ba thế hệ để xem xét khả năng di truyền và các cá nhân cụ thể trong gia đình có nguy cơ cho một tình trạng di truyền nhất định. Lý tưởng nhất là tư vấn trước khi thụ thai. Các yếu tố chính trong tư vấn di truyền là chẩn đoán chính xác, giao tiếp và lựa chọn gián tiếp. Chức năng tư vấn viên không phải là đưa ra ý kiến nhưng để cung cấp thông tin sẽ cho phép các cặp vợ chồng quyết định lựa chọn.

Tư vấn hướng vào việc giúp đỡ bệnh nhân hoặc gia đình ở các mục sau:

- Hiểu các sự kiện y tế, bao gồm chẩn đoán, có thể là bệnh lý, và quản lý có sẵn
- Đánh giá cao cách thức di truyền góp phần gây rối loạn và nguy cơ xảy ra hoặc tái phát ở những người thân cụ thể
- Hiểu các lựa chọn để đối phó với nguy cơ tái phát, bao gồm chẩn đoán di truyền trước khi sinh
- Chọn tiến trình hành động có vẻ phù hợp theo quan điểm về nguy cơ và các mục tiêu của gia đình và hành động theo quyết định đó
- Điều chỉnh tốt nhất có thể đối với rối loạn ở người bị ảnh hưởng và nguy cơ tái phát ở một thành viên khác trong gia đình

Tư vấn di truyền cũng có thể liên quan đến các lựa chọn sinh sản thay thế (ví dụ: chấm dứt thai kỳ, triệt sản vĩnh viễn, mang thai có chọn lọc hạn chế, thụ tinh, hiến trứng). Bệnh nhân cũng nên

hiểu rằng các yếu tố bên ngoài, chẳng hạn như các công ty bảo hiểm, có thể có thể để có được kết quả xét nghiệm di truyền.

## DI TRUYỀN HỌC UNG THƯ: TÀM SOÁT UNG THƯ

Hiện nay người ta biết rằng một số bệnh ung thư vú và buồng trứng có một khuynh hướng di truyền. Các xét nghiệm di truyền đã được phát triển để phát hiện một số gen này, bác sĩ phụ khoa đóng vai trò quan trọng trong việc xác định những người có khuynh hướng di truyền cho bệnh ung thư và đảm bảo rằng họ được làm các xét nghiệm sàng lọc thích hợp. Bước đầu tiên quan trọng nhất trong xác định phụ nữ có nguy cơ cao mắc ung thư di truyền là phân tích kỹ lưỡng tiền sử gia đình. Mạnh mẽ cho bệnh ung thư di truyền có thể bao gồm tiền sử ung thư người thân độ một, ung thư xảy ra ở độ tuổi trẻ, ung thư nhiều các thể hệ, hoặc nhiều bệnh ung thư khác nhau trong một cá nhân. Dựa trên những phát hiện, xét nghiệm thêm và tư vấn di truyền có thể được chỉ định.

### Ung thư vú và buồng trứng

Các gen **BRCA1** và **BRCA2** đã được xác định là chịu trách nhiệm cho hình thức di truyền của cả ung thư vú và ung thư buồng trứng. Lâm sàng quan trọng Các đột biến BRCA đã được tìm thấy ở khoảng 1 trong 40 người Do Thái Ashkenazi phụ nữ và được ước tính xảy ra ở khoảng 1 trong 300 đến 800 phụ nữ ở dân số Hoa Kỳ không Do Thái nói chung. Các tiêu chí được phát triển bởi ACOG cho Giới thiệu thử nghiệm BRCA như sau:

- Phụ nữ bị ung thư vú ở độ tuổi 40 trở xuống
- Phụ nữ bị ung thư buồng trứng, ung thư phúc mạc nguyên phát hoặc ung thư ống vòi trứng grade cao, mô học huyết thanh ở mọi lứa tuổi
- Phụ nữ bị ung thư vú hai bên (đặc biệt nếu là trường hợp đầu tiên ung thư vú được chẩn đoán ở độ tuổi từ 50 tuổi trở xuống)
- Phụ nữ bị ung thư vú ở độ tuổi từ 50 tuổi trở xuống, Người thân bị ung thư vú ở độ tuổi 50 trở xuống
- Phụ nữ gốc Ashkenazi bị ung thư vú ở tuổi 50 tuổi hoặc trẻ hơn
- Phụ nữ bị ung thư vú ở mọi lứa tuổi và hai hoặc nhiều người thân bị ung thư vú ở mọi lứa tuổi (đặc biệt nếu ít nhất một trường hợp vú ung thư được chẩn đoán ở tuổi 50 hoặc trẻ hơn)
- Phụ nữ không bị ảnh hưởng có họ hàng gần đáp ứng một trong các tiêu chí kiểm tra BRCA trước đây ở những người có nguy cơ cao hơn được chỉ định nếu

Sau đây là hiện tại:

- Phụ nữ có tiền sử bị ung thư vú và ung thư buồng trứng
  - Phụ nữ bị ung thư buồng trứng và có họ hàng gần với ung thư buồng trứng hoặc ung thư vú tiền mãn kinh hoặc cả hai
- Phụ nữ bị ung thư buồng trứng là người gốc Do Thái Ashkenazi
- Phụ nữ bị ung thư vú ở độ tuổi từ 50 tuổi trở xuống liên quan đến ung thư buồng trứng hoặc ung thư vú nam ở mọi lứa tuổi

- Phụ nữ của Do Thái Ashkenazi có tổ tiên bị ung thư vú được chẩn đoán ở tuổi 40 hoặc trẻ hơn
- Phụ nữ có họ hàng gần với đột biến *BRCA1* hoặc *BRCA2* đã biết

### Ung thư khác

Ngoài ung thư vú, các bệnh ung thư khác đã được phát hiện có thành phần di truyền. Một hội chứng di truyền được gọi là **hereditary nonpolyposis colorectal cancer type A (HNPCC type A)** hoặc **hội chứng Lynch I**, làm tăng nguy cơ phát triển ung thư đại tràng. Tiền sử gia đình ung thư đại tràng, nội mạc tử cung, niệu quản hoặc thận nên báo cho phòng khám để sàng lọc các gen liên kết HNPCC. **HNPCC loại B** hoặc **hội chứng Lynch II**, là một hội chứng di truyền trội làm tăng nguy cơ mắc tất cả các bệnh ung thư trong hội chứng Lynch I cũng như buồng trứng, ung thư dạ dày và tuyến tụy. Cá nhân hoặc gia đình mà có yếu tố nguy cơ có thể trải qua thử nghiệm di truyền để xác định xem họ có khiếm khuyết gen. Các tiêu chí như sau:

- Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung hoặc đại trực tràng được chẩn đoán trước 50 tuổi
- Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung hoặc buồng trứng khởi phát cùng lúc hoặc u tuyến đại trực tràng xuất hiện không đồng bộ hoặc khối u liên quan đến Lynch / HNPCC khác tại bất kỳ tuổi tác nào
- Bệnh nhân ung thư đại trực tràng với thâm nhiễm tế bào lympho, u tế bào lympho ngoại biên, phản ứng lymphoc giống như Crohn (Crohn-like lymphocytic reaction), biệt hóa dạng vòng / nhầy, hoặc mô hình tăng trưởng tủy (medullary growth pattern) được chẩn đoán trước 60 tuổi
- Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung hoặc đại trực tràng và độ một liên quan với đến Lynch/HNPCC\* được chẩn đoán trước tuổi 50
- Bệnh nhân ung thư đại trực tràng hoặc nội mạc tử cung được chẩn đoán ở mọi lứa tuổi có hai hoặc nhiều người thân cấp một hoặc cấp hai † với các khối u liên quan đến Lynch/HNPCC\*, bất kể tuổi tác.

### LƯU Ý LÂM SÀNG

Tiền sử di truyền bệnh nhân là nghi ngờ cho hội chứng fragile X. Bác sĩ giải thích làm thế nào bệnh này có thể di truyền trong gia đình của cô ấy và giới thiệu cô ấy cho làm xét nghiệm máu. Nếu kết quả cho thấy cô ấy có thể là người mang gen, bác sĩ giải thích điều gì xét nghiệm thai bổ sung, cùng với bất kỳ nguy cơ nào của các quy trình đối với thai kỳ.