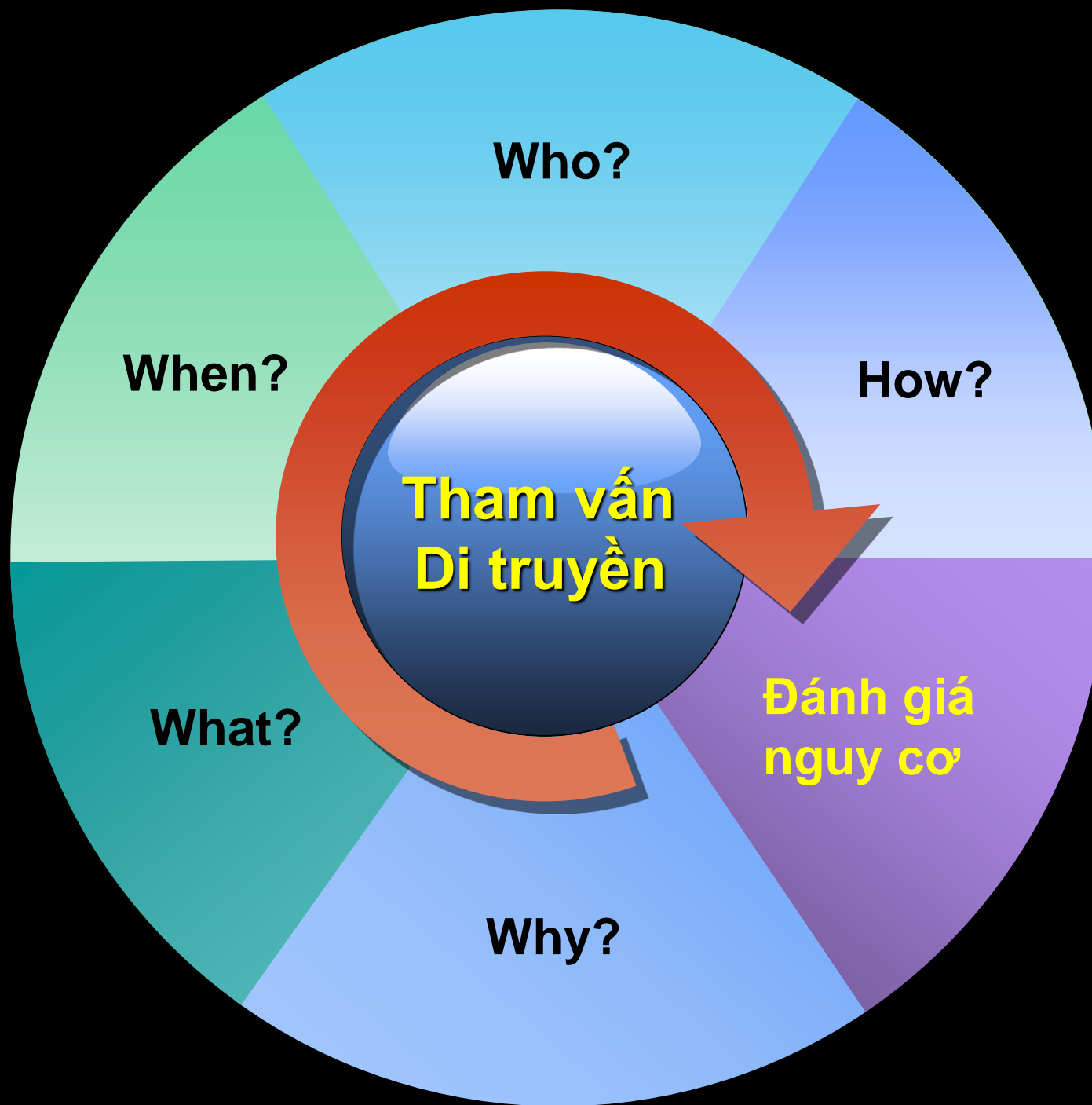


# ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ & THAM VẤN DI TRUYỀN

Chỉ thi slide 13,14,20,21

TS. BS. Trần Nguyễn Quốc Vương



❖ 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**

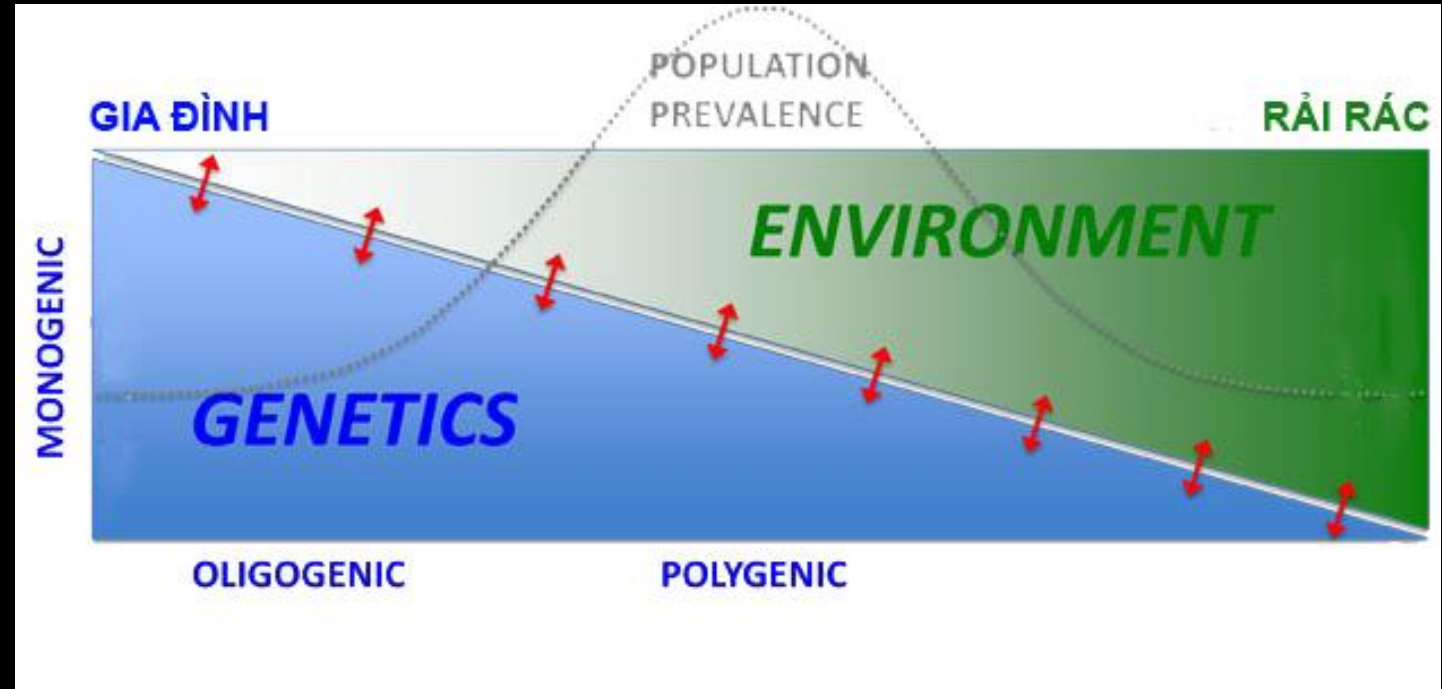
❖ **BS chăm sóc cho 1000 BN có khả năng có  
15-17 BN bị ung thư có tính di truyền**

❖ 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

# 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



Hemophilia

Ung thư

Đái tháo đường  
Tim mạch  
Hen

Chấn thương  
Nhiễm trùng

John Murtagh's General Practice, 6<sup>th</sup> edition, 2015  
Kingston H. Clinical genetic services. BMJ, 1989; 298: 306–7

# 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)

# 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



Clinical Geneticist  
Genetic counselors

- 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**

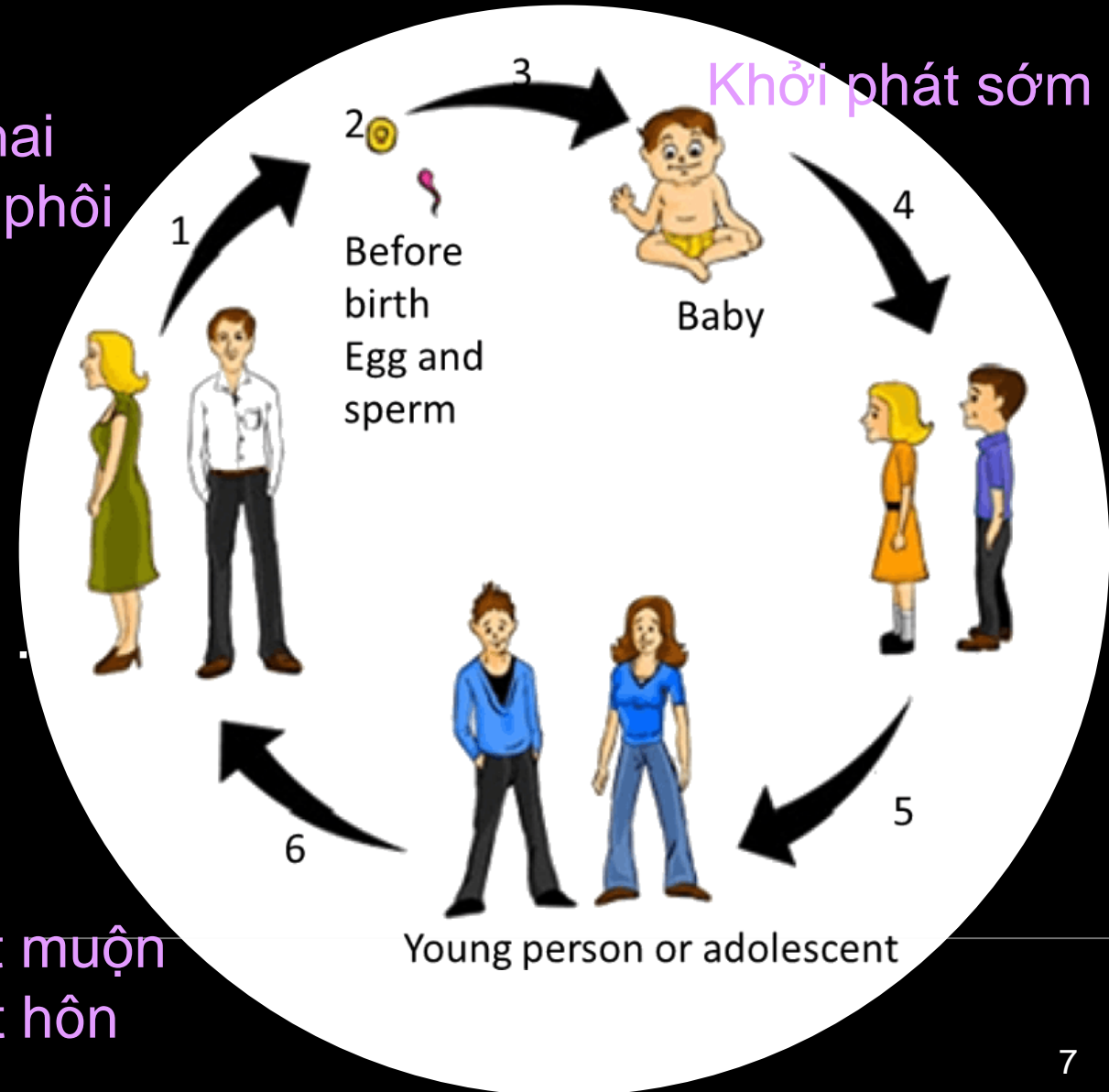
# Khi nào cần tham vấn

- 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, .

Trước mang thai  
Trước chuyển phôi

Trước sinh

Khởi phát sớm



Khởi phát muộn  
Trước kết hôn

# Ai có thể cần tham vấn?

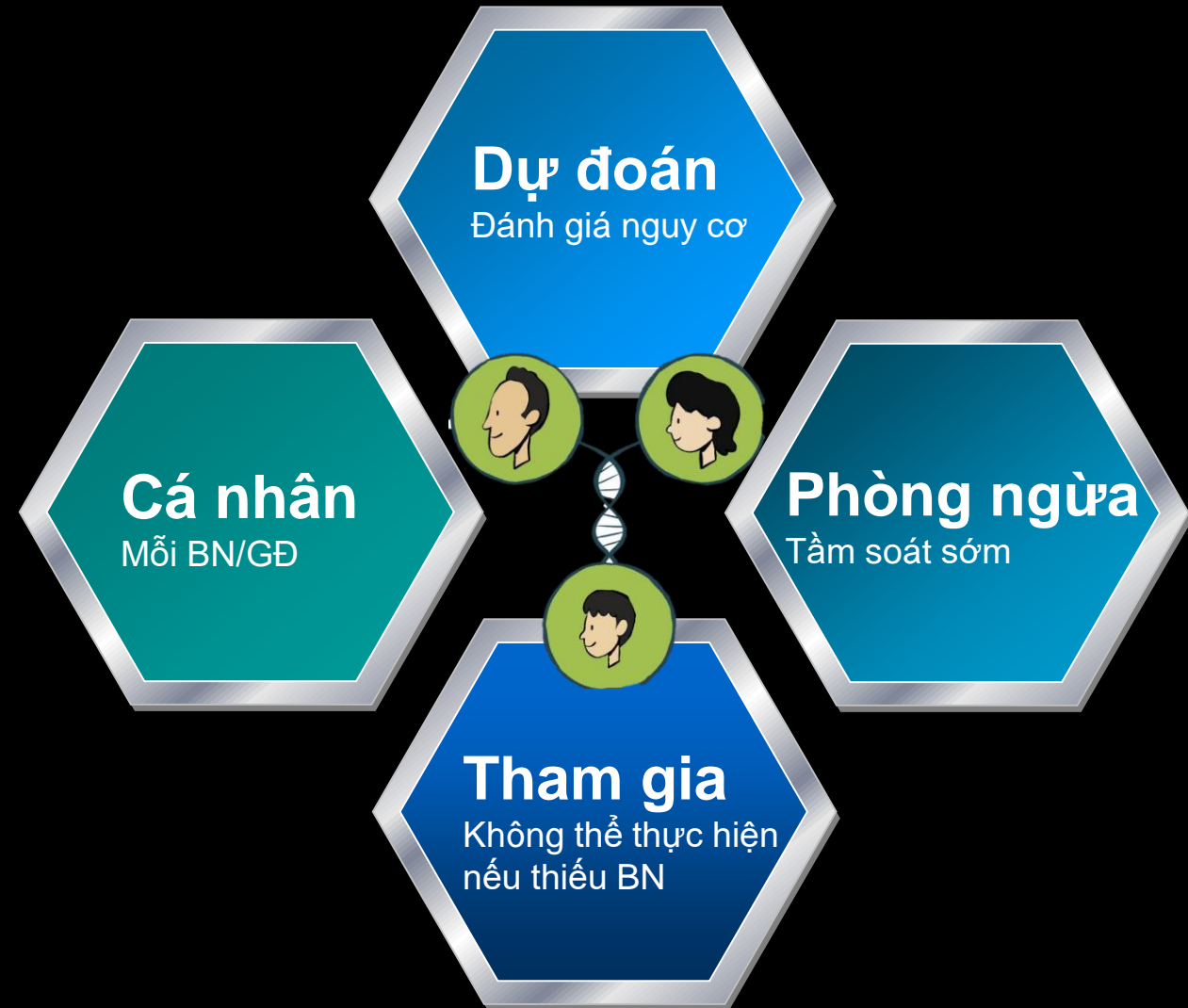
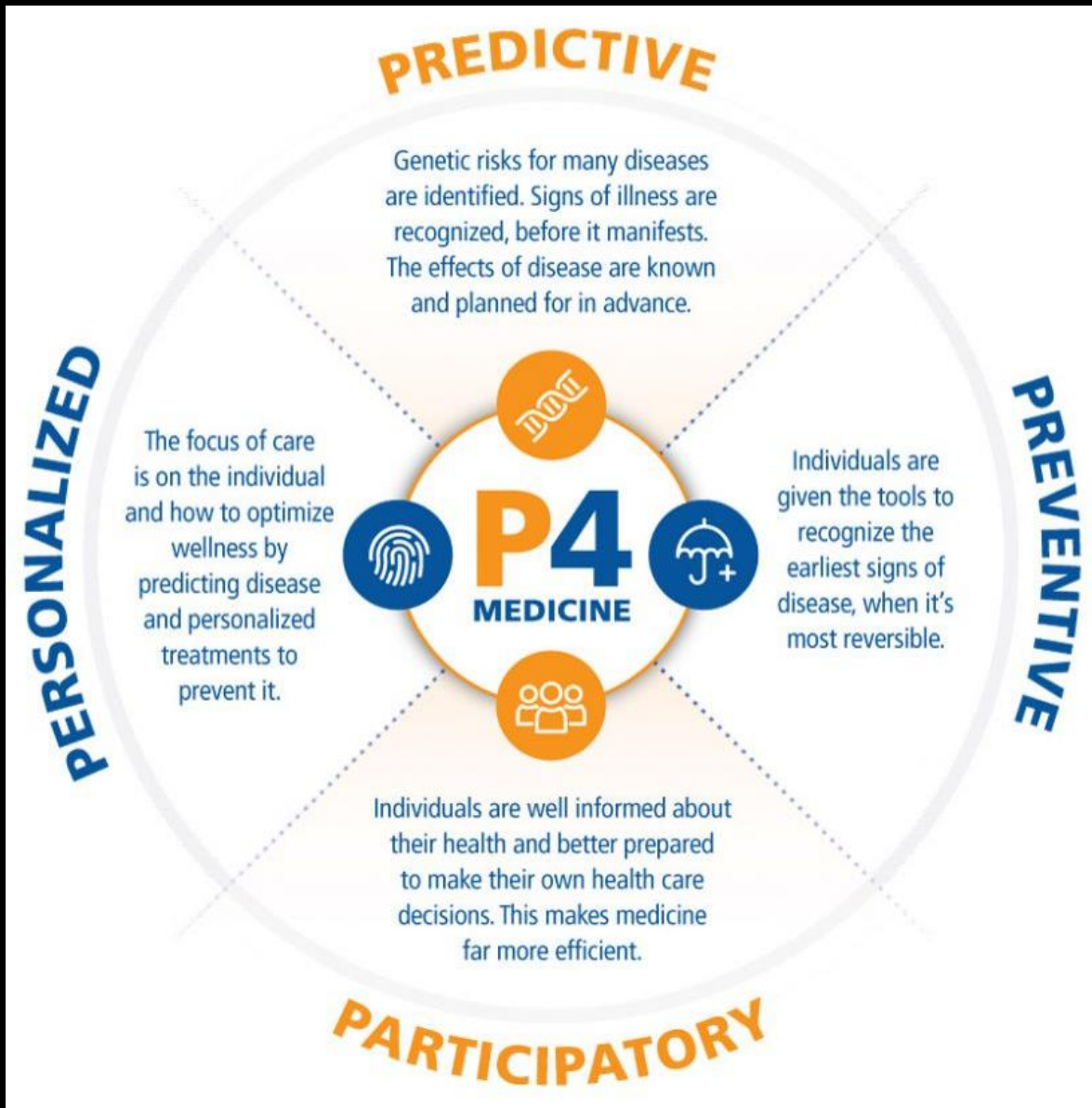
- Cha mẹ có con lần trước bị **dị tật**
- Tiền sử gia đình có **bệnh lý di truyền**
- **Thai kỳ nguy cơ** có bất thường NST hay bất thường di truyền
- Hôn nhân **cận huyết**
- Tiếp xúc độc chất
- Sảy thai liên tiếp/vô sinh
- Phát hiện mới mắc bệnh lý liên quan gene
- **Trước và sau khi thực hiện test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



# Quá trình tham vấn



# Cây phả hệ: cũ, nhưng hợp mốt



# “TỪ VỰNG” Của cây phả hệ



















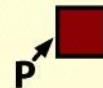
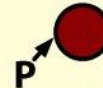




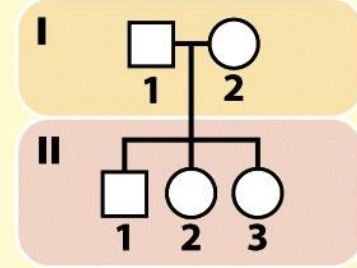
	Male	Female	Sex unknown or unspecified
Unaffected person			
Person affected with trait			
Obligate carrier (carries the gene but does not have the trait)			
Asymptomatic carrier (unaffected at this time but may later exhibit trait)			
Multiple persons (5)			
Deceased person			
Proband (first affected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

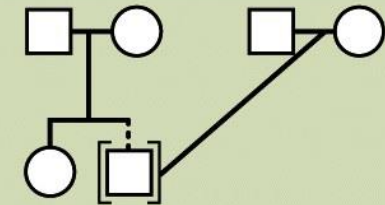
Figure 6-2 part 1  
Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition  
© 2009 W.H. Freeman and Company

# “NGŨ” PHÁP” Của cây phả hệ

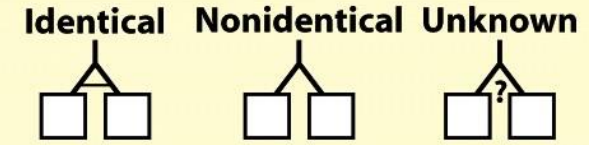
**Family—**  
parents and three children: one  
boy and two girls in birth order



**Adoption (brackets enclose adopted persons; dashed line denotes adoptive parents; solid line denotes biological parent)**



**Twins**



**Consanguinity (mating between  
related persons)**

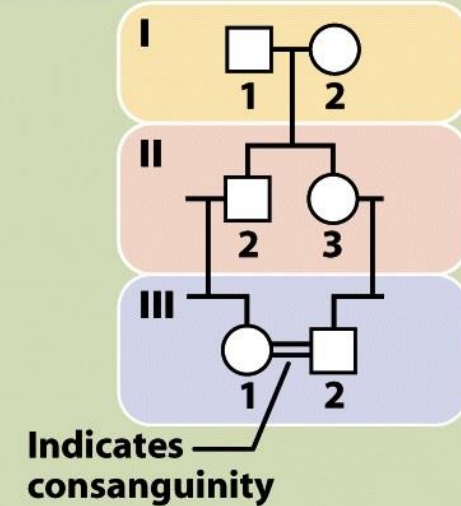


Figure 6-2 part 2  
*Genetics: A Conceptual Approach, Third Edition*  
© 2009 W. H. Freeman and Company

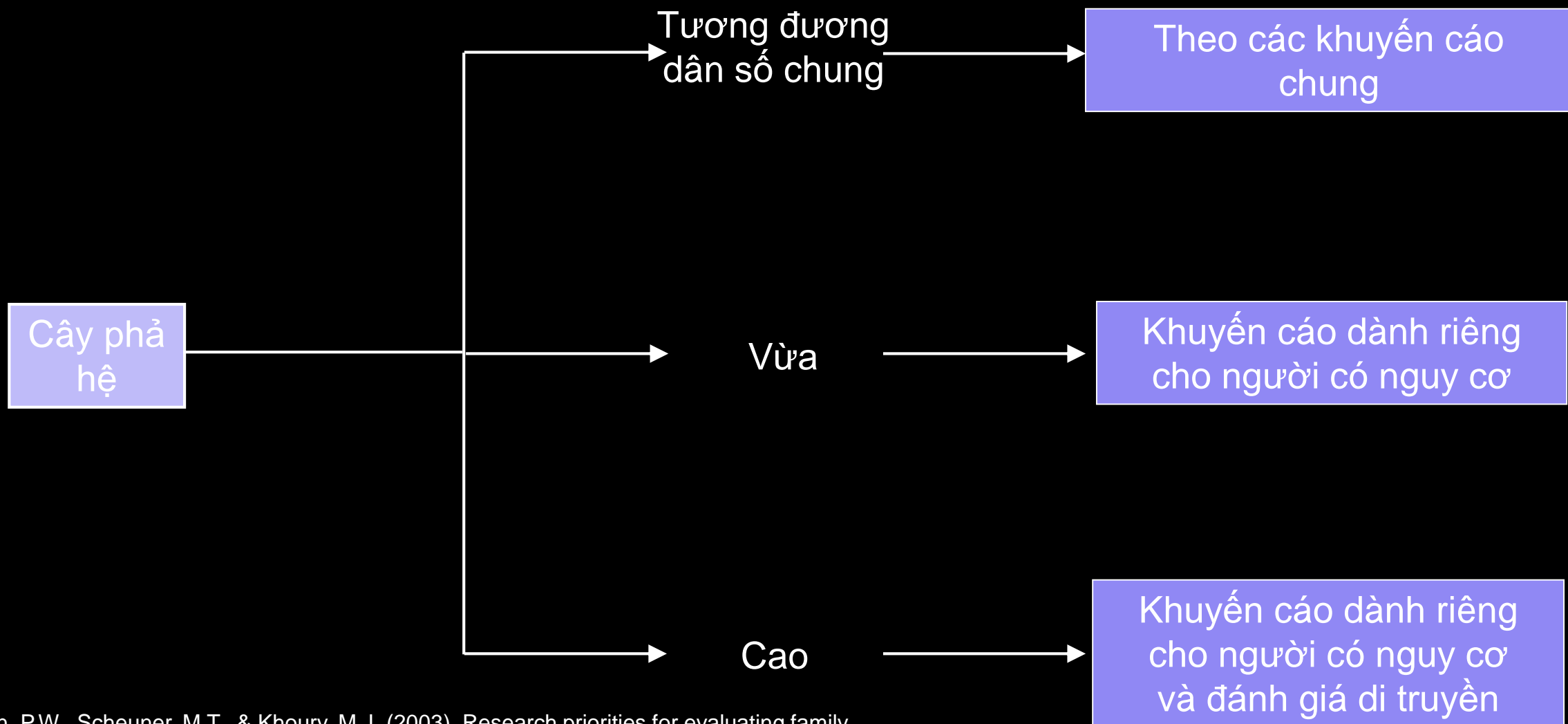
# Phân loại nguy cơ di truyền dựa trên phả hệ

3 keyword của nguy cơ cao: khởi phát sớm, bậc 1,  $\geq 3$  người thân cùng bên bị bệnh

Cao	Vừa	Tương đương với dân số chung
Bệnh khởi phát sớm ở người thân gần nhất (bậc 1: gồm cha, mẹ, anh chị em ruột, con cái ruột)	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 (ông bà, bác cậu dì ruột, cháu ruột) mắc bệnh khởi phát sớm		Không rõ cây phả hệ Ở di truyền, không rõ phả hệ coi như nguy cơ tương đương dân số chung
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
$\geq 3$ người thân cùng bên mắc bệnh		
Cả bên họ mẹ và họ cha đều có tiêu chuẩn của nguy cơ vừa		



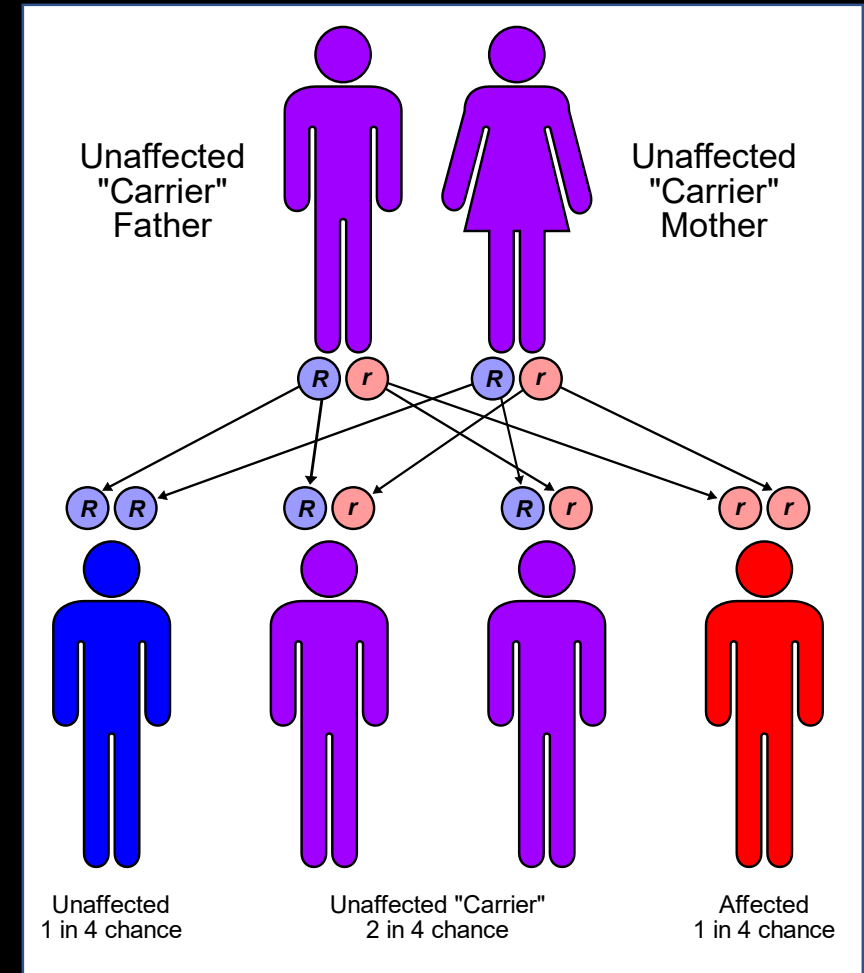
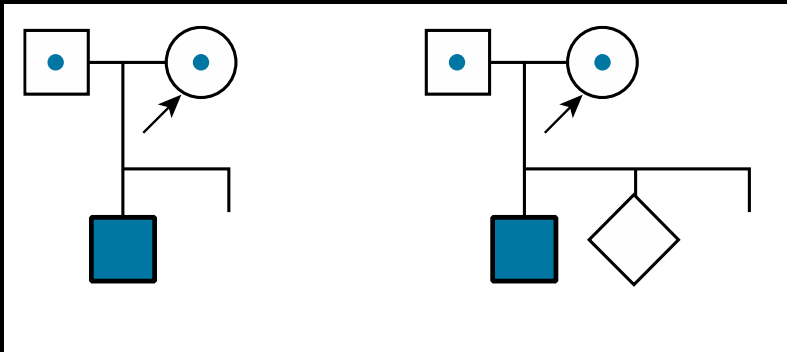
# Phân loại nguy cơ để làm gì?



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

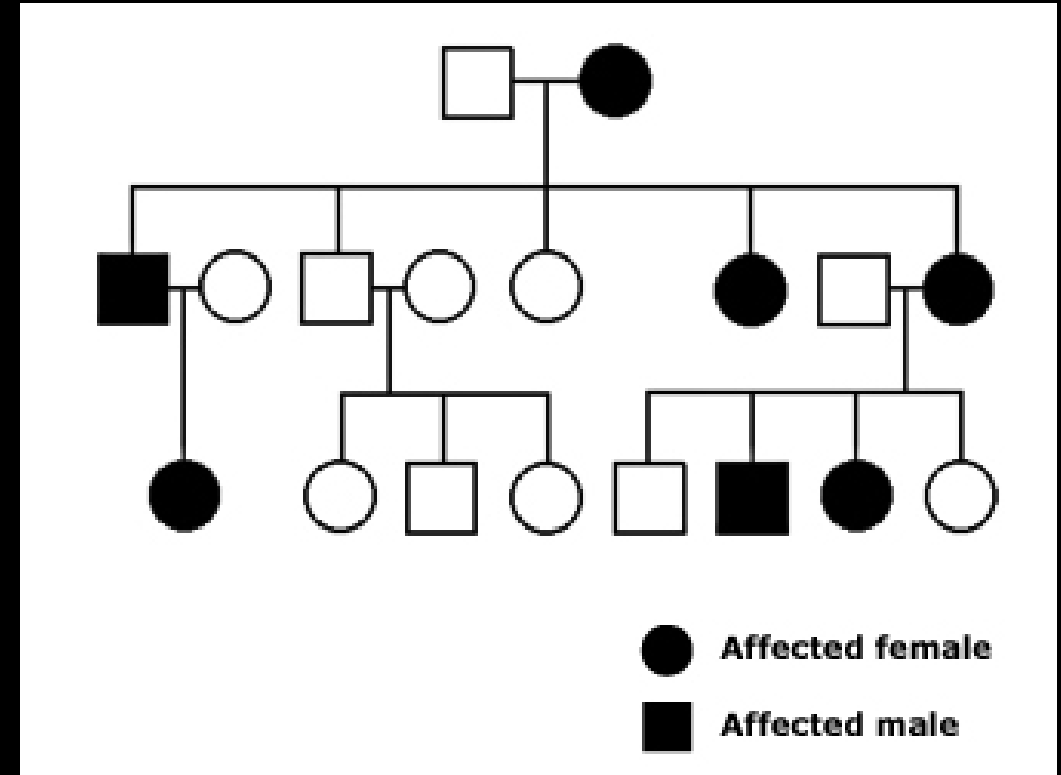
# Nguy cơ tái phát dựa theo nguyên tắc Mendel

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



# Di truyền trội NST thường

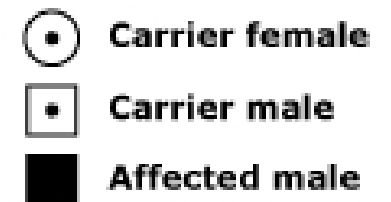
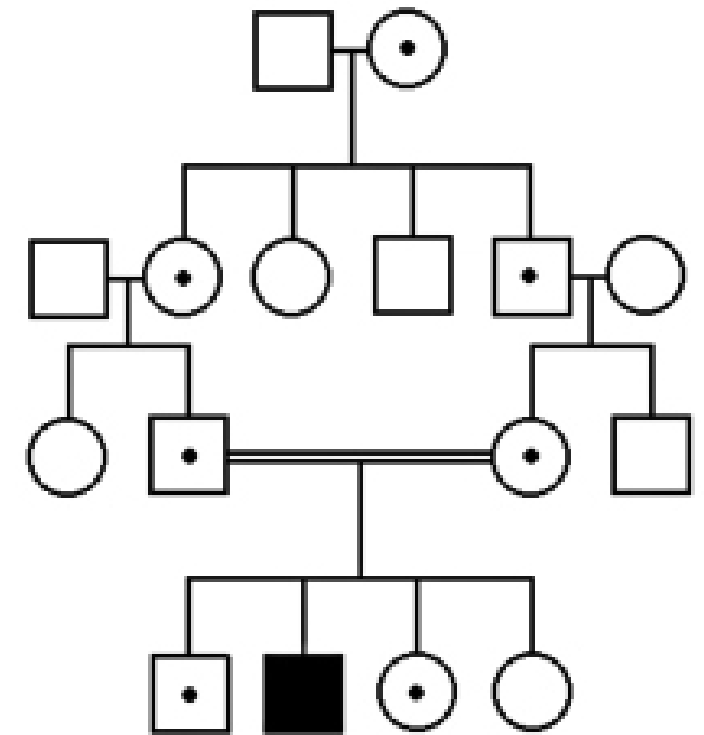
- Dấu hiệu:
  - Tất cả các thế hệ
  - Không liên quan giới tính
  - Ảnh hưởng ~ 50% con cái người bệnh
- Ví dụ:
  - Bệnh Huntington
  - Sốt Địa Trung Hải gia đình
  - Bệnh Charcot-Marie-Tooth type I





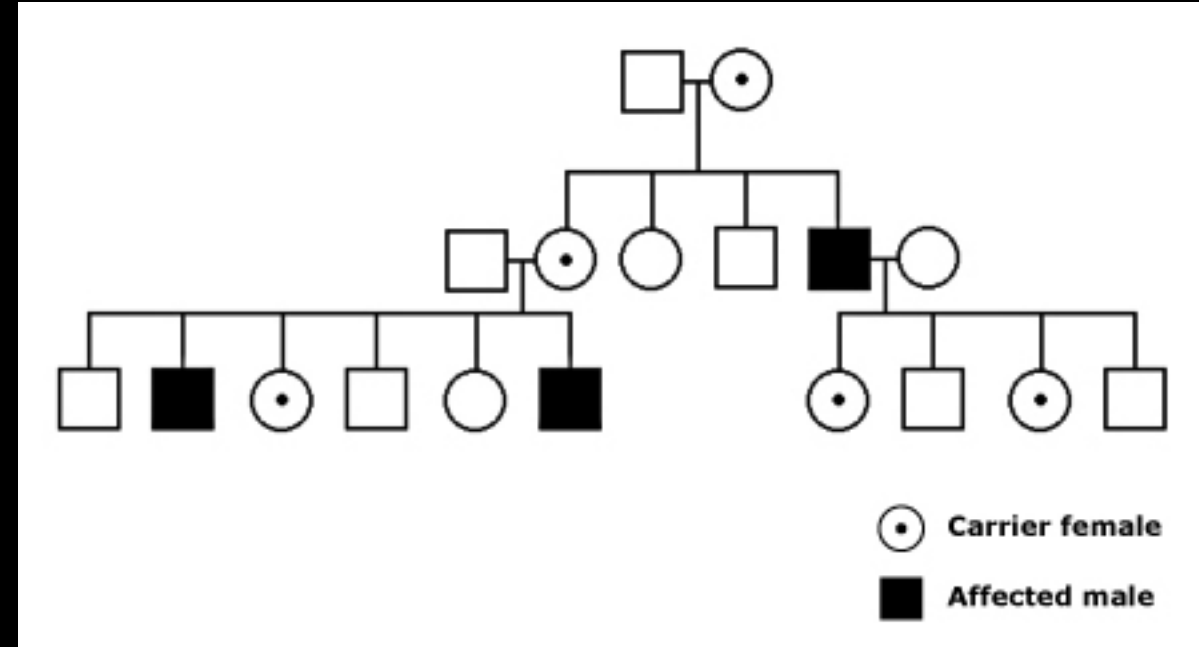
# Di truyền lặn NST thường

- 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



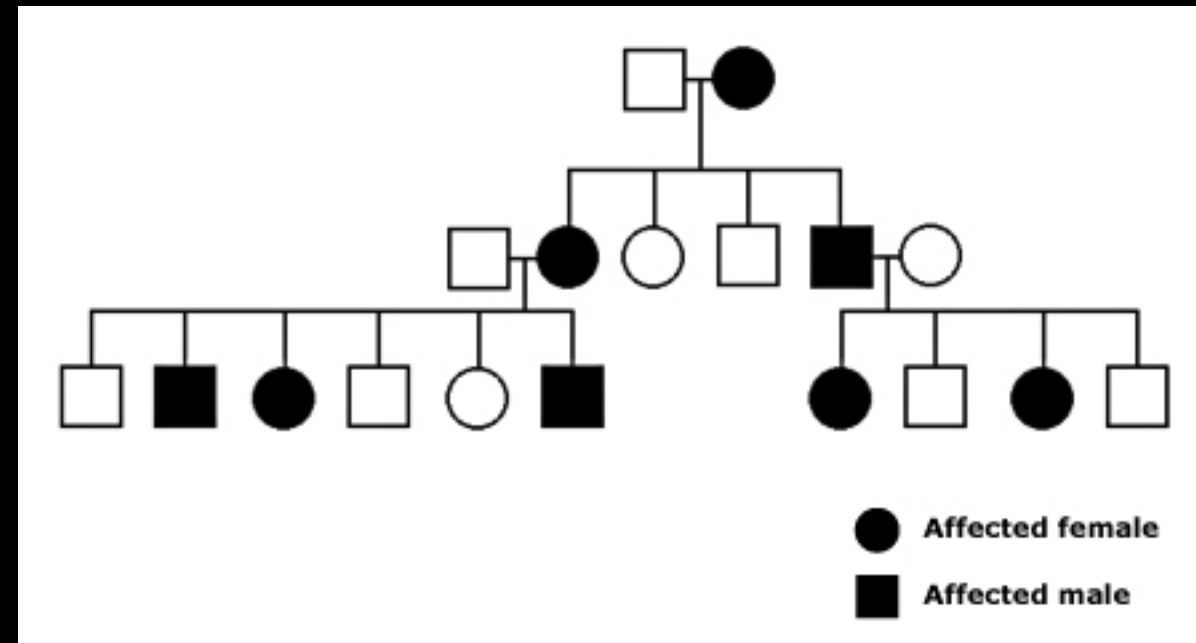
# Di truyền lặn NST giới tính X

- 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



# 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



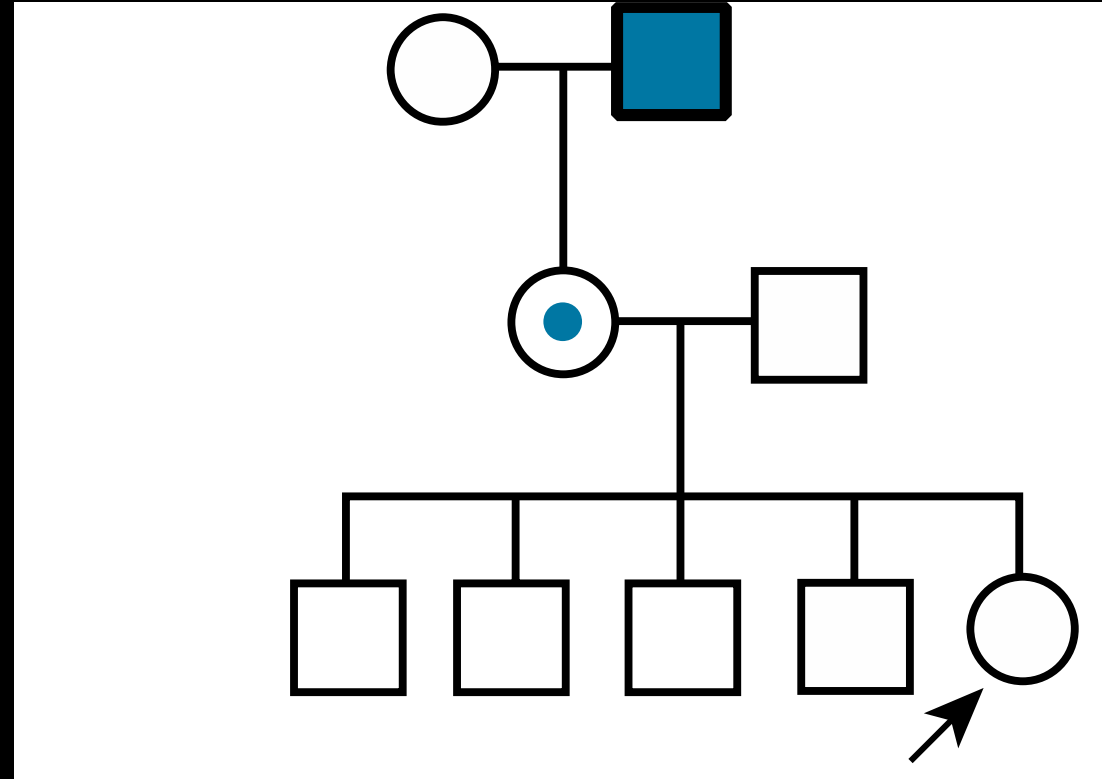
# Case đơn giản

- Hemophilia A là 1 bệnh di truyền do đột biến gene *F8*, tổng hợp yếu tố VIII, nằm trên NST X.
- Chị Y. có ông ngoại mắc bệnh và kiểu gene của mẹ chị Y cho thấy có chứa allele *F8* đột biến
- Khả năng chị Y. có bộ gene chứa allele *F8* đột biến là bao nhiêu?

A. 25%

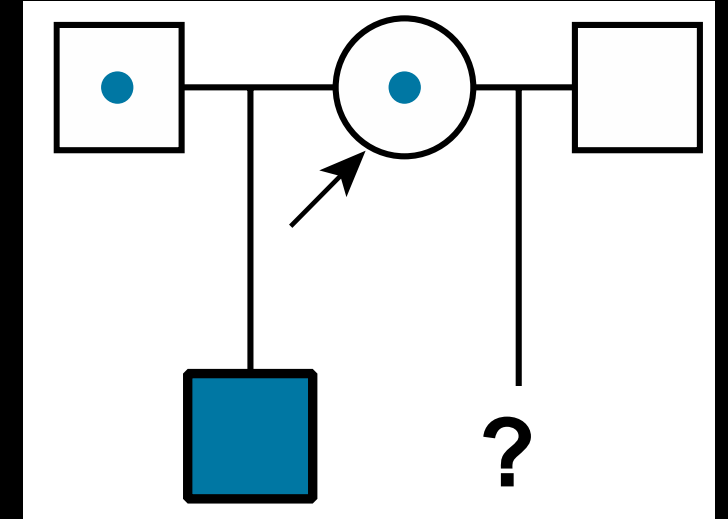
B. 50%

C. 100%



# Vậy khi kiểu gen chưa biết rõ?

- Từ lần kết hôn trước, chị A. sinh con bị bệnh X., là một bệnh **di truyền lặn theo NST thường**.
- Chị và chồng cũ (anh B.) không có biểu hiện bệnh.
- Chị chuẩn bị tái hôn với anh C.
- Chị muốn biết nếu có con với anh C., khả năng đứa bé bị mắc bệnh X. là bao nhiêu.
- Tỷ lệ người lành mang gen của bệnh X. là  $1/22$  ở chủng tộc châu Á



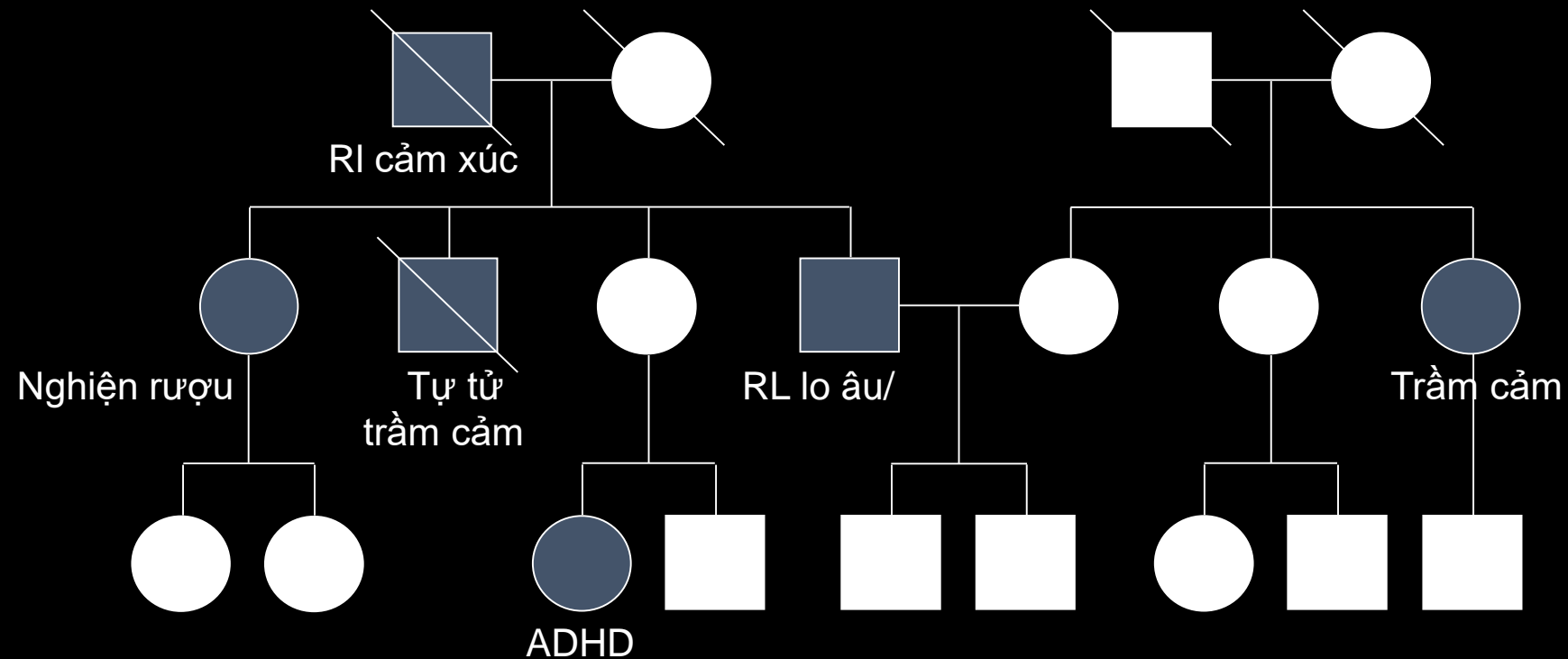
A.  $1/22 \times 1/2$

B.  $1/22 \times 1/4$

C.  $1/22 \times 1$

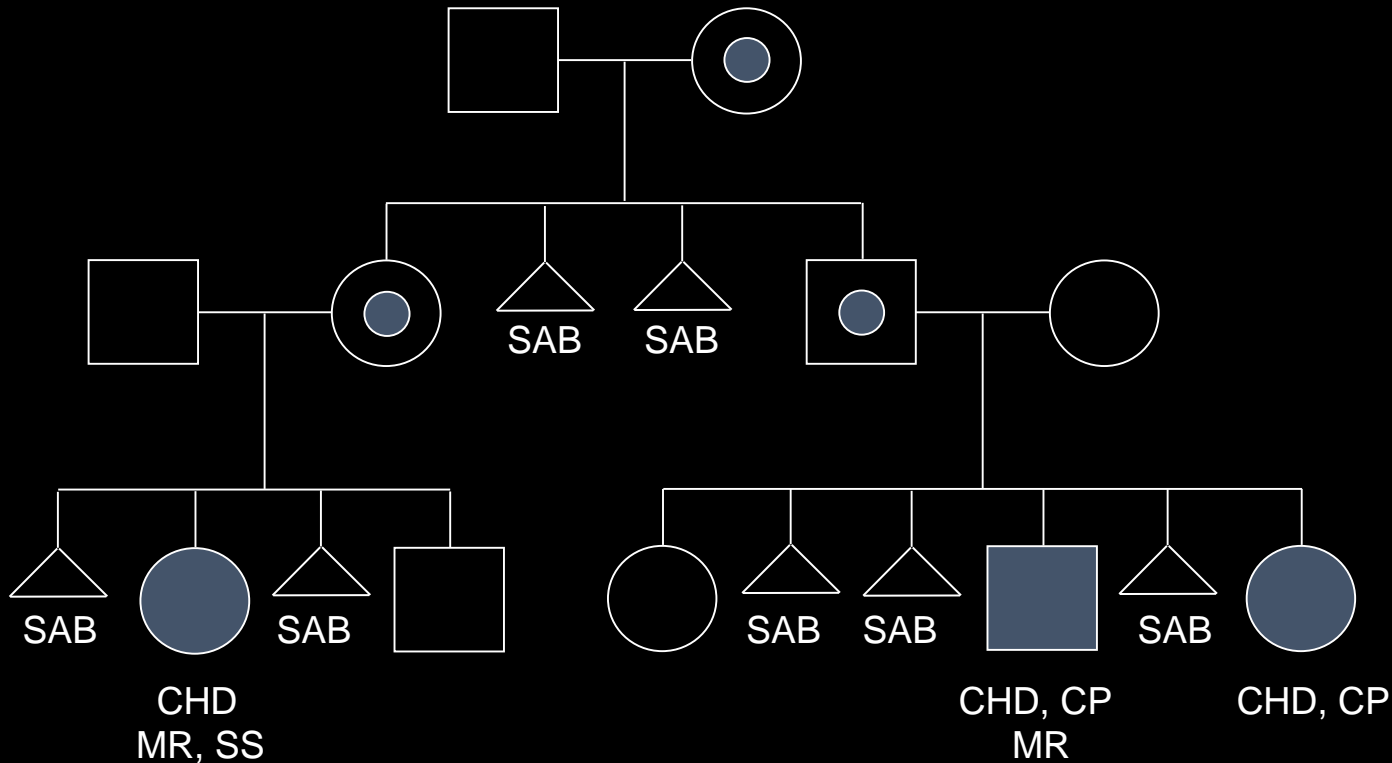
D. Một đáp án khác

# 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

# Bất thường nhiễm sắc thể (chuyển đoạn)



# 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**

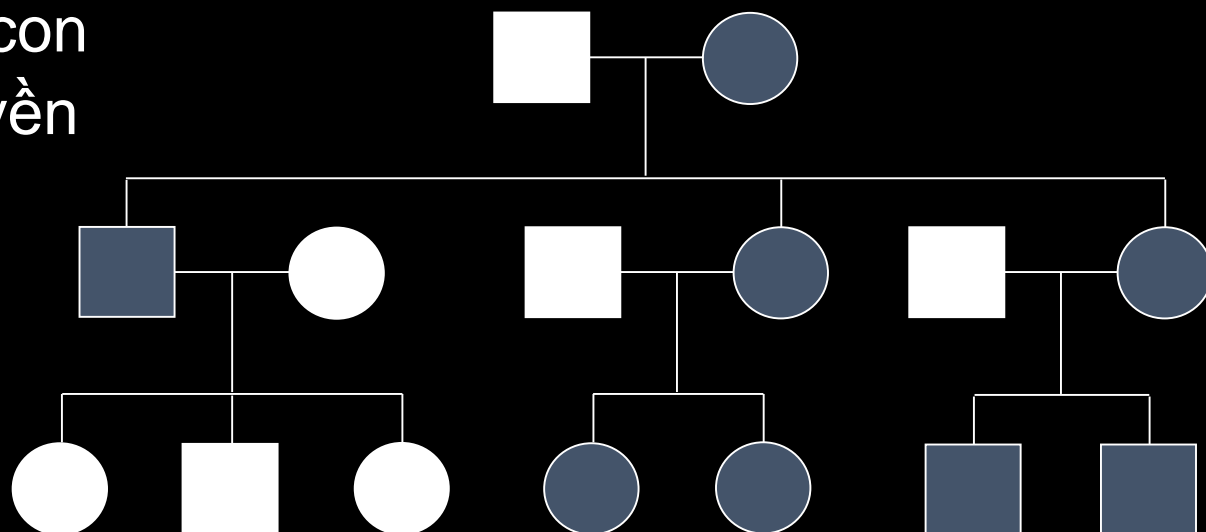


- Sử dụng số trung bình trên 1 dân số nhất định
- Không tính đến sự thay đổi môi trường, lối sống, ...



# 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



# 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

# Tham vấn di truyền trong hôn nhân cận huyết

	Incidence of First Birth Defect in Sibship (per 1000)	Incidence of Recurrence of Any Birth Defect in Subsequent Children in Sibship (per 1000)
First-cousin marriage	36	68
Nonconsanguineous marriage	15	30
Data from Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie RT: Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study, <i>Am J Med Genet</i> 82:424-428, 1999.		

# 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

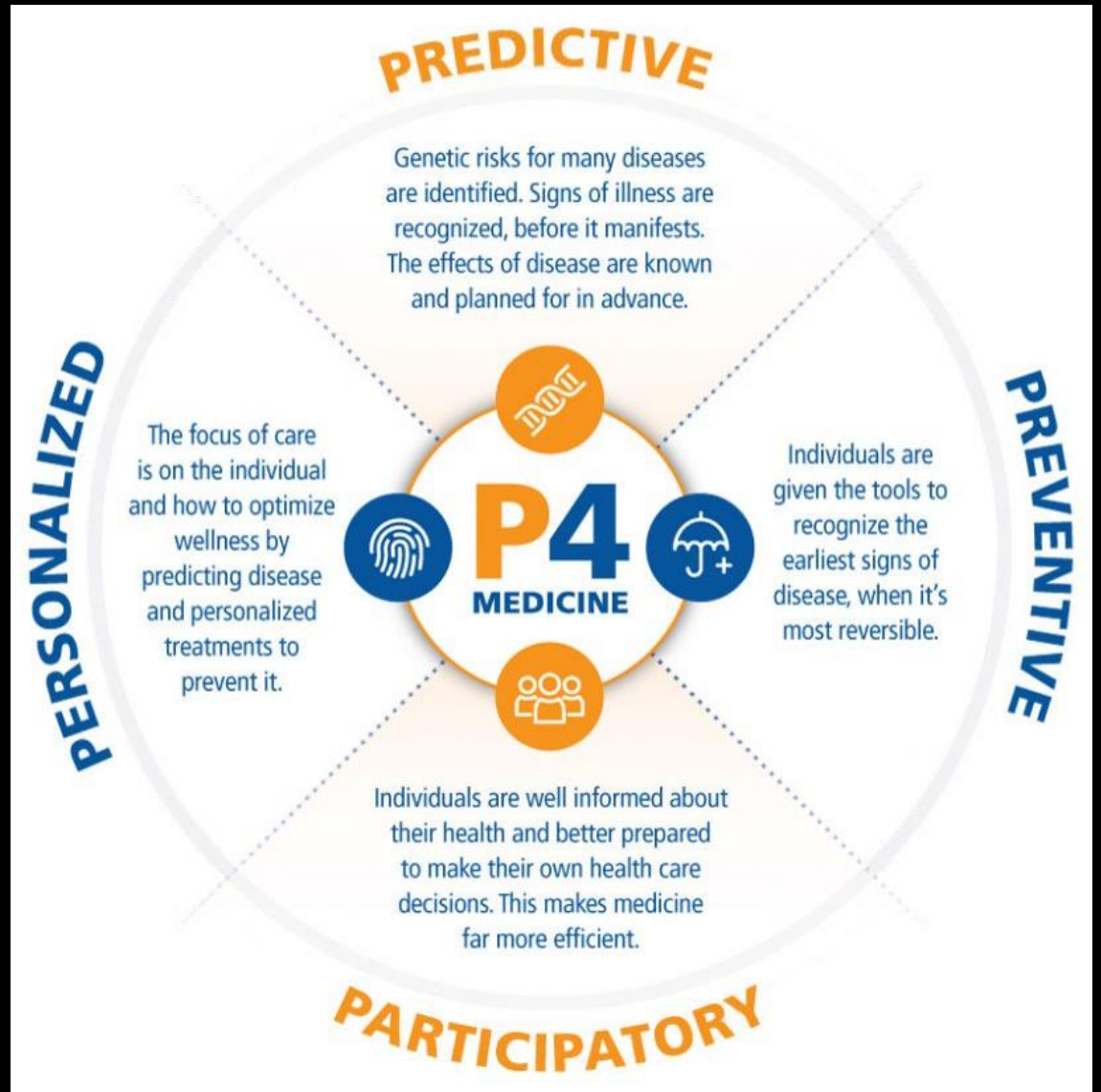
Bellis MA, et al., *Journal of Epidemiology & Community Health*, 2005

- Các yếu tố khác làm che lấp:

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

# Tương lai của tham vấn di truyền

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



# Tóm tắt

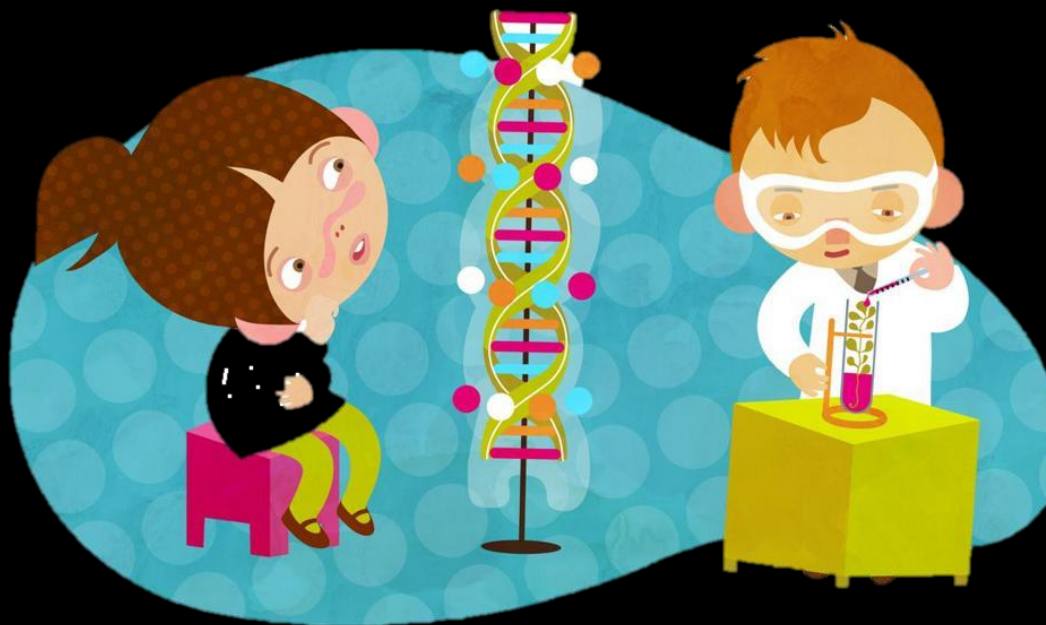
## Một quá trình giao tiếp

Chẩn đoán

**Đánh giá nguy cơ**

**Cung cấp các thông tin**

Hỗ trợ lâu dài



Không định hướng

Không phán xét

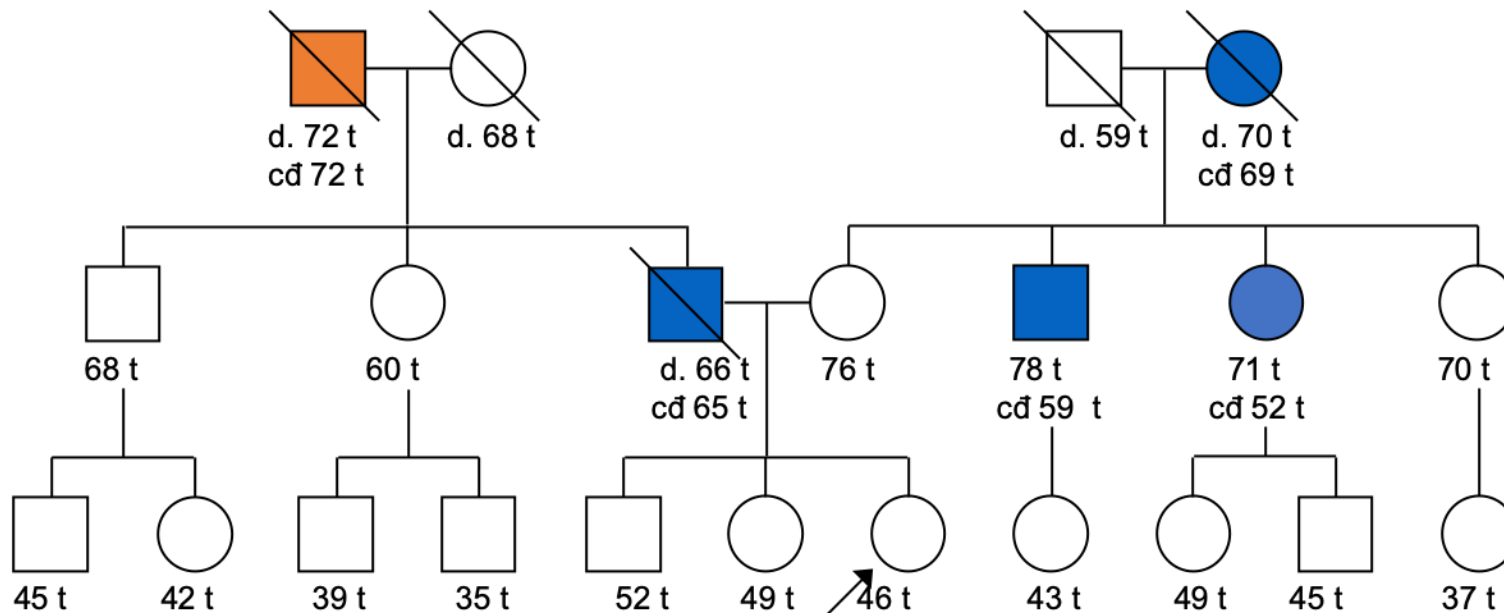
Cung cấp thông tin chính xác và đầy đủ  
→ người được tham vấn có thể **tự đưa ra quyết định** của mình.

## 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

# Cây phả hệ (1) của Gia đình cô S.

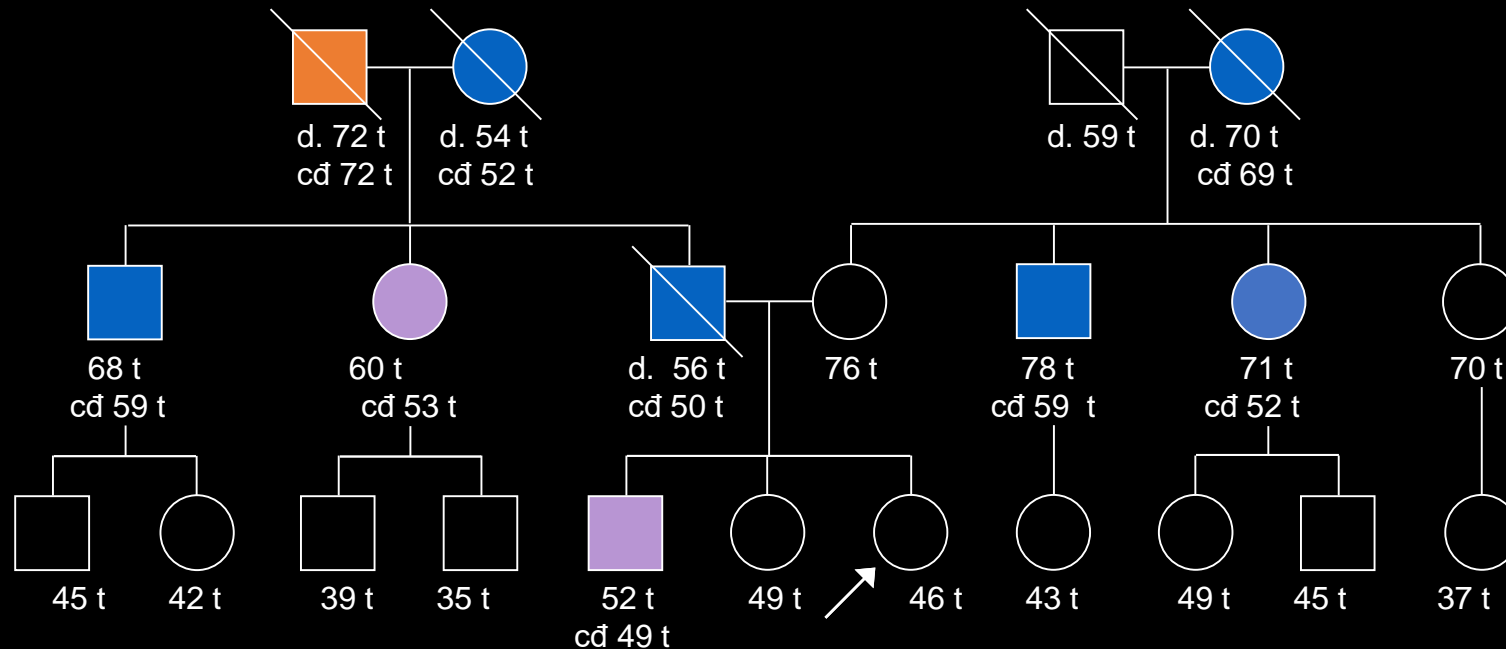


- ◆ K đại tràng
- ◆ K phổi
- ◆ Melanoma

Tham vấn cho cô S  
Nguy cơ của cô S như thế nào?  
Cô S cần thực hiện x/n gì không?  
Kế hoạch tầm soát K đại tràng?



# Cây phả hệ (2) của Gia đình cô S.



Tham vấn cho cô S

Nguy cơ của cô S như thế nào?

Cô S cần thực hiện x/n gì không?

Kế hoạch tầm soát K đại tràng?

# XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN

