

Tổng ôn Di truyền y học: Tư vấn và Chẩn đoán trước sinh

Di truyền y học là một lĩnh vực quan trọng, giúp chẩn đoán, phòng ngừa và điều trị các bệnh, tật di truyền ở người. Việc hiểu rõ các cơ chế di truyền và ứng dụng các kỹ thuật hiện đại là nền tảng để bảo vệ sức khỏe con người và nâng cao chất lượng dân số.

Phần I: Cơ sở của di truyền y học

1. Bệnh di truyền phân tử

Là các bệnh do đột biến gen gây ra, làm thay đổi cấu trúc của protein, dẫn đến rối loạn chuyển hóa hoặc chức năng tế bào.

- **Bệnh Phenylketon niệu (PKU)**

Cơ chế: Do đột biến gen lặn trên NST thường số 12, gây thiếu hụt enzyme

Phenylalanine hydroxylase. **Giải thích:** Enzyme này có vai trò chuyển hóa

Phenylalanine (một axit amin) thành Tyrosine. Khi thiếu enzyme,

Phenylalanine tích tụ trong máu, gây tổn thương não, dẫn đến thiếu năng trí tuệ và các vấn đề thần kinh khác. **Ví dụ:** Một đứa trẻ sơ sinh nếu được phát

hiện mắc bệnh PKU sớm có thể được điều trị bằng chế độ ăn kiêng nghiêm ngặt, loại bỏ Phenylalanine khỏi khẩu phần ăn, giúp trẻ phát triển gần như bình thường.

- **Bệnh hồng cầu hình liềm**

Cơ chế: Do đột biến gen lặn (gen trội không hoàn toàn) mã hóa chuỗi β -globin trong phân tử hemoglobin (Hb). Đột biến thay thế axit amin Glutamic bằng Valine. **Giải thích:** Hemoglobin đột biến (HbS) làm hồng cầu biến dạng thành hình liềm khi ở môi trường thiếu oxy. Hồng cầu hình liềm dễ vỡ, gây thiếu máu và có thể gây tắc nghẽn mạch máu, dẫn đến đau đớn và tổn thương các cơ quan. **Ví dụ:** Người dị hợp tử (mang một gen HbA và một gen HbS) có khả năng kháng bệnh sốt rét tốt hơn người bình thường, đây là một ví dụ về ưu thế của thể dị hợp. Người đồng hợp tử lặn (HbS/HbS) biểu hiện bệnh nặng.

2. Hội chứng bệnh liên quan đến đột biến nhiễm sắc thể (NST)

Là các bệnh gây ra do sự thay đổi bất thường về số lượng hoặc cấu trúc của nhiễm sắc thể.

Hội chứng	Cặp NST bất thường	Đặc điểm kiểu hình	Giới tính
Down (Đao)	3 NST số 21 (47, XX/XY, +21)	Mặt dẹt, mắt xếch, lưỡi dày, cổ ngắn, gáy rộng, thiếu năng trí tuệ, dị tật tim.	Nam hoặc Nữ
Turner (Tóc nơ)	Chỉ có 1 NST X (45, X0)	Nữ, lùn, cổ ngắn, tuyến vú không phát triển, không có kinh nguyệt, vô sinh.	Nữ
Klinefelter (Claiphentơ)	Thừa 1 NST X ở nam (47, XXY)	Nam, chân tay dài, tinh hoàn nhỏ, si đần, vô sinh, có thể có các đặc điểm nữ hóa (ngực phát triển).	Nam
Edwards (Ét-uốt)	3 NST số 18 (47, XX/XY, +18)	Dị tật tim, thận, sứt môi, hở hàm ếch, tay nắm chặt. Tuổi thọ rất ngắn.	Nam hoặc Nữ

Phần II: Di truyền học tư vấn

3. Khái niệm và vai trò

Di truyền học tư vấn là quá trình các chuyên gia cung cấp thông tin và hỗ trợ cho các cá nhân, cặp vợ chồng hoặc gia đình có nguy cơ mắc bệnh di truyền. Vai trò của tư vấn là giúp họ hiểu rõ về bệnh, nguy cơ di truyền, các lựa chọn xét nghiệm và đưa ra quyết định phù hợp.

4. Quy trình tư vấn di truyền

1. **Chẩn đoán chính xác bệnh:** Sử dụng các phương pháp xét nghiệm sinh hóa, tế bào học, phân tử để xác định đúng bệnh di truyền.
2. **Xây dựng phả hệ:** Vẽ sơ đồ phả hệ của gia đình để theo dõi sự di truyền của bệnh qua các thế hệ.
3. **Tính toán xác suất:** Dựa vào phả hệ và quy luật di truyền, tính toán nguy cơ (xác suất) sinh con mắc bệnh.
4. **Đưa ra lời khuyên:** Giải thích các kết quả, nguy cơ và đề xuất các lựa chọn (như xét nghiệm trước sinh, thụ tinh trong ống nghiệm với sàng lọc phôi) để gia đình tự đưa ra quyết định.

5. Ví dụ về tư vấn di truyền

- **Ví dụ 1:** Một cặp vợ chồng đều bình thường nhưng có em trai của người chồng mắc bệnh bạch tạng (do gen lặn a gây ra). Họ lo lắng về việc sinh con.

Quy trình tư vấn:

1. **Xây dựng phả hệ:** Xác định bố mẹ của người chồng phải có kiểu gen dị hợp (Aa).
2. **Tính xác suất:** Xác suất người chồng có kiểu gen dị hợp (Aa) là $\frac{2}{3}$. Người vợ không có tiền sử gia đình, giả sử có kiểu gen AA. Xác suất sinh con bị bệnh là 0. Tuy nhiên, nếu người vợ cũng là dị hợp tử (Aa), thì xác suất sinh con bị bệnh (aa) là: $\frac{2}{3}$ (xác suất chồng là Aa) $\times$ 1 (xác suất vợ là Aa, nếu đã xét nghiệm) $\times \frac{1}{4} = \frac{1}{6}$.

3. **Lời khuyên:** Tư vấn cho cặp đôi làm xét nghiệm gen để xác định chính xác kiểu gen. Nếu cả hai đều là dị hợp tử, họ có thể lựa chọn chẩn đoán trước sinh.

- **Ví dụ 2:** Một thai phụ 38 tuổi, có nguy cơ cao sinh con mắc hội chứng Down.

Quy trình tư vấn:

1. **Giải thích nguy cơ:** Tuổi mẹ càng cao, nguy cơ rối loạn phân li NST trong giảm phân càng lớn, dẫn đến tăng khả năng sinh con bị lệch bội NST, đặc biệt là hội chứng Down.
2. **Đề xuất xét nghiệm:** Giới thiệu các phương pháp sàng lọc không xâm lấn (NIPT) để đánh giá nguy cơ. Nếu kết quả NIPT nguy cơ cao, tư vấn tiếp về các phương pháp chẩn đoán xâm lấn (chọc ối) để có kết quả chính xác 100%.

Phần III: Chẩn đoán trước sinh bằng kỹ thuật hiện đại

6. Mục đích

Chẩn đoán trước sinh nhằm phát hiện sớm các dị tật hoặc bệnh di truyền của thai nhi ngay từ giai đoạn đầu của thai kỳ, giúp gia đình có sự chuẩn bị và lựa chọn can thiệp phù hợp.

7. Các kỹ thuật phổ biến

Các kỹ thuật được chia thành hai nhóm chính: không xâm lấn (sàng lọc) và xâm lấn (chẩn đoán).

Kỹ thuật	Thời điểm	Mẫu xét nghiệm	Mục đích/Uưu điểm	Nhược điểm
Kỹ thuật không xâm lấn (Sàng lọc)				
Siêu âm	Suốt thai kỳ (đặc biệt tuần 11-14)	Hình ảnh thai nhi	Phát hiện dị tật hình thái. Đo độ mờ da gáy để sàng lọc nguy cơ Down. An toàn tuyệt đối.	Không phát hiện được bệnh di truyền phân tử. Độ chính xác phụ thuộc vào máy móc và chuyên môn bác sĩ.
Xét nghiệm NIPT	Từ tuần thứ 9-10	Máu của mẹ (chứa cfDNA của thai nhi)	Độ chính xác rất cao (>99%) cho các hội chứng Down, Edwards, Patau. An toàn cho mẹ và bé.	Chi phí cao. Vẫn là xét nghiệm sàng lọc, cần chẩn đoán lại bằng kỹ thuật xâm lấn nếu kết quả nguy cơ cao.
Kỹ thuật xâm lấn (Chẩn đoán)				

Kỹ thuật	Thời điểm	Mẫu xét nghiệm	Mục đích/Uưu điểm	Nhược điểm
Chọc dò dịch ối	Tuần 15-20	Dịch ối chứa tế bào của thai nhi	Chẩn đoán chính xác 100% các bất thường NST (lập Karyotype) và nhiều bệnh di truyền phân tử.	Có nguy cơ sảy thai nhỏ (~0.5%). Thực hiện muộn.
Sinh thiết tua nhau (CVS)	Tuần 10-13	Mô bánh nhau (tua nhau)	Cho kết quả chẩn đoán sớm hơn chọc ối.	Nguy cơ sảy thai cao hơn chọc ối một chút (~1%). Có thể xảy ra hiện tượng khảm bánh nhau.