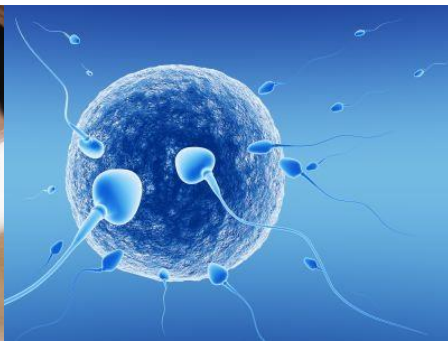
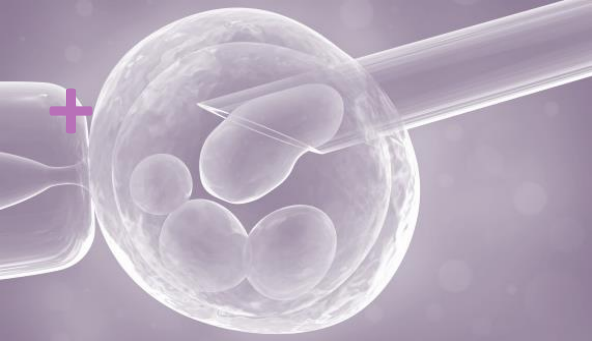


# Xét nghiệm di truyền phôi tiền làm tổ: hiện tại và tương lai

BS NGUYỄN VĂN THÔNG  
KHOA DI TRUYỀN  
BỆNH VIỆN HÙNG VƯƠNG

+

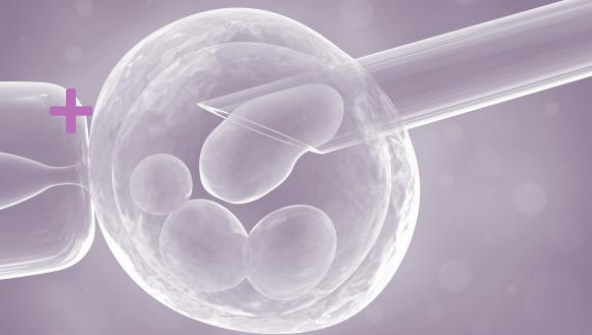




# Nội dung

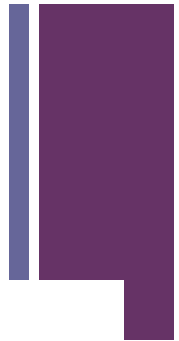


- Các xét nghiệm di truyền chẩn đoán bất thường cấu trúc và vi mất đoạn NST trong PGT
- Các xét nghiệm di truyền chẩn đoán bất thường thể khảm NST trong PGT
- Khi nào chuyển phôi bất thường



# PGT

(Preimplantation Genetic Testing)

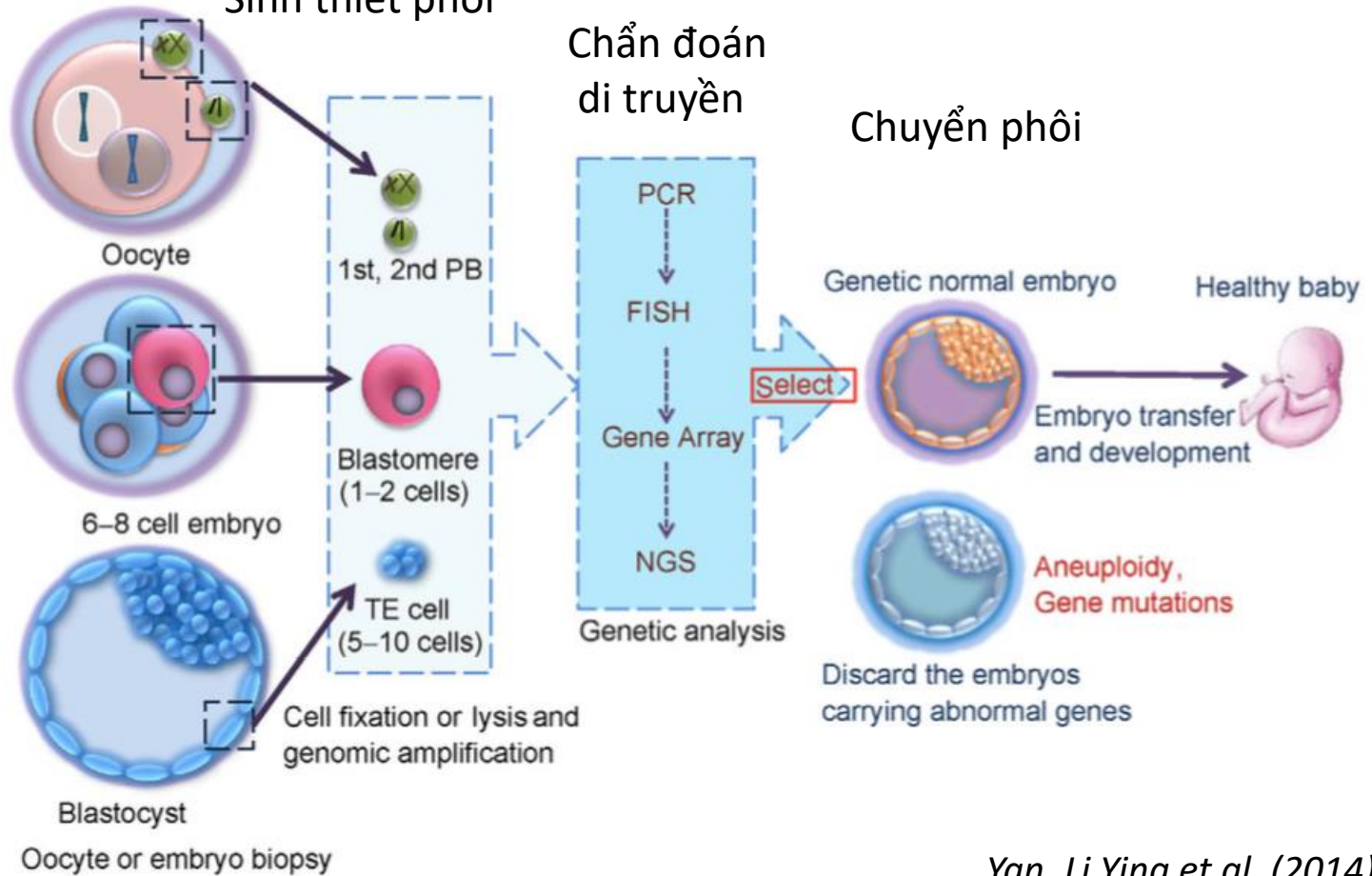
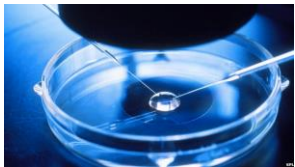


Sinh thiết phôi

Chẩn đoán di truyền

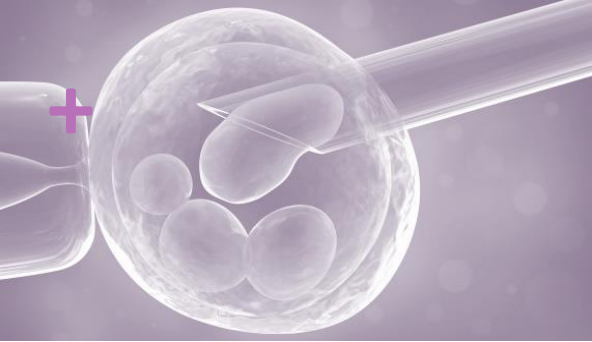
Chuyển phôi

IVF/ICSI

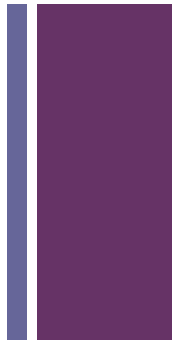


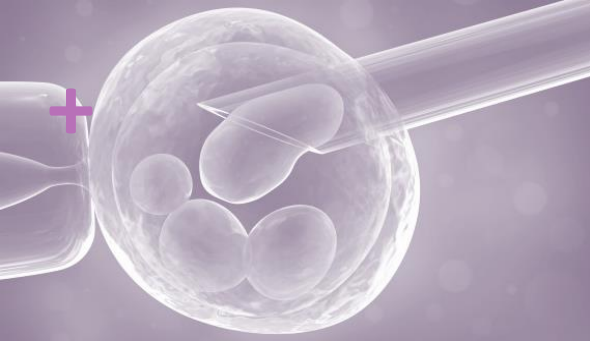
Yan, Li Ying et al. (2014)

**Figure 1** PGT procedures for patients at high risk of transmitting genetic disorders to their baby.



# Tư vấn PGT





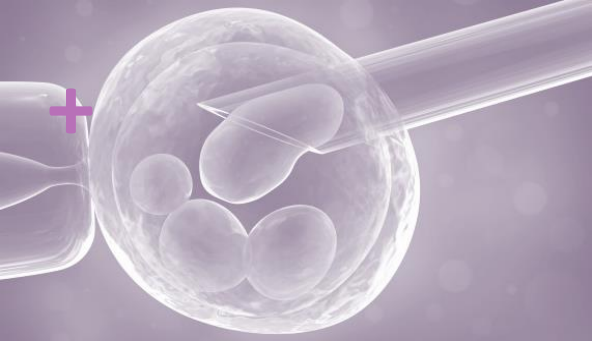
# Thuật ngữ PGT (Preimplantation Genetic Testing)

## PGS

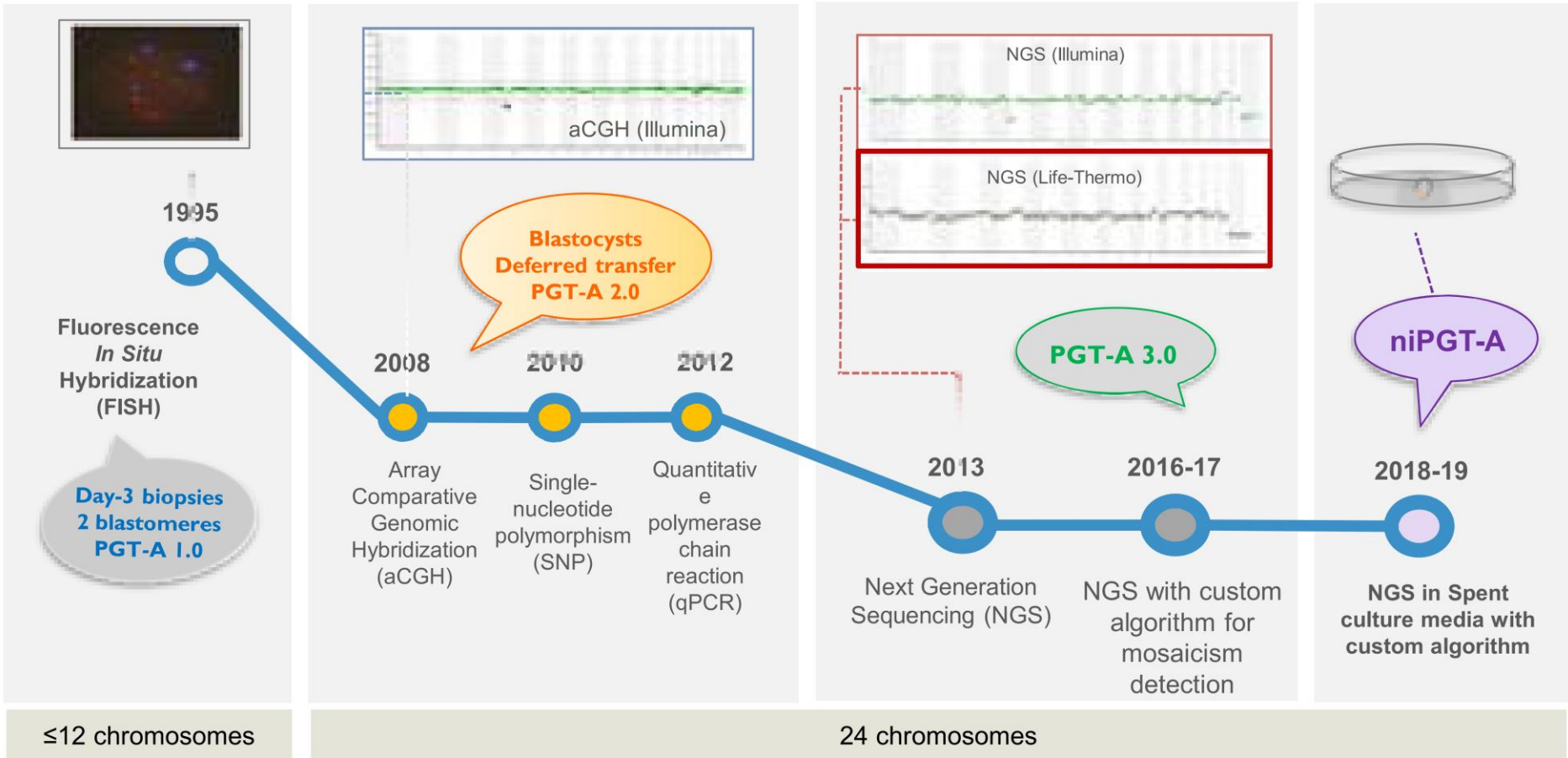
- Chẩn đoán lệch bội (**PGT-A**), bố mẹ không có bất thường di truyền
- Cải thiện tỷ lệ thành công IVF
- Chỉ định
  - Tuổi mẹ
  - Sảy thai liên tiếp
  - Thất bại làm tổ liên tiếp
  - Vô sinh do nam
  - Tiền căn mang thai bất thường

## PGD

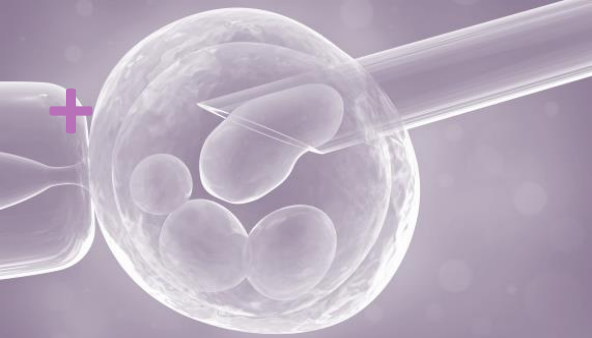
- Chẩn đoán bất thường di truyền đã biết trước từ bố và/hoặc mẹ
- Nhằm tránh bệnh di truyền từ bố/mẹ
- Chỉ định:
  - Bất thường NST cân bằng **PGT-SR**
  - Đột biến gen **PGT-M**
  - **PGT-HLA**



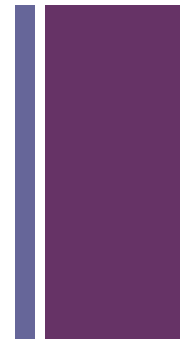
# PGT-A



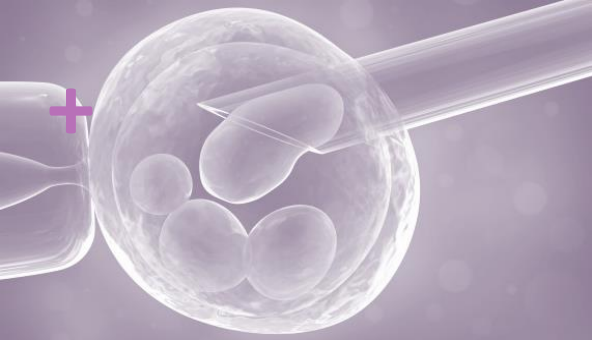
Mitochondrial DNA & Mosaicism



# Khả năng chẩn đoán các xét nghiệm PGT



	<b>FISH</b>	<b>BOB</b>	<b>aCGH</b>	<b>SNP array</b>	<b>NGS</b>
Sàng lọc lệch bội	+	+	+	+	+
Bất thường cấu trúc	+ Probe đặc hiệu	+/-	+ > 5M	+	+ / ++ > 5M / > 1M
Đột biến đơn gen	-	-	-	+	+
Đột biến ty thể	-	-	-	-	+
Thử khám D5	+/-	+/-	+	+	+++ / ++++

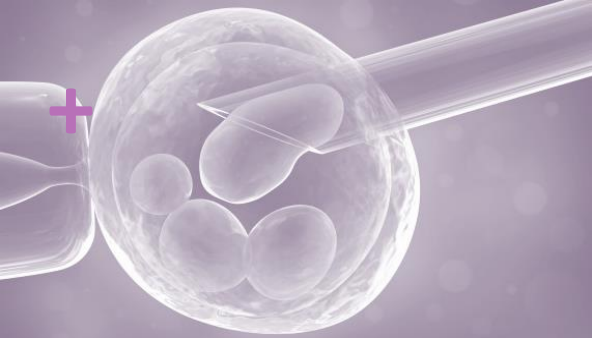


- Kết quả PGS: phôi không lệch bội  
vẫn sảy thai?

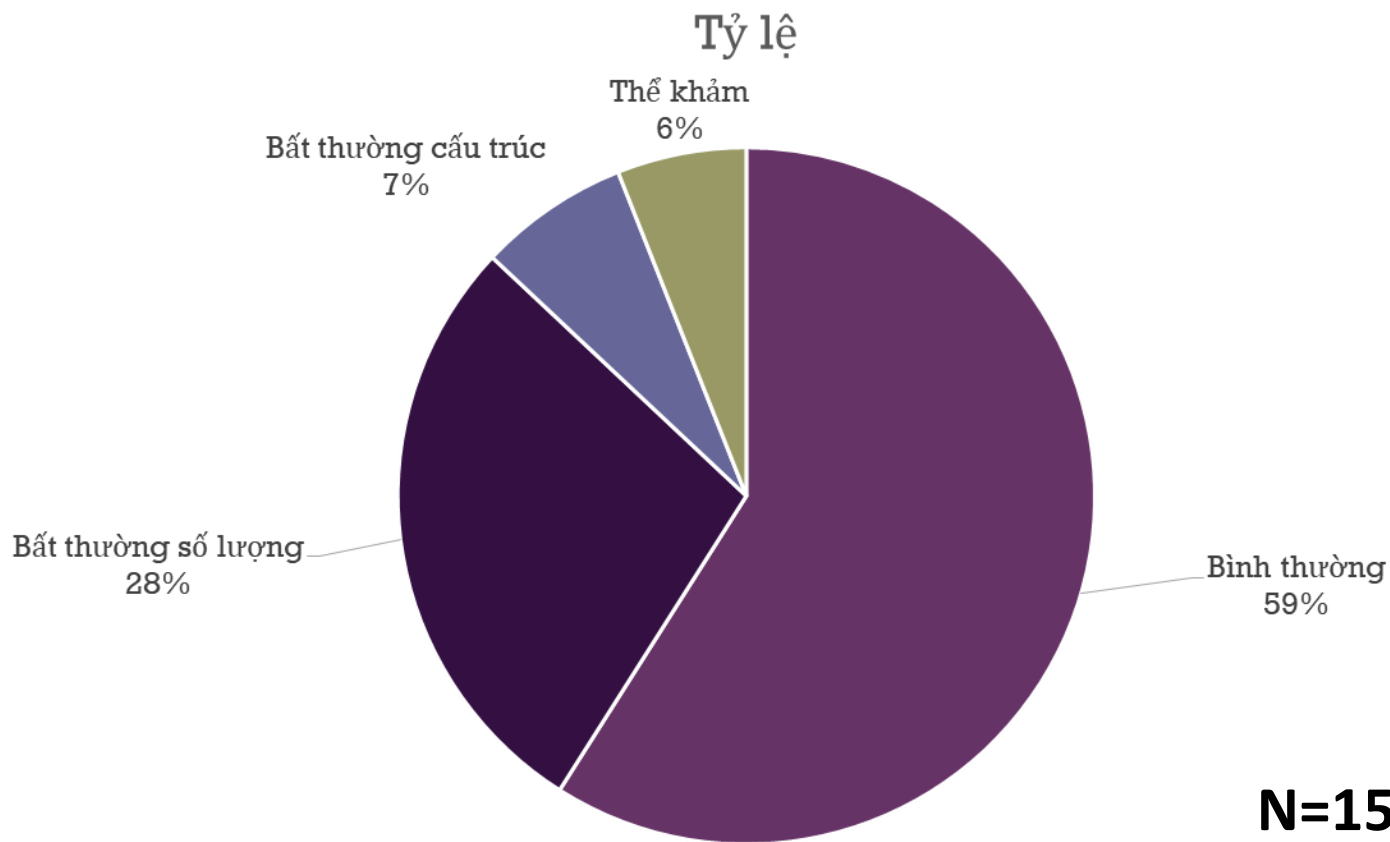
**BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC  
KHÔNG CÂN BẰNG**

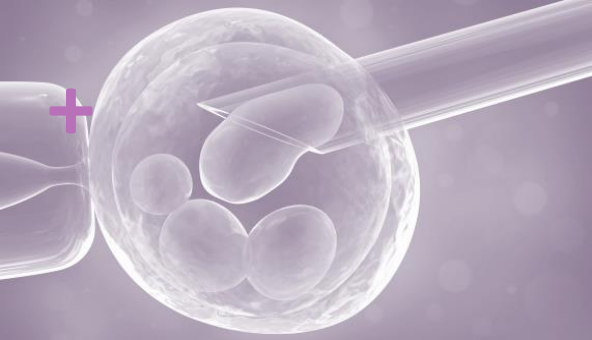
**THẺ KHẢM**





# Tỷ lệ các bất thường trên phôi ngày 5

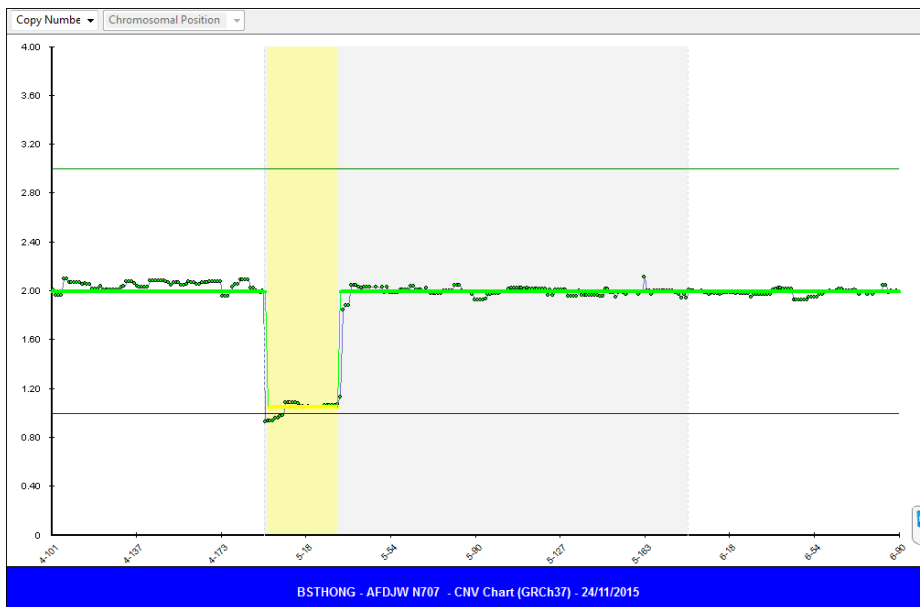
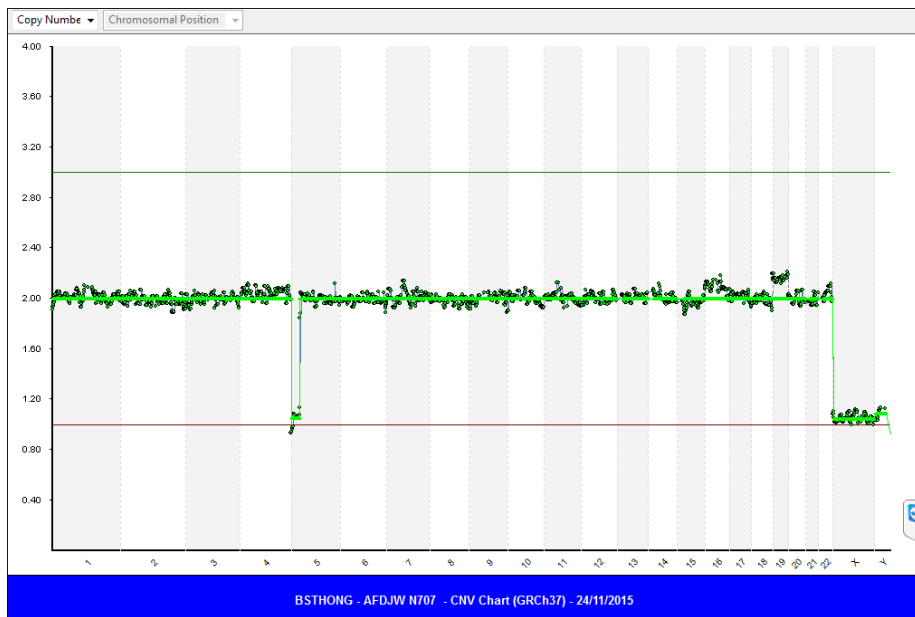




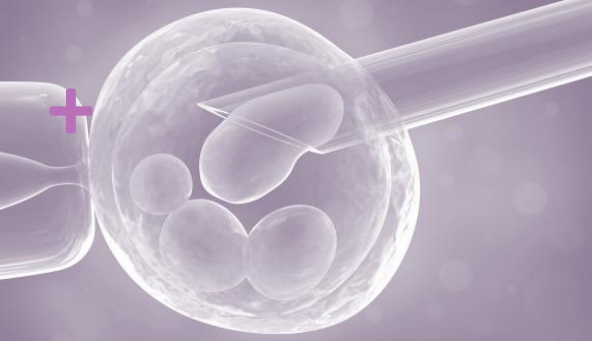
# Mất đoạn



33 Mb



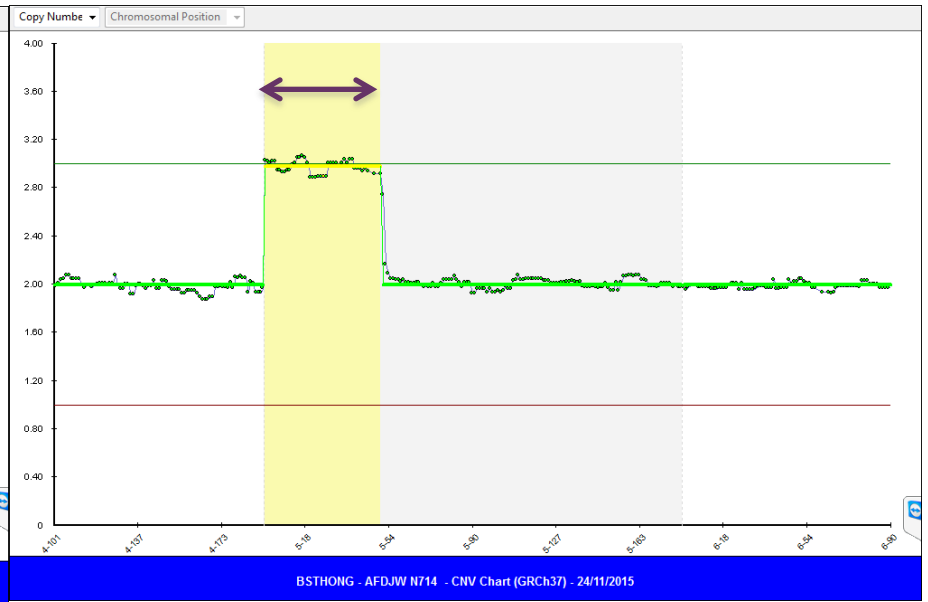
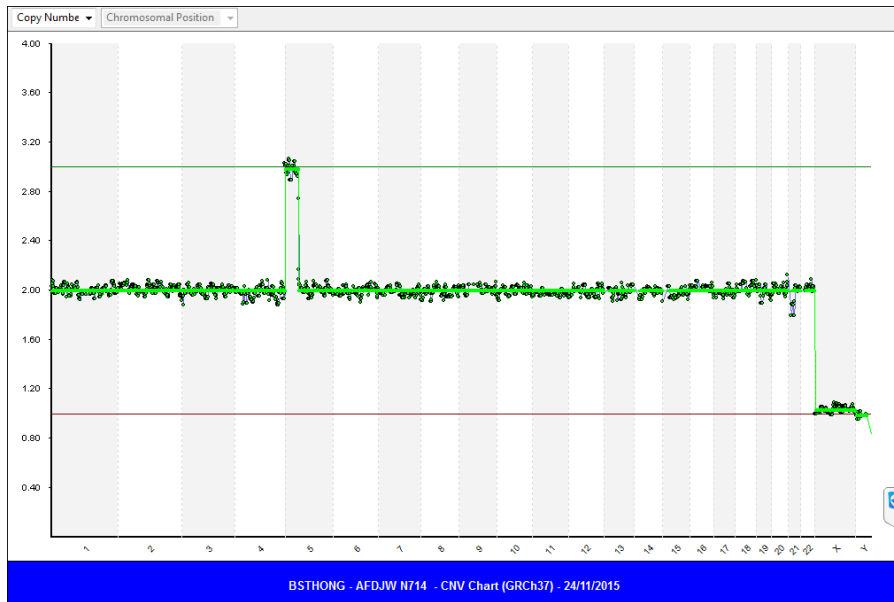
5p15.33-5p13.3



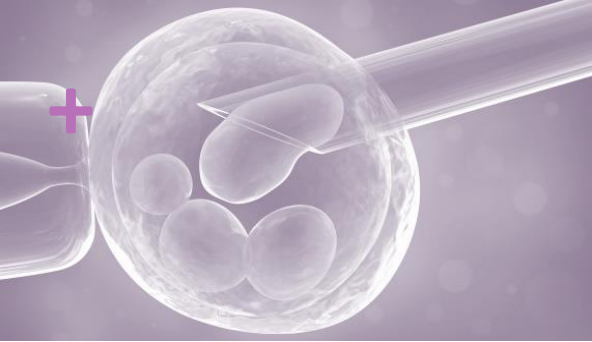
# Thêm đoạn



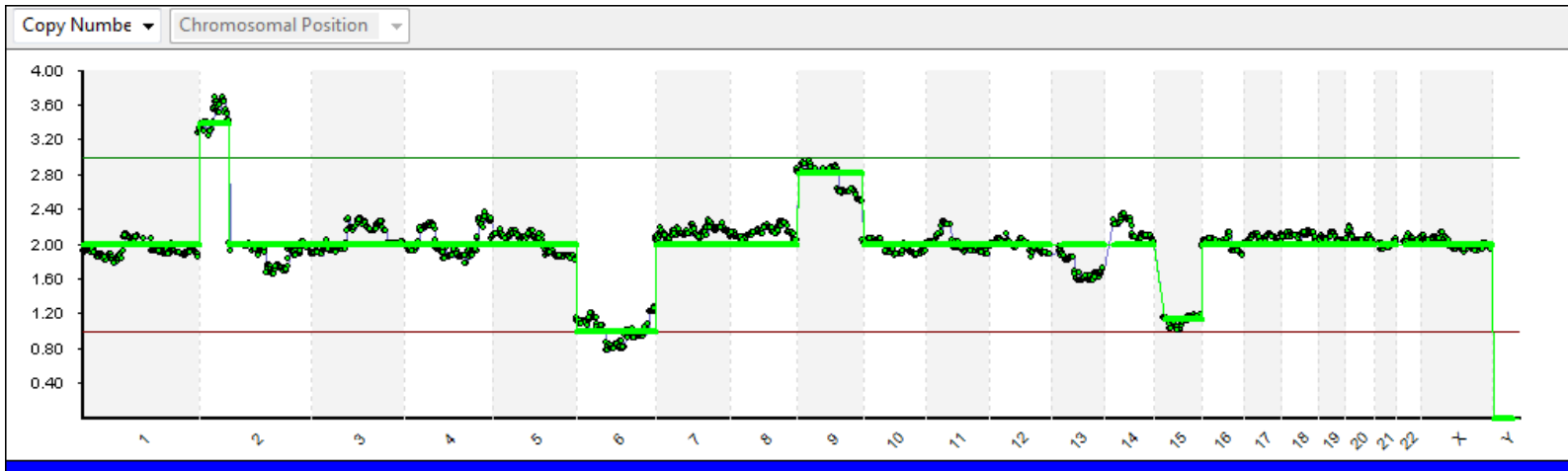
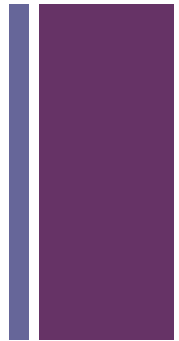
50Mb



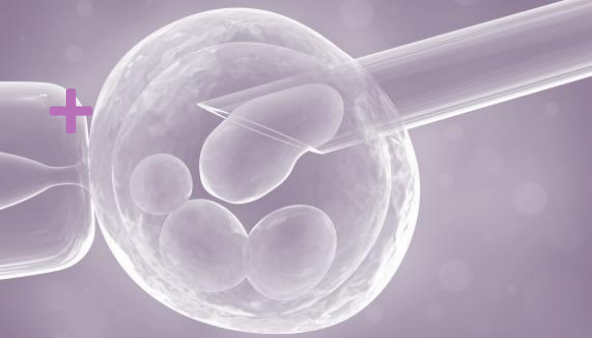
5p15.33-5p11



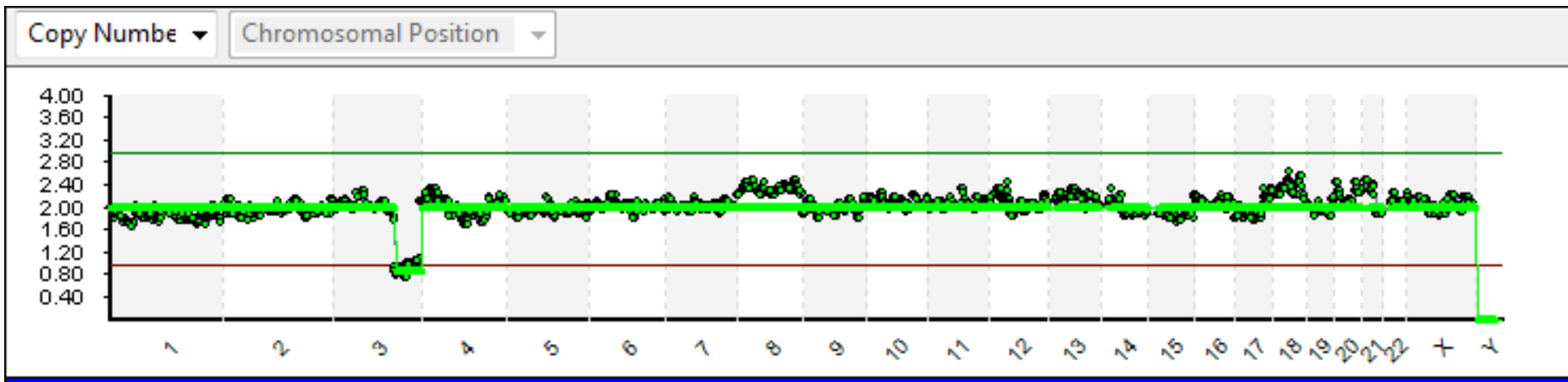
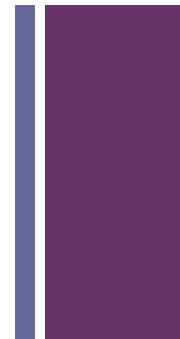
# Bất thường cấu trúc NGS veriseq



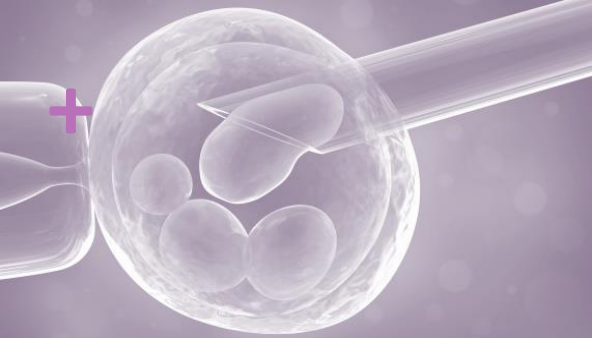
**2q25: 64Mb**  
**-6; -15; +9**



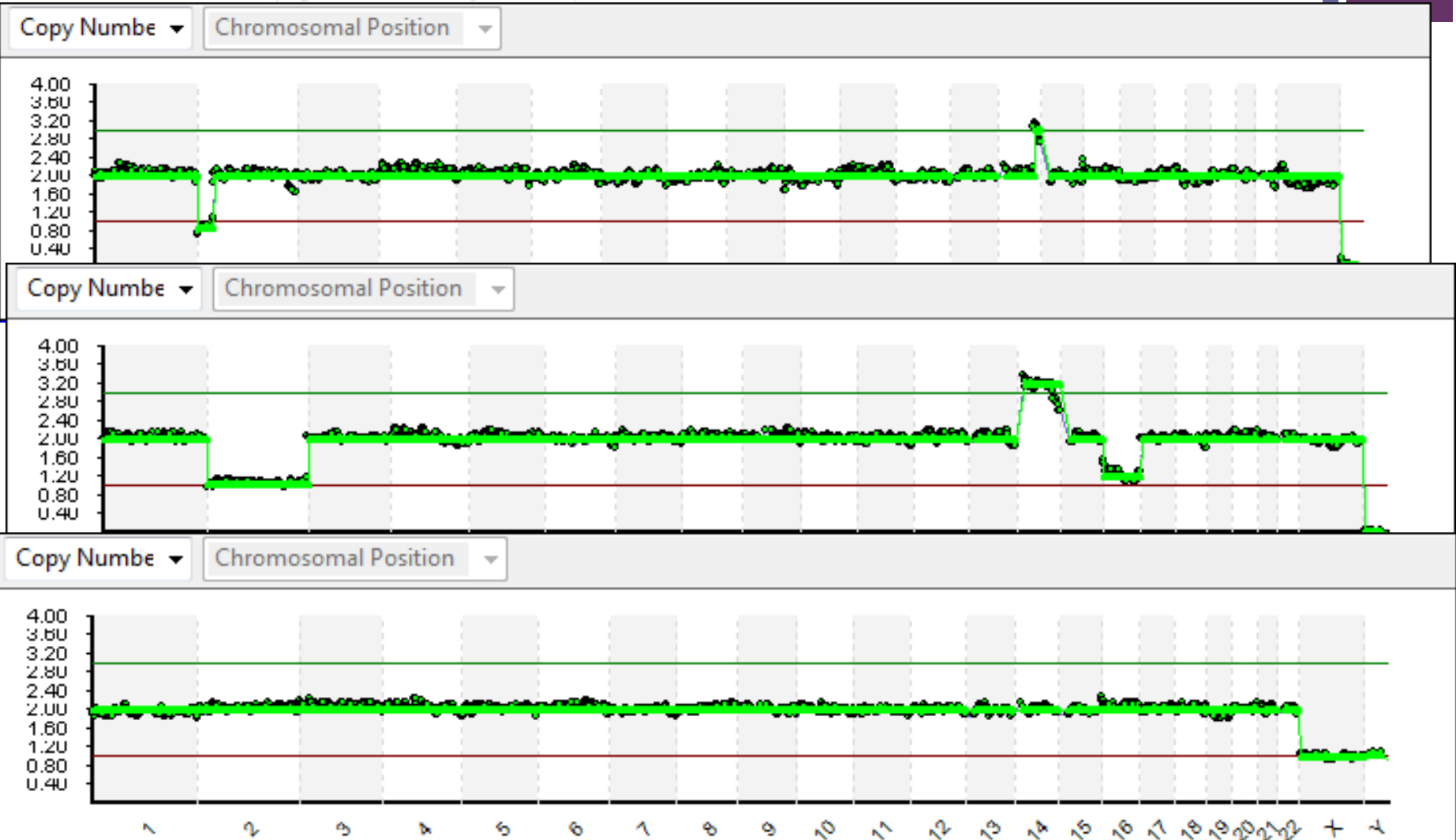
# Bất thường cấu trúc NGS veriseq

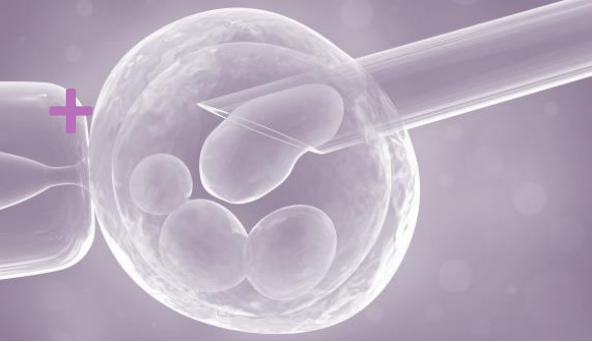


**3q23: 56Mb**



# PGD: Chuyển đoạn cân bằng





# Giải pháp chẩn đoán vi mất đoạn PGT

- FISH
- ArrayCGH phân giải cao
- NGS:
  - Dữ liệu hiện tại: giải pháp Bioinformatic
  - Tăng độ phân giải:
    - Tăng độ dài
    - Tăng độ phủ, số lần đọc

# QUY TRÌNH PHÂN TÍCH MẪU

Sử dụng quy trình theo bộ kit VeriSeq PGS - Illumina.

## Khuếch đại ADN

Khuếch ADN từ 1 tế bào ( Ngày 3) hoặc nhiều tế bào ( Ngày 5) bằng bộ kit SurePlex – WGA



## Tạo thư viện và gắn Index cho các mẫu

Các mẫu ADN được cắt nhỏ và gắn Index để phân biệt giữa các mẫu (24 mẫu).



## Đọc trình tự các đoạn ADN bằng máy MiSeq

Có thể đọc tới 24 mẫu trong 1 lần chạy. Mỗi đoạn ADN được đọc hàng nghìn lần.



## Phân tích kết quả

Kết quả trình tự đọc từ máy MiSeq được đưa vào phần mềm BlueFuse để phân tích



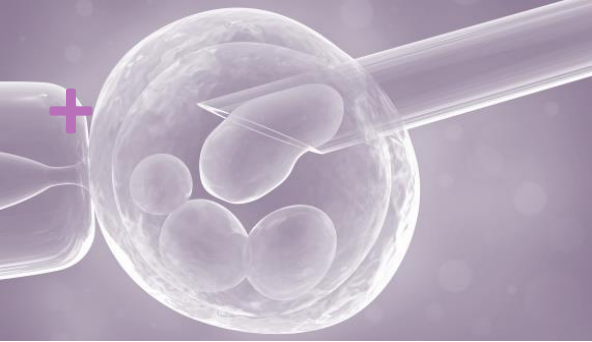
• Tổng 4.5 giờ

• Tổng 4.5 giờ

• Tổng 4 - 5.5 giờ

• Tổng 10 phút

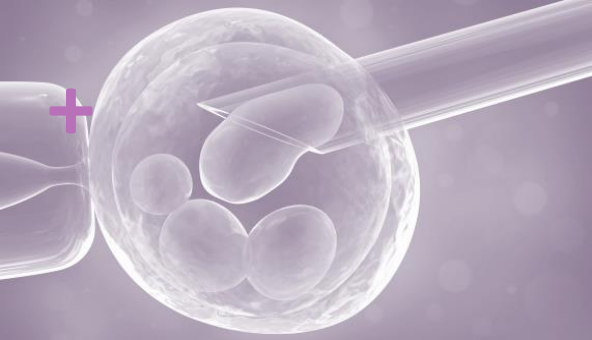




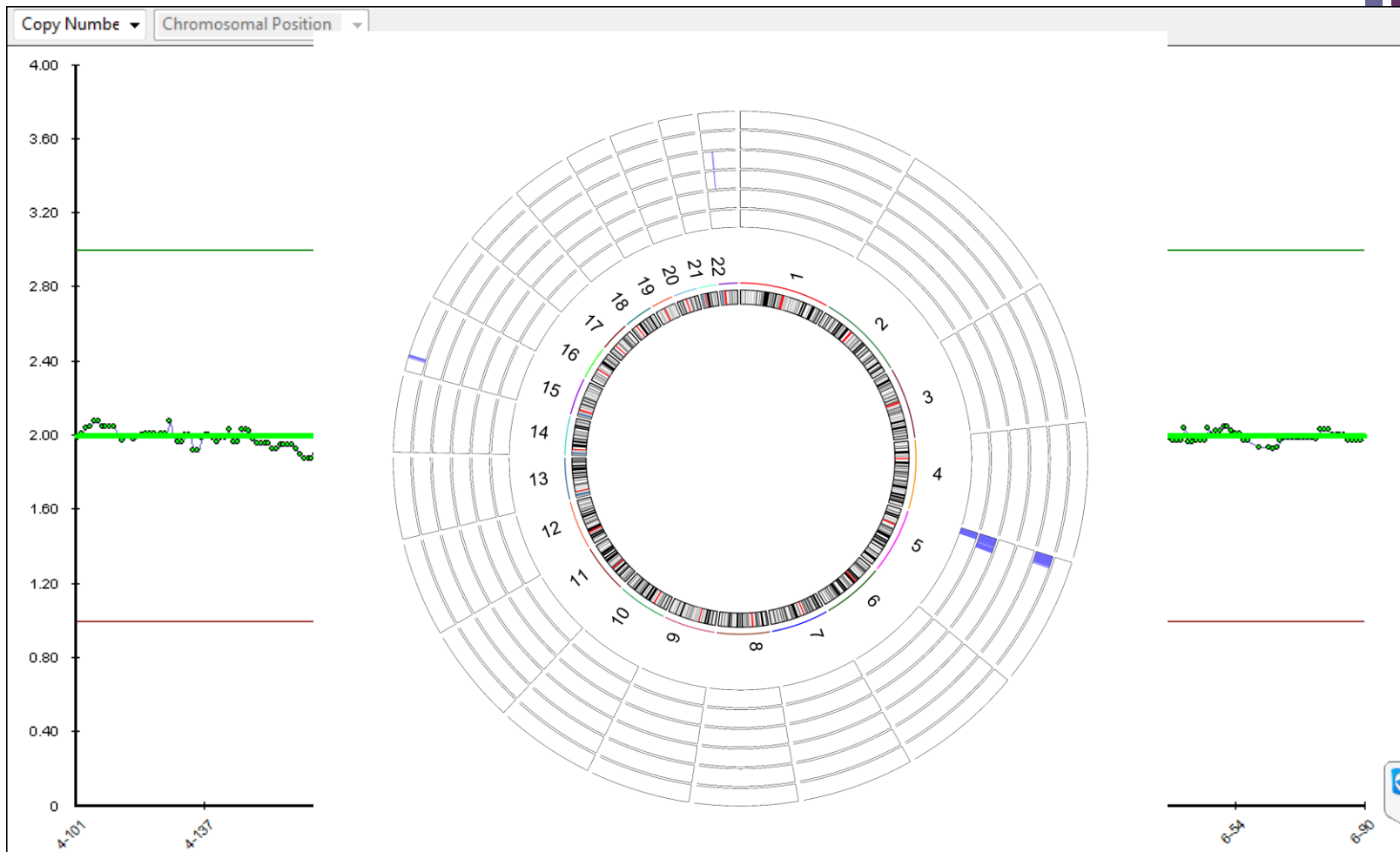
# Veriseq PGS

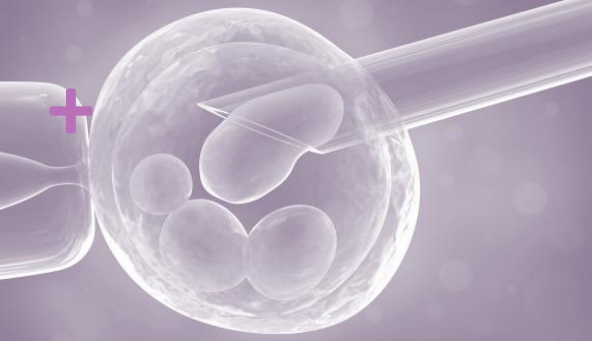


- Giải trình tự song song số lượng lớn 25M reads
- 24 mẫu cho 1 lần chạy
- 800k-1M reads cho 1 mẫu
- Độ dài 36 Nt
- Các đoạn giải trình tự được sắp giống hàng trình tự bộ gen chuẩn
- Trình tự gen được chia bin với kích thước 1M
- Đếm số lượng cho mỗi bin
- Thuật toán điều chỉnh GC
- Bình hóa trong mẫu, tính trung vị cho các bin trên toàn bộ 24 NST

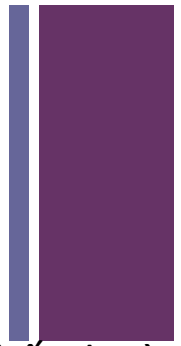


# Bất thường vi mất đoạn bằng NGS

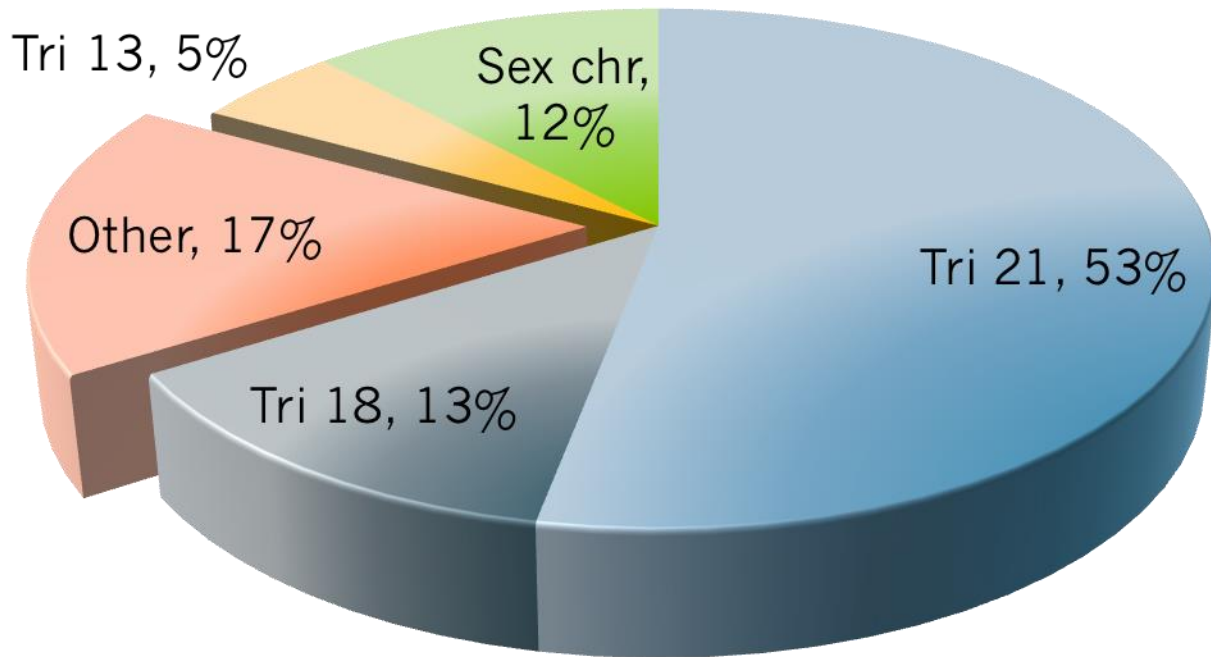




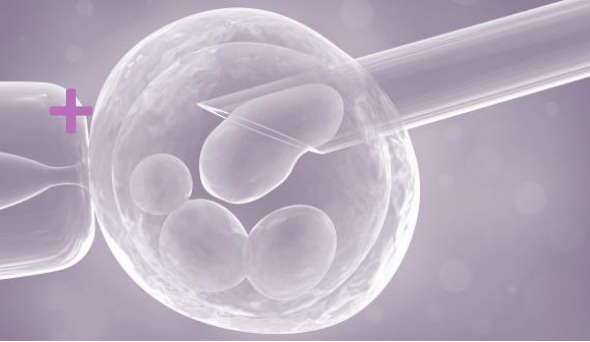
# Tần xuất các bất thường NST/sau sinh



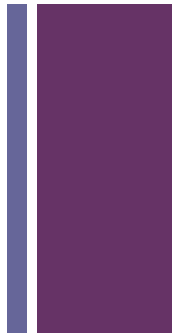
N= 10.323 bất thường



Welleslly et al., Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. EJHG, January 2012 20: 521–526



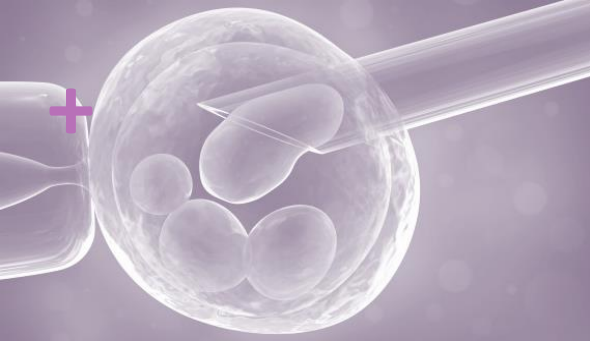
# Bất thường khác 17%



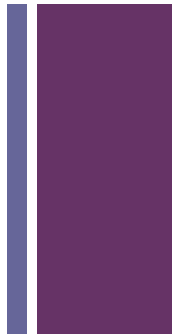
**Table 2 Summary of cases, live births, prevalence, prenatal detection rate and maternal age for each rare chromosome group**

Type of chromosome error	No. of cases	Liveborn (%)	Total prevalence per 10 000 births	% Prenatally detected	% Maternal age $\geq 35$ years	Other findings of interest
Triploidy	296	10 (3%)	1.26	92%	20%	
Other trisomies (non-21,18,13)	202		0.86	82%	46%	Of 63% full trisomies with chromosomal origin specified: 21%=T22, 11%=T9, 11% =T16
Full trisomies	58	0				
Mosaic trisomies	141	58 (41%)				Of 62% mosaic trisomies (MT) 25%=MT 8, 22%=MT 9
Markers	101	52 (52%)	0.43	77%	53%	53% chromosome 15 (Of 17 cases with chromosome specified)
Unbalanced translocations	221	138 (62%)	0.94	52%	12%	27% <i>de novo</i> , 73% 'familial' (Specified in 49 cases)
Deletions, not including microdeletions (see Table 3)	437	261 (60%)	1.86	43%	23%	
Microdeletions	299	269 (90%)	(1.27)			
22q11	227	197	0.96	38%	16%	
7q11 (Williams)	26	26		3%		
	28	28		0%		
15q11 (Prader-Willi)				0%		
	9	9		78%		
15q11 (Angelman)	9	9				
11p15 (Beckwith-Wiedemann)						
Duplications	165	101 (61%)	0.70	48%	28%	Of the 73% with chromosome specified: 14%=chromosome 15, 6%=chromosome 12, rest <5% (nil chromosome 21, Y)

Wellesly et al., Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *EJHG*, January 2012 20: 521–526



# Bất thường cấu trúc



**Table 2 Summary of cases, live births, prevalence, prenatal detection rate and maternal age for each rare chromosome group**

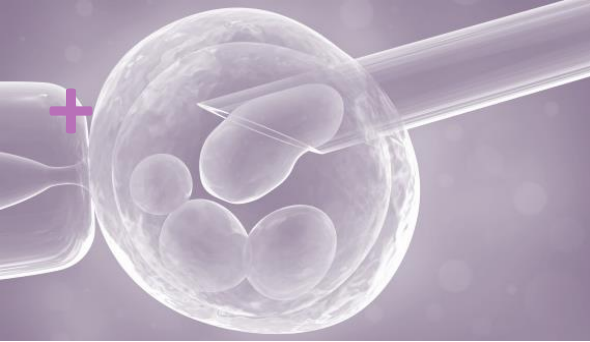
Type of chromosome error	No. of cases	Liveborn (%)	Total prevalence per 10 000 births	% Prenatally detected	% Maternal age $\geq 35$ years	Other findings of interest
Triploidy	296	10 (3%)	1.26	92%	20%	
Other trisomies (non-21,18,13)	202	0	0.86	93%	46%	Of 63% full trisomies with chromosomal origin specified: 21%=T22, 11%=T9, 11%=T16
Full trisomies	58	0	0.25	93%	46%	
Mosaic trisomies	141	58 (41%)	0.61	93%	46%	Of 62% mosaic trisomies (MT) 25%=MT 8, 22%=MT 9
Markers	101	52 (52%)	0.43	53%	53%	53% chromosome 15 (Of 17 cases with chromosome specified)
Unbalanced translocations	221	138 (62%)	0.94	52%	12%	27% <i>de novo</i> , 73% 'familial' (Specified in 49 cases)
Deletions, not including microdeletions (see Table 3)	437	263 (60%)	1.86	53%	23%	
Microdeletions	299	269 (90%)	1.27	53%	23%	
22q11	227	197 (87%)	0.96	38%	16%	
7q11 (Williams)	26	26 (100%)	0.11	3%	0%	
15q11 (Prader-Willi)	28	28 (100%)	0.12	0%	0%	
15q11 (Angelman)	9	9 (100%)	0.04	0%	0%	
11p15 (Beckwith-Wiedemann)	9	9 (100%)	0.04	0%	0%	
Duplications	165	101 (61%)	0.70	48%	28%	Of the 73% with chromosome specified: 14%=chromosome 15, 6%=chromosome 12, rest <5% (nil chromosome 21, Y)

Tỷ lệ: 8%

Sinh sống: 60%

Phát hiện trước sinh: 50%

Wellesly et al., Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *EJHG*, January 2012 20: 521–526



# Bất thường vi mất đoạn

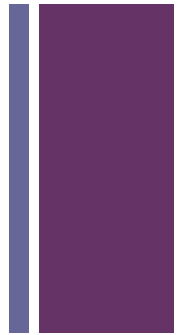


Table 2 Summary of cases, live births, prevalence, prenatal detection rate and maternal age for each rare chromosome group

Type of chromosome error	No. of cases	Liveborn (%)	Total per 10000 births	% Prenatally	% 10000 liveborn	Other findings of interest
Triploidy	296	10 (3%)	1.26	92%	20%	
Other trisomies (non-21,18,13)	202	8 (4%)	0.86	82%	46%	Of 63% full trisomies with chromosomal origin specified: T21, 11% =T16
Full trisomies	58	5 (9%)	0.24	86%	25%	
Mosaic trisomies	141	58 (41%)	0.58	52%	22%	Of 62% trisomies (MT) 25%=MT 8, 22%=MT 9
Markers	101	52 (52%)	0.43	77%	53%	15 (Of 17 cases with chromosome specified)
Unbalanced translocations	221	138 (62%)	0.94	52%	12%	27% de novo, 73% 'familial' (Specified in 49 cases)
Deletions, not including microdeletions (see Table 3)	437	261 (60%)	1.86	43%	23%	
Microdeletions						
22q11	24	24 (100%)	0.10	38%	35%	
7q11 (Williams)	26	26 (100%)	0.11	3%		
15q11 (Prader-Willi)	28	28 (100%)	0.12	0%		
15q11 (Angelman)	9	9 (100%)	0.04	0%		
11p15 (Beckwith-Wiedemann)	9	9 (100%)	0.04	0%		
Duplications	165	101 (61%)	0.70	48%	28%	Of the 73% with chromosome specified: 14%=chromosome 15, 10% chromosome 21, Y)

Tỷ lệ: 3%

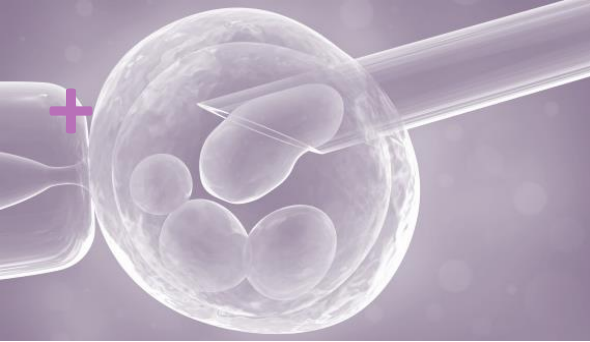
Sinh sống: 90%

Phát hiện trước sinh:

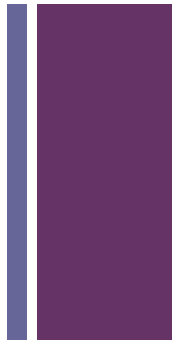
DiGeorge: 40%

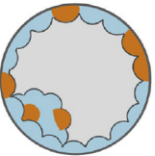



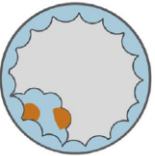

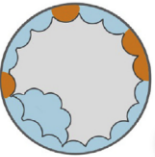



Beckwith-Wiedeman: 80%





Weleslly et al., Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. EJHG, January 2012 20: 521–526

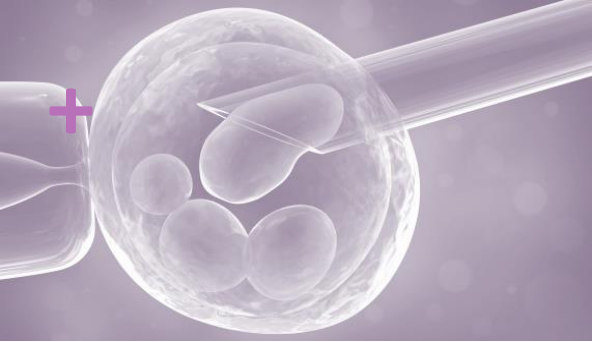


# Các kiểu chẩn đoán thể khảm ở phôi ngày 5



Mosaicism type	Possible TE biopsy	Diagnoses accuracy
Total Mosaic 	 Euploid	Misdiagnosis
	 Mosaic	Accurate
	 Aneuploid	Misdiagnosis
ICM Mosaic 	 Euploid	Misdiagnosis (Mosaicism never detectable)
TE Mosaic 	 Euploid	Misdiagnosis
	 Mosaic	Accurate
	 Aneuploid	Misdiagnosis

ICM/TE Mosaic Type I 	 Euploid	Misdiagnosis (Mosaicism never detectable)
ICM/TE Mosaic Type II 	 Aneuploid	Misdiagnosis (Mosaicism never detectable)

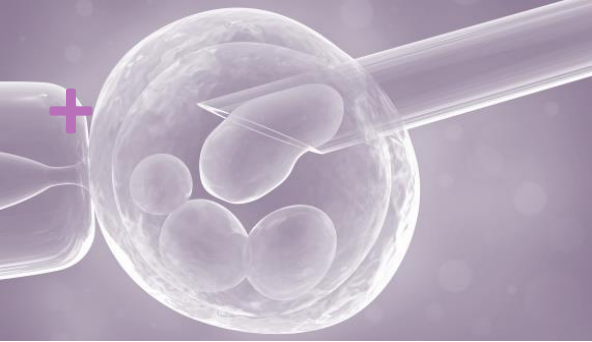


# Khi nào chuyển phôi bất thường cấu trúc

- Khi không còn lựa chọn thay thế
  - Hy vọng dương giả -> thể khảm
  - Phôi tự sữa chữa
- Chỉ sau khi tự vấn di truyền
  - Tự vấn các khả năng xảy ra
  - Tự vấn các giải pháp chẩn đoán trước sinh

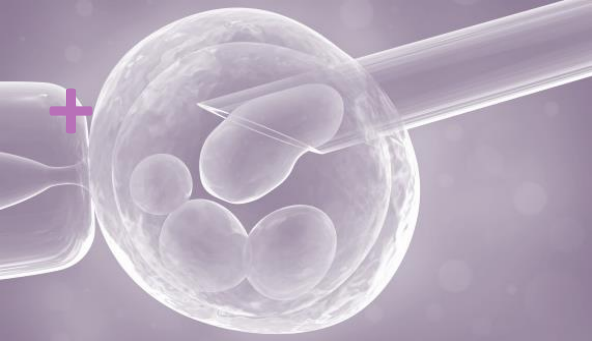




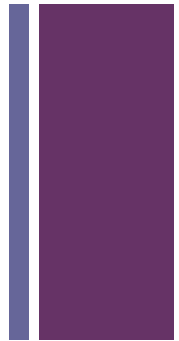


# Phôi tự sửa chữa

- Tần xuất thể khảm:
  - 15-90% giai đoạn phôi D3
  - 15-30% giai đoạn phôi D5
  - 1-2% giai đoạn chẩn đoán tiền sản (*Taylor, 2014*)
- Có cơ chế phôi tự sửa chữa các bất thường

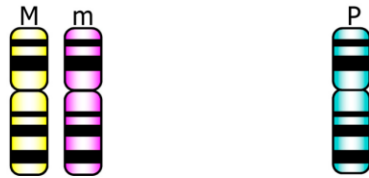


# Aneuploidy rescue

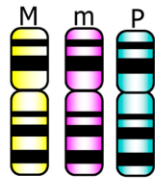


## MATERNAL NON DISJUNCTION

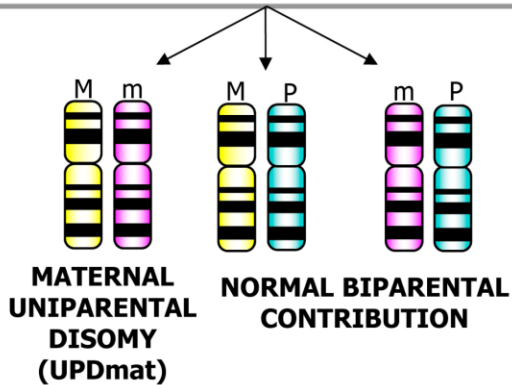
MEIOSIS  
(GAMETES)



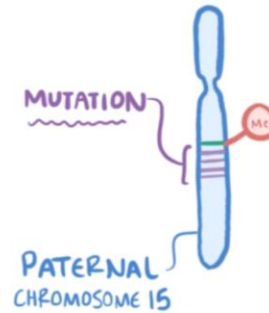
ZYGOTE  
(TRISOMIC)



TRISOMY RESCUE  
/ANAPHASE LAG

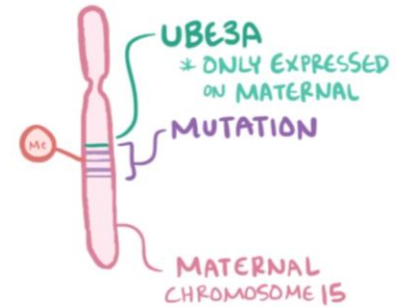


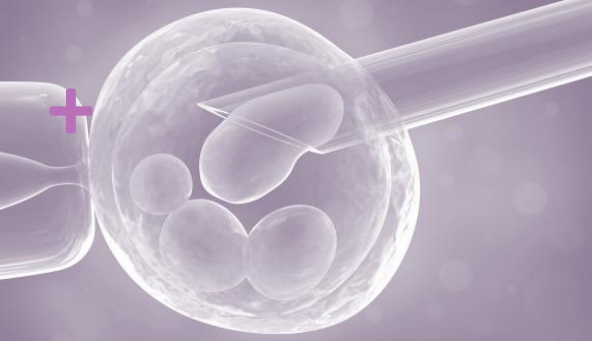
## PRADER-WILLI SYNDROME



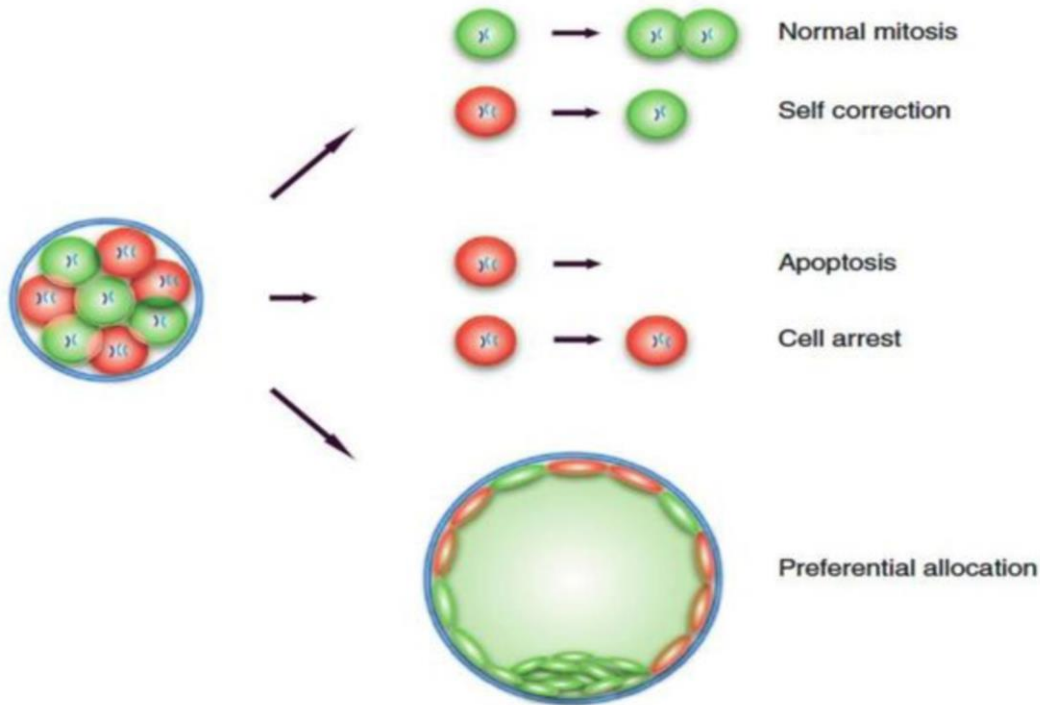
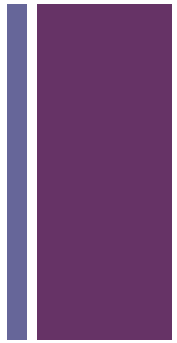
## ANGELMAN SYNDROME

- \* INTELLECTUAL DISABILITY
- \* SEIZURES
- \* ATAXIA

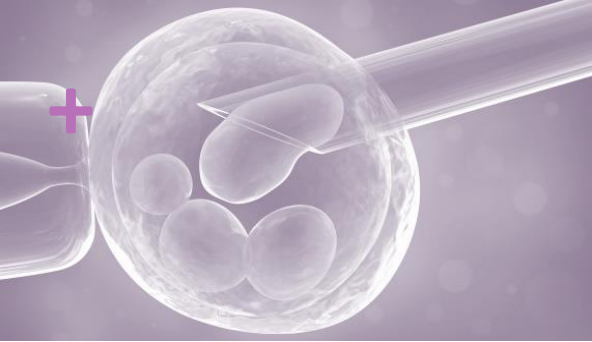




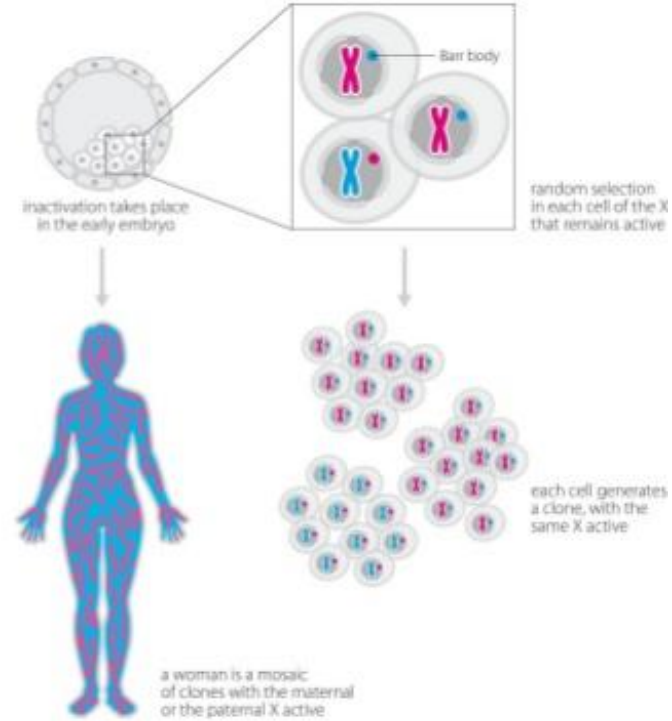
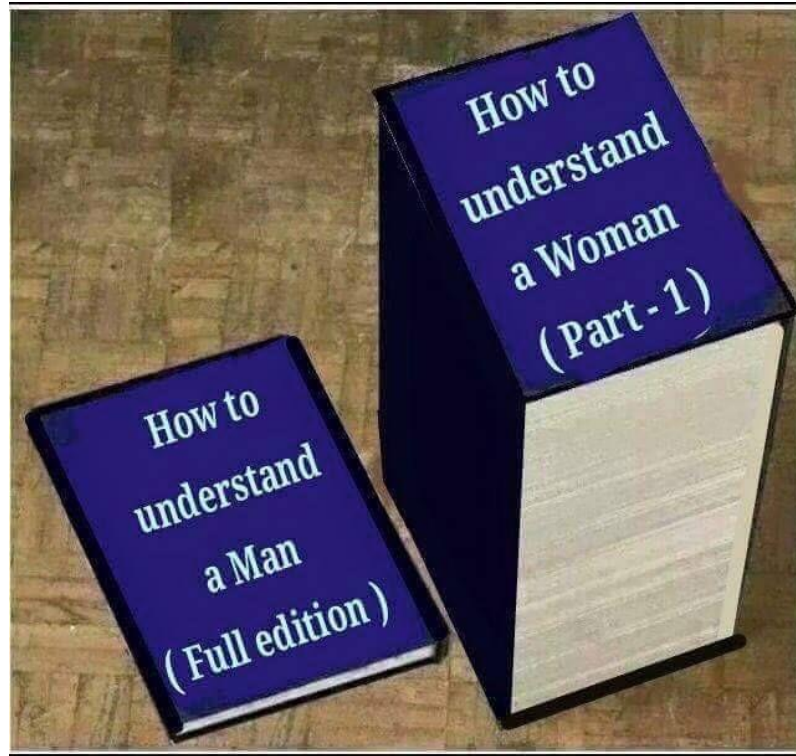
# Quá trình sửa chữa (aneuploidy rescue)

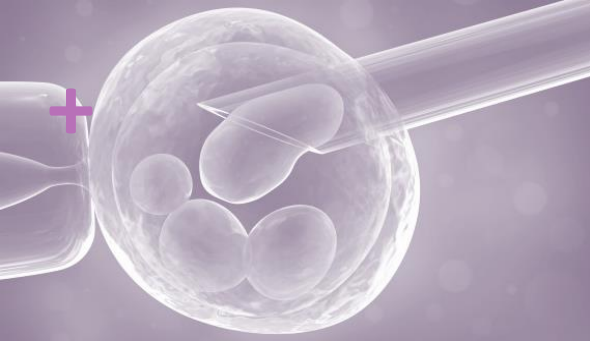


- Tự sửa chữa
- Hoại tử, ngừng phân bào
- Chuyển những tế bào bất thường phát triển những phần phụ của phôi

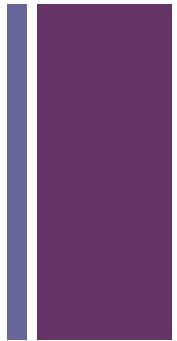


# Thẻ khám



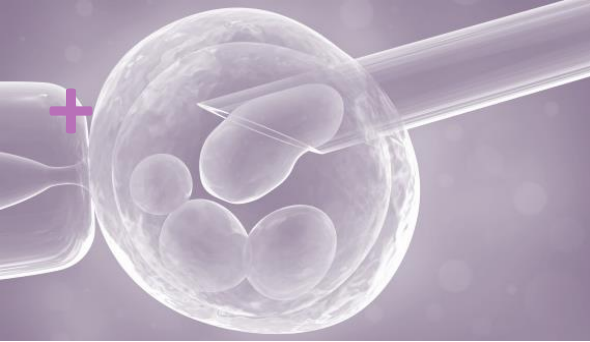


# Tiên lượng thể khảm

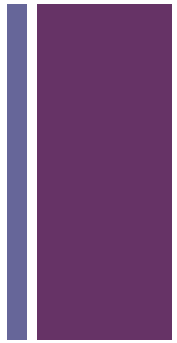


**Table 2: The load of chromosomal mosaicism to human prenatal mortality and postnatal morbidity**

Condition/disease	Description	References
Spontaneous abortions	~25% of all spontaneous abortions (~50% of spontaneous abortions with chromosome abnormalities) exhibit chromosomal mosaicism	[17]
Chromosomal syndromes	3–18% (depending on chromosome)	[4,5,7]
Mental retardation and/or multiple congenital malformation	~3.5% in institutionalized children	Vorsanova & Yurov, unpublished observations
Autism	16% in children with autism (~10% X chromosome aneuploidy in male children)	[11]
Schizophrenia	Mosaic aneuploidy of chromosomes 1, 18 and X in cells of the schizophrenia brain; mosaic X chromosome aneuploidy in blood lymphocytes	[7,8,12]
Autoimmune diseases	Monosomy of chromosome X in systemic sclerosis (6.2% of cells) and autoimmune thyroid disease (4.3% of cells)	[10]
Alzheimer disease	over 10% in brain cells; increase of aneuploidy of chromosome 21 in mitotic cells (skin fibroblasts or blood lymphocytes)	[25,26]
Meiotic aneuploidy	Chromosomal mosaicism confined to fetal ovarian tissues has potential to result into meiotic aneuploidy in conceptions	[15]

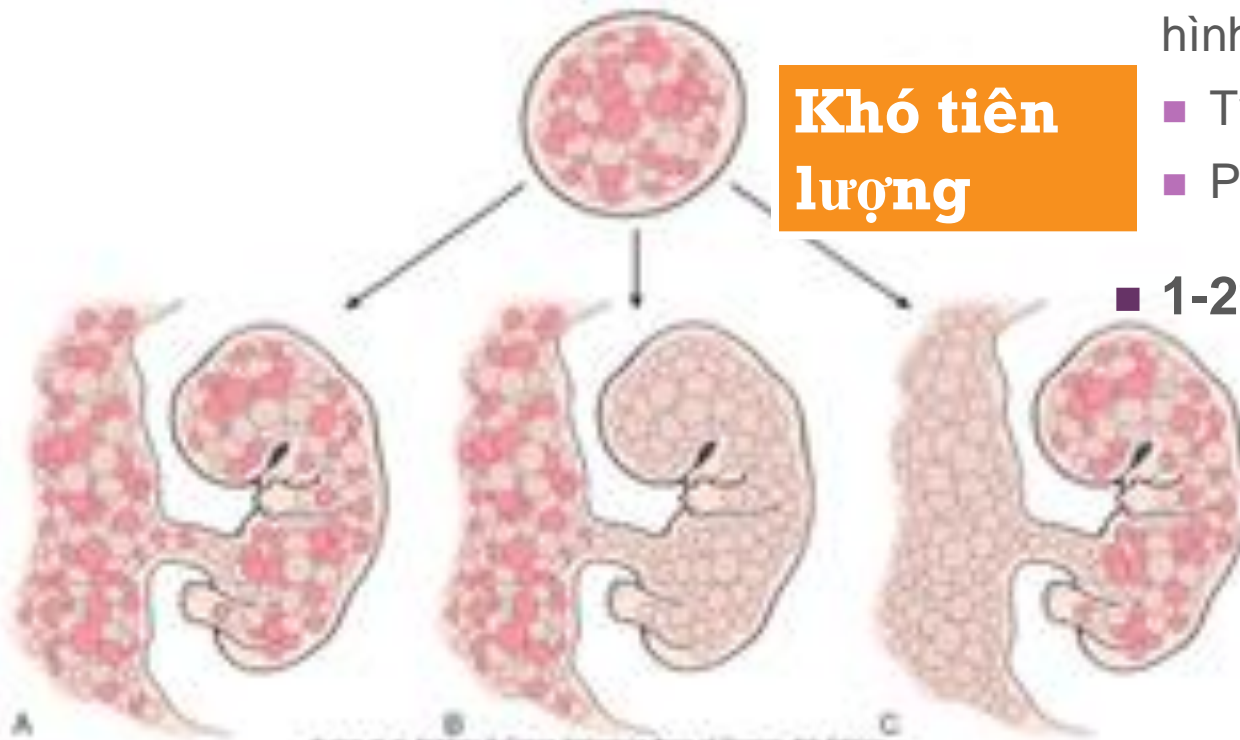


# Phân loại thể khảm

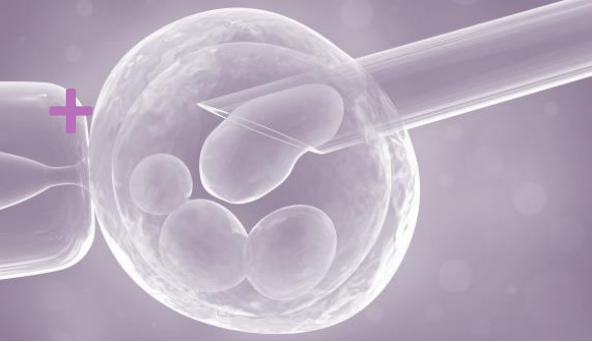


- Hầu hết các thể khảm ở ICM đều lưu sớm trong 3 tháng đầu thai kỳ, hoặc thai bất thường hình thái
  - Tỷ lệ thể khảm
  - Phân bố thể khảm
- 1-2% CPM sống -> IUGR

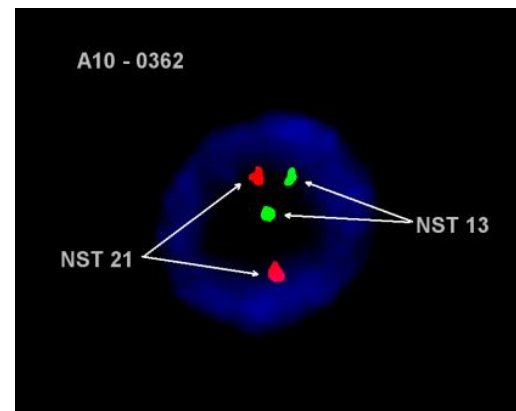
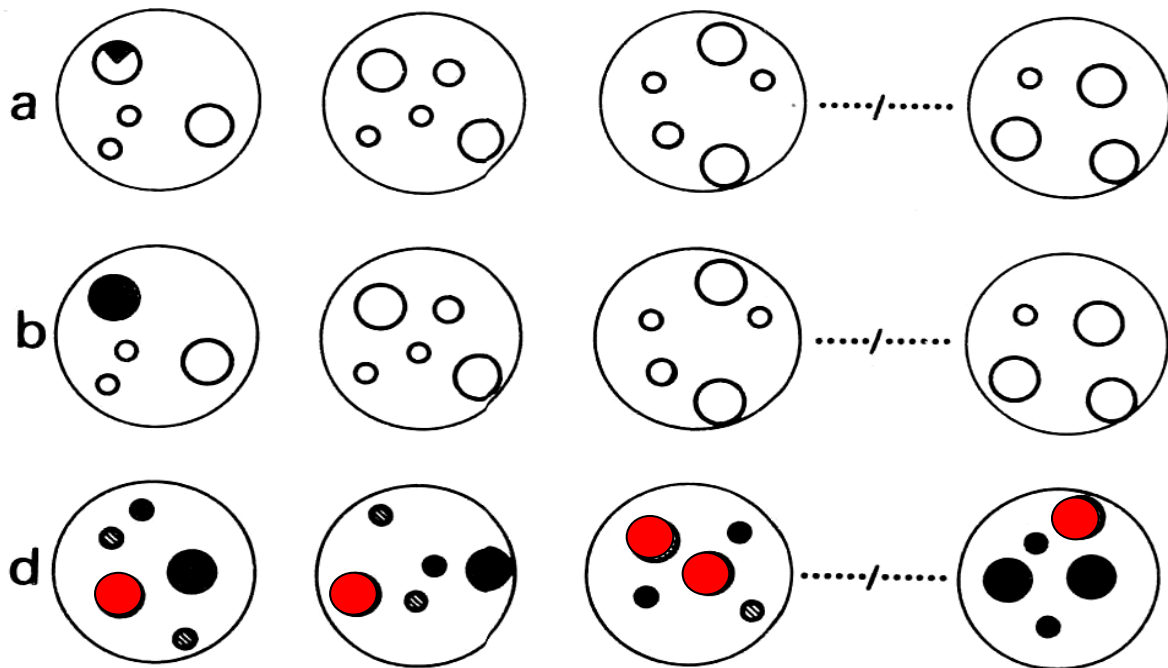
**Khó tiên lượng**

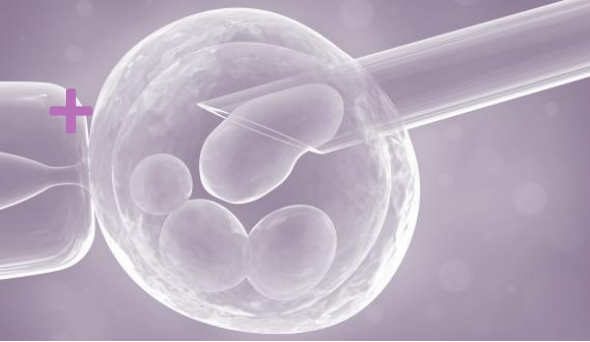


*Ledbetter, 1992*

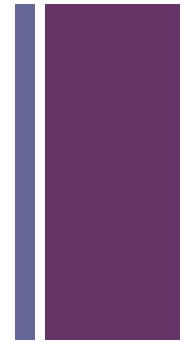


# Chẩn đoán thể khảm trước sinh





# Các kiểu chẩn đoán thể khảm ở phôi ngày 5

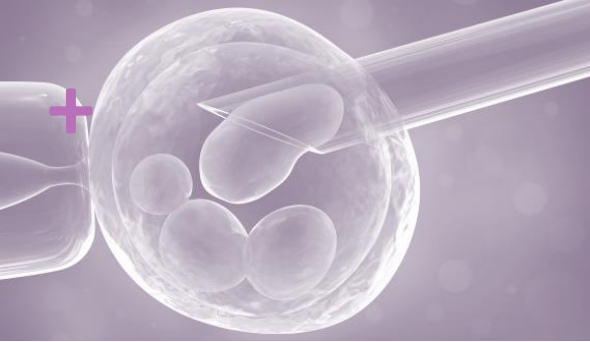


Mosaicism type	Possible TE biopsy	Diagnoses accuracy
Total Mosaic 	Euploid	Misdiagnosis
	Mosaic	Accurate
	Aneuploid	Misdiagnosis
ICM Mosaic 	Euploid	Misdiagnosis (Mosaicism never detectable)
TE Mosaic 	Euploid	Misdiagnosis
	Mosaic	Accurate
	Aneuploid	Misdiagnosis

ICM/TE Mosaic Type I 	Euploid	Misdiagnosis (Mosaicism never detectable)
ICM/TE Mosaic Type II 	Aneuploid	Misdiagnosis (Mosaicism never detectable)

Sinh thiết TE phôi ngày 5: đại diện cho toàn bộ phôi, các TE không sinh thiết, ICM?





# Tương quan sinh thiết thể khảm TE với ICM

Human Reproduction, Vol.28, No.8 pp. 2298–2307, 2013  
Advanced Access publication on June 5, 2013 doi:10.1093/humrep/det245

human  
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Reproductive genetics*

**FISH reanalysis of inner cell mass and trophoctoderm samples of previously array-CGH high accuracy diagnostic blastocyst**

Antonio Capalbo<sup>1,\*</sup>  
Filippo Maria Ubaldi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GENERA, Centre for Reproductive Medicine, 1100 Johnson Ferry Road, Suite 200, Atlanta, GA 30328, USA

\*Correspondence address. Tel: +39 (0) 577 910000

Sinh thiết TE tương quan 95-100% với ICM  
Không đồng nhất 3-4%  
-> Sinh thiết TE là phương pháp tốt để chẩn đoán thể khảm phôi ngày 5  
Sinh thiết > 2 điểm

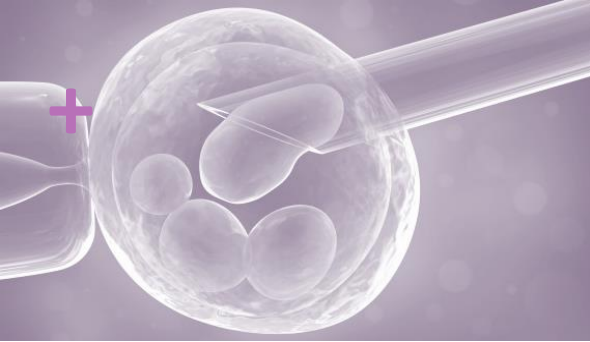
D.S. Johnson<sup>1</sup>, C. Cinniolu<sup>1</sup>, K. Ross<sup>2</sup>, A. Filby<sup>2</sup>, G. Gemelos<sup>1</sup>, M. Hill<sup>1</sup>, A. Ryan<sup>1</sup>, D. Smotrich<sup>2</sup>, M. Rabinowitz<sup>1</sup>, and M.J. Murray<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Gene Security Network, Inc., 2686 Middlefield Road, Suite C, Redwood City, CA 94063, USA <sup>2</sup>La Jolla IVF, 9850 Genesee Avenue #610, La Jolla, CA 92037, USA <sup>3</sup>Northern California Fertility Medical Center, 1130 Conroy Lane, Suite 100, Roseville, CA 95661, USA

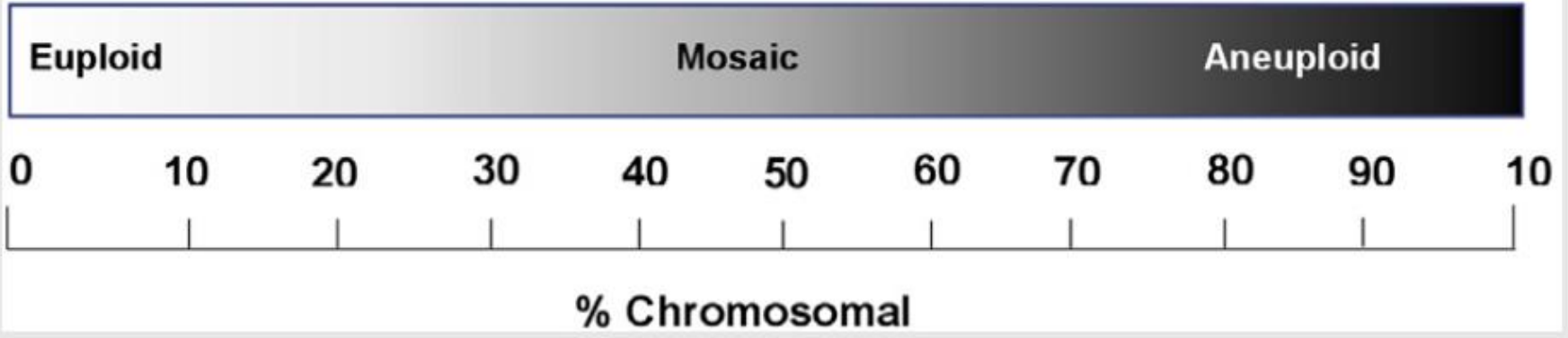
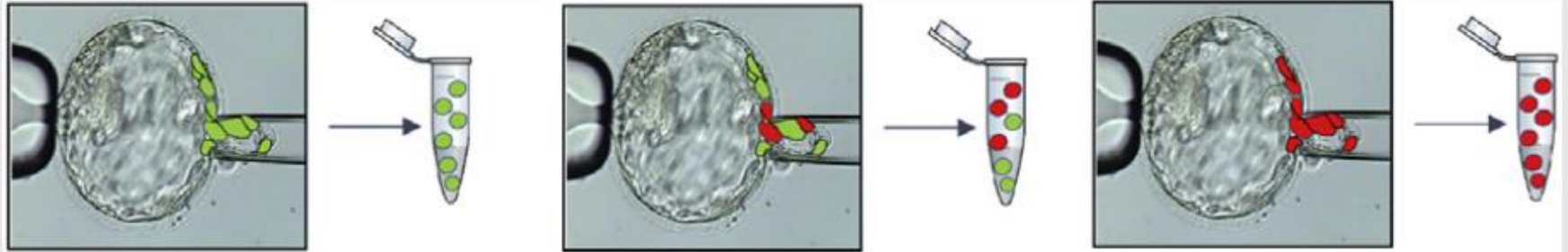
<sup>4</sup>Present address: GigaGen Inc., 409 Illinois St, San Francisco, CA 94158, USA

\*Correspondence address. E-mail: seasquirtdoctor@gmail.com

Submitted on March 23, 2010; resubmitted on July 6, 2010; accepted on July 12, 2010



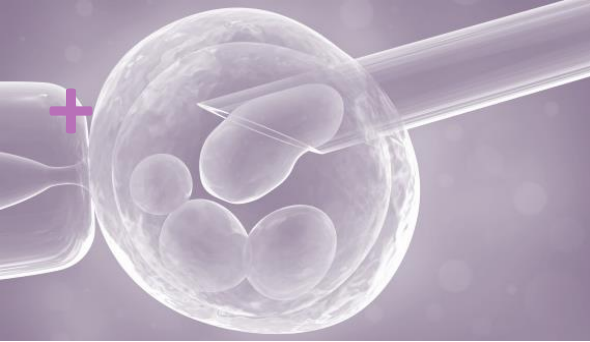
# Tỷ lệ thể khảm TE có tiên lượng kết cục thai kỳ?



Tỷ lệ thấp  
Ưu tiên chuyên

Tỷ lệ cao  
ít ưu tiên

Không nên chuyển



# Tỷ lệ thể khảm TE có tiên lượng kết cục thai kỳ?

Kushnir *et al. Reproductive Biology and Endocrinology* (2018) 16:6  
DOI 10.1186/s12958-018-0322-5

Reproductive Biology  
and Endocrinology

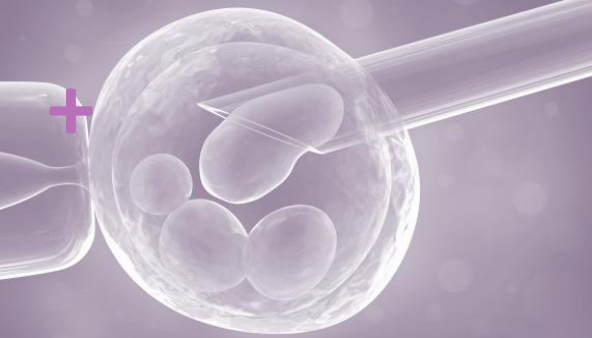
143 phôi thể khảm vs 1045 phôi bình thường PGS NGS

Tỷ lệ mang thai diễn tiến: 39,2% vs 63,3%

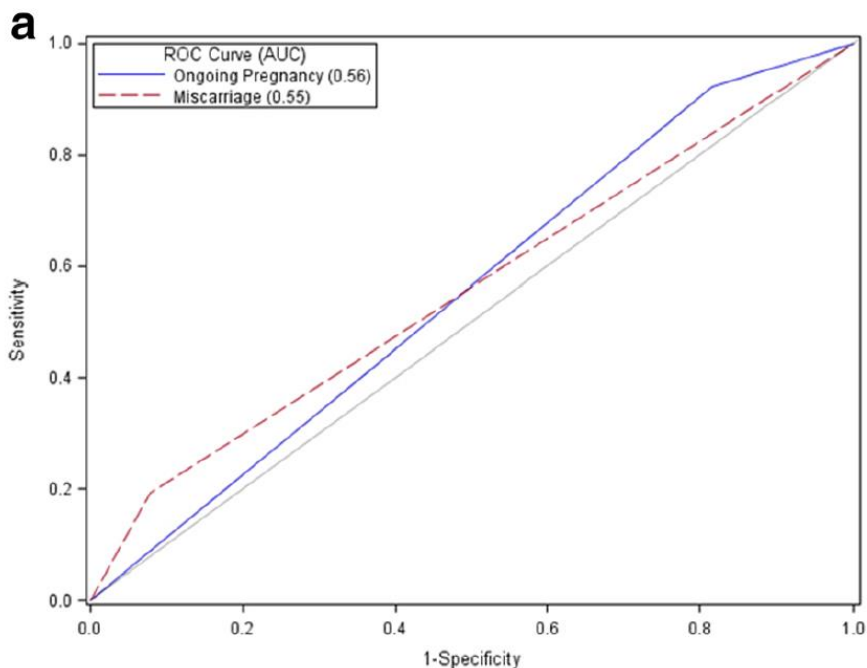
Tỷ lệ sảy thai: 24,3% vs 10%

Degree of mosaicism in trophectoderm does not predict pregnancy potential: a corrected analysis of pregnancy outcomes following transfer of mosaic embryos

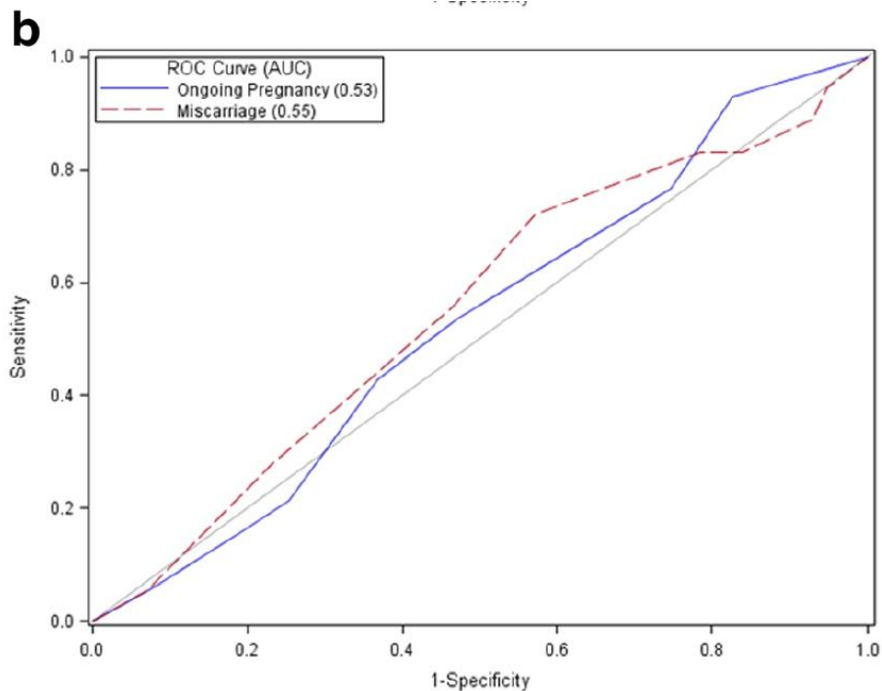
Vitaly A. Kushnir<sup>1,2\*</sup>, Sarah K. Darmon<sup>1</sup>, David H. Barad<sup>1,3</sup> and Norbert Gleicher<sup>1,3,4,5</sup>



# Tỷ lệ thể khảm TE có tiên lượng kết cục thai kỳ?

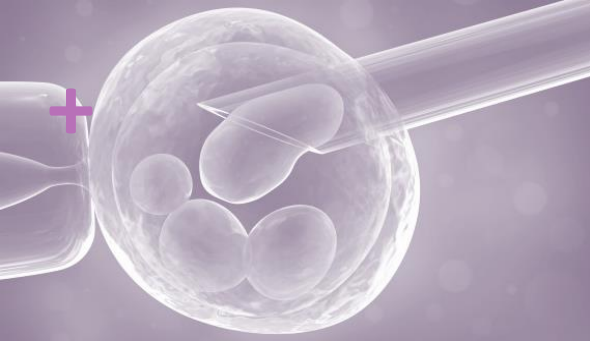


Phôi bình thường vs phôi khảm



Thay đổi ngưỡng phôi khảm từ 20-80%

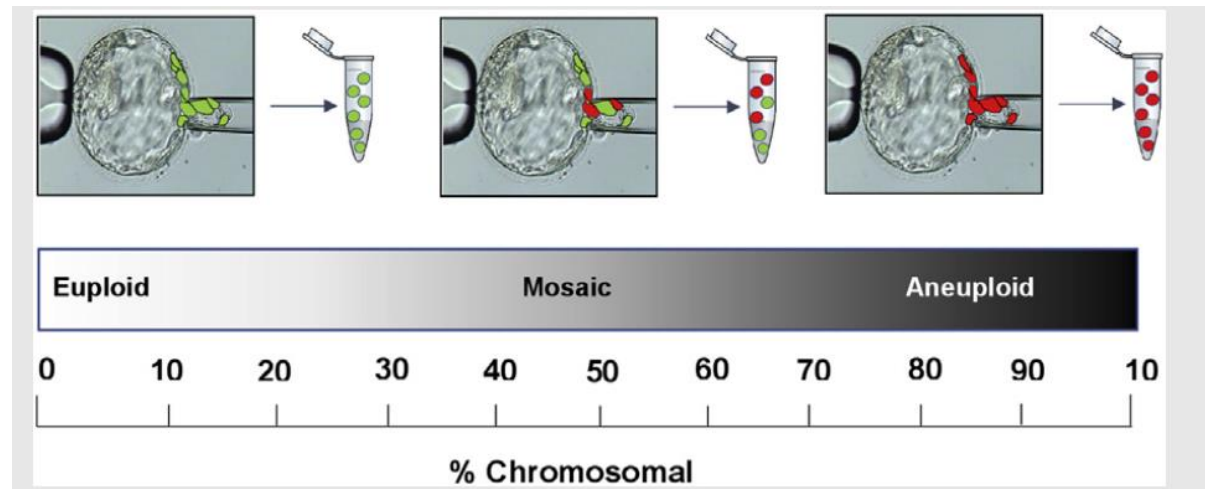
AUC tiên lượng tỉ lệ thai diễn tiến trong khoảng 0.50 - 0.59, thai sảy trong khoảng 0.50 - 0.66 đối với cả phôi nguyên bội và khảm



# Chẩn đoán thể khảm phôi

- Phôi ngày 5
- > 1 trong 5 tế bào sinh thiết bất thường (20-80%)
- Các kỹ thuật chẩn đoán

- FISH
- Bobs karyolyte
- Array
- NGS





# NGS vs array

Pha 1: so sánh NGS vs aCGH 182 phôi D5 45 thai phụ  
 Thể khảm 10,7% NGS vs 3,9% aCGH  
 Bất thường cấu trúc: 10,7% NGS vs 6,7% aCGH

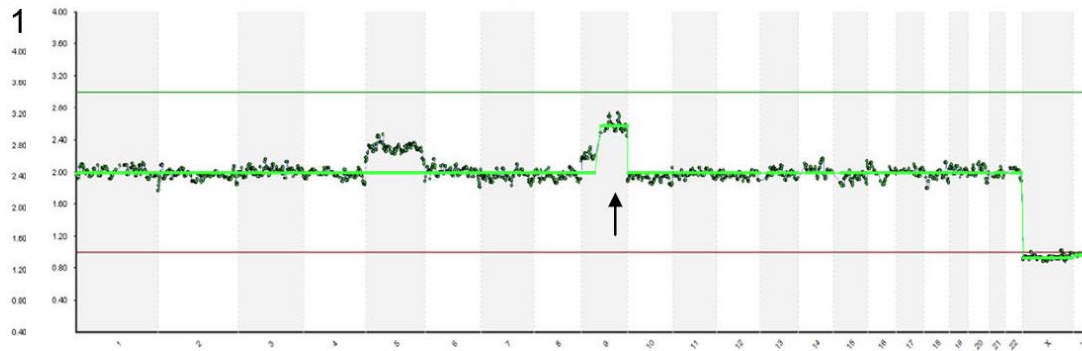
Identifier  
 aneuploidy  
 sequencing  
 screening  
 combined  
 hybrid

Hsing-Hu  
 and She

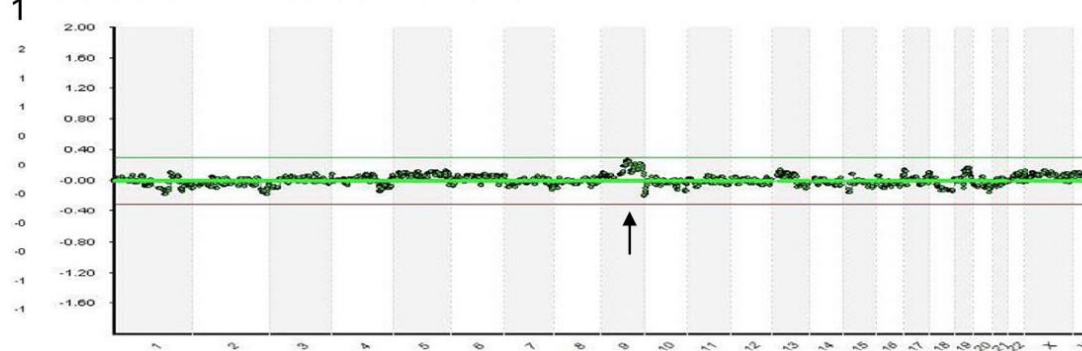
**Abstract**

**Background**  
 blastocyst  
 the euploid  
 in preimplantation  
 pregnancy

3C-NGS: segmental aneuploidy of ch.9q12-q34.3



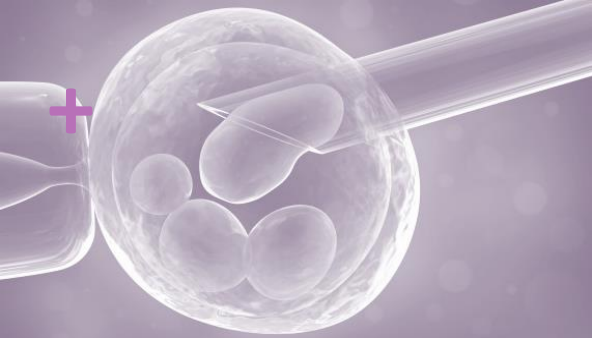
3C-aCGH: mosaicism on ch.9



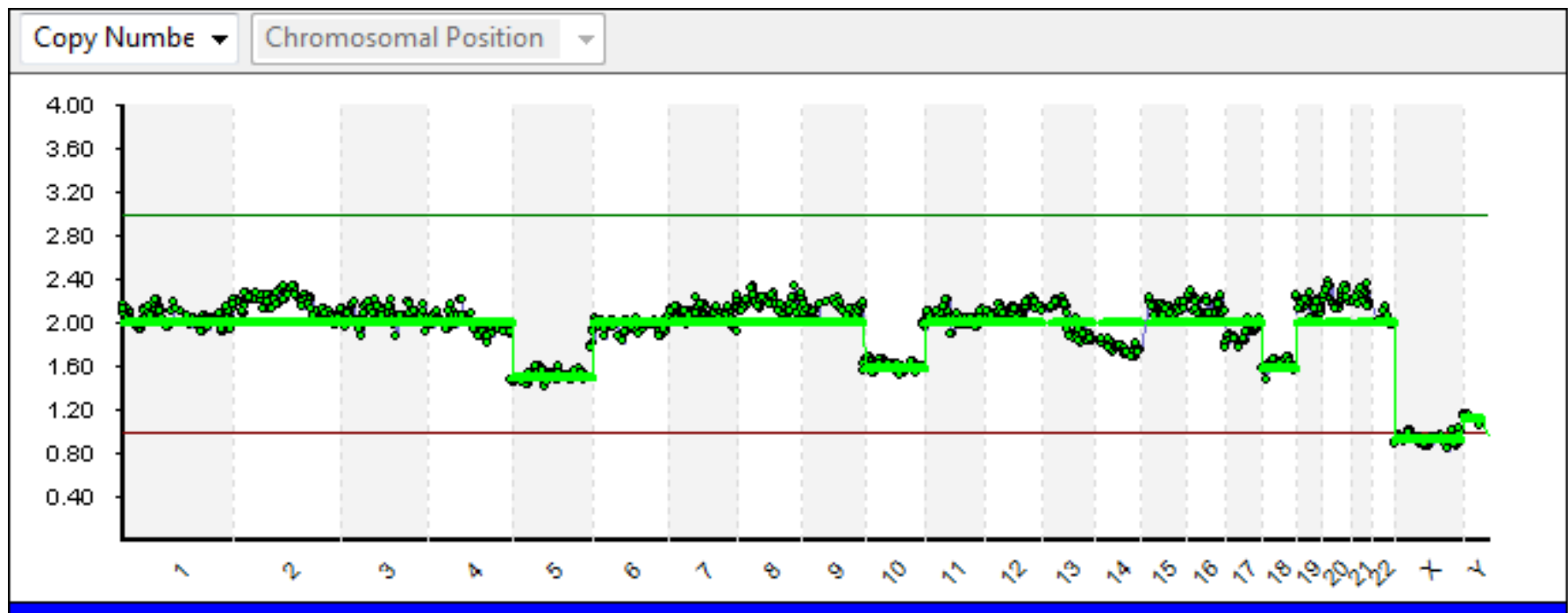






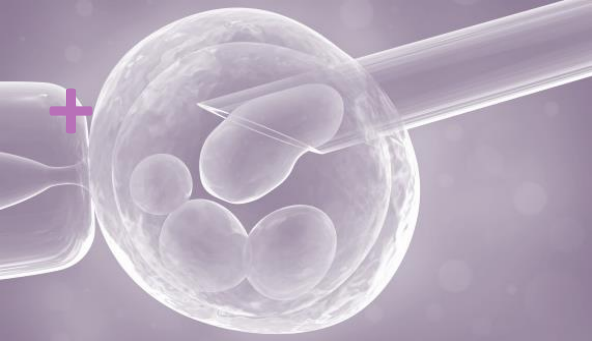


# Thử khám NST 5,10,18



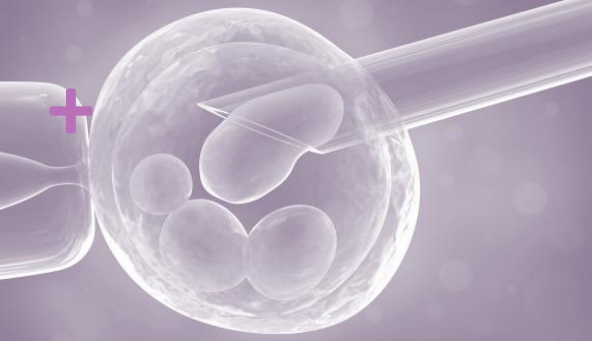
Abnormal: -5, -10, -18

Chromosome	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	Y
Imbalances					L					L								L						
Confidence	0.99	0.97	0.99	0.99	0.50	0.99	0.99	0.97	0.99	0.73	0.99	0.99	0.98	0.94	0.99	0.98	0.98	0.75	0.98	0.95	0.95	0.99	0.99	

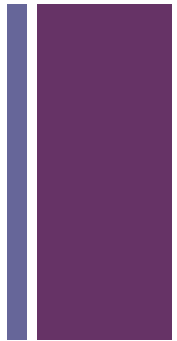


# Các khuyến cáo khi chẩn đoán thể khảm

- Lý tưởng nhất sinh thiết > 5 tế bào
- Càng ít tổn thương tế bào càng tốt (chú ý khi sử dụng laser làm tổn thương DNA tế bào)
- Lab NSG đạt chuẩn
- Ngưỡng cắt 20-80%

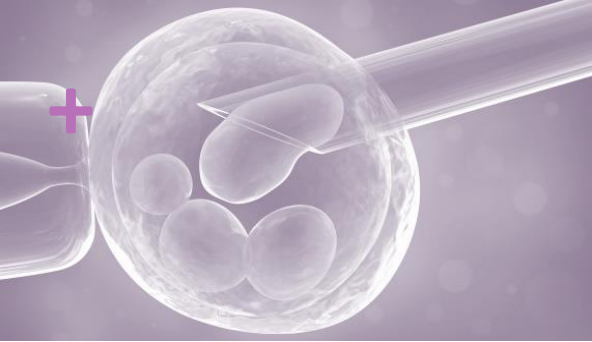


# Tiên lượng chuyển phôi thể khảm

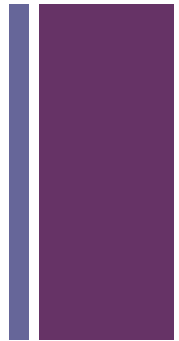


**Table 1. Clinical Outcomes of Single Mosaic Blastocysts Transferred.\***

Patient No.	Chromosomal Constitution	Mosaicism† <i>percent</i>	Karyotype‡	Clinical Outcome
1	arr(4)x1,(10)x1	40	46,XX	Baby healthy at birth
2	arr(6)x1,(15)x1	50	46,XX	Baby healthy at birth
3	arr(2)x1	40	46,XX	Baby healthy at birth
4	arr(2)x1	35	46,XY	Baby healthy at birth
5	arr(5)x1	50	46,XX	Baby healthy at birth
6	arr(5)x1,(7)x1	40	46,XX	Baby healthy at birth
7	arr(11)x1,(20)x3,(21)x3	30	NA	No pregnancy
8	arr(1)x1,(6)x3,(10)x3,(12)x3,(13)x3,(14)x3,(21)x3	50	NA	No pregnancy
9	arr(3)x1,(10)x3,(21)x3	35	NA	No pregnancy
10	arr(1)x3	50	NA	Biochemical pregnancy§
11	arr 9p21.2q34.3(26,609,645-140,499,771)x3	45	NA	Biochemical pregnancy§
12	arr(15)x3	30	NA	No pregnancy
13	arr(18)x1	50	NA	No pregnancy
14	arr(18)x1	50	NA	No pregnancy
15	arr(18)x1	40	NA	No pregnancy
16	arr(4)x1	50	NA	No pregnancy
17	arr(5)x3	40	NA	No pregnancy
18	arr 10q21.3q26.3(67,216,644-134,326,648)x3	50	NA	No pregnancy



# Tiên lượng chuyển phôi thể khảm



**THE DEVELOPMENTAL POTENTIAL OF MOSAIC EMBRYOS.** E. Fragouli,<sup>a</sup> S. Alfarawati,<sup>a</sup> K. Spath,<sup>a</sup> N. Tarozzi,<sup>b</sup> A. Borini,<sup>b</sup> D. Wells.<sup>c</sup>

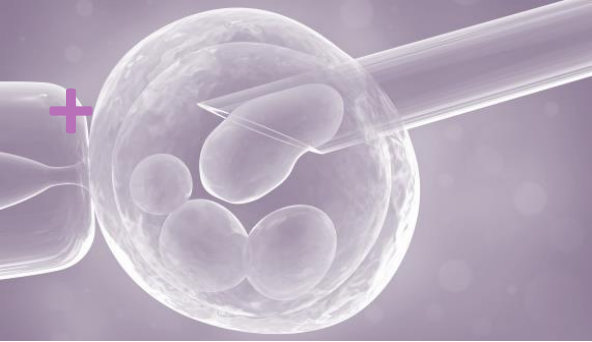
Chuyển 109 phôi thể khảm  
62% không làm tổ (vs 30%)  
12% sảy thai  
26% mang thai diễn tiến

...om; <sup>b</sup>Tecnobios Procreazione, Bologna, Italy

**OBJECTIVE:** Mosaicism in early human development, affecting blastocysts, is common. The developmental fate of such embryos is unclear. Can mosaic diploid-aneuploid blastocysts implant and lead to ongoing pregnancies and chromosomally normal births?

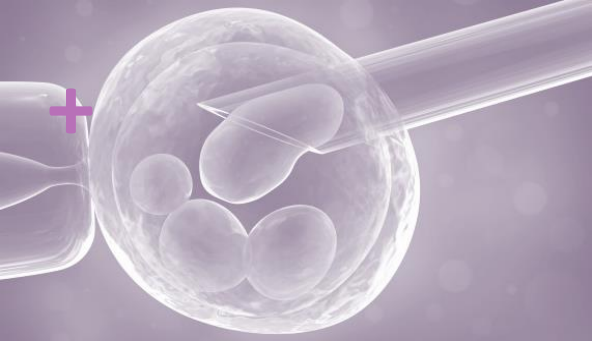
**DESIGN:** Retrospective data and sample analysis.

**MATERIALS AND METHODS:** Retrospective analysis of 109 mosaic blastocysts transferred to the uterus.



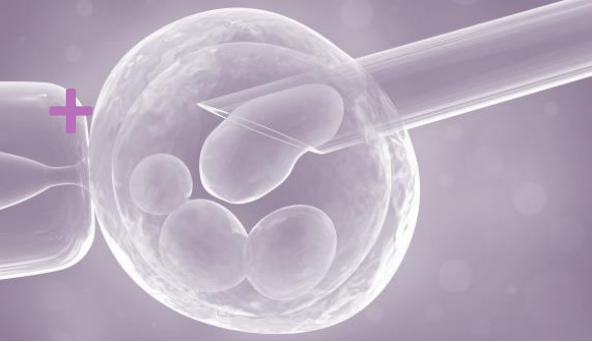
# Khuyến cáo cho BS hiếm muộn

- Bệnh nhân cần được tư vấn về PGS không thể chính xác 100% do các yếu tố kỹ thuật và sinh học bao gồm thể khảm
- Bệnh nhân cần được tư vấn và ký bảng đồng thuận
- Ưu tiên chuyển phôi bình thường trước
- Trước khi cân nhắc chuyển phôi thể khảm cần tư vấn bệnh nhân:
  - Thực hiện IVF +PGS những lần sau để có cơ hội có phôi bình thường
  - Chỉ sau khi tư vấn di truyền
    - Tư vấn các khả năng xảy ra
    - Tư vấn các giải pháp chẩn đoán trước sinh



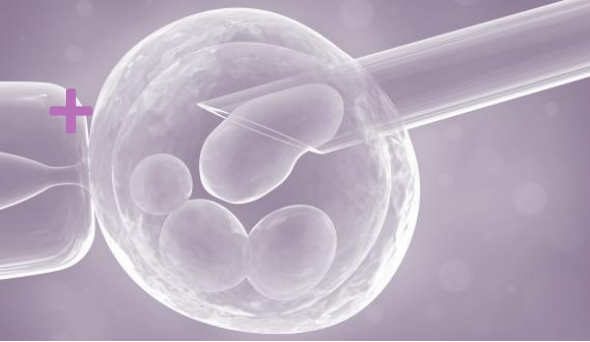
# Những loại thể khảm nào được lựa chọn?

- Tỷ lệ thể khảm: có giá trị tiên đoán kém
- Nên chuyển 1 bất thường hơn nhiều bất thường
- Thể khảm monosomy ưu tiên hơn trisomy vì các phôi monosomy thường không sống được trừ monosomy X



# Những NST nào được ưu tiên trước?

- Tế bào trisomy các nhiễm sắc thể sau đây được ưu tiên chuyển hơn 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X, Y do không có các nguy cơ bên dưới
- Tế bào trisomy thường kèm với các bất thường uniparental disomy (NST 14,15) ít ưu tiên hơn (Russell-Silver, Temple, Kagami-Ogata, Prader-Willi, and Angelman syndromes)
- Tế bào trisomy thường kèm với thai chậm phát triển trong tử cung (CPM: NST 2, 7, 16) ít được ưu tiên hơn
- Tế bào trisomy phôi có khả năng sống được (NST 13,18,21) ít được ưu tiên nhất



# Lựa chọn phôi thể khảm

Fig. 1. Recommendations on the order of prioritization of mosaic embryos by Preimplantation Genetic Diagnosis International Society (PGDIS, 2016).

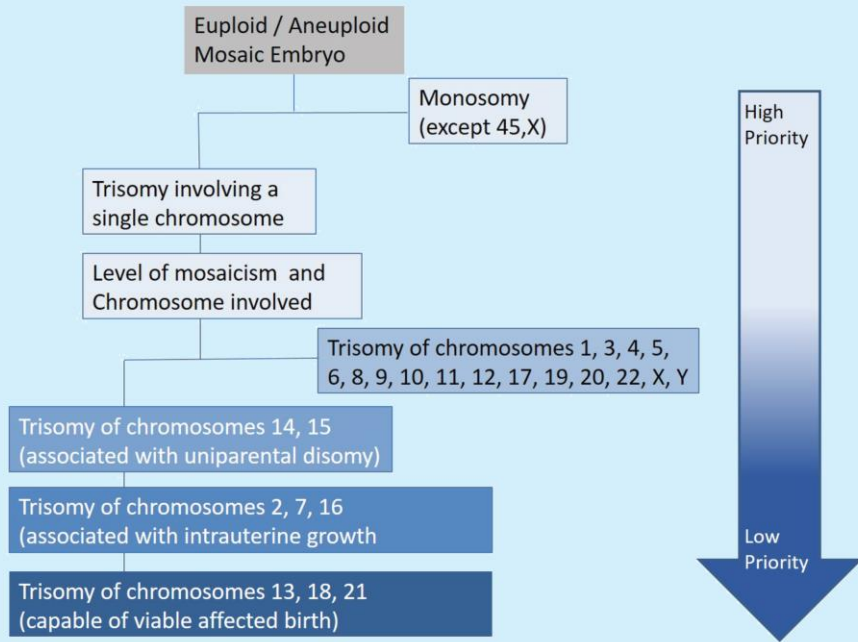
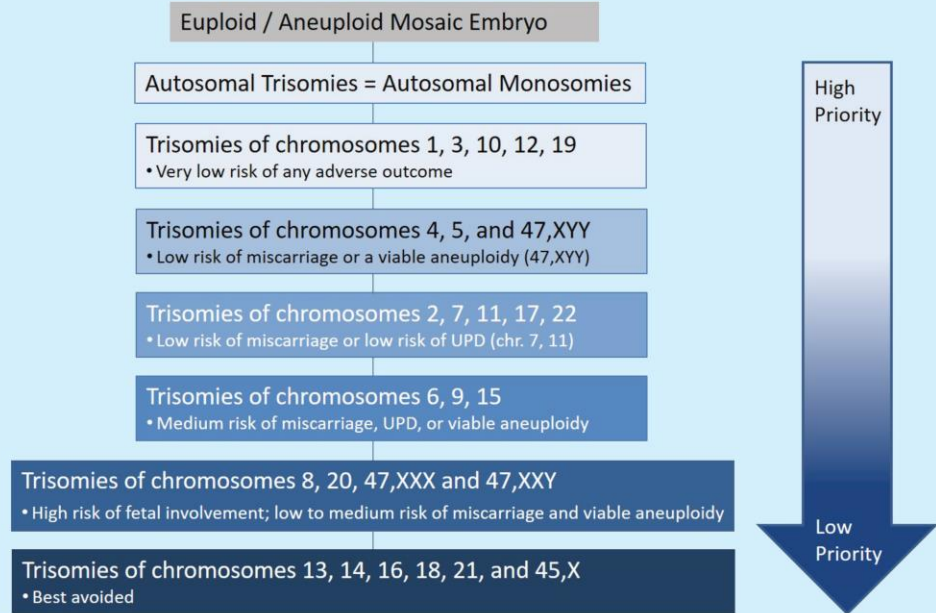
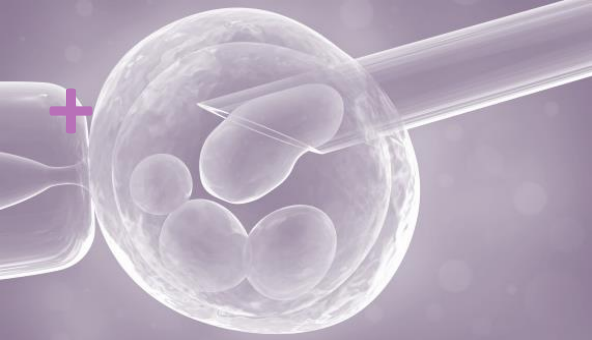


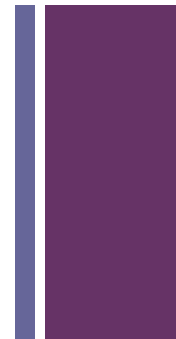
Fig. 2. Prioritizing mosaic embryos using a composite scoring system devised by Grati et al. (2018).



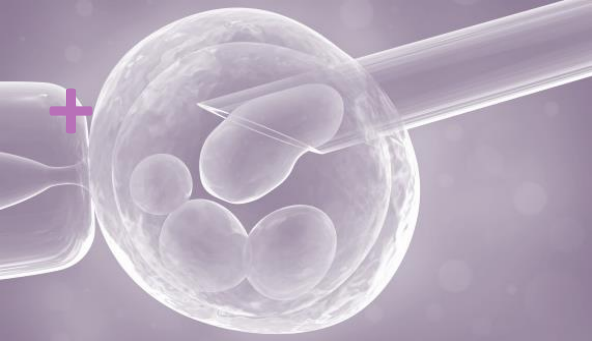




# Thông tin mang về



- Tỷ lệ bất thường phôi ngày 5
  - Tỷ lệ bất thường NST: 28%
  - Tỷ lệ bất thường cấu trúc: 7%
  - Tỷ lệ bất thường thể khảm là 6%
- Tỷ lệ thể khảm TE có tiên lượng kết cục thai diễn tiến và sảy thai kém
- Phôi bình thường được ưu tiên chuyển trước
- Khi chuyển phôi bất thường
  - Tư vấn di truyền
  - Thảo luận các phương án chẩn đoán trước sinh



# Thông tin mang về



- 1 bất thường ưu tiên hơn nhiều bất thường
- Thứ tự kém ưu tiên chuyển phôi thể khảm:
  - Có khả năng sống
  - Khả năng IUGR
  - Khả năng UPD



CHÂN THÀNH CÁM ƠN