Tư vấn di truyền sản khoa trên thế giới – Tổng quan

THE-HUNG BUI

GIÁO SƯ/CỐ VẤN CAO CẤP

HỌC VIỆN KAROLINSKA

KHOA DI TRUYỀN HỌC LÂM SÀNG

BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC KAROLINSKA

STOCKHOLM, THỤY ĐIỂN

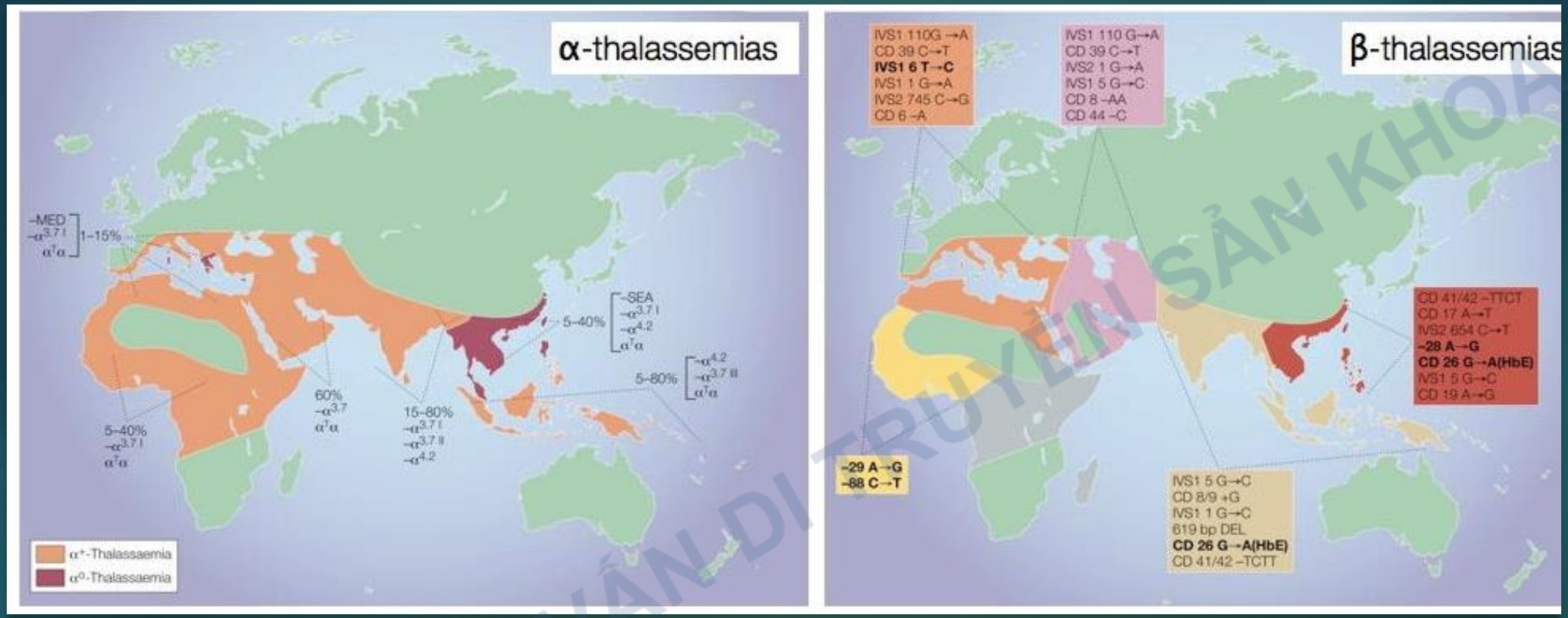
CŨNG NHƯ ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI VÀ ĐẠI HỌC QUỐC GIA, HANOI, VIETNAM

HỘI CHẨN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

Chăm sóc di truyền sản khoa bắt đầu từ trước giai đoạn mang thai

- Tiền sử gia đình
  - Có con hoặc thành viên gia đình từng mang dị tật
- Tiền sử mang thai
  - Xảy thai lặp lại
    - Bố mẹ mang những đột biến cấu trúc nhiễm sắc thể?
- Sàng lọc các đột biến trên bố mẹ:
  - Theo chủng tộc, VD bệnh xơ nang ở Caucasians, Ashkenazi jewish gene panels, sàng lọc Thalassemia
  - Sàng lọc đích các đột biến đơn gene NST thường và NST giới tính
    - Giới hạn về giá, đặc biệt khi ”partners” cũng phải được sàng lọc
  - PGD and PGT-A (PGS)

HỘI DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018



Phân bố bệnh thalassemias

HỘI THẢO TƯ VẤN SÀN KHOA 2018

Sàng lọc trước sinh

- **NIPS (hay còn gọi là NIPT)**
  - Được kiểm chứng rộng rãi cho các đột biến dị bội NST thường (13, 18, 21) và NST giới tính
  - Mở rộng quy mô sử dụng trong tam bán nguyệt thứ nhất
  - Tranh luận: có nên đưa thêm những đột biến submicroscopic CNVs vào sàng lọc?
- **NIPS chỉ vẫn là một xét nghiệm sàng lọc và cần phải kiểm tra lại bằng các xét nghiệm xâm lấn.**

HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA 2018

Phân tích tổng hợp các nghiên cứu kiểm chứng 2011-2016 1(3)

- Gil MM et al. UOG 2015

Ultrasound Obstet Gynecol 2015; 45: 249–266
Published online 1 February 2015 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). DOI: 10.1002/uog.14791

Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis

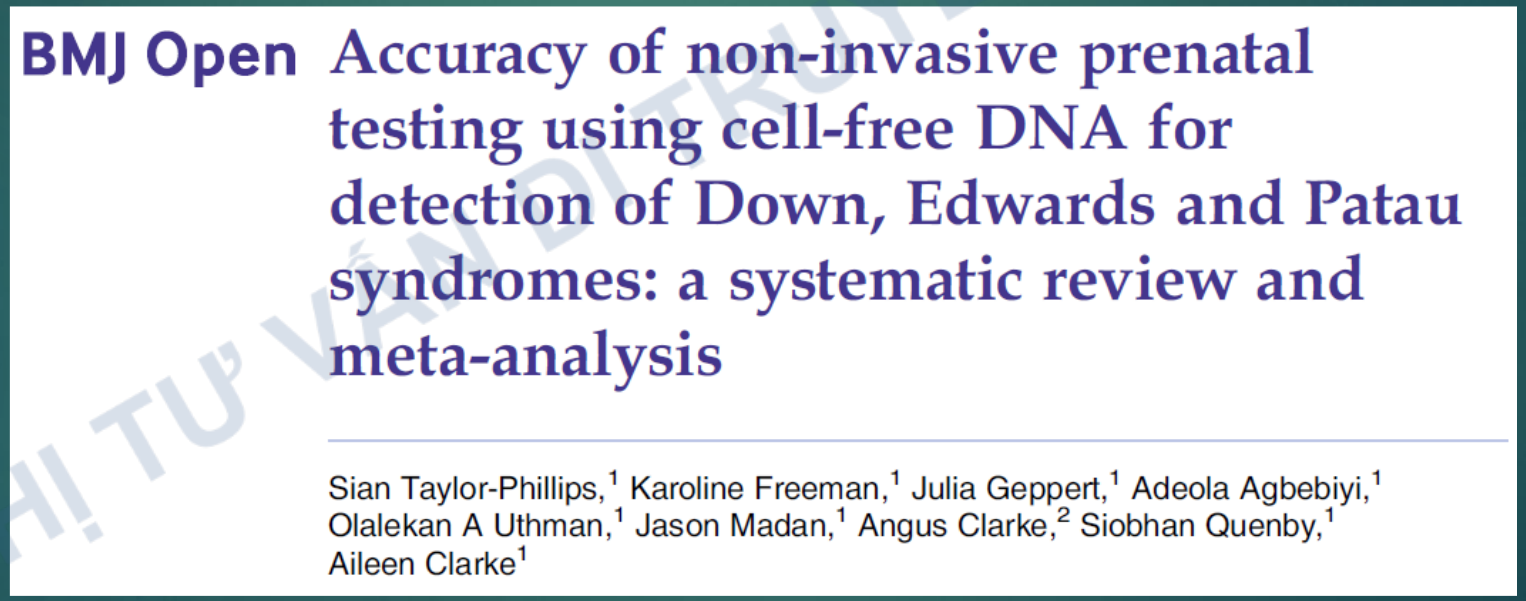
M. M. GIL*, M. S. QUEZADA*, R. REVELLO*, R. AKOLEKAR*† and K. H. NICOLAIDES*†

*Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital, London, UK; †Fetal Medicine Unit, Medway Maritime Hospital, Gillingham, Kent, UK

HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

Phân tích tổng hợp các nghiên cứu kiểm chứng 2011-2016

- Taylor-Phillips S, et al. BMJ Open 2016;6:e010002. doi:10.1136/bmjopen-2015-010002



BMJ Open

Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis

Sian Taylor-Phillips,[1] Karoline Freeman,[1] Julia Geppert,[1] Adeola Agbebiyi,[1] Olalekan A Uthman,[1] Jason Madan,[1] Angus Clarke,[2] Siobhan Quenby,[1] Aileen Clarke[1]

HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

Phân tích tổng hợp các nghiên cứu kiểm chứng 2011-2016 2(3)

- Mackie FL,et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. BJOG 2016; DOI: 10.1111/1471-0528.14050.

DOI: 10.1111/1471-0528.14050
www.bjog.org

Systematic review

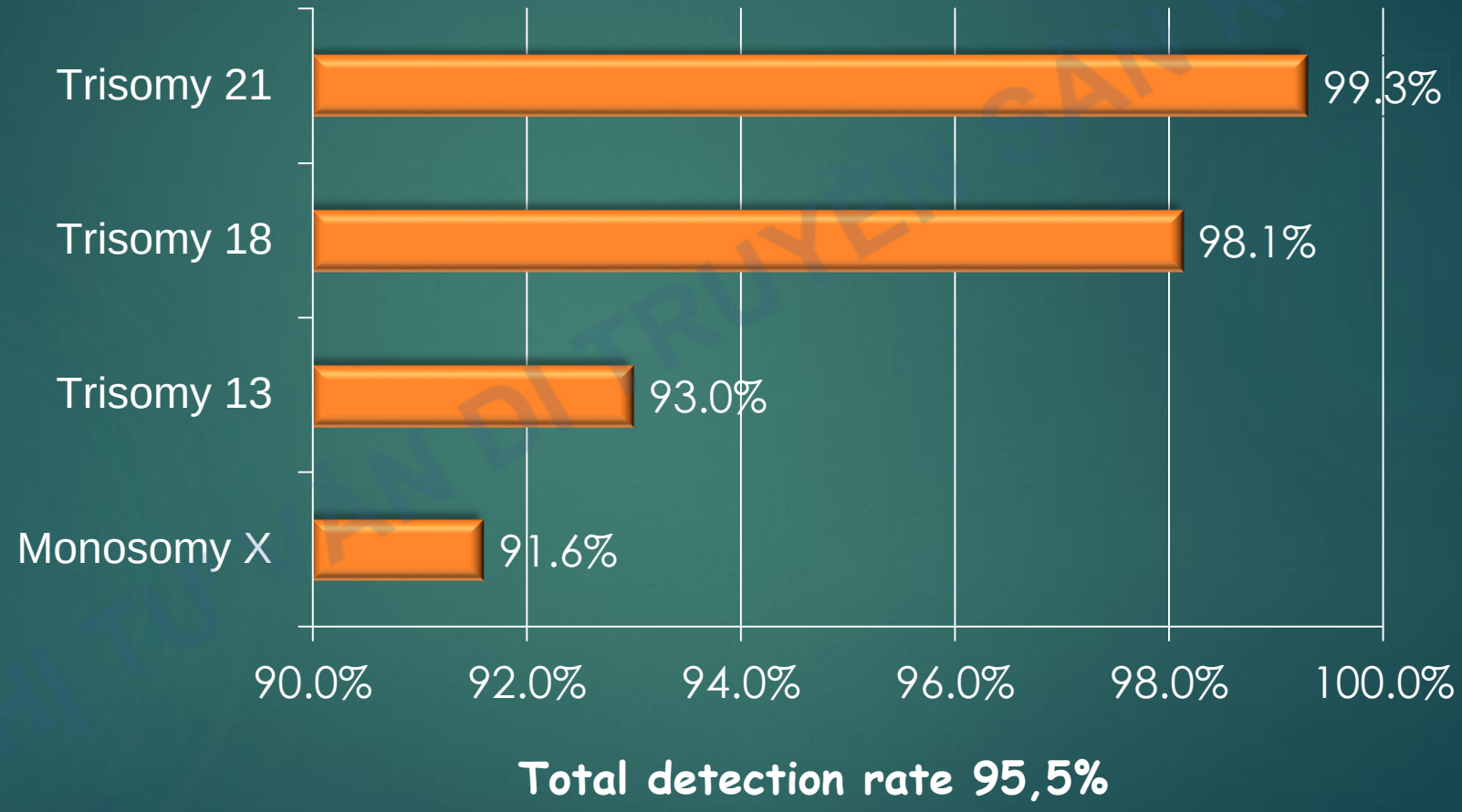
The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis

FL Mackie,[a] K Hemming,[b] S Allen,[c] RK Morris,[a,d] MD Kilby[a,d]

[a] Centre for Women's & Newborn Health and the Institute of Metabolism and Systems Research, University of Birmingham, Birmingham, UK [b] Public Health, Epidemiology and Biostatistics, Institute of Applied Health Sciences, University of Birmingham, Birmingham, UK [c] West Midlands Regional Genetics Laboratory, Birmingham Women's Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham, UK [d] Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Hospital NHS Foundation Trust, Birmingham, UK

Correspondence: Dr F Mackie, 3rd Floor Academic Department, Birmingham Women's Hospital NHS Foundation Trust, Mindelsohn Way, Edgbaston, Birmingham, B15 2TG, UK. Email fionamackie@doctors.org.uk

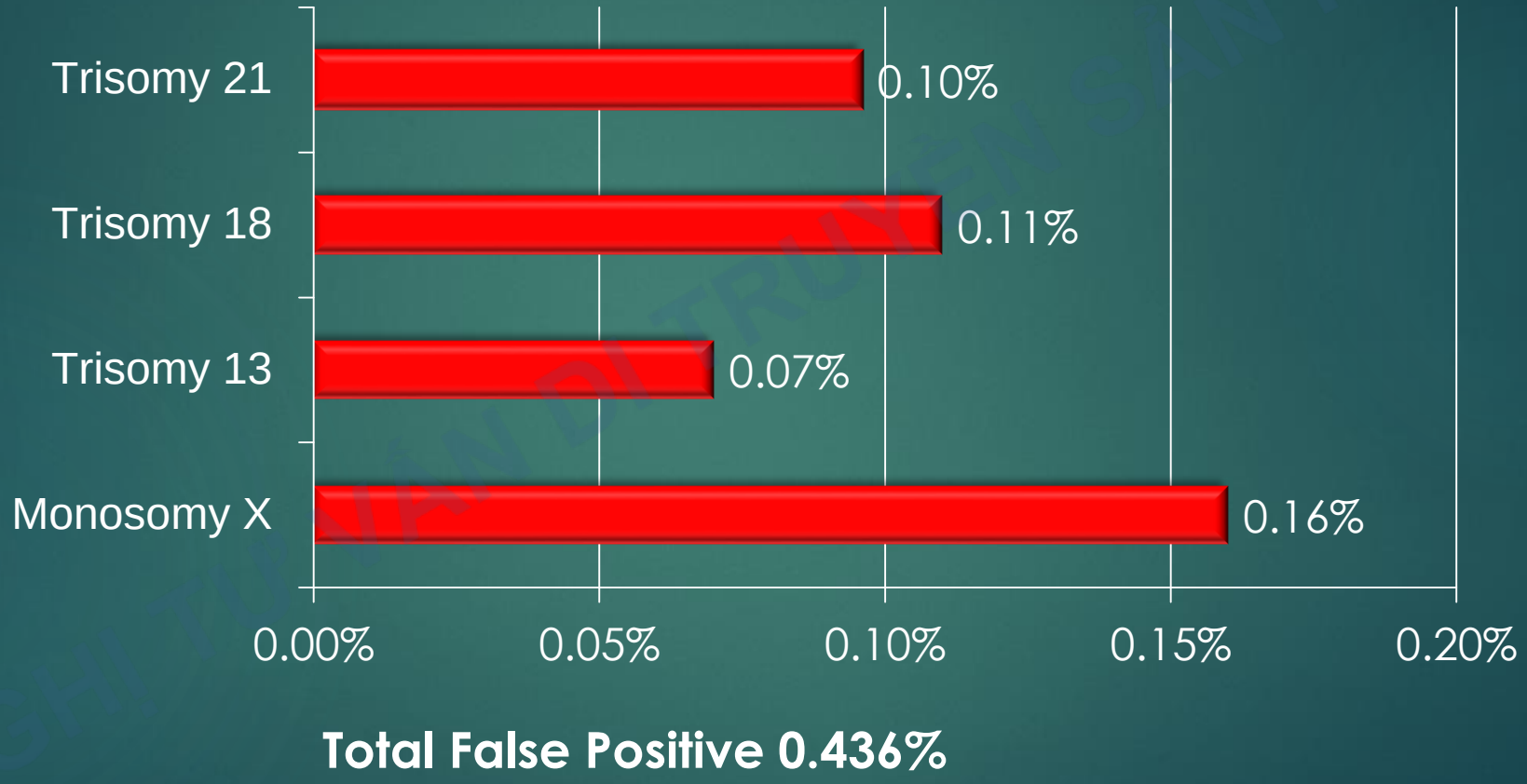
NIPS – Độ nhạy



Gil MM et al UOG2015; Mackie FL et al BJOG2016; Taylor-Philipps et al BMJ2016

HỘI NGHỊ TOÀN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

NIPS – Tỉ lệ dương tính giả

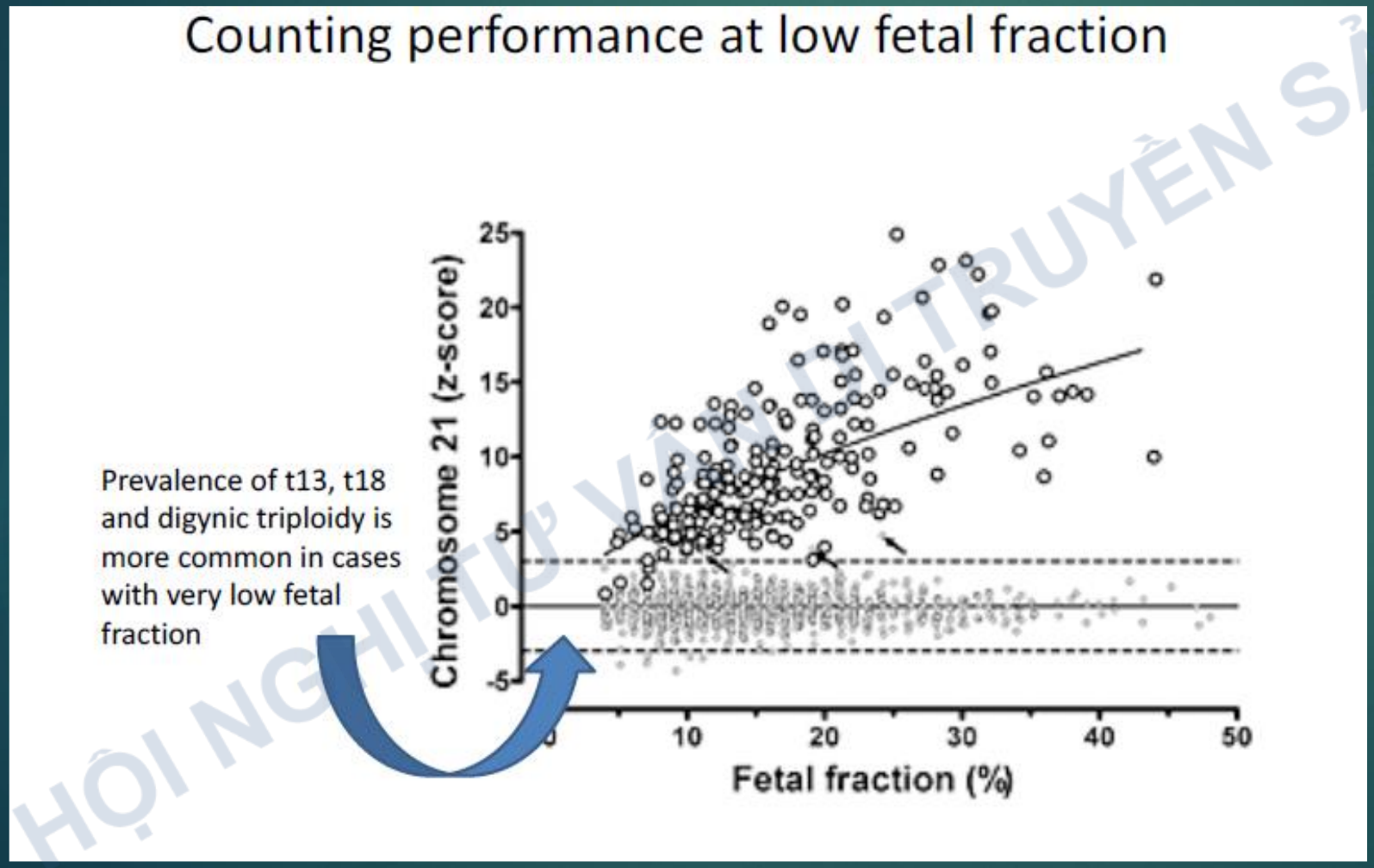


Total False Positive 0.436%

Gil MM et al UOG2015; Mackie FL et al BJOG2016; Taylor-Philipps et al BMJ2016

HỘI NGHỊ THAI DI TRUYỀN SƠ SINH KHOA 2018

Tỉ lệ cfDNA bào thai thấp



HỘI NGHỊ TỬ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

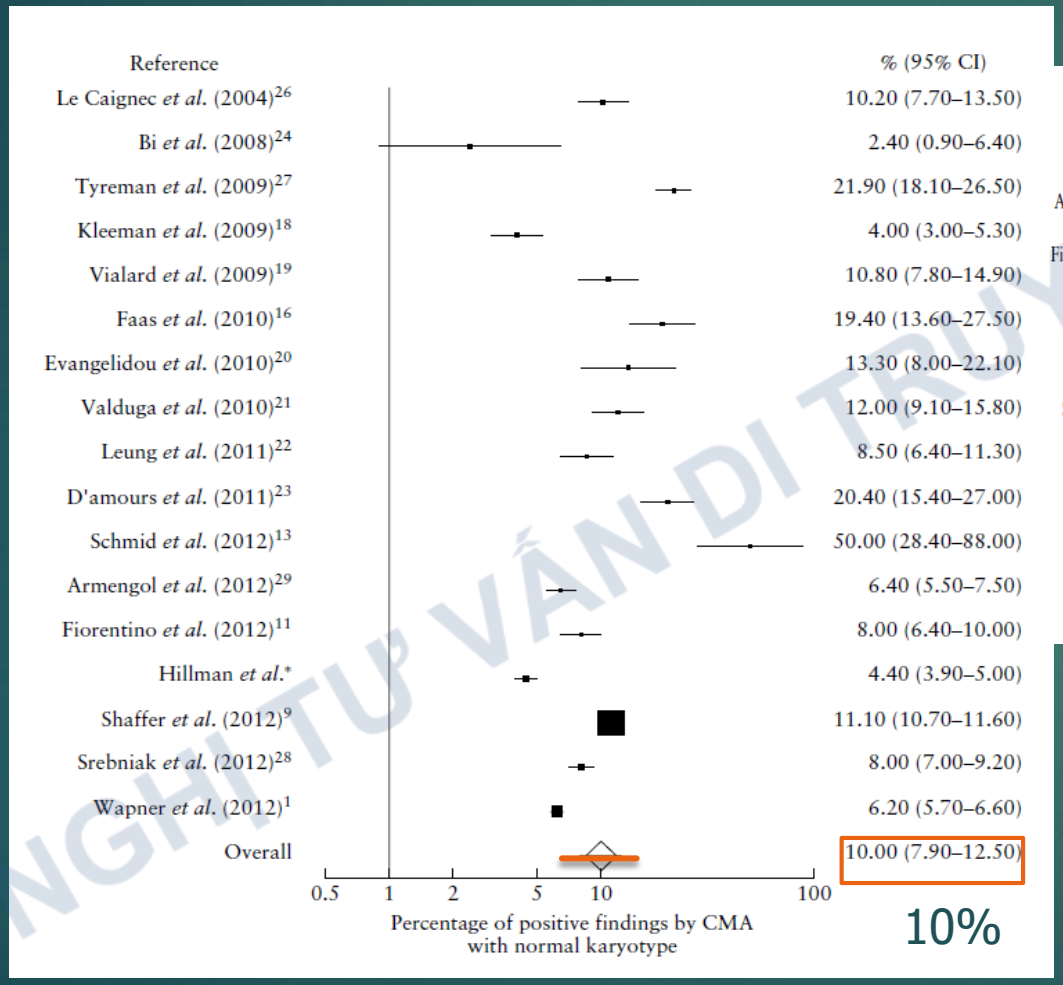
Chẩn đoán trước sinh

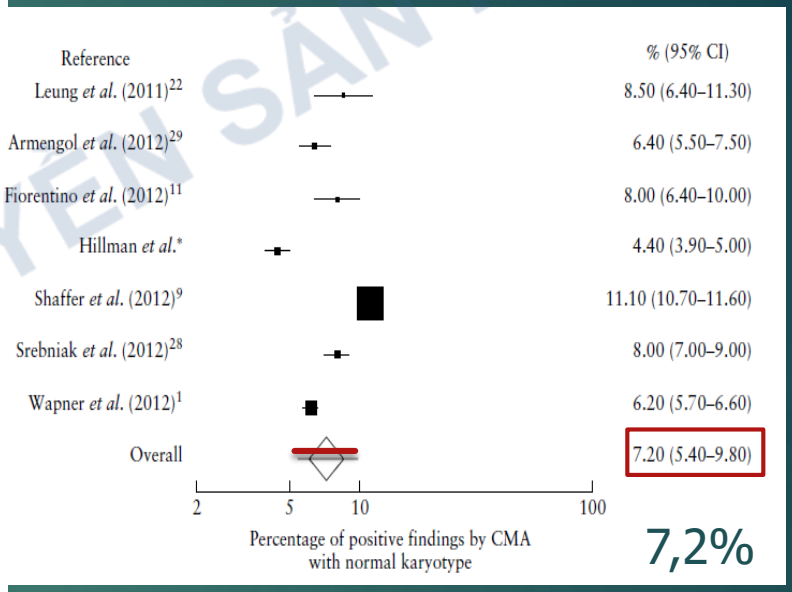
- Siêu âm phát hiện bất thường
  - Xét nghiệm karyotyping truyền thống
    - Lên tới 30% nếu có nhiều dị tật được phát hiện bởi siêu âm
    - Phương pháp Chromosome molecular analysis (CMA) – arrays
  - WES (Giải trình tự toàn bộ exon của hệ genome)

    Chưa có nhiều công bố, dù số lượng sử dụng đang tăng

HỘI NGHỊ NAM DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

Biểu đồ phân tích tổng hợp tỉ lệ phát hiện của các bất thường nhiễm sắc thể bằng phương pháp chromosomal microarray analysis (CMA) khi kết quả karyotype bình thường và kết quả xét nghiệm nhiễm sắc thể bằng CMA được thực cho các bất thường từ kết quả siêu âm





Series published 2011-2012

S. C. Hillman *Ultrasound Obstet Gynecol 2013;* ***41: 610–620***

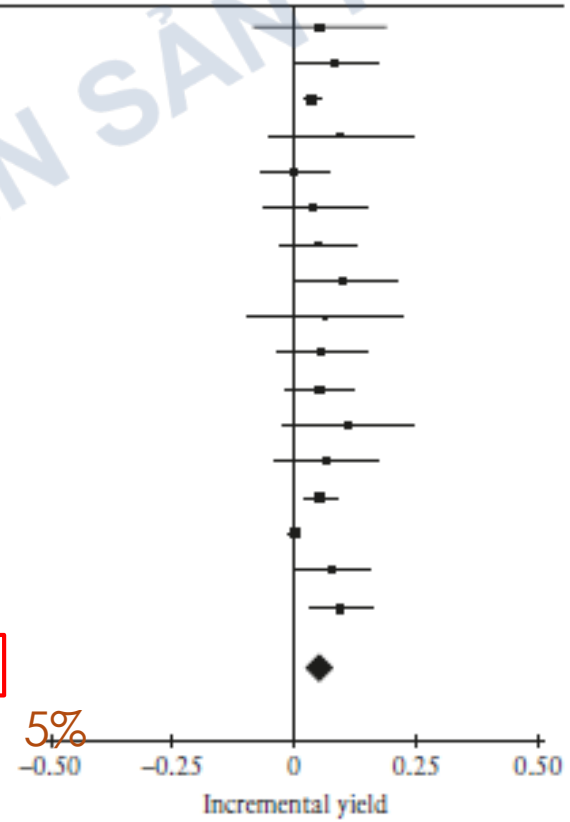
HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

CMA và sự tăng NT

Study or subgroup	aCGH Events	aCGH Total	Karyotype Events	Karyotype Total	Weight (%)	Risk difference M–H, random, 95% CI
Tyreman (2009)[20]	1	19	0	19	3.2	0.05 (–0.08, 0.19)
Leung (2011)[37]	4	48	0	48	5.5	0.08 (–0.00, 0.17)
Shaffer (2012)[36]	26	712	0	712	10.5	0.04 (0.02, 0.05)
Srebniak (2012)[19]	2	21	0	21	2.8	0.10 (–0.05, 0.24)
Faas (2012)[17]	0	28	0	28	6.8	0.00 (–0.07, 0.07)
Armengol (2012)[18]	1	25	0	25	4.5	0.04 (–0.06, 0.14)
Scott (2013)[14]	2	42	0	42	6.1	0.05 (–0.03, 0.12)
Yatsenko (2013)[16]	4	39	0	39	4.5	0.10 (–0.00, 0.21)
Evangelidou (2013)[12]	1	16	0	16	2.6	0.06 (–0.09, 0.22)
Hillman (2013)[13]	2	36	0	36	5.3	0.06 (–0.03, 0.14)
Rooryck (2013)[35]	3	57	0	57	6.9	0.05 (–0.01, 0.12)
Fiorentino (2013)[15]	3	27	0	27	3.3	0.11 (–0.02, 0.24)
Brady (2014)[11]	2	30	0	30	4.4	0.07 (–0.04, 0.17)
Donelly (2014)[32]	12	234	0	234	9.7	0.05 (0.02, 0.08)
Huang (2014)[33]	0	215	0	215	10.7	0.00 (–0.01, 0.01)
Oneda (2014)[10]	4	53	0	53	6.0	0.08 (–0.00, 0.15)
Lund (2015)[34]	9	94	0	94	7.2	0.10 (0.03, 0.16)
Total (95% CI)		1696		1696	100.0	0.05 (0.02, 0.08)
Total events	76		0			

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 104.08$, df = 16 ($P < 0.00001$); $I^2 = 85\%$

Test for overall effect: $Z = 3.63$ ($P = 0.0003$)



Ngày càng nhiều các phát hiện về độ nhạy của CMA hơn karyotyping: TB ~5%

HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

CMA và sự tăng NT riêng biệt

Study or subgroup	aCGH Events	aCGH Total	Karyotype Events	Karyotype Total	Weight (%)	Risk difference M–H, random, 95% CI
Tyreman (2009)[20]	1	18	0	18	2.8	0.06 (–0.09, 0.20)
Leung (2011)[37]	2	38	0	38	5.7	0.05 (–0.03, 0.14)
Shaffer (2012)[36]	18	568	0	568	13.0	0.03 (0.02, 0.05)
Srebniak (2012)[19]	1	15	0	15	2.2	0.07 (–0.10, 0.23)
Armengol (2012)[18]	1	25	0	25	4.4	0.04 (–0.06, 0.14)
Faas (2012)[17]	0	28	0	28	7.3	0.00 (–0.07, 0.07)
Rooryck (2013)[35]	3	57	0	57	7.4	0.05 (–0.01, 0.12)
Evangelidou (2013)[12]	1	16	0	16	2.4	0.06 (–0.09, 0.22)
Yatsenko (2013)[16]	1	23	0	23	4.0	0.04 (–0.07, 0.16)
Fiorentino (2013)[15]	3	25	0	25	2.8	0.12 (–0.02, 0.26)
Hillman (2013)[13]	1	35	0	35	6.5	0.03 (–0.05, 0.10)
Brady (2014)[11]	2	19	0	19	2.3	0.11 (–0.06, 0.27)
Oneda (2014)[10]	4	53	0	53	6.3	0.08 (–0.00, 0.15)
Huang (2014)[33]	0	203	0	203	13.3	0.00 (–0.01, 0.01)
Donelly (2014)[32]	7	186	0	186	11.6	0.04 (0.01, 0.07)
Lund (2015)[34]	9	94	0	94	7.8	0.10 (0.03, 0.16)
Total (95% CI)		1403		1403	100.0	0.04 (0.02, 0.07)
Total events	54		0			

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 70.58$, df = 15 ($P < 0.00001$); $I^2 = 79\%$

Test for overall effect: $Z = 3.18$ ($P = 0.001$)

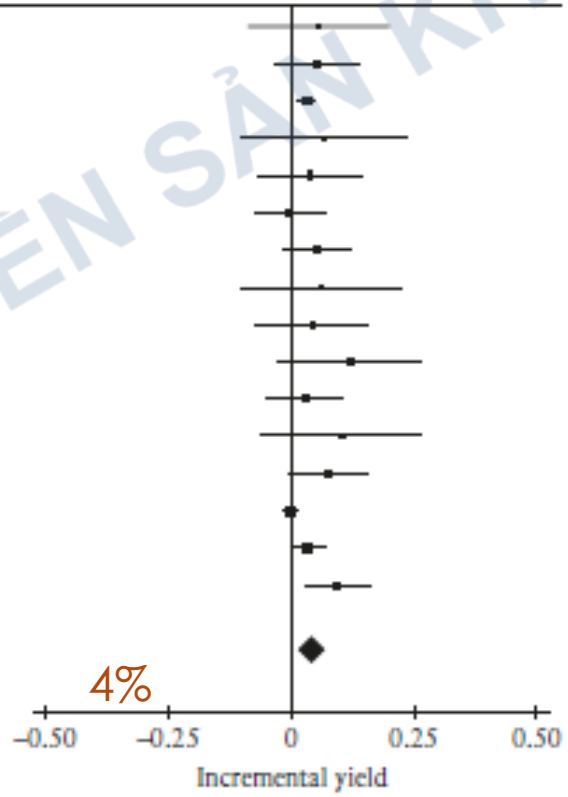


Figure 4 Forest plot of incremental yield by microarray over karyotyping in fetuses with isolated increased nuchal translucency. Only first author of each study is given. aCGH, array comparative genomic hybridization; M–H, Mantel–Haenszel.

Ngày càng nhiều các phát hiện về độ nhạy của CMA hơn karyotyping: TB ~4%

HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

CMA và sự tăng NT + các phát hiện ở Mỹ

Study or subgroup	aCGH Events	aCGH Total	Karyotype Events	Karyotype Total	Weight (%)	Risk difference M–H, random, 95% CI
Tyreman (2009)[20]	0	1	0	1	0.3	0.00 (–0.85, 0.85)
Leung (2011)[37]	2	10	0	10	3.1	0.20 (–0.08, 0.48)
Shaffer (2012)[36]	8	144	0	144	49.9	0.06 (0.02, 0.09)
Srebniak (2012)[19]	1	6	0	6	1.9	0.17 (–0.19, 0.53)
Yatsenko (2013)[16]	3	16	0	16	5.2	0.19 (–0.02, 0.40)
Hillman (2013)[13]	1	1	0	1	0.3	1.00 (0.15, 1.85)
Fiorentino (2013)[15]	0	2	0	2	0.7	0.00 (–0.60, 0.60)
Huang (2014)[33]	0	12	0	12	9.7	0.00 (–0.15, 0.15)
Donelly (2014)[32]	5	48	0	48	20.5	0.10 (0.01, 0.20)
Brady (2014)[11]	0	11	0	11	8.5	0.00 (–0.16, 0.16)
Total (95% CI)		251		251	100.0	0.07 (0.02, 0.12)
Total events	20		0			

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.00$; $\chi^2 = 10.38$, df = 9 ($P = 0.32$); $I^2 = 13\%$

Test for overall effect: $Z = 2.83$ ($P = 0.005$)

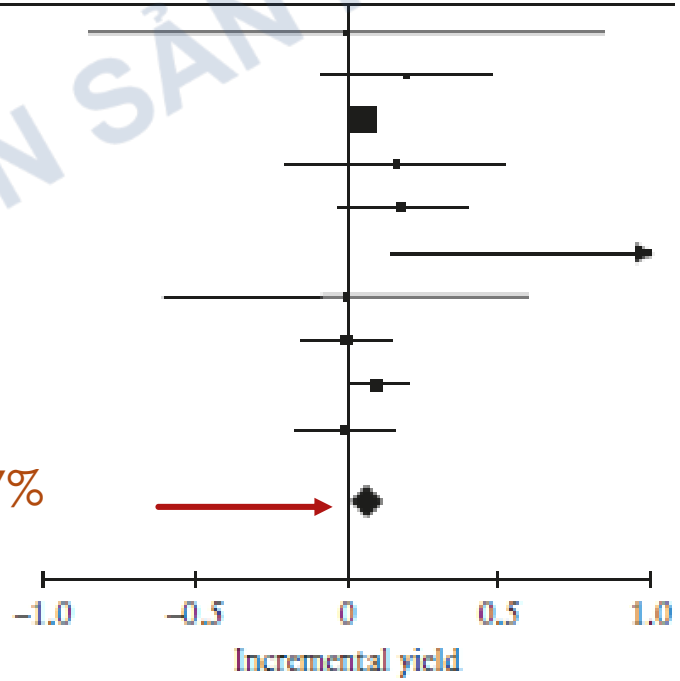


Figure 5 Forest plot of incremental yield by microarray over karyotyping in fetuses with increased nuchal translucency and associated ultrasound abnormalities. Only first author of each study is given. aCGH, array comparative genomic hybridization; M–H, Mantel–Haenszel.

Ngày càng nhiều các phát hiện về độ nhạy của CMA hơn karyotyping: TB ~7%

HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

VOUS trong CMA cho sự tăng NT

Table 3 Prevalence of variants of unknown significance (VOUS) in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype

Study	*VOUS (n (%))*
Tyreman (2009)[20]	NS
Leung (2011)[37]	1/48 (2.1)
Shaffer (2012)[36]	NS
Srebniak (2012)[19]	NS
Faas (2012)[17]	1/28 (3.6)
Armengol (2012)[18]	NS
Fiorentino (2015)[15]	NS
Rooryck (2013)[35]	NS
Yatsenko (2013)[16]	3/39 (7.7)
Scott (2013)[14]	NS
Hillman (2013)[13]	NS
Evangelidou (2013)[12]	NS
Huang (2014)[33]	1/215 (0.5)
Oneda (2014)[10]	4/53 (7.5)
Donelly (2014)[32]	NS
Brady (2014)[11]	1/30 (3.3)
Lund (2015)[34]	3/94 (3.2)
Pooled prevalence (% (95% CI))	14/1696 (0.8 (0.4–1.3))

Only first author of each study is given. NS, not stated.

0,8%

HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

CMA cho CHD

Ultrasound Obstet Gynecol 2015; **45**: 27–35
Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com). **DOI:** 10.1002/uog.14695

Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis

F. A. R. JANSEN*, Y. J. BLUMENFELD†, A. FISHER‡, J. M. COBBEN§, A. O. ODIBO¶, A. BORRELL** and M. C. HAAK*

HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

CMA cho CHD

Study or subgroup	Weight (%)	Incremental yield (95% CI)
Tyreman (2009)[12]	3.2	0.0938 (–0.0193–0.2068)
Lee (2012)[15]	4.5	0.0444 (–0.0273–0.1162)
Shaffer (2012)[16]	56.5	0.0615 (0.0415–0.0815)
Schmid (2012)[30]	0.0	0.2500 (–0.0128–0.5128)
Vestergaard (2013)[13]	0.0	0.2222 (–0.0782–0.5227)
Mademont-Soler (2013)[7]	4.5	0.0444 (–0.0276–0.1165)
Bao (2013)[27]	0.0	0.0000 (–0.3128–0.3128)
Chen (2014)[29]	0.0	0.3750 (0.0231–0.7269)
Donnelly (2014)[24]	14.5	0.0753 (0.0309–0.1198)
Liao (2014)[26]	9.3	0.1277 (0.0581–0.1972)
Yan (2014)[28]	7.5	0.0658 (0.0055–0.1260)
Total (95% CI)	100.0	0.0695 (0.0531–0.0859)

Heterogeneity: $\chi^2 = 4.49$, 6 d.f., $P = 0.61$; $I^2 = 0\%$

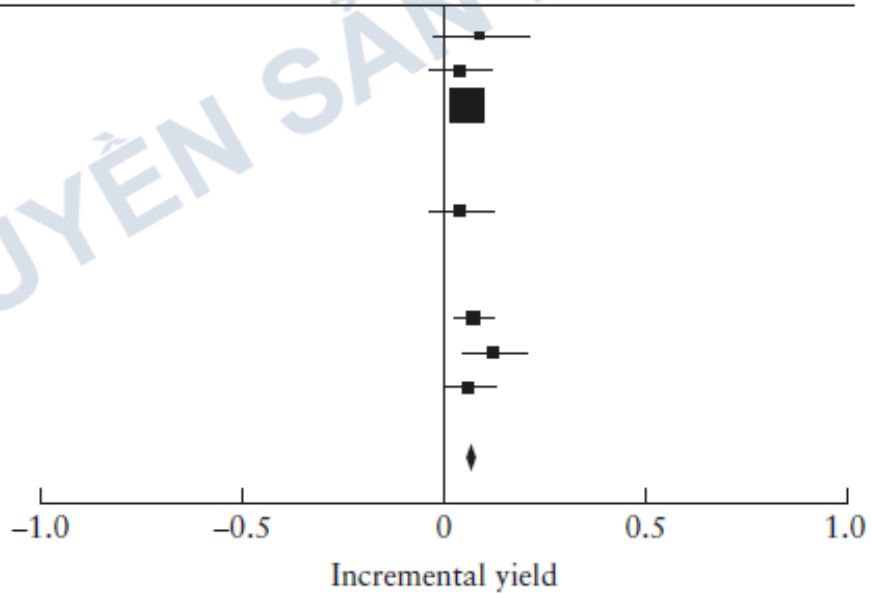


Figure 3 Forest plot of incremental yield by array comparative genomic hybridization in fetuses with either isolated or non-isolated congenital heart defects, after exclusion of aneuploidy or 22q11 microdeletion. Studies with fewer than 20 cases of CHD were not included in the meta-analysis. M–H, Mantel–Haenszel.

Sự gia tăng những phát hiện khoảng 7%

HỘI NGHỊ TƯ VẤN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

WES trong chẩn đoán trước sinh

- 31 chuỗi 5 phôi hoặc hơn, được tổng hợp trong *Best S et al. Prenatal Diagn 2017 June 27.*
- Tỉ lệ chẩn đoán thay đổi trong khoảng 6.2% và 80%.
- Sự khác biệt trong các tiêu chí đánh giá, hướng tiếp cận giữa đa thai và đơn thai cho giải trình tự là lí do có khoảng rộng trong tỉ lệ chẩn đoán.

HỘI NGHỊ TOÀN QUỐC SẢN PHỤ KHOA 2018

Sự thay đổi mục đích của sàng lọc trước sinh

- Điều kiện nguy hiểm hoặc có liên quan đến khuyết tật nặng (VD: anencephaly, spina bifida)
- Điều kiện mà các bệnh nhân sẽ chọn bỏ thai (VD Down syndrome)
- Điều kiện mà các phát hiện sớm có thể giúp hỗ trợ điều chỉnh trước sinh, và do đó cải thiện kết quả lâu dài (VD SCAs, 22qdel syndrome)

HỘI NGHỊ CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN SẢN KHOA 2018

Tiềm năng của chẩn đoán di truyền trước sinh

- Bao gồm sự chuyển dịch sang giải trình tự toàn bộ hệ genome, giải trình tự toàn bộ hệ exome không xâm lấn, và các xét nghiệm khác trên toàn genome.
- Sử dụng di truyền trong IUGR, sàng lọc cho pre-eclampsia và các biến chứng của việc mang thai vẫn còn trong quá trình nghiên cứu và phát triển.

HỘI NGHỊ THAI NHI TOÀN QUỐC SẢN KHOA 2018

CẢM ƠN VÌ ĐÃ LẮNG NGHE!