Mối liên quan giữa tăng khoảng sáng sau gáy và các biến thể số lượng bản sao ở thai nhi trong 3 tháng đầu thai kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Bùi Lâm Dương[1*], Nguyễn Thị Trang[1, 2], Mai Trọng Hưng[3], Đinh Thúy Linh[3]

[1]Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam
[2]Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, phường Kim Liên, Hà Nội, Việt Nam
[3]Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, 929 La Thành, phường Giảng Võ, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài 1/8/2025; ngày chuyển phản biện 4/8/2025; ngày nhận phản biện 14/8/2025; ngày chấp nhận đăng 28/8/2025

Tóm tắt:

Trước đây, thai có tăng khoảng sáng sau gáy (KSSG) chủ yếu được khảo sát nguy cơ lệch bội. Tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa tăng KSSG và các biến thể số lượng bản sao (CNV), bao gồm các vi mất hoặc lặp đoạn nhiễm sắc thể. Các kỹ thuật như phép lai so sánh hệ gen dựa trên microarray (aCGH) và CNVseq có thể phát hiện thêm những bất thường di truyền không được phát hiện qua nhiễm sắc thể đồ. Nghiên cứu này nhằm xác định tỷ lệ CNV bất thường ở thai kỳ có KSSG ≥3 mm. Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu 235 trường hợp thai có KSSG ≥3 mm được chọc ối và làm xét nghiệm aCGH hoặc CNVseq tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 1/2023 đến hết tháng 12/2024. Kết quả cho thấy, tỷ lệ lệch bội là 8,5%. Trong số 215 trường hợp có nhiễm sắc thể đồ bình thường, 6% có CNV gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh (P/LP-CNV), 8,9% có CNV chưa rõ ý nghĩa, trong đó 4,2% không phát hiện được trên karyotype. Các CNV hay gặp nhất là vi mất đoạn 15q11.2 và lặp đoạn 22q11. Có mối liên quan giữa P/LP-CNV và tình trạng tăng KSSG đơn thuần hoặc kèm bất thường hình thái thai khác trên siêu âm. Kết luận, kỹ thuật aCGH và CNVseq giúp phát hiện thêm 6% P/LP-CNV ở thai kỳ có tăng KSSG và không có lệch bội, góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán trước sinh.

Từ khóa: **biến thể số lượng bản sao, CNVseq, khoảng sáng sau gáy, phép lai so sánh hệ gen dựa trên microarray.**

Chỉ số phân loại: **3.1, 3.2**

Association between increased nuchal translucency and copy number variations in fetuses during the first trimester at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital

Lam Duong Bui[1*], Thi Trang Nguyen[1, 2], Trong Hung Mai[3], Thuy Linh Dinh[3]

[1]Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung Street, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam
[2]Hanoi Medical University Hospital, 1 Ton That Tung Street, Kim Lien Ward, Hanoi, Vietnam
[3]Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital, 929 La Thanh Street, Giang Vo Ward, Hanoi, Vietnam

Received 1 August 2025; revised 14 August 2025; accepted 28 August 2025

Abstract:

Fetuses with increased nuchal translucency (NT) have traditionally been assessed primarily for the risk of aneuploidy. However, growing evidence suggests an association between increased NT and copy number variants (CNVs), including chromosomal microdeletions and microduplications. Advanced genomic techniques such as array Comparative Genomic Hybridisation (aCGH) and CNV sequencing (CNVseq) can identify additional genetic abnormalities not detected by conventional karyotyping. This study aimed to determine the prevalence of abnormal CNVs in pregnancies with NT ≥3 mm. A retrospective cross-sectional study was conducted on 235 fetuses with NT ≥3 mm who underwent amniocentesis followed by aCGH or CNVseq testing at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital between January 2023 and December 2024. The results showed that aneuploidy was detected in 8.5% of cases. Among 215 cases with normal karyotype, 6% had pathogenic or likely pathogenic CNVs (P/LP-CNVs), and 8.9% had variants of uncertain significance (VUS), with 4.2% undetectable by standard karyotyping. The most frequently observed CNVs were microdeletion at 15q11.2 and duplication at 22q11. A significant association was found between P/LP-CNVs and increased NT, either isolated or accompanied by other structural anomalies on prenatal ultrasound. In conclusion, aCGH and CNVseq enabled the detection of an additional 6% of P/LP-CNVs in fetuses with increased NT and normal karyotype, contributing to improved prenatal diagnostic accuracy.

Keywords: **array Comparative Genomic Hybridisation, CNVseq, copy number variants, nuchal translucency.**

Classification numbers: **3.1, 3.2**

[*]Tác giả liên hệ: Email: bs.builamduong@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Khoảng sáng sau gáy là khoảng chứa dịch phía sau gáy thai nhi. KSSG tăng được định nghĩa khi ≥3 mm hoặc trên bách phân vị thứ 99 tương ứng với chiều dài đầu mông (Crown rump length - CRL) [1]. Hiện nay, trong sàng lọc trước sinh, việc đo KSSG được coi là một trong những tiêu chí quan trọng trong việc đánh giá nguy cơ bất thường di truyền.

Từ cuối thế kỷ XX, tăng KSSG đã được chứng minh là liên quan nhiều đến những bất thường số lượng nhiễm sắc thể như trisomy 13, trisomy 18, trisomy 21... Vì vậy, phân tích nhiễm sắc thể đồ là lựa chọn đầu tay trong chẩn đoán trước sinh ở những thai có tăng KSSG [2]. Tuy nhiên, nhờ sự phát triển của các xét nghiệm di truyền, các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra mối liên quan giữa tăng KSSG với các vi mất, lặp đoạn nhiễm sắc thể hay còn gọi là biến thể số lượng bản sao (Copy number variants - CNV) (thêm hoặc mất một phần nhỏ của nhiễm sắc thể), gây ra những kết cục xấu cho thai kỳ [3]. Các xét nghiệm như lai so sánh hệ gen dựa trên microarray (array comparative genomic hybridization - aCGH) hay Copy Number Variation sequencing (CNVseq) là các xét nghiệm di truyền tế bào - phân tử giúp phát hiện các bất thường mất cân bằng của 23 cặp nhiễm sắc thể bao gồm các trường hợp lệch bội, mất hoặc lặp đoạn của nhiễm sắc thể với độ phân giải cao hơn nhiều so với phương pháp lập công thức nhiễm sắc thể truyền thống. Ở những thai có nhiễm sắc thể đồ chưa phát hiện bất thường, kỹ thuật aCGH có thể phát hiện thêm 5% bất thường CNV gây bệnh/có khả năng gây bệnh (P/LP CNV), trong đó tỷ lệ bất thường tìm thấy ở nhóm tăng KSSG đơn thuần và nhóm tăng KSSG kết hợp với những bất thường hình thái thai khác lần lượt là 4 và 7% với một số CNV gây bệnh phổ biến như mất đoạn 22q11.2, lặp đoạn 22q11.2 [4]. Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về thai tăng KSSG nhưng chưa có nhiều nghiên cứu về bất thường CNV ở thai có tăng KSSG.

Hiện nay, Trung tâm Sàng lọc, Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội đã sử dụng xét nghiệm aCGH và CNVseq trong chẩn đoán trước sinh cho thai có tăng KSSG. Từ những thực tiễn trên, nhóm tác giả thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: "Xác định tỷ lệ bất thường CNV và mối liên quan giữa tăng KSSG với CNV ở thai có tăng KSSG".

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các trường hợp thai có KSSG ≥3 mm từ 11 đến 13 tuần 6 ngày, được thực hiện chọc ối tại Trung tâm Sàng lọc, Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và làm xét nghiệm aCGH hoặc CNVseq từ mẫu dịch ối từ tháng 1/2023 đến hết tháng 12/2024.

Tiêu chuẩn loại trừ: Đa thai.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, hồi cứu dữ liệu.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1/2023 đến hết tháng 12/2024.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

Các chỉ số nghiên cứu: tuổi thai phụ, kích thước KSSG, kết quả aCGH hoặc CNVseq, kết quả siêu âm hình thái thai (được phân loại thành ba nhóm, gồm nhóm A: tăng KSSG đơn thuần; nhóm B: tăng KSSG kết hợp với soft marker khác; nhóm C: tăng KSSG kết hợp với bất thường hình thái trên siêu âm thai).

Các kỹ thuật dùng trong nghiên cứu: Kỹ thuật aCGH được thực hiện tại Trung tâm Sàng lọc, Chẩn đoán trước sinh và sơ sinh, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, sử dụng bộ kit G5955A SurePrint G3 ISCA V2 CGH Array 8x60K với kích thước các đầu dò oligonucleotide là 60mer, khoảng cách trung bình giữa các đầu dò là 30 kb. Đọc tín hiệu khảo sát 24 nhiễm sắc thể bằng hệ thống SureScan Microarray Scanner (Hãng Agilent Technologies, Mỹ). Phân tích kết quả bằng phần mềm CytoGenomics version 5.0, so sánh với bộ gen tham chiếu hg19 và dữ liệu từ DECIPHER.

CNVseq tại Viện Di truyền y học, sử dụng bộ kít NEBNext (Mỹ) để phân cắt DNA. Sau đó, DNA được giải trình tự thế hệ mới trên hệ thống NextSeq (Mỹ). Kết quả giải trình tự được so sánh với bộ gen tham chiếu (hg19) (chia thành các vùng 100 kb) để xác định số lượng nhiễm sắc thể và CNV.

Các biến thể CNV tìm thấy được phân lớp theo hướng dẫn của Hiệp hội Di truyền Y học Mỹ (American College of Medical Genetics - ACMG) 2020 [5].

Xử lý số liệu: Số liệu nghiên cứu được thu thập và phân tích bằng phần mềm thống kê y học SPSS 27. So sánh mối liên quan bằng kiểm định χ^2. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi p<0,05.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

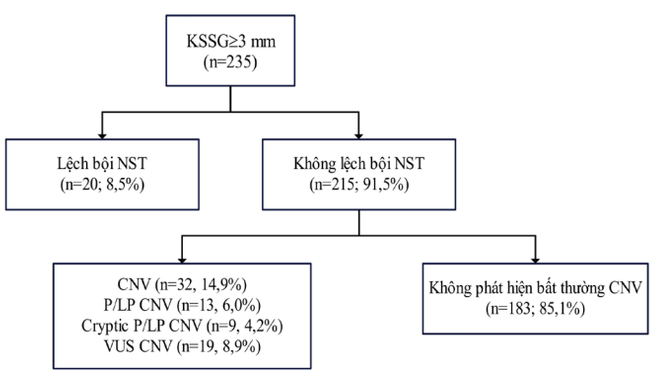
Nghiên cứu được Hội đồng đạo đức của Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, lãnh đạo Trung tâm Sàng lọc, chẩn đoán trước sinh và sơ sinh phê duyệt.

3. Kết quả

Nghiên cứu trên 235 thai phụ từ 16 đến 44 tuổi, tuổi trung bình là 29,58±4,8 (bảng 1). Tuổi thai lúc phát hiện tăng KSSG trung bình lúc 12 tuần 4 ngày. Kích thước KSSG từ 3 đến 9,9 mm, trung bình là 4,1±1,1 mm. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu được mô tả ở bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=235).

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Kích thước KSSG		
3,0-3,9 mm	124	52,8
4,0-4,9 mm	71	30,2
5,0-5,9 mm	26	11,1
≥6,0 mm	14	6,0
Dấu hiệu khác trên siêu âm		
Nhóm A (tăng KSSG đơn thuần)	140	59,6
Nhóm B (tăng KSSG kết hợp với soft marker khác)	65	27,7
Nhóm C (tăng KSSG kết hợp với bất thường hình thái trên siêu âm thai)	30	12,8
Kỹ thuật xét nghiệm di truyền		
aCGH	80	34,0
CNVseq	155	66,0



Hình 1. Sơ đồ kết quả nghiên cứu.

Các bất thường lệch bội chiếm 8,5% các trường hợp tăng KSSG. Trong số 215 trường hợp không có lệch bội nhiễm sắc thể, CNV được phát hiện ở 32 trường hợp, có 13 trường hợp được phân loại P/LP CNV và 19 trường hợp được phân loại CNV chưa rõ ý nghĩa (VUS CNV). Ngoài ra, có 9 trường hợp P/LP CNV không thể được phát hiện trên xét nghiệm karyotype truyền thống do kích thước nhỏ (Cryptic P/LP CNV), chiếm 4,2% (hình 1).

Bảng 2. Các bất thường lệch bội nhiễm sắc thể (n=20).

STT	Bất thường số lượng	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
1	Trisomy 21	14	70
2	Trisomy 18	4	20
3	Monomy X	1	5
4	XXY	1	5

Nghiên cứu phát hiện 20 trường hợp bất thường số lượng nhiễm sắc thể (bảng 2). Trong đó có 14 trường hợp trisomy 21, 4 trường hợp trisomy 18, 1 trường hợp monomy X và 1 trường hợp XXY.

Bảng 3. Các biến thể số lượng bản sao gây bệnh/có khả năng gây bệnh.

STT	Băng	Kích thước (Mb)	Kiểu hình liên quan
1	del(1)(q42.11q42.2)	6,9	Không có
2	del(2)(q37.2q37.3) dup(3)(q24q29)	7,3 52,6	Không có
3	del(9)(p24.1p22.3) del(9)(p21.3p21.2) dup(9)(p21.2p21.1)	9,4 2,7 3,5	Không có
4	dup(12)(p13.33p11.1)	34,1	Hội chứng Pallister Killian
5	del(15)(q11.2)	0,534	Hội chứng vi mất đoạn 15q11.2 BP1-BP2
6	del(15)(q11.2)	0,452	
7	del(15)(q11.2)	0,452	
8	del(15)(q11.2)	0,38	
9	dup(15)(q13.2-q13.3)	1,2	Hội chứng vi lặp đoạn 15q13.3
10	del(18)(p11.32p11.21) dup(20)(p13p11.1)	13,9 25,6	Không có
11	dup(19)(p13.2)	5,3	Không có
12	dup(22)(q11.21)	1,2	Hội chứng lặp đoạn 22q11
13	dup(22)(q11.21)	2,5	

Trong 13 trường hợp thai mang CNV gây bệnh/có thể gây bệnh, có 2 trường hợp mang 2 biến thể CNV và 1 trường hợp mang 3 biến thể CNV (bảng 3). Do đó, tổng số đoạn CNV gây bệnh/có thể gây bệnh tìm thấy trong nghiên cứu là 17. CNV tìm thấy nhiều nhất là vi mất đoạn 15q11.2 (liên quan đến hội chứng vi mất đoạn 15q11.2 BP1-BP2) có 4/13 trường hợp và vi lặp đoạn 22q11 (liên quan đến hội chứng lặp đoạn 22q11) có 2/13 trường hợp. Các CNV có ghi nhận kiểu hình liên quan gồm lặp đoạn 12p13.33-p11.1 (lặp nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 12, liên quan đến hội chứng Pallister Killian) và lặp đoạn 15q13.2-q13.3 (liên quan đến hội chứng vi lặp đoạn 15q13.3).

Bảng 4. Phân bố bất thường di truyền ở các nhóm đối tượng nghiên cứu.

	Không bất thường	Lệch bội nhiễm sắc thể	P/LP CNV	VUS CNV	χ^2	p
Mức tăng KSSG						
3,0-3,9 mm (n=124) (%)	97 (78,2)	8 (6,5)	6 (4,8)	13 (10,5)		
4,0-4,9 mm (n=71) (%)	57 (80,3)	5 (7,0)	4 (5,6)	5 (7,0)		
5,0-5,9 mm (n=26) (%)	20 (76,9)	3 (11,5)	2 (7,7)	1 (3,8)	11,169	0,264
≥6,0 mm (n=14) (%)	9 (64,3)	4 (28,6)	1 (7,1)	0 (0)		
Dấu hiệu khác trên siêu âm thai						
Nhóm A (n=140) (%)	122 (87,1)	1 (0,7)	5 (3,6)	12 (8,6)		
Nhóm B (n=65) (%)	43 (66,2)	12 (18,5)	4 (6,2)	6 (9,2)	34,531	<0,001
Nhóm C (n=30) (%)	18 (60)	7 (23,3)	4 (13,3)	1 (3,3)		

KSSG càng tăng, tỷ lệ mang bất thường nhiễm sắc thể càng tăng, tuy nhiên trong từng loại bất thường thì không có sự đồng nhất. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kích thước tăng KSSG và bất thường CNV (p=0,264).

Nhóm tăng KSSG kèm các dấu hiệu khác có tỷ lệ bất thường cao hơn nhóm tăng KSSG đơn thuần, ở cả bất thường lệch bội và P/LP CNV. Nhóm C có tỷ lệ phát hiện lệch bội và P/LP CNV lần lượt là 23,3 và 13,3%, trong khi nhóm B có tỷ lệ phát hiện lệch bội và P/LP CNV lần lượt là 18,5 và 6,2% và thấp nhất là nhóm A có tỷ lệ phát hiện lệch bội và P/LP CNV lần lượt là 0,7 và 3,6% (bảng 4). Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bất thường CNV và việc có hay không các dấu hiệu khác trên siêu âm (p<0,001).

Trong các trường hợp kết quả nhiễm sắc thể chưa phát hiện bất thường, vẫn có 18/183 (9,8%) trường hợp có bất thường hình thái trên siêu âm.

Bảng 5. Xử trí sau kết quả di truyền.

	Sảy thai	Đình chỉ thai nghén	Theo dõi tiếp
Lệch bội (n=20) (%)	0 (0)	17 (85)	3 (15)
Lệch bội NST thường (n=18) (%)	0 (0)	15 (83,3)	3 (16,7)
Lệch bội NST giới tính (n=2) (%)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
P/LP CNV (n=13) (%)	0 (0)	4 (30,8)	9 (69,2)
VUS CNV (n=19) (%)	0 (0)	0 (0)	19 (100)
Không bất thường (n=183) (%)	1 (0,5)	8 (4,4)	174 (95,1)

Kết quả bảng 5 cho thấy, tại thời điểm có kết quả di truyền, nhóm P/LP CNV có 30,8% trường hợp đình chỉ thai nghén. Sau khi có kết quả di truyền chưa phát hiện bất thường, chỉ có 8/183 trường hợp đình chỉ thai nghén do bất thường hình thái và 1 trường hợp sảy thai tự nhiên. Lệch bội nhiễm sắc thể đa phần được đình chỉ thai nghén (85%).

4. Bàn luận

Qua nghiên cứu 235 trường hợp tăng KSSG 3 mm trở lên, 8,5% trường hợp lệch bội. Trong đó, 215 trường hợp không có bất thường lệch bội, nghiên cứu tìm thấy 6,0% trường hợp có P/LP CNV (tỷ lệ Cryptic P/LP CNV là 4,2%). Kết quả này nằm trong khoảng tương đồng với những nghiên cứu trước đây. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể do các yếu tố như cỡ mẫu, cut-off KSSG, kích thước nhận biết Cryptic CNV có thể thay đổi 5-10 Mb phụ thuộc độ phân giải của xét nghiệm karyotype truyền thống. Ngoài ra, việc phân loại các CNV phát hiện được sẽ luôn thay đổi dựa theo các cập nhật báo cáo trên các cơ sở dữ liệu như DECIPHER hay ClinVar. Trong nghiên cứu này, sử dụng tiêu chuẩn dựa theo hướng dẫn mới nhất của ACMG cho phân lớp biến thể số lượng bản sao công bố vào năm 2020 [5]. Nghiên cứu của H. Jin và cs (2021) [6], H.T. Ngoc và cs (2022) [7] cũng phân loại CNV dựa theo tiêu chuẩn này. Do đó tỷ lệ Cryptic P/LP CNV trong nghiên cứu này khá tương đồng với tác giả trên cũng như kết quả trong nghiên cứu tổng quan phân tích gộp của M. Grande và cs (2015) [4] (bảng 6).

Bảng 6. So sánh tỷ lệ phát hiện thêm P/LP CNV ở các nghiên cứu.

Tác giả nghiên cứu	Cỡ mẫu	Cut-off	Kỹ thuật xét nghiệm	P/LP CNV (%)	Cryptic P/LP CNV (%)	VUS CNV (%)
M. Grande và cs (2015) [4]	Phân tích gộp	3/3,5 mm	-		5	
H. Jin và cs (2021) [6]	87	3 mm	CNVseq	10,3	5,7	1,1
H.T. Ngoc và cs (2022) [7]	397	3 mm	aCGH và CNVseq	9,1	6	6,3
K.W. Choy và cs (2019) [8]	40	3,5 mm	aCGH	16	8	
Nghiên cứu này	235	3 mm	aCGH và CNVseq	6	4,2	8,9

Tuy nhiên, tỷ lệ VUS CNV của nghiên cứu này cao hơn so với các nghiên cứu khác, có thể do độ phân giải của xét nghiệm sử dụng khác nhau. Ngoài ra, nghiên cứu chưa có điều kiện làm xét nghiệm di truyền cho bố mẹ cho tất cả các trường hợp nhằm xác định nguồn gốc biến thể, tái phân loại kết quả VUS như các tác giả khác. Các VUS CNV này đều có kích thước nhỏ (0,4 đến 1,4 Mb đối với mất đoạn và 0,4 đến 2,2 Mb đối với lặp đoạn) và không chứa các gen liên quan đến lâm sàng.

Về đặc điểm các vi mất lặp đoạn gây bệnh/có thể gây bệnh trong nghiên cứu, các P/LP CNV hay gặp nhất ở nhiễm sắc thể số 15 và 22. Trong nghiên cứu của H.T. Ngoc và cs (2022) [7] cho kết quả các nhiễm sắc thể mang CNV gây bệnh hay gặp là nhiễm sắc thể số 22 và 16. Trong tất cả 13 trường hợp P/LP CNV, nghiên cứu phát hiện được, không ghi nhận trường hợp nào là mất đoạn 22q11.2 (hội chứng DiGeorge) như một số nghiên cứu ngoài nước báo cáo [4, 6]. Tuy nhiên kết quả này phù hợp với nghiên cứu của H.T. Ngoc và cs (2022) [7], nhóm tác giả cũng không ghi nhận trường hợp nào có mất đoạn 22q11.2. Lý do có thể là hai nghiên cứu cùng thực hiện trên quần thể người Việt Nam. Hai P/LP CNV gặp nhiều nhất ở nghiên cứu này là vi lặp đoạn 22q11 (hội chứng lặp đoạn 22q11) phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trên. Tuy nhiên, vi mất đoạn 15q11.2 (hội chứng vi mất đoạn 15q11.2 BP1-BP2) hay gặp trong nghiên cứu của nhóm nghiên cứu lại chưa ghi nhận trong số P/LP CNV của các nghiên cứu trên. Đây là một vi mất đoạn đã được chứng minh tính chất gây bệnh với độ thấm thấp 8-10%, vì vậy, một số nghiên cứu có thể xếp CNV này vào phân loại VUS CNV [9]. Một số nghiên cứu cũng đã chỉ ra, tăng KSSG là một trong các dấu hiệu của vi mất đoạn này [10].

Về các yếu tố liên quan đến bất thường P/LP CNV, kích thước KSSG cũng được cho là có liên quan đến nguy cơ lệch bội, P/LP CNV và kết cục xấu của thai kỳ trong nghiên cứu của tác giả M. Egloff và cs (2018) [11]. Trong nghiên cứu của nhóm nghiên cứu, cũng có thể thấy xu hướng như vậy ở các trường hợp lệch bội, thể hiện ở tỷ lệ lệch bội tăng dần theo kích thước KSSG, tuy nhiên, với P/LP CNV thì lại không có sự đồng nhất. Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kích thước tăng KSSG và bất thường CNV, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả H. Jin và cs (2021) [6] và H.T. Ngoc và cs (2022) [7]. Tuy nhiên, cỡ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn, thời điểm siêu âm đo KSSG chưa đồng nhất nên cần thực hiện các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để có thể kết luận được.

Nghiên cứu này cho thấy, có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa bất thường CNV và việc có hay không các dấu hiệu khác trên siêu âm. Trong đó, nhóm tăng KSSG kết hợp với bất thường hình thái trên siêu âm thai và nhóm tăng KSSG kết hợp với soft marker khác có tỷ lệ bất thường cao hơn tăng KSSG đơn thuần. Có ít nghiên cứu ghi nhận mối liên quan này ở thai kỳ có tăng KSSG. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, có những trường hợp mất dấu, có thể xuất hiện bất thường siêu âm sau đó mà nghiên cứu chưa ghi nhận được. Do đó, có thể dữ liệu chưa đủ mạnh để khẳng định.

Sau khi có kết quả di truyền, có 30,8% trường hợp P/LP thực hiện đình chỉ thai nghén. Các trường hợp này có biến thể CNV lớn, chứa nhiều gen OMIM và khả năng gây bệnh cao. Do không phải tất cả trường hợp đều theo dõi đến hết thai kỳ, để đồng nhất, nhóm nghiên cứu chỉ xem xét xử trí tại thời điểm có kết quả di truyền.

Hạn chế của nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu cắt ngang hồi cứu dữ liệu nên chỉ có thể ghi nhận những thông tin có sẵn. Nhiều bệnh nhân không được theo dõi đến hết thai kỳ. Trong nghiên cứu này, nghiên cứu chỉ dừng lại ở mức độ xét nghiệm tìm các vi mất lặp đoạn mà chưa phân tích cả bố mẹ (trio) và giải trình tự gen để tìm liên quan với di truyền bố mẹ và đột biến đơn gen ở thai tăng KSSG.

5. Kết luận

Để góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán trước sinh nên thực hiện xét nghiệm di truyền ở mức độ tế bào - phân tử như aCGH hay CNVseq để tìm thêm các

bất thường vi mất lặp đoạn gây bệnh trong các trường hợp tăng KSSG. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ P/LP CNV là 6%, trong đó tỷ lệ Cryptic P/LP CNV là 4,2%, P/LP CNV hay gặp nhất là vi mất đoạn 15q11.2 và vi lặp đoạn 22q11. Có mối liên quan giữa lệch bội, P/LP CNV với tăng KSSG có hoặc không có kết hợp các dấu hiệu khác trên siêu âm thai. Các trường hợp chưa phát hiện bất thường hoặc phát hiện VUS CNV vẫn có khả năng bất thường hình thái, cần tiếp tục theo dõi trên siêu âm và biểu hiện sau sinh. Với những trường hợp CNV chưa phù hợp kiểu hình, có thể làm thêm xét nghiệm di truyền cho bố mẹ để phân loại lại CNV và đưa ra định hướng cho thai kỳ tương lai. Ngoài ra, cần nghiên cứu xét nghiệm giải trình tự gen tìm bất thường đơn gen ở các trường hợp chưa phát hiện thấy bất thường CNV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine (2020), "Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG practice bulletin, number 226", *Obstetrics & Gynecology*, **136(4)**, pp.e48-e69, DOI: 10.1097/AOG.0000000000004084.

[2] K.O. Kagan, K. Avgidou, F.S. Molina, et al. (2006), "Relation between increased fetal nuchal translucency thickness and chromosomal defects", *Obstetrics & Gynecology*, **107(1)**, pp.6-10, DOI: 10.1097/01.AOG.0000191301.63871.c6.

[3] I.C.B. Lund, R. Christensen, O.B. Petersen, et al. (2015), "Chromosomal microarray in fetuses with increased nuchal translucency", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **45(1)**, pp.95-100, DOI: 10.1002/uog.14726.

[4] M. Grande, F.A.R. Jansen, Y.J. Blumenfeld, et al. (2015), "Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: A systematic review and meta-analysis", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **46(6)**, pp.650-658, DOI: 10.1002/uog.14880.

[5] E.R. Riggs, E.F. Andersen, A.M. Cherry, et al. (2020), "Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) and the Clinical Genome Resource (ClinGen)", *Genetics in Medicine*, **22(2)**, pp.245-257, DOI: 10.1038/s41436-019-0686-8.

[6] H. Jin, J. Wang, G. Zhang, et al. (2021), "A Chinese multicenter retrospective study of isolated increased nuchal translucency associated chromosome abnormalities and prenatal diagnostic suggestions", *Scientific Reports*, **11(1)**, DOI: 10.1038/s41598-021-85108-6.

[7] H.T. Ngoc, V.M. Tuan, D.T.M. Khanh (2022), "Investigate chromosomal abnormalities in fetuses with increased nuchal translucency at Tu Du Hospital", *Vietnam Medical Journal*, **519(2)**, pp.24-30, DOI: 10.51298/vmj.v519i2.3608 (in Vietnamese).

[8] K.W. Choy, H. Wang, M. Shi, et al. (2019), "Prenatal diagnosis of fetuses with increased nuchal translucency by genome sequencing analysis", *Frontiers in Genetics*, **10**, DOI: 10.3389/fgene.2019.00761.

[9] A.E. Jønch, E. Douard, C. Moreau, et al. (2019), "Estimating the effect size of the 15q11.2 BP1-BP2 deletion and its contribution to neurodevelopmental symptoms: Recommendations for practice", *Journal of Medical Genetics*, **56(10)**, pp.701-710, DOI: 10.1136/jmedgenet-2018-105879.

[10] J. Zhuang, N. Zhang, W. Fu, et al. (2024), "Prenatal diagnosis of fetuses with 15q11.2 BP1-BP2 microdeletion in the Chinese population: A seven-year single-center retrospective study", *Molecular Cytogenetics*, **17(1)**, DOI: 10.1186/s13039-024-00690-4.

[11] M. Egloff, B. Hervé, T. Quibel, et al. (2018), "Diagnostic yield of chromosomal microarray analysis in fetuses with isolated increased nuchal translucency: A French multicenter study", *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, **52(6)**, pp.715-721, DOI: 10.1002/uog.18928.