

Yếu tố khác có liên quan đáng kể đến việc thực hành đạt phòng ngừa NKVM là tình trạng đào tạo/tập huấn của những người tham gia nghiên cứu. Kết quả ở bảng 3.7 cho thấy, những ĐDV đã từng được đào tạo/tập huấn về các phương pháp phòng ngừa NKVM có khả năng thực hành về phòng ngừa NKVM cao hơn so với những người không được đào tạo/tập huấn. Phát hiện này có thể so sánh với kết quả của A. Mengesha (58,9%, 36,8%) [4], của T. Woldegioris (59,2%, 32,1%) [7], của Phạm Văn Dương (77,1%, 39,1%) [2]. Điều này có thể là do việc cập nhật kiến thức thực hành của ĐDV về phòng ngừa NKVM đã thay đổi thực hành trước đó và có thể dẫn đến thực hành đạt cao.

## V. KẾT LUẬN

Mặc dù là các kỹ thuật thường quy, nhưng tỷ lệ điều dưỡng viên có thực hành không đạt về phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ là khá cao, chiếm đến 34,5%. ĐDV trên 30 tuổi có thực hành về phòng ngừa NKVM tốt hơn ĐDV dưới 30 tuổi khoảng 4,8 lần, nam giới có thực hành về phòng ngừa NKVM đạt tốt hơn gấp khoảng 4,7 lần so với nữ giới, ĐDV có trình độ chuyên môn cao đẳng/đại học có thực hành về phòng ngừa NKVM tốt hơn gấp khoảng 2,9 lần so với những ĐDV có trình độ chuyên môn trung cấp, những ĐDV có thâm niên công tác trên 5 năm có thực hành về phòng ngừa NKVM tốt hơn những ĐDV có thâm niên dưới 5 năm khoảng 4,5 lần và những ĐDV được đào tạo/tập huấn về phòng

ngừa NKVM có thực hành đạt về phòng ngừa NKVM cao gấp 9,3 lần những ĐDV không được đào tạo/tập huấn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2012). Hướng dẫn phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ, Số 3671/QĐ-BYT. Bộ Y tế, Hà Nội.
2. **Phạm Văn Dương** (2017). Thực trạng kiến thức và thực hành của điều dưỡng trong chăm sóc phòng nhiễm khuẩn vết mổ tại bệnh viện Sản Nhi tỉnh Ninh Bình, Luận văn thạc sỹ điều dưỡng, Trường đại học điều dưỡng Nam Định.
3. **Asia Pacific Society of Infection Control** (2018). The APSIC guidelines for the prevention of surgical site infections.
4. **A. Mengesha, et al** (2020), "Practice of and associated factors regarding prevention of surgical site infection among nurses working in the surgical units of public hospitals in Addis Ababa city, Ethiopia: A cross-sectional study", Plos one, 15(4), e0231270.
5. **F. A. Teshager** (2018). Knowledge, practice, and associated factors towards prevention of surgical site infection among nurses working in Amhara regional state referral hospitals, Northwest Ethiopia. Surgery research and practice, 2018.
6. **H. K. Sickder, et al** (2017), "Nurses' surgical site infection prevention practices in Bangladesh", Pacific Rim International Journal of Nursing Research, 21(3), 244-257.
7. **T. Woldegioris, G. Bantie & H. Getachew** (2019), "Nurses' knowledge and practice regarding prevention of surgical site infection in Bahir Dar, Northwest Ethiopia", Surg Infect (Larchmt), 20(1), 71-77.
8. **S. Sadaf** (2018). Nurse's knowledge and practice regarding prevention of surgical site infection at allied hospital Faisalabad. Int J Sci Eng Res, 9(5), 351-369.

## CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TIỀN LÀM TỔ VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH POMPE

Nguyễn Thanh Tùng<sup>1</sup>, Triệu Tiến Sang<sup>1</sup>,  
Trần Văn Khoa<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Phong<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

Bệnh Pompe (OMIM # 232300) hay bệnh dự trữ glycogen loại 2 (GSD-II) là bệnh di truyền lặn đơn gen trên nhiễm sắc thể số 17, gây ra bởi đột biến gen GAA (17q25.3), chịu trách nhiệm mã hoá tổng hợp enzyme acid alpha glucosidase (GAA) - một enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa glycogen trong lysosome. Tại Việt Nam, việc điều trị Pompe đã có nhiều bước

tiến mới, đặc biệt là liệu pháp enzym - phương pháp được đánh giá tốt và giúp cải thiện tình trạng bệnh hiệu quả. Bên cạnh đó, việc dự phòng bệnh hiện nay đã trở nên khả thi khi các kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ và chẩn đoán trước sinh đang dần được áp dụng phổ biến tại Việt Nam, giúp cho những cặp vợ chồng mang gen bệnh có thể sinh con khỏe mạnh, không mang gen bệnh. **Mục tiêu:** Báo cáo kết quả chẩn đoán di truyền tiền làm tổ và chẩn đoán trước sinh bệnh Pompe trên một ca lâm sàng. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phân tích trình tự gen tìm đột biến trên mẫu máu của bố, mẹ; mẫu phôi sinh thiết ngày 5 và mẫu ôi, kết hợp phân tích di truyền liên kết. **Kết quả:** Chúng tôi đã chẩn đoán di truyền tiền làm tổ và chẩn đoán trước sinh thành công cho một cặp vợ chồng với tiền sử sinh con

<sup>1</sup>Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thanh Tùng  
Email: bstungvmp@gmail.com  
Ngày nhận bài: 10.3.2023  
Ngày phản biện khoa học: 17.4.2023  
Ngày duyệt bài: 23.5.2023

bị bệnh Pompe: một phôi bình thường không mang đột biến và một mẫu ối tử thai bị bệnh, mang cả hai đột biến GAA:c.1933G>C (p.Asp645His) và GAA:c.1843G>A (p.Gly615Arg). Thai phụ đã được tư vấn di truyền và được đình chỉ thai tại tuần 18. Các tư vấn cho lần mang thai tiếp theo cho cặp vợ chồng đã được thực hiện. **Từ khoá:** GAA, Bệnh Pompe.

## SUMMARY

### PREIMPLANTATION GENETIC DIAGNOSIS AND PRENATAL TESTING FOR POMPE DISEASE

Pompe disease (OMIM #232300) or glycogen storage disease type 2 (GSD-II) is a monogenic recessive disease on chromosome 17, caused by mutations on the GAA gene (17q25.3), which is responsible for the coding acid synthase alpha-glucosidase (GAA) - an enzyme involved in glycogen metabolism in lysosomes. Enzyme therapy has gained popularity and successfully enhanced disease status, and significantly improved Pompe treatments in Vietnam. Additionally, the increasing application of preimplantation genetic diagnostic and prenatal diagnosis techniques in Vietnam enables couples carrying the gene mutation to have healthy offspring. **Objectives:** The outcomes of preimplantation genetic diagnosis and prenatal testing for Pompe disease in a clinical case have been reported. **Materials and methods:** To find mutations in day five biopsied embryos, amniotic fluid samples, and parents' blood samples, linkage analysis will be performed in combination with sequencing. **Results:** We successfully performed preimplantation genetic diagnosis and prenatal diagnosis for a couple with a history of giving birth to a child with Pompe disease: a normal embryo without the mutation and an amniotic sample from an affected fetus carrying both mutations GAA:c.1933G>C (p.Asp645His) and GAA:c.1843G>A (p.Gly615Arg). The woman received genetic counseling and then terminated the pregnancy at 18 weeks. Follow-up counseling for the couple was performed. **Keywords:** GAA, Pompe disease.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Pompe (OMIM # 232300) hay bệnh dự trữ glycogen loại 2 (GSD-II) là bệnh di truyền lặn đơn gen trên nhiễm sắc thể số 17, gây ra bởi đột biến gen GAA (17q25.3), chịu trách nhiệm mã hoá tổng hợp enzyme acid alpha glucosidase (GAA) - một enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa glycogen trong lysosome. Bệnh hiếm gặp với tỉ lệ mắc bệnh trên thế giới được ước tính vào khoảng 1/40.000 [1].

Sự thiếu hụt enzyme acid alpha glucosidase gây ứ đọng glycogen trong tế bào, dẫn đến ảnh hưởng tới chức năng của các mô, cơ quan, đặc biệt là cơ. Dựa vào biểu hiện bệnh, người ta phân loại thành 2 thể chính. Thể khởi phát sớm ở trẻ nhỏ: lâm sàng bệnh biểu hiện trước 2 tuổi với triệu chứng yếu cơ, giảm trương lực cơ, phì đại lưỡi, gan to và bệnh cơ tim phì đại, thường

dẫn đến tử vong. Thể khởi phát muộn: xảy ra ở tuổi thiếu niên hoặc trưởng thành, với biểu hiện yếu cơ đặc trưng: yếu cơ gốc chi, yếu cơ hô hấp, dấu hiệu Gower, rất ít trường hợp có bệnh lý cơ tim, thời gian sống lâu hơn thể còn lại [2].

Tại Việt Nam, việc điều trị Pompe đã có nhiều bước tiến mới, đặc biệt là liệu pháp enzym - phương pháp được đánh giá tốt và giúp cải thiện tình trạng bệnh hiệu quả. Tuy vậy, chi phí điều trị cao vẫn là một thách thức lớn. Bên cạnh đó, việc dự phòng bệnh hiện nay đã trở nên khả thi khi các kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ và chẩn đoán trước sinh đang dần được áp dụng phổ biến tại Việt Nam, giúp cho những cặp vợ chồng mang gen bệnh có thể sinh con khỏe mạnh, không mang gen bệnh.

Nhân một trường hợp chẩn đoán di truyền tiền làm tổ và chẩn đoán trước sinh bệnh Pompe, chúng tôi báo cáo kết quả chẩn đoán và quy trình kỹ thuật đã tiến hành, đồng thời bàn luận một số vấn đề xung quanh ca bệnh.

## II. CA LÂM SÀNG

**2.1. Thông tin ca lâm sàng.** Một cặp vợ chồng đến khám sức khỏe sinh sản với tiền sử sinh con đã mất vì bệnh Pompe. Mẫu mô cuống rốn của người con đã mất được lưu trữ và tiến hành giải trình tự NGS nhằm xác định đột biến gây bệnh. Kết quả, mẫu người con bị bệnh Pompe ở trạng thái dị hợp tử phức, mang đồng thời hai biến thể: GAA:c.1933G>C (p.Asp645His) và GAA:c.1843G>A (p.Gly615Arg).

Họ có mong muốn sinh con khỏe mạnh nên đã được tiến hành thụ tinh trong ống nghiệm và chẩn đoán di truyền tiền làm tổ, kết quả có được 01 phôi (T1) bình thường, không mang bất kỳ đột biến nào. Tuy vậy, việc tiến hành chuyển phôi T1 đã không thành công.

Sau đó, cặp vợ chồng này đã quyết định mang thai tự nhiên. Vào tuần thứ 17 của thai kỳ, sản phụ được chọc ối lấy mẫu chẩn đoán trước sinh bệnh Pompe. Kết quả bộ gen của thai mang cả hai biến thể trên. Sau khi nghe tư vấn từ bác sỹ, thai phụ đã quyết định đình chỉ thai tại tuần thứ 18.

### 2.2. Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ và chẩn đoán trước sinh bệnh Pompe

**Tách chiết và bảo quản DNA tổng số.** Các mẫu máu lấy từ hai đối tượng được chống đông bằng EDTA trước khi tiến hành tách chiết DNA bằng bộ QIAamp DNA Blood mini Kit. Quy trình tách chiết được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất.

Phôi (T1) của cặp vợ chồng được được nuôi

cấy đến ngày thứ năm, tiến hành sinh thiết ở giai đoạn phôi nang và có được từ 3-5 tế bào. Đem rửa với dung dịch PBS 1X và 1% PVP, tách chiết DNA và đem khuếch đại bằng bộ kit REPLI-g® Single Cell Kit.

Mẫu ối (AM) thu được của thai phụ vào tuần 17 của thai kỳ được tiến hành nuôi cấy. Tế bào ối sau đó được dùng để tách chiết DNA bằng bộ kit QIAamp DNA (Theo hướng dẫn của nhà sản xuất).

Độ tinh sạch và nồng độ DNA tất cả các mẫu được xác định bằng máy SpectraMax QuickDrop. DNA được pha loãng với nước deion để đạt nồng độ khoảng 20 ng/μL, độ tinh sạch A260/280 từ 1.8-2.2, sau đó được bảo quản ở -20°C trước khi tiến hành PCR và giải trình tự.

**Phản ứng PCR khuếch đại đoạn gen chứa biến thể và giải trình tự Sanger.** Phần mềm Primer-BLAST được sử dụng để tiến hành thiết kế hai cặp mồi GAAb và GAAM, lần lượt khuếch đại cho đoạn gen chứa biến thể GAA:c.1933G>C (p.Asp645His) và GAA:c.1843G>A (p.Gly615Arg), với nhiệt độ nóng chảy của các mồi trong khoảng 55,1°C đến 57,2°C.

**Bảng 1: Trình tự mồi khuếch đại và giải trình tự một số đoạn trên gen GAA**

Exon	Mồi	Trình tự	Kích thước
14	GAAb-F	5'-TGAGGACCAGCCTGACTC-3'	230bp
	GAAb-R	5'-CTTGGGTGGGTGGGATC-3'	
13	GAAM-F	5'-CTCTGCCTCATCCCAGAAAG-3'	260bp
	GAAM-R	5'-TCCTGGTAGGAGCTCACCT-3'	

Mỗi ống phản ứng PCR để khuếch đại đoạn gen đột biến riêng có tổng thể tích 25μl trong đó chứa 12,5 μl GoTaq Green Mastermix 2X; 5,5 μl nước; 1,0 μl mồi xuôi và ngược và 5,0 μl DNA mẫu.

Dựa vào nhiệt độ nóng chảy của các cặp mồi, phản ứng Gradient-PCR được thực hiện với dải nhiệt độ gắn mồi từ 50°C - 57°C và lựa chọn nhiệt độ gắn mồi tối ưu nhất là 54°C. Chu trình nhiệt khuếch đại gen đột biến như sau: 95°C - 5 phút, 30 chu kỳ gồm 94°C - 30giây, 54°C- 30 giây, 72°C- 30 giây và 72°C- 10 phút. Sau khi chạy phản ứng PCR, sản phẩm khuếch đại được điện di trên gel agarose 3% kiểm tra, trước khi tiến hành giải trình tự Sanger.

Sản phẩm PCR sau đó được đem giải trình tự Sanger sử dụng bộ kit BigDye® Terminator v3.1 Cycle Sequencing (hãng Thermo Fisher Scientific) trên máy SeqStudio nhằm xác định hai biến thể

GAA:c.1933G>C (p.Asp645His) và GAA:c.1843G>A (p.Gly615Arg). Trình tự nucleotide của các đoạn gen được đọc bằng phần mềm Bioedit Sequence Alignment Editor.

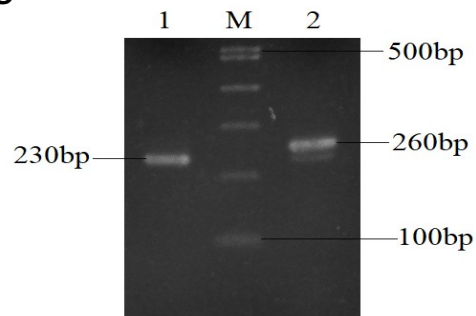
**Phân tích di truyền liên kết.** Dựa vào vị trí của gen GAA, ba chỉ thị STR (Short Tandem Repeats) liên kết gen nằm tại vùng 17q25.3 được lựa chọn gồm: D17S802 ( nằm cách gen GAA khoảng 2,2 Mbps về phía centromere) và D17S78.0 cùng D17S928 (lần lượt cách gen GAA khoảng 0,01 Mbps và xấp xỉ 0,13 Mbps về phía telomere). Cặp mồi khuếch đại các STR này được thiết kế bằng phần mềm Primer-BLAST.

**Bảng 2: Trình tự mồi khuếch đại các STR liên kết gen GAA**

STR	Trình tự
D17S802	F 5'-/6-FAM/-GCCACCTGCCCTCAA -3' R 5'- CTGCCAGCAGAGGCCA -3'
D17S78.0	F 5'-/6-FAM/-TGGGTGACAGAGCTGGAC-3' R 5'-AGCAGTTTATGGGGAAAG-3'
D17S928	F 5'-/6-FAM/-TTAAACGGCTACAACACA-3' R 5'- ATTTCCCCACTGGCTG-3'

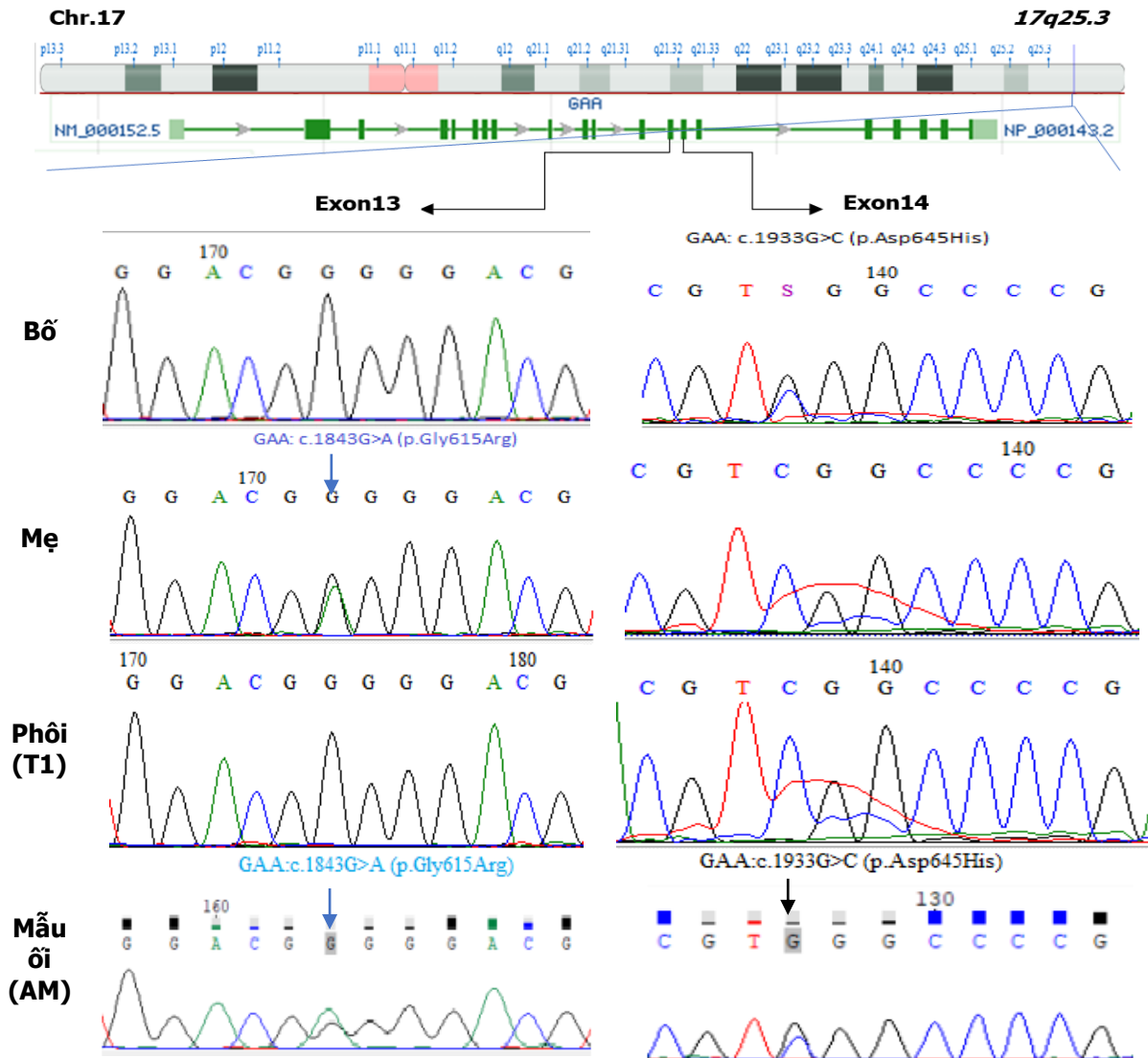
Mỗi ống phản ứng PCR để khuếch đại đoạn STR riêng có tổng thể tích 12,5 μl trong đó chứa 6,25μl GoTaq Green Mastermix 2X; 2,75μl nước; 0,5μl mồi xuôi và ngược và 2,5μl DNA mẫu. Chu trình nhiệt khuếch đại STR như sau: 95°C - 5 phút, 35 chu kỳ gồm 94°C - 30 giây, 55°C-30 giây, 72°C- 45 giây và 72°C - 10 phút. Sản phẩm PCR được biến tính và điện di mao quản trên máy SeqStudio Genetic Analyzer, sau đó, sử dụng phần mềm GeneMapper ID 6.0 để phân tích.

**Kết quả phản ứng PCR và giải trình tự Sanger**



**Hình 1: Kết quả khuếch đại đoạn gen GAAb và GAAM trên mẫu ối (AM)**

**Giếng 1: GAAb, Giếng 2: GAAM, M: Marker 100bp**  
Kiểm tra sản phẩm PCR bằng điện di agarose 3% trên các mẫu bố mẹ, mẫu phôi và mẫu ối cho thấy đã khuếch đại thành công các đoạn gen có kích thước như đã thiết kế (230bp và 260bp cho GAAb và GAAM). Các mẫu đảm bảo điều kiện để tiến hành giải trình tự Sanger.



**Hình 2: Kết quả giải trình tự Sanger**

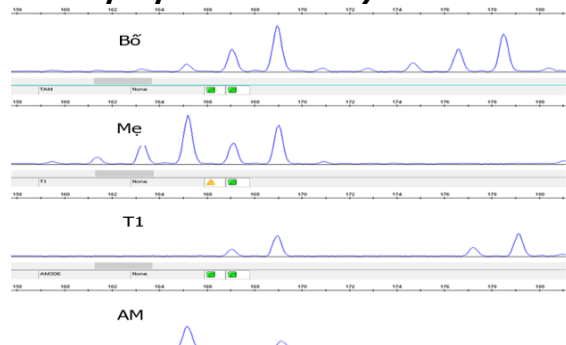
Thông qua giải trình tự Sanger, đã xác định được các mẫu bố mang đột biến GAA:c.1933G>C (p.Asp645His), mẫu mẹ mang đột biến GAA:c.1843G>A (p.Gly615Arg), mẫu phôi (T1) là bình thường, không mang gen đột biến nào, và mẫu ối (AM) được kết luận là bị bệnh khi mang cả hai đột biến trên (trạng thái dị hợp tử phức – Compound heterozygous).

**Bảng 3: Kết quả chẩn đoán đột biến bằng giải trình tự Sanger**

Mẫu	GAA:c.1843G>A	GAA:c.1933G>C	Kết luận
Bố	GG	GC	Mang gen đột biến
Mẹ	GA	GG	Mang gen đột biến
Phôi (T1)	GG	GG	Bình thường

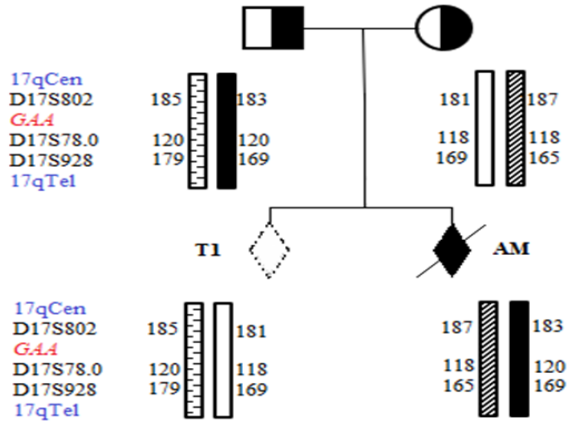
Mẫu ối (AM)	GA	GC	Bệnh
-------------	----	----	------

**Kết quả phân tích di truyền liên kết**



**Hình 3: Kết quả điện di mao quản STR D17S928**

Kích thước các sản phẩm khuếch đại STR đã chọn ở trên mang tính đặc trưng cá thể cao do số lần lặp trình tự khác nhau, nhờ đó dễ dàng tìm được các alen liên kết với gen đột biến, qua đó suy luận ra kiểu gen tương ứng của các đối tượng (hình 4).



**Kết luận:** Bình thường Bệnh  
**Hình 4: Kết quả phân tích di truyền liên kết gen GAA**

Qua kết quả điện di mao quản, việc xuất hiện tình trạng dị hợp tử trên cả 3 locus STR ở mẫu phôi T1 cho thấy hiện tượng ADO (Allen drop out) đã không xảy ra sau khi khuếch đại toàn bộ hệ gen (Whole genome amplification). Có thể kết luận mẫu T1 dựa trên kết quả giải trình tự Sanger là mẫu bình thường, không mang đột biến.

Bên cạnh đó, kết quả chẩn đoán trước sinh một lần nữa đã được kiểm tra lại bằng phân tích di truyền liên kết. Trên hai locus D17S802 và D17S928, mẫu ối (AM) và mẫu phôi (T1) đều mang những alen có kích thước hoàn toàn khác nhau từ bố và mẹ. Kết quả này hoàn toàn trùng khớp với kết quả chẩn đoán trước sinh bằng giải trình tự Sanger. Như vậy, dữ liệu chẩn đoán trước sinh đảm bảo độ chính xác cao và là căn cứ để các nhà lâm sàng đưa ra những tư vấn và chỉ định đúng.

**III. BÀN LUẬN**

Cho đến nay, gần 600 loại đột biến khác nhau trên gen GAA đã được báo cáo trên cơ sở dữ liệu đột biến gen Human gene Mutation Database -HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/>). Hai đột biến trong ca lâm sàng đã trình bày ở trên: NM\_000152.5:c.1933G>C (NP\_000143.2:p.Asp645His) và NM\_000152.5:c.1843 G>A (NP\_000143.2:p.Gly615Arg) đều đã được ghi nhận trong các cơ

sở dữ liệu đột biến gen người (HGMD và Clinvar-NCBI).

Biến thể NM\_000152.5:c.1933G>C (NP\_000143.2: p.Asp645His) trên exon 14 của gen GAA được phát hiện ở người bố. Sự thay thế của nucleotide thứ 1933 từ G thành C dẫn đến hậu quả là sự thay đổi amino acid thứ 645 từ acid Aspartic thành Histidine (p.Asp645His). Các thử nghiệm in vitro trên dòng tế bào COS mang biến thể này đã chứng minh có sự thay đổi về hoạt độ của protein GAA, mặc dù nồng độ GAA không thay đổi [3]. Ngoài ra, sự tồn tại trạng thái đồng hợp tử biến thể này ở cá thể mắc bệnh Pompe đã làm tăng độ tin cậy về khả năng gây bệnh của biến thể [4]. Counsyl - Clinvar đã ghi nhận biến thể này là một đột biến có khả năng gây bệnh (likely pathogenic) - ID: 189013. Biến thể cũng được ghi nhận là đột biến gây bệnh (pathogenic) bởi Hiệp hội Di truyền Y học và Gen học Hoa Kỳ (ACMG). Trên một số quần thể, tỷ lệ xuất hiện đột biến này đã được xác định vào khoảng 0,006% (1/18070) ở vùng Đông Á và khoảng 0,005% (1/20588) tại Phần Lan (<http://gnomad.broadinst.acad.org/rs368438393>). Tại Việt Nam, chưa có dữ liệu về tỷ lệ xuất hiện đột biến này nhưng thống kê trên 32 bệnh nhân Pompe thực hiện bởi tác giả Vũ Chí Dũng và cộng sự, đột biến thường gặp nhất là NM\_000152.5:c.1933G>C (NP\_000143.2:p.Asp645His), chiếm tới 50% [5]. Điều này gợi ý rằng, tiến hành sàng lọc đột biến này cho người Việt Nam bằng việc giải trình tự Sanger exon 14 trên gen GAA (như quy trình trên) nên được thực hiện trước khi giải trình tự NGS. Qua đó, có thể tiết kiệm nhiều chi phí hơn cho người bệnh cũng như các đối tượng tham gia sàng lọc.

Người mẹ mang biến thể NM\_000152.5:c.1843G>A (NP\_000143.2: p.Gly615Arg) thuộc exon 13 của gen GAA. Đây là đột biến sai nghĩa, dẫn đến sự thay thế amino acid thứ 615 từ Glycine thành Arginine (p.Gly615Arg). Tương tự, biến thể này đã được báo cáo là đột biến có khả năng gây bệnh (likely pathogenic) bởi Counsyl - Clinvar (ID: 188786), và là đột biến gây bệnh (pathogenic) bởi ACMG. Tỷ lệ biến thể này trong quần thể người Đông Á khoảng 0,022% (4/17994) (<http://gnomad.broadinst.acad.org/rs549029029>). Tuy đã phát hiện và ghi nhận nhiều loại đột biến gen GAA nhưng đây là đột biến đầu tiên được báo cáo tại Việt Nam.

Bên cạnh giải trình tự gen Sanger, phân tích di truyền liên kết là cần thiết trong chẩn đoán di

truyền tiền làm tổ bởi việc phát hiện hiện tượng ADO có xảy ra trên các mẫu phôi sau khuếch đại toàn bộ hệ gen (WGA) không. Qua đó, hạn chế tối thiểu sự sai sót trong chẩn đoán các thể đồng hợp tử, đặc biệt là trong trường hợp ca lâm sàng đã báo cáo trên. Ngoài ra, kết quả chẩn đoán trước sinh một lần nữa qua đó được kiểm tra lại, giúp tăng độ chính xác và tin cậy của chẩn đoán, là cơ sở cho các nhà lâm sàng đưa ra những tư vấn và chỉ định đúng đắn. Các STR được nghiên cứu lựa chọn sao cho khoảng cách từ chúng đến vị trí của gen cần khảo sát càng gần càng tốt (tốt nhất là dưới 1 Mbps theo khuyến cáo của European Society of Human Reproduction and Embryology 2020). Với khoảng cách này sẽ làm giảm khả năng trao đổi chéo của các locus STR tương đồng trong quá trình giảm phân ở dòng tế bào mầm. Do vậy, có thể đảm bảo các chỉ thị STR gần như hoàn toàn di truyền cùng với gen đột biến GAA gây bệnh mà nghiên cứu khảo sát. Trong nghiên cứu này, riêng STR D17S802 có khoảng cách trên 1Mbps (khoảng 2,2 Mbps), điều này có thể làm tăng khả năng xảy ra trao đổi chéo, làm việc phân tích kết quả phân tích di truyền liên kết khó khăn hơn khi khớp với các STR khác.

Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ có thể giúp cho những cặp vợ chồng mang đột biến gen GAA có thể lựa chọn được phôi khoẻ mạnh để chuyển. Song việc có con thành công hay không còn phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố khác như tuổi của mẹ, tình trạng sức khoẻ sinh sản, điều kiện kinh tế gia đình,... Chẩn đoán trước sinh cũng có thể xác định những thai nhi mang gen bệnh hay không, qua đó có những can thiệp kịp thời để các cặp vợ chồng có con khoẻ mạnh. Tuy phương pháp này có thể tiết kiệm về mặt chi phí hơn so với chẩn đoán di truyền tiền làm tổ, song những nguy cơ sức khoẻ tiềm ẩn với người mẹ và thai nhi sẽ nhiều hơn qua các can thiệp như chọc ối, hoặc đình chỉ thai kỳ tại thời điểm mà thai đã lớn (ba tháng giữa thai kỳ) trong trường hợp thai bị bệnh. Đình chỉ thai làm tăng nguy cơ nhiễm trùng và nguy cơ sinh non trong lần mang thai tiếp theo ở mẹ [6]. Ngoài ra, các ảnh hưởng đến sức khoẻ tinh thần của người mẹ khi phải đình chỉ thai (trầm cảm, rối loạn lo âu,...) cũng đã được nghiên cứu.

Trường hợp ca lâm sàng đã báo cáo trên, kết quả chẩn đoán trước sinh là thai nhi mang cả hai đột biến, do vậy chúng tôi đã tiến hành tư vấn cho thai phụ về nguy cơ cao sinh con mắc bệnh Pompe cùng những tác động của việc đình chỉ

thai kỳ nếu thực hiện. Thai phụ đã quyết định xin được đình chỉ thai kỳ tại tuần thứ 18. Việc mang thai lần tiếp theo cần được cân nhắc và tư vấn kỹ lưỡng cả về thời điểm và phương pháp, giúp cho người mẹ hiểu hết những tác động mà từng phương pháp mang lại để có thể chuẩn bị sức khoẻ và tâm lý tối ưu.

Kết hợp sử dụng phương pháp giải trình tự NGS và giải trình tự theo nguyên lý Sanger, phân tích di truyền liên kết giúp việc xác định đột biến chính xác và dễ dàng hơn, đồng thời tiết kiệm về thời gian lẫn chi phí thực hiện. Với những ca lâm sàng mang đột biến GAA khác, việc chẩn đoán di truyền tiền làm tổ và chẩn đoán trước sinh hoàn toàn có thể thực hiện với phương pháp tương tự như nghiên cứu đã trình bày.

#### IV. KẾT LUẬN

Chúng tôi đã chẩn đoán di truyền tiền làm tổ và chẩn đoán trước sinh thành công cho một cặp vợ chồng với tiền sử sinh con bị bệnh Pompe. Kết quả, một phôi bình thường không mang đột biến và một mẫu ối tử thai bị bệnh, mang cả hai đột biến GAA:c.1933G>C (p.Asp645His) và GAA:c.1843G>A (p.Gly615Arg). Thai phụ đã được tư vấn di truyền và được đình chỉ thai tại tuần 18. Các tư vấn cho lần mang thai tiếp theo cho cặp vợ chồng đã được thực hiện.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Van der Beek. N. A., Hagemans. M. L., Van der Ploeg. A. T., Reuser et al.** (2006). Pompe disease (glycogen storage disease type II): clinical features and enzyme replacement therapy. *Acta neurologica belgica*, 106(2), 82-86.
2. **Taverna. S., Cammarata. G., Colomba. P. et al.** (2020). Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging (Albany NY)*, 12(15), 15856.
3. **Flanagan. J. J., Rossi. B., Tang. K. et al.** (2009). The pharmacological chaperone 1-deoxynojirimycin increases the activity and lysosomal trafficking of multiple mutant forms of acid alpha-glucosidase. *Human mutation*, 30(12), 1683-1692.
4. **Lin. C. Y., Shieh. J. J.** (1995). Identification of a de novo point mutation resulting in infantile form of Pompe's disease. *Biochemical and biophysical research communications*, 208(2), 886-893.
5. **Vũ Chí Dũng, Nguyễn Ngọc Khánh** (2021). Kiểu gen và kiểu hình của bệnh Pompe thể xuất hiện ở trẻ nhỏ tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 498(2).
6. **Mannisto. J.** (2017). The effects of termination of pregnancy on future reproduction. Academic dissertation to be presented with the assent of the Doctoral Training Committee of Health and Biosciences of the University of Oulu for public defence in Auditorium, 4.