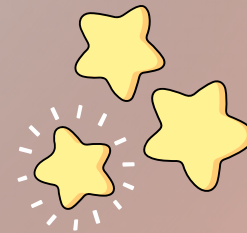


NHỮNG TIẾN BỘ TRONG CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TRẺ SƠ SINH BỆNH LÝ

Ths.Bs. Mai Thu Liên

Khoa XNDTYH - Bệnh viện Từ Dũ



TỔNG QUAN

- **2-3%** trẻ sinh ra sống có một dị tật bẩm sinh rõ rệt (major congenital anomaly)

World Health Organization (WHO). (2023). *Congenital anomalies*

- Thai kỳ bất thường:
 - 3% - 5,5% có dị tật
 - 3 – 10% có IUGR

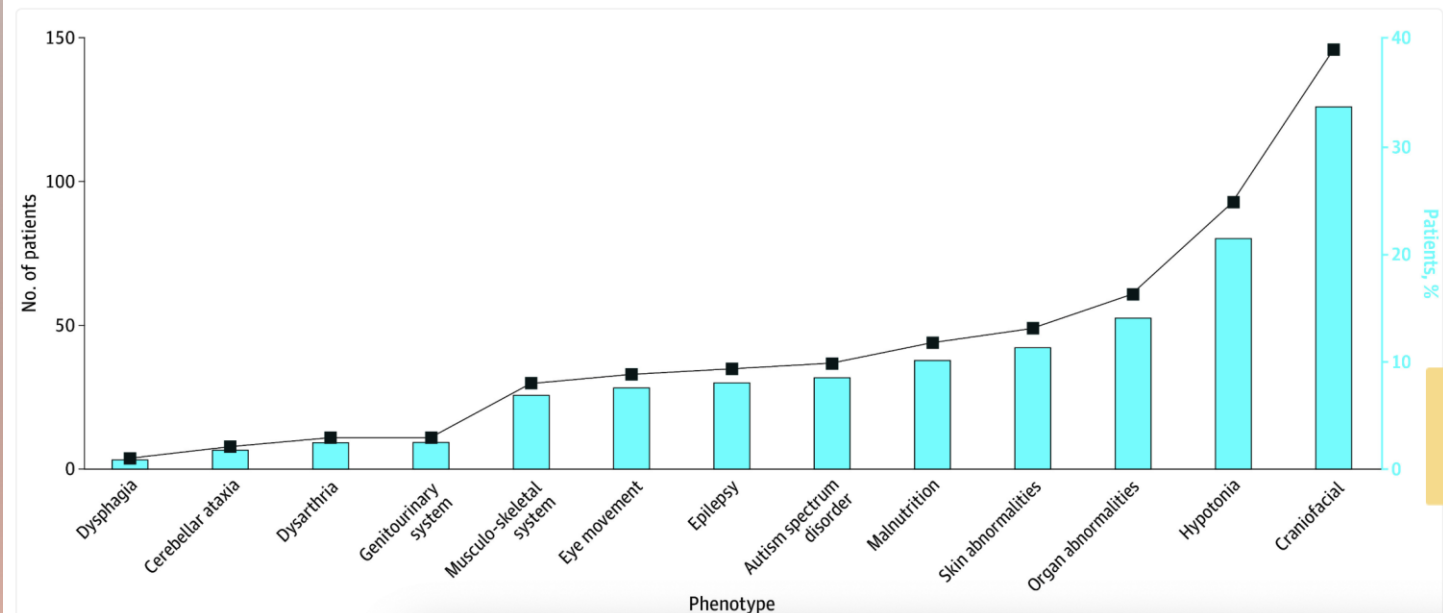
Daniele Guadagnolo et al (2021) Prenatal Exome Sequencing:

Background, Current Practice and Future Perspectives—A Systematic Review

► JAMA Netw Open. 2024 Jun 5;7(6):e2415084. doi: [10.1001/jamanetworkopen.2024.15084](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.15084) [z](#)

► Copyright and License information

Figure 2. Clinical Phenotypes of the Global Developmental Delay Cohort.



NHÓM BỆNH DI TRUYỀN	TẦN SUẤT ƯỚC TÍNH
Bất thường số lượng NST - Down (Trisomy 21) - Edwards (Trisomy 18) - Patau (Trisomy 13) - Turner (45,X), Klinefelter (47,XXY)	<i>Nussbaum et al., 2021; ACOG, 2016</i> - Down: 1/700 - Trisomy 18: 1/6.000–8.000 - Trisomy 13: 1/10.000–16.000 - Bất thường giới tính: 1/400–500
Bất thường cấu trúc NST - 22q11.2 deletion (DiGeorge) - 7q11.23 deletion (Williams) - Chuyển đoạn, đảo đoạn	<i>Miller et al., 2010</i> - DiGeorge: 1/4.000 - Williams: 1/7.500–10.000 - Tổng cộng ~1/375 trẻ sơ sinh
Bệnh đơn gen (Monogenic) - Phenylketon niệu (PKU) - Teo cơ tuỷ (SMA) - Duchenne - Achondroplasia	Tổng cộng: 1–3% trẻ sơ sinh <i>Boycott et al., 2019</i> - PKU: 1/10.000–15.000 - SMA: 1/6.000–10.000 - Duchenne: 1/3.500 nam - Achondroplasia: 1/15.000–40.000
Bệnh đa gen & yếu tố phức tạp - Tim bẩm sinh (CHD), Hở hàm ếch, chẻ đốt sống	<i>Pierpont et al., 2018</i> 15–20% CHD có bất thường di truyền
Bệnh ti thể (Mitochondrial disorders) - Leigh syndrome, MELAS	<i>Gorman et al., 2015</i> ~1/4.300 trẻ sơ sinh

VAI TRÒ CỦA CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN

Tiên lượng điều trị

Quyết định điều trị

Khả năng tái phát

Hướng xử trí

Quản lý chăm sóc

CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN

Congenital
Anomalies (CA)

Developmental
Delay (DD)

Intellectual
Disability (ID)

- Chức năng thể chất, học tập hoặc hành vi của trẻ.

CÁC XÉT NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN TỪ DŨ

MS/MS

KARYOTYPE

1986

FISH

QF-PCR

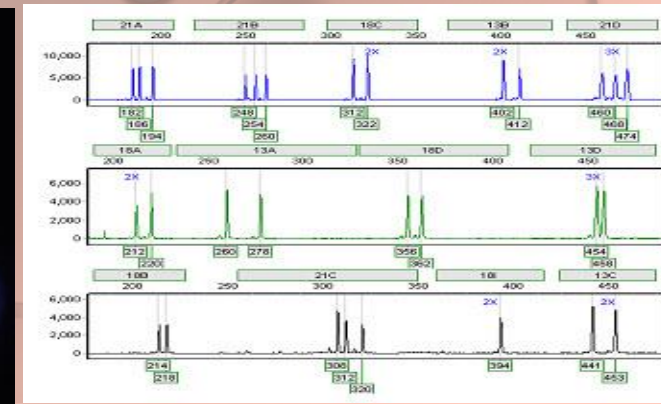
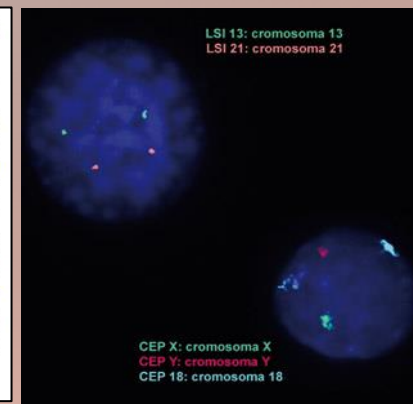
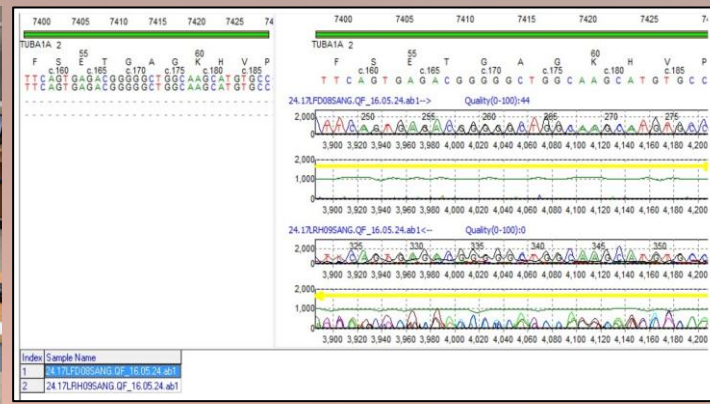
BOB's

MLPA

Sanger

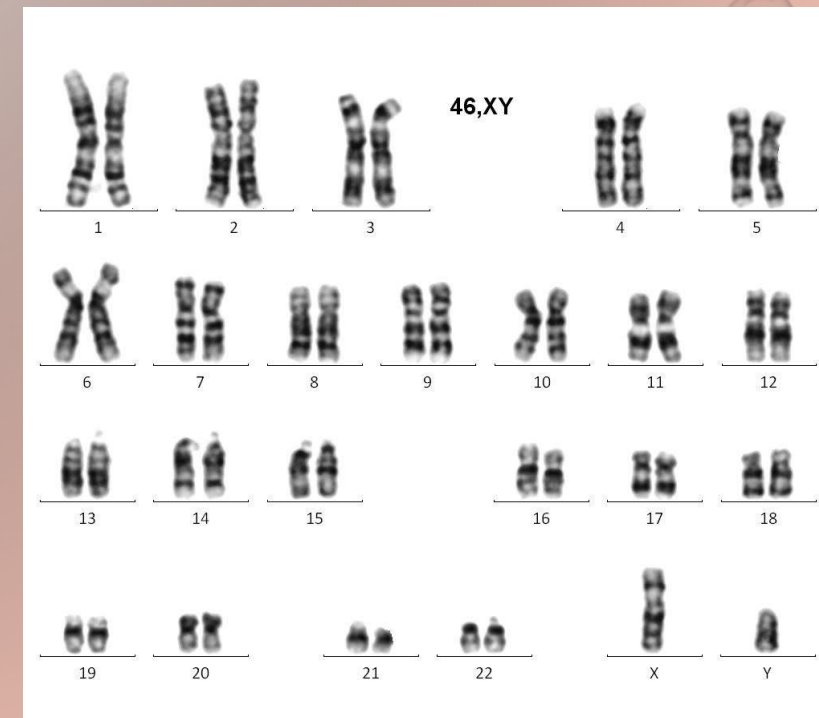
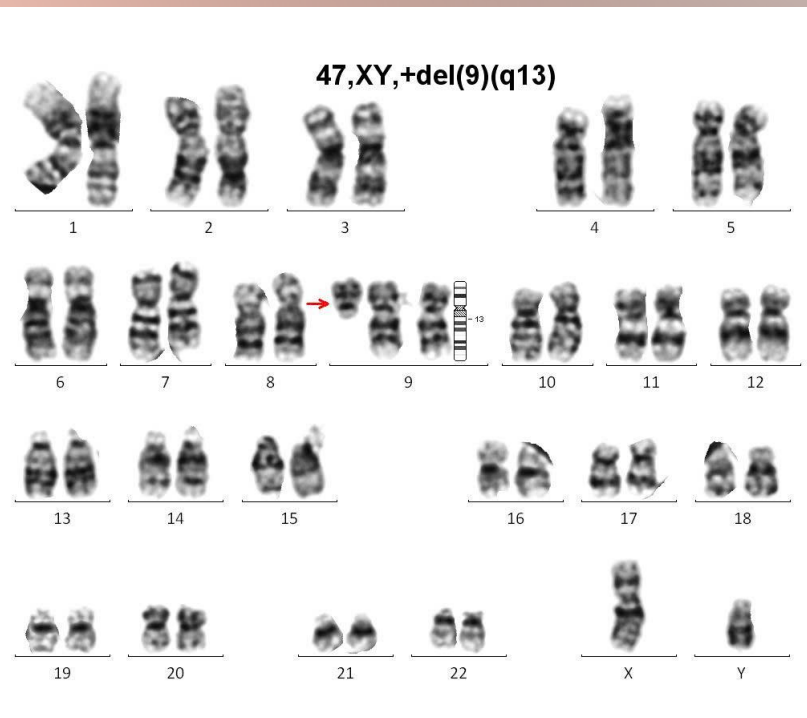
Array CGH

NGS



KARYOTYPE

- TC gia đình chuyển đoạn cân bằng
- Hiếm muộn, STLT



ARRAY VS NGS

TIÊU CHÍ	ARRAY	NGS
Cơ chế	Lai DNA lên chip có sẵn	Giải trình tự số lượng lớn DNA
TG _ Chi phí	Nhanh – thấp hơn	Chậm – cao hơn
Dữ liệu	CNV, SNP đã biết, xóa–lặp đoạn	SNV, CNV, InDel, chuyển đoạn
Khả năng phát hiện	CNV: tốt SNV/ InDel: chỉ SNP đã biết	Các đột biến mới, cần phân tích sâu
Phân giải	Vừa : Kb, Mb Không phát hiện biến thể nhỏ	Bp, đột biến 1 Nu Xử lý dữ liệu phức tạp, V lớn
Phân loại	SNP array, CGH array, microarray	WGS, WES, targeted, RNA-seq
Ứng dụng	Hạn chế: bệnh hiếm, đột biến mới	Ưu điểm: bệnh hiếm, K, đơn gen

CHROMOSOMAL MICROARRAY (CMA)

Review > Am J Hum Genet. 2010 May 14;86(5):749–64. doi: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006.

Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies

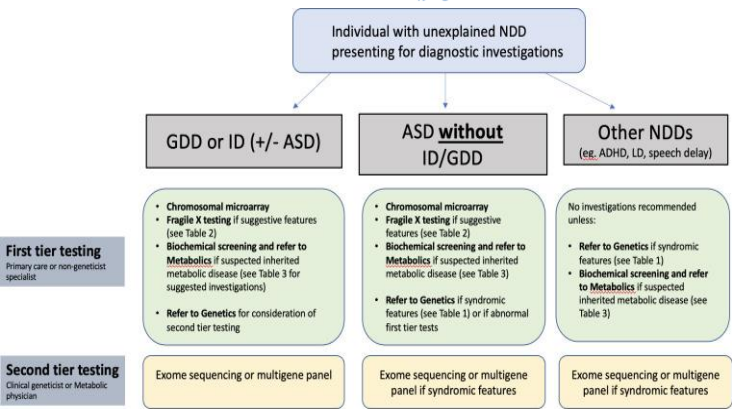
David T Miller¹, Margaret P Adam, Swaroop Aradhya, Leslie G Biesecker, Arthur R Brothman, Nigel P Carter, Deanna M Church, John A Crolla, Evan E Eichler, Charles J Epstein, W Andrew Faucett, Lars Feuk, Jan M Friedman, Ada Hamosh, Laird Jackson, Erin B Kaminsky, Klaas Kok, Ian D Krantz, Robert M Kuhn, Charles Lee, James M Ostell, Carla Rosenberg, Stephen W Scherer, Nancy B Spinner, Dimitri J Stavropoulos, James H Tepperberg, Erik C Thorland, Joris R Vermeesch, Darrel J Waggoner, Michael S Watson, Christa Lese Martin, David H Ledbetter

Affiliations + expand
PMID: 20466091 PMCID: PMC2869000 DOI: 10.1016/j.ajhg.2010.04.006
> J Med Genet. 2023 Jun;60(6):523–532. doi: 10.1136/jmg-2022-108962. Epub 2023 Feb 23.

Genetic and metabolic investigations for neurodevelopmental disorders: position statement of the Canadian College of Medical Geneticists (CCMG)

Melissa T Carter¹, Myriam Srour^{2,3}, Ping-Yee Billie Au⁴, Daniela Buhas^{5,6}, Sarah Dyack^{7,8}, Alison Eaton^{9,10}, Michal Inbar-Feigenberg¹¹, Heather Howley¹², Anne Kawamura^{13,14,15,16}, Suzanne M E Lewis¹⁷, Elizabeth McCready^{18,19}, Tanya N Nelson²⁰, Hilary Vallance²⁰;
Canadian College of Medical Geneticists

Affiliations + expand
PMID: 36822643 PMCID: PMC10313961 DOI: 10.1136/jmg-2022-108962



ACMG 2010, Consensus: CMA first-tier

- XN đầu tiên: trẻ chậm phát triển (DD/ID), tự kỷ, DTBS.
- Tỷ lệ chẩn đoán: **15-20%** (Karyotype bình thường)
- Karyotype: chuyển đoạn cân bằng, STLT, Down

CCMG 2023, CMA first-tier (DD/ID), tự kỷ

- Fragile X, RLCH: lâm sàng, tiền sử gia đình

NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)

- GS exons and introns (noncoding regions): khảo sát 98% bộ gen
- ES exons (protein-coding regions): 1% – 2% bộ gen
: nguyên nhân của hầu hết các bệnh lý di truyền
- Panel: nhóm gen bệnh lý

NEXT-GENERATION SEQUENCING (NGS)

ACMG 2021, ES/GS: A FIRST- OR SECOND-TIER TEST FOR CA/DD/ID

> Genet Med. 2019 Jan;21(1):3-16. doi: 10.1038/s41436-018-0024-6. Epub 2018 May 14.

Clinical Application of Genome and Exome Sequencing as a Diagnostic Tool for Pediatric Patients: a Scoping Review of the Literature

Hadley Stevens Smith ¹, J Michael Swint ², Seema R Lalani ³, Jose-Miguel Yamal ⁴, Marcia C de Oliveira Otto ⁴, Stephan Castellanos ⁵, Amy Taylor ⁶, Brendan H Lee ⁷, Heidi V Russell ⁸

> Genet Med. 2021 Nov;23(11):2029-2037. doi: 10.1038/s41436-021-01242-6. Epub 2021 Jul 1.

Exome and genome sequencing for pediatric patients with congenital anomalies or intellectual disability: an evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)

Kandamurugu Manickam ¹, Monica R McClain ³, Laurie A Demmer ⁴, Sawona Biswas ⁵, Hutton M Kearney ⁶, Jennifer Malinowski ⁷, Lauren J Massingham ⁸, Danny Miller ¹⁰, Timothy W Yu ¹¹, Fuki M Hisama ¹³; ACMG Board of Directors

Affiliations + expand

PMID: 34211152 DOI: 10.1038/s41436-021-01242-6

- Tỷ lệ chẩn đoán: **36%** (dao động từ 25% – 41%)
- VUS: 9% – 57%
- XN trẻ + cha mẹ: tăng tỷ lệ chẩn đoán và giảm VUS

KẾT QUẢ ARRAY TẠI BV TỪ DŨ

01.10.2024 – 30.09.2025

Bất thường NST thường: 142

- NST 13: 15 NST 18: 19 NST 21: 90 NST 16: 10
- NST 2: 3 NST 14: 1 NST 15: 3 NST 22: 1

Bất thường NST giới tính: 31

- XO: 17 XXX: 6 XXY: 3 XYY: 5

Vi lặp, xóa đoạn CNV: 246

- C4,5: 57 VUS: 189 Trio: 54 (27) 135/246?

TỔNG SỐ ARRAY: 2840

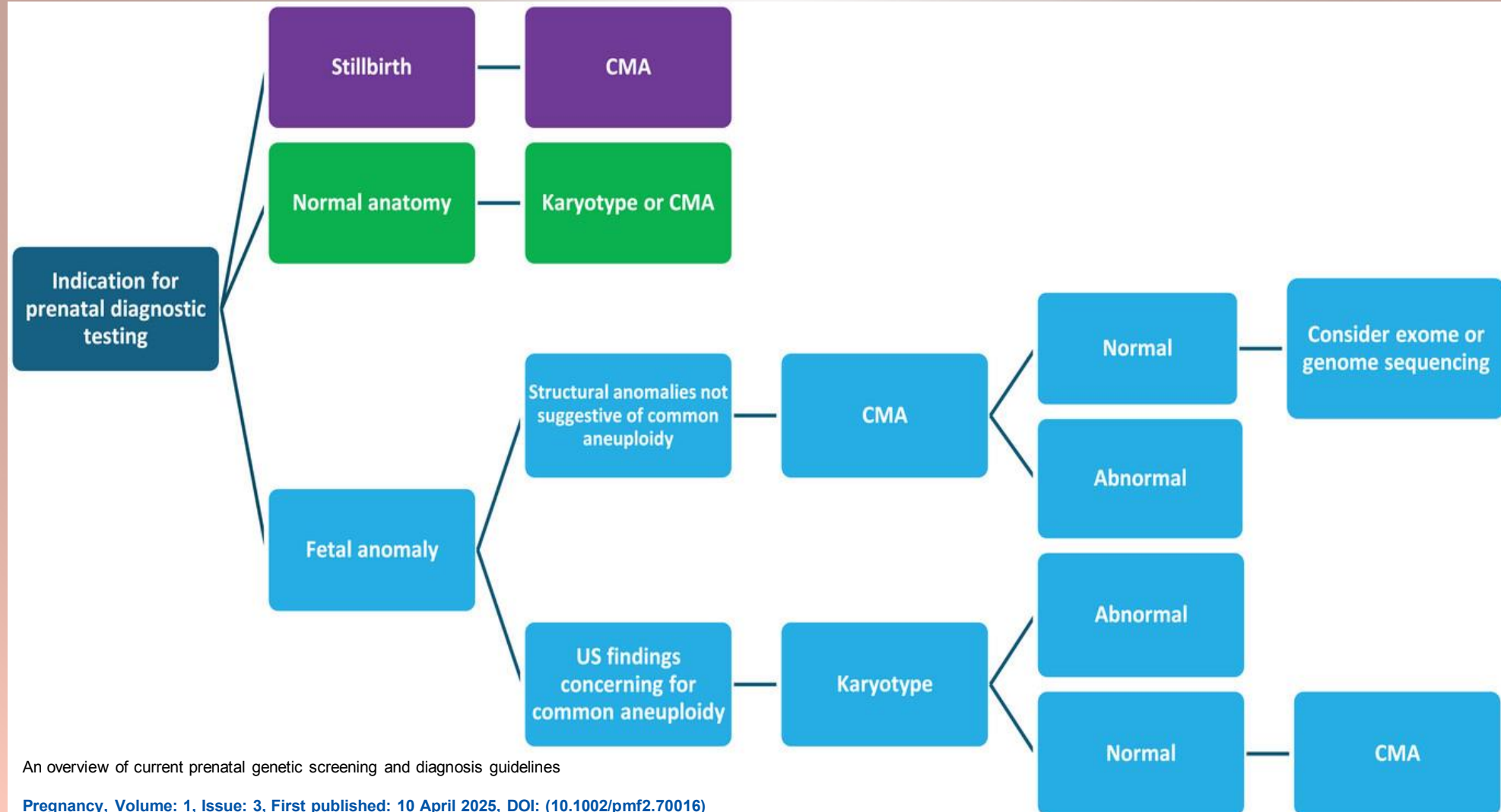
- Bất thường/ Bình thường: 419/ 2409 Failed: 12

• Tỷ lệ chẩn đoán: **15%**
(419/2840)

• **VUS: 55% (135/246)**

• Bất thường số lượng
NST: **41% (173/419)**

CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN ARRAY _ NGS?



An overview of current prenatal genetic screening and diagnosis guidelines

Pregnancy, Volume: 1, Issue: 3, First published: 10 April 2025, DOI: (10.1002/pmf2.70016)

CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN ARRAY _ NGS?

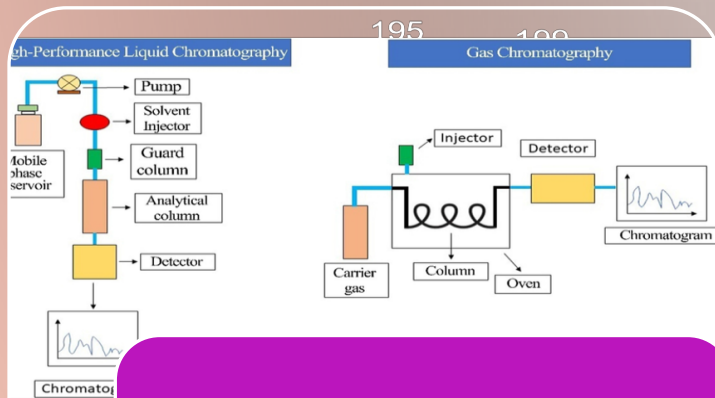
ACOG/ SMFM (2016) Committee Opinion N.682/ACMG: ARRAY

- Chọn lựa đầu tiên khi thai có 1 hoặc nhiều bất thường siêu âm
 - XN thai lưu (phát hiện bất thường, không cần nuôi cấy)
 - VUS : 1%–3%, xn cha mẹ (di truyền / de novo)
- >1/2 thai kỳ có bất thường hình thái: xn Karyotype / CMA: $\perp$

GUIDELINES PUBLISHED BY ACMG IN 2020 AND ISPD IN 2022 (SMFM): WES / WGS

CHỈ ĐỊNH THAI CÓ BẤT THƯỜNG HÌNH THÁI SAU KARYOTYPE / CMA ÂM TÍNH

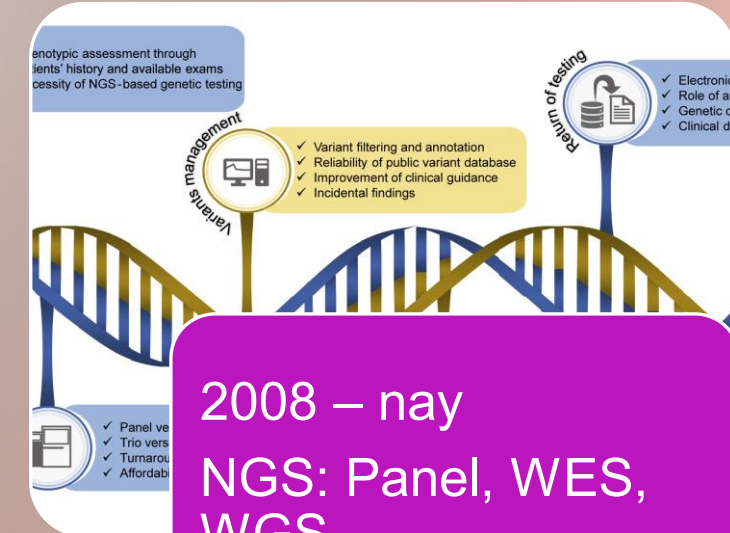
SÀNG LỌC RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ



1950 – 1980
Sinh hoá: sắc ký,
enzyme – màu
PKU, Galactosemia

1. Methylmalonic acidemia (mutase deficiency) (MUT)	1. Methylmalonic acidemia with homocystinuria
2. Methylmalonic acidemia (Cbl A,B)	2. Malonic acidemia
3. Methylmalonic acidemia (IVA)	3. Isobutyrylglycinuria
4. Isovaleric acidemia (IVA)	4. 2-Methylbutyrylglycinuria
5. 3-Methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3MCC)	5. 3-Methylglutaconic aciduria
6. 3-hydroxy 3-methyl glutaric aciduria (HMG)	6. 2-Methyl-3-hydroxybutyric aciduria
7. Multiple carboxylase deficiency (MCD)	7. Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency
8. 8-Ketothiolase deficiency (8KT)	8. Medium/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency
9. Glutaric aciduria type I (GA1)	9. Glutaric aciduria type II
10. Carnitine uptake defect (CUD)	10. Medium-chain ketoacyl-CoA thiolase deficiency
11. Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD)	11. 2,4-Dienoyl-CoA reductase deficiency*
12. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase	
13. Long-chain L-acyl-CoA dehydrogenase	
14. Trifunctional	
15. Argininosuccinyl-CoA lyase deficiency	
16. Citrullinemia	
17. Maple syrup urine disease	

1990 – 2010
Khối phổ: MS/MS,
GC/MS, LC-MS/MS
20 – 60 IEMs



2008 – nay
NGS: Panel, WES,
WGS
> 1000 IEMs (100-
1000 gens)

SÀNG LỌC SƠ SINH NGS?

Article | [Open access](#) | Published: 09 October 2025

Feasibility, acceptability and clinical outcomes of the BabyScreen+ genomic newborn screening study

[Sebastian Lunke](#), [Lilian Downie](#), [Jade Caruana](#), [Nathasha Kugenthiran](#), [Paul De Fazio](#), [Sebastian Hollizeck](#), [Sophie E. Bouffler](#), [David J. Amor](#), [Alison D. Archibald](#), [Yvonne Bombard](#), [John Christodoulou](#), [Marc Clausen](#), [Wendy Fagan](#), [Clara Gaff](#), [Ronda F. Greaves](#), [Christopher Gyngell](#), [Anaita Kanga-Parabia](#), [Nitzan Lang](#), [Crystle Lee](#), [Fiona Lynch](#), [Anthony Marty](#), [Melanie Marty](#), [Candice McGregor](#), [Jessica Riseley](#), ... [Zornitza Stark](#)  + Show authors

Lunke, S., Downie, L., Caruana, J. et al. Feasibility, acceptability and clinical outcomes of the BabyScreen+ genomic newborn screening study. *Nat Med* (2025).
<https://doi.org/10.1038/s41591-025-03986-z>

Nature Medicine (2025) | [Cite this article](#)

Multicenter Study > *Pediatr Crit Care Med*. 2024 Aug 1;25(8):699-709.

doi: 10.1097/PCC.00000000000003522. Epub 2024 Apr 26.

Rapid Whole-Genome Sequencing and Clinical Management in the PICU: A Multicenter Cohort, 2016-2023

[Katherine M Rodriguez](#)^{1 2 3}, [Jordan Vaught](#)^{1 2}, [Lisa Salz](#)³, [Jennifer Foley](#)¹, [Zaineb Boulil](#)¹, [Heather M Van Dongen-Trimmer](#)⁴, [Drewann Whalen](#)⁵, [Okonkwo Oluchukwu](#)^{5 6}, [Kuang Chuen Liu](#)^{5 6}, [Jennifer Burton](#)^{5 6}, [Prachi Syngal](#)^{5 6}, [Ofelia Vargas-Shiraishi](#)⁷, [Stephen F Kingsmore](#)³, [Erica Sanford Kobayashi](#)^{3 4 7}, [Nicole G Coufal](#)^{1 2 3}

Affiliations + expand

PMID: 38668387 PMCID: [PMC11300160](#) DOI: [10.1097/PCC.00000000000003522](#)

- NC đoàn hệ tiền cứu: giải trình tự toàn bộ gen (WGS): 1.000 trẻ sơ sinh (máu gót chân)
- Phân tích **605 gen** (bệnh lý nghiêm trọng, khởi phát sớm và **có thể điều trị được**)
- **Phát hiện 16/1000 có đột biến. 1 trường hợp bệnh miễn dịch cần điều trị tích cực.**
- Tỷ lệ chẩn đoán là 59%
: bất thường hình thái và DTBS tim
- 79 bộ gen chẩn đoán, 107 biến thể báo cáo.
- **51/107 biến thể là VUS**

ACMG Publishes its First Evidence-based Clinical Guideline: Exome and Genome Sequencing for Pediatric Patients with Congenital Anomalies or Intellectual Disability



ACMG: CHỈ ĐỊNH WES/WGS



NEWS PROVIDED BY
American College of Medical Genetics and Genomics →
Jul 01, 2021, 08:02 ET

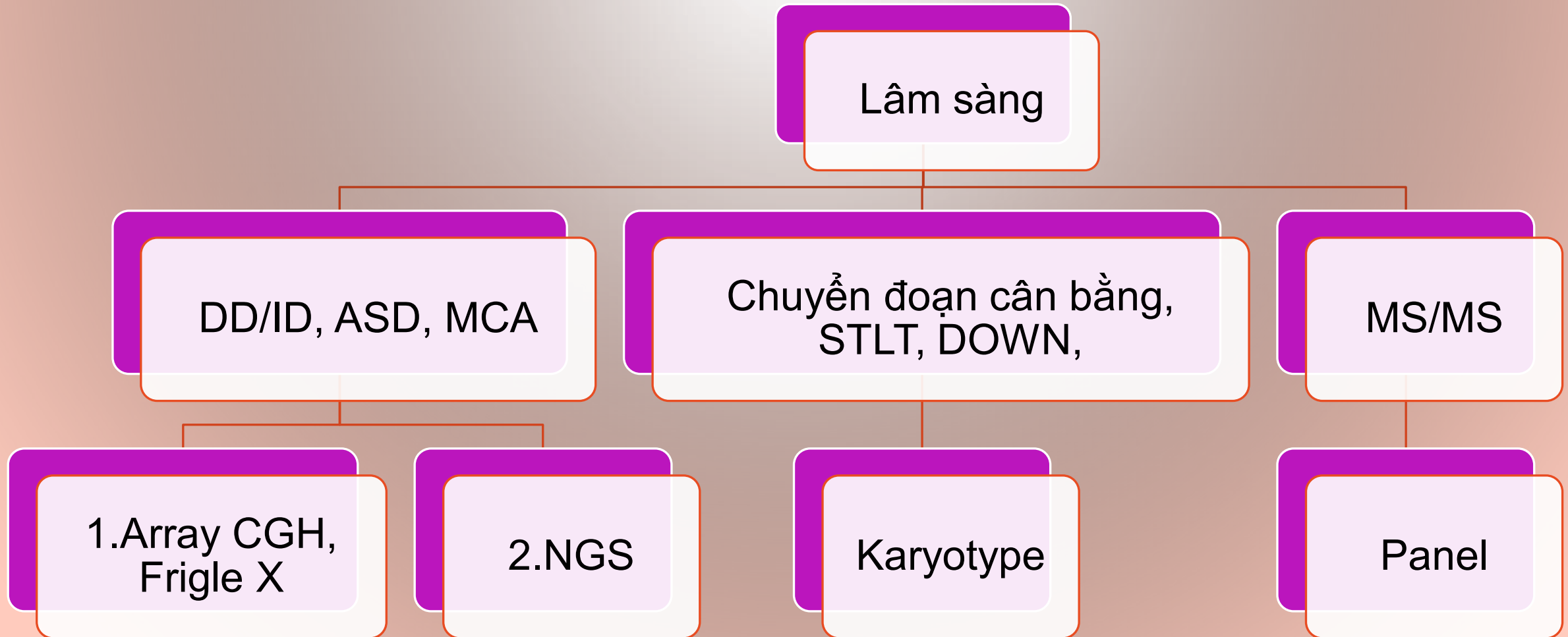
SHARE THIS ARTICLE



FIRST- OR SECOND-TIER TEST

- Đa dị tật bẩm sinh, Chậm phát triển tâm thần vận động, Thiếu năng trí tuệ (Bệnh cảnh phức tạp, không rõ nguyên nhân ở sơ sinh (NICU): (rWGS)
- Xét nghiệm Trẻ bệnh + cha mẹ
- Báo cáo kết quả thứ cấp (Secondary Findings – SF):
→ các gen gây ra các bệnh lý nghiêm trọng nhưng có thể can thiệp, phòng ngừa (như ung thư di truyền, bệnh tim mạch)_không liên quan đến triệu chứng hiện tại
- Tư vấn di truyền: trước và sau xét nghiệm là bắt buộc để giúp gia đình hiểu rõ lợi ích, hạn chế, và ý nghĩa của các kết quả (bao gồm cả kết quả thứ cấp và VUS)

TÓM TẮT





THANK YOU

Ths.Bs. Mai Thu Liên

Khoa XNDTYH - Bệnh viện Từ Dũ