

NHỮNG BẤT THƯỜNG SỐ LƯỢNG NHIỄM SẮC THỂ CỦA THAI TẠI TRUNG TÂM CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG TỪ NĂM 2011-2012

Hoàng Thị Ngọc Lan, Ngô Minh Thắng, Lê Phương Thảo, Ngô Tuyết Nhung
 Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

Tóm tắt

Bất thường nhiễm sắc thể (NST) có thể gây dị tật nặng về hình thái và nội tạng dẫn đến tử vong sớm trước khi sinh, trong khi sinh hoặc tử vong sau khi sinh. Bất thường NST có thể là nguyên nhân của các trường hợp sảy thai, thai lưu liên tiếp. Việc sàng lọc và chẩn đoán trước sinh sẽ giúp làm giảm tỷ lệ các trẻ mang dị tật bẩm sinh và tử vong chu sinh. **Mục tiêu:** (1) Phát hiện một số bất thường NST của thai từ tế bào ối nuôi cấy; (2) Đánh giá giá trị của các test sàng lọc trước sinh để phát hiện thai bất thường NST. **Đối tượng:** 1865 thai phụ được chẩn đoán trước sinh. **Phương pháp nghiên cứu:** mô tả. **Kết quả và kết luận:** Chỉ định chọc ối do kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ là 51,52%, do siêu âm thai là 28,63%. Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể gặp 6,67%, trong đó thai hội chứng Down gặp 3,32%, thai hội chứng Edwards gặp 1,34%. Dựa vào kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ thì tỷ lệ phát hiện thai Down là 82,61%, thai Edward là 90,91%. Dựa siêu âm thai tỷ lệ phát hiện thai Down là 69,35%, tỷ lệ phát hiện thai Edward và thai hội chứng Patau là 100%, thai hội chứng Turner là 80%, có 49/101 thai bất thường NST có tăng khoảng sáng sau gáy.

Từ khóa: Nhiễm sắc thể, sàng lọc, chẩn đoán trước sinh.

Abstract

FETUS WITH ABNORMAL NUMBER CHROMOSOMES IN

PRENATAL DIAGNOSTIC CENTER OF NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY IN 2011-2012

Chromosomal abnormalities can cause severe deformities and organ morphology leads to early death before birth, during birth or death after birth. Chromosome abnormalities may be the cause of the miscarriages, stillbirths. The screening and prenatal diagnosis will help to reduce the incidence of child bearing birth defects and perinatal death. **Objective:** (1) Detection of an unusual number of fetal chromosomes from cultured amniotic cells; (2) Rating value of prenatal screening tests to detect fetal chromosomal abnormalities. **Subjects:** 1865 women were diagnosed before birth. **Research methodology:** a description. **Results and Conclusions:** The results of amniocentesis by maternal serum screening was 53,30%, due to pregnancy ultrasound is 29,62%. Rate of chromosomal abnormalities encountered 6,77%, in which fetal Down syndrome have 3,44%, fetus with Edwards syndrome have 1,39%. Based on the results of maternal serum screening, the detection rate of fetus Down's is 82,61%, fetus with Edward syndrome is 90,91%. Based fetal ultrasound to detect fetal Down ratio is 69,35%, detection rate of fetal gestational Edward and Patau syndrome is 100%, fetal Turner syndrome was 80%, with 49/101 fetal chromosomal abnormalities have increased nuchal translucency thick.

Keywords: chromosome, screening, prenatal diagnosis.

1. Đặt vấn đề

Bất thường NST có thể xảy ra ở NST thường hay NST giới tính, có thể do đột biến về số lượng hay đột biến cấu trúc NST. Bất thường về NST có thể gây dị tật nặng về hình thái và nội tạng dẫn đến tử vong sớm trước khi sinh, trong khi sinh hoặc tử vong sau khi sinh. Bất thường NST có thể là nguyên nhân của các trường hợp sảy thai, thai lưu liên tiếp. Việc sàng lọc và chẩn đoán trước sinh sẽ giúp làm giảm tỷ lệ các trẻ mang dị tật bẩm sinh và tử vong chu sinh.

Trên thế giới, sàng lọc và chẩn đoán trước sinh bắt đầu được thực hiện từ những năm 1960 chủ yếu dựa trên

tuổi mẹ. Những năm gần đây, với những tiến bộ vượt bậc trong y học đặc biệt trong lĩnh vực siêu âm và sự phát hiện các marker trong huyết thanh mẹ, sàng lọc và chẩn đoán trước sinh đã đạt được những thành tựu đáng kể.

Ở Việt Nam, việc sàng lọc và chẩn đoán trước sinh đã được thực hiện nhiều, tuy nhiên để đánh giá giá trị của sàng lọc và chẩn đoán trước sinh tại Trung tâm chẩn đoán trước sinh- bệnh viện Phụ sản Trung ương chúng tôi đã đánh giá kết quả sàng lọc và chẩn đoán trong 2 năm 2011- 6 /2012 với mục tiêu:

1. Phát hiện một số bất thường NST của thai từ tế bào ối nuôi cấy.

2. Đánh giá giá trị của các test sàng lọc trước sinh để phát hiện thai bất thường NST.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng: Gồm 1865 thai phụ được chọc hút ối vì có nguy cơ cao sinh con bất thường NST.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả. Các sản phụ được lập bệnh án, có kết quả sàng lọc trước sinh thuộc nhóm nguy cơ cao cho bất thường NST. Tiến hành chọc hút dịch ối ở tuần thai từ 16 tuần. Các mẫu dịch ối được ly tâm lấy cặn tế bào. Tế bào ối được nuôi trong môi trường AmnioMax nhằm tăng sinh tế bào. Thu hoạch tế bào sau khoảng 9-10 ngày nuôi cấy, nhuộm NST theo phương pháp nhuộm băng G. Phân tích NST, lập karyotype theo tiêu chuẩn của hội nghị quốc tế về Di truyền người 2009 (ISCN).

Nghiên cứu được thực hiện tại trung tâm chẩn đoán trước sinh- bệnh viện phụ sản Trung ương từ tháng 1/2011- 6/2012.

3. Kết quả

3.1. Chỉ định để chọc hút ối cho chẩn đoán trước sinh

Bảng 1. Các dạng chỉ định chọc hút ối

Lý do	Số ca	Tỷ lệ (%)
Siêu âm bất thường	534	29,62
Test sàng lọc ở huyết thanh mẹ (+)	961	53,30
Phối hợp các lý do	211	11,70
Tiền sử sinh con bất thường và/hoặc bố, mẹ bất thường về NST	63	3,49
Rubella	14	0,78
Tuổi mẹ	20	1,11
Tổng	1803	100

(+) nguy cơ cao

Nhận xét : Chọc hút ối chủ yếu do kết quả của sàng lọc huyết thanh mẹ thuộc nhóm nguy cơ cao cho bất thường di truyền (53,30%) và do siêu âm

Bảng 2. Các dạng đột biến NST của thai ở TB ối nuôi cấy

Loại bất thường nhiễm sắc thể	Số lượng	Tỷ lệ (%)/tổng bất thường	Tỷ lệ %/tổng chọc ối
Trisomy 21	61	50,82	3,44
Trisomy 21 khám	1		
Trisomy 18	24	20,49	1,39
Trisomy 18 khám	1		
Trisomy 13	6	4,92	0,33
Turner (45, X)	4	4,10	0,50
Turner khám	1		
Klinefelter (47, XXY)	3	2,46	0,06
47, XYY	1	0,79	
Đa bội	1	0,82	0,06
Cấu trúc NST thường	17	14,96	1,05
Cấu trúc NST khám	2		
Tổng số	122	100	6,77

thai có các bất thường nghi có bất thường về di truyền (29,62%).

3.2. Các dạng bất thường NST của thai

BTCTNST: bất thường cấu trúc NST, ĐB: đột biến
Nhận xét bảng 2:

- Tỷ lệ thai bất thường NST/ tổng số mẫu ối: 122/1803 = 6,77%.

- Gặp hầu hết các dạng bất thường số lượng NST, trong đó thai hội chứng (h/c) Down gặp nhiều nhất chiếm tỷ lệ 3,44% trong tổng số thai được xét nghiệm.

Bảng 3. Bất thường số lượng NST của thai

Loại bất thường	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Hội chứng Down (trisomy 21)	62	60,19
Hội chứng Edwar (Trisomy 18)	25	24,27
Hội chứng Patau (Trisomy 13)	6	5,83
Turner (45, X)	5	4,85
Klinefelter (47, XXY)	3	2,91
Siêu nam (47, XYY)	1	0,97
Đa bội	1	0,97
Tổng số	103	100

Nhận xét: Trong các loại bất thường số lượng NST thì thai hội chứng Down chiếm tỷ lệ cao nhất (60,19%) tiếp đến là thai trisomy 18 (hội chứng Edwards), đa bội và hội chứng siêu nam (47,XYY) gặp ít nhất (0,97%).

3.3. Giá trị của các test sàng lọc để phát hiện các thai bất thường số lượng NST

Bảng 4. Kết quả SLHTM ở thai bất thường số lượng NST

	SLHTM (+)	SLHTM (-)	Ko SLHTM	Tỷ lệ phát hiện
Thai h/c Down	38	8	16	82,61%
Thai h/c Edward	10	1	14	90,91%
Thai h/c Patau	1	2	3	33,33%
Thai h/c Turner	1	2	2	33,33%
Thai h/c Klinefelter	0	2	1	
Tổng	50	15	36	76,92%

SLHTM: Sàng lọc huyết thanh mẹ ; (-): nguy cơ thấp; h/c: hội chứng

Nhận xét : Tỷ lệ phát hiện thai bất thường NST nói chung là 50/65 = 76,92%. Tỷ lệ phát hiện thai hội chứng Down dựa vào sàng lọc ở huyết thanh mẹ là 82,61% , thai Edward là 90,91%. Tỷ lệ phát hiện thấp ở thai hội chứng Patau, Turner...

Bảng 5. Đối chiếu kết quả siêu âm thai bất thường số lượng NST

	Siêu âm bất thường	Không có bất thường siêu âm	Tình trạng Tạng KSSG	Tỷ lệ phát hiện chung của SẢ
Thai h/c Down (62)	43	19	34	43/62 = 69,35%
Thai h/c Edward (25)	25	0	8	25/25 = 100%
Thai h/c Patau (6)	6	0	2	6/6 = 100%
Thai h/c Turner (5)	4	1	3	4/5 = 80%
Thai h/c Klinefelter (3)	3	0	2	3/3 = 100%
Tổng	81	20	49	80,19%

KSSG: khoảng sáng sau gáy; SÂ: siêu âm

Nhận xét: Siêu âm đóng vai trò quan trọng để phát hiện thai hội chứng Edward và thai hội chứng Patau với tỷ lệ phát hiện là 100%, thai hội chứng Turner là 80%, tỷ lệ phát hiện thai Down dựa vào siêu âm là 69,35%. Có 49/101 thai bất thường NST có tăng khoảng sáng sau gáy.

4. Bàn luận

Các sản phụ được chẩn đoán trước sinh gặp chủ yếu do kết quả của sàng lọc huyết thanh mẹ thuộc nhóm nguy cơ cao cho bất thường di truyền (53,30%) và do siêu âm thai có các bất thường nghi có bất thường về di truyền (29,62%). Nhận xét này cũng tương tự như của N.T.H. Trang (2011) [1], chỉ định chọc ối vì kết quả của sàng lọc huyết thanh mẹ là 49%, còn do siêu âm là 21,1%.

Trong nghiên cứu, bất thường NST chiếm 6,77%. Tỷ lệ thai bất thường NST của chúng tôi cũng tương tự như của Đặng Lê Dung Hạnh [2] là 6%. Nhưng thấp hơn của Alexioy E [3] là 14,75% vì đối tượng nghiên cứu của Alexioy là những trường hợp chọc ối vì tăng KSSG.

Trong các loại bất thường số lượng NST thì trisomy 21 (h/c Down) chiếm tỷ lệ cao nhất (60,19%) tiếp đến là thai trisomy 18 (h/c Edward), đa bội và hội chứng siêu nam gặp ít nhất (0,97%). Nghiên cứu của các tác giả Sung-Hee Han [4], cho thấy tỷ lệ gặp thai HC Down là cao nhất, chiếm 36,9% tổng số các trường hợp thai bất thường NST.

Đối với thai hội chứng Down nếu dựa vào sàng lọc ở huyết thanh mẹ thì tỷ lệ phát hiện là 82,61%. Theo nghiên cứu V Zournatzi, A Daniilidis và cs (2008) [5] tỷ lệ này là 90%, còn theo nghiên cứu của H.T.N Lan và cs (2004) tỷ lệ này là 80% [6], theo Joseph R. Wax và cs (2009) [7], tỷ lệ phát hiện thai Down là 87,5%. So với H.T.N Lan tỷ lệ này là 77,42% [8]. Theo R.R. Rahim và cs (2002) [9] tỷ lệ phát hiện thai Down dựa vào sàng lọc huyết thanh mẹ là 66,2%. Theo H.T.N Lan (2010), tỷ lệ này là 78,79% [10]. Theo nghiên cứu của N.T.H Trang (2011) [1] làm tại bệnh viện Phụ sản Trung ương trong 5 năm (2006-2010) tỷ lệ này là 77,39%. Dựa siêu âm thai thì tỷ lệ phát hiện thai Down là $43/62 = 69,35\%$. Nếu chỉ dựa vào dấu hiệu tăng khoảng sáng sau gáy thì tỷ lệ phát hiện Down là $34/62 = 54,84\%$. Như vậy dấu hiệu tăng KSSG là một marker có ý nghĩa để phát hiện thai bất thường NST đặc biệt là thai hội chứng Down, dấu hiệu này thường được phát hiện ngay ở 3 tháng đầu của thai kỳ, giúp cho

chẩn đoán thai được sớm hơn và nếu thai có bất thường mà phải đình chỉ thai thì ảnh hưởng về tâm lý và sức khỏe cho thai phụ cũng giảm rất nhiều so với thực hiện đình chỉ thai muộn hơn.

Đối với thai hội chứng Edward nếu dựa sàng lọc huyết thanh mẹ thì tỷ lệ phát hiện 90,91%. Theo N.T.H Trang (2011) [1], tỷ lệ này là 81,13%. Theo H. T.N. Lan và cs (2010) [10] là 38,46%. Dựa siêu âm thai tỷ lệ phát hiện là 100% trong đó có 8/25 thai Edward có tăng KSSG chiếm 32%. Theo Cho RC và cs (2009) [11] siêu âm bất thường đã gặp khoảng 90% thai Edwards, nguy cơ bị thai Edwards giảm 90% nếu không thấy bất thường về cấu trúc cũng như ở phần mềm của thai.

Đối với thai hội chứng Turner, SLHTM có 3/5 thai trong đó chỉ có 1/3 thai có SLHTM thuộc nhóm nguy cơ cao của thai hội chứng Down. Như vậy, sàng lọc ở huyết thanh mẹ không chỉ phát hiện thai hội chứng Down, hay thai hội chứng Edward mà còn phát hiện thai hội chứng Turner. Siêu âm có 4/5 thai có bất thường trong đó có $\frac{3}{4}$ thai có tăng KSSG hoặc hygroma cystic, 1 trường hợp Turner khảm 30% thì không phát hiện thấy bất thường hình thái thai. Dấu hiệu hygroma cystic hay tăng khoảng sáng sau gáy là dấu hiệu rất hay gặp ở thai Turner. Theo N.T.Q. Thơ (2008) có 11/12 thai Turner có nang bạch huyết vùng cổ [12].

Đối với thai hội chứng Patau, có 3/6 thai làm SLHTM trong đó chỉ có 1/3 thai SLHTM (+). Theo N.T.H Trang có 2/3 trường hợp có SL HTM (+). Siêu âm thai 6/6 thai đều có siêu âm thai bất thường trong đó 2/6 thai có tăng KSSG [1]. Như vậy tất cả các thai hội chứng Patau thì đều có bất thường hình thái của thai. Điều này cũng giải thích vì sao các thai mắc hội chứng này thì hầu như không gặp ở trẻ sơ sinh vì những thai này quá nhiều dị tật nên thường chết trước khi ra đời, do vậy siêu âm có thể đã phát hiện ra một trong những bất thường của thai này.

Đối với thai hội chứng Klinefelter, có 2/3 thai làm SLHTM thì đều thuộc nhóm nguy cơ thấp, 3/3 thai đều có siêu âm thai bất thường trong đó có 2/3 thai có tăng KSSG. Như vậy dấu hiệu tăng KSSG không chỉ là marker cho thai hội chứng Down, thai hội chứng Edwards, hay thai Turner mà còn gặp trong các dạng bất thường NST khác của thai như thai hội chứng Patau, thai Klinefelter.

5. Kết luận

- Các thai phụ được chỉ định chọc hút ối dựa vào kết

quả sàng lọc huyết thanh mẹ thuộc nhóm nguy cơ cao chiếm 53,30%, còn dựa siêu âm thai có bất thường chỉ chiếm 29,62%.

- Bất thường NST nói chung chiếm 6,77%. (trong đó thường cấu trúc NST là 1,05%, tỷ lệ thai bất thường số lượng NST là 5,72%).

- Tỷ lệ phát hiện thai bất thường NST nói chung dựa vào kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ là 76,92% và dựa siêu âm là 80,19%. Có 49/101 thai bất thường NST có tăng KSSG.

- Tỷ lệ phát hiện thai Down dựa vào kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ là 82,61% và dựa siêu âm là 69,35%.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Hoàng Trang . Đánh giá kết quả chọc ối phân tích nhiễm sắc thể thai nhi tại Bệnh viện phụ sản Trung Ương trong 5 năm 2006 – 2011. Luận văn thạc sỹ Y học, Hà Nội. 2011.
2. Đặng Lê Dung Hạnh, Nguyễn Văn Thông. Đánh giá chương trình tầm soát hội chứng Down trong thai kỳ bằng xét nghiệm sinh hóa tại Bệnh viện Hùng Vương. Tạp chí Phụ Sản. 2007; 03- 04 tr.65-79.
3. Alexyoi E et al . Predictive value of increased nuchal translucency as a screening test for the detection of fetal chromosomal abnormalities" .J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22(10): 857-62.
4. Sung-Hee Han, M.D., Jeong-Wook An, M.T. et al . Clinical and cytogenetic findings on 31.615 mid-trimester amniocenteses". Korean J Lab Med. 2008; 28: 378-85.
5. V Zournatzi, A Daniilidis, C Karidas, T Tantanasis, A Loufopoulos, and J Tzafettas. A prospective two years study of first trimester screening for Down Syndrome. Hippokratia. 2008 Jan-Mar; 12(1): 28–32
6. Hoàng thi Ngọc Lan và cs Chẩn đoán xác định một số dị tật thai nhi bằng phân tích nhiễm sắc thể từ tế bào ối nuôi cấy. Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2004; Volume 28. N0 2, June, tr 5-12.
7. Roseph R. Wax, MD, et al. Second- trimester genetics sonography after first trimester combinend screening for trisomy 21. J Ultrasound Med, 2009; 28: 321-325.
8. Hoàng thi Ngọc Lan, Phan Thị Hoan, Hoàng Thu Lan . Chẩn trước sinh hội chứng Edwards. Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2010; Volume 69. N0 2, April, tr 105-111.
9. R.R. Rahim. Et al. Compromise ultrasound dating policy in maternal serum screening for Down syndrome. Prenat Diagn. 2002; 22:pp 1181-84.
10. Hoàng Thị Ngọc Lan, Trần Thị Thanh Hương . Chẩn đoán trước sinh hội chứng Down. Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2010; Tập 69 số 4, Tr 39-47.
11. Cho RC, Chu P, et al. Second trimester prenatal ultrasound for the detection of pregnancies at increased risk of trisomy18 based on serum screening. Prenat diagn, 2009 feb; 29 (2):pp 129-39.
12. Nguyễn thị Quỳnh Thơ, Hoàng Thu Lan, Hoàng Thị Ngọc Lan, Trần Thị Thanh Hương, Phan thị Hoan, Trần Danh Cường . Nghiên cứu chẩn đoán trước sinh hội chứng Turner. Tạp chí Nghiên cứu Y học. 2010 Volume 53, (1), Tr 38-44