

KẾT QUẢ SÀNG LỌC VÀ CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH CÁC HỘI CHỨNG LIÊN QUAN ĐẾN BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ 21,13,18 TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thu Hiền^{1*}, Nguyễn Thu Giang¹, Đỗ Hà Thanh²

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên, ²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

TÓM TẮT

Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh (CĐTS) là sử dụng những kỹ thuật thăm dò và xét nghiệm cho các thai phụ nhằm xác định các dị tật bẩm sinh của thai nhi đã trở thành thường qui ở nhiều nước trên thế giới. Nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu xác định được tỉ lệ thai nhi nghi mắc các hội chứng liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể 21,13,18. Sử dụng phương pháp nghiên cứu hồi cứu kết hợp với tiền cứu, mô tả cắt ngang chúng tôi đã tiến hành đánh giá kết quả sàng lọc và chẩn đoán trước sinh của 356 bà mẹ mang thai đến khám và theo dõi thai kì từ tuần 11 đến tuần 14 tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên trong thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 10/2019 kết quả thu được tỷ lệ các thai phụ mang thai có nguy cơ cao mắc ít nhất 1 trong 3 hội chứng: ba nhiễm sắc thể 21, ba nhiễm sắc thể 18, ba nhiễm sắc thể 13 là 10,1%; Tỷ lệ các thai nhi được chẩn đoán xác định mắc bất thường số lượng nhiễm sắc thể 21, 18, 13 bằng kỹ thuật Fish từ mẫu tế bào ối là 12 %; trong đó có 100% mắc bất thường số lượng NST 21 không có trường hợp nào mắc bất thường NST 13,18.

Từ khóa: Chẩn đoán trước sinh, kỹ thuật Fish, sàng lọc trước sinh, hội chứng 3 nhiễm sắc thể 21, hội chứng 3 nhiễm sắc thể 18, hội chứng 3 nhiễm sắc thể 13

Ngày nhận bài: 02/12/2019; Ngày hoàn thiện: 15/01/2020; Ngày đăng: 20/01/2020

RESULTS AND DIAGNOSTIC ASSESSMENT OF SYMPTOMS RELATED TO UNEMPLOYMENT INFECTION 21,13,18 IN THE THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Nguyen Thu Hien^{1*}, Nguyen Thu Giang¹, Do Ha Thanh²

¹TNU - University of Medicine and Pharmacy, ²Thai Nguyen National Hospital

ABSTRACT

Screening and prenatal diagnosis (CTS) is the use of screening and testing techniques for pregnant women to identify the birth defects of the fetus that have become routine in many countries around the world. The study was conducted with the goal of determining the rate of fetuses suspected of having chromosomal abnormalities 21,13,18. Using a retrospective study combined with a prospective study, a cross sectional description we evaluated the results of screening and prenatal diagnosis of 356 pregnant mothers who came for pregnancy check-up and monitoring from week 11. By week 14 at Thai Nguyen Central Hospital between January 2019 and October 2019, the results of the proportion of pregnant women at high risk of having at least 1 of the 3 syndromes: three chromosomes 21, three chromosome 18, three chromosome 13 is 10.1%; the proportion of unborn babies diagnosed with abnormalities of chromosomes 21, 18, 13 by Fish technique from a sample amniotic fluid is 12%; in which 100% have an abnormal number of chromosome 21, there is no case of an abnormal chromosome 13,18.

Keywords: Prenatal diagnosis, Fish technique, prenatal screening, syndrome of chromosome 21, syndrome of chromosome 18, syndrome of chromosomes

Received: 02/12/2019; Revised: 15/01/2020; Published: 20/01/2020

* Corresponding author. Email: thuhien.yktn@yahoo.com.vn

1. Đặt vấn đề

Nguyên nhân hàng đầu gây nên hiện tượng sẩy thai tự nhiên là do bất thường về số lượng nhiễm sắc thể. Nghiên cứu trên số trẻ sinh ra với các bất thường số lượng nhiễm sắc thể, người ta nhận thấy đa số là những trẻ này mắc 1 trong 3 hội chứng ba nhiễm sắc thể 21, 18, 13, trong đó ba nhiễm sắc thể 21 (hội chứng Down) là phổ biến nhất với tần suất 1/700 - 1/800 trẻ sinh ra [1]. Trẻ sinh ra thường mang các dị tật như: dị dạng về khuôn mặt, bệnh tim bẩm sinh, biến dạng xương, chi, nhược cơ, thiếu năng sinh dục dẫn đến vô sinh, dị tật cơ quan nội tạng, chậm phát triển trí tuệ. Với sự phát triển của y học hiện đại đã góp phần vào việc cải thiện vấn đề sức khỏe cho trẻ mắc các hội chứng này. Tuy nhiên, đây là những bệnh do rối loạn vật chất di truyền nên không có khả năng điều trị khỏi bệnh hoàn toàn cho trẻ mà chỉ để hạn chế một phần biểu hiện của bệnh, kéo dài tuổi thọ của người bị bệnh [2]. Điều này đã góp phần làm kéo dài gánh nặng tâm lý cho gia đình, xã hội và cho chính bản thân bệnh nhân. Do đó, sàng lọc và chẩn đoán trước sinh các bất thường số lượng nhiễm sắc thể 21, 18, 13 của thai nhi là một vấn đề cấp thiết, được nhiều quốc gia quan tâm, với mục tiêu nâng cao chất lượng dân số, hạn chế tỷ lệ trẻ mắc các hội chứng này ra đời, từ đó giảm nhẹ gánh nặng cho gia đình và xã hội.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 356 thai phụ có tuổi thai từ 11-14 tuần đồng ý tham gia sàng lọc trước sinh.

- Những thai phụ tham gia sàng lọc trước sinh 11-14 tuần có nguy cơ cao mang thai mắc ít nhất 1 trong 3 hội chứng đồng ý làm xét nghiệm di truyền.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các phụ nữ mang thai đến khám không làm các xét nghiệm sàng lọc, chẩn đoán trước sinh.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Siêu âm

- Xét nghiệm hóa sinh máu: triptest và double test.

- Sử dụng phần mềm FMF để tính nguy cơ thai phụ mang thai mắc các hội chứng 3 NST 21,18,13 theo tuổi mẹ, độ mờ da gáy, nồng độ các chất qua xét nghiệm sinh hóa máu.

- Xét nghiệm chẩn đoán trước sinh bằng kỹ thuật Fish [3].

2.3. Đạo đức nghiên cứu: tất cả các đối tượng thăm khám đều tự nguyện không ép buộc. Cần thông cảm, đặt những câu hỏi tế nhị đối với những vấn đề nhạy cảm. Các số liệu thu thập được phải được hoàn toàn giữ bí mật tuyệt đối.

3. Kết quả nghiên cứu và bàn luận

3.1. Kết quả sàng lọc trước sinh

3.1.1. Phân bố nguy cơ của các thai phụ tham gia sàng lọc

Để xác định tỉ lệ phân bố nguy cơ mắc các hội chứng 3NST 21,18,13 của các thai nhi chúng tôi tiến hành sàng lọc cho 365 thai phụ được chia thành 2 nhóm: nhóm nguy cơ cao và nhóm nguy cơ thấp. Nguy cơ cao là nhóm có nguy cơ cao hơn ngưỡng 1/250 đối với hội chứng 3 NST21 và 1/150 đối với hội chứng 3 NST 18 và 3 NST13.

Bảng 1. Phân bố nguy cơ mắc ít nhất 1 trong 3 hội chứng của thai nhi ở các thai phụ tham gia sàng lọc trước sinh.

Nguy cơ	n	%	P
Nguy cơ cao	32	8,8	
Nguy cơ thấp	333	92,2	P< 0,001
Tổng	365	100	

Kết quả bảng 1 cho thấy các thai phụ có nguy cơ cao chiếm tỷ lệ thấp hơn rất nhiều so với các thai phụ có nguy cơ thấp mang thai mắc các hội chứng 3 NST 21,18,13.

3.1.2. Kết quả khi kết hợp các yếu tố sàng lọc

Để xác định hiệu quả khi kết hợp các yếu tố sàng lọc chúng tôi đã tiến hành sàng lọc trước sinh ở tuổi thai từ 11-14 tuần cho các thai phụ bằng các kiểu kết hợp các yếu tố khác nhau.

Bảng 2. Tỷ lệ thai phụ có nguy cơ cao mang thai mắc hội chứng 3 NST 21,18,13 với các kiểu kết hợp các yếu tố sàng lọc

Kiểu kết hợp yếu tố sàng lọc	3NST 21		3 NST 18		3NST 13	
	N	%	n	%	n	%
Tuổi mẹ (TM)	80	14	50	1,7	3	0,3
TM, PAPP-A và β -hCG	100	18	20	2,2	7	2,2
TM, độ dày MDG	120	12	25	1,9	8	2,0
TM, độ dày MDG, PAPP-A và β -hCG	90	9	22	1,2	4	0,1

Bảng 3. Tỷ lệ thai phụ tham gia và không tham gia CĐTS theo nhóm nguy cơ cao mang thai mắc hội chứng 3 NST 21

Nhóm nguy cơ cao	Số lượng	Đồng ý tham gia		Không đồng ý tham gia		p
		n	%	n	%	
Nguy cơ 1/50- 1/250	18	8	44,4	10	55,6	P > 0,05
Nguy cơ >1/50	19	12	63,2	7	36,8	P < 0,05
p		p < 0,05		P > 0,05		

Kết quả bảng 2 cho thấy khi sử dụng kết hợp các yếu tố sàng lọc khác nhau để tính nguy cơ cho thai phụ tham gia SLTS 11-14 tuần, chúng tôi có kết quả như sau:

- Tỷ lệ thai phụ có nguy cơ cao mang thai mắc 3NST 21 theo TM, độ dày MDG, PAPP-A và β -hCG là thấp nhất (9%), theo TM, PAPP-A và β -hCG là cao nhất (18%).

- Tỷ lệ thai phụ có nguy cơ cao mang thai mắc 3NST 18 theo TM, độ dày MDG, PAPP-A và β -hCG là thấp nhất (1,2%), theo TM, PAPP-A và β -hCG là cao nhất (2,2%).

- Tỷ lệ thai phụ có nguy cơ cao mang thai mắc 3NST 13 theo TM, độ dày MDG, PAPP-A và β -hCG là thấp nhất (0,1%), theo TM, PAPP-A và β -hCG là cao nhất (2,2%).

Việc kết hợp các yếu tố sàng lọc sẽ góp phần làm tăng tỷ lệ phát hiện và giảm tỷ lệ dương tính sai trong sàng lọc trước sinh [4]. Kiểu kết hợp nào cho tỷ lệ phát hiện càng cao, tỷ lệ dương tính sai càng thấp thì kiểu kết hợp đó càng có giá trị trong sàng lọc trước sinh [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu kết hợp TM, độ dày MDG, PAPP-A và β -hCG tự do cho tỷ lệ thai phụ có nguy cơ cao mang thai mắc hội chứng 3 NST21 là 9%, thấp hơn các kiểu kết hợp còn lại có. Qua đó, chúng tôi cũng nhận thấy việc kết hợp các yếu tố sàng lọc là yếu tố quan trọng góp phần vào việc giảm tỷ lệ dương tính sai trong sàng lọc trước sinh. Nó có ý nghĩa rất lớn trong việc giảm

thiểu số lượng các thai phụ tham gia lấy ối cũng như các trường hợp sảy thai do lấy ối gây nên.

3.2. Kết quả chẩn đoán trước sinh

3.2.1. Tỷ lệ thai phụ tham gia chẩn đoán trước sinh

Trong 365 thai phụ được tiến hành sàng lọc trước sinh 11-14 tuần bằng cách kết hợp TM, độ dày MDG, PAPP-A và β -hCG để xác định nguy cơ, chúng tôi ghi nhận được 37 trường hợp thai phụ có nguy cơ cao mang thai mắc ít nhất 1 trong 3 hội chứng: 3 NST21, 18, 13. Những thai phụ này cần được lấy ối để làm xét nghiệm chẩn đoán trước sinh. Tuy nhiên, trong 37 thai phụ có nguy cơ cao mang thai mắc các hội chứng trên chỉ có 25 thai phụ đồng ý tham gia chẩn đoán trước sinh.

3.2.2. Kết quả chẩn đoán trước sinh bằng kỹ thuật FISH

Tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán các bất thường số lượng NST của thai nhi là kỹ thuật lập karyotype (lập nhiễm sắc thể đồ)[5]. Tuy nhiên, thời gian thực hiện và phân tích kết quả của kỹ thuật này thường phải mất từ 10-21 ngày kể từ ngày lấy mẫu, điều này gây rất nhiều khó khăn cho việc tư vấn và thực hiện thủ thuật đình thai cho các thai phụ được chẩn đoán mang thai mắc các bất thường số lượng NST. Do đó, hiện nay các kỹ thuật chẩn đoán nhanh đã phát triển như: kỹ thuật FISH và kỹ thuật QF-PCR [1] [6].

Tiến hành chẩn đoán bằng kỹ thuật FISH cho 25 thai phụ đồng ý tham gia, chúng tôi phát hiện 3 trường hợp bất thường số lượng NST 21, 18, 13 chiếm 8,5%. Kết quả thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4. Kết quả chẩn đoán trước sinh bằng kỹ thuật FISH

Kết quả chẩn đoán trước sinh	n	%
Thai nhi mắc BTSLNST 21,13,18	3	100
Thai nhi không mắc BTSL NST 21,13,18	22	78

Bảng 5. Tỷ lệ các dị tật được phát hiện bằng kỹ thuật FISH

Bệnh được chẩn đoán	n	%
Thể 3 NST 21	3	100
Thể 3 NST 18	0	0
Thể 3 NST 13	0	0
Tổng	3	100

Trong 3 trường hợp dị tật được phát hiện bằng kỹ thuật Fish có 3 trường hợp 3 NST 21 (chiếm tỷ lệ 100%), không phát hiện trường hợp nào mắc 3 NST13 và 18 kết quả được thể hiện trong bảng 5. So sánh với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác, chúng tôi nhận thấy sự khác nhau giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác là không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Sở dĩ như vậy là do cỡ mẫu của chúng tôi có thể còn thấp so với tần suất bất gặp 3 NST 13 và 3 NST 18 trong quần thể.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 3 trường hợp thai phụ được chẩn đoán mang thai mắc bất thường số lượng NST 21 đều quyết định đình thai, tỷ lệ là 100%.

4. Kết luận

Qua nghiên cứu sàng lọc trước sinh các bất thường số lượng nhiễm sắc thể 21, 18, 13 của thai nhi trên 365 thai phụ mang thai từ 11-14 tuần và chẩn đoán trước sinh cho một số trường hợp nguy cơ cao, chúng tôi rút ra những kết luận như sau:

- Tỷ lệ các thai phụ mang thai có nguy cơ cao mắc ít nhất 1 trong 3 hội chứng: ba nhiễm sắc thể 21, ba nhiễm sắc thể 18, ba nhiễm sắc thể 13 là 8,8%.

- Tỷ lệ các thai phụ mang thai có nguy cơ cao đồng ý tham gia chẩn đoán trước sinh là 35 người.

- Tỷ lệ các thai nhi được chẩn đoán xác định mắc bất thường số lượng nhiễm sắc thể 21, 18, 13 bằng kỹ thuật Fish từ mẫu tế bào ối là 8.5%; trong đó có 100% mắc bất thường số lượng NST 21 không có trường hợp nào mắc bất thường NST 13,18.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1]. V. M. H. Bui, D. T. Nguyen, and C. T. Phan, "Application of hybrid fluorescent spot technology (FISH: Fluorescence In Situ Hybridization) in the prenatal diagnosis of common chromosomal anomalies," In Proc. the International Conference on Genetic counseling - prenatal screening and diagnosis, Hanoi Medical University, 2007, pp. 194-199.
- [2]. T. L. Hoang, T. T. H. Tran, T. N. L. Hoang, T. Q. T. Nguyen, D. C. Tran, and V. M. H. Bui, "Application of fluorescent hybrid techniques in prenatal diagnosis of some diseases "Genetic defect," In Proc. the International Conference on Genetic counseling - prenatal screening and diagnosis, Hanoi Medical University, 2007, pp. 129-134.
- [3]. T. T. S. Nguyen, D. N. Ngo, T. L. An, T. H. N. Dinh, T. L. Le, and T. L. Nguyen, "Application of on-site fluorescent hybrid technique in diagnosing chromosome aneuploidies commonly encountered," *Journal of Clinical Medicine*, special issue (February 2011), pp. 253 – 258, 2011.
- [4]. V. T. Nguyen, H. Khong, H. N. Hoang, and V. H. Pham, "Experience in using FISH, MLPA and QF - PCR techniques for rapid diagnosis of chromosomal anomalies common in previous diagnosis at birth," In Proc. of the Conference on Molecular Biology and Medical Biochemistry, Science and Technology Publishing House, Hanoi, 2010, pp. 138-145.
- [5]. C. Y. Chou et al., "First-trimester Down Syndrome screening in women younger than 35 years old and costeffectiveness analysis in Taiwan population," *J. Eval Clin. Pract.*, 15 (5), pp. 789-796, 2009.
- [6]. B. Feldman et al., "Routine prenatal diagnosis of aneuploidy by FISH studies in high risk pregnancies," *Am. J.M. Genet.*, 90 (3), pp. 233-238, 2000.