



Siêu âm sàng lọc thai nhi tuần thứ 11–13⁺⁶

Kypros H. Nicolaides

MỤC LỤC

Lời cảm tạ

1. Chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể ở tam cá nguyệt một

Rosalinde Snijders, Kypros Nicolaides 5

Chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể	5
Sàng lọc bất thường nhiễm sắc thể	8
Nguy cơ chuyên biệt	10
Độ mờ da gáy dày	16
Thái độ của phụ nữ đối với chương trình tầm soát ở tam cá nguyệt một so với tam cá nguyệt hai	35

2. Hình ảnh siêu âm thai về những bất thường nhiễm sắc thể

Victoria Heath, Kypros Nicolaides 38

Siêu âm tam cá nguyệt một	38
Siêu âm tam cá nguyệt hai	49

3. Thai có độ mờ da gáy dày và bộ nhiễm sắc thể bình thường

Athena Souka, Constantin von Kaisenberg, Kypros Nicolaides 59

Kết quả của những thai có độ mờ da gáy dày	60
Những bất thường thai liên quan đến độ mờ da gáy dày	61
Sinh lý bệnh của độ mờ da gáy dày	65
Hướng điều trị của những thai kỳ có độ mờ da gáy dày	73

4. Đa thai

Neil Sebire, Kypros Nicolaides 79

Tần suất và dịch tễ học	80
Xác định hợp tử và bánh nhau	80
Song thai và những biến chứng trong thai kỳ	81
Bất thường nhiễm sắc thể trong đa thai	86

1

CHẨN ĐOÁN BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ Ở TAM CÁ NGUYỆT MỘT

Năm 1866, Langdon Down đã mô tả một số trường hợp trisomy 21 có đặc điểm da quá dày, mũi nhỏ và khuôn mặt dẹt. Vào cuối thế kỷ 20 siêu âm có thể phát hiện những đặc điểm này vào tháng thứ 3 trong thai kì.

Khoảng 75% thai có thừa NST thứ 21 có ĐMDG dày và khoảng 60-70% các trường hợp bị mất xương mũi (Hình 1 và hình 2)

CHẨN ĐOÁN BẤT THƯỜNG NST

Phương pháp chẩn đoán không xâm lấn

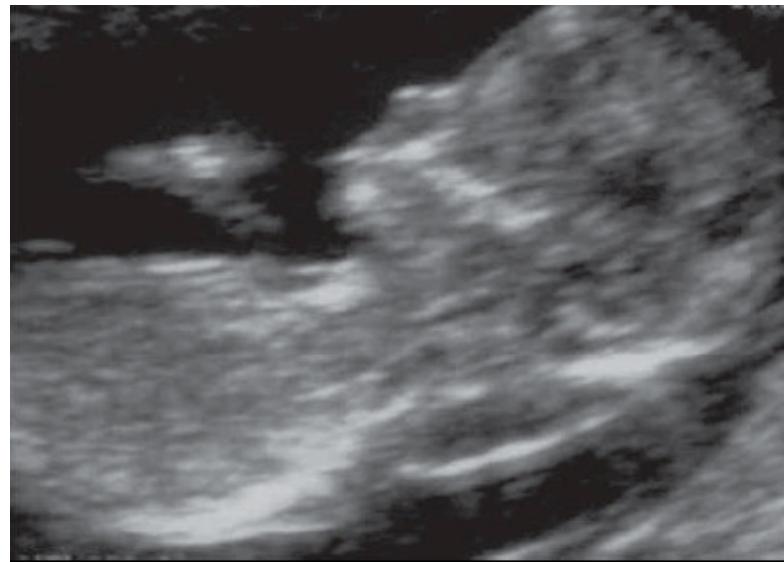
Suốt 30 năm gần đây, nhiều nghiên cứu lớn dựa vào việc cô lập và kiểm tra tế bào thai nhằm mục đích phát triển một phương pháp chẩn đoán tiền sản không xâm lấn. Khoảng 1 phần 10^3 - 10^7 tế bào máu mẹ là máu thai nhi. Tỉ lệ này có thể cao hơn (1 phần 10-100) bằng kỹ thuật MACS (magnetic cell sorting) hoặc FACS (fluorescence activated cell sorting). Kết quả nghiên cứu này vẫn không phù hợp với phương pháp phân tích di truyền tế bào học truyền thống do vẫn còn tế bào mẹ quá nhiều. Tuy nhiên với kỹ thuật FISH và kiểm tra DNA chuyên biệt cho NST có thể dùng để chẩn đoán tam lệch bội ở trong máu mẹ có giàu tế bào thai nhi.

Dựa vào kỹ thuật hiện nay, việc kiểm tra tế bào thai nhi từ máu ngoại biên của mẹ có khuynh hướng được áp dụng như là một phương pháp đánh giá nguy cơ hơn là một phương pháp chẩn đoán tiền sản không xâm lấn về bất thường bộ NST. Độ nhạy của phương pháp này có thể so sánh với sàng lọc bằng sinh hóa máu mẹ. Tuy nhiên sinh hóa máu có thể thực hiện sàng lọc trong cộng đồng còn phân tích tế bào thai từ máu mẹ đòi hỏi trang thiết bị đầy đủ và người thực hiện có kỹ năng tốt. Những nghiên cứu

về kỹ thuật tập trung nhiều tế bào thai và dây chuyền làm việc tự động vẫn đang được nghiên cứu nhằm có thể sàng lọc với số lượng lớn.



Hình 1: Thai nhi với lượng dịch tập trung ở vùng sau cổ.



Hình 2: Hình ảnh siêu âm của thai mắc HC Down ở tuần thứ 12, ĐMDG dày và không có xương mũi.

Những phương pháp chẩn đoán xâm lấn

Chọc ối

Có duy nhất một nghiên cứu thử nghiêm ngẫu nhiên có nhóm chứng để đánh giá những nguy cơ của việc chọc ối. Trong nghiên cứu này, 4606 thai phụ khỏe mạnh, có nguy cơ thấp, 25-34 tuổi, tuổi thai từ 14-20 tuần, được phân ngẫu nhiên vào nhóm có chọc ối và nhóm chỉ có kiểm tra bằng siêu âm (Tabor và cs 1986). Tỉ lệ sẩy thai ở nhóm có chọc ối là 1% cao hơn ở nhóm không chọc ối. Trong nghiên cứu này cũng có báo cáo rằng chọc ối là một yếu tố làm tăng nguy cơ mắc hội chứng suy hô hấp và viêm phổi.

Sinh thiết gai nhau

Một vài nghiên cứu ngẫu nhiên cho thấy rằng tỉ lệ sẩy thai do sinh thiết gai nhau ở tam cá nguyệt một thì tương tự như chọc ối ở tam cá nguyệt hai. Hiện đang có một số tranh luận là liệu sinh thiết gai nhau qua ngã âm đạo có tăng tỉ lệ sẩy thai hay không. Ở một số trung tâm có nhiều kinh nghiệm trong việc sử dụng siêu âm để thực hiện sinh thiết gai nhau và chọc ối thì cho rằng tỉ lệ này không thay đổi.

Có sự tương quan giữa sinh thiết gai nhau trước 10 tuần và bất thường chi, tật hàm nhỏ, lưỡi nhỏ. Vì vậy sinh thiết gai nhau chỉ nên thực hiện sau 11 tuần bởi những người đã được huấn luyện và có kinh nghiệm.

Những phương pháp chẩn đoán có xâm lấn

- Chẩn đoán bất thường NST trong thai kỳ phải có những phương pháp chẩn đoán có xâm lấn.
- Nguy cơ sẩy thai do sinh thiết gai nhau ở tam cá nguyệt một thì tương tự như trong chọc ối của tam cá nguyệt hai.
- Chọc ối không nên được thực hiện trước tuần thứ 15 trong thai kỳ.
- Sinh thiết gai nhau cũng không nên thực hiện trước tuần thứ 11 trong thai kỳ.
- Những phương pháp chẩn đoán có xâm lấn thì phải được thực hiện bởi một người đã được huấn luyện và có kinh nghiệm.

SÀNG LỌC BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ

Trong việc sàng lọc tiền sản đối với trisomy 21, *tỉ lệ sàng lọc dương tính* có thể hoán đổi cho cụm từ *tỉ lệ sử dụng test xâm lấn* bởi vì hầu hết những thai phụ có tỉ lệ sàng lọc dương tính đều được làm chẩn đoán có xâm lấn, hoặc hoán đổi cho cụm từ *tỉ lệ dương giả* bởi vì phần lớn những thai được chẩn đoán có xâm lấn thì đều có kết quả bình thường.

Phương pháp sàng lọc hội chứng Down đầu tiên được giới thiệu vào những năm 1970 dựa vào tuổi mẹ. Chọc ối có kèm với nguy cơ sẩy thai và mắc tiền, do đó những phương pháp chẩn đoán tiền sản không thể thực hiện hết cho toàn bộ các thai phụ. Vì vậy thời điểm này chọc ối chỉ thực hiện cho các thai phụ lớn hơn hoặc bằng 40 tuổi. Sau đó, chọc ối đã được thực hiện một cách an toàn hơn và chỉ định rộng rãi hơn cho nhóm thai phụ nguy cơ cao, được định nghĩa lại là nhóm những thai phụ lớn hơn hoặc bằng 35 tuổi, chiếm khoảng 5% dân số các thai phụ.

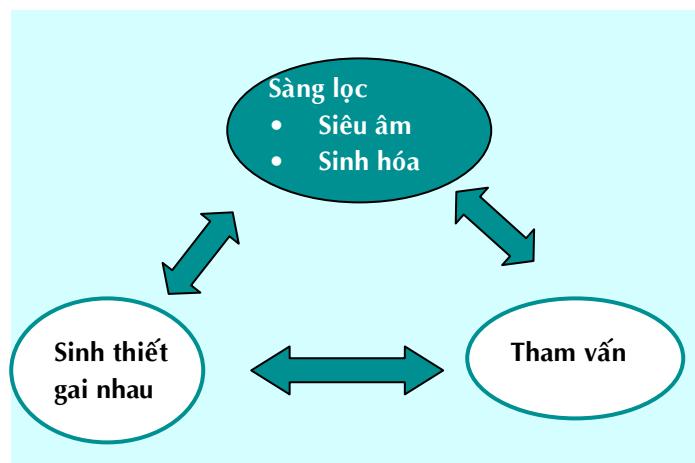
Trong 30 năm qua, có hai chính sách giáo điều nổi bật trong việc sàng lọc. Thứ nhất, ở những đất nước có hệ thống chăm sóc sức khỏe tư, việc sàng lọc chỉ dành cho những phụ nữ tuổi lớn hơn hoặc bằng 35 tuổi, bởi ở những đất nước này độ tuổi mang thai của người mẹ cao nên nhóm có test sàng lọc dương chiếm khoảng 15% dân số thai phụ. Thứ hai, ở những đất nước có hệ thống y tế công, phương pháp chẩn đoán có xâm lấn chỉ thực hiện ở 5% nhóm thai phụ có nguy cơ cao nhất; vào khoảng 20 năm sau cùng, độ tuổi được chọn để thực hiện phương pháp chẩn đoán có xâm lấn tăng từ 35 đến 38 tuổi. Với chiến lược này, 5% dân số được phân loại vào nhóm “nguy cơ cao” và nhóm này chiếm 30% em bé mắc HC Down.

Vào cuối những năm 80, một phương pháp sàng lọc mới được giới thiệu không chỉ dựa vào tuổi mẹ nhưng còn dựa vào một số chất được sinh ra từ bánh nhau đi vào trong tuần hoàn máu mẹ. Tuần thứ 16 của thai kỳ nồng độ của α-feto protein (AFP), unconjugated estriol (uE3), human chorionic gonadotropin (hCG), inhibin A ở những thai mắc HC Down thì có sự khác biệt so với bình thường, do đó người ta đã dựa vào việc kết hợp các yếu tố này để chọn lọc ra nhóm có nguy cơ cao. Phương pháp này cho thấy có hiệu quả hơn là chỉ sử dụng tuổi mẹ và tỉ lệ sử dụng phương pháp chẩn đoán xâm lấn cũng tương tự (5%), phương pháp sàng lọc này xác định được khoảng 50-70% thai có HC Down.

Vào những năm 1990 phương pháp sàng lọc kết hợp giữa tuổi mẹ và ĐMDG dày ở tuần thứ 11-13⁺⁶ đã được giới thiệu, phương pháp này xác định khoảng 75% thai có bất thường NST với tỉ lệ dương tính giả là 5%.

Theo sau đó, sự kết hợp giữa tuổi mẹ với ĐMDG và sinh hóa máu mẹ (free β-hCG và PAPP-A) ở tam cá nguyệt một thì xác định khoảng 85-90% thai bất thường NST. Hơn thế nữa, sự phát triển của những phương pháp mới trong những kỹ thuật sinh hóa, cho kết quả trong vòng 30 phút lấy máu, giúp cho việc triển khai mô hình “Đánh giá nguy cơ chỉ sau một lần thăm khám” (One-Stop Clinics for Assessment of Risk) trở thành hiện thực (Hình 3).

Vào năm 2001, 60-70% thai mắc HC Down không quan sát thấy xương mũi trên siêu âm vào tuần thứ 11-13⁺⁶ của thai kỳ. Như vậy, dựa vào thêm yếu tố này tỉ lệ phát hiện lên đến 95% (Bảng 1).



Hình 3: Đánh giá nguy cơ bất thường NST có thể thực hiện bằng cách kết hợp tuổi mẹ, siêu âm đo ĐMDG và đánh giá có hay không có xương mũi và xét nghiệm huyết thanh máu mẹ ở tuần thứ 11-13⁺⁶ của thai kỳ. Sau khi được tham vấn, cha mẹ có thể quyết định nếu người mẹ muốn biết bộ NST của thai, phương pháp sinh thiết gai nhau có thể được thực hiện ngay trong lần khám này.

Bảng 1: So sánh tỉ lệ phát hiện bất thường NST giữa các phương pháp với tỉ lệ dương giả (5%)

Phương pháp sàng lọc	Tỉ lệ phát hiện(%)
Tuổi mẹ	30
Tuổi mẹ và sinh hóa máu mẹ tuần thứ 15-18	50-70
Tuổi mẹ và ĐMDG tuần thứ 11-13 ⁺⁶	70-80
Tuổi mẹ, ĐMDG, và sinh hóa máu mẹ free β-hCG và PAPP A tuần thứ 11-13 ⁺⁶	85-90
Tuổi mẹ, ĐMDG, và xương mũi tuần thứ 11-13 ⁺⁶	90
Tuổi mẹ, ĐMDG, xương mũi và sinh hóa máu mẹ free β-hCG và PAPP A tuần thứ 11-13 ⁺⁶	95

hCG human chorionic gonadotropin, PAPP-A pregnancy-associated plasma protein A

NGUY CƠ CHUYÊN BIỆT

Mỗi người phụ nữ đều có một nguy cơ riêng sẽ sanh ra con có bất thường NST. Để tính được nguy cơ cho từng cá thể thì trước tiên phải dựa vào nguy cơ nền gồm tuổi mẹ và tuổi thai sau đó nhân với hàng loạt những yếu tố khác dựa vào các test sàng lọc trong suốt thai kỳ, cuối cùng sẽ đưa ra được nguy cơ chuyên biệt cho từng cá thể.

Mỗi lần một test chẩn đoán được thực hiện thì nguy cơ nền phải được nhân với tỉ lệ likelihood để tính ra nguy cơ mới, sau đó nó trở thành một nguy cơ nền cho một test chẩn đoán kế tiếp (Snijders và Nicolaides 1996).

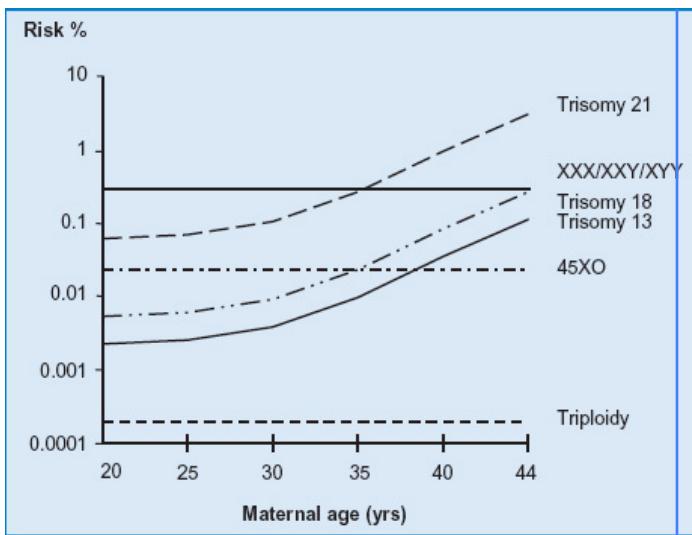
Sàng lọc liên tiếp (Sequential screening)

- Mỗi một thai phụ có nguy cơ riêng sanh ra con có bất thường NST
- Nguy cơ nền dựa vào tuổi mẹ và tuổi thai
- Nguy cơ chuyên biệt cho từng cá thể được tính bằng cách nhân nguy cơ nền với hàng loạt các tỉ lệ likelihood dựa vào kết quả sàng lọc trong suốt thai kỳ.
- Mỗi lần một test chẩn đoán được thực hiện thì nguy cơ nền phải được nhân với tỉ lệ likelihood để tính ra nguy cơ mới, sau đó nó trở thành một nguy cơ nền cho một test chẩn đoán kế tiếp

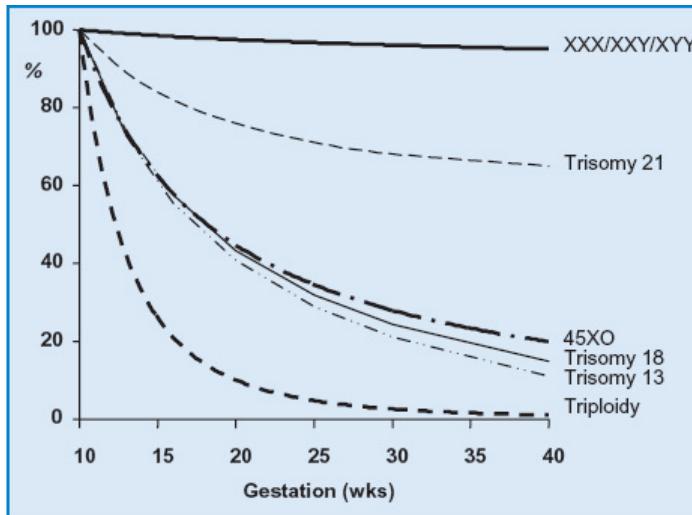
Tuổi mẹ và tuổi thai

Nguy cơ bất thường NST gia tăng theo tuổi mẹ (Hình 4). Những thai bất thường NST có khuynh hướng chết trong tử cung nhiều hơn những thai bình thường, do đó nguy cơ sẽ giảm theo tuổi thai (Hình 5).

Ước tính nguy cơ con mắc HC Down liên quan đến tuổi mẹ dựa vào một khảo sát đã được thực hiện bởi Hecht và Hook 1994. Trong 15 năm gần đây, với sự xuất hiện của các test sàng lọc huyết thanh máu mẹ và siêu âm sàng lọc bất thường NST được thực hiện ở những chiến lược khác nhau trong thai kì, việc tính toán nguy cơ đặc hiệu bất thường NST theo tuổi mẹ và theo tuổi thai thật sự cần thiết. Những ước tính như vậy đã được đưa ra bằng cách so sánh giữa những thai phụ có cùng độ tuổi, xem tần suất mắc HC Down lúc sanh, lúc chọc ối ở tam cá nguyệt thứ hai và lúc sinh thiết gai nhau ở tam cá nguyệt một.



Hình 3: Tương quan giữa tuổi mẹ và bất thường NST



Hình 4: Tương quan giữa tuổi thai và bất thường NST

Tỉ lệ sẩy thai tự nhiên của thai mắc HC Down ở khoảng giữa tuần thứ 12 (khi đo ĐMDG được thực hiện) và tuần thứ 40 là 30%, ở khoảng giữa tuần thứ 16 (khi test sàng lọc huyết thanh máu mẹ ở tam cá nguyệt thứ hai được thực hiện) và tuần thứ 40 là 20%.

Nguy cơ mắc trisomy 13 và 18 sẽ tăng theo tuổi mẹ và giảm theo tuổi thai, tỉ lệ sẩy thai hoặc thai chết lưu ở khoảng giữa tuần thứ 12 và tuần thứ 40 là 80% (bảng 2). Hội chứng Turner (bộ NST thiếu NST X) thì không giống như những trisomy khác, nó không liên quan đến tuổi mẹ. Tỉ suất mắc khoảng 1 phần 1500 lúc thai 12 tuần, 1 phần 3000 lúc thai 20 tuần, 1 phần 4000 lúc thai 40 tuần. Đối với một số NST giới tính

khác (47,XXX; 47,XXY và 47,XYY) không liên quan có ý nghĩa với tuổi mẹ và vì tỉ lệ thai lưu không cao hơn thai có NST bình thường (khoảng 1 phần 500) do đó nó cũng không giảm theo tuổi thai. Đa bội chiếm khoảng 2% nhưng thường có tỉ lệ tử vong cao, vì vậy rất hiếm thấy ở trẻ sanh sống; tỉ suất mắc ở tuần thứ 12 và thứ 20 là: 1 phần 2000 và 1 phần 250000.

Ảnh hưởng của tuổi mẹ và tuổi thai

- Nguy cơ mắc trisomy tăng theo tuổi mẹ
- Nguy cơ mắc HC Turner và tam bội không thay đổi theo tuổi mẹ
- Tuổi thai càng nhỏ thì bất thường NST càng cao.
- Tỉ lệ thai lưu của HC Down vào khoảng giữa tuần thứ 12 (thời điểm đo DMDG) và tuần thứ 40 là 30%, khoảng giữa tuần thứ 16 (thời điểm đo sinh hóa máu mẹ ở tam cá nguyệt thứ 2) và tuần thứ 40 là 20%.
- Trisomy 18, 13 và hội chứng Turner, tỉ lệ thai lưu ở khoảng giữa tuần thứ 12 và tuần thứ 40 là 80%

Tiền căn mang thai

Nguy cơ mắc trisomy ở những phụ nữ có tiền căn mang thai hoặc sinh con mắc trisomy thì cao hơn nếu nguy cơ tính đơn độc dựa vào tuổi mẹ. Ở những phụ nữ có tiền căn mang thai mắc HC Down thì nguy cơ sanh con lần nữa mắc HC Down cao hơn khoảng 0.75% so với nguy cơ chỉ dựa vào tuổi mẹ hay tuổi thai. Do đó, một phụ nữ 35 tuổi có tiền căn mắc HC Down nguy cơ lúc thai 12 tuần sẽ tăng từ 1 phần 249 (0.40%) lên 1 phần 87 (1.15%) và một phụ nữ 25 tuổi nguy cơ sẽ tăng từ 1 phần 946 (0.106%) lên 1 phần 117 (0.856%).

Sự lặp lại của bất thường NST

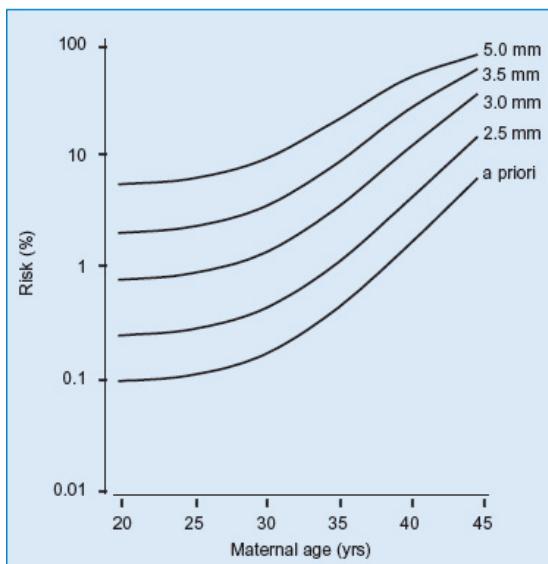
- Nếu một phụ nữ có tiền căn mang thai hoặc có con mắc trisomy thì nguy cơ mang thai lần này mắc trisomy cao hơn 0.75% nguy cơ nền
- Sự lặp lại chỉ đặc hiệu cho bất thường NST

Bảng 2: Ước tính nguy cơ trisomy 21, 18 và 13 (1/số được cho trong bảng) theo tuổi mẹ và tuổi thai

Maternal age (yrs)	Trisomy 21 Gestation (wks)						Trisomy 18 Gestation (wks)						Trisomy 13 Gestation (wks)					
	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16	20	40	12	16
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423						
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15951	6930	9778	12978	37567						
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856						
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573						
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311						
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209						
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380						
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876						
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788						
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050						
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650						
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544						
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683						
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020						
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516						

Độ mờ da gáy của thai

Bình thường, ĐMDG sẽ phát triển theo tuổi thai (theo chiều dài đầu móng). Trên một thai nhi ứng với một số đo chiều dài đầu móng, mỗi số đo ĐMDG sẽ tương ứng với một tỉ lệ likelihood. Tỉ lệ này sẽ được nhân với nguy cơ ban đầu của mẹ và nguy cơ theo tuổi thai để tính ra một nguy cơ mới. ĐMDG càng dày thì tỉ lệ likelihood càng cao và vì vậy nguy cơ mới càng cao. Ngược lại, ĐMDG càng mỏng thì tỉ lệ likelihood càng thấp, vì thế nguy cơ mới càng thấp (bảng 6).



Bảng 2: Nguy cơ mắc HC Down lúc 12 tuần theo tuổi mẹ và ảnh hưởng của ĐMDG dày

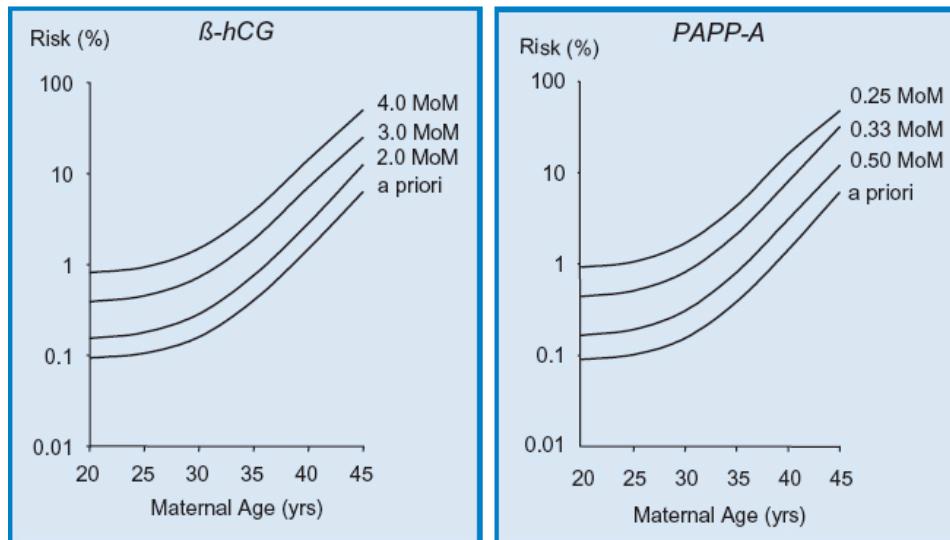
Xương mũi và những dấu chứng siêu âm khác ở tam cá nguyệt một

Ở tuổi thai tuần thứ 11-13⁺⁶, xương mũi không thấy được trên siêu âm khoảng 60-70% trường hợp trisomy 21 và khoảng 2% thai nhi có bộ nhiễm sắc thể bình thường. Bất thường dạng sóng của dòng chảy ống tĩnh mạch được quan sát ở khoảng 80% thai nhi mắc trisomy 21 và 5% thai nhi có bộ nhiễm sắc thể bình thường.

Tương tự, tần suất của những dấu chứng siêu âm khác, như là thoát vị rốn, bàng quang lớn, và dây rốn một động mạch được xác định là có bất thường nhiễm sắc thể cao hơn thai có bộ nhiễm sắc thể bình thường. Mỗi dấu chứng siêu âm có tương ứng một tỉ lệ likelihood và sẽ được nhân với nguy cơ ban đầu để tính một nguy cơ mới

Những chỉ số sinh hoá trong huyết thanh của mẹ ở tam cá nguyệt một

Nồng độ β -hCG tự do trong máu mẹ bình thường sẽ giảm với tuổi thai. Ở những thai kỳ mắc trisomy 21, nồng độ β -hCG sẽ tăng. Nồng độ PAPP-A bình thường sẽ tăng với tuổi thai, còn những thai kỳ mắc trisomy 21 thì nồng độ này sẽ giảm. Trong một thai kỳ tương ứng với một tuổi thai nhất định, mỗi nồng độ β -hCG và PAPP-A sẽ tương ứng với một tỉ lệ likelihood riêng và sẽ được nhân với nguy cơ ban đầu để tính một nguy cơ mới. Nồng độ β -hCG càng cao cùng với nồng độ PAPP-A càng thấp thì nguy cơ của mắc trisomy 21 càng cao (hình 7).



Bảng 2: Nguy cơ mắc HC Down lúc 12 tuần theo tuổi mẹ và ảnh hưởng của huyết thanh máu mẹ

ĐỘ MỜ DA GÁY DÀY

Nang bạch huyết vùng cổ, phù da gáy và độ mờ da gáy

Trong suốt tam cá nguyệt 2 và tam cá nguyệt 3 của thai kỳ, sự tích tụ dịch ở phía sau cổ thai nhi có thể được xếp loại như là bướu bạch huyết vùng cổ hoặc là phù da gáy. Khoảng 75% ở những thai nhi có bướu bạch huyết vùng cổ có bất thường nhiễm sắc thể, trong đó có 95% là hội chứng Turner. Phù da gáy có dịch tê học rất thay đổi, bất thường nhiễm sắc thể được tìm thấy trong khoảng 1/3 trường hợp. Chiếm 75% trong số những bất thường này là trisomy 21 hoặc trisomy 18. Phù da gáy là tình trạng liên quan với những dị tật tim thai hoặc phổi, loạn sản hệ xương, nhiễm trùng bào thai và

rối loạn chuyển hoá hoặc rối loạn huyết học. Dự hậu của những thai nhi có phù da gáy thường không tốt.

Ở tam cá nguyệt một, thuật ngữ “khoảng mờ” được sử dụng, dù có hay không có vách ngăn, chỉ khu trú vùng cổ hoặc bao phủ toàn bộ thai nhi. Trong tam cá nguyệt 2, lớp mờ da gáy thường biến mất và trong một vài trường hợp, nó phát triển thành phù da gáy hoặc bướu bạch huyết có hay không có phù thai toàn thân. Tần suất bất thường nhiễm sắc thể cũng như dự hậu đều không thể tiên đoán được qua tổn thương xuất hiện trên siêu âm.

ĐMDG dày liên quan đến trisomy 21, hội chứng turner và một số bất thường nhiễm sắc thể khác cũng như là một số dị tật bẩm sinh thai nhi và các hội chứng di truyền. Tần suất mắc của những bất thường này có liên quan hay nói khác hơn là sẽ xuất hiện nhiều hơn nếu ĐMDG dày.

Độ mờ da gáy – định nghĩa

- Độ mờ da gáy là một hình ảnh trên siêu âm mô tả sự tích tụ dịch dưới da phía sau cổ thai nhi ở thai tam cá nguyệt 1.
- Thuật ngữ “độ mờ” được dùng, dù có hay không có vách ngăn, chỉ khu trú ở vùng cổ hoặc bao phủ toàn bộ cơ thể.
- Tần suất bất thường nhiễm sắc thể và những bất thường khác thì liên quan với độ dày của độ mờ da gáy hơn là hình ảnh biểu hiện của độ mờ da gáy.
- Trong tam cá nguyệt 2 của thai kỳ, lớp mờ sau gáy thường biến mất và trong một vài trường hợp nó có thể phát triển thành phù da gáy hoặc bướu bạch huyết có hoặc không có phù toàn thân.

Đo độ mờ da gáy

Khả năng đạt được việc đo ĐMDG chính xác thì tùy thuộc vào công tác đào tạo và luôn giữ kỹ thuật chuẩn để có được sự đồng nhất trong các kết quả giữa những nhà siêu âm khác nhau.

Tuổi thai và chiều dài đầu mông

Tuổi thai tốt nhất để đo ĐMDG là tuần thứ 11-13⁺⁶. Chiều dài đầu mông nhỏ nhất có thể thực hiện là 45 mm và chiều dài đầu mông lớn nhất thực hiện được là 84mm. Có 2 lý do để chọn 11 tuần là tuổi thai sớm nhất để đo ĐMDG: thứ nhất việc tầm soát đòi hỏi khả năng thực hiện được một test chẩn đoán và sinh thiết gai nhau tránh gây ra cho thai kỳ này có những dị tật thiến chi cắt ngang. Thứ hai, nhiều dị tật lớn có thể chẩn đoán vào lúc siêu âm đo ĐMDG, cho nên cần thai kỳ nhỏ nhất là 11 tuần. Ví dụ, có thể chẩn đoán hoặc loại trừ có hay không có vòm sọ và vì thế dị tật thai vô sọ không thể chẩn đoán trước 11 tuần vì việc đánh giá sự hoá xương của vòm sọ thai nhi trên siêu âm không hợp lý nếu trước tuổi thai này. Việc kiểm tra mặt cắt 4 buồng tim thai và các động mạch chính chỉ có thể thực hiện sau 10 tuần. Ở tuổi thai 8 – 10 tuần, tất cả các thai nhi đều có sự thoát vị của ruột giữa được quan sát thấy là một khối echo dày ở phần trung tâm của cuống rốn. Chính vì vậy không an toàn để chẩn đoán loại trừ thoát vị rốn ở trước tuổi thai này. Bằng quang thai nhi chỉ có thể thấy ở 50% thai nhi lúc 10 tuần, 80 % lúc 11 tuần và tất cả thai nhi lúc 12 tuần.

Lý do để chọn 13 tuần 6 ngày là giới hạn trên để đo độ mờ da gáy: thứ nhất để cung cấp cho những thai phụ có thai bị dị tật quyền lựa chọn sự chấm dứt thai kỳ ở tam cá nguyệt một hơn là tam cá nguyệt hai. Thứ hai, tần suất của sự tích tụ dịch vùng cổ bất thường ở những thai nhi bất thường nhiễm sắc thể vào tuổi thai 14 – 18 tuần thì thấp hơn trước 14 tuần. Thứ 3, tỉ lệ thành công để đo ĐMDG ở tuổi thai 10 – 13 tuần là 98 – 100 %, thất bại đến 90 % ở 14 tuần vì thai nhi có khuynh hướng nằm thẳng đứng lên làm cho việc thực hiện khó khăn nếu muốn có được hình ảnh chuẩn.

Hình ảnh và đo đạc

Để thực hiện việc đánh giá ĐMDG, máy siêu âm phải có độ phân giải cao với chức năng quay ngược trở lại và chức năng đo đạc phải cung cấp những số đo chính xác đến 0.1 mm. ĐMDG thai nhi có thể được đo thành công bởi siêu âm ngả bụng vào khoảng 95% trường hợp, trong một số trường hợp khác có thể cần tới siêu âm ngả âm đạo. Kết quả siêu âm qua ngả bụng và ngả âm đạo thì tương đương nhau.

Khi thực hiện đo ĐMDG, chỉ có phần đầu và phần ngực trên của thai hiện diện trên hình ảnh (hình 8a). Độ phóng đại phải đủ lớn và mỗi sự dịch chuyển trong lúc đo phải luôn luôn chỉ làm thay đổi 0,1 mm.

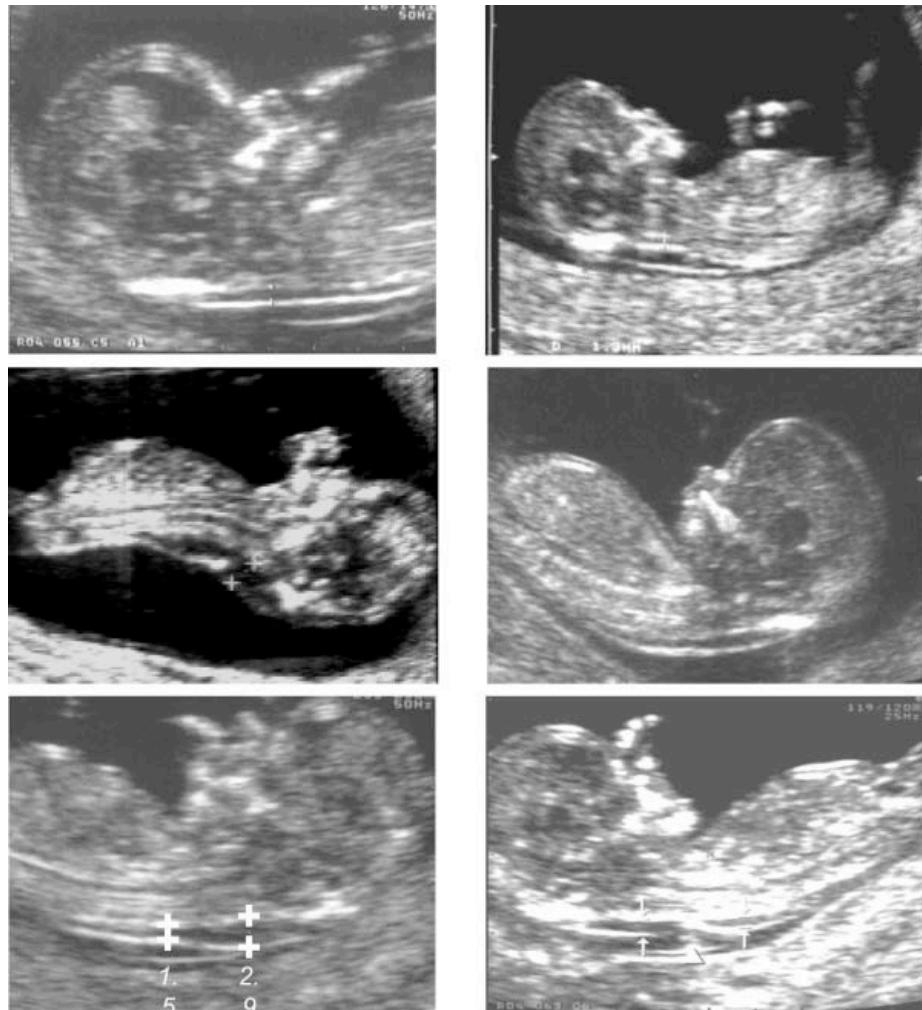
Khi phóng đại hình ảnh, cả trước và sau khi dừng hình phóng lớn (zoom) điều quan trọng là phải điều chỉnh giảm độ thu thập (gain). Điều này sẽ giúp tránh được sai lầm khi đặt điểm đo vào viền mờ nhạt của đường đo, nếu không sẽ gây nên sự đo thiếu của ĐMDG.

Trên mặt phẳng dọc giữa chuẩn của thai, như khi đo chiều dài đầu móng, ĐMDG có thể được đo khi thai nhi ở tư thế trung gian. Nếu cổ thai nhi quá ưỡn thì số đo thu được có thể tăng lên 0.6mm và nếu cổ thai nhi quá gập thì số đo thu được có thể giảm đi 0.4mm.

Cần phải cẩn thận phân biệt giữa da thai nhi và màng ối bởi vì ở tuổi thai này cả 2 cấu trúc đều chỉ là một màng mỏng (hình 8a). Để phân biệt 2 cấu trúc này cần phải đợi sự cử động tự nhiên của thai nhi làm thai nhi tách ra khỏi màng ối. Có thể làm cho thai nhi nẩy lên tách ra khỏi màng ối bằng cách yêu cầu bà mẹ ho hoặc vỗ nhẹ vào bụng mẹ.

Độ dày lớn nhất của lớp mỡ dưới da nằm giữa lớp da và phần mô mềm trải dài suốt cột sống cổ có thể dùng để đo ĐMDG (hình 8e). Con trỏ có thể đặt ở đường mức xác định đạt được ĐMDG dày nhất. Thanh ngang của dấu cộng đo phải đặt chồng vừa đúng trên đường màu trắng của giới hạn và không được đặt vào phần dịch của vùng gáy cổ.

Khi siêu âm phải đo trên một lần mới được lấy số đo và chọn số lớn nhất đo được. Dây rốn có thể quấn quanh cổ thai nhi từ 5 – 10% trường hợp và điều này gây ra sai lệch là làm tăng ĐMDG. Trong trường hợp đó, sẽ tiến hành đo ĐMDG ở phần cổ phía trên và phía dưới vòng dây rốn. Sau khi ra 2 số đo khác nhau, và để tính nguy cơ, sẽ lấy trung bình cộng của 2 số đo này (hình 8f).



Hình 8: Hình ảnh siêu âm của thai nhi 12 tuần tuổi. Có tất cả 6 hình ảnh đều ở tư thế dọc giữa tốt. Hình (a) có thể đo được ĐMDG bởi vì hình ảnh chỉ có đầu và ngực trên đồng thời phần da cổ mỏng có thể thấy tách biệt rõ với màng ối. Ở hình (b) độ phóng đại quá nhỏ để có thể đo ĐMDG được chính xác. Ở hình (c) cổ thai nhi quá ưỡn và hình (d) thì cổ thai nhi quá gập. Ở hình (e) số đo cực đại của ĐMDG có thể lấy được. Ở hình (f) dây rốn quấn cổ thai nhi. Trong trường hợp này, ĐMDG có thể được đo ở phần cổ phía trên và phía dưới của vòng dây rốn và sau đó lấy trung bình cộng của 2 số đo để tính nguy cơ.

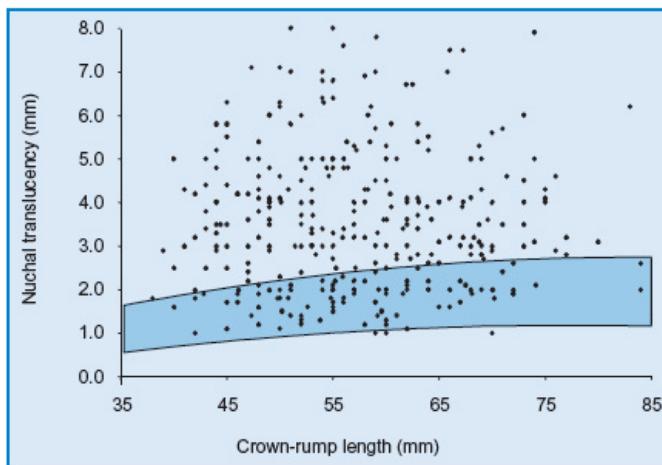
Không có ảnh hưởng thực tiễn đáng kể nào trên số đo ĐMDG từ nhân chủng, số con cũng như tình trạng mang thai của mẹ, hút thuốc lá, tình trạng kiểm soát tiểu đường, thai kỳ với kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, xuất huyết trong giai đoạn sớm của thai kỳ hoặc giới tính của thai.

Sai lệch trong sự đo lường so với bình thường

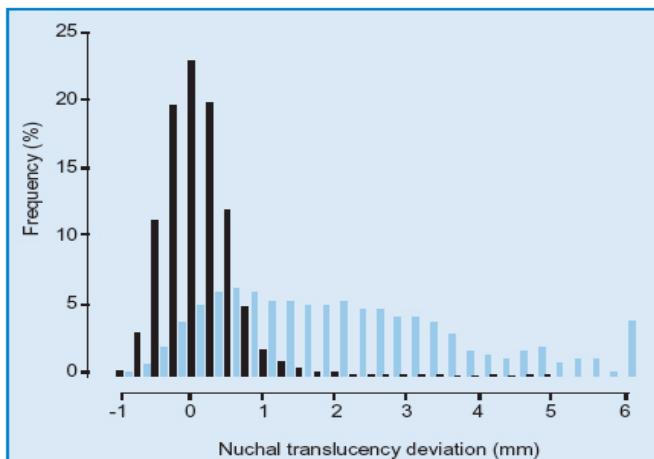
ĐMDG thai nhi gia tăng với chiều dài đầu mông và vì thế cần thiết phải tính tuổi thai khi cần xem xét ĐMDG có dày hay không. Trong một nghiên cứu bao gồm 92127 thai kỳ, mức trung bình và mức bách phân vị thứ 95 của một thai có chiều dài đầu mông 45 mm là 1,2mm và 2,1 mm, đồng thời ứng với thai có chiều dài đầu mông 84 mm là 1,9 mm và 2,7mm (Snijders và cộng sự 1998).

Khi tầm soát bất thường nhiễm sắc thể, nguy cơ riêng biệt cho mỗi cá thể được thực hiện bằng cách nhân nguy cơ ban đầu theo tuổi mẹ và theo tuổi thai với tỉ lệ likelihood. Tỉ lệ likelihood tùy thuộc sự khác biệt của ĐMDG (giá trị Delta theo mm) so với số trung bình bình thường với cùng một chiều dài đầu mông (hình 9-11).

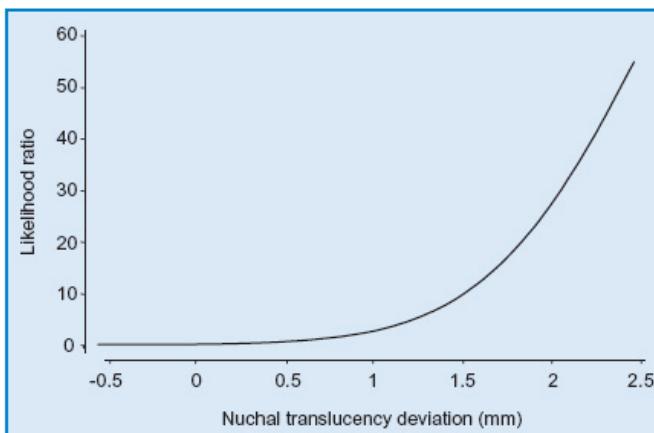
Khi tầm soát dựa trên những marker sinh hoá trong huyết thanh của mẹ, có một hướng tiếp cận khác được dùng để tính toán sự phát triển theo tuổi thai của các marker này. Phương pháp này dựa trên việc chuyển nồng độ đo được ra trị số MoM tăng hay giảm bao nhiêu lần so với giá trị trung bình của thai bình thường ở cùng một tuổi thai.



Hình 9: Phân bố số đo ĐMDG của 326 thai nhi mắc HC Down và chiều dài đầu mông



Hình 9: Phân bố tần suất của các số đo ĐMDG ở những thai có bộ NST bình thường (thanh đen) và ở 326 thai mắc HC Down (thanh xanh)



Hình 10: Tương quan giữa tỉ lệ likelihood của HC Down với độ lệch ĐMDG theo chiều dài đầu móng

Trong chương trình tầm soát bằng đo ĐMDG, đường Delta sẽ cho ra nguy cơ chính xác chuyên biệt cho mỗi bệnh nhân (Spencer và cộng sự 2003). Ngược lại, giá trị MoM được tìm thấy không thích hợp cho mục đích này. Bởi vì không có sự chấp nhận nào trong 3 điều cơ bản làm nền tảng cho phương pháp này có giá trị. Thứ nhất, trong dân số không có bệnh, những đường phân phối ĐMDG theo MoM và \log_{10} (ĐMDG MoM) thì không thuộc về đường phân phối Gassian. Thứ hai, độ lệch chuẩn SD's không恒 định theo tuổi thai. Thứ ba, đường trung bình (MoM) của thai trisomy 21 thì không có tỉ số cố định theo đường trung bình của thai bình thường.

Nếu dùng hướng tiếp cận là trị số MoM, chúng ta sẽ đánh giá nguy cơ trisomy vượt quá ở tuổi thai 11 tuần và đánh giá dưới mức ở thai 13 tuần.

Độ mờ da gáy – việc đo đặc

- Tuổi thai nên từ 11 – 13 tuần 6 ngày và chiều dài đầu móng nên từ 45mm đến 84 mm
- Mặt cắt dọc giữa chuẩn cần đạt được và ĐMDG nên đo khi thai nhi ở tư thế trung gian
- Chỉ có đầu và phần ngực trên có mặt trên hình ảnh. Cần phóng lớn hình ảnh và mỗi sự di chuyển nhẹ của con trỏ chỉ thay đổi 0.1mm trên số đo.
- Phần dày nhất của vùng mờ dưới da nằm giữa da và phần mô mềm dọc theo cột sống cổ là phần nên đo. Cần phân biệt giữa da thai nhi và màng ối.
- Con trỏ phải được đặt ở đường mức xác định ĐMDG dày nhất, thanh ngang của dấu cộng đo rất khó thấy khi nó chồng lên đường màu trắng của giới hạn và không được đặt vào phần dịch của vùng gáy cổ.
- Trong quá trình siêu âm, phải đo nhiều hơn một lần mới lấy kết quả và chọn số lớn nhất đo được.

Đào tạo và đánh giá chất lượng đo độ mờ da gáy

Việc đào tạo cho những kỹ thuật viên siêu âm và sự chặt chẽ để đạt được kỹ thuật chuẩn đo ĐMDG là những đòi hỏi thiết yếu cho thực hành lâm sàng.

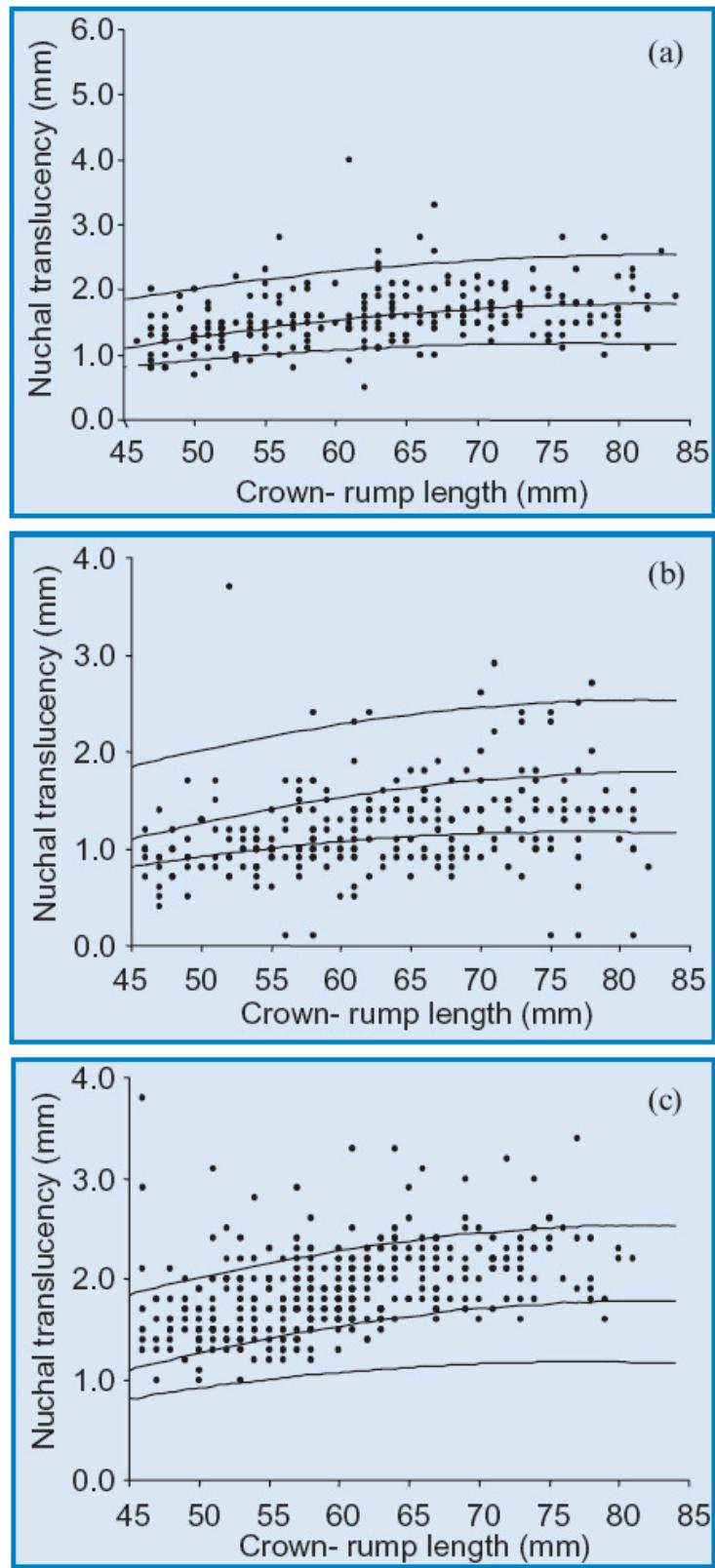
Hơn nữa, sự thành công của chương trình tầm soát đòi hỏi sự hiện diện của một hệ thống kiểm tra kết quả đều đặn và đánh giá liên tục chất lượng hình ảnh.

Các nhà siêu âm thực hiện siêu âm thai cần phải có kỹ năng tốt trong việc đo lường chiều dài đầu móng và đạt được mặt cắt dọc giữa chuẩn dọc theo cột sống thai nhi. Đối với những chuyên gia siêu âm này, thật dễ dàng đạt được, trong vòng vài giờ, kỹ năng đo phần dày nhất của lớp mờ sau gáy.

Tuy nhiên, khả năng đo ĐMDG và đạt được kết quả luôn luôn như trên sẽ cải thiện việc đào tạo. Kết quả tốt là đạt được sau 80 ca siêu âm qua ngả bụng và 100 ca qua ngả âm đạo. Một vài nghiên cứu đã thể hiện rằng sự tiến hành kiểm soát đều đặn

những hình ảnh và biểu đồ phân phối của các số đo ĐMDG thì cần thiết để đánh giá chất lượng của một trung tâm và cũng hữu ích để nhận ra cá nhân nào có kết quả sai lệch khỏi khoảng trung bình. Sự sai lệch về các số đo trong kỳ kiểm tra giữa kỳ được giảm thiểu đáng kể sau giai đoạn học ban đầu và sau khi các kỹ thuật viên điều chỉnh trở lại dựa trên biểu đồ phân phối các số đo của họ và chất lượng hình ảnh của họ.

Hiệp hội y khoa thai nhi (FMF), trụ sở đặt tại Anh, đã thiết lập chương trình tầm soát ĐMDG giúp cho công tác thực hành lâm sàng. Việc đào tạo trên cơ bản một khóa học lý thuyết, hướng dẫn thực hành, cách làm thế nào để thu được hình ảnh tốt và thực hiện đo ĐMDG chính xác, đồng thời phải có một quyển nhật ký các hình ảnh. Tất cả những điều này đều được kiểm tra để xác định: độ phóng đại đã đủ chưa, mặt cắt thai nhi có đúng chuẩn dọc giữa chưa, và đầu thai nhi có ở tư thế trung gian không, màng ối có được nhìn thấy tách biệt với phần da gáy không và điểm đặt để đo có đúng không. Tiến trình đảm bảo chất lượng dựa trên việc đánh giá biểu đồ phân phối các số đo ĐMDG (hình 12) và việc kiểm tra các mẫu hình ảnh được thực hiện bởi từng nhà siêu âm trong chương trình tầm soát.



Hình 11: phân bố của các số đo ĐMDG: a/ phân bố hoàn hảo b/ việc đo lường quá thiếu c/ việc đo lường quá thừa.

ĐMDG – việc đào tạo và đảm bảo chất lượng

- Việc đào tạo chuyên dụng của các nhà siêu âm và sự chặt chẽ để đạt được kỹ thuật chuẩn đo ĐMDG là những đòi hỏi thiết yếu cho thực hành lâm sàng
- Sự thành công của chương trình tầm soát đòi hỏi sự hiện diện của một hệ thống kiểm tra kết quả đều đặn và đánh giá liên tục chất lượng hình ảnh.
- Việc đào tạo dựa trên cơ bản một khóa học lý thuyết, hướng dẫn thực hành và cách làm thế nào để thu được hình ảnh tốt và thực hiện đo ĐMDG chính xác, đồng thời phải có một quyển nhật ký các hình ảnh.
- Tiến trình đảm bảo chất lượng dựa trên việc đánh giá biểu đồ phân phối các số đo ĐMDG và kiểm tra các mẫu hình ảnh được thực hiện bởi các nhà siêu âm trong chương trình tầm soát.

Độ dày của lớp mờ sau gáy và nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể

Trong một nghiên cứu năm 1992, ĐMDG thai nhi được đo trước khi sinh thiết gai nhau để đánh giá bộ nhiễm sắc thể. Kết quả được báo cáo là tỉ lệ cao các bất thường nhiễm sắc thể ở thai nhi xuất hiện cùng với những trường hợp có ĐMDG dày (Nicolaides và cộng sự 1992).

Kết luận này đã được xác nhận lại sau đó trong một số nghiên cứu vào đầu thập niên 90. Vì thế, trong một nghiên cứu dựa trên 1690 bệnh nhân có ĐMDG dày (nghiên cứu gồm có 17 phần dữ liệu thu thập kết hợp lại) cho thấy tần suất bất thường nhiễm sắc thể là 29% (Nicolaides 2004). Tuy nhiên, có những sự khác nhau đáng kể giữa các nghiên cứu về tần suất bất thường nhiễm sắc thể. Thay đổi từ 11 % đến 88%, bởi vì có sự khác biệt về phân phôi tuổi mẹ trong dân số nghiên cứu và mốc xác định độ dày lớp mờ sau gáy nhỏ nhất thay đổi từ 2 mm đến 10 mm.

Những nghiên cứu ở giữa thập niên 90 cho thấy rằng: thứ nhất, ở những thai kỳ bình thường, ĐMDG gia tăng theo tuổi thai, thứ hai ở thai kỳ trisomy 21 và một số các bất thường nhiễm sắc thể chính khác có ĐMDG tăng. Thứ ba, nguy cơ trisomy các loại có thể khác đi vì phải nhân nguy cơ ban đầu theo tuổi mẹ và nguy cơ theo tuổi thai với tỉ lệ likelihood. Nguy cơ trisomy các loại còn dựa trên mức độ sai lệch của số đo ĐMDG

so với mức trung bình bình thường ứng với từng chiều dài đầu mông (Nicolaides và cộng sự 1994, Pandya và cộng sự 1995). Người ta ước đoán rằng, trên một dân số thai phụ có độ tuổi trung bình là 28 tuổi, dùng điểm cắt nguy cơ ở 1/300 để xác định nhóm tầm soát dương tính sẽ phát hiện được khoảng 80% thai trisomy 21 với tỉ lệ dương tính giả là 5%.

ĐMDG – cách tính nguy cơ chuyên biệt cho mỗi bệnh nhân

- Nguy cơ trisomy các loại được tính bằng cách nhân nguy cơ ban đầu theo tuổi mẹ, và theo tuổi thai với tỉ lệ likelihood.
- Tỉ lệ likelihood của ĐMDG thì dựa trên độ lệch của số đo ĐMDG với khoảng trung vị bình thường theo từng chiều dài đầu mông.

Sự thực hiện chương trình tầm soát do ĐMDG trong thực hành thường qui

Một vài nghiên cứu can thiệp đã kiểm tra sự thực hiện của chương trình tầm soát ĐMDG trong thực hành thường qui (Nicolaides 2004).

Trong một số các nghiên cứu, chương trình sàng lọc dương tính được xác định bằng một ngưỡng cắt của ĐMDG hoặc một nguy cơ kết hợp từ tuổi mẹ và độ lệch của ĐMDG so với trị số trung bình bình thường ở cùng một chiều dài đầu mông.

Những kết quả quan trọng của nghiên cứu này là: thứ nhất, ĐMDG thai nhi được đo thành công trên 99% các trường hợp. Thứ hai, có những khác biệt không thể tránh được trong nhóm dương tính giả và tỉ lệ phát hiện giữa các nghiên cứu vì những khác biệt về phân phối tuổi mẹ trong dân số nghiên cứu và chọn điểm cắt của ĐMDG thai nhi hay của nguy cơ được dùng. Thứ ba, trong dữ liệu phối hợp của hơn 200000 thai kỳ, bao gồm hơn 900 thai nhi trisomy 21, tầm soát ĐMDG thai nhi đã giúp tìm ra hơn 75% thai nhi trisomy 21 và một số bất thường nhiễm sắc thể khác với tỉ lệ dương tính giả là 5%, hay tỉ lệ phát hiện khoảng 60% và tỉ lệ dương tính giả là 1% (Nicolaides 2004)

Ở nghiên cứu lớn nhất, kết hợp thực hiện với FMF, có 100311 thai kỳ đơn thai được kiểm tra bởi 306 nhà siêu âm huấn luyện tốt trên 22 trung tâm của Anh (Snijder và cộng sự 1998). Trong tất cả các trường hợp, ĐMDG thai nhi cùng với chiều dài đầu

mông đều được đo, đồng thời những nguy cơ đặc biệt của từng cá nhân, dựa trên tuổi mẹ, tuổi thai và ĐMDG thai nhi đều được tính toán. Theo dõi chỉ thực hiện được trên 96127 trường hợp trong đó có 326 ca trisomy 21 và 325 ca có những bất thường nhiễm sắc thể khác (bảng 3), tuổi thai trung bình ở thời điểm khảo sát là 12 tuần và tuổi mẹ trung bình là 31 tuổi.

Bảng 3: Nghiên cứu đa trung tâm kết hợp với Hiệp Hội Y Khoa Thai Nhi (FMF). Số lượng các thai kì có ĐMDG dày trên bách phân vị thứ 95 và nguy cơ ước tính mắc HC Down dựa vào tuổi mẹ, ĐMDG và chiều dài đầu mông là lớn hay bằng 1 phần 300 (Snijders và cộng sự 1998)

Fetal karyotype	N	NT >95 th centile	Risk ≥1 in 300
Normal	95,476	4,209 (4.4%)	7,907 (8.3%)
Trisomy 21	326	234 (71.2%)	268 (82.2%)
Trisomy 18	119	89 (74.8%)	97 (81.5%)
Trisomy 13	46	33 (71.7%)	37 (80.4%)
Turner syndrome	54	47 (87.0%)	48 (88.9%)
Triploidy	32	19 (59.4%)	20 (62.5%)
Other*	64	41 (64.1%)	51 (79.7%)
Total	96,127	4,767 (5.0%)	8,428 (8.8%)

Nguy cơ ước đoán của trisomy 21 là lớn hơn hay bằng 1 phần 300 chiếm 8% thai kỳ bình thường, chiếm 82% thai mắc trisomy 21 và 78% thai có những bất thường nhiễm sắc thể khác, với tỉ lệ dương tính giả 5% và tỉ lệ phát hiện là 77%.

Sẩy thai tự nhiên

Tầm soát những bất thường nhiễm sắc thể ở tam cá nguyệt 1, thì tốt hơn ở tam cá nguyệt 2, có lợi là chẩn đoán sớm hơn và ít chảy máu khi chấm dứt thai kỳ (đối với những cặp vợ chồng chọn cách chấm dứt thai kỳ). Điểm bất lợi lớn là những test tầm soát sớm giúp nhận diện những thai có bất thường nhiễm sắc thể và những thai này thường có khuynh hướng tự sẩy thai. Khoảng 30% thai kỳ có bất thường nhiễm sắc thể sẽ chết trong khoảng 12 tuần đến cuối thai kỳ.

Do đó, đây chính là điều thường bị phê phán của tất cả những phương pháp sàng lọc tiền sanh, bao gồm cả sinh hóa máu mẹ ở tam cá nguyệt hai, bởi vì tỉ lệ thai chết trong khoảng từ 16 tuần đến cuối thai kỳ chỉ khoảng 20%.

Trong một số nghiên cứu sàng lọc tiền sản, chúng ta không thể xác định được có bao nhiêu thai kỳ trisomy 21 đã được chấm dứt thai kỳ có thể sẽ sống nếu được sinh ra. Tuy nhiên có thể đánh giá được sự ảnh hưởng chương trình tầm soát tiền sản trên tần suất trisomy 21 trong những trẻ sinh ra sống, điều này có thể thực hiện được bằng cách so sánh số trẻ sinh ra sống mắc trisomy 21 với con số được ước đoán dựa trên tần suất trisomy 21 liên quan với tuổi mẹ và sự phân phối tuổi mẹ trong dân số khảo sát.

Trong nghiên cứu tầm soát của FMF, bằng cách kết hợp yếu tố tuổi mẹ và ĐMDG thai nhi, điểm cắt nguy cơ là 1 phần 300, kết quả tỉ lệ dương tính giả là 8%, tỉ lệ phát hiện là 82% (Snijder và cộng sự 1998). Người ta ước đoán rằng chương trình tầm soát tiền sản được theo sau bằng test chẩn đoán xâm lấn và chọn cách chấm dứt thai kỳ đối với những thai nhi mắc trisomy 21 sẽ làm giảm tần suất của trẻ trisomy 21 từ 78-82%.

Độ mờ da gáy – hiệu quả của chương trình tầm soát trisomy 21

- Những nghiên cứu tiền cứu trên 200000 thai kỳ, có hơn 900 thai trisomy 21, đã cho thấy rằng chương trình tầm soát ĐMDG có thể phát hiện hơn 75% thai nhi trisomy 21 với tỉ lệ dương tính giả 5%.
- ĐMDG dày không nhất thiết để phát hiện những thai trisomy có khuynh hướng chết trong tử cung.
- Tỉ lệ phát hiện trisomy 21 qua chương trình tầm soát ĐMDG thì chỉ cao hơn tỉ lệ phát hiện những thai kỳ mắc trisomy 21 sẽ sinh sống từ 2 – 3%.

Những nghiên cứu quan sát

Khả năng có được sự đo đạc ĐMDG chuẩn thì tùy thuộc vào chương trình đào tạo tốt, tuân theo một kỹ thuật chuẩn và động lực của mỗi người siêu âm. Cả 3 yếu tố này đều được chứng minh qua những kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu quan sát và nghiên cứu can thiệp. Trong những nghiên cứu này các nhà siêu âm đã được yêu cầu kiểm tra những bản lưu lại các đo đạc ĐMDG mà không ảnh hưởng đến kết quả (Nicolaides 2004). Vì vậy, những số đo ĐMDG đúng đã đạt được trên 99% trường hợp trong các nghiên cứu can thiệp, nhưng chỉ đạt 75% trường hợp trong các nghiên cứu

quan sát. Hơn nữa, trong các nghiên cứu can thiệp, có sự tăng ĐMDG trong 76,8% các trường hợp trisomy 21 và 4,2% trong các trường hợp nhiễm sắc thể bình thường, so với tỉ lệ tương ứng là 38,4% và 5% trong các nghiên cứu quan sát.

Trong những nghiên cứu quan sát, siêu âm được thường tiến hành ở những tuổi thai không thích hợp và nhà siêu âm không được huấn luyện hoàn hảo và họ không được hỗ trợ đúng mức để đo ĐMDG. Ví dụ, trong một nghiên cứu các nhà siêu âm được hướng dẫn đo ĐMDG không được quá gian cần thiết để đo chiều dài đầu mông, ĐMDG thai nhi chỉ đo thành công ở 66% (Robert và cộng sự).

Trong một nghiên cứu khác, chiều dài đầu mông thai nhi ngắn hơn 33mm ở 54% trường hợp và những nhà siêu âm được hướng dẫn đo ĐMDG trong vòng 3 phút đã không thể đo được trong 42% trường hợp (Kornman và cộng sự 1996)

Những vấn đề thuộc về phương pháp học ngày càng được đề cao hơn trong một nghiên cứu có 47053 đơn thai ở tuổi thai từ 6 – 16 tuần (Wald và cộng sự 2003).

Trong 23% bệnh nhân có số đo ĐMDG không hợp lệ bởi vì siêu âm được tiến hành ở tuổi thai không thích hợp hoặc nhà siêu âm không đo chuẩn hoặc không có hình ảnh nào có chất lượng chấp nhận được.

Bằng chứng nữa về sự khác nhau giữa nghiên cứu quan sát và nghiên cứu can thiệp được đưa ra bởi Crossley và cộng sự (2002). Trong nghiên cứu quan sát này có 17229 thai kỳ chọn lọc và ĐMDG thai nhi được đo thành công ở 73% trường hợp. Trong một nghiên cứu sau đó có khoảng hơn 2000 thai kỳ – những kết quả siêu âm được gởi lại cho sản phụ – ĐMDG thai nhi được đo thành công ở 99,8% trường hợp.

Độ mờ da gáy và sinh hóa huyết thanh của mẹ

Những thai kỳ trisomy có liên quan với sự thay đổi nồng độ các sản phẩm khác nhau của nhau thai trong huyết thanh mẹ. Bao gồm AFP, β-hCG tự do, UE₃, Inhibin A và PAPP-A. Tầm soát ở tam cá nguyệt 2 được thực hiện dựa trên tuổi mẹ và sự phôi hợp của AFP, β-hCG tự do, UE₃, Inhibin A có thể phát hiện 50 -75 % thai kỳ trisomy 21 với tỉ lệ dương tính giả là 5%. Tầm soát ở tam cá nguyệt 1 được thực hiện dựa trên sự phôi hợp của tuổi mẹ, β-hCG tự do trong huyết thanh và PAPP-A có thể giúp phát hiện được 60% thai kỳ trisomy 21 với tỉ lệ dương tính giả là 5%.

Tuy nhiên, một yếu tố thiết yếu của tầm soát sinh hóa là xác định tuổi thai chính xác bằng siêu âm, nếu không tỉ lệ phát hiện bị giảm đi khoảng 10%.

ĐMDG và test huyết thanh mẹ trong tam cá nguyệt một

Ở những thai kỳ trisomy 21 vào thời điểm 12 tuần, nồng độ β -hCG trong huyết thanh mẹ (khoảng 2 MoM) cao hơn nồng độ β -hCG ở thai có bộ nhiễm sắc thể bình thường trong khi đó nồng độ PAPP- A (khoảng 0,5MoM) lại thấp hơn. Sự khác biệt về nồng độ β - hCG tự do trong huyết thanh mẹ giữa thai kỳ bình thường và thai kỳ trisomy 21 gia tăng theo tuổi thai, còn sự khác biệt của PAPP- A sẽ giảm với tuổi thai.

Những sự khác biệt tạm thời trong ngưỡng của các dấu chứng này, mối tương quan và sự kết hợp với cân nặng của bà mẹ nên được tính toán vào nguy cơ để đưa ra một nguy cơ chính xác của bệnh nhân.

Không có sự liên quan đáng kể nào giữa ĐMDG thai nhi với nồng độ β -hCG hoặc PAPP- A trong huyết thanh mẹ ở cả thai kỳ trisomy 21 và thai kỳ có bộ nhiễm sắc thể bình thường và vì thế những dấu chứng trên siêu âm và những dấu chứng sinh hóa có thể kết hợp lại để đưa ra sự tầm soát hiệu quả hơn từng hai phương pháp riêng biệt (Spencer và cộng sự 1999). 6 nghiên cứu tầm soát tiền cứu đã xác nhận tính hợp lý và tính hiệu quả của việc kết hợp ĐMDG thai nhi và nồng độ β -hCG tự do cùng với nồng độ PAPP-A. Trên dữ liệu kết hợp của một nghiên cứu gồm 38804 thai kỳ, có 182 thai kỳ trisomy 21, tỉ lệ phát hiện trisomy 21 là 86 % và tỉ lệ dương tính giả là 5% (Nicolaides 2004)

Nồng độ β -hCG tự do và PAPP-A ở thai trisomy 18 và trisomy 13 thì giảm. Trong số những trường hợp bất thường nhiễm sắc thể giới tính β -hCG trong huyết thanh mẹ thì bình thường còn PAPP-A lại thấp. Nồng độ β -hCG tự do trong huyết thanh mẹ ở trường hợp tam bội có nguồn gốc từ bố thì tăng đáng kể, trong khi PAPP-A giảm nhẹ. Tam bội có nguồn gốc từ mẹ thì liên quan với việc giảm đáng kể nồng độ β -hCG tự do và PAPP- A trong huyết thanh mẹ. Sàng lọc bằng phổi hợp ĐMDG, PAPP-A, free β -hCG có thể phát hiện khoảng 90% tất cả các loại bất thường nhiễm sắc thể với tỉ lệ dương tính giả 1%, và với trisomy 21 thì tỉ lệ dương tính giả là 5%.

Một sự tiến bộ quan trọng trong phân tích sinh hóa là xuất hiện của một kỹ thuật mới (random access immunoassay analyser using time - resolved - amplified - cryptate - emission). Kỹ thuật này sẽ đưa ra những thông số tự động hóa, chính xác và có thể

làm lại được trong vòng 30 phút sau khi lấy máu thử. Điều này giúp cho sự kết hợp giữa sinh hóa, siêu âm và tham vấn chỉ trong một lần thăm khám của bệnh (OSCAR) (Bindra và cộng sự 2002, Spencer và cộng sự 2003 b).

ĐMDG thai nhi và test huyết thanh máu mẹ ở tam cá nguyệt hai

Ở những phụ nữ có test sinh hóa ở tam cá nguyệt 2 sau tầm soát ĐMDG ở tam cá nguyệt 1 thì nguy cơ ban đầu cần được hiệu chỉnh để tính những kết quả tầm soát ở tam cá nguyệt 1. Những nghiên cứu tiền cứu về chương trình tầm soát được thực hiện bằng cách phối hợp ĐMDG thai nhi ở tam cá nguyệt 1 và sinh hóa huyết thanh mẹ ở tam cá nguyệt 2 đã báo cáo rằng: với tỉ lệ dương tính giả là 5%, tỉ lệ phát hiện trisomy 21 là 85 – 90% cũng tương đương với chương trình tầm soát kết hợp ở tam cá nguyệt 1 (Nicolaides 2004).

Sự hợp nhất của các test chẩn đoán ở tam cá nguyệt một và tam cá nguyệt hai

Một kiểu thống kê kết hợp ĐMDG thai nhi và PAPP-A trong huyết thanh mẹ ở tam cá nguyệt 1 với nồng độ β -hCG tự do, UE₃ và inhibin A ở tam cá nguyệt 2, đã đánh giá rằng với tỉ lệ dương tính giả là 5%, tỉ lệ phát hiện trisomy 21 có thể đạt đến 94% (Wald và cộng sự 1999). Kỹ thuật chẩn đoán này không làm hài lòng thai phụ, thứ nhất hai giai đoạn. Thứ hai, với một kết quả siêu âm mà không nhận được thông tin rằng thai nhi có bình thường hay không, thứ ba phải chấp nhận chẩn đoán và chấm dứt thai kỳ ở tam cá nguyệt hai thay vì ở tam cá nguyệt một. Vì thế, điều này có nghĩa là ngay cả khi cho rằng test có tính lý thuyết này là đúng nhờ vào những nghiên cứu tiền cứu thì nó cũng sẽ không đạt được sự chấp nhận rộng rãi trên thực tế.

Sự hợp lý của việc ứng dụng tính hợp nhất có thể được sáng tỏ dựa trên kết quả của một nghiên cứu quan sát đa trung tâm (SYRUSS) ở tam cá nguyệt một và hai (Wald và cộng sự 2003 a). Tiến hành đo ĐMDG ở tam cá nguyệt một và lấy mẫu huyết thanh ở tam cá nguyệt một và hai, tất cả dữ liệu khác được phân tích hồi cứu. Tuy nhiên, trong số 47053 phụ nữ được lựa chọn, chỉ có 60% thai phụ có đầy đủ các yếu tố của mẫu protocol. Trong nghiên cứu này, có 101 thai nhi trisomy 21 và những hình ảnh NT đạt chỉ có được ở 75 ca. Dữ liệu có được từ thống kê đã gợi ý rằng với tỉ lệ dương tính giả là 5%, thì 93% thai nhi trisomy 21 được phát hiện từ test hợp nhất. Tuy nhiên, có vẻ như cách làm này không chính xác. Ví dụ tỉ lệ phát hiện được là 71% nếu dựa vào double test, 77% nếu dựa vào triple test, và 83% nếu dựa vào quadruple

test. Kết quả này cao hơn thật sự so với những tỉ lệ tương ứng đã được báo cáo bởi các tác giả này trong những nghiên cứu tầm soát tiền cứu của họ (Wald và cộng sự) là 61%, 66% và 75%.

Một nghiên cứu tương tự ở Mỹ (FASTER trial), đã được báo cáo ở phân nhóm trên gồm 33557 thai kỳ, các dữ liệu ở tam cá nguyệt một và tam cá nguyệt hai đều được hoàn tất. Kết quả: 84 trường hợp trisomy 21 (Malone và cộng sự 2004). Kết quả cho thấy với tỉ lệ dương tính giả là 5,4%, 90% thai trisomy 21 được phát hiện.

Những nghiên cứu tiền cứu đã cho thấy rằng những kết quả như vậy có được từ chương trình tầm soát ĐMDG thai nhi và β -hCG tự do cùng với PAPP-A trong máu mẹ ở tam cá nguyệt một (Bindra và cộng sự 2002, Spencer và cộng sự 2003b).

Vì thế, trong tầm soát, cần thiết phải chú ý đến chất lượng của siêu âm và sinh hóa hơn là sự phát triển của những phương pháp nghiên cứu mang tính lý thuyết sẽ làm trì hoãn chẩn đoán đến tam cá nguyệt hai và trong một số trường hợp, không thể ứng dụng được cho thực hành lâm sàng.

Chương trình tầm soát bằng độ mờ da gáy và sinh hóa huyết thanh máu mẹ

- Ở thai trisomy 21 lúc tuần thứ 11-13⁺⁶, nồng độ β-hCG tự do trong máu huyết thanh mẹ thì cao hơn (vào khoảng 2 MoM) còn PAPP- A lại thấp hơn (khoảng 0,5MoM) so với những thai nhi bình thường.
- Không có mối liên hệ đáng kể nào giữa ĐMDG thai nhi và nồng độ β-hCG tự do hoặc trong huyết thanh mẹ ở cả thai trisomy 21 và thai kỳ bình thường. Những dấu chứng trên siêu âm và trên sinh hóa có thể được kết hợp để đưa ra chương trình tầm soát hiệu quả hơn so với mỗi phương pháp tiến hành riêng biệt nhau.
- Những nghiên cứu tiền cứu với hơn 5000 thai kỳ, có hơn 250 thai nhi trisomy 21, đã cho thấy chương trình tầm soát với sự phối hợp ĐMDG thai nhi và sinh hóa huyết thanh mẹ ở tam cá nguyệt 1 và tam cá nguyệt 2 có thể phát hiện được 85 -90 % thai trisomy 21 với tỉ lệ dương tính giả là 5%.
- Ở thai trisomy 18 và trisomy 13 nồng độ β-hCG tự do và PAPP-A giảm. Ở thai bất thường nhiễm sắc thể giới tính, nồng độ β-hCG tự do trong huyết thanh mẹ thì bình thường còn PAPP-A thấp. Thai kỳ tam bội có nguồn gốc từ cha nồng độ β-hCG tự do trong huyết thanh thì đặc biệt cao trong khi PAPP-A thì giảm nhẹ. Thai kỳ tam bội có nguồn gốc từ mẹ có sự giảm đáng kể của cả nồng độ β-hCG tự do và PAPP-A. Tầm soát bằng cách phối hợp ĐMDG thai nhi, β-hCG tự do và PAPP-A trong huyết thanh mẹ có thể phát hiện khoảng 90% tất cả các loại bất thường nhiễm sắc thể với tỉ lệ dương tính giả 1% và tỉ lệ dương tính giả là 5% đối với chương trình tầm soát trisomy 21.

THÁI ĐỘ CỦA PHỤ NỮ ĐỐI VỚI CHƯƠNG TRÌNH TÂM SOÁT Ở TAM CÁ NGUYỆT 1 SO VỚI Ở TAM CÁ NGUYỆT 2

Những nghiên cứu điều tra sự ưa chuộng của phụ nữ mang thai về các phương pháp tầm soát, đã báo cáo rằng một số lượng lớn ưa thích việc tầm soát được tiến hành vào tam cá nguyệt 1 hơn là tam cá nguyệt 2. Một điều đáng phê bình của chương trình tầm soát bằng ĐMDG là đối với một số phụ nữ có thai với ĐMDG dày sẽ phải đối mặt với những quyết định không cần thiết là sẽ thực hiện test xâm lấn và cuối cùng là chấm dứt thai kỳ đối với những thai bất thường nhiễm sắc thể dù rằng nếu không làm thì cũng sẽ sảy thai tự nhiên. Trong một nghiên cứu về sự ưa chuộng của phụ nữ, khoảng 70% trường hợp cho rằng họ sẽ chọn cách tầm soát ĐMDG ngay cả nếu tất cả thai kỳ nào mắc hội chứng Down được phát hiện bằng cách này đều sẩy thai trước tam cá nguyệt 2 (Nulvey và Wallace 2000)

Người phụ nữ muốn biết con của họ có mắc bệnh Down hay không mặc cho kết quả của thai kỳ như thế nào và họ cũng sẽ được cân nhắc về nguyên nhân cơ bản gây sẩy thai nếu điều đó xảy ra.

Tầm quan trọng thực tiễn khi tôn trọng quyền tự quyết

Tôn trọng quyền tự quyết là một bước chính trong đạo đức và luật y khoa. Điều chính yếu này buộc những nhà lâm sàng phải tìm ra và thực hiện theo những điều mà bệnh nhân ưa chuộng. Sự tôn trọng thỏa đáng đối với quyền tự quyết trong chương trình tầm soát ở tam cá nguyệt 1 cần phải gấp đôi.

Thứ nhất chẩn đoán sớm bất thường thai nhi và chấp nhận chấm dứt thai kỳ sớm là quan trọng đối với nhiều phụ nữ. Thứ hai, phần lớn những test tầm soát ở tam cá nguyệt 1 sẽ đưa ra sự chắc chắn cho nhiều phụ nữ không muốn thực hiện thủ thuật xâm lấn nếu nguy cơ bất thường thai thấp. Kết quả, việc chuẩn bị sẵn sàng các phương tiện tầm soát kỹ thuật cao giúp đề cao hết sức cho quyền tự quyết của phụ nữ mang thai.

Phần lớn phụ nữ mang thai thích được tầm soát và chẩn đoán ở tam cá nguyệt một hơn là tam cá nguyệt hai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Bindra R, Heath V, Liao A, Spencer K, Nicolaides KH. One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:219–25.

Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chervenak FA. Prenatal informed consent for sonogram: the time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med* 2001;20:1147–52.

Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, McBride E, Connor JM. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG* 2002;109:667–76.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Hecht CA, Hook EB. The imprecision in rates of Down syndrome by 1-year maternal age intervals: a critical analysis of rates used in biochemical screening. *Prenat Diagn* 1994; 14:729–38.

Kornman LH, Morssink LP, Beekhuis JR, DeWolf BTHM, Heringa MP, Mantingh A. Nuchal translucency cannot be used as a screening test for chromosomal abnormalities in the first trimester of pregnancy in a routine ultrasound practice. *Prenat Diagn* 1996;16:797–805.

Malone FD, Wald NJ, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) trial: principal results of the NICHD multicenter Down syndrome screening study. *SMFM* 2004, Abstract 1.

Mulvey S, Wallace EM. Women's knowledge of and attitudes to first and second trimester screening for Down's syndrome. *BJOG* 2000;107:1302–5.

Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867–9.

Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *BJOG* 1994;101:782–6.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SJ, Brizot M, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG* 1995;102:957–62.

Roberts LJ, Bewley S, Mackinson AM, Rodeck CH. First trimester fetal nuchal translucency: Problems with screening the general population 1. *BJOG* 1995;102:381–5.

Snijders RJM, Sebire NJ, Cuckle H, Nicolaides KH. Maternal age and gestational age-specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther* 1995;10:356–67.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Lancet 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:167–70.

Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:231–7.

Spencer K, Bindra R, Nix ABJ, Heath V, Nicolaides KH. Delta- NT or NT MoM: which is the most appropriate method for calculating accurate patient-specific risks for trisomy 21 in the first trimester? Ultrasound Obstet Gynecol 2003a;22:142–8.

Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. BJOG 2003b;110:281–6.

Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4,606 low-risk women. Lancet 1986;1:1287–93.

Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999;341:461–7.

Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM; SURUSS Research Group. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). Health Technol Assess 2003a;7:1–77.

Wald NJ, Huttly WJ, Hackshaw AK. Antenatal screening for Down's syndrome with the quadruple test. Lancet 2003b;361:835–6.

2

HÌNH ẢNH SIÊU ÂM THAI VỀ BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ

Mỗi bất thường NST đều có biểu hiện về kiểu hình riêng. Chương này sẽ mô tả những hình ảnh trên siêu âm của HC Down và những bất thường NST chính khác trong tam cá nguyệt một và tam cá nguyệt hai.

SIÊU ÂM TAM CÁ NGUYỆT MỘT

Ở giai đoạn tuần thứ 11-13⁺⁶, tất cả bất thường NST chính đều có liên quan đến ĐMDG dày (Snijders và cộng sự 1998). Ở trisomy 21, 13, 18 thì ĐMDG dày tương tự nhau khoảng 2,5 mm trên trị số trung bình bình thường theo chiều dài đầu móng. Ở hội chứng Turner thì ĐMDG khoảng 8mm trên trị số trung bình bình thường.

Ngoài ĐMDG dày, ở trisomy 21, 60-70 % thai nhi không xương mũi, 25% thai nhi có xương hàm trên ngắn, 80% thai nhi có sóng Doppler bất thường ở ống tinh mạch. Ở trisomy 18, có dấu hiệu sớm về thai chậm phát triển trong tử cung, khuynh hướng nhịp tim chậm ở 30% trường hợp, không có xương mũi ở 55% trường hợp, và 75% chỉ có một động mạch rốn. Ở trisomy 13, 70% trường hợp có nhịp tim nhanh và có dấu hiệu thai chậm phát triển trong tử cung sớm, bàng quang to, não thất duy nhất, thoát vị rốn ở 40% trường hợp. Ở hội chứng Turner, 50% thai nhi có nhịp nhanh và có dấu hiệu sớm của thai chậm phát triển trong tử cung. Ở những thể tam bội, có những dấu hiệu bất thường của thai như chậm phát triển trong tử cung không đối xứng, 30% nhịp chậm, não thất duy nhất, thoát vị rốn, hố sau lớn (40%), 30% thai nhi có những thay đổi về hàm.

Không có xương mũi

1866, Langdon Down ghi nhận rằng đặc trưng phổ biến của bệnh nhân trisomy 21 là xương mũi nhỏ. Những nghiên cứu về hình thái những bệnh nhân có hội chứng Down cho thấy 50% trường hợp có xương mũi ngắn bất thường (Farcas và cộng sự 2001). Tương tự những nghiên cứu sau này dựa vào quang tuyến đối với các trường hợp mắc trisomy 21 mà bị sẩy thai cho thấy 50% thai không có xương hay thiếu sản xương mũi. Những nghiên cứu về siêu âm thai 15-24 tuần cho kết quả là 65% thai có trisomy 21 không có xương mũi hay xương mũi ngắn.

Xương mũi của thai có thể thấy trên siêu âm ở thai tuần thứ 11-13⁺⁶ (Cicero và cộng sự 2001). Một vài nghiên cứu đã chứng minh rằng có mối liên hệ chặt chẽ giữa không có xương mũi và trisomy 21, kết luận này cũng tương tự cho những bất thường nhiễm sắc thể khác (Nicolaides 2004). Kết hợp dữ liệu từ những nghiên cứu này cho thấy: trong tổng số 15822 trường hợp thai được nghiên cứu: 97.4% trường hợp thực hiện thành công mặt phẳng dọc giữa để khảo sát xương mũi, trong đó không có xương mũi chiếm 1.4% thai có bộ NST bình thường, chiếm 69% nhóm thai mắc trisomy 21.

Một ghi nhận quan trọng khác của những nghiên cứu này là tỉ lệ không có xương mũi giảm theo với chiều dài đầu móng, và tăng theo độ mờ da gáy dày, thường gấp ở người Châu Phi - vùng Caribê hơn ở người da trắng. Tóm lại, việc tính toán tỉ lệ likelihood trong chương trình sàng lọc trisomy 21 phải dựa trên sự hiệu chỉnh theo nhiều yếu tố (Cicero và cộng sự 2004).

Phối hợp sàng lọc sinh hóa máu mẹ và siêu âm tam cá nguyệt một

Một nghiên cứu mô tả có nhóm chứng gồm 100 trường hợp trisomy 21 và 400 trường hợp thai phụ đơn thai có bộ NST bình thường ở tuần thứ 11-13⁺⁶, việc sàng lọc trisomy 21 được thực hiện bằng việc phối hợp giữa siêu âm đo ĐMDG, xem có hoặc không có xương mũi và đo free β-hCG và PAPP A trong huyết thanh máu mẹ (Cicero và cộng sự 2003), với giả định tỉ lệ dương giả là 5%, tỉ lệ phát hiện trisomy 21 có thể đến 97%.

Kiểm tra xương mũi

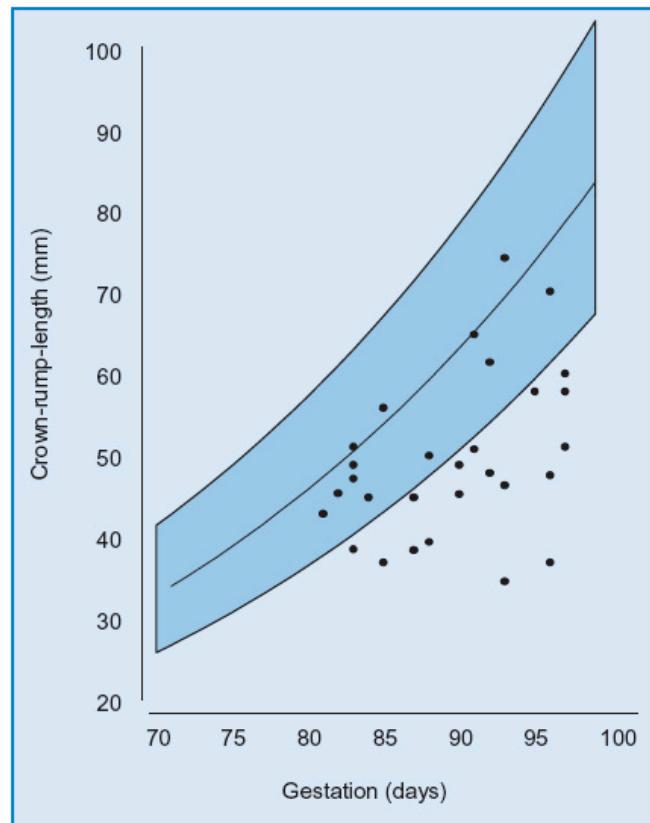
- Tuổi thai từ tuần thứ 11-13⁺⁶ và chiều dài đầu mông từ 45-84 mm.
- Hình phổi phóng to, trên màn hình chỉ còn thấy đầu và ngực trên của thai nhi.
- Mặt cắt dọc giữa của thai phổi được quan sát bằng cách giữ đầu dò song song với đường trực diện của mũi.
- Hình ảnh ở mũi biểu hiện ở 3 đường phân biệt: đường trên cùng là da, đường dày lên và có echo dày so với các tổ chức dưới da đó là xương mũi, đường thứ 3 hầu như liên tục với da nhưng nằm cao hơn đó là đỉnh của mũi.
- Ở tuần thứ 11-13⁺⁶, 95% các trường hợp có thể thực hiện thành công mặt cắt dọc giữa.
- Ở thai có bộ NST bình thường, tỉ lệ không có xương mũi ít hơn 1% ở người da trắng và khoảng 10% ở người Châu Phi vùng Caribê.
- Dấu hiệu không có xương mũi gấp 60-70% trường hợp thai mắc trisomy 21, 50% trường hợp thai mắc trisomy 18, 30% trường hợp thai mắc trisomy 13.
- Với tỉ lệ dương giả là 5%, chương trình sàng lọc phổi hợp siêu âm đo ĐMDG, đánh giá xương mũi và đo lượng free β-hCG và PAPP A trong huyết thanh máu mẹ có khả năng phát hiện 95% trường hợp thai mắc trisomy 21.
- Việc huấn luyện và cấp chứng chỉ về khả năng thực hiện những mặt cắt trên cho các nhà làm siêu âm, những người đảm nhiệm việc kiểm tra hình thái thai nhi, thật sự rất cần thiết.

Chiều dài đầu mông (CRL)

Trisomy 18 và các thể tam bội liên quan đến thai chậm phát triển trong tử cung (TCPTTTC) thể trung bình và nặng, trisomy 13 và hội chứng Turner liên quan đến thai chậm phát triển trong tử cung thể nhẹ, trong khi trisomy 21 thì thai hầu như phát triển bình thường (Hình 1, Nicolaides và cộng sự 1996).

Chiều dài đầu mông và những bất thường NST

- Trisomy 18 và thể tam bội liên quan đến TCPTTC thể trung bình và nặng
- Trisomy 13 và hội chứng Turner liên quan đến TCPTTC thể nhẹ
- Trisomy 21 hầu như phát triển bình thường

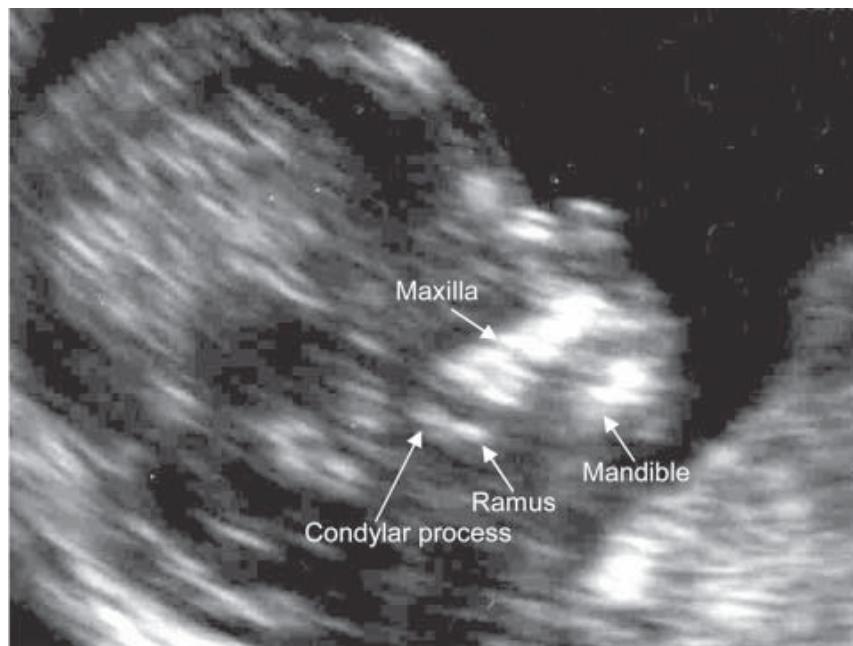


Hình 1: Chiều dài đầu mông của những thai thể tam lệch bội được phân bố chủ yếu dưới bách phân vị thứ 50 ở trên biểu đồ của những thai có bộ NST bình thường (bình thường, giữa bách vị thứ 5 và thứ 95)

Chiều dài xương hàm trên

Langdon Down đã mô tả một số thai nhi mắc trisomy 21 có “mặt dẹt”, điều này có thể là kết quả của sự kém phát triển xương hàm trên. Nhiều nghiên cứu về hình thái học và quang tuyến ở bệnh nhân có hội chứng Down đã chứng minh có hơn 50% kém phát triển xương hàm trên (Farcas và cộng sự 2001).

Xương hàm trên của thai nhi có thể được thấy dễ dàng và đo ở tuần thứ 11-13⁺⁶ (Cicero và cộng sự 2004). Đầu tiên ta cắt mặt cắt dọc giữa sau đó nghiêng nhẹ về phía sau, ta có thể thấy được cả xương hàm trên và xương hàm dưới (hình 2). Ở những thai có NST bình thường, chiều dài xương hàm trên tăng cùng với chiều dài đầu móng (tăng 0.1 mm khi chiều dài đầu móng tăng 1 mm). Ở thai mắc trisomy 21, chiều dài trung bình xương hàm trên thấp hơn một cách có ý nghĩa so với chiều dài đầu móng.



Hình 2: Hình trên siêu âm lúc 12 tuần mô tả chiều dài xương hàm trên.

Tuy nhiên, có mối liên quan có ý nghĩa giữa chiều dài xương hàm trên và ĐMDG dày, ở những thai không có xương mũi xương hàm trên ngắn hơn ở những thai có xương mũi. Nói tóm lại, xương hàm trên ngắn là một yếu tố độc lập có thể đóng góp vào trong chương trình tầm soát HC Down đã được xác định. Ở những thai có bất thường NST khác thì yếu tố xương hàm trên ngắn không có sự khác biệt có ý nghĩa so với thai bình thường.

Chiều dài tai

Sau sanh, tai ngắn hâu như là dấu hiệu lâm sàng luôn có ở những bệnh nhân mắc HC Down. Tai của thai nhi có thể được thấy và đo dễ dàng ở tuần thứ 11-13⁺⁶ (Sacchini và cộng sự 2003). Mặc dù ở thai mắc trisomy 21, chiều dài tai trung bình thấp hơn có ý nghĩa so với chiều dài đầu móng trung bình, nhưng độ lệch so với bình thường thì quá nhỏ, do đó không hữu dụng trong chương trình sàng lọc HC Down.

Chiều dài xương đùi và xương cánh tay

Trisomy 21 có đặc điểm là vóc người nhỏ, tình trạng này liên quan đến hiện tượng chiều dài xương đùi ngắn và xương cánh tay ngắn ở tam cá nguyệt hai. Ở tuần thứ 11-13⁺⁶, thai mắc trisomy 21 có xương đùi và xương cánh tay ngắn hơn có ý nghĩa so với CRL trung bình, nhưng độ lệch so với thai bình thường thì quá nhỏ, do đó không hữu dụng trong chương trình sàng lọc HC Down (Longo và cộng sự 2004).

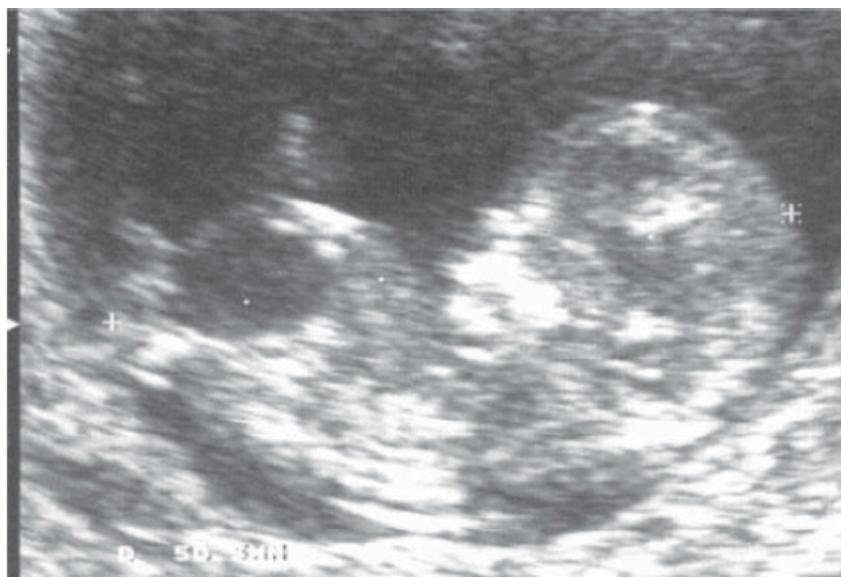
Một động mạch rốn

Một động mạch rốn được tìm thấy ở 1% trẻ sinh ra, nó thường liên quan đến những biến dạng của tất cả hệ thống cơ quan chính và bất thường bộ NST. Ở tam cá nguyệt một, động mạch rốn có thể được quan sát thấy phổ màu dòng chảy của nó, ở cả 2 bên bàng quang và liên tục với dây rốn, thấy được qua mặt cắt bụng dưới. Ở tuần thứ 11-13⁺⁶, có một động mạch rốn xuất hiện ở 3% thai có bộ NST bình thường và 80% thai mắc trisomy 18 (Rembouskos và cộng sự 2003). Ở những thai có một động mạch rốn, số lượng thai mắc trisomy 21 được quan sát thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa so với số lượng ước tính dựa trên tuổi thai và ĐMDG. Ngược lại, một động mạch rốn lại gia tăng gấp 7 lần nguy cơ mắc trisomy 18. Tuy nhiên, một tỉ lệ cao những thai mắc trisomy 18 có những bất thường nặng mà những dấu hiệu này dễ dàng phát hiện ở tuần thứ 11-13⁺⁶ và một số bất thường khác được phát hiện ở tuần thứ 16 - 20. Do đó, tìm kiếm dấu hiệu một động mạch rốn không thích hợp lầm cho chỉ định thực hiện karotype cho thai.

Bàng quang to

Bàng quang thai nhi có thể thấy được ở khoảng 80% thai 11 tuần, và ở tất cả các trường hợp thai 13 tuần. Ở tuổi thai này, bàng quang thai nhi dài dưới 6 mm. Bàng quang thai nhi to ở trong tam cá nguyệt một được định nghĩa khi đường kính bàng quang lớn hơn hay bằng 7 mm, được tìm thấy ở 1 phần 1500 thai kỳ (hình 3). Khi đường kính bàng quang từ 7-15 mm thì tỉ suất mắc bất thường bộ NST 13 và 18 là 20%, nhưng ở nhóm NST bình thường thì đến 90% trường hợp dấu hiệu này tự nhiên biến mất (Liao và cộng sự 2003). Ngược lại, khi đường kính bàng quang lớn hơn 15mm, thì tỉ suất mắc bộ NST bất thường là 10%, và trong nhóm có bộ NST bình thường thì yếu tố này lại liên quan đến sự tắc nghẽn hệ niệu. Bàng quang lớn đi kèm ĐMDG dày, thấy ở 75% có bất thường bộ NST và 30% trường hợp có bộ NST bình

thường. Sau khi tính nguy cơ dựa vào tuổi mẹ và ĐMDG, thì sự hiện diện bàng quang lớn làm tăng giá trị tiên lượng lên 6.7 lần, đối với Trisomie 13 và 18.



Hình 3: Hình trên siêu âm lúc 12 tuần mô tả bàng quang to.

Thoát vị rốn

Ở tuần thứ 11-13⁺⁶, tỉ lệ thoát vị rốn khoảng 1 phần 1000, cao hơn gấp 4 lần ở trẻ sanh sống. Tần suất mắc bất thường NST, chủ yếu là trisomy 18, khoảng 60%, so với 30% ở giữa thai kỳ và 15% ở trẻ sơ sinh. Nguy cơ mắc trisomy 18 tăng theo tuổi mẹ, vì trisomy 18 liên quan đến một tỉ lệ cao thai chết trong tử cung, do đó tần suất mắc bất thường này giảm theo tuổi thai. Ngược lại, tỉ lệ thai chết lưu ở những thai có thoát vị rốn nhưng bộ NST bình thường thì không cao hơn những thai không có thoát vị rốn. Tóm lại, tỉ lệ mắc thoát vị rốn và nguy cơ liên quan đến bất thường NST gia tăng theo tuổi mẹ và giảm theo tuổi thai (Snijders và cộng sự 1995).



Hình 4: Hình trên siêu âm lúc 12 tuần mô tả thoát vị rốn và ĐMDG dày của thai mắc trisomy 18

Nang đám rối mạng mạch và echo dày trong tim

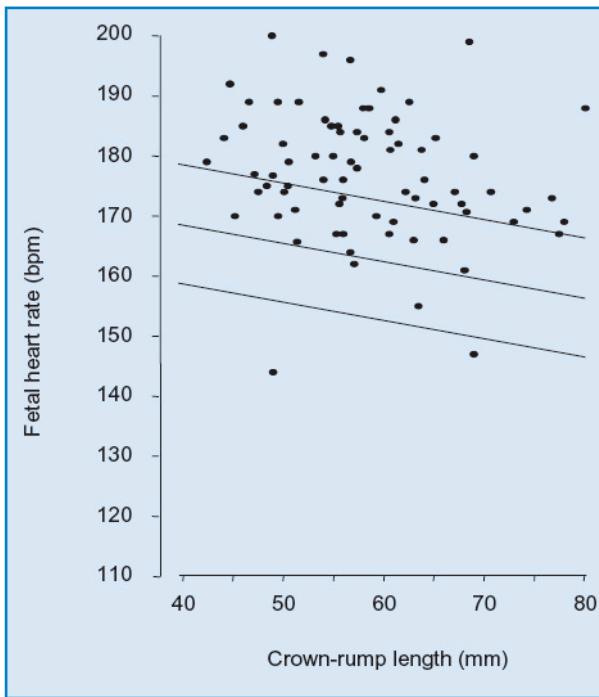
Ở tuần thứ 11- 14, tỉ lệ mắc nang đám rối mạng mạch, dãy bể thận và điểm echo dày trong tim là 2.2; 0.9 và 0.6% (Whitlow và cộng sự 1998). Những kết quả cho thấy rằng ở tam cá nguyệt hai, tần suất có những dấu hiệu này ở nhóm NST bất thường cao hơn so với nhóm thai bộ NST bình thường. Tuy nhiên ước tính giá trị tiên lượng đòi hỏi nghiên cứu ở nhiều thai bất thường NST hơn nữa để xác định tỉ lệ thực sự của những dấu hiệu này.

Thể tích bánh nhau

Thể tích bánh nhau xác định ở tuần thứ 11-13⁺⁶ bằng siêu âm 3D, tăng theo chiều dài đầu mông. Ở những thai trisomy 21, sự khác biệt không có ý nghĩa so với thai bình thường.

Nhip tim thai

Ở thai kỳ bình thường, nhịp tim thai tăng từ 100 lần/phút ở tuần thứ 5 đến 170 lần/phút ở tuần thứ 10 và sau đó giảm 155 lần/phút ở tuần thứ 14. Ở tuần thứ 11-13⁺⁶, trisomy 13 và hội chứng Turner liên quan đến nhịp tim nhanh, trong khi trisomy 18 và các thể tam bội liên quan đến nhịp tim chậm (Liao và cộng sự 2001). Ở trisomy 21, có sự tăng nhẹ nhịp tim thai. Đo nhịp tim thai không có ý nghĩa nhiều cho việc sàng lọc trisomy 21 ở tam cá nguyệt một, nhưng nó là hiệu quả trong việc nhận diện thai có trisomy 13.



Hình 5: Nhịp tim của những thai mắc trisomy 13 được phân bố chủ yếu trên bách phân vị thứ 50 ở biểu đồ của những thai có bộ NST bình thường (bình thường, giữa bách vị thứ 5 và thứ 95).

Doppler ống tĩnh mạch

Ống tĩnh mạch là chỗ nối duy nhất dẫn máu trực tiếp chứa oxygen từ tĩnh mạch rốn đến mạch vành và vòng tuần hoàn não thông qua lỗ van bầu dục vào nhĩ trái. Dòng chảy trong ống tĩnh mạch có dạng sóng đặc trưng với vận tốc cao trong suốt thời kỳ tâm thu thất (sóng S), và tâm trương (sóng D), và dòng chảy trở về trong suốt quá trình nhĩ co (sóng a). Ở tam cá nguyệt hai và ba, dòng chảy bất thường với sự mất hay đảo ngược sóng a, được thấy ở các trường hợp đe dọa suy tim thai.

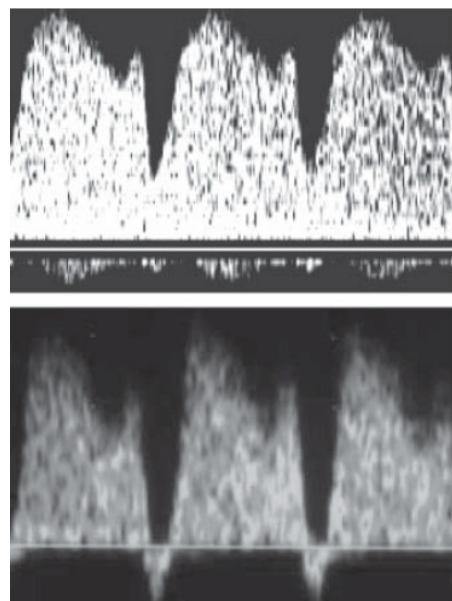
Ở tuần thứ 10-13⁺⁶, dòng chảy bất thường của ống tĩnh mạch có liên quan đến bất thường NST, bất thường tim thai, và tiên lượng xấu cho thai kỳ (Matias và cộng sự 1998, Borrell và cộng sự 2003). Những nghiên cứu từ những trung tâm chuyên khoa trên 5000 thai phụ trong đó có 280 thai mắc trisomy 21, đã chứng minh rằng ở tuần thứ 10-13⁺⁶, có bất thường dòng chảy ống tĩnh mạch chiếm khoảng 80% thai mắc trisomy 21 và 5% thai có bộ NST bình thường (Nicolaides 2004). Không có mối liên quan nào dù rất yếu giữa việc ĐMDG dày và tần suất bất thường trong dòng chảy ống tĩnh mạch. Những tìm kiếm này cho thấy việc đánh giá dạng sóng ống tĩnh mạch có

thể kết hợp với việc đo ĐMDG để nâng cao hiệu quả việc sàng lọc trisomy 21 bằng siêu âm sớm.

Kiểm tra dòng chảy ống TM cần thời gian và những bác sĩ có kỹ năng cao, hiện tại việc này vẫn chưa được thực hiện thường quy trong tam cá nguyệt một. Tuy nhiên kỹ thuật này sẽ được thực hiện ở những trung tâm chuyên khoa để đánh giá lại những trường hợp có nguy cơ giáp biên sau khi đã sàng lọc bằng đo ĐMDG và sinh hóa máu mẹ.

Dòng chảy bất thường ống tĩnh mạch và bất thường NST

- Ở tuần thứ 11-13⁺⁶, dòng chảy bất thường ống tĩnh mạch được thấy ở 5% thai có NST bình thường và khoảng 80% thai mắc trisomy 21.
- Việc đánh giá ống tĩnh mạch có thể kết hợp với đo ĐMDG để cải thiện hiệu quả sàng lọc sớm trisomy 21.
- Kiểm tra dòng chảy ống tĩnh mạch cần thời gian và những bác sĩ có kỹ năng cao, vì thế nó không thích hợp cho việc sàng lọc thường quy, nhưng nó có thể được sử dụng cho những trung tâm chuyên khoa để đánh giá lại những bệnh nhân có nguy cơ giáp biên sau khi sàng lọc bằng đo ĐMDG và sinh hóa máu mẹ.



Hình 6: Hình dạng sóng của ống tĩnh mạch lúc 12 tuần mô tả sóng a: bình thường (trên) và bất thường (dưới)

Doppler ở những mạch máu khác

Động mạch tử cung

Những nghiên cứu Doppler động mạch tử cung ở tuần thứ 11-13⁺⁶ cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số xung ở thai có NST bình thường và bất thường. Tóm lại có một tỉ lệ cao thai tử vong chu sinh và thai chậm phát triển trong tử cung của những thai bất thường NST chính, nhưng thường như không phải là hậu quả của bánh nhau bị suy trong tam cá nguyệt một. Doppler động mạch tử cung không phải là một test hữu ích cho việc sàng lọc bất thường NST.

Động mạch rốn

Doppler động mạch rốn không hữu ích cho việc sàng lọc trisomy 21. Tuy nhiên ở trisomy 18, trở kháng dòng chảy bị yếu được phát hiện nhiều và khoảng 20% tồn tại sự đảo ngược dòng chảy cuối tâm trương .

Tĩnh mạch rốn

Ở thai tam cá nguyệt hai và ba, sự co thắt trong dòng chảy tĩnh mạch rốn là dấu hiệu muộn và đe dọa tổn thương thai. Ở tuần thứ 11-13⁺⁶, sự co thắt trong dòng chảy tĩnh mạch rốn gấp ở 25% thai bình thường và 90% thai có Trisomy 13 và 18. Tuy nhiên ở thai mắc trisomy 21, tần suất có sự co thắt trong dòng chảy tĩnh mạch rốn không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với thai có NST bình thường.

Tĩnh mạch cảnh và Động mạch cảnh

Không có mối liên quan có ý nghĩa về chỉ số xung của tĩnh mạch cảnh và động mạch cảnh với ĐMDG, và cũng không thấy sự khác biệt có ý nghĩa giữa thai có NST bình thường và bất thường.

SIÊU ÂM TAM CÁ NGUYỆT HAI

Trong quá trình kiểm tra ở tam cá nguyệt hai cũng như tam cá nguyệt một, mỗi bất thường NST đều có tập hợp kiểu hình bất thường riêng (Snijders và Nicolaides 1996, Nicolaides và cộng sự 1992). Vì thế, người ta đề nghị rằng khi có một dấu hiệu bất thường được phát hiện trong siêu âm thường quy, những bất thường khác của loại bất thường NST nào mà liên quan đến dấu hiệu này phải được kiểm tra, nếu có thì nguy cơ bất thường NST này sẽ tăng lên nhiều. Ở trường hợp có dấu hiệu bất thường đơn lẻ, việc quyết định thực hiện những phương pháp xâm lấn hay không tùy thuộc vào loại bất thường đó là gì.

Bảng 1: Hình ảnh siêu âm của những bất thường NST phổ biến

	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	Tam bội	Turner
Dãn não thất bên	+	+	+	+	
Não thất duy nhất			+		
Nang đám rối mạng mạch		+			
HC Dandy Walker		+	+		
Chẻ mặt		+	+		
Cầm nhỏ		+		+	
Thiểu sản xương mũi	+				
Phù da gáy	+	+	+		
Nang nước vùng cổ					+
Thoát vị hoành			+	+	
Bất thường tim	+	+	+	+	+
Thoát vị rốn		+	+		
Hẹp tá tràng	+				
Hẹp thực quản	+	+			
Bất thường thận	+	+	+	+	+
Chi ngắn	+	+		+	+
Dính ngón	+				
Chồng ngón		+			
Đa ngón			+		
Hội chứng về ngón				+	
Chân khoèo		+	+	+	
TCPTTTC		+		+	+

Kiểu hình đặc trưng của các bất thường NST trên siêu âm

- Trisomie 21: liên quan với thiểu sản xương mũi, ĐMDG dày, bất thường tim, echo dày trong tim, hẹp tá tràng, ruột echo dày, ứ nước thận, xương đùi và xương cánh tay ngắn, chân dạng mang dép sandal, dính ngón hay thiểu sản đốt giữa ngón 5.
- Trisomie 18: liên quan đến đầu hình trái dâu, nang đám rối mạng mạch, bất sản thể chai, khoang hố sau lớn, chẻ mặt, cầm nhỏ, phù da cổ, dị tật tim, thoát vị hoành, hẹp thực quản, thoát vị rốn (luôn có ruột trong túi thoát vị), một động mạch rốn, bất thường thận, ruột echo dày, thoát vị màng não tủy, thai chậm tăng trưởng và ngắn chi, bất sản xương quay, chồng ngón và chân khoèo hay chân hình vòm.
- Trisomie 13: liên quan đến não thất duy nhất, não nhỏ, bất thường mặt, bất thường tim, thận lớn và echo dày, thoát vị rốn, và đa ngón phía xa.
- Tam bội: NST dư ra liên quan đến bệnh lý thai trứng và thai kỳ hiếm khi tồn tại quá 20 tuần. Khi có sự thành lập đôi bộ NST của mẹ, thai kỳ có thể tồn tại đến tam cá nguyệt ba. Bánh nhau thì vẫn bình thường nhưng nhỏ và thai bị chậm phát triển đối xứng nghiêm trọng, phổi biến là dãn não thất, cầm nhỏ, bất thường tim, thoát vị màng não tủy, hội chứng về ngón (đa ngón hoặc thiếu ngón), và biến dạng ngón kiểu "hitch-hiker"
- Hội chứng Turner: liên quan với khối nang nước vùng cổ lớn, phù toàn thân, tràn dịch màng phổi nhẹ và bụng, bất thường tim và thận hình móng ngựa "horseshoe", dấu hiệu nghi ngờ trên siêu âm là dãn nhẹ bể thận.

Dãn não thất bên

Tỉ suất sanh bé ra bị dãn não thất bên chiếm 1/1000. Những nguyên nhân bao gồm bất thường NST và di truyền, xuất huyết não hay nhiễm khuẩn, nhưng trong nhiều trường hợp thì không có nguyên nhân rõ ràng. Tần xuất chung của bất thường NST ở thai có dãn não thất bên là 10% và bất thường NST thường gặp nhất là trisomy 21, 18, 13 và tam bội. Tuần suất bất thường NST ở những trường hợp dãn não thất bên nhẹ và trung bình thì cao hơn ở những trường hợp dãn não thất bên nặng.

Não thất duy nhất

Tuần suất sanh có não thất duy nhất là 1 phần 10000. Mặc dù ở nhiều trường hợp nguyên nhân là bất thường NST hoặc rối loạn di truyền, nhưng đa số thì nguyên nhân chưa được biết. Tần suất chung của bất thường NST ở những thai có não thất duy nhất là 30% và bất thường NST phổ biến nhất là trisomy 13 và trisomy 18. Não thất duy nhất thường liên quan đến biến đổi lớn của những bất thường vùng giữa mặt. Nhưng tỉ suất bất thường NST không chỉ tăng ở thai có não thất duy nhất kèm bất thường mặt mà còn tăng ở những thai có não thất duy nhất đơn độc hoặc kết hợp với bất thường khác.

Nang đám rối mạng mạch

Chiếm khoảng 2% thai tại thời điểm tuần thứ 16-24 tuần, nhưng có hơn 95% dấu hiệu này biến mất ở tuần thứ 28 mà không liên quan đến một bệnh lý nào. Có một sự liên quan giữa nang đám rối mạng mạch và bất thường NST, đặc biệt là trisomy 18. Tuy nhiên phần rất lớn thai có trisomy 18 có đa dị tật khác, vì thế phát hiện thai có nang đám rối mạng mạch sẽ thúc đẩy các nhà siêu âm tìm kiếm những dấu hiệu bất thường khác của trisomy 18. Nếu nang đám rối mạng mạch đơn độc thì nguy cơ trisomy 18 là không đáng kể.

Hội chứng Dandy-Walker

Đây là hội chứng liên quan đến bất thường của tiểu não, dẫn não thất tư và sự lớn lên của khoang hố sau. Hội chứng này được phân thành ba nhóm: tật Dandy-Walker (mất hoàn toàn hay một phần thùy nhộngh của tiểu não và khoang hố sau dãn lớn), hội chứng Dandy-Walker biến thể (mất 1 phần thùy nhộngh, hố sau không dãn lớn) và hố sau lớn (thùy nhộngh và não thất tư bình thường). Tần suất sinh ra tật Dandy-walker chiếm 1 phần 30.000. Những nguyên nhân bao gồm: bất thường NST, hơn 50 hội chứng di truyền, nhiễm trùng bẩm sinh, chất sinh quái thai như warfarin và vô căn. Tần suất chung có bất thường NST là 40% luôn luôn là trisomy 18, trisomy 13 và tam bội.

Chẻ mặt

Sứt môi và chẻ vòm chiếm tỉ lệ 1 phần 800 ở trẻ sanh sống, cả hai yếu tố di truyền và môi trường đều có thể là nguyên nhân của những bất thường này. Sau sinh, bất thường NST được tìm thấy ít hơn 1% trẻ có chẻ mặt. Tuy nhiên ở những trường hợp trước sanh thì và bất thường NST chiếm 20%, thường gặp ở trisomy 13 và trisomy 18. Nguyên nhân của sự khác biệt này là do trước sanh bất thường này đã được phát hiện và nhiều bất thường khác có kèm bất thường này đã được chọn lọc.

Cầm nhỏ

Tần suất sanh có cầm nhỏ là 1 phần 1000. Đây là dấu hiệu không chuyên biệt trong phần lớn các hội chứng DT và bất thường NST, chủ yếu gặp ở trisomy 18 và tam bội. Có hai nghiên cứu về thai có dấu hiệu cầm nhỏ, tần suất bất thường NST là 60% nhưng tất cả các thai này đều có kèm những bất thường khác hoặc có kèm thai chậm tăng trưởng trong tử cung.

Thiểu sản xương mũi

Một vài nghiên cứu về siêu âm thai ở tuần thứ 15 - 24 báo cáo khoảng 65% thai mắc trisomy 21 có thiểu sản xương mũi, được định nghĩa là xương mũi không quan sát thấy hay chiều dài xương mũi nhỏ hơn 2.5mm (Sonek và Nicholaides 2002, Cicero và cộng sự 2003). Ở những thai có NST bình thường, tần suất thiểu sản xương mũi liên quan đến nguồn gốc của người mẹ, người gốc da trắng chiếm 1%, trong khi người Châu Phi vùng Caribê chiếm 10%. Việc nghiên cứu tỉ lệ phát hiện chính xác ở tam cá nguyệt hai bằng cách kết hợp tuổi mẹ, sinh hoá máu mẹ, siêu âm đo chiều dài xương mũi thai nhi và những dấu hiệu khác hiện nay vẫn còn sớm. Tuy nhiên, về cơ bản, dựa vào một số dữ liệu hiện nay, thiểu sản xương mũi có vẻ là dấu hiệu đơn lẻ nhạy nhất và đặc hiệu nhất để sàng lọc trisomy 21 thời điểm tam cá nguyệt hai.

Thoát vị hoành

Tần suất lúc sanh có thoát vị hoành là 1 phần 4000, loại dị tật này hiếm xảy ra và gặp trong khoảng 20% trường hợp bất thường NST, chủ yếu là trisomy 18.

Dị tật tim thai

Khoảng 4-7 trong 1000 trẻ sinh sống và khoảng 30 trong 1000 trẻ chết non có dị tật tim và những động mạch lớn. Dị tật tim chiếm hơn 90% thai mắc trisomy 18 hay trisomy 13 và chiếm hơn 40% thai có trisomy 21 hay HC Turner. Một vài nghiên cứu trước sanh khảo sát dị tật tim bằng siêu âm báo cáo bất thường NST chiếm 25% trường hợp dị tật tim.

Thoát vị rốn

Tần suất của thoát vị rốn lúc sinh là 1 phần 4000. Dị tật này thường xuất hiện đơn lẻ và hiếm nhưng ở vài trường hợp nó có thể kết hợp với hội chứng di truyền. Bất thường NST thường gặp là trisomy 18 và trisomy 13, chiếm 30% trường hợp ở tam cá nguyệt hai và chiếm 15% trẻ sơ sinh. Tần suất bất thường NST ở các trường hợp túi thoát vị chỉ chứa ruột sẽ cao gấp 4 lần nếu ở các trường hợp túi thoát vị có chứa gan.

Hẹp thực quản

Tần suất của hẹp thực quản lúc sinh là 1 phần 3000. Trong đó, 90% trường hợp có liên quan đến lỗ dò khí quản-thực quản. Dị tật này thường xuất hiện đơn lẻ và hiếm, có kèm bất thường NST ở 3 - 4% trẻ sơ sinh. Trước sanh, tần suất bất thường NST, chủ yếu là trisomy 18, tìm thấy ở 20% trường hợp.

Hẹp tá tràng

Tần suất của hẹp tá tràng hay chít hẹp lúc sinh là khoảng 1 phần 5000, ở hầu hết là xuất hiện đơn lẻ và hiếm. Mặc dù, một số trường hợp là di truyền tính lặn nhiễm sắc thể thường, trisomy 21 được tìm thấy ở 40% trường hợp.

Bất thường hệ niệu

Những nghiên cứu trước sanh đã công bố rằng bất thường hệ niệu là dấu hiệu phổ biến của nhiều bất thường NST. Nguy cơ bất thường NST thì tương tự nhau giữa thai bị thận một bên hay hai bên, giữa các loại bệnh khác nhau của thận, giữa tắc nghẽn niệu đạo hay niệu quản, giữa thiểu ối hay nước ối bình thường. Tuy nhiên tần suất bất thường NST ở nữ lớn hơn nam. Mỗi kiểu bất thường NST liên quan đến mỗi loại bất thường thận. Do đó ở trường hợp thận ứ nước nhẹ, bất thường NST phổ biến nhất là

trisomy 21, trong khi trường hợp thận ứ nước trung bình hoặc nặng, thận đa nang, hoặc bất sản thận thì bất thường phổ biến là trisomy 18 và trisomy 13.

Bất thường chi

Trisomy 21, 18, tam bội và HC Turner liên quan đến sự làm ngắn của các xương dài. Dính ngón liên quan đến tam bội, ngón 5 cong và bàn chân dạng mang dép Sandal liên quan đến trisomy 21, đa ngón liên quan đến trisomy 13, chồng ngón, bàn chân hình vòm và chân khoèo liên quan trisomy 18.

Thai chậm phát triển trong tử cung

Nhẹ cân là dấu hiệu thường gặp của nhiều bất thường NST. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu sau sanh đánh giá thấp mối liên quan giữa bất thường NST và thai chậm phát triển trong tử cung, bởi vì nhiều thai kỳ có NST bất thường bị sẩy hay thai lưu trong tử cung. Tam bội và trisomy 18 là bất thường phổ biến liên quan đến thai chậm phát triển trong tử cung.

Những bất thường chính

Ở tam ca nguyệt hai, nếu siêu âm có những bất thường chính thì phải yêu cầu làm bộ nhiễm sắc thể cho thai ngay cả khi những bất thường chính xuất hiện đơn độc. Tần suất của những bất thường chính thì nhỏ vì thế chi phí cho việc tầm soát cũng thấp.

Nếu những bất thường có thể gây tử vong hoặc có liên quan đến những dị tật nặng, việc thực hiện bộ nhiễm sắc thể cho thai là một trong hàng loạt những kiểm tra để xác định nguyên nhân và tính nguy cơ lặp lại.

Nếu những bất thường có thể chữa được bằng phẫu thuật trong tử cung hoặc sau sinh như thoát vị hoành, việc loại trừ một bất thường NST thường gặp như trisomy 18 và trisomy 13 là phù hợp.

Những bất thường phụ hay những dấu hiệu nhẹ

Những bất thường phụ hay những dấu hiệu nhẹ thường phổ biến và nó ít khi gây khó khăn cho cuộc sống sau này, trừ khi chúng có nguy cơ bất thường NST. Kiểm tra bộ nhiễm sắc thể thường quy cho tất cả các thai kỳ có những dấu hiệu này sẽ rất nhiều trở ngại cả về việc làm sẩy thai và chi phí. Tốt nhất là dựa trên ước tính nguy cơ cho

từng dấu hiệu đối với từng nhóm bất thường NST, hơn là đưa ra lời khuyên kiểm tra bộ nhiệm sắc thể một cách tùy tiện.

Nguy cơ ước tính có thể dựa vào việc nhận nguy cơ gốc (bao gồm tuổi mẹ, tuổi thai, tiền căn, ĐMDG và sinh hoá máu mẹ ở thai kỳ hiện tại) với tỷ số likelihood của những dấu hiệu bất thường này.

Những dấu hiệu bất thường chính và phụ được tìm thấy khoảng 75% thai có trisomy 21 và 10 - 15% thai có NST bình thường. Dựa trên những dữ liệu hiện nay thì tỷ số likelihood của trisomy 21 nếu không có dấu hiệu nào được tìm thấy là 0,3. Tỷ số likelihood được tính bằng cách chia tần suất xuất hiện của dấu hiệu bất thường trong nhóm trisomy 21 với tần suất xuất hiện của dấu hiệu bất thường đó trong nhóm có bộ NST bình thường. Ví dụ, dấu hiệu có echo dày trong tim được tìm thấy 28,2% trường hợp thai mắc trisomy 21 và 4,4% thai có bộ NST thường, vậy tỷ số likelihood dương là 6,41 (28,2 / 4,4) và tỷ số likelihood âm là 0,75 (71,8 / 95,6). Do đó việc tìm thấy điểm echo dày trong tim làm tăng nguy cơ nền 6,41 lần nhưng ở cùng thời điểm nếu không dấu hiệu này sẽ làm giảm 25% nguy cơ mắc trisomy.

Bằng phương pháp tương tự sáu dấu hiệu khác cũng được tính toán tỷ số likelihood (bảng 2). Vì vậy ở một phụ nữ 25 tuổi được siêu âm ở tuần thứ 20 với nguy cơ gốc là 1 phần 1000, nếu siêu âm cho thấy có điểm echo dày trong tim, nhưng nếp gấp da cổ không tăng, xương cánh tay và xương đùi không ngắn, không ứ nước thận, không có ruột echo dày hoặc những dị tật khác thì giá trị tiên lượng kết hợp sẽ là ($6,41 \times 0,67 \times 0,62 \times 0,85 \times 0,87 \times 0,79$) và kết quả là nguy cơ mắc trisomy 21 của cô ấy vẫn còn 1 phần 1000, tương tự cho trường hợp nếu chỉ một bất thường được tìm thấy là thận ứ nước nhẹ (giá trị tiên lượng là 1). Trái lại nếu thai được tìm thấy có cả hai dấu hiệu, echo dày trong tim và thận ứ nước nhẹ, mà không có dấu hiệu bất thường khác thì giá trị tiên lượng sẽ là 8,42 ($6,41 \times 6,77 \times 0,68 \times 0,62 \times 0,87 \times 0,79$) và kết quả là nguy cơ mắc trisomy 21 của cô ấy gia tăng từ 1 phần 1000 lên đến 1 phần 119.

Không có dữ liệu nào về mối liên quan giữa những dấu hiệu trên siêu âm ở tam cá nguyệt hai với ĐMDG và free β-hCG và PAPP A tuần thứ 11-13⁺⁶, vì thế sẽ hợp lý khi giả định là những dấu hiệu trên là độc lập. Tóm lại việc ước tính nguy cơ cho một thai kỳ sẽ hợp lý nếu kết hợp giá trị tiên lượng của các dấu hiệu này với những kết quả của các test sàng lọc trước. Ví dụ một phụ nữ 32 tuổi có thai 20 tuần (nguy cơ nền là 1 phần 559) nếu có đo ĐMDG ở thai 11-13 tuần là bình thường thì nguy cơ giảm 7

lần (1 phần 3913) sau đó được chẩn đoán là có echo ruột dày ở tuần thứ 20 thì nguy cơ ước tính sẽ gia tăng 3 lần (1 phần 1304). tuy nhiên nếu cùng một trường hợp như trên mà không có sàng lọc ĐMDG thì nguy cơ sẽ tăng từ 1 phần 559 đến 1 phần 186.

Bảng 2: Tần suất của các dấu hiệu trong nhóm trisomy 21 và trong nhóm có bộ NST bình thường được tổng kết qua hai nghiên cứu (Nyberg và cộng sự 2001, Bromley và cộng sự 2002). Từ những dữ liệu này giá trị tiên lượng dương và giá trị tiên lượng âm của mỗi dấu hiệu đã được tính toán. Cột cuối cùng là giá trị tiên lượng của mỗi dấu hiệu nếu xuất hiện đơn lẻ

Sonographic marker	Trisomy 21	Normal	Positive LR	Negative LR	LR for isolated marker
Nuchal fold	107/319 (33.5%)	59/9331 (0.6%)	53.05 (39.37–71.26)	0.67 (0.61–0.72)	9.8
Short humerus	102/305 (33.4%)	136/9254 (1.5%)	22.76 (18.04–28.56)	0.68 (0.62–0.73)	4.1
Short femur	132/319 (41.4%)	486/9331 (5.2%)	7.94 (6.77–9.25)	0.62 (0.56–0.67)	1.6
Hydronephrosis	56/319 (17.6%)	242/9331 (2.6%)	6.77 (5.16–8.80)	0.85 (5.16–8.80)	1.0
Echogenic focus	75/266 (28.2%)	401/9119 (4.4%)	6.41 (5.15–7.90)	0.75 (0.69–0.80)	1.1
Echogenic bowel	39/293 (13.3%)	58/9227 (0.6%)	21.17 (14.34–31.06)	0.87 (0.83–0.91)	3.0
Major defect	75/350 (21.4%)	61/9384 (0.65%)	32.96 (23.90–43.28)	0.79 (0.74–0.83)	5.2

Tuy nhiên có vài yếu tố ngoại lệ như phù nề da gáy và dị tật tim phát hiện trên siêu âm ở tam cá nguyệt hai không thể được xem là độc lập so với việc sàng lọc bằng ĐMDG ở tuần thứ 11-13⁺⁶.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Borrell A, Martinez JM, Seres A, Borobio V, Cararach V, Fortuny A. Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy. *Prenat Diagn* 2003;23:921–6.

Bromley B, Lieberman E, Shipp TD, Benacerraf BR. The genetic sonogram. A method of risk assessment for Down syndrome in the second trimester. *J Ultrasound Med* 2002;21:1087–96.

Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides KH. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11–14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665–7.

Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K, Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn* 2003; 23:306–10.

Cicero S, Sonek JD, McKenna DS, Croom CS, Johnson L, Nicolaides KH. Nasal bone hypoplasia in Trisomy 21 at 15–22 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:15–8.

Cicero S, Rembouskos G, Vandecruys H, Hogg M, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11–14 weeks scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:218–23.

Cicero S, Curcio P, Rembouskos G, Sonek J, Nicolaides KH. Maxillary length at 11–14 weeks of Gestation in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;24:19–22.

Down LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital* 1866;3:259–62.

Farkas LG, Katic MJ, Forrest CR, Litsas L. Surface anatomy of the face in Down's syndrome: linear and angular measurements in the craniofacial regions. *J Craniofac Surg* 2001;12:373–9.

Liao AW, Snijders R, Geerts L, Spencer K, Nicolaides KH. Fetal heart rate in chromosomally abnormal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:610–3.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Longo D, DeFigueiredo D, Cicero S, Sacchini C, Nicolaides KH. Femur and humerus length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:143–7.

Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 11–14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;2:380–4.

Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders JM. Crown rump length in chromosomally abnormal fetuses. In Nicolaides KH (Ed) *The 11–14-week scan-The diagnosis of fetal abnormalities*. New York: Parthenon Publishing, 1996, pp31–3.

Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:313–21.

Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:45–67.

Nyberg DA, Souter VL, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA. Isolated sonographic markers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *J Ultrasound Med* 2001;20:1053–63.

Rembouskos G, Cicero S, Longo D, Sacchini C, Nicolaides KH. Single Umbilical Artery at 11–14 weeks: relation to chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:567–70.

Sacchini C, El-Sheikhah A, Cicero S, Rembouskos G, Nicolaides KH. Ear length in trisomy 21 fetuses at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:460–3.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Nicolaides KH. Sequential screening. In: Nicolaides KH, editor. *Ultrasound Markers for Fetal Chromosomal Defects*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996, pp109–13.

Sonek J, Nicolaides KH. Prenatal ultrasonographic diagnosis of nasal bone abnormalities in three fetuses with Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:139–41.

Whitlow BJ, Lazanakis ML, Kadir RA, Chatzipapas I, Economides DL. The significance of choroid plexus cysts, echogenic heart foci and renal pyelectasis in the first trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12:385–90.

3

THAI CÓ ĐỘ MỜ DA GÁY DÀY VÀ BỘ NHIỄM SẮC THỂ BÌNH THƯỜNG

ĐMDG dày là một dấu hiệu cho thấy có nguy cơ cao về bất thường NST 21 và một số NST khác, tuy nhiên dấu hiệu này cũng liên quan đến các trường hợp thai chết lưu trong bụng mẹ và các bất thường khác về hình thái của thai. Chương này sẽ trình bày một số kết quả của những thai nhi có bộ NST bình thường nhưng ĐMDG dày. Dựa vào những dữ liệu này chúng ta có thể ước tính khả năng sống sót trong tử cung và khả năng sinh ra một đứa trẻ khỏe mạnh không kèm những bất thường lớn cho từng nhóm ĐMDG. Những dữ liệu này rất hữu ích trong việc tham vấn cho thai phụ và đưa ra kế hoạch theo dõi tốt nhất.

Thông thường, ĐMDG sẽ tăng theo chiều dài đầu mông (CRL): giá trị trung vị và bách phân vị thứ 95 của ĐMDG của thai có CRL 45mm là: 1.2 và 2.1mm, thai có CRL 84mm tương ứng là 1.9 và 2.7mm (Snijder cùng cộng sự 1998). Ở bách phân vị thứ 99 thì không có sự khác biệt có ý nghĩa nào giữa các số đo CRL với nhau và số chung là 3.5mm. ĐMDG dày khi số đo của chúng lớn hơn bách phân vị thứ 95 và khái niệm này bao hàm luôn lượng dịch có vách hay không có vách, tập trung ở vùng cổ hay toàn bộ cơ thể thai nhi. Sau 14 tuần, dấu hiệu ĐMDG dày thường mất đi, tuy nhiên một số trường hợp tiến triển thành phù da hoặc nang bạch huyết vùng cổ.

Bảng 1: Sự tương quan giữa các nhóm ĐMDG và tần suất mắc các bất thường NST, sẩy thai, thai lưu hoặc thai dị tật lớn. Cột cuối cùng ước tính khả năng sinh ra một đứa trẻ khỏe mạnh không có dị tật nặng nào.

Nuchal translucency	Chromosomal Defects	Normal karyotype	Fetal death	Major fetal abnormalities	Alive and well
<95 th centile	0.2%	1.3%	1.6%	97%	
95 th -99 th centiles	3.7%	1.3%	2.5%	93%	
3.5–4.4 mm	21.1%	2.7%	10.0%	70%	
4.5–5.4 mm	33.3%	3.4%	18.5%	50%	
5.5–6.4 mm	50.5%	10.1%	24.2%	30%	
≥6.5 mm	64.5%	19.0%	46.2%	15%	

KẾT QUẢ CỦA NHỮNG THAI CÓ ĐỘ MỜ DA GÁY DÀY

Mối tương quan giữa các nhóm có ĐMDG dày và tần suất mắc các bất thường NST, sẩy thai, thai lưu hoặc thai dị tật lớn được tóm tắt ở bảng 1 (Souka cùng cộng sự 2004)

Bất thường NST

Tần suất bất thường NST gia tăng theo số đo của ĐMDG (Bảng 1, Snijder cùng cộng sự 1998). Trong nhóm bất thường NST, khoảng 50% mắc trisomy 21, 25% mắc trisomy 18 hoặc 13,10% mắc HC Turner, 5% tam lệch bội và khoảng 10% là những bất thường thai khác.

Sẩy thai hoặc thai lưu

Trong nhóm thai có NST bình thường, tần suất thai lưu tăng theo mức độ dày của ĐMDG, từ 1,3% đối với ĐMDG ở giữa bách phân vị thứ 95 và 99, khoảng 20% đối với ĐMDG lớn hơn hoặc bằng 6.5mm. Phần lớn thai nhi sẽ chết sau 20 tuần và thường cho thấy đó là hậu quả của tiến trình từ ĐMDG dày đến phù thai nặng.

Những thai dị tật

Dị tật nặng được định nghĩa là dị tật cần phải được điều trị bằng nội khoa hay phẫu thuật hoặc khuyết tật về tâm thần. Một vài nghiên cứu báo cáo rằng ĐMDG dày thường liên quan đến tần suất cao của những dị tật thai. Tổng hợp 6153 thai có bộ NST bình thường nhưng ĐMDG dày của 28 nghiên cứu, tần suất có dị tật thai lớn chiếm 7,3% (Souka cùng cộng sự 2004). Tuy nhiên có một sự khác biệt lớn giữa những nghiên cứu do tùy thuộc vào định nghĩa ĐMDG dày chênh lệch từ 2mm đến 5mm.

Tần suất của dị tật thai nặng ở những thai có bộ NST bình thường từ 1,6% của nhóm ĐMDG dưới bách phân vị thứ 95%, đến 25% đối với ĐMDG nằm giữa bách phân vị thứ 95 và 99, và tăng đến 45% đối với ĐMDG lớn hơn hoặc bằng 6.5mm (bảng 1, Souka cùng cộng sự 2004).

Chậm phát triển tâm thần

Những nghiên cứu trong quá trình dài theo dõi những thai có bộ NST bình thường và hình thái bình thường nhưng ĐMDG dày, tần suất chậm phát triển tâm thần là 2-4% (bảng 1, Souka cùng cộng sự 2004). Tuy nhiên khó đánh giá những điều tìm thấy bởi vì chỉ có một nghiên cứu có nhóm chứng để so sánh (Brady và cộng sự 1998), nghiên cứu trên 89 đứa trẻ có ĐMDG lớn hơn 3.5mm và 302 đứa trẻ có ĐMDG nhỏ hơn 3.5mm, số trẻ chậm phát triển tâm thần trong mỗi nhóm là 1.

NHỮNG BẤT THƯỜNG THAI LIÊN QUAN ĐẾN ĐMDG DÀY

Một số dị tật thai có kèm ĐMDG dày được báo cáo và tóm tắt ở bảng 2.

Tần suất quan sát của một số dị tật thai như không có não, não thất duy nhất, hở thành bụng, dị tật thận và chẻ đôi đốt sống, có thể không khác biệt nhiều so với cộng đồng. Tuy nhiên, tần suất của một số dị tật chính như dị tật bẩm sinh tim, thoát vị hoành, thoát vị rốn, dị tật hệ xương, bất thường phức hợp vùng đuôi, hội chứng gen như tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh, bất thường vận động thai, hội chứng Noonan, hội chứng Smith-Lenti-Optiz, teo cơ cột sống xuất hiện nhiều hơn trong cộng đồng. Vì vậy, thật sự có mối tương quan giữa những dị tật này với ĐMDG dày.

Bảng 2: Những bất thường thai liên quan đến ĐMDG dày

Central nervous system defect	Gastrointestinal defect	Fetal anemia
Acrania / anencephaly	Crohn's disease	Blackfan Diamond anaemia
Agenesis of the corpus callosum	Duodenal atresia	Congenital erythropoietic porphyria
Craniosynostosis	Esophageal atresia	Dyserythropoietic anaemia
Dandy Walker malformation	Small bowel obstruction	Fanconi anemia
Diastematomyelia		Parvovirus B19 infection
Encephalocele	Genitourinary defect	Thalassaemia- α
Fowler syndrome	Ambiguous genitalia	
Holoprosencephaly	Congenital adrenal hyperplasia	Neuromuscular defect
Hydrolethalus syndrome	Congenital nephrotic syndrome	Fetal akinesia deformation sequence
Iniencephaly	Hydronephrosis	Myotonic dystrophy
Joubert syndrome	Hypospadias	Spinal muscular atrophy
Macrocephaly	Infantile polycystic kidneys	
Microcephaly	Meckel-Gruber syndrome	Metabolic defect
Spina bifida	Megacystis	Beckwith-Wiedemann syndrome
Trigonocephaly C	Multicystic dysplastic kidneys	GM1 gangliosidosis
Ventriculomegaly	Renal agenesis	Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency
		Mucopolysaccharidosis type VII
Facial defect	Skeletal defect	Smith-Lemli-Opitz syndrome
Agnathia/micrognathia	Achondrogenesis	Vitamin D resistant rickets
Facial cleft	Achondroplasia	Zellweger syndrome
Microphtalmia	Asphyxiating thoracic dystrophy	
Treacher-Collins syndrome	Blomstrand osteochondrodysplasia	Other defect
	Campomelic dwarfism	Body stalk anomaly
Nuchal defect	Cleidocranial dysplasia	Brachmann-de Lange syndrome
Cystic hygroma	Hypochondroplasia	CHARGE association
Neck lipoma	Hypophosphatasia	Deficiency of the immune system
	Jarcho-Levin syndrome	Congenital lymphedema
Cardiac defect	Kyphoscoliosis	EEC syndrome
Di George syndrome	Limb reduction defect	Neonatal myoclonic encephalopathy
	Nance-Sweeney syndrome	Noonan syndrome
Pulmonary defect	Osteogenesis imperfecta	Perlman syndrome
Cystic adenomatoid malformation	Roberts syndrome	Stickler syndrome
Diaphragmatic hernia	Robinow syndrome	Unspecified syndrome
Fryns syndrome	Short-rib polydactyl syndrome	Severe developmental delay
	Sirenomelia	
Abdominal wall defect	Talipes equinovarus	
Cloacal extrophy	Thanatophoric dwarfism	
Exomphalos	VACTER association	
Gastroschisis		

Dị tật tim thai

Có sự tương quan giữa ĐMDG dày và bất thường tim thai ở nhóm NST bất thường lân nhóm NST bình thường (Hyett và cộng sự 1997, 1999). 8 nghiên cứu đã báo cáo về mối tương quan này (Souka cùng cộng sự 2004). Trong tổng số 67,256 thai phụ được kiểm tra, tần suất bất thường tim thai là 2,4 phần 1000. Tỉ lệ dương giả là 4,9 %, tần suất phát hiện ra dị tật tim thai là 37,5%.

Một số nghiên cứu sàng lọc phân tích đa tầng báo cáo rằng tỉ lệ phát hiện khoảng 37% và 31% dị tật tim thai đối với ĐMDG lớn hơn bách phân vị thứ 95 và thứ 99 (Maklydimas và cộng sự 2003). Trong nhóm có bộ NST bình thường, tần suất dị tật tim thai gia tăng theo số đo ĐMDG từ 1,6 phần ngàn ở nhóm số đo ĐMDG nhỏ hơn bách phân vị thứ 95, khoảng 1% ở nhóm số đo ĐMDG từ 2.5-3.4mm, 3% đối với nhóm số đo ĐMDG từ 3.5-4.4mm, 7% đối với nhóm số đo ĐMDG từ 4.5-5.4mm, 20% đối với nhóm số đo ĐMDG từ 5.5-6.4mm và 30% đối với nhóm số đo ĐMDG lớn hơn 6.5mm (Souka cùng cộng sự 2004).

Do đó khi ĐMDG dày là dấu hiệu để chỉ định siêu âm tim thai chuyên khoa. Tất nhiên tần suất chung của bất thường tim thai ở nhóm thai có ĐMDG dày (1-2%) thì tương tự như nhóm thai phụ có bệnh tiểu đường hoặc có tiền căn những đứa con trước bị dị tật tim thai.

Hiện nay chưa có báo cáo nào chứng tỏ rằng siêu âm tim thai hữu ích thực sự nếu như ĐMDG dày ở mức bách phân vị thứ 95. Ngược lại ở điểm cắt bách phân vị thứ 99 thì kết quả rất cao có dị tật tim thai

Những bệnh nhân có kết quả sàng lọc dựa trên ĐMDG cho thấy có nguy cơ cao sẽ mắc bệnh tim thì không cần chờ đến 20 tuần tuổi thai để siêu âm tim thai. Độ phân giải của máy siêu âm hiện nay rất cao làm cho việc siêu âm tim thai trở nên dễ dàng và sớm hơn. Một số máy siêu âm được thực hiện ở tuần thứ 13 có thể chẩn đoán chắc chắn các dị tật lớn có kèm theo dị tật tim hay không.

Chiến lược tốt nhất trong việc sàng lọc những dị tật tim nặng hiện nay là thực hiện siêu âm tim thai chuyên khoa trong nhóm có ĐMDG dày ở tuần thứ 11-13⁺⁶ và trong nhóm có bất thường ở mặt cắt bốn buồng tim khi siêu âm thường quy ở tam cá nguyệt giữa. Cả hai chỉ định này hoàn toàn đúng. Vì những dị tật nặng của tim như tứ chứng Fallot, hoán vị đại động mạch và hẹp eo động mạch chủ hiếm khi được phát hiện

bằng siêu âm thường quy ở mặt cắt bốn buồng tim. Trong khi đó những dị tật này lại chiếm tỉ lệ cao ở nhóm có ĐMDG dày.

Bất thường phức hợp vùng đuôi

Đây là một dị tật hiếm gây chết người chiếm khoảng 1/10000 ở tuổi thai 11-13⁺⁶ tuần. Biểu hiện trên siêu âm là khiếm khuyết phần lớn thành bụng, gù vẹo nặng, dây rốn ngắn chỉ có một động mạch (Daskalakis và cs 1997). Phần nửa trên của cơ thể thai nhi nằm trong khoang ối, trong khi đó phần còn lại nằm trong khoang celomic, cho thấy rằng có rách màng ối sớm trước khi có sự xóa dấu vết của khoang celomic là nguyên nhân gây ra dị tật này. Mặc dù ĐMDG dày khoảng 85% trường hợp, nhưng bộ NST thường bình thường.

Thoát vị hoành

ĐMDG dày xuất hiện trong 40% trường hợp có thoát vị hoành, trong đó có khoảng hơn 80% thai chết do thiếu sán phổi và khoảng 20% sống sót (Sebire và cs 1997). Khi thoát vị hoành kèm ĐMDG dày xảy ra ở tam cá nguyệt một, sự chèn ép phổi kéo dài dẫn đến thiếu sán phổi. Ở những trường hợp thoát vị hoành có tiên lượng tốt, sự thoát vị thường xảy ra muộn ở tam cá nguyệt hai và ba.

Thoát vị rốn

Vào tuần thứ 11-13⁺⁶ tỉ lệ thoát vị rốn vào khoảng 1 phần 1000 và lần xuất bất thường NST chủ yếu là trisomy 18 (60%) (Snijders và cộng sự 1995). ĐMDG dày kèm thoát vị rốn gặp trong khoảng 85% thai có bất thường NST và 40% thai có bộ NST bình thường.

Bàng quang to

Bàng quang to ở tuần 11-13⁺⁶ được định nghĩa là chiều dài của bàng quang lớn hơn hoặc bằng 7mm, chiếm khoảng 1 phần 1500 thai phụ. Bàng quang to thường kèm ĐMDG dày, người ta quan sát thấy trong khoảng 75% ở nhóm bất thường bộ NST, chủ yếu là trisomy 13, và khoảng 30% trong nhóm bộ NST bình thường (Liao và cộng sự 2003)

Hội chứng gen

Một số hội chứng về gen liên quan đến ĐMDG dày được tóm tắt ở bảng 3.

SINH LÍ BỆNH CỦA ĐMDG DÀY

Sự đa dạng của nhiều căn bệnh khác nhau liên quan đến ĐMDG dày đưa đến giả thuyết rằng không phải chỉ có một cơ chế duy nhất gây ra sự tập trung dịch ở lớp dưới da vùng cổ. Dấu hiệu này có thể do rối loạn chức năng tim, sung huyết ở vùng đầu và cổ, sự thay đổi của các chất cấu tạo nên lớp vỏ tế bào, sự dãn lưu của hệ tĩnh mạch bị suy yếu, thai nhi bị thiếu máu hoặc giảm lượng protein trong thai, hoặc nhiễm trùng bào thai.

Suy tim

Giả thuyết cho rằng suy tim làm cho ĐMDG dày được ghi nhận cả trong thai nhi có bộ NST bình thường và bất thường. Do đó có sự liên hệ mật thiết giữa ĐMDG dày và dị tật tim và các đại động mạch. Ngoài ra, nhiều nghiên cứu về Doppler báo cáo thấy có sự bất thường trong dòng chảy của ống tĩnh mạch ở thai có bất thường NST, dị tật tim lớn và ĐMDG dày (Matias và cộng sự 1999)

Sung huyết vùng cổ và đầu

Sung huyết vùng cổ và đầu có thể là do sự co quắp quá mức của cơ thể thai nhi khi vỡ màng ối, sự chèn ép trung thất trên do thoát vị hoành hoặc hẹp lồng ngực do loạn sản xương.

Sự thay đổi cấu tạo chất gian bào bên ngoài tế bào

Nhiều thành phần protein của chất gian bào bên ngoài tế bào mã hóa cho bộ nhiễm sắc thể 21, 18 và 13. Trong một vài nghiên cứu miễn dịch hóa học, việc kiểm tra lớp da của những thai có bất thường NST chứng tỏ rằng có sự thay đổi chất gian bào gây nên ảnh hưởng đến tổng hợp gen (Von Kaisenberg và cộng sự 1998). Sự thay đổi cấu tạo chất gian bào cũng có thể là cơ chế gây tăng ĐMDG trong một số hội chứng gen mà liên quan đến sự thay đổi trong trao đổi chất collagen (như loạn sản sụn type II, HC Nance-Sweeney, tạo xương bất toàn type II), bất bình thường yếu tố tăng trưởng nguyên bào sơi (như loạn sản xương).

Bảng 3: Một số hội chứng về gn liên quan đến ĐMDG dày

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Achondrogenesis	AR	1 in 40,000	Lethal skeletal dysplasia. Severe limb shortening, narrow thorax, hypomineralization of the vertebral bodies. Mineralization of the skull normal in type II and poor in type I.
Achondroplasia*	AD	1 in 26,000	Intelligence and life expectancy are normal. Macrocephaly, depressed nasal bridge, lumbar lordosis and short limbs, usually after 22 weeks.
Adrenal hyperplasia*	AR	1 in 5,000	Deficiency in one of the enzymes of cortisol biosynthesis, resulting in overproduction of cortisol precursors and androgens. Increased NT, ambiguous genitalia in females.
Asphyxiating thoracic dystrophy	AR	1 in 70,000	Variable prognosis from neonatal death to normal survival. Narrow chest and rhizomelic limb shortening, which may not become apparent until after 22 weeks.
Beckwith-Wiedemann syndrome	Sporadic	1 in 14,000	In some cases, there is mental handicap, which is thought to be secondary to inadequately treated hypoglycemia. About 5% develop tumors during childhood, most commonly nephroblastoma and hepatoblastoma. Prenatal sonographic features include macrosomia and exomphalos.
Blackfan-Diamond anemia	AD, AR	1 in 200,000	Congenital hypoplastic anemia requiring treatment with steroids and repeated blood transfusions. The risk of hematologic malignancies, mainly acute leukemia, is increased. Thumb defects, hypertelorism, cardiac and urogenital anomalies.
Blomstrand osteochondrodysplasia	AR	Rare	Lethal skeletal dysplasia. Severe limb shortening, narrow thorax, increased bone density.
Brachmann-Cornelia de Lange syndrome	AD	1 in 160,000	Mental handicap. Fetal growth restriction, short limbs, heart defects, diaphragmatic hernia.
Campomelic dysplasia	AR	1 in 200,000	Lethal skeletal dysplasia. Short and bowed lower limbs with narrow thorax.
CHARGE association	Sporadic	Rare	Acronym for Coloboma of the eye, Heart anomaly, choanal Atresia, growth and mental Retardation, Gonadal hypoplasia and Ear abnormalities and/or deafness. There may not be any antenatal sonographic findings.
Cleidocranial dysplasia	AD	Rare	Normal life expectancy. Hypoplastic clavicles and nasal bone.

Bảng 3: Một số hội chứng về gn liên quan đến DMDG dày

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Di George syndrome	Sporadic	1 in 4,000	Results from de novo 22q11 deletion in 90% of cases. Characterized by neonatal hypocalcemia, due to hypoplasia of the parathyroid glands, and susceptibility to infection due to hypoplasia or aplasia of the thymus gland. A variety of cardiac malformations are seen, including tetralogy of Fallot, interrupted aortic arch, truncus arteriosus, right aortic arch and aberrant right subclavian artery. Short stature and mild to moderate learning difficulties are common.
Dyserythropoietic	AD, AR	Rare	Congenital, usually mild anemia. In some cases there is severe anemia presenting with anemia fetal hydrops.
Ectrodactyly-ectodermal dysplasia-cleft palate syndrome	AD	Rare	Wide variability in phenotypic expression. Split hand and foot, cleft lip and/or palate.
Erythropoietic porphyria (Gunther's disease)	AR	Rare	Usually presents during childhood with severe cutaneous photosensitivity with progressive bullous lesions, leading to infection, bone resorption, cutaneous deformity and chronic hemolytic anemia. Severe cases present with fetal hydrops.
Fanconi anemia	AR	1 in 22,000	Congenital aplastic anemia characterised by pancytopenia and spontaneous chromosome instability. The phenotype and age of onset are variable. There may be no prenatal sonographically detectable abnormalities.
Fetal akinesia deformation sequence	AR, sporadic	Rare	Heterogeneous group of conditions resulting in multiple joint contractures, frequently associated with fetal myopathy, neuropathy or an underlying connective tissue abnormality. Severe cases present with arthrogryposis and increased NT in the first trimester.
Fowler syndrome	AR	Rare	Proliferative vasculopathy of the central nervous system that leads to disruption, disorganisation and hemorrhagic necrosis of the developing brain. Prenatal features include hydranencephaly and arthrogryposis.
Fryns syndrome	AR	1 in 15,000	Usually lethal. Diaphragmatic hernia, digital defects, short webbed neck.

Bảng 3: Một số hội chứng về gn liên quan đến ĐMDG dày

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
GMI-Gangliosidosis*	AR	Rare	Progressive neurological deterioration, resulting in early and severe retardation of both motor and mental development. Death occurs within the first 10 years of life from chest infections. Prenatal sonographic findings include visceromegaly and generalized edema.
Hydrocephalus syndrome	AR	1 in 20,000	Lethal condition characterized by hydrocephalus, absent corpus callosum, facial cleft, micrognathia, polydactyly, talipes and cardiac septal defects.
Hypochondroplasia	AD	1 in 26,000	Resembles achondroplasia and is characterised by short-limb dwarfism manifesting during childhood. Prenatally there may be short limbs and macrocephaly.
Hypophosphatasia	AR	1 in 100,000	Subdivided into perinatal, infantile, childhood and adult forms, according to the age of onset of symptoms. In the perinatal type there is hypomineralization of the skull and spine, short limbs and narrow thorax.
Infantile polycystic kidney disease	AR	1 in 10,000	Subdivided into perinatal, neonatal, infantile, and juvenile, depending on the severity of the disease and age of presentation. Prenatal sonographic features include large, echogenic kidneys and oligohydramnios.
Jarcho-Levin syndrome	AR	1 in 500,000	Heterogeneous disorder characterized by scoliosis and disorganization of the spine. There are two types. In spondylothoracic dysplasia there is a narrow thorax and lethal respiratory insufficiency in infancy. Spondylocostal dysplasia is associated with survival to adult life but with some degree of physical disability.
Joubert syndrome	AR	Rare	Profound mental retardation and developmental delay. Death usually occurs in the first 5 years of life. Partial or complete absence of the cerebellar vermis.
Long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency*	AR	Rare	Lethal disorder. Muscular hypotonia, cardiomyopathy, hydrops.
Lymphedema	AD	Rare	Hypoplastic/aplastic lymphatic vessels, usually affecting the lower limbs. Three clinical subtypes, congenital (Milroy disease, present at birth), precox (pubertal onset) and tarda (midlife onset), with congenital lymphedema being the rarest and most severe of the three. There may be no prenatal sonographic findings.

Bảng 3: Một số hội chứng về gen liên quan đến ĐMDG dày

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Meckel–Gruber syndrome	AR	1 in 10,000	Lethal. Typical features are encephalocele, bilateral polycystic kidneys, polydactyly.
Mucopolysaccharidosis type VII*	AR	Rare	Mental retardation, short stature, macrocephaly, hearing loss, corneal opacities and recurrent lower respiratory tract infection.
Myotonic dystrophy*	AD	1 in 25,000	The genetic defect is an amplified trinucleotide repeat in a protein kinase gene on chromosome 19. Age of onset and severity of disease vary with the number of repeats. The mutation can worsen progressively in successive generations and the severe congenital form occurs almost exclusively in the offspring of affected women. Prenatal sonographic signs may be decreased fetal movements and polyhydramnios in the third trimester.
Nance–Sweeney syndrome	AR	Rare	Intelligence and life expectancy are normal. Short limbs, vertebral abnormalities.
Nephritic syndrome*	AR in Finland	1 in 8,000	Renal failure requiring transplantation within the first 4 years of life. Prenatally may present with transient hydrops.
Noonan syndrome	AD	1 in 2,000	Life expectancy is probably normal in those without severe heart disease. Mild mental retardation is present in about one-third of cases. The majority of cases are diagnosed postnatally. Prenatal sonographic findings include skin edema, hydrothorax, polyhydramnios and cardiac defects, such as pulmonic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy but these may become apparent only in the third trimester.
Osteogenesis imperfecta type II*	AR	1 in 60,000	Lethal skeletal dysplasia. Short limbs and ribs with multiple fractures, hypomineralization of the skull.
Perlman syndrome	AR	Rare	Similar to Beckwith–Wiedemann syndrome. Fetal and neonatal mortality is more than 60% and, in survivors, there is a high incidence of neurodevelopmental delay. Sonographic features include progressive macrosomia and enlarged kidneys.

Bảng 3: Một số hội chứng về gn liên quan đến ĐMDG dày

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Roberts syndrome	AR	Rare	Associated with the cytogenetic finding of premature centromere separation and puffing. Characterized by symmetrical limb defects of variable severity (tetraphocomelia), facial cleft, microcephaly and growth restriction.
Robinow syndrome	AR	Rare	Skeletal defect with short forearms, frontal bossing, hypertelorism and vertebral anomalies.
Short-rib polydactyly syndrome	AR	Rare	Lethal skeletal dysplasia. There are four types. Type I (Saldino–Noonan) has narrow metaphyses; type II (Majewski) has facial cleft and disproportionately shortened tibiae; type III (Naumann) has wide metaphyses with spurs; type IV (Beemer–Langer) is characterized by median cleft lip, extremely short ribs and protuberant abdomen with umbilical hernia. Prenatal sonographic findings include short limbs, narrow thorax and polydactyly.
Smith–Lemli–Opitz syndrome*	AR	1 in 20,000	High perinatal and infant mortality and severe mental retardation. Prenatal sonographic features include polydactyly, cardiac defects, ambiguous or female external genitalia in the male.
Spinal muscular atrophy type 1*	AR	1 in 7,000	Progressive muscle weakness leading to death before two years of age because of respiratory failure. Decreased fetal movements are commonly reported and symptoms usually start at birth or up to six months of age.
Stickler syndrome	AD	1 in 10,000	Progressive myopia beginning in the first decade of life, resulting in retinal detachment and blindness, sensorineural hearing loss, marfanoid habitus with normal height, premature degenerative changes in various joints. There may be no prenatal sonographic findings but in some cases there is a facial cleft, or micrognathia.
Thalassaemia- α^*	AR	Common in Mediterranean and Asian populations	The alpha locus determines a polypeptide chain, the α -chain, which is present in adult hemoglobin ($\alpha 2/\beta 2$), fetal hemoglobin ($\alpha 2/\gamma 2$) and embryonic hemoglobin ($\alpha 2/\delta 2$). Normally there are four alpha gene copies. Absence of all four α -genes results in homozygous α -thalassaemia, which presents with hydrops fetalis, usually in the second trimester.

Bảng 3: Một số hội chứng về gn liên quan đến DMDG dày

Genetic syndrome	Inheritance	Birth prevalence	Prognosis and common sonographically detectable abnormalities
Thanatophoric dysplasia*	Sporadic	1 in 10,000	Lethal skeletal dysplasia. Severe limb shortening, narrow thorax, enlarged head with prominent forehead.
Treacher Collins syndrome	AD	1 in 50,000	Normal life expectancy. Micrognathia, deformities of the ears.
Trigonocephaly 'C' syndrome	AR	1 in 15,000	About half of the affected individuals die in infancy while survivors are severely mentally handicapped with progressive microcephaly. Trigonocephaly, short nose, prominent maxilla.
VACTER association	Sporadic, AR	1 in 6,000	Acronym for Vertebral abnormalities, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheo-Esophageal fistula with esophageal atresia, Radial and Renal defects. Prognosis depends on the particular combination and severity of the abnormalities present. Mental function is usually normal.
Vitamin D resistant rickets	AR	Rare	None.
Zellweger syndrome*	AR	1 in 25,000	Death occurs in the first two years of life, most commonly due to chest infections and liver failure. Prenatal features include hypertelorism, brain and cardiac defects, hepatomegaly, growth restriction.

Suy hệ thống dẫn lưu bạch huyết

Một cơ chế khác có thể gây ĐMDG dày là sự giãn của các túi bạch huyết vùng cổ bởi vì sự chậm phát triển tâm thần có liên quan đến hệ thống tĩnh mạch, hoặc một số sự giãn nở bất thường tiên phát hay sự phát triển quá mức của hệ thống bạch huyết làm cản trở sự lưu thông giữa hệ thống tĩnh mạch và bạch huyết. Trong một vài nghiên cứu hóa học miến dịch ở vùng mô cơ của những thai mắc HC Turner, người ta thấy rằng hệ thống bạch huyết ở trên da thì bị giảm sản (Vonkaisenberg và cộng sự 1999). Ở những thai có ĐMDG dày và bộ NST bình thường, sự dẫn lưu của hệ thống bạch huyết bị yếu là do hệ thống bạch huyết bị giảm sản, hay bất sản được tìm thấy trong HC Noonan và phù hệ thống bạch huyết bẩm sinh. Trong những trường hợp rối loạn trương lực cơ, teo cột sống, ĐMDG dày là hậu quả của việc dẫn lưu bạch huyết bị rối loạn gây giảm vận động thai.

Thiếu máu thai nhi

Thiếu máu thường liên quan đến hệ thống tuần hoàn bị tăng tải và sẽ tiến triển thành phù thai khi thiếu hụt hemoglobin trên 7g/dl (Nicolaides và cộng sự 1968). Điều này đúng cho tất cả trường hợp phù thai do miến dịch và không do miến dịch. Tuy nhiên thiếu máu nghiêm trọng do sự gây miến dịch đồng loại trên dòng tế bào hồng cầu không xảy ra trước 16 tuần cũng có thể vì hệ thống lưới nội mô quá non để gây ra sự phá hủy kháng thể bao quanh hồng cầu. Hậu quả hội chứng miến dịch cùng loại dòng hồng cầu không hiện diện ở thai có ĐMDG dày. Ngược lại thiếu máu do những nguyên nhân về gene như α -thalasamia, Blackfan dinamon, rối loạn chuyển hóa porphyrin bẩm sinh dòng hồng cầu, thiếu máu do thiếu khả năng tạo hồng cầu, thiếu máu Fanconi, và thiếu máu do nhiễm trùng bẩm sinh có thể hiện diện ở thai có ĐMDG dày.

Giảm protein huyết

Giảm protein huyết được xem như sinh lý bệnh của phù thai do miến dịch hoặc không do miến dịch. Trong tam nguyệt đầu giảm protein huyết gây ra protein niệu là một cơ chế gây tăng ĐMDG trong thai bị bệnh hội chứng thận hư bẩm sinh.

Nhiễm trùng thai nhi

Trong khoảng 10% ca phù thai vào tam cá nguyệt thứ hai và ba không thể giải thích, người ta tìm thấy bằng chứng mẹ có nhiễm trùng gần đây và những ca này thai bị ảnh hưởng theo. Ngược lại, trong những thai kỳ có ĐMDG dày và NST bình thường, chỉ có 1.5% mẹ có nhiễm trùng gần đây và hiếm khi ảnh hưởng đến thai (Sebire và cộng sự 1997)

Những điều này cho thấy rằng, những thai có ĐMDG dày, thì tần suất mẹ nhiễm trùng nhóm TORCH không cao hơn so với trong cộng đồng. Ngoài ra, ở những ca mẹ bị nhiễm trùng, sự hiện diện của ĐMDG dày không phải là bằng chứng rằng thai bị nhiễm trùng. Do vậy, ĐMDG dày ở thai có NST bình thường không cần thiết phải tìm xem có nhiễm trùng hay không, trừ khi ĐMDG dày tiến triển thành da gáy dày hoặc phù thai ở tam cá nguyệt hai và ba.

Pavovirus B19 là virus nhiễm bệnh duy nhất được báo cáo là liên quan đến ĐMDG dày. Hậu quả này có thể là do rối loạn chức năng cơ tim và thiếu máu thai nhi do giảm tạo protein cho hồng cầu.

HƯỚNG ĐIỀU TRỊ CỦA THAI KỲ CÓ ĐMDG DÀY

Sự tương quan giữa ĐMDG dày và bất thường chính, sẩy thai hoặc thai lưu và tần suất mắc những bất thường chính được tóm tắt ở bảng 1. Dựa vào những dữ liệu có thể tiên lượng cho mỗi nhóm ĐMDG cơ hội để sinh ra một đứa bé khỏe mạnh không mắc dị tật lớn. Những dữ liệu cũng rất hữu dụng trong việc tham vấn cho cha mẹ mang thai có ĐMDG dày và lên một kế hoạch theo dõi tiếp. (Hình 1)

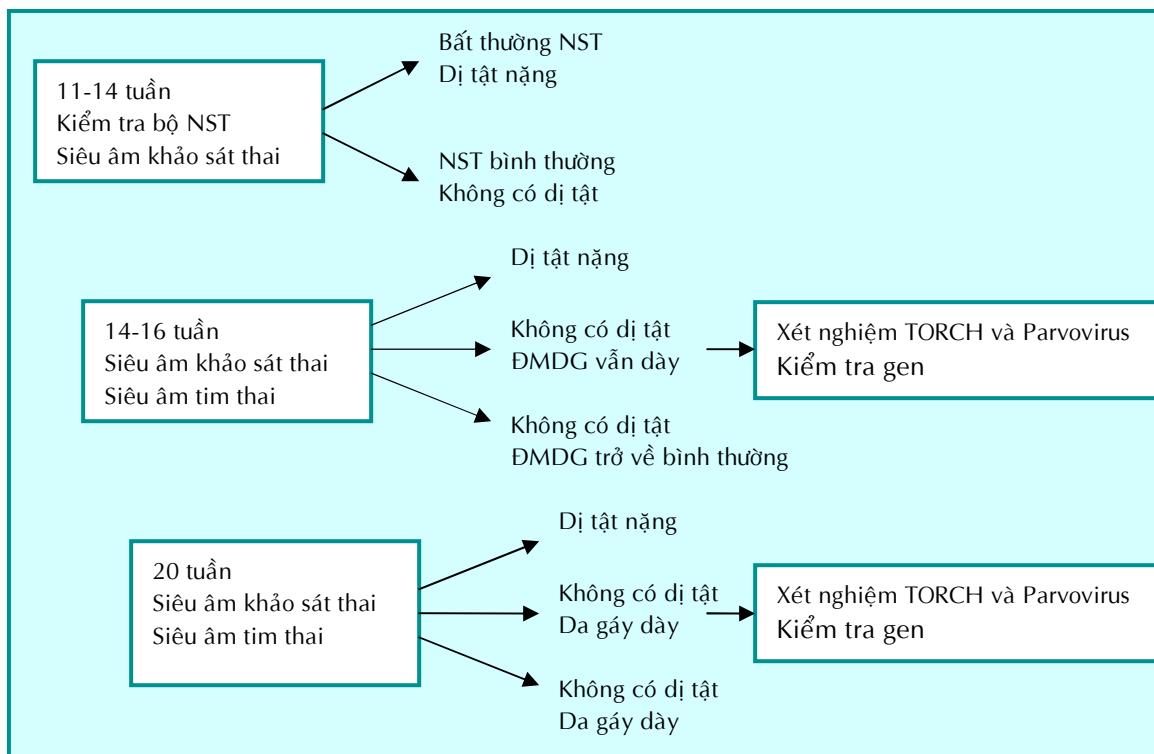
Độ mờ da gáy dày dưới bách phân vị thứ 99

Ở những thai phụ có ĐMDG dày dưới bách phân vị thứ 99 (3.5mm) việc quyết định của cha mẹ có làm karyotype hay không sẽ tùy thuộc vào nguy cơ có bị bất thường NST cao hay không, nguy cơ này được tính dựa vào tuổi mẹ, dấu hiệu siêu âm, nồng độ free β-hCG và PAPPA trong máu tại thời điểm tuần thứ 11-13⁺⁶.

Những người cha mẹ này đều được tham vấn chắc chắn rằng cơ hội sinh ra một đứa trẻ không có dị tật bất thường lớn nào vào khoảng 97% nếu ĐMDG thấp dưới bách phân vị thứ 95 và 93% đối với ĐMDG vào khoảng bách phân vị thứ 95 và thứ 99.

Ngoài ra nhiều trường hợp bất thường thai có thể được chẩn đoán hoặc nghi ngờ vào tuần thứ 11-13⁺⁶. Nếu có máy siêu âm độ phân giải cao, hệ thống xử lý tốt nhất cho những thai kỳ này là nên được thực hiện siêu âm khảo sát thai lúc 20 tuần để xem xét sự tăng trưởng của thai, chẩn đoán những bất thường lớn mà không thể xác định được vào thời điểm tuần thứ 11-13⁺⁶.

Hình1: Hướng xử trí của những thai kỳ có ĐMDG dày



Khoảng 4% thai có số đo ĐMDG vào khoảng bách phân vị thứ 95 và thứ 99, phải được sự quan tâm đặc biệt để thử nhất xác định ĐMDG không tăng thêm, thử hai xác định có thể thai có dị tật hay không bởi khoảng 2,5% thai sẽ bị dị tật nặng, trong khi nhóm số đo ĐMDG dưới bách phân vị thứ 95 chỉ có 1,6% có dị tật nặng, thử ba kiểm tra dị tật tim thai. Tốt nhất nên được thực hiện bởi một bác sĩ chuyên siêu âm tim thai.

ĐMDG lớn hơn bách phân vị thứ 99

Một thai có ĐMDG trên 3.5mm chiếm khoảng 1% thai kỳ. Nguy cơ có bất thường NST thai thì rất cao và tăng từ 20% đối với số đo ĐMDG 4,0 mm đến 33% đối với số đo ĐMDG là 5.0mm, 50% đối với số đo ĐMDG là 6.0mm và 65% đối với số đo

ĐMDG lớn hơn hay bằng 6.5mm. Tóm lại nên thực hiện làm sinh thiết gai nhau để tìm bộ NST thai đối với trường hợp này.

Những bậc cha mẹ có tiền căn bất thường hội chứng gen có kèm theo ĐMDG dày thì thường làm kỹ thuật phân tích DNA, sinh thiết gai nhau có thể được sử dụng để chuẩn đoán luôn hội chứng gen này. Ngoài ra việc kiểm tra chi tiết thai nên được thực hiện vào tuần thứ 11-13⁺⁶ để tìm những bất thường thai đã được báo cáo ở bảng 3.

Sự biến mất của ĐMDG dày

Ở nhóm có bộ NST bình thường, siêu âm kiểm tra chi tiết, bao gồm siêu âm tim thai, nên được thực hiện vào thời điểm 14-16 tuần để đánh giá sự tiến triển của ĐMDG và để chẩn đoán hoặc loại trừ những dị tật thai. Nếu làm siêu âm kiểm tra thấy ĐMDG dày biến mất và không thấy những dị tật nặng nào của thai thì các bậc cha mẹ có thể đảm bảo rằng tiên lượng đứa bé tốt và cơ hội sanh ra một đứa bé bình thường không có những bất thường chính là 95%.

Một lần kiểm tra cần thiết duy nhất là lúc 20-22 tuần để loại trừ hoặc chẩn đoán những dị tật nặng và cả những bất thường nhẹ có liên quan đến hội chứng gen. nếu không thấy, những bậc cha mẹ này có thể được tham vấn rằng nguy cơ sinh ra một đứa trẻ có dị tật nặng hoặc có chậm phát triển tâm thần vận động không cao hơn nhóm trong cộng đồng.

Sự tiến triển thành phù thai

Sự tồn tại của ĐMDG dày không thể giải thích được vào tuần thứ 14-16 hoặc tiến triển thành phù thai tích dịch vào thời điểm 22 tuần thì sẽ kèm khả năng nhiễm trùng bẩm sinh hoặc có hội chứng gen.

Máu của mẹ nên được kiểm tra bao gồm: toxoplasmo, virus cytomegalo và pavovirus 19. Siêu âm theo dõi sự tiến triển của phù thai nên được thực hiện mỗi 4 tuần. Ngoài ra cần xem xét thêm có nên kiểm tra DNA để tìm một số bất thường bộ gen, ví dụ như hội chứng teo cơ cột sống, thậm chí gia đình không có tiền căn bị hội chứng này.

Ở những thai kỳ có phù thai không thể giải thích được vào tuần thứ 20-22 những bậc cha mẹ nên được tham vấn rằng khoảng 10% thai nhi sẽ tiến triển thành thai tích dịch,

chết trước sinh hoặc sinh ra có bất thường về hội chứng gen. Ví dụ như hội chứng Noonan; nguy cơ một đứa trẻ bị chậm phát triển tâm thần vận động là 3-5%.

- ĐMDG dày vào thời điểm tuần thứ 11-13⁺⁶ là dấu hiệu của nhiều bất thường NST và những dị tật thai, cũng như một số hội chứng gen.
- Tần suất sinh ra một đứa trẻ bất thường và gặp nguy hiểm trong quá trình sanh sẽ tăng theo ĐMDG dày. Tuy nhiên những bậc cha mẹ nên được bảo đảm rằng khả năng sanh ra một đứa con bình thường là hơn 90% nếu số đo ĐMDG vào khoảng bách phân vị thứ 95 và 99, khoảng 70% nếu số đo ĐMDG: 3,5-4,4mm, 50% nếu ĐMDG: 4,5-5,4mm, 30% nếu ĐMDG từ 5,5-6,4mm và 15% nếu ĐMDG \geq 6,5mm.
- Phần lớn những bất thường thai có liên quan đến ĐMDG dày có thể được chẩn đoán vào tuần thứ 14 của thai kỳ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Brady AF, Pandya PP, Yuksel B, Greenough A, Patton MA, Nicolaides KH. Outcome of chromosomally normal livebirths with increased fetal nuchal translucency at 10–14 weeks' gestation. *J Med Genet* 1998;35:222–4.

Hyett JA, Moscoso G, Nicolaides KH. Abnormalities of the heart and great arteries in first trimester chromosomally abnormal fetuses. *Am J Med Genet* 1997;69:207–16.

Hyett J, Perdu M, Sharland G, Snijders R, Nicolaides KH. Using fetal nuchal translucency to screen for major congenital cardiac defects at 10–14 weeks of gestation: population based cohort study. *BMJ* 1999;318:81–5.

Liao AW, Sebire NJ, Geerts L, Cicero S, Nicolaides KH. Megacystis at 10–14 weeks of gestation: Chromosomal defects and outcome according to bladder length. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:338–41.

Makrydimas G, Sotiriadis A, Ioannidis JP. Screening performance of first-trimester nuchal translucency for major cardiac defects: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1330–5.

Matias A, Huggon I, Areias JC, Montenegro N, Nicolaides KH. Cardiac defects in chromosomally normal fetuses with abnormal ductus venosus blood flow at 10–14 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:307–10.

Michailidis GD, Economides DL. Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:102–5.

Nicolaides KH, Warenski JC, Rodeck CH. The relationship of fetal plasma protein concentration and hemoglobin level to the development of hydrops in rhesus isoimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 1985;1:152:341–4.

Nicolaides KH, Soothill PW, Clewell WH, Rodeck CH, Mibashan R, Campbell S. Fetal haemoglobin measurement in the assessment of red cell isoimmunisation. *Lancet* 1988;1:1073–5.

Sebire NJ, Snijders RJM, Davenport M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation and congenital diaphragmatic hernia. *Obstet Gynecol* 1997;90:943–7.

Sebire NJ, Bianco D, Snijders RJM, Zuckerman M, Nicolaides KH. Increased fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks: is screening for maternal-fetal infection necessary? *BJOG* 1997;104:212–5.

Snijders RJM, Brizot ML, Faria M, Nicolaides KH. Fetal exomphalos at 11–14 weeks of gestation. *J Ultrasound Med* 1995;14:569–74.

Snijders RJM, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet* 1998;351:343–6.

Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Am J Obstet Gynecol 2004;

Souka AP, Krampl E, Bakalis S, Heath V, Nicolaides KH. Outcome of pregnancy in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:9–17.

von Kaisenberg CS, Krenn V, Ludwig M, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Morphological classification of nuchal skin in fetuses with trisomy 21, 18 and 13 at 12–18 weeks and in a trisomy 16 mouse. Anat Embryol 1998;197:105–24.

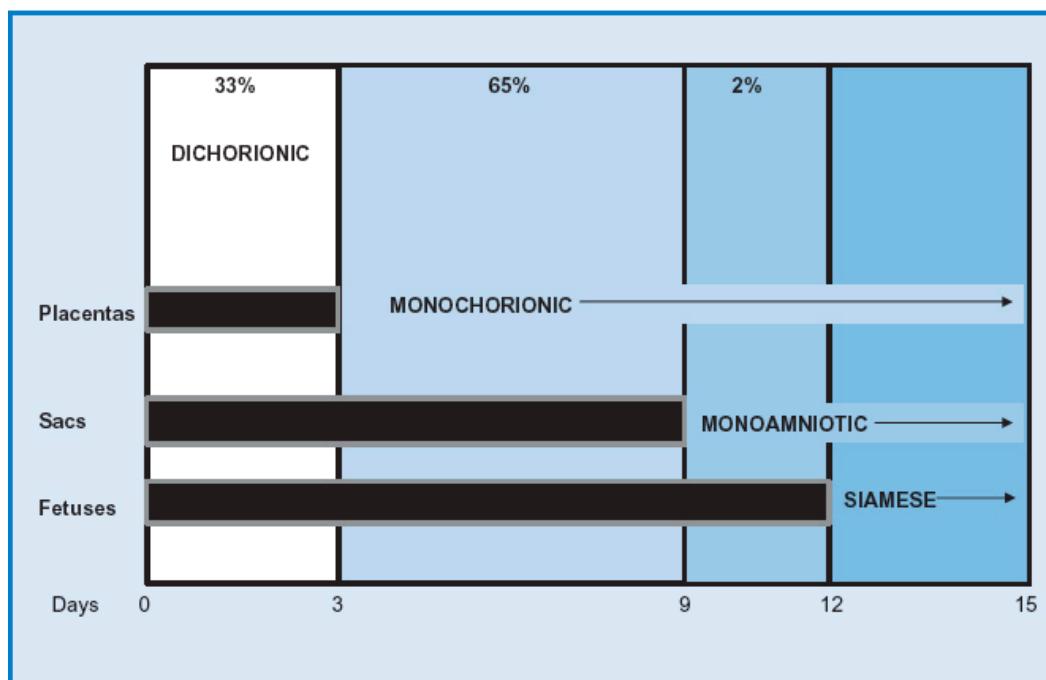
von Kaisenberg CS, Nicolaides KH, Brand-Saberi B. Lymphatic vessel hypoplasia in fetuses with Turner syndrome. Hum Reprod 1999;14:823–6.

4

ĐA THAI

Song thai được tạo thành do sự phồng nhiều noãn cùng một lúc hoặc do sự phân chia thành 2 hay nhiều hơn từ một phôi ban đầu. Trong song thai khác trứng, mỗi phôi có một túi ối, một bánh nhau riêng biệt. Trong song thai cùng trứng, các phôi có thể chia sẻ cùng 1 bánh nhau hoặc cùng một túi ối thậm chí là một bộ phận cơ thể.

Khi một phôi ban đầu phân chia làm 2 trong 3 ngày đầu sau khi thụ thai (chiếm 1/3 các trường hợp song thai cùng trứng) ta sẽ có song thai 2 nhau 2 ối (mỗi phôi có một túi ối, một bánh nhau riêng biệt). Khi sự phân chia này xảy ra từ sau ngày thứ 3 đến ngày thứ 9 ta có song thai 1 nhau 2 ối, nếu sau ngày thứ 9: 1 nhau 1 ối, sau ngày thứ 12: song thai dính.



Hình 1: Thời điểm phân chia bánh nhau, túi ối của song thai đồng hợp tử

TẦN SUẤT VÀ DỊCH TỄ HỌC

Tần suất song thai: 1%, trong đó 2/3 là song thai khác trứng, 1/3 là song thai cùng trứng.

Tần suất song thai khác trứng thay đổi tùy theo: dân tộc, tuổi mẹ (2% nếu mẹ 35 tuổi), số lần mang thai (2% nếu mang thai ≥ 4 lần), phương pháp ngừa thai.

Tần suất song thai cùng trứng thì giống nhau ở các dân tộc, không thay đổi theo tuổi mẹ, số lần mang thai nhưng có thể tăng lên gấp 2 – 3 khi thụ tinh trong ống nghiệm (có thể phương pháp này đã làm thay đổi cấu trúc noãn).

Trong 20 năm gần đây, tần suất của song thai có chiều hướng gia tăng. Sự gia tăng này nghiêng về song thai khác trứng. Điều này có thể là hậu quả của việc sanh con muộn và sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản

XÁC ĐỊNH HỢP TỬ VÀ NHAU

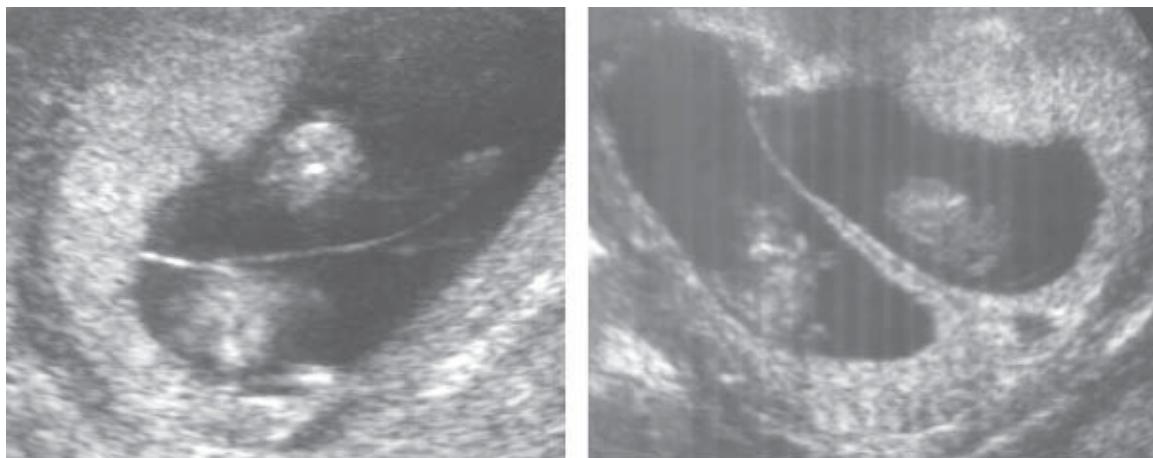
Hợp tử chỉ có thể được xác định bằng phân tích DNA, điều này đòi hỏi phải chọc ối, sinh thiết gai nhau hoặc lấy máu tĩnh mạch rốn. Siêu âm giúp xác định số lượng bánh nhau, giới tính, và đặc điểm của lớp màng ngăn cách giữa 2 túi ối (Monteagudo và cộng sự 1994) .

Song thai khác giới tính được tạo thành từ 2 hợp tử (dizygotic) và có 2 bánh nhau (dichorionic). Nhưng khoảng 2/3 song thai là cùng giới tính và có thể được tạo thành từ 1 hoặc 2 hợp tử. Tương tự như vậy, nếu có 2 bánh nhau riêng biệt là song thai hai bánh nhai, tuy nhiên trong hầu hết các trường hợp 2 bánh nhau này có thể chồng lên nhau một phần làm khó phân biệt là song thai 2 bánh nhau nằm gần hay là song thai một bánh nhau.

Trong song thai 2 nhau, lớp màng ngăn cách giữa 2 thai được cấu tạo bởi lớp mô nhau nằm giữa, 2 bên là 2 lớp màng ối. Trong song thai một nhau, lớp màng ngăn cách không có mô nhau (chorionic layer) nằm giữa. Cách tốt nhất để xác định số bánh nhau là tiến hành siêu âm lúc thai 6 – 9 tuần. 2 bánh nhau dễ dàng quan sát được do sự hiện diện của lớp màng dày ngăn cách 2 túi thai, lớp màng ngăn cách này sẽ ngày càng mỏng đi nhưng vẫn còn dày và dễ dàng nhận thấy ở phần đáy dưới dạng hình tam giác hoặc dấu lambda.

Siêu âm ở tuần thứ 11 – 13⁺⁶ có thể giúp phân biệt song thai 1 hay 2 nhau dựa vào dấu lambda. Khi thai lớn dấu lambda càng khó nhìn thấy. Ở thai 20 tuần chỉ có 85% song thai 2 nhau còn nhìn thấy dấu lambda.

Vì vậy không thấy dấu lambda ở thai 20 tuần không thể kết luận rằng đây là bùng chứng của một bánh nhau và cũng không thể loại trừ đây là hai bánh nhau hoặc dị hợp tử. Ngược lại song thai một bánh nhau được chẩn đoán ở tuần thứ 11 – 13⁺⁶ không thể xuất hiện dấu lambda sau đó; sự hiện diện của dấu lambda ở bất cứ giai đoạn nào của thai kỳ cũng được xem là bùng chứng của hai bánh nhau.



Hình 2: Hình ảnh trên siêu âm của một bánh nhau (bên trái) và hai bánh nhau (bên phải, dấu lambda)

SONG THAI VÀ NHỮNG BIẾN CHỨNG TRONG THAI KỲ

Sẩy thai

Những đơn thai sống ở tuần thứ 11–13⁺⁶ thường sẩy thai hoặc chết trước 24 tuần khoảng 1%. Tần suất này ở song thai khác trứng là 2%, song thai cùng trứng khoảng 10%. Tử vong cao ở song thai 1 bánh nhau là hậu quả của hội chứng truyền máu song thai nặng trong giai đoạn sớm.

Ta có thể giảm khả năng mất thai trong song thai bằng cách siêu âm kiểm tra ở tuần thứ 11 – 13⁺⁶ để xác định là nếu một bánh nhau thì phải theo dõi sát và điều trị tích cực bằng cách nội soi làm tắc mạch ngăn chặn sự thông nối của mạch máu trong nhau, sự thông nối này sẽ phát triển thành hội chứng truyền máu song thai sau này.

Tử vong trước sanh

Tần suất tử vong trước sanh ở song thai cao gấp 5 lần so với đơn thai. Tử vong trước sanh chủ yếu do các biến chứng muộn trong quá trình phát triển, ở nhóm một bánh nhau (5%) cao hơn so với nhóm 2 bánh nhau (2%). Trong song thai một bánh nhau, một biến chứng quan trọng là hội chứng truyền máu song thai.

Sanh non

Một biến chứng quan trọng khác của thai kỳ là sanh non, đặc biệt là trước 32 tuần. Hầu hết trẻ sanh trước 24 tuần tuổi đều tử vong; sanh sau 32 tuần khả năng sống cao. Nếu trẻ sanh ra từ 24 – 32 tuần thì tỷ lệ tử vong sơ sinh cao hoặc nếu sống sót thì khả năng tàn tật cao. Tỷ lệ sanh vào thời điểm từ 24 – 32 tuần thay đổi, 1% đối với đơn thai, 5% song thai hai bánh nhau và 10% song thai một bánh nhau.

Chậm tăng trưởng trong tử cung

Ở đơn thai, trọng lượng thai nhi lúc sanh nhỏ hơn bách phân vị thứ 5 là 5%. Trong song thai hai bánh nhau là 20% và song thai một bánh nhau là 30% (Sebire và cộng sự 1997a, 1998a). Trong đơn thai, hai yếu tố quyết định sự phát triển của thai là yếu tố di truyền và chức năng bánh nhau.

Trong song thai một bánh nhau, cả hai yếu tố kể trên là như nhau ở cả hai thai. Tuy nhiên sự phát triển không giống nhau ở hai thai phản ánh mức độ phân chia tế bào hoặc sự mất cân bằng dòng máu tới phân bố cho nhau giữa hai hệ tuần hoàn. Ngược lại có khoảng 90% song thai hai bánh nhau là hai hợp tử, do đó sự khác biệt về kích cỡ của hai thai là do sự khác biệt về bộ gen và bánh nhau.

Tiền sản giật

So với đơn thai, nguy cơ tiền sản giật của song thai cao gấp 4 lần nhưng không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa song thai một và hai bánh nhau (Savvidou và cộng sự 2001).

Một thai chết trong song thai

Một thai chết trong tử cung ở song thai có thể là yếu tố tiên lượng xấu cho thai còn lại nhưng phân loại và mức độ của nguy cơ này tùy thuộc vào bánh nhau của thai

Trong đơn thai, khi thai chết và thoái hóa có thể gây rối loạn đông máu mẹ; tuy nhiên trong song thai, khi có 1 thai chết thì biến chứng này rất hiếm khi xảy ra.

Sự chết của một thai trong song thai hai bánh nhau có thể mang đến nguy cơ cho thai còn lại, chủ yếu là sanh non, nguyên nhân có thể là do cytokines và prostaglandins được phóng thích từ bánh nhau thai đã chết. Trong song thai hai bánh nhau nguy cơ thai chết hoặc tàn tật trong những trường hợp như vậy là 5-10 %, trong khi đó song thai một bánh nhau, nguy cơ ít nhất là 30% do giảm huyết áp cách hồi hoặc do sanh sớm. Giảm huyết áp cách hồi là hậu quả của việc chảy máu từ thai sống vào nhau của thai chết (Fusi và cộng sự 1991). Truyền máu vào trong tử cung trong vòng 24 giờ từ lúc có một thai chết sẽ giảm nguy cơ thai lưu cho thai còn lại.

Khiếm khuyết cấu trúc

Tần suất khiếm khuyết cấu trúc ở mỗi thai trong song thai hai hợp tử (dizygotic) là như nhau và như đơn thai, tuy nhiên tần suất này cao hơn gấp 2 – 3 lần ở song thai một hợp tử (Burn và cộng sự 1991, Baldwin và cộng sự 1994). Những khiếm khuyết tương đồng như nhau ở cả 2 thai là rất hiếm gặp, tỷ lệ này là 10% ở song thai hai bánh nhau và 20% ở song thai một bánh nhau.

Song thai có bất tương hợp về bất thường nhiễm sắc thể (một thai có bất thường NST, một thai có bộ NST bình thường) có thể để cả 2 thai hoặc làm chết thai chọn lọc đối với thai dị tật (Sebire và cộng sự 1997b). Trong những trường hợp mà dị tật không gây chết nhưng có thể dẫn đến tàn tật trầm trọng thì cần cân nhắc giữa việc sanh ra 1 đứa trẻ tàn tật và biến chứng của làm chết thai chọn lọc bao gồm sẩy hoặc chết thai bình thường còn lại. Trong trường hợp các dị tật gây tử vong thì tốt nhất cần tránh nguy cơ cho thai bình thường còn lại, trừ khi nếu tồn tại thai dị tật đe dọa sự tồn tại của thai bình thường còn lại. Song thai hai bánh nhau có thể làm chết thai chọn lọc bằng cách tiêm KCl (potassiumchloride) vào tim thai trong khi song thai một nhau thì tiêm vào mạch máu rốn.

Hội chứng truyền máu song thai

Trong song thai một bánh nhau có cầu nối mạch máu (anastomoses) ở nhau cho phép sự thông nói giữa 2 hệ tuần hoàn nhau thai, những cầu nối này có thể là động mạch – động mạch, tĩnh mạch – tĩnh mạch hoặc tĩnh mạch – động mạch. Những nghiên cứu về giải phẫu học chỉ ra rằng cầu nối động mạch – tĩnh mạch nằm sâu dưới bánh nhau

nhưng lượng máu nuôi lớn ở bề mặt. Trong khoảng 30% song thai 1 bánh nhau, sự mất cân bằng của lưu lượng máu qua lại cầu nối động – tĩnh mạch ở bánh nhau giữa thai cho và thai nhận gây ra hội chứng truyền máu song thai, $\frac{1}{2}$ trong số này sẽ tiến triển nặng.

Đây là bệnh lý nặng với tình trạng đa ối, có thể xuất hiện từ tuần 16 – 24 của thai kỳ. Những biểu hiện bệnh lý của hội chứng truyền máu song thai trên siêu âm là bàng quang lớn, đa niệu, đa ối ở thai nhận, không có bàng quang, thiểu niệu thiểu ối ở thai cho.



Hình 3: Một trường hợp bị hội chứng truyền máu song thai nặng thời điểm thai 20 tuần.

Dấu hiệu tiên đoán sớm hội chứng truyền máu song thai

Dấu hiệu thay đổi huyết động ở hội chứng truyền máu song thai nặng có thể phát hiện sớm trên siêu âm từ tuần 11–13⁺⁶ và biểu hiện là sự tăng độ mờ da gáy ở một hoặc cả hai thai. Trong song thai một bánh nhau mà sau này tiến triển thành hội chứng truyền máu song thai thì tỷ lệ độ mờ da gáy tăng ở ít nhất một thai là 30%. So sánh với song thai không tiến triển thành hội chứng truyền máu song thai, tỷ lệ này là 10%. (Sebire và cộng sự 2000)

Một dấu hiệu sớm khác trên siêu âm của hội chứng truyền máu song thai nặng là bất thường dạng sóng Doppler của ống tĩnh mạch của thai nhận. Sự khác biệt về chiều dài

đầu mông ở hai thai không phải là dấu hiệu tiên đoán cho hội chứng truyền máu song thai.

Một dấu hiệu sớm nữa là sự gấp lại của màng ối ngăn cách giữa hai thai. Khoảng 30% trường hợp song thai một bánh nhau ở tuổi thai 15 – 17 tuần có dấu hiệu gấp lại của màng ối ngăn cách và phân nửa trong số đó sẽ tiến triển thành đa ối hoặc thiểu ối (hậu quả của hội chứng truyền máu song thai nặng); 15% còn lại là hội chứng truyền máu song thai trung bình với sự khác biệt lớn (tồn tại suốt thai kỳ) về thể tích nước ối và kích cỡ thai (Sebire và cộng sự 1998b).

Trong 2/3 còn lại của song thai 1 bánh nhau không có dấu hiệu gấp lại của màng và những thai kỳ này không tăng nguy cơ sẩy thai hoặc chết trước sanh do hội chứng truyền máu song thai.



Hình 4: Dấu hiệu gấp lại của màng ối ngăn cách giữa 2 thai trong trường hợp bị hội chứng truyền máu song thai, điểm gấp hướng vào khoang ối thai nhận, nước ối của thai cho có phản âm dày.

Twin reversed arterial perfusion sequence (TRAP)

Đây là biểu hiện nặng nhất của hội chứng truyền máu song thai: một thai không có cấu trúc tim, xảy ra khoảng 1 % ở song thai một hợp tử. Rối loạn này được đặt tên là twin reversed arterial perfusion (TRAP), cơ chế được cho là do sự vỡ của các mạch máu và sự phát triển của thai nhận dẫn đến cầu nối động mạch rốn – động mạch rốn với thai cho hoặc thai bơm (pump – twin). Ít nhất 50% thai cho sẽ chết vì suy tim bẩm

sinh hoặc sanh non, nay cũng là nguyên nhân gây ra đà ối. Điều trị trước sanh bằng cách làm tắc nghẽn dòng máu chảy ở mạch rốn ở thai không có cấu trúc tim bằng laser dưới hướng dẫn của siêu âm.

Tầm quan trọng của việc xác định bánh nhau trước sinh

- Số bánh nhau, không phải số hợp tử, là một yếu tố quan trọng để tiên lượng kết quả của thai kỳ này.
- Trong song thai một bánh nhau, tần suất sẩy thai, chết trước sanh, sanh non, thai chậm tăng trưởng trong tử cung và bất thường thai thì cao hơn so với song thai hai bánh nhau.
- Việc một thai trong song thai một bánh nhau bị lưu thì liên quan nhiều đến khả năng chết đột ngột hoặc tổn thương hệ thần kinh nghiêm trọng cho thai còn lại.

BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ TRONG ĐA THAI

So sánh với đơn thai, việc chẩn đoán trước sanh các bất thường nhiễm sắc thể trong song thai phức tạp hơn rất nhiều. Thứ nhất, kỹ thuật chẩn đoán xâm lấn làm tăng nguy cơ sẩy thai. Thứ hai, hai thai có thể không tương hợp về bất thường nhiễm sắc thể. Trong trường hợp này, có ý kiến cho rằng làm chết thai chọn lọc là điều trị thích hợp.

Làm chết thai chọn lọc có thể gây sẩy thai hoặc sanh non, điều này có thể xảy ra vài tháng sau khi tiến hành thủ thuật. Nguy cơ của các biến chứng này liên quan tới tuổi thai vào thời điểm làm chết thai. Làm chết thai chọn lọc từ sau tuần tuổi 16 làm gia tăng nguy cơ này gấp 3 lần so với khi tiến hành trước tuần thứ 16, và có một mối liên quan nghịch giữa tuổi thai lúc sanh với tuổi thai lúc làm chết thai (Evans và cộng sự 1994).

Chợc ối cho biết bộ NST của cả hai thai và nguy cơ mất một thai sau này là 2%. Nếu sinh thiết gai nhau thì tỉ lệ này là 1% nhưng khả năng chẩn đoán lầm là 1%, sai sót này có thể do sinh thiết 2 lần trên cùng 1 bánh nhau. Thuận lợi lớn nhất của sinh thiết gai nhau là cung cấp kết quả 1 cách sớm nhất cho phép làm chết thai chọn lọc an toàn hơn.

Sàng lọc bằng tuổi mẹ

Trong song thai dị hợp tử, mối liên quan giữa tuổi mẹ với nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể ở mỗi thai là như nhau, như trong đơn thai, do vậy, cơ hội bị bất thường nhiễm sắc thể cho mỗi thai gấp 2 lần so với đơn thai. Thêm vào đó tần suất song thai dị hợp tử gia tăng theo tuổi mẹ đưa đến tỷ lệ song thai có bất thường nhiễm sắc thể cao hơn so với đơn thai.

Trong song thai đồng hợp tử, nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể tương tự như đơn thai và trong phần lớn các trường hợp cả hai thai đều bị ảnh hưởng.

Tỷ lệ sẩy thai giữa song thai dị hợp tử và đồng hợp tử trong cộng đồng dân cư da trắng là 2:1, tần suất bất thường NST ảnh hưởng lên ít nhất 1 thai trong song thai được ước tính là cao hơn đơn thai 1,6 lần.

Việc tư vấn cho bố mẹ rằng một hoặc cả hai thai đều bị ảnh hưởng thì tùy thuộc vào số lượng bánh nhau. Trong song thai một bánh nhau, bố mẹ có thể được tư vấn là cả hai thai sẽ đều bị ảnh hưởng và nguy cơ này giống như đơn thai. Trong song thai hai bánh nhau, bố mẹ cần được tư vấn là nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể cao hơn gấp 2 lần so với đơn thai và nguy cơ cả hai thai đều bị ảnh hưởng có thể được tính ra bằng cách bình phương nguy cơ của đơn thai. Ví dụ như: 1 phụ nữ 40 tuổi có nguy cơ sanh con mắc trisomy 21 là 1/100 dựa theo tuổi mẹ, trong song thai dị hợp tử, nguy cơ 1 thai bị ảnh hưởng là 1/50 ($1/100 + 1/100$) và nguy cơ cả 2 thai đều bị ảnh hưởng là 1/10000 ($1/100 \times 1/100$). Trong song thai 1 bánh nhau luôn luôn là 1 hợp tử nhưng chỉ có khoảng 90% song thai hai bánh nhau là dị hợp tử

Sàng lọc ở tam cá nguyệt hai dựa vào sinh hóa máu mẹ

Trong đơn thai, sàng lọc trisomy 21 dựa vào sự kết hợp giữa tuổi mẹ, sinh hóa máu mẹ ở tam cá nguyệt thứ 2 có thể phát hiện 50 – 70% các trường hợp trisomy 21 và tỷ lệ dương giả là 5% (Cuckle 1998).

Trong song thai, giá trị trung bình của AFP, hCG, free β-hCG và inhibin – A trong máu mẹ thường gấp đôi so với đơn thai. Khi tính toán nguy cơ dựa vào sinh hóa máu mẹ thì phát hiện được 45% trường hợp trisomy 21 và 5% dương giả.

Trong các nghiên cứu tiền cứu về sàng lọc máu mẹ trong song thai đã chỉ ra một số vấn đề cần được để ý:

- a) Tỷ lệ phát hiện với một ngưỡng dương tính giả chấp nhận được, đặc biệt là khi các phương pháp chẩn đoán xâm lấn được yêu cầu kỹ thuật hơn.
- b) Kết quả sàng lọc dương tính không cho một kết quả chắc chắn là thai nào bị bệnh.
- c) Nếu thai có bất tương hợp về bất thường NST thì phương pháp điều trị làm chết thai chọn lọc ở tam cá nguyệt thứ hai sẽ làm tăng nguy cơ so với ở tam cá nguyệt 1.

Sàng lọc bằng độ mờ da gáy thai

Trong song thai hai bánh nhau, tỉ lệ phát hiện và tỉ lệ dương tính giả của việc sàng lọc trisomy 21 bằng độ mờ da gáy là tương tự như đơn thai. Nguy cơ mắc trisomy 21 cho mỗi thai được tính dựa vào tuổi mẹ và độ mờ da gáy mỗi thai. Hiệu quả của việc sàng lọc và chẩn đoán sớm các bất thường nhiễm sắc thể có thể đạt được ở 3 tháng đầu cho phép những can thiệp sớm và an toàn hơn như làm chết thai chọn lọc.

Một thuận lợi khác của sàng lọc bằng độ mờ da gáy ở song thai hai bánh nhau là khi có sự bất tương hợp về bất thường nhiễm sắc thể, sự hiện diện của các dấu hiệu trên siêu âm giúp nhận diện được thai bất thường và bố mẹ được lựa chọn chấm dứt thai kỳ.

Trong song thai một bánh nhau, tỉ lệ dương giả của sàng lọc bằng độ mờ da gáy (8% cho từng thai, 14% cho cả thai kỳ) thì cao hơn so với song thai hai bánh nhau. Bởi vì độ mờ da gáy tăng cũng là một dấu hiệu sớm của hội chứng truyền máu song thai. Nguy cơ mắc trisomy 21 được tính cho mỗi thai được dựa vào tuổi mẹ và độ mờ da gáy, sau có nguy cơ trung bình của hai thai được xem là nguy cơ cho suốt thai kỳ.

Sàng lọc bằng độ mờ da gáy và sinh hóa máu mẹ

Trong song thai bình thường, so sánh với đơn thai, giá trị trung bình của free – hCG, PAPP – A trong máu mẹ có hiệu chỉnh với cân nặng là 2.0 MoM. Trong song thai trisomy 21, nồng độ trung bình của free – hCG tăng cao và PAPP – A thấp hơn so với song thai bình thường. Tỷ lệ dương giả là 10% (đơn thai là 5%) và tỷ lệ phát hiện trisomy 21 là 85 – 90% khi sàng lọc phối hợp giữa độ mờ da gáy và sinh hóa máu mẹ (Spenccer và Nicolaides 2003). Bánh nhau không có liên quan đến nồng độ free β -hCG và PAPP - A trong máu mẹ ở ba tháng đầu thai kỳ.

Điều trị song thai có bất thường NST

Khi cả hai thai bất thường nhiễm sắc thể cha mẹ thường chọn cách chấm dứt thai kỳ.

Khi có bất thường hợp về bất thường nhiễm sắc thể (một thai nhiễm sắc thể bình thường, một thai nhiễm sắc thể bất thường), người ta thường làm chết thai chọn lọc hoặc để cả hai thai, việc lựa chọn này tùy thuộc vào mối liên quan giữa việc làm chết thai chọn lọc có thể gây sẩy thai cho thai bình thường còn lại hay việc sẽ sanh ra một trẻ tàn tật (Sebire và cộng sự 1997c).

Làm chết thai chọn lọc sau 16 tuần tuổi làm tăng nguy cơ sẩy thai gấp 3 lần so với khi tiến hành trước 16 tuần. Có mối liên quan nghịch giữa tuổi thai lúc làm chết thai chọn lọc và tuổi thai lúc sanh (Evans và cộng sự 1994).

Trong trường hợp song thai có một thai bị trisomy 21 và một thai bình thường, người ta thường chọn làm chết thai có chọn lọc vì thai bị bệnh có thể sống sau sanh.

Trong trường hợp bất thường nặng như trisomy 18, 85% thai bị bất thường NST sẽ chết trong tử cung hoặc chết trong vòng một năm sau sanh, ở đây ta cần cân nhắc giữa việc làm chết thai có chọn lọc và các biến chứng muộn sau này. Số lượng mô nhau thai chết (gây ra sẩy thai hoặc sanh non) sau giảm thai ở 12 tuần sẽ ít hơn so với thai bị trisomy 18 chết ở các giai đoạn muộn sau này.

Sàng lọc trisomy 21 ở song thai 1 bánh nhau

- Nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể tương tự như đơn thai.
- Tỉ lệ dương giả của sàng lọc bằng độ mờ da gáy (8% cho mỗi thai và 14% cho cả thai kỳ) thì cao hơn so với song thai 2 nhau. Bởi vì độ mờ da gáy tăng là dấu hiệu của hội chứng truyền máu song thai.
- Nguy cơ trisomy 21 được tính cho mỗi thai dựa trên tuổi mẹ, độ mờ da gáy và sinh hóa máu mẹ. Sau đó nguy cơ trung bình được tính và được xem là nguy cơ cho cả thai kỳ.

Sàng lọc trisomy 21 ở song thai 2 bánh nhau

- Sàng lọc dựa vào độ mờ da gáy và sinh hóa máu mẹ cho phép xác định 85–90% trường hợp trisomy 21, tỉ lệ dương giả là 10% (so với đơn thai là 5%).
- Trong song thai có bất thường hợp bất thường nhiễm sắc thể thì điều quan trọng là làm chết thai chọn lọc hoặc giữ cả 2 thai.
- Làm chết thai chọn lọc sau tuần thứ 16 làm tăng nguy cơ sẩy thai gấp 3 lần so với khi tiến hành trước tuần thứ 16.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Baldwin VJ. Anomalous development of twins. In Pathology of Multiple Pregnancy. In Baldwin VJ (Ed). Springer-Verlag, New York, 1994, pp169–97.

Benirschke K, Kim CK. Multiple pregnancy. N Eng J Med 1973;288:1276–84.

Besis R, Papiernik E. Echographic imagery of amniotic membranes in twin pregnancies. In: Gedda L, Parisi P, eds. Twin research 3: Twin biology and multiple pregnancy. New York: Alan R. Liss, 1981, pp183–7.

Burn J. Disturbance of morphological laterality in humans. Ciba Found Symp 1991;162:282–96.

Cuckle H. Down's syndrome screening in twins. J Med Screen 1998;5:3–4. Evans MI, Goldberg JD, Dommergues M, Wapner RJ, Lynch L, Dock BS, et al. Efficacy of second-trimester selective termination for fetal abnormalities: international collaborative experience among the world's largest centers. Am J Obstet Gynecol 1994;171:90–4.

Fusi L, MacOharland P, Fisk N, Nicolini U, Wigglesworth J. Acute twin-twin transfusion:a possible mechanism for brain damaged survivors after intrauterine death of a monozygotic twin. Obstet Gynecol 1991;78:517–22.

Matias A, Montenegro N, Areias JC. Anticipating twin-twin transfusion syndrome in monochorionic twin pregnancy. Is there a role for nuchal translucency and ductus venosus blood flow evaluation at 11–14 weeks? Twin Res 2000;3:65–70.

Monteagudo A, Timor-Tritsch I, Sharma S. Early and simple determination of chorionic and amniotic type in multifetal gestations in the first 14 weeks by high frequency transvaginal ultrasound. Am J Obstet Gynecol 1994;170:824–9.

Monteagudo A, Timor-Tritsch IE. Second- and third-trimester ultrasound evaluation of chorionicity and amnionicity in twin pregnancy. A simple algorithm. J Reprod Med 2000;45:476–80.

Savvidou MD, Karanastasi E, Skentou C, Geerts L, Nicolaides KH. Twin chorionicity and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18:228–31.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twin pregnancies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. BJOG 1996a;103:999–1003.

Sebire NJ, Noble PL, Psarra A, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Fetal karyotyping in twin pregnancies: selection of technique by measurement of fetal nuchal translucency. BJOG 1996b;103:887–90.

Sebire NJ, Sepulveda W, Hughes KS, Noble P, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies discordant for anencephaly. BJOG 1997b;104:216–9.

Sebire NJ, Snijders RJM, Hughes K, Sepulveda W, Nicolaides KH. The hidden mortality of

- monochorionic twin pregnancies. *BJOG* 1997a;104:1203–7.
- Sebire NJ, Snijders RJM, Santiago C, Papapanagiotou G, Nicolaides KH. Management of twin pregnancies with fetal trisomies. *BJOG* 1997c;104:220–2.
- Sebire NJ, Carvalho M, D'Ercole C, Souka A, Nicolaides KH. Intertwin disparity in fetal size in monochorionic and dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1998a;91:82–5.
- Sebire NJ, Souka A, Carvalho M, Nicolaides KH. Inter-twin membrane folding as an early feature of developing twin-to-twin transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998b;11:324–27.
- Sebire NJ, Souka A, Skentou H, Geerts L, Nicolaides KH. Early prediction of severe twin-to-twin transfusion syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:2008–10.
- Senat MV, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:136–44.
- Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Odibo A, Nicolaides KH. The lambda sign at 10–14 weeks of gestation as a predictor of chorionicity in twin pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:421–3.
- Sepulveda W, Sebire NJ, Hughes K, Kalogeropoulos A, Nicolaides KH. Evolution of the lambda or twin/chorionic peak sign in dichorionic twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997;89:439–41.
- Spencer K, Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 in twins using first trimester ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years experience. *BJOG* 2003;110:276–80.
- Van Allen MI, Smith DW & Shepard TH. Twin reversed arterial perfusion (TRAP) sequence: study of 14 twin pregnancies with acardius. *Semin Perinatol* 1983; 7:285–93.
- Ville Y, Hyett J, Hecher K, Nicolaides KH. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:224–7.