

CHƯƠNG 2 : CÁC KHÍA CẠNH DI TRUYỀN CỦA BỆNH TIM BẨM SINH

GIỚI THIỆU

Trong gần 4 thập kỷ, việc đánh giá di truyền của bệnh tim bẩm sinh (CHD) chỉ có thể được đánh giá bằng nhiễm sắc thể đồ thông thường, chủ yếu cho biết các bất thường về số lượng nhiễm sắc thể (ví dụ, trisomy 21) và bằng cách mô tả các tình trạng hội chứng ở trẻ sơ sinh mắc CHD và các dị tật ngoài tim liên quan (ví dụ, hội chứng Holt-Oram, hội chứng DiGeorge). Hơn nữa, mối liên quan của CHD với các bất thường di truyền bị đánh giá thấp, và được cho là khoảng từ 10% đến 15% (1), với phần lớn các khiếm khuyết được cho là do các nguyên nhân đa yếu tố. Sự ra đời nhanh chóng của các công nghệ di truyền mới trong hai thập kỷ qua đã cho phép giải mã bộ gen người và giúp hiểu rõ hơn và phân loại nhiều dị tật. Các kỹ thuật microarray cho phép đánh giá các biến thể số lượng bản sao (CNV) mà không quan sát được dưới kính hiển vi. Ngoài microarray, việc sử dụng ngày càng nhiều giải trình tự nhắm mục tiêu (bảng gen các bệnh tim) và giải trình tự toàn bộ exome (WES) hoặc giải trình tự toàn bộ bộ gen (WGS) đã cho thấy mối liên quan cao hơn giữa CHD với các bất thường di truyền, theo thứ tự là 30% của các trường hợp (2). Trong thập kỷ qua, một số nghiên cứu di truyền đã được thực hiện trên một nhóm lớn trẻ em mắc CHD đã xác định được một loạt các gen mới chịu trách nhiệm cho các dị tật tim không do nhiễm sắc thể (3,4). Những khám phá này sẽ giúp điều chỉnh các xét nghiệm di truyền với sự hiểu biết tốt hơn về các gen gây ra dị tật tim, do đó nâng cao khả năng tư vấn cho bệnh nhân. Lĩnh vực di truyền tim mạch người đang tiến triển với tốc độ nhanh chóng, và các xét nghiệm di truyền mới cho các dạng bất thường tim khác nhau thường xuyên được ứng dụng vào trong lâm sàng. Trong chương này, trước tiên chúng ta sẽ thảo luận về các nguyên lý của các kỹ thuật di truyền hiện có và sau đó mở rộng về ba nhóm bất thường di truyền chính sau đây: (1) lệch bội nhiễm sắc thể được phát hiện bằng nhiễm sắc thể

đồ thông thường, (2) mất đoạn và lặp đoạn được phát hiện bằng phân tích microarray, và (3) các khiếm khuyết đơn gen được phát hiện thông qua bảng gen các bệnh tim hoặc giải trình tự exome.

Phân tích nhiễm sắc thể và nhiễm sắc thể đồ thông thường

Phân tích nhiễm sắc thể được thực hiện trên các tế bào nuôi cấy được xử lý để ngừng tăng trưởng ở kỳ giữa, khi đó các nhiễm sắc thể được nhìn thấy. Kỹ thuật nhuộm băng đặc biệt (thường là băng G) được sử dụng để xác định các nhiễm sắc thể riêng biệt theo dạng băng tối và băng sáng đặc hiệu của chúng. Việc phân tích được thực hiện dưới kính hiển vi và các nhiễm sắc thể được phân loại thành bảy nhóm, từ A đến G, dựa trên chiều dài và vị trí tâm động của chúng. Danh pháp chỉ tâm động là “cen” và telomere (cấu trúc đầu mút) là “ter.” Nhánh ngắn của mỗi nhiễm sắc thể được ký hiệu là “p” (nhỏ) và nhánh dài là “q” (lớn). Mỗi nhánh được chia thành một số băng và dưới băng.

Kỹ thuật nhiễm sắc thể đồ truyền thống này xác định phần lớn (> 75%) các bất thường nhiễm sắc thể có ý nghĩa lâm sàng bao gồm trisomy 21, 18 và 13, thể tam bội và lệch bội liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính, chẳng hạn như đơn bội X (hội chứng Turner) và XXY (hội chứng Klinefelter). Với kính hiển vi quang học, các chuyển đoạn cân bằng hoặc không cân bằng lớn cũng có thể được chẩn đoán ngoài các trisomy dạng khảm hiếm gặp và các nhiễm sắc thể bất thường về mặt cấu trúc. Cũng có thể xác định được mất đoạn nhiễm sắc thể lớn (> 5-10 triệu cặp base [MB]), chẳng hạn như phần lớn các trường hợp mất đoạn 4p- (hội chứng Wolf Hirschhorn) hoặc mất đoạn 5p- (hội chứng Cri-du-Chat). Các mất đoạn nhỏ, được gọi là vi mất đoạn, chẳng hạn như vi mất đoạn 22q11.2 (hội chứng DiGeorge; sẽ được thảo luận ở phần sau), thường quá nhỏ để có thể xác định được bằng phương pháp này. Các vi mất đoạn có thể được phát hiện bằng cách sử dụng phương pháp

lai tại chỗ phát huỳnh quang chọn lọc (FISH) khi nghi ngờ các tình trạng như vậy (ví dụ: FISH đối với mất đoạn 22q11.2 trong bất thường thần não) hoặc kiểm tra toàn bộ nhiễm sắc thể bằng phương pháp lai so sánh bộ gen (CGH) (microarray; sẽ thảo luận ở phần sau).

Kỹ thuật FISH

FISH là một kỹ thuật di truyền tế bào sử dụng các đầu dò huỳnh quang đặc hiệu, được áp dụng để phát hiện và xác định vị trí có hoặc không có các vùng ADN đặc hiệu trên nhiễm sắc thể. FISH sử dụng một sợi ADN đơn, được gọi là đầu dò, tương ứng với một locus cụ thể và chỉ gắn với phần bổ sung tương ứng trên nhiễm sắc thể. Chất huỳnh quang với nhiều màu sắc khác nhau được sử dụng để có thể quan sát dưới kính hiển vi huỳnh quang. FISH có thể được ứng dụng trực tiếp trên các tế bào đang trong quá trình phân chia, và thường được áp dụng trước sinh để chẩn đoán nhanh trisomy. Kỹ thuật FISH được sử dụng để xác định các vi mất đoạn cũng được thực hiện trực tiếp trên các nhiễm sắc thể ở kỳ giữa với việc bổ sung thêm các đầu dò FISH. Nhìn chung, hai đầu dò được sử dụng. Đầu dò thứ nhất (màu xanh lục) là đầu dò đối chứng được sử dụng để xác định cả hai bản sao của nhiễm sắc thể mục tiêu. Đầu dò thứ hai (màu đỏ tươi) lai với trình tự của vùng quan tâm trên nhiễm sắc thể mục tiêu. Khi có mất đoạn, thường xảy ra trên một NST trong cặp NST, ghi nhận tình trạng thiếu tín hiệu màu đỏ, vì đầu dò không thể gắn với vùng mục tiêu trên nhiễm sắc thể. Khi một bất thường tìm cụ thể được chẩn đoán ở thai nhi và một thủ thuật xâm lấn được thực hiện, người ta thường xét nghiệm FISH để kiểm tra vi mất đoạn 22q11.2 ngoài nhiễm sắc thể đồ.

Array CGH (Microarray) và CNV

Array CGH, hoặc microarray, là một kỹ thuật rất nhạy, so sánh ADN của bệnh nhân (bao gồm tất cả các nhiễm sắc thể) với một mẫu ADN đối chứng, để xác định

sự khác biệt giữa hai bộ NST. Sự mất cân bằng trong ADN của bệnh nhân, được gọi là CNV bao gồm giảm (mất đoạn) và tăng (lặp đoạn) và có thể được xác định bằng kỹ thuật này. Thay vì kiểm tra một mất đoạn, chẳng hạn như với FISH, tất cả các vùng có thể có của nhiễm sắc thể được kiểm tra để tìm mất đoạn và lặp đoạn. Giải thích về các khía cạnh kỹ thuật của CGH nằm ngoài phạm vi của cuốn sách này, nhưng điều quan trọng đó là CGH phát hiện sự mất cân bằng ADN trong các nhiễm sắc thể trên một kích thước nhất định (ví dụ: ngưỡng 50 Kb), một số trong số đó có thể có ý nghĩa lâm sàng không rõ ràng. Trong vài năm gần đây, kỹ thuật microarray này đã trở nên phổ biến mặc dù có giá thành cao và những hạn chế của nó. Một số trung tâm cung cấp CGH như một lựa chọn đầu tay để kiểm tra di truyền sau khi sinh thiết gai nhau hoặc chọc ối, trong khi những trung tâm khác hạn chế sử dụng CGH khi nghi ngờ sự mất cân bằng ADN hoặc như một xét nghiệm hàng thứ hai sau khi phân tích nhiễm sắc thể đồ bình thường. Trong một phân tích gộp của Jansen và cộng sự (5), cho thấy rằng đối với các dị tật tim thai, CGH phát hiện thêm 7% các bất thường nhiễm sắc thể sau khi loại trừ lệch bội và mất đoạn 22q11.2. Với phát hiện này, việc thảo luận về lựa chọn CGH cho bệnh nhân mắc dị tật, đặc biệt là CHD, sẽ trở nên hợp lý. Tính sẵn có và chi phí của CGH cũng nên được tính vào quyết định này.

Giải trình tự thế hệ mới, giải trình tự Exome và các khiếm khuyết đơn gen

Cho đến gần đây, việc tìm kiếm bản đồ di truyền cho một khiếm khuyết đơn gen chỉ được giới hạn trong các gia đình có một số anh chị em bị ảnh hưởng bởi một khiếm khuyết gen đã biết. Với sự phát triển nhanh chóng của các xét nghiệm di truyền, đặc biệt với những tiến bộ trong giải trình tự ADN, (các) khiếm khuyết gen trong nhiều bệnh di truyền lâm sàng đã được xác định và hiện có thể được xét nghiệm trong vòng vài ngày. Kỹ thuật này thường được gọi là giải trình tự thế hệ mới (NGS) hoặc giải trình tự song song hàng loạt để nhấn mạnh rằng nó là mới và

nhANH chóng, so với giải trình tự Sanger trước đó (giải trình tự thể hệ đầu tiên), chỉ cho phép phân tích một vùng gen cụ thể và tốn nhiều thời gian hơn. Sự ra đời của NGS với giá cả phải chăng và nhanh chóng đã tạo ra một cuộc cách mạng về di truyền các dị tật ở người và dẫn đến sự hiểu biết tốt hơn về các con đường bệnh sinh của nhiều loại bệnh. Một số dị tật trước đây được coi là các thực thể riêng biệt nay đã được phân loại lại thành các nhóm dị tật với các đặc điểm lâm sàng và di truyền chung. Ví dụ, hội chứng Noonan (được thảo luận ở phần sau của chương này), được coi là một hội chứng di truyền riêng biệt, hiện thuộc về một nhóm hội chứng di truyền được gọi là RASopathies, và bao gồm các khiếm khuyết trong 17 gen. Một nhóm hội chứng di truyền khác hiện được gọi là ciliopathies và có điểm chung là các đột biến gen liên quan đến sự phát triển và chức năng của nhung mao. Trong thập kỷ qua, các nghiên cứu di truyền trên trẻ em và thai nhi mắc CHD đã làm sáng tỏ căn nguyên của CHD trong nhiều tình trạng.

Xét nghiệm trước sinh không xâm lấn

Xét nghiệm trước sinh không xâm lấn (NIPT) là một xét nghiệm di truyền được cung cấp như một xét nghiệm sàng lọc trong tam cá nguyệt thứ nhất và thứ hai của thai kỳ để tìm các trisomy 21, 13 và 18, monosomy X và các bất thường nhiễm sắc thể giới tính. Xét nghiệm này dựa trên sự hiện diện của ADN tự do của thai nhi (cfADN) trong tuần hoàn mẹ, chủ yếu từ quá trình chết theo chương trình của tế bào nhau thai (6). Quá trình chết theo chương trình của tế bào nhau thai giải phóng vào tuần hoàn của mẹ những đoạn ADN nhỏ có thể được phát hiện từ khoảng tuần thứ 4 đến tuần thứ 7 của thai kỳ (7). Người ta ước tính rằng khoảng 2% đến 20% cfADN lưu hành trong tuần hoàn mẹ có nguồn gốc từ thai nhi (7). Thời gian bán hủy của cfADN ngắn và thường không thể phát hiện được trong vòng vài giờ sau sinh (8). Chi tiết về các khía cạnh kỹ thuật của NIPT nằm ngoài phạm vi của cuốn

sách này, nhưng các xét nghiệm khác nhau sẵn có trên lâm sàng dựa trên việc phân lập và đếm số lượng cfADN bằng phương pháp giải trình tự.

NIPT có hiệu suất rất tốt trong việc sàng lọc trisomy 21. Trong các nghiên cứu đã được công bố, tỷ lệ phát hiện trisomy 21 là 99% với tỷ lệ dương tính giả là 0,16% (9). Tỷ lệ phát hiện trisomy 18 là 97% trong khi tỷ lệ dương tính giả là 0,15% (9). Cho đến nay, NIPT được khuyến cáo là xét nghiệm sàng lọc cho các nhóm dân số có nguy cơ cao. Với tỷ lệ dương tính giả rất thấp, tích hợp NIPT để sàng lọc trisomy 21 ở các nhóm dân số có nguy cơ cao sẽ giảm nhu cầu xét nghiệm xâm lấn không cần thiết. Gần đây, xét nghiệm mất đoạn 22q11.2 đã được đưa vào trong NIPT và cho thấy độ nhạy từ 70% đến 75% với độ đặc hiệu là 99,5% (10).

Cần nhấn mạnh rằng NIPT là một xét nghiệm sàng lọc chứ không phải xét nghiệm chẩn đoán, và do đó, nên thận trọng khi sử dụng NIPT trong việc đánh giá di truyền của CHD. Do mối liên quan tương đối cao của CHD với sự mất cân bằng nhiễm sắc thể, nên giải thích ý nghĩa của kết quả NIPT bình thường trong trường hợp thai nhi mắc CHD cho bệnh nhân và nên làm thêm xét nghiệm chẩn đoán xâm lấn. Công nghệ NIPT hiện đang được mở rộng để cho phép sàng lọc các trường hợp mất đoạn và lặp đoạn nhiễm sắc thể. Các tác giả tin rằng xét nghiệm chẩn đoán xâm lấn phù hợp hơn trong trường hợp mắc CHD do có mối liên quan cao với bất thường di truyền. Tư vấn di truyền không định hướng là rất quan trọng trong trường hợp này để cung cấp một danh sách toàn diện về các lựa chọn cho gia đình khi đối mặt với chẩn đoán CHD trước sinh.

SIÊU ÂM ĐÁNH GIÁ THAI NHI MẮC CHD KHI NGHI NGỜ BỆNH LÝ DI TRUYỀN

Việc phát hiện CHD trước sinh ở thai nhi đòi hỏi phải siêu âm đánh giá chi tiết, do có mối liên quan cao giữa CHD với các dị tật ngoài tim, dao động từ 30% đến 50%

trong một số loạt ca bệnh. Xác định xem liệu CHD là đơn độc hay là một phần của hội chứng di truyền là điều rất cần thiết để tư vấn cho bệnh nhân và đánh giá tiên lượng lâu dài. Trong những trường hợp hiếm, loại CHD tự nó cung cấp đủ thông tin về các mối liên quan, hoặc không có chúng cũng cho phép tư vấn cho bệnh nhân. Ví dụ về điều này là đối với u cơ vân tim và mối liên quan của chúng với phức hợp xơ cứng củ (TSC) hoặc chuyển vị đại động mạch đơn giản đơn độc là rất phổ biến. Tuy nhiên, đối với hầu hết các CHD, có rất nhiều mối liên quan có thể có và do đó cần đánh giá thai nhi chi tiết. Thông thường, bước đầu tiên trong đánh giá siêu âm là tìm kiếm các “marker soft” và / hoặc dị tật ngoài tim mà gợi ý sự hiện diện của một trong những bất thường số lượng nhiễm sắc thể phổ biến có thể được phát hiện bằng nhiễm sắc thể đồ. Hơn nữa, siêu âm đánh giá thai chi tiết là điều cần thiết cùng với tìm kiếm kỹ lưỡng các dấu hiệu của các hội chứng di truyền liên quan. Điều này chỉ có thể đạt được nếu người khám nhận thức được các mối liên quan khác nhau và các khía cạnh kiểu hình của các hội chứng khác nhau. Trong trường hợp nhiễm sắc thể đồ thai nhi bình thường, nên thảo luận với bệnh nhân về lợi ích của xét nghiệm di truyền bổ sung. Có sẵn các bảng về các mối liên quan khác nhau của CHD với các bất thường di truyền và có hướng dẫn quản lý lâm sàng có tính chất truyền thống trong những trường hợp như vậy. Sự hiện diện các dấu hiệu kín đáo trên siêu âm có thể giúp cho người khám xác định được mối liên quan di truyền mà nếu không có dấu hiệu kín đáo đó thì có thể hoàn toàn không quan sát thấy. Tứ chứng Fallot (TOF) là một ví dụ điển hình vì nó có thể xảy ra đơn độc, nhưng cũng thường liên quan với trisomy 21 và 18, mất đoạn 22q11.2, hội chứng Alagille, hội chứng CHARGE, và những hội chứng khác. Một ví dụ khác là sự hiện diện của kênh nhĩ thất (AVSD), có liên quan với trisomy 21 hoặc 18 trong hơn 50% trường hợp, nhưng cũng có thể là một phần của hội chứng đồng dạng (Chương 41), hoặc đơn độc hoặc trong bệnh cảnh rối loạn vận động nhưng

mao nguyên phát. AVSD cũng được quan sát thấy trong mất đoạn 22q11.2 và các mất đoạn khác, cũng như trong hội chứng CHARGE (13%) (11).

CHD VÀ BẤT THƯỜNG SỐ LƯỢNG NHIỄM SẮC THỂ

Tần suất bất thường nhiễm sắc thể ở trẻ mắc CHD được ước tính từ 5% đến 15% từ dữ liệu sau khi sinh (1,12,13). Trong một nghiên cứu bệnh chứng dựa trên dân số bao gồm 2102 trẻ sinh sống, được xác định bởi dị tật tim mạch của chúng, các bất thường về nhiễm sắc thể được phát hiện ở 13% trường hợp(1). Trong nghiên cứu này, hội chứng Down xảy ra ở 10,4% trẻ bị dị tật tim mạch, với các trisomy khác, mỗi loại xảy ra < 1% trường hợp (1). Dữ liệu tương tự đã được báo cáo từ ba cơ quan đăng ký lớn về dị tật bẩm sinh, bao gồm 1,27 triệu ca sinh (13). Tần suất nhiễm sắc thể đồ bất thường ở thai nhi bị dị tật tim cao hơn và đã được báo cáo dao động từ 30% đến 40% bởi một số nghiên cứu (14-16). Tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể cao hơn ở thai nhi bị dị tật tim khi so sánh với thai nhi sinh sống ở nhóm chứng, chủ yếu là do tăng tỷ lệ tử vong trước sinh ở thai nhi lệch bội, ước tính là 30% đối với trisomy 21, 42% đối với trisomy 13, 68% đối với trisomy 18 và 75% đối với hội chứng Turner (17). Hãy nhớ rằng các nghiên cứu trước đó đã báo cáo nhiều trường hợp CHD với nhiều dị tật về cấu trúc hơn, điều này có thể làm gia tăng mối liên quan về di truyền. Không chỉ là mối liên quan của các dị tật tim bẩm sinh và bất thường nhiễm sắc thể ở trẻ sinh sống thấp hơn so với thai nhi, mà sự phân bố của các bất thường nhiễm sắc thể cũng lệch về phía hội chứng Down ở quần thể sơ sinh (1,13), một lần nữa có thể là do tỷ lệ tử vong trước sinh cao của trisomy 18 và 13 và mono X.

Một số chẩn đoán tim cụ thể thường liên quan với bất thường nhiễm sắc thể hơn những chẩn đoán khác. Các nghiên cứu trước sinh và sau sinh phù hợp với các chẩn đoán tim cụ thể có nhiều khả năng liên quan với bất thường nhiễm sắc thể.

Nhìn chung, dị tật bên phải tim ít liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể đồ. Mặt khác, AVSD, thông liên thất (quanh màng) (VSD) và thông liên nhĩ (ASD), TOF, thất phải hai đường ra (DORV) và hội chứng thiếu sản tim trái (HLHS), thường liên quan với bất thường nhiễm sắc thể ở thai nhi và trẻ sơ sinh. **Bảng 2.1** liệt kê các chẩn đoán tim cụ thể ở trẻ nhỏ mắc các dị tật tim mạch không phức tạp từ ba cơ quan đăng ký lớn (13) và tỷ lệ mắc mới tương ứng của các bất thường số lượng nhiễm sắc thể số liên quan.

Phần lớn thai nhi bị dị tật tim và bất thường nhiễm sắc thể có các bất thường ngoài tim kèm theo khác, theo thứ tự từ 50% đến 70% (14,16). Sự phân bố của các bất thường ngoài tim thường theo dạng điển hình được ghi nhận trong mỗi hội chứng nhiễm sắc thể mà không có bất kỳ bất thường cụ thể nào chiếm ưu thế. Ở thai nhi mắc CHD rõ ràng là đơn độc, tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể vẫn tăng đáng kể (15%-30%) và do đó cần tư vấn di truyền thích hợp (14,16). Khi đưa ra chẩn đoán bất kỳ bất thường nào trong xét nghiệm di truyền ở thai nhi, siêu âm tim sẽ được chỉ định dựa trên mối liên quan có thể có của các dị tật tim.

Trong các phần sau, chúng ta sẽ thảo luận về các lệch bội phổ biến hơn được phát hiện có liên quan với CHD ở thai nhi.

Hội chứng Down (Trisomy 21)

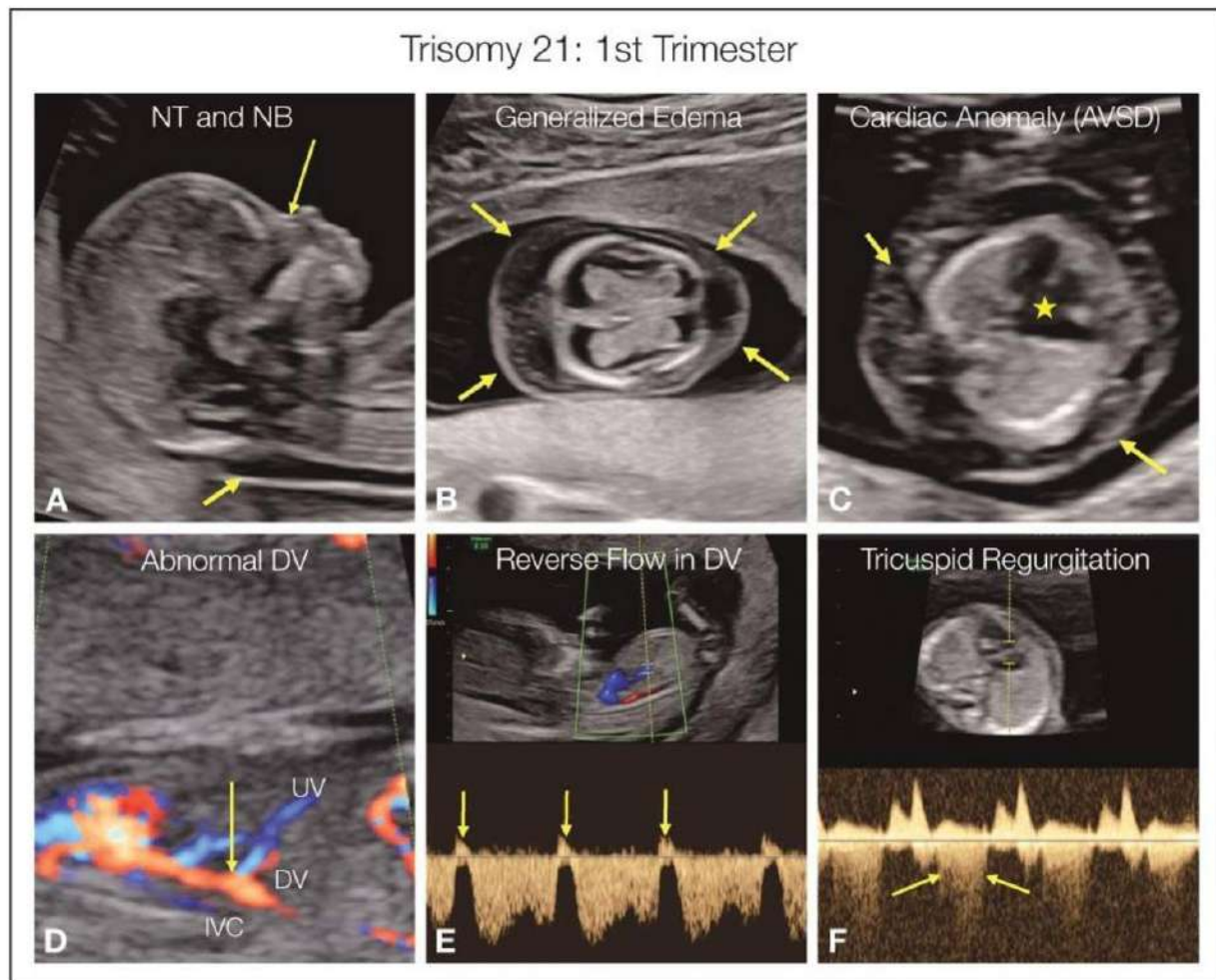
Định nghĩa bệnh

Hội chứng Down là do sự hiện diện của 3 bản sao của nhiễm sắc thể 21. Đây là bất thường nhiễm sắc thể phổ biến nhất ở người với tỷ lệ xuất hiện trung bình là 1: 500 trong dân số chung. Vì 30% thai nhi mắc trisomy 21 chết trong tử cung, tỷ lệ hiện mắc trong thai kỳ cao hơn so với lúc sinh. Trong 95% trường hợp, trisomy 21 là do xảy ra lỗi trong quá trình giảm phân của mẹ, tăng theo tuổi mẹ, trong khi 5% còn lại là do chuyển đoạn không cân bằng, không phụ thuộc vào tuổi của bố và có thể

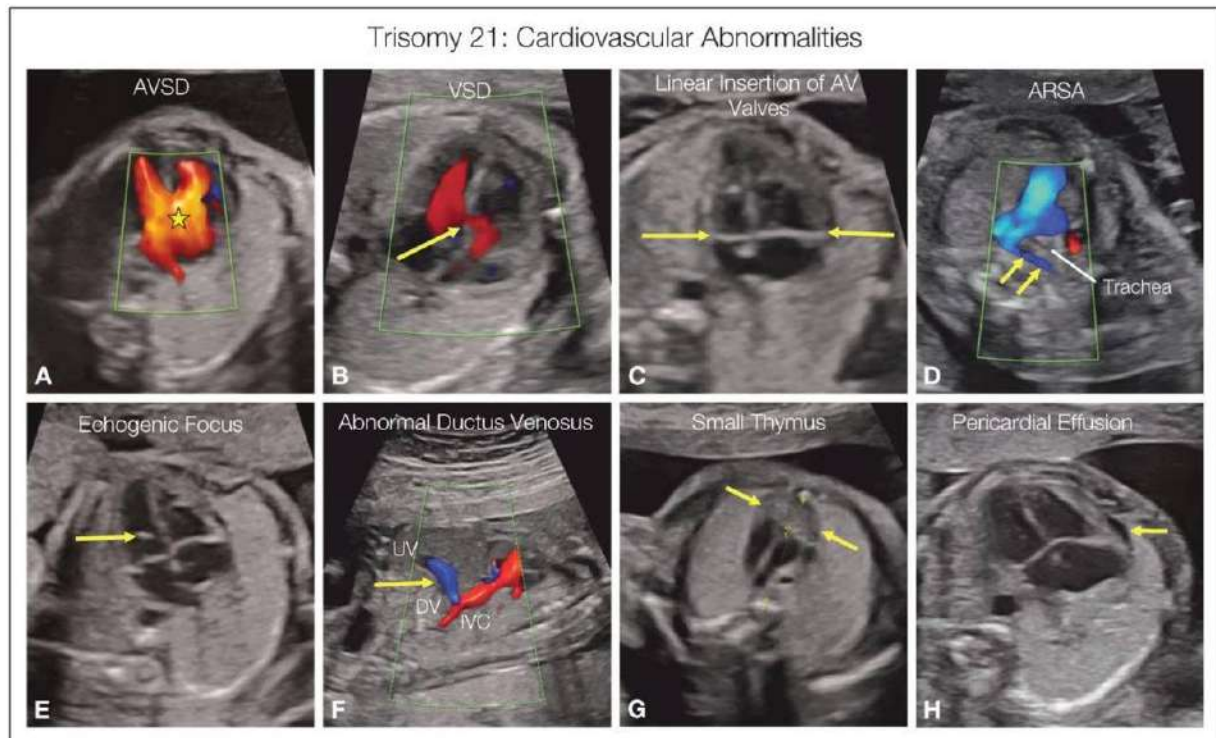
có nguồn gốc từ mẹ hoặc bố. Những người bị trisomy 21 có các đặc điểm lâm sàng riêng biệt liên quan đến chậm phát triển trí tuệ ở các mức độ khác nhau. Cũng có thể có các bất thường về cấu trúc và miễn dịch.

Chẩn đoán di truyền

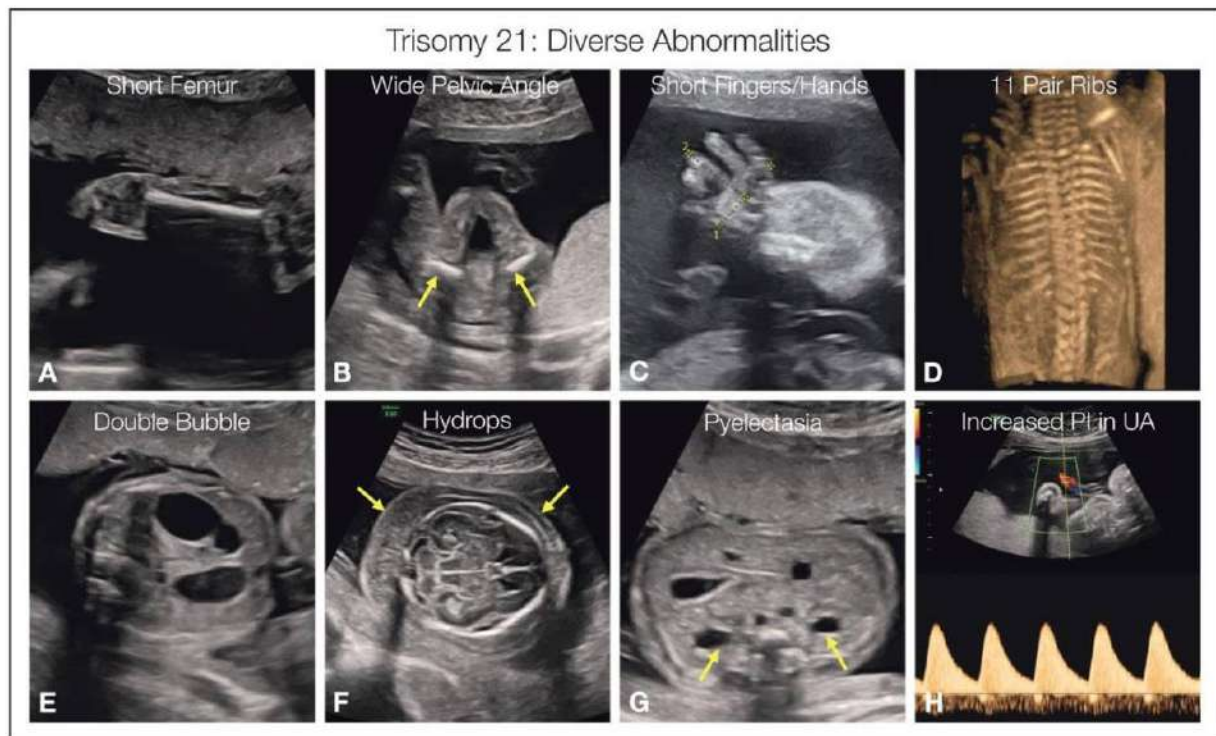
Chẩn đoán di truyền có thể đạt được trước sinh trên mô thai nhi thu thập từ chọc ối, sinh thiết gai nhau, hoặc lấy mẫu máu thai nhi. Chẩn đoán di truyền thông qua nhiễm sắc thể đồ với kỹ thuật băng G. Kỹ thuật FISH thường được dùng để nhanh chóng xác nhận chẩn đoán. Trisomy 21 cũng có thể được nghi ngờ với xét nghiệm sàng lọc NIPT với độ chính xác cao (99%). Trên siêu âm trước sinh, sự hiện diện của các bất thường cấu trúc tim và ngoài tim đặc trưng, cũng như các soft marker, có thể gợi ý rất nhiều đến sự hiện diện của trisomy 21 (**Bảng 2.1**) (**Hình 2.1 đến 2.4**).



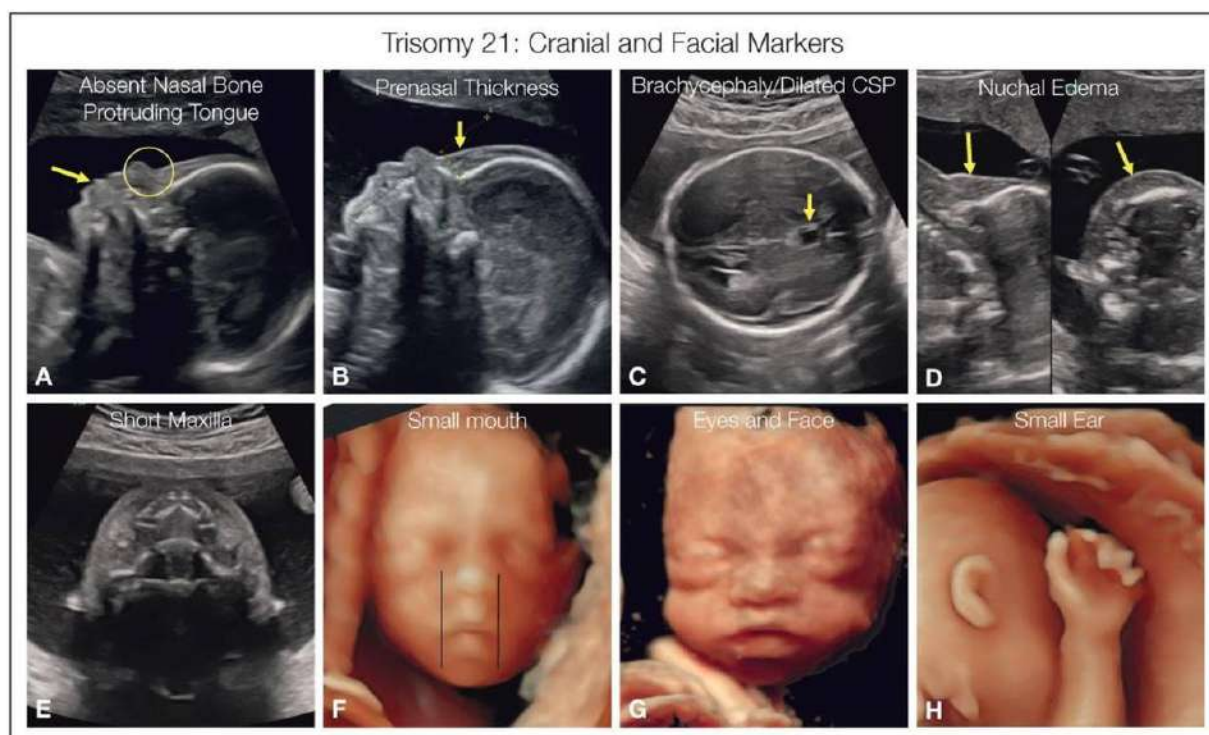
Hình 2.1: Các dấu hiệu trong tam cá nguyệt thứ nhất của trisomy 21 bao gồm khoảng sáng sau gáy dày (NT) (**A**-mũi tên ngắn) và không có hoặc thiếu sản xương mũi (NB) (mũi tên dài-**A**), phù toàn thân (**B** và **C**- mũi tên), dị tật tim (**C**- dấu sao), thường gặp nhất là kênh nhĩ thất (AVSD), tĩnh mạch rốn (UV) có đường đi bất thường với không có ống tĩnh mạch hoặc ống tĩnh mạch (DV) có kết nối bất thường, ở đây kết nối với tĩnh mạch chủ dưới (IVC) (**D**- mũi tên), dòng chảy ngược trong DV (mũi tên **E**), và hở van ba lá (mũi tên **F**).



Hình 2.2: Các bất thường tim mạch ở thai nhi trisomy 21 thường bao gồm kênh nhĩ thất (AVSD) (dấu sao **A**), thông liên thất (VSD) (mũi tên **B**), van nhĩ thất cầm thẳng hàng với khiếm khuyết tim (mũi tên **C**), động mạch dưới đòn phải lạc chỗ (ARSA) (mũi tên **D**), với đường đi của động mạch phía sau khí quản, nốt tăng âm trong tim (mũi tên **E**), tĩnh mạch rốn (UV) có đường đi bất thường với không có ống tĩnh mạch hoặc ống tĩnh mạch (DV) có kết nối bất thường (mũi tên **F**). Tuyến ức (mũi tên **G**) có thể nhỏ ở những thai nhi mắc trisomy 21 với tỷ lệ tuyến ức-lồng ngực nhỏ. Dịch màng ngoài tim (mũi tên **H**) cũng có thể được thấy ở thai nhi trisomy 21 kèm theo dị tật tim.



Hình 2.3: Thai nhi trisomy 21 có thể có các bất thường đa dạng bao gồm cả hệ xương, chẳng hạn như xương đùi ngắn (A), góc chậu rộng (mũi tên B), bàn tay và ngón tay ngắn kéo theo vẹo ngón (C) và xương sườn 11 đôi (D). Các bất thường khác đôi khi được phát hiện bao gồm tắc tá tràng như bóng đôi (E), phù thai (mũi tên F), cho thấy ở đây là phù da đầu, giãn bể thận (mũi tên G) và đôi khi (H) tăng chỉ số xung (PI) trong Doppler động mạch rốn (UA) với Doppler tử cung bình thường (không hiển thị).



Hình 2.4: Các dấu hiệu sọ và mặt ở thai nhi trisomy 21 bao gồm không có xương mũi (hình tròn-A), lưỡi nhô ra với miệng mở (mũi tên A), dày da trước mũi (mũi tên B), đầu ngắn (C), giãn hộp vách trong suốt (CSP) (mũi tên C), phù da gáy (mũi tên D), thấy ở mặt cắt dọc (D-trái) hoặc ngang (D-phải). Thiếu sản giữa mặt trong trisomy 21 có liên quan đến xương hàm trên ngắn (E) và miệng nhỏ (F). Các đặc điểm trên khuôn mặt của trisomy 21 có thể phát hiện được trên siêu âm 3D và được hiển thị trong hình G. Tai nhỏ (H) cũng có thể được phát hiện nhưng rất không đặc hiệu.

Các dấu hiệu ở tim

Các dấu hiệu trên tim ở thai nhi trisomy 21 có ở hơn 50% trường hợp và bao gồm AVSDs, VSD (buồng nhận hoặc quanh màng), TOF và các dị tật ít phổ biến khác (Ebstein, DORV, hẹp eo động mạch chủ [CoA], v.v.) (**Hình 2.2**). Ngoài ra, các biến thể / dấu hiệu giải phẫu ở ngực có thể có liên quan đến trisomy 21 và bao gồm

động mạch dưới đòn phải lạc chỗ, nốt tăng âm trong tim, van nhĩ thất cầm thẳng hàng, tràn dịch màng ngoài tim, hở van ba lá, và những dấu hiệu khác. **Hình 2.2** cho thấy các ví dụ về dấu hiệu trên tim ở một số thai nhi bị trisomy 21 .

Các dấu hiệu ngoài tim

Các dị tật cấu trúc như teo tá tràng hoặc thực quản ở trisomy 21 đôi khi được phát hiện (Hình 2.3), nhưng ít phổ biến hơn nhiều so với các biến thể giải phẫu (Hình 2.4). Các dấu hiệu giải phẫu liên quan đến trisomy 21 rất phổ biến và có thể thấy trong một số hệ thống cơ quan, bao gồm hệ bạch huyết, xương, não, mặt, thận, bụng và nhau thai / nước ối. **Bảng 2.2** liệt kê các dấu hiệu siêu âm phổ biến liên quan đến trisomy 21. Phần lớn thai nhi bị trisomy 21 (> 90% trường hợp) có thể được phát hiện ở tuổi thai sớm, bằng xét nghiệm sàng lọc di truyền 3 tháng đầu (Hình 2.1), bao gồm tuổi mẹ, đo khoảng sáng sau gáy (NT) và các dấu ấn sinh hóa. Khảo sát giải phẫu chi tiết trong ba tháng đầu thai kỳ cũng có thể cải thiện việc phát hiện trisomy 21. Để biết thêm chi tiết, hãy tham khảo cuốn sách của tác giả về siêu âm ba tháng đầu thai kỳ (18).