

39. TIẾP CẬN SÀNG LỌC DI TRUYỀN (APPROACH TO GENETIC SCREENING)

Thông tin cơ bản và Hướng dẫn hiện tại

Bất thường nhiễm sắc thể xảy ra ở ~ 1/150 ca sinh sống. Lệch bội NST (Aneuploidy) được định nghĩa là thừa hoặc thiếu toàn bộ nhiễm sắc thể. Trisomy 21 (T21), trisomy 18 (T18) và trisomy 13 (T13) chiếm phần lớn các trường hợp và nguy cơ lệch bội NST tăng theo tuổi mẹ. Tỷ lệ mắc T21 ở trẻ sơ sinh sống là 1:700 với ↑ tỷ lệ mắc trong quý 1 là 1:300. Các bất thường NST khác bao gồm thiếu (mất đoạn) hoặc thừa (lặp đoạn) vật liệu di truyền và được gọi là các biến thể số lượng bản sao (CNV). Tỷ lệ mắc CNV là 0,4% và chúng xảy ra không phụ thuộc vào tuổi mẹ.

Sàng lọc lệch bội và CNV thông qua siêu âm, các marker huyết thanh và DNA tự do thai nhi (cfDNA). Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) khuyến nghị thực hiện xét nghiệm sàng lọc và chẩn đoán cho tất cả bệnh nhân. Có rất nhiều cách tiếp cận, thường bao gồm đánh giá độ mờ da gáy (NT) vào lúc 11-13^{6/7} tuần tuổi. Kết quả NT ↑ thường được kết hợp với các marker huyết thanh để tối đa hóa tỷ lệ phát hiện và giảm tỷ lệ dương tính giả (FPR) với sàng lọc truyền thống hoặc kết quả được sử dụng song song với sàng lọc cfDNA.

Các chiến lược sàng lọc lệch bội

Xét nghiệm cfDNA

cfDNA trong máu mẹ được dùng để sàng lọc các lệch bội phổ biến, bao gồm cả lệch bội NST giới tính (SCA) và có thể được thực hiện sớm nhất là 9-10 tuần tuổi. Danh sách các CNV tiềm năng có thể được phát hiện bằng kỹ thuật này cũng ngày càng mở rộng. Ở thai đơn, cfDNA có thể phát hiện > 99% T21 với FPR là 0,04%. Giá trị tiên đoán dương (PPV) của cfDNA cao hơn so với các xét nghiệm sàng lọc huyết thanh mẹ thông thường; tuy nhiên, cfDNA không phải là xét nghiệm chẩn đoán. Tỷ lệ phát hiện T18 và T13 là > 98%, cũng có FPR thấp. Khoảng 96% hội chứng Turner (45,X) và 93-100% SCA khác được phát hiện với FPR thấp. Đối với song thai, dữ liệu

còn hạn chế; tuy nhiên, tỷ lệ phát hiện T21 và T18 trong song thai lần lượt là 98,2% và 88,9%. Một số phòng xét nghiệm còn sàng lọc các lệch bội ít phổ biến hơn (trisomy 16, 22), cũng như xét nghiệm một số hội chứng vi mất đoạn (ví dụ, hội chứng mất đoạn 22q11.2) và bất thường số lượng bản sao trong toàn bộ bộ gen. Xét nghiệm các bất thường NST này không được khuyến cáo cho dân số chung vì nó chưa vẫn được xác nhận. Lưu ý, không thể đưa ra chẩn đoán vì "tỷ lệ DNA thai nhi thấp" làm tăng khả năng lệch bội và nên thực hiện xét nghiệm xâm lấn.

Sàng lọc trong quý 1 (siêu âm từ 10 đến 14 tuần tuổi)

NT là khoang chứa dịch phía sau cổ thai nhi. NT được so sánh với chiều dài đầu-mông và giá trị \uparrow làm tăng nguy cơ lệch bội. Các marker siêu âm khác bao gồm không có xương mũi (NB), dạng sóng ống tĩnh mạch bất thường và hở van ba lá. Kết hợp với xét nghiệm 2 marker sinh hóa trong huyết thanh mẹ, protein-A huyết tương liên quan đến thai kỳ (PAPP-A) và gonadotropin màng đệm người (hCG), giúp cải thiện tỷ lệ phát hiện T21 trong quý 1 (so với NT đơn độc) từ 70% lên \sim 87% (5% FPR).

Sàng lọc trong quý 2

Xét nghiệm 4 marker trong huyết thanh mẹ bao gồm α -fetoprotein (AFP), estriol, inhibin A và hCG với tỷ lệ phát hiện T21 là 80% (5% FPR). Siêu âm hình thái (thường được thực hiện lúc 18-20 tuần tuổi) có vai trò tìm kiếm các bất thường cấu trúc và marker lệch bội. Với một số trường hợp ngoại lệ, hầu hết các bất thường giải phẫu lớn đều liên quan với lệch bội hoặc các CNV khác. Sự hiện diện \geq 1 marker nhỏ cũng có liên quan với lệch bội. Xét nghiệm cfDNA có thể được coi là sàng lọc sâu hơn trong quý 2.

Sàng lọc kết hợp trong quý 1 và 2

Với sàng lọc tích hợp (integrated screening), bệnh nhân được đánh giá nguy cơ chỉ một lần duy nhất sau khi hoàn thành các xét nghiệm trong quý 1 và 2. Tỷ lệ phát hiện T21 được báo cáo là 94-96%. Tuy nhiên, do bệnh nhân không biết kết quả xét nghiệm trong quý 1 nên không thể xét nghiệm chẩn đoán sớm hơn nếu sàng lọc dương tính.

Với sàng lọc tuần tự từng bước (stepwise sequential screening), kết quả sàng lọc trong quý 1 sẽ được chia sẻ với bệnh nhân và nếu dương tính, sẽ thực hiện xét nghiệm chẩn đoán. Nếu sàng lọc âm tính, xét nghiệm trong quý 2 sẽ được thực hiện, giúp mang lại hiệu suất sàng lọc tốt hơn. Với sàng lọc tuần tự theo điều kiện (contingent sequential screening), chỉ thai phụ có nguy cơ trung bình mới cần phải sàng lọc trong quý 2. Với thai phụ sàng lọc âm tính, chỉ cần siêu âm vào quý 2, còn thai phụ có kết quả sàng lọc dương tính sẽ được chỉ định xét nghiệm di truyền xâm lấn. Tỷ lệ phát hiện T21 khi sàng lọc tuần tự là 91-92% (5% FPR).

Kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bình thường

Sàng lọc trong quý 1 được thực hiện bởi các kỹ thuật viên siêu âm hoặc bác sĩ siêu âm được chứng nhận.

- Hình ảnh NT: phóng to mặt cắt dọc giữa mặt với đầu ở tư thế trung tính và thước cặp được đặt để chỉ đo khoang dịch.
- NB được coi là có không có ở mặt cắt dọc giữa mặt; chùm sóng siêu âm vuông góc với mũi sao cho thấy được chóp mũi, NB và xương trán.
- Ống tĩnh mạch được nhìn thấy trên mặt cắt dọc của ngực dưới và bụng trên; dòng chảy bình thường luôn hướng về tim và dòng chảy ngược là bất thường.
- Đánh giá dòng chảy qua van ba lá bằng Doppler để đánh giá tình trạng hở van.
- Khảo sát hình thái sớm vào thời điểm này có thể phát hiện lên tới 2/3 dị tật lớn. Đánh giá giải phẫu bao gồm hình ảnh liềm não bình thường với "đám rối màng mạch hình cánh bướm", các khoang sáng nội sọ, khuôn mặt, tim, vị trí cắm dây rốn, dạ dày, bàng quang, các chi và số lượng mạch máu dây rốn.

Sàng lọc trong quý 2: Hầu hết các bất thường cấu trúc và marker nhỏ được thấy trên các mặt cắt tiêu chuẩn trong quý 2.

Cách tiếp cận

Tỷ số khả dĩ (LR) được dùng như thế nào?

- Khi thấy một marker, nguy cơ “priori” lệch bội của bệnh nhân đó sẽ được nhân với LR để xác định nguy cơ mới; ngoại trừ nếp gấp da gáy dày và không có NB, các marker đơn độc hiếm khi làm tăng đáng kể nguy cơ ở bệnh nhân nguy cơ thấp.
- Các marker đơn độc có "nguy cơ rất thấp", chẳng hạn như nang đám rối màng mạch và nốt tăng âm trong tim, nên được coi là các biến thể ở bệnh nhân nguy cơ thấp.

Nguy cơ của xét nghiệm di truyền chẩn đoán?

- Chọc ối và sinh thiết gai nhau (CVS) có tỷ lệ mất thai liên quan đến thủ thuật là 1/300-1000.

Đa thai?

- Xét nghiệm huyết thanh kém chính xác hơn nên hầu hết đều chỉ định sàng lọc bằng siêu âm (NT) hoặc xét nghiệm chẩn đoán.

Maternal Age & Aneuploidy Risk

Maternal Age at Term	Risk for Trisomy 21	Copy Number Variant/Rare Chromosomal Abnormality	All Chromosome Abnormality
20	1/1,250	1/270	1 in 122
25	1/1,000	1/270	1 in 119
30	1/714	1/270	1 in 110
35	1/294	1/270	1 in 84
40	1/86	1/270	1 in 40

Data from the American College of Obstetricians and Gynecologists.

Serum Results & Aneuploidy

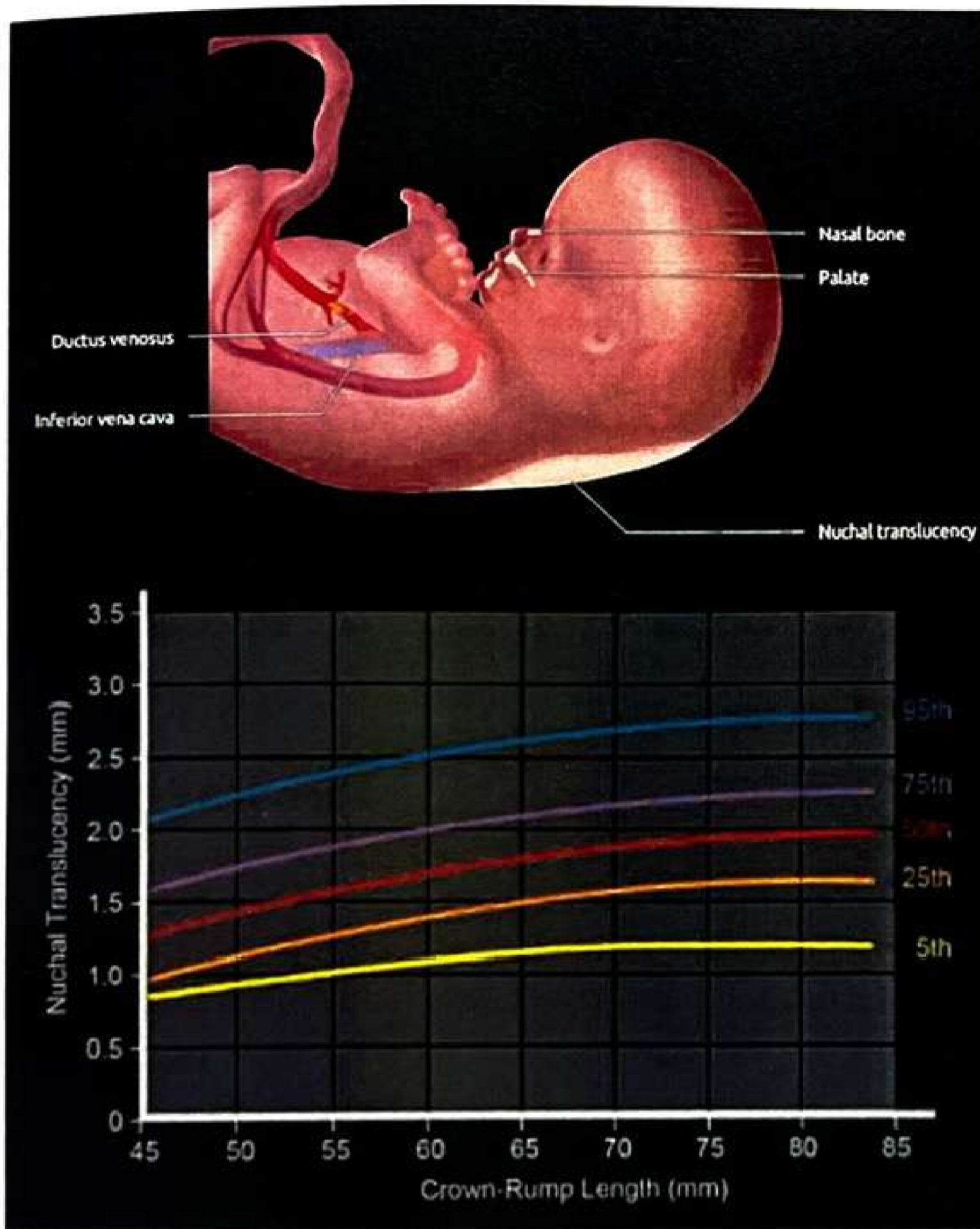
Screening Protein	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy 13	Turner Syndrome (45,X)
PAPP-A*	↓	↓	↓	↓
hCG*	↑	↓	↓	Mild ↑
AFP	↓	↓	↑	↓
hCG	↑	↓	Normal	↓ or ↑ if hydrops
Estriol	↓	↓	Normal	↓
Inhibin A	↑	↓	↑	↓ or ↑ if hydrops

**1st-trimester screening.*

Anomalies, Markers, & Aneuploidy

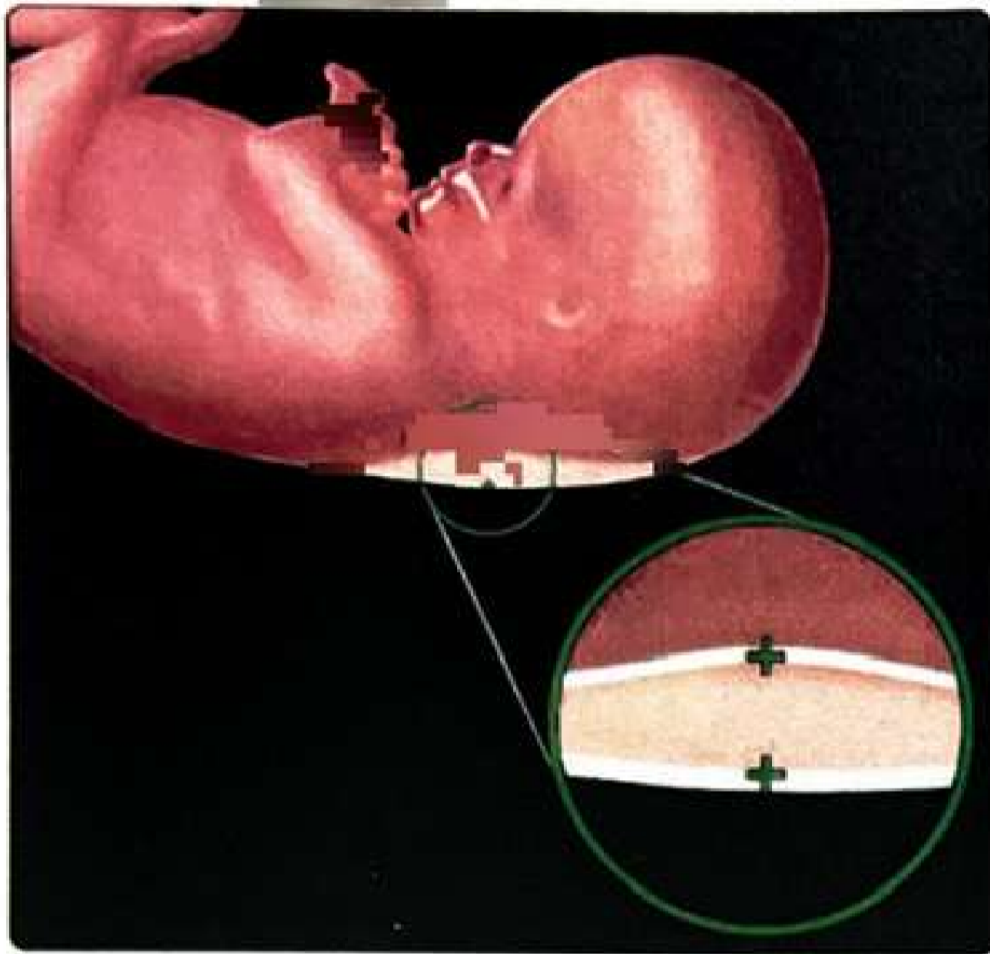
	Incidence	LR or % With Aneuploidy	Most Common Aneuploidy
Isolated Markers			
↑ nuchal fold ≥ 6 mm	1-2%	11-18.6 LR	T21
Small or absent nasal bone	0.5-1.2% (ethnic variability)	23.3-83 LR	T21
Echogenic bowel	0.4-1.8%	5.5-6.7 LR	T21
Short humerus	5%	2.5-5.8 LR	T21
Short femur	2.5-5%	1.2-2.2 LR	T21
Pelviectasis	0.6-4.5%	1.5-1.6 LR	T21
Intracardiac echogenic focus	4-7%	no ↑ LR if low-risk screen results	T21
Choroid plexus cyst	1-2%	no ↑ LR if low-risk screen results	T18
Single umbilical artery	1%	no ↑ LR if low-risk screen results	T18
Anomalies			
Cystic hygroma	1/6,000	50-75%	Turner > T21 > T18 > T13
Holoprosencephaly	1/16,000	40-60%	T13 > T18
Cardiac defect	7-9/1,000	5-30%	T21, T18, T13, abnormal 22, 8, 9
Atrioventricular septal defect	5% of all cardiac defects	40-70%	T21
Omphalocele	1/5,800	30-40%	T18 > T13
Diaphragmatic hernia	1/3,500-4,000	20-25%	T18 > T13, T21, Turner
Duodenal atresia	1/10,000	20-30%	T21
Bladder outlet obstruction	1-2/1,000	20-25%	T13, T18
Mild ventriculomegaly	7-15/1,000	5%	T21 > T18, T13

LR = likelihood ratio; T18 = trisomy 18; T13 = trisomy 13; T21 = trisomy 21.



(Trên) Từ 11 đến 14 tuần tuổi, sàng lọc lệch bội bao gồm việc đánh giá độ mờ da gáy (NT), xương mũi (NB) và dạng sóng ống tĩnh mạch (DV). NT phải được đo cẩn thận và so sánh với chiều dài đầu-mông. NB có hoặc không có, và hướng dòng chảy trong DV phải luôn thuận chiều, hướng về tim. Cũng có thể thực hiện khảo sát hình thái sớm vào thời điểm này, bao gồm cả đánh giá khẩu cái có nguyên vẹn hay không. **(Dưới)** Số đo NT được so sánh với chiều dài đầu-mông của thai nhi. Số đo NT > bách phân vị thứ 95 được coi là bất thường. (Used with permission from Nicolaides KH et al: The 11- to 14- week scan: the diagnosis of fetal abnormalities from the Diploma in Fetal Medicine series, 1999.)

Nuchal Translucency Technique

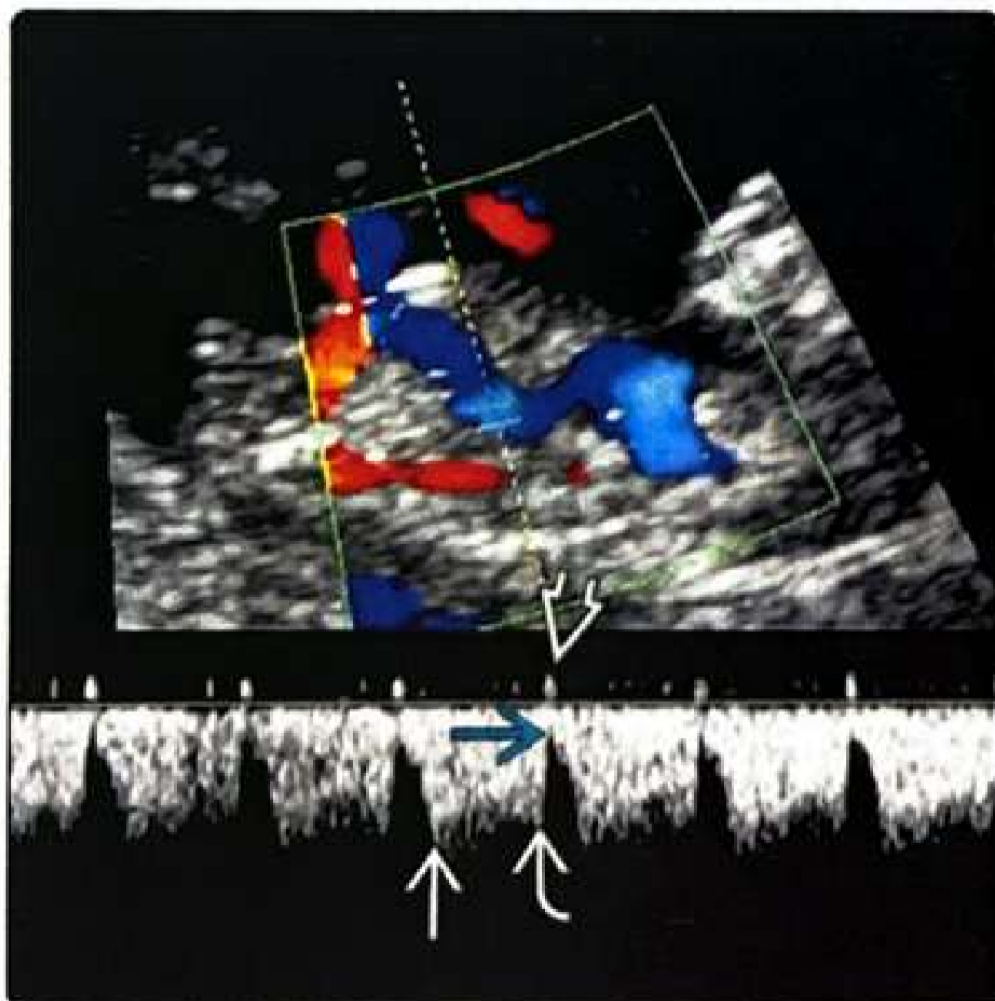


Normal Anatomy (13 Weeks)

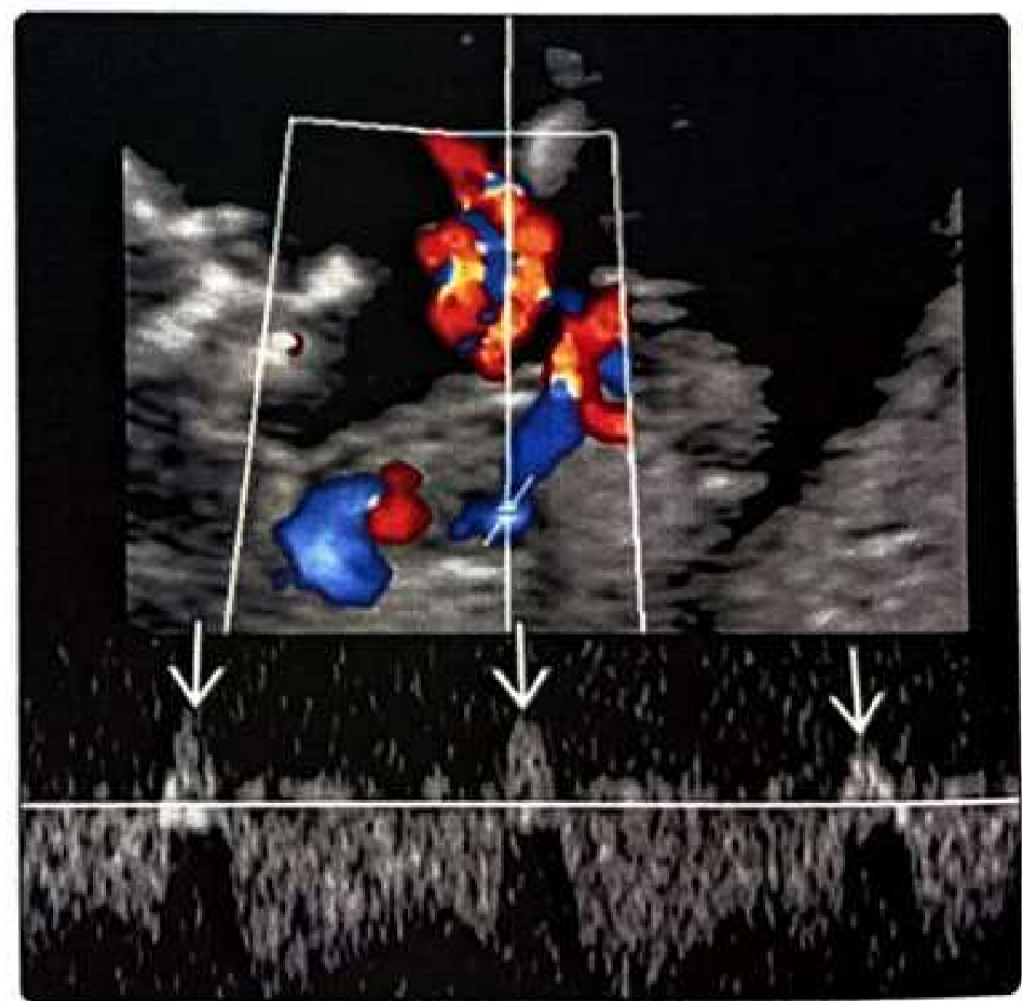


(Trái) Đo NT chính xác bao gồm cả việc đặt thước cặp đúng vị trí. Vạch ngang của thước cặp được đặt sao cho chỉ đo khoang dịch. Số đo NT được so sánh với chiều dài đầu-mông và kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ. Ngoài ra, DNA tự do thai nhi có thể được thực hiện song song với sàng lọc NT. (Phải) Ngoài NT (thước cặp) và NB ➡, bình thường, có thể thấy các cấu trúc giải phẫu khác ở mặt cắt dọc giữa mặt bao gồm khâu cái nguyên vẹn ➡, khoảng sáng nội sọ (IT) ➡, và bẻ lớn ➡.

Normal Ductus Venosus



Abnormal Ductus Venosus



(**Trái**) Dạng sóng DV có 3 pha với đỉnh tâm thu \Rightarrow , tâm trương \Rightarrow , và tâm nhĩ (A) \Rightarrow . Đỉnh A ở đây là bình thường, nhưng có thêm một đỉnh ngược dòng nhỏ \Rightarrow , thứ phát do bao trùm cả dòng chảy trong tĩnh mạch chủ dưới. Đây là một dấu hiệu bình thường phổ biến. (**Phải**) Thai nhi này có dòng chảy DV bất thường, sóng A \Rightarrow ngược dòng (đi ra xa tim). Thai nhi cũng không có NB, mặc dù NT bình thường. Vì các marker này, bệnh nhân quyết định thực hiện CVS và kết quả NST đồ là T18.

Turner Syndrome

Trisomy 18



(**Trái**) Số đo NT 6 mm \Rightarrow kèm theo phù da toàn thân \Rightarrow , ở thai nhi monosomy X này (hội chứng Turner). NT dày là do tắc nghẽn hoặc dị dạng bạch huyết và số đo NT càng lớn thì nguy cơ lệch bội càng cao. Hội chứng Turner có liên quan với nang bạch huyết và NT lớn. (**Phải**) Ở thai nhi này, NT dày (3,91 mm) và không có NB \Rightarrow . NT > 3 mm luôn là bất thường. Kết quả CVS là T18.

Normal Falx & Choroid



Trisomy 13



(Trái) Khảo sát hình thái tại thời điểm sàng lọc NT cho thấy giải phẫu liềm não ➡ và đám rối màng mạch ➡, bình thường. Dấu hiệu cánh bướm được dùng để mô tả đám rối mạch mạc bình thường này. **(Phải)** Ở thai nhi 13 tuần tuổi này, không có liềm não và não thất hợp nhất ở phía trước ➡. Các dấu hiệu kinh điển của holoprosencephaly, một bất thường đặc trưng của T13. CVS xác nhận chẩn đoán T13.

Normal Cord Insertion



Gastroschisis



(Trái) Thấy vị trí cắm dây rốn bình thường ➡ vào bụng tại thời điểm sàng lọc NT.
(Phải) Ở thai nhi 13 tuần tuổi được chẩn đoán khe hở thành bụng (gastroschisis) này, vị trí cắm dây rốn bình thường ➡, nhưng ruột ngoài cơ thể ➡ ở bên phải vị trí cắm dây rốn. Thoát vị ruột sinh lý xảy ra ở góc dây rốn và thoái triển lúc 12 tuần tuổi; do đó, có thể chẩn đoán khe hở thành bụng lúc 13 tuần tuổi.

Cleft Palate (13 Weeks)



Bilateral Cleft Lip & Palate (20 Weeks)



(Trái) Tại thời điểm sàng lọc NT, mặt cắt dọc giữa mặt bất thường do thấy lồi trước hàm trên (premaxillary protrusion) ➡ dưới NB ➡, bình thường. Xương khẩu cái di lệch về phía trước thường là do khe hở môi/khẩu cái hai bên. Chẩn đoán đã được đưa ra tại thời điểm này. **(Phải)** Chẩn đoán ở quý 1 được xác nhận lúc 20 tuần tuổi. Siêu âm 3D khuôn mặt thai nhi cho thấy khe hở môi hai bên ➡ và lồi trước hàm trên của khẩu cái trước.

Absent Nasal Bone



Mild Ventriculomegaly



(Trái) NB không có hoặc thiếu sản → là một marker lệch bội mạnh ở cả quý 1 và quý 2. Mối liên quan phổ biến nhất là T21 nhưng cũng gặp ở các tình trạng khác. Kết quả chọc ối ở trường hợp này là lặp đoạn 1q21.1. (Phải) Thai nhi T21 này có giãn não thất bên nhẹ, kích thước 11 mm. Dấu hiệu này có liên quan với lệch bội cũng như não úng thủy tắc nghẽn sớm, nhiễm trùng và các bất thường hệ thần kinh trung ương khác. MR thai nhi có thể giúp phân biệt một số chẩn đoán.

Intracardiac Echogenic Focus



Atrioventricular Septal Defect



(**Trái**) Hình ảnh điển hình của nốt tăng âm trong tim (ECF) ➡ ở một thai nhi bình thường. ECF sáng như xương ➡. Xem xét xét nghiệm huyết thanh mẹ để đánh giá nguy cơ. Không cần theo dõi hoặc xét nghiệm thêm nếu bệnh nhân có nguy cơ thấp. ECF không liên quan với dị tật tim ở bệnh nhân nguy cơ thấp. (**Phải**) Thai nhi T21 này có kênh nhĩ thất ➡, một bất thường có liên quan mạnh với lệch bội, đặc biệt là T21.

Beckwith-Wiedemann Syndrome



Trisomy 18



(**Trái**) Thai nhi này có nếp gấp da gáy dày (không được hiển thị), cũng như thoát vị rốn chứa ruột, dẫn đến chỉ định chọc ối và chẩn đoán hội chứng Beckwith-Wiedemann. Lưu ý, khiếm khuyết thành bụng chứa ruột ➡, và có màng bao phủ ➡. Thoát vị rốn là một bất thường có liên quan với lệch bội, CNV và các hội chứng.

(**Phải**) Thai nhi T18 này có thoát vị rốn chứa gan ➡ và kênh nhĩ thất ➡. Thai nhi T18 thường có nhiều bất thường nghiêm trọng.