

42. TRISOMY 13 (HỘI CHỨNG PATAU)

CÁC ĐIỂM CHÍNH

THUẬT NGỮ

- Từ đồng nghĩa: Hội chứng Patau

HÌNH ẢNH

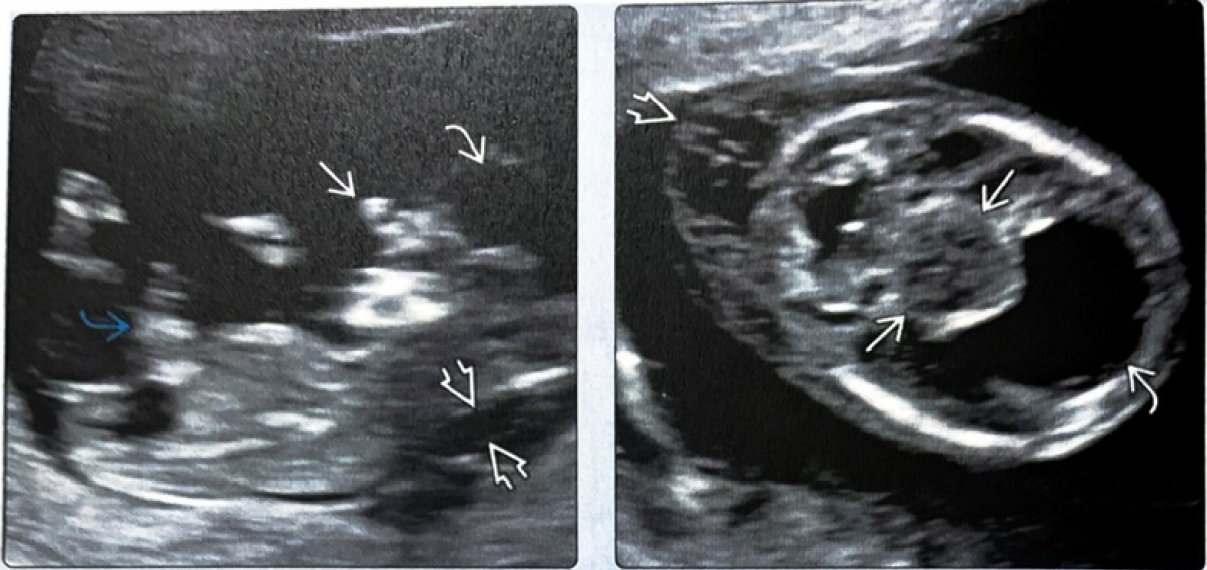
- Holoprosencephaly là dấu hiệu đặc trưng
 - Thể không phân thùy, bán phân thùy, phân thùy
 - + các dị tật mặt liên quan
 - Hai mắt gần nhau hoặc cyclopia
 - Mũi bất thường hoặc proboscis
 - Khe hở môi/khẩu cái ở đường giữa hoặc hai bên
- Dị tật tim (80%)
 - Thiếu sản tim trái + nốt tăng âm trong tim liên quan nhiều với trisomy 13 (T13)
- Thận tăng âm to (50%)
- Thừa ngón sau trực (75%)
- Thai chậm tăng trưởng (50%)
 - Khởi phát sớm và tiến triển
- Các dấu hiệu tại thời điểm sàng lọc độ mờ da gáy (NT)
 - ↑ NT, không có xương mũi
 - Có thể thấy nhiều bất thường quan trọng tại thời điểm này








CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÀNG ĐẦU

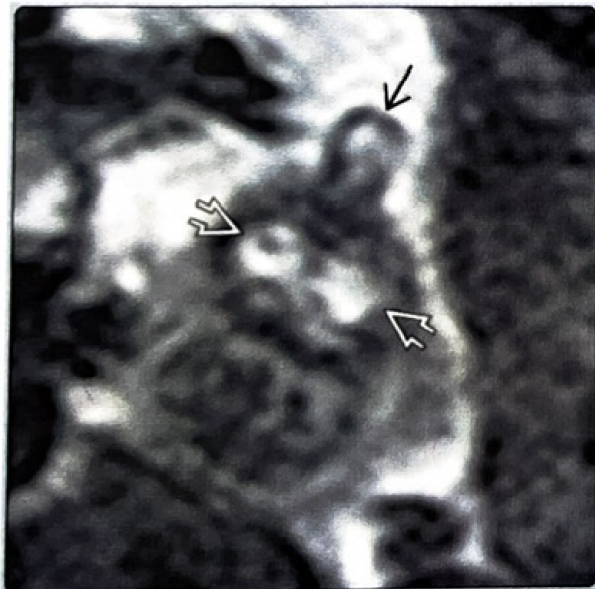
- Holoprosencephaly không có T13
- Trisomy 18 (T18)
- Hội chứng Meckel-Gruber






CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

- Chỉ định xét nghiệm di truyền khi phát hiện các bất thường liên quan
 - Sinh thiết gai nhau lúc 11-14 tuần tuổi
 - Chọc ối trong quý 2
 - DNA tự do thai nhi có giá trị tiên đoán dương thấp do tỷ lệ mắc bệnh thấp
- Trisomy phổ biến thứ 3 (sau trisomy 21 và T18)
- Tuổi mẹ cao (AMA) có nguy cơ cao hơn
- Tiên lượng khi tiếp tục thai kỳ
 - 1/2 tử vong trong tử cung và 1/2 trẻ sinh sống
 - ~ 50% tử vong trong tuần đầu tiên của cuộc đời
 - ~ 90% tử vong trong năm đầu đời



(Trái) Tại thời điểm sàng lọc độ mờ da gáy (NT), phát hiện đa dị tật ở thai nhi 12 tuần tuổi này, bao gồm tăng NT , quá nhiều dịch trong hộp sọ , vôi vôi , và thoát vị rốn nhỏ chứa ruột . Siêu âm qua ngã âm đạo (TVUS) giúp đánh giá hình thái tốt hơn. **(Phải)** TVUS ở mặt cắt ngang đầu trong cùng một trường hợp, thấy não thất duy nhất , và đôi thị hợp nhất  cùng với nang bạch huyết nhỏ . CVS đã được thực hiện, xác nhận T13.



(Trái) MR thai nhi bị T13 ở quý 2 cho thấy các đặc điểm cổ điển trên khuôn mặt liên quan với holoprosencephaly. Hai mắt rất gần nhau , và vôi vôi ở trên-giữa  thay vì ở mũi. **(Phải)** Hình ảnh lâm sàng các đặc điểm kiểu hình cổ điển của T13 cho thấy thừa ngón sau trực , vôi vôi , và 2 mắt hợp nhất thành 1  (tức là cyclopia). Các đặc điểm trên khuôn mặt có liên quan với holoprosencephaly, thường là thể không phân thùy.

TRISOMY 13 (HỘI CHỨNG PATAU)

THUẬT NGỮ

Các từ viết tắt

- Trisomy 13 (T13)

Từ đồng nghĩa

- Hội chứng Patau

Định nghĩa

- Ba nhiễm sắc thể số 13

HÌNH ẢNH

Đặc điểm chung

- Mạnh mỗi chân đoán tốt nhất
- Holoprosencephaly + các bất thường khác (> 90%)
 - Di tật tim
 - Thận to, tăng âm
 - Thừa ngón
 - Thai chậm tăng trưởng (FGR)
- ↑ độ mờ da gáy (NT) ± các dị thường khác
 - Phát hiện nhiều dị tật khi chụp NT

Dấu hiệu trên siêu âm

- Bất thường hệ thần kinh trung ương (70%)
- Holoprosencephaly ở 40-50%

- Bất thường não hợp nhất ở đường giữa
- Mức độ nặng thay đổi từ vỏ não hợp nhất hoàn toàn cho đến bất sản hộp vách trong suốt (CSP)
- Không phân thùy (nặng nhất), bán phân thùy, phân thùy (nhẹ nhất)
- Đồi thị hợp nhất hoàn toàn hoặc một phần (không phân thùy, bán phân thùy)
- Não thất duy nhất/túi lưng (không phân thùy)
- Vỏ não hợp nhất ở các mức độ khác nhau
- Sự hiện diện liềm não ở các mức độ khác nhau
- Bất sản CSP có thể là dấu hiệu duy nhất của thể phân thùy
- 90% kèm theo bất thường mặt
 - Tật đầu nhỏ (thường tiến triển và nặng)
- Chu vi đầu < 3 SD dưới mức trung bình
 - Bất thường tiểu não
- Dị tật Dandy-Walker
 - Thiếu sản tiểu não + giãn bể lớn
 - Bất sản thể chai
 - Giãn não thất ở các mức độ
 - Bất thường mặt (50%)
 - Chủ yếu liên quan với holoprosencephaly
- Khuôn mặt là tấm gương phản chiếu bộ não
 - Bất thường mắt

- Cyclopia, hai mắt gần nhau
- Tật mắt nhỏ, không có mắt
- o Bất thường mũi
- Mũi không có hoặc mũi nhỏ/dị dạng
- Vòi voi nằm phía trên hốc mắt (trên trán)
- Cấu trúc hình ống giống mũi
- o Khe hở môi/khẩu cái ở đường giữa có liên quan nhiều với lệch bội
- Vùng giữa mặt phẳng trên mặt cắt dọc giữa, khiếm khuyết trên mặt cắt ngang
- o Khe hở môi/khẩu cái hai bên (hiếm khi đơn độc)
- Lồi trước hàm trên (Premaxillary protrusion) ở mặt cắt dọc giữa mặt
- o Tai đóng thấp
- Dị tật tim (80%)
- o Thiếu sản tim trái (HLH)
- HLH + nốt tăng âm trong tim (IEF) liên quan nhiều với T13
- o Thông liên thất
- o Các dị tật phức tạp khác
- Bất thường thận (50%)
- o Thận tăng âm do loạn sản thận dạng nang
- o Giảm đường tiết niệu (thường không phải do tắc nghẽn)
- Bất thường cơ xương (50%)
- o Thừa ngón sau trực (75%)

- Thừa ngón ở phía xương trụ/xương mác
 - o Bàn tay nắm chặt (Clenched hand)/chồng ngón (overlapping digits)
- Thường gặp hơn với trisomy 18 (T18)
 - o Bàn chân đu lắc (Rocker-bottom feet) có liên quan nhiều với lệch bội
- Thường gặp hơn với T18
 - o Bàn chân khoè (hiếm khi đơn độc)
 - Bất thường đường tiêu hóa
 - o Thoát vị rốn: Thường chỉ chứa ruột
 - o Ruột tăng âm (hiếm khi đơn độc)
 - FGR (50%): Thường khởi phát sớm và tiến triển
 - o FGR + đa ối, nghi ngờ T13 và T18
 - Các “marker” trong quý 2 (hầu như không bao giờ đơn độc)
 - o IEF (30%)
 - o Động mạch rốn duy nhất (25%)
 - o ↑ nếp gấp da gáy hoặc nang bạch huyết (20%)
 - o Ruột tăng âm (5%)
 - ↑ NT và các bất thường có thể được phát hiện khi siêu âm ở tuần thứ 11 đến 14 lên đến 90% trường hợp
 - o Holoprosencephaly thể không phân thùy
 - Không có liềm não, vỏ não hợp nhất, đồi thị hình quả bóng
 - o Thoát vị rốn

- Ruột ngoài cơ thể sau 12 tuần tuổi không phải là thoát vị ruột sinh lý
- Gan ngoài cơ thể không bao giờ là bình thường
 - Bàng quang lớn
 - Dạng sóng ống tĩnh mạch bất thường
- Đảo ngược sóng A
 - Hở van ba lá
 - Khuôn mặt bất thường
- Không có xương mũi
- Lồi trước hàm trên
- Vòi voi
- Vùng giữa mặt phẳng do khiếm khuyết khẩu cái ở đường giữa

Khuyến nghị về hình ảnh

• Công cụ chẩn đoán hình ảnh tốt nhất

- Siêu âm hình thái thai nhi tại thời điểm sàng lọc NT
- Siêu âm hình thái thai nhi cẩn thận trong quý 2 khi thấy 1 dị tật để phát hiện thêm dị tật khác

• Quy trình

- Cần nghi ngờ T13 ở tất cả các trường hợp holoprosencephaly
- Nghi ngờ dị tật não khi thấy bất thường mặt ở đường giữa và ngược lại
- Cân nhắc MR thai nhi khi các dấu hiệu hệ thần kinh trung ương rất nhẹ

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Holoprosencephaly không có T13

- Không phân thùy, bán phân thùy và phân thùy
 - Thể phân thùy có thể bị bỏ sót trên siêu âm
 - Cân nhắc MR thai nhi nếu không thấy CSP
- Tiên lượng tốt hơn khi đơn độc

Trisomy 18

- Nhiều dị tật nghiêm trọng
 - Bất thường tim ở 90%
 - Cơ xương
 - Holoprosencephaly
- T18 là nguyên nhân phổ biến thứ 2
 - Thoát vị rốn
- Bất thường NST hay gặp nhất với dị tật này
- Nang đám rối màng mạch là một marker (hầu như không bao giờ đơn độc)
- FGR khởi phát sớm và tiến triển

Hội chứng Meckel-Gruber

- Bất thường não là đặc điểm chính
 - Thoát vị não (phổ biến nhất)
 - Dị tật Dandy-Walker
 - Holoprosencephaly (hiếm)
- Thừa ngón

- Thận tăng âm
- Di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường với nguy cơ tái phát 25%

BỆNH HỌC

Đặc điểm chung

- **Nguyên nhân**
 - 75% ba bản sao nhiễm sắc thể số 13
 - 20% chuyển đoạn
 - 5% thể khảm

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Biểu hiện kiểu hình

- Các dấu hiệu/triệu chứng hay gặp nhất
 - Các bất thường được phát hiện khi siêu âm trong quý 1 hoặc quý 2
 - Tỷ lệ phát hiện T13 > 90%
 - Kết quả sàng lọc huyết thanh mẹ bất thường
 - Quý 1
 - ↓ β -HCG
 - ↓ protein-A huyết tương liên quan đến thai kỳ (PAPP-A)
 - Tỷ lệ phát hiện được báo cáo lên tới 92%
 - Quý 2
 - ↑ α -fetoprotein (AFP)
 - ↑ protein Inhibin A

- Gonadotropin màng đệm người (HCG) bình thường
- Estriol bình thường
- Tỷ lệ phát hiện được báo cáo ~ 70%
- Sàng lọc bằng DNA tự do thai nhi
 - Tỷ lệ phát hiện được báo cáo lên tới 92%
 - Giá trị tiên đoán dương (PPV) chỉ 46% đối với T13 [so với trisomy 21 (T21), PPV là 95%]
- PPV được xác định chủ yếu theo tỷ lệ mắc (T13 thấp hơn nhiều so với T21)

Dịch tễ học

- Tuổi mẹ cao (AMA) có nguy cơ cao hơn
 - AMA: ≥ 35 tuổi tại thời điểm sinh
- Trisomy phổ biến thứ 3
 - T21 và T18 phổ biến hơn
- Tỷ lệ mắc: 1 trên 5.000-20.000 ca sinh
- 1% sảy thai tự phát là T13

Diễn tiến tự nhiên và Tiên lượng

- Tỷ lệ đình chỉ thai nghén được báo cáo ít nhất là 50% (lên tới 90% ở một số quốc gia)
- Tiên lượng khi tiếp tục thai kỳ
 - 1/2 tử vong trong tử cung và 1/2 trẻ sinh sống
 - ~ 50% tử vong trong tuần đầu tiên của cuộc đời

- 1/2 vào ngày đầu tiên của cuộc đời
- ~ 90% tử vong trong năm đầu đời
- < 10% đạt được đến sinh nhật lần thứ 1 theo hầu hết các báo cáo
- Một nghiên cứu gần đây trên nhiều bang ở Hoa Kỳ cho thấy tỷ lệ sống sót 5 năm là 9,7% khi sinh sống
- Các đặc điểm chung của những người sống sót lâu hơn
 - Không có holoprosencephaly
 - Dị tật tim ít nghiêm trọng hơn
 - Tuổi thai khi sinh > 37 tuần
- Can thiệp y tế và phẫu thuật cho những người sống sót
 - Cho ăn qua ống sonde, mở khí quản, điều trị ngưng thở
 - Phẫu thuật tim khi cần thiết

Điều trị

- Đình chỉ thai nghén
- Chăm sóc cuối đời và chăm sóc giảm nhẹ chu sinh
- Điều trị hỗ trợ và tích cực trong một số trường hợp
- Tránh dùng thuốc giảm co và mổ lấy thai

BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

Xem xét

- Nghi ngờ T13 khi thấy các dị tật tim, mặt hoặc não ở đường giữa
- FGR khởi phát sớm gia tăng nghi ngờ về lệch bội

- Thường gặp nhất với T18 và T13

Các điểm cần lưu ý

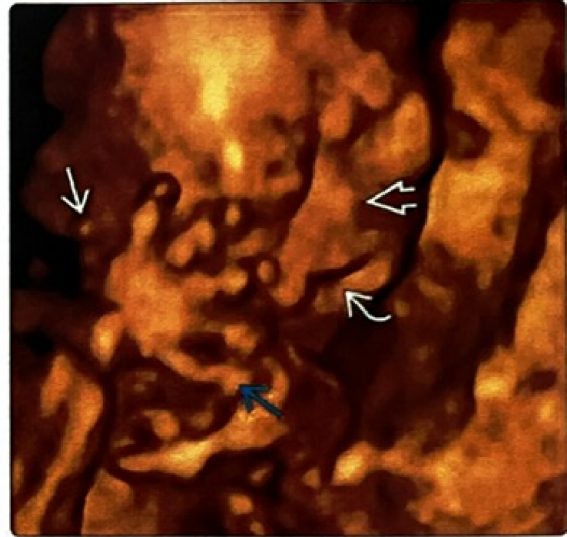
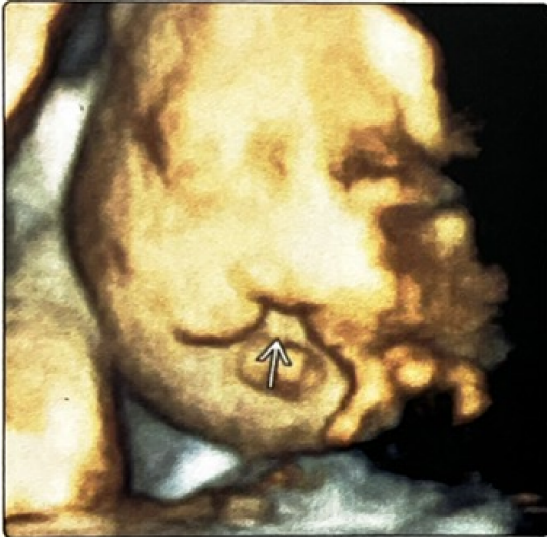
- Có thể chẩn đoán T13 trong quý 1
 - Đánh giá hình thái thai nhi tại thời điểm sàng lọc NT
 - Thường cần phải siêu âm qua ngả âm đạo (TVUS)
 - Khi phát hiện sớm các dị tật, nên chỉ định xét nghiệm chẩn đoán di truyền (CVS) thay vì xét nghiệm sàng lọc di truyền (xét nghiệm huyết thanh mẹ)
- Tìm kiếm CSP ở mỗi lần siêu âm thai trong quý 2
 - Cân nhắc MR thai nhi nếu thấy bất thường nhỏ ở đường giữa
 - Đánh giá đường kính lưỡng đỉnh và hố sau
 - Đánh giá cẩn thận não thai nhi khi phát hiện khe hở môi/khẩu cái ở đường giữa hoặc hai bên
 - Thực hiện TVUS nếu thai nhi ở ngôi đầu
 - Đếm số ngón tay và ngón chân khi phát hiện holoprosencephaly
 - Thừa ngón cho thấy đây không phải là dấu hiệu đơn độc

Tài liệu tham khảo

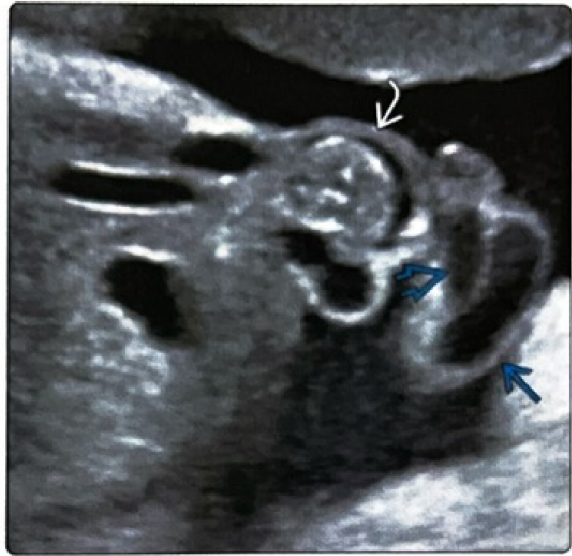
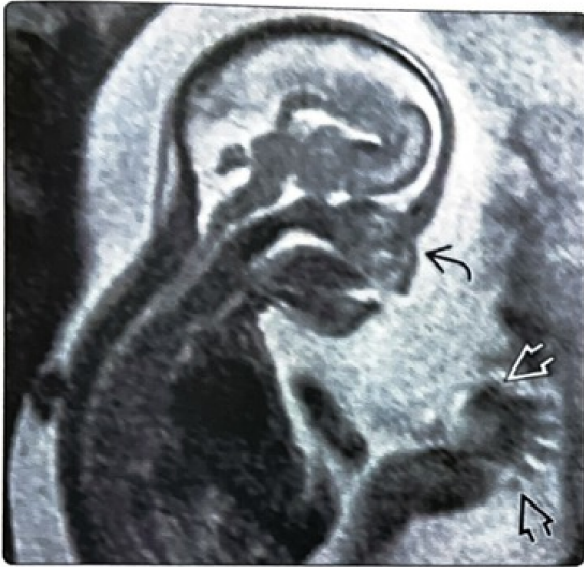
1. El-Dessouky SH et al: Prenatal ultrasound findings of holoprosencephaly spectrum: unusual associations. Prenat Diagn. 40(5):565-76, 2020
2. Goel N et al: Trisomy 13 and 18-prevalence and mortality-a multi-registry population based analysis. Am J Med Genet A. 179(12):2382-92, 2019
3. Zhen L et al: The role of ultrasound in the choice between chorionic villus sampling and amniocentesis for patients with a positive NIPT result for trisomy 18/13. Prenat Diagn. 39(12):1155-8, 2019







4. Winn P et al: Prenatal counseling and parental decision-making following a fetal diagnosis of trisomy 13 or 18. J Perinatol. 38(7):788-96, 2018

5. Santorum M et al: Accuracy of first-trimester combined test in screening for trisomies 21, 18 and 13. Ultrasound Obstet Gynecol. 49(6):714-20, 2017



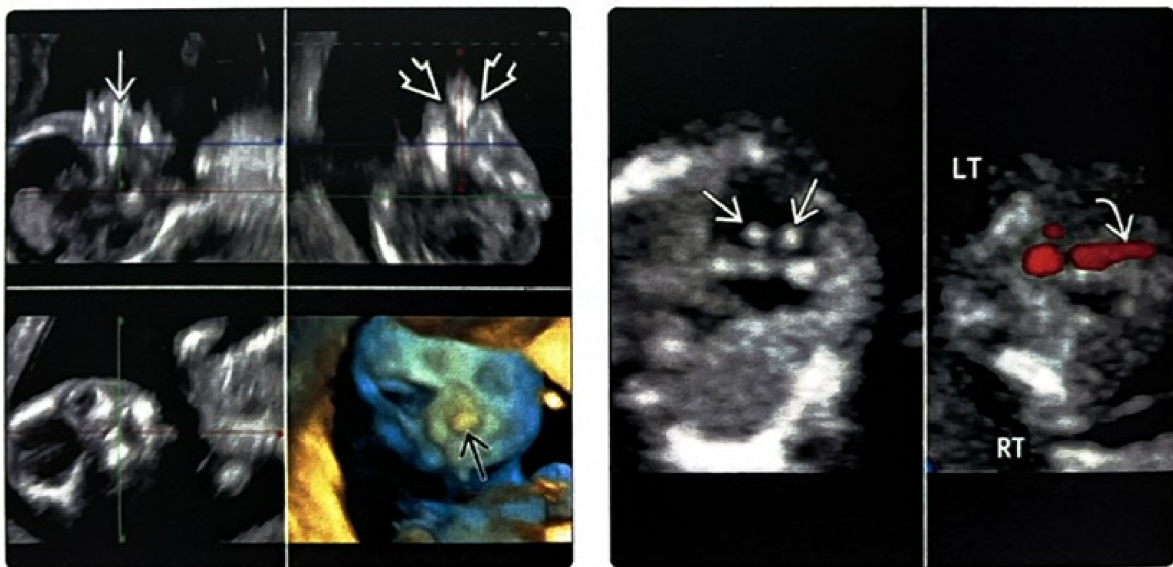
(**Trái**) Siêu âm 3D ở thai nhi trisomy 13 trong quý 3 này cho thấy sứt môi ở đường giữa ➡. Hai mắt nhắm chặt và thai nhi cũng bị holoprosencephaly. Các bất thường này có liên quan với nhau, thường gặp trong T13. (**Phải**) Siêu âm 3D khuôn mặt của thai nhi T13 trong quý 2 cho thấy sứt môi ở đường giữa ➡, không có mũi ➡, và thừa ngón sau trực ➡ (ngón tay cái ➡). Cha mẹ và bác sĩ giới thiệu có thể đánh giá tốt hơn các bất thường trên khuôn mặt khi hình ảnh 3D được chia sẻ và xem xét cùng với họ.



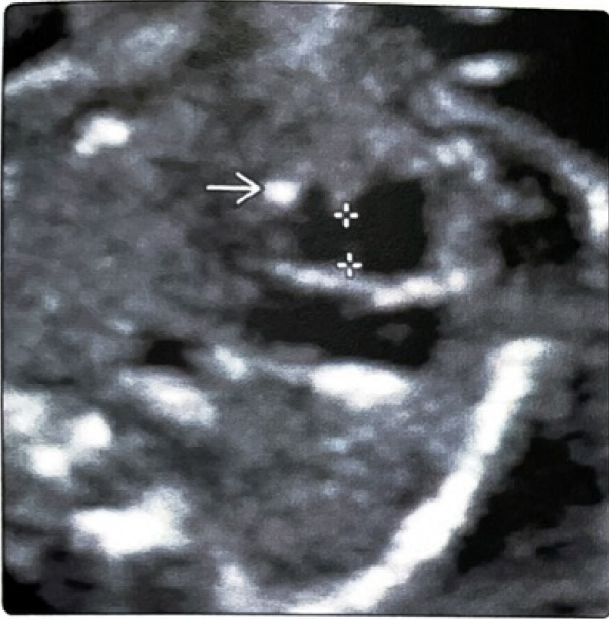
(Trái) MR cho thấy một thai nhi bất thường mắc T13 với khuôn mặt phẳng do mũi bị khiếm khuyết . Thai nhi cũng bị thừa ngón. Có thể đếm thấy 6 ngón, bắt đầu từ ngón cái , với ngón thừa  ở phía trụ. (Phải) Ở một thai nhi mắc T13 khác, mặt cắt qua vị trí cắm dây rốn cho thấy thoát vị rốn rất nhỏ chỉ chứa ruột , với dây rốn chỉ có 1 động mạch  và 1 tĩnh mạch . Động mạch rốn duy nhất là một marker của T13, và thoát vị rốn chỉ chứa ruột là một bất thường liên quan nhiều với lệch bội.



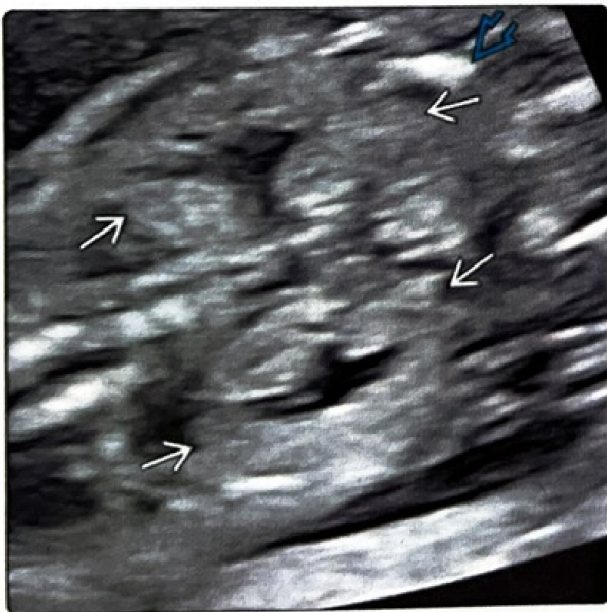
(Trái) Đây là mặt cắt dọc giữa mặt của thai nhi 20 tuần tuổi bị T13. Thấy lồi trước hàm trên ➡ do khẩu cái trước loạn sản và mô mềm từ khe hở môi và khẩu cái hai bên. Xương mũi ➡, và cằm ➡, bình thường. **(Phải)** Hình ảnh lâm sàng của cùng một trường hợp cho thấy mô dị dạng bên dưới mũi do khe hở môi và khẩu cái hai bên. Cũng lưu ý, tai đóng thấp. Khi nhìn nghiêng, đỉnh tai phải ngang với mí mắt. Khe hở môi-khẩu cái hai bên hiếm khi là dấu hiệu đơn độc trong T13.




(Trái) Siêu âm 3D đa mặt cắt khuôn mặt thai nhi lúc 15 tuần tuổi cho thấy lồi hàm trên do khẩu cái trước loạn sản ➡. Khiếm khuyết mô mềm khe hở môi hai bên kín đáo, thấy rõ nhất ở mặt cắt ngang ➡. Hình ảnh dựng hình bề mặt ở mặt vành cho thấy khẩu cái nhô ra giống như một khối ➡, điển hình của khe hở môi-khẩu cái hai bên. **(Phải)** Các marker lệch bội được thấy ở cùng một thai nhi bao gồm nốt tăng âm trong tim ➡ và động mạch rốn duy nhất ➡, cạnh bàng quang. Chọc ối xác nhận T13.

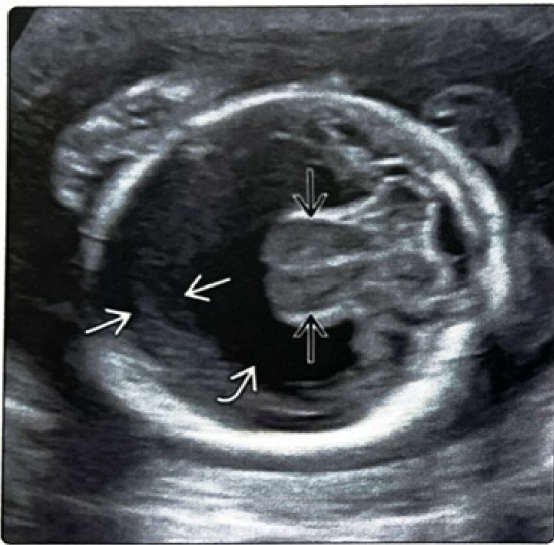







(**Trái**) Mặt cắt bốn buồng của thai nhi mắc T13 ở đầu quý 2 này cho thấy một nốt tăng âm trong tim → và thông liên thất lớn (thước cặp). (**Phải**) Hình ảnh hồ sau ở cùng một trường hợp cho thấy giãn bể lớn (x thước cặp) thứ phát do tiểu não nhỏ (+ thước cặp). Ngoài ra còn thấy các bất thường ở não trước. Các bất thường tim, tiểu não và mặt ở đường giữa có liên quan với T13.

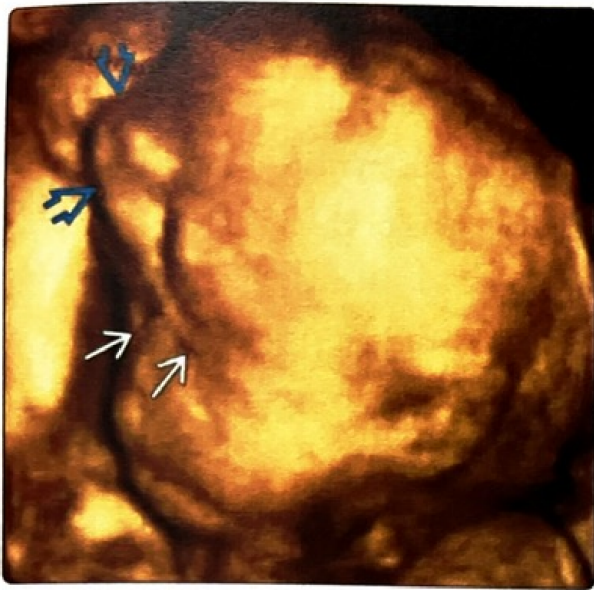




(**Trái**) Ở thai nhi mắc T13 trong quý 2 này, cả hai thận → đều to và tăng âm (kéo dài từ vùng bụng trên đến ngang cánh chấu ⇨). Tình trạng loạn sản thận dạng nang

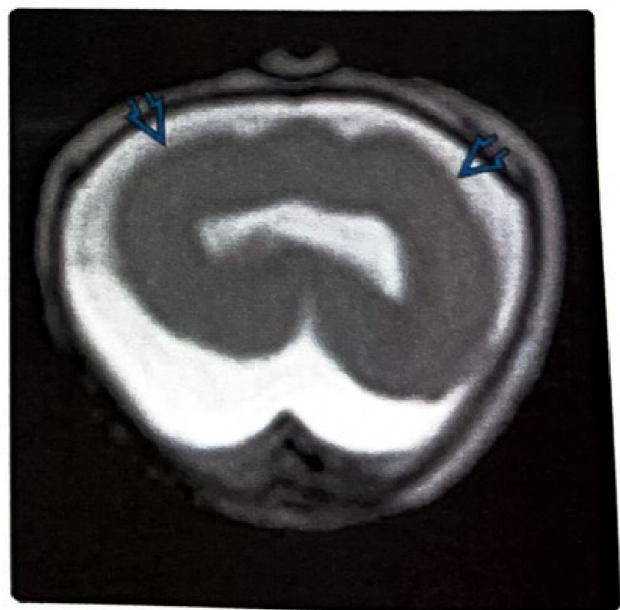
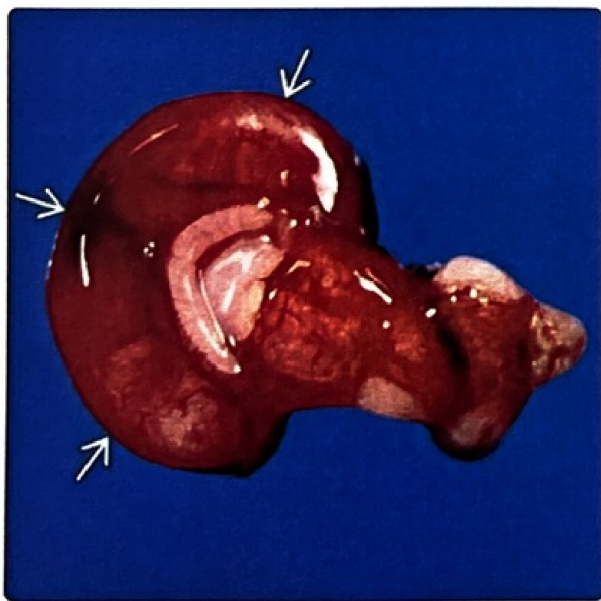
không đặc hiệu này có liên quan với lệch bội và hội chứng. **(Phải)** Hình ảnh bàn chân của đứa trẻ chết lưu mắc T13 này cho thấy thừa ngón sau trực . Ngoài ra, còn thấy thừa ngón ở bàn tay, và nhiều bất thường khác, bao gồm thai chậm tăng trưởng nặng và thận tăng âm. Thừa ngón thấy ở ~ 75% trường hợp T13.





(Trái) Các đặc điểm điển hình của T13 ở thai nhi này bao gồm holoprosencephaly thể không phân thùy. Chỉ thấy một não thất duy nhất , không có liềm não và vỏ não  hợp nhất với nhau qua đường giữa. Đồi thị  nổi bật ở trung tâm và có thể dễ dàng đưa ra chẩn đoán holoprosencephaly thể không phân thùy. **(Phải)** Siêu âm mặt cắt ngang qua môi trên và khẩu cái ở cùng một trường hợp cho thấy khiếm khuyết môi và khẩu cái ở đường giữa . Cũng thấy rõ đầu mũi  ở mặt cắt này. Các bất thường mặt ở đường giữa thường thấy trong holoprosencephaly.



(Trái) Thai nhi mắc T13 ở cuối quý 2 này, hình ảnh 3D dựng hình bề mặt cho thấy vòi voi  và hai mắt nhỏ, nhắm chặt , các đặc điểm khuôn mặt điển hình liên quan với holoprosencephaly (\pm T13). (Phải) Hình ảnh lâm sàng của một trẻ sơ sinh mắc T13 và holoprosencephaly cho thấy vòi voi, cyclopia và miệng nhỏ. Một loạt các đặc điểm trên khuôn mặt có liên quan với holoprosencephaly; tuy nhiên, vòi voi và hai mắt gần nhau/cyclopia là các dấu hiệu kinh điển.



(Trái) Mẫu bệnh phẩm đại thể của holoprosencephaly thể không phân thùy cho thấy vỏ não hợp nhất dạng cốc , đặc trưng của T13. (Phải) MR khám nghiệm tử thi của

một trẻ sơ sinh mắc T13 chết trong vòng vài giờ sau sinh cho thấy hình thái vỏ não hợp nhất tương tự. Mặc dù, đây là một đứa trẻ sơ sinh sinh gần đủ tháng, nhưng hình ảnh vỏ não trông rất kém trưởng thành , không có hồi và rãnh não rõ ràng. Có thể chỉ định MR khám nghiệm tử thi cho những gia đình từ chối khám nghiệm tử thi bằng phẫu thuật.