

## 41. TRISOMY 18 (HỘI CHỨNG EDWARDS)

### CÁC ĐIỂM CHÍNH

### THUẬT NGỮ

- Ba nhiễm sắc thể số 18

### HÌNH ẢNH

- Đa dị tật là dấu hiệu đặc trưng
- Các dấu hiệu tại thời điểm đo độ mờ da gáy (NT)
  - ↑ NT, không có xương mũi
  - Có thể phát hiện nhiều dị tật tại thời điểm đo NT
- Hầu hết các thai nhi đều có dị tật trong quý 2
  - Dị tật tim (90%)
  - Bất thường xương khớp (75%)
    - Bàn tay nắm chặt (Clenched hand) + ngón trỏ chồng ngón (overlapping index finger) (50%)
  - Thoát vị rốn, thoát vị hoành bẩm sinh, tật chẻ đôi đốt sống (spina bifida), dị tật não và mặt,...
  - Các marker hiếm khi đơn độc
    - Nang đám rối màng mạch (CPC), động mạch rốn duy nhất (SUA), hộp sọ hình quả dâu tây, ↑ nếp gấp da gáy
- Các dấu hiệu trong quý 3
  - Thai chậm tăng trưởng, đa ối

### CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÀNG ĐẦU

- Hội chứng Pena-Shokeir (già trisomy 18)
- Trisomy 13
- Thể tam bội
- Hội chứng Smith-Lemli-Opitz

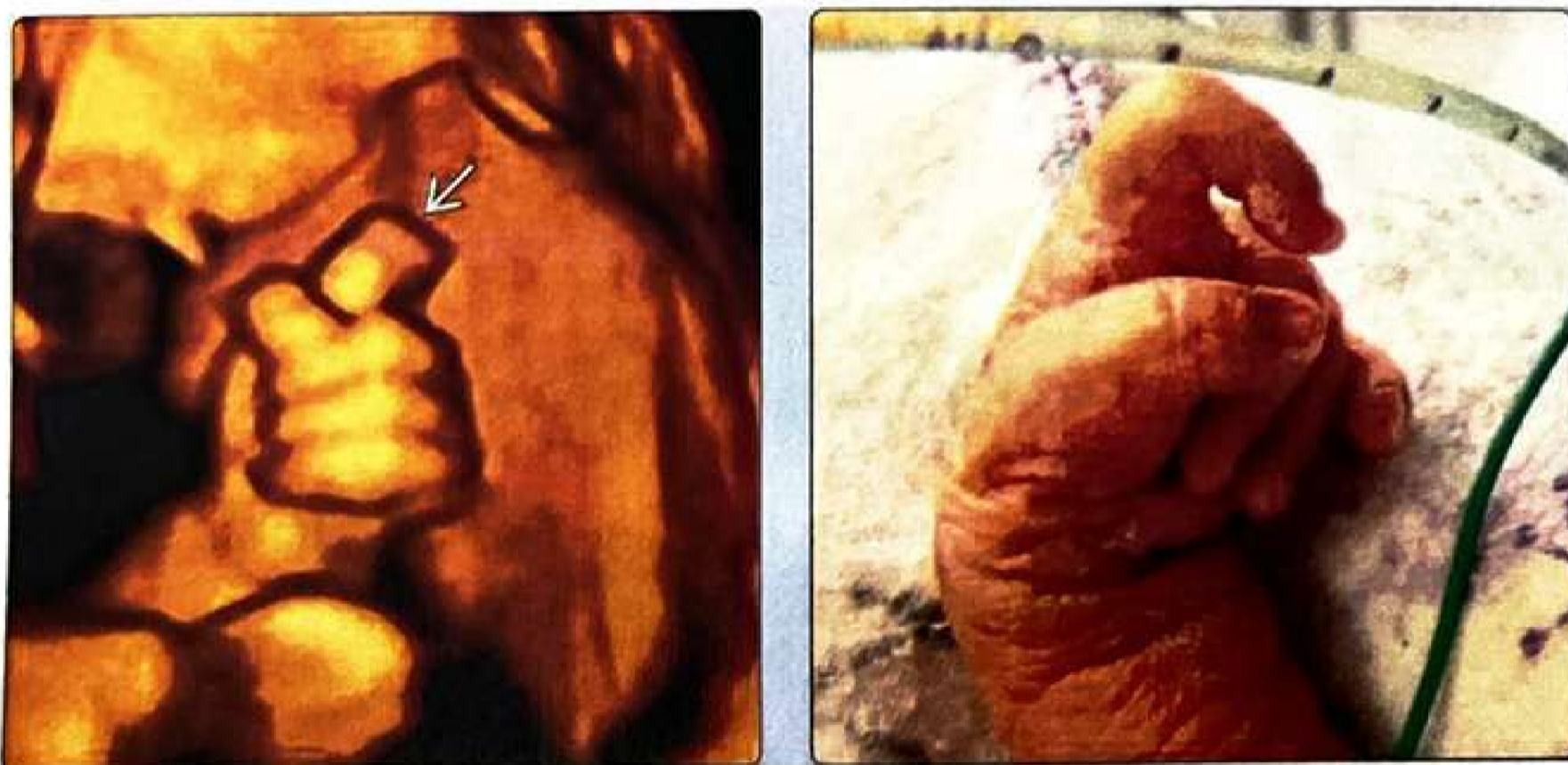
## **CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG**

- Xét nghiệm sàng lọc với tỷ lệ phát hiện rất cao
- Khuyến cáo xác nhận bằng xét nghiệm chẩn đoán
  - CVS, chọc ối
- Tiên lượng nếu tiếp tục thai kỳ (tỷ lệ đình chỉ thai nghén là 90%)
  - ~ 50% thai chết trong tử cung (IUFD)
    - Các dấu hiệu trên siêu âm là yếu tố dự báo kém cho IUFD
  - ~ 50% trẻ sinh sống
    - 39% (11-72%) sống sót > 48 giờ
    - 11% (3-21%) sống sót > 1 tháng
    - 5-10% sống sót > 1 tuổi trong hầu hết các nghiên cứu
  - Các can thiệp y tế và phẫu thuật gần đây hơn đã làm tăng số trẻ sơ sinh sống sót





**(Trái)** Nhiều dị tật nghiêm trọng đã được xác định tại thời điểm siêu âm hình thái ở thai nhi 20 tuần tuổi này. Ở mặt cắt dọc qua đầu, ngực và bụng trên, có thể thấy thoát vị rốn ➡ và giãn não thất ➡. **(Phải)** Ngoài ra, còn thấy thông liên thất ➡, trực tim bất thường ➡, và tâm thất trái nhỏ ➡ ở mặt cắt bốn buồng. Không có bất thường đặc trưng nào liên quan đến T18; tuy nhiên, chẩn đoán nên được nghi ngờ ở những thai nhi đa dị tật ở các cơ quan khác nhau.



**(Trái)** Siêu âm 3D thai nhi mắc T18 ở quý 3 cho thấy bàn tay nắm chặt với ngón trỏ chồng ngón ➡, và còn nhiều bất thường khác. **(Phải)** Hình ảnh lâm sàng cho thấy tư thế bàn tay điển hình của T18. Bàn tay nắm chặt với các ngón tay chồng lên nhau và ngón trỏ thường chồng lên các ngón tay nắm chặt khác.

## **TRISOMY 18 (HỘI CHỨNG EDWARDS)**

### **THUẬT NGỮ**

#### **Các từ viết tắt**

- Trisomy 18 (T18)

#### **Từ đồng nghĩa**

- Hội chứng Edwards

#### **Định nghĩa**

- Ba nhiễm sắc thể số 18

### **HÌNH ẢNH**

#### **Đặc điểm chung**

- Mạnh mẽ chẩn đoán tốt nhất
  - 90-100% thai nhi mắc T18 sẽ có đa dị tật
    - ~ 70% được phát hiện trong quý 1 hoặc quý 2
    - ~ 30% được phát hiện sau quý 2
  - Không có bất thường đặc trưng
    - Số dị tật trung bình ở thai nhi là 5
  - Nang đám rối màng mạch (CPC) là một marker
    - Hầu như không bao giờ đơn độc
  - Thai chậm tăng trưởng tiền triển (FGR)

#### **Các dấu hiệu trên siêu âm**

- Các dấu hiệu tại thời điểm đo độ mờ da gáy (NT)



- ↑ NT là phổ biến nhưng không phải lúc nào cũng có
  - Nang bạch huyết (Cystic hygroma) (CG) và phù thai nếu nặng
- Các marker khác tại thời điểm đo NT
  - Không có xương mũi
  - Đảo ngược dòng chảy trong ống tĩnh mạch
- Có thể phát hiện nhiều bất thường tại thời điểm đo NT
  - Thoát vị rốn
    - Thoát vị ruột sinh lý sẽ thoái triển trước 12 tuần tuổi
    - Holoprosencephaly
      - Không có liềm não, một não thất duy nhất
      - Kèm theo hai mắt gần nhau hoặc cyclopia
      - Khe hở môi-khẩu cái (CL/CP)
        - Lỗi trước hàm trên trong CL/CP hai bên
        - Vùng giữa mặt phẳng trong CL/CP ở đường giữa
        - Bàng quang lớn
        - Bất thường chi
          - Khiếm khiếm trục xương quay, bàn chân khoèo
        - Bất thường tim và ngực
          - Buồng tim bất đối xứng
          - Tim bị đẩy lệch do thoát vị hoành bẩm sinh
- Ở hầu hết các trường hợp, phát hiện nhiều dị tật trong quý 2

- Dị tật tim (90%)
  - Một loạt dị tật liên quan với T18
  - Thông liên thất (VSD)
  - Tứ chứng Fallot (TOF)
  - Thất phải hai đường ra (DORV)
  - Khiếm khuyết phức tạp
  - Có thể đơn độc
- Bất thường cơ xương (75%)
  - Bàn tay nắm chặt + ngón trỏ chồng ngón (50%)
  - Một bên hoặc hai bên
  - Dị tật trục xương quay
  - Bàn chân đu lắc (Rocker-bottom foot)
  - Bệnh chân khoèo
  - Co rút nhiều chi
- Bất thường đường tiết niệu (35%)
  - Thận tăng âm do loạn sản dạng nang
  - Tắc nghẽn đường tiết niệu dưới
  - Thận ứ nước
- Bất thường não (30%)
  - Holoprosencephaly



- Dị tật đặc trưng của trisomy 13 (T13) nhưng T18 là nguyên nhân lệch bội thường gặp thứ 2
- Mức độ nặng khác nhau: không phân thùy, bán phân thùy, phân thùy
- Không thấy hộp vách trong suốt có thể là manh mối duy nhất của holoprosencephaly thể phân thùy
  - Bất thường hố sau
- Dandy-Walker, khiếm khuyết thùy nhộng dưới
- Thiếu sản tiêu não, giãn bể lớn
  - Bất sản/loạn sản thể chai
  - Giãn não thất không rõ nguyên nhân
- Bất thường mặt (20%)
  - Khe hở môi-khẩu cái (đặc biệt nếu hai bên hoặc ở đường giữa)
- Thường kèm theo các bất thường não ở đường giữa
  - Cằm nhỏ
  - Tai đóng thấp
  - Mắt bất thường
- Hai mắt xa nhau liên quan với khe hở mặt
- Hai mắt gần nhau liên quan với holoprosencephaly
- Tật mắt nhỏ thường gặp và có thể kín đáo
- CH ± phù thai (20%)
  - CH là bất thường đặc trưng của hội chứng Turner nhưng cũng gặp trong trisomy và các khiếm khuyết di truyền khác

- Bất thường đường tiêu hóa (20%)
  - Thoát vị rốn
  - Chi chứa ruột có nguy cơ lệch bội cao nhất
  - Chứa gan vẫn làm ↑ nguy cơ lệch bội
  - Thoát vị hoành bẩm sinh
  - T18 là bất thường NST hay gặp nhất
  - Teo thực quản và tá tràng
  - Thường gặp hơn với T21
- Tật chẻ đôi đốt sống (12%)
  - T18 là bất thường NST hay gặp nhất
  - Kèm theo dị tật Chiari 2
- Nhau thai bất thường
  - Nhau thai nhỏ, thường gặp (dấu hiệu kín đáo)
  - Hiếm khi có nang (nhiều khả năng là thể tam bội)
- FGR khởi phát sớm trong một số trường hợp (14-24 tuần tuổi)
  - Thường hay được chẩn đoán trong quý 3
- **Các marker của T18 trong quý 2 (hầu như không bao giờ đơn độc)**
  - CPC là marker đặc trưng
    - 50% thai nhi T18 có CPC; tuy nhiên, 1-2% thai nhi bình thường cũng có CPC
    - Khi CPC đơn độc, thai nhi có nhiều khả năng bình thường hơn so với T18
    - CPC lớn (>10 mm) có nguy cơ liên quan với T18 cao hơn



- Nếu phát hiện CPC hoặc 1 dị tật lớn, cần phải tìm kiếm cẩn thận các bất thường khác và xem xét siêu âm tim thai nhi

## **CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT**

### **Hội chứng Pena-Shokeir (giả trisomy 18)**

- Di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường
- Nhiều đặc điểm trùng lặp với T18, trong đó co rút chi do thần kinh (neurogenic arthrogryposis) là đặc điểm chính
- Được một số người coi là phổ chuỗi bất động thai nhi (spectrum of fetal akinesia sequence)

### **Trisomy 13**

- Holoprosencephaly (Không phân thùy, bán phân thùy, phân thùy)
- Kèm theo các bất thường mặt ở đường giữa
- FGR, dị tật tim, thoát vị rốn, thừa ngón

### **Thể tam bội**

- Có thêm một bộ NST đơn bội hoàn chỉnh
- Nhau thai dạng nang là dấu hiệu đặc trưng (nhưng không phải lúc nào cũng có)
- FGR khởi phát sớm nặng + đa dị tật

### **Hội chứng Smith-Lemli-Opitz**

- Di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường
- FGR (đầu nhỏ là đặc điểm chính), bàn tay nắm chặt

## **BỆNH HỌC**

### **Đặc điểm chung**

– Hầu như luôn thoái triển sau 32 tuần

○ ↑ nếp gấp da gáy  $\geq 6$  mm

○ Hộp sọ hình quả dâu tây

– Mặt trước hẹp với lồi xương sọ hai bên (đầu ngắn)

○ Giãn bề lớn (CM):  $CM > 10$  mm

– Thường do thiếu sản tiểu não

○ Động mạch rốn duy nhất (SUA) ở 50% thai nhi T18

– Hiếm khi đơn độc (1-2% thai bình thường có SUA)

○ Nang dây rốn (hiếm khi đơn độc)

• **Các dấu hiệu trong quý 3**

○ FGR tiến triển

○ Đa ối

– Thường do khả năng nuốt và trương lực cơ bất thường hơn là do tắc nghẽn đường tiêu hóa

○ Các bất thường kín đáo có thể bị bỏ sót trong quý 2 và gặp trong quý 3

– Di tật tim, giãn não thất

**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

– Có thể cần phải siêu âm qua ngả âm đạo



- Nguyên nhân lệch bội phổ biến thứ 2 (T21 là nguyên nhân phổ biến nhất)
- Tất cả hoặc hầu hết có ba NST 18
  - 80% có ba bản sao NST 18
  - 10% thể khảm, 10% chuyển đoạn

## **CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG**

### **Biểu hiện kiểu hình**

- Các bất thường trên siêu âm hoặc kết quả sàng lọc bất thường
- Kết quả DNA tự do của thai nhi (cfDNA) bất thường
  - Độ nhạy 91%, độ đặc hiệu 99%
  - Kết quả tỷ lệ DNA thai nhi thấp liên quan đến ↑ nguy cơ lệch bội (chỉ định xét nghiệm chẩn đoán)
- Kết quả xét nghiệm sinh hóa huyết thanh quý 1 bất thường
  - ↓ protein-A huyết tương liên quan đến thai kỳ
  - ↓  $\beta$ -hCG
  - Tỷ lệ phát hiện được báo cáo là 90%
- Kết quả xét nghiệm sàng lọc bộ tứ huyết thanh mẹ bất thường
  - ↓  $\alpha$ -fetoprotein
  - ↓ hCG
  - ↓ estriol
  - ↓ Inhibin A
  - Tỷ lệ phát hiện 80%

## **Dịch tễ học**

- Tỷ lệ mắc chung là 1:2.500 (bao gồm cả thai chết lưu và thai kỳ bị đình chỉ)
- Nguy cơ tái phát là 1% hoặc thấp hơn nếu bố mẹ không có khiếm khuyết di truyền chuyển đoạn cân bằng
- ↑ nhẹ nguy cơ tái phát đối với bất kỳ trisomy nào (tỷ số khả dĩ (likelihood ratio) được báo cáo là 1,4)
- Tuổi mẹ cao làm tăng nguy cơ
- Nguy cơ không cao như T21

## **Diễn tiến tự nhiên và Tiên lượng**

- Tỷ lệ đình chỉ thai nghén được báo cáo lên tới 90% (trên toàn thế giới)
- ~ 50% thai lưu trong tử cung (IUFD) khi chưa thực hiện đình chỉ thai nghén
- Mức độ nặng của các bất thường trên siêu âm không dự đoán chính xác IUFD (quan trọng là dùng khẳng định IUFD)
- ~ 50% sinh sống
- 39% (11-72%) sống sót > 48 giờ
- 11% (3-21%) sống sót > 1 tháng
- 5-10% sống sót > 1 năm tuổi trong hầu hết các nghiên cứu
- Tỷ lệ sống sót 5 năm lên tới 12% trong một nghiên cứu ở nhiều bang của Hoa Kỳ
- Yếu tố dự báo khả năng sống sót lâu dài: Sinh > 37 tuần tuổi, không mắc bệnh tim bẩm sinh nặng, không thoát vị rốn
- Các can thiệp y tế và phẫu thuật gần đây hơn đã làm tăng số trẻ sơ sinh sống sót
- Những người sống sót bị tàn tật nặng



- Giảm trương lực cơ, khó ăn uống,...

### **Điều trị**

- Dinh chi thai nghén
- Chăm sóc cuối đời và chăm sóc giảm nhẹ chu sinh
- Chăm sóc hỗ trợ và tích cực trong một số trường hợp
- Tránh dùng thuốc giảm co và mổ lấy thai trong hầu hết các trường hợp

### **BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN**

#### **Xem xét**

- Xét nghiệm DNA tự do và xét nghiệm huyết thanh mẹ nhằm phát hiện lệch bội là các xét nghiệm sàng lọc; chỉ định xét nghiệm di truyền chẩn đoán khi phát hiện bất thường liên quan đến lệch bội
- Sinh thiết gai nhau (CVS) tại thời điểm siêu âm đo NT
- Chọc ối tại thời điểm siêu âm hình thái thai nhi trong quý 2
- Cần phải tư vấn di truyền khi phát hiện marker đơn độc
- Ở những bệnh nhân nguy cơ thấp, các marker hầu hết bị bỏ qua
- Xét nghiệm sàng lọc DNA tự do là tốt nhất trong tình huống này

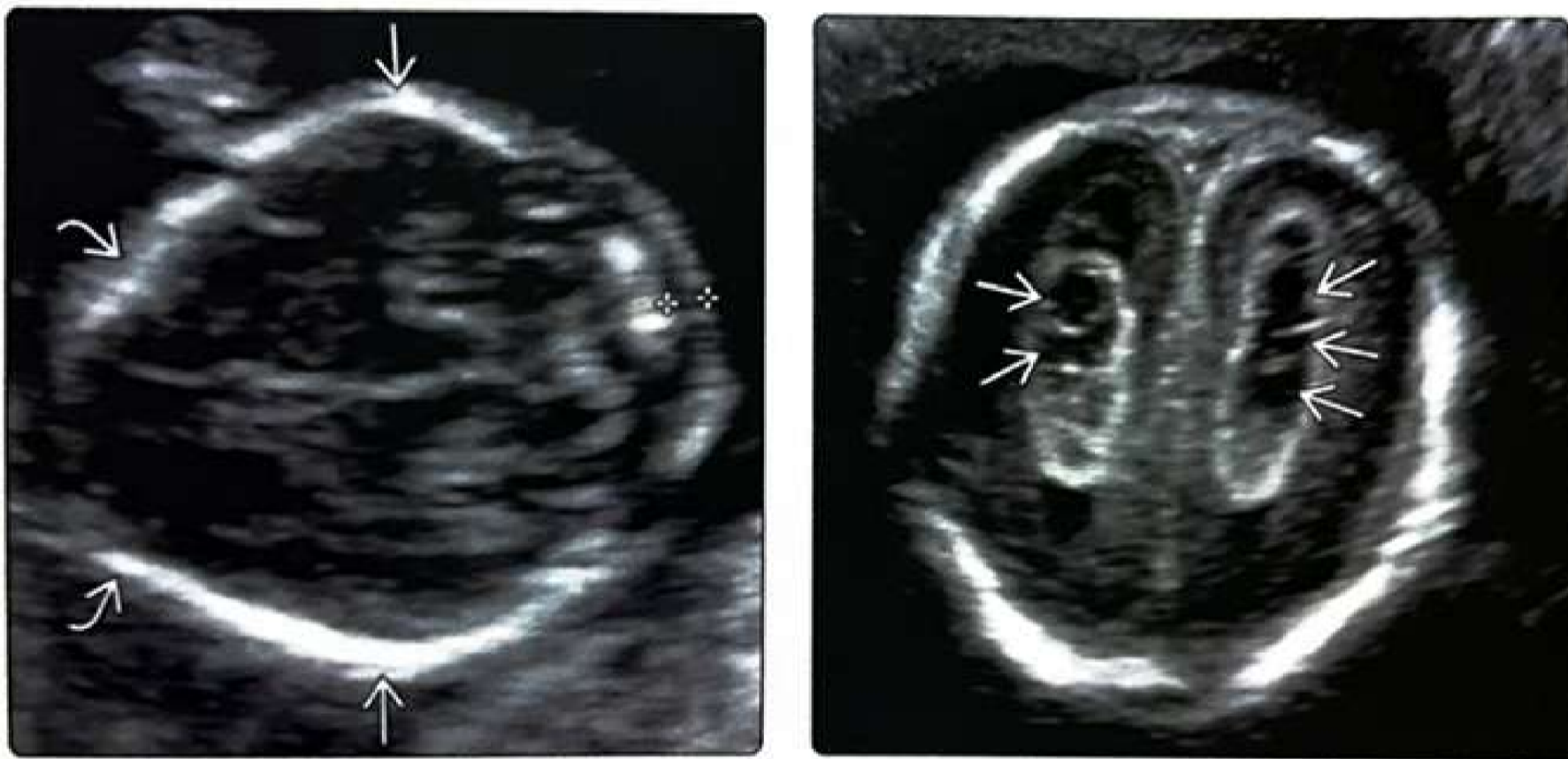
#### **Tài liệu tham khảo**

1. Glinianaia SV et al: Long-term survival of children born with congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. PLoS Med. 17(9):e1003356, 2020
2. Becker DA et al: Sensitivity of prenatal ultrasound for detection of trisomy 18. J Matern Fetal Neonatal Med. 32(22):3716-22, 2019



3. 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

4. Hartwig TS et al: Non-invasive prenatal testing (NIPT) in pregnancies with trisomy 21, 18 and 13 performed in a public setting - factors of importance for correct interpretation of results. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 226:35-9, 2018

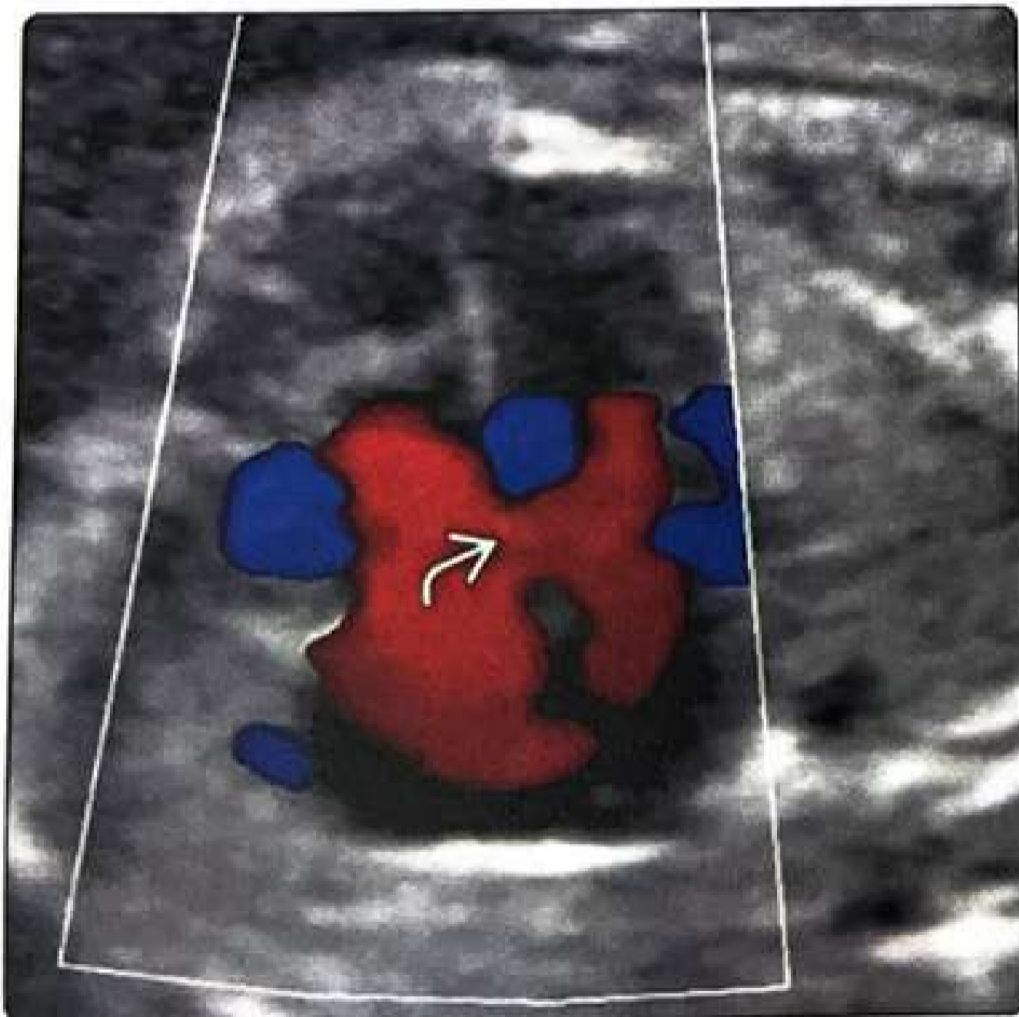


**(Trái)** Đầu ngấn làm cho hộp sọ có hình quả dâu tây ở thai nhi mắc T18 trong quý 2 này. Xương đỉnh hai bên lồi ra **➔** và thu hẹp phía trước **➔**, tạo nên hình dạng hộp sọ này. **(Phải)** Siêu âm qua ngả âm đạo giúp đánh giá rõ hơn đám rối màng mạch ở một thai nhi mắc T18 khác trong quý 2 và phát hiện nhiều nang đám rối màng mạch **➔**. Đầu ngấn và CPC được coi là marker của T18 và hầu như luôn kèm theo bất thường thai nhi.






**(Trái)** Thai nhi này bị T18 và dị tật tim ở quý 3, các đặc điểm kín đáo khác như bàn tay nắm chặt với chồng ngón ➡, cằm tụt sau và tai đóng thấp ⇨ được thấy rõ nhất bằng siêu âm 3D. **(Phải)** Các dấu hiệu tương tự ở bàn tay cũng được thấy ở em bé mắc T18 này. Bàn tay nắm chặt, ngón trỏ và ngón 5 chồng lên ngón giữa và ngón áp út. Em bé này cũng bị tứ chứng Fallot và đã được phẫu thuật sửa chữa và sống được đến 11 tháng tuổi.






**(Trái)** Mặt cắt bốn buồng với Doppler màu tại thời điểm siêu âm hình thái thai nhi cho thấy thông liên thất ➡. Các marker kín đáo khác của T18 cũng được phát hiện và



chọc ối đã được chỉ định. **(Phải)** Các dấu hiệu khác của T18 có thể kín đáo, bao gồm co rút khớp. Trong trường hợp này, thấy cổ tay hai bên gập dai dẳng . Các bất thường tim gặp ở 90% trường hợp T18 và các bất thường cơ xương gặp ở 75%, do đó, khi nghi ngờ T18, cần khảo sát cẩn thận tim và các chi.



**(Trái)** Thai nhi này có NT tăng, siêu âm qua ngà âm đạo cho thấy không có xương mũi. Lưu ý, không nên nhầm lẫn đường da tăng âm  với xương mũi. Các bất thường khác cũng được phát hiện ở thai nhi này và CVS đã được chỉ định. **(Phải)** Một thai nhi 12 tuần tuổi khác đến khám sàng lọc NT, phát hiện định hướng cánh tay bất thường. Cẳng tay ngắn, chỉ có một xương , và bàn tay xoay trong . Chẩn đoán là bất sản xương quay, bất thường trục xương quay. Kết quả CVS là T18.



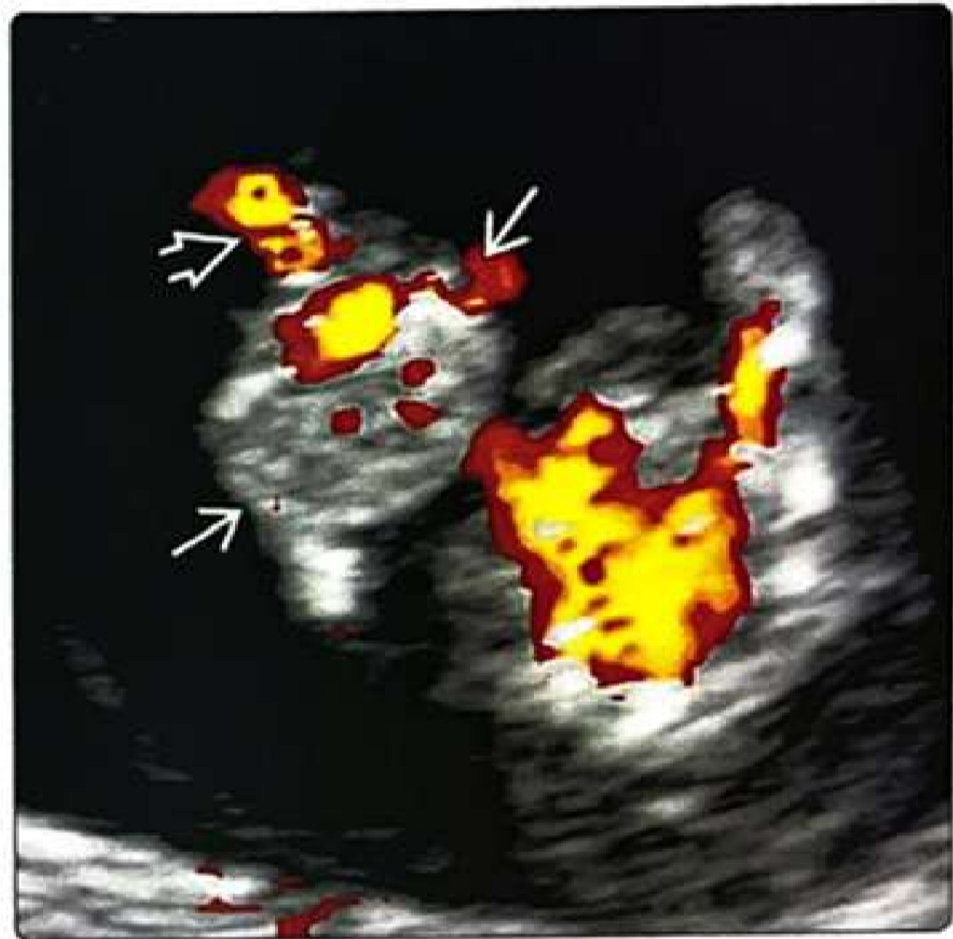


(Trái) MR T2WI ở mặt cắt vành cho thấy khiếm khuyết thùy nhộng  $\Rightarrow$ , khiến bề lớn thông thương với não thất 4  $\Rightarrow$ , tạo ra hình ảnh lỗ khóa. Các bất thường hồ sau có liên quan với lệch bội và T18 là hay gặp nhất. (Phải) Sứt môi một bên  $\Rightarrow$  là một trong nhiều bất thường được phát hiện ở thai nhi T18 này. Tuy nhiên, sứt môi và hở hàm ếch một bên đơn độc ít có khả năng liên quan với lệch bội. Khe hở môi/khẩu cái ở đường giữa có liên quan cao nhất với lệch bội và khiếm khuyết di truyền.









**(Trái)** Phát hiện nang dây rốn (UCC) ➡ ở thai nhi T18 này. UCC là một marker của lệch bội và hiếm khi đơn độc. Nó cũng liên quan với thoát vị rốn (có hoặc không có lệch bội). Một marker khác của T18 là dây rốn một động mạch, hầu như không bao giờ đơn độc. **(Phải)** Thấy hình thái bàn chân đu lắc (Rocker-bottom foot) do xương sên thẳng đứng ở thai nhi T18 này và các bất thường khác. Bàn chân đu lắc có gót chân ➡ cong lồi bất thường và hiếm khi là một dấu hiệu đơn độc.



**(Trái)** Siêu âm mặt cắt dọc giữa cho thấy NT dày đáng kể (thước cặp) ở thai nhi 12 tuần tuổi này. **(Phải)** Ngoài ra, còn thấy một khiếm khuyết lớn ở thành bụng trước ➡ có vỏ bọc, và dây rốn ➡ cắm vào trên các thành phần trong ổ bụng nằm ngoài cơ thể. Các dấu hiệu này phù hợp với chẩn đoán thoát vị rốn. CVS được thực hiện trong cùng một ngày và T18 đã được chẩn đoán sớm trong thai kỳ. Lưu ý, thoát vị ruột sinh lý sẽ thoái triển trước 12 tuần tuổi.






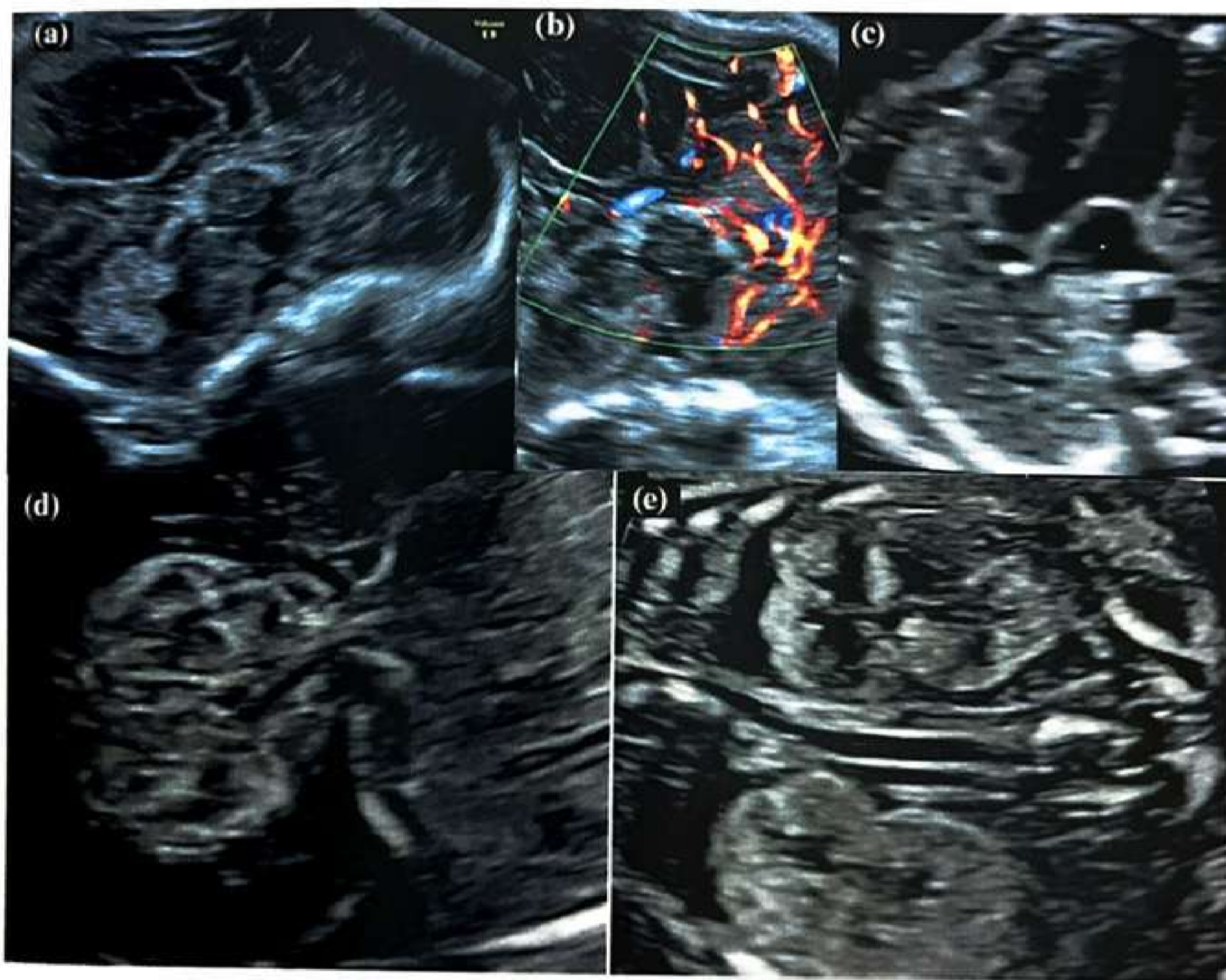


(Trái) Phát hiện thoát vị rốn nhỏ chỉ chứa ruột , ở thai nhi có SUA  này. Mặc dù, có kích thước nhỏ nhưng chúng có liên quan nhiều hơn với lệch bội so với thoát vị rốn lớn hơn chứa gan. (Phải) Siêu âm 3D cho thấy vùng giữa mặt phẳng và cầm tụt sau . Đây là các dấu hiệu không đặc hiệu và có thể gặp trong nhiều tình trạng, nhưng phát hiện thêm bàn tay nắm chặt và ngón thứ 2 chồng ngón  làm gia tăng nghi ngờ T18. Hơn 90% thai nhi T18 có đa dị tật (trung bình là 5).





(Trái) Trường hợp T18 này bị nghi ngờ lúc 14 tuần tuổi do phát hiện đồng thời khiếm khuyết trục xương quay (chỉ có một xương cẳng tay  và bàn tay lệch về phía xương quay ) và hộp sọ hình quả dâu tây . (Phải) Hình ảnh lâm sàng của trẻ sơ sinh mắc T18 cho thấy rằng một số trẻ sơ sinh có biểu hiện kiểu hình nhẹ. Khoảng 1/2 số trường hợp không đình chỉ thai nghén sẽ sinh ra một đứa trẻ sống sót. Đứa trẻ này đã sống được gần 1 tuổi và đã được phẫu thuật tim. Ngày càng có nhiều can thiệp y tế và phẫu thuật được chỉ định cho trẻ sơ sinh T18.



**Hình 13.4 Trisomy 18.** (A) Bất sản thể chai. (B) Lưu ý, không có động mạch quanh thể chai trên Doppler năng lượng. (C) VSD lệch hàng với động mạch chủ cuối ngực. (D) Thoát vị rốn chỉ chứa ruột. Lưu ý, nguy cơ bất thường NST cao hơn nhiều đối với các tổn thương nhỏ không chứa gan trong túi thoát vị. (E) Thận tăng âm, có hoặc không có loạn sản.