

40. TRISOMY 21 (HỘI CHỨNG DOWN)

CÁC ĐIỂM CHÍNH

HÌNH ẢNH

- Các dấu hiệu trong quý 1 (siêu âm từ 11 đến 14 tuần tuổi)
 - ↑ NT: ↑ lượng dịch sau cổ ở mặt cắt dọc giữa
 - Không có xương mũi
 - Dòng chảy ống tĩnh mạch và qua van ba lá bất thường
 - Có thể thấy các bất thường khác
- Các marker trong quý 2 (15-22 tuần tuổi)
 - ↑ độ dày nếp gấp da gáy (≥ 6 mm)
 - Không có xương mũi hoặc xương mũi nhỏ
 - Chiều dài xương đùi / xương cánh tay ngắn
 - Ruột tăng âm
 - Nốt tăng âm trong tim
 - Giãn bể thận
 - Giãn não thất bên nhẹ
- Bất thường đặc trưng liên quan với T21
 - Kênh nhĩ thất
 - Teo thực quản
 - Teo tá tràng

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÀNG ĐẦU

- Hội chứng Turner
- Trisomy 18 và 13

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

- Nguy cơ 1:2.000 lúc 20 tuổi so với nguy cơ 1:100 lúc 40 tuổi
- Tuy nhiên, chỉ có 35% T21 sinh ra từ sản phụ ≥ 35 tuổi

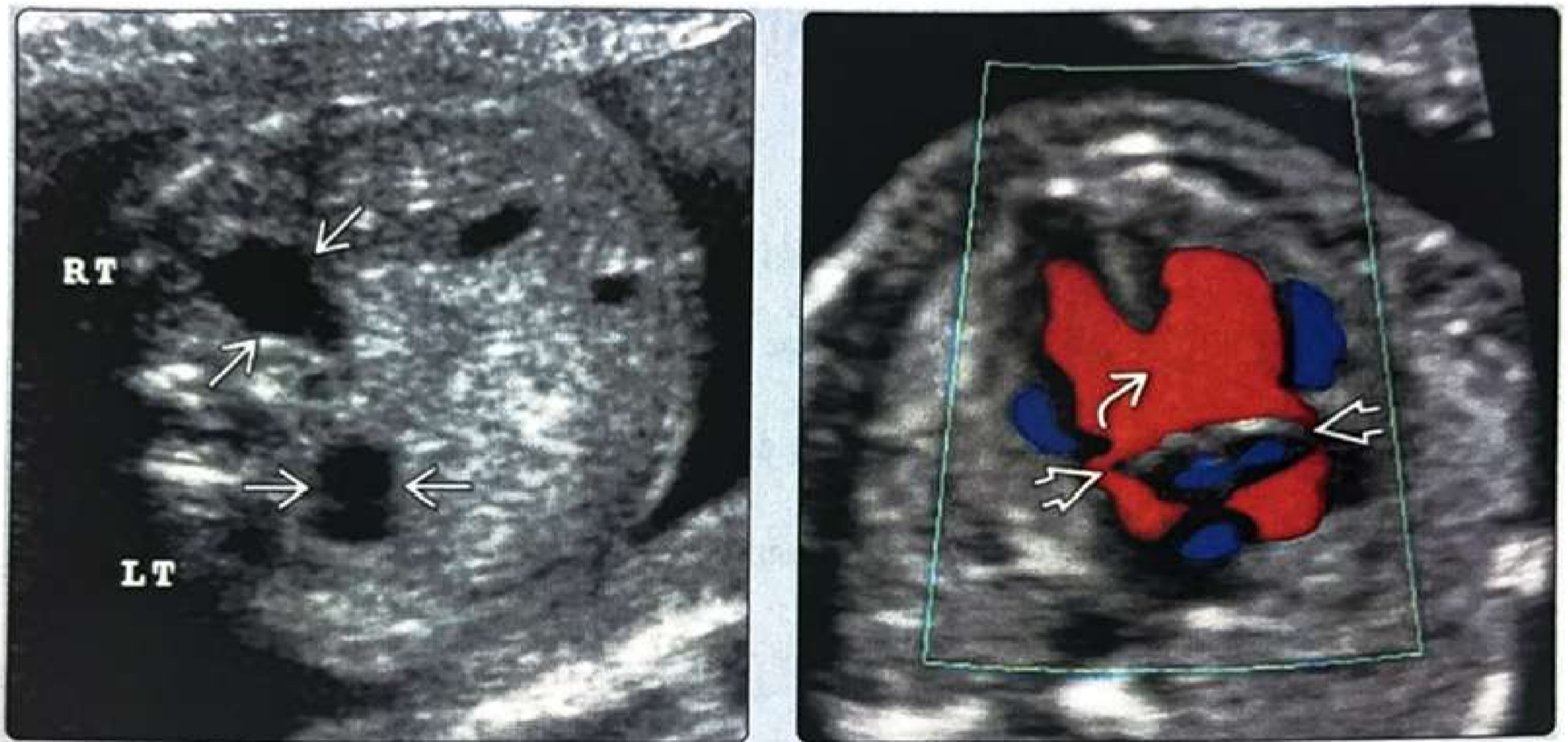
BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

- Sàng lọc cho tất cả thai phụ
- DNA tự do thai nhi là xét nghiệm sàng lọc tốt nhất
 - Tỷ lệ phát hiện 99,2% T21 ở nhóm nguy cơ cao
 - Chỉ định khi phát hiện marker ở bệnh nhân nguy cơ thấp
- Có thể thực hiện từ tuần thứ 10 trong suốt thai kỳ
- NT + các marker siêu âm khác + các marker huyết thanh mẹ có tỷ lệ phát hiện 95% (tỷ lệ dương tính giả 3-5%)
- Sinh thiết gai nhau và chọc ối vẫn là xét nghiệm chẩn đoán thực sự duy nhất



(Trái) Thai nhi 20 tuần tuổi này mắc trisomy 21 (T21), nếp gấp da gáy dày bất thường, kích thước > 6 mm. Nếp gấp da gáy dày là một marker T21 khá mạnh và cần

phải chỉ định sàng lọc hoặc xét nghiệm di truyền sâu hơn, ngay cả khi đơn độc. **(Phải)** Không có xương mũi \Rightarrow , và mô mềm trước mũi dày \Rightarrow cũng là một marker T21 mạnh. Thai nhi này gần như không có dấu hiệu nào khác và kết quả DNA tự do nghi ngờ chẩn đoán T21. Gia đình đã lựa chọn chờ đợi cho đến sau sinh để xác nhận chẩn đoán.



(Trái) Giãn bề thận hai bên \Rightarrow ở thai nhi mắc T21 trong quý 2 này. Dấu hiệu này vừa được coi là marker lệch bội vừa có thể là thận ứ nước tiến triển. **(Phải)** Ở một thai nhi T21 khác, Doppler màu ở mặt cắt bốn buồng cho thấy thông liên thất lớn \Rightarrow , van hai lá và van ba lá ở cùng mức \Rightarrow , dấu hiệu điển hình của kênh nhĩ thất (AVSD). Có tới 1/2 số thai nhi AVSD bị lệch bội; chẩn đoán phổ biến nhất là T21.

TRISOMY 21 (HỘI CHỨNG DOWN)

THUẬT NGỮ

Các từ viết tắt

- Trisomy 21 (T21)

Từ đồng nghĩa

- Hội chứng Down

Định nghĩa

- Tỷ số khả dĩ (Likelihood ratios-LR)
 - LR dương: ↑ nguy cơ T21 so với nguy cơ “pretest” do có marker
 - Ví dụ: Không có xương mũi (NB) = 23x ↑ nguy cơ so với nguy cơ “priori”
 - LR âm: ↓ nguy cơ T21 so với nguy cơ “pretest” thứ phát do không có marker
 - Ví dụ: NB bình thường = nguy cơ thấp hơn 50% so với nguy cơ “priori”
- Các marker lệch bội trên siêu âm không phải là bất thường
 - Hầu hết gặp ở thai nhi bình thường

HÌNH ẢNH

Đặc điểm chung

- Mạnh mẽ chẩn đoán tốt nhất trên siêu âm
 - ↑ độ mờ da gáy (NT) trong quý 1
 - ± các marker và bất thường khác
 - Nhiều marker T21 trong quý 2
 - Các bất thường lớn liên quan với T21

Dấu hiệu trên siêu âm

- Các dấu hiệu tại thời điểm đánh giá NT (siêu âm từ 11 đến 14 tuần tuổi)
 - ↑ NT: ↑ lượng dịch sau cổ ở mặt cắt dọc giữa
 - Không có NB ở mặt cắt dọc giữa mặt
 - Có NB hoặc không có NB tách biệt với đường da
 - Đầu ở tư thế trung tính (không duỗi quá mức)
 - Dòng chảy ống tĩnh mạch (DV) bất thường
 - Đảo ngược sóng A DV
 - Thực hiện ở mặt cắt dọc bụng
 - Dòng chảy qua van ba lá bất thường (TF)
 - Hở van ba lá khi đánh giá bằng Doppler
 - Có thể phát hiện thêm các bất thường khác
- Các marker trong quý 2 (15-22 tuần tuổi)
 - ↑ độ dày nếp gấp da gáy (NF) (≥ 6 mm) hoặc nang bạch huyết (cystic hygroma)
 - Đo ở mặt cắt ngang qua hố sau
 - Nang bạch huyết có dịch \pm vách ngăn
 - NB không có hoặc thiếu sản
 - Chiều dài xương mũi trung bình lúc 20 tuần tuổi là 5-7 mm
 - Tìm kiếm thêm dấu hiệu ↑ độ dày mô mềm trước mũi
 - Thiếu sản vùng giữa mặt (mặt phẳng)
 - Chiều dài xương đùi ngắn (FL), chiều dài xương cánh tay ngắn (HL)

- Định nghĩa: FL hoặc HL < kỳ vọng so với đường kính lưỡng đỉnh (BPD), không phải so với tuổi thai
- FL hoặc HL được coi là ngắn nếu tỷ số chiều dài thực tế:kỳ vọng là $\leq 0,91$ đối với FL, $\leq 0,9$ đối với HL
- Marker HL ngắn có độ nhạy cao hơn FL ngắn
- Ruột tăng âm
- Độ hồi âm của ruột \geq xương được coi là bất thường
- Ruột tăng âm khu trú đáng lo ngại hơn lan tỏa
- Đầu dò tần số cao làm \uparrow độ hồi âm ruột giả tạo
- Sử dụng đầu dò < 5 MHz
- Giảm gain để chỉ thấy xương và ruột
- Liên quan với các biến chứng khác của thai kỳ
- Nhiễm trùng, xơ nang, suy nhau thai, chảy máu trong buồng ối
- Bất thường ruột (teo, thiếu máu cục bộ, vỡ ruột)
- Nốt tăng âm trong tim (IEF)
- Chấm sáng \geq xương trong tâm thất
- Trái = Phải, có thể có nhiều nốt
- Giãn bề thận nhẹ
- ≥ 4 mm tại thời điểm siêu âm hình thái được coi là bất thường
- Nam:Nữ = 2:1
- Theo dõi để loại trừ tình trạng giãn/tắc nghẽn tiến triển

- Giãn não thất bên nhẹ (10-12 mm)
 - Đo ở ngã ba não thất ngang rãnh đỉnh-chẩm
 - Có thể cần phải đánh giá chuyên sâu hơn và theo dõi nếu cần (xem xét MR)
- Các marker khác (dữ liệu kém tin cậy hơn về mối liên quan)
 - Đầu ngón tay thứ 5 cong (clinodactyly)
 - Thứ phát do thiếu sản đốt ngón giữa
 - Khe hở ngón chân như đi dép sandal (sandal gap toe) (Khoảng hở giữa ngón 1 và ngón 2)
 - Màng ối và màng đệm vẫn chưa hợp nhất sau 16 tuần tuổi
- Các marker không liên quan với T21
 - Nang đám rối màng mạch (dấu hiệu đặc trưng cho T18)
 - Động mạch rốn duy nhất
- Các bất thường liên quan với T21
 - Dị tật tim (25-50%)
 - Kênh nhĩ thất
 - Thông liên thất
 - Tứ chứng Fallot
 - Các dị tật van tim và dị tật tim phức tạp khác
 - Bất thường đường tiêu hóa (10%)
 - Teo tá tràng

- Thoát vị rốn (thường gặp hơn với T18)
- o Bất thường hệ thần kinh trung ương (4-8%) – giãn não thất tiến triển
- Holoprosencephaly (thường gặp hơn với T13)
- Các biến chứng liên quan với T21
- o Phù thai do rối loạn bạch huyết nguyên phát hoặc thứ phát do bất thường nghiêm trọng
- o Tạo tủy bất thường thoáng qua (Transient abnormal myelopoiesis-TAM)
- Gan to là manh mối lớn nhất ở thai nhi
- TAM thường tự giới hạn, tiên lượng rất tốt nhưng có thể dẫn đến phù thai và thai chết lưu
- TAM gặp ở 10-15% trẻ sơ sinh mắc T21
- o Bệnh bạch cầu ở thai nhi cực kỳ hiếm gặp

Khuyến nghị về hình ảnh

- Công cụ chẩn đoán hình ảnh tốt nhất
- o Đánh giá NT trong quý 1
- Tìm kiếm thêm các marker và bất thường khác
- o Siêu âm hình thái trong quý 2
- ≥ 1 dấu hiệu gặp ở 50-70% thai nhi T21
- Quy trình
- o Khuyến cáo tư vấn di truyền khi phát hiện các marker
- o Kết quả siêu âm tương quan với nguy cơ “priori” của mẹ

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Hội chứng Turner (45,X)

- NT rất lớn trong quý 1
- Nang bạch huyết (Cystic hygroma) là dấu hiệu đặc trưng
 - Ổ dịch sau cổ có vách ngăn
 - Có mối liên quan mạnh với phù thai
- Các bất thường tim và thận liên quan

Trisomy 18

- Nhiều bất thường lớn
 - Tim, các chi, thoát vị rốn
- Thai chậm tăng trưởng trong hầu hết các trường hợp
- Hiếm khi có các marker đơn độc
 - Nang đám rối mạch mạc là dấu hiệu đặc trưng

Trisomy 13

- Holoprosencephaly là dấu hiệu đặc trưng
- Hiếm khi có các marker đơn độc

BỆNH HỌC

Đặc điểm chung

- **Di truyền học**
 - Trisomy toàn bộ hoặc một phần NST 21
 - 5% do chuyển đoạn, 1% thể khảm

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Biểu hiện kiểu hình

- Các dấu hiệu/triệu chứng hay gặp nhất
 - Siêu âm bất thường
 - Kết quả DNA tự do thai nhi (cfDNA) bất thường
 - Kết quả xét nghiệm huyết thanh mẹ trong quý 1 bất thường
 - ↑ gonadotropin màng đệm người (hCG)
 - ↓ protein-A huyết tương liên quan đến thai kỳ (PAPP-A)
 - Kết quả xét nghiệm huyết thanh mẹ trong quý 2 bất thường
 - ↓ α -fetoprotein (AFP), ↑ protein hCG, ↓ estriol, ↑ protein inhibin A

Dịch tễ học

- Tuổi
 - Nguy cơ 1:2.000 lúc 20 tuổi so với nguy cơ 1:100 lúc 40 tuổi
 - chỉ có 35% T21 sinh ra từ sản phụ ≥ 35 tuổi
 - Tỷ lệ hiện mắc trong quý 1 là 1:300
 - Tỷ lệ sinh sống là 1:700 (Mỹ), 1:1.000 (Châu Âu)

Diễn tiến tự nhiên và Tiên lượng

- 80% trẻ em sinh ra mắc T21 sẽ sống được đến 60 tuổi
- Thiếu năng trí tuệ ở các mức độ khác nhau

BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

Xem xét

- Tỷ lệ phát hiện đối với các xét nghiệm sàng lọc khác nhau
 - cfDNA: 99,2 % (tỷ lệ dương tính giả 0,1%)
 - NT đơn độc: 87% (tỷ lệ dương tính giả 5%)
 - NT + các marker siêu âm khác + các marker huyết thanh mẹ có tỷ lệ phát hiện 95% (tỷ lệ dương tính giả 3-5%)
- Chỉ định xét nghiệm cfDNA khi phát hiện các marker nhỏ ở bệnh nhân nguy cơ thấp
- Chỉ định sinh thiết gai nhau hoặc chọc ối để chẩn đoán ở bệnh nhân nguy cơ cao

Các điểm cần lưu ý

- Một số marker có thể tiến triển thành các bất thường thực sự và cần phải theo dõi
 - Giãn bề thận → thận ứ nước do tắc nghẽn
 - Giãn não thất → não úng thủy do tắc nghẽn
 - Ruột tăng âm → tắc ruột

Tài liệu tham khảo

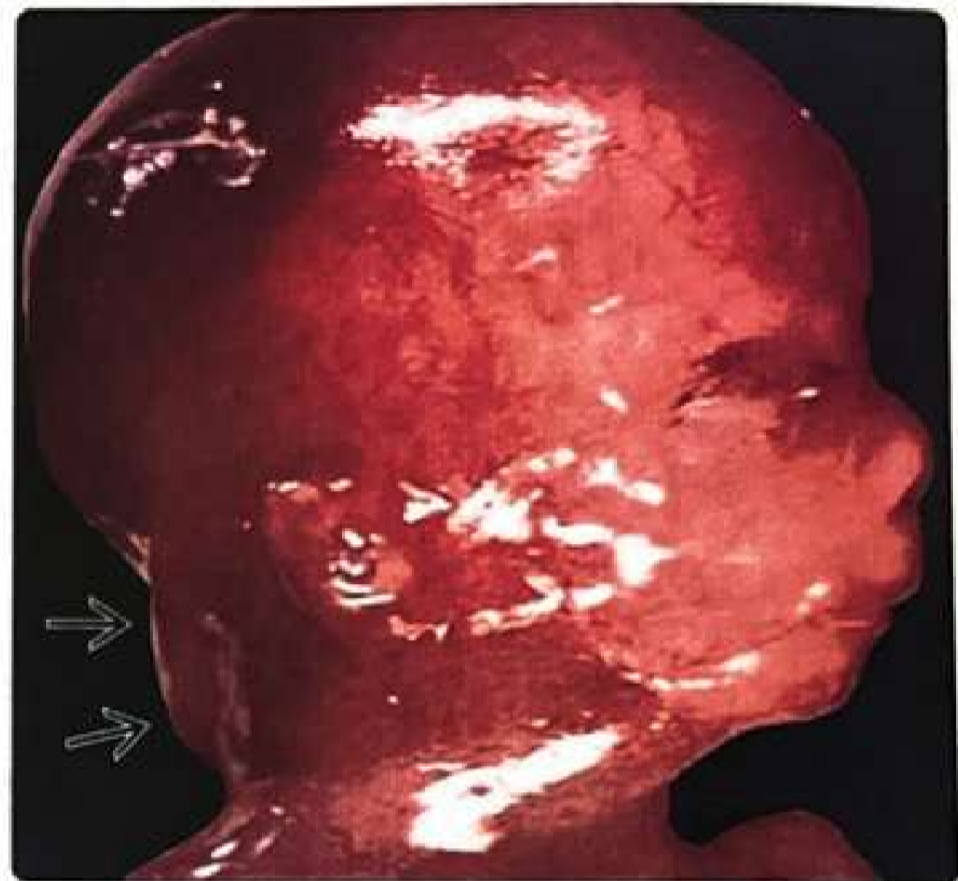
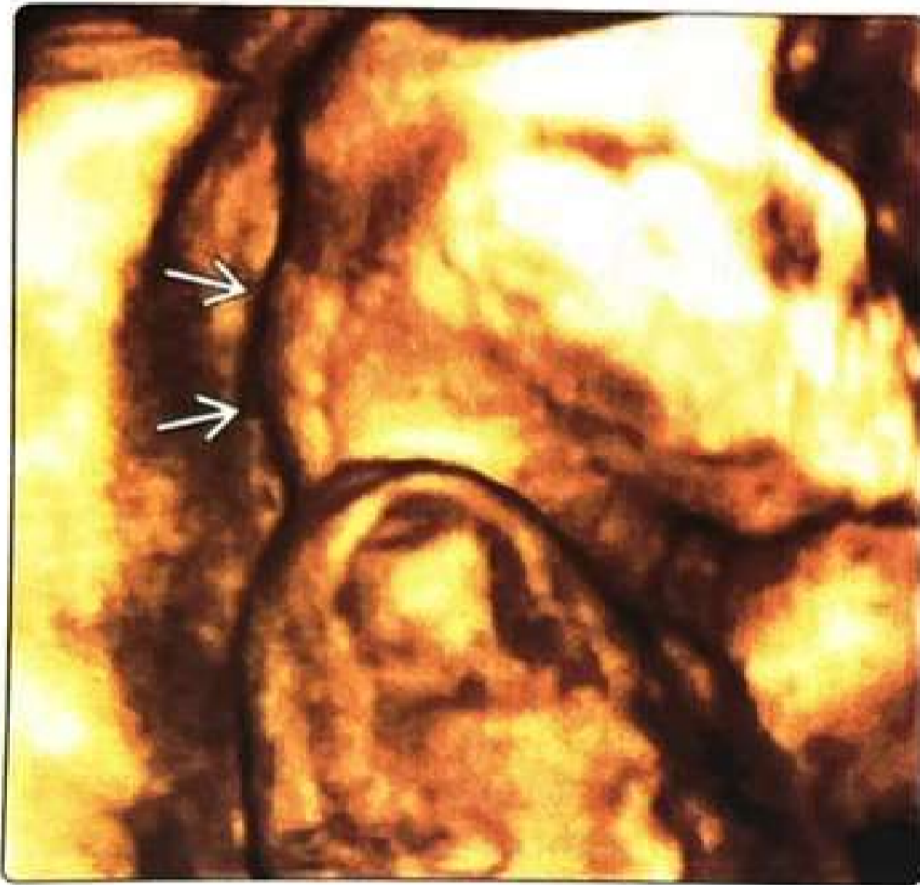
1. Hu T et al: Prenatal chromosomal microarray analysis in 2466 fetuses with ultrasonographic soft markers: a prospective cohort study. Am J Obstet Gynecol. S0002-9378(20)31269-2, 2020
2. Winter TC et al: How to integrate cell-free DNA screening with sonographic markers for aneuploidy: an update. AJR Am J Roentgenol. 210(4):906-12, 2018
3. Gil MM et al: Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 50(3):302- 14, 2017

Các marker Trisomy trong quý 2			
Marker	Tỷ lệ	Tỷ số khả dĩ (LR)	Các lưu ý khác
Xương mũi nhỏ hoặc không có	0.5-1.2%	23-83	Có sự biến thiên giữa các chủng tộc
Nếp gấp da gáy dày ≥ 6 mm (15-20 tuần tuổi)	Không được báo cáo ở tài liệu này	11.0-18.6	Đối với lệch bội, độ đặc hiệu > 99%, độ nhạy 40-50%
Ruột tăng âm	0.4-1.8%	5.5-6.7	Các liên quan khác: Xơ nang, thai chậm tăng trưởng, nhiễm trùng, tắc nghẽn đường tiêu hóa, chảy máu trong buồng ối
Xương cánh tay ngắn	5%	2.5-5.8	Cần nhắc theo dõi tăng trưởng thai trong quý 3
Xương đùi ngắn	5%	1.2-2.2	Cần nhắc theo dõi tăng trưởng thai trong quý 3
Giãn bể thận	0.6-4.5%	1.5-1.6	Siêu âm lại lúc 32 tuần tuổi (đánh giá sự tiến triển)
Nốt tăng âm trong tim	4-7%	Không tăng LR đáng kể nếu kết quả sàng lọc nguy cơ thấp	Không cần theo dõi hoặc siêu âm tim nếu kết quả sàng lọc nguy cơ thấp

LR = likelihood ratio




Reddy UM et al: Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging

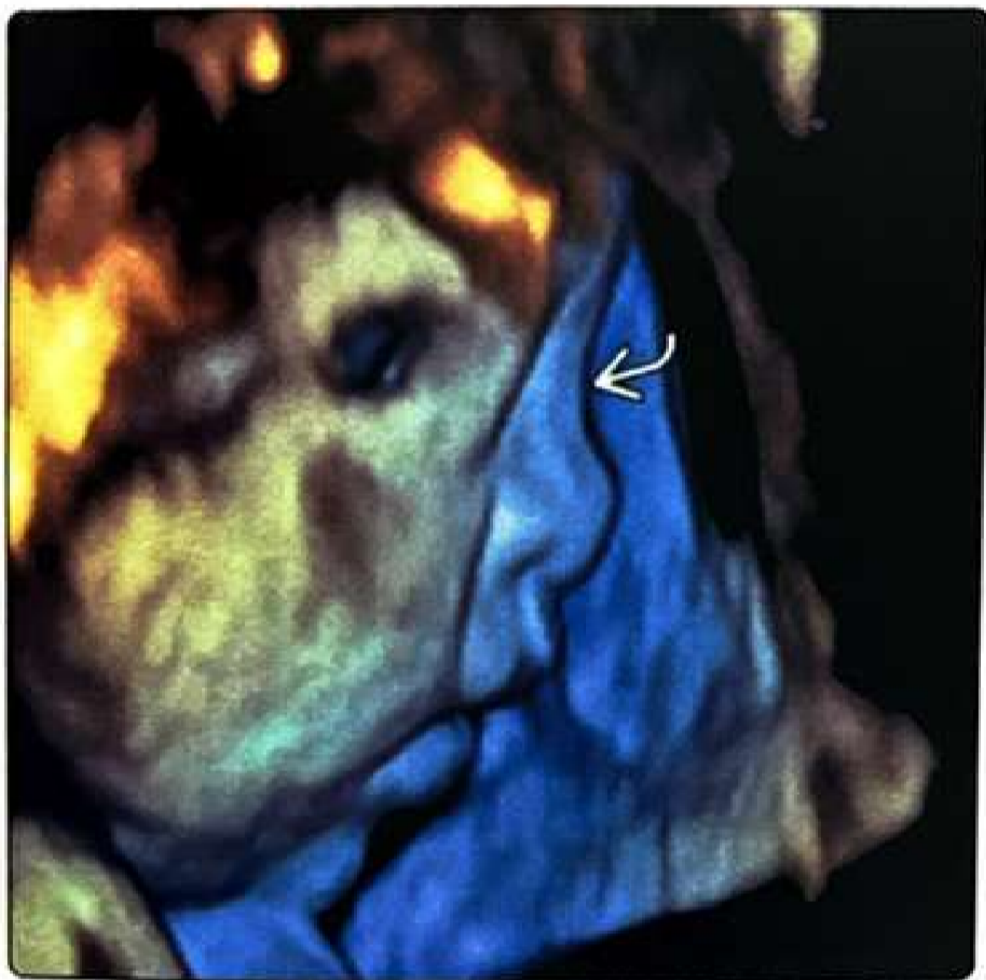
Workshop. J Ultrasound Med. 33(5):745-57, 2014.




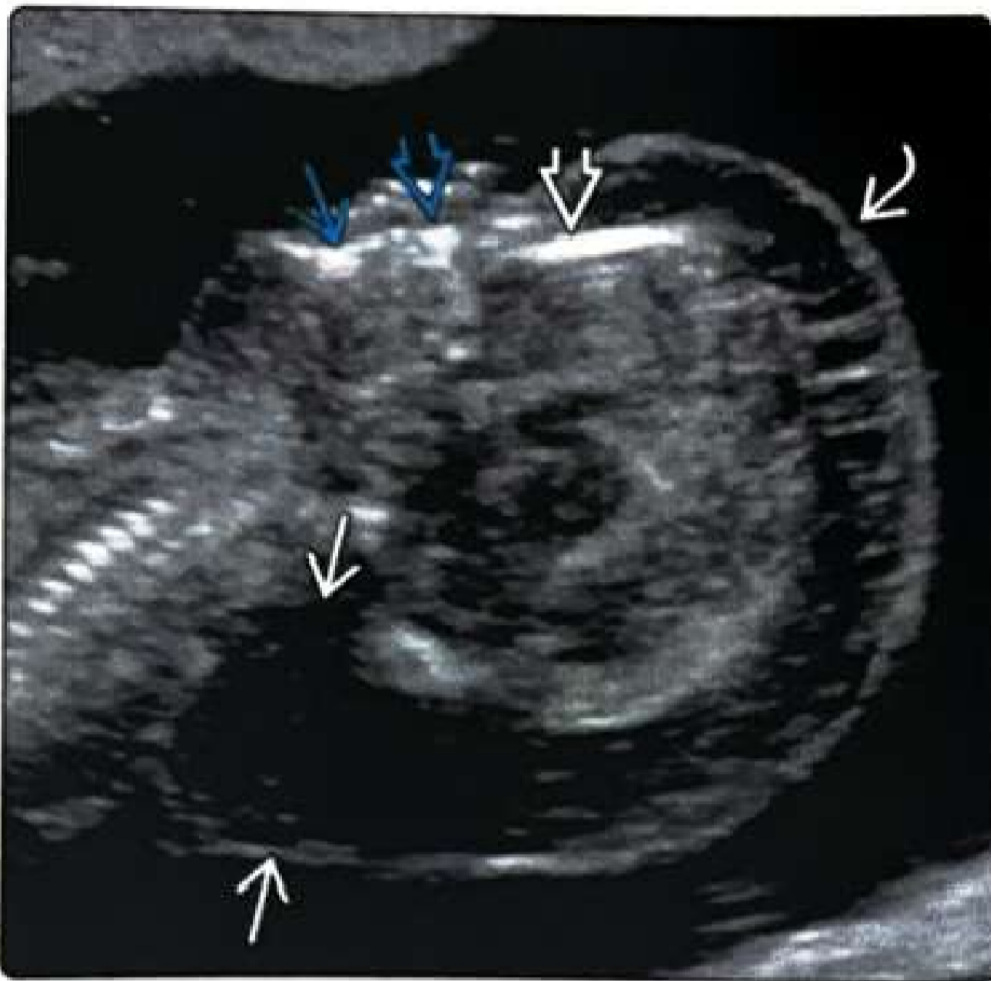
(Trái) Siêu âm 3D vùng gáy cho thấy nếp gấp da gáy dày ➡ ở thai nhi T21 trong quý 2. Hình ảnh tái tạo 3D thường giúp cho việc thảo luận về các dấu hiệu với cha mẹ trở nên dễ dàng hơn. **(Phải)** Hình ảnh lâm sàng cho thấy nếp gấp da gáy dày ➡ ở thai nhi T21 trong quý 2. Hệ bạch huyết bất thường và da thừa lỏng lẻo có liên quan với T21.








(Trái) Nốt tăng âm trong tim đơn độc  không làm thay đổi đáng kể nguy cơ ở bệnh nhân nguy cơ thấp nhưng là một marker quan trọng nếu có thêm các marker khác. Lưu ý rằng, nốt tăng âm trong tim phải sáng như xương . (Phải) Ruột tăng âm  là một marker của T21 cũng như bệnh xơ nang, nhiễm trùng thai nhi, bệnh lý ruột và chậm tăng trưởng. Thai nhi T21 này có một số marker khác và bệnh nhân đã lựa chọn chọc ối để chẩn đoán.




(Trái) Các dấu hiệu của khuôn mặt phẳng ảnh hưởng đến sống mũi , thấy rõ nhất ở mặt cắt dọc giữa mặt, đặc biệt với siêu âm 3D. Các đặc điểm có thể kín đáo. Thai nhi này cũng bị thông liên thất nhỏ. (Phải) Hình ảnh lâm sàng của một đứa trẻ mắc T21 cho thấy các đặc điểm điển hình trên khuôn mặt, bao gồm vùng giữa mặt phẳng và sống mũi thiếu sản.









(Trái) Thai nhi này với độ mờ da gáy tăng đáng kể , với các đặc điểm T21 khác bao gồm phù da toàn thân (anasarca) ảnh hưởng đến da đầu , và vùng giữa mặt phẳng. Lưu ý rằng, xương trán , xương hàm trên , và xương hàm dưới  đều ở cùng mức. (Phải) Hình ảnh lâm sàng của một thai nhi T21 bị phù cho thấy phù nề thành cơ thể lan toả, đây là dấu hiệu duy nhất. T21 có thể có biểu hiện phù da toàn thân và phù thai do dị dạng bạch huyết hoặc suy tim. Tiên lượng rất xấu khi phù thai.



(Trái) Thai nhi T21 này có tràn dịch màng phổi phải . Nó tiến triển, ngày càng lớn hơn, sau đó bị cả hai bên với phù thai sớm. Chọc hút dịch màng phổi cho thấy dịch dưỡng chấp, một khiếm khuyết bạch huyết và đặt ống dẫn lưu đã đảo ngược tình trạng phù thai. **(Phải)** Ở một thai nhi T21 khác, gan to đáng kể (thước cặp). Thai nhi T21 có nguy cơ mắc bệnh bạch cầu cao hơn, hay gặp nhất là tạo tủy bất thường thoáng qua, biểu hiện dưới dạng gan lách to và có tiên lượng rất tốt.




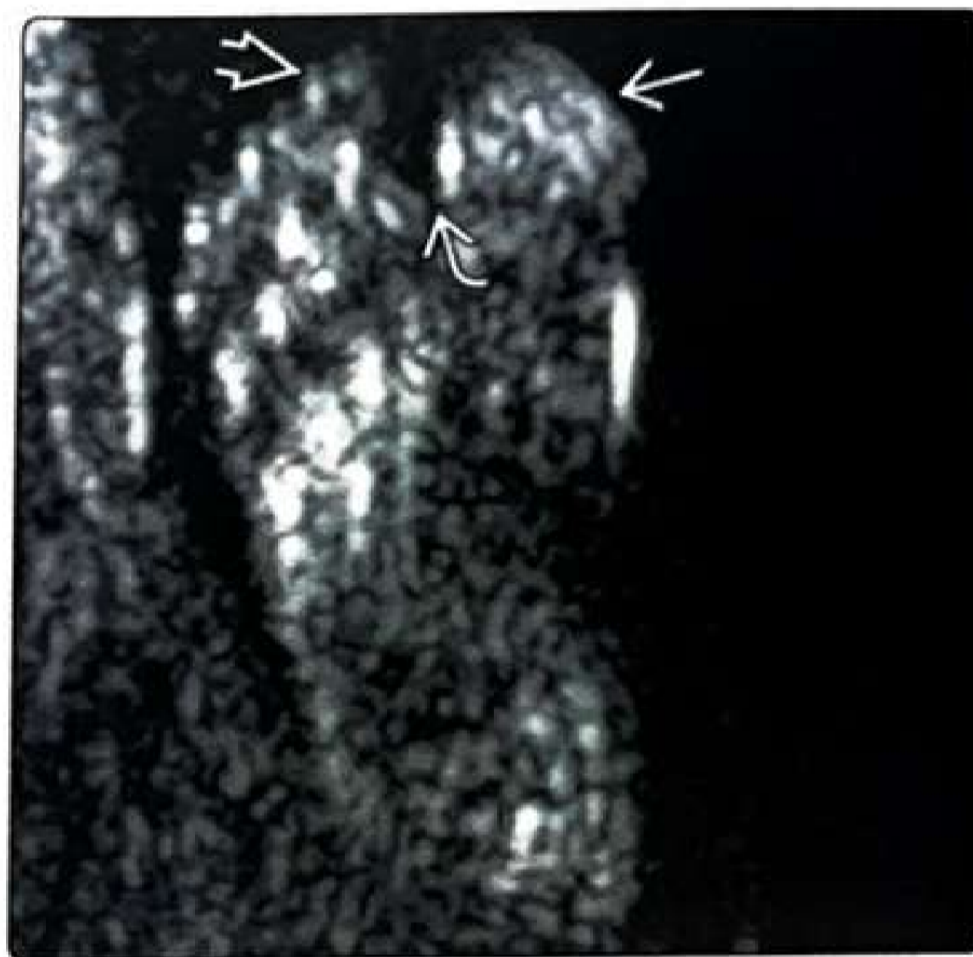
(Trái) Mặt cắt vành của thai nhi 30 tuần tuổi mắc T21 và đa ối , cho thấy dấu hiệu bóng đôi điển hình. Dạ dày chứa đầy dịch  và tá tràng chứa đầy dịch  là dấu hiệu "bóng đôi". Đa ối có thể dẫn đến sinh non. **(Phải)** Siêu âm Doppler màu ở một trường hợp khác cho thấy dịch trào ngược từ tá tràng  vào dạ dày . Tín hiệu Doppler màu đỏ  là dịch di chuyển về phía đầu dò, ra khỏi tá tràng bị tắc. Teo tá tràng có liên quan mạnh với T21.









(Trái) Thai nhi không có xương mũi ➡, này đưa tay ra trước mặt. Trên hình ảnh 3D tái tạo, ngón tay thứ 5 cong (clinodactyly) ➡, một “soft marker” có thể gặp trong T21. **(Phải)** Siêu âm bàn tay ở một thai nhi T21 khác cũng cho thấy ngón tay thứ 5 cong (clinodactyly). Đốt ngón giữa ngắn ➡, dẫn đến đầu ngón út cong ➡, về phía ngón đeo nhẫn. Khi ngón tay thứ 5 cong đơn độc ở bệnh nhân nguy cơ thấp sẽ được coi là vô căn và đôi khi được thấy ở nhiều thành viên bình thường khác trong gia đình.



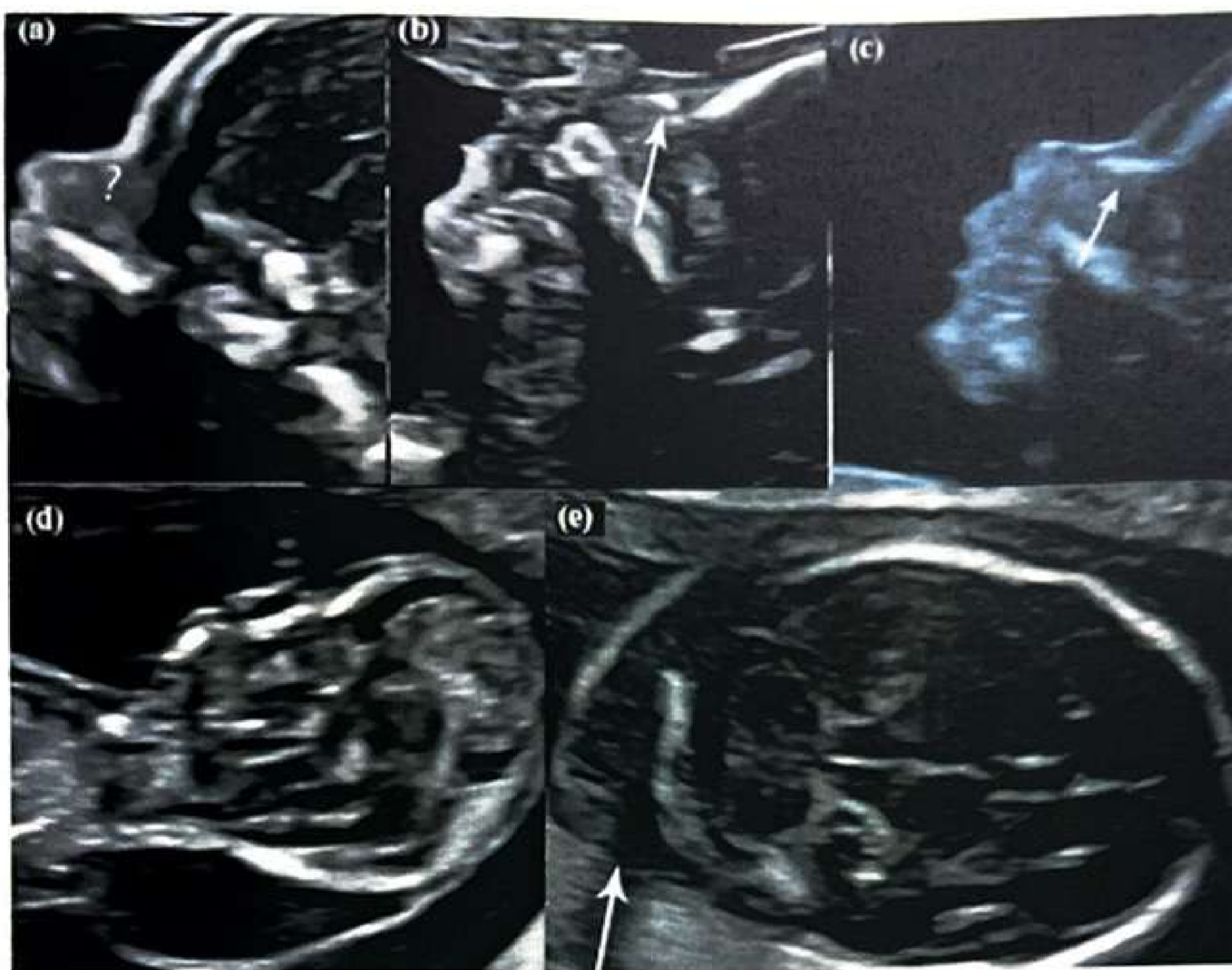
(Trái) Siêu âm 3D khuôn mặt thai nhi mắc T21 trong quý 3 cho thấy các đặc điểm điển hình của vùng giữa mặt phẳng và khoé mắt ngoài xếch . **(Phải)** Hình ảnh lâm sàng của một đứa trẻ mắc T21 và không có bất thường lớn nào cho thấy các đặc điểm điển hình trên khuôn mặt, có thể gợi ý trên siêu âm trước sinh. Các gia đình hầu như luôn rất yêu thích các hình ảnh siêu âm 3D thai nhi đẹp, trước khi họ được gặp đứa con bé bỏng của mình.



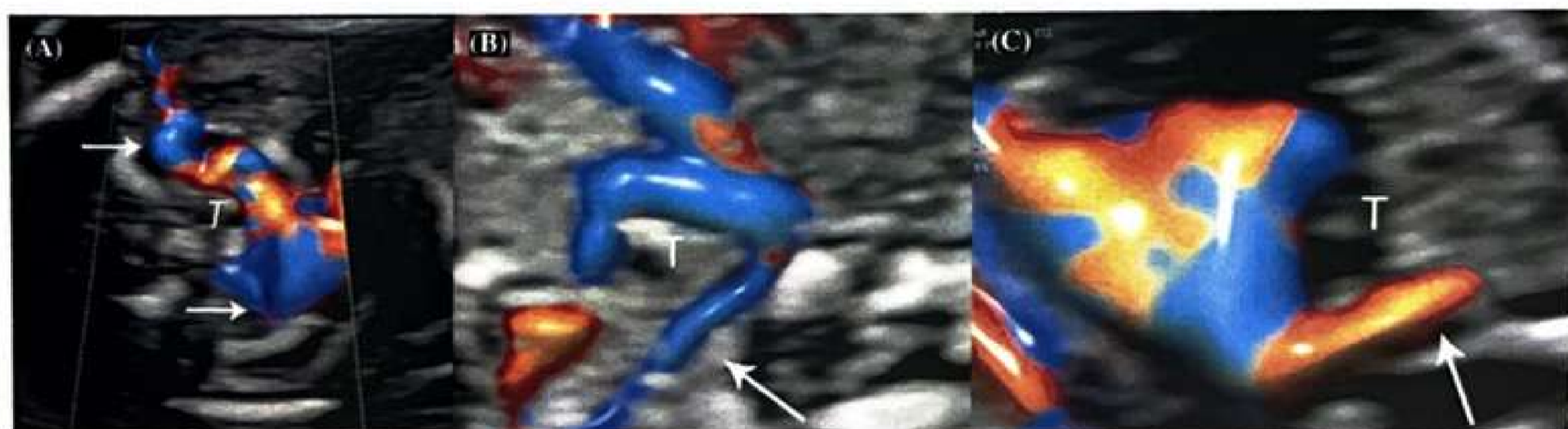
(Trái) Thai nhi T21 này có xương mũi thiếu sản , và mô mềm trước mũi dày . Ngoài ra còn thấy lưỡi nhô ra ngoài  trong thời gian thực. Lưỡi to cũng đã được báo cáo, nhưng lưỡi có thể chi to thứ phát do thiếu sản vùng giữa mặt. **(Phải)** Mặt cắt lòng bàn chân cho thấy một khoảng hở như đi dép sandal , giữa ngón 1  và 2 . ở thai nhi này cùng với nhiều bất thường khác và T21. Các dấu hiệu kín đáo ở chi, bao gồm khoảng hở như đi dép sandal (sandal gap) và ngón tay út cong (clinodactyly), thường thấy ở thai nhi bình thường hơn là T21.



Hình 13.1 Hội chứng Down: các dấu hiệu chính. (A) Teo thực quản: không nhìn thấy dạ dày (?). (B) Teo tá tràng: có thể thấy dấu hiệu bóng đôi điển hình (mũi tên). (C) Thoát vị rốn: có thể thấy khối lồi ra từ thành bụng trước. (D) AVSD toàn phần, cân bằng: chỉ thấy một tâm nhĩ chung và một van AV.



Hình 13.2 Hội chứng Down: các dấu hiệu phụ (“soft marker”). (A) Không có xương mũi (?) trong quý 2. (B) Thiếu sản xương mũi (mũi tên) trong quý 2. (C) Xương mũi có kích thước bình thường (mũi tên) ở thai nhi bình thường cùng tuổi thai. (D) NT dày. (E) Nếp gấp da gáy dày (mũi tên), được đo ở mặt cắt ngang tiểu não.



Hình 13.3 Hội chứng Down: động mạch dưới đòn phải lạc chỗ (ARSA). (A) Phân nhánh cung động mạch chủ bình thường: 2 động mạch dưới đòn (mũi tên) ở phía trước khí quản (T) ngay bên dưới xương đòn có hình chữ “S”. (B) (C) ARSA (mũi tên) xuất phát từ vị trí hợp lưu của ống động mạch và cung động mạch chủ và chạy phía sau khí quản (T)