Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 62, No 7 (2021) 238-245

CHARACTERISTICS AND THE EFFECTIVENESS OF ANTENATAL SCREENING FOR CHRONMOSOMAL ABNORMALITIES IN HIGH-RICK PREGNANT WOMAN IN NGHE AN (2020 – 2021)

Tang Xuan Hai[1,*], Que Anh Tram[2]

[1]*Nghe An Obstetric and Pediatrics Hospital - 19 Ton That Tung, Hung Dung, Vinh City, Nghe An, Vietnam*
[2]*Nghe An Friendship General Hospital - Km 5, V.I. Le Nin, Vinh, Nghe An, Vietnam*

Received 03/09/2021
Revised 03/10/2021; Accepted 04/11/2021

ABSTRACT

Characteristics and the effectiveness of antenatal screening for chromosomal abnormalities in high-risk pregnant women in Nghe An (2020 – 2021), Screening for fetal chromosomal abnormalities is of great significance in limiting birth defects.

Objective and method: To figure out chromosomal abnormalities and the value of some prenatal screening tests at Nghe An Obstetrics and Gynecology Hospital (2020-2021). Methods: 121 pregnant women who had an indication for amniocentesis were undergone ultrasound, Double test, Triple test and amniocentesis for a karyotype analysis.

Results: The mean age of the participants was 32 ± 6.69 years. 62.8% of fetuses had abnormalities on ultrasound, among them the most common ones were nuchal translucency thickness (12.6%) and aplasia of the nasal bone (5.5%). The rate of chromosomal abnormality was 15.7%, of which the most common was Edwards syndrome (36.8%) followed by Down syndrome (31.6%).There was no association between fetal chromosomal abnormalities and maternal age of the pregnancy, history of pregnancy with malformations, miscarriage or family history of genetic disease.

Conclusion: Ultrasound and blood screening tests have high sensitivity, high negative predictive value but low sensitivity and low positive predictive value in predicting abnormalities of fetal chromosomes.

Key words: Chromosomal abnormalities, amniocentesis, pregnancy.

*Corressponding author
Email address: bstangxuanhai@gmail.com
Phone number: (+84) 912 379 583
https://doi.org/10.52163/yhc.v62i7.240

ĐẶC ĐIỂM VÀ GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM SÀNG LỌC DỰ ĐOÁN BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ Ở THAI PHỤ CÓ NGUY CƠ CAO TẠI NGHỆ AN (2020 – 2021)

Tăng Xuân Hải[1,*], Quế Anh Trâm[2]

[1]*Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An - 19 Tôn Thất Tùng, Hưng Dũng, thành phố Vinh, Nghệ An, Việt Nam*
[2]*Bệnh viện Hữu nghị Đa khoa Nghệ An - Km số 5, V.I. Lê Nin, thành phố Vinh, Nghệ An*

Ngày nhận bài: 03 tháng 09 năm 2021
Chỉnh sửa ngày: 03 tháng 10 năm 2021; Ngày duyệt đăng: 04 tháng 11 năm 2021

TÓM TẮT

Sàng lọc chẩn đoán những bất thường nhiễm sắc thể của thai có ý nghĩa quan trọng trong can thiệp hạn chế dị tật bẩm sinh.

Mục tiêu: Tìm hiểu đặc điểm bất thường nhiễm sắc thể và giá trị một số xét nghiệm sàng lọc trước sinh tại Bệnh viện Phụ sản Nghệ An (2020 -2021).

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Xét nghiệm siêu âm thai, Double test, Tripple test và nhiễm sắc thể đồ cho 121 thai phụ có chỉ định xét nghiệm chọc ối.

Kết quả: Tuổi trung bình của thai phụ 32 ± 6,69 năm. Có 62,8% thai có bất thường trên siêu âm, phổ biến nhất là tăng khoảng mờ da gáy (12,6%), bất sản xương mũi (5,5%). Tỷ lệ thai bất thường nhiễm sắc thể là 15,7%, trong đó phổ biến nhất là hội chứng Edwards (36,8%), hội chứng Down (31,6%). Không có mối liên quan giữa bất thường nhiễm sắc thể thai với độ tuổi mang thai của bà mẹ, tiền sử mang thai dị tật, sảy thai hay tiền sử gia đình có bệnh di truyền.

Kết luận: Siêu âm và xét nghiệm sàng lọc máu có độ nhạy cao, giá trị dự báo âm cao nhưng độ nhạy thấp và giá trị dự báo dương thấp.

Từ khóa: Bất thường nhiễm sắc thể, chọc ối, thai.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bất thường nhiễm sắc thể (NST) gây ra hội chứng Down, Edwards, Patau, Turner... là nguyên nhân quan trọng của các trường hợp dị tật bẩm sinh. Tại Việt Nam, mỗi năm có khoảng 41.000 trẻ bị dị tật được sinh ra. Trong đó có 1.400 - 1.800 trẻ mắc hội chứng Down; 1.000 - 1.500 trẻ bị dị tật ống thần kinh và 2.200 trẻ mắc bệnh Thalassemia (tan máu bẩm sinh) [3]. Sàng lọc và chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể trước sinh có ý nghĩa lớn trong can thiệp ở giai đoạn thai nhằm hạn chế sinh ra trẻ dị tật.

Trên thế giới các chương trình sàng lọc chẩn đoán trước sinh đã và đang được phát triển mạnh mẽ nhằm chẩn

*Tác giả liên hệ
Email: bstangxuanhai@gmail.com
Điện thoại: (+84) 912 379 583
https://doi.org/10.52163/yhc.v62i7.240

đoán sớm các trường hợp bất thường nhiễm sắc thể hoặc gen thông qua các kỹ thuật di truyền. Trong đó, nhiễm sắc thể đồ (karyotype) có khả năng phát hiện bất thường về số lượng và cấu trúc NST với độ chính xác cao. Ở Việt Nam, đã có kết quả nghiên cứu về đặc điểm bất thường NST thai của các thai phụ đến khám một số trung tâm lớn như tại Hà Nội, Huế [8], [12]. Tuy nhiên tại Nghệ An thì các số liệu còn chưa nhiều. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu xác định tỷ lệ, các loại, yếu tố liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể và giá trị các xét nghiệm sàng lọc bất thường nhiễm sắc thể tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: Thai phụ có chỉ định và đồng ý chọc ối để thực hiện chẩn đoán trước sinh bằng kỹ thuật karyotype. Chỉ định chọc ối: nguy cơ cao sinh con dị tật bẩm sinh qua xét nghiệm sàng lọc huyết thanh mẹ bằng Double test, Triple test; hình ảnh bất thường trên siêu âm thai; thai ở thai phụ trên 35 tuổi hoặc có tiền sử đã mang thai hoặc sinh con mắc bệnh di truyền; có bố hoặc mẹ bất thường NST hoặc tiền sử gia đình có bệnh tật di truyền [2].

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 05/2020 đến tháng 05/2021.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, tiến cứu.

- Kỹ thuật áp dụng trong nghiên cứu:

+ Phỏng vấn thu thập thông tin bằng phiếu hỏi. Siêu âm thai.

+ Lấy máu thực hiện Double test (đo lượng β-hCG tự do (free beta-human chorionic gonadotropin) và PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A), Triple test (AFP (alpha fetoprotein), β-hCG (beta-human chorionic gonadotropin) và Estriol không liên hợp (uE3-unconjugated estriol) bằng hệ thống hóa sinh miễn dịch tự động.

+ Lấy mẫu dịch ối dưới sự hướng dẫn của siêu âm.

+ Phương pháp nhiễm sắc thể đồ (Karyotype): nuôi cấy cặn ối trong dung dịch nuôi BIOAMF-2 Complete Medium Biological Industries (Hãng BI (Biological Industries) ở nhiệt độ 37^{o}C/5% CO_2, theo dõi đến khi đủ tế bào để thu hoạch (ngày thứ 9- 10). Thu hoạch cặn tế bào ối, dừng ở kỳ giữa bằng Colcemid (KaryoMAX™ Colcemid™, Gibco), dàn tiêu bản, cắt băng nhiễm sắc thể ở kỳ giữa bằng dung dịch trypsin (Gibco), nhuộm Giemsa (Sigma-Aldrich). Đọc kết quả và phân tích bằng phần mềm chuyên dụng LUCIA Cytogenetics dựa theo tiêu chuẩn quốc tế ISCN. Một mẫu ối phân tích ít nhất 15-20 cụm NST. Khi xuất hiện cụm NST khác công thức NST, hay nghi có NST bất thường phân tích 30 cụm hoặc nhiều hơn.

+ Phân tích số liệu: Độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị dự báo dương (PPV), giá trị dự báo âm (NPV), hệ số kappa dựa vào epi (https://openepi.com/DiagnosticTest/DiagnosticTest.htm).

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Một số thông tin về đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n=121)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi (năm)	16 - 19	5	4,1
	20-24	9	7,5
	25-29	34	28,1
	30-34	24	19,8
	35-39	29	24,0
	40 - 46	20	16,5
Tuổi trung bình		32± 6,69	
Tuổi thai (tuần)	16 - 20	77	63,6
	20 - 37	44	36,4

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi thai trung bình		20,37 ± 4,42	
Nghề nghiệp	CBCC	23	19,0
	Nông nghiệp	43	35,5
	Công nhân	24	19,8
	Lao động tự do	31	25,7
Số lần sinh con	0	18	14,9
	1 – 2 lần	79	65,1
	≥ 3 lần	24	19,8
Tiền sử sảy thai		26	21,5
Tiền sử mang thai hoặc sinh con bị dị tật		28	23,1
Gia đình có bệnh tật di truyền		10	8,3
Bố mẹ bất thường NST		6	5,0

Nghiên cứu có 121 thai phụ có chỉ định chọc ối. Tuổi thai phụ từ 16 đến 46, trung bình là 32 ± 6,69; 40,5% thai phụ cao tuổi (từ 35 tuổi trở lên). Tuổi thai được chọc ối từ 16 – 37 tuần, có 77 trường hợp (63,6%) được chọc ối ở thời điểm lý tưởng (tuần 16–20). Yếu tố tiền sử phổ biến nhất là mang thai hoặc sinh con bị dị tật (23,1%).

Kết quả cho thấy tỷ lệ thai phụ cao tuổi khá cao (hơn 40%). Có những nghiên cứu thấy tỷ lệ chọc ối do tuổi mẹ khá cao (63%) [11]. Tuy nhiên xu hướng hiện nay là dựa nhiều vào các XNSL trước sinh. Tại Hà Nội chỉ định chọc ối do tuổi cao chiếm 21,1% [12].

3.2. Kết quả sàng lọc trước sinh

Bảng 2. Kết quả sàng lọc trước sinh bằng siêu âm (121)

Hình ảnh siêu âm		Số lượng	Tỷ lệ (%)	
Bình thường		45	37,19	
Bất thường (n=76)	Tăng khoảng mờ da gáy	16	12,6	62,81
	Nếp gấp da gáy	4	3,15	
	Xương mũi ngắn	5	3,94	
	Bất sản xương mũi	7	5,51	
	Nang đám rối mạng mạch	5	3,94	
	Dãn não thất	3	2,36	
	Dị tật tim	1	0,79	
	Dãn bể thận	3	2,36	
	Tràn dịch màng bụng, màng tim	3	2,36	
	Chân khoèo	3	2,36	
	Xương đùi ngắn	3	2,36	
	Bất thường khác*	29	22,83	

* Bất thường khác**:** Sứt môi, hở hàm ếch bên phải, thông liên thất đa ối, loạn sản thận…

Kết quả cho thấy có 62,81% thai có bất thường khi siêu âm, hình ảnh siêu âm bất thường chủ yếu: tăng khoảng mờ da gáy (12,6%), bất sản xương mũi (5,5%). Kết quả trong nghiên cứu này phù hợp với một số nghiên cứu trên thế giới. Devore G.R. (2001) nghiên cứu ở 103 thai phụ trên 35 tuổi có bất thường NST thai thấy siêu âm phát hiện được 81% [14].

Bảng 3. Kết quả sàng lọc trước sinh bằng xét nghiệm máu (n=121)

Xét nghiệm sàng lọc		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Double test (n= 51)	Nguy cơ cao	32	26,4
	Nguy cơ thấp	19	15,7
Tripple test (n= 15)	Nguy cơ cao	11	9,1
	Nguy cơ thấp	4	3,3
Không sàng lọc*		55	45,5

* Các đối tượng không xét nghiệm sàng lọc là trường hợp có bất thường rõ trên hình ảnh siêu âm, được chỉ định xét nghiệm bằng karyotype, bỏ qua sàng lọc máu.

Tỷ lệ nguy cơ cao khi xét nghiệm Double test là 26,4% và khi xét nghiệm Tripple test là 9,1%. Dựa vào sàng lọc huyết thanh mẹ thì tỷ lệ phát hiện thai Down là là 82,6%, thai Edward là 90,9% [6], [7].

Bảng 4. Kết quả bất thường nhiễm sắc thể tế bào ối

Loại bất thường	Số lượng	Tỷ lệ (%)	
		Trên tổng số (121)	Trên số bất thường NST (19)
Hội chứng Edwards	7	5,78	36,84
Hội chứng Down	6	4,96	31,58
Hội chứng Patau	1	0,83	5,26
Bất thường cấu trúc	4	3,30	21,05
Hội chứng Turner	1	0,83	5,26
Tam bội	0	0,0	0,00
Tổng	**19**	**15,7**	**100**

Trong số 121 trường hợp chọc ối, có 19 thai nhi có nhiễm sắc thể bất thường (15,7%). Trong số thai nhi NST bất thường về số lượng NST (15 trường hợp, 78,9%), hội chứng Edwards (Trisomy 18; 36,84%) và hội chứng Down (Trisomy 21, 31,58%).

Hai Long N thấy 20,6% thai tăng khoảng sáng sau gáy có bất thường NST [16].

Số trường hợp thai nhi bất thường số lượng NST là chủ yếu phù hợp với một số nghiên cứu khác. Ali Acar và cộng sự (2016) nghiên cứu trên 3702 thai phụ có chỉ định chọc ối tại Thổ Nhĩ Kỳ thấy 80,9% trường hợp bất thường NST là bất thường số lượng [9]. Rulin Dai và cộng sự (2019) nghiên cứu trên 4953 mẫu NST thai nhi tại Trung Quốc, phát hiện 204 trường hợp (4,12%) có bất thường NST, hầu hết là bất thường số lượng [13].

Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Lê Tuấn Linh và cộng sự thấy tỷ lệ thai nhi chẩn đoán bất

thường số lượng NST là 9,0%, trong đó 85,7% mắc hội chứng Down, 14,3% mắc hội chứng Edward [8]. Võ Văn Đức thấy hội chứng Down là bất thường số lượng hay gặp nhất (chiếm 64,6%) [5]. Ali Acar và cộng sự (2016) gặp hội chứng Down 48,1% [9].

3.3. Một số yếu tố liên quan đến bất thường của nhiễm sách thể

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan bất thường nhiễm sắc thể thai nhi

Yếu tố		n	Bất thường nhiễm sắc thể	Tỷ lệ (%)	p
Tuổi (năm)	≥ 35	49	6	12,2	0,543
	< 35	72	13	18,1	
Tiền sử mang thai dị tật	Có	28	5	17,9	0,951
	Không	93	14	15,1	
Tiền sử sảy thai	Có	26	5	19,2	0,799
	Không	95	14	14,7	
Tiền sử gia đình có bệnh tật di truyền	Có	10	2	20,0	0,949
	Không	111	17	15,3	

Kết quả phân tích chưa tìm thấy mối liên quan giữa bất thường NST thai với độ tuổi mang thai của bà mẹ, tiền sử mang thai dị tật, sảy thai hay tiền sử gia đình có bệnh di truyền. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Dubey thấy tuổi mẹ, tiền sử sảy thai không liên quan tới đột biến NST ở thai [15].

Bảng 6. Giá trị của xét nghiệm sàng lọc trước sinh

Xét nghiệm		NST bất thường		Se (%) (CI 95%)	Sp (%)(CI 95%)	PPV (%) (CI 95%)	NPV (%) (CI 95%)	Kappa(CI 95%)
		Có	Không					
SA bất thường	Có	17	62	89,5 (68,6 – 97,1)	39,2 (30,3 – 48,9)	25,5 (13,9 – 31,8)	95,2 (84,2 – 98,7)	0,13 (0,02 – 0,23)
	Không	2	40					
XNSL bất thường	Có	8	36	100 (67,6 – 100)	37,9 (26,6 – 50,8)	18,2 (9,5 – 31,9)	100 (85,1 – 100)	0,13 (0,01 – 0,25)
	Không	0	22					

Phân tích giá trị của siêu âm và XNSL (Double và Tripple test) trong dự báo bất thường NST thai nhi thấy các xét nghiệm này có độ nhạy cao, giá trị dự báo âm tính cao nhưng độ đặc hiệu thấp, giá trị dự báo dương thấp. Hệ số kappa giữa xét nghiệm không xâm lấn và NST đồ thấp.

Giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương, giá trị dự báo âm của siêu âm trong nghiên cứu này là 89,5%; 39,2%; 25,5% và 95,2%. Giá trị dự báo dương (PPV) của siêm âm trong nghiên cứu này cao hơn so với XNSL máu, tương đương với kết quả của Bukvic D và cộng sự (2011) phân tích trên 1440 thai phụ trên 35 tuổi, có xét nghiệm chọc ối, thấy PPV của Triple test là 1,6%, của siêu âm là 12,5% [10]. Giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương, giá trị dự báo âm của XNSL trong nghiên cứu này là 100%; 37,9%; 18,2% và 100%. Kết quả này phù hợp với kết quả tính toán từ nghiên cứu của Lưu Vũ Dũng (Se của XNSL là 83,3%; Sp 17,9%; PPV 5,2% và NPV 95,2% [4].

5. KẾT LUẬN

Qua phân tích số liệu của 121 thai phụ có xét nghiệm

sàng lọc và nhiễm sắc thể đồ tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An cho kết luận:

- Tuổi trung bình của bà mẹ được chọc ối là 32 ± 6,69 năm, nhóm ≥ 35 tuổi chiếm 40,5%.

- Có 62,8% thai có bất thường trên siêu âm, phổ biến nhất là tăng khoảng mờ da gáy (12,6%), bất sản xương mũi (5,5%). Có 55 người thực hiện xét nghiệm sàng lọc máu; 26,4% có nguy cao Double test và 9,1% có nguy cơ cao Tripple test.

- Tỷ lệ thai nhi bất thường nhiễm sắc thể là 15,7%. Chủ yếu là bất thường số lượng nhiễm sắc thể. Hội chứng Edwards phổ biến nhất (36,8%) sau đó là hội chứng Down (31,6%).

- Không có mối liên quan giữa bất thường nhiễm sắc thể thai với độ tuổi mang thai của bà mẹ, tiền sử mang thai dị tật, sảy thai hay tiền sử gia đình có bệnh di truyền.

- Hệ số phù hợp giữa siêu âm, xét nghiệm sàng lọc máu và nhiễm sắc thể đồ thấp (hệ số kappa = 0,13).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Anh ND, Linh DT, Yen HH, "Application of Prenatal BoBs technology in prenatal diagnosis for several chromosomes in Hanoi Obstetrics & Gynecology Hospital", Journal of Obstetrics & Gynecology, 2017, 15(2).

[2] Ministry of Health, Procedures of prenatal and newborn screening and diagnosis. Decision No. 573/QĐ-BYT, 2010.

[3] Chi BK, "Congenital malformation – Several problems of population quality" Journal of population and development, General Department of Population and Family Planning, 2014, pages 23 – 24.

[4] Dung LV, Tam VV, Study of several factors related to amnios result in prenatal diagnosis in Hai Phong Obstetrics & Gynecology Hospital. Vietnam Medical Journal, 2021, volume 498, edition 1, pages 91 – 95.

[5] Duc VV, Minh MC, Nguyen NTT et al., Assessment of amniocentesis results by using QF-PCR in high risk pregnancies of feral aneuploidies, Journal of Obstetrics & Gynecology, volume 16, edition 2, page 26 – 31. https://doi.org/10.1287/tcps. v16i2.503. https://doi.org/10.46755/vjog.2014.2.947; 2018.

[6] Lan HTN, Thang NM, Thao LP et al., Fetus with abnormal number chromosomes in Prenatal Diagnosis Center of National Hospital of Obstetrics and Gynecology in 2011 – 2012. Journal of Obstetrics & Gynecology, 12(2), 156-159. https://doi.org/10.46755/vjog.2014.2.947; 2014.

[7] Lan HTN, Bac ND, Cuong PLS et al., Value assessment of prenatal screening tests at the beginning months of gestation period for discovering embryo with Down syndrome, Women Magazine, 2017, volume 15, edition 2, 12 – 17.

[8] Linh LT, Nhan NV, Thi HTM, Binh DHN et al., Study of prenatal screening and diagnosis for abnormal chromosomes 21, 18, 13 of embryo. Journal of Obstetrics & Gynecology, 2013, 11(3), 35 – 41. https://doi.org/10.46755/vjog.2013.3.1019.

[9] Acar A, Ercan F, Yildirim S et al., Genetic amniocentesis results: analysis of the 3721 cases. Med Bull Sisli Etfal Hosp. 2016; 50(1):33-8.

[10] Bukvic D, Fanelli M, Ginevra G at al., Justifiability of amniocentesis on the basis of positive findings of triple test, ultrasound scan and advanced maternal age, Acta Medica Academica; 2011, 40(1):10-16

[11] Chaabouni H, Chaabouni M, Maazoul F et al., Prenatal diagnosis of chromosomal disorders in Tunisian population. Ann Genet. 2001; 44:99-104.

[12] Cuong TD, Van NB, Minh BTX et al., Genetic Analysis for Prenatal Diagnosis via Amniocentesis at Vietnam National Hospital of Obstetrics and Gyneacology from 2012 to 2016, Research in Obstetrics and Gynecology, Vol. 6 No. 2, 2018, pp. 32-36. doi: 10.5923/j.rog.20180602.02

[13] Dai R, Yang Y, Qi X et al., "Prenatal diagnosis of 4953 pregnant women with indications for genetic amniocentesis in Northeast China." Molecular Cytogenetics, 2019, 12: n. pag.

[14] DeVore GR, "The genetic sonogram: its use in the detection of chromosomal abnormalities in fetuses of women of advanced maternal age",

Prenat Diagn, 2001, 21(1), 40–45.

[15] Dubey S, Chowdary MR, Prahlad B et al., Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions-An experience of 742 couples (1484 cases) Indian J Hum Genet. 2005;11:94–98. doi: 10.4103/0971-6866.16809.

[16] Long NH, Cuong TD, Anh NT et al., "CHROMOSOMAL DEFECTS IN INCREASED NUCHAL TRANSLUCENCY FETUS ". Vietnam Journal of Community Medicine 62 (6), 2021, https://doi.org/10.52163/vjcm.v62i6.184.