ĐÁNH GIÁ THỰC TRẠNG SÀNG LỌC, CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH HỘI CHỨNG DOWN TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI NGHỆ AN

Bùi Đình Long[3], Nguyễn Thị Hảo[1], Nguyễn Xuân Chung[1], Hoàng Minh Trường[1], Lê Hoài Anh[1], Phan Thị Thu[1], Nguyễn Thị Thơ Mây[1], Đào Thị Trang[2]

[1]Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

[2]Trường Đại học Y Hà Nội

[3]Ủy Ban Nhân dân Tỉnh Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hảo

Email: haohao.hmu@gmail.com

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thực trạng sàng lọc và chẩn đoán trước sinh hội chứng Down (DS). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 33 thai và 73 trẻ được chẩn đoán mắc DS tại Trung tâm sàng lọc, chẩn đoán trước sinh và sơ sinh – Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An từ 7/2020 đến 7/2022**. Kết quả:** Siêu âm là phương pháp sàng lọc trước sinh được sử dụng phổ biến, giúp đưa ra nhóm cần chẩn đoán trước sinh (chọc ối). Có 2/33 (6%) trường hợp thai Down, siêu âm bình thường nhưng có NIPT dương tính Trisomy 21. Chọc ối >20 tuần có 6/33 (18,2%) ca. Trong 73 trẻ Down: 15/73 (29,5%) trường hợp trẻ Down có bất thường trên siêu âm thai được ghi nhận khi hồi cứu thông tin từ gia đình; sàng lọc bằng máu mẹ (Double test/Triple test/NIPT) được thực hiện ở 11/73 trường hợp, chiếm 15,1%. **Kết luận:** Kết hợp SLHT mẹ/NIPT với siêu âm định kỳ (theo hướng dẫn của Bộ Y tế) giúp chẩn đoán trước sinh sớm DS. Nâng cao nhận thức về sàng lọc, chẩn đoán trước sinh cho các gia đình ở Nghệ An và khu vực lân cận là vấn đề cần được chú trọng.

Từ khóa: Hội chứng Down, sàng lọc trước sinh, chẩn đoán trước sinh

EVALUATION OF THE STATUS OF PRENATAL SCREENING AND DIAGNOSIS OF DOWN SYNDROME AT NGHE AN OBSTETRICS AND PEDIATRICS HOSPITAL

SUMMARY

Objectives: Evaluation of the status of prenatal screening and diagnosis of Down syndrome

Subjects and methods: retrospective, cross-sectional descriptive study on 33 fetuses and 73 children diagnosed with Down syndrome at Center for prenatal and neonatal diagnostic and screening – Nghe An Obstetrics and Pediatrics Hospital from 7/2020 to 7/2022

Results: Fetal ultrasound is a common prenatal screening method, providing the indication for prenatal diagnosis (amniocentesis). There were 2/33 (6%) fetus of Down syndrome with normal fetal ultrasound but positive Trisomy 21 NIPT. Amniocentesis implemented after 20 weeks had 6/33 (18,2%) cases. In 73 Down syndrome children: 15/73 (29.5%) cases with abnormalities on fetal ultrasound were recorded when information was collected from the family; screening by maternal blood (Double test/Triple test/NIPT) was performed in 11/73 cases, accounting for 15.1%.

Conclusion: Combining maternal serum screening/NIPT with periodic ultrasound (under the guidance of the Ministry of Health) would help early prenatal diagnosis of DS. Raising awareness about prenatal screening and diagnosis for families in Nghe An and surrounding areas is an extremely vital issue.

Keywords: Down syndrome, prenatal screening, prenatal diagnosis

I. ĐẶT VẤN ĐỀ:

Hội chứng Down (Down syndrome – DS) là bất thường nhiễm sắc thể (NST) hay gặp, tần số 1/400 – 1/1500 trẻ sinh sống. Tỷ lệ sinh con mắc hội chứng Down tăng theo tuổi mẹ và liên quan tới sự hiệu quả của việc thực hiện các biện pháp sàng lọc và chẩn đoán trước sinh. Hội chứng Down gồm các đặc điểm lâm sàng đăc trưng, do có thừa toàn bộ/một phần nhiễm sắc thể (NST) số 21. Người mắc DS bị chậm phát triển tâm thần và có thể kèm theo dị tật tim bẩm sinh, dị tật đường tiêu hóa, giảm trương lực cơ, suy giảm thính lực và thị lực [1].

Đến nay, DS chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu, chủ yếu là điều trị triệu chứng và hỗ trợ bằng các phương pháp nội, ngoại khoa và phục hồi chức năng [2]. Do tính chất phổ biến, ảnh hưởng nghiêm trọng về sức khỏe (về cả tỷ lệ gây tàn tật và tử vong) cũng

như những gánh nặng về tâm lý và kinh tế cho gia đình và xã hội, thì việc sàng lọc và chẩn đoán sớm DS vẫn luôn là vấn đề được chú trọng trong chương trình phòng ngừa dị tật bẩm sinh nói chung và sàng lọc, chẩn đoán trước sinh nói riêng. Hiện nay, có nhiều phương pháp sàng lọc trước sinh (như sàng lọc bằng tuổi mẹ, huyết thanh mẹ, siêu âm, sàng lọc trước sinh không xâm lấn – NIPT) và chẩn đoán (như chọc ối, sinh thiết gai rau, xét nghiệm máu cuống rốn, máu ngoại vi) DS được áp dụng, giúp phát hiện và chẩn đoán sớm hội chứng Down, từ đó, đưa ra lời khuyên di truyền trước sinh và sau sinh phù hợp cho gia đình. Tuy nhiên, hiện nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá tình hình sàng lọc và chẩn đoán trước sinh DS cho các gia đình tại Nghệ An. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài: ***"Đánh giá thực trạng sàng lọc, chẩn đoán trước sinh hội chứng Down tại Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An".***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

33 thai và 73 trẻ được chẩn đoán mắc hội chứng Down tại Trung tâm sàng lọc, chẩn đoán trước sinh và sơ sinh – Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 7/2020 đến tháng 7/2022

Tiêu chuẩn lựa chọn: Thai và trẻ bệnh được chẩn đoán xác định mắc hội chứng Down bằng ít nhất một trong các phương pháp sau: di truyền tế bào (NST đồ), di truyền phân tử (kĩ thuật định lượng huỳnh quang/QF-PCR, kĩ thuật Bobs/BACs-on-Beads, giải trình tự phát hiện biến thể số bản sao/CNV-sequencing)

Tiêu chuẩn loại trừ: Thai có dấu hiệu bất thường trên siêu âm hay kết quả sàng lọc trước sinh nguy cơ cao hội chứng Down nhưng không được chẩn đoán trước sinh bằng xét nghiệm di truyền. Trẻ có triệu chứng trên lâm sàng nghi ngờ hội chứng Down nhưng không thực hiện xét nghiệm NST đồ hoặc kết quả NST đồ không liên quan DS.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm sàng lọc và chẩn đoán trước sinh DS

3.1.1. Đặc điểm sàng lọc trước sinh ở thai mắc DS

Bảng 1: Kết quả sàng lọc trước sinh của thai mắc DS

Phương pháp sàng lọc	Nguy cơ cao* n	Nguy cơ thấp** n	Tổng số N = 33
Siêu âm thai	31	2	33/33 (100%)
SLHT mẹ	6	2	8/33 (24,2%)
NIPT	10	0	10/33 (30,3%)

SLHT: Sàng lọc huyết thanh (Double/Triple test)

*Nguy cơ cao: siêu âm thai có bất thường, SLHT mẹ nguy cơ cao với hội chứng Down, sàng lọc NIPT phát hiện nguy cơ cao Trisomy 21

**Nguy cơ thấp: siêu âm chưa phát hiện bất thường, SLHT mẹ nguy cơ thấp với hội chứng Down, sàng lọc NIPT không phát hiện bất thường.

Nhận xét:

- 100% các trường hợp thai Down đều được siêu âm sàng lọc. Trong 33 thai mắc hội chứng Down thì có 2 thai siêu âm chưa phát hiện bất thường và 2 thai này đều làm sàng lọc NIPT có kết quả là phát hiện nguy cơ cao Trisomy 21. Có 10 trường hợp thai phụ siêu âm 3 tháng đầu có tăng khoảng sáng sau gáy (>3mm) nên được tư vấn chọc hút dịch ối để chẩn đoán trước sinh (không làm thêm các xét nghiệm sàng lọc trước sinh).
- Trong 2 thai SLHT mẹ nguy cơ thấp thì có 1 kết quả sàng lọc Triple test nguy cơ hội chứng Down 1/376 và 1 kết quả sàng lọc Double test nguy cơ hội chứng Down 1/622. Hai thai này đều có siêu âm bất thường.
- Trong 6 thai SLHT mẹ nguy cơ cao DS thì 1 thai có kết quả Double test nguy cơ cao DS là 1/60, sau đó làm sàng lọc NIPT phát hiện nguy cơ cao Trisomy 21.
- Tỉ lệ thai phụ làm sàng lọc bằng máu mẹ (Double test/Triple test/NIPT) là 17/33 trường hợp chiếm 51,5%. Riêng ở nhóm có KSSG < 3mm là 17/23 (73,9%).

3.1.2. Đặc điểm sàng lọc trước sinh của trẻ mắc DS

Bảng 2: Kết quả sàng lọc trước sinh của trẻ mắc DS

Phương pháp sàng lọc	Nguy cơ cao* n	Nguy cơ thấp** n	Tổng số N = 73
Siêu âm thai	15	58	73/73 (100%)

SLHT mẹ	3	7	10/73 (13,7%)
NIPT	1	0	1/73 (1,4%)

Nhận xét: Tất cả trẻ sinh ra mắc hội chứng Down đều được sàng lọc bằng siêu âm trong thai kỳ. Tuy nhiên, chỉ có 15/73 (29,54%) trường hợp trẻ Down có bất thường trên siêu âm được ghi nhận khi hồi cứu thông tin từ gia đình. Sàng lọc bằng máu mẹ (Double test/Triple test/NIPT) chỉ được thực hiện ở 11/73 trường hợp, chiếm 15,1%.

3.1.3. Đặc điểm chẩn đoán trước sinh DS

Bảng 3: Đặc điểm tuổi thai DS thực hiện chọc ối

Tuổi thai (tuần)	Số thai	Tỷ lệ (%)
16 – 20	27	81,8
> 20	6	18,2
Tổng	33	100

Nhận xét: Tất cả thai mắc hội chứng Down trong nghiên cứu đều được chẩn đoán trước sinh bằng phương pháp chọc hút dịch ối. Phần lớn các trường hợp chọc ối được thực hiện ở tuổi thai 16 – 20 tuần (81,8%). Chọc ối muộn (>20 tuần) chiếm tỷ lệ 18,2%. Trong đó tuần thai bé nhất là 16 tuần, lớn nhất là 28 tuần.

Bảng 4: Kỹ thuật xét nghiệm trên mẫu dịch ối của thai DS

	QF-PCR	Bobs	CNV-sequencing	NST đồ
Số lượng (n)	11	1	21	26
Tỉ lệ (%)	33,3	3,1	63,6	78,8

Nhận xét: 33 thai mắc hội chứng Down được chẩn đoán trước sinh đều được làm 1 trong 3 kĩ thuật di truyền phân tử (QF-PCR, Bobs, CNV-sequencing), trong đó, kĩ thuật CNV-sequencing chiếm tỉ lệ cao nhất với 63,6%. Có 26 thai được làm kĩ thuật di truyền tế bào (NST đồ) kèm theo.

3.2. Kết quả xét nghiệm di truyền trong chẩn đoán trước sinh và sau sinh DS

Bảng 5: Đặc điểm di truyền ở trẻ và thai mắc DS

	Sau sinh	Trước sinh

Các kiểu rối loạn NST	n (%)	n (%)
Trisomy 21 tách biệt (isolated)	69 (94,3)	25 (96,2)
Thể chuyển đoạn	3 (4,1%)	1 (3,8%)
Thể khảm	0	0
Thể khác	1 (1,4%)	0
Tổng số	73	26

Nhận xét:

- 73 trẻ mắc hội chứng Down đều được chẩn đoán qua kĩ thuật NST đồ. Các rối loạn NST ở trẻ mắc hội chứng Down gồm 3 thể: Trisomy 21 tách biệt (thuần) gặp chủ yếu chiếm tỉ lệ 94,5%. Thể chuyển đoạn (gồm chuyển đoạn hòa nhập tâm giữa NST 21 với NST số 21, NST 21 với NST số 14, NST 21 chuyển đoạn với nhánh ngắn NST 5) chiếm tỉ lệ 4,1%. Có 1 trường hợp DS do nhân đoạn một phần nhánh dài NST số 21.
- Các rối loạn NST ở thai mắc DS gồm 2 thể: Trisomy 21 tách biệt (thuần) gặp chủ yếu chiếm tỉ lệ 96,2%. Thể chuyển đoạn (chuyển đoạn hòa nhập tâm giữa NST 21 với NST số 21) chiếm tỉ lệ 3,8%. Còn 7/33 thai làm xét nghiệm CNV-seq phát hiện Trisomy 21 (không phân biệt được thể Trisomy 21 tách biệt hay chuyển đoạn).

IV. BÀN LUẬN

Trong nhóm được chẩn đoán trước sinh DS, 100% đều được thực hiện siêu âm sàng lọc, và có 32/34 trường hợp phát hiện có bất thường trên siêu âm. Trong khi đó, nhóm trẻ được chẩn đoán sau sinh DS, mặc dù 100% có siêu âm trong thai kỳ, tuy nhiên chỉ có 15/73 (29,54%) trường hợp có bất thường trên siêu âm được ghi nhận khi hồi cứu thông tin từ gia đình. Điều này có thể do nhiều yếu tố, đặc biệt là sự tuân thủ theo hướng dẫn khám và siêu âm thai định kỳ của gia đình (bỏ qua các mốc siêu âm quan trọng), kỹ năng chuyên môn, trang thiết bị siêu âm thai và sự tư vấn chẩn đoán trước sinh ở các thai có bất thường trên siêu âm. Tương tự, trong nhóm DS được chẩn đoán trước sinh, có 17/23 (73,9%) (10 ca không làm SLHT/NIPT do có KSSG>3mm, nên được tư vấn chọc ối) trường hợp thực hiện SLHT/NIPT, trong khi đó nhóm chẩn đoán sau sinh chỉ có 11/73

trường hợp, chiếm 15,1%. Điều này cho thấy sự cần thiết trong việc tuyên truyền và hướng dẫn cho thai phụ và gia đình hiểu được vai trò của khám thai, siêu âm thai định kỳ và làm sàng lọc trước sinh thường quy (đúng thời điểm và hướng dẫn), giúp phát hiện sớm những trường hợp thai DS.

Siêu âm thai là phương pháp sàng lọc trước sinh được sử dụng phổ biến nhất. Bảng 1 và bảng 2 cho thấy việc kết hợp siêu âm với xét nghiệm sàng lọc bằng máu mẹ (Double test/Triple test/NIPT) làm tăng khả năng phát hiện thai có nguy cơ cao DS cũng như hạn chế bỏ sót các ca DS. Đặc biệt là NIPT, chưa ghi nhận ca âm tính giả nào trong nghiên cứu này. Theo các khuyến cáo hiện nay, xét nghiệm NIPT có tỉ lệ phát hiện cao và tỉ lệ dương tính giả thấp nên giảm tỉ lệ xét nghiệm chẩn đoán xâm lấn [3]. Theo hướng dẫn của Bộ Y tế trong quyết định số 1807/QĐ-BYT, trong quá trình sàng lọc trước sinh ở ba tháng đầu thai kỳ, xét nghiệm NIPT có thể thay thế hoặc bổ sung cho các xét nghiệm huyết thanh PAPP-A và free beta hCG tùy trường hợp. Thai phụ chỉ có kết quả xét nghiệm các chất PAPP-A và free beta hCG nguy cơ cao làm xét nghiệm sàng lọc bằng DNA thai nhi lưu hành trong máu mẹ (để tăng hiệu quả sàng lọc) trước khi quyết định thực hiện chẩn đoán trước sinh.

Sau khi sàng lọc trước sinh có nguy cơ cao, thai phụ sẽ được thực hiện thủ thuật xâm lấn để chẩn đoán trước sinh. Mẫu tế bào thai thường được làm NST đồ, đây được coi là tiêu chẩn vàng để xác định bất thường NST. Tuy nhiên, hạn chế chính của NST đồ là cần thời gian nuôi cấy tế bào nên thời gian trả kết quả lâu (14-21 ngày). Còn kĩ thuật di truyền phân tử thì thời gian trả kết quả nhanh hơn chỉ sau 3-7 ngày [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi các thai được chẩn đoán trước sinh, phần lớn được làm 2 kĩ thuật đồng thời (chiếm 78,8%) bao gồm 1 kĩ thuật di truyền tế bào (NST đồ) và 1 kĩ thuật di truyền phân tử (QF-PCR/Bobs/CNV-sequencing).

Trong nghiên cứu này, các trường hợp mắc hội chứng Down cho thấy thể ba nhiễm sắc thể số 21 tách biệt (thuần) chiếm chủ yếu, khoảng 95% (cả trước sinh và sau sinh). Có khoảng 4% các trường hợp Down là thể chuyển đoạn. Tất cả các trường hợp này cần được tư vấn kiểm tra NST của bố mẹ, để đánh giá nguy cơ tái mắc và tư vấn trước sinh. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu Nguyễn Văn Rực [5].

V. KẾT LUẬN

Kết hợp SLHT mẹ/NIPT với siêu âm định kỳ (theo hướng dẫn của Bộ Y tế) giúp chẩn đoán trước sinh sớm và hiệu quả đối với DS. Nâng cao nhận thức về sàng lọc, chẩn đoán trước sinh cho các gia đình ở Nghệ An và khu vực lân cận là vấn đề cần đặc biệt được chú trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kazemi M., Salehi M., và Kheirollahi M. (2016). Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Cell Med*, **5**(**3**), 125–133.

2. Antonarakis S.E., Skotko B.G., Rafii M.S. và cộng sự. (2020). Down syndrome. *Nat Rev Dis Primer*, **6**(**1**), 9.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, và Society for Maternal-Fetal Medicine (2020). Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol*, **136**(**4**), e48–e69.

4. Gekas J., van den Berg D.-G., Durand A. và cộng sự. (2011). Rapid testing versus karyotyping in Down's syndrome screening: cost-effectiveness and detection of clinically significant chromosome abnormalities. *Eur J Hum Genet*, **19**(**1**), 3–9.

5. Nguyễn Văn Rực (2004), *Nghiên cứu đặc điểm karyotype, kiểu hình của trẻ Down và karyotype của bố mẹ*, Đại học Y Hà Nội.