



CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH HỘI CHỨNG DIGEORGE

BS. CKI. Phan Thị Ngọc Minh

IVFAS & Phòng khám Ngọc Lan

Hội chứng DiGeorge ngày nay được biết đến là hội chứng do đột biến mất đoạn trên nhiễm sắc thể (NST) 22, đặc biệt là trên cánh dài của NST 22 ký hiệu là 22q11.2. Hội chứng này được báo cáo đầu tiên bởi bác sĩ DiGeorge vào năm 1965.

TẦN SUẤT

Đột biến mất đoạn ở NST 22q11.2 là hội chứng do vì mất đoạn NST thường gặp nhất với tỉ lệ ước tính là 1/4000 trẻ sinh sống. Hội chứng này được tìm thấy với tỉ lệ 1/68 ở những trẻ dị tật tim bẩm sinh. Và đây là nguyên nhân phổ biến nhất của tật sút môi hở hàm ếch. Tác giả Rauch (2006) ghi nhận hội chứng DiGeorge chiếm 2,4% những trường hợp chậm phát triển tâm thần trí tuệ. Bên cạnh đó, trong y văn có ghi nhận hội chứng mất đoạn NST 22q11 còn đi kèm theo một số bệnh

khác có liên quan đến di truyền trong gia đình như: hội chứng Marfan, bệnh xơ thần kinh (neurofibromatosis), bệnh khớp sọ đóng sớm (craniosynostosis)...

TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN

Hiện tại chưa có tiêu chuẩn chẩn đoán rõ ràng cho hội chứng DiGeorge. Đặc điểm lâm sàng thường gặp của hội chứng này là: suy giảm miễn dịch; bệnh tim bẩm sinh; rối loạn nội tiết; hạ calcium huyết; khiếm khuyết vòm hầu, khẩu cái cứng; bất thường thận; chậm phát triển tâm thần... Bên cạnh tên DiGeorge hội chứng đột biến mất đoạn 22q11 còn được biết đến với tên gọi "CATCH 22", được Wilson và cộng sự (1993) đặt tên theo 5 nhóm triệu chứng thường gặp: **C**ardiac defects: bất thường tim; **A**bnormal facies: bất thường mặt, **T**hymic hypoplasia: thiếu sản tuyến

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp

Triệu chứng	Tần suất
Chậm phát triển tâm thần	>90%
Dị tật tim bẩm sinh	76%
Khiếm khuyết vòm hầu	76%
Suy giảm miễn dịch	77%
Hạ calcium huyết	49%
Bất thường thận	36%
Chứng khó nuốt	35%
Đa ối	16%
Tật thừa ngón	4%
Thoát vị hoành bẩm sinh	1%

ức; **Cleft palate**: chẻ vòm hầu; **Hypocalcaemia**: hạ calcium huyết.

Trong thai kỳ, những phát hiện trên siêu âm của hội chứng DiGeorge thường gặp là đa dị tật kết hợp:

- Những bất thường tim là bất thường phổ biến và thường gặp nhất của hội chứng này, đa phần các bất thường tim là bất thường vùng thân nón động mạch.
- Sút môi kèm chẻ vòm hầu với tần suất 10% ở những người có đột biến mất đoạn, tỉ lệ này cao hơn rõ rệt trong dân số chung là 1/800.
- Bất thường thận: loạn sản thận, bất sản thận hay thận ú nước một bên hoặc 2 bên với tần suất lần lượt là 4%, 12% và 5%.
- Tật thừa ngón tay hay ngón chân ở những người đột biến mất đoạn 22q11 cũng thường hay được phát hiện trên siêu âm với tỉ lệ 1-4%, con số này gấp 10 lần tỉ lệ trong dân số chung. Ngoài ra, bất thường khác ở chi có thể gặp như: tay chân khoèo hay bất sản xương quay / xương chày.

- Các bất thường khác cũng có thể gặp với tần suất thấp hơn như: đốt sống kém phát triển một bên, đốt sống hình cánh bướm, thoát vị hoành.

CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH HỘI CHỨNG DIGEORGE

Chẩn đoán bằng hình ảnh

Những dấu hiệu chỉ điểm gợi ý hội chứng đột biến mất đoạn 22q11 trên siêu âm tiền sản bao gồm 2 nhóm:

- Nhóm I: các bất thường cấu trúc của thai ở các cơ quan như hệ tim mạch, hệ thận tiết niệu, thiếu sản hay bất sản tuyến ức, thai chậm tăng trưởng trong tử cung.
- Nhóm II: những bất thường nhỏ thoáng qua, không đặc hiệu thường được gọi là các “soft marker” trên siêu âm như khoảng sáng sau gáy “NT – nuchal translucency” dày, bất thường về lượng nước ối.
- Ngoài ra còn có các bất thường khác hiếm gặp đã được nêu ở phần trên như: khiếm khuyết ống thần

Bảng 2. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp

Bất thường tim	Tần suất
Đứt đoạn cung động mạch chủ (ĐMC)	50-89%
Khiếm khuyết vách liên thất	10%
Bất thường thân động mạch	34-41%
Tứ chứng Fallot	8-35%
Bất thường ĐMC đơn độc	24%
Thất phải 2 đường ra	<5%
Chuyển vị đại động mạch	<1%

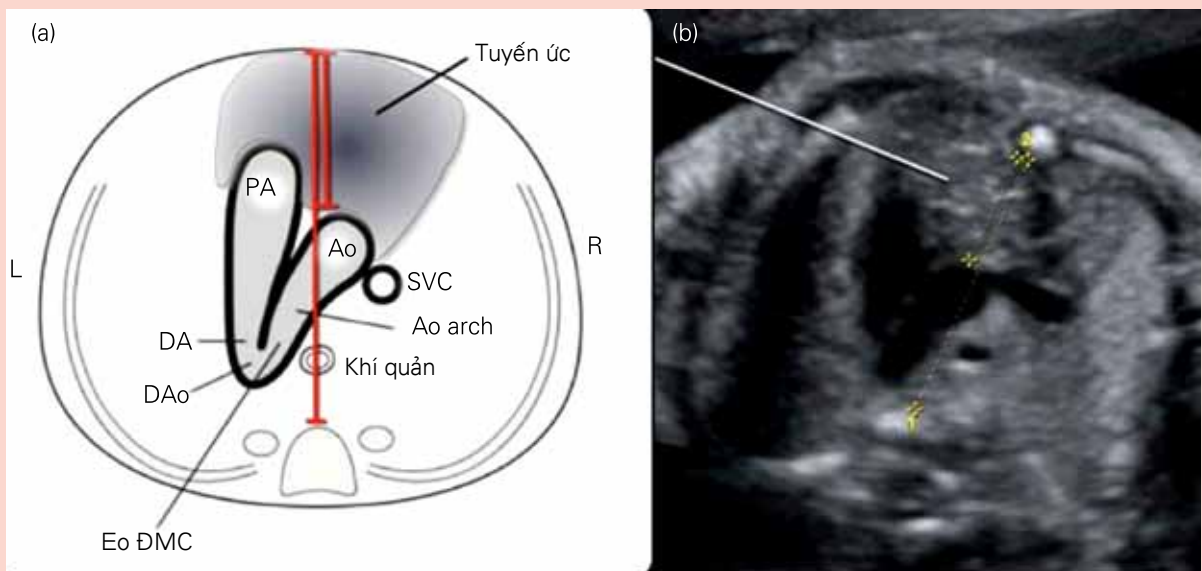
kinh, thiếu sản tiểu não, giãn nhẹ não thất bên, não úng thủy, chân khoèo, thoát vị hoành...

Các dấu hiệu thuộc nhóm I trên siêu âm

- Bất thường tim thai có thể phát hiện trên siêu âm hình thái học thai được liệt kê ở Bảng 2.
- Thiếu sản hay bất sản tuyến ức là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng DiGeorge. Trên siêu âm, tuyến ức của thai nhi có thể được nhận biết từ

thời điểm thai 15 tuần. Tuyến ức thai nhi là một cấu trúc có phần âm dày nằm phía trước các mạch máu lớn, tuyến ức được quan sát rõ nhất ở mặt cắt “3 mạch máu” trong khi khảo sát vùng thân nón động mạch và cung động mạch chủ của tim thai. Hình 1 mô tả mặt cắt khảo sát tuyến ức trên siêu âm.

Hình ảnh bất sản hay thiếu sản tuyến ức có giá trị chẩn đoán cao với độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu 98,5%. Và khi dấu hiệu này đi kèm với bất thường vùng thân nón động mạch thì rất đặc hiệu cho chẩn đoán hội chứng DiGeorge.

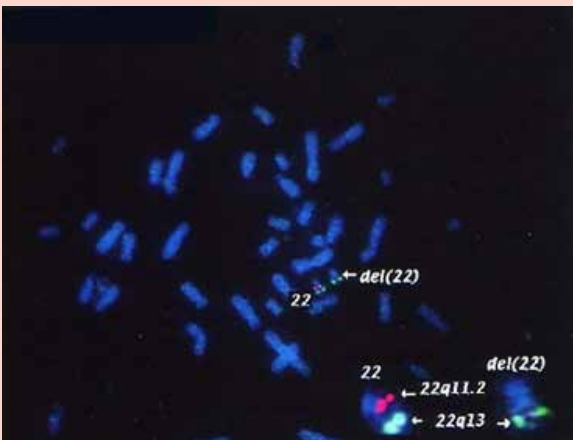


Hình 1. Hình (a). Luợc đồ và Hình (b). Hình ảnh trên siêu âm của tuyến ức ở thai bình thường: cho thấy vùng trung thất trên ở mặt cắt “3 mạch máu”. Đường màu đỏ và đường “calipers” của con trỏ mô tả phép đo đường kính trước sau tuyến ức / đường kính trước sau trung thất trong lồng ngực. A: phía trước; Ao: động mạch chủ; DA: ống động mạch; DAo: động mạch chủ xuống; L: bên trái; PA: động mạch phổi; R: bên phải; SVC: tĩnh mạch chủ trên.



Hình 2. Sút môi trên mô hình và trên siêu âm 3D

- Bất thường thận niệu có thể là tại thận như bất sản thận, loạn sản thận hay thận đa nang hay bất thường sau thận do tắc nghẽn nhu giãn đài bể thận và niệu quản, niệu quản sa vào lòng bàng quang. Không khuyến cáo thực hiện test chẩn đoán đột biến NST 22q11 ở những trường hợp có bất thường thận độc nhất không đi kèm các bất thường khác.
- Sút môi, chẻ vòm hầu là bất thường khá phổ biến thường gặp trong hội chứng DiGeorge. Một số trường hợp chẻ vòm hầu không kèm sút môi rất khó phát hiện trên siêu âm (Hình 2).
- Thai chậm tăng trưởng trong tử cung được định nghĩa là cân nặng thai dưới bách phân vị thứ 10 của tuổi thai.



Hình 3. Xét nghiệm tìm mất đoạn NST 22q11 bằng kỹ thuật FISH

Thai chậm tăng trưởng trong hội chứng này thường bắt đầu rất sớm vào tam cá nguyệt thứ hai và những trường hợp này có tiên lượng không tốt, có thể dẫn đến thai chết trong tử cung hoặc chết chu sinh. Trên y văn ghi nhận khi kết hợp dấu hiệu thai chậm tăng trưởng, bất thường cung động mạch chủ và bất sản / thiếu sản tuyến ức có thể giúp phát hiện hội chứng DiGeorge với độ nhạy là 90% và độ đặc hiệu lên đến 100%.

Các dấu hiệu thuộc nhóm II "soft marker" trên siêu âm

- Khoảng sáng sau gáy (NT) dày đã được chứng minh có đi kèm với bất thường NST, bệnh lý tim mạch, bất thường hô hấp, ống thần kinh, nhiễm trùng bào thai và bất thường về huyết học. Dựa trên những báo cáo y văn, không khuyến cáo thực hiện test chẩn đoán những thai có NT dày, trừ khi có ghi nhận có bất thường vùng thân nón động mạch trong lần siêu âm khảo sát hình thái học thai ở tuổi thai lớn hơn.
- Bất thường lượng nước ối có thể là đa ối hay thiếu ối. Đa ối trong trường hợp này thường do bất thường vùng hầu họng, làm giảm lượng ối thai nuốt vào hay do hẹp thực quản. Trái lại, thiếu ối trong trường hợp này là do hậu quả của việc giảm sản xuất nước tiểu trong trường hợp có bất thường ở thận.

Xét nghiệm chẩn đoán xác định

Các kỹ thuật được dùng trong phòng xét nghiệm để khảo sát về mặt vi thể đột biến mất đoạn là: fluorescence in situ hybridization (FISH); microarray comparative genomic hybridization (CGH) và multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA).

Để chẩn đoán thai có đột biến mất đoạn NST 22q11 hay không, cần phải thực hiện thủ thuật chọc ối, lấy nước ối để xét nghiệm. Tuy nhiên, xét nghiệm tìm đột biến mất đoạn không là chỉ định hàng đầu và thường qui trong chẩn đoán trước sinh. Trước những bất thường thai phát hiện trên siêu âm được nêu trên, trước tiên cần loại trừ những bất thường NST thường gặp nhất là rối loạn số lượng NST 21, 13, 18 và XY. Nếu không có phát hiện rối loạn số lượng 4 cặp NST trên và kèm theo có bất thường về hình thái học thai như bất thường vùng thân nón động mạch, sút môi kèm chẻ vòm hầu, bất sản tuyến ức thì cần thiết tiến hành xét nghiệm chẩn đoán đột biến mất đoạn NST 22q11.

Tuy nhiên có 10% trường hợp không tìm thấy mất đoạn NST 22q11 nhưng vẫn được xếp vào chẩn đoán hội chứng DiGeorge vì biểu hiện lâm sàng có đầy đủ trong nhóm CATCH. Trong tình huống này, NST bị đột biến mất đoạn có thể là 10p13 hay 18q21.33.

CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN TRƯỚC LÀM TỔ HỘI CHỨNG DIGEORGE

Chẩn đoán di truyền trước làm tổ (Preimplantation Genetic Diagnosis – PGD) là kỹ thuật được thực hiện đầu tiên năm 1990 với mục đích tầm soát lệch bội cho những bệnh nhân làm thụ tinh trong ống nghiệm. Ngày nay, với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật, PGD có thể chẩn đoán những bất thường phức tạp hơn như: bệnh lý đơn gen, chuyển đoạn, mất đoạn.

Trong kỹ thuật PGD, phôi trước khi chuyển vào buồng tử cung sẽ được sinh thiết các phôi bào để khảo sát bằng kỹ thuật FISH tìm đột biến mất đoạn. Ngoài ra, cũng có thể sử dụng kỹ thuật CGH và MLPA



TÓM LẠI

Hội chứng DiGeorge đột biến mất đoạn NST 22q11.2 là tập hợp các nhóm triệu chứng bất thường tim, bất thường mặt, thiếu sản / bất sản tuyến ức, sút môi chẻ vòm và hạ calcium huyết.

Chẩn đoán trước sinh hội chứng DiGeorge bằng siêu âm tiền sản và bằng xét nghiệm dịch ối tìm đột biến mất đoạn NST 22q11.2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chih-Ping Chen and Shu-Chin Chien (2008). Prenatal Sonographic Features of 22q11.2.
2. Dario Paladini and Paolo Volpe (2007). Ultrasound of congenital fetus abnormalities: Differential diagnosis and prognostic indicators. Xuất bản lần đầu tại Anh năm 2007 do Informa Healthcare, Telephone House, 69-77 Paul Street, London.
3. Donna M. McDonald-McGinn, Taisa Kohut and Elaine H.Zackai (2010). Deletion 22q11.2 (Velo-cardio-facial syndrome/DiGeorge syndrome). Trong Management of Genetic Syndrome third edition. Chủ biên: Suzanne B. Cassidy and Judith E. Allanson. Nhà xuất bản Willey - Blackwell - JOHN WILEY & SONS, JNC., PUBLICATION, 263-284.
4. E.Jawrsson, L. Ahrlund- Richter (1998). Preimplantation genetic diagnosis of DiGeorge syndrome. Molecular Human Reproduction vol.4, No.9,871-875.
5. Microdeletion Syndrome. J Med Ultrasound 2008; 16(2):123-129.
6. R. Chaoui, K.-S. Heling, A. Sarut Lopez, G. Thiel, K. Karl (2011). Thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. In Wiley online library, Article first published online: 4 MAR 2011, DOI:10.1002/uog.8952. Available on: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8952/full>.