TẦM SOÁT PHÁT HIỆN THAI NHI BỊ HỘI CHỨNG DOWN Ở CÁC BÀ MẸ MANG THAI BA THÁNG ĐẦU TẠI BỆNH VIỆN HOÀN MỸ ĐÀ NẴNG

Lê Trần Anh Thư, Võ Hồ Quỳnh Như và cộng sự
Bệnh viện Hoàn Mỹ Đà Nẵng

DOWN SYNDROME SCREENING PROGRAM FOR PREGNANT WOMEN DURING FIRST TRIMESTER AT DA NANG HOAN MY HOSPITAL

ABSTRACT

Objective : to evaluate the results of Down Syndrome screening program for pregnant women at Da Nang Hoan My Hospital.

Methods: This is the first descriptive study. This study was started from 01/02/2012 to 31/07/2012 at Department of Prenatal care, Da nang Hoan My Hosiptal.

In this period, 260 pregnant women were recruited.

Results: The nuchal translucency (NT) measurements are plotted on the attached reference range. The percentage of NT >95 th centile is 4,3%.

Values for maternal serum biochemical measurements are expressed as multiple of the expected median for gestational age. The percentage of cases outside the expected 5th/95th centile are: free beta HCG 7,7% above 95th and PAP_A 15,8% below 5th.The risk estimate was 1 in 250 or more in 28 cases (10,8%). We have detected 2 cases of Down syndrome, chiếm tỉ lệ 0,8%.

TÓM TẮT:

Mục tiêu: để đánh giá kết quả chương trình tầm soát hội chứng Down ở thai nhi ba tháng đầu thai kỳ tại Bệnh viện Hoàn Mỹ Đà Nẵng.

Phương pháp thực hiện: Đây là nghiên cứu mô tả.Nghiên cứu này được bắt đầu từ 01/02/2012 đến 31/07/ 2012 .Trong thời gian này, 260 sản phụ đã được thăm khám.

Kết quả: Độ mờ da gáy (NT) được vẽ trên phạm vi tham chiếu .Tỉ lệ NT > đường bách phân vị 95th là 4,3%.

Giá trị của định lượng sinh hóa huyết thanh mẹ được thể hiện như là bội số của tuổi thai dự đoán .Tỉ lệ phần trăm của những trường hợp bất thường, ngoài đường bách phân vị 5th/95th là: free beta HCG 7,7% trên đường bách phân vị 95th, PAP_A 15,8% dưới đường bách phân vị 5th.

Có 18 thai phụ >= 35 tuổi (6,9%)

Tỉ lệ thai phụ có nguy cơ cao >= 1/250 là 28 trường hợp (10,8%)

Trong giai đoạn nghiên cứu, có 2 trường hợp mắc bệnh Down đã được phát hiện.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Để cho ra đời những đứa con khỏe mạnh thông minh, hoàn thiện về mặt tinh thần và thể chất, các bà mẹ mang thai cần phải được chăm sóc tiền sản. Theo nhiều nghiên cứu cho thấy không phải tất cả trẻ em sinh ra đều bình thường, có những trẻ sinh ra bị dị tật, dị dạng làm cho bé không thể sống được khi sinh ra hoặc không thể sống đến tuổi trưởng thành và là gánh nặng cho gia đình và xã hội.

Với sự tiến bộ của y học, có nhiều phương pháp đánh giá, chẩn đoán sớm được thai nhị bị dị dạng, dị tật, các phương pháp chẩn đoán

đó được gọi là chẩn đoán tiền sản. Chẩn đoán tiền sản có mục đích chấm dứt thai kỳ sớm cho những trường hợp thai nhi có đa dị tật, dị dạng lớn không thể sống được, tránh những trường hợp mang nặng đẻ đau và cha mẹ có thể chuẩn bị tâm lý trước để can thiệp điều trị.

Chẩn đoán tiền sản không chỉ giúp phát hiện những dị tật bẩm sinh mà còn giúp phát hiện một số khiếm khuyết thường chỉ lộ ra khi trẻ đã lớn, giúp cha mẹ có kế hoạch chăm sóc và điều trị thích hợp, một số bệnh có thể điều trị trước khi sanh, một số trường hợp thai bị các dị tật nặng không thể điều trị được, cha mẹ có thể quyết định chấm dứt thai kì.

Chẩn đoán tiền sản có thể phát hiện các dị tật bẩm sinh, trong đó có hội chứng Down (trisomy 21), trisomy 18, trisomy 13, khiếm khuyết ống thần kinh,.. Nguy cơ thai bị bệnh Down được ước tính khoảng 1/500 thai (1/800 trẻ sinh sống). Tầm soát trước sinh, theo FMF, khi thai 12 tuần sẽ phát hiện được 90 % các thai bị bệnh Down, như vậy nếu sàng lọc chuẩn thì vào tuần 20, nguy cơ bệnh giảm từ 1/500 xuống 1/5000 [1].

Ở các nước tiên tiến trên thế giới, công tác chẩn đoán tiền sản đã đi sâu vào việc phân tích nhiễm sắc thể đồ của thai nhi lẫn bố mẹ. Còn tại Việt Nam, hầu hết các nơi, công tác chẩn đoán tiền sản còn rời rạc, chưa có hệ thống.

Phòng khám sản, bệnh viện Hoàn Mỹ Đà Nẵng, bước đầu xây dựng quy trình chẩn đoán tiền sản. Hoạt động sàng lọc của công tác chẩn đoán tiền sản gắn chặt với công tác thăm khám và quản lý thai tại phòng khám sản. Việc xác định chẩn đoán đối với các trường hợp có nghi ngờ bằng 3 hoạt động chính trong hệ thống khám tiền sản chuyên sâu bao gồm:

- Siêu âm tiền sản : SA đo NT, SA 4D khảo sát hình thái thai nhi.

- Làm các xét nghiệm Double test, Triple test chạy trên chương trình phần mềm FMF, phân tích mẫu theo chuẩn FMF để xác định tỉ lệ nguy cơ bệnh.

- Phân tích NST được thực hiện qua sinh thiết gai nhau hoặc chọc ối

Mục đích của công tác chẩn đoán tiền sản

+ Phát hiện sớm những bất thường của thai kỳ

+ Bác sĩ điều trị có thể tìm ra nguyên nhân và tham vấn gia đình để có biện pháp xử lý thích hợp.

+ Tham vấn cho gia đình về các đứa con khác trong tương lai.

Hội chứng Down là lệch bội nhiễm sắc thể thường gặp nhất. Đây là bài báo đầu tiên đánh giá kết quả tầm soát hội chứng Down ở Bệnh viện Hoàn Mỹ Đà Nẵng.

MỤC ĐÍCH NGHIÊN CỨU

Đánh giá tỉ lệ nguy cơ mắc hội chứng Down của thai nhi ở thai phụ khám thai tại Bệnh viện Đa khoa Đà Nẵng.

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Tất cả bà mẹ đến khám thai tại bệnh viện Hoàn Mỹ Đà Nẵng, tuổi thai 11- 13^{+6} tuần, đồng ý tham gia nghiên cứu.

CÁC BƯỚC CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN

Quy trình chẩn đoán tiền sản chung bao gồm[2].

- Ba tháng đầu: siêu âm 2D đo độ mờ da gáy, xét nghiệm double test và sinh thiết gai nhau khi có chỉ định.

- Ba tháng giữa: xét ghiệm triple test, chọc ối khi có chỉ định và siêu âm 4D.

- Ba tháng cuối: siêu âm doppler màu.

Đo độ mờ da gáy (NT): NT là chiều rộng lớn nhất của khoang dịch nằm giữa da và đốt sống cổ thai nhi. Siêu âm 2D khi tuổi thai 11- 13^{+6} tuần.

+ Chiều dài đầu mông (CRL) phải nằm trong giới hạn 45 - 84 mm.

+ Mặt cắt dọc giữa với độ phóng đại >3/4 màn hình.

+ Tách được màng ối, chọn nơi có độ dày nhất để đo.

Chỉ số bình thường <3mm, nếu NT ≥ 3mm là có nguy cơ cao[1,3].

Xét nghiệm Double test: là XN sinh hóa lấy máu mẹ để thực hiện 2 XN: định lượng PAP-A và Free Beta HCG. PAP-A là protein được sản xuất bởi nhau thai ở giai đoạn sớm của thai kỳ. Free Beta HCG là hormone được sản xuất bởi nhau thai ở giai đoạn sớm của thai kỳ.

Phối hợp đo NT và XN Double test: Phối hợp SA đo NT + XN Double test + tuổi mẹ, sử dụng chương trình phần mềm FMF sẽ cho ra tỉ lệ nguy cơ thai nhi mắc bệnh Down, trisomy 18, trisomy 13. Nếu kết quả cho tỉ lệ nguy cơ cao, bác sĩ sẽ cân nhắc tiếp tục theo dõi thai kỳ hay tư vấn XN di truyền như sinh thiết gai nhau, chọc ối để chẩn đoán xác định. Ngưỡng nguy cơ 1/250 là ngưỡng để sàng lọc các thai bị Down. Nếu kết quả chưa rõ sẽ cho các bà mẹ làm thêm XN Triple test.

Xét nghiệm triple test: Khi thai 15-19 tuần (BPD 30-49mm) với ngưỡng nguy cơ 1/250 sàng lọc 65% thai bị Down.[4].

Siêu âm đo NT, Double và Triple test để đánh giá nguy cơ chứ không thể chẩn đoán xác định. Nếu chỉ số nguy cơ >1/100-1/250 khuyến cáo thai phụ làm xét nghiệm di truyền để xác định chẩn đoán.

Xét nghiệm di truyền: chọc ối, sinh thiết gai nhau, sinh thiết máu cuống rốn để phân tích NST (karyotype). Chọc ối thực hiện khi thai >15 tuần, sinh thiết gai nhau thực hiện khi thai 10-12 tuần. Sinh thiết máu cuống rốn thực hiện khi thai >18 tuần.

Hội chẩn các bác sĩ chuyên khoa -Tư vấn cho thai phụ và gia đình.

CỠ MẪU

Hồi cứu hồ sơ bệnh án và xử lý theo phương pháp thống kê mô tả. Theo các nghiên cứu cho thấy, nguy cơ bệnh Down khoảng 1/500.

Dùng công thức tính mẫu:

$$n = \frac{\alpha^2 p.q}{c^2} = \frac{4.p.q}{c^2}$$

Với độ tin cậy 95% , ta có α = 1,96 # 2 ,p # 0,2, vậy q # 0,8; c là sai số chọn 5%

Chúng tôi có số mẫu n # 128, nhân đôi số mẫu và lấy mẫu tối thiểu là 260 cas, để có độ chính xác mong muốn

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU:

Mô tả cắt ngang, thu thập số liệu qua hồi cứu hồ sơ bệnh án trên chương trình phần mềm FMF. Phân Phân tích số liệu theo phương pháp thống kê y học thông thường.

KẾT QUẢ

Qua 260 bà mẹ mang thai có tuổi thai từ 11-13 tuần tuổi đồng ý tham gia các bước chẩn đoán tiền sản trong thời gian từ tháng 2 đến tháng 8 năm 2012, chúng tôi có kết quả như sau:

Bảng 1: Các test tầm soát và tỉ lệ nguy cơ mắc bệnh Down

Các chỉ số	Tổng số	Tỉ lệ %
Số bà mẹ SA đo NT	260	100
Số bà mẹ làm Double test	260	100
Số bà mẹ được SA có NT nguy cơ cao	12	4,6 (>95th)
Số bà mẹ có Double test nguy cơ cao	betaHCG: 20 PAP_A: 42	7,7 (>95th) 15.8 (<5th)
Số bà mẹ nguy cơ khi phối hợp tuổi mẹ + Double test + NT	29	10,8
Số bà mẹ làm Triple test khi Double test nghi ngờ	29	100
Số bà mẹ có Triple test nguy cơ cao	3	
Số bà mẹ đồng ý chọc ối làm XN di truyền	3	100
Số bà mẹ ≥ 35 tuổi	18	6.9
Số bà mẹ có con bị hội chứng Down	2	0,8
Số bà mẹ < 35 tuổi có con bị hội chứng Down	1	0,41 (1/242)
Số bà mẹ ≥ 35 tuổi có con bị hội chứng Down	1	5,6 (1/18)

Qua bảng 1, chúng tôi có 100% bà mẹ mang thai có tuổi thai từ 11- 13^{+6} tuần tham gia SA đo NT và đồng ý làm Double test, trong đó số bà mẹ có NT cao bất thường (trên đường bách phân vị 95th) là 4,6 %. Có 7,7% bà mẹ XN beta HCG cao (trên đường bách phân vị 95th) và 15,8 % bà mẹ XN PAP_A thấp (dưới đường bách phân vị 5th). Tuy nhiên nguy cơ hội chứng Down khi phối hợp XN Double test, SA đo NT và tuổi mẹ là 10,8%. Các bà mẹ có nguy cơ được tư vấn, đều muốn theo dõi tiếp XN Triple test. Tỉ lệ bà mẹ có XN Triple test nguy cơ cao là 3 trường hợp, các trường hợp này đều được chọc ối làm nhiễm sắc thể đồ cho kết quả 2 trường hợp bị hội chứng Down. Như vậy tỉ lệ mắc hội chứng Down trong nghiên cứu chúng tôi là 0,8%.

Có 18 bà mẹ ≥ 35 tuổi, chiếm tỉ lệ 6,9%, theo FMF, sự phân bố trên cộng đồng theo tuổi mẹ được mong mỏi khoảng 0,4 trường hợp. Trong 2 trường hợp, có 1 trường hợp tuổi mẹ < 35 tuổi (27 tuổi) chiếm tỉ lệ 0,41% và 1 trường hợp mẹ > 35 tuổi (36 tuổi), chiếm tỉ lệ 5.6 %, theo tuổi bà mẹ. Nhiều nghiên cứu cho thấy, tỉ lệ thai nhi mắc bệnh Down tăng dần theo tuổi mẹ, phụ nữ sinh con sau 35 tuổi thì nguy cơ thai mắc bệnh tăng lên 5-10% [4,5]., <30 tuổi 1/1000, >40 tuổi 1/100, >45 tuổi 1/50 (5), tỉ lệ mắc bệnh Down trong nghiên cứu chúng tôi cũng phù hợp.

Bảng 2: Tỉ lệ phát hiện bệnh qua các test tầm soát [5].

Test	Tuần thai	Tỉ lệ Phát hiện Down	Tỉ lệ dương tính giả
Sinh thiết gai nhau	10-13	97,8	1-2
SA đo NT	$11\text{-}13^{+6}$	70-71	3,5-5
Beta HCG+PAP-A	$11\text{-}13^{+6}$	53-58	5
NT+Double test	$11\text{-}13^{+6}$	78,7-89	<3-5
Chọc ối	16-18	99,4	0,1-0,6
HCG,AFP, uE3	15-20	60-69	5
SA 4D	18-22	35-79	6,7
NT+Double+Triple		92-96	5

Bảng 2, cho thấy, nếu chỉ sử dụng test tầm soát là SA đo NT thì tỉ lệ phát hiện bệnh Down xấp xĩ 70-71 %, tỉ lệ dương tính giả 3,5 - 5% . Theo ACOG, việc kết hợp siêu âm đo NT với XN sinh hóa Double test, Triple test cho hiệu quả cao hơn đo NT hay làm XN đơn thuần, tỉ lệ phát hiện bệnh Down khi phối hợp khoảng 78,7-89 %, với tỉ lệ dương tính giả 3- 5%. Khi phối hợp test tầm soát gồm SA đo NT, Double test và Triple test, tỉ lệ phát hiện và cải thiện lên đến 92-96%, với tỉ lệ dương tính giả là 5%[4].

Bảng 3: Phân tích 2 trường hợp phát hiện mắc bệnh Down

Tên sản phụ (Mã số ID)	Tuổi	NT	Double test	Tỉ lệ nguy cơ	CVS
79	27	4,9	Beta HCG 2,118 PAP_A 0,412	1/66	Trisomy 21
62	36	7,5	Beta HCG 4,425 PAP_A 0,453	1/18	Trisomy 21

Bảng 3 cho thấy có 2 trường hợp chẩn đoán xác định mắc bệnh Down trong thời gian nghiên cứu tại bệnh viện, SA đo NT có chỉ số cao bất thường, phối hợp test theo phần mềm FMF cho tỉ lệ nguy cơ cao, chúng tôi tư vấn chọc ối phân tích NST, khí xác định chẩn đoán, bác sĩ tư vấn hướng xử trí và cả 2 bà mẹ đều quyết định chấm dứt thai kỳ.Như vậy trong các bước chẩn đoán tiền sản thì chọc ối hoặc sinh thiết gai nhau luôn là bước cuối cùng để xác định chẩn đoán vì thủ thuật này có nguy cơ gây sảy thai. Khi đã có kết quả chẩn đoán, bác sĩ điều trị sẽ dựa vào đó để có lời khuyên phù hợp, liệu có nên chấm dứt thai kỳ hay giữ thai.

NHỮNG KIẾN NGHỊ NHẰM TẦM SOÁT BỆNH HIỆU QUẢ

Để xây dựng và triển khai một chương trình tầm soát có hiệu quả, chúng tôi có một số đề xuất sau:

- Tầm soát phát hiện nguy cơ mắc bệnh Down cho tất cả các bà mẹ đến khám thai tai bệnh viện trong quý đầu thai kỳ.

- Can thiệp sớm - hiệu quả các trường hợp chẩn đoán xác định.

- Chương trình tầm soát, chẩn đoán trước sinh đòi hỏi phải có đội ngũ cán bộ y tế có kỹ năng và kinh nghiệm, trang thiết bị đầy đủ phục vụ sàng lọc, cùng với sự quan tâm giúp đỡ của cấp trên và các nhà tài trợ để thực hiện chương trình thành công.

- Để xác định nhanh chẩn đoán, tạo điều kiện thuận lợi cho bệnh nhân, cần triển khai đào tạo bác sĩ và trang bị máy móc để chọc ối và làm XN di truyền tại bệnh viện.

- Thống nhất quy trình sàng lọc và chấm dứt thai kỳ để đảm bảo tính pháp lý.

XÂY DỰNG HỆ THỐNG CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN TẠI PHÒNG KHÁM SẢN BỆNH VIỆN

Hoạt động sàng lọc của công tác chẩn đoán tiền sản phải gắn chặt với công tác thăm khám và quản lý thai tại phòng khám sản, hệ thống khám tiền sản chuyên sâu bao gồm:

- Khám thai sớm, khám tiền sản sớm, đặc biệt chú ý những thai phụ có nguy cơ cao.

- Siêu âm tiền sản : SA đo NT cho 100% thai phụ có tuổi thai từ 11-13^{+6} tuần, SA 4D khảo sát hình thái thai nhi lúc 20- 28 tuần.

- Làm các xét nghiệm Double test, Triple test chạy trên chương trình phần mềm FMF để xác định tỉ lệ nguy cơ bệnh.

- Nếu tỉ lệ nguy cơ cao (>1/250), các thai phụ sẽ được tư vấn sinh thiết gai nhau vào tuần lễ thứ 11-13 để làm XN di truyền.

- Nếu tỉ lệ nguy cơ thấp (<1/250), các thai phụ sẽ được tiếp tục theo dõi cho đến tuần lễ thứ 15-20 để làm XN Triple test (AFP, beta HCG, Ue3) để tính nguy cơ dị tật cho thai nhi, nếu tỉ lệ nguy cơ cao (> 1/250), các thai phụ sẽ được tư vấn chọc ối vào tuần lễ thứ 16-18 để làm XN di truyền.

Phân tích NST được thực hiện qua sinh thiết gai nhau, chọc ối làm XN di truyền (Karyotype)

- Nếu tỉ lệ nguy cơ thấp (<1/250), các thai phụ sẽ được tiếp tục theo dõi cho đến tuần lễ thứ 22- 28 thai kỳ để SA 4D nhằm khảo sát hình thái học cho thai.

- Qua những phương tiện chẩn đoán trên, nếu có những bất thường cho thai, bác sĩ điều trị sẽ tư vấn cho thai phụ và gia đình lựa chọn hướng xử trí tiếp theo.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 260 bà mẹ mang thai có tuổi thai từ 11- 13+6 tuần đồng ý tham gia các bước chẩn đoán tiền sản trong thời gian từ tháng 2 đến tháng 8 năm 2012,chúng tôi rút ra được những kết luận sau :

- Tỉ lệ thai phụ được SA có NT bất thường: 4,6%
- Tỉ lệ thai phụ có XN Double test bất thường: 15,8%
- Nguy cơ hội chứng Down khi phối hợp XN Double test, SA đo NT và tuổi mẹ: 10,8%
- Tỉ lệ thai phụ được xác định chẩn đoán thai nhi bị hội chứng Down: 0,8%

Tóm lại, trong thời gian qua, phòng khám sản Bệnh viện Hoàn Mỹ Đà Nẵng đã xây dựng và thực hiện tương đối hiệu quả hệ thống sàng lọc chẩn đoán trước sinh để phát hiện sớm những bất thường thai kỳ, đặc biệt sàng lọc, phát hiện sớm trong 3 tháng đầu thai kỳ. Chúng tôi thiết nghĩ cần phải cũng cố, nâng cao chất lượng hệ thống sàng lọc chẩn đoán trước sinh nhằm làm giảm tỉ lệ thai dị tật được sinh ra đời, từ đó giảm đi nỗi đau cũng như gánh nặng cho gia đình và xã hội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lăng Thị Hữu Hiệp, Chương trình chẩn đoán tiền sản phát hiện dị tật bẩm sinh thai nhi tại bệnh viện phụ sản Từ Dũ, 22-10-2012. Từ : http://www.medic.com.vn/hncdha/60htm, tr.1-2.

2. Ths Bs Nguyễn Khắc Hân Hoan, Khoa XN di truyền học- BV Từ Dũ, Xét nghiệm di truyền trước sinh vì mục tiêu nâng cao chất lượng dân số.Hội thảo sàng lọc và chẩn đoán trước sinh- sơ sinh lần IV, 22/12/ 2010.

3. Ts Bs Trần Thị Thu Hà, Sàng lọc và chẩn đoán trước sinh tại Bệnh viện Từ Dũ, 1998 – 2010 - Hội thảo sàng lọc và chẩn đoán trước sinh- sơ sinh lần IV, 22/12/ 2010.

4. Teresa Marino,Md: chief –Editor :Ronald M Ramus,Prenatal diagnosis for congenital malformation and genetic disorder, 7-8-2012. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/1200683-overview.

5. ACOG, Fetal chromosomal Abnormalities: Antenatal Screening and Diagnosis- January 15, 2007, page 1-2. Available from: http://www.aafp/2009/0115/p11-7.html

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT

- **AFP:** alpha feto protein
- **BPD:** đường kính lưỡng đỉnh
- **CRL:** chiều dài đầu mông
- **CVS:** Chorionic villus sampling
- **2D, 4D:** 2 chiều, 4 chiều
- **FMF:** Fetal Medicine Foundation
- **HCG:** Human chorionic gonadotropin
- **NST:** nhiễm sắc thể
- **NTDs:** Neural tube defects
- **PAP-A:** Pregnancy –associated plasma protein A
- **SA:** siêu âm
- **UE3:** Unconjugated estriol
- **XN:** Xét nghiệm