

NGUY CƠ BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ Ở THAI NHI CÓ ĐỘ MỜ DA GÁY TỪ 3,0 – 3,4 mm

ThS. BSNT. Dương Văn Sang, ThS. BSNT. Phan Thị Minh Ý

Bệnh viện Quốc tế Becamex, Đại học Y Dược – Đại học Huế

GIỚI THIỆU

Như chúng ta đã biết, độ mờ da gáy (Nuchal translucency – NT) là một phép đo thường quy và rất có giá trị trên siêu âm sàng lọc quý 1. Các nghiên cứu chứng minh rằng tăng NT liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể cũng như các biến thể bản sao gây bệnh (copy number variations – CNV). Bằng chứng cho thấy độ mờ da gáy bất thường được định nghĩa khi NT trên 95th – 99th bách phân vị so với tuổi thai (hay chiều dài đầu mông). Năm 1992, Nicolaides và cộng sự công bố một nghiên cứu về giá trị của NT trong đánh giá bất thường nhiễm sắc thể thai nhi ở 3 tháng đầu thai kỳ, ngưỡng cắt NT được đưa ra là 3,0 mm^[1,2,7].

Tuy nhiên, theo khuyến cáo thực hành sàng lọc lệch bội thai nhi trong 3 tháng đầu của Hiệp hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ năm 2007, ngưỡng cắt NT được khuyến cáo đưa ra là 3,5 mm. Theo hướng dẫn cập nhật năm 2020, ngưỡng cắt NT lại được giảm xuống là 3,0 mm hay trên 99th so với chiều dài đầu mông^[3].

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp gần đây trong đánh giá bất thường nhiễm sắc thể thai nhi, có 8 trên 9 nghiên cứu đưa ra ngưỡng cắt NT là 3,5 mm^[4]. Tuy nhiên, khi phân tích dưới nhóm thai nhi có NT từ 3,0 – 3,4 mm lại cho thấy tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể khi phân tích microarray ở nhóm này cao hơn đáng kể so với thai nhi có độ mờ da gáy < 3 mm^[1].

Ngưỡng cắt NT được đưa ra để khuyến cáo các xét nghiệm thăm dò tiếp theo có sự khác

nhau ở các nghiên cứu. Như vậy, khi áp dụng ngưỡng tăng NT là 3,5 mm thì các thai nhi có NT trong khoảng từ 3,0 – 3,4 mm có nguy cơ bị bỏ sót các bất thường nhiễm sắc thể hay không và chúng ta nên xử trí như thế nào với trường hợp này?

Vì NT có ý nghĩa quan trọng trong sàng lọc quý 1 nói riêng cũng như trong thực hành lâm sàng nói chung nên cần phải đo NT chính xác nhất có thể.

Đo NT chuẩn theo Hiệp hội Y khoa thai nhi (Fetal Medicine Foundation – FMF):

- Tuổi thai để đo độ mờ da gáy thai nhi: 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày. Chiều dài đầu mông (Crown-rump length – CRL) 45 đến 84 mm.
- Độ phóng đại của hình ảnh sao cho chỉ có phần đầu và một phần ngực trên chiếm hết toàn bộ màn hình.
- Thực hiện ở mặt cắt dọc giữa chuẩn của thai nhi. Trên mặt cắt này sẽ thấy rõ xương mũi tăng



Hình 1. Siêu âm đo độ mờ da gáy quý 1 (FMF ID: 229804).

hồi âm và vòng miệng hình chữ nhật tách nhau. Xoay đầu dò về hướng đầu thai nhi từ đường giữa sẽ không thấy được chóp mũi và sự xuất hiện của xương hàm trên dạng cấu trúc tăng hồi âm giữa xương mũi ở phía trên và phần trước của vòm miệng ở phía dưới. Xoay nhẹ đầu dò từ đường giữa cho đến khi thấy xương mũi mất đi, sẽ thấy xương hàm trên nhiều hơn và sự hợp nhất của vòm miệng.

– Thai nhi cần phải ở tư thế trung gian, với phần đầu cùng một đường thẳng với cột sống. Khi cổ thai nhi ưỡn quá mức, làm kích thước dày lên giả, và khi cổ thai nhi quá gập, làm kích thước đo sẽ giảm đi giả.

– Cần phải cẩn thận phân biệt giữa da thai nhi và màng ối.

NGUY CƠ BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ Ở THAI NHI CÓ NT 3,0 – 3,4 mm

Nhiều nghiên cứu và phân tích dưới nhóm đánh giá nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể ở thai nhi có NT từ 3,0 – 3,4 mm nhằm đưa ra các khuyến cáo cho các nhà lâm sàng, kết quả cho thấy tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể khi phân tích microarray ở nhóm này cao hơn đáng kể so với nhóm có NT <3 mm.

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu của Sagi – Dain L và cộng sự (2021) phân tích microarray nhiễm sắc thể trên 619 thai nhi có NT 3,0 – 3,4 mm với nhóm chứng là 2.752 thai nhi có NT <3,0 mm có siêu âm hình thái bình thường. Kết quả cho thấy:

(1) 29 thai nhi (4,7%) bị CNV. Nguy cơ này cao gấp 3,3 lần so với nhóm chứng (0,76%) (RR 3,3; KTC 95%, 2,6 – 7,2).

(2) Khi phân tích dưới nhóm 198 trường hợp có NT < 3,0 mm, nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể tăng lên không đáng kể.

(3) NIPT sàng lọc 5 bất thường lệch bội phổ biến (trisomy 21, 18, 13, XXX, XXY) bỏ sót 41,1% CNV hay bỏ sót 1,9% các bất thường di truyền có NT 3,0 – 3,4 mm. NIPT toàn bộ bộ nhiễm sắc thể hay karyotype truyền thống bỏ sót

1,5% (9/619) các bất thường di truyền^[1].

Một nghiên cứu khác của Petersen O.B. (2020) khảo sát nguy cơ bất thường số lượng cũng như bất thường vi đoạn nhiễm sắc thể ở thai nhi với NT từ 3,0 – 3,4 mm, thực hiện trên 522 trường hợp, đánh giá NIPT 5 bất thường lệch bội phổ biến, chọc ối hay sinh thiết gai nhau, cho kết quả như sau:

(1) Nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể là 1:7,4 (13,5% [KTC 95%, 8,2 – 21,5]). Trong số này, có 47/68 (69,1%) trường hợp là các lệch bội thường gặp (thể tam nhiễm 13, 18 và 21), thông thường sẽ được phát hiện khi làm NIPT. Có 11/68 (16,2%) trường hợp có bất thường nhiễm sắc thể thể giới tính, bao gồm lệch bội và bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể hoặc chuyển đoạn mất cân bằng nhiễm sắc thể trên 10 Mb. Các bất thường vi đoạn chiếm 14,7%.

(2) Các trường hợp có NT 3,0 – 3,4 mm và kết quả NIPT âm tính: không có trường hợp nào bị thể tam nhiễm 13, 18 và 21.

(3) Nguy cơ bỏ sót bất thường vi mất đoạn phụ thuộc vào việc có sử dụng NIPT trước đó hay không, và tỷ lệ này cao nhất khi chỉ sử dụng NIPT để sàng lọc các lệch bội thường gặp 1 : 21 (4,8% [KTC 95%, 3,2 – 7,3]). Tuy nhiên, tỷ lệ này sẽ giảm xuống đáng kể khi thực hiện NIPT loại genome-wide 10 Mb resolution (1 : 464)^[5].

Nghiên cứu của Taylor (2019) thu thập dữ liệu từ năm 2013 đến 2017 kết luận rằng cứ 1 trong 4 thai kỳ có NT 3,0 – 3,4 mm có kết quả test chẩn đoán trước sinh (karyotype hoặc microarray) bất thường^[9].

Một phân tích dưới nhóm khác của tác giả Maya I (2017) đánh giá bất thường nhiễm sắc thể ở 170 thai nhi có NT 3,0 – 3,4 mm. Kết quả cho thấy tỷ lệ CNV là 12/170 (7,1%) các trường hợp, trong đó 8/12 (67%) trường hợp có thể phát hiện bằng NIPT (loại sàng lọc 5 bất thường lệch bội phổ biến). Trong nhóm 12 thai nhi này, microarray giúp phát hiện thêm 3/12 (25%) trường hợp CNV^[6].

Trong các nghiên cứu trên, tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể ở thai nhi có NT 3,0 – 3,4 mm cao

hơn đáng kể so với thai nhi có NT < 3 mm. Vậy để tránh bỏ sót các bất thường nhiễm sắc thể, cụ thể chúng ta cần lựa chọn xét nghiệm gì tiếp theo với nhóm thai nhi này?

TIẾP CẬN THAI NHI CÓ ĐỘ MỜ DA GÁY TỪ 3,0 – 3,4 mm SAO CHO HỢP LÝ?

Trong nghiên cứu của Maya I (2017), sau khi phân tích nhóm 12 thai nhi chỉ có tăng NT nhẹ đơn thuần (3,0 – 3,4 mm) và xác định được microarray giúp phát hiện thêm 3/12 (25%) trường hợp CNV, nhóm tác giả cũng đi đến kết luận nên chỉ định microarray cho nhóm thai nhi này^[6]. Nghiên cứu của Sagi-Dain L và cộng sự (2021) cũng cho thấy NIPT loại chỉ sàng lọc 5 bất thường lệch bội nhiễm sắc thể hay gặp sẽ bỏ sót hơn 40% (1,94% hay 1/52 thai nhi) các bất thường có ý nghĩa mà microarray có thể phát hiện được ở nhóm thai nhi NT 3,0 – 3,4 mm^[1].

Tuy nhiên, nghiên cứu của Taylor (2019) kết luận những bệnh nhân có kết quả đo NT trong khoảng này nên được đề nghị xét nghiệm thêm (NIPT hoặc test xâm lấn), và siêu âm tim thai nhi chi tiết do tỷ lệ bất thường tim lên đến 19%^[9].

Một nghiên cứu khác của Tracy B. Grossman (2018) so sánh khả năng phát hiện các bất thường gen của NIPT loại sàng lọc 5 bất thường lệch bội nhiễm sắc thể hay gặp với các phương pháp tìm bất thường gen khác ở nhóm thai nhi có NT ≥ 3 mm đã cho thấy NIPT phát hiện được 29/42 trường hợp bất thường (69%) và bỏ sót 13 trường hợp (31%). Có 13 trường hợp này bao gồm: 4 trường hợp hội chứng Noonan, 4 trường hợp lệch bội nhiễm sắc thể khác ngoài 5 nhiễm sắc thể hay gặp bất thường, 3 trường hợp phát hiện bất thường trên microarray, 1 trường hợp phù bạch huyết Millroy và 1 trường hợp Cornelia-de-Lange. Tuy nhiên, cả 4 trường hợp bất thường gen của nhóm thai nhi có NT 3,0 – 3,4 mm đều phát hiện được bằng NIPT còn 13 trường hợp bị NIPT bỏ sót đều thuộc nhóm thai nhi có NT $\geq 3,5$ mm. Nghiên cứu này còn

xác định mối liên quan giữa tuổi của sản phụ và khả năng chẩn đoán của NIPT, qua đó cho thấy NIPT có thể phát hiện 20 trong tổng số 22 bất thường (90,9%) ở nhóm thai phụ ≥ 35 tuổi, NIPT chỉ phát hiện được 9 trong tổng số 20 bất thường (45%) ở nhóm thai phụ trẻ hơn 35 tuổi. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Do đó, NIPT nên được ưu tiên chỉ định cho nhóm thai nhi có NT tăng nhẹ từ 3,0 – 3,4 mm và càng được khuyến cáo mạnh hơn khi các thai phụ này lớn tuổi (≥ 35 tuổi). Ngược lại, test xâm lấn nên được ưu tiên cho nhóm thai nhi có NT bất thường lớn ($\geq 3,5$ mm) và thai phụ dưới 35 tuổi^[8].

Tuy nhiên, phân tích thuần tập và tổng quan y văn gần đây của Petersen OB (2020) chỉ ra rằng việc thực hiện NIPT sẽ trì hoãn chẩn đoán cuối cùng ở một số lượng đáng kể thai phụ. Do đó, nghiên cứu trên đi đến khuyến cáo nên thực hiện xét nghiệm xâm lấn đối với các bất thường thể tam nhiễm phổ biến. Tuy nhiên, bệnh nhân phải tự đưa ra quyết định và nếu một phụ nữ mang thai có NT 3,0 – 3,4 mm từ chối thủ thuật xâm lấn thì NIPT loại genome-wide 10 Mb resolution có thể là lựa chọn thứ hai để đảm bảo khả năng chẩn đoán cao nhất^[5].

Như vậy, thông qua các nghiên cứu, nhóm thai nhi có NT trong khoảng từ 3,0 – 3,4 mm ở giai đoạn tầm soát dị tật thai nhi quý 1 có nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể khá cao và nên thực hiện thêm một số xét nghiệm thăm dò khác. Việc lựa chọn test xâm lấn sẽ được ưu tiên ở cơ sở có đủ điều kiện và kinh nghiệm, thai phụ trẻ tuổi (dưới 35 tuổi) và chấp nhận nguy cơ của test xâm lấn. Tuy nhiên, nếu thai phụ lo ngại về nguy cơ biến chứng của test xâm lấn như sẩy thai thì NIPT là một lựa chọn đáng cân nhắc, đặc biệt là NIPT loại genome – wide 10 Mb resolution và lựa chọn này càng được khuyến cáo mạnh cho nhóm thai phụ lớn tuổi (từ 35 tuổi trở lên), xét nghiệm "combined test" không phải là một lựa chọn tối ưu trong trường hợp này. Và nếu, thai phụ không đồng ý làm thêm các xét nghiệm tiếp theo, cần tư vấn rõ các nguy cơ có thể xảy ra và

khuyến cáo các thai phụ này cần theo dõi sát các bất thường hình thái trong thai kỳ, đặc biệt là siêu âm sàng lọc thai nhi quý 2, siêu âm tim thai nhi chi tiết.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ bất thường khi phân tích nhiễm sắc thể ở thai nhi có độ mờ da gáy 3,0 – 3,4 mm cao hơn so với thai nhi có độ mờ da gáy < 3 mm. Mặc dù chưa có sự thống nhất về khuyến cáo, tuy nhiên có thể cân nhắc các chỉ định xét nghiệm tiếp theo để giảm bỏ sót các bất thường trên thai nhi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sagi – Dain L, Singer A, Ben Shachar S, Josefsberg Ben Yehoshua S, Feingold – Zadok M, Greenbaum L, Maya I. Risk of Clinically Significant Chromosomal Microarray Analysis Findings in Fetuses with Nuchal Translucency from 3,0 mm Through 3,4 mm. *Obstet Gynecol.* 2021 Jan 1;137(1):126 – 131. doi: 10.1097/AOG.0000000000004195. PMID: 33278279.
2. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ.* 1992 Apr 4;304(6831):867 – 9. doi: 10.1136/bmj.304.6831.867, PMID: 1392745; PMCID: PMC1882788.
3. Screening for fetal chromosomal abnormalities. ACOG Practice Bulletin No. 226. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2020;136:e48 – 69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084
4. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta – analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Dec;46(6):650 – 8. doi: 10.1002/uog.14880. PMID: 25900824,
5. Petersen OB, Smith E, Van Opstal D, Polak M, Knapen MFCM, Diderich KEM, Bilardo CM, Arends LR, Vogel I, Srebnik MI. Nuchal translucency of 3,0 – 3,4 mm an indication for NIPT or microarray? Cohort analysis and literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020 Jun;99(6):765 – 774. doi: 10.1111/aogs.13877, Epub 2020 May 12. PMID: 32306377; PMCID: PMC7318216.
6. Maya I, Yacobson S, Kahana S, Yeshaya J, Tenne T, Agmon – Fishman I, Cohen – Vig L, Shohat M, Basel – Vanagaite L, Sharony R. Cut – off value of nuchal translucency as indication for chromosomal microarray analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Sep;50(3):332 – 335. doi: 10.1002/uog.17421. Epub 2017 Jul 26. PMID: 28133835.
7. Xin – Rong Zhao^{1,2}, Li Gao^{1,2}, Jin – Ling Sun^{1,2}, Ren – Yi Hua^{1,2}, Yi Wu^{1,2}, Yan – Lin Wang¹ (2021), "Clinical significance of nuchal translucency measurement in routine prenatal examination", *Chinese Medical Journal* 2021;134(8), pp. 991 – 992.
8. Tracy B. Grossman, Bodenlos Kimberly, Stephen Chasen (2018), "Abnormal nuchal translucency with normal NIPT: What are we missing?", *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, S36, 47,
9. Taylor D, Nelson Z, Hussain F, et al (2019), "Adverse Outcomes of Nuchal Translucency Measurement \geq 3 mm and < 3,5 mm[13G]", *Obstetrics & Gynecology*, 133, p. 77S.

HOSREM
Knowledge for Better Healthcare

PRE-CONGRESS COURSE IVF EXPERTS MEETING 17

NGHIÊN CỨU
LÂM SÀNG
VÀ CÔNG BỐ
QUỐC TẾ

SHERATON SAIGON HOTEL & TOWERS
88 ĐỒNG KHỞI QUẬN 1 TPHCM
SÁNG THỨ BẢY 16 . 07 . 2022