TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN TẬT ĐẦU NHỎ Ở THAI NHI

BS. Trang Hoàng My[1], BS. Võ Tá Sơn[2]

[1]Bệnh viện Bà Rịa; [2]Bệnh viện Vinmec Times City

GIỚI THIỆU

Tật đầu nhỏ sau sinh được định nghĩa là chu vi đầu ((head circumference – HC) dưới 2SD so với mức trung bình theo tuổi và giới. Tật đầu nhỏ nặng thường được định nghĩa là HC dưới 3SD so với mức trung bình. Tật đầu nhỏ liên quan đến chậm phát triển trí tuệ và bất thường thần kinh.

Trong phân loại của Barkovich và cộng sự về bất thường phát triển vỏ não, tật đầu nhỏ được phân loại dựa theo sự khởi phát của rối loạn liên quan đến giai đoạn di trú thần kinh đệm và tế bào thần kinh. Nhóm phân loại tiền di trú gồm nhiều rối loạn di truyền với biểu hiện tật đầu nhỏ ở thai nhi hay trẻ sơ sinh do giảm sự tăng sinh hay tăng quá mức quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của tế bào thần kinh và tế bào đệm. Nhóm phân loại sau di trú liên quan đến sự giảm phát triển não bộ trong giai đoạn muộn của thai kỳ hoặc giai đoạn sớm sau sinh do nhồi máu, nhiễm trùng, chấn thương, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, độc chất và các rối loạn di truyền. Nhóm phân loại thứ hai diễn tiến trong 2 năm đầu đời, nhưng có thể chẩn đoán trước sinh nếu có sự giảm tốc độ phát triển của đầu xảy ra trong giai đoạn đầu của tam cá nguyệt 3. Bệnh nhân với tật đầu nhỏ di truyền đơn độc (tật đầu nhỏ nguyên phát) gần như luôn luôn được sinh ra với HC rất nhỏ; hiếm khi nằm trong giới hạn bình thường. Hội chứng đầu nhỏ (liên quan với rối loạn hình thái và/hoặc dị tật não và/hoặc dị tật hệ thống) có thể được chẩn đoán trước hoặc sau sinh.

Tật đầu nhỏ thường diễn tiến sau sinh. Trong dự án Collaborative Perinatal, chỉ 1/7 số trẻ được chẩn đoán tật đầu nhỏ lúc 1 tuổi được phát hiện lúc sinh.

Nếu tật đầu nhỏ sau sinh được định nghĩa là HC dưới 2 độ lệch chuẩn (SD) so với trung bình và giả định rằng HC tuân theo phân phối chuẩn, thì 2,3% dân số sẽ được xác định mắc tật đầu nhỏ. Tuy nhiên, các ước tính đã được công bố về tỷ lệ trẻ sơ sinh có đầu nhỏ với HC dưới ngưỡng này là thấp hơn nhiều (0,56% và 0,54%). Với ngưỡng cắt HC là –3SD và giả định theo phân phối chuẩn, chỉ 0,1% trẻ em sẽ được chẩn đoán tật đầu nhỏ, tương ứng với ước tính đã công bố là 0,14% ở trẻ sơ sinh.

Tật đầu nhỏ ở thai nhi được định nghĩa là HC dưới –3SD so với trung bình tuổi thai và thường không xét theo giới. Chẩn đoán tật đầu nhỏ ở thai nhi (fetal microcephaly – Fmic) dựa vào siêu âm đo HC nhỏ bất thường. Có nhiều bảng tham chiếu sự tăng trưởng HC ở thai nhi đã được công bố. Mặc dù gần đây các tham chiếu HC mới đã được phát triển, nhưng các tham chiếu cũ vẫn được sử dụng phổ biến, mặc dù dựa trên các nhóm thai tương đối nhỏ và các phương thức đo lỗi thời.

CÁC VẤN ĐỀ CHẨN ĐOÁN TRONG DỰ ĐOÁN TẬT ĐẦU NHỎ LÚC SINH

Các biểu đồ tăng trưởng thường được sử dụng để chẩn đoán Fmic có hiệu quả thấp. Sự không chính xác chủ yếu liên quan đến:

– Thiếu các nghiên cứu được thiết kế phù hợp nhằm tối ưu hóa các chiến lược dự đoán để chẩn đoán tật đầu nhỏ trước sinh.

– Đánh giá quá mức Z-scores HC trên siêu âm thai so với Z-scores HC sau sinh.
– Có sự khác biệt về phương pháp đo vòng đầu khi thai trong tử cung và sau khi sinh.
– Phương pháp đo HC thai nhi không nhất quán.

Fmic có tỷ lệ vào khoảng 0,1% trong thai kỳ nếu HC thai nhi tuân theo phân phối chuẩn. Tuy nhiên, trong thực tế, tỷ lệ thai nhi có số đo HC thấp như vậy có lẽ sẽ cao hơn. Theo cơ quan đăng ký của Israel, ở 11.169 thai kỳ đơn thai với dự sinh chính xác và không có dị tật về hình thái hoặc các hội chứng đã biết, 23 ca (0,2%) được xác nhận có Fmic, nhưng chỉ có 13 ca trong số đó được chẩn đoán tật đầu nhỏ sau sinh.

Chervenak và cộng sự là người đầu tiên cố gắng phát triển các tiêu chí chẩn đoán trên siêu âm cho Fmic, và kết quả của họ là bằng chứng khả dụng duy nhất trong hơn 30 năm. Trong hai nghiên cứu của họ, các tác giả đã áp dụng tham chiếu HC thai nhi của Jeanty và cộng sự với những trường hợp nghi ngờ tật đầu nhỏ trước sinh. Bảng tham chiếu phổ biến này được phát triển vào năm 1984, dựa trên đánh giá theo chiều dọc 45 thai kỳ bình thường của các tình nguyện viên ở New Haven, CT, USA. Nghiên cứu của Chervenak và cộng sự bao gồm 40 thai nhi với tật đầu nhỏ đã được chẩn đoán từ tuần 13. Ngưỡng cắt để chẩn đoán Fmic là HC Z-scores ≤ –3, tức là dưới 3 độ lệch chuẩn so với trung bình theo tuổi thai, có liên quan đến giá trị dự đoán dương tính (positive predictive value – PPV) là 46% và 50%, cho tỷ lệ âm tính giả tương ứng là 0% và 15%. Mặc dù PPV thấp, ngưỡng cắt này vẫn được khuyến cáo để chẩn đoán Fmic trong những hướng dẫn hiện tại của WHO về quản lý nhiễm trùng ZIKA trước sinh.

Khả năng dự đoán chính xác tật đầu nhỏ lúc sinh ((microcephaly at birth – micB) thấp như vậy còn do sự đánh giá quá mức Z-scores HC của thai nhi so với Z-scores HC tương ứng sau sinh. Trong một nghiên cứu của những thai nhi với Z-scores HC từ –3 đến –2SD, có tới 90% các trường hợp có hộp sọ bình thường khi sinh, cho thấy rằng Z-scores HC của những trường hợp Fmic bị làm quá lên so với Z-scores HC tương ứng sau sinh.

Có sự khác biệt trong phương pháp đo kích thước đầu khi còn trong tử cung so với sau khi sinh, điều này làm giảm độ chính xác khi chẩn đoán micB. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể là do HC được đo là chu vi hộp sọ thai nhi trong khi sau sinh thì đo chu vi chẩm – trán (the occipitofrontal circumference – OFC) bao gồm cả da đầu và tóc. Tuy nhiên, sự khác biệt trong đánh giá các điểm mốc giải phẫu của HC thai nhi và OFC sau sinh, sự uốn khuôn, phù da đầu, và sự dao động số đo giữa các lần đo HC thai nhi có thể ảnh hưởng đến mức độ không nhất quán. Từ quan điểm này, các thuật ngữ HC và OFC lần lượt tương ứng với phép đo cho thai nhi và trẻ sau sinh.

Độ chính xác của dự đoán micB thấp có thể dẫn đến chẩn đoán quá mức Fmic, dẫn đến việc chấm dứt thai kỳ một cách vô lý ở một số quốc gia. Ngược lại, một chẩn đoán âm tính giả có thể dẫn đến sự ra đời của một đứa trẻ có triệu chứng đầu nhỏ.

LÀM THẾ NÀO ĐỂ CẢI THIỆN ĐỘ CHÍNH XÁC CỦA CHẨN ĐOÁN TẬT ĐẦU NHỎ Ở THAI NHI?

Gần đây có hai nghiên cứu mới được công bố để tối ưu khả năng dự đoán micB. Nghiên cứu thứ nhất đánh giá việc sử dụng giới hạn tham chiếu hiện đại cho HC thai nhi so với nghiên cứu trước đây và tích hợp các thông số bổ sung (ngưỡng cắt HC chặt chẽ hơn, SGA, giảm tỷ lệ HC/AC và HC/FL, sự hiện diện của dị tật và tiền sử gia đình) đã cải thiện khả năng dự đoán micB.

Mục tiêu của nghiên cứu thứ hai là cải thiện chẩn đoán Fmic bằng cách hạn chế chẩn đoán nhầm tật đầu nhỏ ở thai nhi với HC nhỏ do biến dạng đầu nhọn (acrocephalic – like head deformation). Tình trạng này là kết quả của quá trình tạo khung sọ hoặc chứng nứt sọ, được đánh giá bằng phạm vi tham chiếu mới cho phép đo

theo chiều dọc đầu thai nhi: khoảng cách từ lỗ chẩm đến đỉnh sọ (foramen magnum-tocranium distance – FCD).

Nghiên cứu thứ nhất gồm 42 thai nhi được chẩn đoán Fmic. Tật đầu nhỏ ở thai nhi được định nghĩa là HC dưới –3SD so với trung bình tuổi thai theo giới hạn tham chiếu cổ điển của Jeanty và cộng sự. Tật đầu nhỏ được khẳng định khi sinh (micB) bằng đo chu vi chẩm – trán (OFC) hoặc trọng lượng não khi khám nghiệm tử thi ở mức dưới – 2SD.

Dự án INTERGROWTH – 21 và tài liệu tham khảo mới được phát triển của Israel về sự tăng trưởng của thai nhi đã được áp dụng để đánh giá PPV của Fmic cho chẩn đoán những trường hợp micB. Cả hai bảng tham khảo này được dựa trên quần thể lớn và được sử dụng kỹ thuật đo lường tiêu chuẩn hiện đại: một công cụ tự động vẽ đường elip điện tử được thực hiện quanh đường viền hộp sọ, trái ngược với Jeanty và cộng sự đã tính toán HC bằng công thức kết hợp đường kính lưỡng đỉnh (BPD) và đường kính chẩm trán (OFD):

HC = 1,62 x (BPD + OFD).

Các tham chiếu mới khác nhau về phương pháp đo. Dự án INTERGROWTH – 21 nhằm tạo ra các tiêu chuẩn tăng trưởng thai nhi trong các thai kỳ đơn thai bằng cách nghiên cứu một nhóm thuần tập trên thế giới gồm những phụ nữ trẻ, có học thức, giàu có, dinh dưỡng đầy đủ và khỏe mạnh về mặt lâm sàng, có nguy cơ thấp về kết cục thai kỳ bất lợi. Tài liệu tham khảo của Israel dựa trên các thai kỳ đơn thai, loại trừ các trường hợp không chắc chắn về tuổi thai, thai nhi có dị tật và mắc các hội chứng đã biết. Tham chiếu dành riêng cho nhóm dân số này cung cấp các tiêu chuẩn tăng trưởng bất kể tuổi và sức khỏe của mẹ.

Ngưỡng cắt HC tối ưu được tìm ra cho mỗi bảng tham chiếu với mục tiêu tìm thấy tất cả những trường hợp micB trong khi hạn chế thấp nhất tỷ lệ dương tính giả có HC bình thường khi sinh.

Trong loạt ca của Leibovitz, tham chiếu của Jeanty và cộng sự cho kết quả chẩn đoán dương tính giả lên đến 43% cho tất cả các trường hợp Fmic, dẫn đến chấm dứt sai 06 thai kỳ bình thường. Mặc dù PPV của micB của tham chiếu cho nhóm dân số Israel và INTERGROWTH cao hơn (tương ứng là 66,7% và 61,5%) so sánh với tham chiếu cổ điển (57,1%), nhưng nó không có ý nghĩa về mặt thống kê.

Độ chính xác của dự đoán thấp có thể liên quan đến các thuộc tính thống kê của phạm vi tham chiếu: giá trị trung bình của HC quá cao so với dân số thật hoặc giá trị SD quá nhỏ có thể gây ra những thay đổi đáng kể trong việc tính Z-scores. Bảng tham chiếu cổ điển của Jeanty và cộng sự có sự gia tăng đáng kể HC trong những tuần cuối thai kỳ so với bảng tham chiếu INTERGROWTH và Israel. Vì 60% các trường hợp Fmic trong nghiên cứu của Leibovitz được chẩn đoán sau 33 tuần, nó có thể phần nào giải thích tỷ lệ cao các trường hợp dương tính giả theo bảng tham chiếu của Jeanty và cộng sự. Dữ liệu tham chiếu INTERGROWTH dẫn đến ước lượng quá mức HC Z-scores so với những bảng tham chiếu khác, do giá trị SD của bảng này thấp.

PPV đạt 100% với ngưỡng cắt HC "trung bình –4SD" sử dụng cả hai bảng tham chiếu cổ điển và Israel. Thêm vào tiền sử gia đình mắc tật đầu nhỏ để tối ưu ngưỡng cắt HC cũng dẫn đến PPV đạt 100% khi sử dụng cả ba bảng tham chiếu (Bảng 1). Tích hợp sự hiện diện của SGA hoặc sự liên quan của các dị tật thai nhi với ngưỡng cắt HC tối ưu bằng tham chiếu Israel cho ra PPV tối đa lần lượt là 75% và 82,4%. Loạt ca trong nghiên cứu của Leibovitz tương đối nhỏ do số ca có HC≤ –3SD khá hiếm. Do đó, PPV thêm vào khi ngưỡng cắt HC chặt chẽ hơn và tích hợp các phép đo bổ sung sẽ không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, cân nhắc các số đo trong từng trường hợp Fmic có thể cải thiện độ chính xác của dự đoán micB, mặc dù sự cải thiện này có tỷ lệ âm tính giả cao đáng kể khi sử dụng tất cả tham chiếu đã nghiên cứu, chỉ ra rằng trong rất nhiều trường hợp Fmic, sự vắng

mặt các số đo liên quan sẽ loại trừ chính xác hơn dự đoán về micB.

Trong một nghiên cứu của Dolk, giá trị dự đoán của tật đầu nhỏ trong năm đầu đời đối với chậm phát triển trí tuệ tương quan với số độ lệch SD của OFC ở dưới mức trung bình: 11% cho ngưỡng cắt – 2SD và 51% cho ngưỡng cắt – 3SD. Tuy nhiên, không có thông tin nào về mối tương quan giữa mức độ nghiêm trọng của Fmic và nguy cơ chậm phát triển trí tuệ ở trẻ nhỏ. Trong một nghiên cứu đơn trên 19 trẻ có HC ở mức –3SD đến –2SD, tất cả đều có trí tuệ bình thường.

Nghiên cứu của Leibovitz cho thấy rằng độ lệch từ mức trung bình của HC thai nhi theo tất cả bảng tham chiếu thì lớn hơn đáng kể so với độ lệch thực tế của OFC khi sinh với sự khác biệt trung bình giữa các Z-scores tương ứng của –1,15 (KTC 95%: –1,51 đến 0,79), – 1,95 (KTC 95%: –2,47 đến –1,44), và –0,74 (KTC 95%: –1,07 đến –0,40) cho bảng tham chiếu cổ điển, INTERGROWTH và Israel. Phát hiện này có thể ảnh hưởng đến sự tư vấn cho cha mẹ.

Vì nguy cơ chậm phát triển trí tuệ được dựa trên độ lệch của OFC sau sinh, một dự đoán Z – scores OFC tốt hơn tại thời điểm sinh sẽ cải thiện khả năng tiên lượng trước sinh. Sự khác biệt được mô tả giữa HC và OFC Z-scores có thể được thêm vào Z-scores HC cụ thể của thai nhi để ước tính Z-scores OFC dự kiến khi sinh. Ví dụ, số đo HC ở khoảng –3SD theo tham chiếu của Jeanty và cộng sự dự đoán có thể dẫn đến số đo OFC khi sinh chỉ dưới –2SD theo tham chiếu của Fenton và cộng sự. Độ chính xác của ước tính này cần được khẳng định bằng những nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn.

Tật đầu nhỏ ở thai nhi thường đi kèm với SGA (Bảng 2). Trong nghiên cứu của den Hollander và cộng sự với tật đầu nhỏ bẩm sinh được phát hiện trên siêu âm, 66% trường hợp micB có SGA. Thai chậm tăng trưởng trong tử cung được mô tả trong nhiều rối loạn cả tật đầu nhỏ trước và sau di trú. Fmic trong những trường hợp như thế này có thể bị diễn giải nhầm là một phần của thai chậm tăng trưởng, mà không tính đến việc triệu chứng đầu nhỏ thực sự là một yếu tố tiên lượng đáng báo động. Nghiên cứu của Leibovitz cũng khẳng định rằng micB liên quan mạnh mẽ đến SGA, cho thấy rằng thai chậm tăng trưởng không được xem như là một giải thích "đơn thuần" cho số đo HC nhỏ. Theo những kết quả từ các nghiên cứu của Leibovitz và den Hollander, một tỷ số HC/AC bình thường

Bảng 1. Giá trị thêm vào cho ngưỡng cắt HC và thông số tích hợp trong dự đoán tật đầu nhỏ khi sinh[a].

Tiêu chí dự đoán	Giá trị dự đoán dương tính (%)
Bảng tham chiếu cổ điển	
HC ≤ -3SD	57,1
HC ≤ -3SD và EFW < p3	66,7
HC ≤ -3SD và bất thường thai nhi	70,0
HC ≤ -3SD và tiền sử gia đình có MIC	100,0
HC ≤ -4SD	100,0

HC, chu vi đầu; SD, độ lệch chuẩn; EFW trọng lượng thai ước đoán. [a] Theo Leibovitz và cộng sự.

Bảng 2. Tật đầu nhỏ liên quan đến sự kém phát triển của thai nhi.[a]

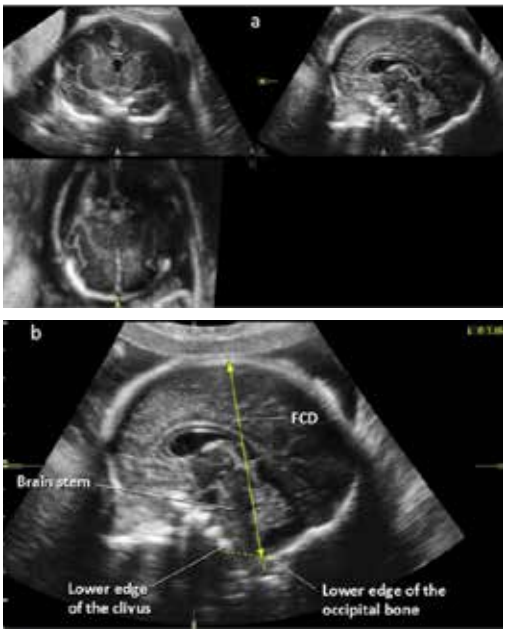
Tiêu chí dự đoán
Hội chứng Bloom
Hội chứng Cornelia de Lange
Hội chứng Dubowitz
Hội chứng Johanson-Blizzard
Hội chứng Neu-Laxova
Hội chứng Roberts
Hội chứng Silver-Russell
Hội chứng Smith-Lemli-Opitz
Hội chứng Seckel
Hội chứng Coffin-Siris
Bất thường nhiễm sắc thể
Hội chứng rượu bào thai và tiếp xúc với chất gây u quái
Mẹ mắc PKU
TORCH và virus ZIKA
Suy tuần hoàn tử cung nhau khởi phát sớm

[a] Thai chậm tăng trưởng có thể biểu hiện thai nhỏ so với tuổi thai do bất thường di truyền hoặc giới hạn tăng trưởng trong tử cung do suy tuần hoàn tử cung-nhau khởi phát sớm.

được tìm thấy trong 2/3 trường hợp Fmic và tỷ số HC/FL bình thường trong 48 – 36% các trường hợp, điều đó cho thấy rằng HC nhỏ không cân xứng không phải là đặc điểm điển hình của tật đầu nhỏ ở thai nhi. Sau những chẩn đoán dương tính giả đối với micB ở thai nhi có biến dạng đầu nhọn do quá trình tạo hình hộp sọ hoặc chứng loạn dưỡng sọ, mà Leibovitz đã đề cập đến trong nghiên cứu thứ hai về tật đầu nhỏ, khả năng biến dạng theo chiều dọc của hộp sọ có thể chẩn đoán nhầm là Fmic. Vì mục đích này, một dữ liệu tham chiếu mới cho số đo sinh trắc theo chiều dọc đầu thai nhi trên mặt phẳng dọc giữa được xây dựng. Các tác giả dự đoán rằng việc thiết lập một phạm vi tham chiếu mới cho kích thước theo chiều dọc hộp sọ sẽ cho phép loại trừ thai nhi có HC nhỏ do biến dạng đầu nhọn và sẽ không bỏ sót những thai nhi có micB thực sự, vì cả kích thước theo chiều dọc và chiều ngang đều giảm đáng kể trong tật đầu nhỏ.

Leibovitz và cộng sự đề xuất một phép đo sinh trắc mới theo chiều dọc hộp sọ: khoảng cách lỗ chẩm – đỉnh sọ (FCD), được đo giữa lỗ chẩm đến đường viền phía trên bên trong hộp sọ dọc theo thành sau thân não. Phép đo được thực hiện chính xác nhất trên mặt phẳng dọc giữa bằng đầu dò 3D, mặt phẳng dọc đạt yêu cầu khi lấy hết hình ảnh đầu thai nhi (Hình 1). Phạm vi tham chiếu bình thường được phát triển dựa trên phép đo FCD của khoảng 400 thai nhi khỏe mạnh với thai kỳ đơn thai nguy cơ thấp từ 15 – 40 tuần tuổi thai. Tham chiếu này đã được áp dụng hồi cứu cho những thai nhi có tật đầu nhỏ được chẩn đoán trước sinh dựa vào HC < –3 SD. Ngưỡng cắt FCD tối ưu khi kết hợp với HC để phát hiện tất cả những trường hợp thai nhi mắc tật đầu nhỏ được xác định lúc sinh và loại trừ những thai nhi có chu vi đầu bình thường lúc sinh (NHCB) – những trẻ được phát hiện có biến dạng đầu nhọn.

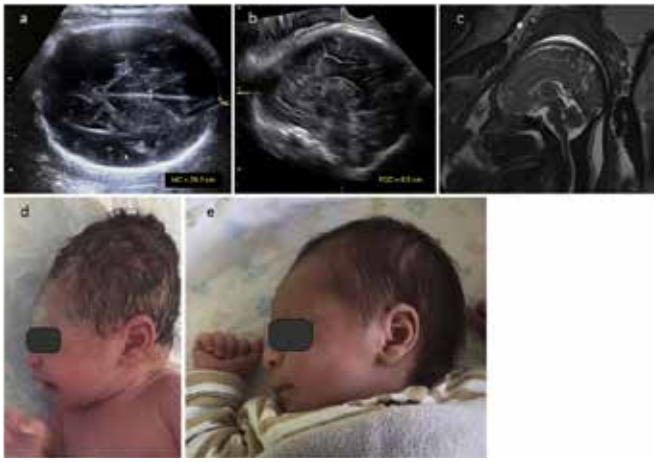
Trong 25 ca được chẩn đoán Fmic trước sinh chỉ bằng HC có 14 ca micB và 11 ca NHCB. Tiêu



Hình 1. Cách đo khoảng cách từ lỗ chẩm đến đỉnh sọ (FCD).

Hình a, dựng hình 3D mode 3 mặt cắt trực giao của thai nhi 28 tuần: mặt phẳng trán (trái trên), mặt phẳng dọc giữa (phải trên), và mặt phẳng ngang (trái dưới).

Căn chỉnh lại để đạt được mặt phẳng dọc giữa chính xác. Hình b, khoảng cách từ lỗ chẩm tới đỉnh sọ được đo từ lỗ chẩm (đường nét đứt) đến bờ trong xương.



Hình 2. Dị dạng đầu nhọn theo chiều dọc gần giống với tật đầu nhỏ.

Hình a-e mô tả trường hợp Fmic dương tính giả vì biến dạng dọc hộp sọ do uốn khuôn khi đi qua khung chậu người mẹ. Các xét nghiệm ban đầu là bình thường.

Tại thời điểm chẩn đoán Fmic (38,5 tuần) HC (a) và FCD (b) lần lượt là -3,2SD và -1,2SD. FCD trong giới hạn bình thường, cho nên không nghĩ đến micB. Trên mặt phẳng dọc đầu thai nhi (siêu âm (b) và MRI (c)) đầu thai nhi biến dạng theo chiều dọc được ghi nhận cho thấy HC nhỏ không cân xứng với FCD. Lưu ý, biến dạng đầu nhọn được ghi nhận sau sinh trong ảnh chụp đầu từ một bên (d). Không có sự đóng sớm của các đường khớp sọ. Trẻ sơ sinh là SGA (cân nặng khi sinh là 2490g). Mặc dù OFC khi sinh là 31 cm (-2SD), phép đo này không được xem là micB trong trường hợp biến dạng hộp sọ; thực tế, khi được 1,5 tháng (e) đầu của đứa trẻ đã trở về hình dạng bình thường với OFC ở mức bách phân vị thứ 10.

chuẩn FCD < –2SD ở trong tất cả 14 ca micB, nhưng chỉ có 4 trong 11 ca NHCB (p<0,003). Biến dạng đầu nhọn được mô tả trong 5/7 ca NHCB với FCD bình thường.

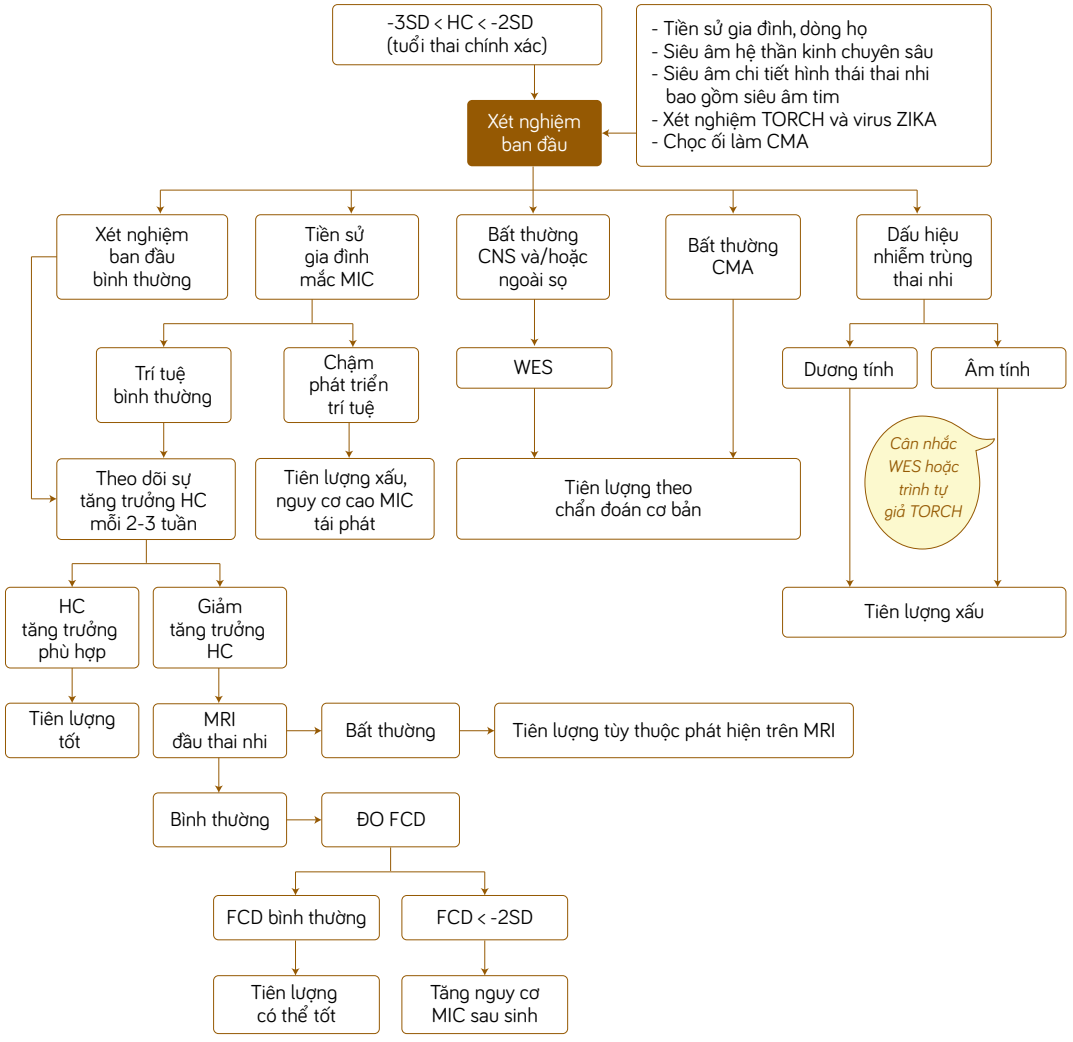
Sự kết hợp của HC (< –3SD) và tiêu chuẩn FCD mới (< –2SD) làm tăng PPV từ 56% lên 78%, giảm số lượng dương tính giả từ 11 ca xuống 4 ca, mà không bỏ sót bất kỳ ca nào trong 14 ca micB. Do đó, nghiên cứu này chứng minh rằng biến dạng hộp sọ theo chiều dọc có thể được chẩn đoán bằng phép đo FCD, là hay gặp và giải thích được ít nhất 45% các trường hợp chẩn đoán sai Fmic.

Có thể nhận thấy là những thai nhi SGA với HC nhỏ (nhưng không hoàn toàn là tật đầu nhỏ) và biến dạng sọ theo chiều dọc là nguy cơ cho sự chẩn đoán sai, điều này có thể được ngăn ngừa bằng cách áp dụng phạm vi tham chiếu mới (Hình 2).

Thai nhi có trán nhỏ, lõm được quan sát trên mặt phẳng dọc giữa của mặt thai nhi là dấu hiệu của Fmic. Dấu hiệu chủ quan này được giải thích bằng chiều cao hộp sọ ngắn (đặc biệt ở vùng trán), là đặc trưng của Fmic thực sự. Trong những trường hợp gặp khó khăn hoặc không thể siêu âm được cấu trúc khuôn mặt, phạm vi tham chiếu HC cho phép chẩn đoán chính xác Fmic.

CÁCH TIẾP CẬN ĐÁNH GIÁ THAI NHI KHI NGHI NGỜ TẬT ĐẦU NHỎ

Mặc dù Fmic được định nghĩa khi HC <–3SD, nhưng các xét nghiệm bổ sung nên được



Sơ đồ 1. Lưu đồ xử trí tật đầu nhỏ nghi ngờ trước sinh.

thực hiện khi Z-scores HC từ –3 đến –2, Thậm chí nghi ngờ Fmic tăng lên ở giai đoạn sớm hơn khi tốc độ tăng trưởng HC giảm và nghi ngờ bất thường di truyền, nhiễm trùng bào thai, tiếp xúc với chất gây quái thai, và các dị tật liên quan. Do đó nên đánh giá bệnh nền chi tiết và siêu âm hình thái kỹ lưỡng bao gồm siêu âm tim thai, xét nghiệm nhiễm trùng bào thai và phân tích nhiễm sắc thể bằng microarray (CMA) (Sơ đồ 1).

HC nhỏ có thể được đo trên siêu âm thường quy ở thai nhi mà không cần bất kỳ yếu tố nguy cơ nào. Nên xác nhận lại tuổi thai bằng cách xem lại kết quả siêu âm thai sớm trong 3 tháng đầu để tránh chẩn đoán nhầm Fmic ở thai nhỏ hơn được tính theo kinh cuối cùng.

Xác định tiền sử gia đình về tật đầu nhỏ tiên phát hoặc tật đầu nhỏ trong các hội chứng so với tật đầu nhỏ lành tính di truyền trội là điều quan trọng hàng đầu. Nên đo OFC của cả cha và mẹ, nếu có thể là của cả anh chị. Trong những trường hợp tật đầu nhỏ có tính chất gia đình và có trí tuệ bình thường thì tiên lượng thường tốt.

Siêu âm hệ thần kinh chuyên sâu nên được thực hiện ở những thai nhi có HC < –2SD so với tuổi thai. Với những thai nhi mà siêu âm không thể đánh giá hết cấu trúc não thì MRI nên được thực hiện. Trong nghiên cứu của Leibovitz, dấu hiệu bất thường hệ thần kinh trung ương được tìm thấy trong 63,6% các ca micB. Theo một tổng quan dựa trên bằng chứng về đánh giá trẻ bị tật đầu nhỏ của Tiểu ban Tiêu chuẩn Chất lượng của Học viện Thần kinh Hoa Kỳ và Ủy ban Thực hành của Hiệp hội Thần kinh Trẻ em, khả năng chẩn đoán của MRI dao động từ 43% đến 80%. MRI có thể mô tả: tật não trước không phân chia, bất thường thể chai, thân não, tiểu não, và bất thường phát triển vỏ não, tổn thương phá hủy não do nhiễm trùng bào thai, xuất huyết hoặc nhồi máu, và não nước. Do tỷ lệ cao của các bệnh lý thần kinh trung ương đi kèm, cần khuyến cáo thực hiện MRI khi khám nghiệm tật đầu nhỏ của thai nhi mặc dù hình ảnh siêu âm thần kinh thực sự bình thường (Sơ đồ 1).

Các phát hiện hình ảnh gợi ý về Fmic là: giãn khoang dưới nhện, trán lõm, tín hiệu Doppler yếu từ động mạch não giữa so với động mạch não sau và thùy trán nhỏ, nhưng ý nghĩa của chúng vẫn chưa được chắc chắn.

Không có nghiên cứu mới nào đánh giá di truyền của Fmic. Trong nghiên cứu từ năm 2000 trên 30 thai nhi với tật đầu nhỏ bẩm sinh được tìm thấy trên siêu âm tiền sản, có 23,3% bất thường nhiễm sắc thể. Tuy nhiên, có nhiều báo cáo trường hợp mô tả chẩn đoán di truyền bằng CMA hoặc giải trình tự exome (WES) ở thai nhi bị tật đầu nhỏ. Một nghiên cứu lớn gần đây ở Trung Quốc về việc sử dụng WES ở những thai nhi với bất thường cấu trúc cho thấy rằng trong những trường hợp có dị tật hệ thần kinh trung ương có 8,9% bất thường karyotype, 7,2% bất thường trên CMA, và 23,1% bằng WES. Trong số 15 ca bất thường hệ thần kinh trung ương được chẩn đoán bằng WES, 2 ca có tật đầu nhỏ. Tác giả khuyến cáo thực hiện phân tích di truyền (CMA và WES) ở những thai nhi nghi ngờ tật đầu nhỏ. Kết quả của CMA và WES mất từ 3 – 4 tuần. Do đó, nếu thời gian cho phép, phụ thuộc vào tuổi thai phát hiện Fmic, CMA nên là xét nghiệm đầu tiên khi HC nhỏ liên quan đến bất thường hệ thần kinh trung ương hoặc bất thường ngoài não, và WES nên được đề nghị đầu tiên trong trường hợp nghi ngờ tật đầu nhỏ nguyên phát.

Những nghiên cứu về nhiễm trùng bào thai (TORCH) và virus ZIKA (trong vùng dịch tễ) cũng nên được thực hiện trong Fmic.

Mặc dù những phát hiện của bất thường CNS, rối loạn di truyền, hoặc nhiễm trùng bào thai có thể tiên lượng chắc chắn, nhưng trong nhiều trường hợp Fmic tất cả đánh giá đều âm tính, làm dự đoán micB và tiên lượng thiểu năng trí tuệ trở nên khó khăn. Mặc dù những thai nhi với HC nhỏ đơn độc trong khoảng –2SD đến –3SD được coi như mắc Fmic, có thể gia tăng nguy cơ bị tật đầu nhỏ sau sinh. Hầu hết những thai nhi sẽ có OFC trong giới hạn bình thường khi sinh, tuy nhiên một số có thể trở thành tật

đầu nhỏ trong năm đầu đời, dù tỷ lệ chính xác không rõ. Các tác giả giả định rằng có thể chẩn đoán trước sinh tật đầu nhỏ nếu sự giảm tốc độ tăng trưởng của đầu tiến triển và xảy ra tương đối sớm trong tam cá nguyệt 3, tuy nhiên giả định này cần được chứng minh trong những nghiên cứu sau.

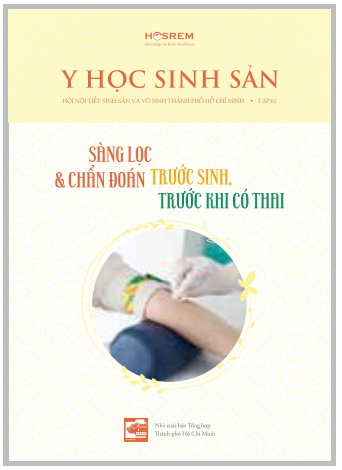
KẾT LUẬN

Dự đoán trước sinh của micB còn nhiều thách thức; việc áp dụng các tham chiếu mới cho chu vi đầu không có sự cải thiện đáng kể nào. Kết hợp tiền sử mắc của gia đình, những bất thường có đi kèm, thai nhỏ và ngưỡng cắt chu vi đầu chặt chẽ hơn có thể cải thiện dự đoán chỉ trong khoảng 50% số trường hợp. Vì độ lệch của chu vi đầu ở thai nhi so với trung bình bị làm quá lên so với độ lệch chu vi chẩm trán sau sinh, do đó sự hiệu chỉnh Z-scores của chu vi đầu trước sinh có thể cho phép cải thiện dự đoán. Phép đo kích thước dọc của hộp sọ nên là một phần tất yếu của khám nghiệm Fmic. Việc đánh giá tật đầu nhỏ ở thai nhi theo một lưu đồ là cần thiết để đảm bảo giá trị chẩn đoán.

Cần có những nghiên cứu lớn để xác định mối tương quan giữa Z-scores chu vi đầu trước sinh và tỷ lệ chậm phát triển thần kinh sau sinh; và hiệu quả của giải trình tự thế hệ mới trong đánh giá tật đầu nhỏ của thai nhi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Leibovitz Z, Lerman – Sagie T. Diagnostic approach to fetal microcephaly. Eur J Paediatr Neurol. 2018 Nov;22(6):935 – 943.
2. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012, Brain 2012;135(5):1348e69
3. Jeanty P, Cousaert E, Hobbins JC, Tack B, Bracken M, Cantraine F. A longitudinal study of fetal head biometry. Am J Perinatol 1984;1(2):118e28.
4. Leibovitz Z, Daniel – Spiegel E, Malinger G, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, et al. Prediction of microcephaly at birth using three reference ranges for fetal head circumference: can we improve prenatal diagnosis? Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47(5).
5. Leibovitz Z, Shiran C, Haratz K, Tamarkin M, Gindes L, Schreiber L, et al. Application of a novel prenatal vertical cranial biometric measurement can improve accuracy of microcephaly diagnosis in utero. Ultrasound Obstet Gynecol 2016;47(5).
6. den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NT, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15(4):282e7,
7. Fu F, Li R, Li Y, Nie Z – Q, Lei T, Wang D, et al. Whole exome sequencing as a diagnostic adjunct to clinical testing in a tertiary referral cohort of 3988 fetuses with structural abnormalities. Ultrasound Obstet Gynecol October 2017,
8. Seltzer LE, Paciorkowski AR. Genetic disorders associated with postnatal microcephaly. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2014;166C(2):140e55.
9. Daniel – Spiegel E, Weiner E, Yarom I, Doveh E, Friedman P, Cohen A, et al. Establishment of fetal biometric charts using quantile regression analysis. J Ultrasound Med 2013;32(1):23e33.



BAN BIÊN SOẠN

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ biên)
PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa
GS. TS. Trần Thị Lợi
ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

BAN THƯ KÝ
BS. Huỳnh Thị Tuyết
ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh
Trần Hữu Yến Ngọc
Nguyễn Thạch Thảo Nguyên

Văn phòng HOSREM
Lầu 7, số 90 Trần Đình Xu, phường Cô Giang,
Quận 1, TP. Hồ Chí Minh
ĐT: (028) 3836.5079 – 0933.456.650
Fax: (028) 3920.8788
Giờ tiếp hội viên:
Thứ hai – thứ sáu (8:00 – 11:30, 13:30 – 17:00)
vanphong@hosrem.vn, www.hosrem.org.vn

Y học sinh sản là tài liệu chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP. Hồ Chí Minh (HOSREM) dành cho hội viên và nhân viên y tế có quan tâm.

Các thông tin của Y học sinh sản mang tính cập nhật và tham khảo. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tìm thêm thông tin trên y văn có liên quan.

Y học sinh sản xin cám ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi, góp ý của hội viên và độc giả cho tài liệu.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

HOSREM® 2022