

## GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ TRÊN THAI KỲ NGUY CƠ CAO CỦA NHỮNG DẤU HIỆU SIÊU ÂM MỚI Ở BA THÁNG ĐẦU

### Chromosomal defects' evaluation with new ultrasound markers in first trimester having high genetic risk pregnancies

Ngô Thị Kim Loan\*, Huỳnh Thị Thu Thủy\*, Hà Tố Nguyên\*, Nguyễn Tề Đăng\*, Nguyễn Duy Phong\*\*, Lê Trọng Khoan\*\*\*, Trần Công Toại\*\*\*\*

#### SUMMARY

**Objective:** To determine sensitivity (Se), specificity (Sp), false positive rate (FPR), positive predictive value (PPV) of new ultrasound markers on high genetic risk pregnancies between weeks 11 and 14. Before CVS procedure, the new ultrasound markers nasal bone (NB), DV and TR were assessed. We determined diagnostic evaluation of new ultrasound markers based on ultrasound findings and genetic results from CVS – gold standard.

**Results: NB marker:** Se: 60%, Sp: 97.1%, FPR: 2.9% for T21. Se: 60%, Sp: 94.5%, FPR: 5.5% for T18. Se: 50%, Sp: 93.6%, FPR: 6.4% for T13. Se: 100%, Sp: 92.9%, FPR: 7.1% for Turner syndrome. **DV marker:** Se: 70%, Sp: 96.2%, FPR: 3.8% for T21. Sens: 60%, Spec: 92.7%, FPR: 7.3% for T18. Se: 50%, Sp: 91.8%, FPR: 8.2% for T13. Se: 100%, Sp: 91.1%, FPR: 8.9% for Turner syndrome. **TR marker:** Sens: 60%, Sp 96.1%, FPR: 3.9% for T21. Se: 40%, Sp: 92.7%, FPR: 7.3%, for T18. Se: 50%, Sp: 92.7%, FPR: 7.3% for T13. Se: 100%, Sp: 92%, FPR: 8.0% for Turner syndrome. **Combine 3 new markers for detecting chromosome defects:** Increase Se, Sp and decrease FPR. Se: 60%, Sp: 97.1%, FPR: 2.9%. Reducing 73% placental biopsies...

**Conclusion:** New ultrasound markers in the first trimester improved diagnostic evaluation of chromosome defects and avoiding unnecessary placental biopsy.

**Key words:** Chorionic villus sampling, nasal bone, ductus venosus, tricuspid flow.

\* Bệnh viện Từ Dũ

\*\* Bộ môn Nhiễm Trường ĐH Y dược TP Hồ Chí Minh

\*\*\* Bộ môn CĐHA Trường ĐHY Huế

\*\*\*\* Bộ môn Mô phôi Trường ĐHY dược và Trường ĐHY Phạm Ngọc Thạch TP Hồ Chí Minh

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Tần suất đối với trisomy 21 là 1/800, đối với trisomy 18 là 1/3000 đối với trisomy 13 là 1/5000, thường gây đa dị tật, chậm phát triển tâm thần vận động, bất thường cơ quan sinh dục, vô sinh. Chương trình sàng lọc trước sinh hiện nay dựa trên độ mờ da gáy thai nhi, kết quả xét nghiệm double test, triple test có hiệu quả từ 56% đến 90%, giá trị FPR là 5%. Theo Hiệp hội Y khoa thai nhi (FMF) Anh với những chỉ số sàng lọc ở ba tháng đầu phối hợp những dấu hiệu chỉ điểm mới là bất sản xương mũi, dạng sóng bất thường của ống tĩnh mạch, dòng phụt ngược qua van ba lá sẽ tăng tỉ lệ phát hiện đến 95% và giảm tỉ lệ FPR xuống còn 2,5%.

Mục đích của nghiên cứu là tìm giá trị chẩn đoán của những dấu hiệu chỉ điểm mới ở ba tháng đầu thai, tăng tỉ lệ phát hiện thai kỳ lệch bội nhiễm sắc thể.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**1. Đối tượng nghiên cứu**

Thai phụ người Việt Nam có đơn thai sống, tuổi thai 11 tuần đến 14 tuần, có nguy cơ cao qua tầm soát lệch bội nhiễm sắc thể ở ba tháng đầu thai kỳ, đồng ý

**Dấu hiệu bất sản xương mũi**

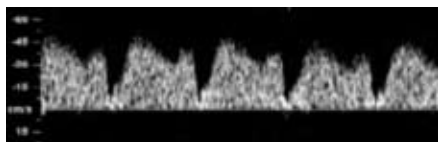


Hình 1. Xương mũi hiện diện



Hình 2. Bất sản xương mũi

**Dấu hiệu bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch**



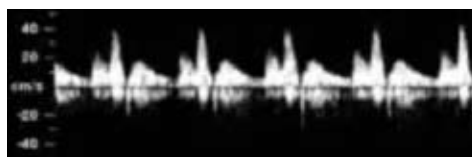
Hình 3. Sóng a bình thường



Hình 4. Sóng a đảo ngược bất thường

**Dấu hiệu dòng phụt ngược qua van ba lá**

Bình thường: không có dòng phụt ngược trong suốt thì tâm thu.



Hình 5. Dòng máu bình thường qua van ba lá

thực hiện thủ thuật sinh thiết gai nhau, quyết định khám thai và sinh tại Bệnh viện Từ Dũ. Loại trừ bệnh nhân có bệnh huyết học, rối loạn đông máu, có nhóm máu Rh dương, đang động thai.

*Tiêu chuẩn xác định thai kỳ có nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể trong nghiên cứu:*

Nguy cơ  $\geq 1/100$  qua quy trình siêu âm đo độ mờ da gáy phối hợp với kết quả xét nghiệm máu double test: xét nghiệm free beta HCG và PAPP-A trong máu mẹ.

Thai nhi có độ mờ da gáy dày  $\geq 3,5$  mm.

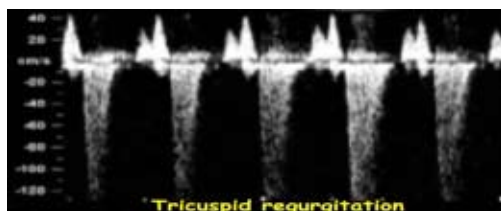
**2. Phương pháp nghiên cứu**

Tiến cứu, thống kê xác định giá trị của xét nghiệm chẩn đoán (Evaluation of diagnostic test). Thời gian 6 tháng từ tháng 01/2011 đến tháng 06/ 2011.

**3. Phương tiện kĩ thuật**

Máy siêu âm 4D Voluson 730 Pro GE, đầu dò convex 3,5 Mhz. Bộ dụng cụ sinh thiết gai nhau chuyên dụng.

**Cách tiến hành:** sinh thiết gai nhau. Đủ tiêu chuẩn chọn mẫu. Siêu âm đánh giá 3 dấu hiệu chỉ điểm mới và ghi nhận kết quả.



Hình 6. Dòng phụt ngược qua van ba lá

Dòng phụt ngược: Đạt khoảng một nửa biên độ sóng tâm thu, vận tốc trên 60 cm/giây.

Sau khi có kết quả siêu âm, sẽ sinh thiết gai nhau. Thu thập bộ nhiễm sắc thể thai nhi sau 1 tuần.

Xử lý số liệu: thông qua phần mềm SPSS 16.0. Tính giá trị FPR, PPV, NPV

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của thai phụ tham gia nghiên cứu

Tuổi mẹ	<35 tuổi			≥35 tuổi	
	66,1%			33,9 %	
Nơi cư trú	TP Hồ Chí Minh			Tỉnh thành khác	
	48,2%			51,8%	
Nghề nghiệp	Buôn bán	Công nhân	Công nhân viên	Làm ruộng	Nội trợ
	10%	10%	51%	5%	24%
Số lần mang thai	Lần 1	Đã có mang thai nhưng chưa có con		Có 1 con	Có ≥ 2 con
	40%	13%		37,5%	9,5%

#### 2. Khảo sát bộ nhiễm sắc thể các loại của thai kỳ

Có 114 thai phụ nguy cơ cao, 94 có bộ nhiễm sắc thể bình thường và 20 có lệch bội nhiễm sắc thể: 10 ca T21, 5 ca T18, 4 ca T13, 1 ca HC Turner. Tỷ lệ thai nhi có bất thường nhiễm sắc thể: T21: T18: T13: HC Turner lần lượt: 50%: 25%: 20%: 5%.

#### 3. Giá trị chẩn đoán của từng dấu hiệu chỉ điểm mới

##### Dấu hiệu bất sản xương mũi

Bảng 2. Giá trị chẩn đoán của dấu hiệu bất sản xương mũi

	ĐN %	ĐĐH %	Tỉ lệ FPR %	GTTĐ (+) %	GTTĐ(-) %
Trisomy 21	60 (6/10)	97,1 (101/104)	2,9	66,6 (6/9)	96,2 (101/105)
Trisomy 18	60 (3/5)	94,5 (103/109)	5,5	33,3 (3/9)	98,1 (103/105)
Trisomy 13	50 (2/4)	93,6 (103/110)	6,4	22,2 (2/9)	98,1 (103/105)
HC Turner	100 1/1)	92,9 (105/113)	7,1	11,1 (1/9)	100 (105/105)

**Dấu hiệu bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch**

**Bảng 3. Giá trị chẩn đoán của dấu hiệu bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch**

	ĐN %	ĐDH %	Tỉ lệ FPR %	GTTĐ (+) %	GTTĐ(-) %
Trisomy 21	70 (7/10)	96,2 ( 100/104)	3,8	63,6 (7/11)	97 (100/103)
Trisomy 18	60 (3/5)	92,7 (/103)	7,3	27,3 (3/11)	98 (101/103)
Trisomy 13	50 (2/4)	91,8 (101/110)	8,2	18,2 (2/11)	98 (101/103)
HC Turner	100 (1/1)	91,1 (103/113)	8,9	9,1 (1/11)	100 (1/1)

**Dấu hiệu dòng phụt ngược qua van ba lá**

**Bảng 4. Giá trị chẩn đoán của dấu hiệu “dòng phụt ngược qua van ba lá”**

	ĐN %	ĐDH %	Tỉ lệ FPR %	GTTĐ (+) %	GTTĐ (-) %
Trisomy 21	60 (6/10)	96,1 ( 100/104)	3,9	60 (6/10)	96,1 (100/104)
Trisomy 18	40 (2/5)	92,7 (101/109)	7,3	20 (2/10)	97,1 (101/104)
Trisomy 13	50 (2/4)	92,7 (102/110)	7,3	20 (2/10)	98,1 (102/104)
HC Turner	100 (1/1)	92,0 (104/113)	8,0	10 (1/10)	100 (1/1)

**4. Giá trị chẩn đoán đối với bất thường nhiễm sắc thể chung khi kết hợp cả 3 dấu hiệu chỉ điểm mới**

**Bảng 5. Tần xuất 3 dấu hiệu chỉ điểm mới theo kết quả nhiễm sắc thể**

	Bộ nhiễm sắc thể lệch bội	Bộ nhiễm sắc thể bình thường	Tổng
Test (+) Có ít nhất 1 dấu hiệu chỉ điểm	19	2	21
Test (-) Không có cả 3 dấu hiệu chỉ điểm	1	92	93
Tổng	20	94	114

**Bảng 6. Giá trị chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể khi kết hợp ba dấu hiệu chỉ điểm mới**

Sn %	Sp	FPR %	PPV %	NPV %
95 (19/20)	97,8 ( 92/94)	2,2	90,5 (19/21)	98,9 (92/93)

**IV. BÀN LUẬN**

**1. Giá trị chẩn đoán của từng dấu hiệu chỉ điểm mới**

**Dấu hiệu bất sản và thiếu sản xương mũi**

Là biểu hiện quan trọng ở thai nhi trisomy 21 và một số bất thường nhiễm sắc thể khác đã được y văn thế giới chứng minh và công nhận. Xương mũi

có thể thấy ngay tuần 11 đến tuần 14 của thai kỳ. Cicero và cộng sự 2004, trên 5918 thai phụ ở quý 1, để thiết lập tỉ lệ likelihood đã công bố Sn của dấu hiệu này với trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13 và hội chứng Turner theo thứ tự lần lượt 62,1%, 55%, 31,6%, 38,5%, thấy có liên quan chặt chẽ giữa dấu hiệu bất sản xương mũi và trisomy 21. 2006 Sonek báo cáo Sn của dấu hiệu này là 68,4%, 55%, 35%, 10% lần lượt đối với đối với trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13 và hội chứng Turner. Kagan 2009 Sn với trisomy 21, 18, 13 lần lượt là: 59,8%, 52,8%, 45% và kết luận dấu hiệu này đã cải thiện tỉ lệ phát hiện trisomy 21 và những bất thường nhiễm sắc thể khác. Kết quả của chúng tôi phù hợp hoàn toàn với các nghiên cứu trên. Theo Kagan và Nicolaidis với dấu hiệu bất sản xương mũi đã tăng tỉ lệ phát hiện và hoặc giảm tỉ lệ FPR.

**Dấu hiệu “bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch”**

Nhiều nghiên cứu gần đây đã nói về những thay đổi trên doppler dòng máu qua ống tĩnh trong tầm soát bất thường nhiễm sắc thể ở ba tháng đầu thai kỳ. Bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch ở tuổi thai từ 11-14 tuần có liên quan với sự tăng nguy cơ trisomy 21 và những bất thường nhiễm sắc thể khác. Riêng đối với thai kỳ có bộ nhiễm sắc thể bình thường, bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch còn liên quan tăng nguy cơ dị tật tim thai và thai chết trong bụng mẹ.

2009, Maiz và cộng sự đã tầm soát dấu hiệu này trên 19614 thai từ 11-14 tuần theo chiến lược tầm soát qua 2 bước của FMF. Kết quả: Sn của dấu hiệu này trong trisomy 21, trisomy 18, trisomy 13, hội chứng Turner ở bước 2 lần lượt là: 66,4%, 58,3%, 55%, 75%. Maiz và CS đã kết luận dấu hiệu này đóng vai trò quan trọng trong tầm soát bất thường nhiễm sắc thể, nâng tỉ lệ phát hiện trisomy 21 sau hai bước sàng lọc lên đến 96% với tỉ lệ FPR là 2,6%. So sánh với kết quả của Maiz, chúng tôi thấy có các giá trị tương đồng.

**Bảng 7. Giá trị chẩn đoán của dấu hiệu bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch**

	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy13	HC Turner
Maiz, 2009	66,4%	58,3%	55%	75%
Chúng tôi, 2011	70% (7/10)	60% (3/5)	50% (2/4)	100% (1/1)

Dấu hiệu bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch trong giai đoạn từ 11-14 tuần tăng tỉ lệ phát hiện và hoặc giảm tỉ lệ FPR.

**Dấu hiệu “dòng phụt ngược qua van ba lá”**

Nghiên cứu kiểu hình của bất thường nhiễm sắc thể đã có kết luận: dị tật tim là dị tật thường gặp nhất trong số các dị tật của những trường hợp bất thường nhiễm sắc thể. Dị tật tim gặp hơn 90% ở trisomy 18 hay trisomy 13 và hơn 40% ở trisomy 21 hay hội chứng Turner.

**Bảng 8. Sn của dấu hiệu dòng phụt ngược qua van ba lá**

	Trisomy 21	Trisomy 18	Trisomy13	HC Turner
Faiola, 2005[49]	65,1%	50%	50%	41%
Kagan, 2009[57]	55,7%	33,3%	30%	37,5%
Chúng tôi, 2011	60% (6/10)	40% (2/5)	50% (2/4)	100% (1/1)

Kết quả của chúng tôi tương đồng với những nghiên cứu trước. Dấu hiệu này sẽ tăng tỉ lệ phát hiện bất thường nhiễm sắc thể thai nhi.

**2. Giá trị chẩn đoán đối với bất thường nhiễm sắc thể chung khi kết hợp song song cả 3 dấu hiệu chỉ điểm mới**

Kết hợp cả 3 dấu hiệu chỉ điểm mới ở ba tháng đầu toàn bộ các giá trị chẩn đoán đều cải thiện.

**Bảng 9. Giá trị chẩn đoán đối với bất thường nhiễm sắc thể chung khi kết hợp ba dấu hiệu chỉ điểm mới**

Sn %	Sp %	FPR %	PPV %	NPV %
95 (19/20)	97,8 (92/94)	2,2	90,5 (19/21)	98,9 (92/93)

Dựa vào bảng 5 ta có thể thấy xác suất mắc bệnh trước test  $p = \frac{a+c}{a+b+c+d} [1] = \frac{20}{114} = 17,5\%$ . Điều này có nghĩa là đối với chương trình sàng lọc thường quy hiện hành. Để lựa chọn ra nhóm dân số có nguy cơ cao  $\geq 1/100$ , nhóm dân số này sẽ phải thực hiện thủ thuật sinh thiết gai nhau và trung bình trong 100 ca thực hiện thủ thuật chúng ta sẽ có được khoảng 17,5 ca bất thường nhiễm sắc thể. Nếu thực hiện test bằng kết hợp song cả 3 dấu hiệu chỉ điểm mới thì sẽ có giá trị PPV sau test (xác suất mắc bệnh sau test)  $= \frac{a}{a+b} = 90,5\%$  có nghĩa là trong 100 ca cho kết quả test dương tính sẽ có đến 90,5% ca thật sự có lệch bội nhiễm sắc

thể. Vậy áp dụng test kết hợp 3 dấu hiệu chỉ điểm mới sẽ giảm được  $(90,5\% - 17,5\%) = 73\%$  số ca phải thực hiện sinh thiết gai nhau không cần thiết.

## V. KẾT LUẬN

Từ tháng 01/2011 đến 06/2011, chúng tôi đã chọn được 114 thai kỳ nguy cơ cao.

Tỉ lệ thai kỳ lệch bội là 17,5% trong đó, phân bố các loại lệch bội nhiễm sắc thể 50% trisomy 21, 25% trisomy 18, 20% trisomy 13, 5% hội chứng Turner.

Giá trị chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể thai nhi ở 3 tháng đầu thai kỳ của từng dấu hiệu chỉ điểm mới: bất sản xương mũi, bất thường dòng máu qua ống tĩnh mạch, dòng phụt ngược qua van ba lá tương đồng với những tác giả khác đã công bố.

Kết hợp 3 dấu hiệu chỉ điểm mới trong chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể thai nhi thì Sn, Sp tăng và FPR giảm, giúp giảm 73% trường hợp sinh thiết gai nhau không cần thiết.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Nguyễn Thế Dũng (2011), "Đánh giá test chẩn đoán". Giáo trình giảng dạy nghiên cứu khoa học, 8, 69 - 73.

2. Phùng Như Toàn (2009), "Báo cáo di truyền năm 2009". Kỷ yếu Bệnh viện Từ Dũ 2009

3. Phùng Như Toàn (2010), "Báo cáo di truyền năm 2010". Kỷ yếu Bệnh viện Từ Dũ 2010.

### Tiếng Anh

4. Borrell A, M. J., Seres A, Borobio V, Catarach V, Fortuny A (2003), "Ductus venosus assessment at the time of nuchal translucency measurement in the detection of fetal aneuploidy". Prenat Diagn, 23, 921 - 926.

5. Brambati B, T. L. (2004), "Chorionic villus sampling and amniocentesis". Curr Opin Obstet Gynaecol, 17, 197.

6. Cicero S, B., Rembouskos G, Avgidou K, Nicolaidis KH (2006), "Nasal bone in first trimester screening for trisomy 21". American Journal of Obstetrics and Gynecology, 195, 109 - 114.

7. Cicero S, B., Rembouskos G, Hogg M, Nicolaidis KH (2004), "Likelihood ratio for trisomy 21 in fetus with absent nasal bone at the 11 - 14 week scan". Ultrasound Obstet Gynecol, 23, 218 - 223.

8. Cicero S, C. P., Papageorghiou A, Sonek JD, Nicolaidis KH (2001), "Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study". Lancet, 358, 1665-1667.

9. Cicero S, L. D., Rembouskos S, Sacchini C, Nicolaidis KH (2003), "Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and chromosomal defects". Ultrasound Obstet Gynecol, 22, 31-35.

10. De Biasio P, V. P. (2002), "Absence of nasal bone and detection of trisomy 21". Lancet, 13, 1344.

---

TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Cần chẩn đoán lệch bội nhiễm sắc thể với những dấu hiệu siêu âm mới ở quý 1 thai kỳ của thai phụ người Việt Nam ngoài những dấu hiệu siêu âm vẫn thực hiện thường quy.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Xác định độ nhạy (Sn), độ đặc hiệu (Sp), tỉ lệ dương tính giả (FPR), giá trị tiên đoán báo dương (PPV), giá trị tiên đoán âm (NPV) của những dấu hiệu: xương mũi, dòng máu qua ống tĩnh mạch và dòng phụt ngược qua van ba lá tim thai ở quý 1 thai kỳ trên thai phụ nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể thông qua test sàng lọc phôi hợp và thủ thuật sinh thiết gai nhau.

**Phương pháp:** Thai phụ mang đơn thai từ 11-14 tuần có nguy cơ cao lệch bội nhiễm sắc thể sau test sàng lọc tại viện và sinh thiết gai nhau để xác định bộ nhiễm sắc thể thai nhi, siêu âm trước đánh giá các dấu hiệu chỉ điểm. Lấy tiêu chuẩn vàng là kết quả sinh thiết gai nhau, xác định giá trị chẩn đoán của những dấu hiệu chỉ điểm siêu âm mới.

**Kết quả:** **Dấu hiệu xương mũi:** Sn: 60%, Sp: 97,1%, FPR: 2,9% đối với T21. Sn: 60%, Sp: 94,5%, FPR: 5,5% đối với T18. Sn: 50%, Sp: 93,6%, FPR: 6,4% đối với T13. Sn: 100%, Sp: 92,9%, FPR: 7,1%,% đối với hội chứng Turner. **Dấu hiệu dòng máu qua ống tĩnh mạch:** Sn: 70%, Sp: 96,2,1%, FPR: 3,8% đối với T21. Sn: 60%, Sp: 92,7%, FPR: 7,3% đối với T18. Sn: 50%, Sp: 91,8%, FPR: 8,2% đối với T13. Sn: 100%, Sp: 91.1%, FPR: 8,9% đối với hội chứng Turner. **Dấu hiệu dòng phụt ngược qua van 3 lá:** Sn: 60%, Sp: 96,1%, FPR: 3,9% đối với T21. Sn: 40%, Sp: 92,7%, FPR: 7,3% đối với T18. Sn: 50%, Sp: 92,7%, FPR: 7,3% đối với T13. Sn: 100%, Sp: 92% FPR: 8,0% đối với hội chứng Turner. **Kết hợp cả 3 dấu hiệu chỉ điểm mới trong chẩn đoán bất thường nhiễm sắc thể chung:** Tăng Sn, Sp và giảm tỉ lệ FPR. Sn: 60%, Sp: 97,1%, FPR: 2,9%. Giảm 73% số trường hợp sinh thiết gai nhau không cần thiết.

**Kết luận:** Những dấu hiệu chỉ điểm mới cải thiện giá trị chẩn đoán lệch bội nhiễm sắc thể, giảm số sinh thiết gai nhau.

**Từ khóa:** Sinh thiết gai nhau, xương mũi, dòng máu qua ống tĩnh mạch, dòng phụt ngược qua van 3 lá.

---

NGƯỜI THẨM ĐỊNH: **PGS. TS Nguyễn Duy Huệ**