



Original Article

Prenatal Screening Characteristics of Edwards' Syndrome and Patau's Syndrome in the First Trimester at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Nguyen Thi Trang¹, Tran Danh Cuong^{1,3}, Do Thi Quynh², Vu Van Nga², Han Minh Thuy², Ngo Toan Anh³, Nguyen Hoang Phi², Le Thi Minh Phuong^{2,*}

¹Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung, Kim Lien, Dong Da, Hanoi, Vietnam

²VNU University of Medicine and Pharmacy, 144 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

³National Hospital of Obstetrics and Gynecology, 43 Trang Thi, Hoan Kiem, Hanoi, Vietnam

Received 17 July 2023

Revised 12 September 2023; Accepted 05 October 2023

Abstract: Edwards and Patau syndromes are severe genetic abnormalities. The consequences of these syndromes are often fatal in the fetus and neonate. Prenatal screening for these syndromes is important for early detection of birth defects. 212 medical records of pregnant women with normal pregnancies were selected using convenience sampling. Selection of 34 cases of Edwards or Patau pregnancy using a total sampling technique. We conducted a descriptive retrospective study to describe and compare various markers related to prenatal screening to establish the most appropriate diagnostic criteria. A history of spontaneous abortion is associated with an increased risk of subsequent pregnancies with Edwards' syndrome or Patau's syndrome. The nuchal translucency value was mainly concentrated below 2 mm, lower than the values observed in Trisomy 18 and 13 cases, predominantly in the 2-3 mm range. A threshold of 2.5 mm for nuchal translucency measurement had the highest detection rate for Edwards and Patau syndromes, and abnormal fetal heart rate was most commonly observed in trisomy cases on ultrasound examination. The MoM fβ-hCG concentration in the Edwards and Patau groups was predominantly concentrated in the low range (≤ 1), while the normal group showed a higher concentration in the range of 1-3. The MoM PAPP-A concentration in the normal group was commonly found in the range of 0.5-1, which was higher compared to the trisomy group.

Keywords: Edwards Syndrome, Patau Syndrome, Prenatal screening.

* Corresponding author.

E-mail address: phuongltm.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4542>

Đặc điểm sàng lọc trước sinh hội chứng Edward và Patau vào quý I thai kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Nguyễn Thị Trang¹, Trần Danh Cường^{1,3}, Đỗ Thị Quỳnh², Vũ Văn Nga², Hán Minh Thủy², Ngô Toàn Anh³, Nguyễn Hoàng Phi², Lê Thị Minh Phương^{2,*}

¹Trường Đại học Y Hà Nội, 1 Tôn Thất Tùng, Kim Liên, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội, 144 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

³Bệnh viện Phụ sản Trung ương, 43 Tràng Thi, Hoàn Kiếm, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 17 tháng 7 năm 2023

Chỉnh sửa ngày 12 tháng 9 năm 2023; Chấp nhận đăng ngày 05 tháng 10 năm 2023

Tóm tắt: Hội chứng Edward và Patau là những bất thường di truyền nặng, thường gây tử vong ở thai nhi và sơ sinh. Sàng lọc trước sinh các hội chứng này là quan trọng giúp phát hiện sớm dị tật bẩm sinh cho thai nhi. Mục tiêu của nghiên cứu là Mô tả, so sánh đặc điểm một số yếu tố liên quan đến sàng lọc trước sinh hội chứng Edward và Patau ở quý I thai kỳ. Nghiên cứu hồi cứu 212 hồ sơ thai phụ từ tuần thai 11 đến 13 tuần 6 ngày mang thai bình thường bằng phương pháp chọn mẫu thuận tiện không xác suất và chọn mẫu toàn bộ 34 trường hợp mang thai Edward hoặc Patau được khẳng định bằng karyotype trong thời gian nghiên cứu. Kết quả cho thấy Tiền sử sảy thai tự nhiên có liên quan đến nguy cơ thai tiếp theo mắc hội chứng Edward hoặc Patau. Giá trị khoảng sáng sau gáy (KSSG) tập trung chủ yếu ≤ 2 mm, thấp hơn các thai Trisomy 18 và 13 chủ yếu trong khoảng giá trị từ 2 mm – 3 mm. Ngưỡng KSSG 2,5 mm cho tỷ lệ phát hiện thai Edwards và Patau cao nhất và bất thường nhịp tim thai được ghi nhận nhiều nhất trên siêu âm thai các hội chứng này. Chỉ số MoM free β -hCG của nhóm thai Edwards và Patau tập trung ở miền giá trị thấp (≤ 1), trong khi ở nhóm thai bình thường chủ yếu ở mức giá trị cao hơn (1-3). Chỉ số MoM PAPP-A của nhóm thai bình thường phổ biến ở khoảng 0,5-1 cao hơn so với nhóm thai trisomy.

Từ khóa: Hội chứng Edwards, hội chứng Patau, Sàng lọc trước sinh.

1. Mở đầu

Hội chứng Trisomy là rối loạn di truyền đặc trưng bởi sự tăng thêm một bản sao của một nhiễm sắc thể trong nhân tế bào, dẫn đến sự phát triển bất thường của trẻ. Các hội chứng Trisomy thường gặp nhất là: Trisomy 21 (Hội chứng Down), Trisomy 18 (Hội chứng Edwards) và Trisomy 13 (Hội chứng Patau), chiếm 90% dị tật bẩm sinh với kiểu hình nặng [1]. Hội chứng Down là hội chứng Trisomy phổ biến nhất, với

tần số xảy ra ước tính là 1/700 trẻ sơ sinh tại Hoa Kỳ [2, 3]. Trong khi đó, hội chứng Edwards và Patau là hai trong số các hội chứng Trisomy có tỉ lệ xảy ra thấp hơn so với hội chứng Down, với tần số ước tính lần lượt là 1/3500 và 1/16.000 thai nhi [4, 5]. Tuy nhiên, những thai nhi mắc hội chứng Edwards và Patau thường có tỉ lệ tử vong cao hơn trong thời kỳ bào thai và sơ sinh so với các trường hợp mắc hội chứng Down [6]. Những trẻ sinh ra mắc Hội chứng Edward hoặc 13 phải đối mặt với khuyết tật tâm thần vận động, nhận

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: phuonglm.ump@vnu.edu.vn

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4542>

thức; mắc các dị tật về tim và thận hoặc thậm chí dẫn đến tử vong ngay từ khi trẻ sinh ra. Theo nghiên cứu của V. Glinianaia và các cộng sự tại Đại học Newcastle, Vương quốc Anh, ước tính tỉ lệ sống của trẻ mắc hội chứng Patau sau 4 tuần, 1 năm và 10 năm lần lượt là 34%, 17% và 11%; tỉ lệ sống sót tương ứng của trẻ mắc hội chứng Edward là 38%, 13% và 8% ở tại 13 thành phố lớn thuộc 9 nước Tây Âu [7]. Mặc dù các hội chứng Edwards và Patau không thường gặp như các bệnh lý mắc phải nhưng nó là gánh nặng về tâm lý, kinh tế cho cả gia đình và xã hội, là thiệt thòi lớn cho trẻ mắc hội chứng Trisomy.

Để chẩn đoán xác định, các thai phụ có nguy cơ cao bất thường NST phải thực hiện các thủ thuật xâm lấn như sinh thiết gai rau, chọc hút dịch ối để xác định chính xác bộ NST bằng các kỹ thuật Karyotype, QF-PCR, Bobs, FISH,... Mặc dù hiện nay các kỹ thuật này được cải tiến với sự hỗ trợ của siêu âm nhưng có thể gây sảy thai với tỉ lệ là 0,11 - 0,22% [8] và gây tai biến cho người mẹ như: rỉ ối, nhiễm trùng ối, chảy máu,... Do vậy, để giảm bớt rủi ro và đảm bảo an toàn cho mẹ và thai, trước khi tiến hành những kỹ thuật xâm lấn, các thai phụ sẽ được khuyến cáo thực hiện các xét nghiệm sàng lọc trước sinh để có những phát hiện, can thiệp sớm nhất những thai có nguy cơ cao dị tật bẩm sinh.

Sàng lọc trước sinh quý I thai kỳ là phương pháp phổ biến, ít xâm lấn trong sàng lọc trước sinh, giúp định hướng các trường hợp có nguy cơ cao mắc Hội chứng Edward và 13. Phương pháp này còn được gọi là test combined, là kết hợp giữa tuổi mẹ, siêu âm để phát hiện các bất thường trong ba tháng đầu của thai kỳ và xét nghiệm sinh hóa Double test (bao gồm 2 chỉ số: PAPP-A và free β -hCG). Thông qua phương pháp này có thể phát hiện khoảng 90% trường hợp thai Edwards và Patau với tỉ lệ âm tính giả là 5%. Siêu âm thai có thể phát hiện các dấu hiệu gợi ý về nguy cơ mắc hội chứng Hội chứng Edward và 13, bao gồm: tăng độ mờ da gáy, bất sản hoặc thiếu sản xương mũi, bất thường dòng chảy trong ống tĩnh mạch và qua van ba lá [9]. Các chỉ số sinh hóa PAPP-A và free β -hCG trong huyết thanh mẹ được chứng minh liên quan đến những bất

thường hội chứng Hội chứng Edward và 13 [10]. Các giá trị đo được chuyển đổi sang bội số trung vị MoM theo tuần thai của quần thể tham chiếu để đánh giá nguy cơ mắc Trisomy dựa trên tỉ lệ xác suất có thể gặp. Tuy nhiên, các giá trị này có thể khác nhau tùy theo chủng tộc, độ tuổi, dinh dưỡng,... của thai phụ, đó là những yếu tố đặc trưng của từng quần thể. Do đó, nhằm xác định các giá trị siêu âm và sinh hóa đặc trưng cho quần thể thai nhi tại Việt Nam, chúng tôi đã tiến hành thực hiện đề tài “Nghiên cứu đặc điểm sàng lọc trước sinh hội chứng Edward và Patau ở quý I thai kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương” với mục tiêu: i) Mô tả một số đặc điểm của thai phụ mang thai mắc hội chứng Edwards và Patau; và ii) So sánh đặc điểm một số yếu tố liên quan đến sàng lọc trước sinh hội chứng Edwards và Patau tại quý I thai kỳ.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thai phụ đến khám thai tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 5 năm 2022 đến tháng 4 năm 2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: i) Nhóm bệnh: tất cả các thai phụ được chẩn đoán xác định mắc hội chứng Trisomy 13, 18 bằng karyotype, có đầy đủ thông tin sàng lọc trước sinh bằng xét nghiệm Double test và siêu âm thai, được ghi chép đầy đủ về các nội dung cần thiết cho nghiên cứu; và ii) Nhóm chứng: các thai phụ hoàn toàn bình thường trên xét nghiệm Double test và siêu âm thai.

Tiêu chuẩn loại trừ: i) Thai nhỏ hơn 10 tuần 6 ngày hoặc lớn hơn 13 tuần 6 ngày, đa thai hoặc thai chết lưu; ii) Thai thụ tinh trong ống nghiệm IVF; và iii) Thai phụ mắc các bệnh lý về tâm thần.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

Chọn mẫu nghiên cứu: với thai bình thường, sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện không xác suất. Với thai mắc hội chứng Edward hoặc Patau chọn mẫu toàn bộ.

Cỡ mẫu nghiên cứu: thực tế, nghiên cứu thu thập được 26 hồ sơ thông tin bệnh nhân đủ theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, trong đó có 28 trường hợp mang thai mắc hội chứng Edward và 6 trường hợp mang thai mắc hội chứng Patau, còn lại là các trường hợp thai bình thường.

Thu thập thông tin của đối tượng nghiên cứu: thu thập đầy đủ thông tin các biến số, chỉ số dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu được thiết kế sẵn

2.3. Biến số nghiên cứu

- Các biến số về đặc điểm của thai phụ và thai nhi mắc hội chứng Edwards và Patau: tuổi mẹ, tiền sử mang thai, tỉ lệ thai Trisomy, KSSG, Bất thường siêu âm.

- Các biến số về đặc điểm một số chỉ số siêu âm và sinh hóa liên quan đến sàng lọc trước sinh một số hội chứng Trisomy vào quý I thai kỳ: Phân bố tuổi mẹ, Phân bố MoM fβ -hCG, Phân bố MoM PAPP-A, Phân bố KSSG.

2.4. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Số liệu sau khi thu thập sẽ được tổng hợp, nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 26.0 và Microsoft Exel 2019.

Xác định giá trị trung bình độ tuổi của các thai phụ trong nghiên cứu. Sử dụng kiểm định Chi-square test để kiểm tra mối liên quan giữa hai biến phân loại.

Xây dựng biểu đồ phân bố tần số của các chỉ số tuổi mẹ, KSSG, MoM PAPP-A, MoM fbHCG.

Sử dụng biểu đồ ROC lựa chọn điểm cut-off mà tại đó độ nhạy, độ đặc hiệu của các chỉ số là cao nhất/có giá trị trong sàng lọc thai mắc trisomy.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Các thông tin riêng liên quan đến đối tượng nghiên cứu được đảm bảo bí mật và mã hóa cơ sở dữ liệu. Nghiên cứu chỉ sử dụng số liệu trên hồ sơ kết quả sàng lọc của bệnh nhân, không ảnh hưởng đến quy trình khám chữa bệnh thông thường của thai phụ. Các hoạt động trong nghiên cứu này đều tuân thủ các quy định và nguyên tắc chuẩn mực về đạo đức nghiên cứu y sinh học của Việt Nam và quốc tế. Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Phụ sản Trung ương theo quyết định số 1042/CN-PSTW vào ngày 29/12/2020.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung

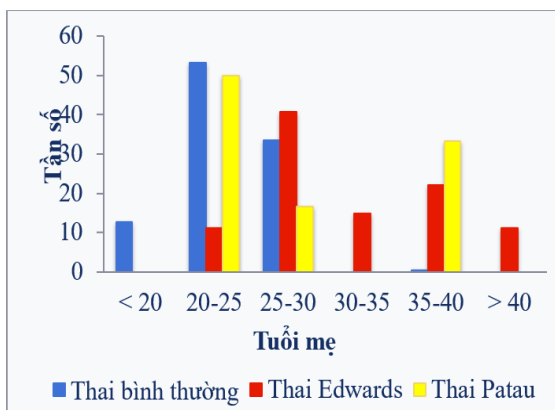
3.1.1. Tuổi mẹ

+ Phân bố tuổi thai phụ trong nghiên cứu

Theo các khuyến cáo hiện hành, phụ nữ trên 35 tuổi làm tăng nguy cơ sinh con mắc hội chứng trisomy. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi mẹ ≥ 35 tuổi, tần số thai phụ sinh con bình thường, Edwards và Patau lần lượt là 29,9%, 32,1% và 33,3%. Giá trị tuổi mẹ trung bình giữa 3 nhóm sinh này không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, ($p = 0,561 > 0,05$).

Bảng 1. Phân bố tuổi thai phụ trong nghiên cứu

| Tuổi thai phụ (năm) | Mang thai bình thường | | Mang thai Edwards | | Mang thai Patau | | p |
|----------------------------|-----------------------|-----------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-------|
| | Số lượng (n=212) | Tỷ lệ (%) | Số lượng (n=28) | Tỷ lệ (%) | Số lượng (n=6) | Tỷ lệ (%) | |
| < 35 | 140 | 70,1 | 19 | 67,9 | 4 | 66,7 | 0,561 |
| ≥ 35 | 72 | 29,9 | 9 | 32,1 | 2 | 33,3 | |
| Tổng | 212 | 100 | 28 | 100 | 6 | 100 | |
| Trung bình (Mean \pm SD) | 32,01 \pm 13,42 | | 31,7 \pm 11,26 | | 29,12 \pm 10,59 | | |
| Nhỏ nhất – Lớn nhất | 17,91– 45,43 | | 20,44 – 44,24 | | 22,66-39,71 | | |



Biểu đồ 1. Phân bố tuổi mẹ giữa thai bình thường và thai Trisomy.

+ Phân bố tuổi mẹ mang thai bình thường và thai Edward và Patau

Trên biểu đồ phân bố tuổi mẹ ở nhóm mang thai bình thường, khoảng tuổi mẹ chủ yếu 20-25 tuổi, trong khi ở nhóm thai Edwards, tuổi mẹ phổ biến từ sau 25 tuổi, và sau 30 tuổi tỉ lệ mang thai mắc hội chứng Edward và Patau cao hơn so với thai bình thường.

3.1.2. Đặc điểm tiền sử của các thai phụ

Trong 246 thai phụ tham gia nghiên cứu, không có thai phụ nào có tiền sử mang thai mắc trisomy. Sảy thai tự nhiên là tiền sử chiếm tỉ lệ lớn nhất ở thai Edwards (46,43%) và Patau (50%). Khi thực hiện kiểm định bằng Chi-square với giá trị $P=0,002 < 0,05$, cho thấy có sự khác biệt về tiền sử mang thai của các thai phụ mang thai bình thường và mang thai mắc hội chứng Edward hoặc Patau.

Bảng 2. Tiền sử thai phụ trong nghiên cứu

| Tiền sử thai phụ | Mang thai bình thường | | Mang thai Edwards | | Mang thai Patau | | Tổng | | p |
|-------------------|-----------------------|-----------|-------------------|-----------|-----------------|-----------|--------------|-----------|-------|
| | Số lượng (n=212) | Tỷ lệ (%) | Số lượng (n=28) | Tỷ lệ (%) | Số lượng (n=6) | Tỷ lệ (%) | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) | |
| Sinh non | 16 | 7,54 | 1 | 3,57 | 0 | 0 | 17 | 6,91 | >0,05 |
| Sảy thai tự nhiên | 88 | 41,5 | 13 | 46,43 | 3 | 50 | 104 | 42,27 | 0,002 |
| Không tiền sử | 108 | 50,96 | 14 | 50 | 3 | 50 | 125 | 50,82 | >0,05 |

Bảng 3. Phân bố tuổi thai theo từng nhóm Trisomy

| | Bình thường (n=212) | Hội chứng Edward (n=28) | Hội chứng Patau (n=6) |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|
| 11 tuần 0 ngày -11 tuần 6 ngày | 14,0% | 14,8% | 33,3% |
| 12 tuần 0 ngày -12 tuần 6 ngày | 52,8% | 59,3% | 50,0% |
| 13 tuần 0 ngày -13 tuần 6 ngày | 33,2% | 25,9% | 16,7% |

3.1.3. Phân bố tuổi thai

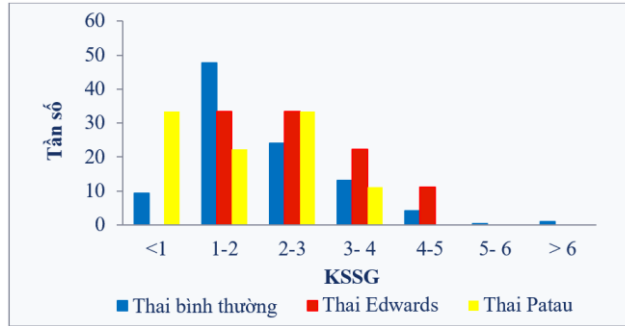
Sự phân bố tuổi thai ở 3 nhóm thai Edwards, Patau và bình thường ở nghiên cứu này phổ biến ở khoảng thời gian: từ 12 tuần 2 ngày - 12 tuần 5 ngày trong giai đoạn sàng lọc Double test.

3.2. Đặc điểm trên siêu âm

Đặc điểm về KSSG của thai nhi trên siêu âm

Sự phân bố KSSG các thai Hội chứng Edward và 13 chủ yếu trong khoảng giá trị từ

2 mm – 3 mm cao hơn so với nhóm thai bình thường (chủ yếu có giá trị ≤ 2 mm). Theo ngưỡng phân biệt KSSG tăng dần, tỉ lệ phát hiện (DR%) ở cả nhóm thai Edwards và Patau giảm dần. Tuy nhiên, giá trị dự đoán dương tính (PPV%) ở nhóm thai Edwards có xu hướng tăng, và ở nhóm thai Patau lại có xu hướng giảm. Đối với cả nhóm thai Edwards và Patau, khi sử dụng ngưỡng KSSG 2,5 mm thì cho độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất.



Biểu đồ 2. Phân bố KSSG giữa thai bình thường và thai Trisomy.



Hình 1. Độ nhạy và độ đặc hiệu theo ngưỡng phân biệt KSSG.

Bảng 4. Giá trị của KSSG để phát hiện thai Trisomy

| Ngưỡng phân biệt (mm) | Thai bình thường (n) | Thai Edwards (n) | Thai Patau (n) | Tỷ lệ phát hiện DR% | Giá trị dự đoán dương tính PPV% | p |
|-----------------------|----------------------|------------------|----------------|---------------------|---------------------------------|-------|
| 2,5 | 77 | 16 | 2 | 6,67-0,92 | 16,67-2,53 | 0,065 |
| 3,0 | 49 | 10 | 1 | 4,17-0,46 | 16,94-2 | 0,151 |
| 3,5 | 24 | 6 | 0 | 2,5-0 | 20-0 | 0,295 |
| 4,0 | 14 | 3 | 0 | 1,25-0 | 17,65-0 | 0,636 |

Đặc điểm về các bất thường trên siêu âm khác

Bảng 5. Các bất thường trên siêu âm thai Edwards

| | Thai Edwards | | Thai bình thường | | p |
|---------------|--------------|-----------|------------------|-----------|--------|
| | Số lượng | Tỷ lệ (%) | Số lượng | Tỷ lệ (%) | |
| Bụng | 1 | 3,57 | 2 | 0,94 | 0,889 |
| Rau | 1 | 3,57 | 1 | 0,47 | 0,552 |
| Chi | 1 | 3,57 | 0 | 0 | 0,57 |
| Đầu | 1 | 3,57 | 0 | 0 | 0,742 |
| Phù | 0 | 0 | 1 | 0,47 | 0,971 |
| Nhịp tim thai | 10 | 35,71 | 90 | 42,45 | < 0,01 |
| Tổng | 14 | 50 | 94 | 44,33 | |

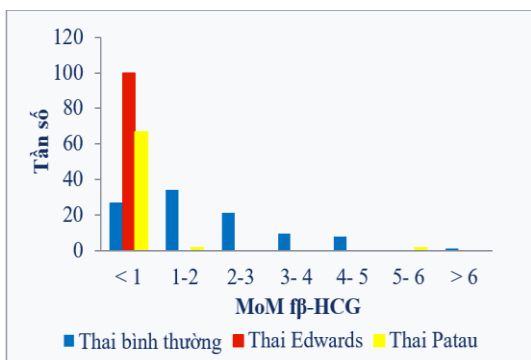
Bảng 6. Các bất thường trên siêu âm thai Patau

| | Thai Patau | | Thai bình thường | | p |
|---------------|------------|-----------|------------------|-----------|-------|
| | Số lượng | Tỷ lệ (%) | Số lượng | Tỷ lệ (%) | |
| Bụng | 0 | 0 | 2 | 0,94 | 0,878 |
| Rau | 0 | 0 | 1 | 0,47 | 0,437 |
| Phù | 0 | 0 | 1 | 0,47 | 0,924 |
| Nhịp tim thai | 2 | 33,33 | 90 | 42,45 | 0,018 |
| Tổng | 2 | 33,33 | 94 | 44,33 | |

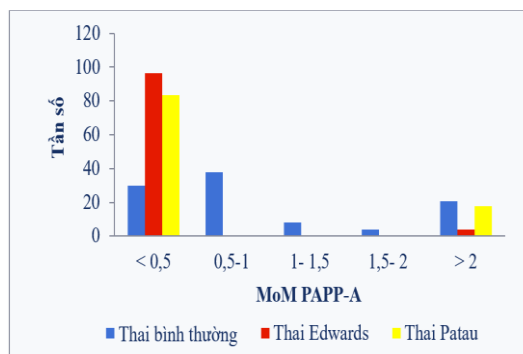
Trên các kết quả siêu âm, nhóm thai mắc Hội chứng Edward và 13 thường có ít bất thường về hình thái bên ngoài (chỉ có 4 trường hợp thuộc nhóm thai Edwards), trong khi sự bất thường về nhịp tim thai lại ghi nhận được 12 trường hợp, tỷ lệ lần lượt 35,71% ở nhóm thai Edwards và 33,33% ở nhóm thai Patau. Khi thực hiện kiểm định bất thường nhịp tim thai bằng phương pháp Chi-square ở nhóm thai Hội chứng Edward và 13 đều có $P < 0,05$, cho thấy sự bất thường về nhịp tim thai có liên quan đến tăng nguy cơ mang thai Hội chứng Edward và 13.

3.3. Đặc điểm các chỉ số sinh hóa ở huyết thanh thai phụ

Sự phân bố chỉ số MoM free β -hCG ở nhóm thai Edwards và Patau tập trung ở miền giá trị thấp (≤ 1), trong khi ở nhóm thai bình thường chủ yếu ở mức giá trị cao hơn (1-3). Sự phân bố MoM PAPP-A của thai Hội chứng Edward và 13 phổ biến ở miền giá trị thấp (0-0,5) còn ở nhóm thai bình thường chủ yếu ở mức cao hơn (0,5-1).



Biểu đồ 3. Phân bố MoM β - HCG giữa thai bình thường và thai Trisomy



Biểu đồ 4. Phân bố MoM PAPP-A giữa thai bình thường và thai Trisomy.

4. Bàn luận

4.1. Về kết quả mô tả một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tuổi mẹ luôn được xem là yếu tố quan trọng để sàng lọc trước sinh và nguy cơ mang thai mắc hội chứng trisomy, trong đó có hội chứng Edward hoặc Patau. Trên thế giới hiện nay, đa số

các nước vẫn sử dụng ngưỡng sàng lọc là ≥ 35 tuổi, tuy nhiên Pháp và Na Uy lại sử dụng ngưỡng sàng lọc là 38 tuổi [11]. Mặc dù nguy cơ sinh con Hội chứng Edward và Patau tăng lên theo tuổi mẹ, tuy nhiên theo nghiên cứu của bác sĩ Kroes và cs (2014) trên 1110 thai nhi dị tật bất thường ở Bỉ trong thời gian từ 1980 –2011, tỷ lệ thai Edward và Patau với tuổi mẹ < 35 tuổi đều

đạt khoảng 69% [12]. Trên cơ sở đó, tỉ lệ thai Edwards và Patau có tuổi mẹ < 35 trong nghiên cứu lần lượt là 67,9% và 66,7%, tương đương với kết quả của Kroes. Tuy nhiên sự khác biệt tuổi mẹ giữa các nhóm mang thai bình thường, Edwards và Patau trong nghiên cứu này không có ý nghĩa thống kê với p - value = 0,561 (p > 0,05).

Theo Bảng 1, các thai phụ có độ tuổi dao động từ 17,91 – 45,43 tuổi. Tuổi mẹ trung bình của nhóm thai Edwards, Patau, bình thường lần lượt là: 31,7±1,19, 29,12±2,93, 32,01±0,42, kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của bác sĩ Kroes và cộng sự (2014), trong đó tuổi mẹ trung bình của nhóm mang thai Patau là 30,3 tuổi, dao động từ 27 đến 42 tuổi, và tuổi mẹ trung bình của nhóm Hội chứng Edward là 31,6 tuổi, dao động từ 22 đến 42 tuổi [12]. Mặc dù vậy, tỉ lệ phụ nữ mang thai mắc hội chứng Edwards và Patau có tuổi ≥ 35 lần lượt là: 32,1%, 33,3%, tuy nhiên tỷ lệ này cũng không khác biệt đáng kể so với tỷ lệ thai bình thường có tuổi mẹ ≥ 35 tuổi (29,9%). Lý do được cho là sau 35 tuổi, phụ nữ thường có ít nhu cầu sinh con hơn so với nhóm tuổi trẻ hơn, dẫn đến tỉ lệ đánh giá trên không có sự khác biệt.

Khảo sát về tiền sử thai sản của các thai phụ, mặc dù trong mẫu nghiên cứu không có thai phụ nào có tiền sử mang thai mắc một trong các hội chứng trisomy nhưng một tỉ lệ đáng kể thai phụ trong nhóm thai hội chứng Edward và hội chứng Patau gặp vấn đề về tiền sử sinh non, tiền sử sảy thai tự nhiên. Cụ thể, ở nhóm mang thai mắc hội chứng Edward, 3,57% thai phụ có tiền sử sinh non và 46,43% thai phụ có tiền sử sảy thai tự nhiên hoặc hút thai. Ở nhóm mang thai mắc hội chứng Patau, có 3 người (chiếm 50%) có tiền sử sảy thai tự nhiên. Giá trị p-value = 0,002 < 0,05 cho thấy các thai phụ đã có những vấn đề liên quan đến tiền sử sinh trước đó sẽ có nguy cơ mang thai Trisomy trong lần tiếp theo.

Thời điểm thai phụ đến khám sàng lọc trước sinh phổ biến ở tuần thứ 12 của giai đoạn sàng lọc Double test, điều này cũng tương thích với nghiên cứu của Souka (2004) đánh giá rằng tuổi thai lý tưởng làm xét nghiệm Double test nên là 12 tuần vì khi đó sẽ có sự tương tác giữa nồng độ các chất sinh hóa và các bất thường của hội

chứng Trisomy; kết hợp với siêu âm trong ba tháng đầu không chỉ để sàng lọc Hội chứng Edward và Patau mà còn để chẩn đoán số lượng dị tật thai nhi ngày càng tăng [13].

4.2. Đặc điểm trên siêu âm

Biểu đồ phân bố KSSG của thai nhi cho thấy phân bố KSSG của các thai mắc Hội chứng Edward và Hội chứng Patau chủ yếu trong khoảng giá trị từ 2 mm-3 mm, vượt cao hơn so với nhóm thai bình thường (chủ yếu ở giá trị ≤ 2 mm). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Shiefa, khi cho thấy phần lớn kết quả đo KSSG đối với nhóm thai mắc hội chứng Edward và Patau cao hơn so với nhóm thai bình thường [14].

Mặt khác khi ngưỡng phân biệt KSSG tăng dần thì tỉ lệ phát hiện (DR%) ở cả nhóm mang thai mắc hội chứng Edwards và Patau giảm dần. Có nghĩa là việc phát hiện bệnh nhân bất thường sẽ khó hơn và có thể dẫn đến việc bỏ sót các trường hợp mắc bệnh. Tuy nhiên, giá trị tiên đoán dương tính (PPV%) ở nhóm thai Edwards tăng lên khi tăng ngưỡng phân biệt KSSG, điều này có nghĩa là việc chẩn đoán các trường hợp mang thai hội chứng Edward sẽ chính xác hơn. Một nghiên cứu của Liao và cộng sự (2003) đã phát hiện ra rằng tăng ngưỡng KSSG cũng có thể làm tăng đáng kể tỉ lệ phát hiện Trisomy, nhưng giá trị tiên đoán dương tính không thay đổi [15]. Trong nghiên cứu của Barati và cộng sự (2011), chỉ ra rằng tăng ngưỡng KSSG có thể giảm giá trị tiên đoán dương tính, làm giảm khả năng phát hiện Trisomy [16].

Nghiên cứu của chúng tôi, ở ngưỡng KSSG 2,5 mm đánh giá ở nhóm thai mắc hội chứng Edward và hội chứng Patau cho giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu là cao nhất. Thực tế, tại Việt Nam đang sử dụng ngưỡng sàng lọc KSSG là 3 mm, nhưng kết quả nghiên cứu của chúng tôi không hề mâu thuẫn với thực tế thực hành lâm sàng. Lý do là theo nghiên cứu của Dương Văn Chương (2018) thì ngưỡng 2,5-3 mm đã là dấu hiệu cảnh báo nguy cơ cao sàng lọc thai Trisomy. Cụ thể trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy khoảng 2,5-3 mm có giá trị nhất để phân biệt

giữa thai bình thường và thai Trisomy. Ngoài ra, trong thực tế lâm sàng, tùy đơn vị và tùy khuyến cáo có thể lựa chọn ngưỡng phù hợp để nâng cao hiệu quả sàng lọc.

Trong số các bất thường siêu âm, bất thường về nhịp tim là phát hiện nhiều nhất ở thai nhi mắc Hội chứng Edward (10 ca bệnh) và hội chứng Patau (2 ca bệnh). Khi tiến hành kiểm định bằng phương pháp Chi-square trong nhóm thai mắc Hội chứng Edward và 13, cả hai đều cho giá trị $P < 0,05$, cho thấy sự liên quan giữa bất thường nhịp tim thai và sự tăng nguy cơ mang thai Trisomy. Hiện tượng này có thể được giải thích bởi vì các hội chứng Trisomy gây nên các tình trạng dị tật phát triển trong thai nhi, ảnh hưởng đến các bộ phận của cơ thể, bao gồm cả tim. Theo nghiên cứu được thực hiện bởi Springett và đồng nghiệp (2015) trên dữ liệu thai phụ từ 16 quốc gia châu Âu từ năm 2000-2011 đã chỉ ra rằng bất thường về tim là loại bất thường phổ biến nhất ở thai mắc Trisomy 18 (hội chứng Edward) và Trisomy 13 (hội chứng Patau). Cụ thể, trong số 468 thai mắc Trisomy 18, 80% có bất thường về tim, và trong số 240 thai mắc Hội chứng Patau, 57% có dị tật tim [17]. Trong “Nghiên cứu chẩn đoán trước sinh trong dị tật tim bẩm sinh thường gặp” của Bùi Hải Nam và cộng sự (2023) nghiên cứu 370 thai phụ chẩn đoán có dị tật tim bẩm sinh bằng siêu âm cho thấy thai dị tật tim bẩm sinh mắc hội chứng Trisomy 18 chiếm tỉ lệ cao với 41,91%, Hội chứng Patau với 3,6% và tình trạng thông liên thất chiếm tỉ lệ lớn nhất với 51,20% [18]. Do đó, khi phát hiện bất thường nhịp tim trên siêu âm thai nhi, nghi ngờ về khả năng mắc Trisomy sẽ tăng lên và đây là một yếu tố gợi ý quan trọng để phân biệt nhóm thai mắc Trisomy và nhóm thai bình thường.

4.3. Đặc điểm các chỉ số sinh hóa ở huyết thanh thai phụ

Đối với chỉ số MoM free β -hCG, nhóm thai Edwards và Patau tập trung ở miền giá trị thấp (≤ 1), trong khi nhóm thai bình thường chủ yếu ở mức giá trị cao hơn (1-3). Chỉ số MoM PAPP-A của thai mắc Trisomy 18 và Hội chứng Patau phân bố chủ yếu ở miền giá trị thấp (0-0,5), trong

khi nhóm thai bình thường chủ yếu ở mức giá trị cao hơn (0,5-1). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Shiefa và cộng sự (2013), nghiên cứu sử dụng sàng lọc sinh hóa Double test và siêu âm KSSG trong giai đoạn tam cá nguyệt đầu tiên của thai kỳ [14]. Ở nghiên cứu đó, hầu hết các trường hợp mang thai mắc hội chứng Edward hoặc Patau có giá trị MoM free β -hCG và PAPP-A trong huyết thanh của mẹ giảm đáng kể so với nhóm thai phụ bình thường.

Tương tự, trong nghiên cứu của bác sĩ Natasa Tul và đồng nghiệp (1999) tại Bệnh viện King's College, Anh Quốc, sàng lọc trước sinh Trisomy 18 được thực hiện bằng cách kết hợp xét nghiệm sinh hóa 2 chỉ số free β -hCG và PAPP-A, cùng với đánh giá siêu âm đo KSSG trên 50 trường hợp thai mắc Trisomy 18 và 947 trường hợp thai đối chứng [19]. Kết quả cho thấy giá trị MoM của free β -hCG trong huyết thanh mẹ giảm đáng kể (0,281 MoM) so với nhóm thai bình thường. Tương tự, nồng độ PAPP-A trong huyết thanh cũng giảm (0,177 MoM), trong khi giá trị KSSG trung bình cao hơn đáng kể (khoảng 3,272 mm) so với nhóm thai bình thường [19]. Việc sử dụng 2 chỉ số sinh hóa MoM free β -hCG, PAPP-A và giá trị KSSG là các dấu hiệu để đánh giá nguy cơ Trisomy 18 và 13, cung cấp thông tin bổ sung và tăng đáng kể độ chính xác của sàng lọc trước sinh Trisomy và phân biệt đặc điểm giữa các nhóm thai Trisomy 18 và 13; cũng như phân biệt thai Trisomy và thai bình thường với nhau.

5. Kết luận

Có sự khác biệt về tuổi mẹ, độ mờ da gáy, bất thường về nhịp tim thai và các chỉ số fbHCG, PAPP-A giữa nhóm thai Trisomy so với thai bình thường.

Lời cảm ơn

Chúng tôi muốn gửi lời cảm ơn tới thầy cô, cán bộ Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện cho nhóm nghiên cứu thu thập số liệu, tiến hành nghiên cứu này.

Nghiên cứu được thực hiện trong khuôn khổ của đề tài cơ sở cấp Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội: “Nghiên cứu đặc điểm một số chỉ số sinh hóa và siêu âm thai trong sàng lọc trước sinh hội chứng Down ở quý I thai kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương”.

Tài liệu tham khảo

- [1] R. Mofteh, S. Marzouk, D. E. Kaffash, R. Varon, C. Bommer, M. Karbasiyan, H. Neitzel, QF-PCR As a Molecular-Based Method for Autosomal Aneuploidies Detection, *Advances in Reproductive Sciences*, No. 4, 2013, pp. 21-28, <https://doi.org/10.4236/arsci.2013.13004>
- [2] S. G. Gabbe, J. R. Niebyl, J. L. Simpson, M. B. Landon, *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, Elsevier, Netherlands, 2016.
- [3] C. T. Mai, J. L. Isenburg, M. A. Canfield et al., National Population-Based Estimates for Major Birth Defects, 2010-2014, *Birth Defects Res*, Vol. 111, No. 18, 2019, pp. 1420-1435.
- [4] W. C. M. Hance, R. Gertler, *A Practice of Anesthesia for Infants and Children (Sixth Edition)*, Elsevier, Amsterdam, 2019, pp. 355-392.
- [5] G. K. Aaron, M. A. Cervinski, R. D. Nerenz, Chapter 15 - Pregnancy and the Fetus, In: Winter WE, Holmquist B, Sokoll LJ, Bertholf RL, eds. *Handbook of Diagnostic Endocrinology (Third Edition)*, Academic Press, 2021, pp. 543-579.
- [6] C. Vendola, M. Canfield, S. P. Daiger et al., Survival of Texas Infants Born with Trisomies 21, 18, and 13, *Am J Med Genet A*, Vol. 152A, No. 2, 2010, pp. 360-366.
- [7] S. V. Glinianaia, J. Rankin, J. Tan et al., Ten-Year Survival of Children with Trisomy 13 or Trisomy 18: A Multi-Registry European Cohort Study, *Arch Dis Child*, Vol. 108, No. 6, 2023, pp. 461-467.
- [8] R. Akolekar, J. Beta, G. Picciarelli, C. Ogilvie, F. D'Antonio, Procedure-Related Risk of Miscarriage Following Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling, *Ultrasound Obstet Gynecol*, Vol. 45, No. 1, 2015, pp. 16-26.
- [9] K. H. Nicolaides, N. J. Sebire, R. Snijders, *The 11-14 Week Scan: the Diagnosis of Fetal Abnormalities*, Parthenon Press, 1999.
- [10] K. Spencer, A. W. Liao, H. Skentou, S. Cicero, K. H. Nicolaides, Screening for Triploidy by Fetal Nuchal Translucency and Maternal Serum-Free Beta-HCG and PAPP-A at 10-14 Weeks of Gestation, *Prenat Diagn*, Vol. 20, No. 6, 2000, pp. 495-499.
- [11] European Surveillance of Congenital Anomalies – EUROCAT, *Prenatal Screening Policies in Europe*, Northern Ireland, 2010.
- [12] I. Kroes, S. Janssens, P. Defoort, Ultrasound Features in Trisomy 13 (Patau Syndrome) and Trisomy 18 (Edwards Syndrome) in a Consecutive Series of 47 Cases, *Facts Views Vis Obgyn*, Vol. 6, No. 4, 2014, pp. 245-249.
- [13] A. P. Souka, A. Pilalis, Y. Kavalakis, Y. Kosmas, P. Antsaklis, A. Antsaklis, Assessment of Fetal Anatomy at the 11-14-Week Ultrasound Examination, *Ultrasound Obstet Gynecol*, Vol. 24, No. 7, 2004, pp. 730-734.
- [14] S. Shiefa, M. Amargandhi, J. Bhupendra, S. Moulali, T. Kristine, First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β -hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome, and Edward Syndrome, *Indian J Clin Biochem*, Vol. 28, No. 1, 2013, pp. 3-12.
- [15] A. W. Liao, N. J. Sebire, L. Geerts, S. Cicero, K. H. Nicolaides, Megacystis at 10-14 Weeks of Gestation: Chromosomal Defects and Outcome According to Bladder Length, *Ultrasound Obstet Gynecol*, Vol. 21, 2003, pp. 338-341.
- [16] M. Barati, M. Zargar, S. Masihi, S. Taherpour, Evaluation of Nuchal Translucency Measurement in First-Trimester Pregnancy, *International Journal of Fertility & Sterility*, Vol. 5, No. 1, 2011, pp. 35-38.
- [17] A. Springett, D. Wellesley, R. Greenlees et al., Congenital Anomalies Associated with Trisomy 18 or Trisomy 13: A Registry-Based Study in 16 European Countries, 2000-2011, *Am J Med Genet A*, Vol. 167A, No. 12, 2015, pp. 3062-3069.
- [18] B. H. Nam, *Research on Prenatal Diagnosis of Common Congenital Heart Defects*, Doctoral thesis, Hanoi Medical University, 2023 (in Vietnamese).
- [19] N. Tul, K. Spencer, P. Noble, C. Chan, K. Nicolaides, Screening for Trisomy 18 by Fetal Nuchal Translucency and Maternal Serum Free Beta-HCG and PAPP-A at 10-14 Weeks of Gestation, *Prenat Diagn*, Vol. 19, No. 11, 1999, pp. 1035-1042.