

Định nghĩa lệch bội

Tình trạng thừa/ thiếu 1 nhiễm sắc thể, dẫn đến mất cân bằng số lượng nhiễm sắc thể tế bào.

Cơ thể có 23 NST, 1 lớn nhất, 21 nhỏ nhất

Kết quả của lệch bội thường gặp nhất là thất bại thai nghén tự phát. Nếu sống, thai này sẽ có khiếm khuyết bẩm sinh. Không được đồng nhất việc có khiếm khuyết bẩm sinh trước sinh trên siêu âm với khiếm khuyết thấy được sau sinh.

Tầm soát lệch bội:

Sẽ có 2 kết quả:

Dương tính: thai phụ nguy cơ cao hơn so với lý thuyết có 1 thai kỳ lệch bội

Âm tính: thai phụ nguy cơ thấp hơn so với lý thuyết có 1 thai kỳ lệch bội

=> ngưỡng phân định: cutoff:

1/100: nguy cơ rất cao, vùng đen

1/100-1/250: nguy cơ cao, vùng xám gần đen

1/250-1/1000: nguy cơ trung bình, vùng xám gần trắng

1/1000: nguy cơ thấp, vùng trắng

Ngưỡng này dựa trên lợi ích đem lại cho thai phụ (dương thật - độ nhạy DR) so với những can thiệp quá mức test chẩn đoán (dương giả FPR)

Dương thật: độ nhạy DR = 1 - âm giả

Âm thật: độ đặc hiệu = 1- dương giả FPR

PPV: tiên đoán dương: những người dương thật trong những người dương

NPV: tiên đoán âm: những người âm thật trong những người âm

Dương thật: độ nhạy DR = 1 - âm giả

Âm thật: độ đặc hiệu = 1- dương giả FPR

PPV: tiên đoán dương: những người dương thật trong những người dương

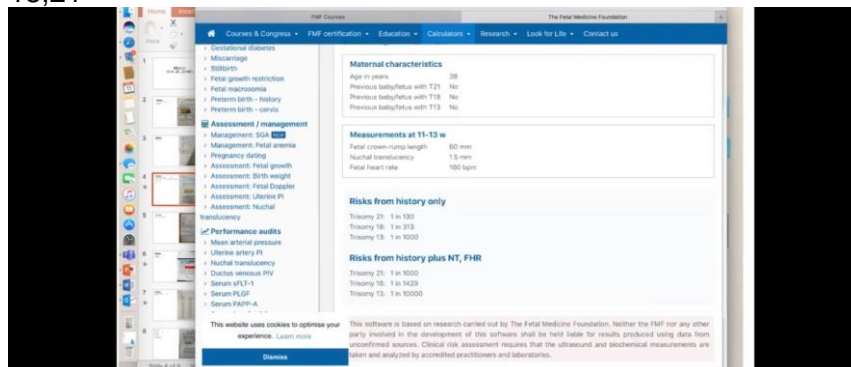
NPV: tiên đoán âm: những người âm thật trong những người âm

Các test tầm soát:

TỐI ƯU NHẤT LÀ PHỐI HỢP GIỮA HÌNH ẢNH (SIÊU ÂM HÌNH THÁI HỌC SỚM TCN1) VÀ NIPS - ANL

1. Test huyết thanh:

Nguy cơ nền tảng: nguy cơ tính theo **tuổi mẹ**, tiền căn **con trước đây có lệch bội** T13, 18,21



Nguy cơ huyết thanh: là các nguy cơ tính toán được từ sản phẩm lấy từ huyết thanh mẹ
=> Double test (11w-13w6d) : P-APPa, free beta-hcg
=> Triple test (16w-18w6d): AFP, free beta-hcg, uE3
Các chất này có nguồn gốc bánh nhau, có vai trò chẩn đoán kết cục thai kỳ.
Nguy cơ tính toán: nguy cơ huyết thanh hiệu chỉnh theo nguy cơ nền tảng

Kết quả double test:

Thai kỳ bình thường, P-APPa tăng dần, beta hCG giảm dần. Trong thai kỳ trisomy T21, P-APPa giảm dần, free beta hCG tăng dần

Để tăng hiệu quả double test, người ta phối hợp thêm siêu âm khoảng đầu âm sau gáy NT
=>

combined test: có độ nhạy 85%, dương giả 5%

Lý giải:

Nhạy 85%: có 15% thai kỳ trisomy 21 bị bỏ sót khi sử dụng combined test

Kết quả triple test:

AFP: do túi noãn hoàng, gan, ống tiêu hóa => giảm dần sau 13 tuần, nếu khiếm khuyết ống thần kinh NTD hoặc thoát vị rốn sẽ tăng dần

sự tăng lên gợi ý trisomy 21, 18

Free beta hCG

UE3: trong thai kỳ bình thường sẽ tăng dần, nếu giảm xuống gợi ý t13, 18, 21

Triple test có độ nhạy thấp hơn double test (50-70%), phát hiện trisomy muộn hơn

Một cách thường quy, người ta sẽ làm combined test trước, sau đó sẽ phối hợp với test không xâm lấn cfDNA. Triple test chỉ sử dụng cho thai phụ quên làm hoặc muốn thoát xác.
Có 3 loại:

Stepwise sequential: bắt buộc triple test cho thai kỳ trên 1:100

Contingent sequential: áp dụng tại Việt Nam

Nguy cơ cao => test chẩn đoán

Nguy cơ vùng xám => cfDNA/triple test => phân định nguy cơ cao/thấp

Nguy cơ thấp => theo dõi

Integrated: có DR cao nhất, nhưng do công bố kết quả muộn nên không áp dụng ở Việt Nam

Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả huyết thanh:

- (1) MoM (số trung vị, phụ thuộc dân số, ý nghĩa là nguy cơ lệch bội cao gấp bao nhiêu lần so với mức bình quân dân số),
- (2) vận chuyển,
- (3) khả năng siêu âm

MoM: so sánh với 1 là bình thường.

Ví dụ, trong double test, PAPPa <1 là bất thường, bhCG >1 là bất thường

Trong triple test, AFP >1 bất thường, bhCG >1 bất thường, uE3 <1 bất thường

Số trung vị phụ thuộc vào các yếu tố sau:

Chủng tộc

Thai kỳ IVF:

Khi mà có trứng hiến tặng, các xét nghiệm huyết thanh là cân nhắc, tại vì nguy cơ nền tảng, nói là tuổi mẹ, thật sự là tuổi của trứng, là phụ thuộc vào người hiến

Đối với thai kỳ song thai, các kết quả huyết thanh sẽ bị ảnh hưởng, chỉ có duy nhất hình ảnh học (siêu âm) là không bị ảnh hưởng

Tiền căn hút thuốc lá

Tiểu đường

So sánh 2 cái:

*Combined test: chỉ có tác dụng phát hiện trisomy 13, 18, 21, nhưng thực hiện trên cả huyết thanh học, và hình ảnh học, nên độ **phát hiện sẽ tốt hơn** triple test, **thực hiện sớm hơn***
*Triple test: chỉ đánh giá nguy cơ huyết thanh của trisomy 13, 18, 21, tuy nhiên do có AFP nên nó **sàng lọc được dị tật ống thần kinh***

2. SIÊU ÂM

Siêu âm là 1 xét nghiệm được thực hành thường quy cho mọi thai phụ, giúp phát hiện thai có bất thường cấu trúc có thể quan sát được liên quan đến lệch bội

SIÊU ÂM HÌNH THÁI TAM CÁ NGUYỆT 1:

- định tuổi thai
- Định major marker (khảo sát cấu trúc thai)
- Định soft marker:

Sự ra đời của NIPT làm giảm giá trị của các chỉ báo khác ngoài NT:

- + NT > bpv 95
- + Đảo ngược sóng ống tĩnh mạch
- + Phụt ngược ở valve 3 lá
- + Góc hàm mặt > 90 độ
- + Thiếu/ bất sản mũi
- Khảo sát bệnh lý mẹ sớm (Doppler động mạch tử cung trong tiền sản giật)

SIÊU ÂM TAM CÁ NGUYỆT HAI

- Thường quy là siêu âm hình thái học 20w-24w6d
- Có thể thực hiện siêu âm khảo sát hình thái sớm đánh giá các soft marker (giai đoạn 15 tuần - 18 tuần 6 ngày), giai đoạn này thai vẫn di động tốt, ngôi chưa xác định, dễ khảo sát

Các soft marker thường gặp:

- (1) Giãn não thất
- (2) Thiếu sản xương mũi
- (3) Nếp gấp da gáy dày
- (4) Động mạch dưới đòn lạc chỗ
- (5) Nốt phản âm sáng ở tim
- (6) Ruột tăng âm
- (7) Xương đùi ngắn
- (8) Giãn bể thận (4mm từ tuần 16-20)

Các soft marker có khả dĩ dương, chứng tỏ là nguy cơ lệch bội tăng lên bao nhiêu lần so với bình thường. Do đây là thông số kết hợp nên nhân chung với nguy cơ huyết thanh và tỷ số khả dĩ âm cũng những cái không xuất hiện

Việc không xuất hiện bất kỳ 1 soft marker nào có thể làm cho nguy cơ huyết thanh giảm đến 10 lần, nên soft-marker có thể dùng để thoát xám cho những cái nguy cơ ở vùng xám gần trắng (1/250-1/1000)

NIIPS: DR 99%, FPR 1%

Bản chất là mảnh tế bào vỡ của tế bào gai nhau (gần giống thai) phóng thích vào tuần hoàn máu mẹ, được phân tích so sánh với 1 thai kỳ bình thường đẳng bội. Việc xuất hiện lệch bội sẽ có lượng NST cao hơn so với mức bình thường.

- Thời gian: hiện nay có thể thực hiện từ 9.5 tuần, ưu tiên ở các thai phụ lớn tuổi/ tiền căn có con bị Down muốn xét nghiệm sớm cho thai.
- Z-score: khi so sánh 1 thai kỳ đẳng bội bình thường (X) so với 1 thai kỳ cần khảo sát (X') để ra được 1 mốc gọi là Z score, công thức tùy lab, không phải đơn thuần cộng trừ.

Khi Z-score >3 thì tăng có ý nghĩa

- Các bước đọc 1 kết quả NIPT:

(1) CfDNA có đủ hay không

Thông thường lượng cell free DNA phải từ 2-4% trở lên, nếu không sẽ bị âm giả. Các nguyên nhân làm giảm cfDNA con:

- Mẹ ung thư, béo phì, ghép tạng, dùng kháng đông
- NIPT dùng để khảo sát các nhiễm sắc thể 21, 18, 13, X, Y, tuy nhiên nhạy nhất với 21, còn 4 NST còn lại nhạy giảm dần
- Tùy theo kĩ thuật mà NIPT có thể khảo sát các đột biến major NST khác và đơn gene như HC Digeorge và thalassemia
- **Không dùng cho song thai, mang thai hộ/ xin trứng**

Đối với 1 thai kỳ nguy cơ cao trisomy 13, 18, 21, cfDNA dùng để tầm soát đầu tay, nhưng không là test chẩn đoán xác định

Đối với 1 thai kỳ nguy cơ thấp, chẩn đoán đầu tay là combined test, nếu nguy cơ thuộc vùng xám thì sẽ chỉ định cfDNA để giúp thoát xám

- Theo khuyến cáo SMFM:

- (1) Khi đã sử dụng NIPT để làm test tầm soát đầu tay, việc phối hợp với siêu âm không còn đơn thuần là chỉ sử dụng NT để tìm chỉ dấu lệch bội mà phải kết hợp với khảo sát hình thái học và tầm soát tiền sản giật mẹ
- (2) Việc xuất hiện 1 soft-marker trên 1 NIPT âm tính không có nghĩa là phải làm test chẩn đoán
- (3) Việc xuất hiện 1 major marker trên siêu âm đồng nghĩa với test xâm lấn khảo sát karyotype và microarray DNA. NIPT lúc này không còn được khuyến cáo nữa (nhưng không chống chỉ định, như ca trong broken heart, người ta vẫn cho làm NIPT với 1 NT rất dày, để dễ thuyết phục thai phụ hơn)

TEST CHẨN ĐOÁN:

- Là test xâm lấn, lấy trực tiếp vật chất di truyền thai, nên cho phép xác định chấm dứt thai kỳ nhưng nguy cơ là làm mất thai
- Luôn phải nghe tim thai sau khi thực hiện
- Có 3 test chẩn đoán:

SINH THIẾT GAI NHAU	CHỌC ỒI	CHỌC MÁU CUỐNG RÓN
<p>Thực hiện 12-14w Mục đích: lấy tế bào gai nhau khảo sát bộ di truyền thai nhi</p> <p>Thường thực hiện qua ngã bụng, ít âm đạo, dưới hướng dẫn đầu dò siêu âm Nguy cơ: nhiễm trùng, chảy máu, mất thai, thất bại khi</p>	<p>Thực hiện 15w trở đi Mục đích: xác định lệch bội (không lo thể khảm), nhiễm trùng bào thai, di truyền học, bệnh lý chuyển hóa Thực hiện qua ngã bụng dưới đầu dò siêu âm Nguy cơ: nhiễm trùng, chảy máu, mất thai, chạm thương con, ối vỡ non</p>	<p>Thực hiện từ 20w Mục đích: xác định có tình trạng thể khảm trong ối không, nhiễm trùng bào thai, bất đồng Rheus, đếm tiểu cầu thai nhi</p> <p>Nguy cơ: tụ máu cuống rốn, nhiễm trùng, chạm thương</p>

nuôi cấy mô sinh thiết	Phải chích antiD trước khi chọc ối	
Sinh thiết gai nhau sẽ lấy mô gồm 2 phần: Nguyên bao-hợp bào nuôi: cấy trong 2 ngày có kết quả, thường có khảm Khối tế bào trong: giống thai, cho kết quả sau 2 tuần, ít có nguy cơ khảm	Giảm được nguy cơ phải chọc ối nhờ siêu âm MSAFP (phát hiện NTD) và thiếu máu bào thai (động mạch não giữa) Lấy trực tiếp tế bào thai nhi trong nước ối, không sợ khảm	

Các phương pháp sinh học phân tử:

FISH: lai huỳnh quang thường ở vị trí tâm động các nhiễm sắc thể, cho biết bất thường về số lượng. Không cần nuôi cấy nên thời gian nhanh., cho kết quả sau 48h

Chỉ khảo sát được số lượng, không khảo sát được cấu trúc NST

Karyotype: tiêu chuẩn vàng, cho biết số lượng, cấu trúc NST, có kết quả sau 2 tuần, khi thực hiện thì cần làm ngay vì để lâu tế bào bị apoptosis, mẫu không lưu lại kết quả được

Khi cân nhắc giữa karyotype và FISH:

- Đối với thai phụ lần đầu biết bị nguy cơ lệch bội con, việc khảo sát FISH là đúng, do đa số trisomy là số lượng không phải cấu trúc, cấu trúc thường là mấy cái tâm đầu (15,17,21,13,14) nên FISH biết được bất thường số lượng.
- Tuy nhiên, vẫn phải làm karyotype con, do không loại trừ được bất thường cấu trúc, dù hiếm
- Khi đã biết bố mẹ bình thường (karyotype tiền thai), con không cần làm karyotype cũng được, do có bất thường cấu trúc đâu làm làm gì? Làm FISH là đủ, nhanh

QF- PCR: giải trình tự, lai huỳnh quang, điện di. Cho phép xác định nhanh bất thường ở NST 13, 18, 21, X, Y, nhưng không biết là số lượng hay cấu trúc, nhưng kết quả nhanh, rẻ.