

Chẩn đoán trước bất thường nhiễm sắc thể ở thai mắc tim bẩm sinh liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón tim

Bùi Hải Nam¹, Trần Danh Cường², Nguyễn Thị Hiệp Tuyết³

¹Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược Thái Nguyên

²Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Hà Nội

³Bộ môn Mô Phôi thai học, Đại học Y Dược Thái Nguyên

doi:10.46755/vjog.2020.2.1108

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Nguyễn Thị Hiệp Tuyết, email: nguyenthiehtuyet@tump.edu.vn

Nhận bài (received): 04/08/2020 - Chấp nhận đăng (accepted): 28/09/2020

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả bất thường nhiễm sắc thể (NST) liên quan đến bất thường quá trình ngăn thân động mạch - nón tim được chẩn đoán trước sinh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang 109 thai được chẩn đoán dị tật tim bẩm sinh (TBS) liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón tim trên siêu âm, được chọc hút dịch ối, sử dụng kỹ thuật BoBs và Karyotyping để phân tích NST thai.

Kết quả: Các loại dị tật TBS liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón: Tứ chứng fallot (63/109 - 57,8%), chuyển chỗ mạch máu lớn (18/109 - 16,5%), hẹp động mạch phổi (10/109 - 9,2%), thất phải hai đường ra (5/109 - 4,6%), thân chung động mạch (2/109 - 1,8%) và các loại bất thường khác liên quan đến động mạch chủ, thất trái (11/109 - 10,1%). Tỷ lệ bất thường NST là 33/109 (30,3%), bất thường về số lượng NST là 14/33 trường hợp và bất thường về cấu trúc NST là 19/33 trường hợp (13 trường hợp hội chứng DiGeorge). Nhóm có bất thường phối hợp cơ quan khác ngoài tim có nguy cơ NST bất thường cao hơn 7,3 lần so với nhóm chỉ có biểu hiện bất thường tại tim, OR = 7,3 (2,6; 20,5), p = 0,0002.

Kết luận: Các loại dị tật tim bẩm sinh liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch là các dị tật nặng, thai bất thường NST ở nhóm dị tật này chiếm tỷ lệ cao, trong đó hội chứng DiGeorge chiếm phần lớn.

Từ khóa: Bệnh tim bẩm sinh, hội chứng DiGeorge, thân động mạch nón tim, tứ chứng Falllot.

Prenatal diagnosis chromosomal abnormalities of fetal congenital heart defects related to the process of septum formation in the truncus arteriosus - bulbus cordis

Bui Hai Nam¹, Tran Danh Cuong², Nguyen Thi Hiep Tuyet³

¹Department of Obstetric and Gynecology, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

²Department of Obstetric and Gynecology, Hanoi Medical University

³Department of Histology - Embryology, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

Abstract

Objectives: To describe congenital heart defects related to the process of septum formation in the truncus arteriosus - conus cordis and result of chromosome analysis.

Materials and Methods: cross-sectional description of 109 pregnancies diagnosed with congenital heart defects related to the process of septum formation in the truncus arteriosus and conus cordis on ultrasound. Amniocentesis fluid was analyzed by the BoBs and Karyotyping technique for evaluating fetal chromosomes.

Results: Types of congenital heart defects related to the process of septum formation in the truncus arteriosus and conus cordis included: Tetralogy of Fallot (63/109 - 57.8%), transposition of the great vessels (18/109 - 16.5%), pulmonary stenosis (10/109 - 9.2%), double outlet right ventricular (5/109 - 4.6%), truncus arteriosus (2/109 - 1.8%) and the others abnormalities related to the aorta, left ventricle (11/109 - 10.1%). The rate of aneuploidy was 33/109 (30.3%), the numerical abnormalities were 14/33 cases and structural abnormalities were 19/33 (13 cases of DiGeorge syndrome). The group with abnormal other organ coordination other than the heart was at risk of abnormal chromosomes 7.3 times higher than the group showing abnormal heart only, OR = 7.3 (2.6; 20.5), p = 0.0002.

Conclusions: The types of congenital heart defects associated with the process of septum formation in the truncus arteriosus and conus cordis are severe abnormalities, abnormal fetuses in this group of malformations account for a high proportion, of which DiGeorge syndrome accounts for the majority.

Keywords: Heart Defects, Congenital; DiGeorge Syndrome; Truncus Arteriosus; Chromosome Aberrations; Tetralogy of Fallot

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tim bẩm sinh (TBS) là những bất thường trong cấu trúc tim và các mạch máu lớn xuất hiện trong khi mang thai ở tháng thứ 2 - 3 của thai kỳ, có tỷ lệ 4 - 14/1000 trẻ đẻ sống. Quá trình ngăn thân động mạch và nón tim bắt đầu diễn ra trong tuần lễ thứ 5 của phôi, có 2 cặp mào đối diện nhau xuất hiện trong thân động mạch và nón tim, hai cặp mào này sát nhập từng cặp và xoắn vào nhau và tạo ra vách ngăn kiểu hình xoắn ốc. Sau khi sát nhập vách ngăn động mạch chủ-động mạch phổi ngăn đôi thân động mạch thành động mạch chủ và động mạch phổi được hình thành. Khi 2 lỗ của nón tim sát nhập dính vào nhau thì tạo ra vách ngăn chia nón tim ra làm phần trước-bên là mạch ra của tâm thất phải và phần sau-trong là mạch ra của tâm thất trái.

Những dị tật TBS liên quan đến sự bất thường trong quá trình ngăn thân động mạch - nón tim bao gồm: tứ chứng fallot (2 - 3/10.000 ca sinh), chuyển chỗ mạch máu lớn (tỷ lệ mắc 3/10.000 ca sinh) [1], hẹp động mạch phổi, (5 - 9/100.000 ca sinh) [2], thất phải hai đường ra. Đặc biệt các bệnh tim bẩm sinh này có liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể như hội chứng Digoerge và hội chứng Down.

Việc chẩn đoán phân loại dị tật tim bẩm sinh, đồng thời chẩn đoán NST của thai là rất quan trọng trong việc tư vấn sinh sản cho thai phụ. Với mong muốn tìm hiểu đặc điểm NST của thai ở những trường hợp dị tật TBS có liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón tim thời kỳ phôi thai, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *"Mô tả bất thường nhiễm sắc thể liên quan đến bất thường quá trình ngăn thân động mạch - nón tim được chẩn đoán trước sinh"*.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

109 thai nhi đơn thai, được chẩn đoán dị tật TBS liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón tim được phát hiện bằng siêu âm và thai phụ đồng ý lấy bệnh phẩm bằng hút dịch ối để phân tích NST của thai từ 1/2017 đến 9/2019 tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang
- Các bước tiến hành nghiên cứu

- Siêu âm quý I: đa số thai phụ thực hiện tại các đơn vị ngoài trung tâm Chẩn đoán trước sinh - Bệnh viện phụ sản Trung Ương, nên không sử dụng kết quả quý I trong nghiên cứu này.

- Siêu âm quý II: thời điểm chẩn đoán siêu âm phát hiện các bất thường hình thái bao gồm dị tật TBS: 20 tuần 6 ngày đến 22 tuần 6 ngày. Đa số thai phụ được siêu âm phát hiện bất thường hình thái tại các đơn vị ngoài trung tâm, sau đó thai phụ tự đến tái kiểm tra hoặc được chuyển tuyến đến trung tâm.

Các dị tật TBS liên quan đến ngăn thân động mạch - nón tim được chẩn đoán bằng siêu âm: tứ chứng fallot, chuyển chỗ mạch máu lớn, thân chung động mạch, hẹp động mạch phổi, thất phải hai đường ra, bất thường ở quai động mạch chủ..., bất thường khác tại tim và cơ quan ngoài tim.

- Đánh giá nhiễm sắc thể thai: chọc hút dịch ối ở tuổi thai ≥ 16 tuần.

+ Kỹ thuật chọc hút dịch ối: sử dụng kim 25G, chọc dưới hướng dẫn của siêu âm, tránh đi qua nơi cắm dây rốn, rau thai. Hút lượng dịch ối: 10 ml

+ Kỹ thuật BoBs: Tách chiết DNA trong dịch ối - Đánh dấu DNA bằng Biotin - Làm sạch DNA - Gắn DNA lên các beads - Rửa và gắn các Reporter - Đọc tín hiệu trên hệ thống Luminex - Phân tích số liệu bằng phần mềm BoB-soft - Kết quả. Thời gian có kết quả: sau 2 ngày

Hóa chất dùng để tách chiết DNA: bộ kit tách chiết DNA QIAamp DNA Mini Kit của hãng QIAGEN. Hóa chất dùng cho phản ứng: bộ kit Prenatal Bobs Kit của hãng PerkinElmer

+ Kỹ thuật Karyotyping: Nuôi cấy tế bào làm NST đồ - Thu hoạch sau 9 - 12 ngày nuôi cấy - Nhuộm băng G - Phân tích Karyotype. Thời gian có kết quả: 10 - 12 ngày

Phân tích NST dựa theo hệ thống danh pháp quốc tế về di truyền người ISCN 2016 (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature).

- Số liệu được thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu. Xử lý theo thuật toán thống kê y học bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến định tính được trình bày theo tỷ lệ phần trăm (%). Mối liên quan giữa kết quả nhiễm sắc thể với kết quả siêu âm bằng test Chi-Square.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số trường hợp thai có dị tật TBS liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón tim và thai phụ

đồng ý chọc hút ối làm NST là 109.

- Tuổi thai siêu âm phát hiện dị tật TBS là: trung bình là 21,2 tuần (12,3 - 30,3 tuần).
- Tuổi thai được chọc ối là: trung bình 23,1 tuần (17 - 30,6 tuần).

Bảng 1. Đặc điểm bất thường tim và NST ở thai dị tật TBS liên quan đến quá trình ngăn thân - nón động mạch

Loại	Tổng Số	Tỷ lệ	NST bình thường		NST bất thường
Tứ chứng Fallot	63	57,8%	41 (65,1%)	22 (34,9%)	(13) Hội chứng DiGeorge (3) Trisomy 18 (3) Trisomy 21 (1) Trisomy 13 và chuyển đoạn giữa 2 NST số 13 (1) Hội chứng Turner (1) 2 dòng tế bào
Chuyển chỗ mạch máu lớn	18	16,5%	16 (88,9%)	2 (11,1%)	(1) Trisomy 18 (1) Tăng kích thước vùng cuống vệ tinh trên NST số 15, (46,XY,15pstk+)
Hẹp động mạch phổi	10	9,2%	9 (90%)	1 (10%)	(1) Trisomy 18
Thất phải hai đường ra	5	4,6%	3 (60%)	2 (40%)	(1) Trisomy 13 (1) Trisomy 18
Thân chung động mạch	2	1,8%	2 (100%)	0	
Các loại bất thường khác liên quan đến động mạch chủ, thất trái	11	10,1%	5 (45,5%)	6 (54,5%)	(1) Trisomy 18 (1) Trisomy 21 (1) NST số 9 đảo đoạn quanh tâm (1) Nhân đoạn NST 17 p13.3 (1) Hội chứng CriDuchet (1) 46,XY,add(11)
Tổng	109	100%	76 (69,7%)	33 (30,3%)	

Trong tổng số 109 thai dị tật tim bẩm sinh liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - *nón tim*, *dị tật tứ chứng Fallot* chiếm tỷ lệ lớn 57,8%; và trong số này tỷ lệ thai bất thường NST chiếm 34,9% (22/63). Các loại dị tật khác chiếm tỷ lệ lần lượt là: chuyển chỗ mạch máu lớn - 16,5%, hẹp động mạch phổi - 9,25%, thất phải hai đường ra - 4,6%, thân chung động mạch - 1,8%, và các loại khác - 10,1%.

Bảng 2. Đặc điểm NST các trường hợp thai có dị tật TBS liên quan đến quá trình ngăn thân - nón động mạch

Đặc điểm NST bất thường	Kỹ thuật NST		Số lượng	Tỷ lệ
	BoBs	Karyotyping		
Bất thường về số lượng 14/33 (42%)				
Trisomy 13	+	+	2	1,8%
Trisomy 18	+	+	7	6,4%
Trisomy 21	+	+	4	3,8%
Hội chứng Turner	+	+	1	0,9%
Bất thường về cấu trúc 19/33 (58%)				
Hội chứng DiGeorge	+	-	13	11,9%
Hội chứng Cri du chat	+	-	1	0,9%
46,XY,add(11)	+	+	1	0,9%
46,XX,in(9)(p12;q13)	-	+	1	0,9%
17p13.3	+	-	1	0,9%
47,XY,+9[50]/47,XY,+mar[22]	-	+	1	0,9%
46,XY,15pstk+	-	+	1	0,9%
Tổng	30	18	33	30,3%
NST bình thường			76	69,7%
Tổng			109	100%

Tổng số thai dị tật TBS có số bất thường NST chiếm 30,3%, ở kỹ thuật BoBs phát hiện được 30/33 (90,9%) trường hợp, kỹ thuật Karyotyping phát hiện được 18/33 (54,54%) trường hợp. Số thai bất thường NST có hội chứng DiGeorge và trisomy 18 và chiếm số lượng lớn.

Bảng 3. Mối liên quan giữa đặc điểm NST và dị tật TBS phối hợp hoặc không phối hợp với cơ quan khác ngoài tim

Đặc điểm	Tổng	NST bất thường	NST bình thường	OR (95% CI)	P
Chỉ bất thường tại tim	88	19	69	7,3 (2,6;	0,0002
Bất thường tim phối hợp cơ quan khác	21	14	7	20,5)	
Tổng	109	33	76		

Trong tổng số 109 trường hợp, có 88 trường hợp chiếm 80,7% chỉ có bất thường tại tim, và 19,3% có bất thường phối hợp cơ quan khác ngoài tim. Nhóm có bất thường phối hợp cơ quan khác ngoài tim có nguy cơ NST bất thường cao hơn 7,3 lần so với nhóm chỉ có biểu hiện bất thường tại tim, OR = 7,3 (2,6; 20,5), p = 0,0002.

4. BÀN LUẬN

Tuổi thai siêu âm phát hiện dị tật TBS là: trung bình là 21,2 tuần (12,3 - 30,3 tuần). Tuổi thai được chọc ối là: trung bình 23,1 tuần (17 - 30,6 tuần). Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Mademont Soler (2013) về nghiên cứu bệnh TBS và bất thường NST, tuổi thai trung bình được chọc ối là 23 tuần 2 ngày (15- 38 tuần) [3]. Những trường hợp có thai dị tật TBS đến khám tại Trung tâm chẩn đoán trước sinh muộn là từ tuyến dưới gửi lên, khi chẩn đoán bất thường NST tại thời điểm tuổi thai khá lớn nên việc tư vấn di truyền, quản lý thai nghén, tư vấn đình chỉ thai gặp khó khăn.

Tứ chứng Fallot gồm 4 bất thường: tắc nghẽn đường ra thất phải, thông liên thất, động mạch chủ chòem lên vách liên thất và phì đại tâm thất phải, ảnh hưởng đến 2 - 3/10.000 trẻ sống. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tứ chứng Fallot là dị tật chiếm nhiều nhất trong nhóm dị tật liên quan đến ngăn thân động mạch - nón tim (63/109, 57,8%), trong đó, số lượng thai bất thường NST chiếm tỷ lệ cao (22/63, 34,9%) (Bảng 1). Bên cạnh đó, chúng tôi ghi nhận nhiều trường hợp dị tật chuyển chỗ mạch máu lớn (18 trường hợp), là dị tật TBS hiếm gặp, loại dị tật này cũng liên quan đến bất thường NST, phối hợp một số dị tật khác như thông liên thất, tắc nghẽn đường ra thất trái [4]. Trong 18 trường hợp này có 2 thai bất thường NST là trisomy 18 và bất thường cấu trúc NST số 15 (46,XY, .15pstk+). Ngoài ra có dị tật bất thường nặng nề như: thân chung động mạch, là một rối loạn tim hiếm gặp với tỷ lệ mắc khoảng 1%, chủ yếu ở trẻ sơ sinh nam. Loại dị tật này động mạch chủ và động mạch phổi không được tách ra trong quá trình phát triển, phối hợp các dị tật tại tim khác như: thông liên thất, khiếm khuyết van hai lá và van ba lá... [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp nhưng đều có NST bình thường (Bảng 1). Tuy nhiên, trong kết quả nghiên cứu của tác giả McElhinney và cộng sự (2003) có tỷ lệ lớn bệnh nhân bị hội chứng DiGeorge chiếm 40% ở bệnh nhân có dị tật thân chung động mạch [6].

Hẹp động mạch phổi chiếm khoảng 5% các bệnh tim

bẩm sinh, dị tật này có thể đơn độc hoặc phối hợp với các dị tật TBS khác [7]. Chúng tôi ghi nhận 10 trường hợp hẹp động mạch phổi bao gồm cả đơn độc hoặc phối hợp, tuy nhiên chỉ có 1 trường hợp bất thường NST là trisomy 18 (Bảng 1). Các trường hợp dị tật khác liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón tim bao gồm: động mạch chủ chòem lên vách liên thất, hẹp đường ra thất trái, hẹp động mạch chủ, teo/hẹp động mạch chủ... Đây là những dị tật độc lập hoặc phối hợp với các dị tật khác của tim, đồng thời có các bất thường cơ quan khác ngoài tim, các loại dị tật này ghi nhận đa số thai có bất thường NST (6/11 trường hợp), mỗi loại có 1 trường hợp: trisomy 21, trisomy 18, NST số 9 đảo đoạn quanh tâm, nhân đoạn NST 17 p13.3, hội chứng CriDuchet, 46,XY,add(11). Thất phải hai đường ra có thể kèm theo các bất thường NST như trisomy 13, 18 và hiếm hơn là trisomy 21. Một báo cáo cho thấy thất phải hai đường ra có liên quan đến 3 NST 9 và hội chứng DiGeorge [7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thu thập được 5 trường hợp thất phải hai đường ra, trong đó có 1 trường hợp trisomy 13 và 1 trisomy 18. Thất phải hai đường ra có thể kèm theo các dị tật bất thường ngoài tim bao gồm bất thường hệ thần kinh trung ương, sút môi hở hàm ếch, thoát vị hoành, rốn, bất thường thận và chi [7]. Ở kết quả của chúng tôi, cả hai trường hợp thất phải hai đường ra đều có bất thường khác ngoài tim: bất sản thể trai hoàn toàn (ở thai trisomy 18) và giãn bể thận 2 bên ở thai trisomy 13 (Bảng 1).

Tế bào mào thần kinh tim có nguồn gốc từ mép của cặp nếp thần kinh ở não sau di cư đi qua các cung họng 3, 4 và 6 đến vùng mạch ra của tim. Tại đây chúng tham gia tạo ra các lõi nội tâm mạc của cả nón tim và thân động mạch. Sự di cư và tăng sinh của các tế bào mào thần kinh này được điều hòa bởi vùng tim thứ phát, thông qua lộ trình tín hiệu Notch. Do vậy các dị tật của các mạch ra có thể do tổn thương vùng tim thứ phát hoặc do tổn thương hoặc sự thiếu hụt các tế bào mào thần kinh, dẫn đến không tạo ra vách ngăn [8]. Một phần nguyên nhân của sự thiếu hụt các tế bào mào thần kinh tim là

do bất thường NST, một số hội chứng thường gặp như hội chứng DiGeorge, hội chứng Down [9]. Trong kết quả chúng tôi ghi nhận 33/109 (30,3%) trường hợp thai có bất thường NST, trong đó 14 trường hợp bất thường số lượng NST và 19 trường hợp bất thường về cấu trúc NST. Đặc biệt trong số bất thường về cấu trúc NST ghi nhận đến 13/109 trường hợp là hội chứng DiGeorge, chiếm 11,9%. Hội chứng DiGeorge là hội chứng vi mất đoạn ở NST số 22, bao gồm nhiều loại dị tật và bất thường sau sinh phổi hợp, trong đó bệnh TBS chiếm 80 - 100 % các trường hợp (tứ chứng Fallot, vòm động mạch chủ bị gián đoạn, khuyết tật thông liên thất và hẹp động mạch chủ) [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những tất cả thai hội chứng DiGeorge đều là có bất thường tim là tứ chứng fallot: 13 trường hợp (Bảng 1). Hiện nay, các hướng dẫn mới đều đề nghị sàng lọc hội chứng vi mất đoạn này ở thai tứ chứng Fallot, gián đoạn động mạch chủ, dị tật vách ngăn....[11]. Kết quả của chúng tôi có 7 trường hợp trisomy 18 (Bảng 2), nhiều nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ bất thường NST trisomy 18 ở trẻ/thai bất thường tim bẩm sinh, và ngược lại. Trong nghiên cứu Kosiv và cộng sự (2017), nghiên cứu trên của 1020 trẻ sơ sinh có trisomy 18 và 648 trẻ có trisomy 13, thì tỷ lệ trẻ có bệnh TBS là 91% ở nhóm trisomy 18 và 86% ở nhóm trisomy 13 [12]. Các loại bất thường NST khác chúng tôi gặp số lượng ít trong nghiên cứu này, các kết quả chi tiết đã nêu ở bảng 1.

Khi phân tích mối liên quan giữa đặc điểm NST và dị tật TBS phối hợp hoặc không phối hợp với cơ quan khác ngoài tim ở những thai có dị tật tim liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón tim, chúng tôi ghi nhận có 88 trường hợp (80,7%) chỉ có bất thường tại tim (có thể một loại đơn dị tật hoặc cùng nhiều dị tật tim kết hợp), trong đó có 19/88 bất thường NST; và 21 trường hợp (19,3%) có bất thường phối hợp cơ quan khác ngoài tim, trong đó có 14/21 thai có bất thường NST. Như vậy, thai có bất thường phối hợp cơ quan khác ngoài tim có nguy cơ bất thường NST cao hơn 7,3 lần so với nhóm chỉ có bất thường tại tim, $OR = 7,3 (2,6; 20,5)$, $p = 0,0002$. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thai hội chứng DiGeorge và hội chứng Edwards (trisomy 18) chiếm số lượng lớn. Đây là các hội chứng dẫn đến bất thường đa cơ quan, như hội chứng Edwards có tỷ lệ dị tật TBS là 80 - 100%, ngoài ra có nhiều cơ quan có bất thường như hệ hô hấp, thị giác, thính giác, hệ cơ xương, hệ thần kinh [22]. Một nghiên cứu gần đây trong năm 2020 của nhóm tác giả Thái Lan ghi nhận 11,9% thai hội chứng DiGeorge ở những thai bất thường các mạch lớn, bao gồm: tứ chứng Fallot, động mạch chủ lệch phải, kèm theo thiếu sản tuyến ức [58].

Trong kết quả bảng 2, chúng tôi đối chiếu kết quả kỹ thuật BoBs với kết quả Karyotyping, kỹ thuật BoBs phát hiện được 30/33 (90,9%) trường hợp, kỹ thuật Karyotyping phát hiện được 18/33 (54,54%) trường hợp. Ở kết quả

này có sự chênh lệch lớn về tỷ lệ phát hiện bất thường NST giữa 2 kỹ thuật; trong số thai bất thường NST có 13 trường hợp là hội chứng DiGeorge mà 100% các trường hợp này kỹ thuật Karyotyping không phát hiện được, BoBs có kết quả tương đồng với kỹ thuật Karyotype với độ chính xác 100% ở tất cả các trường hợp trisomy 21, trisomy 18 và trisomy 13 phù hợp với nghiên cứu của Choy và cộng sự (2014), khi so sánh kỹ thuật BoBs với hai phương pháp lập Karyotype và QF-PCR ở 2153 mẫu chẩn đoán trước sinh cho thấy tất cả trường hợp lệch bội của NST 13, 18, 21, X và Y đều được phát hiện [24]. Tương tự với nghiên cứu của Garcia-Herrero S và cộng sự (2014), ứng dụng kỹ thuật BoBs để phát hiện lệch bội và vi mất đoạn NST [36]. Đây là những hội chứng vi mất đoạn với đoạn mất có kích thước dưới 5 Mb, trong khi phương pháp di truyền tế bào chỉ phát hiện được mất đoạn với kích thước lớn hơn 10Mb [27]. Theo nghiên cứu của Phan Thị Thu Giang (2017), kỹ thuật BoBs xác định được 20/25 bất thường NST chiếm 80%, kỹ thuật Karyotype, phát hiện 18/25 mẫu bất thường NST chiếm 72%. Kỹ thuật BoBs phát hiện được 7 trường hợp đột biến vi mất đoạn mà kỹ thuật di truyền tế bào không phát hiện được. Tuy nhiên, 5 trường hợp bất thường cấu trúc NST khác và 1 trường hợp đa hình NST được phát hiện bằng kỹ thuật Karyotyping mà không được phát hiện bằng kỹ thuật BoBs [13]. Vì vậy, việc phối hợp các phương pháp di truyền tế bào và kỹ thuật BoBs trong chẩn đoán trước sinh giúp chẩn đoán nhanh, chính xác và tránh bỏ sót nhiều trường hợp bất thường, đặc biệt các dị tật bẩm sinh tim có bất thường NST.

5. KẾT LUẬN

Trong tổng số 109 thai dị tật TBS liên quan đến quá trình ngăn thân động mạch - nón tim được chỉ định chọc hút ối làm NST thì tỷ lệ bất thường NST là 33/109 (30,3%). Trong đó bất thường về số lượng là 14/33 trường hợp và bất thường về cấu trúc là 19/33 trường hợp, trong nổi bật có 13 trường hợp hội chứng DiGeorge.

Có 88 trường hợp (80,7%) chỉ có bất thường tại tim, và 19,3% có bất thường phối hợp cơ quan khác ngoài tim. Nhóm bất thường phối hợp cơ quan khác ngoài tim có nguy cơ bất thường NST cao hơn 7,3 lần so với nhóm chỉ có biểu hiện bất thường tại tim, $OR = 7,3 (2,6; 20,5)$, $p = 0,0002$.

Khuyến nghị những trường hợp chẩn đoán trước sinh có dị tật TBS tại tim hoặc phối hợp bất thường khác ngoài tim nên được hội chẩn chỉ định chọc ối đánh giá NST thai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Van Velzen, C.L., et al., Prenatal detection of transposition of the great arteries reduces mortality and morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2015. 45(3): p. 320-5.

2. Zhao, Y., et al., Prenatal and Postnatal Survival of Fetal Tetralogy of Fallot: A Meta-analysis of Perinatal Outcomes and Associated Genetic Disorders. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*, 2016. 35(5): p. 905-915.
3. Mademont-Soler, et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses with abnormal cardiac ultrasound findings: evaluation of chromosomal microarray-based analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013. 41(4): p. 375-82.
4. Bravo-Valenzuela, N.J. A.B. Peixoto, and E. Araujo Júnior, Prenatal diagnosis of congenitally corrected transposition of the great arteries. *Journal of ultrasonography*, 2019. 19(79): p. 314-317.
5. Nourzad, G. and M. Baghershiroodi. A case report of truncus arteriosus communis and genetic counseling. *ARYA atherosclerosis*, 2013. 9(4): p. 254-259.
6. McElhinney, D., et al. Chromosome 22q11 Deletion in Patients with Truncus Arteriosus. *Pediatric Cardiology*, 2003. 24: p. 569-73.
7. Sharland, G. Bệnh học tim thai giản yếu (sổ tay thực hành)/ Đặng Ngọc Tuyên (Biên dịch). 2018: Nhà xuất bản Y học.
8. Nguyễn Trí Dũng. Chương 13 - Sự tạo hệ tim mạch in Phôi thai Y học Langman bản dịch tiếng Việt. 2018, Nhà xuất bản Y học: Thành phố Hồ Chí Minh. p. 211 - 265.
9. Shoенwоlf, et al., Development of the heart, in Lasen's Human Embryology. 2015, Elsevier.
10. Chung, I.-M. and G. Rajakumar. Genetics of Congenital Heart Defects: The NKX2-5 Gene, a Key Player. *Genes*, 2016. 7(2): p. 6.
11. Goldmuntz, E. 22q11.2 deletion syndrome and congenital heart disease. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2020.
12. Kosiv, K.A., et al. Congenital Heart Surgery on In-Hospital Mortality in Trisomy 13 and 18. *Pediatrics*, 2017. 140(5).
13. Phan Thị Thu Giang. Ứng dụng kỹ thuật BoBs để phát hiện một số hội chứng lệch bội và mất đoạn nhỏ nhiễm sắc thể của thai trong chẩn đoán trước sinh. Luận văn thạc sỹ y học, 2017, Đại học Y Hà Nội.