

Mục lục

Y HỌC SINH SẢN TẬP 53 – QUÝ I/2020

CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN – Y HỌC BÀO THAI

- 05 Đánh giá nguy cơ di truyền trước mang thai
BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 10 Giá trị của siêu âm tầm soát dị tật thai ở quý 3
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 12 Siêu âm đánh giá tuyến ức thai nhi
BS. Nguyễn Văn Hiền, BS. Võ Tá Sơn
- 19 Giá trị của siêu âm Doppler ống tĩnh mạch trong siêu âm thai
TS. BS. Nguyễn Thị Hồng, PGS. TS. Lê Hoàng, GS. TS. Phan Trường Duyệt
- 27 NIPT và sàng lọc dị bội đầu tay còn những rào cản nào?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 30 Đánh giá sớm nguy cơ đái tháo đường thai kỳ: sàng lọc kết hợp quý một và phòng ngừa
BSNT. Trần Huy Phan, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 34 Hội chứng truyền máu song thai cho nhận
BS. Trần Doãn Tú
- 38 Kỹ thuật can thiệp bào thai bằng kẹp tắc dây rốn ở các cặp song thai một nhau có biến chứng
ThS. BS. Phạm Công Toàn, ThS. BS. Trịnh Nhật Thư Hương, TS. BS. Trần Nhật Thăng, TS. BS. Nguyễn Hồng Hoa
- 42 Dự phòng tiền sản giật bằng Aspirin liều thấp: khuyến cáo cập nhật
BS. CKI Bùi Quang Trung
- 46 Nhau tiền đạo: chẩn đoán và quản lý lâm sàng dựa trên siêu âm
BS. Lê Đức Vinh, BS. Võ Tá Sơn
- 50 Phôi thai
BS. CKI Lê Tiểu My
- 53 Chẩn đoán trước sinh hội chứng Joubert
BS. Võ Tá Sơn, TS. Đỗ Ngọc Hân, TS. Giang Hoa, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 57 PGT-A trên bệnh nhân lớn tuổi: nên hay không nên
BS. Lê Khắc Tiến, BS. Lê Thị Hà Xuyên
- 62 Xét nghiệm tiền sản ở thai kỳ sau chuyển phôi đã được xét nghiệm di truyền tiền làm tổ
ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh
- 65 Phôi khám trong giai đoạn phát triển tiền làm tổ
CNSH. Hồ Lan Trâm, ThS. Lưu Thị Minh Tâm, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh
- 70 Chẩn đoán tiền sản phôi tiền làm tổ không xâm lấn đột phá hay thiếu khả thi?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 74 Hỗ trợ sinh sản ở phụ nữ lớn tuổi
BS. Mai Đức Tiến
- 78 Thượng di truyền (epigenetics) và những vấn đề liên quan đến công nghệ hỗ trợ sinh sản (ART)
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Minh Anh
- 83 Việc tuân thủ chế độ ăn Địa Trung Hải và tỷ lệ thành công thụ tinh ống nghiệm ở những phụ nữ mong con không béo phì (kỳ 2)
BS. CKI Tăng Quang Thái, BS. Trần Chiêu Thiên Phúc, ThS. BS. Trần Bảo Ngọc

Journal Club

- 91 Dự đoán sinh non dựa trên nồng độ dấu chỉ sinh học mới - Endocan huyết thanh
- 92 Bác sĩ nội tiết sinh sản là “người canh cổng” cho việc chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới ở Bắc Mỹ: Kết quả từ khảo sát về đặc điểm và mô hình tham chiếu của nam giới đến bác sĩ nam khoa để kiểm tra sức khỏe sinh sản
- 95 Tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng của những người đàn ông hiếm muộn
- 97 Tổng quan mới 2019 cập nhật về hệ thống time-lapse trong nuôi cấy và đánh giá phôi trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm

Mời viết bài Y học sinh sản



Y học sinh sản tập 55 - Quý III/2020
Chủ đề “Các tiến bộ của siêu âm và chẩn đoán hình ảnh trong sản phụ khoa”
Vui lòng nộp bài trước 30/5/2020



Y học sinh sản tập 56 - Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020

CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH HỘI CHỨNG JOUBERT

BS. Võ Tá Sơn¹, TS. Đỗ Ngọc Hân², TS. Giang Hoa², TS. BS. Trần Nhật Thăng^{3,4}

¹Bệnh viện Sản Nhi Đà Nẵng; ²Viện Di truyền y học
³Đại học Y Dược TPHCM, ⁴Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

GIỚI THIỆU

Hội chứng Joubert (Joubert Syndrome – JS, OMIM 213300) là một rối loạn phát triển thần kinh hiếm gặp được mô tả lần đầu tiên vào năm 1969. Tỷ lệ của JS vào khoảng 1/80.000 tới 1/100.000 trẻ sinh sống.

JS có biểu hiện lâm sàng đặc trưng ở bất thường thùy nhộng tiểu não và thân não. Vì là bệnh lý liên quan chậm phát triển tâm thần – trí tuệ, di truyền kiểu tính trạng lặn trên NST thường, do vậy có nguy cơ tái phát khoảng 25% và rất cần được xác định nhằm chẩn đoán kịp thời trong chăm sóc tiền sản.

Thật ra, chẩn đoán trước lẫn sau sinh của JS khá khó khăn vì biểu hiện kiểu hình khá không đồng nhất, đặc biệt là các bất thường cấu trúc đi kèm, tạo nên một phổ bệnh lý đa dạng. Bên cạnh đó, sự phức tạp về di truyền với hơn 30 gen gây bệnh đã được xác định cho đến nay. Sự tiến bộ của giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing – NGS) trong những năm gần đây đã tạo nên một cuộc cách mạng trong di truyền y học lâm sàng, cho phép hiểu rõ mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình và chính xác hơn trong tư vấn di truyền.

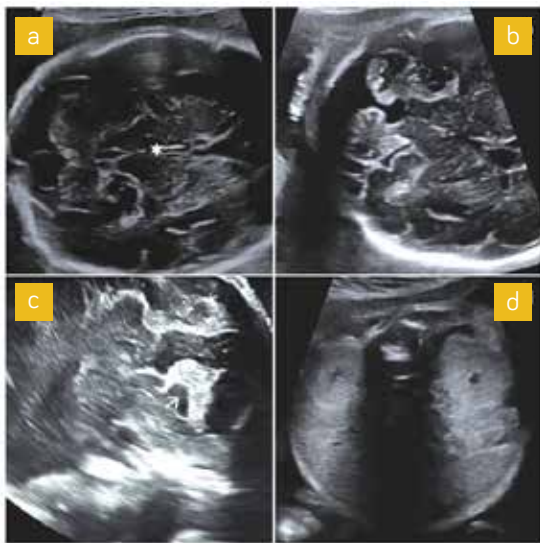
Chúng tôi xin trình bày một trường hợp hội chứng Joubert được chẩn đoán trước sinh ở tuổi thai 30 tuần. Quan trọng hơn, thai kỳ này đáng lẽ đã có thể được tiếp cận phù hợp và xác định chẩn đoán sớm hơn nếu chúng ta có định hướng từ những yếu tố tiền căn gia đình.

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Thai phụ 37 tuổi, PARA 1001, tiền căn con đầu 10 tuổi bị chậm phát triển tâm thần – trí tuệ, tuy nhiên chưa có chẩn đoán đặc hiệu. Tiền sử gia đình không ghi nhận bệnh lý có liên quan đến chậm phát triển tâm thần – trí tuệ. Thai phụ được tiếp nhận khám thai lúc 30 tuần, với nghi ngờ từ tuyến trước vì có biểu hiện “giãn bể lớn hố sau” ở thai từ 22 tuần và thậm chí đã được đánh giá MRI thai lúc 28 tuần, tuy vậy không có kết luận đặc hiệu. Siêu âm ghi nhận thai tăng trưởng tương ứng ở bách phân vị 40, bánh nhau và nước ối bình thường. Bất thường hình thái thai nhi bao gồm giãn bể lớn hố sau 11 mm. Não thất 4 thông thương với hố sau, hình dạng não thất 4 bất thường, “hình ảnh răng cổi” trên mặt cắt ngang qua cuống não, thùy nhộng thiếu sản với hình thái bất thường. Bất thường ngoài sọ não bao gồm hai thận kích thước lớn và tăng âm, mắt phân biệt vô – túy. Khảo sát hạn chế vì tuổi thai lớn nhưng chúng tôi không ghi nhận có đa ngón.

Các dấu hiệu trên siêu âm định hướng nghĩ tới hội chứng Joubert và các rối loạn có liên quan phổ bệnh lý tiêm mao (ciliopathy). Ngoài ra, phân tích hình ảnh cộng hưởng từ sọ não của con đầu cũng gợi ý bất thường cuống não. Thai phụ được chọc ối, thực hiện phân tích G4500 (giải trình tự hệ exome 4503 gen liên quan bệnh lý lâm sàng) và kết quả cho thấy thai nhi mang hai đột biến (Biến thể

NM_001142301.1 (TMEM67):c.482A>G (p.Asn161Ser) [Clinvar accession ID: VCV000216826.2] đã được báo cáo bệnh lý nhiều lần tại dữ liệu ClinVar, di truyền từ cha. Biến thể còn lại chưa được báo cáo trước đây trên mạng dữ liệu ClinVar, di truyền từ mẹ. Biến thể này sau đó đã được chúng tôi cập nhật trên ClinVar [Clinvar accession ID: VCV000692261.1] của gen TMEM67 (dạng dị hợp kép). Kết quả phân tích gia đình cho thấy nguồn gốc hai biến thể này từ cha và mẹ, đồng thời kiểu gen của con đầu (biểu hiện kiểu hình JS) hoàn toàn trùng khớp kiểu gen của thai, khi đó đạt 31 – 32 tuần.



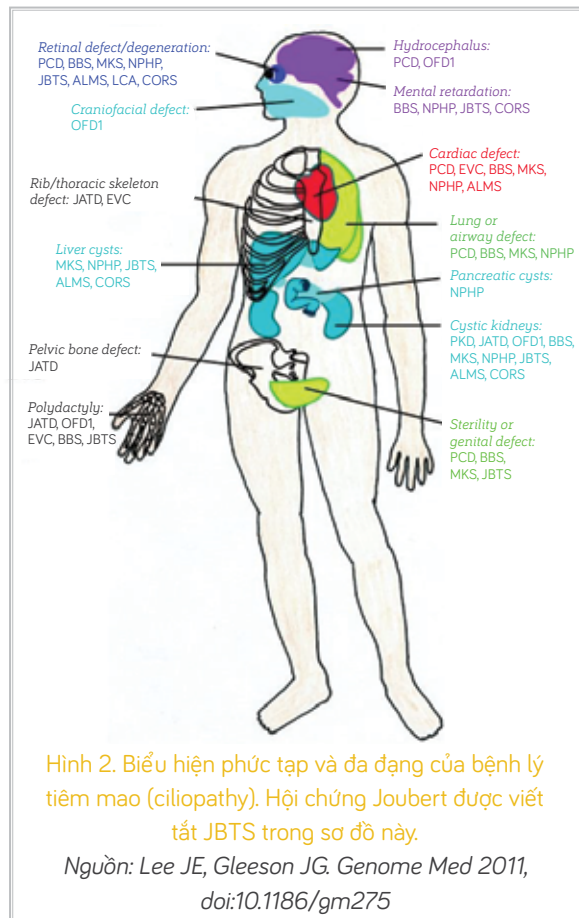
Hình 1. Hình ảnh siêu âm trường hợp hội chứng Joubert được báo cáo ở tuổi thai 30 tuần.

- (a) Mặt cắt ngang não thất 4 trên mức cầu não cho thấy hình dạng bất thường của nó. Chú ý đường kính trước-sau của não thất 4 lớn hơn đường kính ngang. Dấu hiệu “răng cối” cũng được nhận diện trên mặt cắt này (*);
- (b) Hình ảnh não thất 4 thông thương “hẹp” với hố sau, 2 bán cầu tiểu não kích thước bình thường;
- (c) Hình ảnh thùy nhộng thiếu sản với hình thái bất thường. Chú ý điểm fastigium có hình tròn thay vì hình tam giác như bình thường;
- (d) Hình ảnh 2 thận kích thước lớn, tăng âm và mất phân biệt vỏ - tủy.

BÀN LUẬN

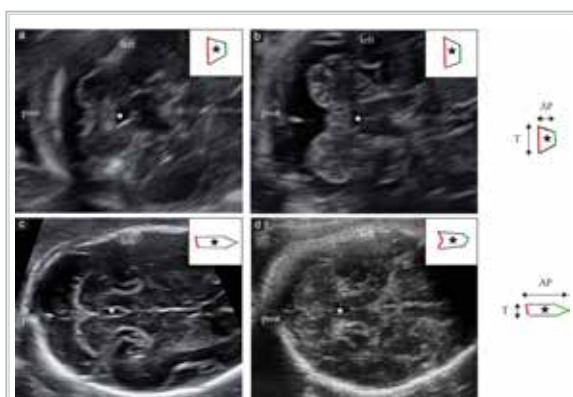
Với các biểu hiện đa dạng đi kèm ngoài sọ não, JS được phân làm 6 dưới nhóm: nhóm JS cổ điển hoặc thuần túy; JB với bệnh lý võng mạc (JS-Ret); JS với bệnh lý thận (JS-Ren); JS với bệnh lý thận và mắt (JS-OR); JS với bệnh lý gan (JS-H); và JS với các bất thường miệng-mặt-chi (JS-OFD). Mỗi dưới nhóm liên quan tương ứng với nhóm gen khác nhau. Tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng, ngược lại một đột biến gen cụ thể có thể gây ra các nhóm bệnh lý khác nhau.

Mối liên quan phức tạp đó đến từ việc hầu hết các gen liên quan mã hóa các protein đã được biết hoặc được dự đoán có liên quan đến chức năng của tiêm mao nguyên phát (primary cilium, non-mobile cilium). Tiêm mao nguyên phát là một cấu trúc hình ống có liên quan đến nhiều con đường tín hiệu của tế bào. Sự bất thường chức năng của nó từ thời kỳ phát triển bào thai có thể gây nên nhiều biểu hiện đa dạng (Hình 2).



Đã có hơn 30 gen được tìm thấy có liên quan thể hiện JS và các rối loạn liên quan, trong đó 33 gen di truyền lặn NST thường và 1 gen (OFD1) di truyền lặn liên kết NST X. Trong hầu hết các trường hợp, ngoại trừ kiểu di truyền liên kết NST X, nguy cơ tái mắc trong cùng một gia đình là khá cao, khoảng 25%.

Về mặt biểu hiện tại cấu trúc thần kinh trung ương, JS được mô tả với dấu hiệu đặc trưng là hình ảnh “răng cối” (molar tooth sign – MTS). Dấu hiệu này tương ứng với bất thường não giữa – não sau, đặc trưng bởi sự kéo dài và mỏng đi của vị trí nối cầu não – não giữa (pontomesencephalic junction). Hình ảnh gián tiếp quan trọng có thể dùng để phát hiện khi siêu âm hình thái thai là sự gia tăng chiều dài trước sau của não thất 4 trên mặt cắt ngang trục (axial) đi qua tiểu não thai nhi (mặt cắt đo đường kính ngang tiểu não). Trên các mặt cắt ngang mức não giữa và cầu não, hướng của hai cuống não trên có thể khác nhau, bao gồm song song, dạng chữ V, cong, và cấu trúc dạng chữ A. Quarello và cộng sự cho thấy sự thay đổi hình

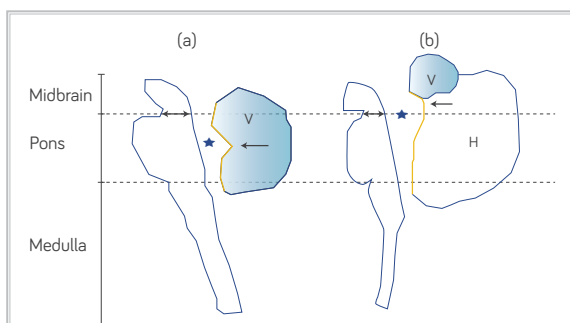


Hình 3. Hình ảnh mặt cắt ngang trên siêu âm của hố sau ở thai nhi bình thường 22 tuần (a), 30 tuần (b), ở hai thai nhi khác nhau có JS ở 22 tuần (c) và 32 tuần (d). Ở hình (c) và (d), não thất 4 (*) lớn và sần não thất bất thường, chỉ về phía trước vì mất đi hình bất chéo bình thường của các cuống não vào phần bụng của não giữa (tegmentum).

Trong JS, ở mức thân não, đường kính trước sau phần trên của não thất 4 lớn hơn đường kính ngang. Hình dạng của não thất 4 bình thường ở hình (a, b); và bất thường ở hình (c, d). Đường đỏ và xanh tương ứng trần và sàn của não thất 4.

thái não thất 4 có vai trò quan trọng trong siêu âm phát hiện trước sinh thai nhi mắc hội chứng Joubert. Não thất 4 có 4 thành (thành trước của thân não, thành sau của tiểu não, và hai thành bên các cuống não trên và dưới – chúng kết nối thân não với tiểu não). Ở thai kỳ bình thường, não thất 4 có thể được quan sát rõ ràng từ sau tuần 18 thai kỳ, chứa dịch và có dạng hình thang trên mặt cắt ngang, với đường kính ngang lớn nhất luôn lớn hơn đường kính trước sau. Các dạng bất thường được quan sát thấy trong siêu âm thai có JS là não thất 4 có đường kính trước sau lớn hơn đường kính ngang lớn nhất, với hình dạng nhọn ở phía trước, hoặc dạng có não thất 4 giãn lớn hình tam giác hoặc là dạng cánh dơi (Hình 3).

Ngoài ra, trên mặt cắt dọc ở thai nhi bình thường, não thất 4 có hình tam giác phản âm trống với đỉnh nhọn quay về phía sau. Điểm cao nhất trần não thất 4 là fastigium. Trên mặt cắt dọc giữa của thai nhi JS, não thất 4 giãn và biến dạng, không có hình tam giác với một điểm fastigium ở phía sau. Cùng MTS và thiếu sản thùy nhộng, các bất thường hệ thần kinh trung ương khác có thể ghi nhận như nang chất trắng, tổn thương chất trắng tăng tín hiệu, loạn sản thể chai, não úng thủy, đa cuộn não nhỏ, thoát vị não và phù não thùy chẩm (Hình 4).



Hình 4. Hình vẽ não thất 4 (*) trên mặt cắt dọc, ở thai nhi bình thường (a) và ở thai nhi JSRD (b).

Não thất 4 ở thai nhi có JSRD giãn lớn và tròn bất thường, mất đi hình dạng đặc trưng hình tam giác và điểm fastigial, và nó bị đẩy lệch lên phía trên. Mũi tên chỉ vào fastigium, mũi tên hai đầu chỉ vào vùng eo của thân não, vị trí bị giảm kích thước trong trường hợp JSRD. Đường màu vàng là trần não thất 4.

Chẩn đoán JS thường nhiều hơn ở giai đoạn sau sinh, với MTS được phát hiện trên MRI và các dấu hiệu lâm sàng của chứng nhược cơ, chậm phát triển thể chất-tâm thần đã bộc lộ. Chẩn đoán trước sinh hội chứng Joubert rất hiếm và khó thực hiện. Bác sĩ siêu âm thường không được cảnh báo về hoàn cảnh lâm sàng liên quan hội chứng này (tiền căn gia đình) và có thể chỉ đơn thuần quan sát thấy các đặc điểm không điển hình, như là hồ sau rộng và loạn sản thùy nhộng. Các dấu hiệu trên cũng có thể được tìm thấy ở trong các bất thường khác, như bất thường Dandy-Walker (với tỷ lệ tái mắc rất thấp trong phả hệ), thiếu sản tiểu não-cầu não... với nguyên nhân di truyền và ngoại sinh đa dạng (nhiễm trùng bào thai, thiếu máu...). Điểm mấu chốt là sự định hướng từ các dấu hiệu đi kèm ngoài sọ não, ở trường hợp báo cáo này là thận (và tiền căn gia đình). Kỹ thuật siêu âm có thể giúp cải thiện cơ hội phát hiện, với đầu dò phân giải cao ngả âm đạo hoặc dựng hình với siêu âm 3 chiều. Chú ý rằng ở thai kỳ bình thường trước 18 tuần, thùy nhộng vẫn trong giai đoạn phát triển. Việc quan sát siêu âm sau 18 tuần thai kỳ là cần thiết để chẩn đoán chính xác và đầy đủ.

Trong bối cảnh có tiền căn xấu trong phả hệ, bác sĩ cũng nên đề nghị xét nghiệm di truyền phù hợp để chẩn đoán xác định. Trong trường hợp được báo cáo, gen TMEM67 nằm trên locus 8q22.1, chịu trách nhiệm cho bệnh lý tiêm mao trong đó có hội chứng Joubert 6 và Meckel type 3 theo y văn.

KẾT LUẬN

Hội chứng Joubert và các rối loạn liên quan là một bất thường bẩm sinh có nguy cơ tái mắc cao, và dấu hiệu “răng cối” được phát hiện trên siêu âm tiền sản cho phép bác sĩ phân biệt với các bất thường não giữa-não sau khác. Phân tích di truyền trước sinh cho thai nhi và bố mẹ là cần thiết để khẳng định chẩn đoán chính xác. Điều này rất hữu ích trong tư vấn di truyền và quản lý tiền sản ở những thai kỳ kế tiếp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zhu L, Xie L. Prenatal diagnosis of Joubert syndrome: A case report and literature review. *Medicine* 2017;96:e8626.
2. Xiang J, Zhang L, Jiang W, et al. Prenatal Diagnosis and Genetic Analysis of a Fetus with Joubert Syndrome. *BioMed research international* 2018;2018:7202168.
3. Quarello E, Molho M, Garel C, et al. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2014;43:227-32.
4. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. *The New England journal of medicine* 2011;364:1533-43.
5. Parisi MA. The molecular genetics of Joubert syndrome and related ciliopathies: The challenges of genetic and phenotypic heterogeneity. *Translational science of rare diseases* 2019;4:25-49.
6. Millichap JG. Joubert Syndrome, A Ciliopathy. *Pediatric Neurology Briefs* 2013;27(10):79-79.

➡ Tiếp theo
trang 49

NHAU TIỀN ĐẠO: CHẨN ĐOÁN
VÀ QUẢN LÝ LÂM SÀNG ...

KẾT LUẬN

Tỷ lệ nhau tiền đạo đang gia tăng và có liên quan trực tiếp đến số lần mổ lấy thai trước đó, dẫn đến bệnh suất và tử suất nghiêm trọng ở cả mẹ và thai. Sàng lọc ở tất cả bệnh nhân và xác định đúng vị trí nhau bám, sử dụng siêu âm đầu dò âm đạo từ 16 tuần, là rất quan trọng để chẩn đoán sớm nhau tiền đạo góp phần hạn chế lo lắng cho gia đình bệnh nhân. Các bác sĩ sản phụ khoa nên nhận thức được sự di chuyển lên trên và sự bình thường hóa bánh nhau khi tuổi thai lớn. Trong trường hợp bánh nhau bình thường hóa trở lại thì quan trọng nhất là phải sàng lọc mạch máu tiền đạo. Trong trường hợp nhau tiền đạo vẫn tồn tại, thì cần phải có một cách tiếp cận hệ thống để đảm bảo kết quả tối ưu nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Reem S Abu-Rustum. Placenta previa: Practical approach to sonographic evaluation and management. 2019
2. CHJR Jansen. Follow-up ultrasound in second-trimester low-positioned anterior and posterior placentas: prospective cohort study. *UOG* 2019.
3. Lawrence W Oppenheimer. A new classification of placenta previa: Measuring progress in obstetrics. *AJOG* 2009.
4. Reddy UM, Abuhamad AZ, Levine D, Saade GR. Fetal Imaging Workshop Invited Participants. Fetal imaging: Executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, American Institute of Ultrasound in Medicine, American College of Obstetricians and Gynecologists, American College of Radiology, Society for Pediatric Radiology, and Society of Radiologists in Ultrasound Fetal Imaging Workshop. *J Ultrasound Med*. 2014; 33:745-757.
5. Yinka Oyelese. Vasa previa: time to make a difference. *AJOG* 12/2019.
6. Zoe C. Frank, Kayli L. Senz, Aaron B. Caughey. Timing of delivery in women with vasa previa: A decision analysis. *AJOG* 1/2019.