

HỘI CHỨNG MẤT ĐOẠN 22q11.2 TỪ SÀNG LỌC ĐẾN CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH

BS. Võ Tá Sơn, BS. Dương Công Bằng

Bệnh viện Vinmec Times City, Hà Nội

GIỚI THIỆU

Hội chứng mất đoạn 22q11.2 (22q11.2DS) là loại vi mất đoạn phổ biến nhất ở người¹, gây nên các vấn đề sức khỏe nghiêm trọng, nhất là rối loạn phát triển thần kinh. Tỷ lệ mắc 22q11.2DS qua sàng lọc trẻ sơ sinh sống trong dân số chung là 1:2148² và 1:1000 khi phân tích bằng kỹ thuật di truyền cao hơn³. Nếu thai có bệnh tim bẩm sinh (CHD) thì tỷ lệ mắc 22q11.2DS lên đến 1:19⁴. Vẫn có nhiều trẻ em và người trưởng thành được chẩn đoán 22q11.2DS mà không có CHD hoặc dị tật ngoài tim có thể phát hiện được khi siêu âm trước sinh⁵. Sàng lọc và chẩn đoán sớm sẽ mang lại nhiều lợi ích cho cộng đồng. Bài tổng quan này được thực hiện nhằm tổng hợp các kiến thức, bằng chứng về các biện pháp sàng lọc và chẩn đoán 22q11.2DS giai đoạn trước sinh.

ĐẶC ĐIỂM DỊCH TẾ HỌC

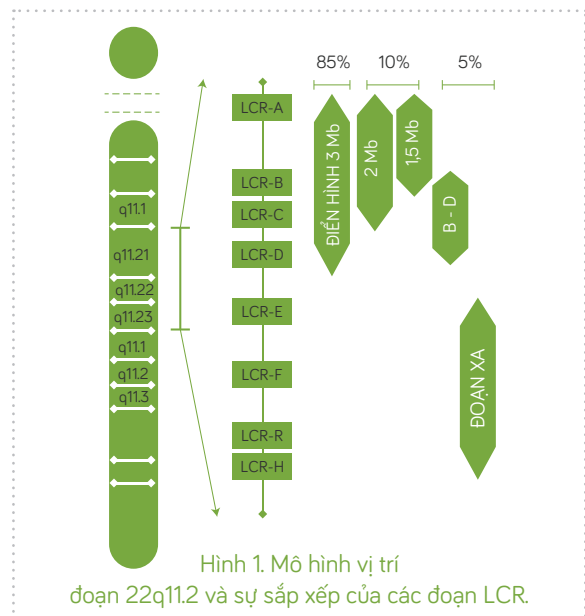
Hơn 90% trường hợp mắc 22q11.2DS xuất hiện ngẫu nhiên (de novo) và khác với lệch bội, không liên quan đến tuổi mẹ⁶. Tuy nhiên, đã có trường hợp bố và mẹ không có triệu chứng nhưng con mắc 22q11.2DS do đột biến ở tế bào mầm của bố/mẹ và di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường với nguy cơ tái mắc từ 8% đến 28%⁷.

Hầu hết trẻ mắc 22q11.2DS bị chậm phát triển ở nhiều chức năng của não như: vận động, nhận thức, ngôn ngữ, phổ tự kỷ⁸. Một số xuất hiện muộn ở giai đoạn trưởng thành

nhưng không có giới hạn gồm: giảm gamma globulin máu, bệnh tự miễn, bệnh nội tiết, động kinh, Parkinson khởi phát sớm.

ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN HỌC

Vùng 11.2 trên nhánh dài (q) nhiễm sắc thể số 22 đặc trưng bởi nhiều đoạn lặp có mức độ tương đồng cao về trình tự nucleotide và gọi là các đoạn lặp bản sao tần suất thấp (Low copy repeats – LCRs), quy ước các đoạn bằng chữ cái A, B, C, D, E, F, G, H (Hình 1). Đặc điểm này làm cho vùng 22q11.2 dễ phát sinh sai sót qua hiện tượng tiếp hợp nhiễm sắc thể tương đồng không alen (nonallelic homologous recombination – NAHR)¹, ví dụ: NAHR giữa LCRs A và LCRs D dẫn đến đột biến mất đoạn A–D. Đây là cơ chế phát sinh đột biến de novo.



22q11.2DS được phân loại dựa theo kích thước đoạn mất, vị trí (đầu gần, phần giữa, ngoại vi) và thành phần gen⁹. Phần lớn 22q11.2DS (85%) có kích thước 3Mb, liên quan đến vùng LCRs A–D, chứa gen *TBX1*; 15% còn lại là các mất đoạn không điển hình hay các ổ mất đoạn với kích thước từ 1,5 đến 0,7 Mb. Đột biến mất đoạn gần gồm A–B, A–D, A–E và A–F (chủ yếu A–B và A–D) hầu hết là de novo (90%) và dẫn đến kiểu hình điển hình. Đột biến mất đoạn giữa (B–D, C–D) hay gặp do nguyên nhân di truyền (75%). Mất đoạn xa có thể chia thành 3 loại: loại 1 (C–E, D–E, D–F) chủ yếu là de novo (69%), với kiểu hình điển hình và thêm nguy cơ sinh non trước 37 tuần; loại 2 (E–F) hiện còn giới hạn về số ca được báo cáo và đặc điểm lâm sàng; loại 3 là bất kỳ mất đoạn nào liên quan đến gen *SMARCB1* và là de novo. Trên lâm sàng, đột biến này sẽ liên quan đến nhiều hội chứng khác nhau tùy vào kích thước nhưng nên được dùng thống nhất tên gọi 22q11.2DS để tránh nhầm lẫn.

SÀNG LỌC 22Q11.2DS

TRƯỚC SINH

Sàng lọc trước sinh bằng xét nghiệm không xâm lấn (NIPS)

Xét nghiệm NIPS cho 22q11.2DS đã có mặt từ năm 2015 và được Hiệp hội di truyền và gen trong y khoa Mỹ đưa ra khuyến cáo sử dụng có điều kiện, với bằng chứng trung bình¹⁰. Điều kiện khi tư vấn cho sản phụ là: (1) có khả năng không đưa ra được kết quả và (2) khả năng về sự bất tương xứng giữa kết quả xét nghiệm sàng lọc và cấu trúc nhiễm sắc thể thực sự của thai nhi. Hai vấn đề này có thể xảy ra do các công nghệ khác nhau của các loại NIPS 22q11.2DS hiện có.

Các xét nghiệm dựa vào nguyên lý nhắm đích

Các xét nghiệm này tạo đoạn mỗi bất cặp/

lai duy nhất với các mảnh cfDNA có chứa locus đích trong máu mẹ, khuếch đại lên và phân tích với các mô hình khác nhau để đánh giá nguy cơ. Các xét nghiệm theo nguyên lý này có thể khảo sát các loại mất đoạn gần (A–B, A–C, A–D, A–E, A–F), là loại phổ biến và có kiểu hình điển hình. Tùy công nghệ mà nguy cơ bỏ sót các mất đoạn không điển hình nên được cân nhắc. Ba công nghệ khác nhau đã được đánh giá về hiệu suất với huyết tương nhân tạo và huyết tương thật, gồm: (1) dựa trên sự đa hình thái của một nucleotide (Single nucleotide polymorphisms – SNP), (2) phân tích kỹ thuật số những vùng chọn lọc (digital analysis selected regions – DANSR), (3) khuếch đại các đoạn đích (targeted capture enrichment assay – TCEA).

Công nghệ SNP dựa vào tính đa hình thái nucleotide đơn của các locus trong vùng A–D để phát hiện được cả những loại mất đoạn phổ biến và có thể cả ổ mất đoạn¹¹. Nghiên cứu đoàn hệ năm 2018 đánh giá độ chính xác của xét nghiệm NIPT – công nghệ SNP trong phát hiện mất đoạn kích thước 3 Mb (LCRs A – LCRs D) trên 419 mẫu huyết tương thật, với quy trình hai bước cho thấy độ nhạy (Se) là 90% (KTC 95%, 55,5 – 99,8) và độ đặc hiệu (Sp)¹² là 99,74% (KTC 95%, 98,6 – 99,99)¹¹. Có 99 trường hợp có tỷ lệ vật chất di truyền thai nhi trong máu mẹ (FF) thấp từ 2,8 – 6,5% thì chỉ khảo sát được alen có nguồn gốc từ bố. Điều này dẫn đến nguy cơ xuất hiện âm tính giả do mất đoạn 22q11.2 de novo từ mẹ. Một hồi cứu lớn với cỡ mẫu hơn 80.000 và sử dụng quy trình hai bước cho thấy PPV trong dân số chung là 44,2% (KTC 95%, 26,4 – 66,7) và dương tính giả (FPV) là 0,07% (KTC 95%, 0,04 – 0,09)¹³. Những trường hợp dương tính thật đều có bất thường trên siêu âm (80,6%) nên kết quả này cần được sử dụng có cân nhắc khi ngoại suy ra cộng đồng chung và PPV cho nhóm

không có bất thường siêu âm chỉ là 18,5%. Tỷ lệ âm tính giả và giá trị tiên đoán âm chưa được báo cáo trong y văn do các kết quả âm tính không xác nhận bằng CMA.

Công nghệ DANSR với 500 đoạn mỗi thiết kế đặc hiệu cho các locus đặc trưng nằm trong vùng LCRs A đến LCRs D, khuếch đại bằng PCR và định lượng bằng microarray DNA để tính nguy cơ mất đoạn 22q11.2¹². Độ chính xác được kiểm định bằng mẫu huyết tương nhân tạo và huyết tương thật, với kích thước mất đoạn từ 1,96 đến 3,25 Mb, FF từ 4 – 33%. Kết quả, Sen là 75,2% (KTC 95%, 67,1 – 81,8), Sp là 99,6% (KTC 95%, 99,1 – 99,8) và đạt hiệu quả trong toàn bộ khoảng dao động FF.

Vấn đề gặp phải với công nghệ SNP là tỷ lệ dương tính giả cao hoặc kết quả là biến thể không có ý nghĩa lâm sàng nên cần phải có bước hai giải trình tự ở mức chi tiết hơn – mất nhiều thời gian hơn, còn với DANSR không thể giải trình tự ở mức chi tiết; và công nghệ TCEA ra đời nhằm giải quyết các vấn đề trên¹⁴. Với các chuỗi bắt cặp nhắm đích mang tính đặc hiệu cho các locus trong đoạn 2,44 Mb từ vùng LCRs A đến LCRs C, được thiết kế theo dữ liệu từ thư viện DECIPHER và bổ sung thêm các đoạn mỗi có khả năng loại bỏ các vùng giàu nucleotide G, C, các vùng trình tự lặp. Từ đó loại ra được một lượng lớn các chuỗi sai khuếch đại nên có khả năng giải trình tự ở mức chi tiết hơn, phát hiện được mất đoạn ở mức 0,5 Mb¹⁴. Kết quả từ nghiên cứu dẫn đường với 53 mẫu nhân tạo (3 mẫu đột biến, 50 mẫu bình thường) phân tích độ chính xác cho thấy tất cả các mẫu đều được xác nhận đúng¹⁴.

Xét nghiệm dựa vào nguyên lý khảo sát toàn bộ hệ gen (genome – wide)

Các xét nghiệm này sử dụng công nghệ giải trình tự song song các vùng ngẫu nhiên trên toàn bộ hệ gen (MPSS), định lượng thông

tin sinh học từ các vùng đó và đối chiếu với thông tin tham chiếu để phát hiện mất đoạn 22q11.2¹⁵. MPSS không cho phép tăng mức độ chi tiết của quá trình giải trình tự, nhất là những vùng kích thước nhỏ. Hiệu suất của xét nghiệm bị giảm khi FF giảm và số vùng được giải trình tự giảm xuống. Bằng chứng về độ chính xác của các xét nghiệm dựa vào nguyên lý này còn giới hạn.

Sàng lọc trước sinh bằng siêu âm

Sàng lọc bằng siêu âm thai có thể thực hiện ở cả ba tam cá nguyệt. Hiện có ít nghiên cứu mô tả về mối tương quan giữa các bất thường trên siêu âm và mức độ đột biến, nên dù là mất đoạn phổ biến (LCRs A – LCRs D) hay là ổ mất đoạn thì đều được xếp chung một nhóm là các dị tật liên quan đến 22q11.2DS⁶.

Siêu âm ở tam cá nguyệt 1

Độ mờ da gáy (NT) dày $\geq 3,5$ mm liên quan đến tăng nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể, các hội chứng di truyền, dị tật tim bẩm sinh và cao hơn với nang bạch huyết vùng cổ¹⁶. Chưa có nghiên cứu về mối liên quan trực tiếp giữa NT dày và nguy cơ mắc 22q11.2DS nhưng kết quả của 4 hồi cứu cho thấy thai nhi có NT dày xuất hiện ở 38/470 (8%) thai kỳ mắc 22q11.2DS⁶. Tổng quan hệ thống đánh giá kết quả CMA ở những trường hợp NT dày và karyotype bình thường cho thấy có 0,66% trường hợp mắc 22q11.2DS¹⁶.

CHD và nhất là bất thường vùng nón thân (CTA) là dị tật phổ biến nhất của 22q11.2DS⁵. Khả năng phát hiện CHD càng sớm, lý tưởng là ngay từ tam cá nguyệt 1 sẽ giúp bác sĩ sản khoa chỉ định xét nghiệm xâm lấn sớm, giảm thiểu gánh nặng về tâm lý, kinh tế và biến chứng liên quan đến chấm dứt thai kỳ muộn. Phân tích gộp (2022) từ 63 nghiên cứu đánh giá độ chính xác của siêu âm ở tam cá nguyệt 1 phát hiện CHD cho thấy CTA và thất phải hai đường ra có tỷ lệ phát hiện

ở tam cá nguyệt 1 trên 60% với độ nhạy lần lượt là 76,7% (KTC 95%, 58,9 – 90,6%) và 63,1% (KTC 95%, 44,9 – 79,6%)¹⁷.

Ngoài ra, một báo cáo loạt ca cho thấy thai mắc 22q11.2DS có thể có dị tật khác như: thai vô sọ, thoát vị rốn, thận echo dày⁶.

Siêu âm ở tam cá nguyệt 2

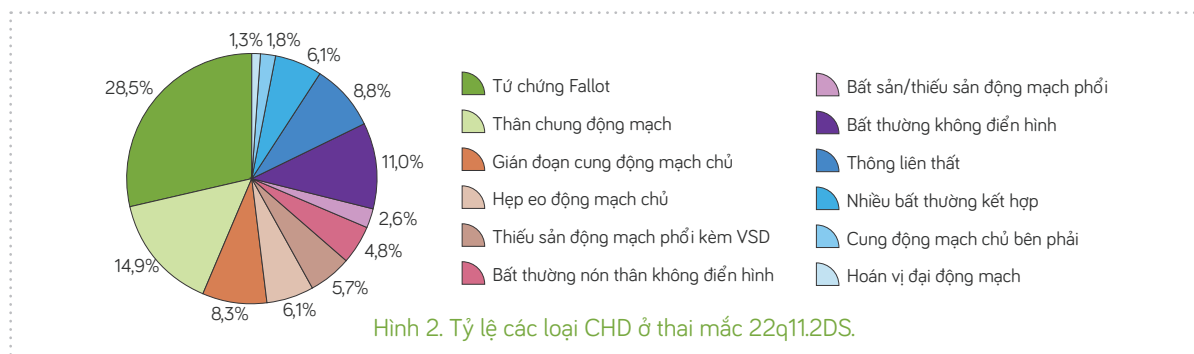
Phần lớn các bất thường liên quan đến 22q11.2DS được chẩn đoán ở tam cá nguyệt 2. CHD là manh mối phổ biến nhất với tần suất cao từ 62 – 95%⁶. Nghiên cứu cắt ngang trong 18 năm với dữ liệu từ 37 lab di truyền toàn nước Pháp và 272 trường hợp được chẩn đoán trước sinh, kèm kết quả tử thiết sẽ minh họa cụ thể hơn về sự phân bố các loại CHD ở thai mắc 22q11.2DS¹⁸ (Hình 2). CTA chiếm tỷ lệ cao nhất (74,1%). Đáng chú ý, số trường hợp mắc CHD đơn độc (không có bất thường khác có thể phát hiện qua siêu âm trước sinh) chiếm 62,3%¹⁸ và kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác, còn bất thường ngoài tim hiếm khi xuất hiện độc nhất⁶. Kết quả tử thiết có tỷ lệ CTA là 81,8%¹⁸. Điều này cho thấy sự cần thiết phải xác nhận 22q11.2DS ở thai có CHD đơn độc, đặc biệt là CTA. Ngoài ra, không có trường hợp nào mắc chuyển vị đại động mạch (TGA) đơn độc; điều này đã được đồng thuận là TGA đơn độc không liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể trong các nghiên cứu khác. Với CHD không thuộc CTA, động mạch dưới đòn phải lạc chỗ (ARSA) thường được xem là bất thường “lạnh tính” nhưng lại

hiện diện là CHD duy nhất trong 4/48 trường hợp và là bất thường siêu âm đơn độc trong 2/48 trường hợp được chẩn đoán 22q11.2DS trước sinh¹⁸.

Kích thước tuyến ức tăng tuyến tính theo tuổi thai. Thiếu sản hoặc bất sản tuyến ức là một dấu hiệu mới của 22q11.2DS và có thể khảo sát từ tuổi thai 15 tuần¹⁹. Nghiên cứu của Chaoui và cộng sự (2011) cho thấy kích thước tuyến ức có thể được đánh giá qua tỷ số tuyến ức lồng ngực đo tại mặt cắt ba mạch máu khí quản và thiếu sản/bất sản tuyến ức là một chỉ báo của 22q11.2DS với PPV 81,8%, Sen 90%, Sp 98,5%¹⁹. Tuyến ức chưa được khảo sát thường quy trên siêu âm, nhất là khi có bất thường hình thái. Nghiên cứu từ 11 trung tâm y học bào thai của Pháp từ năm 1995 đến 2011, có tử thiết, kết quả chỉ có 3,7% trường hợp (2/55 trường hợp được siêu âm sàng lọc tam cá nguyệt 2) được mô tả bất sản tuyến ức trên siêu âm nhưng có đến 53,3% trường hợp bất sản và 46,7% trường hợp thiếu sản khi tử thiết (72/74 trường hợp được thực hiện)⁵.

Bất thường hệ xương thường nằm trong các hội chứng khác nhưng cũng đã được phát hiện ở 22q11.2DS với tần suất từ 19 – 25%⁶. Tật khoèo chân phổ biến nhất và có 60% trường hợp bị hai bên. Bất thường khác gồm các dị tật cột sống, đa ngón, dính ngón, bàn chân dạng rocker bottom.

Khuôn mặt dị dạng là đặc điểm ấn tượng khi chẩn đoán 22q11.2DS sau sinh nhưng lại



là thách thức ở giai đoạn trước sinh. Các bất thường vùng mặt phát hiện được qua siêu âm gồm: tai nhỏ – bất thường viền tai – không có tai, sứt môi có hoặc không có chẻ vòm, miệng nhỏ, 2 mắt gần nhau, đầu mũi dạng củ hành (bulbous nasal tip), thiếu sản xương mũi, cằm nhỏ và tần suất từ 1% đến 21%⁶. Trong bất thường vòm miệng đơn độc thì chẻ vòm (cleft palate) được phát hiện ở hầu hết các trường hợp khi siêu âm (75%) còn các dạng bất thường nhỏ như chẻ khẩu cái mềm (velar cleft), chẻ lưỡi gà (uvula bifida) thì hiếm khi phát hiện được¹⁸.

Bất thường hệ tiết niệu và hệ tiêu hóa ít gặp hơn. Tần suất của bất thường hệ niệu từ 8 – 17%, gồm: giãn bể thận, giãn niệu quản, bất sản thận một hoặc hai bên, loạn sản thận dạng đa nang (multicystic) một bên hoặc hai bên, nhu mô thận tăng âm; và thường đi kèm với bất thường khác⁶. Hệ tiêu hóa có tần suất gặp bất thường từ 3 – 11%, gồm: thoát vị hoành, dò khí quản thực quản, không có lỗ hậu môn⁶.

Giãn hộp vách trong suốt (Cavum septi pellucidi – CSP) được Chaoui và cộng sự phát hiện dựa trên chiều rộng > BPV thứ 95 tương ứng với đường kính lưỡng đỉnh ở 67,5% (25/37) thai mắc 22q11.2DS⁶. Nghiên cứu kiểm chứng hiệu quả của phương pháp trên cho thấy Se là 79,3% và Sp là 94,7%⁶. Các bất thường khác thuộc hệ thần kinh trung ương gồm: khiếm khuyết ống thần kinh, giãn bể lớn hố sau, giãn não thất bên, bất sản CSP. Cần lưu ý, hầu hết kết cục liên quan đến rối loạn phát triển tâm thần kinh ở giai đoạn sau sinh mang tính gia đình đều không phát hiện được bằng siêu âm trước sinh⁶.

Siêu âm ở tam cá nguyệt 3

Siêu âm sàng lọc tam cá nguyệt 3 có vai trò trong hoàn cảnh hoặc là lần khảo sát hình thái chi tiết ở tam cá nguyệt 1 và tam cá nguyệt 2 chưa đạt hiệu quả phù hợp hoặc

đạt hiệu quả phù hợp nhưng không có bất thường nào được phát hiện. Với hoàn cảnh thứ nhất, những bất thường trên siêu âm ở tam cá nguyệt 2 vẫn có giá trị sàng lọc nhưng sẽ khó thực hiện do tư thế thai. Với hoàn cảnh thứ hai, các bác sĩ thực hiện siêu âm thường quy (không khảo sát hình thái) cần được biết về các bất thường liên quan đến 22q11.2DS nhưng biểu hiện muộn trong tam cá nguyệt 3 để có thể nhận diện. Đa ối mức độ trung bình, nặng là đặc điểm thường gặp ở những thai kỳ được chẩn đoán 22q11.2DS trước sinh với tần suất từ 4 – 31%⁶ nhưng là bất thường đơn độc ở 6% thai nhi trong một nghiên cứu có tử thiết²⁰. Ngoài một số ít có chẻ vòm hay bất thường đường tiêu hóa thì hầu hết trường hợp đa ối vẫn chưa giải thích được. Một số tác giả cho rằng có thể là do suy chức năng của khẩu cái mềm (velo – palatal insufficiency)²⁰. Hiện chưa đủ bằng chứng để khuyến cáo thực hiện xét nghiệm chẩn đoán trước sinh ở các trường hợp có đa ối đơn độc.

Thai nhỏ so với tuổi thai hay thai chậm tăng trưởng trong tử cung xác định bằng cân nặng lúc sinh bé hơn bách phân vị thứ 3 từ một nghiên cứu cỡ mẫu lớn trên dân số không chọn lọc cho thấy nguy cơ mắc 22q11.2DS tăng gấp 7 lần so với gần 30.000 trẻ bình thường⁶.

CHẨN ĐOÁN 22q11.2DS TRONG THAI KỲ

Xét nghiệm đầu tay trong chẩn đoán 22q11.2DS điển hình và không điển hình là phân tích microarray nhiễm sắc thể (CMA) trên mẫu xâm lấn (gai nhau, dịch ối)¹⁵. Lựa chọn thay thế là các xét nghiệm nhắm đích như: xét nghiệm sử dụng nhiễm sắc thể nhân tạo từ vi khuẩn gắn trên hạt nhựa dùng trong lĩnh vực tiền sản (Prenatal Bacterial Artificial Chromosome on Beads – PNBoBs), xét nghiệm lai khu trú phát huỳnh quang

(FISH), xét nghiệm khuếch đại nhiều đoạn dò phụ thuộc quá trình xoắn ADN (Multiple Ligation-dependent Probe Amplification – MLPA); và mỗi loại có giới hạn riêng với nguy cơ bỏ sót từ 5% đến 15%¹⁵.

Giới hạn của CMA là không thể phát hiện những biến thể hiếm của gen TBX1¹⁵. Khi có bất thường điển hình liên quan đến 22q11.2DS mà CMA âm tính thì xét nghiệm giải trình tự gen hoặc exome là lựa chọn và cần đặc biệt chú ý các biến thể gây bệnh của gen TBX1 và gen CHD7 (ở vùng 8q12.2 liên quan hội chứng CHARGE)¹⁵. Ngoài ra, CMA có thể phát hiện thêm các biến thể về số lượng bản sao (CNVs) khác đi kèm với 22q11.2DS.

KẾT LUẬN

22q11.2DS là loại vi mất đoạn phổ biến nhất ở người, dẫn đến những vấn đề sức khỏe nghiêm trọng ở giai đoạn trưởng thành. Tỷ lệ lưu hành của 22q11.2DS trong cộng đồng cao. Hiện chưa có chiến lược sàng lọc áp dụng cho cộng đồng. Siêu âm là công cụ sàng lọc đầu tay, có vai trò trong cả ba tam cá nguyệt. CHD, đặc biệt là CTA, dù đi kèm với bất thường khác hay đơn độc thì nên cân nhắc 22q11.2DS và cần khảo sát tuyến ức. Đa ôi, giãn CSP, chân khoèo cũng cần được lưu ý về mối liên quan. NIPS cho 22q11.2DS đã đạt được nhiều kết quả khả quan, nhưng cần thêm nghiên cứu đánh giá hiệu quả trong cộng đồng và cân nhắc đến những giới hạn của mỗi công nghệ khi sử dụng trên lâm sàng. CMA là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán 22q11.2DS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- McDonald-McGinn D và cs. 22q11. 2 deletion syndrome. Nature Review Disease Primers, 1,15071. 2015.
- Blagojevic C và cs. Estimate of the contemporary live – birth prevalence of recurrent 22q11. 2 deletions: a cross – sectional analysis from population – based newborn screening. Canadian Medical Association Open Access Journal, 2021. 9(3): p. E802–E809.
- Grati FR và cs. Prevalence of recurrent pathogenic microdeletions and microduplications in over 9500 pregnancies. Prenatal diagnosis, 2015. 35(8): p. 801–809.
- Kowalczyk K và cs. Prenatal Diagnosis by Array Comparative Genomic Hybridization in Fetuses with Cardiac Abnormalities. Genes, 2021. 12(12): p. 2021.
- Noël AC và cs. Fetal phenotype associated with the 22q11 deletion. American Journal of Medical Genetics Part A, 2014. 164(11): p. 2724 – 2731.
- Blagowidow N và cs. Prenatal Screening and Diagnostic Considerations for 22q11. 2 Microdeletions. Genes, 2023. 14(1): p. 160.
- Kobrynski LJ and KE Sullivan. Velocardiofacial syndrome, DiGeorge syndrome: the chromosome 22q11. 2 deletion syndromes. The Lancet, 2007. 370(9596): p. 1443 – 1452.
- Boot E và cs. Updated clinical practice recommendations for managing adults with 22q11. 2 deletion syndrome. Genetics in Medicine, 2023: p. 100344.
- Burnside RD. 22q11. 21 deletion syndromes: a review of proximal, central, and distal deletions and their associated features. Cytogenetic and Genome Research, 2015. 146(2): p. 89 – 99.
- Dungan JS và cs. Noninvasive prenatal screening (NIPS) for fetal chromosome abnormalities in a general-risk population: An evidence-based clinical guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genetics in Medicine, 2023. 25(2): p. 100336.
- Ravi H và cs. Validation of a SNP – based non – invasive prenatal test to detect the fetal 22q11. 2 deletion in maternal plasma samples. PLoS One, 2018. 13(2): p. e0193476.
- Schmid M và cs. Prenatal screening for 22q11. 2 deletion using a targeted microarray-based cell-free DNA test. Fetal diagnosis and therapy, 2018. 44(4): p. 299 – 304.
- Martin K và cs. Clinical experience with a single-nucleotide polymorphism-based non-invasive prenatal test for five clinically significant microdeletions. Clinical genetics, 2018. 93(2): p. 293 – 300.
- Neofytou MC và cs. Targeted capture enrichment assay for non – invasive prenatal testing of large and small size sub – chromosomal deletions and duplications. PLoS One, 2017. 12(2): p. e0171319.
- Grati FR and SJ Gross. Noninvasive screening by cell-free DNA for 22q11. 2 deletion: benefits, limitations, and challenges. Prenatal Diagnosis, 2019. 39(2): p. 70 – 80.
- Grande M và cs. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2015. 46(6): p. 650 – 658.
- Karim J và cs. First-trimester ultrasound detection of fetal heart anomalies: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2022. 59(1): p. 11 – 25.
- Besseau-Ayasse J và cs. A French collaborative survey of 272 fetuses with 22q11. 2 deletion: ultrasound findings, fetal autopsies and pregnancy outcomes. Prenatal Diagnosis, 2014. 34(5): p. 424 – 430.
- Chaoui R và cs. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. Ultrasound in obstetrics & gynecology, 2011. 37(4): p. 397 – 403.
- Sarac Sivriköz T và cs. Prenatal sonographic and cytogenetic/molecular findings of 22q11. 2 microdeletion syndrome in 48 confirmed cases in a single tertiary center. Archives of gynecology and obstetrics, 2022. 305(2): p. 323 – 342.
- Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape. 2011;13(1):1-7.
- Janicki MP, Dalton AJ. Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. Mental retardation. 2000;38(3):276-88.
- Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. American journal of medical genetics Part A. 2007;143a(1):42-50.
- Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet (London, England). 2000;355(9199):165-9.
- Hawli Y, Nasrallah M, El-Hajj Fuleihan G. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. Nature reviews Endocrinology. 2009;5(6):327-34.
- Kinoshita M, Nakamura Y, Nakano R, Morimatsu M, Fukuda S, Nishimi Y, et al. Thirty-one autopsy cases of trisomy 18: clinical features and pathological findings. Pediatric pathology. 1989;9(4):445-57.
- Hodes ME, Cole J, Palmer CG, Reed T. Clinical experience with trisomies 18 and 13. Journal of medical genetics. 1978;15(1):48-60.
- Baty BJ, Jorde LB, Blackburn BL, Carey JC. Natural history of trisomy 18 and trisomy 13: II. Psychomotor development. American journal of medical genetics. 1994;49(2):189-94.
- Moerman P, Fryns JP, Goddeeris P, Lauweryns JM. Spectrum of clinical and autopsy findings in trisomy 18 syndrome. Journal de genetique humaine. 1982;30(1):17-38.
- Kosho T, Nakamura T, Kawame H, Baba A, Tamura M, Fukushima Y. Neonatal management of trisomy 18: clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. American journal of medical genetics Part A. 2006;140(9):937-44.
- Maruyama K, Ikeda H, Koizumi T. Hepatoblastoma associated with trisomy 18 syndrome: a case report and a review of the literature. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2001;43(3):302-5.
- Rios A, Furdon SA, Adams D, Clark DA. Recognizing the clinical features of Trisomy 13 syndrome. Advances in neonatal care : official journal of the National Association of Neonatal Nurses. 2004;4(6):332-43.

Tiếp theo bài
ở trang 7
NHẬN DẠNG DẤU HIỆU ...