

Chẩn đoán trước sinh hội chứng DiGeorge tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Trần Danh Cường¹, Nguyễn Thị Thùy Dương², Đặng Phương Thúy²

¹ Trường Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Phụ sản Trung ương

doi:10.46755/vjog.2021.4.1325

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Nguyễn Thị Thùy Dương, email: pkmevabe@gmail.com

Nhận bài (received): 3/12/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 20/12/2021

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả các dấu hiệu siêu âm và kết quả chọc ối của những trường hợp thai được chẩn đoán hội chứng DiGeorge tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 25 thai phụ đến khám tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ sản Trung ương được chẩn đoán thai mắc hội chứng DiGeorge.

Kết quả: Bất thường trên siêu âm của hội chứng DiGeorge: các bất thường tim chiếm 72% số trường hợp, hầu hết là các bất thường nón - thân động mạch, trong đó tứ chứng Fallot chiếm tỷ lệ cao nhất. Bất thường nhiễm sắc thể: Vi mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể số 22 (Microdeletion 22q11.2) chiếm 80%, vi nhân đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể số 22 (microduplication 22q11.2) chiếm 16%, vi mất đoạn nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 10 (microdeletion 10p14) chiếm 4%.

Kết luận: Bất thường tim trong đó chủ yếu là các bất thường nón - thân động mạch chiếm đa số các bất thường hình thái trong hội chứng DiGeorge. Ngoài vi mất đoạn NST 22, vi nhân đoạn NST 22 và vi mất đoạn NST số 10 cũng được chẩn đoán hội chứng DiGeorge.

Từ khóa: nhiễm sắc thể (NST), khoảng sáng sau gáy (KSSG).

Prenatal diagnosis of DiGeorge syndrome at the Prenatal Diagnosis Center of the National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Tran Danh Cuong¹, Nguyen Thi Thuy Duong², Dang Phuong Thuy²

¹ Hanoi Medical University

² National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Abstract

Objectives: Describe ultrasound signs and amniocentesis results of fetuses diagnosed with DiGeorge syndrome at the Prenatal Diagnosis Center of the National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Materials and methods: 25 pregnant women who visited the Prenatal Diagnosis Center of the National Hospital of Obstetrics and Gynecology were diagnosed with DiGeorge syndrome.

Results: Abnormalities on ultrasound of DiGeorge syndrome: Congenital heart defects account for 72%, most of which are conotruncal defects. Among heart defects, the tetralogy of Fallot accounts for the highest percentage. Chromosomal abnormalities: Microdeletion 22q11.2: 80%, microduplication 22q11.2: 16%, microdeletion 10p14: 4%.

Conclusion: Congenital heart defects of which mainly conotruncal defects account for the majority of morphological abnormalities in DiGeorge syndrome. In addition to microdeletion of chromosome 22, microduplication of chromosome 22 and microdeletion of chromosome 10 is also diagnosed with DiGeorge syndrome.

Keywords: chromosomes, nuchal translucency.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng DiGeorge là hội chứng được mô tả lần đầu tiên vào năm 1968 bởi một bác sĩ người Mỹ Angelo DiGeorge. Hội chứng này chiếm tỷ lệ khoảng 1/4000 trẻ được sinh ra, phổ biến thứ 2 sau hội chứng Down trong các hội chứng di truyền ở trẻ sơ sinh [1], [2]. Hội chứng DiGeorge có biểu hiện lâm sàng đa dạng, đa số có xuất hiện một số bất thường hình thái và cấu trúc một số tạng của thai như tim, vòm hàm, cơ quan tiêu hóa..., suy giảm miễn dịch thứ phát do bất sản hoặc thiếu sản tuyến ức, hạ canxi máu do bất sản hoặc thiếu sản tuyến cận giáp,

chậm phát triển trí tuệ từ nhẹ đến nặng... [3] Trên phương diện di truyền phân tử, hội chứng DiGeorge về kinh điển được mô tả do tổn thương vi mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể 22 (microdeletion 22q11.2). Dạng đột biến này chiếm khoảng 90% các trường hợp được chẩn đoán hội chứng DiGeorge [3]. Ngoài ra, y văn thế giới cũng ghi nhận báo cáo về một số ca lâm sàng có biểu hiện tương tự hội chứng DiGeorge do tổn thương vi lặp đoạn nhiễm sắc thể 22 và vi mất đoạn nhiễm sắc thể số 10. Chẩn đoán trước sinh hội chứng DiGeorge được đặt ra từ khi ứng dụng siêu âm hình thái thai và đặc biệt ứng dụng sự

phát triển của kĩ thuật di truyền phân tử vào chẩn đoán trước sinh, xuất phát từ những tổn thương của trẻ mắc hội chứng DiGeorge được phát hiện sau sinh. Việc này hoàn toàn có thể thực hiện được bằng siêu âm hình thái, lấy bệnh phẩm thai bằng chọc ối và sử dụng kĩ thuật di truyền phân tử Prenatal – Bobs.

Trong một số năm vừa qua, Trung tâm Chẩn đoán trước sinh, Bệnh viện Phụ sản Trung ương đã ứng dụng những kĩ thuật này và chẩn đoán được khá nhiều trường hợp thai mắc hội chứng DiGeorge. Việc nghiên cứu về các bất thường hình thái trên siêu âm và kết quả chọc hút nước ối của những trường hợp này có vai trò quan trọng trong định hướng các bác sĩ làm chẩn đoán trước sinh có chẩn đoán và chỉ định xét nghiệm phù hợp để tránh bỏ sót các trường hợp thai mắc hội chứng DiGeorge. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu mô tả kết quả chẩn đoán trước sinh của một số trường hợp thai được chẩn đoán hội chứng DiGeorge tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: những trường hợp thai được chẩn đoán hội chứng DiGeorge từ những thai phụ đến khám hội chẩn tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả các thai phụ có bất thường hình thái thai, sau khi chọc ối và xét nghiệm Prenatal – Bobs có kết quả chẩn đoán hội chứng DiGeorge.

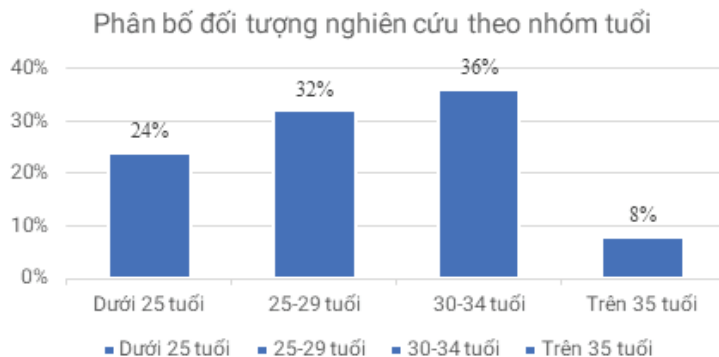
Thời gian nghiên cứu: từ tháng 8 năm 2017 đến tháng 8 năm 2021.

Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu.

Các bước tiến hành nghiên cứu: Các thai phụ có bất thường thai đến khám tại Trung tâm Chẩn đoán trước sinh Bệnh viện Phụ sản Trung ương được khai thác các dữ liệu về tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, siêu âm hội chẩn lại bởi các bác sĩ của Trung tâm Chẩn đoán trước sinh; những thai phụ được chẩn đoán có bất thường hình thái thai trên siêu âm sẽ được tư vấn lấy bệnh phẩm thai bằng chọc hút nước ối; chọc hút nước ối: tuổi thai từ 17 tuần trở lên. Từ mẫu nước ối thu được, thai phụ sẽ được chỉ định làm các xét nghiệm di truyền tế bào và di truyền phân tử phù hợp; những trường hợp có kết quả chẩn đoán hội chứng DiGeorge bằng xét nghiệm Prenatal – Bobs được ghi chép lại dựa theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Xử lý và phân tích số liệu.

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi đã chọn được 25 trường hợp thai phụ có bất thường hình thái trên siêu âm, sau khi chọc ối thai được chẩn đoán mắc hội chứng DiGeorge.



Biểu đồ 3.1. Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Tuổi trung bình của nhóm thai phụ trong nghiên cứu là 28,3 +/- 5,1 tuổi, thấp nhất là 20 tuổi, cao nhất là 38 tuổi. Biểu đồ 3.1 thể hiện sự phân bố theo nhóm tuổi của các thai phụ trong nghiên cứu. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 30-34 chiếm 36%, 32% thai phụ từ 25-29 tuổi, 24% thai phụ dưới 24 tuổi, 8% thai phụ trên 35 tuổi.

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi thai tại thời điểm chọc ối

Tuổi thai	Trung bình	Thấp nhất	Cao nhất	Độ lệch
	21,7	17	29	3,7

Tuổi thai trung bình tại thời điểm chọc ối là 21,7 tuần +/- 3,7; sớm nhất ở tuổi thai 17 tuần, muộn nhất là 29 tuần.

Bảng 3.2. Đặc điểm về các bất thường hình thái trên siêu âm

Bất thường siêu âm		n	%
Nhóm không có bất thường tim	Tăng khoảng sáng sau gáy	6	24
	Hygroma kystique	1	4
	Tứ chứng Fallot	12	48
	Thông liên thất	1	4
Nhóm có bất thường tim	Hẹp van động mạch phổi	2	8
	Thông liên thất – Hẹp đường ra thất trái	1	4
	– Gián đoạn quai ĐMC	1	4

Fallot – Chân vẹo	1	4
Fallot – Giãn bề thận	1	4
Tổng	25	100

Các bất thường hình thái của thai được chẩn đoán hội chứng DiGeorge trong nghiên cứu chủ yếu là các bất thường hệ tim mạch (72%) mà hầu hết là các bất thường nón - thân động mạch. Trong đó, tứ chứng Fallot được thấy trong 12 trường hợp (48%), sau đó là hẹp van động mạch phổi 4%, hẹp đường ra thất trái, gián đoạn quai động mạch chủ 4%. Chỉ có 1 trường hợp thai mắc hội chứng DiGeorge có biểu hiện thông liên thất đơn độc. Bên cạnh các bất thường hệ tim mạch, có 2 trường hợp (8%) thai có thêm bất thường hệ tiết niệu và bất thường tư thế chi. Ngoài ra, có 6 trường hợp tăng khoảng sáng sau gáy (24%) và 1 trường hợp hygroma kystique phát hiện qua siêu âm sàng lọc quý I, sau khi chọc ối cũng được chẩn đoán hội chứng DiGeorge.

Bảng 3.3. Đặc điểm về các bất thường nhiễm sắc thể

Bất thường nhiễm sắc thể	n	%
Microdeletion 22q11.2	20	80
Microduplication 22q11.2	4	16
Microdeletion 10p14	1	4
Tổng	25	100

Tất cả các trường hợp thai mắc hội chứng DiGeorge trong nghiên cứu đều có kết quả nhiễm sắc đồ bình thường. Các hình thái bất thường nhiễm sắc thể thu được nhờ thực hiện kỹ thuật Prenatal – Bobs được thể hiện trong bảng 3.3 gồm 3 loại: vi mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể số 22 (microdeletion 22q11.2) có 20 trường hợp chiếm 80%, vi nhân đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể số 22 (microduplication 22q11.2) có 4 trường hợp chiếm 16%, 1 trường hợp vi mất đoạn nhiễm sắc thể số 10 (microdeletion 10p14) chiếm 4%.

4. BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi thu được 25 trường hợp thai phụ có thai được chẩn đoán hội chứng DiGeorge. Tuổi trung bình của nhóm thai phụ trong nghiên cứu là 28,3 +/- 5,1 tuổi, thấp nhất là 20 tuổi, cao nhất là 38 tuổi. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 30-34 chiếm 36%, 32% thai phụ từ 25-29 tuổi, 24% thai phụ dưới 24 tuổi, 8% thai phụ trên 35 tuổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Delio và cộng sự trên 1891 thai phụ mang thai mắc hội chứng DiGeorge cũng cho thấy tuổi mẹ trung bình là 29,5. Nhóm tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 30-34 (34%), sau đó là nhóm 25-29 (32%), 20-24 (15%), 35-39 (14%), 40-44 (3%), 15-19 (2%). Cũng theo Delio và cộng sự nguy cơ mắc hội chứng DiGeorge của thai không tăng theo tuổi mẹ [4].

Tuổi thai trung bình tại thời điểm chọc ối là 21,7 +/- 3,7 tuần. Đây là tuổi thai thực hiện siêu âm hình thái thường quy trong quý II của thai kỳ giúp chẩn đoán, phát hiện các bất thường hình thái của thai, đặc biệt bất thường cấu trúc một số cơ quan như cấu trúc tim thai. Mặc dù cấu trúc của tim thai được hoàn thiện từ tuần thứ 9 của thai kỳ và tại thời điểm 12 tuần, trên siêu âm đo khoảng sáng sau gáy cũng có thể quan sát thấy cấu trúc tim. Siêu âm hình thái sớm ở tuổi thai 12 tuần cũng có thể chẩn đoán được một số bất thường tim nhưng chủ yếu là bất thường về kích thước các buồng tim như thiếu sản tâm thất. Các bất thường cấu trúc phức tạp của tim như bất thường nón – thân động mạch chẩn đoán khó hơn và

thường được làm vào tuổi thai 22 tuần.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bất thường tim chiếm 72% trong đó hầu hết là các bất thường nón - thân động mạch. Trong các bất thường nón - thân động mạch, tứ chứng Fallot (48%), hẹp van động mạch phổi 4%, hẹp đường ra thất trái và gián đoạn quai động mạch chủ 4%. Chỉ có 1 trường hợp thai mắc hội chứng DiGeorge có biểu hiện thông liên thất đơn độc. Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong y văn trước đây. Theo McDonald – McGinn và cộng sự, các bất thường tim là bất thường hay gặp nhất ở trẻ mang hội chứng DiGeorge [3]. Theo Campbell và cộng sự, bất thường tim xuất hiện trong khoảng 64% các trường hợp thai mắc hội chứng DiGeorge, đặc biệt là các bất thường nón-thân động mạch như tứ chứng Fallot, thông liên thất, gián đoạn quai động mạch chủ, thân chung động mạch trong đó thông liên thất chiếm tỷ lệ cao nhất trong các bất thường tim mạch (23%), sau đó là tứ chứng Fallot (18%), bất thường cung động mạch chủ (14%)... [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, Fallot là bất thường tim chiếm tỷ lệ cao nhất.

Trong 25 thai phụ của nhóm nghiên cứu, có 2 trường hợp thai nhi có hai bất thường phối hợp (chiếm 8%). Cả 2 đều là bất thường tim (Fallot) kết hợp với bất thường hệ tiết niệu và bất thường tư thế chi. Hội chứng DiGeorge có biểu hiện hình thái lâm sàng đa dạng. Bên cạnh các bất thường hệ tim mạch, 67% trẻ mắc hội chứng DiGeorge có bất thường ở vòm hàm bao gồm khe hở vòm hàm, khe hở môi kết hợp khe hở vòm hàm, mất chức năng màn hầu, hầu... [3]. Các bất thường hệ tiêu hóa có thể gặp trong hội chứng DiGeorge gồm thoát vị hoành, teo thực quản, teo rò thực khí quản, không có hậu môn... Khoảng 36% trẻ mắc hội chứng DiGeorge sinh ra mắc chứng khó nuốt do các bất thường về hầu họng, thực quản và cần đặt sonde dạ dày để nuôi dưỡng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp nào bất thường khe hở môi – vòm hàm cũng như bất thường về ống tiêu hóa. Các bất thường hệ sinh dục tiết niệu gặp trong 16% trường hợp trẻ mắc hội chứng DiGeorge bao gồm giãn bề thận, bất sản thận, thận đa nang, lỗ đái đồ thấp [5]. Một số bất thường hình thái khác có thể gặp trong hội chứng

DiGeorge như bất thường hệ cơ xương gồm bất thường xương chẩm, vẹo cột sống, bàn chân vẹo, tật thừa ngón [6]; bất thường hệ thần kinh trung ương như đa hồi vỏ não, thiếu sản tiểu não [7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng thấy có 1 trường hợp thai có bất thường hệ tiết niệu và 1 trường hợp bàn chân vẹo, không có trường hợp nào có bất thường hệ thần kinh. Ngoài ra, hội chứng DiGeorge còn có một số bất thường như thiếu sản tuyến giáp và tuyến cận giáp, các bất thường về mắt, tai (giảm chức năng nghe)... Đây là những bất thường khó có thể chẩn đoán được trước sinh bằng siêu âm, thường chỉ có thể đánh giá được sau khi trẻ sinh ra.

Ngoài ra, trong nghiên cứu này chúng tôi thấy rằng có 6 trường hợp tăng khoảng sáng sau gáy (24%), 1 trường hợp hygroma kystique (4%) được chẩn đoán hội chứng DiGeorge sau siêu âm sàng lọc lúc 12 tuần, được chỉ định chọc hút dịch ối và làm kĩ thuật Prenatal Bobs khi thai 17 tuần. Sau khi có kết quả xét nghiệm Prenatal Bobs, thai phụ quyết định ngừng thai nghén trước khi thực hiện siêu âm hình thái thai cho nên chưa có kết quả là thai có tổn thương của tim hay không. Tham khảo trong y văn thế giới, tỷ lệ dị dạng tim trong tăng khoảng sáng sau gáy theo nghiên cứu của Zosmer và cộng sự (1999) trên 398 trường hợp tăng KSSG mà NST đồ bình thường cho thấy có 29 (7,3%) trường hợp bất thường tim và có sự liên quan đến các mức tăng KSSG, tỷ lệ bất thường là 3% ở thai có KSSG 3,5 - 4,0mm tăng lên 15% ở thai có KSSG \geq 5,0mm [8]. Như vậy, có lẽ, trong 7 trường hợp được chẩn đoán hội chứng DiGeorge qua siêu âm sàng lọc lúc 12 tuần cũng sẽ có một số trường hợp có dị tật tim mà chưa được chẩn đoán bằng siêu âm hình thái.

Về kết quả chọc ối: tất cả các trường hợp trong nghiên cứu đều có kết quả nuôi cấy nhiễm sắc thể bình thường. Các hình thái bất thường nhiễm sắc thể của hội chứng DiGeorge sau khi thực hiện kĩ thuật Prenatal - Bobs trong nghiên cứu của chúng tôi gồm 3 loại: Microdeletion 22q11.2 (vi mất đoạn nhiễm sắc thể số 22) chiếm 80%, microduplication 22q11.2 (vi nhân đoạn nhiễm sắc thể số 22) chiếm 16% và microdeletion 10p14 (vi mất đoạn nhiễm sắc thể số 10) chiếm 4%. Hội chứng DiGeorge về kinh điển được mô tả là hội chứng vi mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể số 22. Theo nghiên cứu của Bartsch và cộng sự, vi mất đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể số 22 chiếm khoảng 90% các trường hợp được chẩn đoán hội chứng DiGeorge [9]. Trong số này, 85% số trường hợp mất đoạn 2,54 megabase (Mb), 5% số trường hợp mất đoạn nhỏ 1,5 Mb, số còn lại là những dạng mất đoạn nhỏ hơn [10]. Bên cạnh đó, theo nghiên cứu của Ensenauer và cộng sự, vi nhân đoạn nhiễm sắc thể 22 (microduplication 22q11.2) kích thước 3-4 Mb đến 6Mb gây ra các triệu chứng lâm sàng tương tự DiGeorge như bất thường của vòm hàm, giảm trương lực cơ [11]. Tác giả Fischer và cộng sự (2020) cũng báo cáo trường hợp ca bệnh có vi nhân đoạn 246 kilobase 22q11.2 với các biểu hiện bất thường hộp sọ, chậm phát triển trí tuệ, bất thường tim, bất thường thận [12]. Vi nhân đoạn nhánh dài nhiễm sắc thể 22 (microduplication 22.q11.2) thường có biểu hiện lâm sàng đa dạng, biểu hiện từ nhẹ đến nặng, được xem là một dạng khác của hội chứng DiGeorge. Nghiên cứu

của Lightner và cộng sự (2000) cũng ghi nhận 2 trường hợp có biểu hiện lâm sàng tương tự hội chứng DiGeorge như thiếu năng tuyến cận giáp, điếc và bất thường thận nhưng đột biến vi mất đoạn xảy ra trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 10 (microdeletion 10p13/14) [13]. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đầy đủ ba hình thái đột biến này.

5. KẾT LUẬN

Chẩn đoán trước sinh hội chứng DiGeorge được thực hiện từ 12 tuần bằng siêu âm đo khoảng sáng sau gáy, sau đó là siêu âm sàng lọc các bất thường hình thái hay đặc biệt là các bất thường tim, vòm hàm, cơ quan tiêu hóa..., từ đó đưa ra quyết định lấy bệnh phẩm thai bằng chọc hút nước ối và chỉ định xét nghiệm di truyền phân tử phù hợp sẽ giúp chẩn đoán chính xác và tránh bỏ sót các trường hợp thai mắc hội chứng DiGeorge.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Oskarsdóttir S., Vujic M., và Fasth A. (2004). Incidence and prevalence of the 22q11 deletion syndrome: a population-based study in Western Sweden. *Arch Dis Child*, 89(2), 148–151.
2. Goodship J., Cross I., LiLing J. và cộng sự. (1998). A population study of chromosome 22q11 deletions in infancy. *Arch Dis Child*, 79(4), 348–351.
3. McDonald-McGinn D.M., Hain H.S., Emanuel B.S. và cộng sự. (1993). 22q11.2 Deletion Syndrome. *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle, Seattle (WA).
4. Delio M., Guo T., McDonald-McGinn D.M. và cộng sự. (2013). Enhanced Maternal Origin of the 22q11.2 Deletion in Velocardiofacial and DiGeorge Syndromes. *Am J Hum Genet*, 92(4), 637.
5. Campbell I.M., Sheppard S.E., Crowley T.B. và cộng sự. (2018). What is new with 22q? An update from the 22q and You Center at the Children's Hospital of Philadelphia. *Am J Med Genet A*, 176(10), 2058–2069.
6. Homans J.F., Tromp I.N., Colo D. và cộng sự. (2018). Orthopaedic manifestations within the 22q11.2 Deletion syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet A*, 176(10), 2104–2120.
7. Bohm L.A., Zhou T.C., Mingo T.J. và cộng sự. (2017). Neuro Radiographic findings in 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A*, 173(8), 2158–2165.
8. Zosmer N., Souter V.L., Chan C.S.Y. và cộng sự. (1999). Early diagnosis of major cardiac defects in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*, 106(8), 829–833.
9. Bartsch O., Nemecková M., Kocárek E. và cộng sự. (2003). DiGeorge/velocardiofacial syndrome: FISH studies of chromosomes 22q11 and 10p14, and clinical reports on the proximal 22q11 deletion. *Am J Med Genet A*, 117A(1), 1–5.
10. Guo X., Delio M., Haque N. và cộng sự. (2016). Variant discovery and breakpoint region prediction for studying the human 22q11.2 deletion using BAC clone and whole genome sequencing analysis. *Hum Mol Genet*, 25(17), 3754–3767.
11. Ensenauer R.E., Adeyinka A., Flynn H.C. và cộng sự.

- (2003). Microduplication 22q11.2, an Emerging Syndrome: Clinical, Cytogenetic, and Molecular Analysis of Thirteen Patients. *Am J Hum Genet*, 73(5), 1027–1040.
12. Fischer M. và Klopocki E. (2020). Atypical 22q11.2 Microduplication with “Typical” Signs and Overgrowth. *Cytogenet Genome Res*, 160(11–12), 659–663.
13. Lichtner P., König R., Hasegawa T. và cộng sự. (2000). An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J Med Genet*, 37(1), 33–37.

Mô tả một số đặc điểm xét nghiệm huyết học ở thai phụ nhóm máu Rh(D) âm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Trần Thị Hương Giang¹, Nguyễn Văn Tinh¹, Nguyễn Quang Tùng^{2,3}

¹ Bệnh viện Phụ sản Trung ương

² Trường Đại học Y Hà Nội

³ Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương

doi:10.46755/vjog.2021.4.1309

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Trần Thị Hương Giang, email: giangtran.hmu@gmail.com

Nhận bài (received): 29/11/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 20/12/2021

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm xét nghiệm huyết học ở thai phụ có nhóm máu Rh(D) âm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang 48.272 thai phụ đến khám và sinh con tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ 01/01/2018 đến 31/12/2019. Trong đó có 232 thai phụ có nhóm máu Rh(D) âm.

Kết quả: Tỷ lệ thai phụ có nhóm máu Rh(D) âm là 0,48% với tuổi trung bình $27,9 \pm 4,4$. Thai phụ Rh(D) âm có nhóm máu O chiếm tỷ lệ nhiều nhất 43,5%. Tỷ lệ thai phụ Rh(D) âm có kháng thể kháng D là 15,5%. Nhóm thai phụ có kháng thể kháng D có tuổi trung bình ($29,9 \pm 4,7$). Tỷ lệ thai phụ lần sinh 3 - 4 (33,3%), tỷ lệ có tiền sử thai lưu (69,4%) đều cao hơn nhóm thai phụ không có kháng thể kháng D. Nhóm có hiệu giá kháng thể ở mức lớn hơn 1:32 có tỷ lệ sinh nhiều (50%) và tỷ lệ tiền sử thai lưu (100%) cao hơn nhóm có hiệu giá kháng thể nhỏ hơn 1:32.

Kết luận: Tỷ lệ thai phụ Rh(D) âm có kháng thể kháng D tương đối cao, gặp nhiều ở thai phụ tuổi cao, lần sinh nhiều và có tiền sử thai lưu ($p < 0,05$). Hiệu giá kháng thể ở mức lớn hơn 1:32 có liên quan đến tiền sử thai lưu và số lần có thai ($p < 0,05$).

Từ khóa: Rh(D) âm, Rh(D) âm và thai kỳ.

To describe some test characteristics hematology with pregnancy negative Rh(D) blood group at the National Hospital of Obstetric and Gynecology

Tran Thi Huong Giang¹, Nguyen Van Tinh¹, Nguyen Quang Tung^{2,3}

¹ National Hospital of Obstetrics and Gynecology

² Hanoi Medical University

³ National Institute of Hematology and Blood Transfusion

Abstract

Objectives: To describe some test hematological characteristics in pregnant women with negative Rh(D) blood group at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Subject and methods: A retrospective and descriptive cross-sectional study of 48272 pregnant women gave birth at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 01, 2018 to December 31, 2019, there were 232 pregnant women with negative Rh (D) blood group.

Results: The percentage of pregnant women with negative Rh(D) blood group was 0.48%, mean age 27.9 ± 4.4 years. Negative Rh(D) pregnant women with blood group O account for the most 43.5%. The rate of negative Rh(D) pregnant women with anti-D antibodies was 15.5%. The average age of pregnant women with anti-D antibodies was 29.9 ± 4.7 years. The rate of pregnant women having 3-4 births (33.3%), the rate of having a history of stillbirth (69.4%) were higher than the group of pregnant women without anti-D antibodies. The group with antibody titres greater than 1:32 had a higher birth rate (50%) and a history of stillbirth (100%) than the group with antibody titres less than 1:32.

Conclusions: The rate of negative Rh(D) pregnant women with anti-D antibodies is relatively high, common in women of advanced age, multiple births and a history of stillbirth ($p < 0.05$). Antibody titres greater than 1:32 were associated with a history of stillbirth and number of pregnancies ($p < 0.05$).

Keywords: Negative Rh(D), negative Rh(D) and pregnancy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hệ thống nhóm máu Rh đóng vai trò quan trọng thứ hai sau hệ thống nhóm máu ABO ở người và kháng nguyên D là kháng nguyên quan trọng nhất của hệ Rh do có khả năng sinh miễn dịch mạnh nhất [1]. Nếu bệnh nhân có trong cơ thể kháng thể chống D mà được truyền máu có hồng cầu mang kháng nguyên D, sẽ gây ra phản ứng tan máu muộn. Ngoài ý nghĩa trong truyền máu, kháng nguyên D của hệ Rh còn có vai trò trong bệnh tan máu trẻ sơ sinh. Người mẹ Rh(D) âm mang thai Rh(D) dương, nếu có tổn thương bánh rau trong thời kỳ mang thai hoặc do chuyển dạ, hồng cầu trong máu con có thể vào tuần hoàn mẹ, gây kích thích sinh kháng thể chống D. Kháng thể này có thể qua bánh rau, gắn lên hồng cầu thai nhi gây ra ngưng kết, phá hủy hồng cầu bào thai.

Tùy thuộc vào lượng kháng thể cơ thể mẹ sản xuất gây hậu quả là thai nhi có khả năng bị chết lưu, thiếu máu; trẻ sơ sinh bị vàng da tan huyết; người mẹ có thể gặp thai lưu liên tiếp[2] [3]. Để có một đánh giá chung sơ bộ về một số chỉ số xét nghiệm huyết học ở thai phụ Rh(D) âm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "Mô tả một số đặc điểm huyết học ở thai phụ có nhóm máu Rh(D) âm tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương".

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Sử dụng công thức ước lượng một tỷ lệ cho quần thể nghiên cứu với khoảng tin cậy 95% không lớn hơn 5%, tham khảo nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng [4] (2018) tỷ lệ người có nhóm Rh(D) âm là 0,101% và phụ nữ có sinh kháng thể kháng D là 11,8%, cỡ mẫu ít nhất cần cho nghiên cứu là 1.705 với tối thiểu 13 trường hợp có sinh kháng thể kháng D. Khảo sát toàn bộ thai phụ sinh con

tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 01/01/2018 đến 31/12/2019 với tiêu chuẩn thai phụ được xét nghiệm nhóm máu, thai phụ Rh(D) âm được xét nghiệm hiệu giá kháng thể kháng D. Loại trừ các trường hợp thai phụ có tan máu tự miễn, thai phụ có kháng thể kháng D kết hợp kháng thể miễn dịch bất thường khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Các bước thực hiện: Thai phụ Rh(D) âm được sàng lọc kháng D bằng xét nghiệm coombs gián tiếp. Trường hợp kết quả coombs gián tiếp âm tính, thai phụ không có kháng thể kháng D và sẽ được tiêm một liều anti D Immunoglobulin. Sau khi sử dụng anti D Immunoglobulin dự phòng, kháng D có thể được phát hiện trong khoảng 8 tuần. Mức kháng D dự phòng giảm theo thời gian, trong khi mức kháng D miễn dịch thường duy trì ổn định hoặc tăng. Xác định bệnh nhân có sinh kháng thể kháng D hay không bằng cách xác định tuần tự hiệu giá kháng thể cùng với tiền sử bệnh của bệnh nhân. Trường hợp coombs gián tiếp dương tính sẽ tiếp tục thực hiện định danh kháng thể, xác định mang kháng D đơn dòng trong huyết thanh và được hiệu giá kháng thể liên tục kết hợp theo dõi thai kỳ qua siêu âm. Kết quả hiệu giá kháng thể (HGKT) cuối cùng trước khi sinh được thu thập cùng với kết quả các xét nghiệm khác.

Phân tích số liệu: Các số liệu được quản lý và xử lý trên chương trình SPSS 18.0. Các biến số quan sát được trình bày theo số lượng và tỷ lệ %, các biến số định lượng trình bày theo trung bình và độ lệch chuẩn. Các phép toán so sánh giá trị trung bình T-test, so sánh giá trị phần trăm khi bình phương, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đạo đức nghiên cứu: Phân tích kết quả dựa trên kết quả hồi cứu có sẵn, không ảnh hưởng đến người bệnh.

3. KẾT QUẢ

Tổng số 48.272 thai phụ làm xét nghiệm nhóm máu cho kết quả thu được 232 trường hợp có nhóm Rh(D) âm, chiếm 0,48%.

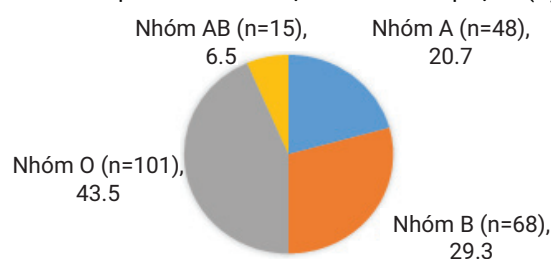
Bảng 1. Tuổi của thai phụ nhóm máu Rh(D) âm

Tuổi	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
≤ 20	8	3,4
21-34	209	90,1
≥ 35	15	6,5
± SD	27,9 ± 4,4	

Tuổi trung bình thai phụ nhóm Rh(D) âm là $27,9 \pm 4,4$. Thai phụ từ 20 tuổi trở xuống chiếm tỷ lệ ít nhất với 3,4%. Thai phụ từ 21 đến 35 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 90,1%.

3.1. Một số kết quả xét nghiệm huyết học

Hình 1. Kết quả nhóm máu hệ ABO của thai phụ Rh(D) âm



Thai phụ có nhóm máu O, Rh âm chiếm tỷ lệ cao nhất với 43,5%.