

Tổng quan về chẩn đoán bất thường thai nhi trước sinh (Chẩn đoán tiền sản)

ThS BS Đặng Lê Dung Hạnh
BV Hùng Vương

I. GIỚI THIỆU

Dị tật bẩm sinh, không phải là một bệnh lý thường gặp đối với thai nhi, tỷ lệ từ 2-3% và dường như không thay đổi tuy tỷ lệ bất thường thai được chẩn đoán trước sinh ngày càng gia tăng do tiến bộ của y học. Tử vong nhi do dị tật bẩm sinh, ngược lại, khá cao trong thời gian chu sinh (>50%). Đó là chưa kể, khoảng 50% các trường hợp sảy thai trong tam cá nguyệt thứ nhất có nguồn gốc từ những bất thường trầm trọng của phôi thai. Thai nhi bị dị tật, nếu còn sống sót sau sinh, với dị tật có thể cứu chữa hay không, không ít thì nhiều cũng gây khó khăn về kinh tế và tâm lý cho gia đình và xã hội. Việc chẩn đoán các bất thường thai nhi sớm trong thai kỳ nhằm giúp người nhà và bác sĩ sản khoa có hướng theo dõi và xử trí, kịp thời và hiệu quả, do đó, đã được xem là mục tiêu lý tưởng trong hoạt động của ngành sản khoa hiện đại.

II. NGUYÊN NHÂN BẤT THƯỜNG THAI NHÍ

1. Các giai đoạn phát triển mô phôi: 3 giai đoạn

- Giai đoạn tiền phôi (preembryonic, pre-organogenesis period, implantation stage) tính trong 2 tuần đầu tiên từ lúc thụ tinh cho đến khi kết thúc việc làm tổ trong lòng tử cung, trong giai đoạn này khi có các tác động gây hại, hoặc tế bào phôi sẽ chết đi hoặc sẽ tồn tại và không bị ảnh hưởng (qui luật “all or none”, “rien ou tout”).
- Giai đoạn phôi (embryonic period): tính đến 8 tuần tuổi thai, là giai đoạn biệt hóa mô và hình thành cơ quan, kết thúc giai đoạn này, phôi đã có dạng người rõ rệt. Hầu như tất cả các cấu trúc đều hình thành trong giai đoạn này, nên đây là giai đoạn cực kỳ nhạy cảm, đa số các bất thường lớn đều xảy ra trong giai đoạn này.
- Giai đoạn thai: ở khoảng thời gian còn lại, là giai đoạn phát triển về kích thước và biệt hóa mô – cơ quan. Các tác nhân gây quái thai ít tác động hơn, nhưng cũng sẽ ảnh hưởng đến sự tăng trưởng và phát triển một số cơ quan như não, mắt...



Fig. 34.24 Sensitivity to Teratogens during pregnancy.

2. Căn nguyên của bất thường thai nhi: được nghiên cứu trong ngành quái thai học (teratology, nghiên cứu nguyên nhân và bệnh sinh của bất thường thai). Có 4 nhóm căn nguyên chính:

- Sai lệch di truyền chiếm khoảng 10-30% các bất thường. Bất thường nhiễm sắc thể có thể gặp 1/170 trẻ sanh sống. Trong các bất thường nhiễm sắc thể, khoảng 1/3 là dư một nhiễm sắc thể giới

tính, ¼ là tam nhiễm sắc thể các loại và phần còn lại là sai lệch cấu trúc nhiễm sắc thể. Các sai lệch có thể ở dạng nhìn thấy dưới kính hiển vi hay chỉ phát hiện qua xét nghiệm gen, phân tử. Với tiến bộ của kỹ thuật chẩn đoán di truyền, ngày càng có nhiều bất thường thai chưa rõ căn nguyên được xác định do nguyên nhân nhiễm sắc thể. Các sai lệch này hoặc do di truyền từ bố mẹ (bố mẹ có bệnh và truyền cho con hoặc bố mẹ mang bệnh thể ẩn và tới đời con có biểu hiện bệnh) hay là sai lệch xảy ra trong quá trình hình thành giao tử ở bố mẹ, trong quá trình hình thành hay phát triển của hợp tử.

– Môi trường: là lý do trong khoảng 5-10% các trường hợp bất thường thai; các yếu tố từ môi trường có thể làm ngưng hay sai lệch quá trình phát triển bình thường của phôi thai. Cơ chế rõ ràng của các yếu tố vẫn còn chưa rõ, nhưng người ta biết được môi trường sẽ tác động vào quá trình biểu hiện của gen, quá trình hình thành mô (histogenesis), sự di cư tế bào (cell migration), sự biệt hóa tế bào, sự chết tế bào (apoptosis), sự tổng hợp hay chức năng của protein và acid nucleic, nguồn cung cấp năng lượng ... Nguy cơ từ các yếu tố của môi trường phụ thuộc vào loại và liều lượng của tác động, thời điểm và thời gian phơi nhiễm của cá thể, có hay không các yếu tố khác đồng tác động, khả năng chịu đựng của phôi thai ...

Bảng 2: Một số yếu tố được xem là có tác động gây bất thường thai đã được xác định trên lâm sàng

Yếu tố	Giai đoạn nhạy cảm	Bất thường có thể gặp
<u>Thuốc gây tác động</u>		
Hạ huyết áp – ức chế men chuyển	13 tuần	Suy thận, thiếu sản phổi, chết
Chống co giật phenytoin	18-60 ngày	Sút môi/hở hàm ếch, bất thường tim, thiếu sản móng
Valproic acid	18-60 ngày	Mất xa, móng bất thường, loạn sản mắt, sút môi/hở hàm ếch, bất thường chi, đều nhỏ
Retinoids	18-60 ngày	Bất thường tai/thần kinh, sút môi/hở hàm ếch, bất thường tim, bất thường mắt
Chống đông warfarin	6-9 tuần	Thiếu sản mũi, bất thường mắt, thiếu sản ngón
Androgens	2-24 tuần	Bất thường đường sinh dục
<u>Nhiễm trùng</u>		
Rubella	Tam cá nguyệt I	Đục thủy tinh thể, đầu nhỏ, mắt nhỏ, bất thường tim
Varicella zoster (thủy đậu)	8-20 tuần	Đầu nhỏ, thiếu sản chi, sẹo da
<u>Bệnh lý mẹ</u>		
Tiểu đường	Tam cá nguyệt I	Bất thường ống thần kinh, bất thường tim, hội chứng thoái hóa đuôi ngựa
Phenylketonuria	Chủ yếu tam cá nguyệt I	Chậm tăng trưởng, thiếu sản xương hàm – mặt, bất thường tim, sút môi/hở hàm ếch
Rượu	Tam cá nguyệt I	Đầu nhỏ, bất thường hàm, bất thường tim.

– Đa yếu tố (20-35%) và không rõ nguyên nhân (30-45%)

III. PHÂN LOẠI BẤT THƯỜNG THAI NHI

Việc phân loại các bất thường dựa vào thời điểm tác động, thay đổi mô học hay hậu quả y khoa hay/và hậu quả xã hội.

1. Theo dạng tác động: có 3 dạng

– **Hình thành bất thường (malformation):** là bất thường một cơ quan, một phần cơ quan hay một phần của cơ thể gây ra do một quá trình phát triển bất thường, thường xảy ra trong giai đoạn phôi, nguyên nhân có thể do môi trường hay di truyền hay kết hợp cả hai yếu tố. Thí dụ cho dạng này là bất thường ống thần kinh hay bất sản thận.

– **Gián đoạn (disruption):** do sự gián đoạn một quá trình phát triển bình thường, cũng có thể gây hậu quả trên một cơ quan, một phần của cơ quan hay cơ thể, thường không do di truyền, nhưng bản chất di truyền có thể ảnh hưởng đến quá trình phát triển của sự gián đoạn này. Sự gián đoạn có thể do chèn ép cơ học, xuất huyết, hoại tử, viêm dính, và thường xảy ra sau giai đoạn hình thành cơ quan. Thí dụ cho loại này là tật mắt chi do dải viêm dính trong buồng ối.

– **Biến dạng (deformation):** là sự xoắn vặn hình thái một cơ quan đã được hình thành bình thường, thường do các lực cơ học, thường xảy ra sau giai đoạn hình thành cơ quan, nguyên nhân có thể từ buồng tử cung (u xơ tử cung, tử cung đôi), đa thai, thiếu ối. Tùy theo thời điểm và thời gian tác động, bất thường loại này có thể hồi phục sau sanh

2. Theo thay đổi mô học: bất sản, thiếu sản hay tăng sản (thay đổi về số lượng), loạn sản (thay đổi về số lượng và chất lượng)

3. Theo lâm sàng:

– **Bất thường đơn lẻ (single system defects):** chiếm đa số, thường do nhiều yếu tố, khả năng tái xuất hiện thấp

– **Hội chứng bất thường (multiple malformation syndrome):** tập hợp các bất thường thường xuất hiện chung và lặp lại trong cộng đồng, thường có căn nguyên phổ biến, tiến triển giống nhau và nguy cơ tái xuất hiện.

– **Tập hợp bất thường (associations):** các bất thường xuất hiện cùng nhau, không rõ căn nguyên, nguy cơ tái lập thấp và tiên lượng tùy theo số lượng và mức độ các bất thường.

– **Hậu quả (sequences):** loạt bất thường đi sau một nguyên nhân sơ khởi (thí dụ bất sản thận gây thiếu ối và sau đó vì thiếu ối là thiếu sản phổi, biến dạng chi, thiếu sản cơ vùng mặt)

– **Phức hợp các bất thường (complex):** một loạt các bất thường hình thái trên một vùng liên đới trong giai đoạn phôi. Thí dụ như bất thường hình thành mạch máu gây ra thiếu oxy và dinh dưỡng tại một vùng.

4. Theo hậu quả y khoa:

– **Bất thường lớn (major malformation):** làm giảm khả năng sống sót hay không đảm bảo chức năng bình thường của một cơ quan hay hệ cơ quan, có thể chia nhỏ thành bất thường gây chết hay bất thường nghiêm trọng. Bất thường gây chết khi hơn 50% trường hợp bất thường gây chết thai (thai lưu hay chết sau sinh).

– **Bất thường nhỏ (minor malformation):** là những bất thường không cần điều trị hay có thể trị dễ dàng và không ảnh hưởng đến khả năng sống sót. Việc báo cáo về tần suất các bất thường dạng này thường không có số liệu chính xác do ít được khai báo, không được chú ý để nhận diện, làm lẫn giữa bất thường và biến động hình thái – cấu trúc trong biên độ bình thường cho phép (normal variants). Nguy cơ bất thường lớn càng cao khi xuất hiện càng nhiều và đồng thời các bất thường nhỏ

5. Theo căn nguyên: là cách mới nhất hiện nay, gồm 8 nhóm

- Do nhiễm sắc thể, khi nhiễm sắc thể bất thường thấy được qua kính hiển vi
- Vi mất đoạn nhiễm sắc thể (không thấy được qua kính hiển vi), chẩn đoán bằng xét nghiệm ở mức độ phân tử hay gen
- Do yếu tố gây quái thai
- Do di truyền trội: các sai lệch gen và có tính trội
- Gia đình: bất thường mang tính gia đình không tính như do di truyền trội
- Hội chứng: không có yếu tố gia đình hay do nhiễm sắc thể
- Đơn lẻ
- Bất thường nhiều cơ quan và không có liên quan

IV. CÁC PHƯƠNG TIỆN SỬ DỤNG TRONG CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN

1. Phân loại các phương tiện chẩn đoán

- Phương tiện có xâm nhập hay không xâm nhập: phương tiện xâm nhập là phương tiện có sự xâm nhập vào buồng tử cung, vào thai hoặc sản phẩm thụ thai, do đó có khả năng ảnh hưởng đến thai nhi khi thực hiện xét nghiệm.
- Phương tiện phát hiện nhóm nguy cơ cao (sàng lọc – screening): chỉ phát hiện nhóm sản phụ có nhiều khả năng có các bất thường thai nhi
- Phương tiện chẩn đoán xác định: giúp chẩn đoán xác định bất thường thai nhi, những bất thường có thể thuộc dạng hình thái hay chức năng, thậm chí có thể truy tìm nguyên nhân bất thường thai nhi.

2. Các phương tiện

- **Theo dõi thai kỳ thường qui:** đây là công việc thường ngày của người làm sản khoa. Công tác theo dõi thai cho phép nhận định sớm những thay đổi bất thường của thai kỳ để tiến hành công việc sàng lọc chẩn đoán bất thường; cũng như dự phòng được những bệnh lý có thể là nguy cơ gây ra bất thường thai nhi.
- **Tham vấn di truyền học:** công việc này bao gồm tìm kiếm các bệnh lý thai nhi, các bất thường thai nhi trong tiền sử gia đình cha-mẹ và tiền thai của mẹ. Có những bệnh lý di truyền đặc biệt có nguồn gốc gia đình. Việc phát hiện trong tiền sử gia đình một cá nhân có những bệnh lý di truyền đặc biệt sẽ là một yếu tố quan trọng để dự đoán khả năng bất thường của thai kỳ. Việc tìm bệnh lý còn cần thêm việc hiểu rõ bệnh lý tìm ra, đặc biệt là về cơ chế di truyền của bệnh lý.

Ví dụ: bệnh Hémophilie, teo cơ Duchenne vốn gây ra do một gen bệnh liên kết trên nhiễm sắc thể X theo thể lặn. Như vậy, việc phát hiện trong tiền sử một con trai, cháu (ngoại) trai của bà ngoại hay các con trai trước của mẹ có bệnh sẽ cho thấy khả năng lần thai này nếu là thai giới tính nam sẽ chắc chắn là có mang bệnh, với thai giới tính nữ thì có khả năng 50% mang mầm bệnh (tức là sau này người con gái này khi sinh con sẽ sinh ra những đứa con trai mang bệnh và con gái có 50% khả năng mang mầm bệnh như mẹ nó). Ngoài ra, còn một số bệnh lý di truyền khác trên các nhiễm sắc thể thường cũng có thể bắt gặp, tùy theo các quần thể dân số ở những vùng địa lý khác nhau (thí dụ các bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm vùng Địa Trung Hải, tình trạng thiếu men G6PD, Porphyrin niệu ...)

Trong điều kiện có chẩn đoán chính xác bằng lâm sàng và xét nghiệm, việc tham vấn di truyền sẽ giúp bà mẹ và gia đình có kế hoạch cho việc có thai, nhằm đảm bảo không sinh ra những đứa con có khả năng bị bệnh hoặc chuẩn bị sẵn tinh thần đón nhận một đứa trẻ có bệnh. Trong điều kiện xét

nghiệm bệnh có khó khăn như nước ta hiện nay, không có sẵn phương tiện chẩn đoán sai lệch di truyền của bố mẹ ở một số trường hợp bệnh lý di truyền ở mức độ phân tử gen – DNA, tham vấn di truyền sẽ giúp trong chẩn đoán và định hướng chẩn đoán.

Trong công việc tham vấn này, còn có sự tìm kiếm các bệnh lý nội, ngoại khoa của cha mẹ trước và trong khi có thai, tình trạng nghiện một số chất như rượu, ma túy, thuốc lá, tình trạng sử dụng – tiếp xúc hoá chất, thuốc Đã có nhiều công bố về sự liên quan của các tình trạng này với các bất thường, bệnh lý thai nhi. Thí dụ như tình trạng nghiện rượu có liên quan đến chứng trí tuệ tâm thần ở trẻ, một số dị dạng vùng sọ – mặt.

Tham vấn tiền mang thai, một lĩnh vực chưa được quan tâm đúng mức hiện nay, ngoài việc khám sức khỏe tổng quát cho bố – mẹ, cung cấp các thông tin cần biết về thai nghén, cũng bao hàm cả công tác truy tìm những vấn đề sức khỏe của bố mẹ và gia đình, nhằm đảm bảo thai kỳ tốt đẹp.

• Siêu âm: siêu âm thường qui và siêu âm tầm soát

Ngoài các giá trị chẩn đoán thai và theo dõi thai, siêu âm giúp nhận biết được những bất thường về hình thái. Siêu âm ở một số thời điểm qui định của thai kỳ sẽ tạo thuận lợi để phát hiện một số bất thường hình thái thai nhi.

Siêu âm tam cá nguyệt thứ nhất: ở thời điểm 11-12 tuần vô kinh, ngoài việc định chính xác tuổi thai, siêu âm có thể cho thấy sơ bộ hình dạng thai nhi với dạng hình khá đầy đủ, từ thời điểm này đã thấy được thai vô sọ, bất thường đoạn chi, bất thường ống thần kinh ... Ngoài ra, có một giá trị đang được sử dụng nhiều từ những năm 90 là khoảng sáng da gáy (clarté nucale, nuchal translucency thickness - NT). Khoảng sáng này khi có giá trị hơn 3 mm, thai nhi có nhiều khả năng bị bất thường nhiễm sắc thể; trong trường hợp không có bất thường nhiễm sắc thể, có khả năng có các dị tật vùng cổ, hạch lympho hoặc một số dị tật khác. *Giá trị này $\geq 3\text{mm}$ trong 90% các thai nhi có trisomie 13 hay 18, 80% trisomie 21 và 5% các thai nhi bình thường (King's College of London).* Khoảng sáng này vẫn còn giá trị cho đến 14 tuần vô kinh. Từ sau 14 tuần vô kinh cũng có thể đo được khoảng này – lúc này với tên gọi là nuchal fold, cách nhìn nhận trên siêu âm như vị trí đo, điều kiện đo, giá trị bất thường ... có khác với NT.

Siêu âm tam cá nguyệt thứ hai: từ 20-23 tuần vô kinh (tối đa 25 tuần), đây là thời điểm tỷ lệ nước ối/thai cho phép quan sát khá đầy đủ hình thái thai và các hoạt động thai.

Lần siêu âm này ngoài việc đo các đường kính thai, còn cho phép quan sát được hình dạng đầu, mặt, cột sống, bụng, tim, các chi cũng như tình trạng nhau, ối. Đây là thời điểm tối ưu để quan sát hình thái thai, phát hiện các bất thường về hình thái và cấu trúc thai.

Siêu âm tam cá nguyệt thứ ba: 30-32 tuần vô kinh. Do thai đã khá lớn nên khó có thể xác định về hình thái, tuy nhiên cũng có thể phát hiện muộn một số bất thường thai nhi. Việc đo các đường kính thai sẽ cho thấy hướng tăng trưởng thai nhi.

Siêu âm tầm soát, siêu âm chọn lựa và nhóm nguy cơ cao: siêu âm thông thường thực hiện theo 3 thời điểm như trên. Tuy nhiên, khi phát hiện có những bất thường hay một số dấu hiệu báo động – gợi ý, cần thực hiện siêu âm cẩn thận – chi tiết nhằm phát hiện tiếp các bất thường khác. Khi có một bất thường nhỏ (anomalie mineur), 3% khả năng có thể tìm thấy một bất thường đáng chú ý (anomalie majeur) khác bằng một khám xét chi tiết. Khi hiện diện 3 bất thường nhỏ, khả năng này có thể tăng lên 20%.

Bảng 3: Các dấu hiệu gợi ý bất thường thai

DẤU HIỆU GỢI Ý	NGUY CƠ BẤT THƯỜNG
AFP (huyết thanh mẹ) có nồng độ bất thường	17 - 20 %
Tiền sử gia đình có những nguy cơ bệnh lý có khả năng lặp lại	2 - 50 %
Đa ối	18 % - 30 %

Thiểu ối	9 %
Chậm phát triển trong tử cung	10 %
Đa thai	5 - 7 %
Mẹ tiểu đường	7 - 9 %
Ngôi mông	6 %
Nhịp tim thai có rối loạn bệnh lý	20 %

Siêu âm đa chiều (3-4 hay hơn): có thể giúp thấy rõ tổn thương, tuy nhiên siêu âm đa chiều đòi hỏi sự bất động của thai và của mẹ để có hình ảnh rõ nét. Thật sự, một siêu âm hai chiều được đầu tư thời gian và một sự lưu tâm có định hướng vẫn có hiệu quả tốt trong phát hiện bất thường thai nhi. Siêu âm đa chiều đòi hỏi trang bị máy móc và nhân sự có kỹ thuật cao, do đó, trong những điều kiện còn khó khăn, siêu âm hai chiều cũng cho nhiều thông tin bổ ích.

Chụp cộng hưởng từ, cũng có đòi hỏi tương tự siêu âm đa chiều, ngoài ra còn nguy cơ nhiễm tia cho thai nhi, nên chỉ được sử dụng khi thai hơn 30 tuần. Phương pháp chủ yếu dùng để xác định rõ vị trí tổn thương và tiên lượng bất thường, thường dùng khi đã phát hiện ra các bất thường qua siêu âm (thường là bất thường ở não, cần biết rõ tổn thương để có tiên lượng khả năng giải quyết bằng phẫu thuật)

- **Khảo sát vật phẩm từ mẹ: máu mẹ, tế bào cổ tử cung**

Được xem là phương tiện không xâm nhập hay ít xâm nhập

a. Chất chỉ điểm huyết thanh (marqueurs sériques, sérological markers) MS

Phương pháp này chỉ cho phép xác định nguy cơ bất thường chứ không cho chẩn đoán xác định. Đây là nguyên tắc của phương pháp sàng lọc (screening), giúp phát hiện những nhóm có nhiều nguy cơ, từ đó tập trung công việc theo dõi và chẩn đoán trên nhóm nhiều nguy cơ này.

Có một sự thay đổi nồng độ một số chất trong máu mẹ ở những thai kỳ có bất thường nhiễm sắc thể, đặc biệt là tam nhiễm sắc thể (trisomy, trisomie) 21 – hội chứng Down.

Các chất sử dụng để khảo sát được gọi là chất chỉ điểm huyết thanh MS. Mỗi chất sử dụng một đơn vị đo lường khác nhau, và có nồng độ thay đổi tùy theo số tuần tuổi thai; do đó không thể so sánh những số liệu đo riêng lẻ của các chất với nhau, cũng như so sánh giữa những nghiên cứu với nhau nếu dùng bằng những đơn vị đo lường khác nhau. Bộ số trung vị (multiple de la medianne, multiple of median, MoM) được dùng như một đơn vị so sánh.

Hiện nay, các MS được sử dụng phổ biến trong tầm soát hội chứng Down là AFP, hCG, Estriol, Inhibin. Có các phác đồ sử dụng 2 chất – Double test (AFP và hCG /hoặc Estriol), 3 chất – Triple test (AFP, hCG, Estriol), hoặc cả 4 chất – Quad test. Tùy loại test sử dụng, có thể thực hiện ở tam cá nguyệt thứ hai hay thứ nhất. Từ các kết quả của MS, người ta tính ra được một chỉ số nguy cơ. Nếu chỉ số nguy cơ của cá nhân thai phụ cao hơn một ngưỡng được quy định trong quần thể, thai kỳ đó được xem là có nguy cơ cao về bất thường nhiễm sắc thể và được đề nghị làm một nhiễm sắc đồ cho thai nhi để chẩn đoán xác định (với vật phẩm là vật phẩm thai hay từ sản phẩm thai). Những thai phụ có giá trị nguy cơ thấp hơn ngưỡng qui định được xem là nhóm có nguy cơ thấp, không có nghĩa là nguy cơ bằng không (vẫn có một số, dù rất ít, có bất thường, nhưng đã bị bỏ sót vì không được làm xét nghiệm chẩn đoán).

Các MS hiện nay được tập trung nhiều trong việc tầm soát nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể nhất là Trisomie 21; cũng có một vài bất thường khác được tầm soát bằng MS như Trisomie 18, bất thường đóng ống thần kinh. (xem bài *Tầm soát hội chứng Down*)

b. Tìm tế bào thai nhi trong máu mẹ

Đây là phương pháp vẫn còn trong vòng nghiên cứu. Người ta nhận thấy trong máu mẹ có sự xuất hiện một số tế bào thai nhi gồm hồng cầu nhân, dưỡng bào, lymphoides, tế bào tạo tuỷ (hai loại sau có thể tồn tại nhiều năm sau một thai kỳ). Tỷ lệ tế bào trung bình là 1-2 tế bào trong một ml máu mẹ. Người ta hy vọng có thể làm nhiễm sắc đồ thai nhi bằng cách nuôi cấy những tế bào thai nhi qua cách lấy máu mẹ. Vấn đề là làm sao với một lượng máu mẹ tối thiểu có thể lấy được đủ số tế bào thai để nuôi cấy, làm sao định danh chính xác và phân lập được tế bào thai từ máu mẹ cũng như phải nuôi dưỡng thành công các tế bào này để làm được nhiễm sắc đồ.

c. Tìm tế bào thai nhi từ dịch rửa cổ tử cung mẹ

Tương tự như tìm tế bào thai trong máu mẹ, người ta hy vọng tìm được tế bào thai nhi bằng một phương pháp phần nào có xâm phạm đến thai: rửa cổ tử cung mẹ để hy vọng từ dịch nhầy cổ tử cung có thể thu được các tế bào thai hay tế bào nhau. Phương pháp này được thực hiện từ 7-8 tuần vô kinh bằng cách bơm 20ml dung dịch nước muối vào cổ tử cung, dịch rửa được chẩn đoán bằng phương pháp PCR. Chủ yếu, phương pháp này được sử dụng nhiều ở một số nước châu Á trong chẩn đoán sớm giới tính thai nhi (tai biến ghi nhận được của phương pháp là hiện tượng mất chi hay đoạn chi của thai nhi)

• **Khảo sát vật phẩm thai nhi: nước ối, nhau thai, thai, máu thai**

Đây là phương pháp thuộc loại xâm phạm thai nhi, mục đích làm nhiễm sắc đồ (karyotype) qua các tế bào thai thu nhận được, định lượng một số chất trong nước ối, trong máu thai nhi hoặc làm xét nghiệm trên mẫu nhau thai, mẫu thai (định danh vi trùng, xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán hay miễn dịch chẩn đoán một số bệnh lý nhiễm trùng ...). Các thủ thuật để có được vật phẩm bao gồm:

a. Chọc dò nước ối

Đây là phương pháp lấy mẫu đơn giản nhất. Thủ thuật có thể được thực hiện từ 11 tuần vô kinh cho đến khi kết thúc thai kỳ. Thủ thuật được phân theo các thời điểm: sớm ở 13-15 tuần, cổ điển 16-20 tuần và muộn hơn khi từ 20 tuần trở lên. Thủ thuật thực hiện bằng cho một kim dài qua thành bụng và thành tử cung để vào xoang ối.

Số tế bào thai trong nước ối tăng dần theo tuổi thai nhưng khả năng sống sót của tế bào qua nuôi cấy thì ngược lại giảm dần theo tuổi thai. Do đó, thời điểm của thủ thuật phải được chọn lựa sao cho có được một số lượng phù hợp tế bào thai có khả năng sống sót cao với một số lượng nước ối bị lấy đi vừa phải và không làm ảnh hưởng đến sự phát triển của thai kỳ. Thời điểm 16 -17 tuần được xem là phù hợp nhất cho chọc dò nước ối (với mục đích làm nhiễm sắc đồ). Từ 16-20 tuần, số tế bào thai trong nước ối có thể đạt 100.000/ml với khả năng >10 tế bào/ml sống sót được qua nuôi cấy. Chọc dò ối ở thời điểm sớm hơn dễ có nguy cơ thất bại (không vào được buồng ối), không lấy được đủ lượng nước ối hay lượng ối lấy đi quá mức ảnh hưởng đến phát triển thai (sảy thai, thiếu ối sớm). Chọc dò quá muộn thường thu được nhiều tế bào thai trong nước ối nhưng khả năng nuôi cấy được tế bào sẽ kém đi. Các tế bào thai trong nước ối sau đó sẽ được nuôi cấy và phân tích, tùy theo yêu cầu, ở mức độ nhiễm sắc thể hay mức độ phân tử gen – DNA.

Nước ối còn cho phép định lượng một số chất để chẩn đoán bệnh như AFP trong một số dị tật thai hay bất thường đóng ống thần kinh, Acetyl cholinesterase trong bất thường đóng ống thần kinh hay một số xét nghiệm sinh hoá trong bất thường tiết niệu của thai nhi.

Tai biến của phương pháp là chấn thương cho mẹ (nhiễm trùng, chảy máu, phản ứng tự miễn trong bất đồng miễn dịch) hay chấn thương cho thai (sảy thai, đoạn chi hay biến dạng chi do thay đổi lượng nước ối hay viêm nhiễm buồng ối)

b. Sinh thiết nhau thai

Thủ thuật có thể được thực hiện từ 10 tuần vô kinh, mẫu nhau thai cho phép làm được xét nghiệm tế bào học, nhiễm sắc thể, sinh hoá hoặc vi trùng học. Có thể thực hiện sinh thiết nhau qua ngã bụng hay qua ngã âm đạo. Tai biến của phương pháp là chấn thương cho mẹ (nhiễm trùng, chảy máu, phản ứng tự miễn trong bất đồng miễn dịch) hay chấn thương cho thai (sảy thai, dị tật thai). Tai biến cho thai so sánh giữa sinh thiết nhau và chọc dò ối khác biệt theo nhiều nguồn số liệu và nghiên cứu khác nhau. Một số cho rằng sinh thiết nhau ít gây sảy thai hơn và một số khác thì có ý kiến ngược lại.

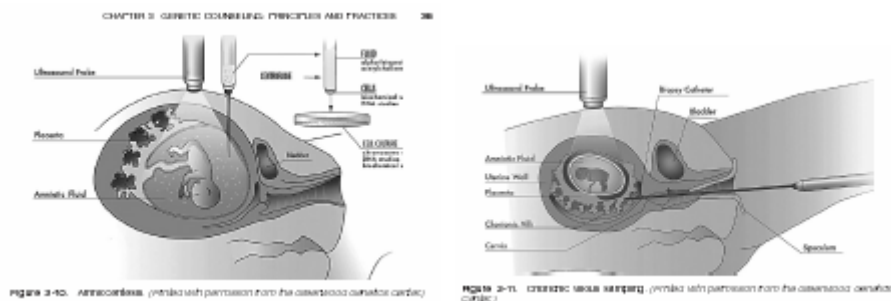
c. Lấy máu cuống rốn thai nhi

Thủ thuật được thực hiện từ 18-20 tuần vô kinh cho đến kết thúc thai kỳ với mục đích chẩn đoán, đồng thời còn dùng trong điều trị (truyền máu trong tử cung do tán huyết trong bất đồng nhóm máu Rhesus hoặc tán huyết do nhiễm trùng parvovirus)

Tai biến của phương pháp là chấn thương cho mẹ (nhiễm trùng, chảy máu, phản ứng tự miễn trong bất đồng miễn dịch) hay chấn thương cho thai (thai lưu, chảy máu hay huyết tụ cuống rốn, sanh non, chậm phát triển trong tử cung)

d. Sinh thiết thai

Thủ thuật được đề nghị khi người ta cần chẩn đoán trên mẫu nội tạng thai nhi, thực hiện qua soi thai (trong giai đoạn siêu âm mới phát triển)



3. Chọn lựa – chỉ định các phương tiện

Như đã trình bày ở trên, mỗi phương tiện đều có một kỹ thuật chuyên biệt, một giá trị áp dụng, thời điểm thực hiện thuận lợi cũng như tai biến - bất lợi – tiện lợi khác nhau; chưa kể đến việc thực hiện các phương pháp khảo sát còn đòi hỏi điều kiện kỹ thuật và nhân sự khác nhau.

Việc lựa chọn – chỉ định các phương pháp khảo sát, cũng như phối hợp các phương pháp do đó, tùy theo thời điểm tiếp nhận bệnh nhân, mục đích khảo sát đặt ra, điều kiện kỹ thuật, thiết bị và nhân sự hiện có, sự cân nhắc giữa kết quả thu được và bất lợi gây ra do thủ thuật.

V. THÁI ĐỘ XỬ TRÍ

1. Phát hiện bất thường thai nhi

Đánh giá bất thường : bất thường nhỏ hay lớn, đơn lẻ hay nằm trong một hội chứng bất thường, có liên quan di truyền hay không, có khả năng phát hiện thêm bất thường khác do phối hợp hoặc do hệ quả hay không. Việc đánh giá này sẽ giúp cho bước chẩn đoán tiếp theo sau.

2. Chẩn đoán – theo dõi bất thường thai nhi

Chẩn đoán nguyên nhân : bất thường thuộc dạng có liên quan đến bất thường nhiễm sắc thể không, do di truyền hay do bất thường mắc phải trong thai kỳ (liên quan đến tương lai sản khoa của mẹ).

Cố gắng đi tìm nguyên nhân của bất thường nếu được, vì ngoài việc can thiệp trực tiếp vào nguyên nhân gây bệnh để chữa bệnh cho thai nhi hay cải thiện tương lai sản khoa của mẹ; việc biết rõ nguyên nhân gây bất thường sẽ giúp hiểu rõ cơ chế bệnh sinh của bất thường, hiểu rõ bất thường hình thành và tiến triển như thế nào để có hướng theo dõi và xử trí kịp thời.

Ví dụ :

Thai chậm tăng trưởng trong tử cung có 10% khả năng có bất thường về nhiễm sắc thể.

Chứng đầu nhỏ (microcéphalie) là biểu hiện của nhiều tình trạng bệnh lý thai nhi, trong đó có nhiễm trùng thai nhi. Nếu nhiễm trùng do Cytomegalovirus, có khả năng kèm theo các hoá vôi bất thường trong não hay bất thường trong cuộn lớp vỏ não ... đưa đến khả năng chậm phát triển tâm thần – vận động của trẻ hay những cơn động kinh cục bộ sau này. Nếu nhiễm trùng do Toxoplasmose, có khả năng kèm theo các ổ hoại tử – hoá vôi trong não đưa đến nguy cơ rối loạn thần kinh vận động sau này hay khả năng gan lách to do tổn thương trên nhu mô gan. Nếu do rubella, do cơ quan bị tác động thường là tai, mắt, tim, cần biết khả năng trẻ bị điếc (1 hay 2 bên) do tổn thương ốc tai (58%) và dự trù thực hiện chẩn đoán sớm và can thiệp ngay sau sinh hoặc khả năng giảm thị lực (13%) do tổn thương trên võng mạc phát triển muộn sau sinh.

Chẩn đoán mức độ bất thường : bất thường nhỏ không ảnh hưởng đến thai kỳ hay cuộc sống của trẻ (vd, tật ngón tay dư thừa không liên quan nhiễm sắc thể), bất thường nghiêm trọng có thể làm gián đoạn thai kỳ, bất thường làm cuộc sống trẻ có khiếm khuyết hay không. Bước chẩn đoán này sẽ giúp chọn lựa thái độ xử trí phù hợp nhất.

Chẩn đoán hệ quả của bất thường : giúp nhà sản khoa tiên liệu được diễn tiến của thai kỳ có hay không can thiệp, can thiệp như thế nào. Ví dụ : phát hiện thiếu ối sớm, nguyên nhân thường gặp là do bất thường đường tiêu hoá, cần biết thêm rằng riêng thiếu ối sớm có thể làm thiếu sản phổi thứ phát, giảm vận động chi thứ phát, gây biến dạng tư thế chi thứ phát ; như vậy ngoài việc tìm nguyên nhân là các bất thường đường tiêu hoá còn phải đi tìm thêm những bất thường phổi và chi để đánh giá không bỏ sót mức độ của bất thường.

3. Xử trí bất thường thai nhi

- Điều trị trong tử cung
- Kết thúc thai kỳ sớm (cho ra đời một thai nhi không có khả năng sống sót, đồng nghĩa với bỏ thai)
- Theo dõi bất thường và kết thúc thai kỳ có kế hoạch, cho ra đời một trẻ có bất thường nhưng có khả năng điều chỉnh hoặc bất thường không ảnh hưởng/ ảnh hưởng không nghiêm trọng đến cuộc sống của trẻ sau này (đồng nghĩa với việc chấp nhận trẻ có bất thường ra đời).

Việc xử trí bất thường, do đó, sẽ phụ thuộc rất nhiều vào khả năng của nhà nhi khoa, chứ không phải chỉ là nhà sản khoa. Chính người bác sĩ nhi khoa sẽ có ý kiến về khả năng sống sót và phát triển của trẻ với các dị tật có được, người phẫu thuật nhi khoa tùy theo khả năng hoạt động sẽ có ý kiến về khả năng điều chỉnh bất thường cùng thời điểm điều chỉnh bất thường ; sau đó, người thực hành sản khoa sẽ quyết định thời điểm và kế hoạch can thiệp sản khoa sao cho giảm thiểu nguy cơ cho thai và cho mẹ.

Ví dụ, một trường hợp loạn dưỡng xương – sụn (bệnh lý di truyền) sẽ được can thiệp mổ sanh với động tác lấy thai nhẹ nhàng nhằm tránh các sang chấn hệ cơ xương của thai nhi khi sanh theo ngã âm đạo. Một trường hợp thoát vị rốn (khi không kèm nhiều bất thường nghiêm trọng khác) cũng được ưu tiên sanh ngã bụng và phối hợp cùng phẫu thuật nhi để chuyển trẻ ngay sau sinh đến cho nhà phẫu thuật nhằm giải quyết khối thoát vị ngay sau đó.

Trong xử trí bất thường thai nhi, việc thông tin cận kề cho thai phụ và người nhà là quan trọng. Quyết định của thai phụ và người nhà, dù đúng hay sai theo chuyên môn, vẫn phải luôn được tôn trọng. Vai trò của người sản khoa và nhi khoa là giúp cho thai phụ và người nhà có đầy đủ thông tin về tình trạng bất thường của thai, hiểu được ích lợi và bất lợi khi họ chọn lựa bất kỳ cách giải quyết nào cho thai (bỏ thai hay giữ thai).

VI. KẾT LUẬN

Một đứa trẻ bất thường ra đời, đồng nghĩa với việc làm nặng thêm gánh nặng kinh tế gia đình cùng những áp lực tâm lý – tình cảm cho các bậc cha mẹ. Hệ thống y tế, trong điều kiện còn hạn chế, sẽ phải chi

phí một phần khá đáng kể để chăm sóc cho nhóm này, trong khi vẫn còn khó khăn để chăm sóc cho nhóm đối tượng bình thường. Đứa trẻ đã được hình thành và ra đời, về mặt đạo đức học, chúng ta không có quyền ngăn cản hay tiêu huỷ chúng đi. Tuy nhiên, việc phát hiện ra bất thường trước khi trẻ ra đời, việc tiên lượng khả năng sống sót và phát triển của trẻ khi trẻ chỉ còn là một bào thai non yếu để có một quyết định đúng đắn sau đó (hay chí ít là có một sự chuẩn bị tâm lý và kinh tế của cha mẹ khi chào đón một đứa trẻ có bất thường ra đời) là điều mà chúng ta có thể thực hiện được thông qua việc thực hiện chẩn đoán tiền sản.

Bài viết này, như một tổng quan về chẩn đoán tiền sản, dù còn sơ lược, mong muốn trình bày những khái niệm cơ bản cùng những phương pháp chẩn đoán tiền sản mà y học các nước phát triển đã thực hiện thành công từ nhiều thập niên vừa qua. Những phương pháp này ngoài một số nằm ngoài tầm tay của y học Việt Nam, vẫn còn nhiều cách nằm trong khả năng của chúng ta trong hiện tại hay ở một tương lai rất gần ; một số hoạt động riêng lẻ trong lĩnh vực này đã bắt đầu được thực hiện tại các cơ sở y tế lớn tại Việt Nam. Thực hiện được chẩn đoán tiền sản có hiệu quả và có hệ thống, chính là phương cách hữu hiệu để nâng cao sức khỏe cộng đồng và nòi giống nói chung và với hoạt động của ngành sản khoa nói riêng, ước muốn « mẹ tròn, con vuông » mới được thoả mãn tròn vẹn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Clinical Maternal – Fetal Medicine*. Hung N.Wim, John C. Hobbins. Patheron Publishing Group. 2000
 2. *Diagnostic Prénatal Non Invasif Par Analyse Des Cellules Foetales Circulant Dans Les Sang Maternel*. P.Paterlini – Brechot. 6^e Congrès De Médecine Foetale, Cannes 2002.
 3. *Diseases Of The Fetus And Newborn*. G.B. Reed, A.E.Claireaux, F.Cockburn. Chapman And Hall Medical. 1995
 4. *Echographie En Gynecologie Et Obstetrique*. B.Leroy. Communication 95. 1987
 5. *Embryologie Medicale*. J.Langman, T.W.Sadler. (Traduction De Langman's Medical Embriology, 7th Ed, William & Wilkins, USA, 1995) Group Liaisons SA, 2000
 6. *Fetal And Neonatal Effects Of Maternal Disease*. Avron Y.Sweet, Edwin G.Brown. Mosby Year Book. 1991
 7. *Fetal Medicine, Prenatal Diagnosis And Management*. André Boué. Oxford University Press, 1995
 8. *La Pratique Du Diagnostic Prénatal*. G. Body, F.Perrotin, A.Guichet, C.Paillet, P.Decamps. Masson, Paris. 2001
- Tham khảo và cập nhật tháng 3, 2008 :
9. *Congenital Malformation, Evidence Based Evaluation and Management*. Praveen Kumar, Barbara K Burton. The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008
 10. *Embryos, Genes and Birth Defects*. Patricia Ferretti, Andrew Copp, Cheryl Tickle, Gudrun Moore. John Wiley & Son Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex PO19 8SQ, England, 2006
 11. *Inborn Errors of Development, The Molecular Basis of Clinical Disorders of Morphogenesis*. Charles J Epstein, Robert P Erickson, Anthony Wynshaw Boris. Oxford University Press, 2004.