

các nghiên cứu chuyên sâu hơn với phương pháp phát hiện đột biến có độ nhạy cao, chi phí hợp lý và cỡ mẫu lớn để khẳng định giá trị chẩn đoán và đưa ra khuyến cáo áp dụng trong thực hành lâm sàng.

#### V. KẾT LUẬN

- Đột biến hTERT C228T trong máu chỉ phát hiện được ở nhóm UTBMTBG nhiễm HBV với tỷ lệ 25,2%, không xuất hiện nhóm xơ gan nhiễm HBV và viêm gan B mạn,  $p < 0,001$ . Đột biến hTERT C228T có giá trị chẩn đoán UTBMTBG với độ đặc hiệu 100%.

- Kết hợp đột biến hTERT C288T với AFP huyết tương trong chẩn đoán UTBMTBG so với nhóm xơ gan, viêm gan virus B mạn và nhóm không ung thư đều có AUC đạt mức tốt (giá trị lần lượt là 0,81; 0,88 và 0,85), cao hơn so với giá trị tương ứng khi sử dụng AFP đơn thuần (giá trị AUC lần lượt là 0,76; 0,84; 0,81).

#### LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin cảm ơn tất cả bệnh nhân đã tham gia và chương trình học bổng của quỹ VINIF. "Phạm Châu được tài trợ bởi Tập đoàn Vingroup – Công ty CP và hỗ trợ bởi Chương trình học bổng thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn, mã số VINIF.2021.TS.118". Dự án khoa học và cộng nghệ mã số VINIF.2019.DA.15.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kim D.Y. (2024). Changing etiology and epidemiology of hepatocellular carcinoma: Asia and worldwide. *J Liver Cancer*, 24 (1), 62-70.
2. Barthel F.P., Wei W., Tang M., et al. (2017). Systematic analysis of telomere length and somatic alterations in 31 cancer types. *Nat Genet*, 49 (3), 349-357.
3. Nault J.C., Calderaro J., Di Tommaso L., et al. (2014). Telomerase reverse transcriptase promoter mutation is an early somatic genetic alteration in the transformation of premalignant nodules in hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Hepatology*, 60 (6), 1983-1992.
4. Bộ Y tế (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan.
5. Wiegand J., Berg T. (2013). The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*, 110 (6), 85-91.
6. Terrault N.A., Lok A.S.F., McMahon B.J., et al. (2018). Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Clin Liver Dis (Hoboken)*, 12 (1), 33-34.
7. Oversee S.K., Clement M.S., Pedersen M.H., et al. (2020). TERT promoter mutated circulating tumor DNA as a biomarker for prognosis in hepatocellular carcinoma. *Scand J Gastroenterol*, 55 (12), 1433-1440.
8. Trung N.T., Hoan N.X., Trung P.Q., et al. (2020). Clinical significance of combined circulating TERT promoter mutations and miR-122 expression for screening HBV-related hepatocellular carcinoma. *Sci Rep*, 10 (1), 8181.

## BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP THAI BẤT THƯỜNG DO KHẢM KHU TRÚ BÁNH RAU TRISOMY 16

Nguyễn Thị Sim<sup>1,3</sup>, Mai Trọng Hưng<sup>2</sup>, Hồ Khánh Dung<sup>3</sup>,  
Vương Thị Bích Thủy<sup>3</sup>, Ngô Thị Hương<sup>2</sup>, Thân Thị Thu Cảnh<sup>2</sup>,  
Phạm Thế Vương<sup>2</sup>, Vương Tiến Hòa<sup>1</sup>, Phạm Thị Thanh Hiền<sup>1</sup> Nguyễn Ngọc Dũng<sup>1,3</sup>

#### TÓM TẮT

Từ khi mang thai đến khi sinh, bánh rau đóng vai trò trung gian quan trọng giữa mẹ và thai. Nhiều nghiên cứu chỉ ra mối liên quan giữa thai chậm tăng trưởng trong tử cung với tình trạng bất thường nhiễm sắc thể (NST) bánh rau, đặc biệt là dạng khảm khu trú bánh rau Trisomy 16. Chúng tôi báo cáo về 2 trường

hợp thai chậm tăng trưởng trong tử cung, có kết quả sàng lọc trước sinh NIPS nghi ngờ bất thường nhiễm sắc thể 16, cả 2 trường hợp đều đã phát hiện khảm khu trú bánh rau trisomy 16, một thai sinh ra sống, thai còn lại chết lưu trong tử cung. Từ đó chúng tôi đưa ra khuyến nghị sàng lọc trước sinh khảo sát bất thường nhiễm sắc thể 16 nhằm phát hiện và tiên lượng sớm các trường hợp bất thường bánh rau gây thai chậm tăng trưởng trong tử cung.

**Từ khóa:** Khảm khu trú bánh rau; thai chậm tăng trưởng trong tử cung; Trisomy 16; sàng lọc NIPS, chẩn đoán trước sinh; tư vấn di truyền.

#### SUMMARY

**REPORT OF TWO CASES OF ABNORMAL PREGNANCIES DUE TO CONFINED PLACENTAL MOSAICISM OF TRISOMY 16**

<sup>1</sup>Trường Đại học Phenikaa

<sup>2</sup>Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội

<sup>3</sup>Bệnh viện Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Sim

Email: bacsisim@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.9.2024

Ngày phản biện khoa học: 23.10.2024

Ngày duyệt bài: 22.11.2024

From conception to delivery, the placenta plays a crucial intermediary role between the mother and the fetus. Numerous studies have highlighted the association between intrauterine growth restriction (IUGR) and placental chromosomal abnormalities, particularly confined placental mosaicism (CPM) of Trisomy 16. We report two cases of IUGR with non-invasive prenatal screening (NIPS) results suggestive of chromosomal abnormality 16, in which CPM of Trisomy 16 was subsequently confirmed. One pregnancy resulted in a live birth, while the other ended in an intrauterine fetal demise. Based on these cases, we recommend prenatal screening for chromosomal abnormality 16 to enable early detection and prognostication of placental abnormalities leading to IUGR. **Keywords:** Confined placental mosaicism (CPM); intrauterine growth restriction (IUGR); Trisomy 16; non-invasive prenatal screening (NIPS); prenatal diagnosis; genetic counseling.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bánh rau đảm nhận nhiệm vụ cung cấp oxy và chất dinh dưỡng cho thai phát triển, vận chuyển chất từ mẹ qua thai và từ thai về mẹ. Bánh rau có thể bị ảnh hưởng bởi các tình trạng ngoại tâm thu, bệnh cấp tính hoặc mãn tính ở mẹ, suy dinh dưỡng, ma túy, và những bệnh khác. Tuy nhiên, các yếu tố di truyền và dị tật thai do rối loạn phát triển phôi thai có thể góp phần vào những thay đổi có thể nhìn thấy và rối loạn chức năng của bánh rau.<sup>1</sup> Những rối loạn này có thể gây ra tình trạng thai chậm tăng trưởng trong tử cung. Theo hướng dẫn thực hành lâm sàng về đánh giá tăng trưởng thai của Hiệp hội siêu âm sản phụ khoa Quốc tế ISUOG, xác định thai nhỏ hơn tuổi thai thực tế và thai chậm tăng trưởng dựa theo chu vi bụng (AC) hoặc cân nặng thai (EFW) nhỏ hơn bách phân vị thứ 10 của tuổi thai.<sup>2</sup> Một số báo cáo cho thấy có mối liên quan giữa thai chậm tăng trưởng trong tử cung với tình trạng khảm khu trú bánh rau (Confined placental mosaicism - CPM),<sup>3,4</sup> đặc biệt là thể khảm trisomy 16.<sup>5</sup>

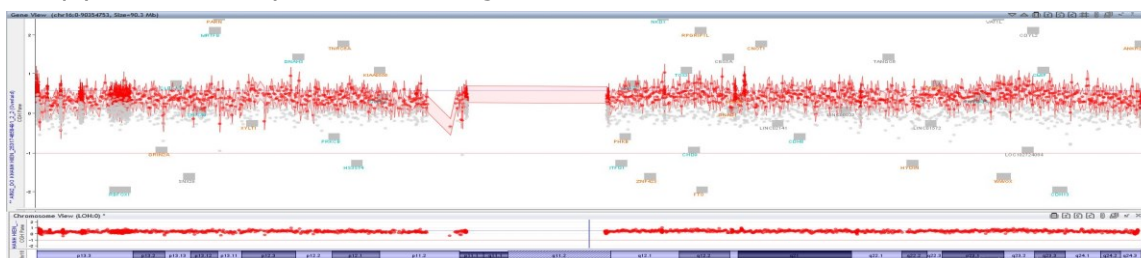
Thai mắc thể thuần trisomy 16 thường sẽ kết thúc bằng sảy thai tự nhiên. Đây là trường hợp trisomy thường gặp nhất trong các trường hợp sảy thai, xảy ra trong hơn 18% nhóm sảy thai tự nhiên quý đầu do trisomy và chiếm khoảng 10%

trong tổng số thai sảy quý đầu do bất thường nhiễm sắc thể.<sup>6</sup> Thai mắc thể khảm trisomy 16 có thể sống sót đến kỳ sinh đủ tháng. Thai kỳ trisomy 16 có thể gặp các bất lợi như tiền sản giật, IUGR, sinh non tự phát và thai chết lưu... Những trẻ sơ sinh còn sống có khảm trisomy 16 có thể bị hạn chế tăng trưởng trong tử cung (IUGR), sút môi, dị tật tim, bất thường về thận và các vấn đề khác.<sup>7</sup>

CPM là tình trạng có sự hiện diện của cả tế bào bình thường và tế bào bất thường về số lượng chromosome chỉ ở bánh rau, trong khi bào thai có bộ nhiễm sắc thể bình thường. CPM có thể gây kết quả dương tính giả trên xét nghiệm sàng lọc không xâm lấn (NIPS) vì NIPS phân tích DNA tự do trong máu mẹ, DNA này phần lớn có nguồn gốc từ bánh rau, khi có CPM thì DNA từ tế bào bất thường ở bánh rau sẽ được phát hiện. Cần chỉ định chẩn đoán trước sinh để xác định bộ nhiễm sắc thể của thai nhi khi NIPS dương tính và không nên đưa ra quyết định về thai kỳ chỉ dựa vào kết quả NIPS đơn thuần. Chúng tôi báo cáo 02 ca bệnh có kết quả sàng lọc trước sinh không xâm lấn NIPS và sinh thiết gai rau bất thường NST 16, có thai kỳ bất thường.

## II. BÁO CÁO CA BỆNH

**2.1. Ca bệnh 01.** Thai phụ Đ.K.H, 30 tuổi. PARA 0000. Siêu âm 12 tuần: Chưa phát hiện bất thường hình thái. Khoảng sáng sau gáy 1.2 mm. Tuần thai 16, thai phụ làm xét nghiệm NIPS nghi ngờ bất thường NST 16. Sau đó, thai phụ được chọc ối và xét nghiệm dịch ối cho kết quả karyotype của thai bình thường (46,XX). Từ 22 tuần, phát hiện tình trạng bánh rau dày và thai nhỏ hơn tuổi thai thực tế. Ở 31 tuần, thai được phát hiện thiếu ối, được truyền dịch vào buồng ối giữ thai. Thai 37 tuần 4 ngày ối vỡ sớm, mổ đẻ trẻ nữ 2600g, apgar 8-9 điểm, hiện tại trẻ phát triển bình thường. Sau đẻ chúng tôi xét nghiệm mẫu gai rau bằng kỹ thuật Micro-array, kết quả:  $arr(16)x2\sim3$  - Trisomy 16 thể khảm 70%. Xét nghiệm máu trẻ sơ sinh: Karyotype 46,XX - Bộ nhiễm sắc thể người nữ bình thường.



**Hình 1: Kết quả micro-array thai 01:  $arr(16)x2\sim3$  (Trisomy 16 khảm 70%)**

**2.2. Ca bệnh 02.** Thai phụ L.T.T, sinh năm 1984 (36 tuổi). PARA 1001 (đẻ thường). Siêu âm 12 tuần: Chưa phát hiện bất thường hình thái. Khoảng sáng sau gáy 1.8 mm. Siêu âm theo dõi thai phát hiện thai nhỏ hơn tuổi thai thực tế từ 14-15 tuần. Tuần thai 16, thai phụ làm xét nghiệm NIPS nghi ngờ bất thường NST 16. Sau đó thai phụ được chọc ối và xét nghiệm dịch ối

cho kết quả karyotype của thai bình thường (46,XY). Từ 24-27 tuần: Thai chậm tăng trưởng nặng trong tử cung EFW < bách phân vị 1%, AC < bách phân vị 1%, bánh rau có nhiều vùng giảm âm, có hình ảnh nghi ngờ thai trứng bán phần. Ở 29 tuần: Thai chậm tăng trưởng nặng trong tử cung EFW < bách phân vị 0,01%, RI rốn đảo ngược, dày vách liên thất, ruột non tăng âm vang.

**Bảng 1: Diễn biến kết quả siêu âm theo dõi thai 02**

Ngày	Tuổi thai DKS	Tuổi thai SÂ	BPD	HC	AC	FL	P	Pctl % EFW	Chậm tăng trưởng	Bất thường khác
01/07/20	18 4/7 w	16 5/7 w							13 ngày	
10/08/20	24 2/7 w	20 0/7 w	45.9	190.8	140.7 (<1%)	27.5		2.4	30 ngày	
24/08/20	26 4/7 w	21 2/7 w							37 ngày	Thai trứng bán phần
30/08/20	27 1/7 w	21 6/7 w	58	212	158	31	377	0.02	37 ngày	RI rốn đảo ngược
10/09/20	28 5/7 w	22 4/7 w	61	227	170	32	440	0.01	29 ngày	Mặt trước bánh rau có nhiều vùng giảm âm. TD thai bệnh lý cơ tim
17/09/20	29 5/7 w	23 3/7 w	62		173 (0.01%)			0.01	43 ngày	RI rốn đảo ngược. Ruột non tăng âm vang. Dày vách liên thất

Kết cục thai kỳ: Thai 30 tuần, chết lưu trong tử cung. Xét nghiệm mẫu gai rau bằng kỹ thuật Micro-array, kết quả: arr(16)x2~3 - Trisomy 16 thể khảm 80%. Xét nghiệm máu cuống rốn sau sinh: Karyotype 46,XX. Giải phẫu bệnh không thấy chửa trứng

### III. BÀN LUẬN

Theo hướng dẫn thực hành lâm sàng về đánh giá tăng trưởng thai của Hiệp hội siêu âm sản phụ khoa Quốc tế ISUOG, xác định thai nhỏ hơn tuổi thai thực tế và thai chậm tăng trưởng dựa theo chu vi bụng (AC) hoặc cân nặng thai (EFW) nhỏ hơn bách phân vị thứ 10 của tuổi thai<sup>2</sup>. Có nhiều nguyên nhân gây thai chậm tăng trưởng trong tử cung như thai dị tật, thai bất thường nhiễm sắc thể, bệnh lý và thể trạng của người mẹ, thói quen sinh hoạt của người mẹ, thiếu ối, nhiễm trùng ối, bánh rau bất thường,... Trong báo cáo này, chúng tôi ghi nhận bất thường bánh rau dạng khảm khu trú Trisomy 16. Theo khai thác của chúng tôi, cả 2 ca bệnh đều có sàng lọc NIPS bất thường NST 16 trong khi karyotype của 2 thai đều bình thường.

Ở ca bệnh 01, thai nhỏ hơn so với tuổi, tình trạng chậm tăng trưởng trong tử cung không rõ ràng (EFW của thai dao động trong khoảng bách phân vị 18-36). Chúng tôi đặc biệt chú ý tới tình trạng dày bánh rau phát hiện từ tuần 25 và thiếu ối phát hiện từ tuần 31. Điều này cho thấy bất thường chức năng bánh rau nghi ngờ do tình trạng khảm khu trú bánh rau đã được dự báo trên xét nghiệm NIPS, mà sau đó chúng tôi đã

kết luận bánh rau khảm Trisomy 16 khi thực hiện xét nghiệm micro-array trên mẫu gai rau được lấy sau sinh.

Ở ca bệnh 02, thai chậm tăng trưởng trong tử cung rõ ràng, cân nặng thai nhỏ hơn bách phân vị 1 và tiến triển xấu dần. Ngoài ra cũng ghi nhận bất thường bánh rau thể hiện trên hình ảnh nhiều vùng giảm âm ở mặt trước. Kết cục của thai là RI rốn đảo ngược, bệnh lý cơ tim, ruột non tăng âm vang gây suy thai và chết lưu trong tử cung.

Kết quả báo cáo này của chúng tôi có điểm tương đồng với một số nghiên cứu trên Thế giới. S. Grau Madsen và cộng sự nghiên cứu 49 trường hợp nghi ngờ Trisomy 16 tại Đan Mạch: 25 trường hợp tiếp tục thai kỳ, được chẩn đoán Trisomy 16 thể khảm khu trú bánh rau (CPM16), trong đó 17 trường hợp (68%) mang thai CPM16 có thai kỳ bất lợi, từ thai nhỏ hơn so với tuổi thực (SGA) cho đến dị tật thai và sa tử cung. 8 trẻ (32%) sinh ra đủ tháng, cân nặng bình thường và không bị dị tật.<sup>8</sup> G. Simoni và cộng sự báo cáo 2 trường hợp: Trong trường hợp đầu tiên, sau khi chẩn đoán Trisomy 16 thể thuần ở mẫu gai rau, thai chết lưu trong tử cung ở tuần thứ 22. Trong trường hợp thứ hai, gai rau khảm khu trú Trisomy 16 và thai vẫn được sinh ra ở tuần thứ 38<sup>5</sup>. Từ việc so sánh các trường hợp của họ với các trường hợp khác trong y văn, các tác giả kết luận rằng thể khảm khu trú bánh rau Trisomy 16 có ảnh hưởng tiêu cực đến sự phát triển của thai và kết quả mang thai.<sup>5</sup>

Hiện nay, sàng lọc trước sinh không xâm lấn NIPS áp dụng công nghệ giải trình tự gen thế hệ mới đã được triển khai rộng rãi. Vì DNA tự do của thai trong tuần hoàn mẹ có nguồn gốc chủ yếu là từ các tế bào rau thai (hợp bào lá nuôi), xét nghiệm NIPS sẽ cho kết quả liên quan đến rau thai có thể có khác biệt với mô của thai. Người ta thường chú ý nhiều hơn tới một số cặp NST có tỷ lệ bất thường cao như 21, 18, 13 và giới tính, so với những cặp NST thường khác. Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu khác trên Thế giới, chúng tôi đưa ra khuyến nghị thực hiện sàng lọc trước sinh chú trọng khảo sát tất cả các cặp NST, đặc biệt NST 16 nhằm phát hiện sớm các trường hợp CPM gây nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung. CPM là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả NIPS dương tính giả. Nếu sàng lọc NIPS nguy cơ cao bất thường NST, cần đặt ra nghi ngờ có bất thường CPM, có khả năng gây ảnh hưởng xấu đến chức năng của bánh rau. Trong những trường hợp này, tăng cường quản lý thai nghén là rất quan trọng để giảm các kết cục bất lợi cho thai kỳ. Với các trường hợp thai chậm tăng trưởng trong tử cung không rõ nguyên nhân, chúng tôi khuyến nghị thực hiện xét nghiệm lập công thức NST gai rau sau sinh để tìm nguyên nhân liên quan đến CPM và định hướng cho những thai kỳ tiếp theo. Chú ý khảo sát và giải quyết các yếu tố có thể làm cho thai tiến triển nặng hơn, ví dụ như trong ca bệnh 01 của chúng tôi, thai thiếu ối đã được truyền dịch vào buồng ối. Thai chậm tăng trưởng trong tử cung cũng cần có biện pháp tăng cường dinh dưỡng người mẹ ngay từ khi phát hiện nhằm cung cấp dinh dưỡng nhiều hơn đến thai, tránh chậm tăng trưởng tiến triển nặng hơn.

#### IV. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Sàng lọc không xâm lấn NIPS đóng vai trò là phương pháp sàng lọc trước sinh nhanh, mang lại những cải thiện cho các hoạt động sàng lọc trước sinh, nhưng cũng có kết quả dương tính

giả vì NIPS cho kết quả liên quan đến rau thai, có thể có khác biệt với mô của thai.

Thử khám khu trú bánh rau trisomy 16 có ảnh hưởng tiêu cực đến sự phát triển của thai và kết quả mang thai. Cần tăng cường quản lý thai nghén là rất quan trọng để giảm các kết cục bất lợi cho thai kỳ như kết hợp dinh dưỡng và các thuốc tăng cường tuần hoàn bánh rau, thực hiện các kỹ thuật can thiệp bào thai nếu cần.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Turowski G, Vogel M.** Re-view and view on maturation disorders in the placenta. *APMIS*. Jul 2018;126(7):602-612. doi:10.1111/apm.12858
- Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, et al.** ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Jun 2019;53(6):715-723. doi:10.1002/uog.20272
- Stipoljev F, Latin V, Kos M, Miskovic B, Kurjak A.** Correlation of confined placental mosaicism with fetal intrauterine growth retardation. A case control study of placentas at delivery. *Fetal Diagn Ther*. Jan-Feb 2001;16(1):4-9. doi:10.1159/000053871
- Baffero GM, Somigliana E, Crovetto F, et al.** Confined placental mosaicism at chorionic villous sampling: risk factors and pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. Nov 2012;32(11):1102-8. doi:10.1002/pd.3965
- Simoni G, Brambati B, Maggi F, Jackson L.** Trisomy 16 confined to chorionic villi and unfavourable outcome of pregnancy. *Ann Genet*. 1992;35(2):110-2.
- Pylyp LY, Spynenko LO, Verhoglyad NV, Mishenko AO, Mykytenko DO, Zukin VD.** Chromosomal abnormalities in products of conception of first-trimester miscarriages detected by conventional cytogenetic analysis: a review of 1000 cases. *J Assist Reprod Genet*. Feb 2018;35(2): 265-271. doi:10.1007/s10815-017-1069-1
- Sparks TN, Thao K, Norton ME.** Mosaic trisomy 16: what are the obstetric and long-term childhood outcomes? *Genet Med*. Oct 2017; 19(10):1164-1170. doi:10.1038/gim.2017.23
- Grau Madsen S, Ulbjerg N, Sunde L, Becher N, Danish Fetal Medicine Study G, Danish Clinical Genetics Study G.** Prognosis for pregnancies with trisomy 16 confined to the placenta: A Danish cohort study. *Prenat Diagn*. Dec 2018; 38(13): 1103-1110. doi:10.1002/pd.5370