

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH BẤT THƯỜNG HỆ XƯƠNG THAI NHI

Báo cáo trường hợp Hội chứng ELLIS – VAN
CREVELD

BS. VÕ TÁ SƠN

TS. TRẦN NHẬT THĂNG

GIỚI THIỆU

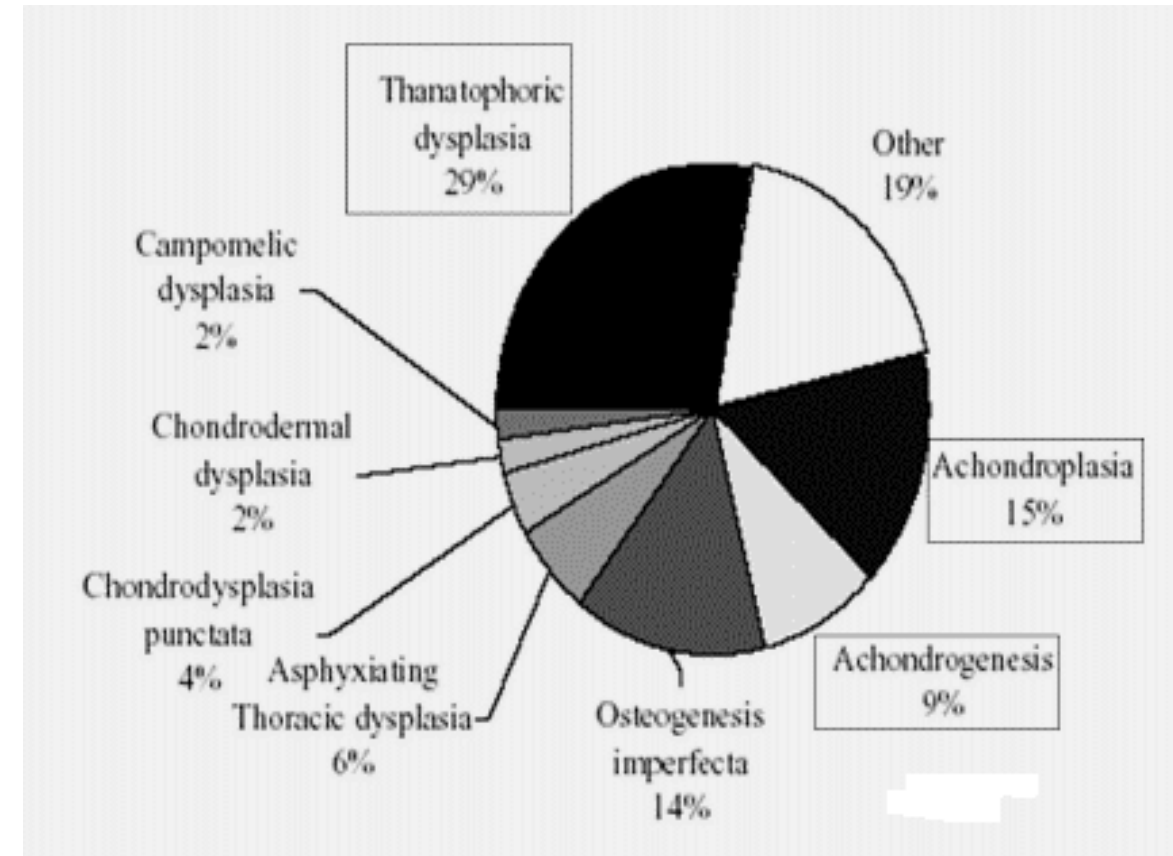
- ▶ BẤT THƯỜNG HỆ XƯƠNG gồm các bất thường khuyết chi mắc phải và nhóm loạn sản xương
- ▶ LOẠN SẢN XƯƠNG (SKELETAL DYSPLASIA) gồm 3 nhóm
 - ▶ Osteodysplasia: bất thường xương do bất thường mật độ và sự khoáng hóa
 - ▶ Chondrodysplasia: bất thường sụn liên quan với quá trình tạo xương → tầm vóc ngắn
 - ▶ Dysostosis: bất thường liên quan đến một xương hoặc một nhóm xương
- ▶ International Skeletal Dysplasia Society 2015 phân loại 436 bệnh lý vào 42 nhóm với 364 gene.

CÁC BẤT THƯỜNG CHI VÀ LOẠN SẢN XƯƠNG

CÁC BẤT THƯỜNG CHI	LOẠN SẢN XƯƠNG
Đơn độc hoặc một phần của các hội chứng di truyền Thường nhận biết từ 12 – 13w • Giảm sản chi • Bất sản chi • Thiếu sản chi • Bất thường các ngón	Có tính hệ thống, di truyền Tiến triển Khó nhận biết hoặc có dấu hiệu dự đoán lúc 12 -13 tuần • Dạng không gây chết Dạng gây chết có thể quan sát được sớm

Loạn sản xương — Skeletal dysplasia

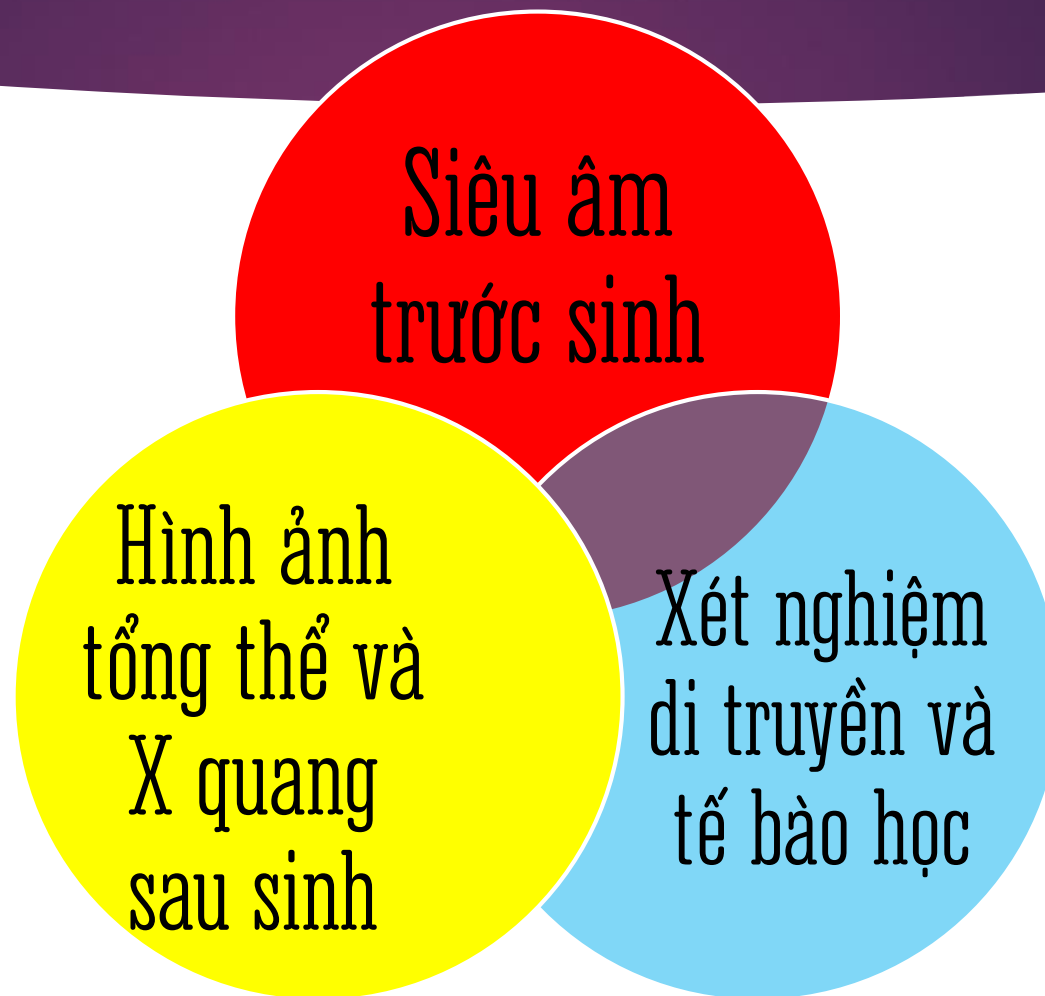
- ▶ Là nhóm bất thường không đồng nhất
- ▶ Chẩn đoán trước sinh vẫn còn khó khăn
- ▶ Tỷ lệ 1.1 — 2.4 /10,000 trẻ sinh sống
- ▶ Tiếp cận chẩn đoán toàn diện, từng bước
- ▶ Có tính chất di truyền
- ▶ Nhóm gây chết hoặc không gây chết



TẦM QUAN TRỌNG CỦA VIỆC CDTS

- ▶ Quản lý thai kỳ: tiếp tục hay chấm dứt, dạng lethal or non lethal
- ▶ Kế hoạch sinh đẻ, hỗ trợ bởi đa chuyên khoa: sản khoa, sơ sinh, chẩn đoán hình ảnh, chỉnh hình
- ▶ Tư vấn di truyền: nguy cơ tái mắc, phương án cho thai kỳ sau: chẩn đoán tiền làm tổ, tiền sản
- ▶ Đóng góp dữ liệu cho chẩn đoán chính xác

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN



Tiếp cận chẩn đoán

Tính đúng tuổi thai ở quý 1 (theo CRL)	Độ cốt hóa và hình dạng của vòm sọ
Đo đúng chiều dài các xương dài (x. đùi, cánh tay, x. quay, trụ, x. chày – mác và x. đòn)	Độ cốt hóa và hình dạng của cột sống
Hình dạng của xương dài (thẳng, cong, một bên hay 2 bên)	Kích thước và hình dạng của xương vai
Hình dạng của đầu xương (đầu nhọn hay bất thường)	Hình dạng và kích thước xương hàm dưới
Mật độ khoáng xương (độ cốt hóa tốt hay kém)	Mặt cắt profile (trán dô, sự hiện diện của xương mũi, cằm nhỏ)
Hình dạng và kích thước bàn chân	Bất thường hình dạng của các chi
Bàn tay (Số ngón, hình dạng các đốt, độ cốt hóa)	Các bất thường bẩm sinh đi kèm
Các chu vi (đầu, bụng và ngực)	Đánh giá lượng nước ối
Mặt cắt coronal và sagittal của ngực	Phù thai

CÁC ĐIỂM NHẤN TRÊN SIÊU ÂM

- ▶ Ngắn chi toàn bộ nặng: TD I, OI II, Achondrogenesis, Hypophosphatasia, SRPS
- ▶ Ngực nhỏ: TD I, Jeune, Achondrogenesis, Hypophosphatasia, SRPS
- ▶ Sự gãy xương: OI II và III
- ▶ Sự khoáng hóa xương: OI II, Hypophosphatasia, Achondrogenesis, SRPS
- ▶ Cằm nhỏ: Achondrogenesis, Campomelia, FADS, Diastrophic dysplasia
- ▶ Thai tích dịch hoặc nang bạch huyết: Achondrogenesis, TD I, OI II, Jeune, SRPS
- ▶ Đa ngón: SRPS, T13, Jeune, MGS, EVC

CÁC CHỈ SỐ TIỀN LƯỢNG GÂY CHẾT

- ▶ Chỉ số chu vi ngực/chu vi bụng < 0.6
- ▶ Chỉ số chiều dài xương đùi/chu vi bụng < 0.16

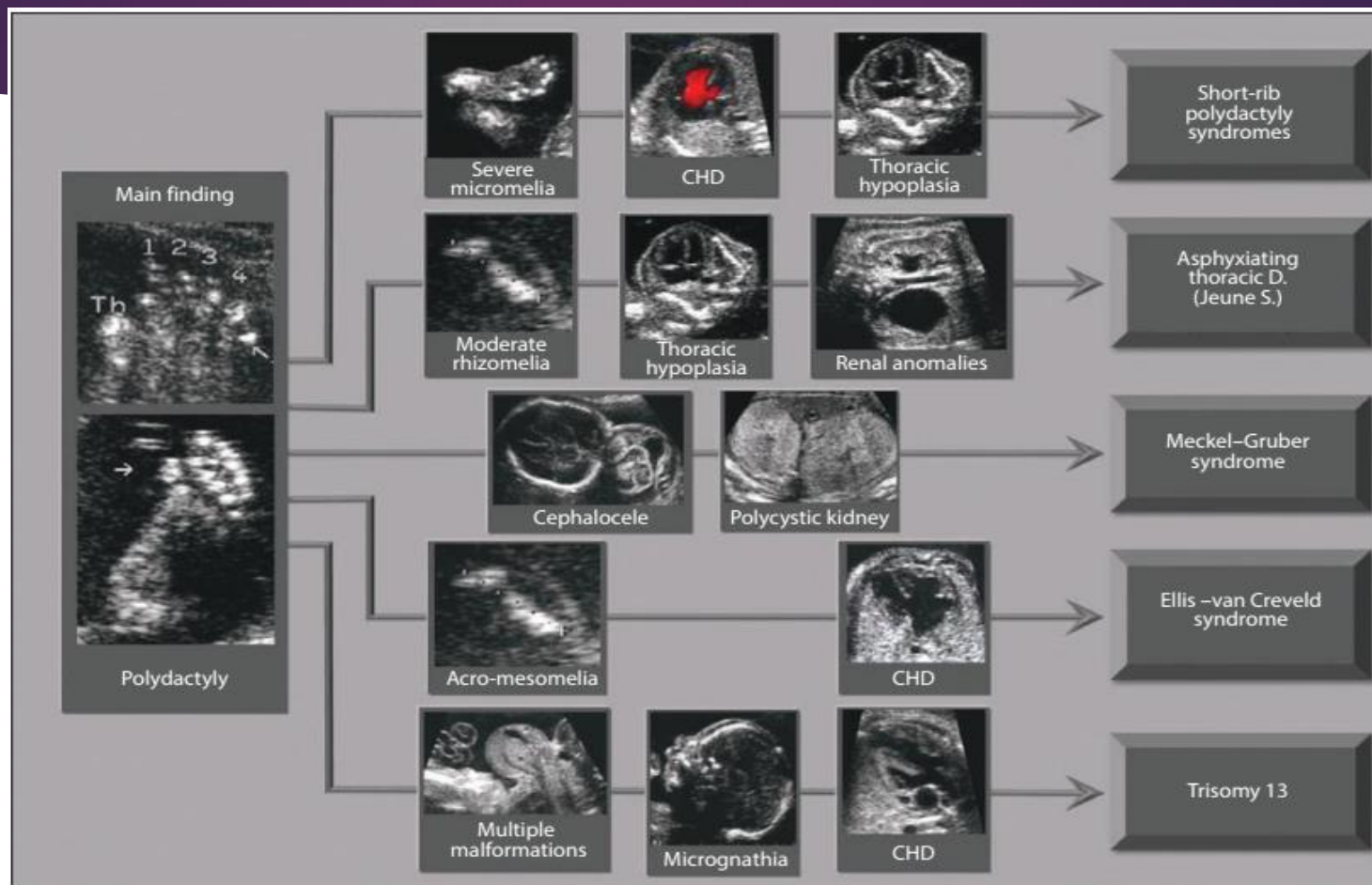
Table III. Diagnostic index values of lethal pulmonary hypoplasia

	<i>Sensitivity (%)</i>	<i>Specificity (%)</i>	<i>PPV (%)</i>	<i>NPV (%)</i>	<i>Accuracy (%)</i>
Gestational age dependent					
TC (<i>n</i> = 51)	100	83.3	80.8	100	90.2
TA (<i>n</i> = 51)	100	86.7	84.0	100	92.2
TA – HA (<i>n</i> = 46)	100	86.7	80.0	100	91.3
LA (<i>n</i> = 46)	81.3	100	100	90.9	93.5
Gestational age independent					
TC/AC (<i>n</i> = 51)	90.5	90.0	86.4	* 93.1	90.2
TA/HA (<i>n</i> = 46)	68.8	100	100	85.7	89.1
TA – HA/TA (<i>n</i> = 46)	68.8	96.7	91.7	85.3	87.0
LA/TA (<i>n</i> = 46)	31.3	100	100	73.2	76.1

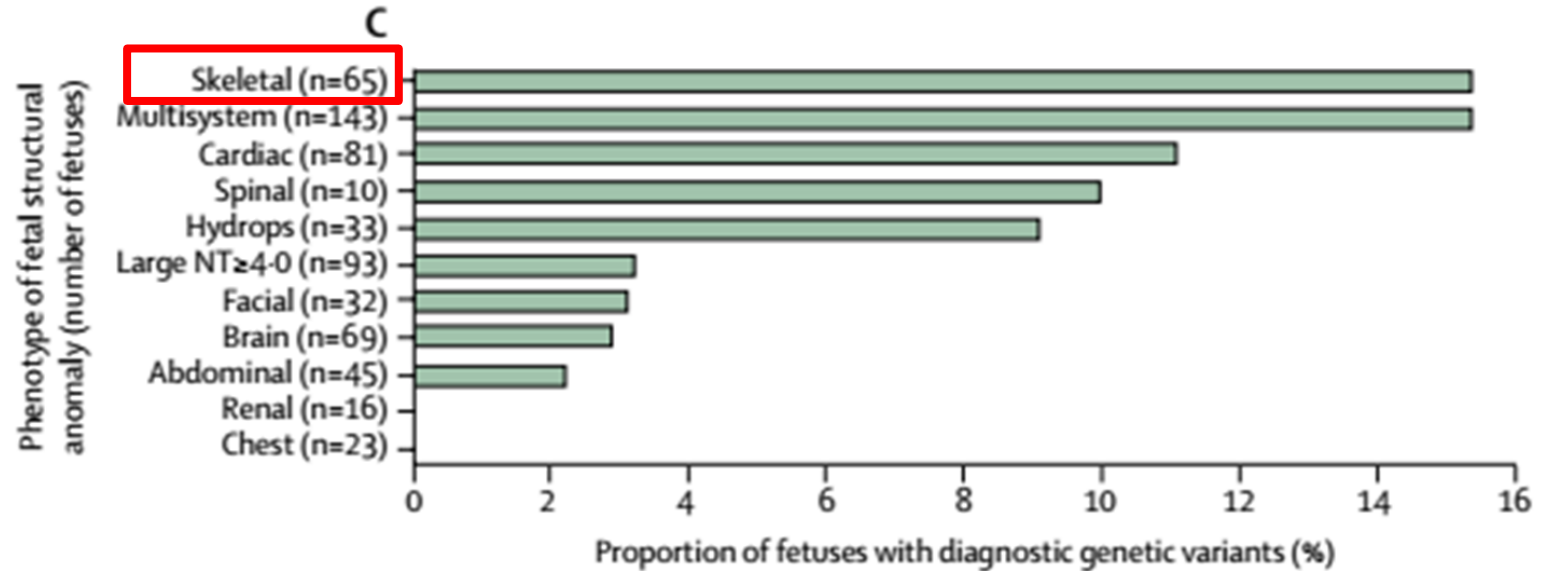
PPV, Positive predictive value; *NPV*, negative predictive value; ***.

Yoshimura S, Masuzaki H, Gotoh H, Fukuda H, Ishimaru T. Ultrasonographic prediction of lethal pulmonary hypoplasia: comparison of eight different ultrasonographic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:477–483.
Rahemtullah A, McGillivray B, Wilson RD. Suspected skeletal dysplasias: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:864–869.

LƯU ĐỒ CHẨN ĐOÁN



CHẨN ĐOÁN DI TRUYỀN



- ▶ GIẢI TRÌNH TỰ TOÀN BỘ HỆ GENE (WGS)
- ▶ GIẢI TRÌNH TỰ EXOME (WES)
- ▶ GIẢI TRÌNH TỰ CÁC GENE CÓ BIỂU HIỆN TRÊN LÂM SÀNG (G4500 – CES)
- ▶ PANEL GENE (VÍ DỤ NHÓM GENE LIÊN QUAN ĐẾN HỆ XƯƠNG)

HỘI CHỨNG ELLIS — VAN CREVELD

- ▶ Loạn sản ngoại bì — sụn (OMIM 225500)
- ▶ Di truyền lặn trên NST thường. 60% do đột biến gene EVC và EVC2 trên NST 4p16
- ▶ 1/60,000
- ▶ Được Ellis và van Creveld báo cáo đầu tiên 1940, tới nay ghi nhận 200 ca được báo cáo. Tuy nhiên số nhỏ các trường hợp trước sinh.
- ▶ Tứ chứng:
 - ▶ (1) tầm vóc thấp không cân đối với chi ngắn nhưng thân dài
 - ▶ (2) đa ngón bên trụ 2 bàn tay
 - ▶ (3) loạn sản các ngón, thiếu răng, bất thường răng
 - ▶ (4) bất thường tim ở 60% các trường hợp, chủ yếu dạng AVSD

Tongsong T 2000, Baujat G 2007, D'Asdia MC 2013,

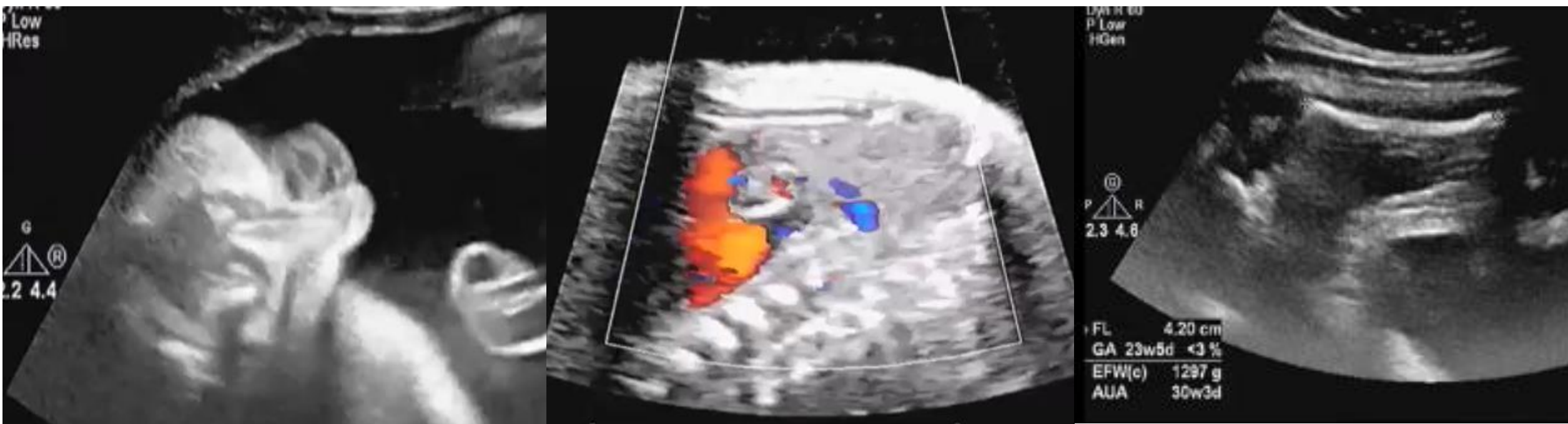
BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

- ▶ Thai phụ 29 tuổi, không có kết hôn cận huyết, tiền sử con đầu phát triển bình thường,
- ▶ Sàng lọc quý một trước đó cho kết quả nguy cơ thấp các lệch bội, với khoảng mờ gáy 1.2 mm ở chiều dài đầu - mông 60 mm.
- ▶ Siêu âm 33 tuần: ngắn chi toàn bộ (-6 — 7SD), **đa ngón bên trụ 2 bàn tay**, hai bàn chân số ngón đủ, ngực nhỏ (TC/AC < 0.6, FL/AC < 0.16), các xương sườn ngắn — nằm ngang, **thông liên nhĩ lỗ tiên phát**, tồn tại tĩnh mạch chủ trên trái, lỗ tiểu đóng thấp, đa ối, **không quan sát thấy bất thường thận**.

HÌNH ẢNH SIÊU ÂM



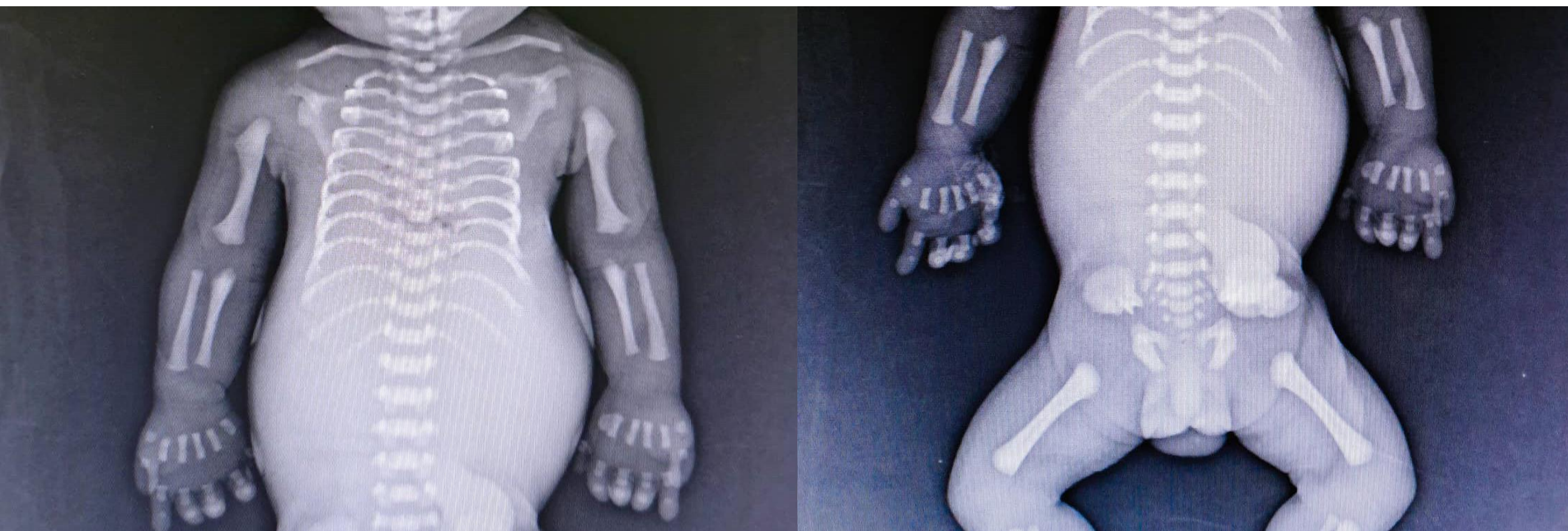
HÌNH ẢNH SIÊU ÂM



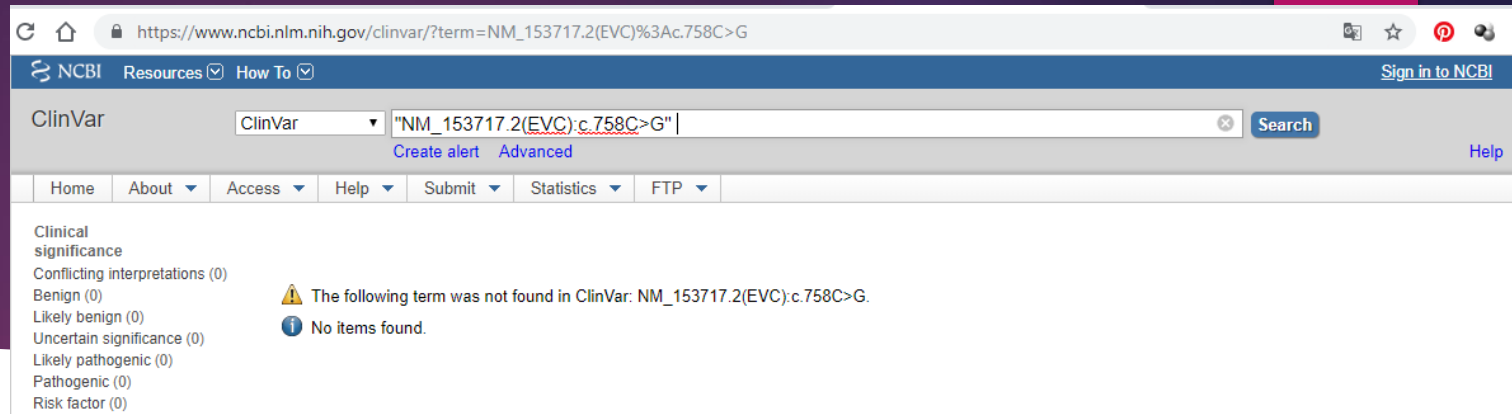
HÌNH THỂ NGOÀI VÀ XQ SAU SINH



HÌNH ẢNH XQ SAU SINH



GIẢI TRÌNH TỰ EXOME



Gene	Dạng di truyền	Đột biến	Thể
EVC ♀	AR	NM_153717.2(EVC):c.758C>G(p.Ser253Ter)	Dị hợp kép
EVC ♂	AR	NM_153717.2(EVC):c.2376del(p.Tyr793IlefsTer20)	

Not reported in Clinvar

hinhanhykhoa.com

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>

BÀN LUẬN

- ▶ EVC luôn gây ra các hậu quả nặng trên lâm sàng, nhưng không phải luôn gây chết
- ▶ Gây chết 50%
- ▶ Trẻ sống sót phát triển trí tuệ bình thường
- ▶ Tầm vóc thấp 110-150cm
- ▶ Chức năng tay giới hạn
- ▶ Hay gặp các vấn đề răng miệng
- ▶ Đi kèm bất thường tim → hay đi kèm với khả năng tử vong
- ▶ Di truyền lặn. 25% nguy cơ tái mắc ở thai kỳ sau

BỆNH SINH

- ▶ Ngày càng nhiều bằng chứng cho thấy liên quan con đường tín hiệu Hedgehog bị bất thường và thuộc nhóm bệnh lý tiêm mao (ciliopathies).
- ▶ Protein mã hóa bởi gene EVC và EVC2 thuộc tập hợp các protein đảm bảo hoạt động của tiêm mao nguyên phát (primary cilia), vốn là ăng-ten quan trọng trong việc trao đổi thông tin các con đường tín hiệu (signaling pathway) giữa các tế bào

BẤT THƯỜNG TIM

- ▶ Hay gặp, 60%
- ▶ Chủ yếu là các dạng của kênh nhĩ thất như toàn phần, bán phần, hoặc dạng nhĩ chung.
- ▶ Sund 2009 tìm thấy biểu hiện của RNA thông tin của các gene EVC và EVC2 khá cao ở vị trí đường thoát và cấu trúc trung mô ở vách liên nhĩ và gối nội mạc → các protein EVC và ECV2 có vai trò trong sự phát triển của tim, và nếu mất chức năng này sẽ gây nên các đặc điểm của hội chứng EVC.

THỜI ĐIỂM CHẨN ĐOÁN

- ▶ 33 tuần
- ▶ Mahoney 1977, chẩn đoán sớm bằng siêu âm và nội soi thai ở tuần thứ 17 bằng việc quan sát dấu hiệu đa ngón
- ▶ Xiao-Yan 2016, chẩn đoán ở quý 1 giải trình tự gene trên mẫu gai nhau ở thai phụ có tiền sử sinh con bị bệnh

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- ▶ EVC thuộc nhóm loạn sản xương *non lethal*
- ▶ Phân biệt với:
- ▶ Loạn dưỡng ngực gây ngạt (asphyxiating thoracic dysplasia-ATD, hội chứng Jeune) *non lethal* thiếu sản ngực nặng nề hơn, hay đi kèm với loạn sản thận đa nang di truyền, và hiếm gặp đa ngón
- ▶ Hội chứng đa ngón - ngắn xương sườn (short-rib polydactyly syndrome-SRPS) *lethal* mức độ thiếu sản ngực cũng trầm trọng hơn và ghi nhận sớm hơn, ngắn chi toàn bộ, đa ngón

	Asphyxiating thoracic dysplasia (Jeune)	Chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld)	Short rib polydactyly syndrome type 1 (Saldino-Noonan)	Short rib polydactyly syndrome type 2 (Majewski)	Short rib polydactyly syndrome type 3 (Naumoff)	Short rib—polydactyly syndrome Type 4 (Beemer- Langer)
Tần suất	Hay gặp	Ít gặp	Hay gặp	Cực hiếm	Hiếm gặp	Hiếm gặp
Đặc điểm lâm sàng						
Thiếu sản ngực	++	+	+++	+++	+++	+++
Đa ngón	+bên trụ (<10%)	++bên trụ	++ bên trụ	++ quay và trụ	++trụ	+ hiếm gặp, bên trụ
Ngắn chi	+	+	+++	+	++	++
Bệnh tim bẩm sinh	—	++	++	++	—	
Váng x chày	—	—	—	+	—	Ít ảnh hưởng
Các bất thường đi kèm	Bệnh thận	Loạn sản ngoại bì	Bất thường tiêu hóa, niệu dục	Khe hở môi hàm, bất thường hố sau, thận đa nang	Bất thường thận	Khe hở môi hàm và bất thường tiêu hóa

PHÂN TÍCH DI TRUYỀN

- ▶ Rất quan trọng vì kiểu hình chồng lấp giữa nhóm lethal và non lethal
- ▶ Nguy cơ tái mắc 25% ở thai kỳ sau do kiểu di truyền lặn
- ▶ Phương án cho thai kỳ sau: chẩn đoán tiền làm tổ, chẩn đoán trước sinh sớm
- ▶ Đóng góp dữ liệu cho y văn
- ▶ Giá thành của giải trình tự exome ngày càng giảm

THÔNG TIN MANG VỀ

- ▶ Thai nhi với số đo các xương dài dưới p5 hoặc -3SD (đặc biệt nếu đi kèm HC trên p75) → siêu âm chuyên sâu
- ▶ Siêu âm đánh giá toàn diện hệ xương
- ▶ Tính gây chết được xác định bởi $TC/AC < 0.6$ và/hoặc $FL/AC < 0.16$
- ▶ Phân tích di truyền trio chỉ định cho loạn sản xương có nguy cơ đồng hợp hoặc dị hợp kép
- ▶ Cần khám cẩn thận sau sinh/sảy bao gồm ảnh hình thể ngoài, Xquang, tử thiết, lưu mẫu sụn và xương để làm tế bào học và lưu trữ DNA → cung cấp thông tin chẩn đoán chính xác
- ▶ Tư vấn di truyền rất quan trọng

CẢM ƠN CÁC BẠN ĐÃ LẮNG NGHE!

