NHẬN XÉT MỘT TRƯỜNG HỢP BỆNH XƠ CỨNG CỦ TẠI BỆNH VIỆN SẢN NHI NGHỆ AN

Tăng Xuân Hải, Lê Thị Minh Hằng, Trần Minh Long

Bệnh viện Sản Nhi Nghệ An

Chịu trách nhiệm: Tăng Xuân Hải
Email: bstangxuanhai@gmail.com
Điện thoại : 0912379853
Ngày nhận : / /2022
Ngày phản biện: / /2022
Ngày duyệt bài: / /2022

TÓM TẮT

Bệnh xơ cứng củ biểu hiện triệu chứng đa dạng ở nhiều cơ quan khác nhau (da, võng mạc, não, tim, thận, phổi, xương), đây là kết quả của rối loạn chức năng phân bào trong giai đoạn sớm của thời kỳ bào thai. Nguyên nhân chính xác là do đột biến gen TSC1 hoặc TSC2. Việc quản lý những bệnh nhân này thường đa ngành, liên quan đến các bác sĩ chuyên khoa từ nhiều lĩnh vực khác nhau. Tư vấn di truyền rất quan trọng để chẩn đoán nguyên nhân, phát hiện sớm bệnh cho các anh chị em và đặc biệt tiên lượng cho những lần mang thai sau này. Ở đây, chúng tôi trình bày một báo cáo trường hợp của một bệnh nhân nam 20 ngày tuổi với các đặc điểm lâm sàng, siêu âm, MRI phù hợp với bệnh xơ cứng củ.

Từ khóa: Đột biến gen, TSC1, TSC2, xơ cứng củ, u xơ Bourneville, trẻ em.

ABSTRACT

A CASE REPORT OF TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX AT NGHE AN OBSTETRIS AND PEDIATRICS HOSPITAL

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a multisystem disorder that results from heterozygous mutations in either TSC1 or TSC2. The primary organ systems that are affected include the brain, skin, lung, kidney, and heart, all with variable frequency, penetrance, and severity. The management of these patients is often multidisciplinary involving specialists from many different disciplines. Genetic counseling is very important to diagnose the cause, detect the disease early for siblings and especially predict the future pregnancies. Here, we present a

case report of a 20-day-old male patient with clinical, radiological, and MRI features of Tuberous sclerosis complex.

Keywords: Gene mutations, TSC1, TSC2, tuberous sclerosis, Bourneville, pediatric.

I. CA LÂM SÀNG

Trẻ trai, 0 giờ tuổi, con lần 2, PARA: 1001, đẻ mổ (do siêu âm thai u cơ tim), 39 tuần, cân nặng lúc sinh 2800g. Sau đẻ trẻ khóc ngay, có cơn tím chuyển khoa Hồi sức Sơ sinh. Tiền sử: Sản phụ 27 tuổi, con lần đầu gái, đẻ thường đủ tháng, khỏe mạnh. Quá trình mang thai không sàng lọc trước sinh, phát hiện thai bất thường tim lúc thai 13 tuần. 26 tuần thai siêu âm phát hiện thai có u cơ tim, chưa điều trị. Khám nhập viện tại khoa: Thở oxy mask 5L/phút, SpO2 94%. Da tái nhẹ dính phân su, chấm xuất huyết dưới da rải rác ngực bụng. Không thấy vết bớt trên da. Phổi thông khí đều, không nghe rales. Thở nhanh, rút lõm lồng ngực (+). Tim nhịp đều, rõ. Mạch bẹn bắt được. Bụng mềm, gan lách không lớn. Rốn tươi, không chảy máu. Thóp mềm, phẳng. Có hậu môn, chưa đi ngoài phân su. Sau nhập khoa 1 ngày trẻ xuất hiện cơn co giật ngắn, trương lực cơ tăng nhẹ. Trẻ được siêu âm tim và chụp MRI sọ não, siêu âm ổ bụng. Trẻ được hồi sức, dùng kháng sinh chống nhiễm khuẩn. Chẩn đoán: Bệnh xơ cứng củ. Sau 20 ngày điều trị: Trẻ tỉnh, tự thở, môi hồng, da vàng nhẹ. Tim đều. Phổi thông khí rõ. Bụng mềm, gan lách không lớn. Không co giật, trương lực cơ bình thường. Đồng tử 2 bên đều, phản xạ ánh sáng (+), Bú được. Thóp mềm phẳng. Giải thích tình trạng bệnh, đặc biệt tư vấn di truyền cụ thể cho những lần mang thai sau. Cho trẻ ra viện.

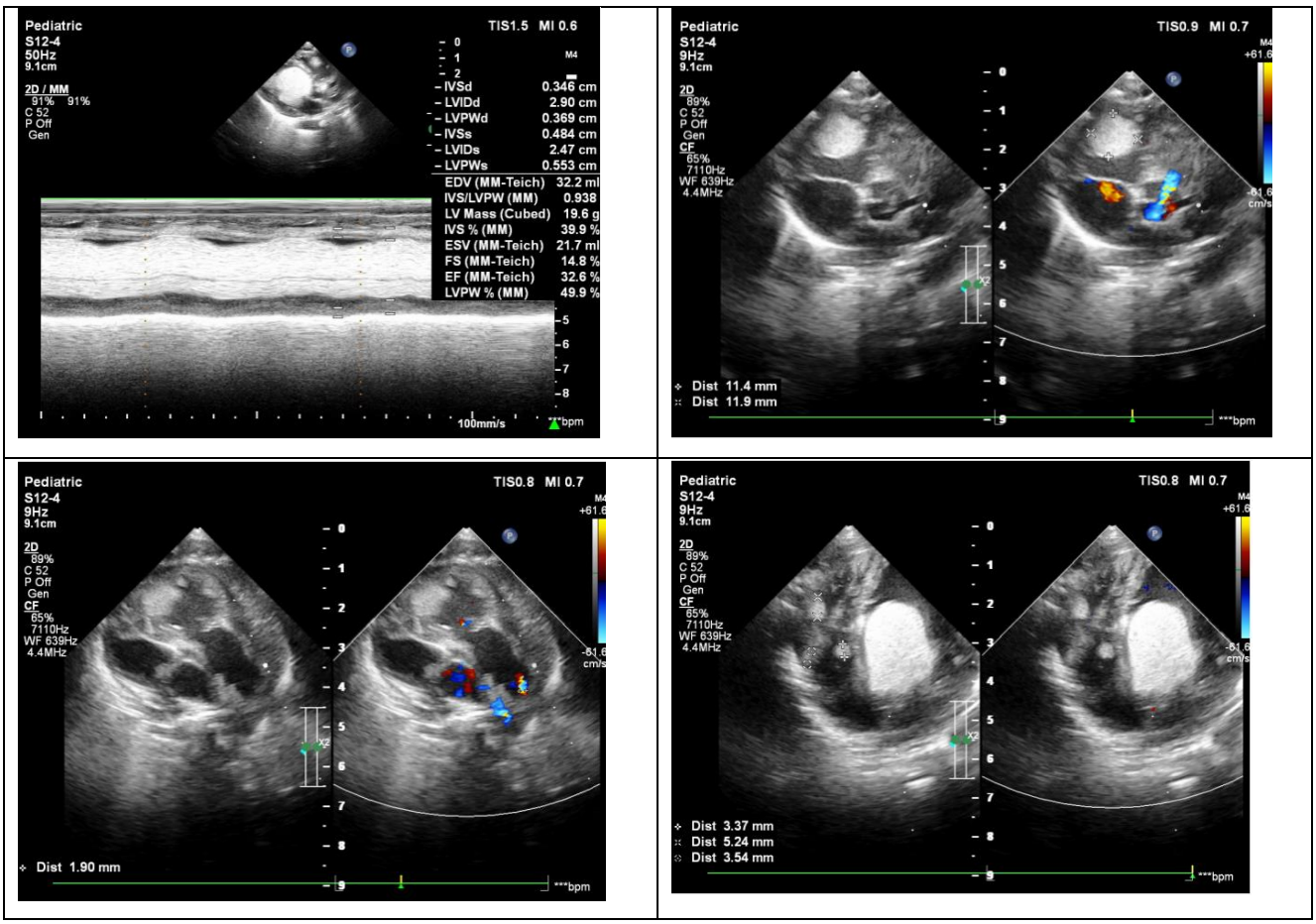
Một số kết quả chẩn đoán hình ảnh:

***Siêu âm tim** ngày 4/5 (0 ngày tuổi): EF 33%. U cơ tim lớn. Khối u cơ tim trái vị trí đường ra thất trái lan tới mỏm tim KT 37 x 24 x 24 mm gây hẹp đường ra thất trái mức độ nhẹ - trung bình. ĐK hẹp 3,6 mm PG=32mmhg. Khối u cơ tim nằm giữa buồng thất phải kt 13 x 16 mm không gây cản trở đường ra thất phải. Còn ống động mach kt 4,3 mm shunt T->P. Thất trái giãn nhẹ.

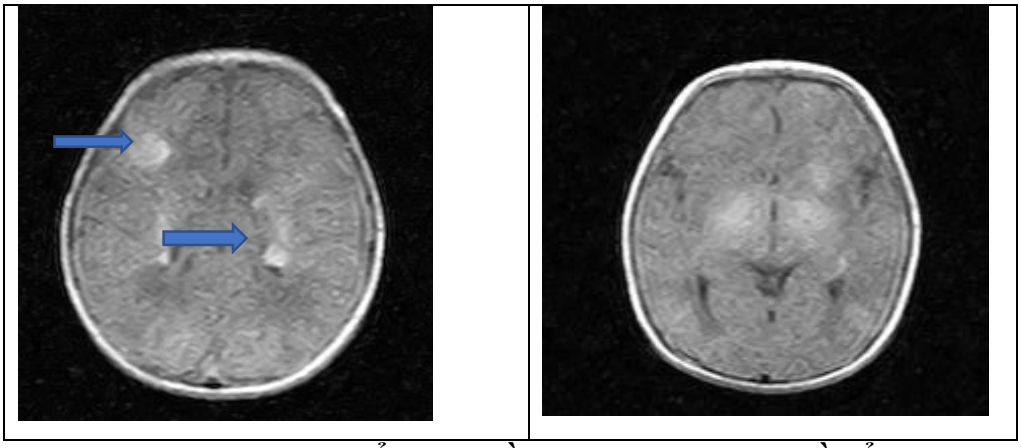
***MRI sọ não** ngày 5/5 (1 ngày tuổi): Nhu mô bán cầu đại não hai bên và dọc não thất bên, não thất ba có nhiều ổ to nhỏ kích thước không đều, tăng tín hiệu trên T1W, giảm tín hiệu trên T2W, FLAIR. Hệ thống não thất không giãn, không xuất huyết.

***CLVT sọ não** (7 ngày tuổi): Bán cầu não hai bên có nhiều ổ tăng tỷ trọng, ổ lớn nhất vùng trán Phải kích thước 22 x 16mm, tỷ trọng 48HU, không thấy phù não xung quanh.

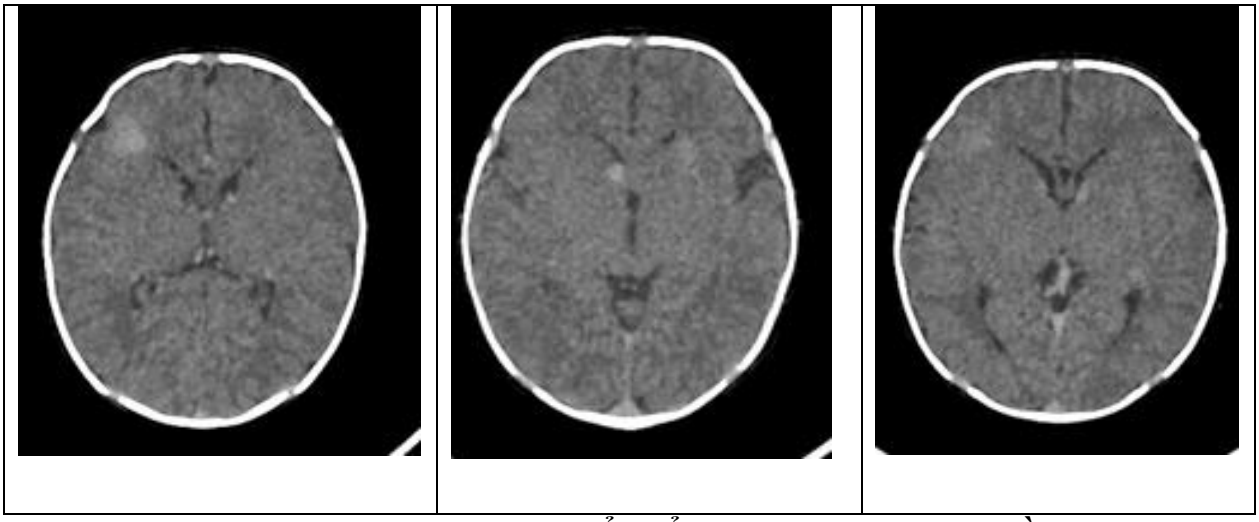
***Siêu âm ổ bụng:** Không phát hiện u cơ ở các tạng trong ổ bụng.



Hình 1. Hình ảnh siêu âm tim



Hình 2. CLVT sọ não lúc 7 ngày tuổi: Bán cầu não hai bên có nhiều ổ tăng tỷ trọng, ổ lớn nhất vùng trán Phải; các nốt vôi hóa bên cạnh não thất.



Hình 3. Cộng hưởng từ não lúc 1 ngày tuổi. Tổn thương nhu mô bán cầu đại não hai bên và dọc não thất bên, não thất ba có nhiều ổ to nhỏ kích thước không đều, tăng tín hiệu trên T1W.

II. TỔNG QUAN VỀ BỆNH XƠ CỨNG CỦ (TCS - TUBEROUS SCLEROSIS COMPLEX)

Bệnh xơ cứng củ được mô tả vào năm 1880 bởi nhà thần kinh học người Pháp Désiré-Magloire Bourneville nên bệnh xơ cứng củ còn có tên là "Bệnh u xơ cứng củ Bourneville". Đây là bệnh di truyền trội hiếm gặp, với tỉ lệ khoảng 1/6.000 - 1/10.000 trẻ sơ sinh. Bệnh xơ cứng củ là do sự đột biến của 2 gen TSC1 và TSC2, nằm ở nhiễm sắc thể 9q34 và 16p13.3 dẫn đến rối loạn chức năng *hamartin* hoặc *tuberin*. *Hamartin* và *tuberin* tạo thành một phức hợp protein giúp điều chỉnh sự tăng sản tế bào. Bệnh gây ra những khối u lành tính ở nhiều cơ quan như: tim, não, thận, mắt, phổi và da. Một đứa trẻ bị xơ cứng củ sẽ có những triệu chứng từ nhẹ đến nặng tùy thuộc vào những cơ quan bị ảnh hưởng như: động kinh, chậm phát triển tâm thần vận động, rối loạn hành vi, bướu sợi mạch máu ở mặt, mảng sần ở da, dát giảm sắc tố và các bất thường ở cơ quan khác. Hình ảnh cắt lớp vi tính sọ não, cộng hưởng từ sọ não là u cục kích thước nhỏ dưới 0.5cm phân bố dọc não thất bên, não thất ba, nốt cục dưới màng ống nội tủy. Điều trị chủ yếu là theo dõi đánh giá tình trạng rối loạn của các cơ quan, cần sự tham gia của đa chuyên khoa để phối hợp điều trị như khoa thần kinh, tim mạch, thận, nhãn khoa và di truyền học [1],[2].

III. DI TRUYỀN HỌC

Các biểu hiện lâm sàng của bệnh xơ cứng củ là kết quả do rối loạn chức năng phân bào trong giai đoạn sớm của thời kỳ bào thai. Bệnh xơ cứng củ do đột biến gen TSC1 hoặc TSC2

gây ra. TSC1 được tìm thấy trên nhiễm sắc thể 9q34 và mã hóa protein *hamartin*, và TSC2 được tìm thấy trên nhiễm sắc thể 16p13 và mã hóa protein *tuberin*. Cả *hamartin* và *tuberin* đều được biểu hiện trong mọi tế bào của cơ thể, 2 protein này cũng phối hợp với nhau và có vai trò như một chất ức chế tăng trưởng. Khi đột biến 2 protein này có thể dẫn đến sự phát triển quá mức của tế bào và mô, hình thành nên các khối u [3]

Khoảng 30% trường hợp xơ cứng củ được di truyền theo kiểu trội trên NST thường và khoảng 70% trường hợp là thứ phát do đột biến tự phát. Nếu cha hoặc mẹ có rối loạn, 50% trẻ có nguy cơ bị mắc chứng bệnh này. Tuy nhiên, các đột biến mới chiếm tới 2/3 số trường hợp. Trong đột biến De novo (Đột biến xảy ra trong trứng hoặc tinh trùng), đột biến TSC2 thường gặp gấp 4 lần đột biến TSC1. Tuy nhiên, trong các trường hợp TSC có tính chất di truyền, gia đình thì tỷ lệ đột biến ở TSC1 tương đương với đột biến TSC2 [4]. Các xét nghiệm di truyền có thể âm tính trong 10% đến 25% trường hợp xơ cứng củ. Do đó xét nghiệm di truyền âm tính không loại từ được bệnh. Điều quan trọng là cần tư vấn sàng lọc và chẩn đoán bằng xét nghiệm gen đối với các bệnh nhân có nguy cơ mắc (như gia đình có người bị bệnh).

IV. CHẨN ĐOÁN

Biểu hiện bệnh xơ cứng củ đa dạng ở nhiều cơ quan khác nhau (da, võng mạc, não, tim, thận, phổi, xương). Tổn thương ở da, chậm phát triển tâm thần, động kinh- hội chứng West và bất thường thận là các tổn thương thường gặp nhất[5]. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp được trình bày trong bảng sau đây:

Bảng 1: Các biểu hiện lâm sàng thường gặp của bệnh xơ cứng củ [1]

Chẩn đoán dựa trên cập nhật tiêu chí chẩn đoán phức tạp xơ cứng: Các khuyến nghị của Hội nghị đồng thuận bệnh xơ cứng củ quốc tế 2012 [6].

Hệ thống cơ quan	Triệu chứng, dấu hiệu (% bệnh nhân bị ảnh hưởng)
Thần kinh	Động kinh (90%) Dị dạng động tĩnh mạch ở vỏ não (90%) Rối loạn tâm thần kinh (90%)
Da	Các dát thần kinh (90%) (Hypomelanotic macules)
Thận	U mạch thận (70-85%)
Tim mạch	U cơ vân trong tim (66-75% ở trẻ sơ sinh)

Mắt	Bất thường võng mạc (90%)
Phổi	Bệnh phổi Lymphangioleiomyomatosis (35-80% ở phụ nữ khoảng tuổi 40)

Chẩn đoán xác định TSC yêu cầu một trong những điều sau:

Xác định một trong hai TSC1 hoặc TSC2 đột biến gây bệnh trong DNA từ mô bình thường.

Hai đặc điểm chính hoặc 1 đặc điểm chính với ≥ 2 đặc điểm phụ.

Chẩn đoán TSC có thể cần những điều sau đây:

1 đặc điểm chính hoặc ≥ 2 đặc điểm phụ:

Bảng 2: Tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng của bệnh xơ cứng củ [6]

Tiêu chuẩn chính	Tiêu chuẩn phụ
Đốm sắc tố, dát trên da (≥ 3, đường kính ít nhất 5mm)	Tổn thương da "hoa giấy" (Confetti) (Các vùng giảm sắc tố, điển hình là trên các chi)
U xơ mạch (adenoma bã nhờn) hoặc mảng xơ vữa (≥ 3 u xơ)	Rỗ men răng (>3)
U xơ dưới móng (≥ 2 u xơ)	U xơ trong miệng (≥ 2)
Mảng da nhám	Miếng dán hình võng mạc (Multiple renal cysts)
Đa u võng mạc	U thận lành tính có tính chất gia đình
Loạn sản vỏ não (bao gồm củ hệ thống thần kinh trung ương và tổn thương chất trắng	
Nốt dưới màng nội tủy	
U sao bào tế bào khổng lồ dưới màng nội tủy	
u cơ tim	
Bệnh thoái hóa u tuyến lympho bào (Lymphangioleiomyomatosis)	
U cơ mỡ mạch	

Bênh xơ cứng củ có thể bị nghi ngờ khi siêu âm thai phát hiện các u cơ tim hoặc khi xuất hiện các cơn động kinh co thắt ở trẻ sơ sinh. Các biểu hiện bất thường tim hoặc sọ não có thể được nhìn thấy trên siêu âm thai thông thường. MRI hoặc siêu âm của các cơ quan bị ảnh hưởng

sau khi sinh là cần thiết để khẳng định. Xét nghiệm di truyền đặc trưng có thể sử dụng nhưng không phải là tiêu chuẩn bắt buộc trong chẩn đoán.

Trong các biểu hiện lâm sàng, các biểu hiện thần kinh và tâm thần của bệnh xơ cứng củ được xem xét đặc biệt vì chúng là các triệu chứng lâm sàng nặng nề nhất trong suốt cuộc đời của bệnh nhân. Đặc biệt động kinh cơn West (co thắt ở trẻ sơ sinh), các dạng co giật khác, thiểu năng trí tuệ, tự kỷ, rối loạn lo âu, rối loạn kiểm soát hành vi, rối loạn giấc ngủ và rối loạn thiếu tập trung được báo cáo phổ biến nhất trong y văn và được thấy trong thực hành lâm sàng hàng ngày. Co thắt ở trẻ sơ sinh, một loại co giật sớm và nặng, khởi phát thường từ 4 đến 8 tháng, xảy ra ở 10–30% trẻ bị xơ cứng. Cần điều trị tích cực vì động kinh dạng co thắt sẽ có nguy cơ cao tiến triển thành động kinh kháng trị và tăng nguy cơ bệnh tự kỷ sau này. Động kinh xảy ra ở gần 80% bệnh nhân xơ cứng củ, đôi khi cần phẫu thuật cắt bỏ củ xơ ở trong não để điều trị động kinh nếu kháng trị. Thiểu năng trí tuệ và chứng tự kỷ được báo cáo ở 40–50% bệnh nhân xơ cứng củ, với mức độ nghiêm trọng khác nhau. Gần đây, người ta dùng thuật ngữ rối loạn tâm thần kinh liên quan đến bệnh xơ cứng củ để mô tả về các tổn thương tâm thần kinh và có kế hoạch phát hiện, kiểm soát kịp thời [7].

V. ĐIỀU TRỊ

Điều trị bệnh xơ cứng củ là vừa điều trị triệu chứng vừa đặc hiệu. Đối với động kinh: thuốc chống co giật (đặc biệt là vigabatrin cho cơn giật co thắt ở trẻ sơ sinh) hoặc đôi khi tiến hành phẫu thuật động kinh. Đối với tổn thương da: kỹ thuật Dermabrasion hoặc laser. Đối với các vấn đề về hành vi tâm thần, chậm phát triển: học tập đặc biệt hoặc liệu pháp nghề nghiệp, phục hồi chức năng vận động và hành vi (có thể phối hợp với các thuốc an thần kinh). Đối với cao huyết áp do các vấn đề về thận: giảm huyết áp hoặc phẫu thuật để loại bỏ các khối u đang phát triển. Đối với các khối u ác tính và một số u lành tính: Everolimus, nhiều thuốc khác đang được nghiên cứu mở ra triển vọng điều trị đích [8].

Tất cả bệnh nhân cần được kiểm tra thường xuyên để phát hiện sớm các biến chứng của xơ cứng củ. Thông thường, các theo dõi sau đây được thực hiện: MRI sọ não để kiểm tra các biến chứng trong sọ ít nhất mỗi 3 năm. Siêu âm thận để kiểm tra khối u thận mỗi 3 năm ở trẻ ở độ tuổi đi học và mỗi 1 đến 2 năm ở người lớn. Ở trẻ gái ≥ 18 tuổi, sàng lọc khó thở khi gắng sức và khó thở hàng năm và chụp CT độ phân giải cao mỗi 5 đến 10 năm. Kiểm tra tâm lý thần kinh định kỳ và sàng lọc hành vi ở trẻ em để giúp lập kế hoạch hỗ trợ tại trường học và các can thiệp hành vi.

VI. TƯ VẤN DI TRUYỀN

Tuy xét nghiệm đột biến gen không phải là tiêu chuẩn bắt buộc để chẩn đoán bệnh xơ cứng củ nhưng xét nghiệm di truyền và tư vấn nên được cung cấp cho bất kỳ bệnh nhân hay gia đình có bệnh xơ cứng củ trong độ tuổi sinh sản. Nguy cơ sinh con thứ hai bị bệnh xơ cứng củ khi cha mẹ có đột biến gen (TSC1 và TSC2) là 50%. Nếu cha mẹ không mang gen đột biến, thì nguy cơ con thứ hai là khoảng 2%. Nếu một đứa trẻ chẩn đoán xơ cứng củ thì nên làm xét nghiệm di truyền xác định đột biến gen của đứa trẻ đó. Nếu tìm được đột biến gen ở đứa trẻ bị bệnh, bước tiếp theo là xét nghiệm di truyền cho bố và mẹ, nếu bố/mẹ mang gen đột biến thì cần phải xét nghiệm di truyền trước cấy ghép nếu muốn sinh con tiếp theo. Nếu không tìm được đột biến gen ở đứa trẻ bị bệnh, không cần xét nghiệm cho bố và mẹ nhưng khi mang thai lần tiếp theo cần khám thai, siêu âm tim thai định kỳ để phát hiện bệnh sớm. Anh chị em của những người bị xơ cứng củ phải được kiểm tra các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng của bệnh [7].

KẾT LUẬN

Bệnh xơ cứng củ là một rối loạn di truyền đa cơ quan chủ yếu ảnh hưởng đến não, thận, tim, da và phổi. Đó là một rối loạn quan trọng mà các bác sĩ đa khoa cần nhận biết do biểu hiện ở nhiều cơ quan và có các phương pháp điều trị cụ thể. Bệnh nhân xơ cứng củ có thể sẽ cần được đánh giá bởi nhiều bác sĩ chuyên khoa để điều trị sớm cho bệnh nhân.

Tư vấn di truyền rất quan trọng để chẩn đoán nguyên nhân, phát hiện sớm bệnh cho các anh chị em và đặc biệt tiên lượng cho những lần mang thai sau này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Randle S. C. (2017). Tuberous Sclerosis Complex: A Review. *Pediatric Annals*, **46(4)**, e166–e171.
2. Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ (2015). Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol,* **14**, 733–745.
3. Caban C, Khan N, Hasbani DM et al (2016). Genetics of tuberous sclerosis complex: Implications for clinical practice. *Appl Clin Genet*. **10**,1-8.
4. Au KS, Williams AT, Roach ES et al (2007). Genotype/phenotype correlation in 325 individuals referred for a diagnosis of tuberous sclerosis complex in the united states. Genet Med, **9(2)**, 88-100.
5. https://benhviennhitrunguong.gov.vn/benh-u-xo-cung-cu-bourneville.html

6. Northrup H, D Krueger D, and on behalf of the International Tuberous Sclerosis Complex Consensus Group (2013). Tuberous Sclerosis Complex Diagnostic Criteria Update. *Pediatr Neurol*, **49(4),** 243–254.
7. Daphne M. Hasbani1 And Peter B. Crino (2018). Tuberous sclerosis complex. Handbook of Clinical Neurology, **Vol. 148 (3rd series).** Neurogenetics, Part II.
8. Darling T: Sirolimus tại chỗ để điều trị phức hợp xơ cứng củ (TSC). JAMA Dermatol **154(7)**:761–762, 2018.