

24. BỆNH NIEMANN-PICK LOẠI C (Niemann-Pick Disease Type C)

CÁC ĐIỂM CHÍNH

THUẬT NGỮ

- Rối loạn dự trữ lipid di truyền lặn trên NST thường với cổ trướng thai nhi và gan lách to

HÌNH ẢNH

- Cổ chướng, ruột tăng âm và gan to là những biểu hiện hay gặp nhất
 - Phù thai cũng đã được báo cáo nhưng cổ trướng đơn độc thường gặp hơn
- Lách to phát triển vào cuối quý 2 và quý 3
- Bánh nhau dày ± đa ối

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÀNG ĐẦU

- Các rối loạn dự trữ lysosome khác
- Cytomegalovirus và các nhiễm trùng khác

BỆNH HỌC

- Các thay đổi gây bệnh di truyền lặn trên NST thường ở NPC1 (~ 90%) hoặc NPC2 (5%)
- Rối loạn enzyme dẫn đến vận chuyển cholesterol và tích tụ lipid bất thường trong hệ thống lysosom và endosome
- Kiểu hình lâm sàng khá đa dạng với khởi phát từ trước sinh đến khi trưởng thành

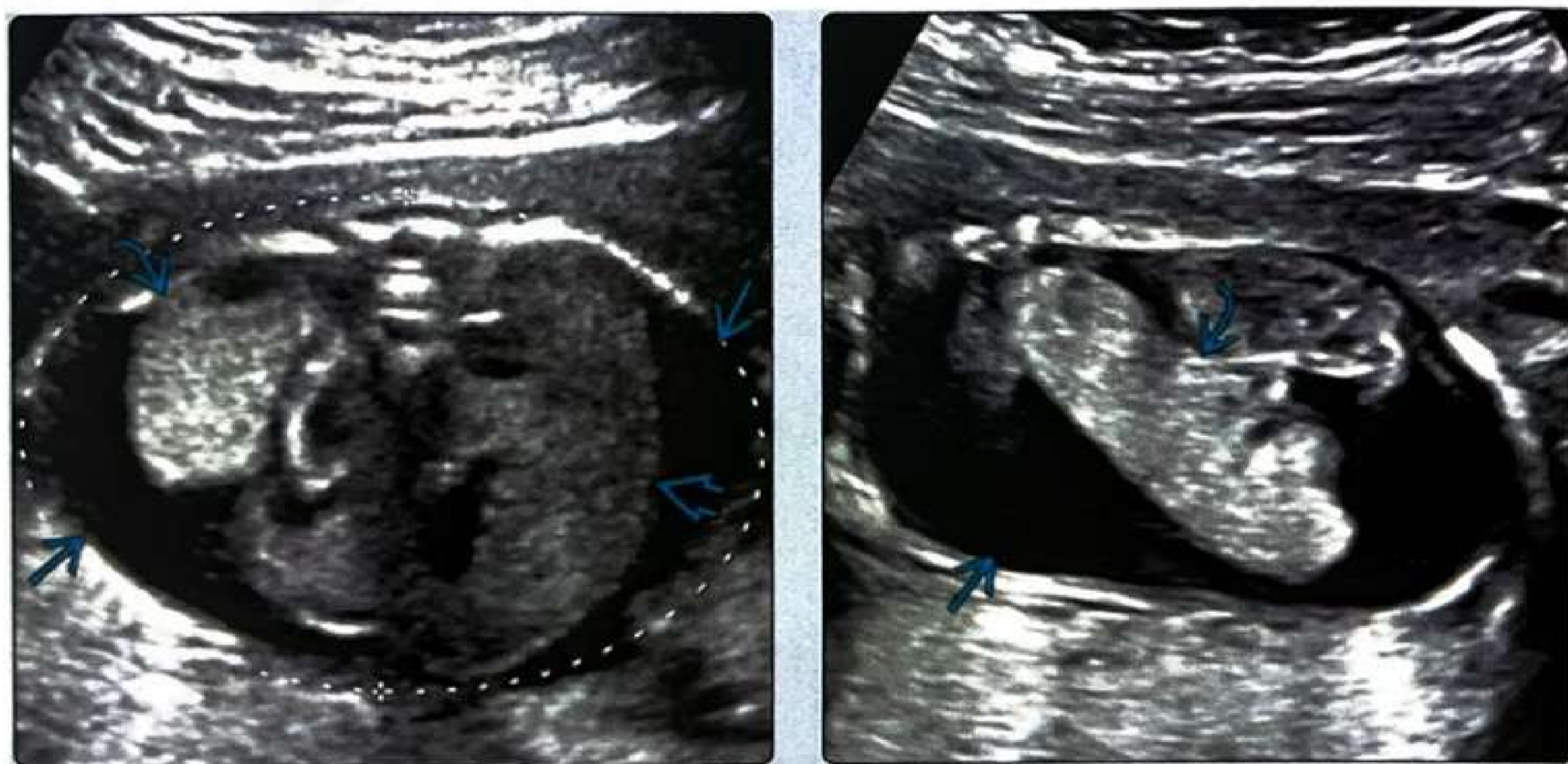
CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG






- Hiếm: 1 trên 100.000-150.000
- Trẻ sơ sinh: Cổ trướng, bệnh gan nặng kèm theo vàng da kéo dài, suy hô hấp

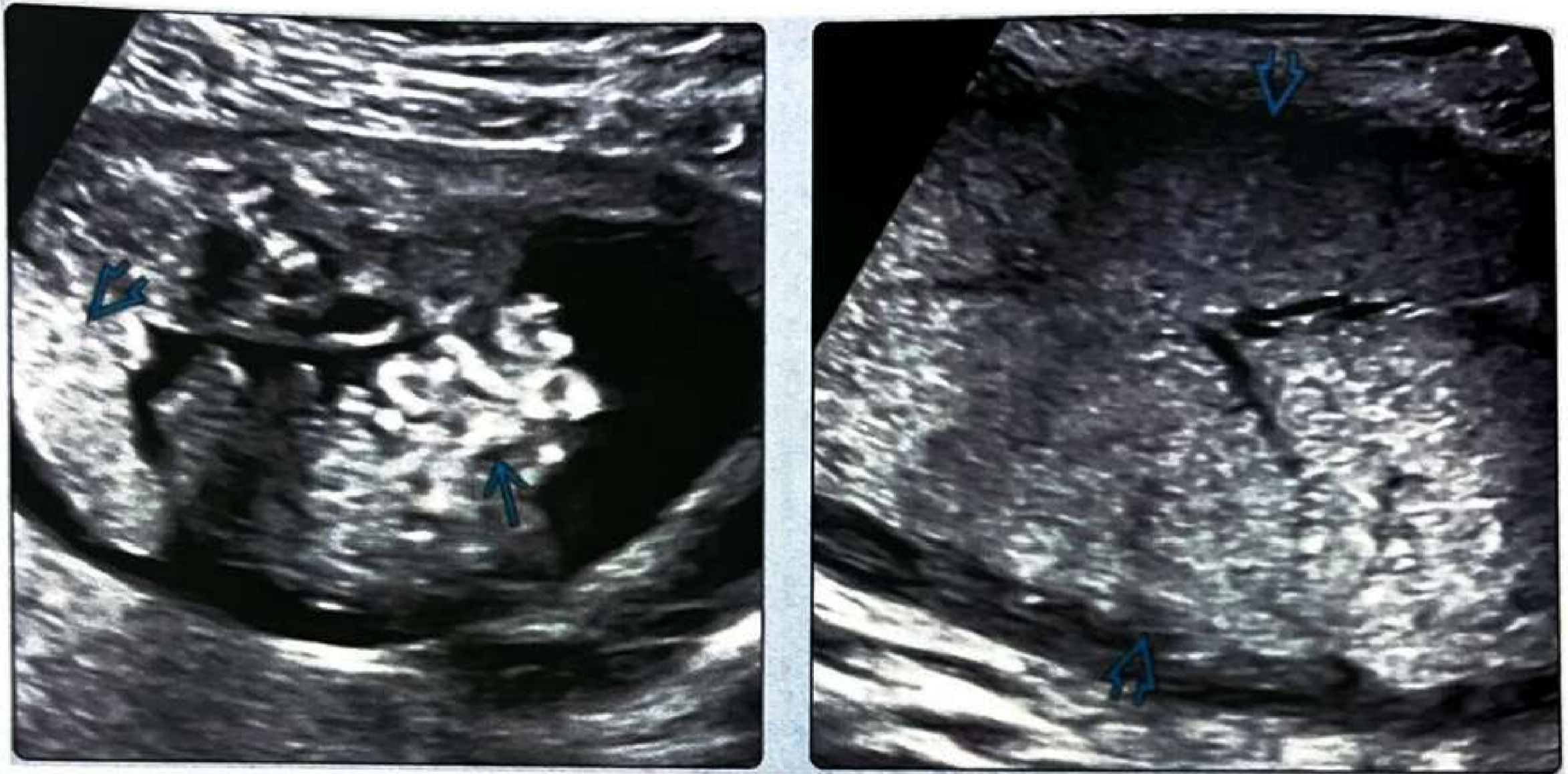
- Thời thơ ấu: Thất điều kín đáo (Insidious ataxia), liệt nhìn chăm chú theo chiều dọc trên nhân (vertical supranuclear gaze palsy), sa sút trí tuệ (dementia), rối loạn trương lực cơ và co giật




BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

- Xem xét ở thai nhi bị cổ trướng đơn độc và đánh giá gan to/lách to và bánh nhau dày
- Hỏi kỹ bệnh sử gia đình
 - Tăng nguy cơ khi kết hôn cận huyết
- Xem xét bảng gen/exome nếu nhiễm sắc thể bình thường và đánh giá nhiễm trùng âm tính



(Trái) Mặt cắt ngang bụng với cổ trướng đáng kể . Cổ trướng giúp thấy rõ lách thai nhi , cũng to như gan . Sau khi đánh giá, xét nghiệm âm tính với lệch bội NST và các nguyên nhân nhiễm trùng, sàng lọc người mang gen bệnh cho bố mẹ đã xác định rằng họ là những người mang gen bệnh ở NPC1. Thai nhi sau đó được xác định mắc NPD-C. (Phải) Thai nhi ở tuần thứ 25 bị cổ trướng lượng nhiều  và gan to  do tích tụ lipid trong gan.



(Trái) Hình ảnh khác từ cùng một thai nhi mắc NPD-C và cổ trướng cũng cho thấy ruột tăng âm . Thấy rõ lách to . **(Phải)** Ngoài dấu hiệu ở thai nhi còn thấy bánh nhau dày . Không giống như hầu hết các thai nhi có biểu hiện bệnh Niemann-Pick trước sinh, thai nhi này không bị đa ối; thay vào đó bị thiếu ối không rõ nguyên nhân.

BỆNH NIEMANN-PICK LOẠI C (Niemann-Pick Disease Type C)

THUẬT NGỮ

Các từ viết tắt

- Bệnh Niemann-Pick loại C (NPD-C, NPC)

Từ đồng nghĩa

- Bệnh Niemann-Pick vị thành niên; Bệnh hồ Neville

Định nghĩa

- Rối loạn dự trữ lipid di truyền lặn trên NST thường với cổ trướng thai nhi và gan lách to

HÌNH ẢNH

Đặc điểm chung

- Mạnh mẽ chẩn đoán tốt nhất
 - Cổ trướng thai nhi với gan lách to ± bánh nhau dày và đa ối

Dấu hiệu trên siêu âm

- Cổ trướng thai nhi, ruột tăng âm và gan to là những biểu hiện hay gặp nhất
 - Phù thai cũng đã được báo cáo nhưng cổ trướng đơn độc thường gặp hơn
- Lách to phát triển vào cuối quý 2 và quý 3
- Bánh nhau dày ± đa ối; nang bạch huyết (cystic hygroma)
- Quý 1: Độ mờ da gáy dày; xương mũi và dạng sóng Doppler ống tĩnh mạch bình thường

Dấu hiệu trên MR

- Não thai nhi được cho là bình thường nên thường không được chỉ định chụp MR
- Teo thủy nhộng, thể chai mỏng, teo não nhẹ là các dấu hiệu muộn

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Các rối loạn dự trữ lysosome khác

- Bệnh Mucopolipidosis I (sialidosis) do thay đổi gen gây bệnh ở NEU1: Gan lách to
- Mucopolysaccharidosis IVa (Morquio) do thay đổi gen gây bệnh ở GALNS: Phù thai
- Mucopolysaccharidosis IVb (GM1-gangliosidosis) do thay đổi gen gây bệnh ở GLB1: Phù thai/cổ trướng đơn độc
- Niemann-Pick loại A do thay đổi gen gây bệnh ở SMPD1: Bánh nhau dày
 - Khác với NPD-C; Niemann-Pick loại A gây tích lũy sphingomyelin, thường không biểu hiện kiểu hình ở thai nhi; ↑ ở Ashkenazi
- Gaucher do thay đổi gen gây bệnh ở GBA
 - Gan lách to kèm co cứng khớp (arthrogryposis); giãn não thất, đầu nhỏ; ↑ ở Ashkenazi

Cytomegalovirus/các nhiễm trùng khác

- Thai chậm tăng trưởng, giãn não thất, cổ trướng, vôi hóa nội sọ và gan, thiếu ối, ruột tăng âm, phù thai
- Chẩn đoán thai nhi nhiễm Cytomegalovirus bằng PCR nước ối hoặc huyết thanh mẹ

BỆNH HỌC

Đặc điểm chung

- Nguyên nhân

- Các thay đổi gây bệnh di truyền lặn trên NST thường ở NPC1 (~ 90%) hoặc NPC2 (5%)
- Mất đoạn/lặp đoạn exon; tái sắp xếp NST ở phần còn lại
- Rối loạn enzyme dẫn đến vận chuyển cholesterol và tích tụ lipid bất thường trong hệ thống lysosom và endosome
- Kiểu hình lâm sàng khá đa dạng với khởi phát từ trước sinh đến khi trưởng thành

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Biểu hiện kiểu hình

- Các dấu hiệu/triệu chứng hay gặp nhất
- Cổ trướng thai nhi với gan to và sau đó khởi phát lách to
- Các dấu hiệu/triệu chứng khác
- Phù thai với lượng dịch cổ trướng bất cân xứng so với các khoang khác
- Nang bạch huyết, độ mờ da gáy dày

Dịch tể học

- 1 trên 100.000-150.000

Diễn tiến tự nhiên và Tiên lượng

- Trẻ sơ sinh: Cổ trướng, bệnh gan nặng kèm theo vàng da kéo dài, suy hô hấp
- Phổi có thể có tế bào bọt (foam cells)
- Suy hô hấp do giảm khả năng khuếch tán
- Trẻ nhỏ: Giảm trương lực cơ và chậm phát triển vận động thường không có vấn đề về gan hoặc hô hấp

- Thời thơ ấu: Thất điều kín đáo (Insidious ataxia), liệt nhìn chăm chú theo chiều dọc trên nhân (vertical supranuclear gaze palsy), sa sút trí tuệ (dementia), rối loạn trương lực cơ và co giật
- Càng ngày càng khó ăn uống và khó nói, suy giảm nhận thức
- Biểu hiện tâm thần: Trầm cảm, tâm thần phân liệt ở tuổi vị thành niên
- Tử vong thường do viêm phổi hít (aspiration pneumonia)

Điều trị

- Không có phương pháp điều trị khỏi bệnh
- Rửa phế quản phế nang (Bronchoalveolar lavage) hỗ trợ trẻ sơ sinh mắc bệnh phổi thâm nhiễm (infiltrative pulmonary disease)
- Kiểm soát triệu chứng co giật và rối loạn trương lực cơ
- Chăm sóc hỗ trợ chung

BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

Các điểm cần lưu ý

- Cổ trướng đơn độc ở quý 2/quý 3: Cần đánh giá gan to/lách to và bánh nhau dày
- ↑ nguy cơ khi kết hôn cận huyết
- Xem xét bảng gen/exome nếu nhiễm sắc thể bình thường và đánh giá nhiễm trùng âm tính

Tài liệu tham khảo

1. Mardy AH et al: A system-based approach to the genetic etiologies of nonimmune hydrops fetalis. Prenat Diagn. 39(9):732-50, 2019

2. Ples L et al: First prenatal diagnosis of a Niemann-Pick disease type c2 revealed by a cystic hygroma: a case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 9:292, 2018
3. Colin E et al: In utero diagnosis of Niemann-Pick type c in the absence of family history. *JIMD Rep*. 28:105-10, 2016
4. Vanier MT: Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. *Prenat Diagn*. 22(7):630-2, 2002
5. Gene Reviews - Niemann-Pick Type C. Published January 26, 2000. Updated December, 10, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1296/>