

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**
ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



HOÀNG TIẾN TRỌNG NGHĨA

**PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
ĐIỆN CƠ ĐỒ VÀ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN
Ở NGƯỜI BỆNH
CHARCOT – MARIE – TOOTH**

Ngành: Nội khoa (Thần kinh)

Mã số : 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH – NĂM 2025

Công trình đã hoàn thành tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Mai Phương Thảo

PGS.TS. Nguyễn Lê Trung Hiếu

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận
án cấp trường họp tạivào hồi giờ.....
ngày.....tháng.....năm 2025

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ
CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

**1. Nghĩa HTT, Umapathi T, Duc NM, Hieu NLT,
Thao MP.**

Genetic landscape of Charcot-Marie-Tooth disease in Vietnam: A prospective multicenter study. J Neuromuscul Dis. 2025 Jan-Feb;12(1):22143602251313722. doi: 10.1177/22143602251313722. PMID: 39973457.

**2. Hoàng Tiến Trọng N, Nguyễn Lê Trung H,
Nguyễn Minh Đ, Mai Phương T.**

Đặc điểm bệnh Charcot-Marie-Tooth phân nhóm huỷ sợi trục và không phân loại được tại Việt Nam – một nghiên cứu quan sát đa trung tâm.

Tạp chí Y học Việt Nam. 2025;551(2). 10.51298/vmj.v551i2.14634

1. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1.1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Bệnh Charcot-Marie-Tooth (CMT) là bệnh lí thần kinh vận động-cảm giác di truyền phổ biến nhất với tỉ lệ hiện mắc trong khoảng từ 1/2500 đến 1/10000 tùy theo từng khu vực dân số. Bệnh gây yếu cơ, giảm khả năng vận động và rối loạn cảm giác chủ yếu ở tứ chi, kèm giảm phản xạ gân cơ. Teo cơ ngọn chi tiến triển lâu ngày gây biến dạng chi. Những khiếm khuyết này gây nhiều khó khăn trong sinh hoạt, ảnh hưởng cuộc sống đáng kể.

Chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa trên đặc điểm lâm sàng và kết quả điện cơ đồ. Vai trò chủ yếu của khảo sát điện dẫn truyền (Nerve conduction study – NCS) trong bệnh CMT nằm ở việc phân thành các nhóm: tốc độ dẫn truyền thần kinh (Nerve conduction velocity – NCV) bình thường, trung gian và nặng.

Hiện có >90 gen liên quan đến bệnh CMT, với hai kiểu biến thể chủ yếu là lặp *PMP22* (*PMP22* duplication – *PMP22dup*) và bất thường cấu trúc kích thước nhỏ. Tần suất biến thể phụ thuộc vào chủng tộc từng khu vực và tỉ lệ hôn nhân cận huyết. Do đó, xét nghiệm di truyền cho bệnh CMT nên dựa trên nguồn dữ liệu di truyền sẵn có ở mỗi khu vực.

Trong chẩn đoán di truyền bệnh CMT, bên cạnh khuếch đại đa đoạn dò dựa vào phản ứng nối (Multiplex ligation-dependent probe amplification – MLPA) để phát hiện *PMP22dup* – là biến thể thường gặp nhất, Sanger cũng có thể được sử dụng, nhưng chỉ đánh giá tuần tự từng gen riêng lẻ, tốn nhiều thời gian và chi phí. Trong 5 năm qua, giải trình tự gen thế hệ mới (Next-

generation sequencing – NGS) đã trở thành công cụ mạnh nhất, tăng độ nhạy chẩn đoán và cải thiện tính chi phí-hiệu quả, từ đó hỗ trợ chẩn đoán, điều trị, tiên lượng, phục vụ công tác tư vấn di truyền, giúp chẩn đoán sớm cho những người cùng huyết thống.

Bệnh CMT là tập hợp của nhiều rối loạn đa dạng về di truyền, nên lâm sàng và điện cơ giữa các người bệnh còn nhiều điểm không đồng nhất, phụ thuộc vào loại biến thể. Vì vậy, việc hiểu rõ toàn bộ phổ lâm sàng là rất quan trọng để chẩn đoán và điều trị chính xác, tránh nhầm lẫn với các chẩn đoán khác.

Việc mở rộng nguồn dữ liệu di truyền và kiểu hình tương ứng bằng kỹ thuật NGS, trong bối cảnh phát triển song hành cùng với các công cụ hiện đại giúp phân tích kiểu hình, không chỉ dừng lại ở phạm vi xác định nguyên nhân gây bệnh ở góc độ cá thể, hay tư vấn di truyền ở góc độ gia đình, mà còn là nền tảng để các nhà khoa học tiếp tục phát triển các phương pháp điều trị trúng đích. Dù vậy, dữ liệu di truyền của bệnh CMT ở các nước đang phát triển, đặc biệt ở khu vực Đông Nam Á vẫn chưa đầy đủ.

1.2. Mục tiêu nghiên cứu

Mục tiêu tổng quát: Phân tích đặc điểm lâm sàng, điện cơ đồ và biến đổi di truyền của người bệnh CMT Việt Nam.

Mục tiêu cụ thể:

1. Phân tích đặc điểm lâm sàng và kết quả điện cơ đồ của người bệnh CMT.
2. Phân tích biến đổi di truyền của người bệnh CMT.

1.3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh.

- Đối tượng và địa điểm: người bệnh CMT tại Bệnh viện Quân y 175, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh và Bệnh viện Nhi Đồng 2.
- Thời gian nghiên cứu: tháng 03/2022 – Tháng 12/2024.
- Tiêu chuẩn lựa chọn chính: Người bệnh thỏa các đặc điểm chẩn đoán bệnh CMT theo lâm sàng và điện cơ (theo Preston và Barbara) với các biểu hiện: yếu liệt và rối loạn cảm giác đối xứng (uru thể vận động), mạn tính, phụ thuộc chiều dài, mất phản xạ gân cơ, có thể biến dạng khớp và/hoặc teo cơ. Tiền căn gia đình là đặc điểm gợi ý, nhưng không có tiền căn gia đình không giúp loại trừ. NCS và EMG được thực hiện nhằm hỗ trợ chẩn đoán: bất thường dẫn truyền vận động và cảm giác và EMG biểu hiện kiểu bệnh thần kinh ngoại biên mạn tính. Người bệnh hoặc người giám hộ hợp pháp của bệnh nhi đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Phương pháp khảo sát bất thường di truyền: Tất cả người bệnh được thực hiện đồng thời MLPA nhằm phát hiện sự nhân đôi hoặc mất đoạn lớn của gen *PMP22/GJB1* và *MPZ/MFN2*, cùng với bộ gen CMT (NGS).
- Phương pháp phân tích số liệu: phân tích bằng R.

1.4. Những đóng góp mới của nghiên cứu

Đây là nghiên cứu khảo sát đặc điểm kiểu gen cùng với đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ trên người lớn nhất tại khu vực Đông Nam Á hiện tại, cung cấp bằng chứng về tần suất gen gây bệnh CMT, đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ theo từng nhóm gen, và khả năng chẩn đoán của MLPA cũng như NGS trên nhóm bệnh

này. Những thông tin về lâm sàng có thể giúp tiên lượng tốt hơn những người bệnh CMT khi đã có kết quả di truyền.

Từ những thông tin trên, nghiên cứu đã đề xuất được chiến lược tiếp cận chẩn đoán di truyền cho bệnh lí CMT: đánh giá tốc độ dẫn truyền dây thần kinh vận động (Motor nerve conduction velocity – MNCV) của dây thần kinh trụ và giữa với ngưỡng cắt 38 m/s, từ đó quyết định MLPA hay NGS. Chiến lược này giúp tối ưu tính chi phí-hiệu quả trong chẩn đoán trên lâm sàng.

1.5. Bộ cục của luận án

Luận án được trình bày trong 117 trang, với bộ cục bao gồm: Đặt vấn đề (2 trang), Tổng quan tài liệu (27 trang), Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang), Kết quả (37 trang), Bàn luận (30 trang), Kết luận (2 trang) và Kiến nghị (2 trang). Để minh họa cho kết quả, luận án sử dụng 20 bảng, 9 hình và biểu đồ. Luận án đã tham khảo và trích dẫn 124 tài liệu, trong đó có 2 tài liệu tiếng Việt và 122 tài liệu tiếng Anh.

2. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ

CMT là bệnh đa dây phụ thuộc chiều dài, khởi phát sớm, yếu cơ ngón chi (chân rồi tay), giảm/mất cảm giác, biến dạng bàn chân và mất phản xạ gân cơ. MNCV giảm rất sớm và ổn định theo thời gian, hữu ích để nhận diện khi triệu chứng còn nhẹ.

Phân nhóm: CMT1 (hủy myelin) có MNCV giảm rõ ($\approx 15-30$ m/s), mức độ nặng chủ yếu do mất sợi trục thứ phát. CMT2 (sợi trục) thường bảo tồn MNCV, tương quan tổn thương thần kinh và sức cơ rõ; ngưỡng MNCV 38 m/s giúp phân định CMT1

và CMT2. CMT trung gian có MNCV 25–45 m/s, phản ánh bất thường cả myelin và sợi trục. CMT3 khởi phát rất sớm, hủy myelin nặng, MNCV/SNCV rất thấp (<10 m/s). CMT4 di truyền lặn NST thường, khởi phát trước 2 tuổi, yếu/teo ngọn chi tiến triển đến mất khả năng đi lại. CMTX1 thuộc di truyền trội liên kết X, nam nặng hơn, không di truyền từ cha sang con trai; có xu hướng phải tàn phế ở tuổi 50–60.

2.2. Khảo sát di truyền trong bệnh Charcot-Marie-Tooth

Kỹ thuật Sanger cho phép đọc trình tự chính xác của từng gen, là “tiêu chuẩn vàng” để xác nhận các đột biến điểm (single nucleotide variantn – SNV) nghi ngờ, tuy nhiên có hạn chế là phải khảo sát từng gen làm tính chi phí-hiệu quả thấp, và không phát hiện được lặp/mất đoạn lớn. NGS là công cụ mạnh nhất hiện nay để khảo sát SNV, cho phép khảo sát nhiều gen trong bảng gen cùng lúc, giúp giảm chi phí so với Sanger. WGS chỉ áp dụng khi cần mở rộng chẩn đoán; do độ nhạy cao nên cần Sanger xác nhận để hạn chế dương tính giả. MLPA dùng đầu dò lai đặc hiệu, từ đó phát hiện hiệu quả các CNV (lặp/mất đoạn ≥ 30 –60 bp), bổ sung cho kết quả khảo sát SNV từ NGS khi cần.

Những khuyến cáo gần đây (Pháp 2022, Tây Ban Nha 2024) đề xuất MLPA đầu tay trước khi khảo sát bảng gen bằng NGS. Những kết quả SNV thu được nên được diễn giải theo ACMG 2015 dựa vào tổ hợp tiêu chí từ dữ liệu quần thể, chứng cứ về chức năng của gen, và đặc điểm di truyền của gia đình (ví dụ thông tin về *de novo*). Hiện nay, các công cụ đã được xác minh

nhu InterVar, VarSome, Mastermind giúp chuẩn hoá quy trình phân loại SNV theo ACMG 2015.

2.3. Chẩn đoán, phân loại và tiên lượng bệnh CMT

Chẩn đoán CMT khi người bệnh có bệnh đa dây vận động– cảm giác tiến triển chậm, khởi phát sớm, tiền căn gia đình, bàn chân vòm; được củng cố bởi NCS và EMG. Xét nghiệm di truyền giúp chẩn đoán xác định, nhưng vẫn có thể âm tính. Do đó, chẩn đoán cần dựa trên toàn bộ dữ kiện lâm sàng, điện cơ, và di truyền.

Để đánh giá mức độ nặng của bệnh cần sử dụng các thang điểm như: tổng điểm MRC (đơn giản, tin cậy nhưng không bao gồm đánh giá cảm giác và điện sinh lý); CMTES (đánh giá nhanh, nhất quán, nhưng vẫn chưa toàn diện); và CMTNS2 (bao gồm triệu chứng cơ năng–thực thể và chỉ số điện sinh lý, phù hợp theo dõi dọc và thử nghiệm lâm sàng nhưng lại tốn thời gian).

Phân loại bệnh CMT chủ yếu dựa vào MNCV: thể hủy myelin (CMT1, MNCV thường <38 m/s) và thể sợi trục (CMT2, MNCV ≥ 38 m/s). Về kiểu gen: khoảng 70–80% trường hợp CMT1A có mang lặp đoạn 1,5 Mb chứa *PMP22*. Biến thể của *MPZ* chiếm 10–12% thể hủy myelin; *MFN2* chiếm khoảng 20% thể sợi trục; và *GJB1* hiện diện ở ~90% trường hợp CMTX1.

Trước khi có NGS, một số tác giả như Saporta sử dụng tuổi khởi phát và MNCV để ưu tiên khảo sát bốn gen phổ biến (*PMP22*, *GJB1*, *MPZ*, *MFN2*) chiếm >90% số ca có kết quả dương tính. Hiện nay, các quy trình đều khuyến cáo sử dụng MLPA để khảo sát *PMP22*dup, phối hợp với bảng gen bằng NGS rồi đối chiếu với dữ liệu lâm sàng và điện cơ.

2.4. Biến đổi di truyền và liệu pháp điều trị tương ứng trong bệnh CMT

Về cơ chế và đích điều trị: *PMP22* (CMT1A) xảy ra lặp đoạn 17p12, với biểu hiện quá mức một số protein gây hủy myelin. Do đó, can thiệp nhắm đến điều biến giảm biểu hiện (siRNA/ASO), phối hợp PXT3003 (baclofen–sorbitol–naltrexone), và bổ sung phospholipid nhằm phục hồi myelin. *MPZ* (CMT1B) có cơ chế liên quan stress lưới nội chất/đáp ứng protein không gấp cuộn. Các thử nghiệm tiền lâm sàng gợi ý curcumin giảm stress và cải thiện biệt hóa tế bào Schwann. Biến thể *MFN2* (CMT2A) làm bất thường hoạt động ti thể. Các nhà khoa học đang nghiên cứu sử dụng mitofusin agonists và hỗ trợ CoQ10. Bất thường gen *GJB1* (CMTX1) gây rối loạn connexin-32, cho đến nay việc sử dụng liệu pháp thay thế gen trong CMTX1 còn gặp nhiều thách thức.

Về tư vấn di truyền, không bắt buộc sàng lọc CMT ở những trẻ có nguy cơ nhưng chưa biểu hiện, nên ưu tiên theo dõi và chỉ định điện cơ hoặc khảo sát di truyền khi bắt đầu có biểu hiện. Đối với những người trưởng thành, có thể cân nhắc cấy phôi khi đã xác định có biến thể của gen trong gia đình.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh.

3.2. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu: người bệnh CMT tại Bệnh viện Quân y 175, Bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Bệnh viện Nhi Đồng 2.

- Thời gian và địa điểm: tại Bệnh viện từ 03/2022 - 12/2024.

Tiêu chuẩn chọn vào: Người bệnh đa dây thần kinh thoả các đặc điểm chẩn đoán bệnh CMT theo lâm sàng và điện cơ (theo Preston và Barbara gồm các đặc điểm sau:

1. Lâm sàng: yếu liệt và rối loạn cảm giác đối xứng (trụ thể vận động), mạn tính, phụ thuộc chiều dài, mất phản xạ gân cơ, có thể biến dạng khớp và/hoặc teo cơ.
2. Tiền căn gia đình: là đặc điểm gợi ý, nhưng không có tiền căn gia đình không giúp loại trừ.
3. NCS và EMG được thực hiện nhằm hỗ trợ chẩn đoán: bất thường dẫn truyền vận động và cảm giác và EMG biểu hiện kiểu bệnh thần kinh ngoại biên mạn tính.
4. Người bệnh hoặc người giám hộ hợp pháp của bệnh nhi đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có một trong các tiêu chí sau:

1. Có khả năng nguyên nhân gây bệnh thần kinh ngoại biên mạn tính khác như: CIDP, HSN hoặc HMN và các bệnh lí đa hệ, bao gồm thất điều Friedreich, bệnh Refsum và bệnh thần kinh do rối loạn chức năng ti thể.
2. Không thu thập đủ số liệu phục vụ nghiên cứu.

3.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện, không xác suất, lấy trọn mẫu trong khoảng thời gian nghiên cứu, với cỡ mẫu thu thập được là 43 trường hợp.

3.4. Các biến số chính quan trọng

- Đặc điểm nhân khẩu học: tuổi là biến định lượng, giới là biến định tính gồm 2 giá trị “có” hoặc “không”, người bệnh đầu hệ là

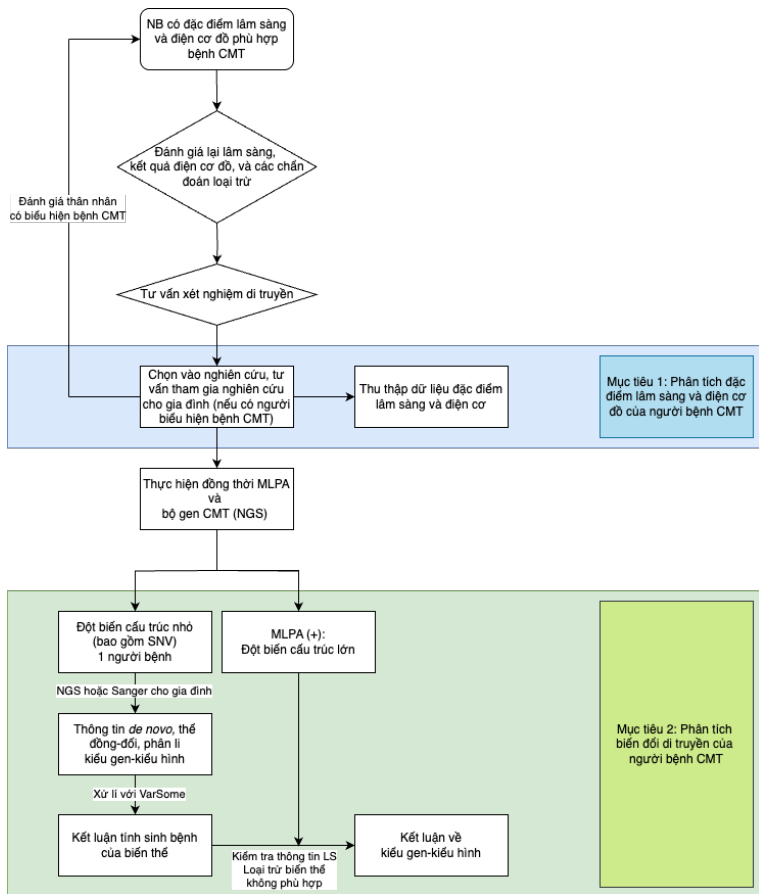
biến nhị phân gồm 2 giá trị “có” hoặc “không”, tiền căn gia đình dòng nam, tiền căn gia đình dòng nữ.

- Biến số lâm sàng: tuổi và chi khởi phát, sức cơ, teo cơ, bàn chân vòm, loét chân, giảm cảm giác sờ thô sơ/cảm giác đau/cảm giác rung âm thoa/cảm giác vị thế, phản xạ gân cơ.

- Biến số điện cơ: thời gian tiềm và tốc độ dẫn truyền vận động, biên độ điện thế co cơ toàn phần, thời gian tiềm và tốc độ dẫn truyền cảm giác, biên độ điện thế hoạt động thần kinh cảm giác, hiện tượng mất phân bố thần kinh và tái phân bố thần kinh.

- Biến số đặc điểm di truyền: tồn tại biến thể là biến nhị phân với 2 giá trị “có”/“không”, tên gen, vị trí biến thể trên gen, loại biến thể, cơ chế biến thể, khả năng gây bệnh, biến thể mới, *de novo*.

3.5. Quy trình nghiên cứu và thu thập dữ liệu



Hình 3.1. Sơ đồ nghiên cứu

3.6. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trường Đại học và Hội đồng đạo đức Bệnh viện.

3.7. Phương pháp thống kê

Số liệu được phân tích bằng phần mềm R.

4. KẾT QUẢ

Từ 03/2022 - 12/2024, chúng tôi tuyển chọn 51 người bệnh từ 5–60 tuổi. Trong đó, 15 người bệnh thuộc 7 gia đình không có quan hệ huyết thống. Không gia đình nào có hôn nhân cận huyết. Như vậy, chúng tôi ghi nhận được 43 trường hợp đầu hệ.

4.1. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của người bệnh Charcot-Marie-Tooth

4.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

- Trong 43 người, có 29 nam (67,4%) và 14 nữ (32,6%). Tuổi khởi phát chủ yếu: 6-15 tuổi, chiếm 48,8%, tiếp theo là 16-40 tuổi với 27,9%. Số trường hợp khởi phát bệnh <6 tuổi chiếm 18,6%, trong khi chỉ có 4,7% bệnh nhân khởi phát sau 40 tuổi.
- Nam và nữ đều có độ tuổi khởi phát trong 6-15 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất và tương đương: nữ 50% và nam 52%. Chỉ <10% số người bệnh khởi phát sau 40 tuổi ở cả hai giới. Đối với nữ, tỉ lệ khởi phát 0-5 tuổi cao hơn nhóm khởi phát 16-40 tuổi (29% so với 14%), trong khi đó nam giới lại có hiện tượng ngược lại với khởi phát 0-5 tuổi là 10%, còn khởi phát 16-40 tuổi là 34%.
- So với nhóm tổn thương sợi trục, nhóm hủy myelin có tỉ lệ cao hơn về số người bệnh mất phản xạ gân cơ không tương xứng với mức độ yếu cơ (85,7% so với 64,7%).
- Mất phản xạ gân cơ bất tương xứng với mức độ yếu cơ hiện diện ở 76,7% người. Bàn chân vòm một hoặc hai bên có ở 88,4% (38/43) người bệnh, với tỉ lệ ở từng thể bệnh CMT tương đồng, dao động 83,3-90%. Tỉ lệ bàn chân vòm hai bên là 81,4% (35/43).

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của nhóm bệnh Charcot-Marie-Tooth thể hủy myelin

- Trong 20 người bệnh CMT thể hủy myelin, nam chiếm 75%.
- Tuổi khởi phát 6–15 chiếm ưu thế với 60% (12/20), theo sau là nhóm 16–40 và 0–5 tuổi, mỗi nhóm chiếm 20% (4/20).
- Người bệnh mang *PMP22*dup thường có MRC cao hơn nhưng lại đến khám ở độ tuổi nhỏ hơn, với 50% trường hợp <13 tuổi. Ngược lại, 75% người bệnh thuộc các dạng hủy myelin khác đến khám >26 tuổi và có MRC thấp hơn. Tuy nhiên, dù chức năng tốt hơn, những người mang *PMP22*dup lại có MNCV thấp hơn.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của nhóm bệnh Charcot-Marie-Tooth thể hủy sợi trục

- Trong 17 người mắc bệnh CMT thể hủy sợi trục, nam chiếm 70,6%. Tuổi khởi phát chủ yếu là 6–15 tuổi (8/17, 47,1%), tiếp đến là 16–40 tuổi (6/17, 35,3%), còn 0-5 tuổi chỉ chiếm 17,6% (3/17). Tại thời điểm đánh giá, tuổi trung vị của nhóm là 16.
- 23,5% (4/17) người bệnh ghi nhận tiền sử gia đình.
- Nhóm mang biến thể *MFN2* có khởi phát <6 tuổi nhiều hơn nhóm hủy sợi trục do gen khác (25% so với 7,7%), với tiền căn gia đình lên đến ½ trường hợp (gấp 3,2 lần nhóm không mang biến thể *MFN2*), và biểu hiện lâm sàng và điện cơ đồ nặng hơn.

4.1.4. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của nhóm bệnh Charcot-Marie-Tooth không phân loại được

- 14% (6/43) người bệnh không thể xác định được thể tổn thương hủy myelin hay sợi trục. Trong nhóm này, tỉ lệ nam:nữ = 2:1. Tuổi

khởi phát <5 tuổi thường gặp nhất (50%), theo sau là nhóm khởi phát ở 16–40 tuổi với 33,3% và nhóm 6–15 tuổi với 16,7%.

- Không người bệnh nào có tiền căn gia đình.

- Tỷ lệ người bệnh mất phản xạ gân cơ bất tương xứng với mức độ yếu cơ là 83,3%. Điểm MRC trung vị đạt 54.

4.2. Biến đổi di truyền của người bệnh Charcot-Marie-Tooth

4.2.1. Tần suất các biến thể

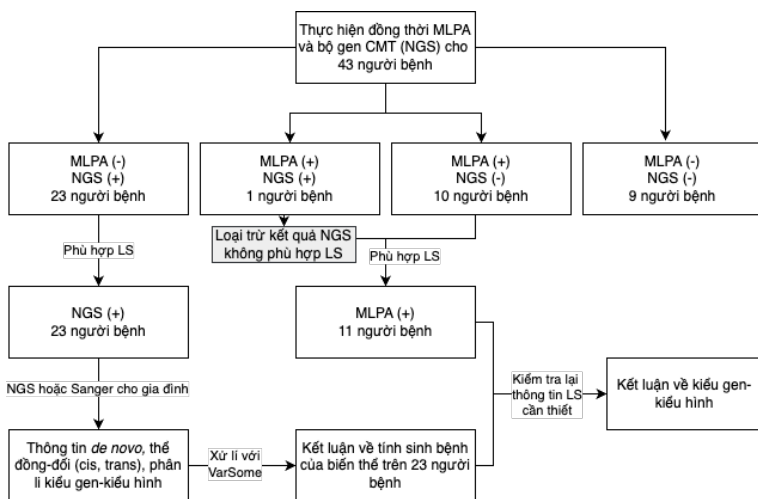
- 23/43 người bệnh mang 25 biến thể ứng viên riêng biệt, trong đó: 15 biến thể (60%) phân loại P, 5 biến thể (20%) LP và 5 biến thể (20%) VUS. Sau khi loại trừ VUS, tỷ lệ chẩn đoán của NGS là 41,9% số người bệnh (18/43) và tỷ lệ chẩn đoán kết hợp đối với nhóm biến thể P/LP khi sử dụng cả hai phương pháp MLPA và NGS là 67,4% (29/43).

- Phát hiện năm biến thể mới: NM_000166(GJB1):c.284T>C (P) và NM_002180(IGHMBP2):c.1132G>A (LP); cùng ba biến thể VUS là NM_000530 (MPZ):c.553C>G, NM_000304 (PMP22):c.335_337dup và NM_001031714 (INF2):c.454A>G.

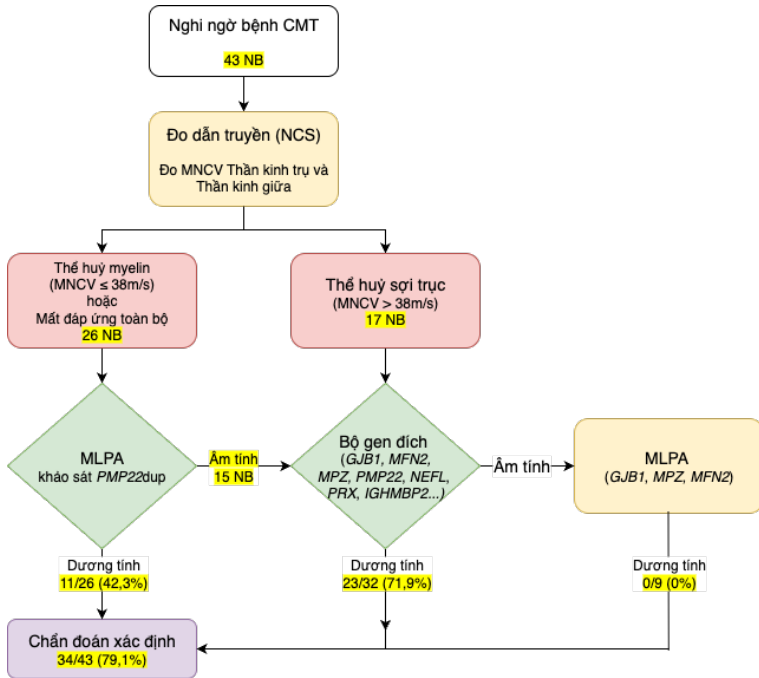
- Tỷ lệ phát hiện bất thường trên bảng gen bằng NGS là 53,5%, trong đó các biến thể được xác định trên các gen gồm: *GJB1*, *MFN2*, *NEFL*, *PRX*, *INF2*, *DHTKD1*, *IGHMBP2*, *LRSAM1*, *MPZ* và *PMP22*. Khi sử dụng MLPA, tỷ lệ phát hiện *PMP22*dup là 25,6% và không có trường hợp nào phát hiện *PMP22*del.

- *GJB1* và *MFN2* là gen phổ biến thứ hai và thứ ba trong quần thể người mắc bệnh CMT khảo sát, chiếm lần lượt 20,6% và 17,6% trường hợp có xét nghiệm di truyền dương tính. Kết hợp

MPZ, bốn gen này chiếm 82,4% (28/34) số trường hợp có bất thường di truyền được phát hiện.



Hình 4.1. Lưu đồ tóm tắt kết quả phân tích gen



Hình 4.2. Giá trị chẩn đoán trong bệnh CMT của MLPA và NGS trong giả định khảo sát tuần tự dựa vào MNCV

4.2.2. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ tương ứng với các kiểu đột biến

- Cả hai người bệnh mang SNV trên *PMP22* đều là nữ, không có tiền căn gia đình, khởi bệnh trước 16 tuổi, bàn chân vòm, teo cơ phần ngón tứ chi, mất phản xạ gân cơ toàn bộ và mất đáp ứng toàn bộ dây thần kinh trên NCS.

- 5/7 người bệnh khởi phát từ 6-16 tuổi, hai trường hợp biểu hiện muộn ở độ tuổi 16-40 tuổi (NB7) và 40-45 tuổi (NB1). Ngoại trừ NB7, các người bệnh còn lại đều có đặc điểm chung: giới nam, MNCV 25–45 m/s, giảm biên độ CMAP của các dây thần kinh ở chi trên, yếu ngón chi mức độ trung bình với mức độ yếu cơ tối đa là 3/5 (MRC). Người bệnh có kiểu hình nhẹ nhất là người bệnh 10 tuổi, chỉ yếu ngón tứ chi 4/5, cảm giác bình thường. So với người bệnh lớn tuổi nhất (57 tuổi) có yếu nặng gấp lòng bàn chân (0/5 MRC) và mất đáp ứng toàn bộ dây thần kinh.

- 5/6 người bệnh mắc MFN2 có khởi phát <16 tuổi và đều biểu hiện lâm sàng về vận động nặng nề ($mRS \leq 3/5$), còn người bệnh duy nhất khởi phát >16 tuổi chỉ yếu gấp lưng bàn chân 4/5. Xét về điện cơ đồ, 1/6 (16,7%) người bệnh có giá trị MNCV là 25,1 m/s, tất cả những người bệnh còn lại đều có MNCV > 38 m/s.

- Cả hai người bệnh mang biến thể sai nghĩa trên *MPZ* đều yếu 4/5 chức năng gấp lưng bàn chân, giảm tất cả mô thức cảm giác phần ngón tứ chi và mất phản xạ gân cơ toàn thể. Trên điện cơ đồ, người bệnh có khởi phát sớm trước 6 tuổi (có biến thể phân nhóm gây bệnh thuộc nhóm P), có mất đáp ứng trên toàn bộ dây thần kinh. Trong khi đó, người bệnh khởi phát trong khoảng 6-16 tuổi (có biến thể VUS) chỉ giảm nhẹ biên độ CMAP quanh ngưỡng bình thường ở cả dây thần kinh trụ và thần kinh giữa.

- Chỉ có một người bệnh mang hai biến thể vô nghĩa thuộc phân nhóm sinh bệnh P/LP trên *PRX* ở thể dị hợp. Người bệnh khởi phát sớm trước sáu tuổi, ảnh hưởng phụ thuộc chiều dài với chi dưới bị nặng hơn chi trên cả về vận động lẫn cảm giác.

- Chỉ có một người bệnh mang hai biến thể sai nghĩa thuộc nhóm P/LP trên *IGMBP2* ở thể dị hợp đối với khởi phát kiểu hình lâm sàng là bệnh lý đa dây thần kinh phụ thuộc chiều dài lúc sáu tuổi.
- Các gen chỉ có một biến thể duy nhất được phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi là *DHTKDI*, *INF2*, *LRSAMI* và *NEFL*.

5. BÀN LUẬN

5.1. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của người bệnh CMT

Tỉ lệ nam/nữ xấp xỉ 1,9:1, tương đồng với kết quả từ một nghiên cứu duy nhất trước đây về bệnh CMT tại Việt Nam với tỉ lệ 1,6:1. Hiện tượng chênh lệch tỉ lệ nam/nữ trong nghiên cứu về bệnh CMT tại Việt Nam có thể do nam giới là yếu tố nguy cơ thật sự của mắc bệnh CMT đối với quần thể người Việt, tuy nhiên không có đủ cơ sở vững chắc về mặt sinh học để minh chứng.

Tỉ lệ khởi phát của nữ giới trong độ tuổi 0-5 tuổi cao gấp đôi nhóm nữ giới trong độ tuổi 16-40 (29% so với 14%), trong khi đó giới nam có hiện tượng ngược lại: 0-5 tuổi chiếm 10% và 16-40 tuổi chiếm 34%. Hiện tượng này có thể liên quan đến các gen/biến thể trong mỗi nhóm.

Tiền căn gia đình gợi ý bệnh CMT ghi nhận ở 16,3% bệnh nhân, tương tự báo cáo Nguyễn Lê Trung Hiếu (2022) là 16,1% (5/31), nhưng lại thấp hơn rất nhiều so với các khu vực như Brazil (24,8%), Đài Loan (58,6%), Anh (48%) và Mỹ (61%). Sự khác biệt này có thể liên quan đến tần suất xuất hiện *de novo* cũng như tính thấm và độ biểu hiện kiểu hình trong từng quần thể.

Không có trường hợp nào biểu hiện loét chi và cụt chi, tương tự như các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam.

Khi so sánh với nghiên cứu năm 2022 của Nguyễn Lê Trung Hiếu, tỉ lệ người bệnh có bàn chân vòm trong nghiên cứu của chúng tôi cao gấp 1,3 lần (88,4% so với 71,9%). Khi xét về biểu hiện bàn chân vòm ở cả 2 bên, tỉ lệ người bệnh có biểu hiện này là 81,4%, phù hợp với báo cáo tại nước ngoài là khoảng 78%.

5.1.1. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của nhóm bệnh CMT thể hủy myelin

Bất tương xứng giữa phản xạ gân cơ và sức cơ thường được xem như dấu hiệu đặc trưng của bệnh lý hủy myelin ngoại biên. Dù mức độ yếu cơ và bất thường phản xạ gân cơ có thể thay đổi đáng kể theo từng phân nhóm bệnh CMT cũng như tùy theo biến thể căn nguyên, các đặc điểm lâm sàng của các người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi lại tương đối đồng nhất.

Tình trạng mất chức năng vận động trên lâm sàng ở cả hai nhóm khá tương đồng với trung vị của biên độ CMAP của dây thần kinh giữa và trụ, song lại không tương xứng với MNCV. Tương tự, Hattori (2003), Manganelli (2016) đã báo cáo rằng chính biên độ CMAP, chứ không phải MNCV, mới là yếu tố liên quan chặt chẽ hơn đến độ nặng trên lâm sàng của CMT.

5.1.2. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của nhóm bệnh CMT thể hủy sợi trục

Ghi nhận 17 người bệnh CMT thể hủy sợi trục, nam giới chiếm 70,6%, cao hơn nhiều so với tỉ lệ nam giới báo cáo bởi Feely (2011) là 57,6%. 4 trường hợp mang biến thể *MFN2* khởi phát sớm hơn phần lớn thể sợi trục khác. Những nghiên cứu trước đây cũng cho kết quả tương tự: người bệnh mắc CMT thể hủy sợi

trục nhưng không có biến thể trên *MFN2* sẽ biểu hiện muộn hơn, còn nhóm biến thể *MFN2* sẽ có gần 80% biểu hiện <20 tuổi.

Nếu so sánh tiền căn gia đình trong nhóm bệnh CMT hủy sợi trục, tỉ lệ người bệnh có biến thể trên *MFN2* có tiền căn gia đình cao hơn hẳn so với nhóm còn lại (50% (2/4) so với 15,4% (2/13). Tiền căn gia đình từng là đặc điểm quan trọng mà nhiều tác giả dùng để quyết định khảo sát *MFN2*. Tuy nhiên, hiện với sự phát triển của NGS thì tiếp cận đơn lẻ này không còn hợp lí.

Nhóm biến thể *MFN2* ghi nhận MRC trung vị là 55,5, trong khi nhóm thể hủy sợi trục khác đạt 58 điểm. MNCV thấp nhất đo được là 47,5 m/s ở nhóm *MFN2* và 50 m/s ở nhóm thể sợi trục khác. Điều này cho thấy nhóm mang biến thể *MFN2* yếu cơ nặng hơn - tương ứng với ảnh hưởng nhiều hơn trên điện cơ.

5.1.3. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của nhóm bệnh CMT không phân loại được

Điểm MRC trung vị đạt 54, thấp hơn so tất cả các nhóm còn lại trong bệnh CMT thể hủy myelin và bệnh CMT thể hủy sợi trục. Kết quả này phù hợp với mức độ nặng trên điện cơ đồ.

5.2. Biến đổi di truyền của người bệnh CMT

5.2.1. Tần suất các biến thể

Kết hợp MLPA và NGS đã giúp phát hiện tỉ lệ biến thể là 67,4% (29/43), tương đương với tỉ lệ báo cáo trong một nghiên cứu tại Đài Loan (73,1%). Đa phần, các nghiên cứu từng thực hiện đều cho kết quả tổng tỉ lệ biến thể trên các gen *PMP22*, *GJB1*, *MFN2* và *MPZ* chiếm khoảng 90% các trường hợp được xác nhận di truyền, bất kể sự khác biệt về chủng tộc. Tần suất của

bốn gen phổ biến nhất trong quần thể của chúng tôi tương đồng với thế giới ($PMP22 > GJB1 > MFN2 > MPZ$).

Tỉ lệ bất thường di truyền trong nhóm bệnh CMT thể hủy myelin và sợi trục là 17/20 (85%) và 11/17 (64,7%). 100% (6/6) trường hợp không phân loại được trong nghiên cứu của chúng tôi đều phát hiện thấy bất thường di truyền. Do đó, cần lưu ý giải thích về mặt dự đoán khả năng kết quả dương tính hoặc âm tính cho người bệnh và thân nhân căn cứ theo kiểu hình lâm sàng.

5.2.2. Đặc điểm lâm sàng tương ứng với các kiểu đột biến

- SNV trên *PMP22* (CMT1E): 3 trường hợp tại Việt Nam đều là nữ, không có tiền căn gia đình, khởi phát <16 tuổi, có bàn chân vòm, teo cơ phần ngón tứ chi, mất phản xạ gân cơ và mất đáp ứng toàn bộ dây thần kinh trên NCS. Jung (2022) nghiên cứu 21 gia đình Hàn Quốc có SNV trên *PMP22* cho thấy tuổi khởi phát trung bình là 12,8, có >80% trường hợp biến dạng bàn chân, mức độ tàn phế nặng nề hơn CMT1A và >60% trường hợp không khảo sát được MNCV. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy điểm tương đồng giữa các biến thể trên người Việt với các dân tộc khác.

- *GJB1*: Tỉ lệ nam:nữ = 7:1 nếu xét toàn bộ đoàn hệ. Điều này có thể lý giải bằng kiểu hình lâm sàng nhẹ hơn ở nữ giới. Ngoại trừ người bệnh mang biến thể mới phát hiện là c.284T>C, các người bệnh còn lại mang các biến thể đã được báo cáo trước đây trong y văn và đều có đặc điểm điển hình của CMTX1: MNCV 25–45 m/s, giảm biên độ CMAP của các dây thần kinh chi trên, yếu ngón chi mức độ trung bình với mức yếu cơ tối đa là 3/5 (MRC).

- *MFN2*: kiểu hình chính là tổn thương sợi trục, với 10%-20% trường hợp sẽ có kiểu hình trung gian – những trường hợp này sẽ bị bỏ sót nếu chỉ chọn lựa kiểu hình huỷ sợi trục khi phân tích.
- *MPZ*: cả hai người bệnh đều yếu 4/5 chức năng gập lưng bàn chân, giảm tất cả mô thức cảm giác phần ngọn tứ chi và mất phản xạ gân cơ tứ chi. Khi xét về tuổi khởi phát và NCS, người bệnh mang c.405A>G có khởi phát sớm <6 tuổi kèm mất đáp ứng trên toàn bộ dây thần kinh. Ngược lại, người bệnh mang biến thể c.553C>G khởi phát trong khoảng 6-16 tuổi, NCS chỉ giảm nhẹ biên độ CMAP quanh ngưỡng bình thường ở cả dây thần kinh trụ và giữa. Quan sát này phù hợp với nhận định từ những nghiên cứu trước đây về mức độ nặng của bệnh CMT do biến thể *MPZ* sẽ phụ thuộc vào độ tuổi khởi phát.
- *PRX*: Trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu di truyền lặn trên NST thường chiếm 5,7% (2/35) tổng số người bệnh được xác nhận di truyền. Tỷ lệ này tương đồng với các quần thể có tỷ lệ hôn nhân cận huyết thấp.
- *IGHMBP2*: Người bệnh mang *IGHMBP2* có các đặc điểm phù hợp với CMT2S: biểu hiện lâm sàng bắt đầu vào khoảng 6 tuổi, khởi phát yếu phần ngọn của chi dưới, diễn tiến từ từ tăng dần, tuy nhiên người bệnh vẫn có thể tự đi lại và sinh hoạt độc lập, không kèm biểu hiện của suy hô hấp. Trong khi đó, 2 trường hợp dị hợp tử kép của *IGHMBP2* trong nghiên cứu của Nguyễn Lê Trung Hiếu (2022) đều tử vong trước 5 tuổi do suy hô hấp lệ thuộc thở máy kéo dài, không cai được máy thở. Đây là đặc điểm phù hợp với bệnh yếu cơ ngọn chi do bệnh thân neuron vận động

phía ngọn chi kiểu 1 (distal hereditary motor neuronopathy-1 – HMND1), có thể chồng lấp với kiểu hình “CMT điển hình” như trong một số báo cáo trước đây.

6. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

6.1. Kết luận

Qua 43 trường hợp đầu hệ mắc bệnh CMT từ 03/2022 - 12/2024, tại 3 Bệnh viện, có thể rút ra các kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ của người bệnh CMT

Đặc điểm chung:

- Độ tuổi khởi phát cao nhất là 6-15 tuổi ở cả nam và nữ.
- Bàn chân vòm là đặc điểm rất phổ biến: 88,4% người bệnh.
- Mất phản xạ gân cơ ghi nhận ở 76,7% người bệnh.
- Trong nhiều trường hợp nặng, đặc biệt nhóm có biến thể *MFN2*, *MPZ* và *PMP22* (SNV), ghi nhận mất đáp ứng điện dẫn truyền.

Đặc điểm lâm sàng và điện cơ đồ theo phân nhóm bệnh CMT

- Thể hủy myelin (20 trường hợp): nhóm *PMP22dup* (bệnh CMT1A) có MNCV thấp hơn đáng kể so với những trường hợp CMT thể hủy myelin do biến thể khác.
- Thể hủy sợi trục (17 trường hợp): Điểm MRC trung vị gần tương đương nhóm bệnh CMT thể hủy myelin. Biên độ CMAP và/hoặc SNAP tương quan mức độ nặng nhiều hơn MNCV.
- Thể không phân loại được (6 trường hợp): mức độ yếu cơ nặng nề hơn các nhóm khác với điểm MRC trung vị là 54 điểm.

2. Biến đổi di truyền của người mắc bệnh CMT

Tần suất các biến thể:

- Giá trị chẩn đoán di truyền của MLPA và NGS khi không dựa trên MNCV là 25,6% và 53,5%, trong khi chọn lọc thì kết quả này là 42,3% (thể huỷ myelin) và 71,9% (thể huỷ sợi trục hoặc có kết quả MLPA âm tính). Khi kết hợp cả hai kỹ thuật, tổng số bệnh nhân phát hiện bất thường di truyền lên tới 79,1%.

- *PMP22* là gen phổ biến nhất (38,2% trường hợp dương tính), tiếp theo là *GJB1* (20,6%), *MFN2* (17,6%) và *MPZ* (4,7%). Bốn gen này chiếm 82,4% tổng số bệnh nhân có phát hiện di truyền.

- *PMP22dup* chiếm 50% nhóm huỷ myelin; *MFN2* chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm sợi trục (23,5%). Gen ít gặp: *PRX*, *IGHMBP2*, *DHTKD1*, *INF2*, *LRSAM1*, *NEFL*.

Tương quan kiểu gen – kiểu hình:

- *PMP22dup* (CMT1A) chiếm 25,6%. Người bệnh giảm nặng MNCV (<20–25 m/s), khởi phát chủ yếu ở tuổi thiếu niên.

- *GJB1* (CMTX1) chiếm 16,3%, tất cả đều là biến thể sai nghĩa, ưu thế nam (nam:nữ=6:1). Tuổi khởi phát đa phần 6-16 tuổi. MNCV trung gian. Độ nặng trên lâm sàng tương quan với tuổi.

- *MFN2* (CMT2A): chiếm 9,3%, biểu hiện chủ yếu là teo cơ ngón chi, bàn chân vòm.

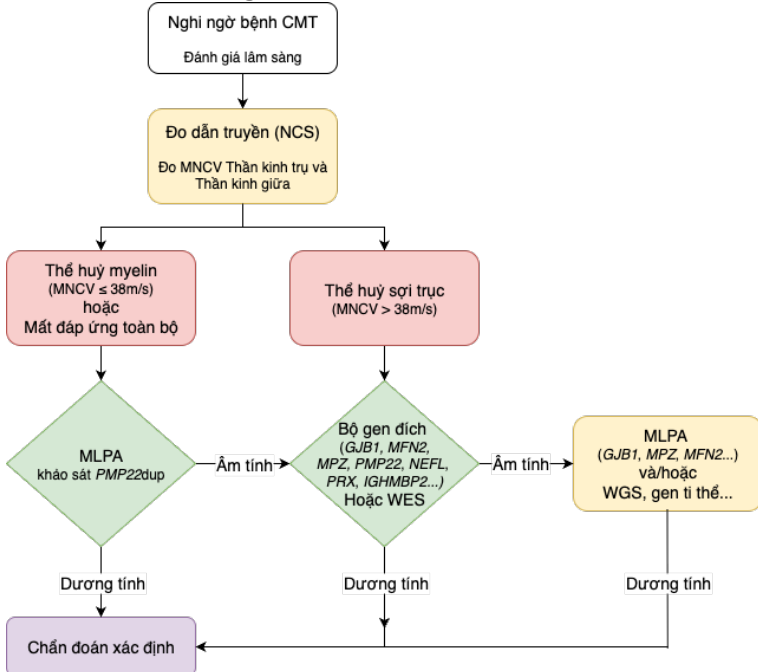
- *MPZ* (CMT1B): chiếm 4,7%, khởi phát sớm, giảm nặng MNCV.

- *IGHMBP2*: biểu hiện rất sớm, có thể liệt cơ hô hấp trong một số trường hợp nặng, liên quan đến tổn thương sợi trục nặng nề.

- SNV của *PMP22* (CMT1E): khởi phát sớm <16 tuổi với bàn chân vòm, teo cơ ngón chi, mất đáp ứng dẫn truyền thần kinh.

6.2. Kiến nghị

Thực hành lâm sàng



1. Áp dụng điện cơ đồ để đánh giá MNCV trong khảo sát đầu tay nhằm định hướng chẩn đoán gen. Đặc biệt, chú ý nhận diện trường hợp không có đáp ứng trên NCS sẽ thường liên quan thể bệnh nặng (*MFN2*, *MPZ* và *PMP22* biến thể SNV).

2. Phân nhóm sớm bệnh CMT (1) hủy myelin và (2) sợi trục dựa vào ngưỡng cắt MNCV = 38m/s ở dây thần kinh trụ và dây thần kinh giữa. Đối với thể hủy myeline hoặc không đo được do mất đáp ứng, khảo sát *PMP22*dup bằng MLPA là chỉ định đầu tay. Trong khi đó, đối với thể huỷ sợi trục hoặc các trường hợp

xét nghiệm MLPA âm tính, NGS nên được thực hiện để xác định chẩn đoán di truyền. Chỉ cần nhắc phân tích biến thể bản sao trên *GJB1*, *MPZ* và *MFN2* khi đã loại trừ khả năng lặp đoạn *PMP22* và NGS không phát hiện thấy bất kì biến thể nào khác.

Hướng nghiên cứu tiếp theo

1. Thiết kế nghiên cứu tiến cứu, thực hiện trong thời gian dài hơn (5 năm), đa trung tâm để có số lượng mẫu lớn hơn, kết hợp các dữ liệu sẵn có để cung cấp cái nhìn tổng qua và chi tiết hơn đối với nhóm bệnh CMT tại Việt Nam.

2. Dựa trên kết quả từ các nghiên cứu này, tiến hành xây dựng ngân hàng dữ liệu gen CMT tại Việt Nam.