

DOI: 10.59715/pntjmp.1.4.22

Nhân một trường hợp lâm sàng hiếm gặp nghi Thanatophoric dysplasia

Phạm Hoàng Thiên Thanh¹, Bùi Thị Thủy Tiên¹

¹Khoa Sơ sinh, Bệnh viện Hùng Vương, TP.HCM

Tóm tắt

Loạn sản xương gây tử vong - Thanatophoric dysplasia là một rối loạn hệ xương bẩm sinh nặng, tương đối hiếm gặp, gây ra bởi sự đột biến mới của gen FGFR3 (fibroblastgrowthfactorreceptor-3) nằm trên nhiễm sắc thể 4. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bé trai, non tháng, con lần đầu của sản phụ 33 tuổi, biểu hiện lâm sàng có các chi rất ngắn, lồng ngực hẹp hình chuông, vòng đầu to với phần trán nhô, suy hô hấp ngay sau sinh. X-quang cho hình ảnh các xương ngắn, xương đùi cong hình ống nghe điện thoại. Các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng hướng đến chẩn đoán Thanatophoric dysplasiatype I.

Từ khóa: Loạn sản xương gây tử vong, Thanatophoric dysplasia, FGFR3, ngắn chi.

Abstract

A case study of suspected Thanatophoric dysplasia

Ngày nhận bài:

20/8/2022

Ngày phản biện:

20/9/2022

Ngày đăng bài:

20/10/2022

Tác giả liên hệ:

Phạm Hoàng Thiên Thanh

Email: thienthanh1708@

gmail.com

ĐT: 0829560005

Thanatophoric dysplasia is a rare, lethal, congenital disease of the skeletal system, caused by a mutation de novo in the FGFR3 (fibroblast growth factor receptor-3) gene - assigned to human chromosome 4. We report a case of a male baby, born preterm - first child of a 33-year-old woman, with very short limbs, a narrow bell-shaped ribcage, large head circumference with protruding forehead, immediate respiratory failure after birth. X-rays show short bones, the femur curved in the shape of the telephone receiver. Clinical examination and imaging lead us to the diagnosis of type I Thanatophoric dysplasia.

Keywords: Thanatophoric dysplasia, FGFR3, short limbs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loạn sản xương gây tử vong - Thanatophoric dysplasia là bệnh lý thường gặp nhất trong các bệnh lý loạn sản xương gây tử vong [1]. Bệnh được đặc trưng bởi sự ngắn rõ rệt của các chi, lồng ngực nhỏ hình chuông với các xương sườn ngắn, bất thường hộp sọ; bệnh được phân thành 2 type: type I đặc trưng với xương đùi cong, type II đặc trưng với hộp sọ hình cổ ba lá. Bệnh có tiên lượng xấu, khả năng thai lưu hoặc tử vong sau sinh cao, thường do

chức năng hô hấp kém vì lồng ngực hạn chế, vì vậy được đặt tên là “Thanatophoric” theo tiếng Hy Lạp với “thanatophorus” nghĩa là “gây tử vong”. Nhân một trường hợp lâm sàng hiếm gặp, chúng tôi báo cáo ca bệnh một bé trai, sinh non lúc thai 35 tuần 5 ngày, được chẩn đoán Loạn sản xương tứ tam cá nguyệt 2, con lần đầu của thai phụ 33 tuổi, với các biểu hiện lâm sàng và cận lâm sàng gợi ý Thanatophoric dysplasiatype I.

2. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Sản phụ 33 tuổi, PARA 0000, không tiền căn hút thuốc, không nghiện rượu, không sử dụng thuốc có thể gây đột biến; không tiền căn dị tật trong gia đình; khám thai tại phòng khám tư: thai nhi được chẩn đoán Loạn sản xương nặng và thiếu ôi từ tam cá nguyệt 2, sau đó sản phụ không tiếp tục khám thai và từ chối các phương pháp chẩn đoán tiền sản khác. Sản phụ được đưa vào Bệnh viện Hùng Vương vì ôi vỡ lúc thai 35 tuần 5 ngày. Siêu âm khi vào viện tại Bệnh viện Hùng Vương cho kết quả theo dõi bất thường hệ xương (Chiều dài xương đùi 21mm, chiều dài xương cánh tay 18mm, biến dạng các xương sườn, xương dài; chu vi vòng đầu 357mm, dẫn não thất bên 2 bên, vòm sọ hình cánh chuồn). Sản phụ sau đó được mổ sanh vì ngôi mông và sinh ra một bé trai, cân nặng lúc sinh 2700 gram. Điểm Apgar 1 phút là 3/10 điểm và 4/10 điểm cho 5 phút. Sau sinh, bé tím toàn thân, không khóc, phản xạ kém, vòng đầu to, tứ chi rất ngắn, lồng ngực nhỏ. Chúng tôi đã tiến hành kích thích, làm sạch đàm nhớt, thông khí áp lực dương qua mask nhưng bé vẫn không khóc, nhịp tim giảm dần < 60 lần/phút; vì vậy chúng tôi đã đặt nội khí quản tại phòng mổ và bóp bóng qua nội khí quản. Sau đó, bé hồng hào và nhịp tim trở lại, tần số 140 lần/phút, tuy nhiên phản xạ vẫn còn kém, trương lực cơ yếu. Bé được chuyển đơn vị hồi sức sơ sinh để thở máy ngay sau đó. Khám lâm sàng bé có chiều dài tổng thể 30cm, vòng đầu 38cm, hộp sọ tròn không tạo cỏ ba lá, khoảng cách giữa hai mắt xa nhau, phần trán nhô cao, xương mũi thấp, tứ chi ngắn, lồng ngực nhỏ hình chuông (Hình 1,2). Xquang sau sinh cho hình ảnh các xương chi ngắn, lồng ngực nhỏ dẫn nở kém với các xương sườn ngắn, xương đùi cong hình ống nghe điện thoại, xương đòn cong giống tay cầm xe đạp (Hình 3). Siêu âm sau sinh cho thấy bé còn ống động mạch kích thước 4mm, shunt trái - phải; áp lực phổi PAPs 45mmHg; chức năng tim bình thường; dẫn 2 não thất bên mức độ trung bình; chưa ghi nhận bất

thường trên siêu âm bụng. Gia đình từ chối xét nghiệm tìm đột biến gen. Người nhà xin đưa bé về sau 15 ngày điều trị, khi xuất viện tình trạng bé không cải thiện so với sau sanh: thở máy, phản xạ kém, trương lực cơ yếu.



Hình 1. Hình ảnh trẻ với 4 chi ngắn, lồng ngực nhỏ, vòng đầu to không biến dạng, mặt dẹt, 2 mắt xa nhau.



Hình 2. Hình ảnh trẻ với vòng đầu to, phần trán nhô cao, cầu mũi thấp.



Hình 3. Hình ảnh Xquang với xương chi ngắn, lồng ngực nhỏ dẫn nở kém với các xương sườn ngắn, xương đùi cong hình ống nghe điện thoại, xương đòn cong giống tay cầm xe đạp.

3. BÀN LUẬN

Thanatophoric dysplasia xuất hiện với tần suất 2/100.000 trẻ sinh sống tại Hoa Kỳ [2], 5/100.000 trẻ sinh sống tại Mỹ La - tinh [3], 0,29/100.000 trẻ sinh sống tại Nhật Bản [4], chưa có số liệu được báo cáo tại Việt Nam. Đây là một bệnh lý di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, gây ra bởi sự đột biến mới (de novo) của gen *FGFR3* (fibroblastgrowthfactorreceptor-3) thuộc nhiễm sắc thể số 4. Thông thường, các yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (fibroblastgrowthfactors) gắn với thụ thể *FGFR3* và điều hòa quá trình cốt hóa, bằng cách ức chế phân bào và kích thích tế bào trưởng thành và biệt hóa. Đột biến gen *FGFR3* dẫn đến kích hoạt thụ thể khi không có các yếu tố tăng trưởng, dẫn đến sự phát triển bất thường của các xương dài [5].

Bệnh được chia làm 2 loại, có thể phân biệt qua sự bất thường của hộp sọ và xương đùi. Type I thường gặp hơn, chiếm 80% các trường hợp [6], đặc trưng bởi xương đùi ngắn và cong như hình ống nghe điện thoại, bất thường xương trán và mặt nhưng không có dị dạng hộp sọ có ba lá. Type I được cho là gây ra bởi biến thể R248C và Y373C của gen *FGFR3* [7], [8]. Type II gặp ở 20% trường hợp còn lại, đặc trưng bởi

sự biến dạng hộp sọ: hộp sọ hình vỏ ba lá, cùng với sự đóng sớm của thóp trước và thóp lambda [9]. Biến thể K650E của gen *FGFR3* được cho là nguyên nhân của type II [7], [8]. Một số triệu chứng thường gặp ở cả hai type bao gồm lồng ngực nhỏ hình chuông do các xương sườn ngắn, đầu to, mặt phẳng, cầu mũi thấp, các xương ở chi ngắn và cong rõ rệt, nếp gấp da thừa ở các chi [6]. Thanatophoric dysplasia thường đi kèm bất thường về não, cụ thể là loạn sản thùy thái dương. Các rãnh ngang sâu bất thường ở thùy thái dương có thể được nhìn thấy thông qua siêu âm hình thái ở giữa tam cá nguyệt 2, và có thể góp phần giúp chẩn đoán tiền sản trong trường hợp bệnh nhân từ chối chọc ối [10], [11]. Trẻ có thể có các bất thường khác đi kèm với loạn sản xương bao gồm giãn não thất, còn ống động mạch, xương sườn ngắn, lồng ngực nhỏ,... Chẩn đoán phân biệt thường bao gồm bệnh tạo xương bất toàn loại II đặc trưng bởi sự gãy nhiều xương dài, bệnh loạn sản sụn đặc trưng bởi sự giảm khoáng hóa nặng của xương; bệnh giảm phosphat nặng [12].

Hầu hết các trường hợp có thể được phát hiện qua siêu âm tiền sản ở tam cá nguyệt 2,3. Tuy nhiên, để khẳng định chẩn đoán cần có vai trò của sinh học phân tử như chọc ối, cfDNA. Sử dụng kỹ thuật NGS và PCR - RED cho cfDNA trong chẩn đoán tiền sản Thanatophoric dysplasia cho độ chính xác lên đến lần lượt là 96,2% và 88,6% [13]. Tuy nhiên với ca bệnh của chúng tôi, trong quá trình mang thai sau khi được chẩn đoán theo dõi thai dị tật, người nhà từ chối làm thêm xét nghiệm tiền sản.

Ca bệnh mô tả trên đây có nhiều điểm phù hợp về hình thể so với y văn, cụ thể là tứ chi ngắn, vòng đầu to 38cm, hộp sọ tròn không tạo hình vỏ ba lá, khoảng cách giữa hai mắt xa nhau, phần trán nhô cao, xương mũi thấp, lồng ngực nhỏ hình chuông, bé suy hô hấp ngay sau sinh. Ca bệnh của chúng tôi cũng có các bất thường đi kèm như được mô tả trong y văn như giãn não thất 2 bên, lồng ngực nhỏ gây suy hô hấp sớm sau sinh, đặc biệt hình ảnh Xquang sau sinh cho hình ảnh các xương chi ngắn, xương đùi cong hình ống nghe điện thoại. Thông qua phim Xquang chúng tôi không nghĩ đến bệnh tạo xương bất toàn vì không có gãy xương bệnh lý và đậm độ xương bình thường. Bệnh loạn sản sụn có điểm chung với bệnh này là chiều

dài tổng thể ngắn, tuy nhiên trong trường hợp này không nghĩ đến vì loạn sản sụn là bệnh lý thường ảnh hưởng xương dài gây chứng “lùn”, không ảnh hưởng xương lồng ngực, không gây suy hô hấp sớm ngay sau sinh, đa số có thể sống đến tuổi trưởng thành. Xét nghiệm tìm đột biến gen không thực hiện do người nhà không đồng ý. Tuy nhiên, thông qua hình thể, lâm sàng và Xquang sau sinh, chúng tôi nghĩ nhiều đến chẩn đoán Thanatophoric dysplasia type I. Đây là trường hợp lâm sàng hiếm, cảnh báo các bác sĩ sơ sinh đề tư vấn cho gia đình tiên lượng bệnh và tư vấn tiền sản cho các lần sinh sau đó.

4. KẾT LUẬN

Loạn sản xương gây tử vong - Thanatophoric dysplasia là một bệnh lý bất thường hệ xương bẩm sinh hiếm gặp, nặng nề và thường dẫn đến tử vong. Bệnh đặc trưng bởi sự ngắn các chi, lồng ngực nhỏ, vòng đầu to và được phân thành hai thể dựa vào đặc điểm xương đùi và dị dạng hộp sọ. Bệnh có thể được chẩn đoán tiền sản bằng siêu âm và sinh học phân tử; sau sinh có thể chẩn đoán dựa vào lâm sàng, hình ảnh học, sinh học phân tử và tử thi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lachman RS, Taybi H. Taybi and Lachman's Radiology of Syndromes, Metabolic Disorders, and Skeletal Dysplasias: Mosby Elsevier; 2007.
2. Waller DK, Correa A, Vo TM, Wang Y, Hobbs C, Langlois PH, et al. The population-based prevalence of achondroplasia and thanatophoric dysplasia in selected regions of the US. American journal of medical genetics Part A. 2008;146a(18):2385-9.
3. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG. The birth prevalence rates for the skeletal dysplasias. Journal of medical genetics. 1986;23(4):328-32.
4. Sawai H, Oka K, Ushioda M, Nishimura G, Omori T, Numabe H, et al. National survey of prevalence and prognosis of thanatophoric dysplasia in Japan. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2019;61(8):748-53.
5. van Ravenswaaij-Arts CM, Losekoot M. [From gene to disease; achondroplasia and other skeletal dysplasias due to an activating

- mutation in the fibroblast growth factor]. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde. 2001;145(22):1056-9.
6. Brodie SG, Kitoh H, Lipson M, Sifry-Platt M, Wilcox WR. Thanatophoric dysplasia type I with syndactyly. American journal of medical genetics. 1998;80(3):260-2.
7. Chen CP, Chern SR, Shih JC, Wang W, Yeh LF, Chang TY, et al. Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia. Prenatal diagnosis. 2001;21(2):89-95.
8. Vajo Z, Francomano CA, Wilkin DJ. The molecular and genetic basis of fibroblast growth factor receptor 3 disorders: the achondroplasia family of skeletal dysplasias, Muenke craniosynostosis, and Crouzon syndrome with acanthosis nigricans. Endocrine reviews. 2000;21(1):23-39.
9. Naveen NS, Murlimanju BV, Kumar V, Pulakunta T. Thanatophoric dysplasia: a rare entity. Oman medical journal. 2011;26(3):196-7.
10. Wang DC, Shannon P, Toi A, Chitayat D, Mohan U, Barkova E, et al. Temporal lobe dysplasia: a characteristic sonographic finding in thanatophoric dysplasia. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2014;44(5):588-94.
11. Blaas HG, Vogt C, Eik-Nes SH. Abnormal gyration of the temporal lobe and megalencephaly are typical features of thanatophoric dysplasia and can be visualized prenatally by ultrasound. Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2012;40(2):230-4.
12. Sahu S, Kaur P. Thanatophoric Dysplasia : Antenatal Diagnosis. Medical journal, Armed Forces India. 2009;65(1):87-8.
13. Chitty LS, Mason S, Barrett AN, McKay F, Lench N, Daley R, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach. Prenatal diagnosis. 2015;35(7):656-62.