

BỆNH

XỞ NANG

CYSTIC FIBROSIS

Nhóm 7

- 1. Nguyễn Thanh Hiền
- 2. Nguyễn Cát Minh
- 3. Nguyễn Thái Sơn Phụng

NỘI DUNG

- Giới thiệu chung
- Dịch tễ
- Triệu chứng
- Nguyên nhân bệnh học

- Chẩn đoán
- Điều trị
- Tiên lượng
- Phòng ngừa
- Nghiên cứu mới



①

GIỚI THIỆU CHUNG

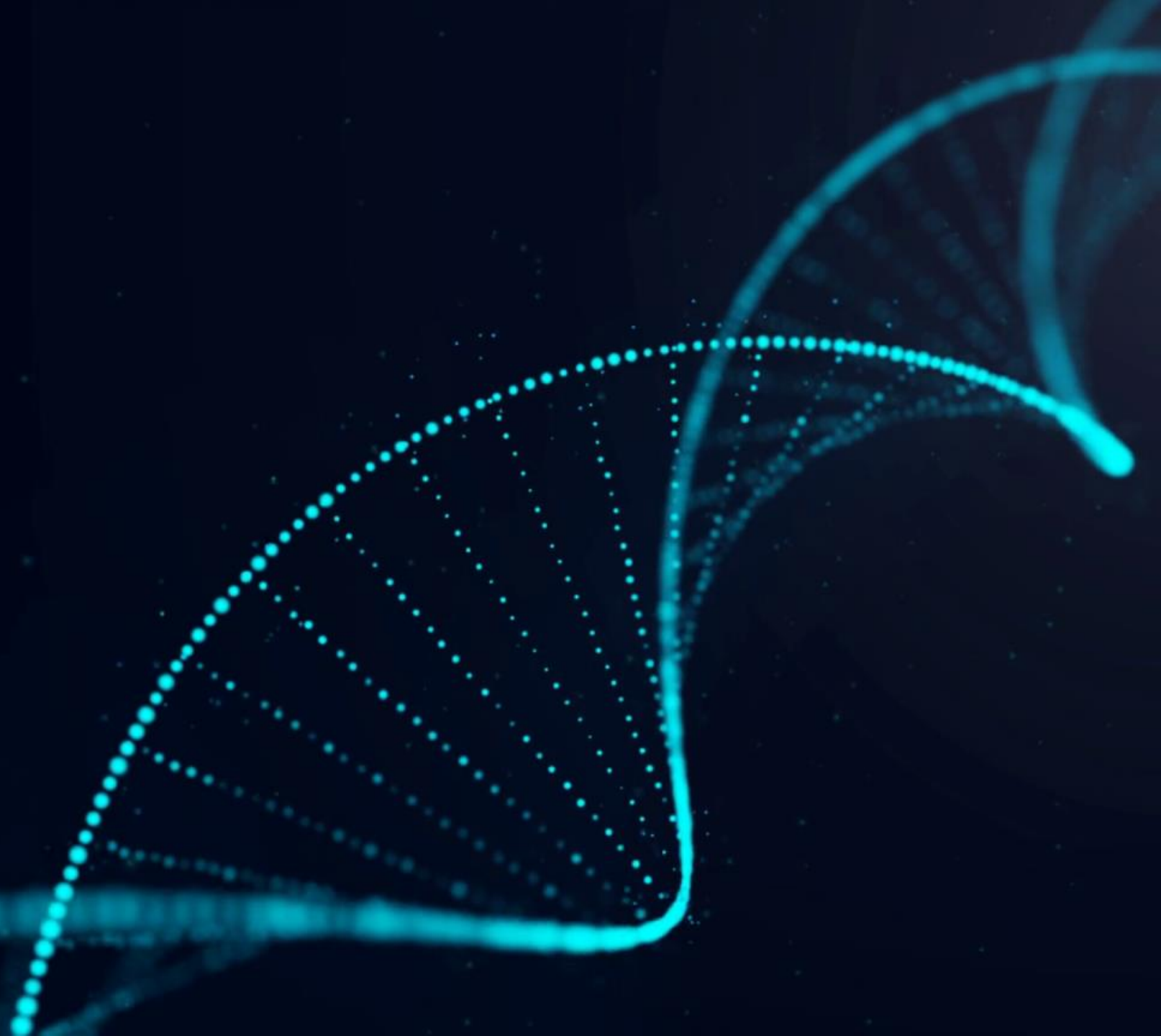
Giới thiệu chung



- Bệnh di truyền trên **gene lặn**, do đột biến **gene *CFTR*** (CF transmembrane conductance regulator)
→ rối loạn hoạt động của **kênh vận chuyển ion ở tế bào biểu mô**
- Tồn tại suốt đời
- Ảnh hưởng đến **tất cả** các **cơ quan** của cơ thể, gây những vấn đề nghiêm trọng liên quan đến **tiêu hóa và hô hấp**
- Không ảnh hưởng đến ngoại hình và trí tuệ

②

DỊCH TỄ



Dịch tễ



- Phổ biến ở **phương Tây**, chủ yếu **da trắng**
- Tỷ lệ hiện mắc

$$\frac{1}{313}$$

Canada

$$\frac{1}{2500}$$

người da trắng

$$\frac{1}{90000}$$

người châu Á

③

TRIỆU CHỨNG

Triệu chứng

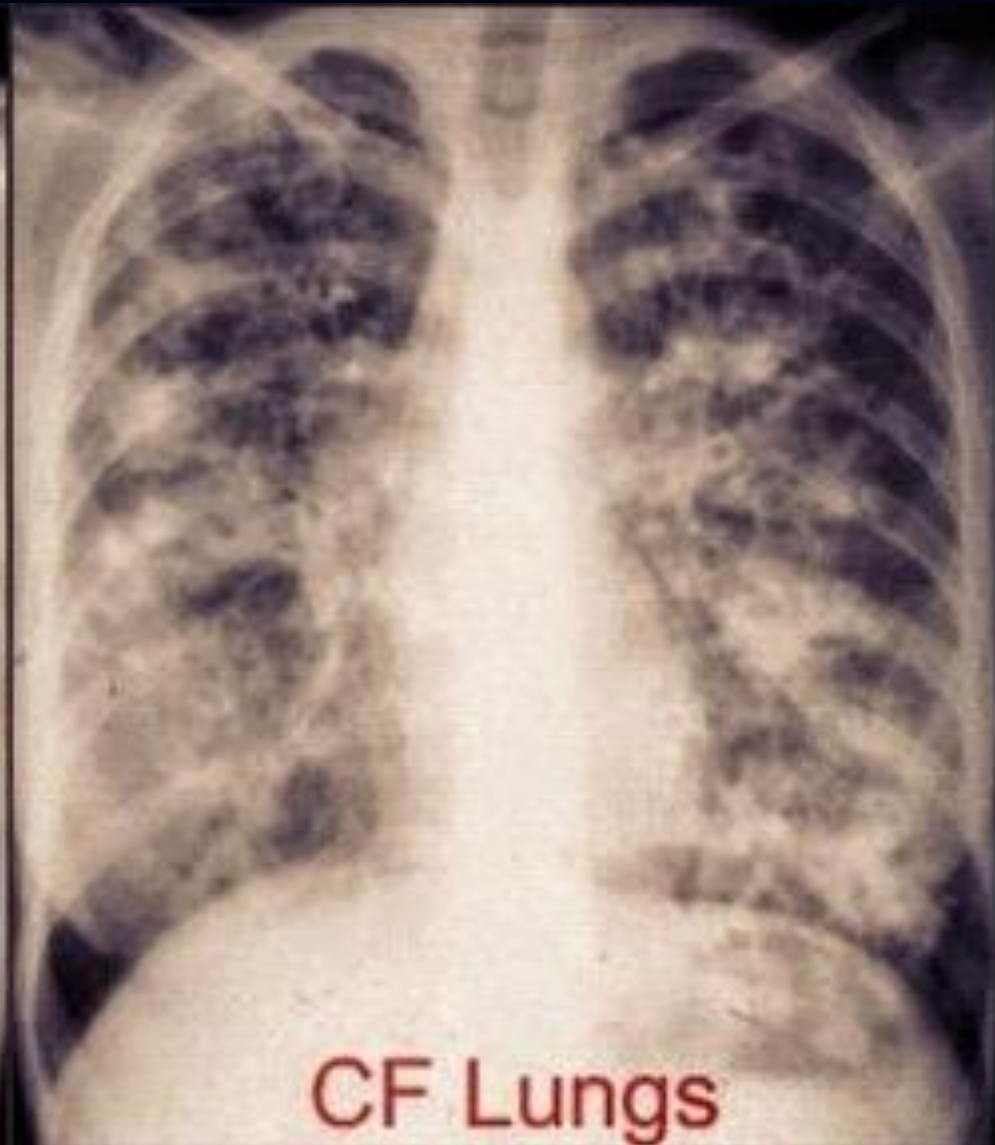


Phổi



Tụy ngoại tiết

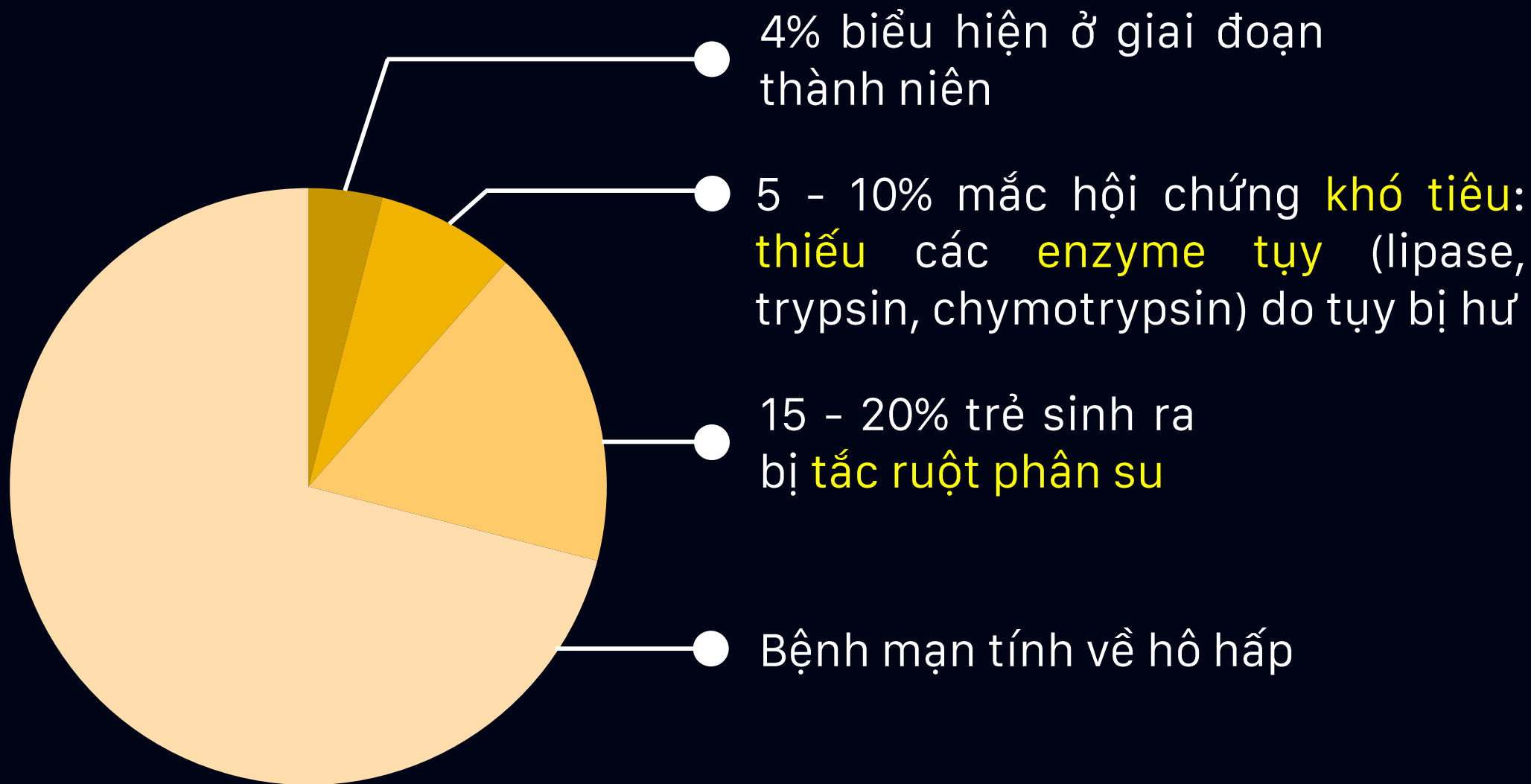
Triệu chứng



Triệu chứng



Thường xảy ra ở trẻ em:



4% biểu hiện ở giai đoạn thành niên

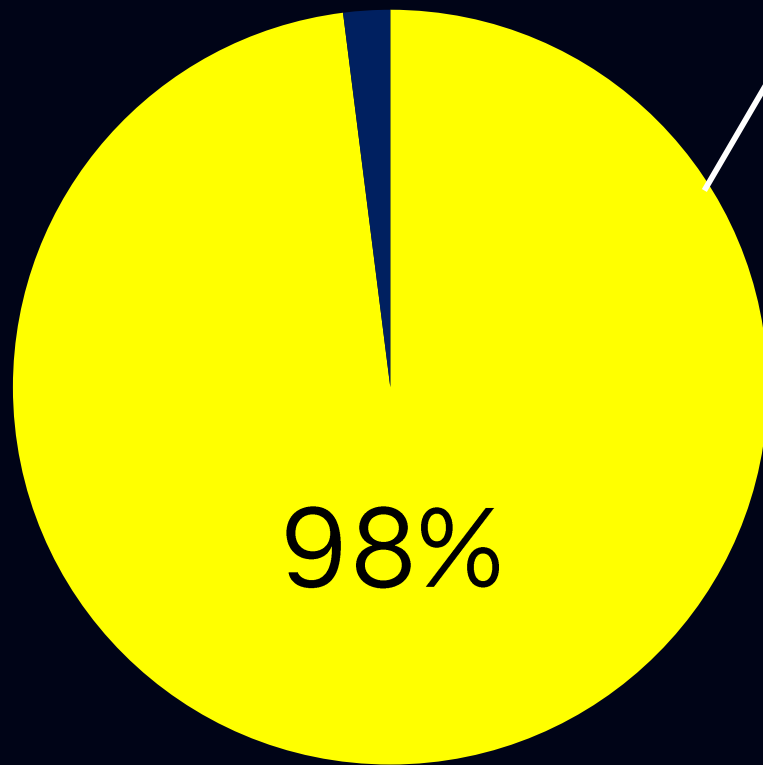
5 - 10% mắc hội chứng khó tiêu: thiếu các enzyme tụy (lipase, trypsin, chymotrypsin) do tụy bị hư

15 - 20% trẻ sinh ra bị tắc ruột phân su

Bệnh mạn tính về hô hấp

Biểu hiện phổ biến nhất

Triệu chứng



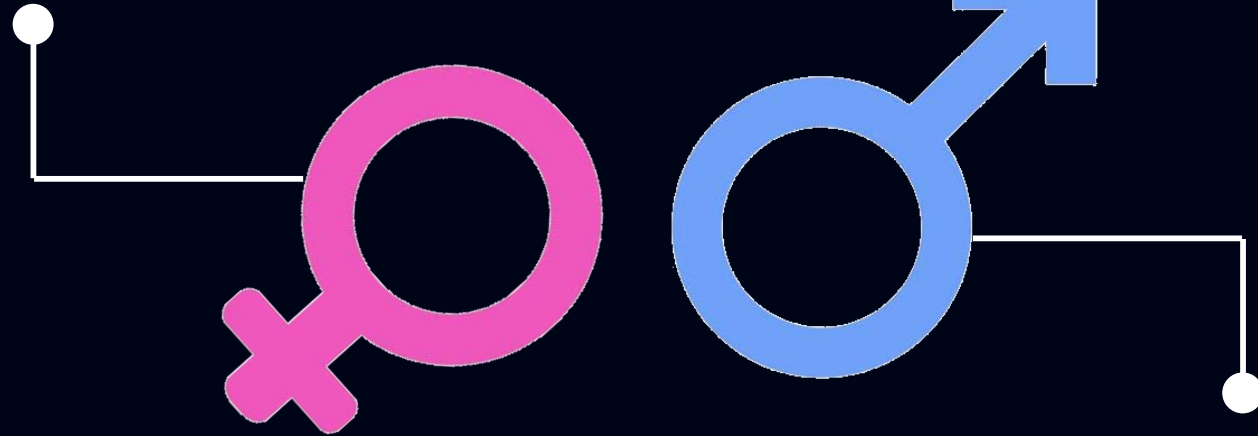
Tăng nồng độ
 Cl^- và Na^+
trong mồ hôi

Ảnh hưởng đến hệ sinh dục

Triệu chứng



Suy giảm
khả năng sinh sản



>95%
vô sinh
do khuyết thiếu
ống dẫn tinh



Một số biến chứng

- Giãn phế quản
- Tràn khí màng phổi
- Nhiễm trùng phổi có thể tái lại hoặc khó điều trị
- Suy giảm chức năng hô hấp
- Suy tim
- Ung thư đường tiêu hóa
- Đái tháo đường
- Suy dinh dưỡng
- Hội chứng mất muối dẫn đến mất cân bằng nước và các chất điện giải
- Bàng quang mất kiểm soát
- Biến chứng về cơ và xương: loãng xương, đau khớp, viêm khớp, đau cơ,...
- Vấn đề về tâm thần: trầm cảm, lo âu,...

④

NGUYÊN NHÂN BỆNH HỌC

Nguyên nhân bệnh học



CFTR: kênh protein vận chuyển ion Cl^- và HCO_3^-

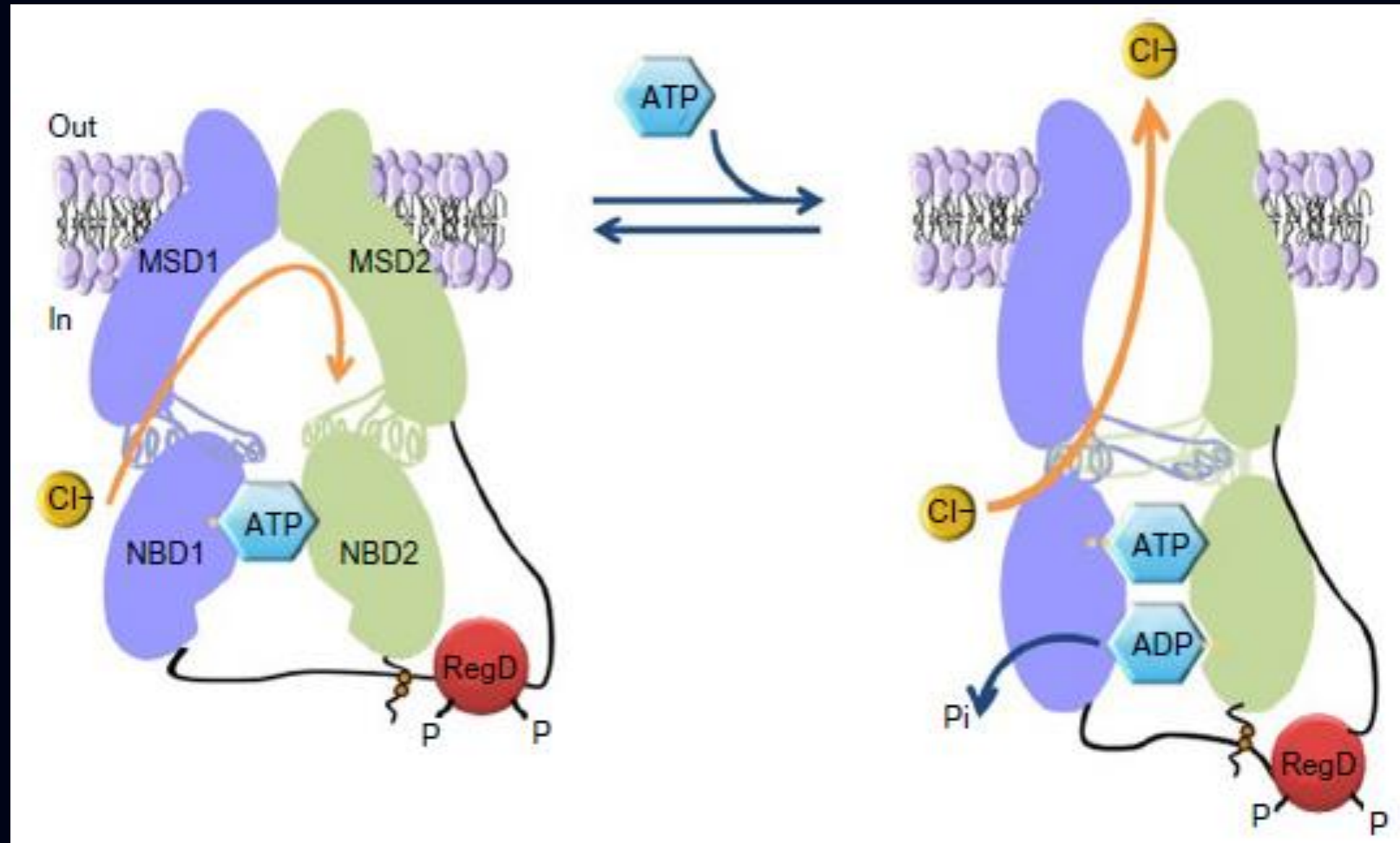
- Điều hòa bởi ATP và sự phospho hóa của protein kinase phụ thuộc cAMP
- Duy trì sự **ẩm ướt** của **đường thở** thông qua việc **vận chuyển Chloride** và **ức chế hấp thu Sodium**

Nguyên nhân bệnh học



CFTR gồm 5 vùng:

- 2 vùng xuyên màng (membrane-spanning domain)
- 2 vùng gắn kết với nucleotide (ATP) (nucleotide-binding domain)
- 1 vùng điều hòa (regulatory domain)

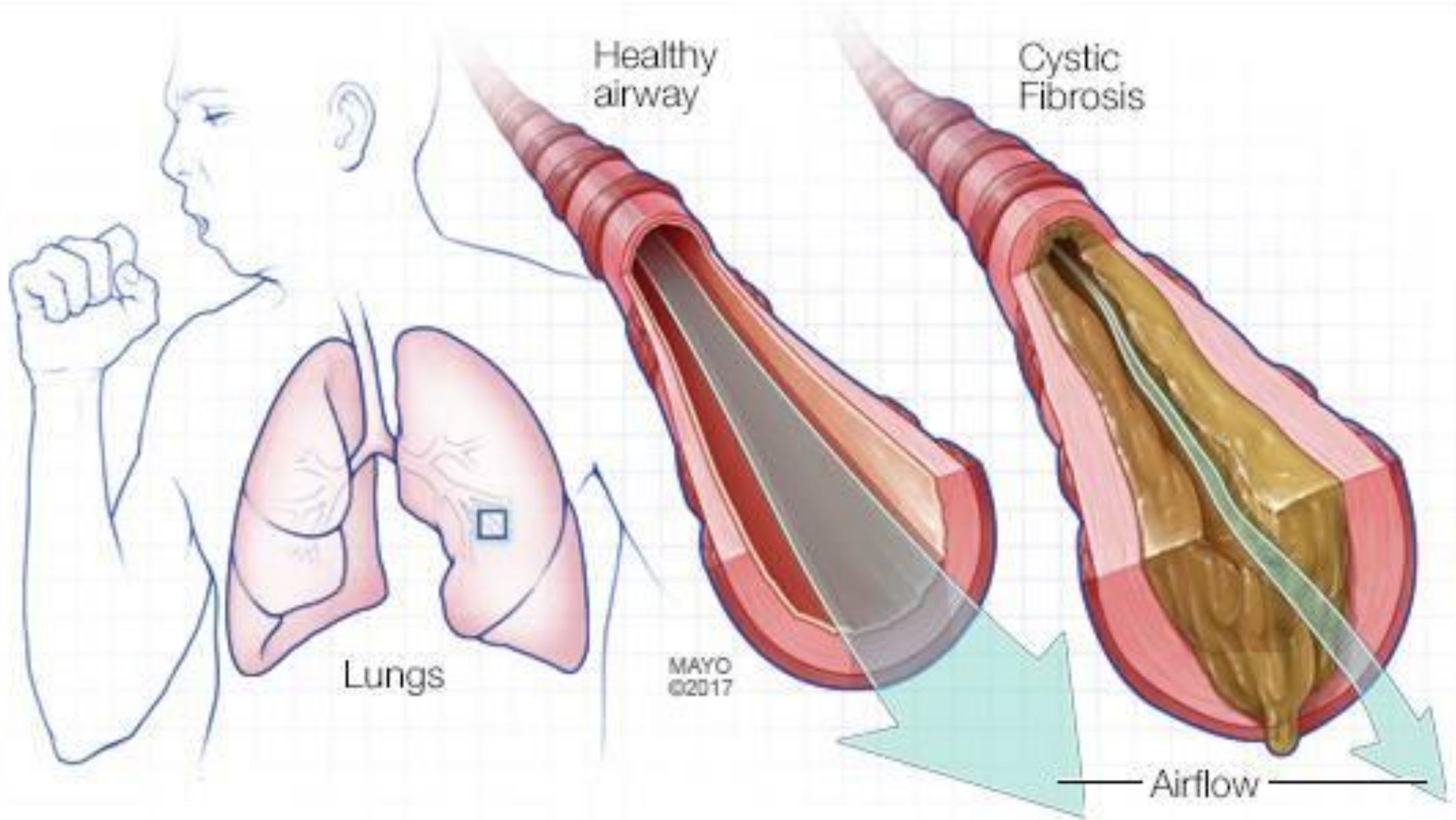


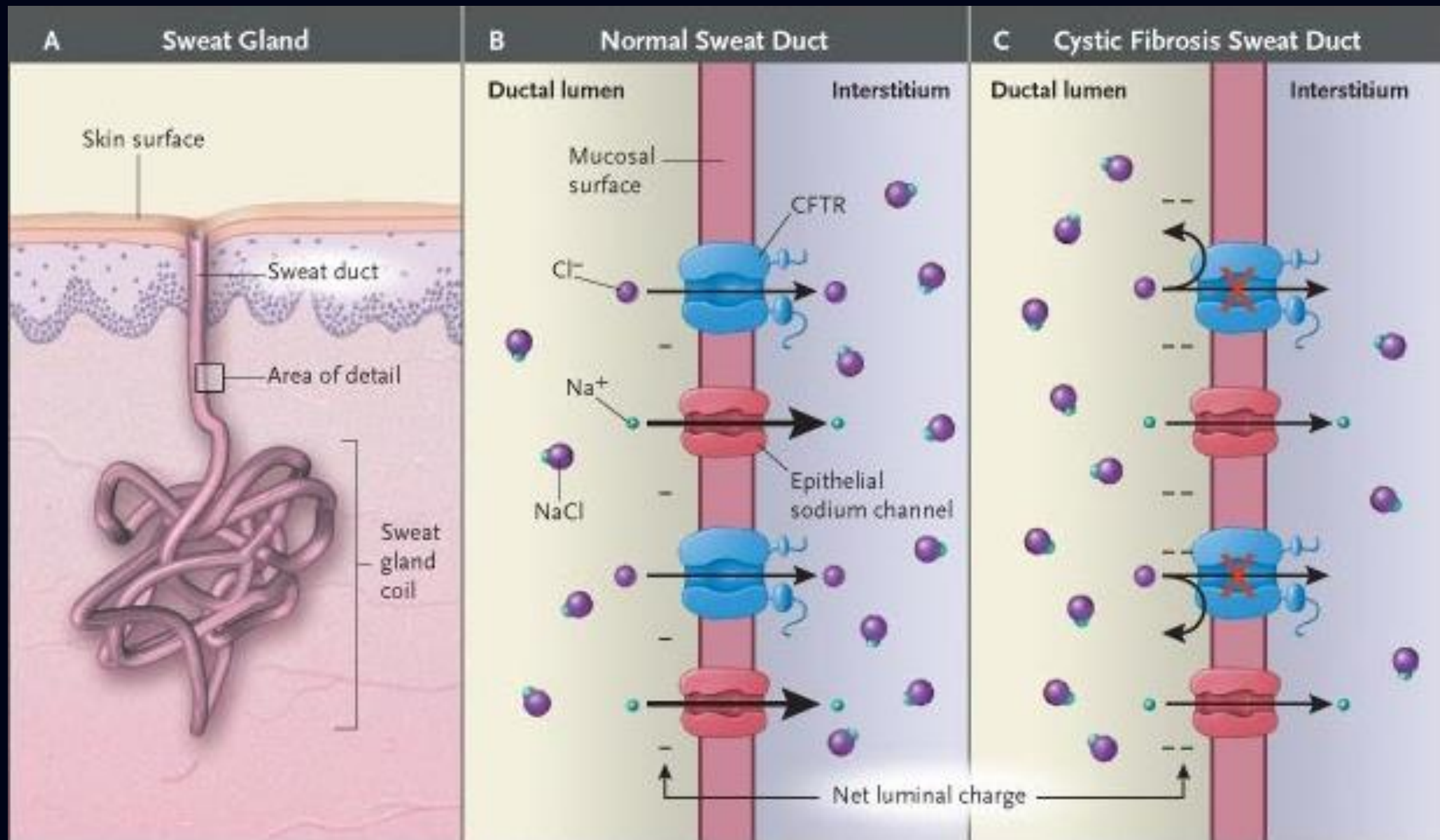
Nguyên nhân bệnh học



Trong bệnh CF, **dịch nhầy** của phổi trở nên **đặc, nhầy** và **dính** hơn làm **tắc các ống dẫn khí** gây ho khan, khó thở.

Vi khuẩn có thể **tích tụ** trong ống dẫn khí gây viêm nhiễm đường thở.





Nguyên nhân bệnh học



Gen *CFTR* có 27 exon và dài 197kb → 6 dạng đột biến

1. **Alen không có chức năng** - chuỗi polypeptide *CFTR* không được tạo thành, bao gồm đột biến xuất hiện stop codon và tạo thành RNA không bền
2. Đột biến làm **ức chế** sự **trưởng thành** của protein *CFTR*, điển hình là đột biến $\Delta F508$ (thiếu phenylalanin ở vị trí 508)
3. Đột biến làm **gián đoạn chức năng** của protein *CFTR*

Nguyên nhân bệnh học



Gen *CFTR* có 27 exon và dài 197kb → 6 dạng đột biến

4. Đột biến ở vùng xuyên màng dẫn đến **hoạt động của kênh ion kém đi**
5. Đột biến làm **giảm** sự **phiên mã** gen *CFTR*
6. Đột biến làm **protein không bền** khi ở bề mặt tế bào

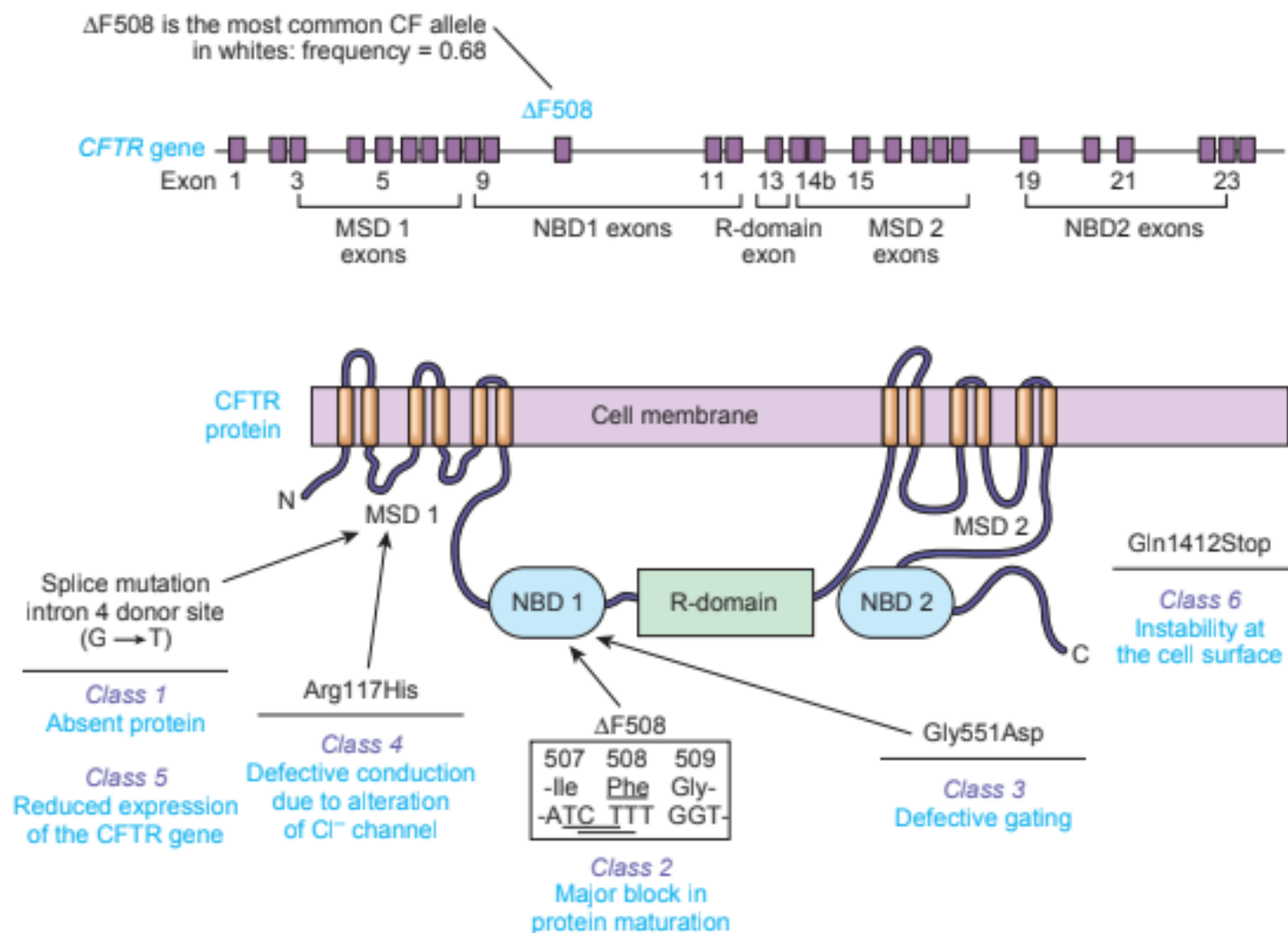
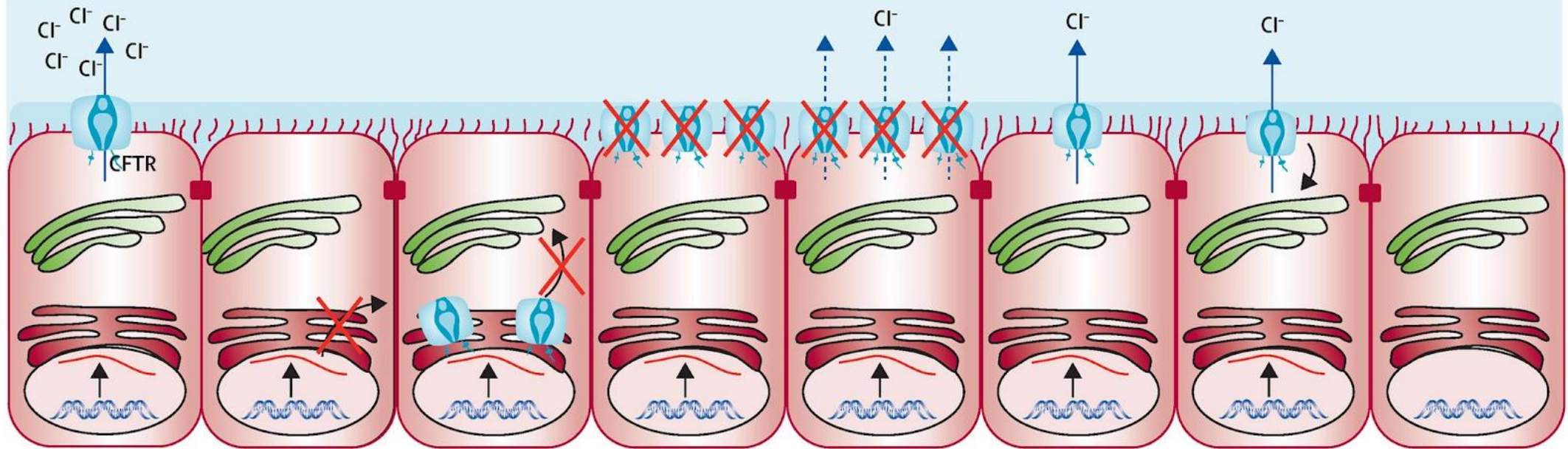


Figure 12-15 The structure of the *CFTR* gene and a schematic of the *CFTR* protein. Selected mutations are shown. The exons, introns, and domains of the protein are not drawn to scale. $\Delta F508$ results from the deletion of TCT or CTT, replacing the Ile codon with ATT, and deleting the Phe codon. CF, Cystic fibrosis; MSD, membrane-spanning domain; NBD, nucleotide-binding domain; R-domain, regulatory domain. See Sources & Acknowledgments.



Wild-type CFTR

	Class I	Class II	Class III	Class IV	Class V	Class VI	Class VII
CFTR defect	No protein	No traffic	Impaired gating	Decreased conductance	Less protein	Less stable	No mRNA
Mutation examples	Gly542X, Trp1282X	Phe508del, Asn1303Lys, Ala561Glu	Gly551Asp, Ser549Arg, Gly1349Asp	Arg117His, Arg334Trp, Ala455Glu	Ala455Glu, 3272-26A→G, 3849+10 kg C→T	c. 120del23, rPhe508del	dele2,3(21 kb), 1717-1G→A
Corrective therapy	Rescue synthesis	Rescue traffic	Restore channel activity	Restore channel activity	Correct splicing	Promote stability	Unrescuable



⑤

CHẨN ĐOÁN



Những điểm gợi ý chẩn đoán xơ nang

- Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính ở trẻ nhỏ và vị thành niên
- Viêm phế quản và giãn phế quản do tụ cầu vàng hay do *Pseudomonas aeruginosa* mạn tính với các đợt vượng bệnh tái diễn
- Tiền sử gia đình xơ nang dương tính
- Mật độ Chloride trong mồ hôi trên 80mEq/l ở người lớn (>60mEq/l dưới 20 tuổi) trong 2 lần đo
- Thiếu năng tụy, đặc biệt ở trẻ nhỏ
- Vô tinh trùng do tắc nghẽn không rõ nguyên nhân

Chẩn đoán



Châu Âu



Châu Mỹ



Châu Úc

chẩn đoán bằng **tâm soát sơ sinh**

Tầm soát



sử dụng

IRT

(Immunoreactive Trypsinogen)

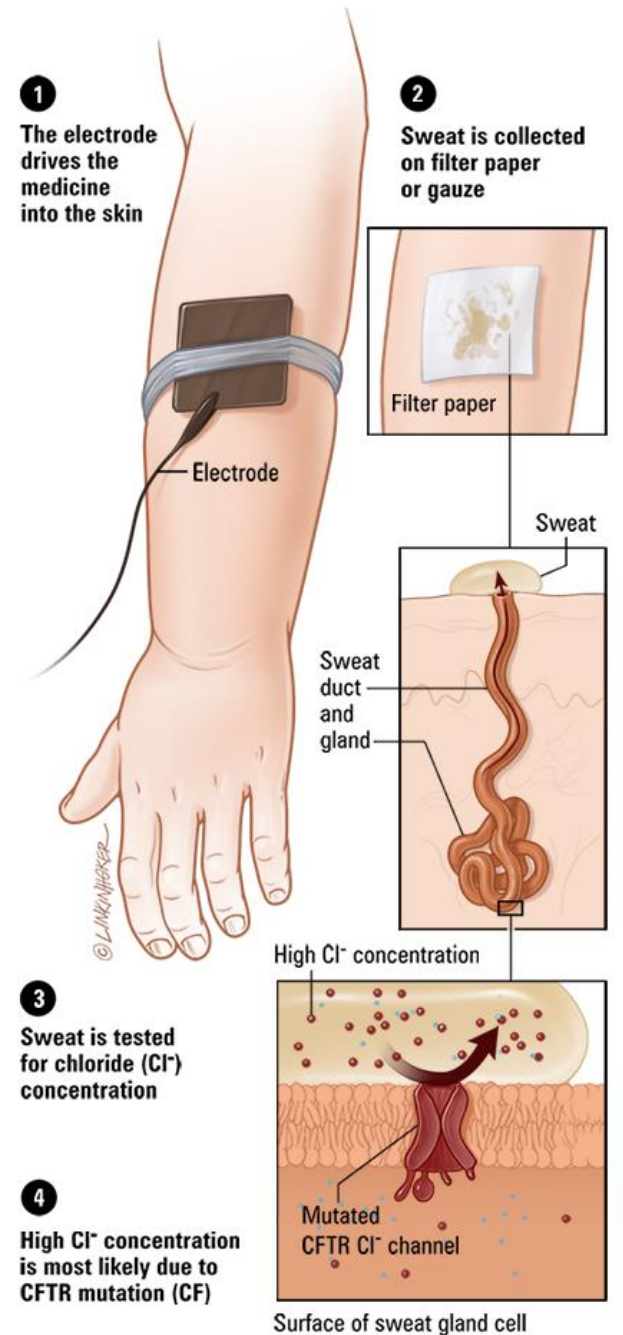
trong máu

để tầm soát xơ nang

Tầm soát



Chẩn đoán cuối cùng và chủ yếu
xác định xơ nang là dựa vào
nồng độ Chloride (Cl^-)
trong mồ hôi
của bệnh nhân



Tầm soát



Một số
xét nghiệm khác

- Xác định nồng độ ion di chuyển trên niêm mạc mũi
- Xác định mức độ hoạt động của CFTR trên sinh thiết niêm mạc hậu môn
- Xét nghiệm đờm
- Chụp X-quang ngực
- Chụp CT
- Kiểm tra chức năng phổi (Pulmonary Function Tests, PFTs)
- Xét nghiệm di truyền

Tầm soát



Xét nghiệm di truyền phân tích một **mẫu máu**, chủ yếu tìm xem một người có mang gene CF hay không, nhưng cũng có thể dùng **xác định chẩn đoán CF** sau một kết quả xét nghiệm mồ hôi không rõ ràng.

Có **> 1.700** đột biến gene CF đã biết.

Hầu hết xét nghiệm di truyền chỉ sàng lọc những đột biến **phổ biến nhất**.

Chẩn đoán



Chẩn đoán trễ (late diagnosis)



thường gặp ở châu Á

Chẩn đoán



Chẩn đoán lúc này dựa vào test nồng độ Cl^- trong mồ hôi và phân tích DNA.

> 60mmol/L

ngưỡng chẩn đoán

⑥

ĐIỀU TRỊ



Điều trị đặc hiệu

Không có.

Điều trị



Chỉ **điều trị hỗ trợ** để giảm nhẹ triệu chứng và ngăn ngừa biến chứng.

Điều trị



A Điều trị bệnh phổi do xơ nang

làm chậm lại tốc độ suy giảm chức năng phổi và giảm tần số viêm đường hô hấp

Thuốc điều trị các vấn đề về phổi

- **Kháng sinh** để ngăn ngừa và điều trị nhiễm trùng ngực
- Thuốc làm **loãng chất nhầy** trong phổi giúp dễ ho hơn
- Thuốc để giúp **giảm** mức độ chất **nhờn** trong cơ thể
- Thuốc **giãn phế quản** để mở rộng đường thở và giúp thở dễ dàng hơn
- Thuốc **steroid** để điều trị các khối u nhỏ bên trong mũi (polyp mũi)
- **Tiêm ngừa** tất cả các loại vaccine định kỳ và tiêm phòng cúm mỗi năm khi đủ tuổi

Điều trị



A Điều trị bệnh phổi do xơ nang

Kiểm soát nhiễm khuẩn

- Kỹ thuật thải đàm nhớt (airway clearance techniques)
- Dẫn lưu tư thế
- Vỗ rung
- Hỗ trợ ho

- Bệnh nhân lớn tuổi, các biện pháp thông khí thay thế khác như chu kỳ thở chủ động, dẫn lưu tự động, các thiết bị thở ra áp suất dương, và dao động ngực cao tần.

A Điều trị bệnh phổi do xơ nang

Điều trị



Cấy ghép phổi

Tập thể dục giúp làm sạch chất nhầy trong phổi, cải thiện thể lực và sức khỏe tổng thể.

Điều trị



B Điều trị bệnh tiêu hóa do xơ nang

Tắc nghẽn đường ruột: Thụt chất thẩm thấu ưu trương hoặc phẫu thuật nội soi đường tiêu hóa

Sử dụng men tụy uống bổ sung vào thức ăn

Xơ gan → **Ghép gan** hoặc **đặt ống dẫn**

Điều trị



B Điều trị bệnh tiêu hóa do xơ nang

Chế độ ăn phải cung cấp đủ **đạm** và **calo**
→ nhiều hơn 30 – 50% so với bình thường

- Tổng lượng **chất béo** cao để tăng mật độ calo
- Bổ sung **vitamin** tổng hợp tan trong nước gấp đôi
- Bổ sung **vitamin D3** (cholecalciferol)
- Bổ sung **muối** ở trẻ sơ sinh và thời kỳ mệt mỏi do nhiệt và tăng tiết mồ hôi

C Khác

Điều trị



Bệnh tiểu đường liên quan đến xơ nang (CFRD):
Do thiếu hụt insulin và tăng đề kháng của cơ thể với insulin nên cần sử dụng insulin và chế độ ăn uống giàu năng lượng.

CF thường đi kèm loãng xương
→ Bổ sung Vitamin D và Canxi

Phẫu thuật để điều trị các biến chứng

D Tư vấn tâm lý cho bệnh nhân

E Xơ nang giai đoạn cuối

Suy giảm chức năng hô hấp trầm trọng,
giãn phế quản nặng ($FEV1 < 30\%$)
→ cân nhắc **ghép phổi**

Trong tương lai, hướng đến điều trị trực tiếp CFTR.



⑦

TIÊN LƯỢNG

Tiền lượng



Thời gian kéo dài tuổi thọ
ngày càng **tăng**.

30 - 40

tuổi thọ trung bình



⑧

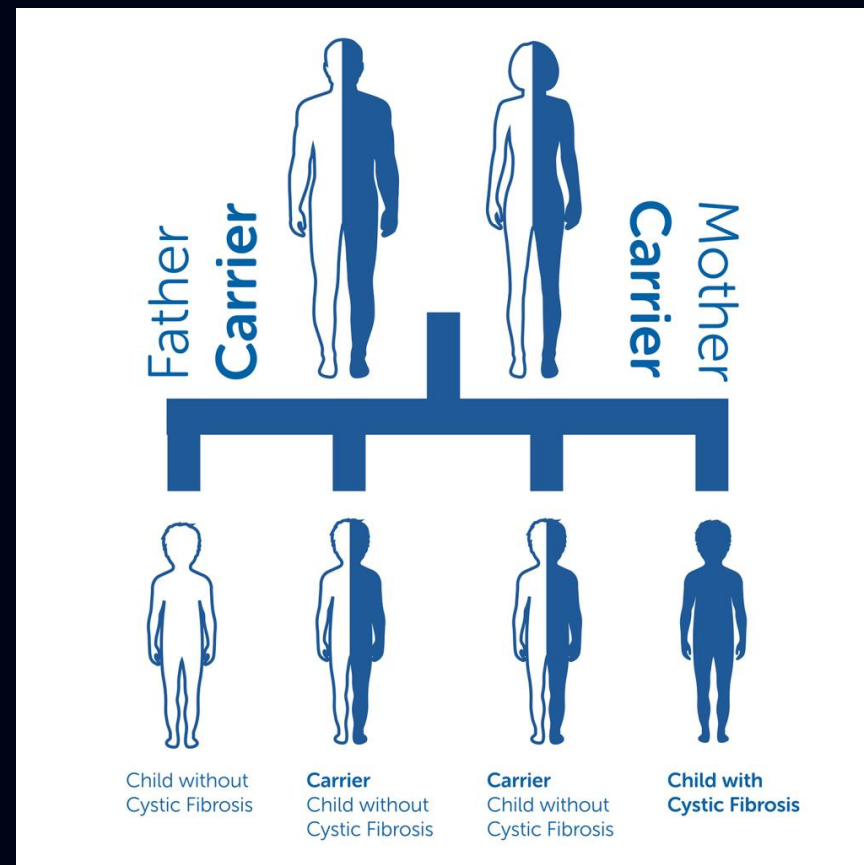
PHÒNG NGỪA

Không thể phòng ngừa.

Phòng ngừa



Tuy nhiên, nên thực hiện **xét nghiệm di truyền** ở những cặp **vợ chồng** mắc bệnh hoặc **gia đình có tiền sử mắc**.



⑨

NGHIÊN CỨU MỚI



1 *CFTR* modulator

Chỉnh sửa **protein** do gene *CFTR* tạo ra

Đột biến **khác nhau** ở từng **cá thể**
→ chỉ tác dụng với đột biến cụ thể



1 *CFTR* modulator

Gồm có:

- **Potentiator:** Khôi phục đường dẫn truyền của kênh Cl^-
- **Corrector:** Sửa chữa gấp, biến đổi và vận chuyển protein
- **Stabilizer:** Ổn định protein trên màng tế bào
- **Read-Through Agent and NMD Inhibitor:** Sửa chữa quá trình tổng hợp protein
- **Amplifier:** Tăng số lượng protein



1 *CFTR* modulator

Read-Through Agent and NMD-Inhibitor

Therotyping kiểm tra những **đột biến cực hiếm** và **phản ứng với thuốc** của chúng trong phòng thí nghiệm.

Đột biến vô nghĩa tạo protein không có chức năng → cần có các phân tử giúp **đọc qua điểm kết thúc sớm** để tạo được protein hoàn chỉnh.

- Small molecular screening
- Dùng tRNA gắn axit amin cho bộ 3 kết thúc

2 Khôi phục *CFTR* cho tất cả bệnh nhân CF

Nghiên cứu mới



Liệu pháp về gene

Phù hợp với tất cả bệnh nhân, bất kể loại đột biến

Liệu pháp
RNA thông tin

Liệu pháp
DNA hoặc gene

Chỉnh sửa gen



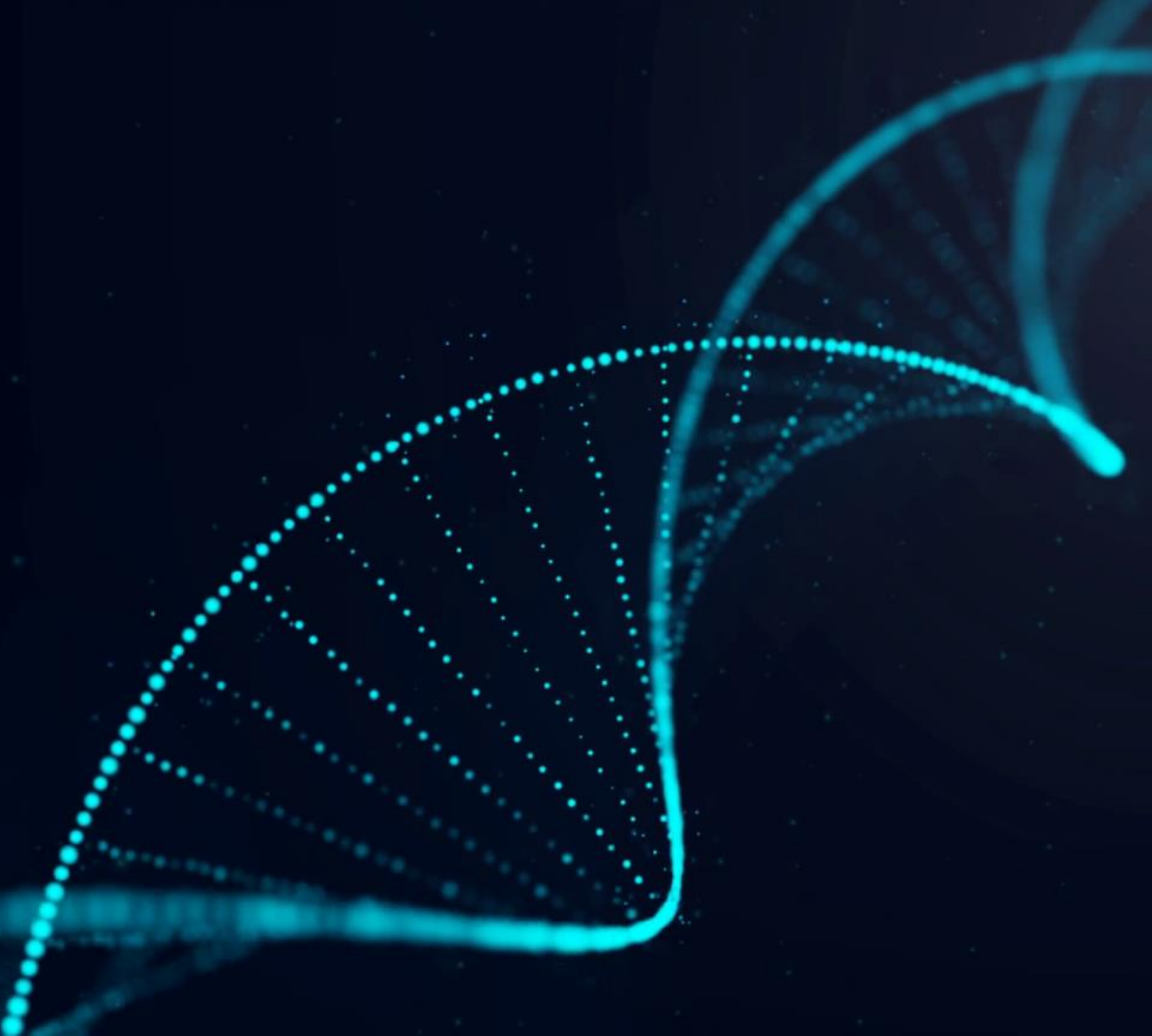
2 Khôi phục *CFTR* cho tất cả bệnh nhân CF

- Liệu pháp **RNA thông tin**: đưa mRNA bình thường vào tế bào **thay thế** cho các mRNA bị hư do các đột biến gen phiên mã thành
- Liệu pháp **DNA**: đưa DNA bình thường vào tế bào đích, từ đó phiên mã ra mRNA bình thường.

DNA bền vững hơn mRNA → liệu pháp RNA cần được tái nhắc.

- **Chỉnh sửa gen**: sửa chữa DNA của tế bào, giúp **khôi phục** trình tự bình thường của gene *CFTR*.

TỔNG KẾT



Tổng kết

Xơ nang (Cystic Fibrosis) là một bệnh di truyền **gen lặn**, do **đột biến gen CFTR** (CF transmembrane conductance regulator) làm **rối loạn** hoạt động của **kênh vận chuyển ion ở tế bào biểu mô**. **Phổi** và **tụy** là hai cơ quan chịu ảnh hưởng nghiêm trọng nhất.

Biểu hiện phổ biến nhất của bệnh là '**mồ hôi mặn**.' **Nồng độ Cl⁻ trong mồ hôi** là chỉ số thường dùng để chẩn đoán, ngưỡng chẩn đoán là **60mmol/L**.

Hiện chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu cho bệnh xơ nang, mà chủ yếu là điều trị hỗ trợ để giảm triệu chứng và ngăn ngừa biến chứng.

Hiện nay, đã bắt đầu nghiên cứu để hướng đến điều trị trực tiếp CFTR trong tương lai.

Phân công công việc

Thanh Hiền	<ul style="list-style-type: none">- Nội dung (phần 5 – 9)- Thuyết trình
Cát Minh	<ul style="list-style-type: none">- Tổng hợp nội dung và trình bày- Thuyết trình
Sơn Phụng	<ul style="list-style-type: none">- Nội dung (phần 1 – 4)- Thuyết trình

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine
2. Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity – Vallières E, Elborn J (<https://www.dovepress.com/cystic-fibrosis-gene-mutations-evaluation-and-assessment-of-disease-se-peer-reviewed-fulltext-article-AGG>)
3. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face – Kris De Boeck (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/apa.15155>)
4. Xơ nang: Bệnh hiếm và những điều cần nắm (<https://youmed.vn/tin-tuc/xo-nang/>)
5. Bệnh xơ nang: chẩn đoán và điều trị (<https://www.dieutri.vn/chandoanhohap/benh-xo-nang-chan-doan-va-dieu-tri>)
6. Cystic Fibrosis – Health Line (<https://www.healthline.com/health/cystic-fibrosis>)
7. New Developments in Clinical Research – Cystic Fibrosis Foundation (<https://www.cff.org/Research/About-Our-Research/New-Developments-in-Research/>)
8. Xơ Nang – Beryl J. Rosenstein (<https://www.cff.org/Research/About-Our-Research/New-Developments-in-Research/>)
9. Cystic fibrosis – NHS (<https://www.nhs.uk/conditions/cystic-fibrosis/treatment/>)

