

Ca lâm sàng

BN Nữ, Sinh năm: 2003

Địa chỉ: Kiên Lương – Kiên Giang

Nghề nghiệp: công nhân

Nhập viện: 11/03/2021

Thuận tay phải

Lý do vào viện: Tê yếu 2 bàn chân

Bệnh sử (bn tự khai bệnh)

Bệnh nhân tên 2 bàn chân đã nhiều năm không nhớ bắt đầu từ lúc nào, tê tăng khi thời tiết thay đổi, bàn chân thường xuyên khô, lạnh, lúc tê nhiều làm bệnh nhân mất cảm giác, đi khó khăn. Bệnh nhân thường xuyên giảm cảm giác sờ chạm các ngón chân, còn cảm giác nóng lạnh, không tê, giảm cảm giác 2 tay. Bệnh nhân nhận thấy bàn chân teo dần, đi hay rơi dép kèm teo mặt ngoài 2 bàn tay, tê và giảm cảm giác nhiều. Nhập BV

Tiền sử

1. Bản thân:

Không tiền căn bệnh lý nội khoa.

Không tiền căn chấn thương, phẫu thuật.

Không sử dụng thuốc, dị ứng, không tiêm ngừa gần đây.

2. Gia đình: Gia đình có ông nội, bố và em trai biến dạng bàn chân tính chất tương tự, không điều trị gì, chẩn đoán?

3. Xã hội:

Không đi xa, không uống rượu bia, ăn uống kém.

Không tiếp xúc độc chất, kim loại nặng

Thăm khám

Khám thần kinh:

Chức năng thần kinh cao cấp:

Định hướng lực: Bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, định hướng lực đúng.

Trí nhớ gần, trí nhớ xa bình thường, tập trung chú ý tốt.

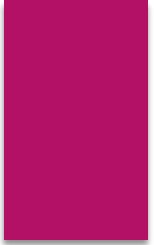
Không mất ngôn ngữ.

Không mất sử dụng động tác.

Tư thế dáng bộ: Bệnh nhân nằm, cử động tay chân bình thường.

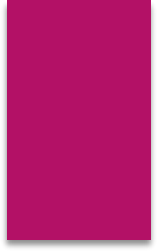
Khám 12 đôi dây thần kinh sọ:

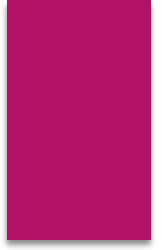
- Dây I: không mất mùi.
- Dây II: Thị lực bình thường, không mất thị trường.
- Dây III, IV, VI:
 - Đồng tử 2 bên tròn đều # 2mm, phản xạ ánh sáng trực tiếp và đồng cảm dương tính, còn phản xạ hội tụ.
 - Không sụp mi, không lồi mắt.
 - Không giới hạn vận nhãn, không nystagmus.
- Dây V: còn phản xạ giác mạc hai bên, cảm giác vùng mặt 2 bên bình thường, cơ cắn 2 bên bình thường.

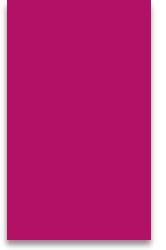
- 
- Dây VII: nhắm mắt kín, không mất nếp nhăn trán, nếp mũi má 2 bên cân đối, vị giác không khám.
 - Dây VIII: thính lực bình thường, Weber, Rinne test bình thường.
 - Dây IX và X: bệnh nhân ăn uống bình thường, không sặc, còn phản xạ nôn, vom hầu hai bên nâng đều.
 - Dây XI: Cơ ức đòn chũm hai bên cân đối, nâng vai 2 bên đều.
 - Dây XII: Lưỡi không teo, không lệch, không rung giật cơ lưỡi, vận động bình thường.

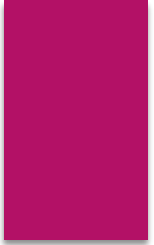
Khám vận động:

- Bàn chân biến dạng hình vòm (pes cavus), ngón chân hình búa (hammer toe).
- Teo cơ bàn chân, teo nhẹ mặt ngoài 2 bàn tay.
- Không rung giật bó cơ.
- Không có các cử động bất thường.
- Trương lực cơ hai bên bình thường, đều.
- Sức cơ: 2 Tay 5/5
2 Chân: gốc chi 5/5, ngọn chi 3-4/5
- Làm được nghiệm pháp ngón tay chỉ mũi, đi nổi gót, các vận động thay đổi nhanh.



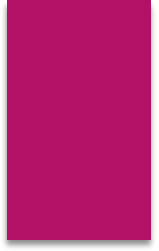






Hệ cảm giác:

- Giảm cảm giác sờ 2 bàn chân, 2 bàn tay bình thường.
- Cảm giác đau nhiệt 2 bên bình thường.
- Giảm cảm giác rung âm thoa, vị thể khớp 2 bàn chân, 2 bàn tay bình thường.
- Không có cơn cảm giác, phân ly cảm giác.



Phản xạ:

- Phản xạ gân cơ tứ chi (-).
- Phản xạ da bụng hai bên đáp ứng.
- Phản xạ nguyên phát: không ghi nhận.
- Phản xạ da lòng bàn chân đáp ứng gập.
- Không có Clonus và phản xạ ba co.

Dấu màng não:

- Cổ mềm.
- Kernig âm tính, Brudzinski âm tính.
- Lasegue (-).

Các thành phần khác như hộp sọ, cột sống, mạch máu, hệ thần kinh thực vật: Chưa phát hiện bất thường.

Thăm khám nội khoa

- Sinh hiệu: Mạch 80 lần/phút.
Huyết áp: 110/70mmHg.
Nhiệt độ: 37 độ C.
Nhịp thở: 18 lần/phút.
- Tổng trạng gầy .
- Các cơ quan chưa phát hiện bất thường

Tóm tắt

BN nữ, 18 tuổi, nhập viện vì tê yếu chân

Tiền căn bản thân: Dinh dưỡng kém.

Tiền căn biến dạng bàn chân gia đình.

Khám ghi nhận:

- Bàn chân biến dạng hình vòm (pes cavus), ngón chân hình búa (hammer toe).
- Teo cơ bàn chân, teo nhẹ mặt ngoài 2 bàn tay.
- Sức cơ tay 5/5, chân: gốc chi 5/5, ngọn chi 3-4/5.
- Giảm cảm giác sờ, cảm giác sâu 2 bàn chân, 2 bàn tay bình thường, cảm giác đau nhiệt 2 bên bình thường.
- Mất PXGX tứ chi.



DỊCH NÃO TỦY:

Trong suốt, không màu, Hồng cầu: 5 TB/mm³

Tế bào có nhân: 2 TB/ mm³

Bạch cầu lympho: 90 %, Bạch cầu đoạn trung tính: 10 %

MONO: 0 %, TB khác: không tìm thấy

PCR lao: (-)

Nấm: (-)

Protein: 0.535 g/l

Glucose: 2.53 mmol/l

CLO : 122.6 mmol/L

LACTATE : 1.46 mol/l

ĐIỆN CƠ

DANH THI HOANG NHI

ID #: 03219332

Median.L. Wrist	ms	ms	μ V	Digit II (index finger)- Wrist	ms	mm	m/s
Ulnar.L. Wrist	ms	ms	μ V	Digit V (little finger)- Wrist	ms	mm	m/s
Median.R. Wrist	ms	ms	μ V	Digit II (index finger)- Wrist	ms	mm	m/s
Ulnar.R. Wrist	ms	ms	μ V	Digit V (little finger)- Wrist	ms	mm	m/s
Radial.R. Forearm	ms	ms	μ V	Anatomical snuff box- Forearm	ms	mm	m/s
Radial.L. Forearm	ms	ms	μ V	Anatomical snuff box- Forearm	ms	mm	m/s
Peroneal.R. Ankle	ms	ms	μ V	Dorsum of foot-Ankle	ms	mm	m/s
Peroneal.L. Ankle	ms	ms	μ V	Dorsum of foot-Ankle	ms	mm	m/s
Sural.R. Lower leg	ms	ms	μ V	Ankle-Lower leg	ms	mm	m/s
Sural.L. Lower leg	ms	ms	μ V	Ankle-Lower leg	ms	mm	m/s

Needle EMG Examination:

Muscle	Insertional	Spontaneous Activity			Volitional MUAPs				Max Volitional Activity			
		Fibs	+Wave	Fasc	Duration	Amplitude	Poly	Config	Recruitment	Amplitude	Pattern	Effort
Gian cốt 1 mu tay trái	bình thường					bình thường			giảm			

Needle EMG Examination:

Muscle	Insertional	Spontaneous Activity			Volitional MUAPs				Max Volitional Activity			
		Fibs	+Wave	Fasc	Duration	Amplitude	Poly	Config	Recruitment	Amplitude	Pattern	Effort
Chân trước phải, trái	tăng		-			cao rộng đa pha			giảm			
Bụng chân trong trái	tăng		-			cao rộng đa pha			giảm			
Rộng ngoài phải	tăng		-			cao rộng đa pha			giảm			

ĐANH THI HOANG NHI

ID #: 03219332

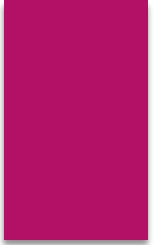
Median.L Wrist	ms	ms	μ V	Digit II (index finger)- Wrist	ms	mm	m/s
Ulnar.L Wrist	ms	ms	μ V	Digit V (little finger)- Wrist	ms	mm	m/s
Median.R Wrist	ms	ms	μ V	Digit II (index finger)- Wrist	ms	mm	m/s
Ulnar.R Wrist	ms	ms	μ V	Digit V (little finger)- Wrist	ms	mm	m/s
Radial.R Forearm	ms	ms	μ V	Anatomical snuff box- Forearm	ms	mm	m/s
Radial.L Forearm	ms	ms	μ V	Anatomical snuff box- Forearm	ms	mm	m/s
Peroneal.R Ankle	ms	ms	μ V	Dorsum of foot-Ankle	ms	mm	m/s
Peroneal.L Ankle	ms	ms	μ V	Dorsum of foot-Ankle	ms	mm	m/s
Sural.R Lower leg	ms	ms	μ V	Ankle-Lower leg	ms	mm	m/s
Sural.L Lower leg	ms	ms	μ V	Ankle-Lower leg	ms	mm	m/s

Needle EMG Examination:

Needle EMG Examination:												
Muscle	Insertional	Spontaneous Activity			Volitional MUAPs				Max Volitional Activity			
		Fibs	+Wave	Fasc	Duration	Amplitude	Poly	Config	Recruitment	Amplitude	Pattern	Effort
Gian cốt 1 mu tay trái	bình thường					bình thường			giảm			

Needle EMG Examination:

Needle EMG Examination:					Volitional MUAPs					Max Volitional Activity		
Muscle	Insertional	Spontaneous Activity			Duration	Amplitude	Poly	Config	Recruitment	Amplitude	Pattern	Effort
	Fibs	+Wave	Fasc									
Chày trước phải, trái	tăng		-			cao rộng đa pha			giảm			
Bụng chân trong trái	tăng		-			cao rộng đa pha			giảm			
Rộng ngoài phải	tăng		-			cao rộng đa pha			giảm			



Bệnh đa dây thần kinh vận động, cảm giác, mất myelin nguyên phát, tổn thương sợi trục thứ phát, mạn tính.

Dựa vào bệnh sử và tiền sử gia đình nghĩ bệnh Charcot Marie Tooth Type 1.

Chẩn đoán

TD. Charcot Marie Tooth Type 1.

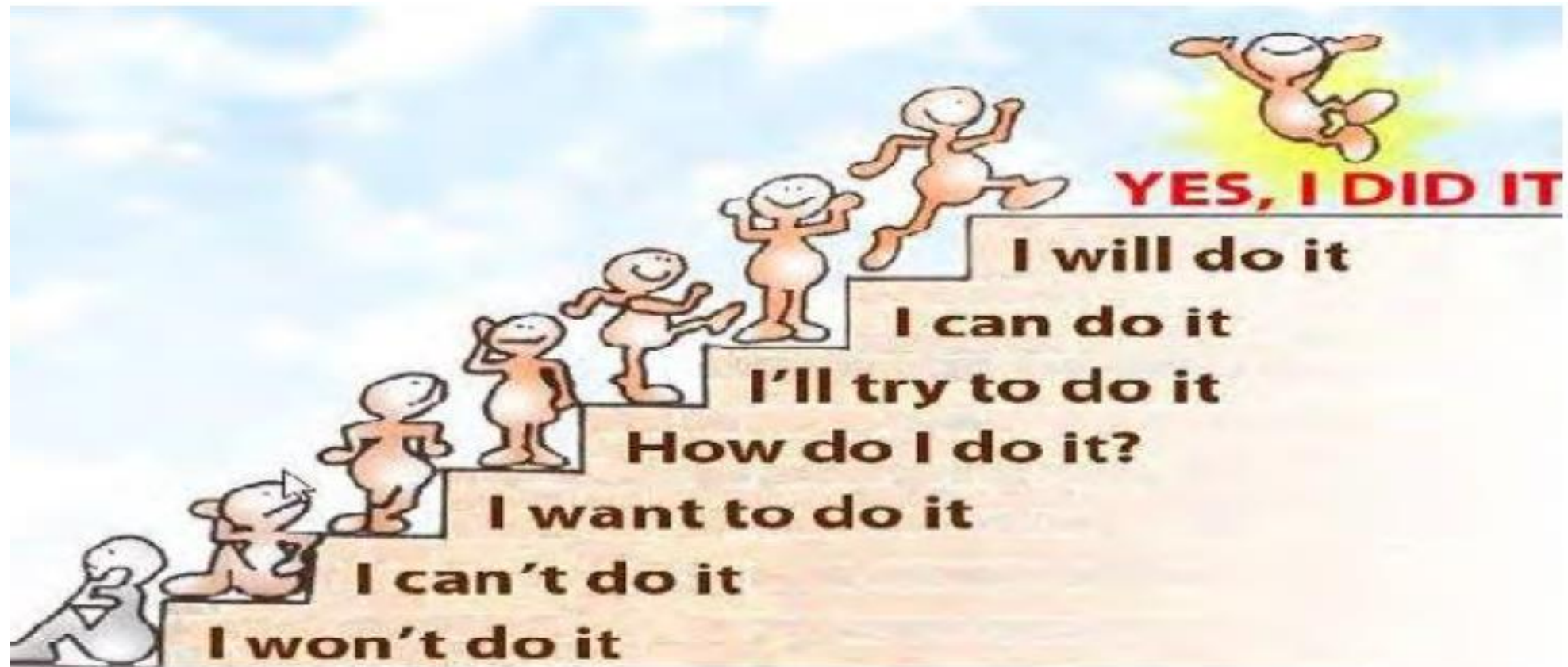
Điều trị

- Các thuốc hỗ trợ hồi phục thần kinh: Vitamin B1, B12,
- Tránh các tác nhân gây độc cho hệ thần kinh ngoại biên
- Vật lý trị liệu .
- XN gen tìm đột biến gen trong bệnh Charcot-Marie-Tooth
- Tư vấn di truyền

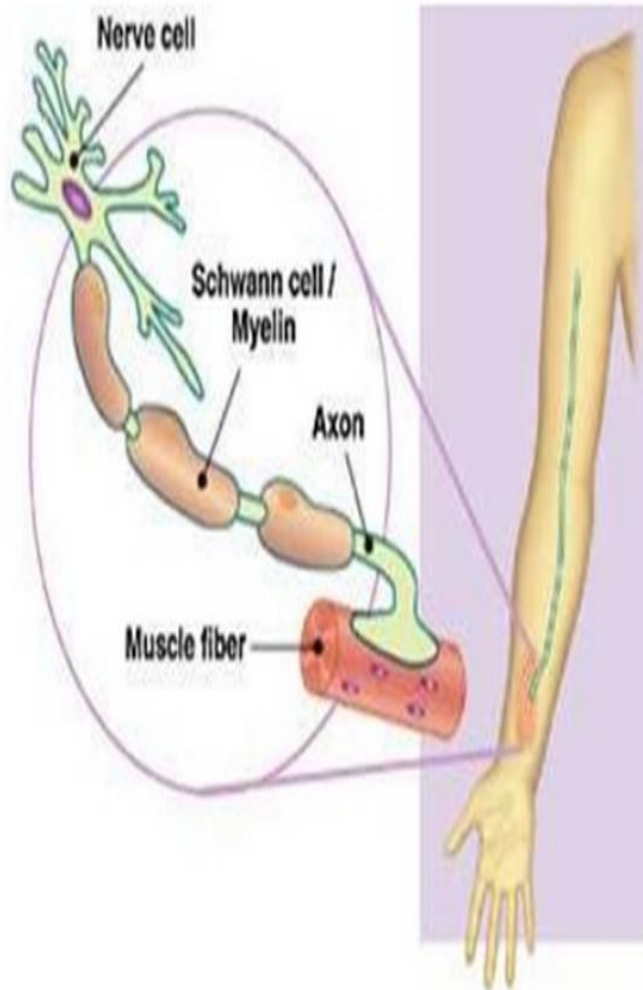
Tổng quan: Charcot-Marie Tooth disease (CMT)

*Nguồn: University of Kansas Medical Center,
Kansas City, USA*

Chọn lựa ?



Topic : Charcot-Marie-Tooth disease



Đồng nghĩa

- Charcot–Marie–Tooth neuropathy
- Peroneal muscular atrophy
- Hereditary motor sensory neuropathy (HMSN) type 1

Charcot-Marie Tooth disease (CMT)

History



Jean-Martin
Charcot
(1825–1893)



Pierre Marie
(1853–1940)



Howard Henry
Tooth
(1856–1925)

Giới thiệu

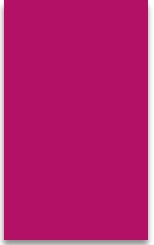
- CMT là một trong những bệnh lý thần kinh cảm giác và vận động di truyền, một nhóm các **rối loạn di truyền của hệ thần kinh ngoại biên**
- Đặc trưng bởi mất dần mô cơ (muscle tissue) và cảm giác sờ chạm trên các vị trí khác nhau của cơ thể

Dịch tễ học

- CMT là bệnh rối loạn thần kinh di truyền phổ biến nhất (autosomal dominant or recessive or an X-linked pattern)
- Tỷ lệ hiện mắc: 40 trên 100.000 (1 trên 2500)
- Nam > Nữ
- Tuổi khởi phát có thể thay đổi tùy theo nhóm phụ, mức độ thâm nhập (penetrance), kiểu hình gia đình, và xác định sự sai lệch (ascertainment bias)
- CMT được tìm thấy trên toàn thế giới ở mọi người thuộc mọi chủng tộc và dân tộc (races and ethnic)
- Ít phổ biến hơn ở người Mỹ gốc Phi

Lâm sàng

- Ảnh hưởng đến cả dây **thần kinh vận động và cảm giác**
- Khởi phát phụ thuộc vào loại CMT nhưng thường bắt đầu từ thời thơ ấu hoặc bắt đầu tuổi trưởng thành(early childhood or early adulthood)
- Hầu hết các triệu chứng CMT1 bắt đầu tuổi đôi mươi.(second decade)

- 
- Bàn chân rớt (Foot drop) (**thường là triệu chứng ban đầu**)
 - Dáng đi bước cao (High stepped gait)
 - Thường xuyên bị ngã
 - Ngón chân hình cái búa,
 - Bàn chân cong cao (pes cavus) hoặc bàn chân cong phẳng (pes planus) là kinh điển
 - Cơ teo (Muscle wasting)
 - Yếu chân sau đó yếu dần đến bàn tay và cẳng tay
 - Khó khăn với các kỹ năng vận động tinh vi
 - Claw hands (tay móc vào)
 - Chuột rút
 - Thường không có triệu chứng cảm giác trong giai đoạn đầu

Biến dạng

Charcot-Marie-Tooth disease



Pes cavus



Pes planus



Hammer Toes

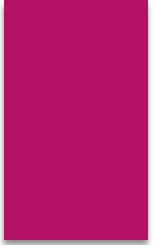




Chân chai sâm panh ngược (Chân cò)(Stork Legs):

- Sự phì đại của các cơ gàn
- Teo cơ mác (peroneal) đáng kể với bóp nhọn ở ngón chi
- Biểu hình của CMT





Thay đổi cảm giác

- Thường không có triệu chứng cảm giác trong giai đoạn đầu
- Cảm giác sờ chạm, rung âm thoa và cảm giác sâu thường tổn thương
- Đau không ảnh hưởng
- Đau thần kinh nếu có, mức độ nghiêm trọng khác nhau (nhẹ đến nặng và có thể cản trở các hoạt động đời sống hàng ngày)
- Đau do thay đổi tư thế, biến dạng xương, mỏi cơ và chuột rút khá phổ biến ở những người mắc CMT

Các triệu chứng khác:

- Yếu cơ cổ và vai
- Run
- Nghiến răng(grinding of teeth) không chủ ý, nheo mắt (squinting)là phổ biến và thường xuyên không được chú ý bởi người bị ảnh hưởng.
- Khó thở
- Khó khăn về thính giác và thị lực
- Vẹo cột sống gây gù và mất chiều cao
- Dị dạng hông(Malformed hip sockets)
- Các vấn đề về đường tiêu hóa - khó nhai, nuốt
- Nói khó -teo dây thanh âm

Charcot-Marie-Tooth disease

Classification & external resources



The foot of a person with Charcot-Marie-Tooth. The lack of muscle, a high arch, and hammer toes are signs of the genetic disease.



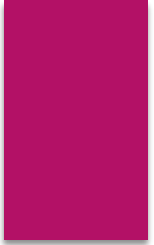
Charcot Marie Tooth

<http://www.charcotmarietoothsupport.org/>

**HELP PROMOTE AWARENESS of
CMT DISEASE**

Symptoms of CMT



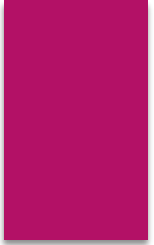


Các yếu tố làm trầm trọng thêm

- Căng thẳng cảm xúc
- Thời gian bất động kéo dài
- Mang thai
- Thuốc: Amiodarone, Bortezomib, Cisplatin, carboplatin, Colchicine (sử dụng kéo dài), Dapsone, Didanosine, Dichloroacetate, Disulfiram, Muối vàng, Leflunomide, Metronidazole / Misonidazole (sử dụng kéo dài), Nitrofurantoin, Nitrous oxide (lạm dụng đường hô hấp hoặc thiếu hụt vitamin B12), Perhexiline (không được sử dụng ở Hoa Kỳ), Pyridoxine (liều cao), Stavudine, Suramin, Tacrolimus, Taxols (paclitaxel, docetaxel), Thalidomide, Vincristine, Zalcitabine

Sinh lý bệnh / Căn nguyên

- Sinh lý bệnh là một quá trình cả **mất myelin** hay **sợi trục**
- Căn nguyên là đột biến intragenic và / hoặc sao chép DNA hoặc sự xóa bỏ (intragenic mutation and/or DNA duplications or deletions)
- **Hơn 50 gen gây ra CMT đã được xác định**
- Các đột biến thường ảnh hưởng đến một trong một số gen myelin, nhưng một số ảnh hưởng đến sợi trục

- 
- Sự đột biến dẫn đến các khiếm khuyết của cấu trúc myelin,
 - Các tế bào Schwann mất myelin gây ra bất thường cấu trúc sợi trục và chức năng
 - Một số đột biến ảnh hưởng đến gen MFN2 mã hóa cho protein ty thể
 - Thông thường ti thể di chuyển xuống các sợi trục dài. Bị đột biến MFN2 làm cho ty thể hình thành các cụm hoặc cục lớn và ngăn tiếp hợp thần kinh hoạt động

Defective Myelin

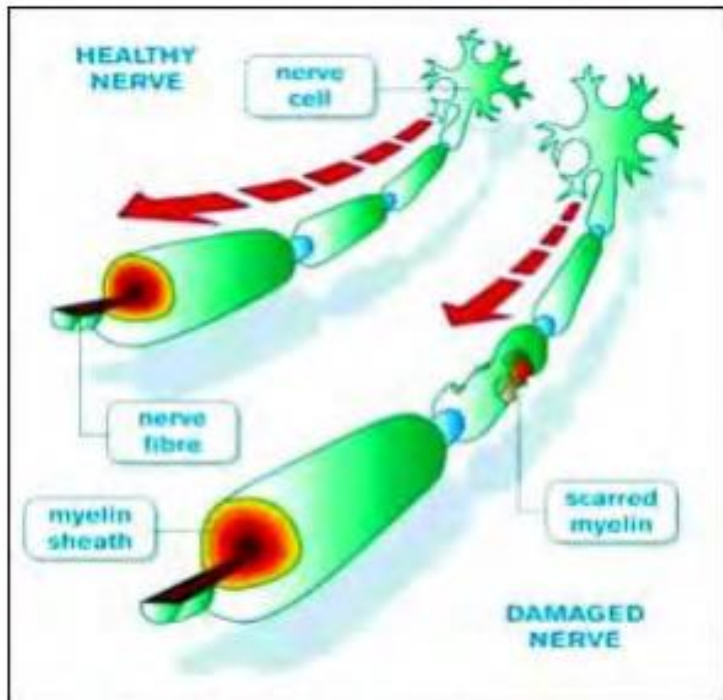
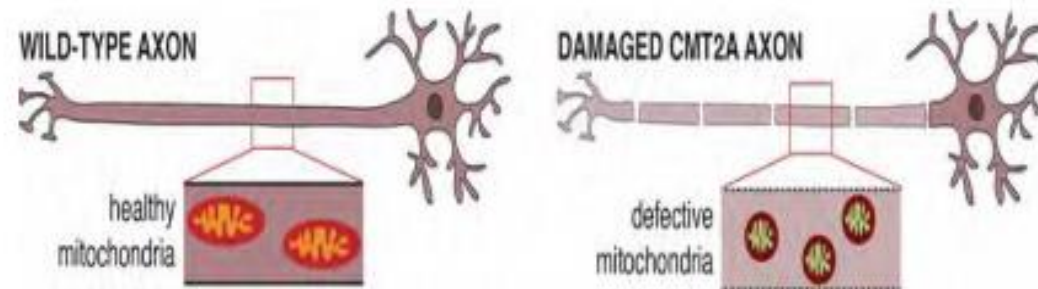


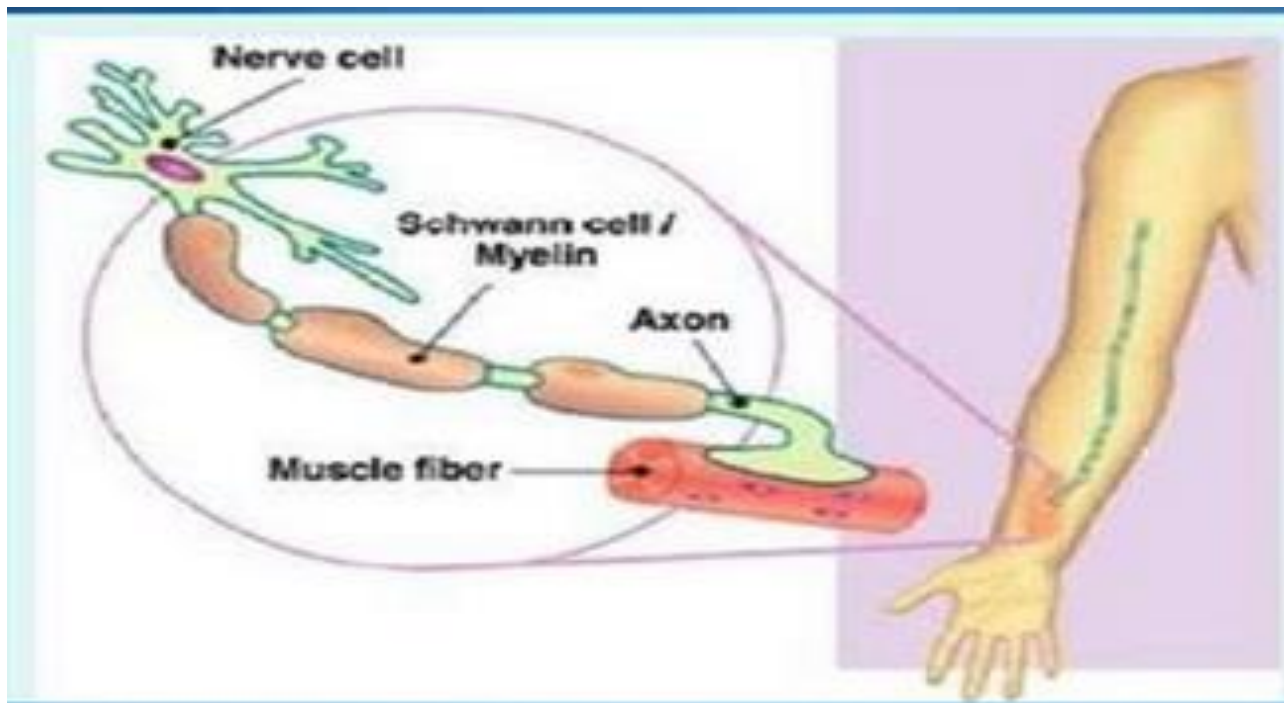
Figure-4: Charcot-Marie-Tooth causes demyelination of the nerve fibres.

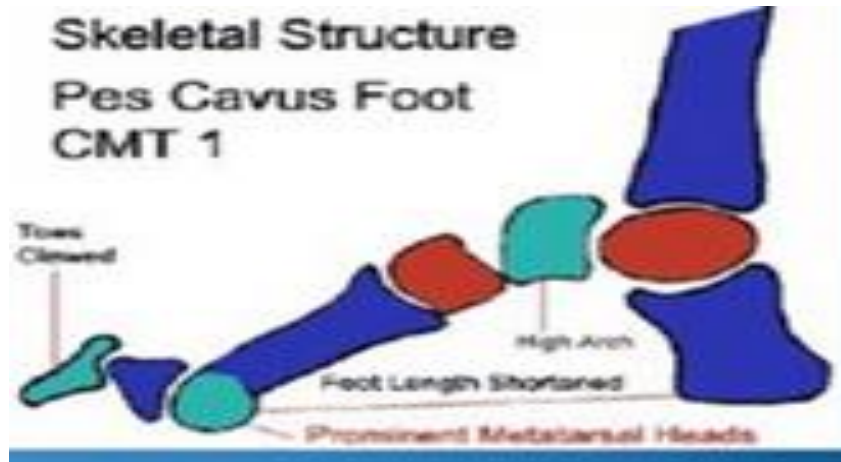
Defective Axon



<http://chronicpainreliefoptions.com/charcot-marie-tooth-a-very-painful-disorder>

Myelinated Peripheral Nerve





High
Arches



Yếu cơ trong phần dưới
chân: bàn chân rơi, kém
thăng bằng và bong gân
mắt cá chân (sprained
ankles)

Question

How would this affect everyday life ?

Teo cơ bàn tay gây thao tác bàn tay tinh vi khó khăn. Run tay

Cơ mô cái(thenar muscles)



Yếu cơ ngón tay

- ★ Loss of nerve function can lead to tingling, burning sensation in hands and feet (painful neuropathy)



- ★ Additional Symptoms: fatigue, breathing problems, scoliosis, kyphosis.....

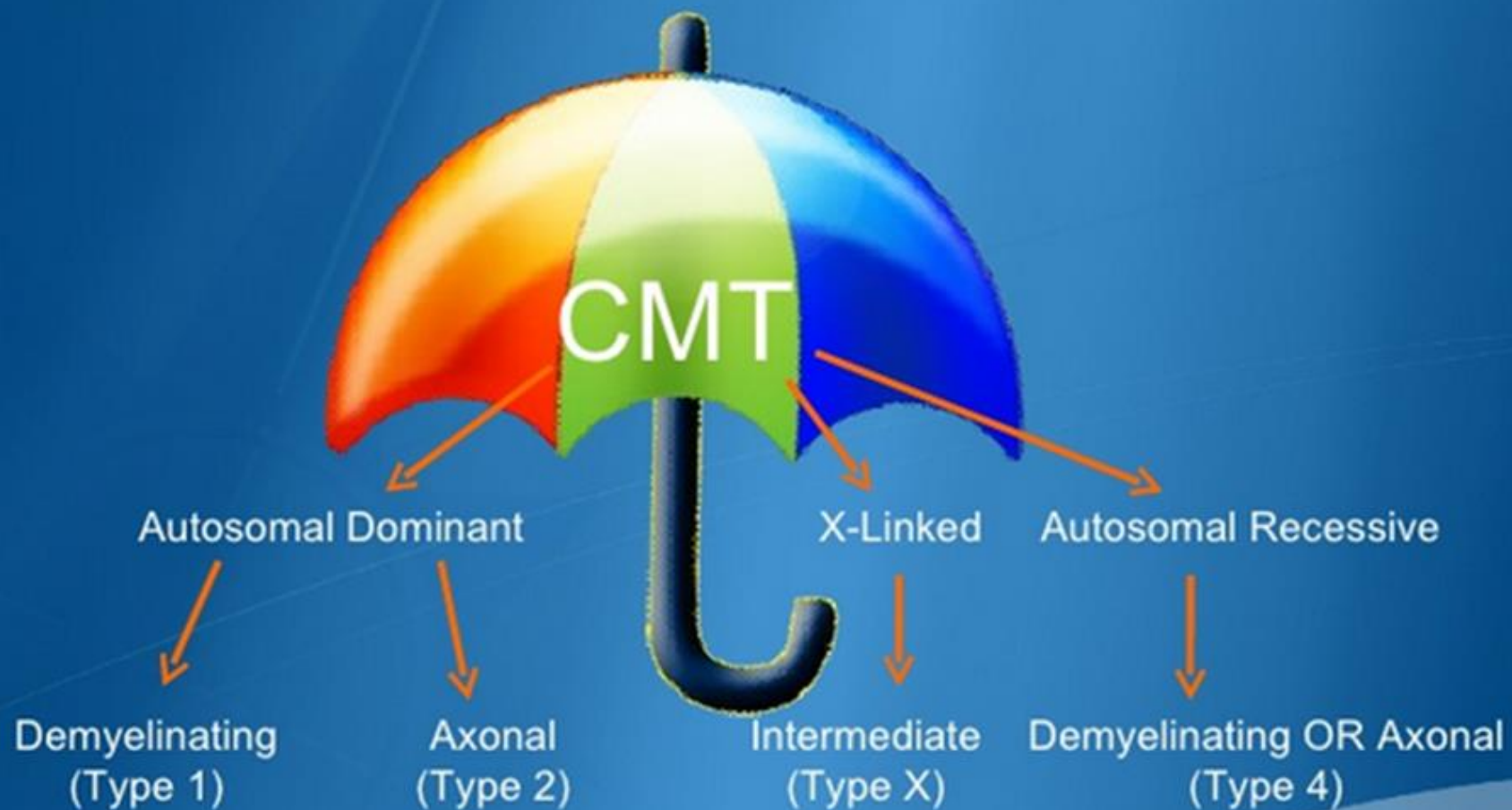


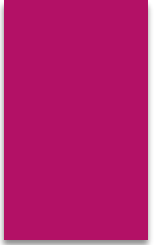
Phân loại CMT

Mode of inheritance(kiểu di truyền)

- Autosomal Dominant (most common)
- Autosomal Recessive
- X-linked

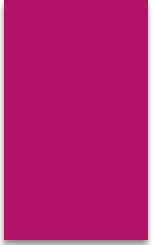
Many Types of CMT





Phân loại

- Không đồng nhất về mặt di truyền với hơn 50 gen xác định cho đến nay
- Được phân loại từ loại 1 đến loại 7
- Mỗi loại có nhiều loại phụ(subtypes)
- Các phân loại chính bao gồm các loại 1 và 2, là phổ biến nhất bệnh thần kinh ngoại biên di truyền .



TYPES

- CMT1 (Hypertrophic demyelinating)
- CMT2 (Axonal)
- CMT3 (Dejerine-sotta's disease)
- CMT4 (Refsum's disease-AR)
- CMT5 (Spastic Paraplegia)
- CMT6 (Optic Atrophy)
- CMT7 (Retinitis Pigmentosa)

Clinical features and genetics of Charcot-Marie-Tooth (CMT) disease types 1, 2, and 3

Disorder	Gene	Chromosome	Clinical features
CMT1			Onset in first or second decade
CMT1A	PMP22	17p11.2-p1	Motor symptoms predominate (clumsy walking) Gradual loss of proprioception and vibration Ambulation usually maintained Normal life expectancy Palpable enlargement of the peripheral nerves NCV slowed to <60 percent normal
CMT1B	MPZ	1q22	
CMT1C	LITAF	16p.13.1-p12.3	
CMT1D	EGR2	10q21.1-q22.1	
CMT1E	PMP22	17p11.2-p1	
CMT1F	NEFL	8p21	
Roussy-Levy	MPZ	1q22	
	PMP22	17p11.2	CMT1 features plus: Postural tremor and gait ataxia
CMTX1	GJB1	Xq13.1	CMT1 features plus: Symptoms more prominent in males Symptomatic in second decade Loss of ankle reflexes NCV moderately slowed

CMT2			Onset in second or third decade
CMT2A	MFN2	1p36.2	Sensory symptoms predominate Vocal cord paralysis-CMT 2C
CMT2B	RAB7	3q21.3	
CMT2C	TRPV4	12q24.1	
CMT2D	GARS	7p15	
CMT2E	NEFL	8p	
CMT2F	HSPB1	7q11.23	
CMT2G		12q12-q13	
CMT2I	MPZ	1q22	
CMT2K	GDAP1	8q13-q21.1	
CMT2L	HSPB8	12q24.23	
Early onset		Not known	Onset before age 5 years Rapid progression of weakness below the knee Loss of ambulation by mid-teens NCV normal or mildly reduced

CMT3			Severe, early onset
Dejerine-Sottas syndrome	PMP22	17p11.2-p1	Hypotonia in early infancy
	MPZ	1q22	Delayed motor development
	EGR2	10q21.1-q22.1	Initial sensory loss and distal weakness
Congenital hypomyelinating neuropathy	PMP22	17p11.2-p1	Ataxia
	MPZ	1q22	NCV profoundly slowed (10m/sec)
	EGR2	10q21.1-q22.1	Profound hypotonia and contractures at birth
			Feeding difficulties
			Respiratory distress
			Death in infancy
			NCV extremely slowed or absent

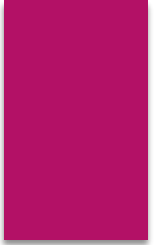
Disorder	Gene	Chromosome	Clinical features
CMT4			
CMT4A	GDAP1	8q13-q21.1	Onset in early childhood Distal weakness Mild sensory loss Rapidly progressive Incapacity in first decade
CMT4B1	MTMR2	11q22-23	Onset at age 2 to 4 years Distal and proximal weakness Moderate sensory loss Frequent involvement of cranial nerves
CMT4B2	SBF2	11p15	Onset in first two decades Initial distal weakness Proximal weakness after several years
CMT4B3	SBF1	22q13.33	Onset mean age 8 years Slowly progressive leg weakness and gait difficulty Areflexia and sensory loss (vibration/position > pain/temperature) Pes planus
CMT4C	SH3TC2	5q32	Severe spinal deformities and weakness Onset in childhood and adolescence
CMT4D	NDRG1	8q24.3	Early onset neuropathy Muscle weakness and wasting Skeletal deformities Sensory loss Neural deafness in second or third decade NCV severely reduced
CMT4E	EGR2	10q21.1-22.1	Distal weakness at birth
CMT4F	PRX	19q13.1-13.2	Onset in early childhood Distal muscle weakness Severe sensory loss Absent sensory and motor evoked response on NCV
CMT4H	FGD4	12p11.2	Severe demyelinating neuropathy Unsteady gait
CMT4J	FIG4	6q21	Childhood or adult onset Widespread denervation



CMT5			Spastic paraparesis Sensory neuropathy
CMT6			Optic atrophy Motor sensory neuropathy
CMT7			Retinitis pigmentosa Motor sensory neuropathy

CMT1

- Rối loạn mất myelin của dây thần kinh ngoại biên
- Loại phụ: 1A, 1B, 1C, 1D, 1E, 1F
- Loại 1A: 70 đến 80% các trường hợp CMT1 và 40 - 50% của tất cả BN CMT.
Đặc điểm lâm sàng:
 - Các triệu chứng thường bắt đầu sớm hơn vào đầu thập kỷ thứ hai, nhưng có thể biểu hiện ở giai đoạn sơ sinh (infancy)
 - Foot drop
 - Đi bộ khó khăn / khó chạy
 - Mất cảm giác diễn ra từ từ và chủ yếu liên quan đến cảm giác sâu và rung âm thoa
 - Biến dạng



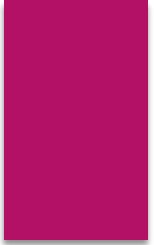
Thăm khám thực thể:

Những thay đổi sớm:

- Mất phản xạ, bàn chân biến dạng pes cavus, ngón chân búa
- Teo cơ bắp chân xa thường xảy ra, gây cổ điển “dị dạng chân cò”, ("stork leg deformity.")

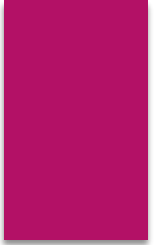
Những thay đổi sau này:

- Teo cơ bên trong bàn tay và bàn chân
- Sự nở lớn có thể sờ thấy của các dây thần kinh ngoại biên thứ phát sau phì đại thần kinh
- Kyphosis hoặc vẹo cột sống thường phát triển.

- 
- Tuổi thọ: bình thường
 - Đợt cấp của bệnh có thể xảy ra trong thai kỳ, một tác động có thể trung gian bởi sự gia tăng progesterone huyết tương
 - Ngưng thở khi ngủ có thể liên quan
- (trong một nghiên cứu, 11 trong số 14 bệnh nhân được phát hiện bị ngưng thở khi ngủ)*

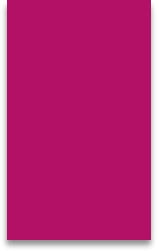
CMT2

- Bệnh thần kinh cảm giác vận động di truyền (Hereditary motor sensory neuropathy, HMSN) loại 2.
- Từ đồng nghĩa: Axonal CMT
- Rối loạn không đồng nhất hơn CMT1. Lâm sàng kinh điển:
- Yếu phần xa, teo, mất cảm giác, giảm phản xạ gân xương và biến dạng bàn chân
- Các triệu chứng khởi phát thường là vào thập kỷ thứ hai của cuộc đời
- Diễn biến lâm sàng tương tự như CMT1, nhưng triệu chứng cảm giác với việc mất rung âm thoa và sâu, diễn hình chiếm ưu thế hơn các triệu chứng vận động và thần kinh ngoại biên không sờ thấy to ra. Các vết loét do dinh dưỡng ở phần xa trong bàn chân có thể xảy ra.



Dạng khởi phát sớm: trước 5 tuổi

- Tiến triển nhanh chóng với tình trạng mất sức cơ dưới đầu gối trong thập kỷ thứ hai
- Các triệu chứng cảm giác hiện diện nhưng bị lu mờ bởi liệt vận động
- Thiếu niên (mid-teens) thường mất đi lại

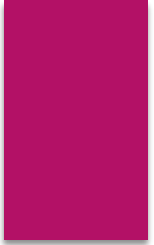


Dạng khởi phát muộn: từ 35 đến 85 tuổi (tuổi trung bình 57)

- 6 gia đình được xác định cho đến nay
- Không đồng nhất về mặt di truyền
- Sự di truyền trội của NST(Autosomal dominant inheritance) thường được chứng minh ở hai trong số các gia đình, trong khi các mô hình di truyền không rõ ràng trong bốn gia đình còn lại

Genetics of CMT2

- Heterogeneous
- majority are autosomal dominant
- Mitochondrial fusion protein mitofusin 2 (MFN2) gene mutations, most common cause of the CMT2 phenotype, accounting for approximately one-third of autosomal dominantly inherited CMT2 cases
- some MFN2 mutations cause early onset CMT2, autosomal recessive inheritance



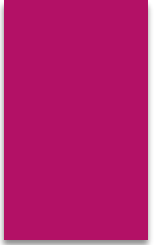
Other Genes:

- MPZ gene mutations
- GARS-autosomal dominant mutations-CMT2D
(**same gene for HMN too)
- NEFL gene mutations, both autosomal dominant and recessive
- Dynamin 2 (DNM2) gene mutations
- MME gene mutations, autosomal recessive CMT2
- X-linked and autosomal recessive inheritance

CMT3

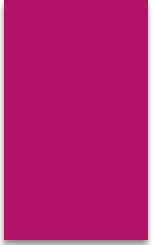
HMSN/CMT3

- Không đồng nhất về mặt di truyền.
- Bệnh thần kinh ngoại biên nặng, khởi phát sớm
- Không có khả năng sản xuất bình thường myelin tế bào Schwann, dẫn đến tạo thành kém, myelin mỏng.
- Hai bệnh:
 1. Hội chứng Dejerine-Sottas
 2. Bệnh thần kinh giảm myelin bẩm sinh(*Congenital hypomyelinating neuropathy*)



Hội chứng Dejerine-Sottas

- Bệnh thần kinh mất myelin nặng có biểu hiện lâm sàng sớm trẻ sơ sinh vì giảm trương lực cơ (hypotonia)
- Chậm phát triển vận động, mất cảm giác rõ rệt, yếu cơ phần xa tiếp theo là phần gần, mất phản xạ, thất điều, và làm chậm vận tốc dẫn truyền thần kinh đến ≤ 10 m / giây. Chứng vẹo cột sống xuất hiện sớm và tiến triển theo thời gian, và phát triển co cứng
- Tiến triển chậm, thường duy trì tình trạng đi lại được đến trưởng thành



Dejerine-Sottas syndrome

Genetics:

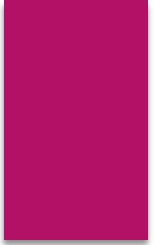
- Mutations in the PMP22 gene (as in CMT1A), the MPZ gene (as in CMT1B) and the EGR2 gene (as perhaps occurs in CMT1C)
- Autosomal recessive and several dominant heterozygous forms have been described

Histology:

- Thin myelin sheaths and large onion bulb formation

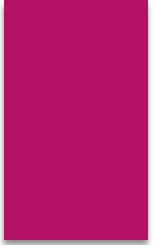
EMG/NCS:

- Profound slowing of nerve conduction velocities to ≤ 10 m/sec



Congenital hypomyelinating neuropathy

- Presents at birth with profound hypotonia and contractures
- Feeding difficulties and respiratory distress often lead to death in infancy
- spontaneous improvement in motor function with increasing age have been reported in several cases
- one patient completely recovered by four months



Congenital hypomyelinating neuropathy

Genetics:

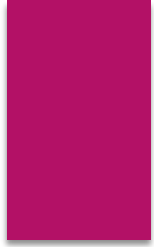
- genetically heterogeneous
- mutations in PMP22 gene, MPZ gene mutations , early growth response 2 gene (EGR2) and the myotubularin related 2 gene (MTMR2)
- most cases-autosomal dominant, but rare autosomal recessive cases have been reported

Histology:

- absent myelin without evidence of inflammation, myelin breakdown, or onion bulbs.

EMG/NCS:

- Conduction velocities are either absent or extremely slow



Charcot-Marie Tooth disease (CMT)

Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies (HNPP)

(bệnh thần kinh ngoại biên do di truyền với nguy cơ liệt do chèn ép)

- Focal episodes of weakness or sensory loss and focal slowing of motor nerve conduction velocities.
- Test for PMP22 deletion and point mutations

Chẩn đoán CMT ?



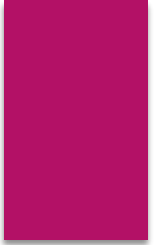
Chẩn đoán Bệnh Charcot-Marie Tooth (CMT)

Tiền sử lâm sàng (* bao gồm tiền sử gia đình):

- Yếu cơ chân / tay, bàn chân rơi, biến dạng (pes cavus, pes planus và ngón chân hình búa)
- Tiền sử gia đình bàn chân cong cao (thiếu tiền sử gia đình thì không loại trừ CMT)
- Thường không có triệu chứng cảm giác nào được báo cáo

Thăm khám thực thể:

- yếu phần xa, phì đại phần gần (distal weakness, proximal hypertrophy)
- Bàn chân biến dạng, Chân chai sẫm panh ngược (Chân cò) ((Stork Legs)
- Phản xạ gân cơ giảm hoặc mất ở bệnh nhân CMT
- giảm cảm giác rung âm thoa và sâu khi khám

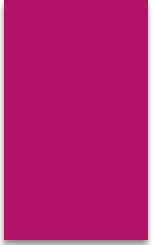


Các triệu chứng và dấu hiệu đơn thuần không kết luận chẩn đoán
EMG / NCS và xét nghiệm di truyền là cần thiết để xác nhận chẩn đoán
Sinh thiết dây thần kinh không được chỉ định

Chẩn đoán EMG / NCS:

CMT1:

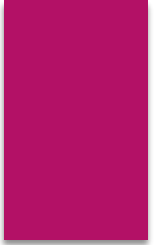
- Tốc độ dẫn truyền giảm lan tỏa và đồng đều trong thể mất myelin
- Trong mọi dây thần kinh được kiểm tra, cả cảm giác và vận động, cùng mức độ làm chậm rõ rệt
- CMT1 vận động trung bình NCV là khoảng 15-25 m / s
- Xem xét kiểm tra các thành viên gia đình khi cần thiết



EMG/NCS:

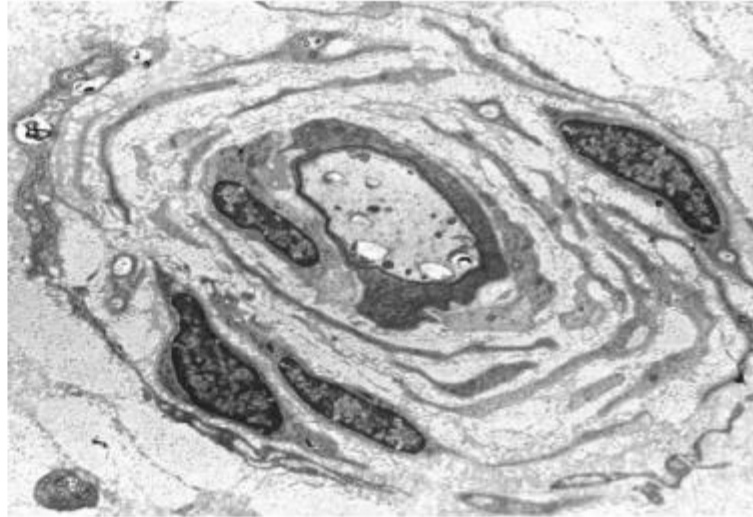
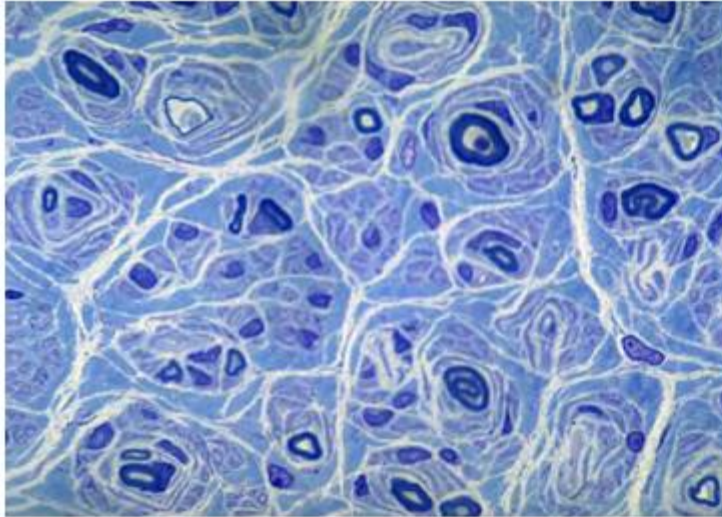
CMT2: Normal or mildly reduced nerve conduction velocity (>38 m/sec) with decreased amplitude

- **CMTX:** 25-40 m/sec
- **Distal intermediate CMT:** 15-50 m/sec
- **Dejerine-Sottas syndrome:** <10 m/sec

- 
- **Nerve Biopsy:** Not necessary for diagnosis
 - Fiber type grouping**, a similarly non-specific finding which is evidence of a cycle of denervation/reinnervation
 - Type 1** reveals demyelination and multiple layers of remyelination, called “onion bulb”
 - Type 2** reveals axon loss with wallerian degeneration
 - Type 3** reveals demyelination with thinning of the myelin sheath
- **There should be no inflammatory infiltrate indicating an autoimmune demyelinating process.

Charcot-Marie Tooth disease (CMT)

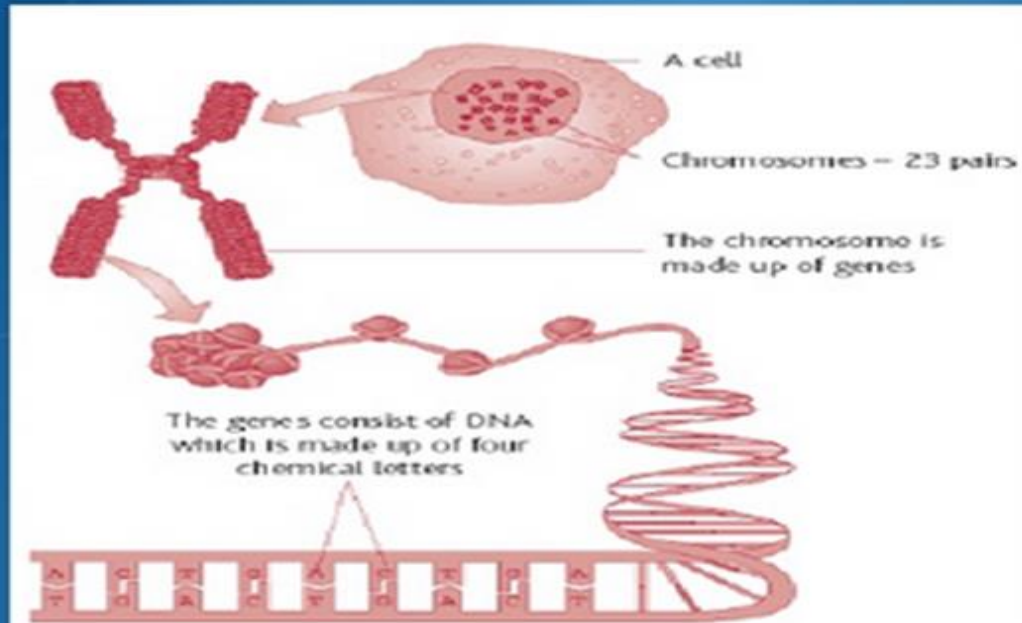
Diagnosis

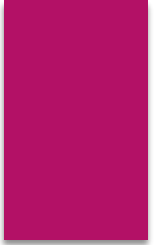


“Onion bulbs”

CMT: Back to Basics

Charcot-Marie-Tooth disease is caused by inherited mutations in the genes involved with the structure and function of the peripheral nerves



- 
- **Xét nghiệm di truyền:** Xét nghiệm ADN có thể đưa ra chẩn đoán xác định, nhưng không phải tất cả các dấu hiệu di truyền (genetic markers) cho CMT đều được biết đến

Ưu điểm:

- Có thể đơn giản hóa việc chẩn đoán CMT bằng cách tránh gây khó chịu và các thủ thuật xâm lấn như điện cơ và sinh thiết thần kinh.
- Chẩn đoán sớm có thể tạo điều kiện cho các can thiệp sớm như vật lý trị liệu

Nhược điểm:

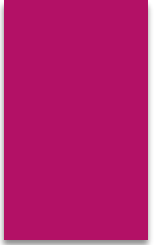
- Thường sẽ không ảnh hưởng đến việc quản lý cho từng bệnh nhân với CMT
- Giá cả

Charcot-Marie Tooth disease(CMT)

Genes

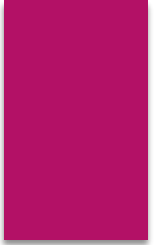
CMT1:

- PMP22 (CMT1A and CMT1E)
- MPZ (CMT1B)
- LITAF (CMT1C)
- EGR2 (CMT1D)
- NEFL (CMT1F)



CMT2:

- MFN2 and KIF1B (CMT2A)
- RAB7A (CMT2B)
- LMNA (CMT2B1)
- TRPV4 (CMT2C)
- BSCL2 and GARS (CMT2D)
- NEFL (CMT2E)
- HSPB1 (CMT2F)
- MPZ (CMT2I and CMT2J)
- GDAP1 (CMT2K); and HSPB8 (CMT2L)
- DNM2 gene mutations



Sàng lọc di truyền cho người thân: tùy chọn

Tư vấn di truyền:

- Có thể thực hiện xét nghiệm trước khi sinh cho các trường hợp mang thai có nguy cơ cao hơn đối với một số loại CMT chỉ khi đột biến gây bệnh ở gia đình đã được biết đến

Treatments

- ★ Physical Therapy
- ★ Moderate Activity
- ★ AFOs or leg braces
- ★ Occupational Therapy
- ★ Surgery

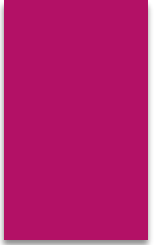
Now, there is hope for a cure...

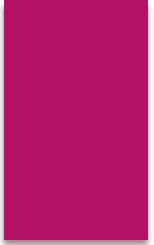
STAR



Điều trị Charcot-Marie Tooth disease (CMT)

- Không có thuốc chữa
- Không có liệu pháp điều chỉnh bệnh
- Chăm sóc hỗ trợ
- Tư vấn di truyền
- Mục tiêu quan trọng nhất đối với bệnh nhân CMT là duy trì chuyển động, sức mạnh cơ bắp và tính linh hoạt
- Vật lý trị liệu và hoạt động vừa phải thường được khuyến khích, nhưng gắng sức nên tránh
- Các bài tập kéo giãn hàng ngày trong giai đoạn đầu của bệnh có thể giúp trì hoãn các co thắt mắt cá chân (ankle contractures)

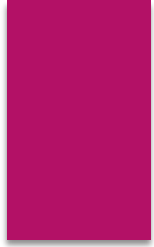
- 
- Nắn (nẹp)(Orthoses (bracing): giúp ổn định mắt cá chân
 - Chỉnh hình mắt cá chân-bàn chân (AFO)(Ankle-foot orthoses (AFOs)
 - Giày dép phù hợp
 - Phẫu thuật chỉnh hình (duỗi thẳng và ghim các ngón chân, hạ thấp vòm, và đôi khi, hợp nhất khớp mắt cá chân để cung cấp sự ổn định)
(Orthopedic surgery (straightening and pinning the toes,)
 - Đề phòng té ngã
 - Tránh các yếu tố làm trầm trọng thêm (Căng thẳng cảm xúc, giai đoạn bất động kéo dài, mang thai, dùng thuốc như vincristine)



Progesterone antagonist- used in animal models reduced overexpression of PMP22 and slowed disease progression

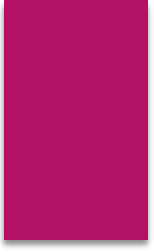
Ascorbic acid (vitamin C):

- promote myelination and appeared promising in an animal model of CMT1A
- Ascorbic acid therapy reduced the expression of PMP22
- remyelination, amelioration of the CMT1A phenotype, and prolonged lifespan
- However, there was no clear benefit of ascorbic acid in a 12 month randomized controlled trial of 81 children with CMT1A or in a similar trial of 179 adults with CMT1A
- Since disease progression in CMT1A is typically slow, trials with longer treatment periods may be necessary to detect benefit



Neurotrophin-3 (NT3):

- Improved axonal regeneration and associated myelination in both a xenograft model of Schwann cells with a PMP22 duplication and in a mouse model with a PMP22 point mutation
- A single-blinded pilot clinical trial involving eight patients with CMT1A found that NT3 treatment for six months was associated with improved sural nerve myelinated fiber regeneration compared with placebo treatment.
- Clinical applicability of these observations remains to be proven.



Anesthesia:

- Regional anesthesia has been controversial
- may have an increased susceptibility to further nerve damage with the use of local anesthetic agents
- a number of small case series and case reports have described uneventful outcomes with regional anesthesia, including both peripheral nerve and neuraxial blocks

Thank you

