

KIỂU GEN VÀ KIỂU HÌNH CỦA MỘT SỐ CA BỆNH TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH THỂ TÍCH TỤ LIPID

Nguyễn Thu Hà và Vũ Chí Dũng[✉]

Bệnh viện Nhi Trung Ương

Tăng sản thượng thận bẩm sinh thể tích tụ lipid (lipoid congenital adrenal hyperplasia – LCAH) là thể bệnh nặng nhất trong các thể của bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh. Nghiên cứu mô tả đặc điểm kiểu hình (biểu hiện lâm sàng, hóa sinh) và kiểu gen của 5 bệnh nhân được chẩn đoán LCAH tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. Trong nghiên cứu có 2 nữ, 3 nam. 4/5 bệnh nhân có biểu hiện suy thượng thận ngay từ sau đẻ, với biểu hiện sạm da và mất muối. 2/3 bệnh nhân nam có ngoại hình nữ, 1/3 bệnh nhân nam có kiểu hình nam bình thường. Xét nghiệm sinh hoá có nồng độ ACTH tăng cao (5/5 bệnh nhân), hạ Natri máu và tăng Kali máu (4/5 bệnh nhân), trong khi nồng độ 17OHP bình thường hoặc thấp (5/5 bệnh nhân). Phân tích phân tử phát hiện đột biến ở gen StAR giúp khẳng định chẩn đoán bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh thể tích tụ lipid – một nguyên nhân hiếm gặp gây suy thượng thận mạn, giúp điều trị hiệu quả và tư vấn di truyền phòng bệnh.

Từ khoá: tăng sản thượng thận bẩm sinh thể tích tụ lipid, suy thượng thận, StAR

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng sản thượng thận bẩm sinh thể tích tụ lipid là bệnh lý xảy ra do đột biến mất chức năng của protein điều hoà cấp tính sản xuất steroid (StAR- Steroidogenic acute regulatory protein).¹ StAR giúp vận chuyển cholesterol từ ngoài vào trong ti thể - bước đầu tiên của quá trình sinh tổng hợp steroid.² Bệnh nhân LCAH thường có biểu hiện suy tuyến thượng thận nguyên phát khởi phát sớm ở trẻ sơ sinh và cơ quan sinh dục ngoài kiểu nữ, bất kể nhiễm sắc thể giới tính là 46,XX hay 46,XY. Đặc trưng trên hình ảnh giải phẫu bệnh là sự tích tụ cholesterol ester trong bào tương của tế bào steroid tuyến thượng thận và tuyến sinh dục.^{3,4}

Trong khi tăng sản thượng thận bẩm sinh thể thiếu 21 hydroxylase là thể bệnh phổ biến nhất, chiếm 90-95% các bệnh nhân tăng sạm

thượng thận bẩm sinh; thiếu 11-hydroxylase chiếm khoảng 3-5%; các thể bệnh khác bao gồm LCAH là thể bệnh hiếm gặp nhất, biểu hiện lâm sàng không đặc hiệu, do đó gây khó khăn trong chẩn đoán, điều trị cũng như tiên lượng bệnh.

Do đó nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: mô tả kiểu hình và kiểu gen của các bệnh nhân tăng sản thượng thận bẩm sinh thể tích tụ lipid.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

5 bệnh nhân được chẩn đoán xác định tăng sản thượng thận bẩm sinh thể tích tụ lipid.

2. Phương pháp

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Nội tiết – Chuyển hoá – Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Thời gian nghiên cứu: từ năm 2004 đến tháng 12/2020.

Phương pháp: nghiên cứu một loạt ca

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.org.vn

Ngày nhận: 24/01/2021

Ngày được chấp nhận: 19/02/2021

bệnh bao gồm mô tả các triệu chứng lâm sàng, hóa sinh và phân tích các gen liên quan đến suy thượng thận tiên phát để phát hiện đột biến. Cỡ mẫu thuận tiện gồm 5 bệnh nhân đã xác định có đột biến gen *StAR*.

Các chỉ số nghiên cứu :

Nghiên cứu một loạt ca bệnh bao gồm:

- Mô tả các triệu chứng lâm sàng: triệu chứng suy thượng thận, bộ phận sinh dục.
- Xét nghiệm hóa sinh bao gồm: điện giải đồ, cortisol, ACTH, Testosteron.
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: siêu âm tinh hoàn, tử cung buồng trứng.
- Xét nghiệm di truyền tế bào: công thức nhiễm sắc thể.
- Xét nghiệm phân tử : DNA được chiết tách từ máu ngoại vi và ứng dụng giải trình tự gen thế hệ mới cho 5447 gen gây bệnh theo quy luật Mendel. Xét nghiệm được thực hiện tại phòng xét nghiệm Greencross (Green Cross Genome Corporation - Hàn Quốc).

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát, không làm thay đổi điều trị của bệnh nhân, thông tin của bệnh nhân được bí mật và kết quả nghiên cứu nhằm phục vụ nghiên cứu khoa học.

III. KẾT QUẢ

1. Các đặc điểm kiểu hình lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu:

Từ 2004 đến 2020 có 5 bệnh nhân được khẳng định chẩn đoán tăng sản thượng thận bẩm sinh tích tụ lipid dựa trên các đặc điểm lâm sàng và hóa sinh nghi ngờ. Được phân tích gen và đã khẳng định có đột biến ở gen *StAR* gây ra thể bệnh hiếm này. Tuổi chẩn đoán, đặc điểm lâm sàng gồm các triệu chứng của suy thượng thận cấp, đặc điểm bộ phận sinh dục ngoài cũng như diễn biến lâm sàng được trình bày tại bảng 1. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có triệu chứng sạm da tại thời điểm chẩn đoán, 4/5 bệnh nhân có mất nước từ nhẹ đến nặng, và đây là các bệnh nhân có kiểu hình bộ phận sinh dục nữ.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu

	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3	Bệnh nhân 4	Bệnh nhân 5
Tuổi chẩn đoán	7 ngày tuổi	8 ngày tuổi	15 tháng tuổi	10 ngày tuổi	3 tuổi
Tuổi hiện tại	15 tuổi 5 tháng	5 tuổi 2 tháng	13 tuổi 9 tháng	9 tuổi 8 tháng	19 tuổi
Cân nặng khi sinh	2,8kg	2,8kg	2,5kg	3,8kg	3kg
Sạm da	+	+	+	+	+
Mất nước	-	-	+++	-	-
Kiểu hình cơ quan sinh dục	Nữ	Nữ	Nữ	Nữ	Nam
Tiền sử gia đình	Không	Không	Không	Không	Không
Chiều cao hiện tại (SDS – WHO)	-0,6SD	-1,2SD	-2,6SD	-2,4SD	-2,6SD

	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3	Bệnh nhân 4	Bệnh nhân 5
BMI hiện tại(kg/m ²)	20	16	23,6	17	20
Diễn biến lâm sàng đặc biệt	Nang buồng trứng tái phát	U thượng thận phải lành tính	Không	Không	Không

2. Các đặc điểm về hóa sinh, di truyền tế bào và chẩn đoán hình ảnh

Các bệnh nhân đều có tình trạng giảm Cortisol máu, 4/5 bệnh nhân có rối loạn điện giải nặng. Chỉ số 17OHP bình thường gặp ở tất cả các bệnh nhân. Hai bệnh nhân (3 và 4) có bộ nhiễm sắc thể 46,XY cho dù bộ phận sinh dục ngoài là nữ (bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của các bệnh nhân trong nghiên cứu

	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3	Bệnh nhân 4	Bệnh nhân 5
Na/K/Cl (mmol/L)	120/5,2/92	127/4,9	117/7,3/96	134/5,0/103	138/4,0/101
Cortisol (nmol/L)	13,1	91,2	19	20	43
ACTH (pmol/L)	-	508	-	-	-
17OHP (nmol/L)	1,3	0,51	0,01	0,1	-
Testosteron (nmol/L)	<0,07	2,0	0,01	1,7	1,2
Tuyến sinh dục	Tử cung Buồng trứng	Tử cung Buồng trứng	Tinh hoàn	Tinh hoàn	Tinh hoàn
Karyotype	46,XX	46,XX	46,XY	46,XY	46,XY
MRI tuyến thượng thận	Bình thường	U thượng thận (22 tháng)	Bình thường	Bình thường	Bình thường

3. Đặc điểm kiểu gen của các bệnh nhân nghiên cứu

Các bệnh nhân được tiến hành chẩn đoán nguyên nhân suy thượng thận bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới cho 5447 gen gây bệnh theo quy luật Mendel, qua đó các bệnh nhân đều mang đột biến trên gen *StAR*. Kiểu gen của các bệnh nhân được tóm tắt trong bảng 3.

Bảng 3. Kiểu gen của các bệnh nhân

Bệnh nhân	cDNA	Protein đột biến	Phân loại biến thể
Bệnh nhân 1	c.577C>T/ c.649A>G	p.R193X p.R217G	PV LPV
Bệnh nhân 2	c.784del/c.784del	p.Q262RfsX59/p.Q262RfsX59	VUS

Bệnh nhân	cDNA	Protein đột biến	Phân loại biến thể
Bệnh nhân 3	Del exon 1-3/Del exon 1-3	p(?)	PV
Bệnh nhân 4	c.466-11T>A/ c.466-11T>A	p.(?)	VUS
Bệnh nhân 5	c.562C>T/c.562C>T	p.R188C/p.R188C	PV

PV: pathogenic variant – đột biến gây bệnh

LPV: Likely pathogenic variant – đột biến gần như gây bệnh

VUS: variant uncertain significant – chưa rõ tính chất gây bệnh

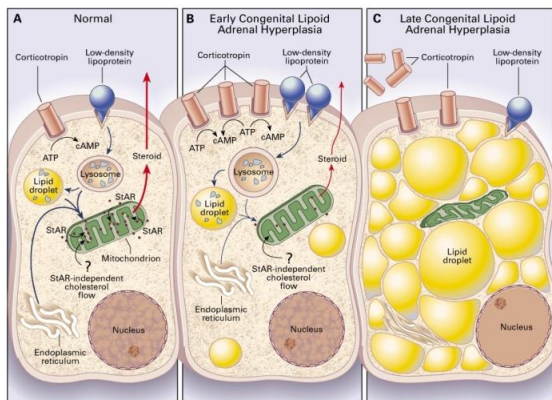
IV. BÀN LUẬN

Đột biến trên gen *StAR* thường được tìm thấy ở cộng đồng bệnh nhân Nhật Bản, Hàn Quốc, và hiếm gặp ở người da trắng. Gen *StAR* nằm trên cánh ngắn nhiễm sắc thể số 8, vị trí 8p11.2. ACTH tác động trên tuyến thượng thận và hormone tạo hoàng thể (LH) tác động lên tuyến sinh dục qua trung gian *StAR*, bằng cách đưa cholesterol từ bên ngoài đến bên trong ti thể một cách nhanh chóng, tại đây cholesterol được chuyển đổi thành pregnenolone.⁵

Các đặc điểm lâm sàng của LCAH có thể được giải thích bằng giả thuyết “two hit”. Sự kiện đầu tiên là giảm tổng hợp steroid dẫn đến tăng kích thích bài tiết steroid bởi ACTH, angiotensin II hoặc LH trong các tế bào liên quan. Sự kích thích này làm tăng sự hấp thu cholesterol vào tế bào, tạo ra các không bào chứa đầy lipid. Sự kiện tiếp theo xảy ra khi tế bào bị nhiễm độc lipid tự do dẫn đến chết tế bào. Trong quá trình phát triển sớm của bào thai, tinh hoàn bị kích thích do phôi nhiễm liên tục với β - hCG chứ không phải LH, do đó tế bào Leydig của thai nhi bị ảnh hưởng và không sản xuất được testosterone. Điều này dẫn đến sự thiếu hụt Testosterone của thai nhi 46,XY. Hormone kháng Müllerian vẫn được sản xuất bởi các tế bào Sertoli, nên thể

Müller không bị thoái triển, do đó thai nhi sẽ không có tử cung hoặc âm đạo trên.^{3,6}

Cơ chế tương tự cũng xảy ra ở buồng trứng. Trong thời kỳ bào thai, quá trình sinh steroid ở buồng trứng ít, vì vậy các bất thường ở *StAR* ít tác động đến cơ thể 46,XX. Vào thời điểm dậy thì, buồng trứng có thể tổng hợp hạn chế estrogen thông qua con đường độc lập với *StAR* và vào đầu mỗi chu kỳ. Mỗi tháng các nang trứng phát triển, và được kích thích bởi gonadotropin. Tuy nhiên, sự kích thích Gonadotropin dẫn đến tích tụ cholesterol trong các tế bào này, vì vậy ở giai đoạn sau của quá trình sinh steroid của buồng trứng, buồng trứng không bài tiết được nhiều progesterone. Các nang trứng không được lựa chọn không được kích thích và chứa các tế bào sinh steroid không bị ảnh hưởng bởi pha thứ 2 của LCAH, do đó, các nang trứng mới không bị ảnh hưởng sẽ vẫn có thể được lựa chọn trong các chu kỳ tiếp theo, và estrogen vẫn được sản xuất ra dẫn đến hiện tượng chảy máu giống như kinh nguyệt bình thường, nhưng không có progesterone, vì vậy các chu kỳ này không có hiện tượng rụng trứng. Suy buồng trứng nguyên phát đôi khi có thể xảy ra theo thời gian và có thể xảy ra u nang buồng trứng.^{3,6}



Hình 1. Mô hình sinh bệnh học của Lipid CAH³

Hình A: Tế bào bình thường.

Hình B: Tế bào không có Protein điều hoà cấp tính sản xuất steroid (StAR) – giai đoạn sớm.

Hình C: Tế bào bị tích tụ nhiều giọt lipid, mất toàn bộ chức năng sinh steroid – giai đoạn muộn.

Các bệnh nhân LCAH thường xuất hiện triệu chứng sạm da ngay từ sau đẻ do tình trạng tăng tiết ACTH từ trong thời kì bào thai, thường có triệu chứng mất muối trong 2 tháng đầu đời (hầu hết trong tháng đầu sau đẻ), và những bệnh nhân có karyotype 46,XY đều có cơ quan sinh dục nữ vì sự tổng hợp Testosteron bị giảm nặng từ trong thời kì bào thai.³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, 3/5 bệnh nhân đến ngay từ những ngày đầu sau đẻ, trong khi có 1/5 bệnh nhân biểu hiện cơn suy thượng thận cấp lúc 15 tháng tuổi và vẫn có nam hoá nhẹ ở bộ phận sinh dục (bảng 1,2). Điều này cho thấy sự đa dạng trong kiểu hình ở bệnh nhân LCAH. Bose và cộng sự đã kết luận rằng các đặc điểm lâm sàng của LCAH có thể được giải thích bằng mô hình two – hit: Bất thường chính là rối loạn chức năng sinh steroid phụ thuộc vào StAR, và sau đó là mất khả năng sinh steroid không phụ thuộc vào StAR do tổn thương tế bào đích do tích lũy cholesterol và các este của nó.^{3, 7} Mặc dù StAR cần thiết cho sự hình thành steroid, nhưng cũng có tỉ lệ thấp quá trình sinh steroid

không phụ thuộc vào StAR. Điều này giải thích tại sao một số trẻ sơ sinh không được điều trị LCAH có thể sống sót trong vài tháng.⁷ Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân số 5 được xác định là thể không cổ điển của LCAH do lâm sàng chỉ có sạm da, cơ quan sinh dục nam và dậy thì hoàn toàn mà không cần điều trị hormone thay thế (bảng 1,2). Đột biến p.R188C đã được báo cáo ở gia đình hai anh em 46,XY có cơ quan sinh dục nam bình thường. Anh trai xuất hiện sạm da khi 1,5 tuổi, được chẩn đoán và điều trị suy thượng thận từ khi 2,2 tuổi. Em trai cũng được chẩn đoán suy thượng thận lúc gần 3 tuổi. Đánh giá chức năng đã chứng minh rằng cá thể mang đột biến p.R188C có hoạt độ chức năng protein chỉ còn 13,6%.^{8, 9}

Trẻ sơ sinh hoặc trẻ nhỏ nhập viện trong tình trạng sạm da, mất nước, chậm tăng cân, rối loạn điện giải (hạ natri máu, tăng kali máu, nhiễm toan chuyển hóa...) cần được tiến hành làm các xét nghiệm chẩn đoán suy thượng thận tiên phát do tăng sản thượng thận bẩm sinh. Thể thường gặp nhất của tăng sản thượng thận bẩm sinh là do thiếu hụt 21- hydroxylase, được đặc trưng bởi nồng độ 17-OHP tăng cao, mất muối hoặc nam hóa. Tuy nhiên, khi chỉ số 17-OHP bình thường hoặc giảm trong khi ACTH tăng và sạm da là thể hiếm gặp của TSTTBS. Khác với thể cổ điển, LCAH thường có 17OHP bình thường hoặc giảm, hạ natri máu, tăng kali máu, sạm da ngay sau đẻ, và kiểu hình nữ (bất kể nhiễm sắc thể giới tính nam hay nữ). Do đó, những bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nghi tăng sản thượng thận bẩm sinh nhưng 17-OHP thấp hoặc bình thường nên được tiến hành xác định nhiễm sắc thể giới tính và siêu âm vùng chậu để xác định thêm các dữ liệu giúp chẩn đoán thể LCAH.¹⁰

Ngoài LCAH do đột biến trong gen StAR, bệnh cảnh tương tự có thể gặp trong trường hợp tăng sản thượng thận bẩm sinh do đột

biến gen *CYP11A1* (gây thiếu hụt P450scc), hay đột biến gen *CYP17A* (gây thiếu hụt 17 α -hydroxylase/17,20-lyase, hay đột biến gen *HSD3B2* (gây thiếu hụt 3-beta hydroxysteroid dehydrogenase).⁷ Cho đến hiện nay, đã có hơn 70 đột biến trên gen *StAR* đã được công bố (<http://www.hgmd.org/>). Trong đó chủ yếu là đột biến điểm, và đột biến mất đoạn nhỏ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 4/5 bệnh nhân mang đột biến đồng hợp tử, trong đó có 2 bệnh nhân mang đột biến mới chưa được công bố (bệnh nhân 2 và 4); 1/5 bệnh nhân mang đột biến dị hợp tử kép, và đây là đột biến gây bệnh đã được chứng minh (bảng 3). Đột biến p.R193X (làm xuất hiện sớm mã kết thúc) làm protein *StAR* chỉ còn 50% hoạt độ.²

V. KẾT LUẬN

Tăng sản thượng thận bẩm sinh thể tích tụ lipid là một thể bệnh rất hiếm gặp, đặc trưng bởi tình trạng suy thượng thận xuất hiện sớm, ngoại hình nữ ở hầu hết cá thể bị bệnh (dù nhiễm sắc thể giới là 46,XX hay 46,XY). Các xét nghiệm phân tích phân tử giúp đưa ra chẩn đoán xác định, giúp điều trị và tiên lượng bệnh cũng như tư vấn di truyền cho những lần mang thai tiếp theo trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Miller WL. Congenital lipid adrenal hyperplasia: the human gene knockout for the steroidogenic acute regulatory protein. *J Mol Endocrinol.* 1997;19(3):227-240.
2. Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking. *J Lipid Res.* 2011;52(12):2111-2135.
3. Bose HS, Sugawara T, Strauss JF, et al. The pathophysiology and genetics of congen-

ital lipid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 1996;335(25):1870-1878.

4. Kim CJ. Congenital lipid adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(4):179-183.

5. Nakae J, Tajima T, Sugawara T, et al. Analysis of the steroidogenic acute regulatory protein (*StAR*) gene in Japanese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *Hum Mol Genet.* 1997;6(4):571-576.

6. Claire R. Hughes, Elim Man, John C. Achermann. Adrenal Cortex and Its Disorders. In: Mehul T. Dattani, Charles G. D. Brook, eds. *Brook's Clinical Pediatric Endocrinology.* 7th ed. Oxford, OX: Wiley; 2019:335-407.

7. Jinsup Kim AY, Ja-Hyun Jang, Sung Yoon Cho, et al. Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia Diagnosed in an Infant with Hyperpigmentation Only by Targeted Exome Sequencing. *Journal of Mucopolysaccharidosis and Rare Diseases.* 2017;3(1):28-32.

8. Baker BY, Lin L, Kim CJ, et al. Nonclassic congenital lipid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4781-4785.

9. Bizzarri C, Pisaneschi E, Mucciolo M, et al. Lipoid congenital adrenal hyperplasia by steroidogenic acute regulatory protein (*STAR*) gene mutation in an Italian infant: an uncommon cause of adrenal insufficiency. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1):57.

10. Sahakitrungruang T. Clinical and molecular review of atypical congenital adrenal hyperplasia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;20(1):1-7.

Summary

PHENOTYPE AND GENOTYPE OF PATIENTS WITH LIPOID CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA DUE TO STAR GENE MUTATION

Lipoid congenital adrenal hyperplasia (LCAH) is the most severe form of congenital adrenal hyperplasia.. Our aim is to describe phenotype (clinical manifestations, laboratory tests) and genotype of 5 patients with LCAH composed of 2 girls and 3 boys. 5/5 patients presented with severe adrenal impairment in early infancy. 2/3 of boys had female external genitalia – typical appearance, 1/3 of boys had normal virilization genitals. The investigations showed very high ACTH levels, salt loss, while 17OHP level was normal or decreased. Molecular testing using next generation sequencing identified mutations in StAR, which helps confirmation of the lipoid congenital adrenal hyperplasia – a rare cause of adrenal failure- for better treatment and genetic counseling.

Keywords: Lipoid congenital adrenal hyperplasia, adrenal insufficiency, StAR