

LOẠN DƯỠNG NÃO - THƯỢNG THẬN Ở TRẺ EM: BÁO CÁO 2 CA BỆNH

Ngô Thị Thu Hương^{1,2,✉}, Đinh Thị Ngọc Mai¹, Lương Thị Thu Hương²
Nguyễn Thị Kim Dung², Đinh Trung Thành²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đa khoa Xanh Pôn

Bệnh loạn dưỡng não - thượng thận là một bệnh hiếm gặp, bệnh di truyền do đột biến gene *ABCD1* trên nhiễm sắc thể Xq28.1, bệnh xuất hiện chủ yếu ở trẻ trai. Bệnh gây tổn thương nhiều cơ quan với 3 thể lâm sàng: thể não, thể adison và thể thần kinh tùy thượng thận. Bệnh có biểu hiện hay gặp ở trẻ nhỏ với thể não: tổn thương não kèm theo suy thượng thận. Nghiên cứu với mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, tiền sử, bệnh sử, thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị. Đột biến trên gen *ABCD1* được phát hiện bằng kỹ thuật giải trình tự gen. Phát hiện sớm, điều trị sớm giúp cho trẻ kéo dài được thời gian sống và tư vấn di truyền cho gia đình để tránh sinh ra trẻ bị bệnh. Kết quả nghiên cứu là cơ sở di truyền để chẩn đoán sớm, chẩn đoán trước sinh, cho các trẻ được sinh ra tiếp theo của mỗi gia đình này.

Từ khóa: loạn dưỡng não - thượng thận, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loạn dưỡng não - thượng thận là một bệnh lý di truyền trên nhiễm sắc thể. Đây bệnh hiếm gặp trên thế giới với tỷ lệ mắc bệnh là 1/20.000 - 1/50.000 ở trẻ trai sinh ra sống, không có sự khác biệt về chủng tộc. Ca bệnh đầu tiên được mô tả năm 1913 do nhà khoa học Schilder như là một bệnh "viêm não lan tỏa", đến năm 1923 tác giả Siemerling và Creutzfeldt mô tả bệnh còn kết hợp với teo tuyến thượng thận. Bệnh do đột biến đơn gen, do gen *ABCD1* nằm trên nhiễm sắc thể Xq28. Gen bao gồm 10 exon mã hóa sản xuất protein adrenoleukodystrophy (ALDP) tham gia vào việc vận chuyển các phân tử chất béo - các acid béo chuỗi rất dài vào peroxisome.^{1,2}

Ngày nay, có 2692 đột biến trên gen *ABCD1* đã được tìm thấy.³ Đột biến gen *ABCD1* dẫn

đến tình trạng thiếu hụt ALDP, khi thiếu protein này sự vận chuyển và phân hủy của acid béo chuỗi rất dài (VLCFA) bị gián đoạn, gây ra chất béo cao bất thường trong cơ thể. Sự tích tụ VLCFA có thể gây tổn thương tuyến thượng thận và myelin. Nghiên cứu cho thấy rằng sự tích tụ của VLCFA gây nên tình trạng viêm não, do sự phân hủy của myelin, gây ra quá trình thoái hóa chất trắng của não bộ. Việc tiêu hủy các mô dẫn đến những dấu hiệu và triệu chứng của adrenoleukodystrophy liên kết với nhiễm sắc thể X.⁴

Bệnh không đơn thuần mà là một hội chứng với biểu hiện rất đa dạng, tổn thương nhiều cơ quan, triệu chứng lâm sàng xuất hiện tùy thuộc vào tình trạng tổn thương phát hiện sớm hay muộn. Đặc điểm lâm sàng: sa sút trí tuệ, thay đổi tính tình, học kém, giảm vận động và các giác quan từ từ trong vòng vài năm, teo gai thị, liệt cứng, dáng đi loạng choạng, mất thị lực, mất thính giác và kèm theo xạm da biểu hiện của suy thượng thận.⁵ Bệnh tiến triển từ triệu chứng khởi phát đến khi tổn thương não

Tác giả liên hệ: Ngô Thị Thu Hương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: thuhuong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 01/06/2022

Ngày được chấp nhận: 02/07/2022

hoàn toàn thông thường từ 1 đến 3 năm và tỷ lệ tử vong cao. Việc điều trị đòi hỏi sự kết hợp của nhiều chuyên khoa như: thần kinh, nội tiết, chuyển hóa, dinh dưỡng, phục hồi chức năng. Điều trị chưa có thuốc đặc hiệu, hiện nay ghép tế bào gốc máu tự thân là biện pháp hiệu quả nhất, nhưng cần phải được chẩn đoán sớm từ khi chưa có triệu chứng hoặc khi mới có triệu chứng thoái hóa myelin.⁶

Loạn dưỡng não thượng thận có thể xuất hiện từ thời kỳ trẻ nhỏ, tuổi thanh thiếu niên với diễn biến nhanh, chẩn đoán dựa vào lâm sàng và xét nghiệm. Bệnh viện Đa khoa Xanh pôn là nơi đầu ngành chăm sóc sức khỏe của trẻ em Hà Nội, từ trước đến nay, quản lý và điều trị bệnh lý di truyền còn chưa đầy đủ. Nghiên cứu được thực hiện nhằm mô tả về 2 bệnh nhân bị loạn dưỡng não thượng thận tại Bệnh viện Đa khoa Xanh pôn về đặc điểm lâm sàng, kiểu gen và tư vấn di truyền của bệnh.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân số 1

Bệnh nhân nam 5 tuổi (sinh ngày 29/01/2016). Dân tộc Kinh. Tiền sử khỏe mạnh. Trẻ nhập viện vì co giật. Từ một năm nay, gia đình và cô giáo phát hiện trẻ có rối loạn về nhận thức và hành vi. Trẻ ít nói hơn, hỏi trả lời không chính xác và lặp đi lặp lại một câu nói nhiều lần. Đôi khi không nhận ra bố, mẹ, không sốt, không nôn, trước vào viện trẻ có cơn co giật toàn thể. Trẻ nhập viện trong tình trạng: Trẻ tỉnh, phát triển thể chất bình thường với BMI: 13,4. Không có nhiễm khuẩn thần kinh và hội chứng màng não. Trẻ đi lại bình thường, phản xạ nhận thức chậm, trả lời câu hỏi không chính xác. Trẻ có sạm da và niêm mạc: môi thâm, núm vú sạm, bộ phận sinh dục sạm, kích thước dương vật 3cm, tinh hoàn thể tích 2 bên 2ml. Các dấu hiệu

về tuần hoàn, hô hấp, tiêu hóa bình thường. Xét nghiệm: khí máu: bình thường; Glucose: 5,85 mmol/l; Cortisol 8h thấp: 1,2 ug/ml; Điện giải đồ máu: trong giới hạn hình thường; Triglycerid: 1,03 mmol/l; Cholesterol: 4,8 mmol/l; ACTH: > 2000 pg/ml, 17-OHP: 0,27 ng/ml. Không tìm thấy nồng độ Chi trong máu tăng cao.

Xét nghiệm dịch não tủy: bình thường.

Điện não đồ: chủ yếu hoạt động của sóng alpha và sóng chậm theta. Không thấy kích phát dạng động kinh.

Điện tim: tần số 94; trục trung gian, phức bộ QRS: bình thường.

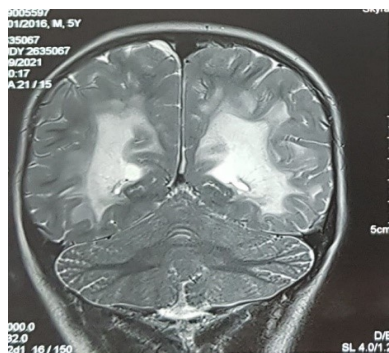
Chẩn đoán hình ảnh:

+ Siêu âm ổ bụng: tuyến thượng thận bình thường.

+ Chụp cộng hưởng từ (MRI) sọ não: Tổn thương toàn bộ não chất trắng tập trung vùng đỉnh - chẩm, đối xứng hai bên bán cầu và một phần đuôi thể chai biểu hiện bằng hình giảm tín hiệu T1W, tăng tín hiệu T2W, không có hạn chế khuếch tán trên DW. Các rãnh cuộn não tương đối bình thường, hệ thống não thất không giãn, tín hiệu não thất đồng nhất. Cấu trúc đường giữa không di lệch (hình 1).

Bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm tìm đột biến gen. Kết quả phát hiện đột biến điểm trên NST X của gen *ABCD1* ở vị trí c.1978C>T, làm thay đổi acid amin p.Arg 660 Trp (hình 2). Đây là đột biến kiểu gen bán hợp tử di truyền liên kết NST giới tính X, đột biến đã được phân loại gây bệnh theo Clinvar và Hiệp hội di truyền Hoa Kỳ.

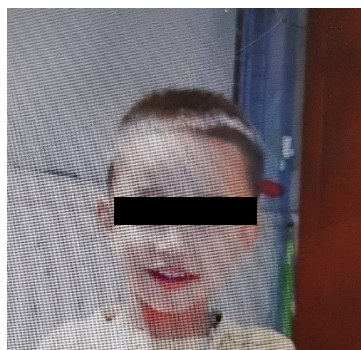
Gia đình đã được tư vấn về các vấn đề di truyền của bệnh nhân. Tư vấn về khả năng mang gen của bố, mẹ bệnh nhân và các thành viên trong gia đình, và khả năng di truyền gen bệnh cho các thành viên tiếp theo khi gia đình tiếp tục sinh thêm con.



Hình A



Hình B

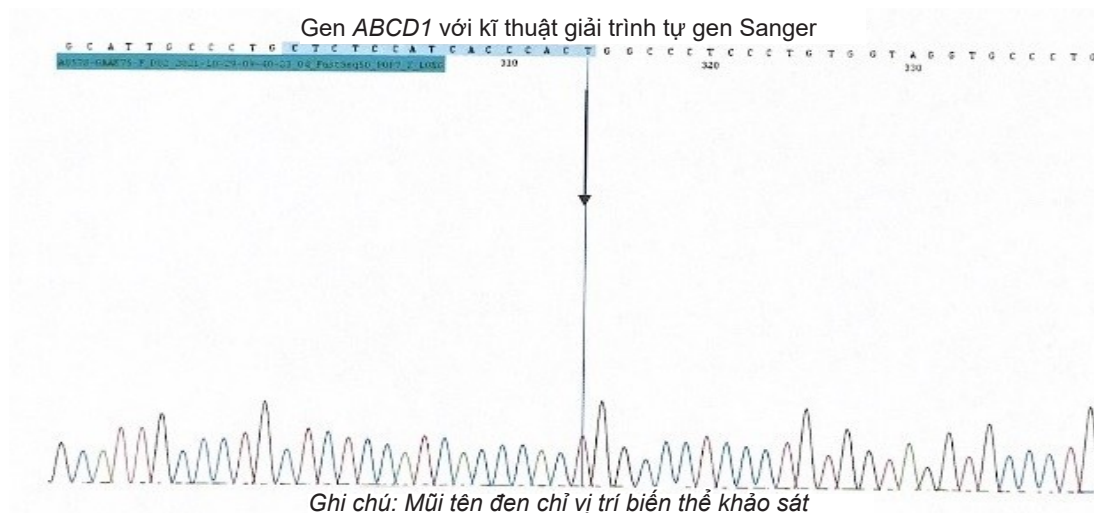


Hình C



Hình D

Hình 1. Hình ảnh tổn thương não trên phim chụp cộng hưởng từ
(MRI sọ não - Hình A, Hình B) Hình ảnh bệnh nhân trước và sau khi xuất hiện triệu chứng co giật
(Hình C: ảnh bệnh nhân 3 tuổi trước khi bị bệnh. Hình D: bệnh nhân 5 tuổi)



Hình 2. Hình ảnh giải trình tự gen ABCD1 với đột biến c. 1978 C>T (p.Arg 660Trp) của bệnh nhân

Bệnh nhân số 2

Bệnh nhân nam 11 tuổi (sinh ngày 30/09/2009), là con thứ 2 trong gia đình, vào viện vì rối loạn nhận thức và nhìn kém. Bệnh diễn biến 2 năm nay, gia đình nhận thấy trẻ học kém, không tập trung kèm theo giảm thị lực, trẻ có đi khám tại bệnh viện tỉnh, khám chuyên khoa mắt không phát hiện tổn thương. Trước vào viện 2 tháng trẻ xuất hiện sốt cao và co giật được chẩn đoán viêm não, sau khi ra viện trẻ được chẩn đoán trầm cảm sau viêm não. Trẻ được vào Bệnh viện Xanh Pôn trong tình trạng: trẻ tỉnh, không sốt, thể trạng bình thường, BMI: 19,2. Rối loạn nhận thức, trả lời không đúng câu hỏi. Thường xuyên thờ ơ, dễ cáu gắt và có hành vi cấu người chăm sóc. Mở mắt tự nhiên, nhưng không nhìn rõ người. Đi lại hay ngã và phải có người dắt. Hội chứng suy thượng thận: sạm da toàn thân và niêm mạc, có dấu hiệu mất nước mạn tính. Không có dấu hiệu nhiễm trùng thần kinh. Nhịp tim đều rõ 90 l/phút, Mạch rõ, huyết áp: 110/70 mmHg. Các cơ quan khác bình thường. Trẻ chưa có dấu hiệu dậy thì.

Triệu chứng cận lâm sàng: Xét nghiệm Glucose máu: 5,01 mmol/L; Triglycerid: 3,16 mmol/l; Cholesterol: 4,76 mmol/l; Điện giải đồ: Natri máu thấp: 129 - 132 mmol/l, Kali máu: bình thường; ACTH tăng rất cao: > 2000 pg/mL; 17OHP: 0,65 ng/ml; Cortisol thấp: 3,2 nmol/l. Chức năng tuyến giáp, tuyến thượng thận: trong giới hạn hình thường.

Xét nghiệm: sinh hóa và tế bào học và nuôi cấy của dịch não tủy: bình thường. Xét nghiệm PCR dịch não tủy tìm các vi khuẩn và vi rút gồm: EV, HSV, JE: âm tính.

Khám mắt: không có tăng áp lực nội sọ, gai thị bình thường.

Xét nghiệm acid amin máu phát hiện tăng acid béo chuỗi rất dài: tăng C22:0 và C24:0.

Kết quả chụp MRI sọ não: hình ảnh thoái hóa não chất trắng trung tâm bán cầu dục, chất

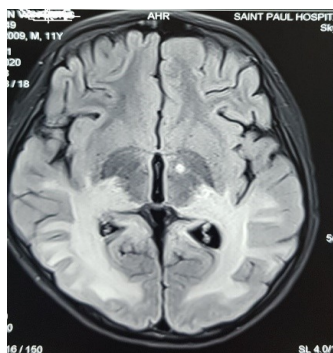
trắng dưới vỏ thùy đỉnh thái dương chằm hai bên điển hình của viêm não chất trắng (hình 3).

Gia đình đã được tư vấn và điều trị theo phác đồ và tái khám định kỳ, do chẩn đoán muộn nên các biện pháp điều trị không đạt hiệu quả cao. Nhận thức và vận động của trẻ càng ngày càng kém dần và không đi lại được sau 1 năm từ khi phát hiện ra bệnh.

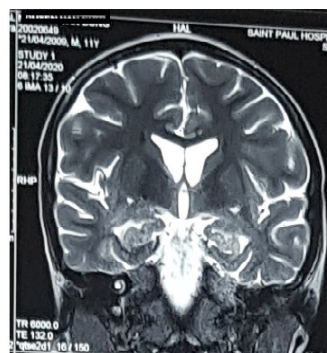
II. BÀN LUẬN

Bệnh lý loạn dưỡng não thượng thận là một bệnh hiếm gặp nhất trong các bệnh lý của chuyển hóa, đặc biệt là tổn thương thần kinh trẻ em, bệnh gây nên do rối loạn chuyển hóa acid béo chuỗi rất dài, do đột biến gen *ABCD1* trên NST X. Bệnh biểu hiện với kiểu hình rất đa dạng, bắt đầu với sự suy tuyến thượng thận hay với sự thoái hóa não hay tử vong. Bệnh có nhiều thể khác nhau, thể não đơn thuần, thể Adison hoặc phối hợp cả hai. 40% trẻ khi có biểu hiện tổn thương thoái hóa não và suy thượng thận sẽ tiến triển nhanh và tử vong trong vòng 1 năm sau khởi phát bệnh.⁶ Hai bệnh nhân của chúng tôi, bệnh nhân số 1 khởi phát bệnh khi mới 5 tuổi 8 tháng, bệnh nhân số 2, khởi phát bệnh khi 11 tuổi 2 tháng. Theo nghiên cứu của tác giả Bjorn và cs năm 1997, ở trẻ em hội chứng bất thường về não thất thường xuất hiện từ khi 3 tuổi đến 10 tuổi.⁵ Theo nghiên cứu của Nguyễn Thu Hà (2017), Bệnh viện Nhi Trung ương, tuổi khởi phát trung bình của bệnh nhân thể não là 4 - 9,5 tuổi.⁷

Biểu hiện của bệnh thường từ từ, tiến triển chậm, khởi phát bằng các suy giảm nhận thức, giảm trí nhớ. Cả hai bệnh nhân của chúng tôi đều có dấu hiệu trước đó, nhưng không được chẩn đoán sớm. Lý do vào viện của trẻ đều là co giật và có giảm thị lực. Nghiên cứu của Nguyễn Thu Hà nhận thấy bệnh nhân nhập viện vì sạm da (75%), và có các rối loạn nhận thức và hành vi (100%).⁷ Hai bệnh nhân của chúng tôi đều là thể não gồm: có tổn thương thần kinh, suy giảm



Hình A



Hình B



Hình C



Hình D

Hình 3. Hình ảnh tổn thương não trên phim chụp cộng hưởng từ

(MRI sọ não - Hình A, Hình B, Hình C: bệnh nhân 7 tuổi, học lớp 2. Hình D: bệnh nhân 11 tuổi)

nhận thức, giảm thị lực, kèm theo sạm da, giảm Cortisol và tăng ACTH rất cao. Đây cũng là thể hay gặp trên thế giới và Việt Nam.⁷

Chẩn đoán, trước khi được làm các xét nghiệm đặc hiệu và chụp MRI sọ não, phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán nhầm với hội chứng thiếu hụt enzyme chuyển hóa và tăng tích tụ các acid béo dễ bị chẩn đoán nhầm với hội chứng Krabbe's, hoặc viêm não xơ cứng rải rác. Ở Phần Lan, phần lớn bệnh nhân ở thể tổn thương não và suy thượng thận kèm theo, chiếm tỷ lệ trên 75% trường hợp với triệu chứng ban đầu là các biểu hiện của thần kinh. Biểu hiện của bệnh rất đa dạng với nhiều kiểu hình khác nhau, rất hiếm bệnh nhân biểu hiện do tổn thương teo vùng tiểu não hoặc thoái hóa dây sống tiểu não. Nghiên cứu của Powers và

Schaumburg đã báo cáo rằng, triệu chứng ban đầu của hội chứng X-ALD có thể do sự suy giảm chức năng vùng dưới đồi gây nên suy giảm sinh dục hoặc chậm dậy thì.⁸ Nghiên cứu tổng hợp 26 trường hợp trẻ lớn bị bệnh, nghiên cứu đã nhận ra rằng có 4 trẻ có xuất hiện của suy giảm chức năng vùng dưới đồi gây thiếu năng sinh dục. Trong nghiên cứu tổng hợp của 178 báo cáo của Moser và cs nhận thấy rằng các biểu hiện đơn thuần của thần kinh là 30%, chỉ AMN (adrenomyeloneuropathy) là 20%, và cả 2 CCALD (childhood cerebral form of X-ALD) và AMN là 50%.¹ Nghiên cứu tổng hợp khác của 15 báo cáo của Dutch, nhận thấy 20% CCALD, 40% của AMN và cả hai AMN và CCALD là 40%. Tùy thuộc vào từng gia đình, có gia đình với AMN, nhưng một số người sẽ phát

triển thành CCALD và ngược lại.

Bệnh nhân thứ 2 của chúng tôi, được chẩn đoán xác định bằng lâm sàng, hình ảnh tổn thương não trên phim chụp cộng hưởng từ và kết quả tăng acid béo chuỗi rất dài C24:0 và C22:0. Biểu hiện xét nghiệm của bệnh, từ những năm 1976, các báo cáo đầu tiên về sự tích tụ các acid béo chuỗi rất dài không phân nhánh (VLCFAs), sự tích tụ này là do sự suy giảm thiếu hụt Acetyl CoA làm giảm khả năng oxy hóa, không phá hủy được các acid béo chuỗi dài, quá trình oxy hóa chỉ xảy ra ở peroxisome nên sự tích tụ chuỗi acid béo rất dài ở tất cả các mô.

Tổn thương hình ảnh MRI sọ não ở bệnh nhân bị X-ALD, 80% nghiên cứu cho thấy tổn thương não lan tỏa thường gặp vùng chẩm.⁵ Cả hai bệnh nhân của chúng tôi đều có tổn thương rõ ở thì T2W tăng mạnh chất trắng quanh thất bên, dưới vỏ của thùy đỉnh, thái dương, chẩm, vùng bao trong đều bị tổn thương. Có sự loạn dưỡng toàn phần của não đặc biệt vùng đỉnh và chẩm.

Điều trị, hiện nay bệnh chưa có thuốc điều trị đặc hiệu, ở thể có suy thượng thận cần bổ sung thêm thuốc Hydrocortisol theo phác đồ và điều chỉnh chế độ ăn tránh tích đọng thêm các acid béo chuỗi dài trong các mô, đặc biệt là thận và não thất. Trong những năm gần đây, một số nước đã phát hiện sớm nhờ sàng lọc các acid béo trong máu từ khi còn nhỏ và theo dõi để phát hiện sớm khi có thể can thiệp ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, khi tổn thương não chưa nặng nề để ngăn chặn sự tiến triển hủy myelin hóa trong tổ chức não.⁶ Hai bệnh nhân của chúng tôi đều ở thể não (CALD), đây là thể nặng thường tử vong nhanh và sớm, trong vòng 1 đến 5 năm sau chẩn đoán ban đầu. Do bệnh cấp tính, bệnh nhân được chẩn đoán muộn nên bệnh nhân số 2 của chúng tôi đã tử vong sau 23 tháng chẩn đoán. Kết quả nghiên cứu

của Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy, thể não tử vong trung bình là $2,1 \pm 1,4$ năm. Hiện nay, một số các nước đã tiến hành điều trị bằng phương pháp ghép tế bào gốc cho bệnh nhân ở giai đoạn sớm. Việc điều trị đạt hiệu quả khi trẻ được chẩn đoán sớm, ở Việt Nam chương trình sàng lọc các bệnh chuyển hóa ở trẻ sơ sinh được thực hiện, trong những năm gần đây, giúp phát hiện sớm sự tăng các acid béo như C22, C24, C26 giúp cho các bác sĩ có kế hoạch theo dõi và điều trị nội khoa và can thiệp ghép tế bào gốc trước khi có các biểu hiện thoái hóa thần kinh.

V. KẾT LUẬN

Bệnh loạn dưỡng não thượng thận, với biểu hiện rất đa dạng, ở thể não (CALD) thường gây tử vong sớm cho bệnh nhân. Cần phải phát hiện sớm, tư vấn di truyền và phát hiện sớm để can thiệp điều trị thuốc và chế độ ăn hoặc có kế hoạch ghép tế bào gốc tạo máu khi chưa có biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Moser HW, Mahmood A, Raymond GV. X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(3):140-51.
2. Christoph W, Florian SE, et al. The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: Inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis. *National Library of Medicine*. 2015; 8:109-121.
3. Alex RK, Jeffrey B, et al. Newborn screening for X-linked adrenoleukodystrophy: Evidence summary and advisory committee recommendation. *Genetics in medicine*. 2016; 9(1):121-129.
4. Dubey P, Raymond GV, Moser AB, Kharkar S, Bezman L, Moser HW. Adrenal insufficiency in asymptomatic adrenoleukodystrophy patients identified by very long-chain fatty acid screening. *J Pediatr*. 2005;146(4):528-532.

5. Björn MVG, Johanna A, Ronald JAW, Peter GB. X-link adrenoleukodystrophy: Clinical, presentation, diagnosis, and therapy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1997;63:4-14.

6. Koray Y, Suna SC, Hayriye D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with childhood cerebral adrenoleukodystrophy: A single-center experience "Better prognosis" in earlier stage. *Pediatric Transplantation*. 2021;25:e14015,1-8.

7. Nguyễn Thu Hà, Nguyễn Ngọc Khánh, Vũ Chí Dũng, và cs. Kiểu gen và kiểu hình của bệnh nhân X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD). *Tạp chí Nghiên cứu và Thực hành Nhi khoa*. 2017;1(8):97-103.

8. Schaumburg HH, Powers JM, et al. Adrenomyeloneuropathy: A probable variant of adrenoleukodystrophy. II. General pathologic, neuropathologic, and biochemical aspects. *Neurology*. 1997;27(12):1114-9.

Summary

X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY: 2 CASES REPORT

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is rare, a monogenic disease caused by mutations in the *ABCD1* gene on chromosome Xq28.1, established in the male proband with suggestive clinical findings. The disease causes damage to many organs with 3 clinical forms: Cerebral form, Adrenomyeloneuropathy (AMN) and Addison disease only. X-ALD has a common manifestation in young children with cerebral form: brain damage with adrenal insufficiency. Our method included the investigation of medical history, clinical examination and treatment. *ABCD1* mutations were tested by next generation sequencing. Phenotypes of X-ALD patients were extremely variable. Early diagnosis and treatment help children prolong life and genetic counseling for families to avoid having sick children. Study results are the genetic basis for early diagnosis, prenatal diagnosis for the newborn children of each of these families.

Keywords: adrenoleukodystrophy, children.