

## Kiểu gen và kiểu hình của bệnh nhân X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY (X-ALD)

Nguyễn Thu Hà<sup>1</sup>, Nguyễn Ngọc Khánh<sup>1</sup>, Vũ Chí Dũng<sup>1</sup>, Bùi Phương Thảo<sup>1</sup>, Cấn Thị Bích Ngọc<sup>1</sup>,  
Nobuyuki Shimozawa<sup>2</sup>, Hoàng Anh Vũ<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Hoàn<sup>1</sup>, Nguyễn Phú Đạt<sup>1</sup>.

1. Khoa Nội tiết - Chuyển hóa - Di truyền. Bệnh viện Nhi Trung ương
2. Division of Genomics Research, Life Science Research Center, Gifu University  
Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Gifu. Nhật Bản
3. Trung tâm Y sinh học phân tử, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) là bệnh lý di truyền do đột biến trên gen ABCD1 [1]. Rối loạn trên chủ yếu ảnh hưởng đến vỏ thượng thận và hệ thần kinh. Tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1:42.000 ở nam giới và tỷ lệ của người nữ mang gen bệnh là 1:14.000. **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm kiểu gen và kiểu hình của bệnh nhân X-ALD. **Đối tượng và phương pháp:** Gồm 16 bệnh nhân đến từ 14 gia đình được chẩn đoán là bệnh X-ALD. Nghiên cứu ca bệnh mô tả. **Kết quả:** Tuổi khởi phát bệnh dao động từ 1,5 tuổi đến 14 tuổi. Triệu chứng thường gặp: suy giảm nhận thức, dấu hiệu ngoại tháp và sạm da. Nồng độ ACTH tăng cao và nồng độ cortisol máu thường giảm. Tổn thương chất trắng tiến triển trên MRI não. 13 đột biến khác nhau trên gen ABCD1 đã được tìm thấy. Nhóm thể não có tiên lượng nặng, tỷ lệ tử vong cao. **Kết luận:** Đột biến gen ABCD1 đã được tìm thấy ở bệnh nhân X-ALD Việt Nam, song vẫn chưa giải thích được mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình.

### ABSTRACT

#### GENOTYPE AND PHENOTYPE IN PATIENT WITH X-LINKED ADRENOLEUKODYSTROPHY

The X linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) is a peroxisomal disease caused by defects of the ABCD1 gene on chromosome Xq28. This disease is characterized by progressive neurologic dysfunction, and occasionally associated with adrenal insufficiency. The estimated frequency is about 1:42000 in male, whereas the estimated frequency for heterozygous women is 1:14000. **Objective:** To describe phenotype and genotype in affected male patients in Vietnamese patients with X-ALD. **Method:** This is case series study. Clinical features, biochemical finding and cerebral MRI lesions of 16 cases from 14 unrelated families were studied. **Results:** Age of onset was between 1.5 and 14 years. Most of patients had symptoms including cognitive impairment, extrapyramidal signs, hyperpigmentation. Low serum cortisol levels, and increased plasma ACTH. Neuroimaging studies (cerebral MRI) showed classical patterns in all patients with neurological symptoms. CALD has worse prognosis, high mortality rates. **Conclusions:** For the first time, mutations in ABCD1 are indentified, but we didn't clarify the genotype-phenotype correlations.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

X-linked adrenoleukodystrophy (X-ALD) là bệnh lý di truyền do đột biến trên gen ABCD1 (ATP-binding cassette, dưới nhóm D ALD, member 1), dẫn tới bất thường quá trình  $\beta$ -oxy hóa trong peroxisome và gây tích lũy acid béo chuỗi rất dài (VLCFA) ở tất cả các mô [1]. Rối loạn trên chủ yếu ảnh hưởng đến vỏ thượng thận và hệ thần kinh. Tỷ lệ mắc bệnh khoảng 1:42.000 ở nam giới và tỷ lệ của người nữ mang gen bệnh là 1:14.000 [2]. Gen ABCD1 nằm trên nhiễm sắc thể X, tại vị trí Xq28, được tìm ra lần đầu tiên năm 1981 [11].

Bệnh X-ALD có thể chia thành 4 thể chính. Thể não thường khởi phát từ 3-10 tuổi. Các triệu chứng chủ yếu là rối loạn hành vi, suy giảm nhận thức hay co giật, liệt cứng... Thể AMN thường khởi phát muộn ( $28 \pm 9$  tuổi), tiến triển chậm qua nhiều thập kỷ. Bệnh liên quan tới tổn thương dây thần kinh tủy là chính, các sợi trục thần kinh ngoại vi. Một số bệnh nhân bị suy thượng thận mà không có tổn thương não, đây gọi là thể Addison đơn thuần của bệnh X-ALD. Qua sàng lọc các nam giới của các gia đình có bệnh nhân X-ALD, thấy có bất thường sinh hoá và gen nhưng không có biểu hiện tổn thương thượng thận và thần kinh. Tổn thương trên MRI não thường bắt đầu ở vùng đầu thể trai và lan tới chất trắng của hồi chẩm. [29].

Chẩn đoán xác định bệnh X-ALD dựa vào xét nghiệm VLCFA trong máu, cho thấy nồng độ cao bất thường của C26:0 và tỷ lệ cao bất thường của C24:0 và C26:0 so với C22:0 và phân tích đột biến trên gen ABCD1.

Theo dõi các trẻ trai và nam giới trưởng thành mắc X-ALD nhằm: (1) phát hiện sớm suy vỏ thượng thận và (2) phát hiện sớm thể não, từ đó có cơ sở để đề xuất ghép tế bào gốc tạo máu đồng loại. Mặc dù nguy cơ tử vong lớn, song đây vẫn là can thiệp điều trị duy nhất có thể ngăn chặn sự tiến triển hủy myelin trong não của bệnh nhân X-ALD, nhưng cần thực hiện từ rất sớm, từ khi chưa có triệu chứng hoặc các triệu chứng hủy myelin rất ít ( $IQ > 80$  và  $Loes < 9$ ) [5], [6], [7].

Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về

bệnh X-ALD, chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với các mục tiêu sau:

*Mô tả đặc điểm kiểu gen và kiểu hình của bệnh X-ALD tại Bệnh viện Nhi Trung ương.*

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 16 bệnh nhân đến từ 14 gia đình được chẩn đoán là bệnh X-ALD, được theo dõi và điều trị tại khoa Nội tiết - Chuyển hoá - Di truyền Bệnh viện nhi Trung ương trong thời gian từ 01/01/2011 – 15/11/2015.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả. Chiết tách DNA từ bạch cầu máu ngoại vi được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Định lượng nồng độ VLCFA và phân tích đột biến gen ABCD1 được thực hiện tại đại học Gifu - Nhật Bản và Trung tâm Y sinh học di truyền, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

### 2.3. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

\* Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nam giới có biểu hiện thuộc cả 2 tiêu chuẩn sau [4]:

- Tiêu chuẩn 1:

+ Có biểu hiện của suy thượng thận: sạm da, mệt mỏi và /hoặc

+ Có biểu hiện triệu chứng thoái triển thần kinh trung ương theo thời gian:

● Tổn thương não (sa sút trí tuệ, giảm thị lực, thính lực...) kết hợp với tổn thương chất trắng tiến triển trên MRI não và/hoặc

● Tổn thương thần kinh tủy: liệt, rối loạn cơ tròn, rối loạn cảm giác.

- Tiêu chuẩn 2:

Nồng độ các acid béo chuỗi rất dài như C26:0, C24:0, C22:0 trong máu tăng cao và / hoặc xác định đột biến trên gen ABCD1.

\* Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu: Sử dụng cỡ mẫu thuận tiện, bao gồm các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán trong thời gian nghiên cứu (2011-2015).

### 3. KẾT QUẢ

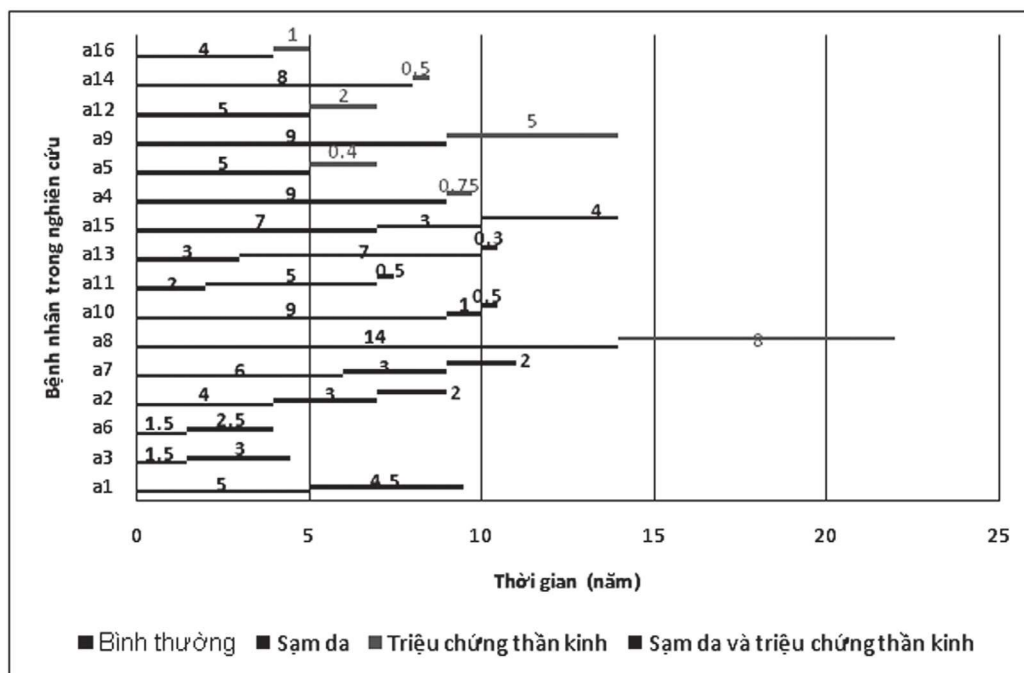
#### 3.1. Đặc điểm kiểu hình

**Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo lứa tuổi khởi phát của các thể lâm sàng**

Thể bệnh		n	Tuổi khởi phát	Tuổi chẩn đoán
Thể não	Dưới 8 tuổi	7	4 - 9,5	6 - 13
	Từ 8 tuổi trở lên	5		
Thể thần kinh tủy thượng thân		1	14	22
Thể Addison		3	1,5 - 5	4 - 10,5

**Bảng 2. Chức năng tuyến thượng thận ở bệnh nhân có biểu hiện sạm da**

		Thể não n (tối thiểu - tối đa)	Thể Addison n (tối thiểu - tối đa)
Nồng độ cortisol	Giảm	3 (7 - 41,5 nmol/l)	3 (0,2 - 50 nmol/l)
	Bình thường	3 (261 - 957 nmol/l)	0
Nồng độ ACTH	Tăng	6 (17,2 - 416,7 pmol/l)	3 (59,7 - 440 pmol/l)
	Bình thường	0	0



**Biểu đồ 1. Diễn biến các dấu hiệu lâm sàng theo thời gian của các bệnh nhân**

## 3.2. Đặc điểm kiểu gen

Bảng 3. Kết quả sinh học phân tử của các bệnh nhân trong nghiên cứu

Vị trí đột biến	Thay đổi nucleotid	Thay đổi protein	Loại đột biến
Exon 1	c.46-53del insG	-	Mất đoạn lớn
Exon 1	c.854G>C	p.R285P	Đột biến điểm
Exon 1	c.292_296delTCGGC	p.S98Rfs*95	Mất đoạn lớn
Exon 3	c.1202G>T	p.R401L	Đột biến điểm
Exon 3	c.1208 T>A	p.M403K	Đột biến điểm
Exon 5	c.1415_1416delAG	p.Q472Rfs*83	Mất đoạn nhỏ
Exon 6	c.1552 C>T	p.R518W	Đột biến điểm
Exon 6	c.1628C>T	p.P543L	Đột biến điểm
Exon 6	c.1553 G>A	p.R518Q	Đột biến điểm
Exon 7	c.1668G>C	p.Q556H	Đột biến điểm
Exon 8	c.1825G>A	p.E609K	Đột biến điểm
Intron	Mất đoạn kéo dài giữa IVS1+505 và IVS2+1501, chứa toàn bộ exon 2 (4243bp), cộng thêm 79bp từ BAP31 và 8bp không rõ nguồn gốc		Mất đoạn lớn
	IVS8+28-551bp del		Mất đoạn lớn

## 4. BÀN LUẬN

Trong 16 bệnh nhân nam của nghiên cứu có 3 bệnh nhân thể Addison đơn thuần (AO), 12 bệnh nhân thể não (CALD) và 1 bệnh nhân thể thần kinh tủy thượng thận (AMN). Tác giả Marc Engelen (2012) đã đưa ra tần suất các thể bệnh như sau: CALD trẻ nhỏ chiếm 31 - 35%, thể AMN không có biểu hiện não chiếm 40 - 46%, tỷ lệ thể AO giảm dần theo lứa tuổi [4]. 12 bệnh nhân thể não có độ tuổi khởi phát dao động từ 4 - 9,5 tuổi. Bệnh nhân thể AMN khởi phát triệu chứng khi 14 tuổi. 3 bệnh nhân thể AO có độ tuổi khởi phát dao động từ 1,5 tuổi - 5 tuổi. Độ tuổi chẩn đoán của 16 bệnh nhân trong nghiên cứu dao động từ 4 đến 22 tuổi.

Lí do vào viện thường gặp là sạm da, hay các triệu chứng thần kinh như học tập giảm sút, nhìn mờ, giảm trí nhớ... Thời gian diễn biến trước vào viện của các bệnh nhân trong nghiên cứu rất thay

đổi, tùy thuộc vào thể lâm sàng. 10/16 bệnh nhân có biểu hiện sạm da trước khi đến viện, 7 bệnh nhân trong số này xuất hiện thêm các triệu chứng thần kinh trong vòng vài năm sau đó. Đặc điểm lâm sàng rõ ràng nhất là các triệu chứng của thoái triển thần kinh, mất dần các chức năng của vùng não tổn thương tương ứng. Thường gặp nhất là suy giảm nhận thức và dấu hiệu ngoại tháp. Một số bệnh nhân đến viện khi có các triệu chứng thần kinh nặng nề như yếu 2 chân, liệt hoàn toàn hoặc thường xuyên có các cơn tăng trương lực cơ. Những bệnh nhân này thường đã có thời gian diễn biến ngắn, triệu chứng xuất hiện rầm rộ.

Các bệnh nhân có biểu hiện sạm da trên lâm sàng đều có nồng độ ACTH trong máu tăng cao và nồng độ cortisol trong máu giảm. Chúng tôi đánh giá điểm Loes cho 10 bệnh nhân thể não, mức điểm Loes dao động từ 4 đến 16 điểm. Phần lớn các bệnh nhân đều có tổn thương chất trắng

vùng chẩm - thái dương và thể chai, một số ít bệnh nhân còn có tổn thương chất trắng ở thùy trán và bao trong.

Trong nhóm thể não, 5 bệnh nhân đã tử vong trong thời gian theo dõi ( $2,1 \pm 1,4$  năm). Các triệu chứng thần kinh chủ yếu là mất ngôn ngữ, liệt cứng toàn thân và tăng trương lực cơ nhiều, co giật, rối loạn cơ tròn... Bệnh nhân thường tử vong do bệnh não giai đoạn cuối (từ 8 – 16 tuổi). Nhóm suy thượng thận đơn thuần được điều trị bằng liệu pháp hormon thay thế. Không có bệnh nhân nào xuất hiện các triệu chứng thần kinh trong thời gian theo dõi.

Dựa trên kĩ thuật giải trình tự gen, chúng tôi đã tìm thấy 13 đột biến ở các vị trí khác nhau trên gen ABCD1. Trong đó có 11 đột biến đã được báo cáo trong một số nghiên cứu trước, 2 đột biến mới. Trong 13 đột biến được tìm thấy, bao gồm các dạng: đột biến điểm, mất đoạn lớn, mất đoạn nhỏ. Mặc dù mang cùng một đột biến, nhưng 2 anh em trong cùng một gia đình lại có biểu hiện lâm sàng rất khác nhau. Điều này cho thấy tính đa

dạng của kiểu gen cũng như kiểu hình của nhóm bệnh này.

## 5. KẾT LUẬN

Đột biến gen ABCD1 lần đầu tiên được tìm thấy trên các bệnh nhân X-ALD Việt Nam. Mặc dù đã tìm thấy đột biến gen gây bệnh nhưng chưa tìm thấy mối liên quan nào giữa kiểu gen và kiểu hình.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Korenke G.C.** (1997). Variability of endocrinological dysfunction in 55 patients with X-linked adrenoleucodystrophy: clinical, laboratory and genetic findings. *Eur J Endocrinol*, 137(1): p. 40-7.
2. **Moser H.W., A. Mahmood, G.V. Raymond** (2007). X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol*, 3(3): p. 140-51.
3. **Suzuki Y.** (2005). Natural history of X-linked adrenoleukodystrophy in Japan. *Brain Dev*, 27(5): p. 353-7.