

# Báo cáo trường hợp loạn dưỡng chất trắng trên bệnh nhân suy tuyến thượng thận có yếu tố gia đình được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## Case report of adrenoleukodystrophy in a patient with familial adrenal insufficiency diagnosed and treated at 108 Military Central Hospital

Hoàng Thị Thủy\*, Phạm Cẩm Diệu Linh,  
Nguyễn Thị Thắm, Nguyễn Thị Thanh Bé

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

### Tóm tắt

Loạn dưỡng chất trắng thượng thận (Adrenoleukodystrophy – ALD) liên kết giới tính là một rối loạn di truyền xảy ra chủ yếu ở nam giới, ảnh hưởng đến hệ thần kinh và tuyến thượng thận<sup>3, 7</sup>. Một bệnh nhân nam 37 tuổi có tiền sử mắc bệnh suy tuyến thượng thận năm 23 tuổi, hiện duy trì thường xuyên hydrocortisone 10mg × 2 viên/ngày. Lần này vào viện với các triệu chứng yếu tứ chi, đi lại khó khăn, nói khó, nuốt khó. Kết quả cận lâm sàng cho thấy axit béo chuỗi rất dài tăng, định lượng cortisol giảm, hình ảnh cộng hưởng từ não có tổn thương kiểu hủy myelin bán cầu tiểu não, cầu não, cuống đại não và đồi thị đối xứng hai bên. Bệnh nhân được chẩn đoán loạn dưỡng chất trắng thượng thận và điều trị chế độ giảm chất béo, điều chỉnh hormone tuyến thượng thận và phục hồi chức năng. Các triệu chứng lâm sàng của bệnh có cải thiện.

*Từ khóa:* Loạn dưỡng chất trắng thượng thận liên kết NST-X, acid béo chuỗi rất dài.

### Summary

Sex-linked ALD is a genetic disorder that occurs mainly in men, affecting the nervous system and adrenal glands. A 37-year-old male patient with a history of adrenal insufficiency at age 23, now regularly maintains hydrocortisone 10mg × 2 tablets/day. This time entered the hospital with symptoms of weakness of the extremities, difficulty walking, difficulty speaking, difficulty swallowing. Subclinical results showed that very long-chain fatty acids (VLCFA) increased, cortisol quantification decreased, magnetic resonance imaging of the brain with cerebellar myelin-type lesions, cerebral bridges, cerebral peduncles, and bilaterally symmetrical thalamus. Patients were diagnosed with adrenoleukodystrophy and treated for a regimen of fat reduction, correction of adrenal hormones and rehabilitation. The disease improves more clinical symptoms.

*Keywords:* X-linked adrenoleukodystrophy, very long chain fatty acids.

---

Ngày nhận bài: 10/6/2024, ngày chấp nhận đăng: 20/6/2024

\*Tác giả liên hệ: [hoangthuya7@gmail.com](mailto:hoangthuya7@gmail.com) - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý thoái hóa di truyền là một trong những mặt bệnh khó cả về chẩn đoán và các biện pháp điều trị. Với sự phát triển về xét nghiệm cận lâm sàng hiện nay đã giúp cho các bác sĩ lâm sàng có được những chẩn đoán nhanh và chính xác hơn.

Loạn dưỡng chất trắng thượng thận (Adrenoleukodystrophy - ALD) liên kết giới tính là do đột biến gen ABCD1 ảnh hưởng tới Xq 28, đoạn tận cùng của cánh tay dài nhiễm sắc thể X và mã hóa protein adrenoleukodystrophy (ALDP) tạo điều kiện thuận lợi cho việc vận chuyển các axit béo chuỗi rất dài VLCFA vào peroxy để thoái hóa<sup>6,7</sup>.

Đột biến ABCD1 dẫn đến sự gia tăng VLCFA trong tất cả các mô, tuy nhiên não, tủy sống, võ thượng thận và tế bào Leydig của tinh hoàn có mức tăng VLCFA nhiều nhất, do sự lắng đọng quá mức các acid béo chuỗi rất dài (VLCFA) gây suy giảm sự phân rã ô xy hóa của VLCFA bình thường xảy ra ở trong vi thể peroxy. Vi thể peroxy là một tiểu quan nội bào tham gia vào các chức năng tế bào quan trọng như beta oxy hóa VLCFA, tạo plasminogen, tổng hợp acid mật và khử độc glyoxylat. Vi thể peroxy có ở tất cả các tế bào trừ hồng cầu trưởng thành và đặc biệt phong phú ở gan và thận. Rối loạn vi thể peroxy trong ALD là do thiếu men vi thể peroxy<sup>9,10</sup>.

Biểu hiện lâm sàng là rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương, tuyến thượng thận và tinh hoàn.

Phân loại kiểu hình của ALD liên kết giới tính dựa vào tuổi bệnh nhân lúc khởi đầu triệu chứng, cơ quan chính bị ảnh hưởng và tốc độ tiến triển của các triệu chứng thần kinh có thể chia thành 6 kiểu hình khác nhau theo thứ tự mức độ nghiêm trọng giảm dần từ dạng não trẻ em đến những người không có triệu chứng<sup>1, 2, 4</sup>. Não trẻ em (31-35%). Dạng não thời thơ ấu là kiểu hình nghiêm trọng nhất. Bệnh nhân dường như không bị ảnh hưởng cho đến khi từ 2 đến 10 tuổi. Não thanh thiếu niên và người lớn (6-12%). Bệnh nhân thể não trẻ vị thành niên thường phát triển các triệu chứng ban đầu ở độ tuổi từ 11 đến 21. Các triệu chứng lâm sàng và tình trạng xấu đi giống với các triệu chứng của thể não trẻ em. Dạng não người lớn xảy ra ở những bệnh nhân có tuổi khởi phát trên 21 tuổi.

Bệnh lý tuyến thượng thận tủy rỗng thần kinh (Adrenomyeloneuropathy) AMN (40-46%; AMN đơn thuần 20-23%; AMN não 20 -23%).

Tuổi khởi phát bệnh lý AMN là thập kỷ thứ hai đến thứ tư của cuộc đời. Bệnh chủ yếu liên quan đến tủy sống và có biểu hiện cứng và yếu dần dần ở chân, suy giảm cảm giác rung, rối loạn cơ vòng và liệt dương. Suy thượng thận có ở 2/3 số bệnh nhân. Những thay đổi về não phát triển ở khoảng một nửa số bệnh nhân, và sau đó diễn biến của bệnh giống như diễn biến của các dạng ALD não khác. AMN thường bị chẩn đoán nhầm là bệnh đa xơ cứng hoặc liệt cứng tứ chi có tính chất gia đình.

Addison đơn thuần và không có triệu chứng (giảm dần theo tuổi; phổ biến < 4 tuổi; rất hiếm > 40 tuổi).

Có khoảng 10 đến 20% bệnh nhân bị suy thượng thận nguyên phát mà không có bằng chứng liên quan đến hệ thần kinh.

Kiểu hình ở người mang mầm bệnh nữ (tăng theo tuổi; khoảng 50% > 40 tuổi).

Hơn một nửa số phụ nữ dị hợp tử X-ALD có liên quan đến thần kinh rất có thể là do sự bất hoạt X không ngẫu nhiên có lợi cho alen đột biến trong các tế bào dị hợp tử.

## II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam: Bùi Văn N sinh năm: 1985 Bệnh án: 22709430 ngày vào viện 11/07/2022.

Tiền sử:

Bản thân: Bệnh nhân có tiền sử suy tuyến thượng thận năm 23 tuổi, duy trì thường xuyên hydrocortisone 10mg × 2 viên/ngày uống sáng 1 viên tối 1 viên.

Gia đình: Bệnh nhân có em trai được chẩn đoán suy tuyến thượng thận lúc 5 tuổi.

Bệnh sử: Diễn biến bệnh từ hơn 1 năm nay khởi đầu bệnh nhân có biểu hiện nói khó, không tròn tiếng, ăn uống khó khăn, có lúc có biểu hiện nghẹn sặc kèm theo yếu tay chân, đi lại khó khăn tăng dần. Bệnh nhân đã khám và điều trị tại Bệnh viện Bạch Mai với chẩn đoán: Rối loạn thăng bằng được kê thuốc madorpar 250mg × 2 viên/ngày, sau đợt điều

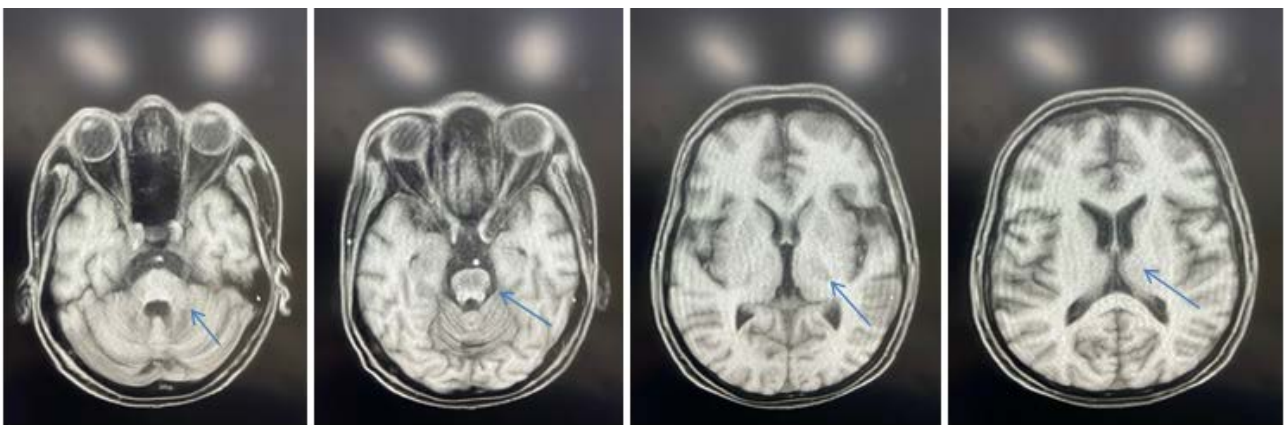
trị tình trạng bệnh không cải thiện, các triệu chứng có xu hướng tăng lên, liệt cứng tay chân, không đi lại được nằm liệt giường 6 tháng nay, đại tiểu tiện không tự chủ.

Khám lâm sàng: Tỉnh, làm theo lệnh chậm, da sạm toàn thân, nói khó, rối loạn nuốt ăn uống khó, có lúc nghẹn sặc, hội chứng liệt tứ chi kiểu trung ương sức cơ 2 tay 3/5, 2 chân 1-2/5 phản xạ gân xương tăng, phản xạ bệnh lý bó tháp: Hoffman, Babinski dương tính hai bên, không rối loạn cảm giác, đại tiểu tiện qua bím.

Xét nghiệm máu (Bệnh nhân được lấy máu gửi Bệnh viện Đại học Y Hà Nội chuyển làm xét nghiệm tại Hàn Quốc) cho thấy có tăng nồng độ axit béo chuỗi rất dài C26: 3,52mmol/l, C24/C22: 1,51,

C26/C22: 0,073, định lượng cortisol thấp 15mmol/l, ceruloplatin, hormone tuyến giáp bình thường. Xét nghiệm dịch não tủy: Tế bào bạch cầu 4 hạt/mm<sup>3</sup>, protein 0,67g/l, pandy dương tính, HSV1-2, CMV, EBV, VZV, HHV6, HHV7 âm tính.

MRI sọ não 3.0 Tesla (Máy của hãng Philips, chụp tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, chụp MRI sọ não với các chuỗi xung T1W, T2W và Flair theo mặt phẳng axial, Sagittal và coronal, có tiêm thuốc đối quang từ): Có hình ảnh tổn thương kiểu hủy myelin bán cầu tiểu não, cầu não, cuống đại não và đồi thị đối xứng hai bên, giảm tín hiệu trên T1, tăng trên T2, Flair, sau tiêm không thấy ngấm thuốc đối quang từ.



**Hình 1.** MRI (chuỗi xung T1): Hình ảnh giảm tín hiệu trên phim T1



**Hình 2.** MRI (chuỗi xung T2): Tổn thương tăng tín hiệu trên phim T2

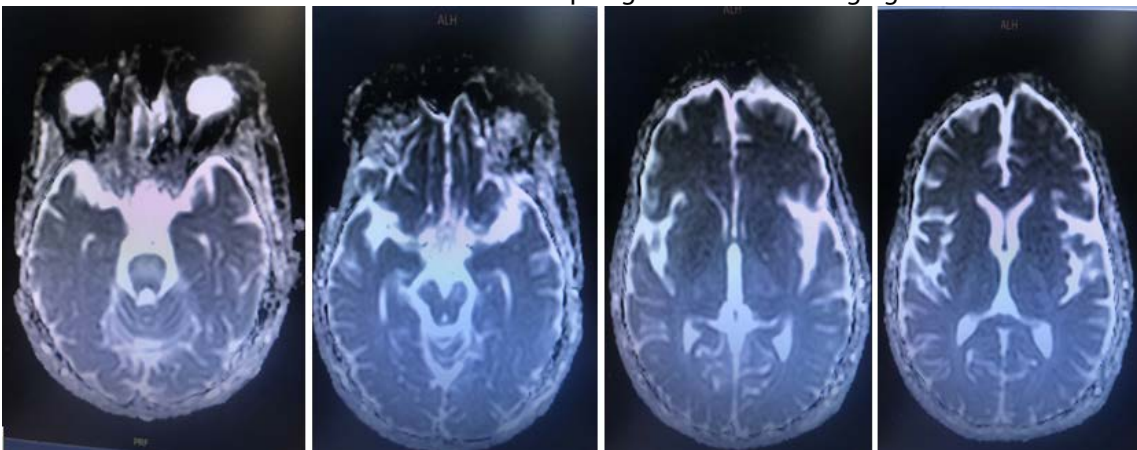




**Hình 3.** MRI xung Flair: Tăng tín hiệu tiểu não, cầu cống đại não



**Hình 4.** Phim MRI có tiêm thuốc đối quang từ: Sau tiêm không ngấm thuốc



**Hình 5.** MRI (Phim ADC): Hạn chế khuếch tán

Chẩn đoán: Loạn dưỡng chất trắng thượng thận (ALD).

Bệnh nhân được điều trị bằng thay đổi chế độ ăn giảm chất béo, điều chỉnh hormone tuyến thượng thận và phục hồi chức năng. Bệnh nhân ra viện ngày 28/07/2022, tình trạng lâm sàng có cải thiện hơn.

### III. BÀN LUẬN

Về lâm sàng: Trên bệnh nhân của chúng tôi có tiền sử suy tuyến thượng thận cách đây 5 năm. Sau 3 năm bệnh nhân có biểu hiện hội chứng liệt giả hành não với các triệu chứng yếu tứ chi, đi lại khó khăn, nói khó, nuốt khó, các triệu chứng tiến triển tăng dần. Theo Bela. Turk và cộng sự (CS) (2020), Jia Zhu và CS (2020)<sup>1, 2</sup> phân loại kiểu hình của ALD liên kết

giới tính có thể chia thành 6 kiểu hình khác nhau. Với bảng lâm sàng này của bệnh nhân là phù hợp với chẩn đoán ALD kiểu AMN não khả năng nhiều là do yếu tố di truyền liên kết NST X. Tuổi khởi phát AMN là thập kỷ thứ hai đến thứ tư của cuộc đời. Bệnh chủ yếu liên quan đến tủy sống và có biểu hiện liệt cứng tứ chi và tình trạng yếu liệt tăng dần, suy giảm cảm giác rung, rối loạn cơ vòng và liệt dương. Suy thượng thận có ở 2/3 số bệnh nhân. Những thay đổi về não phát triển ở khoảng một nửa số bệnh nhân, và sau đó diễn biến của bệnh giống như diễn biến của các dạng ALD não khác. AMN thường bị chẩn đoán nhầm là bệnh đa xơ cứng hoặc liệt cứng hai chi có tính chất gia đình.

Về cận lâm sàng: Đa số các tác giả đều thấy việc đánh giá xét nghiệm nồng độ acid béo chuỗi rất dài là một xét nghiệm chẩn đoán tin cậy và đơn giản. Theo Del Mustro RG và CS (2020), Eric J Mallack và CS (2021) thì vai trò chính xác của acid béo chuỗi rất dài quá mức trong việc gây ra các bất thường bệnh học hệ thần kinh trung ương, tủy thượng thận và tinh hoàn. Các dấu hiệu đặc trưng là các thể vùi bào tương dạng lá trong đại thực bào não, tế bào Schwann, tế bào Leydig và tế bào vỏ thượng thận. Các thể vùi dạng lá bao gồm cholesterol ester hóa với acid béo chuỗi rất dài<sup>1, 6, 7</sup>. Nồng độ acid béo chuỗi rất dài, đặc biệt là axid hexacosanoic (C26:0) tăng cao trong huyết tương, nguyên bào sợi ở da, hồng cầu và bạch cầu. Nồng độ cao bất thường của acid béo chuỗi rất dài trong huyết tương thấy ở 99% nam bán hợp tử và ở 85% người mang gen bệnh nữ dị hợp tử. Hầu hết các phòng xét nghiệm đều đo nồng độ tuyệt đối của C26:0 cũng như tỉ lệ C24:0/C22:0 và C26:0/C23:0. Về bệnh nhân của chúng tôi thì kết quả là tăng nồng độ tuyệt đối của C26:0 và cả tỉ lệ C24:0/C22:0 và C26:0/C23:0 là có phù hợp với chẩn đoán.

Đặc điểm tổn thương trên MRI sọ não của bệnh nhân là giảm tín hiệu trên T1, tăng trên T2, flair đối xứng tiểu não, cầu não, cuống đại não, đôi thị hai bên. Điều này cũng phù hợp với các tài liệu với biểu hiện tổn thương chất trắng ở vùng đỉnh chẩm và nổi bật ở tiểu não và thân não<sup>2, 3</sup>. Với đặc điểm là tổn thương hủy myelin với sợi trục tương đối còn nguyên vẹn, lắng đọng ester cholesterol và đáp ứng

viêm quanh mạch với phá vỡ hàng rào máu não, đặc biệt tổn thương bán cầu não lan mạnh và kế cận nhau, thâm nhiễm viêm nằm ở phía sau (tương phản với) bờ hủy myelin đang hoạt động và biểu lộ cytokine viêm ở các dạng khác nhau. Bệnh nhân của chúng tôi cho kết quả phù hợp trên xét nghiệm acid béo chuỗi rất dài và hình ảnh MRI sọ não. Hạn chế ở bệnh nhân của chúng tôi là chưa làm được xét nghiệm di truyền học (do điều kiện kinh tế của gia đình bệnh nhân).

Về điều trị: Loạn dưỡng chất trắng thượng thận là bệnh lý không có các biện pháp điều trị đặc hiệu, cần điều trị phối hợp đa chuyên khoa, điều trị hỗ trợ kết hợp. Các nghiên cứu đã đưa ra các phương pháp điều trị thường được sử dụng ở bệnh nhân ALD não liên kết giới tính<sup>5, 9, 10</sup>. Đầu tiên là điều trị bằng chế độ ăn uống gồm chế độ ăn rất ít mỡ và dùng dầu Lorenzo. Dầu Lorenzo làm giảm nồng độ acid béo chuỗi rất dài huyết tương đến phạm vi bình thường. Người ta tin rằng làm giảm lượng acid béo chuỗi rất dài trong huyết tương sẽ ngăn chặn sự tích tụ trong cơ thể, vì vậy làm dừng lại việc hủy myelin ở hệ thần kinh trung ương và làm bệnh không tiến triển thêm. Tiếp theo là ghép tủy xương, hiện nay được chấp nhận là phương pháp có hiệu quả, tạo ra sự ổn định lâm sàng lâu dài cho bệnh nhân có các triệu chứng ở não sớm. Thay thế tủy xương người bệnh bằng tủy xương người khỏe mạnh có thể ngăn chặn tổn thương thêm từ quá trình bệnh lý ALD não liên kết giới tính đã được xác định về mặt di truyền. Tuy nhiên, ghép tủy xương không thực hiện nếu bệnh đã tiến triển quá lâu. Người ta cũng không khuyến khích thực hiện ở bệnh nhân thể khởi đầu ở người lớn và liệu pháp thay thế hormone là rất cần cho bệnh nhân suy thượng thận hoặc sinh dục<sup>1, 5</sup>. Dầu Lorenzo hiện cũng mới chỉ được lưu hành ở các nước phát triển. Ở bệnh nhân của chúng tôi được điều trị bằng thay đổi chế độ ăn giảm chất béo, điều chỉnh hormone tuyến thượng thận và phục hồi chức năng kết hợp.

#### IV. KẾT LUẬN

Với những bệnh nhân có tiền sử suy tuyến thượng thận kết hợp với bảng lâm sàng với các triệu chứng liệt giả hành não thì ta nên bổ sung các xét nghiệm chụp MRI sọ não, xét nghiệm về gen và xét

nghiệm acid béo chuỗi rất dài để chẩn đoán xác định bệnh.

Về điều trị: Chế độ ăn giảm chất béo kết hợp điều chỉnh hormone tuyến thượng thận và phục hồi chức năng.

Qua đây thì việc sàng lọc sớm với các nam giới có yếu tố nguy cơ và sàng lọc sơ sinh với các gia đình có nguy cơ sẽ mang lại nhiều hy vọng hơn cho bệnh nhân ALD. Ở gia đình bệnh nhân này chúng tôi đã có các hướng dẫn để sàng lọc bệnh cho các thế hệ sau (Raymond, Moser, Fatemi 2018).

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Turk BR, Theda C, Fatemi A, Moser AB (2020) *X-linked adrenoleukodystrophy: Pathology, pathophysiology, diagnostic testing, newborn screening and therapies*. Int J Dev Neurosci 80(1): 52-72.
2. Zhu J, Eichler F, Biffi A, Duncan CN, Williams DA, Majzoub JA (2020) *The Changing Face of Adrenoleukodystrophy*. Majzoub Endocr Rev 41(4): 577-593.
3. Benjelloun FZM, Kriouile Y, Cheillan D, Daoud-Tetouani H, Chabraoui L (2017) *Management of X-linked adrenoleukodystrophy in Morocco: Actual situation*. BMC Res Notes 10: 567.
4. Wiesinger C, Eichler FS, Berger J (2015) *The genetic landscape of X-linked adrenoleukodystrophy: Inheritance, mutations, modifier genes, and diagnosis*. Appl Clin Genet 8: 109-121.
5. Watkiss E, Webb T, Bunday S (1993) *Is skewed X inactivation responsible for symptoms in female carriers for adrenoleukodystrophy*. J Med Genet 30(8): 651-654.
6. Del Mastro RG, Bunday S, Kilpatrick MW (1990) *Adrenoleukodystrophy: A molecular genetic study in five families*. J Med Genet 27(11): 670-675.
7. Mallack EJ, Turk BR, Yan H, Price C, Demetres M, Moser AB, Becker C, Hollandsworth K, Adang L, Vanderver A, Van Haren K, Ruzhnikov M, Kurtzberg J, Maegawa G, Orchard PJ, Lund TC, Raymond GV, Regelman M, Orsini JJ, Seeger E, Kemp S, Eichler F, Fatemi A (2021) *MRI surveillance of boys with X-linked adrenoleukodystrophy identified by newborn screening: Meta-analysis and consensus guidelines*. J Inher Metab Dis 44(3): 728-739.
8. Honey MIJ, Jaspers YRJ, Engelen M, Kemp S, Huffnagel IC (2021) *Molecular biomarkers for adrenoleukodystrophy: an unmet need*. Cells 10(12): 3427.
9. Ryalls MR, Gan HW, Davison JE (2021) *Adrenoleukodystrophy in the differential diagnosis of boys presenting with primary adrenal insufficiency without adrenal antibodies*. J Clin Res Pediatr Endocrinol 13(2): 212-217.
10. Ronghe M, Barton J, Jardine P, Crowne E, Webster M, Armitage M, Allen J, Steward C (2022) *The importance of testing for adrenoleukodystrophy in males with idiopathic Addison's disease*. Arch Dis Child 86(3): 1850189.
11. Salsano E, Tabano S, Sirchia SM, Colapietro P, Castellotti B, Gellera C, Rimoldi M, Pensato V, Mariotti C, Pareyson D, Miozzo M, Uziel G (2012) *Preferential expression of mutant ABCD1 allele is common in adrenoleukodystrophy female carriers but unrelated to clinical symptoms*. Orphanet J Rare Dis. 7: 10.