

23. HỘI CHỨNG NEU-LAXOVA (NEU-LAXOVA SYNDROME)

CÁC ĐIỂM CHÍNH

THUẬT NGỮ

- Rối loạn bẩm sinh gây chết với thai chậm tăng trưởng, da vảy cá (ichthyosis), đầu nhỏ, các biểu hiện bất thường trên khuôn mặt và co cứng chi (limb contractures)

HÌNH ẢNH

- Thai chậm tăng trưởng, tật đầu nhỏ nặng
- Các bất thường ở mặt, chi, bộ phận sinh dục, thần kinh
- Vẹo cột sống
- Phù da
- Mất khả năng thở, mút, nuốt, cử động chi bình thường trong quý 3
- Đa ối

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÀNG ĐẦU

- Trisomy 18 và các nguyên nhân gây thai chậm tăng trưởng khác
- Anencephaly
- Hội chứng đa màng (Multiple pterygium syndrome)

BỆNH HỌC

- Liên quan đến tình trạng thiếu serine do đột biến PHGDH, PHGDHD và NLS1 trên 1p12
- Các gen liên quan khác (PSAT, PSAT1, PSATD, EPIP, NLS2) trên 9q21.2

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

- Tình trạng gây chết dẫn đến thai chết lưu hoặc tử vong sơ sinh
- Di truyền lặn trên NST thường với nguy cơ tái phát 25%
- Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc khám nghiệm tử thi để chẩn đoán nhằm tư vấn cho các thai kỳ sau



BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

- Không có mí mắt là đặc điểm đặc trưng của hội chứng này khi sinh
- Siêu âm trước sinh phát hiện mắt lồi rõ rệt ở thai nhi chậm tăng trưởng và phù, nên xem xét hội chứng Neu-Laxova



(Trái) Bảng hiển thị các thông số sinh trắc học của thai kỳ 18 tuần tuổi theo chu kỳ kinh cuối cùng. Kích thước đầu (BPD, HC) bất thường rõ rệt so với tuổi thai, cho thấy tật đầu nhỏ nặng. (Phải) Siêu âm mặt cắt dọc ở cùng một trường hợp cho thấy tật đầu nhỏ nặng với hộp sọ cốt hóa → tương đương cấu trúc xương mặt →. Hình ảnh khám nghiệm tử thi cũng cho thấy các dấu hiệu tương tự như trán dốc ↗, tai nhỏ ↘, sống mũi phẳng, cằm nhỏ ↘ và da gáy dày ↗.



(Trái) Hình ảnh khám nghiệm tử thi và X-quang ở cùng một trường hợp cho thấy chi có một xương cẳng tay  và bàn tay bất thường chỉ có một ngón . **(Phải)** Tay kia có 4 ngón, không có ngón cái, nhưng trên X-quang thấy 2 xương cẳng tay. Khám nghiệm tử thi cũng cho thấy hoại tử mí mắt, dấu hiệu báo trước của đặc điểm đặc trưng lâm sàng là không có mí mắt.

HỘI CHỨNG NEU-LAXOVA (NEU-LAXOVA SYNDROME)

THUẬT NGỮ

Định nghĩa

- Rối loạn bẩm sinh gây chết, cực kỳ hiếm gặp, với thai chậm tăng trưởng (FGR), da dày/phù da, đầu nhỏ, các biểu hiện bất thường trên khuôn mặt và bất thường chi

HÌNH ẢNH

Dấu hiệu trên siêu âm

- Độ mờ da gáy dày/nang bạch huyết (Cystic hygroma) được thấy trong 3 trường hợp liên tiếp trong một gia đình
 - Giải trình tự exome xác định mất codon khởi đầu dịch mã (translational start codon) của PHGDH ở cả 3 trường hợp
 - FGR
 - Bánh nhau nhỏ, dây rốn thường ngắn
 - Đa ôi (rất bất thường ở thai chậm tăng trưởng trừ khi kèm theo trisomy 18)
 - Đầu nhỏ: Tìm kiếm dấu hiệu trán dốc ở mặt cắt dọc cũng như các thông số sinh trắc học bất thường
 - Các bất thường trên khuôn mặt: mắt lồi, hai mắt xa nhau, tai đóng thấp, sống mũi phẳng và cằm nhỏ
 - Bất thường chi và vẹo cột sống
 - Dính ngón (Syndactyly), tật co rút gập ngón tay (camptodactyly), ngón tay cong (clinodactyly), đầu gối duỗi quá mức (hyperextended knees), co rút tư thế gập (flexion contractures), các màng/màng da (pterygia)
 - Phù da có thể toàn thân hoặc giới hạn ở da đầu/tứ chi
-

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Trisomy 18

- Có khả năng liên quan với nhiều bất thường cấu trúc

Các nguyên nhân khác gây thai chậm tăng trưởng

- Thường kèm theo thiếu ối, Neu-Laxova kèm theo đa ối

Anencephaly

- Mặt cắt vành có thể bị nhầm lẫn với anencephaly do mất lồi và tật đầu nhỏ nặng
 - Thấy hộp sọ cốt hoá (dù nhỏ đến đâu) giúp loại trừ anencephaly
 - Nguy cơ tái phát khác nhau rất quan trọng để tránh chẩn đoán sai

Hội chứng đa màng (Multiple pterygium syndrome)

- Nang bạch huyết (cystic hygroma) với co rút tư thế gấp do các màng/màng da ± bàn chân khoèo, dính ngón

BỆNH HỌC

Đặc điểm chung

• Nguyên nhân

- Loạn sản ngoại bì thần kinh (Neuroectodermal dysplasia) và hội chứng dị tật thứ phát do hạn chế da nghiêm trọng

• Di truyền học

- Di truyền lặn trên NST thường với nguy cơ tái phát 25% ở những lần mang thai sau
 - Đột biến gen phosphoglycerate dehydrogenase (PHGDH) cũng như PHGDHD và NLS1 trên 1p12 gây thiếu hụt serine

– Đột biến sai nghĩa (missense mutation) tái phát mới ở gen PHGDH, PSAT1 được xác định ở 2 gia đình Trung Quốc bị bệnh

□ Có sự tương quan kiểu gen-kiểu hình giữa mức độ bất hoạt PHGDH và mức độ nặng của bệnh

– Các gen liên quan khác (PSAT, PSAT1, PSATD, EPIP, NLS2) trên 9q21.2

Đặc điểm bệnh lý đại thể và vi thể

• Khám bệnh lý thần kinh: Bất sản bó vỏ-gai (corticospinal tracts), thiếu sản hồi hải mã, tiểu não, thân não

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Biểu hiện kiểu hình

• Các dấu hiệu/triệu chứng khác

○ Da vảy cá ở 50% trường hợp

○ Bất thường hệ thần kinh trung ương

– Não thoái hoá nước (Hydranencephaly), não phẳng, bất sản thể chai

– Thiếu sản tiểu não, dị tật Dandy-Walker

○ Khuôn mặt bất thường

– Không có mí mắt là đặc trưng của hội chứng khi thai đủ tháng

– Sống mũi phẳng, cằm nhỏ, tai đóng thấp, hai mắt xa nhau cũng là các đặc điểm hay gặp

○ Bất thường bộ phận sinh dục: Tinh hoàn ẩn (Cryptorchidism), tử cung đôi (uterine duplication)

Diễn tiến tự nhiên và Tiên lượng

- Tình trạng gây chết dẫn đến thai chết lưu hoặc tử vong sơ sinh

Điều trị

- Chỉ định chọc ối (chủ yếu loại trừ trisomy 18)
- Đình chỉ thai nghén
- Nhấn mạnh tầm quan trọng của việc khám nghiệm tử thi để chẩn đoán nhằm tư vấn cho các thai kỳ sau
- Siêu âm sớm với đánh giá tăng trưởng nối tiếp ở các lần mang thai sau (tật đầu nhỏ biểu hiện sớm)

BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

Các điểm cần lưu ý

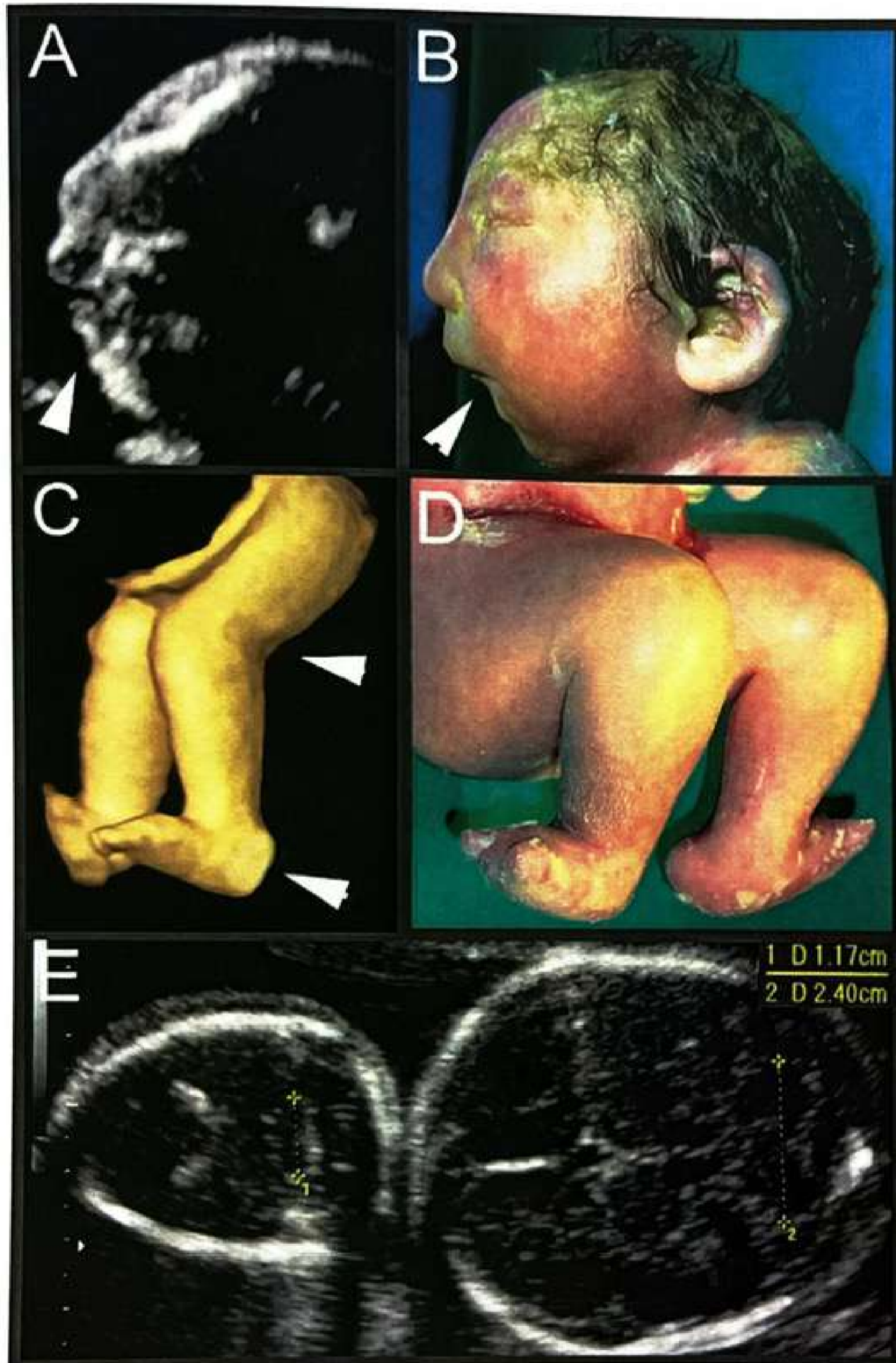
- Không có mí mắt là đặc điểm lâm sàng đặc trưng của hội chứng này; có thể không rõ ràng ở thai nhi
- Sự lắng đọng mô dưới da quá mức kèm theo phù nề là đặc điểm nổi bật (da vảy cá đang phát triển)
- Siêu âm trước sinh phát hiện mất lời rõ rệt ở thai nhi chậm tăng trưởng và phù, nên xem xét hội chứng Neu-Laxova

Tài liệu tham khảo

1. Cavole TR et al: Clinical, molecular, and pathological findings in a Neu-Laxova syndrome stillborn: a Brazilian case report. Am J Med Genet A. 182(6):1473- 6, 2020
2. Bourque DK et al: Neu-Laxova syndrome presenting prenatally with increased nuchal translucency and cystic hygroma: the utility of exome sequencing in deciphering the diagnosis. Am J Med Genet A. 179(5):813-16, 2019
3. Dwivedi T et al: Neu Laxova syndrome. Indian J Pathol Microbiol. 62(1):149- 52, 2019

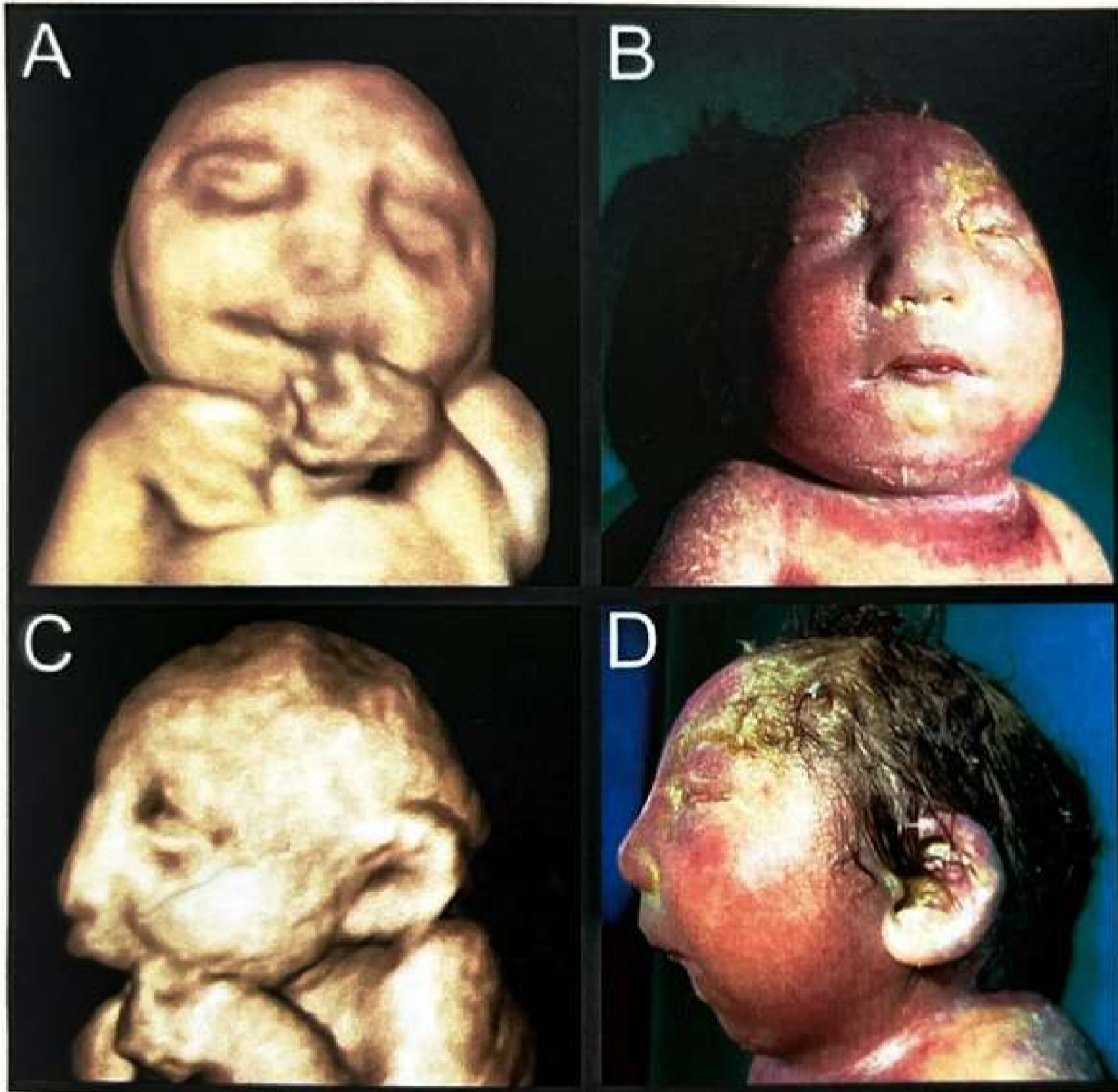
4. Ni C et al: Novel and recurrent PHGDH and PSAT1 mutations in Chinese patients with Neu-Laxova syndrome. *Eur J Dermatol.* 29(6):641-6, 2019

5. Wood AM et al: Prenatal genetic diagnosis of Neu-Laxova syndrome. *J Obstet Gynaecol.* 38(3):413-14, 2018



Hình 13.48 Hội chứng Neu-Laxova. (A) Mặt cắt dọc giữa mặt cho thấy cằm rất nhỏ và trán dốc; (B) Xác nhận chẩn đoán sau sinh; (C) co cứng khớp lan tỏa, với phù chân và bàn chân và tư thế gót chân bất thường; (D) Xác nhận chẩn đoán sau sinh; (E) Song

thai hai bánh nhau, một thai nhi bị ảnh hưởng (23 tuần tuổi). So sánh hai đầu cho thấy đầu cực nhỏ và thiếu sản tiêu não nặng. Đường kính ngang tiêu não là 24,0 mm ở thai nhi bình thường so với 11,7 mm ở thai nhi bị ảnh hưởng.



Hình 13.49 Hội chứng Neu–Laxova. (A) Hình ảnh 3D đầu và thân thai nhi cho thấy đầu nhỏ, mắt to và co cứng khớp chi trên, có vẻ như khớp vào trong và bàn tay nắm chặt; (B) xác nhận khi khám nghiệm tử thi; (C) hình ảnh 3D khuôn mặt thai nhi cho thấy đầu nhỏ, tai đóng thấp và bất thường cũng như cằm nhỏ; (D) xác nhận khi khám nghiệm tử thi.