

38. RỐI LOẠN PHỔ ZELLWEGER (ZELLWEGER SPECTRUM DISORDER)

CÁC ĐIỂM CHÍNH

THUẬT NGỮ

- Rối loạn sinh tổng hợp peroxisome di truyền lặn trên NST thường do bất thường gen PEX với biểu hiện kiểu hình từ nhẹ đến nặng

HÌNH ẢNH

- Não: giãn não thất bên với bờ không đều (thường bất đối xứng), giả nang quanh não thất, thiếu sản tiểu não
 - MR được khuyến cáo trong các trường hợp nghi ngờ: di trú tế bào thần kinh bất thường, nang ly giải tế bào mầm (germinolytic cysts), quá trình myelin hóa bị suy giảm nghiêm trọng, đa hồi não nhỏ/hồi não rộng (pachygyria)
- Thận: Thận tăng âm; tìm kiếm vi nang
- Đường tiêu hóa: Ruột tăng âm, gan lách to
- Cơ xương: Loạn sản sụn vô hóa dạng đục lỗ ở đầu xương (Chondrodysplasia punctata with epiphyseal stippling), đặc biệt xương bánh chè
- Sọ-mặt: Trong trường hợp nghi ngờ chẩn đoán, dựng hình 3D trong quý 3 có thể thấy thóp trước rộng, mặt phẳng và sống mũi rộng

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT HÀNG ĐẦU

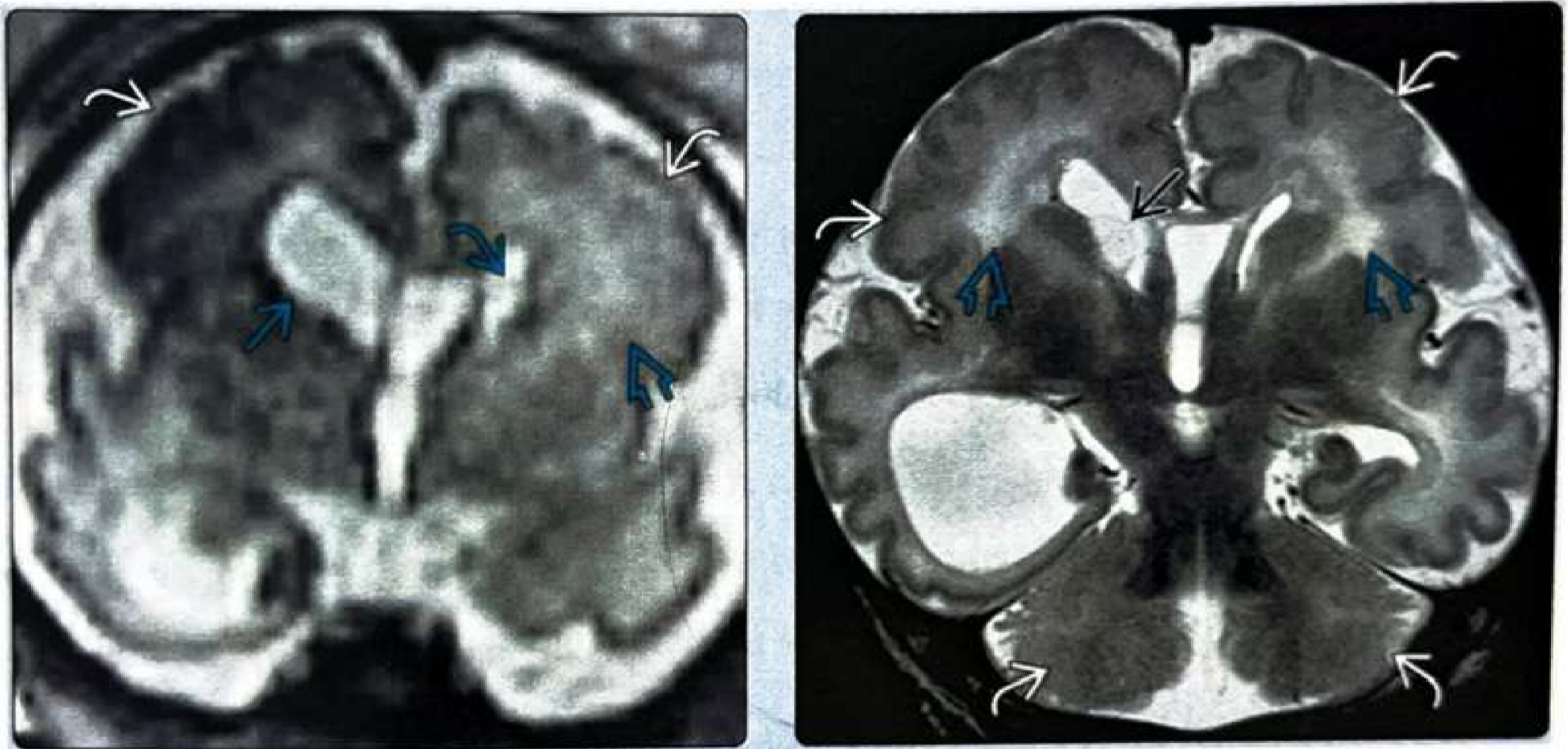
- Trisomy 21
- Hội chứng Prader-Willi (mất đoạn một phần; NST số 15 của người bố)
- Teo cơ tủy (Spinal muscular atrophy) (SMN1)
- Loạn dưỡng trương lực cơ bẩm sinh (Congenital myotonic dystrophy), loại I (mở rộng bộ ba nucleotide (trinucleotide expansion); DMPK)

BỆNH HỌC

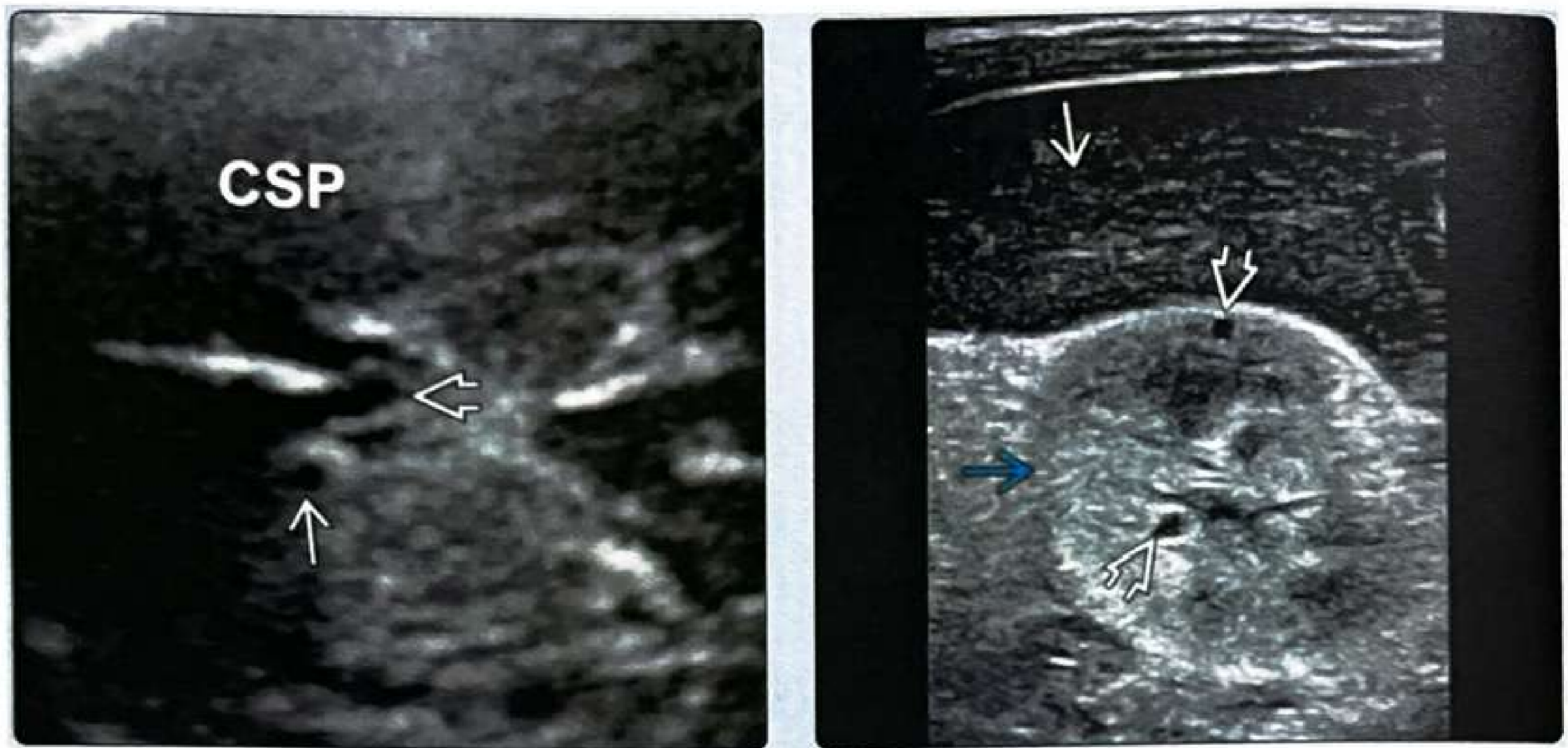
- Các biến thể gây bệnh ở gen PEX (13) dẫn đến \uparrow nồng độ của nhiều hợp chất, làm suy giảm sinh tổng hợp peroxisome

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

- Biểu hiện ở trẻ sơ sinh: Ăn kém, giảm trương lực cơ, co giật, nang thận, bất thường xương và hình dạng sọ-mặt đặc biệt
- Trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng nặng thường tử vong trong năm đầu đời
- Biểu hiện thời thơ ấu với kiểu hình nhẹ hơn nhưng vẫn bị ảnh hưởng đáng kể



(Trái) MR T2WI ở mặt cắt vành lúc 32 tuần tuổi cho thấy giãn não thất phải bất đối xứng \Rightarrow , nang ly giải tế bào mầm kín đáo \Rightarrow ở sừng trán trái, đa hồi não nhỏ lan tỏa \Rightarrow và cường độ tín hiệu chất trắng bất thường \Rightarrow . (From DI: Brain.) (Phải) MRI T2WI ở mặt vành của cùng một bệnh nhân vào ngày thứ 2 của cuộc đời cho thấy nang ly giải tế bào mầm \Rightarrow ở sừng trán phải (có nang bên trái nhưng không hiển thị), đa hồi đại não và tiểu não lan tỏa \Rightarrow , và tín hiệu \uparrow bất thường ở chất trắng sâu \Rightarrow . (From DI: Brain.)



(Trái) Ở thai nhi mắc hội chứng Zellweger (ZS) này, khi đánh giá não thai nhi thấy các dấu hiệu kín đáo bao gồm giãn não thất nhẹ bất đối xứng (không hiển thị) và một nang nhỏ → cạnh hộp vách trong suốt (CSP) ⇒ trong rãnh đồi thị-nhân đuôi (caudothalamic groove). **(Phải)** Siêu âm mặt cắt ngang thận phải ở trẻ sơ sinh mắc ZS cho thấy ↑ độ hồi âm ở thận ⇒ lớn hơn nhiều so với gan bên cạnh →. Ngoài ra, còn thấy một số nang nhỏ ở vỏ não ⇒. Loạn sản thận dạng nang là dấu hiệu không đặc hiệu nhưng thường gặp ở thai nhi và trẻ em mắc ZS.

RỐI LOẠN PHỔ ZELLWEGER (ZELLWEGER SPECTRUM DISORDER)

THUẬT NGỮ

Từ đồng nghĩa

- Hội chứng Zellweger (ZS), bệnh loạn dưỡng chất trắng thượng thận sơ sinh (NALD-neonatal adrenoleukodystrophy), bệnh Refsum trẻ nhỏ (IRD), hội chứng não-gan-thận (cerebrohepatorenal syndrome)

Định nghĩa

- Rối loạn sinh tổng hợp peroxisome di truyền lặn trên NST thường do các biến thể gây bệnh của gen PEX với biểu hiện kiểu hình từ nhẹ đến nặng
- Rối loạn phổ Zellweger (ZSD) bao gồm ZS, NALD và IRD
 - Kiểu hình trước sinh (ZS) thường nặng và hạn chế sự sống

HÌNH ẢNH

Đặc điểm chung

- Mạnh mẽ chẩn đoán tốt nhất
 - Giãn não thất bên bất đối xứng, thiếu sản tiểu não, thận vi nang tăng âm
 - Các dấu hiệu trên siêu âm có thể thúc đẩy chụp MR não cho thấy các bất thường nghiêm trọng

Dấu hiệu trên siêu âm

- Não
 - Giãn não thất bên với bờ không đều; thường bất đối xứng
 - Giả nang quanh não thất
 - Thiếu sản tiểu não

- Thận: Thận tăng âm; tìm kiếm vi nang
- Sọ-mặt: Trong trường hợp nghi ngờ chẩn đoán, dựng hình 3D trong quý 3 có thể thấy thóp trước rộng, mặt phẳng và sống mũi rộng
- Đường tiêu hóa: Ruột tăng âm, gan lách to
- Cơ xương: Loạn sản sụn vô hóa dạng đục lỗ ở đầu xương (Chondrodysplasia punctata with epiphyseal stippling), đặc biệt xương bánh chè
- Thai chậm tăng trưởng, độ mờ da gáy dày

Dấu hiệu trên MR

- Thực hiện MR não trong trường hợp nghi ngờ
 - Di trú tế bào thần kinh bất thường, nang ly giải tế bào mầm (germinolytic cysts), quá trình myelin hóa bị suy giảm nghiêm trọng
 - Đa hồi não nhỏ, hồi não rộng, thể chai mỏng, lạc chỗ chất xám dạng dải

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Trisomy 21

- Giảm trương lực cơ; khuôn mặt đặc trưng

Hội chứng Prader-Willi (Mất đoạn Pat Chr15)

- Giảm trương lực cơ rất nặng; bú kém; đa ối trước sinh và ngôi mông, sinh non

Teo cơ tủy (SMN1)

- Giảm trương lực cơ, suy hô hấp cần thở máy

Loạn dưỡng trương lực cơ bẩm sinh, loại I (DMPK)

- Giảm trương lực cơ, yếu cơ nặng khi sinh, suy hô hấp

BỆNH HỌC

Đặc điểm chung

- Các biến thể gây bệnh ở gen PEX (13) dẫn đến tăng nồng độ của nhiều hợp chất, làm suy giảm sinh tổng hợp peroxisome
- Tăng nồng độ axit béo chuỗi rất dài như axit phytanic, plasmalogens, pipecolic và axit mật

CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG

Biểu hiện kiểu hình

- Các dấu hiệu/triệu chứng hay gặp nhất
- Giảm trương lực cơ, bú kém
- Hệ thần kinh trung ương: Động kinh, suy giảm nhận thức
- Sọ-mặt: Mặt phẳng, sống mũi rộng, thóp trước lớn, đường khớp rộng
- Mắt: Đục thủy tinh thể, rung giật nhãn cầu (nystagmus)
- Điếc và suy giảm thị lực
- Xương: Loạn sản sụn vô hóa dạng đục lỗ ở đầu xương, đặc biệt xương bánh chè
- Đường tiêu hóa: Gan to, rối loạn chức năng gan
- Đường niệu-dục: Loạn sản thận kèm suy giảm chức năng

Dịch tễ học

- 1 trên 50.000-79.000 ở Hoa Kỳ

Diễn tiến tự nhiên và Tiên lượng

- Kiểu hình có thể thay đổi với biểu hiện từ nhẹ đến nặng

- Trẻ sơ sinh: Bú kém, giảm trương lực cơ, co giật, nang thận, bất thường xương và hình dạng sọ-mặt đặc biệt; trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng nặng thường tử vong trong năm đầu đời
- Biểu hiện thời thơ ấu: Kiểu hình nhẹ hơn với suy giảm thị lực và điếc, rối loạn chức năng gan, suy tuyến thượng thận, bệnh lý thần kinh, sỏi thận oxalate
- Hiếm khi phát hiện được trước sinh trừ khi tiền sử gia đình dương tính

Điều trị

- Không có phương pháp điều trị khỏi bệnh, chủ yếu mang tính hỗ trợ
- Mở thông dạ dày (Gastrostomy), máy trợ thính, phẫu thuật thay thủy tinh thể, liệu pháp thay thế tuyến thượng thận, thuốc chống động kinh

BẢNG KIỂM CHẨN ĐOÁN

Các điểm cần lưu ý

- Giãn não thất bên bất đối xứng với bờ không đều, thận tăng âm kèm nang thận
- Xem xét chụp MR để xác định các bất thường vỏ não diện rộng và chỉ định xét nghiệm gen PEX trong ZS

Tài liệu tham khảo

1. Lu P et al: A Chinese newborn with Zellweger syndrome and compound heterozygous mutations novel in the PEX1 gene: a case report and literature review. *Transl Pediatr.* 10(2):446-53, 2021
2. Cheillan D: Zellweger syndrome disorders: from severe neonatal disease to atypical adult presentation. *Adv Exp Med Biol.* 1299:71-80, 2020
3. Shen O et al: Prenatal observation of nystagmus, cataracts, and brain abnormalities in a case of Zellweger spectrum disorder syndrome. *Prenat Diagn.* 36(9):894-5, 2016

4. Aydemir O et al: Fetal echogenic bowel in association with Zellweger syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 40(6):1799-802, 2014
5. Steinberg SJ et al: Peroxisome biogenesis disorders, Zellweger syndrome spectrum. *Gene Reviews.* Published January 12, 2003. Reviewed October 29, 2020. Accessed August 28, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1448/>