NHẬN XÉT KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CÁC THỂ LÂM SÀNG BỆNH WILSON Ở TRẺ EM

Hoàng Thị Vân Anh¹, Nguyễn Phạm Anh Hoa¹

TÓM TẮT

Wilson là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường gây rối loạn chuyển hóa đồng với biểu hiện lâm sàng đa dạng tổn thương ở gan, não, mắt, thận... Theo Ferenci (2003), bệnh Wilson được phân thành 6 thể lâm sàng khác nhau theo đặc điểm tổn thương gan và thần kinh.

Mục tiêu nghiên cứu: Nhận xét đáp ứng điều trị của các thể thường gặp trong bệnh Wilson ở trẻ em.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 64 bệnh nhân đang điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2016 đến 2019.

Kết quả: 64 bệnh nhân trong nghiên cứu gồm 27 nam (42,2%) và 37 nữ (57,8%). Tuổi chẩn đoán trung bình là $10 \pm 3,2$ (1-16 tuổi). Kết quả điều trị cho thấy tử vong (1,6%), ghép gan (3,1%), không đáp ứng với điều trị (3,1%), 92,2% đáp ứng với điều trị, khác biệt giữa các thể bệnh có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết luận: Bệnh Wilson ở trẻ em biểu hiện đa dạng trên nhiều thể lâm sàng. Hầu hết các bệnh nhân Wilson đều đáp ứng tốt với điều trị tuy nhiên có sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa các thể lâm sàng ($p < 0,05$).

Từ khóa: bệnh Wilson, thể lâm sàng, trẻ em

Abstract

THE TREATMENT RESULTS OF SOME TYPES OF WILSON'S DISEASE IN CHILDREN

WD is a chromosomal recessive disease that often causes metabolic disorders with diverse clinical manifestations such as liver, brain, eye, kidney damage ... According to Ferenci (2003), WD has 6 forms base on liver and nerve damage characteristics.

Research objectives: Describe and compare some clinical and subclinical features and therapeutic responses of common forms of WD in children. Method: A cross-sectional study carried out among 64 patients who have treatment at the Vietnam Children National Hospital.

Results: 64 patients in the study included 27 boys (42.2%) and 37 girls (57.8%). The average age of diagnosis is 10 ± 3.2 (1-16 years). Treatment results: death (1.6%), liver transplantation (3.1%), no response to treatment (3.1%), 92.2% response to treatment, differences between the types of WD were statistically significant ($p < 0.05$).

¹ Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Vân Anh. Email: drhunganh@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/12/2019; Ngày phản biện khoa học: 21/12/2019; Ngày duyệt bài: 16/2/2020

Conclusion: *WD in children manifests has 6 types. Most WD patients respond well to treatment, however, there are differences in response to treatment between some types of WD ($p < 0,05$)*

Keyword: *Wilson's disease (WD), children, types of WD*

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Wilson là bệnh rối loạn chuyển hóa đồng, gây ra bởi đột biến gen ATP7B ở vị trí 13q4.3[1] có chức phận tham gia vào quá trình điều hòa hấp thu, phân bố và thải trừ đồng trong cơ thể. Các đột biến của gen ATP7B sẽ gây rối loạn quá trình đào thải đồng ra khỏi cơ thể. Lượng đồng tự do tồn dư sẽ ứ đọng và tích lũy trong các cơ quan trong cơ thể gây những biểu hiện đa dạng trên lâm sàng như tổn thương não, gan, mắt, thận, khớp, xương...bệnh được chia ra thành các thể tổn thương chính dựa trên đặc điểm tổn thương gan và tổn thương thần kinh nhưng dù ở thể nào thì bệnh Wilson cũng biểu hiện các triệu chứng rất đa dạng và phức tạp. Theo Ferenci (2003)[2] bệnh Wilson được phân loại thành 6 thể lâm sàng. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam về so sánh kết quả điều trị giữa các thể bệnh còn hạn chế. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: **Nhận xét kết quả điều trị các thể lâm sàng bệnh Wilson ở trẻ em.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định Wilson theo tiêu chuẩn Leipzig 2001 điều trị theo “phác đồ điều trị bệnh Wilson” tại khoa Gan Mật-Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2016 đến tháng 1/2019

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

+Không thu thập đủ các chỉ tiêu theo hồ sơ nghiên cứu

+ Bệnh nhân Wilson nhưng kèm theo các dị tật bẩm sinh phức tạp khác như: tim bẩm sinh, hội chứng Down

2.2. Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.3. Chọn mẫu và cỡ mẫu: Chọn mẫu và cỡ mẫu thuận tiện

2.4. Biến số nghiên cứu và công cụ thu thập thông tin:

Biến số: Ghi nhận các biến số nghiên cứu theo hồ sơ nghiên cứu

+ Phân các thể lâm sàng theo Ferenci (2003) [2].

- Thể H (tổn thương gan): H1(thể suy gan cấp); H2 (thể tổn thương gan mạn tính)

- Thể N (tổn thương thần kinh): N1 (có thêm tổn thương gan); N2 (không có tổn thương gan); Nx (Không biểu hiện triệu chứng gan)

- Thể O: Không triệu chứng (sàng lọc)

Các thể lâm sàng đều được điều trị theo “phác đồ điều trị bệnh Wilson” của khoa Gan mật, Bệnh viện Nhi Trung ương: sử dụng D-penicillamin 20 mg/kg/ngày và kẽm gluconate 75mg/ ngày đối với trẻ từ < 8 tuổi, 150 mg/ ngày đối với trẻ ≥ 8 tuổi.

Phân loại đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn của Kathawala 2017

+ Đáp ứng với điều trị (R): chức năng gan (ALT, AST, INR, Albumin) bình thường sau điều trị

+ Đáp ứng không hoàn toàn với điều trị (NR): chức năng gan xấu hơn so với trước điều trị

+ Tử vong: bệnh nhân tử vong được xác định do bệnh Wilson (xét nghiệm viêm gan virus A, B, C âm tính và không có bệnh khác)

+ Ghép gan: bệnh nhân phải tiến hành ghép gan trong quá trình điều trị.

Công cụ thu thập thông tin: Ghi nhận các thông tin theo hồ sơ nghiên cứu mẫu

3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu:

3.1.1. Tuổi chẩn đoán trung bình: $10 \pm 3,2$ tuổi (1-16 tuổi)

3.1.2. Tỷ lệ nam, nữ

Biểu đồ 1: Tỷ lệ về giới

2.5. Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Mức ý nghĩa thống kê $\alpha=0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2016 đến tháng 1/2019 có 64 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, được chia thành các thể tổn thương.

Nhận xét: Nhóm nghiên cứu có tỷ lệ nữ/ nam là 1: 1,4; tuy nhiên sự khác biệt về giới trong nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với $p=0,614$

3.1.3. Các thể lâm sàng

Biểu đồ 2: Các thể lâm sàng

Nhận xét: Trong các thể lâm sàng của bệnh Wilson, thể tổn thương gan mạn (H2) chiếm số lượng lớn với tỷ lệ 60,9%, thể tổn thương gan cấp (H1) chiếm 18,8%. Các thể lâm sàng còn lại là: thể tổn thương thần kinh không kèm các triệu chứng gan (Nx), thể tổn thương thần kinh có tổn thương gan (N1), thể chưa biểu hiện triệu chứng chiếm tỷ lệ lần lượt 9,4%; 6,3%; 4,7%.

3.2. Đáp ứng với điều trị

Bảng 1: Kết quả điều trị theo thể lâm sàng

Kết quả điều trị	H1 n=13	H2 n=38	N1 n = 3	N n = 6	O n=4	Tổng N=64	P
Đáp ứng với điều trị (R)	9 (69,2)	38 (100)	0	5 (83,3)	4 (100)	56 (87,5)	0,039

Kết quả điều trị	H1 n=13	H2 n=38	N1 n = 3	N n = 6	O n=4	Tổng N=64	P
Đáp ứng không hoàn toàn (NR)	1 (7,7)	0	3 (100)	1 (16,7)	0	5 (7,8)	
Ghép gan (LT)	2 (15,4)	0	0	0	0	2(3,1)	
Tử vong (D)	1 (7,7)	0	0	0	0	1(1,6)	

*Ghi chú: O: không triệu chứng, H1: suy gan cấp, H2: TT gan mạn, N1: TT thần kinh + TT gan, Nx: TT thần kinh không biểu hiện triệu chứng gan

Nhận xét: 56/64 bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị (87,5%); 7,8% đáp ứng không hoàn toàn với điều trị; 3,1% ghép gan, 1,6% tử vong. H1 có tỉ lệ đáp ứng với điều trị thấp nhất (69,2%). Sự khác biệt về kết quả điều trị giữa các thể bệnh có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm về tuổi chẩn đoán

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi chẩn đoán trung bình là 10 ± 3.2 tuổi, cao nhất là 16 tuổi, thấp nhất là 8 tháng tuổi, kết quả này của chúng tôi tương tự với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới như báo cáo của Wang và CS năm 2010 [4] tại Đài Loan (2,5-17,7 tuổi), của El-Karasky và CS năm 2011 [5] tại Cairo (3-18 tuổi), của Jiménez và CS năm 2009 [6] tại Costa Rica (5-15 tuổi) đều có tuổi trung bình lúc chẩn đoán là 10 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi có một số bệnh nhân < 1 tuổi được phát hiện bệnh bằng phân tích đột biến gen ATP7B do tiền sử gia đình có anh chị em ruột mắc bệnh. Việc sàng lọc các thành viên trong gia đình những người mắc bệnh Wilson đã giúp giảm đáng kể tuổi chẩn đoán, nhờ đó hạn chế được các tai biến và biến chứng của bệnh.

4.1.2. Đặc điểm về giới

Trong y văn cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nữ/ nam là 1,37. Một số báo cáo trên thế giới cũng có cùng kết quả như

chúng tôi: theo Marcellini và CS [7] năm 2005 tại Rome có tỷ lệ nữ/ nam là 1,2; báo cáo của Chandok và CS [7] năm 2014 tại Toronto là 1,16. Tuy nhiên, ngay tại khu vực miền Nam Việt Nam, theo báo cáo của Hoàng Lê Phúc và CS [9] năm 2017 tỷ lệ nam/ nữ là 1,7 khác biệt nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi, nguyên nhân của sự khác biệt này chưa loại trừ cơ chế bệnh sinh của bệnh Wilson không chỉ đơn thuần là bệnh di truyền đơn gen, mà có sự tham gia của nhiều gen khác. Vì vậy, cần có những nghiên cứu chuyên sâu hơn trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn để tìm ra quy luật di truyền của bệnh lý này. Mặc dù vậy, tỷ lệ giữa nam và nữ trong kết quả của chúng tôi không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,614$). Điều này phù hợp với bệnh lý Wilson là một bệnh di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường nên tỷ lệ mắc bệnh giữa 2 giới là như nhau.

4.1.3. Đặc điểm về các thể lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi thể lâm sàng thường gặp nhất là tổn thương gan mạn (60,9%). Kết quả này tương tự như báo cáo của Rukunuzzaman [9], và của Güngör [10] với tỷ lệ tổn thương gan mạn chiếm tỷ lệ cao lần lượt là 69% và 56,2%. Theo Jiménez và CS

[5] báo cáo năm 2009 tại Costa - Rica, tỷ lệ tổn thương gan mạn là 69%. Tỷ lệ tổn thương gan mạn tính là 60,9% cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu tính cả nhóm tổn thương gan cấp và tổn thương gan –thần kinh thì tỷ lệ này là 84,4% [9], tuy nhiên kết quả này thấp hơn báo cáo của Hoàng Lê Phúc năm 2017 [9] ở miền Nam Việt Nam là 94,4%.

4.1.4. Đáp ứng điều trị giữa các thể lâm sàng

Từ những năm 1987, Scheinberg và Sternlied [2] đã cho rằng sau khi điều trị bệnh Wilson có 3 kiểu đáp ứng: hồi phục về tình trạng khỏe mạnh, diễn tiến xấu rồi tử vong dù tuân thủ điều trị và chỉ cải thiện một phần hoặc không nặng hơn nữa nhưng không về bình thường được, tương ứng với 3 kiểu đáp ứng trên, nghiên cứu của chúng tôi cũng phân loại đáp ứng điều trị thành 3 kiểu: Đáp ứng tốt với điều trị (Respond-R), tử vong trong quá trình điều trị (Died- D), đáp ứng không hoàn toàn (Non respond-NR), và có thêm một số bệnh nhân được ghép gan (liver transplant- LT) do suy gan tối cấp đủ điều kiện ghép tạng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 87,5% bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị, 7,8% bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn, 3,1% bệnh nhân phải ghép gan và có 1,6% bệnh nhân tử vong trong quá trình điều trị. So với kết quả nghiên cứu của Hoàng Lê Phúc và CS [8] năm 2017 tại miền Nam Việt Nam, tỷ lệ đáp ứng với điều trị của chúng tôi (87,5%) cao hơn báo cáo của Hoàng Lê Phúc (75%), tỷ lệ tử vong của chúng tôi (1,6 %) thấp hơn nhiều so với kết quả của nghiên cứu này là 25%. Nguyên nhân tử vong trong nghiên cứu của Hoàng Lê Phúc chủ yếu tập trung trong nhóm bệnh nhân tổn thương gan cấp và tối cấp (5 bệnh nhân) không được ghép gan cấp cứu do kỹ thuật ghép gan nhi khoa chưa được triển khai tại cơ sở khám

chữa bệnh này. Có 2 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tình trạng suy gan tối cấp được ghép gan (3,1%) cấp cứu, đây là lý do giúp giảm tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi xuống thấp.

Xét về tính hiệu quả của điều trị bệnh Wilson, đánh giá các tiêu chí đưa ra trong các nghiên cứu cũng như các báo cáo nghiên cứu loạt ca bệnh rất khó vì diễn biến và tiến triển của các triệu chứng tại gan và thần kinh thường không được đánh giá trong một thời gian theo dõi đủ dài. Một vấn đề khác là bản thân các tiêu chí này cũng khó đánh giá. Đối với các thể tổn thương biểu hiện tại gan, tiêu chí đánh giá là bệnh nhân sống mà không cần ghép gan hoặc các thay đổi sinh hóa bất thường thì dễ thực hiện nhưng các tiêu chí thần kinh thì rất khó đánh giá một cách định lượng. Để cải thiện điều này nhiều tác giả trên thế giới đã đề nghị thang điểm và cũng đã lượng giá nó nhưng hiện nay chưa có bất kỳ nghiên cứu nào đủ lớn dùng nó để đánh giá cũng như chưa có nơi nào ứng dụng trên thực hành lâm sàng. Chính vì vậy, trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân thuộc 2 thể tổn thương thần kinh (N1 và Nx) chiếm tới 4 trong tổng số 5 bệnh nhân đáp ứng không hoàn toàn do sự cải thiện chậm chạp của các triệu chứng thần kinh và rất khó để lượng giá mức độ cải thiện của các triệu chứng này khi thăm khám lâm sàng.

Trong thể tổn thương gan cấp: có 15,6% bệnh nhân được ghép gan cấp cứu, đây cũng là nguyên nhân giúp giảm tỷ lệ tử vong của nhóm nghiên cứu xuống còn 7,7%. Ghép gan có vai trò quan trọng trong bệnh Wilson có tổn thương gan tối cấp hoặc suy gan mất bù. Theo các tác giả khác, tỷ lệ tử vong của nhóm bệnh nhân suy gan tối cấp có thể lên tới 100% nếu không được ghép gan cấp cứu [12]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này, chúng tôi có tới

9 trong số 13 bệnh nhân tổn thương gan cấp hồi phục sau điều trị nội khoa mà không cần ghép gan. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự báo cáo của Güngör và CS [10] có 4 trong số 7 bệnh nhân suy gan tối cấp vẫn sống nhờ điều trị nội khoa mà không cần ghép gan.

V. KẾT LUẬN

Bệnh Wilson ở trẻ em biểu hiện rất đa dạng trên nhiều thể lâm sàng. Hầu hết các bệnh nhân Wilson đều đáp ứng với điều trị. Có sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa các thể lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Roberts E.A. và Schilsky M.L. (2008). Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update. *Hepatology*, 47(6), 2089–2111.
2. Ferenci P., Caca K., Loudianos G. và cộng sự. (2003). Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*, 23(3), 139–142.
3. Wang L.-C., Wang J.-D., Tsai C.-R. và cộng sự. (2010). Clinical Features and Therapeutic Response in Taiwanese Children With Wilson's Disease: 12 Years of Experience in a Single Center. *Pediatrics & Neonatology*, 51(2), 124–129.
4. El-Karaksy H., Fahmy M., El-Raziky M.S. và cộng sự. (2011). A clinical study of Wilson's disease: The experience of a single Egyptian Paediatric Hepatology Unit. *Arab Journal of Gastroenterology*, 12(3), 125–130.
5. Jiménez G., Cambronero V., Morales C. và cộng sự. (2009). Enfermedad de Wilson: experiencia pediátrica en Costa Rica. *Gastroenterología y Hepatología*, 32(4), 274–278.
6. Marcellini M., Di Ciommo V., Callea F. và cộng sự. (2005). Treatment of Wilson's disease with zinc from the time of diagnosis in pediatric patients: a single-hospital, 10-year follow-up study. *J Lab Clin Med*, 145(3), 139–143.
7. Chandok N. và Roberts E.A. (2014). The trientine crisis in Canada: A call to advocacy. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 28(4), 184.
8. Hoàng Lê Phúc (2019), *Bệnh Wilson ở trẻ em Việt Nam-đặc điểm lâm sàng, sinh hóa, điều trị, tầm soát và di truyền học phân tử*, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, Hồ Chí Minh.
9. Rukunuzzaman Md. (2015). Wilson's Disease in Bangladeshi Children: Analysis of 100 Cases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 18(2), 121–127.
10. Güngör Ş., Selimoğlu M.A., Varol F.İ. và cộng sự. (2018). Pediatric Wilson's disease: findings in different presentations. A cross-sectional study. *Sao Paulo Medical Journal*, 136(4), 304–309.
11. Czlonkowska A., Litwin T., Dusek P. và cộng sự. (2018). Nature Reviews Disease Primers article: Wilson disease. *Nat Rev Dis Primers*, 4(1), 21.
12. Hedera P. (2017). Update on the clinical management of Wilson's disease. *Appl Clin Genet*, 10, 9–19.