

BỆNH WILSON Ở TRẺ EM - CÁC BIỂU HIỆN LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

Hoàng Thị Vân Anh; Nguyễn Phạm Anh Hoa
Khoa Gan mật - Bệnh viện Nhi Trung ương

TÓM TẮT

Wilson là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen ATP7B trên nhiễm sắc thể 13q14.3 gây rối loạn chuyển hóa đồng. Bệnh biểu hiện lâm sàng đa dạng với các tổn thương ở gan, não, mắt, thận... trong đó tổn thương gan chiếm 40-50%. Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân Wilson. Phương pháp: Nghiên cứu mô tả một loạt ca bệnh. Kết quả: 46 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Wilson theo tiêu chuẩn Leipzig 2001 tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/2013 đến 5/2015. Tuổi trung bình khi chẩn đoán: $12 \pm 0,25$ tuổi. Triệu chứng thường gặp: tăng transaminase kéo dài (78,7%), suy chức năng gan, giảm ceruloplasmin (97,5%), Cu niệu 24h tăng (100%). 46 bệnh nhân điều trị bằng D-penicillamin, kẽm, điều trị hỗ trợ. Sau 12 tháng theo dõi và điều trị: tỷ lệ giảm AST (60,4%), ALT (42%), Gama-GT(38,1%); tăng albumine (24%); tử vong (0,02%). Kết luận: Bệnh Wilson ở trẻ em thường biểu hiện dưới tổn thương gan mạn tính. Lưu ý chẩn đoán bệnh Wilson trước một bệnh nhân có triệu chứng tăng transaminase dai dẳng hoặc tình trạng suy gan không rõ nguyên nhân. Kết quả theo dõi: đa số bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị.

Từ khóa: Wilson disease, chronic liver disease.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Wilson là bệnh rối loạn chuyển hóa đồng, gây ra bởi đột biến gen ATP7B ở vị trí 13q14 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 tiến triển nặng thậm chí có thể tử vong nếu không được chẩn đoán và điều trị sớm. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân Wilson và đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân Wilson.*

2. 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[1] điều trị tại khoa Gan mật - Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 01/2013 đến tháng 5/2015. Loại trừ ra khỏi nghiên cứu các bệnh nhân không tuân thủ phác đồ điều trị, các bệnh nhân mất thông tin theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu. Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng tại thời điểm phát hiện bệnh và trong suốt thời gian theo dõi. Ghi nhận các thông tin theo hồ sơ nghiên cứu mẫu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2013 đến tháng 5/2015 thu thập được 46 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

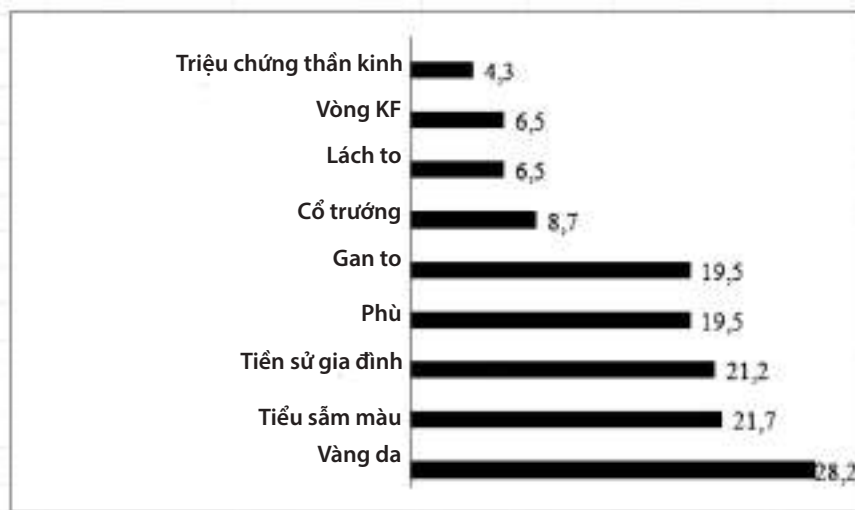
3.1.1. Tuổi chẩn đoán trung bình $12 \pm 0,25$ tuổi, tuổi cao nhất 16 tuổi, tuổi thấp nhất 4 tuổi.

3.1.2. Giới: Tỷ lệ nam/nữ = 1,7: 1

3.1.3. Triệu chứng khởi phát: 78,1% bệnh nhân đến khám với lý do tình cờ phát hiện tăng transaminase dai dẳng. Các bệnh nhân khác tới khám vì lý do: vàng da (28,2%), nước tiểu vàng (21,7%), phù (19,5%)

3.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân Wilson

3.2.1. Đặc điểm lâm sàng



Biểu đồ 1. Các triệu chứng lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán bệnh.

Nhận xét: Vàng da là triệu chứng lâm sàng dễ nhận thấy chiếm tỷ lệ 28,2%, triệu chứng thần kinh là dấu hiệu ít gặp nhất trong nhóm nghiên cứu chỉ chiếm 4,3%.

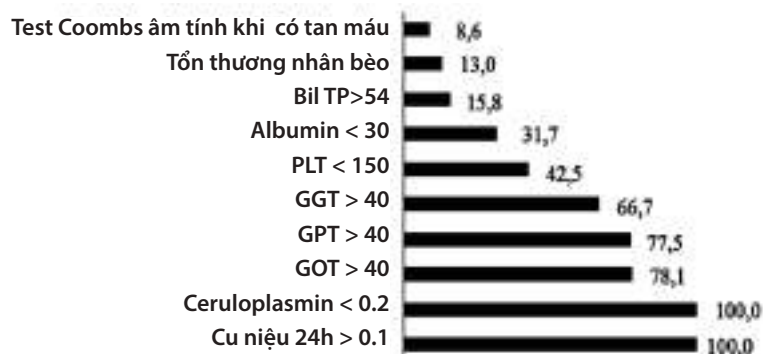
3.2.2. Các thể bệnh và các thể tổn thương gan trên lâm sàng

- Trong nhóm nghiên cứu gặp các thể tổn thương: tổn thương gan (72%) chiếm đa số các bệnh nhân, tổn thương thần kinh (12%), tổn thương thận (10%), tổn thương khớp (6%).

- Trong nhóm bệnh nhân tổn thương gan chia

thành 2 nhóm: nhóm tổn thương gan mạn tính chiếm 87%, nhóm tổn thương gan cấp tính vào viện với triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng rầm rộ, nặng nề: vàng da đậm, tăng nhanh, thiếu máu tan máu test Coombs âm tính, hội chứng não gan, rối loạn đông máu nặng, suy chức năng thận chiếm 13%.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng



Biểu đồ 2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân Wilson tại thời điểm chẩn đoán bệnh

Nhận xét: 100% bệnh nhân tăng đồng niệu > 100 µg/24 giờ và giảm ceruloplasmin/máu < 0,2 mg/dl, tỷ lệ bệnh nhân tăng GOT là 78,1%, GPT 77,5%, GGT 66,7%.

* Tỷ lệ prothrombine (PT%) tại thời điểm chẩn đoán

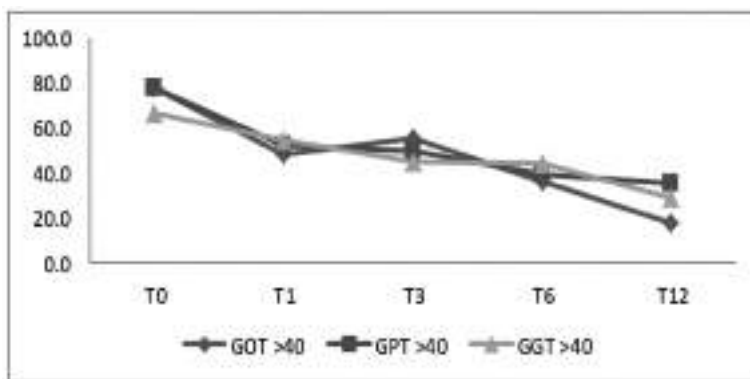
Tỷ lệ prothrombin tại thời điểm chẩn đoán được chia thành các mức độ như sau:

- Nhóm có PT% trong giới hạn bình thường (PT% > 70%) chiếm 41%
- Nhóm có PT% giảm (PT% < 70%) chiếm 59%

trong đó được phân thành 3 giới hạn tùy thuộc vào mức độ suy gan:

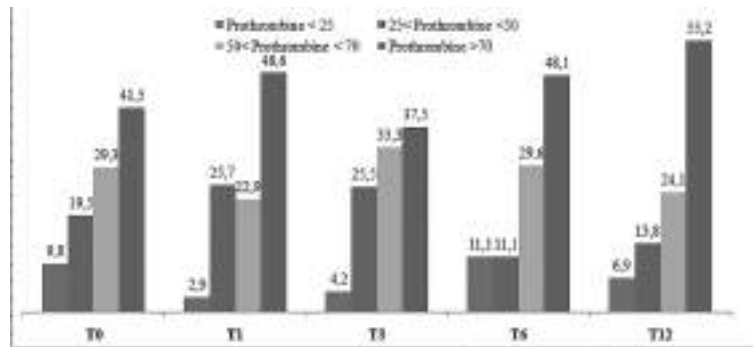
- + PT% < 25% chiếm 10%
- + 25% < PT% < 50% chiếm 20%
- + 50% < PT% < 70% chiếm 29%

3.4. Đánh giá quá trình điều trị



Biểu đồ 3. Theo dõi chỉ số GOT (AST), GPT (ALT), Gama-GT sau điều trị.

Nhận xét: Sau điều trị, các chỉ số so với trước điều trị. Tỷ lệ giảm GOT là 60,4%, GPT 42%, GGT 38,1%.



Biểu đồ 4. Đánh giá sự thay đổi của chỉ số prothrombine

Nhận xét: Nhóm có PT < 25% sau 12 tháng điều trị chỉ có 2,9% cải thiện triệu chứng này.

* Sau 12 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân tăng bilirubin toàn phần và giảm albumin máu đều có xu hướng giảm: bilirubinTP giảm 7,4%, albumin tăng 24%, 100% bệnh nhân duy trì mức thải đồng > 300 µg/24 giờ, hàm lượng đồng thấp nhất là 301 µg/24 giờ, cao nhất là 1050 µg/24 giờ.

* Trong nghiên cứu một số bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ của D-penicillamin sau điều trị: tổn thương thận (11%), ban dị ứng toàn thân (2%), rụng tóc (2%), các tác dụng phụ khác chưa ghi nhận được trong quá trình theo dõi sau 12 tháng.

4. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của các bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán là $12 \pm 0,25$ tuổi, tương tự với nghiên cứu năm 1997 của On A và cộng sự là $13,2 \pm 3,4$ tuổi [5], có thể một số bệnh nhân được chẩn đoán ở độ tuổi còn rất nhỏ (4 tuổi) do được làm các xét nghiệm sàng lọc vì có người thân trong gia đình mắc bệnh Wilson. Việc chẩn đoán sớm có ý nghĩa rất lớn với hiệu quả điều trị và tiên lượng lâu dài của các bệnh nhân Wilson. Vì vậy, cần tầm soát tất cả các thành viên trong gia đình các bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định Wilson nhằm phát hiện sớm và điều trị kịp thời, hạn chế tối đa các biến chứng của bệnh.

Hầu hết các bệnh nhân đến khám bệnh với

lý do tình cờ phát hiện tăng transaminase dai dẳng với mức độ tăng transaminase không quá cao. Những biểu hiện lâm sàng ở giai đoạn sớm khá nghèo nàn là nguyên nhân khiến nhiều bệnh nhân bị bỏ sót chẩn đoán bệnh.

Các biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng bao gồm tổn thương gan, thận, khớp, thần kinh tuy nhiên tổn thương gan với triệu chứng khởi phát tăng transaminase dai dẳng chiếm tỷ lệ cao 78,1% bệnh nhân trong nghiên cứu. Có 13 % bệnh nhân vào viện có biểu hiện tình trạng cơn suy gan cấp và tối cấp với biểu hiện lâm sàng đa dạng và nặng nề như vàng da tăng nhanh, phù, cơn tan máu cấp với test Coombs âm tính, tiểu hôn mê gan và hôn mê gan. Cần lưu ý chẩn đoán Wilson nếu có biểu hiện tăng transaminase dai dẳng, các suy gan không rõ nguyên nhân đặc biệt khi suy gan cấp có kèm theo biểu hiện tan máu cấp tính.

Chỉ số ceruloplasmine và đồng/niệu 24 giờ là hai chỉ số có ý nghĩa trong chẩn đoán xác định bệnh. 100% bệnh nhân trong nghiên cứu này có hàm lượng ceruloplasmin trong máu thấp < 0,2mg/dl và hàm lượng đồng/niệu 24 giờ > 100µg/24 giờ.

Mặc dù vòng KF là một triệu chứng rất có giá trị trong chẩn đoán bệnh Wilson tuy nhiên chỉ gặp 6,52% bệnh nhân trong nghiên cứu có

triệu chứng này. Tỷ lệ này thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Xin-HuaLi và cộng sự năm 2011 với tỷ lệ gặp vòng KF là 43,1%[2]. Điều này có thể là do các bệnh nhân trong nghiên cứu này chủ yếu biểu hiện tổn thương tại gan, hoặc do thời gian tích lũy đồng chưa đủ lâu để hình thành vòng KF.

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu có đáp ứng với điều trị bằng D-penicillamine và kẽm: tình trạng vàng da, phù cải thiện đáng kể sau điều trị. Tỷ lệ giảm GOT (AST) sau điều trị 60.4%, GPT (ALT) là 42%, Gama-GT (38.1%); tăng albumine (24%); tăng prothrombine >50% (19%), tăng prothrombine >25%(8.6%).

Sau điều trị 12 tháng, 100% bệnh nhân còn duy trì lượng đồng thải qua nước tiểu 24 giờ ở mức > 300µg/24 giờ, thấp nhất 301µg/24 giờ, cao nhất 1050µg/24 giờ.

Có 14% bệnh nhân gặp tác dụng phụ trầm trọng của thuốc D-penicillamin với các biểu hiện phát ban dạng dị ứng toàn thân, rụng tóc, tổn thương thận [3].

5. KẾT LUẬN

Bệnh Wilson là bệnh rối loạn chuyển hóa đồng, đây là bệnh đột biến gen lặn (gen ATP7B thuộc nhiễm sắc thể 13q14). Bệnh biểu hiện trên lâm sàng rất đa dạng như tổn thương não, gan, mắt, thận, khớp, xương... Chẩn đoán và điều trị kịp thời hạn chế được biến chứng, cải thiện chất lượng sống của bệnh nhân. Xét nghiệm hàm lượng ceruloplasmin và đồng trong nước tiểu có giá trị chẩn đoán cao. Không bỏ qua chẩn đoán bệnh Wilson trước một bệnh nhân có triệu chứng tăng men gan dai dẳng hoặc bệnh nhân có tình trạng

suy gan không rõ nguyên nhân. Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều cải chức năng gan sau điều trị bằng D-penicillamine và kẽm.

6. KIẾN NGHỊ

Wilson là bệnh di truyền, biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, nếu được phát hiện và chẩn đoán sớm có ý nghĩa rất lớn với hiệu quả điều trị và tiên lượng lâu dài của các bệnh nhân Wilson. Vì vậy không bỏ qua chẩn đoán bệnh Wilson trước một bệnh nhân có triệu chứng tăng men gan dai dẳng hoặc bệnh nhân có tình trạng suy gan không rõ nguyên nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Michael R. Narkewicz and Christine Waasdorp Hurtado (2014) Metabolic liver disease 185-214.
2. Xin-Hua Li, Yi Lu, Yun Ling, (2011) Clinical and molecular characterization of Wilson's disease in China: identification of 14 novel mutations BioMedCentral.
3. Eve A. Roberts^{1,3} and Michael L. Schilsky² (2008). Diagnosis and treatment of Wilson disease: An update .Hepatology, 2089-2111.
4. Mallikarjun Patil, Keyur A. Sheth, Adarsh C. Krishnamurthy, and Harshad Devarbhavi (2013). A Review and Current Perspective on Wilson Disease. Journal of clinical and experimental Hepatology.
5. On A, Choi HJ, Heyman MB, Vargas J, Ament ME. (1997) Pediatric Wilson's disease: presentation and management; 38(2):98-103.

ABSTRACT**CLINICAL AND LABORATORY MANIFESTATIONS OF
WILSON DISEASE IN CHILDREN**

Wilson disease (WD's) is disorder of copper metabolism caused by an autosomal recessive mutation 13q14.3 in ATP7B gene. The disease can manifest in many different forms. Some common clinical express in liver, brain, eyes, kidneys... which accounts for 40-50% of liver damage. **Research Objective:** Describe clinical characteristics, laboratory finding and follow up WD patients after treatment. **Methods:** The retrospective description. **Results:** 46 patients were diagnosed WD (Leipzig 2001) at Hepatology Department in NHP from 01/2013 to 5/2015. The average age at diagnosis: 12 ± 0.25 years old. Some clinical signs: increase transaminase persistently (78,7%), liver failure, decrease ceruloplasmin (97.5%), copper in the urine increased (100%). 46 patients were treated with D-Penicillamin, zinc and supportive treatment. **Results of follow up (12 months):** Decrease transaminase: AST(60,4%), ALT(42%), Gama-GT (38,1%); increase albumine > 30g/L (24%); Mortality rate is only 0,02%. **Conclusions:** WD in children usually manifests as chronic liver injury. Do not overlook WD in a patient who has elevatetion of transaminase or hepatic failure unknown the origin. The follow up results showed that most of WD's patients responded to treatment.

Key word: Wilson disease, chronic liver disease.