

Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân Wilson người lớn

Study of the clinical and laboratory characteristics in the adult patients with Wilson disease

Lê Hữu Phước*,
Hoàng Anh Vũ**, Bùi Hữu Hoàng**

*Bệnh viện Chợ Rẫy,
**Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân Wilson người lớn. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thực hiện ở 70 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Wilson theo tiêu chuẩn Ferenci tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 9 năm 2015 đến tháng 9 năm 2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $25,11 \pm 7,98$ tuổi, có 44 nữ (62,9%). Các triệu chứng về gan thường gặp nhất: Vàng da (51,4%), lách to (47,1%), báng bụng (37,1%). Biểu hiện thần kinh bao gồm: Khó viết (41,4%), run tay (31,4%), khó nói (27,1%). Các biểu hiện khác như thiếu máu tán huyết, rối loạn kinh nguyệt, viêm khớp ngoại biên chiếm tỷ lệ lần lượt là 35,7%, 35,5%, 25,7%. Ba dấu hiệu chính của bệnh Wilson là vòng Kayser-Fleischer (77,1%), nồng độ ceruloplasmin máu thấp (91,4%) và đồng niệu 24 giờ tăng (94,3%). Hình ảnh cộng hưởng từ sọ não tăng tín hiệu trên T₂ vùng hạch nền được tìm thấy trong 67,2% các trường hợp. **Kết luận:** Bệnh Wilson có triệu chứng lâm sàng đa dạng. Vòng Kayser-Fleischer, nồng độ ceruloplasmin máu thấp và đồng niệu 24 giờ tăng là các dấu hiệu khá đặc trưng của bệnh Wilson.

Từ khóa: Bệnh Wilson, gen ATP7B, đột biến gen.

Summary

Objective: The aim of this study was to describe the clinical and laboratory features in the adult patients with Wilson disease. **Subject and method:** A cross-sectional study was conducted on 70 patients. The patients with Wilson disease were diagnosed basing on standards of Ferenci criteria at Cho Ray Hospital from September, 2015 to September, 2020. **Result:** The median age of the patients in this study was 25.11 ± 7.98 years, and 44 subjects were female (62.9%). The most common clinical symptoms were jaundice (51.4%), splenomegaly (47.1%), ascites (37.1%). The neurological symptoms were sloppy handwriting (41.4%), hand tremor (31.4%), dysarthria (27.1%). Hemolytic anemia, menstrual disorder, arthritis accounted for 35.7%, 35.5%, 25.7% respectively. Three main features of Wilson disease were Kayser-Fleischer ring (77.1%), low serum ceruloplasmin concentration (91.4%), high 24-hour urine copper level (94.3%). Hyperintensity on T₂ magnetic

Ngày nhận bài: 01/7/2021, ngày chấp nhận đăng: 18/7/2021

Người phản hồi: Lê Hữu Phước, Email: huuphuocviemgan@gmail.com - Bệnh viện Chợ Rẫy

resonance imaging in the region of the basal ganglia was seen in 67.2% of cases.
Conclusion: The clinical symptoms of Wilson disease were variable. Kayser-Fleischer rings, low serum ceruloplasmin concentration, high 24-hour urine copper level were typical features of Wilson disease.

Keywords: Wilson disease, ATP7B gene, gene mutation.

1. Đặt vấn đề

Bệnh Wilson là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do đột biến gen ATP7B. Gen này có vai trò điều hòa quá trình hấp thu, phân bố và thải trừ đồng (Cu) trong cơ thể. Khi gen ATP7B bị đột biến, quá trình đào thải Cu bị rối loạn, Cu sẽ lắng đọng trong mô. Tùy theo thời gian, vị trí mà lâm sàng có những biểu hiện khác nhau như tổn thương não, gan, mắt, xương, khớp, thận. Nếu không được điều trị, bệnh diễn tiến nặng dần và tử vong [1, 4].

Bệnh có biểu hiện lâm sàng đa dạng, gặp ở nhiều chuyên khoa. Việc chẩn đoán sớm giúp cho điều trị hiệu quả, làm cho bệnh nhân có cuộc sống gần như bình thường. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân Wilson người lớn.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

2.1.1. Dân số nghiên cứu

Dân số mục tiêu: Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Wilson tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

Dân số chọn mẫu: Các bệnh nhân được chẩn đoán bệnh Wilson tại Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 9/2015 đến tháng 9/2020.

2.1.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu toàn bộ, gồm tất cả bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ.

2.1.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tất cả bệnh nhân ≥ 16 tuổi.

(Tại phía Nam, bệnh nhân Wilson tuổi nhi đồng được điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành phố Hồ Chí Minh, khi đến 16 tuổi thì chuyển đến Bệnh viện Chợ Rẫy. Ngược lại, Bệnh viện Chợ Rẫy chỉ tiếp nhận điều trị cho bệnh nhân ≥ 16 tuổi. Do đó, khái niệm “người lớn” chỉ mang tính tương đối, dựa vào phân cấp của các bệnh viện).

Đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Wilson theo Ferenci.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân bị viêm gan virus B, C, viêm gan tự miễn.

Bệnh lý thần kinh có triệu chứng ngoại tháp.

Bảng điểm chẩn đoán bệnh Wilson của Ferenci [4].

Triệu chứng		Điểm
Vòng Kayser-Fleischer	Có	2
	Không	0
Triệu chứng thần kinh	Nặng	2
	Nhẹ	1
	Không có	0
Ceruloplasmin máu	$> 20\text{mg/dl}$	0
	$10 - 20\text{mg/dl}$	1
	$< 10\text{mg/dl}$	2
Cu trong gan (đã loại trừ tắc mật)	$> 250\mu\text{g/g}$ gan khô	2
	$50 - 250\mu\text{g/g}$ gan khô	1
	Bình thường	-1
Cu trong nước tiểu 24 giờ	Bình thường	0
	1 - 2 lần giới hạn trên	1
	> 2 lần giới hạn trên	2

Thiếu máu tán huyết Coomb test (-)	Có Không	1 0
Đột biến gen ATP7B	Cả 2 alen Chỉ 1 alen Không đột biến gen	4 1 0
Tổng số điểm: ≥ 4 : Chẩn đoán xác định bệnh Wilson $= 3$: Có thể mắc bệnh Wilson, cần làm thêm xét nghiệm ≤ 2 : Loại trừ bệnh Wilson		

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu theo phương pháp thuận tiện, liên tục dựa theo tiêu chuẩn chọn lựa và loại trừ.

2.2.3. Nội dung nghiên cứu

Các đặc điểm dân số học: Tuổi, giới, tiền sử bệnh.

Các đặc điểm lâm sàng: Tuổi khởi phát, thời gian bệnh khởi phát, triệu chứng lâm sàng.

Các đặc điểm cận lâm sàng: Nồng độ ceruloplasmin máu, đồng niệu 24 giờ, hình ảnh cộng hưởng từ sọ não.

Dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, phân thể lâm sàng theo Ferenci: Thể tổn thương gan cấp, thể viêm gan mạn tính, thể thần kinh kèm tổn thương gan, thể thần kinh đơn thuần.

2.2.4. Thu thập số liệu

Biến số nghiên cứu

Tuổi: Biến liên tục (năm).

Giới: Biến nhị giá (nam/nữ).

Tiền sử gia đình (cha, mẹ, anh, chị, em ruột) mắc bệnh Wilson: Biến nhị giá (có/không).

Các triệu chứng lâm sàng (vàng da, phù chi, bụng to, lách to, run tay, viết khó, nói khó, rối loạn kinh nguyệt, viêm khớp ngoại biên, vòng Kayser-Fleischer...): Biến nhị giá (có/không).

Ceruloplasmin: Biến liên tục (mg/dl).

Đồng niệu 24 giờ: Biến liên tục (μ g).

MRI sọ não: Biến phân loại, gồm các giá trị tương ứng với tổn thương.

Thể lâm sàng: Biến phân loại, gồm các giá trị tương ứng tên các thể lâm sàng.

Phương pháp thu thập số liệu

Bệnh án nghiên cứu: Ghi nhận tiền sử bệnh, lâm sàng, cận lâm sàng.

Khám mắt tìm vòng Kayser-Fleischer: Thực hiện tại Khoa Mắt, Bệnh viện Chợ Rẫy.

Ceruloplasmin máu: Thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy. Máy sử dụng: BS-300 (China), phương pháp: Đo độ đục ở bước sóng 340nm. Giá trị bình thường: 20 - 60mg/dl.

Đồng niệu 24 giờ: Thực hiện tại Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Chợ Rẫy. Phương pháp: So màu.

Chụp cộng hưởng từ sọ não (MRI): Thực hiện tại Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Chợ Rẫy.

Công cụ thu thập số liệu

Bệnh án nghiên cứu: Mỗi bệnh nhân được quản lý bằng một bệnh án nghiên cứu, ghi rõ thông tin cá nhân, tiền sử bệnh, dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng.

Các bước tiến hành

Các bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh Wilson được đưa vào quy trình tầm soát bao gồm: Hỏi bệnh, khám lâm sàng, khám mắt tìm vòng Kayser-Fleischer, nồng độ ceruloplasmin máu, đồng niệu 24 giờ, chụp cộng hưởng từ sọ não.

2.2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 18.0. Các biến liên tục được kiểm định bằng t độc lập; các biến phân loại được phân tích và trình bày theo tần suất (%); so sánh giữa 2 nhóm sẽ dùng test chính xác Fisher.

2.2.6. Vấn đề y đức trong nghiên cứu

Đây là nghiên cứu không can thiệp, không xâm hại đến bệnh nhân.

Bệnh nhân được giải thích rõ về tình trạng bệnh, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Các thông tin về bệnh nhân và gia đình được bảo mật.

Nghiên cứu được thực hiện hoàn toàn vì mục đích khoa học và lợi ích của bệnh nhân.

Tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu y học.

Đã thông qua hội đồng đạo đức bệnh viện.

3. Kết quả

3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tuổi		
< 20	20	28,6
20 - 29	34	48,6
30 - 39	12	17,1
≥ 40	4	5,7
Tổng	70	100,0
Giới		
Nam	26	37,1
Nữ	44	62,9
Tổng	70	100,0

Nhận xét: Tuổi trung bình là 25,1 năm (nhỏ nhất 16 tuổi, lớn nhất 51 tuổi); nữ chiếm 62,9%.

3.2. Tiền sử gia đình

Bảng 2. Tiền sử gia đình

Tiền sử gia đình	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có anh/chị/em ruột mắc bệnh Wilson	4	5,7
Có cha/mẹ mắc bệnh Wilson	0	0,0
Không liên quan	66	94,3
Tổng	70	100,0

Các trường hợp tiền sử gia đình có người bệnh Wilson, đều ghi nhận ở nhóm anh/chị/em ruột.

3.3. Thời gian từ lúc bệnh khởi phát đến lúc được chẩn đoán (tháng)

Bảng 3. Thời gian từ lúc khởi phát đến lúc được chẩn đoán

Thời gian	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
1 - 12 tháng	25	35,7
13 - 24 tháng	14	20,0
25 - 36 tháng	10	14,3
> 36 tháng	21	30,0
Tổng	70	100,0

Dựa vào thời điểm bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng đầu tiên, chúng ta biết được thời gian từ lúc bệnh khởi phát đến khi được chẩn đoán, trung bình 36,9 tháng; muộn nhất là 120 tháng.

3.4. Tuổi khởi phát

Bảng 4. Tuổi khởi phát

Tuổi khởi phát	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
10 - 19	35	50,0

20 - 29	22	31,4
> 30	13	18,6
Tổng	70	100,0

Đa số tuổi khởi phát trong nhóm 10 - 19 tuổi, trung bình 22,1 tuổi.

3.5. Triệu chứng lâm sàng

Bảng 5. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Vàng da	36	51,4
Lách to	33	47,1
Khó viết	29	41,4
Bảng bụng	26	37,1
Thiếu máu	25	35,7
Rối loạn kinh nguyệt	25	35,5
Phù 2 chi dưới	25	35,7
Run tay	22	31,4
Nói khó	19	27,1
Viêm khớp ngoại biên	18	25,7
Dáng điệu bất thường	16	22,9
Các cử động không tự ý	14	20,0
Chảy nước dãi	13	18,6
Khó nuốt	13	18,6
Tuần hoàn bàng hệ	10	14,3
Xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản	7	10,0
Gan to	3	4,3

Triệu chứng lâm sàng đa dạng: Các triệu chứng về gan, thần kinh, rối loạn kinh nguyệt, thiếu máu...

3.6. Vòng Kayser-Fleischer

Bảng 6. Vòng Kayser-Fleischer

Vòng Kayser-Fleischer	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Dương	54	77,1
Âm	16	22,9
Tổng	70	100,0

Vòng Kayser-Fleischer được tìm thấy ở 77,1% các trường hợp.

3.7. Nồng độ ceruloplasmin máu

Bảng 7. Nồng độ ceruloplasmin máu

Nồng độ ceruloplasmin	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thấp (< 20mg/dl)	64	91,4
Bình thường ($\geq$ 20mg/dl)	6	8,6
Tổng	70	100,0

Hầu hết bệnh nhân (91,4%) có nồng độ ceruloplasmin máu thấp, trung bình là 9,2mg/dl.

3.8. Đồng niệu 24 giờ

Bảng 8. Đồng niệu 24 giờ

Đồng niệu	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Cao ($\geq 100\mu\text{g}/24$ giờ)	66	94,3
Bình thường ($< 100\mu\text{g}/24$ giờ)	4	5,7
Tổng	70	100,0

Hầu hết bệnh nhân (94,3%) có lượng đồng niệu tăng, trung bình $341,1\mu\text{g}/24$ giờ.

3.9. Hình ảnh cộng hưởng từ sọ não

Bảng 9. Hình ảnh MRI sọ não

Hình ảnh MRI sọ não	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tổn thương vùng đồi thị, nhân bào đối xứng 2 bên	34	48,6
Tổn thương vùng cầu não	13	18,5
Không ghi nhận	23	32,9
Tổng	70	100,0

Hình ảnh khá đặc trưng trên MRI của bệnh Wilson là tăng tín hiệu thì T_2 vùng đồi thị, nhân bào đối xứng 2 bên, chiếm tỷ lệ 48,6%.

3.10. Thể lâm sàng theo Ferenci

Bảng 10. Thể lâm sàng theo Ferenci

Thể lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thể tổn thương gan cấp (H1)	3	4,3
Thể tổn thương gan mạn tính (H2)	36	51,4
Thể thần kinh kèm tổn thương gan (N1)	11	15,7
Thể thần kinh đơn thuần (N2)	20	28,6
Tổng	70	100,0

Tỷ lệ thể lâm sàng tổn thương gan mạn tính, tổn thương gan kèm tổn thương thần kinh lần lượt là 51,4% và 15,7%.

3.11. Phân bố vòng Kayser-Fleischer theo thể lâm sàng

Bảng 11. Phân bố vòng Kayser-Fleischer theo thể lâm sàng

Thể lâm sàng	Vòng Kayser-Fleischer			
	Dương (n = 54)		Âm (n = 16)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thể tổn thương gan cấp	1	33,3	2	66,7
Thể tổn thương gan mạn tính	23	63,9	13	36,1
Thể thần kinh kèm tổn thương gan	11	100,0	0	0,0
Thể thần kinh đơn thuần	19	95,0	1	5,0

Phép kiểm Chi bình phương: $p=0,003$.

Tất cả bệnh nhân (100%) thể thần kinh kèm tổn thương gan đều có vòng Kayser-Fleischer.

3.12. Phân bố nồng độ ceruloplasmin máu theo thể lâm sàng

Bảng 12. Nồng độ ceruloplasmin máu theo thể lâm sàng

Thể lâm sàng	Ceruloplasmin máu			
	Thấp (n = 64) (< 20mg/dl)		Bình thường (n = 6) (≥ 20mg/dl)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thể tổn thương gan cấp	2	66,7	1	33,3
Thể tổn thương gan mạn tính	32	88,9	4	11,1
Thể thần kinh kèm tổn thương gan	11	100,0	0	0,0
Thể thần kinh đơn thuần	19	95,0	1	5,0

Phép kiểm Chi bình phương: $p=0,261$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ ceruloplasmin máu giữa các thể lâm sàng.

3.13. Phân bố hàm lượng đồng nước tiểu 24 giờ theo thể lâm sàng

Bảng 13. Phân bố hàm lượng đồng nước tiểu 24 giờ theo thể lâm sàng

Thể lâm sàng	Đồng nước tiểu 24 giờ			
	≥ 100μg (n = 66)		< 100μg (n = 4)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thể tổn thương gan cấp	3	100,0	0	0,0
Thể tổn thương gan mạn tính	34	94,4	2	5,6
Thể thần kinh kèm tổn thương gan	10	90,9	1	9,1
Thể thần kinh đơn thuần	19	95,0	1	5,0

Phép kiểm Chi bình phương: $p=0,933$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về hàm lượng đồng nước tiểu 24 giờ giữa các thể lâm sàng.

4. Bàn luận

Tuổi khởi phát là yếu tố được chúng tôi cũng như nhiều tác giả khác quan tâm trong nghiên cứu. Chúng tôi ghi nhận tuổi khởi phát thường gặp ở nhóm tuổi 10 - 19 (50%), trung bình 22,1 tuổi (Bảng 4). Dựa vào tuổi khởi phát, chúng tôi tính được khoảng thời gian từ lúc khởi bệnh đến khi

nhập viện. Hầu hết bệnh nhân được phát hiện muộn, trung bình 36,9 tháng. Chỉ khoảng 1/3 trường hợp được phát hiện trong năm đầu. Đặc biệt, có bệnh nhân sau 120 tháng mới được chẩn đoán (Bảng 3). Đỗ Thanh Hương [3] nghiên cứu trên 60 đối tượng tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai, tuổi khởi phát thường gặp trong nhóm 10 - 19 tuổi (51,7%), trung bình 16,3 tuổi. Theo y văn, tuổi trung bình mắc bệnh Wilson thể gan mật là 12 tuổi, trong khi đó các triệu chứng thần kinh xuất

hiện muộn hơn, thường sau 20 tuổi [8]. Như vậy, tuổi khởi phát trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả trên.

Bệnh Wilson là bệnh di truyền lặn, nằm trên nhiễm sắc thể thường nên tuân theo quy luật di truyền của Mendel. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nữ mắc bệnh nhiều hơn nam, tỷ lệ nam:nữ là 1:1,7 (Bảng 1). Năm 2017, Hoàng Lê Phúc [5] tiến hành nghiên cứu trên 54 bệnh nhân, cho thấy bệnh gặp ở bé trai gấp 1,7 lần bé gái. Lê Đức Hình [6] nghiên cứu 60 bệnh nhân Wilson tại Bệnh viện Bạch Mai vào năm 2006, tỷ lệ nam chiếm ưu thế (56,6%). Hầu hết y văn cho thấy nam có xu hướng mắc bệnh nhiều hơn nữ. Ngược lại, theo Brunet AS và cộng sự [2], tỷ lệ nam:nữ là 3:10. Như vậy, tỷ lệ mắc bệnh theo giới trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với các tác giả trong và ngoài nước. Đây là điểm cần lưu ý trong những nghiên cứu tiếp theo.

Triệu chứng lâm sàng bệnh Wilson rất đa dạng. Theo Quách Nguyễn Thu Thủy [7], bệnh Wilson thể thần kinh đơn thuần chiếm 29,0%; thể gan - thần kinh 20,6%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thể thần kinh đơn thuần là 28,6%; thể thần kinh có tổn thương gan là 15,7% (Bảng 10). Như vậy, kết quả về thể lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu trên. Vàng da là triệu chứng thường gặp nhất (51,4%). Các biểu hiện thần kinh như khó viết, run tay, khó nói chiếm tỷ lệ lần lượt là 41,4%, 31,4%, 27,1% (Bảng 5). Thiếu máu tán huyết cũng là dấu hiệu khá phổ biến (35,7%) (Bảng 5). Đây là dấu hiệu ít được chú ý, bệnh nhân thường được truyền máu nhiều lần tại nhiều bệnh viện khác nhau. Tán huyết do lượng đồng tự do phóng thích ào ạt vào máu, phá hủy hồng cầu và coomb test âm tính. Đặc biệt, trong nghiên cứu này chúng tôi phát hiện 35,5% bệnh nhân nữ có hiện tượng rối loạn kinh nguyệt - vô kinh (Bảng 5). Đây là triệu chứng chưa

được nhắc đến trong các báo cáo tại Việt Nam; có lẽ các nghiên cứu về bệnh Wilson còn hạn chế, phần lớn các nghiên cứu được thực hiện ở đối tượng nhi đồng.

Ba dấu hiệu đặc trưng của bệnh Wilson là vòng Kayser-Fleischer dương tính, nồng độ ceruloplasmin máu thấp và đồng niệu 24 giờ tăng. Theo Arima [1], 75% trường hợp bệnh Wilson với triệu chứng gan rõ rệt có vòng Kayser-Fleischer. Hoàng Lê Phúc [5] nghiên cứu trên 54 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Đồng Thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ phát hiện vòng Kayser-Fleischer là 72,2%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vòng Kayser-Fleischer xuất hiện trong 77,1% các trường hợp (Bảng 6), tương tự với các tác giả trên.

Ceruloplasmin máu thấp là một trong những dấu hiệu đặc trưng của bệnh Wilson. Sternlieb [8] cho rằng vào thời điểm được chẩn đoán, ghi nhận 60% bệnh nhân có nồng độ ceruloplasmin máu dưới 5mg/dl, 80% dưới 10mg/dl, 16% trong khoảng 10 - 20mg/dl và 4% có giá trị bình thường. Nồng độ ceruloplasmin thấp chiếm tỷ lệ 94,4% trong nghiên cứu của Hoàng Lê Phúc [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nồng độ ceruloplasmin máu thấp là 91,4% (Bảng 7), phù hợp các tác giả trong và ngoài nước. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng một số trường hợp ceruloplasmin máu thấp không phải là bệnh Wilson như suy dinh dưỡng nặng, hội chứng thận hư...

Đồng niệu 24 giờ tăng cũng là dấu hiệu chính chẩn đoán bệnh Wilson. Theo Hoàng Lê Phúc [5], đồng niệu 24 giờ tăng gặp trong 81,5% các trường hợp. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ đồng niệu 24 giờ tăng là 94,3% (Bảng 8), khá tương đồng với Hoàng Lê Phúc. Tuy nhiên, hàm lượng đồng nước tiểu tăng cũng có thể gặp trong một số trường hợp khác không phải bệnh Wilson như tình trạng tắc mật mạn tính, ứ đọng nước tiểu bị nhiễm đồng... Do đó, việc chẩn đoán bệnh phải dựa vào nhiều yếu tố như lâm sàng, sinh hóa, hình ảnh học và đột biến gen ATP7B. Năm 2006, Ferenci [4] đã đưa ra bảng điểm chẩn đoán

bệnh Wilson và được áp dụng rộng rãi trên thế giới.

5. Kết luận

Bệnh Wilson có triệu chứng lâm sàng đa dạng (biểu hiện về gan, thần kinh, huyết học, nội tiết, khớp...). Vòng Kayser-Fleischer, nồng độ ceruloplasmin máu thấp, đồng niệu 24 giờ tăng, tổn thương não trên MRI là các dấu hiệu điển hình của bệnh.

Tài liệu tham khảo

1. Arima M et al (1977) *Prognosis of Wilson disease in children*. European J. Ped 126: 147-154.
2. Brunet AS et al (2012) *Familial screening in Wilson's disease*. Journal of Hepatology 67(6): 1394-1395.
3. Đỗ Thanh Hương (2016) *Phân tích mối tương quan giữa đột biến gen ATP7B và kiểu hình của bệnh nhân Wilson ở Việt Nam*. Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Ferenci P (2006) *Regional distribution of mutations of the ATP7B gene in patients with Wilson disease: impact on genetic testing*. Human Genetics 120: 151-159.
5. Hoàng Lê Phúc (2017) *Bệnh Wilson ở trẻ em Việt Nam: Đặc điểm lâm sàng, sinh hóa, điều trị, tầm soát và di truyền học phân tử*. Luận án Tiến sĩ y học, Đại Học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.
6. Lê Đức Hình (1990) *Một số đặc điểm bệnh Wilson ở Việt Nam*. Kỷ yếu công trình nghiên cứu khoa học, tập 3, tr. 316-334.
7. Quách Nguyễn Thu Thủy (2006) *Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh Wilson ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương*. Luận văn Bác sĩ chuyên khoa 2, Đại Học Y Hà Nội.
8. Sternlieb I (1978) *Diagnosis of Wilson disease*. Gastroenterology 74(4): 774-787.