

BỆNH THOÁI HÓA CƠ TỦY TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG TRONG 6 NĂM 2016 - 2021: PHÂN BỐ THỂ BỆNH, KIỂU HÌNH VÀ TIẾN TRIỂN BỆNH

Nguyễn Ngọc Khánh, Nguyễn Trọng Thành và Vũ Chí Dũng✉

Bệnh viện Nhi Trung ương

Thoái hóa cơ tủy (SMA: Spinal Muscular Atrophy) là bệnh lý thần kinh cơ đặc trưng bởi yếu cơ gốc chi đối xứng tiến triển và giảm trương lực cơ. Nghiên cứu mô tả phân bố, đặc điểm kiểu hình và tiến triển của SMA trong 6 năm tại Bệnh viện Nhi Trung ương. 191 bệnh nhân SMA được phân bố 66 (34,6%) thể I, 86 (45,1%) thể II, và 39 (20,3%) thể III. 42 (22%) trẻ có anh/chị em ruột mắc SMA. Tuổi chẩn đoán trung vị của thể I, II và thể III là 4,5 tháng, 2 tuổi và 5,5 tuổi. Tiến triển bệnh nhân SMA thể I nặng nhất: 87,2% tử vong với tuổi trung vị 10,5 tháng do viêm phổi và suy hô hấp. 53% SMA thể III ngồi có hỗ trợ. 56,4% SMA thể III không đi được. Tỷ lệ cong vẹo cột sống thể I, II và III lần lượt là 75%, 74% và 56%. Kết luận: SMA hay gặp nhất là thể II, tiếp đến là thể I, thể III. Tiến triển SMA thể I nặng nhất. Hay gặp biến chứng cong vẹo cột sống và khả năng vận động yếu dần.

Từ khóa: Thoái hóa cơ tủy, teo cơ tủy sống, SMA, gen SMN.

Danh mục từ viết tắt: SMA: Spinal Muscular Atrophy - Thoái hoá cơ tủy, SMN: Survival Motor Neuron.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa cơ tủy là bệnh lý thần kinh cơ di truyền lặn do đột biến gen SMN trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 5.¹ Tỷ lệ mắc bệnh là 1/10.000 trẻ đẻ sống và tần số người mang gen trong cộng đồng là 1/50. Tùy theo từng vùng địa lý và chủng tộc khác nhau mà người ta thấy tỷ lệ mắc khác nhau, vùng Trung và Đông Âu có tỷ lệ mắc cao hơn Tây Âu và tỷ lệ này ở người châu Phi rất thấp.² Bệnh gặp ở cả trẻ trai và gái, trẻ trai thường nặng hơn trẻ gái.³ Bệnh SMA thể cổ điển được Werdnig mô tả lần đầu tiên vào năm 1890, tiếp đó là các thể nhẹ hơn được Kugelberg và Welander mô tả vào năm 1956. Bệnh thường được chia thành 4 thể dựa trên tuổi khởi phát và khả năng vận động. Thể I (bệnh Werdnig-Hoffmann) bắt đầu từ lúc sinh

đến 6 tháng tuổi và chiếm tỷ lệ lớn (khoảng 60%); thể II bắt đầu từ 6 đến 12 tháng tuổi; thể III (bệnh Kugelberg-Welander) thường khởi phát từ 2 đến 15 tuổi; và thể IV thường khởi phát ở người lớn. Nguyên nhân do thoái triển các nơron vận động alpha từ các tế bào sừng trước tủy sống. Bệnh nhân mắc bệnh có mất đoạn đồng hợp tử exon 7 gen SMN1 (chiếm 98% bệnh nhân SMA). Trước năm 2016, bệnh nhân chỉ được điều trị triệu chứng bởi sự phối hợp đa chuyên khoa: phục hồi chức năng, hô hấp, dinh dưỡng, di truyền, và thần kinh.^{4,5} Một số thuốc điều trị đặc hiệu đã được FDA (Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) đã phê duyệt thuốc nusinersen (Spinraza) năm 2016, và liệu pháp gen trị liệu Zolgensma năm 2019, Risdiplam năm 2020.⁶ Những liệu pháp này hứa hẹn mang lại hiệu quả thực sự tích cực cho bệnh nhân, mặc dù khả năng tiếp cận thuốc còn hạn chế.⁷⁻⁹ Tại Việt Nam, Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự đã nghiên cứu về tình hình bệnh SMA trong 3 năm (2002 - 2004) tại

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.gov.vn

Ngày nhận: 12/08/2022

Ngày được chấp nhận: 13/09/2022

Bệnh viện Nhi Trung ương. Từ đó, chưa có nghiên cứu nào thêm để đánh giá về tình trạng SMA tại Việt Nam cũng như sự phân bố thể bệnh và kiểu hình. Do đó, để hiểu rõ hơn về thực trạng của bệnh thoái hoá cơ tủy tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong những năm gần đây, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu mô tả phân bố, đặc điểm kiểu hình và tiến triển của bệnh thoái hoá cơ tủy được chẩn đoán trong hơn 6 năm tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

191 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh thoái hoá cơ tủy tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2016 - 2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Có biểu hiện lâm sàng yếu cơ gốc chi tiến triển.

Có đột biến đồng hợp tử mất đoạn exon 7 gen *SMN1*.

Thu thập được thông tin lâm sàng và tiến triển của bệnh nhân.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không đầy đủ thông tin lâm sàng và tiến

triển của bệnh.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang một loạt ca bệnh. Thời gian nghiên cứu: từ tháng 9/2021 đến tháng 12/2021 cho tất cả bệnh nhân được chẩn đoán SMA từ năm 2016 đến tháng 12/2021.

Phương pháp thu thập số liệu: hồi cứu hồ sơ và phỏng vấn gia đình bệnh nhân theo mẫu.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nhi trung ương.

Cỡ mẫu thuận tiện: 191 bệnh nhân.

Các biến số nghiên cứu: giới tính, tuổi xuất hiện triệu chứng đầu tiên, tuổi chẩn đoán, tuổi tử vong, nguyên nhân tử vong, tiền sử gia đình mắc bệnh, biến chứng.

Xử lý số liệu: Thuật toán thống kê y học trung vị, trung bình, độ lệch chuẩn theo phần mềm SPSS 22.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các xét nghiệm trong nghiên cứu là cần thiết để chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân. Gia đình bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

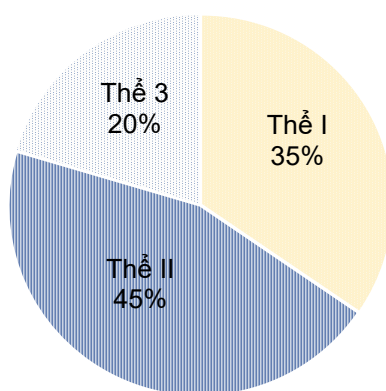
1. Đặc điểm kiểu hình và phân bố thể bệnh

191/301 (63,5%) trẻ được chẩn đoán bệnh thoái hoá cơ tủy đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới (n = 191)	Nam	106	55,5
	nữ	85	44,5
Tiền sử gia đình SMA (n = 191)	Có	42	21,9
	Không	149	78,1

Tỉ lệ mắc bệnh ở nam và nữ tương đương nhau, 21,9% bệnh nhân có anh/chị em ruột bị mắc SMA.

**Biểu đồ 1. Phân bố thể bệnh**

SMA thể II hay gặp nhất là 45%, tiếp theo là thể I chiếm 35%, cuối cùng là thể III chiếm 20%.

Bảng 2. Đặc điểm kiểu hình các thể bệnh

Kiểu hình	Thể I		Thể II		Thể III	
Tuổi chẩn đoán						
Trung vị	4,5 tháng		2,3 tuổi		5,8 tuổi	
Min - Max	20 ngày - 9 tháng		2 tháng 9 ngày - 10 tuổi 11 tháng		1 tuổi 7 tháng - 13 tuổi 9 tháng	
Khả năng vận động	n	%	n	%	n	%
Giữ được cổ	30	45	86	100	39	100
Không ngồi được	66	100	0	0	0	0
Ngồi có hỗ trợ	0	0	46	53	6	15,4
Tự ngồi	0	0	40	47	33	84,6
Đi lại có hỗ trợ	0	0	0	0	12	30,8
Tự đi	0	0	0	0	5	12,8

Tuổi chẩn đoán trung bình của SMA thể I là 4,5 tháng, của SMA thể II là 2,3 tuổi, của SMA thể III là 5,8 tuổi. Tại thời điểm nghiên cứu, chỉ có 47% bệnh nhân thể II có thể tự ngồi và 12,8% bệnh nhân thể III có thể tự đi lại.

Bảng 3. Tiến triển của các thể

Đặc điểm	Thể I n = 66		Thể II n = 86		Thể III n = 39	
	n	%	n	%	n	%
Tử vong	58	87,8	2	2,3	0	0
Tuổi tử vong trung vị	10,5 tháng					

Đặc điểm	Thể I n = 66		Thể II n = 86		Thể III n = 39	
	n	%	n	%	n	%
Nguyên nhân tử vong Viêm phổi - Suy hô hấp	58/58	100	1	50%	0	0
Vẹo cột sống	50	75,8	63	73,2	21	53,8
Ngồi được	0		84	97,6	39	100
Đi được	0		0		17	43,6

SMA thể I tiến triển nặng nhất: 87,8% tử vong do viêm phổi/ suy hô hấp. SMA thể III nhẹ nhất: 43,6 bệnh nhân vẫn có thể đi được. Biến chứng cong vẹo cột sống hay gặp cả 3 thể.

IV. BÀN LUẬN

Trong thời gian nghiên cứu 2016 - 2021, có 301 trẻ được chẩn đoán xác định mắc SMA có mất đoạn đồng hợp tử exon 7 trên gen *SMN1*. Như vậy, mỗi năm có khoảng 50 bệnh nhân được chẩn đoán SMA tại Bệnh viện Nhi Trung ương, cao hơn nhiều so với 3 năm đầu 2002 - 2004 khi triển khai chẩn đoán bệnh SMA bằng phân tích gen *SMN1* (42 bệnh nhân trong 3 năm). 191 (63,5%) bệnh nhân thu thập được đủ các thông tin nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân SMA thể II có tỉ lệ cao nhất: 86 bệnh nhân chiếm 45%; tiếp theo là bệnh nhân SMA thể I: 58 bệnh nhân chiếm 34,6%; bệnh nhân SMA thể III ít gặp nhất: 39 bệnh nhân chiếm 20%. Kết quả phân bố thể bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với thống kê trên toàn cầu nói chung: thể II gặp nhiều nhất (ước tính 52%), sau đó lần lượt là thể III (36%) và thể I (12%).¹ Theo tác giả Ogino và cộng sự, tỉ lệ mắc SMA ở trẻ sinh ra sống thì thường gặp nhất là thể I (58%), tiếp đó là thể II (29%) và thể III (13%). Tuy nhiên, sự chênh lệch này được giải thích do trẻ mắc SMA thể I có tuổi thọ thấp (tùy theo thời gian nghiên cứu tại các trung tâm khác nhau 8 - 18 tháng), do đó trong cộng đồng sẽ gặp SMA thể

I là ít nhất.¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ trẻ nam và trẻ nữ là tương đương (nam/nữ: 106/85) phù hợp đặc điểm di truyền của bệnh SMA là di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Tiền sử có anh/chị/em mắc SMA trong nghiên cứu tương tự với một số nghiên cứu khác với khoảng ¼ số bệnh nhân (21,9%), có những gia đình hiện đang có 3 trẻ mắc SMA thể 2 hiện đang còn sống với những di chứng về vận động và thể chất nặng nề.^{1,3,11}

Tuổi chẩn đoán trung vị của bệnh nhân SMA thể I là 4,5 tháng (20 ngày đến 9 tháng), của bệnh nhân SMA thể II là 2,3 tuổi (2 tháng 9 ngày - 10 tuổi 11 tháng), của bệnh nhân SMA thể III là 5,8 tuổi (1 tuổi 7 tháng - 13 tuổi 9 tháng). Lý do bệnh nhân đến khám hầu hết là do yếu cơ hay chậm vận động (chậm lẫy, không cứng cổ), một số trẻ phát hiện sớm trong thời kì sơ sinh vì có suy hô hấp, giảm trương lực cơ. SMA thể I được chẩn đoán sớm nhất, với tuổi chẩn đoán trung bình là 4,5 tháng, sớm nhất là 20 ngày tuổi. Tuy nhiên, có những trẻ 7 - 9 tháng mới được chẩn đoán là SMA thể I, với nguyên nhân gia đình cho đi khám muộn, hoặc đã đi khám cơ sở y tế nhiều lần mà không phát hiện ra bệnh. Đối với bệnh nhân thuộc thể II, tuổi chẩn đoán trung bình là 2,3 tuổi, sớm nhất là 2 tháng 9 ngày (khám do có tiền sử gia đình). Tuổi chẩn đoán trung bình đã sớm hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự (2004). Tuy nhiên, vẫn còn nhiều trẻ được chẩn đoán rất muộn khi trẻ bước sang tuổi 11, đã có đầy

đủ biến chứng liên quan đến phát triển thể chất và vận động mặc dù đi khám tại bệnh viện tuyến tỉnh 3 lần.¹¹ Chính vì vậy, để chẩn đoán sớm cần nâng cao năng lực phát hiện và chẩn đoán bệnh của y tế các tuyến, phát triển sàng lọc sơ sinh nhằm can thiệp điều trị phù hợp và sớm cho bệnh nhân tránh xuất hiện các biến chứng sớm. Đặc biệt, hiệu quả điều trị của các liệu pháp đích tới SMA đạt được tối đa khi bệnh nhân chưa được chẩn đoán sớm.

Khả năng vận động cao nhất tại thời điểm chẩn đoán của bệnh nhân SMA thể I là giữ được cổ (45%), của bệnh nhân SMA type II là ngồi không có hỗ trợ (47%), của bệnh nhân SMA thể III là tự đi (43,6%). Tiến triển của bệnh SMA khác nhau theo từng thể. Nhóm bệnh nhân SMA thể I có tiến triển nặng nhất: 87,8% với tuổi tử vong trung bình là 10,5 tháng do nguyên nhân viêm phổi và suy hô hấp, 75,8% có biến dạng cong vẹo cột sống. Tiếp theo là nhóm bệnh nhân SMA thể II: 2 (2,3%) bệnh nhân tử vong, 73,2 bệnh nhân có cong vẹo cột sống, hơn nửa số bệnh nhân ngồi cần có hỗ trợ. Nhóm có tiến triển nhẹ nhất là nhóm bệnh nhân SMA thể III: chưa có bệnh nhân tử vong, tuy nhiên tại thời điểm nghiên cứu chỉ có 43,6% bệnh nhân đi được, trong đó 12,8% bệnh nhân tự đi lại không cần trợ giúp. Tuổi tử vong trung bình trong nghiên cứu đã cải thiện so với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự (2004) tại Bệnh viện Nhi Trung ương là 4,8 tháng.¹¹ Điều này cho thấy việc chẩn đoán và chăm sóc bệnh nhân SMA tại Việt Nam đã được cải thiện. Chỉ có 2 bệnh nhân SMA thể II tử vong, trong đó 1 bệnh nhân tử vong do tai nạn và 1 bệnh nhân suy hô hấp cấp không rõ nguyên tử vong tại nhà. Không ghi nhận bệnh nhân thể III tử vong.

Biến chứng phổ biến nhất của SMA là biến dạng gù vẹo cột sống. Tỷ lệ gù vẹo cột sống ở mức rất cao, với tỷ lệ chung là 70% - nhóm cao

nhất là SMA thể I. Đây là hậu quả do sự yếu cơ tiến triển, từ nhóm cơ gần tiến triển nhóm cơ xa và gây ra biến dạng lồng ngực, ảnh hưởng nặng nề đến chức năng hô hấp và tuần hoàn dẫn đến tử vong ở bệnh nhân. Để hạn chế biến chứng, điều trị hỗ trợ từ nhiều chuyên khoa như hô hấp, thần kinh, nội tiết, dinh dưỡng, vật lý trị liệu và phục hồi chức năng cho bệnh nhân, đặc biệt là sự chăm sóc của gia đình là rất cần thiết. Trong nhóm nghiên cứu, có tới hơn ½ số bệnh nhân thoái hóa cơ tủy đã có biến chứng liên quan đến cong vẹo cột sống, tỷ lệ này cao hơn nhiều so với 1 số nghiên cứu khác là 30 - 35%.^{12,13} Điều đó chứng tỏ quá trình chẩn đoán, điều trị và phối hợp giữa gia đình và chăm sóc y tế ở nước ta còn hạn chế. Tại thời điểm phân tích thông tin các bệnh nhân trong nghiên cứu này, tất cả các bệnh nhân đều chưa được tiếp cận với các phương pháp điều trị đích như gen trị liệu: thay thế gen (zolgensma), hoặc tác động vào phiên mã và dịch mã của *SMN2* (nusinersen hay Risdiplam). Do đó, kết quả của nghiên cứu này là cơ sở dữ liệu để so sánh hiệu quả của các thuốc điều trị đích trên bệnh nhân SMA.

V. KẾT LUẬN

Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, SMA thể II hay gặp nhất, tiến triển tự nhiên của bệnh dẫn tới tử vong ở thể I trước 1 tuổi, cong vẹo cột sống và chức năng vận động ngày càng giảm ở các thể. Trong tương lai, sàng lọc sơ sinh và các phương pháp điều trị đích sẽ đem lại tiên lượng tốt hơn cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ogino S, Wilson RB, Gold B. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: Simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. *Eur J Hum Genet.* 2004;12(12):1015-1023.
2. Prior TW, Nagan N. Spinal muscular

- atrophy: Overview of molecular diagnostic approaches. *Curr Protoc Hum Genet*. 2016;88:9.27.1-9.27.13.
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal muscular atrophy. *Neurol Clin*. 2015;33(4):831-846.
4. Farrar MA, Kiernan MC. The genetics of spinal muscular atrophy: Progress and challenges. *Neurotherapeutics*. 2015;12(2):290-302.
5. Ross LF, Kwon JM. Spinal muscular atrophy: Past, present, and future. *Neoreviews*. 2019;20(8):e437-e451.
6. Schorling DC, Pechmann A, Kirschner J. Advances in treatment of spinal muscular atrophy - New phenotypes, new challenges, new implications for care. *J Neuromuscul Dis*. 2020;7(1):1-13.
7. Albrechtsen SS, Born AP, Boesen MS. Nusinersen treatment of spinal muscular atrophy - A systematic review. *Dan Med J*. 2020;67(9).
8. Hoy SM. Onasemnogene abeparvovec: First global approval. *Drugs*. 2019;79(11):1255-1262.
9. Waldrop MA, Elsheikh BH. Spinal muscular atrophy in the treatment Era. *Neurol Clin*. 2020;38(3):505-518.
10. Williams L. Spinal muscular atrophy in the age of gene therapy. *AACN Adv Crit Care*. 2020;31(1):86-91.
11. Nguyễn Ngọc Khánh. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm trong chẩn đoán bệnh SMA. Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội; 2005.
12. D'Amico A, Mercuri E, Tiziano FD, Bertini E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:71.
13. Wang CH, Finkel RS, Bertini ES, et al. Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy. *J Child Neurol*. 2007;22(8):1027-1049.

Summary

CURRENT STATUS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL FOR 6 YEARS 2016 - 2021

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a neuromuscular disease characterized by progressive symmetric proximal muscle weakness and hypotonia. This a descriptive study on distribution, characteristics of phenotype and natural history of SMA in 5 years at the National Children's Hospital. 191 SMA patients were distributed as 66 (34.6%) type I, 86 (45.1%) type II and 39 (20.3%) type III. 42 (22%) children had a sibling with SMA. The diagnosed age of types I, II and III are 4.5 months, 2 years and 5.5 years, respectively. Progression of SMA type I was the most severe: 87.2% died at medium age of 10.5 months from pneumonia and respiratory failure, 53% SMA type III needed assisted sitting, 56.4% SMA type III cannot walk. The scoliosis rate of SMA type I, II and III were 75%, 74% and 56%, respectively. Conclusion: The most common SMA is type II, followed by type I, type III. The progression of SMA type I was the worst. The scoliosis and motor degeneration were the most common complications.

Keywords: Spinal Muscular Atrophy, SMA, SMN gene.