

TẦN SUẤT VÀ NGUYÊN NHÂN TÁI NHẬP VIỆN CỦA BỆNH NHÂN POMPE ĐIỀU TRỊ ENZYME THAY THẾ TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG TỪ 2015 - 2020

Đỗ Thị Thanh Mai và Vũ Chí Dũng✉

Bệnh viện Nhi Trung Ương

Bệnh Pompe là bệnh thiếu hụt enzyme acid alpha glucosidase gây nên tích lũy Glycogen trong các mô đặc biệt là cơ, gây mất chức năng của cơ. Thể xuất hiện ở trẻ nhỏ không được điều trị sẽ tử vong trước 1 tuổi. Tại Bệnh viện Nhi Trung ương, liệu pháp enzyme thay thế để điều trị bệnh bắt đầu từ năm 2015. Nghiên cứu được thực hiện nhằm tìm hiểu tần suất và nhận xét nguyên nhân tái nhập viện của 15 bệnh nhân Pompe đang được điều trị enzyme thay thế, bằng phương pháp mô tả loạt ca bệnh. Kết quả 15 bệnh nhân chủ yếu từ các tỉnh phía Bắc và Bắc Trung bộ. Tỷ lệ nam/nữ là 7/8. Tuổi chẩn đoán trung bình là $4,6 \pm 4$ tháng. Tuổi trung bình hiện tại $3,1 \pm 0,9$ năm. Tần suất nhập viện trung vị năm đầu là 2 lần/năm, năm thứ 2 là 1 lần/năm, năm thứ 3 là 2 lần/năm, năm thứ 4 là 0,5 lần/năm, năm thứ 5 là 1 lần/năm. Thời gian nằm điều trị trung vị năm đầu là 17 ngày, năm thứ 2 là 7 ngày, năm thứ 3 là 22 ngày, năm thứ 4 là 1,5 ngày, năm thứ 5 là 8 ngày. Nguyên nhân tái nhập viện của bệnh nhân bao gồm nhiễm trùng hô hấp chiếm 91,4 %, nhiễm cúm, sởi 4,3 % và bệnh lý tiêu hóa 4,3 %. Nghiên cứu cho thấy, tần suất nhập viện của bệnh nhân Pompe có xu hướng giảm theo thời gian điều trị, nguyên nhân tái nhập viện chính là nhiễm trùng đường hô hấp; cần mở rộng sàng lọc sơ sinh và phân tích phân tử để chẩn đoán sớm và tư vấn di truyền trước sinh.

Từ khoá: Pompe, enzyme thay thế, tần suất nhập viện

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Pompe là bệnh hiếm gây ra do thiếu hụt enzyme acid alpha glucosidase (GAA), một enzyme cần thiết để giáng hóa glycogen trong lysosome. Dữ liệu về tần suất mắc bệnh Pompe rất hạn chế, dao động khoảng 1:14.000 đến 1:300.000 phụ thuộc vào chủng tộc và vùng địa lý được nghiên cứu.¹ Bệnh gây nên tích lũy Glycogen của lysosome trong các mô đặc biệt là cơ, dẫn đến mất chức năng của cơ. Các cơ bị ảnh hưởng nhất là cơ tim, cơ hô hấp và nhóm cơ gốc chi. Bệnh gồm 2 thể: thể xuất hiện ở trẻ nhỏ biểu hiện lâm

sàng trước 2 tuổi, yếu cơ, giảm trương lực cơ, nuốt kém, phì đại lưỡi, gan to và bệnh cơ tim phì đại dẫn đến suy hô hấp – tuần hoàn hoặc nhiễm trùng đường hô hấp, nếu không được điều trị sẽ tử vong trước 1 tuổi;² thể khởi phát muộn (thiếu niên hoặc người trưởng thành): có thể xuất hiện ở bất cứ lứa tuổi sau 2 tuổi: triệu chứng của thể khởi phát muộn, tốc độ tiến triển của bệnh cũng thay đổi phụ thuộc thời điểm xuất hiện bệnh và đặc biệt có thời gian sống lâu hơn. Trước năm 2006, vẫn chưa có một biện pháp điều trị đặc hiệu nào cho bệnh Pompe, ngoài các biện pháp chăm sóc hỗ trợ như điều trị triệu chứng của bệnh cơ tim và hô hấp hỗ trợ, chế độ ăn giàu Protein, ít carbohydrate hoặc chế độ ăn giàu L-alanine đã cho thấy hiệu quả ở một số bệnh nhân thể khởi phát muộn. Từ năm 1999 liệu

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dungvu@nch.org.vn

Ngày nhận: 24/01/2021

Ngày được chấp nhận: 22/02/2021

pháp enzyme thay thế (ERT) cùng với enzyme alpha glucosidase tái tổ hợp đã được đưa vào nghiên cứu để điều trị bệnh này.³⁻⁴ Năm 2006, liệu pháp enzyme thay thế cùng với enzyme alpha glucosidase người tái tổ hợp (Myozyme) đã được chấp thuận bởi hiệp hội châu Âu và FDA (Food and Drug Administration: Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) trong điều trị bệnh Pompe thể xuất hiện ở trẻ nhỏ.⁵ Phần lớn các trẻ được điều trị ERT trước 6 tháng tuổi và trước khi cần đến hô hấp hỗ trợ được chứng minh cải thiện tỉ lệ sống sót, thời gian phụ thuộc máy thở, phục hồi các kĩ năng vận động, giảm khối cơ tim khi được so sánh với nhóm không được điều trị.⁶ Một số nước như Mỹ, Đài Loan, Hàn Quốc và Nhật Bản đã triển khai sàng lọc sơ sinh cho bệnh Pompe một cách có hệ thống bằng bệnh phẩm giọt máu thấm khô trên giấy thấm chuyên biệt của chương trình sàng lọc sơ sinh. Mục đích là để phát hiện bệnh sớm và sử dụng enzyme thay thế để cải thiện kết quả điều trị. Ở Việt Nam, bệnh nhân đầu tiên được khẳng định mắc bệnh Pompe vào năm 2015 tại Bệnh viện Nhi Trung Ương. Từ đó đến nay đã có 52 bệnh nhân Pompe được khẳng định chẩn đoán và đã có 28 bệnh nhân được điều trị enzyme thay thế. Bệnh nhân Pompe ngoài các lần nhập viện điều trị trong ngày để truyền enzyme thì các bệnh lý kèm theo cũng là lý do của các lần nhập viện nội trú. Đây cũng là gánh nặng bệnh tật và kinh tế xã hội cho bản thân gia đình bệnh nhân và hệ thống chăm sóc y tế. Hiện chưa có nghiên cứu nào ở nước ta đánh giá về tần suất và nguyên nhân nhập viện nội trú của các bệnh nhân đang điều trị enzyme thay thế. Xuất phát từ thực tế trên, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu tìm hiểu tần suất tái nhập viện của bệnh nhân Pompe và nhận xét một số nguyên nhân tái nhập viện của bệnh nhân Pompe điều trị enzyme thay thế.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu gồm 15 bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh Pompe bằng xét nghiệm hoạt độ enzyme và/hoặc có kết quả đột biến gen *GAA*.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: bệnh nhân Pompe đang điều trị enzyme thay thế.

- Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh nhân đã tử vong, điều trị dưới 1 năm, bệnh nhân thở máy ngay từ lúc chẩn đoán.

2. Phương pháp

Nghiên cứu một loạt ca bệnh, tiến cứu, theo dõi dọc một loạt ca bệnh trong thời gian từ tháng 10/2015 đến tháng 10/2020, sử dụng bộ câu hỏi hồi cứu theo mẫu có sẵn, các bệnh nhân được chia thành 3 nhóm chẩn đoán lúc sơ sinh (dưới 1 tháng tuổi), từ 1- 6 tháng tuổi và trên 6 tháng tuổi. Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê y học, xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện với mục đích phục vụ khoa học, nhằm nâng cao chất lượng điều trị và chăm sóc bệnh nhân.

Nghiên cứu không gây ảnh hưởng đến quá trình điều trị khách quan của bệnh nhân.

Nghiên cứu được sự chấp thuận của gia đình bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

Trong số 15 bệnh nhân nghiên cứu có 7 trẻ trai và 8 trẻ gái. Các bệnh nhân đều đến từ các tỉnh phía Bắc và Bắc Trung Bộ (bảng 1). Tuổi chẩn đoán và tuổi hiện tại được trình bày tại bảng 2.

Bảng 1. Phân bố theo địa dư

Địa dư	Số lượng	Tỷ lệ %
Nghệ An	3	20%
Bắc Ninh	2	13,33%
Hải Phòng	2	13,33%
Vĩnh Phúc	2	13,33%
Thái Bình	1	6,67%
Hà Nội	1	6,67%
Hà Tĩnh	1	6,67%
Hải Dương	1	6,67%
Hòa Bình	1	6,67%
Bắc Giang	1	6,67%
Tổng số	15	100%

Các bệnh nhân chủ yếu ở khu vực Bắc Bộ quanh Hà Nội và Bắc Trung Bộ (Nghệ An và Hà Tĩnh).

Bảng 2. Trung bình tuổi chẩn đoán & tuổi hiện tại

Tuổi	< 1 tháng	1 - 6 tháng	> 6 tháng	Tổng
Tuổi chẩn đoán (tháng)	0,6 ± 0,2	3,5 ± 1,9	9,1 ± 2,9	4,6 ± 4
Tuổi hiện tại (năm)	2,4 ± 0,9	3,6 ± 0,4	3,2 ± 0,4	3,1 ± 0,9
Tỷ lệ (%)	26,7	40	33,3	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân chẩn đoán sớm (< 1 tháng tuổi) thấp nhất.

2. Tần suất và nguyên nhân nhập viện

Tần suất nhập viện của từng nhóm bệnh nhân theo tuổi chẩn đoán qua các năm theo dõi dọc trong quá trình điều trị enzyme thay thế được trình bày tại bảng 3. Thời gian điều trị nội trú (tính theo ngày nằm viện) của từng nhóm bệnh nhân theo tuổi chẩn đoán được trình bày tại bảng 4.

Bảng 3. Tần suất nhập viện trung vị theo tuổi chẩn đoán bệnh

Tuổi	Năm 1	Năm 2	Năm 3	Năm 4	Năm 5
< 1 tháng (n=4)	0,5 (0-2)	0,5 (0-1)	0		
1-6 tháng (n=6)	3 (0-11)	1 (0-4)	2,5 (2-3)	0,5 (0-1)	1

Tuổi	Năm 1	Năm 2	Năm 3	Năm 4	Năm 5
> 6 tháng (n=5)	4 (0 - 6)	1,5 (0 - 4)	2 (0 - 4)		
Tần suất nhập viện/năm	2 (n = 15)	1 (n = 11)	2 (n = 5)	0,5 (n = 2)	1 (n = 1)

Tần xuất nhập viện của bệnh nhân chẩn đoán sớm < 1 tháng thấp nhất.

Bảng 4. Thời gian điều trị (ngày) trung vị theo tuổi chẩn đoán

Tuổi chẩn đoán	Năm 1 (ngày)	Năm 2 (ngày)	Năm 3 (ngày)	Năm 4 (ngày)	Năm 5 (ngày)
< 1 tháng (n = 4)	6 (0 - 17)	3,5 (0 - 7)	0		
1 - 6 tháng (n = 6)	39,5 (0 - 121)	18,4 (0 - 41)	36 (0 - 50)	1,5 (0 - 3)	8
> 6 tháng (n = 5)	43 (0 - 67)	18,8 (0 - 37)	32		
Thời gian điều trị (ngày)/năm	17 (n = 15)	7 (n = 11)	22 (n = 5)	1,5 (n = 2)	8 (n = 1)

Nhận xét: Thời gian nằm điều trị nội trú của nhóm bệnh nhân chẩn đoán sớm < 1 tháng thấp nhất.

Các nguyên nhân của tái nhập viện của các bệnh nhân Pompe điều trị enzyme thay thế khởi đầu với từng nhóm tuổi khác nhau được trình bày tại bảng 5.

Bảng 5. Nguyên nhân tái nhập viện của bệnh nhân

	Nhiễm trùng hô hấp	Sởi, cúm	Tiêu hóa	Tổng
< 1 tháng (n = 4)	4	0	0	4
1-6 tháng (n = 6)	33	3	3	39
>6 tháng (n = 5)	27	0	0	27
Tổng	64	3	3	70
Tỷ lệ %	91,4	4,3	4,3	100

Nguyên nhân nhập viện chính của các bệnh nhân là bệnh lý đường hô hấp.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi khá sớm, tương tự như các nghiên cứu của tác giả Al- Hassnan và tác giả Fukuhara với tuổi chẩn đoán trung vị là 4 tháng. Các bệnh nhân Pompe biểu hiện bởi các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu những tháng đầu sau sinh, thậm chí các triệu chứng hô hấp kín đáo như khó thở nhẹ. Các triệu chứng này dễ bị bỏ qua và thường được chẩn đoán nhầm là nhiễm khuẩn hô hấp. Phần lớn các bệnh nhân được phát hiện khi chụp phim tim phổi thẳng và phát hiện bóng tim to, được khẳng định cơ tim phì đại qua siêu âm. Các triệu chứng rõ hơn như chậm lẩy do giảm trương lực cơ, khó bú, khó thở, tím tái khi đã xuất hiện thì bệnh đã ở giai đoạn nặng. Mức độ nặng nhẹ khi bắt đầu được chẩn đoán và điều trị có vai trò quan trọng để tiên lượng bệnh và dự báo về tần suất nhập viện.

Trong 2 năm đầu điều trị, tần suất và thời gian nằm điều trị nội trú của bệnh nhân Pompe có xu hướng thấp. Đặc biệt ở nhóm bệnh nhân chẩn đoán sớm từ dưới 1 tháng tuổi, tần suất và thời gian nằm viện ít hơn hẳn so với 2 nhóm chẩn đoán từ 1- 6 tháng và sau 6 tháng do nhóm này chưa xuất hiện triệu chứng yếu cơ. Tuy nhiên, vì chưa xuất hiện triệu chứng lâm sàng, chỉ có triệu chứng cận lâm sàng như cơ tim phì đại, tăng men gan, men cơ nên để chẩn đoán sớm nhóm bệnh này rất khó khăn. Tất cả các trường hợp được chẩn đoán sớm trong nghiên cứu này đều do trẻ có tiền sử gia đình nặng nề: có anh chị em trước đó đã tử vong do cơ tim phì đại. Do đó, cần đưa nhóm bệnh này vào chương trình sàng lọc sơ sinh để phát hiện sớm và điều trị có hiệu quả cao; cần xét nghiệm phân tử để tư vấn di truyền cho gia đình bệnh nhân.

Năm thứ 3, xu hướng tần suất nhập viện và thời gian điều trị có xu hướng tăng lên, do mức độ yếu cơ tăng dần ở nhóm chẩn đoán muộn. Do đó, nhóm bệnh nhân này cần phối hợp điều trị phục

hồi chức năng, chăm sóc hỗ trợ hô hấp và dinh dưỡng để cải thiện cơ lực của bệnh nhân.

Nguyên nhân nhập viện chính của nhóm bệnh này là viêm đường hô hấp, phù hợp với sinh lý bệnh tổn thương cơ hô hấp và cơ tim. Kết quả này có sự khác biệt với tác giả Chakrapani,⁹ có 13 lần nhập viện/ 9 bệnh nhân, chủ yếu do tình trạng suy hô hấp (4/13), suy tim (4/13), nhiễm trùng (4/13). Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân đã điều trị tối thiểu 1 năm, khi mức độ phì đại cơ tim đã cải thiện, nghiên cứu của tác giả Chakrapani trong số 13/20 bệnh nhân sống chỉ có 9 bệnh nhân điều trị trên 1 năm.

Bảng 5 cho thấy nguyên nhân nhập viện là các bệnh lý hô hấp và tiêu hóa. Việc chăm sóc bệnh nhân Pompe cần có sự kết hợp của nhiều các chuyên khoa khác nhau và trẻ cần được chăm sóc toàn diện bởi các chuyên gia về di truyền lâm sàng, hô hấp, tai mũi họng, dinh dưỡng, tiêu hóa, thần kinh - cơ, phục hồi chức năng, lý liệu pháp, ngôn ngữ trị liệu. Hơn nữa, các bệnh nhiễm trùng có thể dự phòng được bằng vaccine như cúm, sởi cũng cần được quan tâm thỏa đáng và cần triển khai tầm phòng đầy đủ cho các bệnh nhân Pompe.

V. KẾT LUẬN

Tần suất nhập viện của bệnh nhân Pompe đang điều trị enzyme thay thế có xu hướng giảm theo thời gian điều trị. 91,4% bệnh nhân nhập viện nội trú do nhiễm trùng đường hô hấp. Cần mở rộng sàng lọc sơ sinh và phân tích phân tử để chẩn đoán sớm và tư vấn di truyền trước sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1.Hirschhorn R, Reuser AJJ. Glycogen storage disease type II: (acid maltase) deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease (OMMBID)*. New York:

McGraw-Hill. 2001;3389-3420.

2. Di Sant Agnese P, Andersen DH, Mason HH. Glycogen storage disease of the heart. *Pediatrics* . 1950;6 (4):607- 624.

3. Van den Hout JM, Reuser AJ, de Klerk JB et al. Enzyme therapy for Pompe disease with recombinant human alpha-glucosidase from rabbit milk. *J Inherit Metab Dis*. 2001;24:266–274

4. Klinge L, Straub V, Neudorf U et al. Safety and efficacy of recombinant acid alpha-glucosidase (rhGAA) in patients with classical infantile Pompe disease: results of a phase II clinical trial. *Neuromuscul Disord*. 2005;15:24–31.

5. Priya S.K, Robert D.S, Deeksha B et al. Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2006;8(5):267- 88.

6. Priya S.K, Deya C, Nancy D.L et al. Early

treatment with alglucosidase alpha prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatr Res*. 2009;66:329– 35.

7. Zuhair NA, Ola AK, Dalal KB et al. The phenotype, genotype, and outcome of infantile-onset Pompe disease in 18 Saudi patients. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;15:50- 54.

8. Fukuhara Y, Fuji N, Yamazaki N et al. A molecular analysis of the GAA gene and clinical spectrum in 38 patients with Pompe disease in Japan. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;14:3- 9.

9. Chakrapani A, Vellodi A, Robinson P et al. Treatment of infantile Pompe disease with alglucosidase alpha: the UK experience. *J. Inherit. Metab. Dis*. 2010;33:747-750.

Summary

FREQUENCY AND CAUSES OF RE-HOSPITALIZATION OF POMPE PATIENTS WITH ENZYME REPLACEMENT THERAPY AT THE VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Pompe is a rare disease caused by a deficiency of the lysosomal enzyme acid- α -glucosidase (GAA). This results in glycogen accumulation in tissues, especially muscles, and impairs their ability to function normally. The most severe is the classic infantile-onset disease, with death before 1 year of age. At Vietnam National Children's Hospital, enzyme replacement therapy to treat Pompe disease started since 2015. The study was performed to identify frequency and cause of hospitalization of 15 Pompe patients who are being treated with enzyme replacement therapy as a case series study. The result showed that 15 patients were from the North and North Central provinces. The rate of male/female was 7/8. The mean age of diagnosis was 4.6 ± 4 months, the current mean age was 3.1 ± 0.9 years. The median frequency of hospitalization in the first year was 2 times / year, in the 2nd year was 1 time / year, in the 3rd year was 2 times / year, in the 4th year was 0.5 times / year, in the 5th year was 1 time / year. The median day of hospitalization in the first year was 17 days, the 2nd year was 7 days, the 3rd year was 22 days, the 4th year was 1.5 days, the 5th year was 8 days. The reasons for hospitalization of patients are respiratory infections (91.4%), influenza infection, measles (4.3%), gastrointestinal disease (4.3%). The study showed that hospitalization frequency of Pompe patients tends to decrease with treatment time and the main cause of hospitalization was respiratory tract infection; it is recommended to expand neonatal screening and molecular analysis for early diagnosis and prenatal genetic counseling.

Keywords: Pompe, enzyme replacement, frequency of hospitalization