

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH POMPE THỂ XUẤT HIỆN Ở TRẺ NHỎ TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Ngọc Khánh và Vũ Chí Dũng✉

Bệnh viện Nhi Trung Ương

Bệnh Pompe là di truyền do đột biến gen GAA. Điều trị enzym thay thế đã đem lại hiệu quả tốt cho bệnh Pompe xuất hiện ở trẻ nhỏ (IOPD). Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị cho bệnh nhân IOPD. Nghiên cứu chàm ca bệnh hồi cứu và tiến cứu 31 bệnh nhân IOPD từ 2015 tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả nghiên cứu nhận thấy tuổi chẩn đoán và điều trị enzym trung bình 4,2 và 4,9 tháng. Tỷ lệ mắc bệnh nam/nữ: 15/16. Thời gian điều trị enzym trung bình 20 tháng. 100% bệnh nhân sống sau 1 năm điều trị; 77,4% bệnh nhân sống với tuổi trung bình 34 tháng. 24/25 bệnh nhân cải thiện chức năng tim sau 1 năm điều trị: chỉ số khối cơ tim/cothể (LVMI) giảm từ 183 g/m² xuống 70 g/m². 66,7% bệnh nhân có khả năng tự đi với tuổi trung bình hiện tại 3 tuổi. 4/31 bệnh nhân cần hỗ trợ hô hấp (mở khí quản/thở máy) và cần nuôi dưỡng qua sonde. Như vậy, điều trị enzym cho bệnh nhân Pompe đã có hiệu quả đáng kể đặc biệt với trẻ được chẩn đoán sớm.

Từ khoá: Bệnh pompe thể xuất hiện trẻ nhỏ, Dự trữ glycogen type 2

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Pompe là bệnh hiếm gây ra do thiếu hụt enzym acid alpha glucosidase (GAA), một enzym cần thiết để giáng hóa glycogen trong lysosome. Tỷ lệ mắc bệnh là 1:14.000 – 1: 300.000.¹ Bệnh được chia thành 2 thể chính: 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; Thể khởi phát muộn (thiếu niên hoặc người trưởng thành): có thể xuất hiện sau 2 tuổi ở bất cứ lứa tuổi nào: yếu cơ gốc chi, yếu cơ hô hấp, dấu hiệu Gower, có thể có phì đại bắp chân, rất ít hoặc thậm chí không có ảnh hưởng đến cơ tim và đặc biệt có thời gian sống lâu hơn.²

Cho đến năm 2016, 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.³ Năm 2016, liệu pháp enzym thay thế bằng enzym alpha glucosidase người tái tổ hợp (Myozyme) đã được chấp thuận bởi hiệp hội châu âu và FDA trong điều trị bệnh Pompe thể xuất hiện ở trẻ nhỏ.⁴ Liệu pháp enzym thay thế đã làm thay đổi tiên lượng của bệnh: bệnh nhân thể trẻ nhỏ cải thiện rõ và chức năng tim, vận động.⁵ Tại Việt Nam, trước năm 2014 không có bệnh nhân nào được chẩn đoán xác định bệnh Pompe bằng xét nghiệm đo hoạt độ enzym và phân tích gen. Bệnh viện Nhi Trung ương đã xác định chẩn đoán được 52 bệnh nhân Pompe từ năm 2014 đến nay. Có 31 bệnh nhân được điều trị enzym thay thế từ tháng 8/2015 đến nay. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả điều trị enzym thay thế trên bệnh nhân Pompe thể xuất hiện ở trẻ nhỏ tại bệnh viện Nhi Trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

31 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh Pompe thể trẻ nhỏ từ năm 2015 đến

Tác giả liên hệ: Vũ Chí Dũng

Bệnh viện Nhi Trung Ương

Email: dungvu@nch.org.vn

Ngày nhận: 25/01/2021

Ngày được chấp nhận: 19/02/2021

12/2020 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Biểu hiện lâm sàng và xét nghiệm của IOPD: tuổi xuất hiện trước 2 tuổi, yếu cơ, phì đại cơ tim, tăng men gan, tăng CK, giảm hoạt độ enzyme GAA/đột biến gen GAA.

Được điều trị enzyme Myozyme từ 2 lần trở lên.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các bệnh không được điều trị enzym Myozyme hoặc chỉ truyền enzyme dưới hoặc bằng 2 lần và gia đình từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu: tháng 1/2015 đến tháng 12/2020 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Phương pháp đo hoạt độ enzyme GAA từ máu giấy thấm.

Phân tích gen GAA bằng giải trình tự gen thế hệ mới.

Phương pháp điều trị: truyền tĩnh mạch Myozyme 20mg/kg/ mỗi 1 – 2 tuần.

Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiền cứu, đánh giá trước và sau điều trị can thiệp.

Các biến số nghiên cứu: tuổi, giới, tiền sử gia đình, tỉ lệ tử vong, khả năng vận động, chức năng hô hấp, chức năng tim, tình trạng dinh dưỡng.

3. Xử lý số liệu

Theo thuật toán thống kê Y học trung vị, trung bình, độ lệch chuẩn, theo phần mềm SPSS 16.0.

4. Đạo đức nghiên cứu

Các xét nghiệm máu, nước tiểu và chẩn đoán hình ảnh là cần thiết để chẩn đoán bệnh và điều trị, an toàn cho bệnh nhân.

Tuân theo phác đồ điều trị của Bệnh viện Nhi Trung ương.

Bố mẹ bệnh nhân được giải thích về bệnh và đồng ý tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

31 bệnh nhân từ 30 gia đình khác nhau trong 5 năm nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

STT	Đặc điểm chung	N = 31
1	Tuổi chẩn đoán	2 ngày – 24 tháng (trung vị: 4,2 tháng) 7 bệnh nhân chẩn đoán < 1 tháng tuổi
2	Dân tộc Kinh	30/30
3	Tiền sử gia đình	5/30
4	Bố mẹ kết hôn cận huyết thống	0/30
5	Nam/nữ	15:16
6	Tuổi điều trị enzyme thay thế	23 ngày – 18 tháng (trung vị: 4,9 tháng)
7	Thời gian điều trị enzyme thay thế	1 tháng – 5,4 năm (trung vị: 20 tháng)

Bảng 2. Kết quả điều trị chung

Kết quả	N (%), tuổi	Ghi chú
Còn sống	24 (77,4%) 5 – 65 tháng (34 ± 22 tháng)	100% sống trên 1 năm điều trị
Tử vong	7 (22,6%) 12 – 38 tháng (22,8 ± 8,5 tháng)	1 ca có CRIM (-): viêm phổi/suy tim 1 ca có kháng thể kháng alpha glucosidase: viêm phổi 3/7 ca tử vong do viêm phổi 1 ca tử vong do viêm não 1 ca tử vong do sặc

Bảng 3. Kết quả điều trị trên tim mạch

Kết quả	Trước điều trị	Sau điều trị 1 năm
Chỉ số tim/ngực trên Xquang 65% <50%	25/25 (100%)	24/25 (96%)
EF (%)	52,6 ± 12 (31 – 77)	67,5 ± 7,2 (50 – 77)
Chỉ số khối cơ tim thất trái (g/m ²)	183 ± 74 (82 – 297)	70 ± 29 (33,8 – 163)

Bảng 4. Kết quả điều trị trên vận động

Độ tuổi	Đi được	Đứng được	Ngồi được	Giữ được cổ
< 12 tháng	0	1	3	1
12 – 18 tháng	1	0	2	1
> 18 tháng	15 (3 ± 1,2 tuổi)	1	3	3
Tổng số N = 31	16	2	8	5

Bảng 5. Kết quả điều trị trên tình trạng hô hấp và nuôi dưỡng

Tình trạng nuôi dưỡng và hô hấp	N Tổng số: 31 bệnh nhân
Tình trạng nuôi dưỡng:	
Ăn sonde	4
Tự ăn	27
Tình trạng hô hấp:	
Tự thở	27 (3/27 bệnh nhân tử vong)
Hỗ trợ hô hấp (ngay cả khi không viêm phổi)	4 (4/4 bệnh nhân đã tử vong)

IV. BÀN LUẬN

Trong 5 năm nghiên cứu từ 2014, chúng tôi đã có 31 bệnh nhân được điều trị enzyme thay thế (ERT) trong tổng số 52 bệnh nhân được chẩn đoán tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Đây là các bệnh nhân đầu tiên được điều trị ERT tại Việt Nam và cũng là trung tâm có số bệnh nhân nhiều nhất được chẩn đoán và điều trị bệnh IOPD trong khu vực Đông Nam Á. Trong 10 năm tại trung tâm Y khoa Samsung lớn của Hàn Quốc chỉ 3 bệnh nhân, tại trung tâm quốc gia sức khỏe và phát triển trẻ em của Nhật Bản chỉ có 6 bệnh nhân trong 8 năm và tại Thái Lan chỉ có 12 bệnh nhân trong 18 năm.^{6,7} Tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều là dân tộc Kinh và không có gia đình nào cận huyết thống, 80% bệnh nhân sinh sống ở khu vực Bắc và Bắc Trung Bộ. Dựa trên thống kê về số lượng trẻ sinh ra trong khu vực này của Tổng cục Thống kê và 52 bệnh nhân được chẩn đoán trong 5 năm, tỉ lệ mắc bệnh Pompe của chúng ta phải trên 1: 50.000. Là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể nên tỉ lệ mắc bệnh ở nam và nữ như nhau là 15:16.

Bệnh IOPD có tiên lượng nặng nếu không điều trị enzyme thay thế. (Myozyme) định kỳ 1 – 2 tuần/ lần. Nhiều y văn và nghiên cứu trên thế giới thấy 80% bệnh nhân Pompe thể xuất hiện

trẻ nhỏ sẽ tử vong trước 1 tuổi nếu không được điều trị enzyme thay thế. Khi phân tích 21 bệnh nhân IOPD không được điều trị ERT tại trung tâm của chúng tôi nhận thấy tất cả bệnh nhân tử vong trước 8 tháng tuổi.

Tuổi chẩn đoán bệnh và điều trị ERT trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đối sớm trung bình là 4,2 và 4,9 tháng, trong đó có tới 7 bệnh nhân được chẩn đoán trong giai đoạn sơ sinh. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Ả Rập Xê Út, tuổi bắt đầu điều trị ERT là 4,5 tháng.⁹

Kết quả điều trị trong 5 năm nghiên cứu của chúng tôi khả quan, 100% bệnh nhân chúng tôi sống sau 1 năm điều trị, 77,4% bệnh nhân còn sống với tuổi trung bình 34 tháng. Kết quả này tốt hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Zuhair N. Al-Hassnan tại Ả Rập Xê Út mặc dù tuổi bắt đầu điều trị ERT là 4,5 tháng nhưng có tới 83,3% (15) bệnh nhân tử vong với tuổi trung bình 12 tháng. Kết quả điều trị kém này đã được giải thích 8 bệnh nhân có xét nghiệm CRIM âm tính dẫn tới sinh kháng thể kháng alpha glycosidase và 7 bệnh nhân chẩn đoán muộn từ 4 – 10 tháng tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 1 bệnh nhân có xét nghiệm CRIM âm tính mặc dù điều trị ERT

từ lúc 2,5 tháng nhưng tình trạng bệnh nhân càng về sau càng kém và tử vong lúc 14 tháng tuổi. Còn lại 6 bệnh nhân có xét nghiệm CRIM dương tính nhưng 1 bệnh nhân xuất hiện hiệu giá kháng thể kháng alpha glycosidase lúc 26 tháng nên bệnh nhân tử vong lúc 38 tháng. Như vậy xét nghiệm gen trong nhóm bệnh này rất quan trọng ngoài khẳng định và tư vấn di truyền, còn có ý nghĩa tiên lượng kết quả xét nghiệm CRIM để có kế hoạch điều trị dung nạp miễn dịch khi xét nghiệm CRIM âm tính. Một bệnh nhân tử vong do biến chứng Viêm não lúc 14 tháng mặc dù trẻ đáp ứng điều trị tốt trước lúc Viêm não (12 tháng đã ngồi vững và bò, chức năng tim gần về bình thường). Bốn bệnh nhân còn lại tử vong do suy hô hấp trong các đợt viêm phổi cấp.

Kết quả trên tim mạch nhìn thấy cải thiện rõ rệt với các bệnh nhân được điều trị ERT sau 1 năm. 100% bệnh nhân có chỉ số tim ngực trở về bình thường cho dù lúc được chẩn đoán tất cả bệnh nhân này có chỉ số tim ngực trên 65%. Chỉ số co bóp cơ tim cải thiện rõ: EF tăng từ trung bình 52% lên 66,4%. Đặc biệt, chỉ số khối cơ tim/khối cơ thể (LVMI) giảm rõ ràng từ trung bình 184 g/m² xuống trung bình 70 g/m². Kết quả này của chúng tôi giống với nghiên cứu của tác giả Carine I. van Capelle, Bì về hiệu quả trên tim mạch của ERT trong IOPD, chỉ số LVMI giảm từ trung bình 226 g/m² xuống 70,8 g/m²¹⁰ bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị trong giai đoạn sơ sinh có chỉ số tim về bình thường chỉ số bình thường trong nghiên cứu của chúng tôi

Kết quả về vận động trong nghiên cứu của chúng tôi 16 bệnh nhân đang tự đi không cần hỗ trợ trong 24 bệnh nhân còn sống chiếm 66,7% ở độ tuổi trung bình 3 tuổi. Ở độ tuổi < 12 tháng, 1 bệnh nhân có thể tự đứng, 3 bệnh nhân có thể tự ngồi. Kết quả vận động của các bệnh nhân được điều trị ERT của chúng

tôi là tốt hơn so với nghiên cứu của tác giả Rossella Parini năm 2018 với 28 bệnh nhân của 13 trung tâm ở Ý chỉ có 7/28 (25%) có khả năng tự đi với tuổi trung bình biết đi 12 – 19 tháng và 17/28 bệnh nhân chỉ có thể duy trì việc tự ngồi.¹¹ 07 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị giai đoạn sơ sinh cũng có tuổi biết đi sớm hơn từ 13 – 15 tháng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 4/31 bệnh nhân cần hỗ trợ đặt sonde ăn, trong đó ¾ bệnh nhân này cũng đang cần hô hấp hỗ trợ hàng ngày qua mở khí quản. Kết quả này của chúng tôi cũng tốt hơn nghiên cứu của tác giả Rossella Parini: 15% bệnh nhân thở máy không xâm nhập và 52% cần thở oxy qua mở khí quản, 10/28 bệnh nhân cần đặt sonde ăn hoặc mở dạ dày mặc dù cũng tới 71% bệnh nhân của họ là CRIM dương tính.¹¹

V. KẾT LUẬN

Qua 5 năm điều trị ERT cho 31 bệnh nhân IOPD tại Bệnh viện Nhi Trung ương đã cho kết quả khả quan đặc biệt là đối với các bệnh nhân được chẩn đoán sớm trong giai đoạn sơ sinh. Vì vậy việc sàng lọc sơ sinh cho nhóm bệnh này là cần thiết để có hiệu quả điều trị tốt. Ngoài ra, kết quả xét nghiệm gen không chỉ có ý nghĩa chẩn đoán và còn có vai trò quan trọng trong lên kế hoạch điều trị dung nạp miễn dịch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Taverna S, Cammarata G, Colomba P, et al. Pompe disease: pathogenesis, molecular genetics and diagnosis. *Aging*. 2020;12(15):15856-15874. doi:10.18632/aging.103794.
2. McCall AL, Salemi J, Bhanap P, Strickland LM, Elmallah MK. The impact of Pompe disease on smooth muscle: a review. *J Smooth Muscle Res*. 2018;54:100-118. doi:10.1540/jsmr.54.100.

3. Peruzzo P, Pavan E, Dardis A. Molecular genetics of Pompe disease: a comprehensive overview. *Ann Transl Med.* 2019;7(13). doi:10.21037/atm.2019.04.13.
4. Sun A. Lysosomal storage disease overview. *Ann Transl Med.* 2018;6(24). doi:10.21037/atm.2018.11.39.
5. Chen M, Zhang L, Quan S. Enzyme replacement therapy for infantile-onset Pompe disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11:CD011539. doi:10.1002/14651858.CD011539.pub2.
6. Kim M-S, Song A, Im M, et al. Clinical and molecular characterization of Korean children with infantile and late-onset Pompe disease: 10 years of experience with enzyme replacement therapy at a single center. *Korean J Pediatr.* 2019;62(6):224-234. doi:10.3345/kjp.2018.06968.
7. 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. *Mol Genet Metab Rep.* 2017;14:3-9. doi:10.1016/j.ymgmr.2017.10.009.
8. Ngiwsara L, Wattanasirichaigoon D, Tim-Aroon T, et al. Clinical course, mutations and its functional characteristics of infantile-onset Pompe disease in Thailand. *BMC Med Genet.* 2019;20. doi:10.1186/s12881-019-0878-8.
9. Al-Hassnan ZN, Khalifa OA, Bubshait DK, et al. The phenotype, genotype, and outcome of infantile-onset Pompe disease in 18 Saudi patients. *Mol Genet Metab Rep.* 2018;15:50-54. doi:10.1016/j.ymgmr.2018.02.001.
10. Capelle CI van, Poelman E, Frohn-Mulder IM, et al. Cardiac outcome in classic infantile Pompe disease after 13 years of treatment with recombinant human acid alpha-glucosidase. *Int J Cardiol.* 2018;269:104-110. doi:10.1016/j.ijcard.2018.07.091.
11. Parini R, De Lorenzo P, Dardis A, et al. Long term clinical history of an Italian cohort of infantile onset Pompe disease treated with enzyme replacement therapy. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13. doi:10.1186/s13023-018-0771-0.

Summary

OUTCOMES OF INFANTILE ONSET POMPE DISEASE PATIENTS AT THE NATIONAL CHILDRENT'S HOSPITAL

Pompe disease is a rare inherited disease result from GAA gene mutations. Enzyme replacement therapy (ERT) has been effective in Infant Onset Pompe Disease (IOPD). To evaluate outcomes of ERT in IOPD patients, we performed a case series study on 31 IOPD patients from 2015 at the National Hospital of Pediatrics. The average age of children diagnosed and received ERT were 4.2 and 4.9 months, respectively. Male/ female rate was 15/16. The average duration of ERT was 20 months. 100% of patients survived after 1 year of management; 77.4% of patients reached an average age of 34 months. 24/25 patients improved heart function after 1 year of management: left ventricular mass index (LVMI) decreased from 183 g /m² to 70 g/m². 66.7% of patients ambulated independently with the current mean age of 3 years. 4/31 patients required respiratory support (tracheostomy / mechanical ventilation) and require oral tube feeding. In conclusion, ERT for IOPD pediatric patients has been significantly effective, especially in early diagnosis.

Keywords: infantile onset pompe disease.