

VIÊM TỤY CẤP Ở TRẺ EM TĂNG TRIGLYCERIDE MÁU TIỀN PHÁT: KIỂU HÌNH VÀ KIỂU GEN

Nguyễn Ngọc Khánh[✉], Cần Thị Bích Ngọc

Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu mô tả đặc điểm lâm sàng, sinh hoá và điều trị viêm tụy cấp ở trẻ tăng triglyceride máu tiên phát. Nghiên cứu hồi cứu 7 trẻ được chẩn đoán tăng triglyceride có biến chứng viêm tụy cấp tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2016 đến năm 2024. Tuổi trung vị khởi phát biến chứng viêm tụy cấp là 8,3 tuổi (6 tháng - 13 tuổi). Triệu chứng trong đợt viêm tụy cấp bao gồm nôn và chướng bụng ở trẻ dưới 1 tuổi và đau bụng ở trẻ lớn hơn. Nồng độ triglyceride tại thời điểm xuất hiện biến chứng từ 8,3 - 19,5 mmol/l. Tất cả các trẻ được điều trị giảm lượng lipid cung cấp trong giai đoạn cấp bằng chế độ ăn, hai trẻ trên 10 tuổi được sử dụng thêm thuốc hạ lipid máu. Không có trẻ nào cần dùng insulin, lọc huyết tương hoặc heparin. Kiểm soát tốt nồng độ triglyceride máu giúp ngăn ngừa biến chứng viêm tụy.

Từ khoá: Viêm tụy cấp, tăng triglyceride máu tiên phát.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng triglyceride (TG) máu tiên phát (primary hypertriglyceridemia) là bệnh lý di truyền hiếm gặp, do khiếm khuyết trong tổng hợp và chuyển hóa triglyceride, gây ra tăng triglyceride máu nặng.¹ Cho đến ngày nay, một số gen như *LPL*, *APOA5*, *APOC2*, *GPIHBP1* và *LMF1* được biết đến là các nguyên nhân di truyền đơn gen hiếm gặp gây tăng triglyceride máu tiên phát.² Viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu là một bệnh lý đã được phát hiện nhưng chưa được mô tả đầy đủ ở trẻ em và thanh thiếu niên. Mối liên hệ giữa tình trạng tăng triglyceride máu nặng và viêm tụy đã được ghi nhận từ giữa thế kỷ 19. Tăng triglyceride máu là nguyên nhân phổ biến thứ ba gây viêm tụy cấp.³ Tỷ lệ mắc viêm tụy cấp hàng năm ở trẻ em được ước tính từ 3,6 đến 13,2 trên 100.000 người mỗi năm, trong đó có khoảng 2 - 7% trường hợp viêm tụy cấp được xác định là do tăng triglyceride máu nặng, nồng độ triglyceride cao 1,000 mg/dL (11,3 mmol/l)

hoặc hơn.^{4,5} Tuy nhiên, nồng độ triglyceride có thể tăng ở mức 2,3 đến 11,3 mmol/l ở giai đoạn đầu của viêm tụy do bất kỳ nguyên nhân nào.¹

Quá trình viêm do viêm tụy cấp có thể tạo ra một phản ứng viêm hệ thống, khiến nguy cơ tử vong gia tăng và có thể gây ra suy đa tạng và hoại tử tụy. Do đó, việc phát hiện sớm và điều trị kịp thời viêm tụy cấp là cần thiết để giảm thiểu nguy cơ biến chứng nghiêm trọng.⁵

Các báo cáo về viêm tụy cấp do tăng triglycerid máu ở trẻ em còn hạn chế. Mục đích của bài viết này là mô tả đặc điểm lâm sàng, hoá sinh và điều trị viêm tụy cấp ở người bệnh tăng triglyceride máu tiên phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các bệnh nhi đáp ứng 2 tiêu chí:

-Tăng TG máu tiên phát: bệnh nhi có tăng TG máu > 2,38 mmol/l, kéo dài trên 3 tháng và đã loại trừ các nguyên nhân tăng TG máu thứ phát, hoặc bệnh nhi đã phát hiện các biến thể gen gây tăng TG máu tiên phát.

-Viêm tụy cấp: bệnh nhi có 2 trong 3 triệu chứng đau bụng, nồng độ amylase và/hoặc

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Khánh

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: khanhnn@nch.gov.vn

Ngày nhận: 21/04/2025

Ngày được chấp nhận: 26/04/2025

lipase huyết thanh gấp ba lần giới hạn trên của khoảng tham chiếu, các kết quả hình ảnh tương thích với viêm tụy cấp.⁶

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu một loạt các ca bệnh hiếm.

Quy trình nghiên cứu

Thu thập các triệu chứng lâm sàng, hoá sinh, kết quả phân tích gen, điều trị trong hồ sơ bệnh án các bệnh nhi được điều trị tại Trung tâm Nội tiết, Chuyển hoá, Di truyền và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2016 đến năm 2024. Các biến số nghiên cứu bao gồm: tuổi chẩn đoán, tuổi xuất hiện viêm tụy cấp; triệu chứng u hạt vàng, đau bụng, gan to, lách to; xét nghiệm sinh hoá bao gồm triglyceride (khoảng

tham chiếu 0,51 - 2,38 mmol/L), cholesterol toàn phần (khoảng tham chiếu 2,88 - 5,23 mmol/L), LDL-cholesterol (khoảng tham chiếu $\leq 3,3$ mmol/L), HDL-cholesterol (khoảng tham chiếu 0,9 - 1,79 mmol/L), lipase (khoảng tham chiếu 7 - 39 U/L), p-amylase (khoảng tham chiếu < 53 U/L). Sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới để phát hiện các biến thể gây bệnh của các gen gây bệnh tăng triglyceride máu tiên phát.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu của chúng tôi có 7 bệnh nhi tăng triglyceride có biến chứng viêm tụy cấp. Đặc điểm lâm sàng và sinh hoá của các người bệnh thể hiện ở bảng 1 và 2.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và hoá sinh

Ca bệnh	1	2	3	4	5	6	7
Giới	Nữ	Nam	Nữ	Nữ	Nữ	Nữ	Nữ
Tuổi chẩn đoán	6,6 tháng	12,1 tuổi	7 tháng	2	8,5 tuổi	7,8 tuổi	4,5 tháng
Lý do đi khám	Nôn	Đau bụng	Nôn	Xuất huyết dưới da	Đau bụng	Đau bụng	Nôn
U hạt vàng	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Gan to	Không	Có	Không	Không	Không	Không	Không
Lách to	Không	Có	Không	Không	Không	Không	Không
Tiền sử	Không	Không	Không	Em gái tăng TG	Không	Không	Hai em tăng TG

Hầu hết các người bệnh đi khám vì các triệu chứng liên quan đến đường tiêu hoá.

Bảng 2. Đặc điểm sinh hoá

Ca bệnh	Triglyceride (mmol/l)	Cholesterol toàn phần (mmol/l)	LDL-C (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)
1	17,3	5,2	2	0,3
2	10,3	3,4	-	-
3	16,7	5,5	2.2	0,4

Ca bệnh	Triglyceride (mmol/l)	Cholesterol toàn phần (mmol/l)	LDL-C (mmol/l)	HDL-C (mmol/l)
4	16,3	4,2	2,5	0,2
5	22,3	6,5	-	-
6	10,4	5,5	-	-
7	11,1	2,6	-	-

Hầu hết mức triglyceride máu lúc chẩn đoán ở ngưỡng tăng nặng.

Có 6 bệnh nhi được phân tích gen, trong đó có 5 bệnh nhi được sử dụng giải trình tự thể hệ mới nhóm gen chủ đích (targeted panel genes), 1 bệnh nhi được giải trình tự toàn

bộ hệ gen. Có 4 bệnh nhi được phát hiện có các biến thể gen *GPIHBP1* và *LPL* liên quan đến bệnh, 1 bệnh nhi phát hiện biến thể gen *APOA5*, 1 bệnh nhi không tìm được các gen liên quan. Kiểu gen của các bệnh nhi được thể hiện ở bảng 3.

Bảng 3. Đặc điểm kiểu gen

Ca bệnh	Gen	Biến thể	Phân loại
1	<i>GPIHBP1</i>	c.45_48dup (p.Pro17AlafsTer22)	Gây bệnh
2	<i>GPIHBP1</i>	c.45_48dup p.(Pro17AlafsTer22)	Gây bệnh
3	<i>GPIHBP1</i>	c.45_48dup p.(Pro17AlafsTer22)	Gây bệnh
4	<i>LPL</i>	c.341T>C (p.Leu114Pro)	Chưa rõ khả năng gây bệnh
5	<i>LPL</i>	c.898G>C (p.Gly300Arg)	Có khả năng gây bệnh
6	<i>APOA5</i>	c.*158 C>T (p.(?))	Yếu tố nguy cơ không mã hóa
	<i>APOA5</i>	c.-113 1C>T (p.(?))	Yếu tố nguy cơ không mã hóa
	<i>APOA5</i>	c.162- 43A>G (p.(?))	Yếu tố nguy cơ không mã hóa
	<i>APOA5</i>	c.-3G> A (p.(?))	Yếu tố nguy cơ không mã hóa

3/6 người bệnh mang biến thể gen *GPIHBP1*.

Có 3 bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi bị viêm tụy tái phát, 2 bệnh nhi có biến chứng viêm tụy trước khi được chẩn đoán tăng

triglyceride, 2 bệnh nhi phát hiện viêm tụy cấp cùng thời điểm chẩn đoán tăng triglyceride. Đặc điểm các đợt viêm tụy cấp của người bệnh được thể hiện ở bảng 4.

Bảng 4. Đặc điểm viêm tụy cấp và điều trị

Ca bệnh	1	2	3	4	5	6	7
Tuổi xuất hiện lần đầu	6,6 tháng	12 tuổi	6 tháng	10,5 tuổi	8,4 tuổi	7,8 tuổi	13 tuổi
							13,6 tuổi

Ca bệnh	1	2	3	4	5	6	7
Triệu chứng	Nôn, chướng bụng	Đau bụng	Nôn, chướng bụng, quấy khóc	Đau bụng	Đau bụng	Đau bụng	Đau bụng
Viêm tụy tái diễn	Không	Có	Có	Không	Không	Không	Có
TG (mmol/l)	17,3	- 8,3	- -	13,9	-	10,4	16,2 19,5
Nhịn ăn, nuôi dưỡng tĩnh mạch	Có	Có		Có	Có	Có	Có
Insulin	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Heparin	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Lọc huyết tương	Không	Không	Không	Không	Không	Không	Không
Thuốc hạ lipid máu	Không	Không	Không	Có	Không	Không	Có

Ghi chú: ‘-’ không có dữ liệu

Hầu hết các bệnh nhi có đủ cả 3 triệu chứng của viêm tụy cấp.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi mô tả 7 trường hợp viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu tiên phát tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2016 đến 2024. Trong khi các báo cáo về viêm tụy cấp do tăng triglyceride ở trẻ em còn hạn chế, nghiên cứu này cung cấp thêm thông tin về đặc điểm kiểu hình bao gồm lâm sàng, sinh hóa và kiểu gen của bệnh lý này.

Một điểm khác biệt đáng chú ý giữa nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu của Khan và cộng sự là tỷ lệ giới tính.⁷ Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhi là nữ (6/7), trong khi nghiên cứu của Khan và cộng sự báo cáo tỷ lệ nam cao hơn (4/6). Sự khác biệt này có thể phản ánh sự biến đổi trong quần thể nghiên cứu hoặc có thể chỉ là do cỡ mẫu nhỏ trong cả hai nghiên cứu. Cần có các nghiên cứu lớn hơn để xác định xem có sự khác biệt đáng kể về giới tính trong viêm tụy cấp do tăng triglyceride ở trẻ em hay không.

Tuổi xuất hiện viêm tụy cấp trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 8,3 tuổi (6 tháng -

13 tuổi), trong khi tuổi chẩn đoán trung vị tăng triglyceride là 6,4 tuổi (6,6 tháng - 12,1 tuổi). Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Khan và cộng sự, với tuổi xuất hiện viêm tụy trung bình là 6,5 tuổi. Sự khác biệt này có thể người bệnh có nguyên nhân di truyền khác nhau gây tăng triglyceride. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi chẩn đoán trung vị tăng triglyceride máu thấp hơn so với tuổi xuất hiện viêm tụy. Tuy nhiên, có 2 người bệnh chẩn đoán muộn, sau khi có biến chứng viêm tụy và 2 người bệnh xuất hiện biến chứng viêm tụy cùng thời điểm chẩn đoán tăng triglyceride. Điều này cho thấy rằng viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu chưa được các bác sĩ Nhi khoa chú ý đúng mức.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 trẻ xuất hiện viêm tụy cấp lúc dưới 1 tuổi, tương tự như nghiên cứu của Khan và cộng sự, có 2 người bệnh viêm tụy cấp xuất hiện lúc 2 tháng và 7 tháng tuổi.⁷ Một số báo cáo ca bệnh khác cũng cho thấy viêm tụy cấp có thể xuất hiện

ở trẻ từ 2,5 tháng đến 1 tuổi, thậm chí lúc 1 tháng.⁸⁻¹⁰ Ngoài ra, tuổi xuất hiện viêm tụy cấp có thể xuất hiện rải rác từ lúc 1 tuổi cho tới tuổi thanh thiếu niên. Do đó, cần sàng lọc viêm tụy cấp ngay cả ở trẻ dưới 1 tuổi được chẩn đoán tăng triglyceride.

Triệu chứng khiến gia đình đưa trẻ đến khám lần đầu hoặc các đợt viêm tụy cấp đều liên quan đến biểu hiện của đường tiêu hoá, ngoại trừ ca bệnh số 4 đi khám vì xuất huyết dưới da. Bốn người bệnh có độ tuổi từ 7,8 đến 13 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi đi khám vì đau bụng trong đợt viêm tụy cấp. Trong khi đó, 2 người bệnh 6 tháng tuổi, đi khám vì triệu chứng nôn và chướng bụng, quấy khóc. Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Khan và cộng sự, trong đó trẻ lớn đến khám vì triệu chứng đau bụng, còn trẻ nhỏ đi khám vì các triệu chứng nôn, chướng bụng, hoặc nôn, tiêu chảy, đi ngoài phân máu.^{7,10} Do đó, nếu người bệnh được chẩn đoán tăng triglyceride máu tiên phát và có biểu hiện nôn, chướng bụng, quấy khóc ở trẻ nhỏ hoặc nôn, đau bụng ở trẻ lớn, cần sàng lọc biến chứng viêm tụy cấp cho trẻ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ triglyceride của các người bệnh đợt viêm tụy cấp dao động từ mức tăng cao ($> 5,6$ mmol/l) với mức thấp nhất là 8,3 mmol/L, đến mức tăng nặng ($> 11,3$ mmol/L), với mức cao nhất là 19,5 mmol/L. Tương tự nồng độ triglyceride lúc chẩn đoán bệnh là 16,3 mmol/l (10,3 - 22,3 mmol/l). Kết quả này thấp hơn với nghiên cứu của Khan và cộng sự,⁷ trong đó nồng độ triglyceride trung bình là $18 \pm 5,9$ mmol/l ($1,599 \pm 523$ mg/dL). Mặc dù các khuyến cáo cho rằng nồng độ triglyceride cao 11,3 mmol/l trở lên có nguy cơ dẫn đến biến chứng viêm tụy cấp, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi có hai người bệnh xuất hiện viêm tụy có nồng độ triglyceride dưới ngưỡng này.⁵ Cả hai người bệnh này chưa được chẩn đoán và điều trị tăng

triglyceride máu trước đó. Điều này cho thấy rằng tình trạng tăng triglyceride ở ngưỡng cao ($> 5,6$ mmol/l) kéo dài cũng là nguy cơ gây viêm tụy cấp. Hai người bệnh được chẩn đoán lúc dưới 1 tuổi, xuất hiện viêm tụy cấp viêm tụy tái phát ở tuổi đi học và thiếu niên đều là các người bệnh bỏ điều trị hoặc không tuân thủ điều trị. Trong khi đó, các người bệnh tuân thủ điều trị tốt không xuất hiện biến chứng viêm tụy từ sau chẩn đoán, mặc dù trước đó có thể viêm tụy tái phát nhiều đợt. Như vậy, có thể thấy vai trò quan trọng của việc được chẩn đoán và điều trị sớm trong việc ngăn ngừa biến chứng viêm tụy cấp ở nhóm người bệnh tăng triglyceride máu tiên phát.

Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện được 3 bệnh có đồng hợp tử biến thể gen *GBIHPB1* và 1 bệnh nhi có dị hợp tử biến thể gen *LPL*. Trên thế giới cũng có những báo cáo ca bệnh viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu ở trẻ em có biến gen *GBIHPB1* ở quần thể người Ả Rập, Tây Ban Nha, Ecuador,⁷ hoặc có biến thể gen *LPL* ở quần thể người người Nga, Ấn Độ.^{8,10} Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tuổi xuất hiện biến chứng ở những người bệnh có các biến thể này.

Hướng dẫn điều trị viêm tụy cấp ở trẻ em tăng triglyceride bao gồm truyền dung dịch Ringer lactat hoặc dung dịch muối sinh lý, hạn chế dinh dưỡng qua đường tiêu hoá, sử dụng insulin tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da, lọc huyết tương hoặc heparin.⁴ Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có người bệnh nào cần dùng insulin, lọc huyết tương và heparin. Tuy nhiên, chúng tôi có 2 người bệnh trên 10 tuổi được chỉ định thuốc hạ lipid máu fenofibrate trong giai đoạn viêm tụy cấp. Nghiên cứu của Khan và cộng sự cũng báo cáo về người bệnh 2 tháng tuổi sử dụng trong đợt viêm tụy mà không ghi nhận tác dụng phụ.⁷

Nghiên cứu của chúng tôi là một nghiên cứu

hồi cứu với cỡ mẫu nhỏ, không thể thực hiện xét nghiệm di truyền cho tất cả người bệnh, không có dữ liệu theo dõi dài hạn, do đó cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, theo dõi dài hạn hơn để đánh tìm hiểu các yếu tố nguy cơ khởi phát biến chứng viêm tụy cấp, cũng như tác dụng, tác dụng phụ khi sử dụng thuốc hạ lipid máu trên trẻ nhỏ.

V. KẾT LUẬN

Viêm tụy cấp do tăng triglyceride máu tiên phát có thể khởi phát từ thời kỳ sơ sinh cho đến tuổi thanh thiếu niên. Tăng triglyceride máu nặng ($> 11,3$ mmol/l) hoặc tăng triglyceride máu cao ($> 5,6$ mmol/l) kéo dài là những yếu tố nguy cơ gây biến chứng viêm tụy cấp. Giảm lượng lipid cung cấp trong giai đoạn cấp bằng chế độ ăn hoặc thuốc giúp giảm nhanh triệu chứng của viêm tụy. Kiểm soát tốt nồng độ triglyceride máu giúp ngăn ngừa biến chứng viêm tụy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shah AS, Wilson DP. Primary hypertriglyceridemia in children and adolescents. *J Clin Lipidol*. 2015; 9(5 Suppl): S20-28. doi:10.1016/j.jacl.2015.04.004.
2. Carrasquilla GD, Christiansen MR, Kilpeläinen TO. The Genetic Basis of Hypertriglyceridemia. *Curr Atheroscler Rep*. 2021; 23(8): 39. doi:10.1007/s11883-021-00939-y.
3. Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2020; 20(5): 795-800. doi:10.1016/j.pan.2020.06.005.
4. Grisham JM, Tran AH, Ellery K. Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis in children: A mini-review. *Front Pediatr*. 2022; 10:931336. doi:10.3389/fped.2022.931336.
5. Singh R, Singh RJ, Kakar S, Kaur J. Hypertriglyceridemia Induced Acute Pancreatitis: A Learn from New Cases. *Sci Pharm*. 2023; 2(1): 1-12. doi:10.58920/sciphar02010001.
6. Abu-El-Haija et al. - 2018 - Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric .pdf. Accessed April 15, 2025. https://naspghan.org/files/Management_of_Acute_Pancreatitis_in_the_Pediatric.33.pdf.
7. Khan SA, Khan A, Malik MI. Primary hypertriglyceridemia induced pancreatitis in a cohort of Pakistani children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2022; 35(5): 669-672. doi:10.1515/jpem-2022-0007.
8. Kolářová H, Tesařová M, Švecová Š, et al. Lipoprotein lipase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics in three patients with novel mutations in the LPL gene. *Folia Biol (Praha)*. 2014; 60(5): 235-243. doi:10.14712/fb2014060050235.
9. Ariza MJ, Martínez-Hernández PL, Ibarretxe D, et al. Novel mutations in the *GPIHBP1* gene identified in 2 patients with recurrent acute pancreatitis. *J Clin Lipidol*. 2016; 10(1): 92-100. e1. doi:10.1016/j.jacl.2015.09.007.
10. Pawal P, Aute T. A nonsense germline mutation in the LPL gene in a 1-month-old infant: case report with review of literature. *Bull Natl Res Cent*. 2023; 47(1): 16. doi:10.1186/s42269-023-00991-5.

Summary

ACUTE PANCREATITIS IN CHILDREN WITH PRIMARY HYPERTRIGLYCERIDEMIA: PHENOTYPE AND GENOTYPE

This study describes the clinical, biochemical, and treatment characteristics of acute pancreatitis in patients with primary hypertriglyceridemia. This retrospective study included 7 patients diagnosed with hypertriglyceridemia complicated by acute pancreatitis at the National Hospital of Pediatrics from 2016 to 2024. The median age of onset of pancreatitis complications was 8.3 years old (range 6 months - 13 years old). Symptoms during the acute pancreatitis episode included vomiting and abdominal distension in children under 1 year old, and abdominal pain in older children. Triglyceride levels at the time of complication ranged from 8.3 to 19.5 mmol/L. All patients were treated with dietary lipid restriction during the acute phase, and two patients over 10 years old received additional lipid-lowering medication. No patient required insulin, plasmapheresis, or heparin. In conclusion, good control of blood triglyceride levels will help to prevent pancreatitis complications.

Keywords: Acute pancreatitis, primary hypertriglyceridemia.