

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH TÍCH LŨY GLYCOGEN THỂ GAN Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG GIAI ĐOẠN 2014 - 2025

Vi Thị Giang¹, Bùi Thị Thu Hương¹,
Hoàng Ngọc Thạch² và Nguyễn Phạm Anh Hoa^{2,✉}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh tích lũy Glycogen (GSD) thể gan ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2014 - 2025. Nghiên cứu mô tả trên 88 trẻ GSD thể gan tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Kết quả cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 61/27. Tuổi trung vị tại thời điểm chẩn đoán là 2,5 tuổi (IQR: 1,5 - 3,8). Các type GSD thể gan gặp nhiều nhất gồm: GSD IX (32,9%), GSD VI (30,7%) và GSD III (15,9%). Triệu chứng lâm sàng điển hình với gan to (94,3%), chậm phát triển thể chất (18,2%). Những bất thường cận lâm sàng chủ yếu gồm tăng AST (98,9%), tăng ALT (100%), tăng LDH (81,4%), tăng lactat (71,8%), tăng acid uric (69%), tăng triglycerid (48,3%), tăng cholesterol (27,9%) và hạ glucose máu (27,9%). Siêu âm ghi nhận gan to ở 95,5% bệnh nhân, lách to ở 6,8% bệnh nhân. Mô bệnh học đặc trưng bởi tế bào gan phồng to, bào tương sáng và nhuộm PAS dương tính.

Từ khóa: Bệnh dự trữ glycogen, glycogenose thể gan, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tích lũy glycogen (GSD) là nhóm bệnh do rối loạn chuyển hóa glycogen do thiếu enzyme hoặc chất vận chuyển liên quan đến quá trình tổng hợp hoặc thoái hóa glycogen. Sự rối loạn trong quá trình chuyển hóa glycogen dẫn đến việc dự trữ và/hoặc sử dụng glycogen một cách bất thường.¹ GSD là bệnh lý có nguyên nhân di truyền, thuộc nhóm bệnh hiếm với tỷ lệ mắc 1/20.000 - 43.000 trẻ sinh sống, bệnh khởi phát ở mọi lứa tuổi có thể gây bệnh ở nhiều cơ quan với hơn 20 type GSD, trong đó 80% GSD thể gan là do các type GSD I, III và IX.^{1,2}

Trong nghiên cứu của Shah I và cộng sự (2020) tại Ấn Độ, cho thấy gan to (100%), lách

to (61,1%) và chậm phát triển (22,2%). Tăng AST chiếm 94,4% và tăng ALT ở tất cả các bệnh nhân.³ Tại Thổ Nhĩ Kỳ, nghiên cứu Kor D và cộng sự (2025), phát hiện gan to (93,9%), lách to (20,5%), vóc dáng thấp bé (46,2%), tăng AST (95,5%) và tăng ALT (84,8%).⁴

Tại Việt Nam, nghiên cứu của Nguyễn Phạm Anh Hoa (2021), các triệu chứng dễ nhận biết với gan to (100%), chậm phát triển thể chất (34,4%), rối loạn tiêu hóa (57,8%). Cận lâm sàng thường gặp gồm tăng lactat máu (64,1%), tăng transaminase (100%), tăng cholesterol (59,4%), tăng triglycerid (65,6%).⁵

Hiện chưa có nhiều nghiên cứu về bệnh lý GSD tại Việt Nam, đặc biệt là GSD thể gan, nhiều bệnh nhân GSD còn chưa được chú ý và chẩn đoán muộn gây ảnh hưởng tới việc điều trị. Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: Mô tả kiểu hình và phân bố các thể GSD gây tổn thương gan.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Phạm Anh Hoa

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dranhhoa@nch.gov.vn

Ngày nhận: 26/11/2025

Ngày được chấp nhận: 16/12/2025

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 9/2024 đến tháng 8/2025.

1. Đối tượng

Lựa chọn các bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh GSD dựa trên tiêu chuẩn mô bệnh học hoặc chẩn đoán xác định bằng di truyền phân tử bằng công nghệ giải trình tự thế hệ mới (NGS - Next-Generation Sequencing) theo hướng dẫn của ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) trong thời gian từ tháng 09/2014 đến tháng 08/2025 có đủ các chỉ tiêu nghiên cứu.

Chẩn đoán xác định bệnh GSD theo hướng dẫn của ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics).⁶

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn chẩn đoán, có bệnh lý kèm theo ảnh hưởng nặng đến gan.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp hồi cứu (2014 - 2023) và tiền cứu (2024 - 2025), thu thập các bệnh nhân GSD đủ tiêu chuẩn chẩn đoán xác định. Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng tại thời điểm chẩn đoán theo mẫu nghiên cứu thống nhất.

Các biến số nghiên cứu

- Các biến số gan to được xác định trên 2 cm dưới bờ sườn phải, lách to được xác định trên 2 cm dưới bờ sườn trái. Chậm phát triển

thể chất được đánh giá theo bảng chuẩn tăng trưởng của trẻ em của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) - 2006.

- Các xét nghiệm sinh hóa được lấy tại thời điểm chẩn đoán. Giá trị tăng được xác định dựa vào SỔ TAY KHOẢNG THAM CHIẾU ST.XN.3.5 theo lứa tuổi của Bệnh viện Nhi Trung ương.

- Phân tích gen bằng kỹ thuật giải trình tự gen sử dụng panel đa gen (panel G4500), thực hiện bằng công nghệ giải trình tự thế hệ mới (NGS - Next-Generation Sequencing). Việc phân loại biến thể tuân theo hướng dẫn ACMG.

Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý theo các thuật toán thống kê trên phần mềm SPSS 25.0.

Kiểu thống kê mô tả: trung vị (IQR) cho biến liên tục.

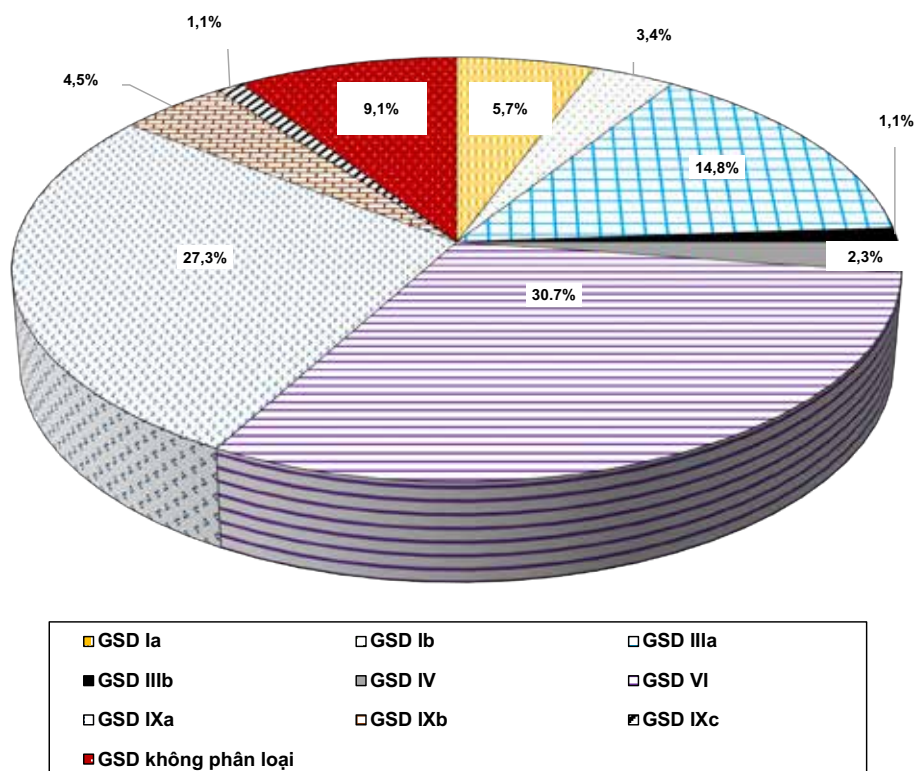
Thống kê mô tả tần suất (%) cho biến phân loại.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành sau khi đã được phê duyệt bởi hội đồng đạo đức của Bệnh viện Nhi Trung ương quyết định số 4001/BVNTW - HĐĐĐ ngày 30 tháng 12 năm 2024.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu có 88 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn tham gia nghiên cứu. trong đó, nam chiếm 69,3% (61/88). Tuổi trung vị là 2,5 tuổi (IQR: 1,5 - 3,8), dao động từ 2 tháng đến 14,3 tuổi. Có 80 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng di truyền phân tử, thuộc các nhóm GSD Ia, Ib, IIIa, IIIb, IV, VI, IXa, IXb, IXc.



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh GSD theo thể bệnh

Biểu đồ tròn thể hiện tỷ lệ bệnh GSD theo thể. Bao gồm: GSD IX (32,9%), GSD VI (30,7%) và GSD IIIa (14,8%), GSD IIIb (1,1%), GSD Ia (5,7%), GSD Ib (3,4%) và GSD IV (2,3%).

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân GSD

Đặc điểm lâm sàng	n/N	Tỷ lệ %
Tiền sử gia đình có người mắc GSD	15/88	17,0
Chậm phát triển thể chất	16/88	18,2
Co giật	1/88	1,1
Gan to	83/88	94,3
Lách to	3/88	3,4
Vàng da	4/88	4,5
Tiêu chảy	1/88	1,1

n: số bệnh nhân có triệu chứng, N: tổng số bệnh nhân

Gan to chiếm tỷ lệ 94,3%, chậm phát triển thể chất ở 18,2% bệnh nhân, các triệu chứng khác: lách to, vàng da, cơ giât và tiêu chảy có tỷ lệ thấp.

Bảng 2. Đặc điểm xét nghiệm chức năng gan ở các bệnh nhân GSD

GSD Đặc điểm	I (n = 8)		III (n = 14)		IV (n = 2)		VI (n = 27)		IX (n = 29)		Không phân loại (n = 8)		n/N		Tỷ lệ (%)	
Tăng Bilirubin	1/4		0/4		0/1		1/13		4/15		0/7		6/44		13,6	
Giảm Albumin	0/4		0/5		0/2		0/14		0/17		0/7		0/49		0	
Tăng AST	8/8		14/14		2/2		26/27		29/29		8/8		87/88		98,9	
Tăng ALT	8/8		14/14		2/2		27/27		29/29		8/8		88/88		100	
Tăng ALP	1/5		1/5		0/2		1/15		4/15		0/3		7/43		16,3	
Tăng GGT	6/8		13/14		2/2		26/27		28/29		8/8		83/88		94,3	

n: số bệnh nhân có giá trị xét nghiệm là tăng, N: tổng số bệnh nhân được làm xét nghiệm
Tăng AST và ALT gần như tuyệt đối (98,9% và 100%), tăng GGT chiếm 94,3%. Nồng độ albumin trong giới hạn bình thường.

Bảng 3. Thay đổi xét nghiệm sinh hóa khác ở các bệnh nhân GSD

GSD Đặc điểm	I (n = 8)		III (n = 14)		IV (n = 2)		VI (n = 27)		IX (n = 29)		Không phân loại (n = 8)		n/N		Tỷ lệ (%)	
Tăng lactat	7/8		9/13		2/2		20/25		17/29		6/8		61/85		71,8	
Tăng NH3	2/7		2/9		0/2		3/20		1/18		0/7		8/63		12,7	
Tăng Cholesterol	4/8		4/14		0/2		7/26		8/26		1/8		24/86		27,9	
Tăng Triglycerid	7/8		7/14		1/2		10/26		13/29		4/8		42/87		48,3	

GSD		I (n = 8)	III (n = 14)	IV (n = 2)	VI (n = 27)	IX (n = 29)	Không phân loại (n = 8)	n/N	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm									
Tăng AFP		2/8	0/14	0/2	1/26	2/29	0/8	5/87	5,7
Hạ Glucose		5/7	4/14	0/2	6/26	5/29	4/8	24/86	27,9
Tăng acid uric		5/7	13/14	2/2	15/25	18/28	6/8	58/84	69,0
Tăng LDH		4/8	13/14	2/2	23/25	22/29	6/8	70/86	81,4

n: số bệnh nhân có giá trị xét nghiệm là tăng, N: tổng số bệnh nhân được làm xét nghiệm

Các xét nghiệm sinh hóa khác: tăng lactat (71,8%), tăng LDH (81,4%), tăng acid uric (69%), tăng triglycerid (48,3). Tăng NH3 và AFP xuất hiện với tỷ lệ thấp hơn, lần lượt là 12,7% và 5,7%.

Bảng 4. Đặc điểm siêu âm ở các bệnh nhân GSD

GSD		I n = 8	III n = 14	IV n = 2	VI n = 27	IX n = 29	Không phân loại n = 8	n/N	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm									
Gan to	Gan to		14/14	1/2	26/27	28/29	8/8	84/88	95,5
Lách to	Lách to		1/14	1/2	0/27	3/29	1/8	6/88	6,8

n: số bệnh nhân có đặc điểm, N: tổng số bệnh nhân

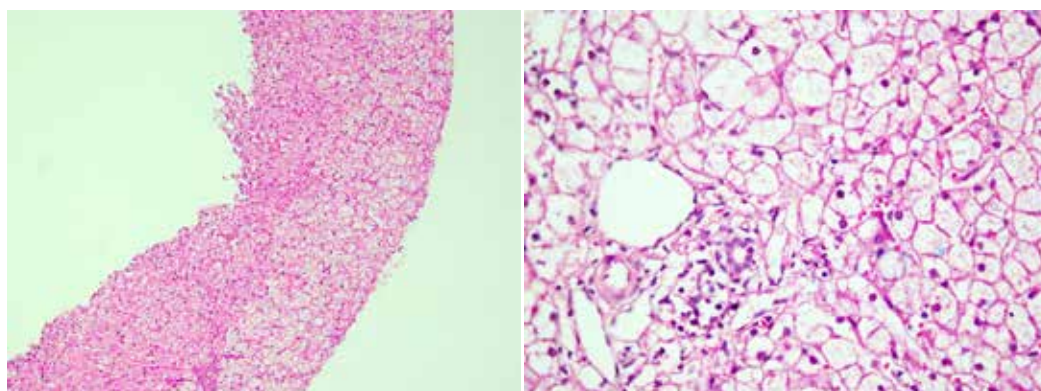
Trên siêu âm, gan to được ghi nhận ở 95,5% bệnh nhân GSD, trong khi lách to gặp ở 6,8% bệnh. Có 19 bệnh nhân được sinh thiết gan chẩn đoán, các tổn thương mô bệnh học được mô tả trong bảng sau.

Bảng 5. Đặc điểm mô bệnh học ở các bệnh nhân GSD

Đặc điểm	GSD	IIIa (n = 2)	VI (n = 6)	IX (n = 5)	GSD không phân loại (n = 6)	n/N	Tỷ lệ (%)
Xơ gan		1/2	2/6	2/5	2/6	7/19	36,8
Tế bào gan thoái hóa phồng to, bào tương sáng		2/2	6/6	3/5	4/6	15/19	78,9
Viêm		1/2	5/6	4/5	3/6	13/19	68,4
Nhuộm PAS (+)		1/2	5/6	3/5	4/6	13/19	68,4
Nhuộm PAS (-)		0/2	0/6	2/5	1/6	2/19	10,5
Nhuộm PAS không ghi nhận		1/2	1/6	1/5	1/1	4/19	21,1
Ứ mật		0/2	0/6	0/5	0/1	0/19	0

n: số bệnh nhân có đặc điểm, N: tổng số bệnh nhân sinh thiết gan

Xơ gan ghi nhận ở 7/19 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 36,8%. Tế bào gan thoái hóa phồng to với bào tương sáng, chiếm tới 78,9%. Không có trường hợp ứ mật nào.

**Hình 1. GSD**

A: Mã số 16555/19. Tồn thương dạng khảm, vùng biểu mô thoái hóa mạnh (phải) và vùng ít tổn thương (trái). B: Mã số 17128/19. Khoảng cửa đủ thành phần, có thâm nhiễm viêm đơn nhân. Biểu mô thoái hóa nặng, bào tương rộng sáng, nhân mờ. Không thấy ứ mật

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu trên nhóm 88 bệnh nhân GSD cho thấy tỷ lệ nam/nữ trong nhóm nghiên cứu là 61/27. Tỷ lệ nam chiếm khá cao trong nghiên cứu có thể là do type GSD IX có nguyên nhân di truyền liên kết giới gặp nhiều nhất (32,9%)

trong nghiên cứu của chúng tôi, đặc biệt là GSD IXa (27,3%). Các thể GSD gặp với tỷ lệ thấp hơn với GSD VI (30,7%), GSD III (15,9%), GSD I (9,1%) và GSD IV (2,3%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy GSD type IX và GSD VI

là các thể bệnh thường gặp nhất, tương tự với nhận xét của Tagliaferri F (2022) với tỷ lệ GSD IXa là 56,7%, tuy nhiên trong nghiên cứu này, tác giả này chỉ ghi nhận tỷ lệ GSD VI 3,3%.⁷ Phân bố thể bệnh GSD cũng khá khác nhau giữa các nghiên cứu ở các quốc gia và chủng tộc khác nhau, trong một nghiên cứu khác của Vega AI và cộng sự (2016), thể GSD phổ biến nhất là GSD III và GSD IXa đều chiếm 39%.⁸ Tuy nhiên trong nghiên cứu của Kor D và cộng sự (2025), GSD gặp chủ yếu lại là GSD III (42,4%), trong khi GSD IXa chỉ chiếm 9,1% và GSD VI chiếm 6,8%.⁴ Một nghiên cứu khác tại Trung Quốc và Brazil cũng cho thấy nhóm GSD Ia chiếm tỷ lệ cao nhất (49% và 42%).^{9,10} GSD có nguyên nhân di truyền nên các đột biến mang tính chất đặc thù về vùng địa lý và chủng tộc. Sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu này có thể là do sự khác biệt địa điểm và số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Tuổi chẩn đoán trung vị của nhóm nghiên cứu là 2,5 tuổi (IQR: 1,5 - 3,8), dao động từ 2 tháng đến 14,3 tuổi. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Liang Y và cộng sự (2020) tại Trung Quốc, tuổi chẩn đoán trung bình là $3,49 \pm 2,53$ tuổi (3 tháng đến 11,17 tuổi).⁹ Nghiên cứu của Beyzaei Z và cộng sự (2021) tại Iran, tuổi chẩn đoán trung vị là 33,4 tháng (dao động 14 - 51 tháng).¹¹ Trong một nghiên cứu khác gồm 132 bệnh nhân độ tuổi chẩn đoán trung bình khi chẩn đoán là $34,36 \pm 35,1$ tháng tuổi.⁴

Kết quả nghiên cứu cho thấy gan to (94,3%) là biểu hiện nổi bật nhất tại thời điểm chẩn đoán. Đây cũng là dấu hiệu đặc trưng được ghi nhận trong nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu của Shah I và cộng sự (2020) ghi nhận gan to ở tất cả các bệnh nhân. Nghiên cứu của Koj D và cộng sự (2025), báo cáo gan to chiếm tỷ lệ 93,9%.⁴ Sự tương đồng này cho thấy gan to là biểu hiện phổ biến và có giá trị gợi ý cao trong chẩn đoán GSD thể gan. Gan to là do sự tích lũy bất thường

glycogen trong tế bào gan, khiến gan phì đại và có thể gây biến đổi chức năng gan ở các giai đoạn tiến triển.

Lách to (3,4%) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Shah I (61,1%) và Koj D (20,5%).^{3,4} Lách to thường là biểu hiện gián tiếp của tăng áp lực tĩnh mạch cửa hoặc xơ hóa gan.

Chậm phát triển thể chất là hậu quả của tình trạng hạ đường huyết mạn tính, rối loạn chuyển hóa và rối loạn nội tiết tăng trưởng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này là 18,2%, tương đương với nghiên cứu của Shah I (22,2%) và thấp hơn so với nghiên cứu của Koj D (46,2%).^{3,4} Nghiên cứu quốc tế cho thấy, mức độ ảnh hưởng đến tăng trưởng phụ thuộc vào thể bệnh (ví dụ: GSD I thường nặng hơn GSD VI/IX) và thời điểm bắt đầu điều trị bằng chế độ ăn giàu tinh bột hấp hoặc dinh dưỡng đặc hiệu. Một số nghiên cứu gần đây cũng ghi nhận mối liên quan giữa GSD thể gan và thiếu hụt hormon tăng trưởng, giảm mật độ xương, hoặc chậm dậy thì.¹²⁻¹⁵ Những yếu tố này góp phần làm chậm quá trình phát triển thể chất và tăng trưởng chiều cao ở trẻ mắc bệnh. Vì vậy, cần có sự phối hợp giữa các chuyên khoa gan mật, nội tiết và dinh dưỡng trong quá trình theo dõi lâu dài.

Các triệu chứng ít gặp như vàng da (4,5%), tiêu chảy (1,1%) và co giật (1,1%) ghi nhận với tần suất thấp, phù hợp với đặc điểm bệnh học của nhóm thể gan. Trong khi vàng da có thể liên quan đến tăng bilirubin nhẹ hoặc tổn thương tế bào gan mạn tính. Tiêu chảy phản ánh rối loạn chuyển hóa hoặc viêm ruột mạn tính, đặc biệt trong GSD Ib. Co giật là biểu hiện cấp tính của hạ đường huyết nặng.

Tăng AST và ALT chiếm tỷ lệ rất cao, lần lượt là 98,9% và 100%. Tỷ lệ tăng transaminase trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả của Shah I và cộng sự, ghi nhận AST

tăng 94,4% và ALT tăng 100%.³ Beyzaei Z và cộng sự (2021) cũng báo cáo tăng AST và ALT ở tất cả các bệnh nhân.¹¹ Một nghiên cứu khác ghi nhận tỷ lệ tăng AST (95,5%) và ALT (84,8%).⁴ Điều này chứng tỏ hầu hết bệnh nhân GSD đều có tổn thương tế bào gan. AST và ALT là các enzym nội bào đặc trưng của tế bào gan, có vai trò trong chuyển hóa acid amin, khi tế bào gan bị tổn thương, các enzym này được giải phóng vào máu, làm tăng nồng độ huyết thanh.

Tăng lactat là một trong những biểu hiện thường gặp nhất, xuất hiện ở toàn bộ bệnh nhân GSD I và phần lớn bệnh nhân GSD III và VI. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu của Xu N (2022) và Lu SQ (2020), đều ghi nhận tăng lactat huyết thanh ở phần lớn bệnh nhân GSD Ia và VI.^{16,17} Tăng triglycerid (48,3%), tăng cholesterol (27,9%) thấp hơn so với nghiên cứu của Beyzaei Z và cộng sự (2021), ghi nhận tăng triglyceride (64%), tăng cholesterol toàn phần (64%).¹¹ Tăng acid uric gặp với tần suất cao, đặc biệt ở GSD III, GSD VI, GSD IXa, liên quan đến cạnh tranh bài tiết giữa lactat và urat tại ống thận. LDH tăng được ghi nhận ở phần lớn các thể bệnh. Hạ glucose máu gặp chủ yếu ở các thể GSD I, III, VI và IX. AFP tăng nhẹ, xuất hiện rải rác ở một số trường hợp GSD I và VI, không có khối u gan, gợi ý quá trình tái tạo tế bào gan, cần theo dõi lâu dài nguy cơ phát triển thành u gan, ung thư gan. Amoniac (NH_3) nhìn chung không tăng đáng kể. Tăng lactat, triglycerid, transaminase, acid uric và LDH là các bất thường sinh hóa điển hình trong GSD, có giá trị định hướng chẩn đoán và theo dõi tiến triển bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, siêu âm cho thấy gan to chiếm tỷ lệ 95,5%, lách to chiếm 6,8%. Kết quả siêu âm ghi nhận gan to tương đồng với nghiên cứu của Kor D (2025), gan to chiếm tỉ lệ 93,9% và tình trạng lách to chiếm 20,5%.⁴ Trong một nghiên cứu trên 11 bệnh

nhân GSD VI, tất cả đều có gan to, không ghi nhận hiện tượng tăng âm gan hay lách to.¹⁷ Tương tự, trong một nghiên cứu khác trên bệnh nhân GSD loại VI, gan to chiếm 96% và lách to chiếm 4,8%. Nghiên cứu về bệnh nhân GSD loại IX, gan to được báo cáo ở 93% bệnh nhân IXa, 94% bệnh nhân IXb và 100% bệnh nhân IXc. Tương tự, một nghiên cứu trước đây đã báo cáo tỷ lệ gan to là 80% ở các bệnh nhân mắc GSD thể gan.⁴

Bệnh nhân được sinh thiết gan ở độ tuổi trung vị là 3 tuổi (IQR: 1,5 - 3,7 tuổi), dao động từ 11 tháng đến 7,5 tuổi. Kết quả mô bệnh học ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có xơ gan chiếm 36,8%. Các bệnh nhân có triệu chứng xơ gan đều thuộc các type GSD IIIa (1/2), VI (2/6) và IX (2/5), tỷ lệ này tương đối cao so với nghiên cứu của Kor D (2025), xơ gan (13,6%).⁴ Nghiên cứu của Kalkan Ucar S (2025) về GSD VI và IX, báo cáo tỷ lệ xơ gan lần lượt là 50% và 29%.¹⁸ Mặc dù GSD Ia thường được xem là ít tiến triển tới xơ gan hơn các thể khác, nhưng hiện tượng này vẫn có thể xảy ra và mức độ có sự khác biệt theo tuổi.¹⁹ Theo nghiên cứu của Halaby CA (2019), mặc dù aminotransferase gan có xu hướng bình thường hóa theo tuổi, các bệnh nhân thể GSD III có thể sẽ có triệu chứng xơ gan sớm (trung bình 1,25 tuổi), dù việc điều trị bằng chế độ ăn uống, các biến chứng gan lâu dài vẫn xuất hiện.²⁰ GSD VI và IX được coi là nhẹ về mặt lâm sàng, nhưng những thay đổi mô học mãn tính ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau có thể được quan sát thấy trong tất cả các mẫu sinh thiết gan.²¹ Điều này cho thấy xơ gan có thể xuất hiện ở bất cứ loại GSD và thời điểm thực hiện sinh thiết.

Tổn thương thoái hóa tế bào gan phồng to, bào tương sáng được ghi nhận ở 15 trong số 19 bệnh nhân (78,9%). Các nghiên cứu trước đây cũng báo cáo các đặc điểm tương tự. Liang Y (2020) ghi nhận ở GSD IIIa, tế bào chất của

tế bào gan bị hòa tan và tăng các hạt glycogen (8/8 bệnh nhân), trong khi ở GSD IXa, cấu trúc tế bào chất biến mất ở 3 trong số 6 bệnh nhân kèm lắng đọng glycogen.⁹ Nhuộm PAS dương tính (68,4%), phản ánh sự tích tụ glycogen trong tế bào gan. Liang Y (2020) ghi nhận 5 trong số 9 bệnh nhân GSD Ia, tất cả các bệnh nhân GSD IIIa và 4 trong số 6 bệnh nhân GSD IXa có nhuộm PAS dương tính, cho thấy tỷ lệ dương tính rất cao ở các loại GSD liên quan đến glycogen gan.⁹ Điều này chứng tỏ tổn thương tế bào gan và nhuộm PAS dương tính là dấu hiệu mô học phổ biến và có giá trị chẩn đoán trong GSD gan. Tổn thương viêm chiếm 68,4%, nghiên cứu của Liang Y và cộng sự cũng ghi nhận sự hiện diện của viêm nhẹ kèm theo xơ hóa khu vực ở GSD IIIa.⁹ Tỷ lệ viêm trong nghiên cứu của chúng tôi tương đối cao, có thể liên quan đến giai đoạn tiến triển bệnh khi sinh thiết được thực hiện, hoặc phản ánh sự hiện diện của tổn thương đồng thời do nhiễm trùng hoặc rối loạn chuyển hóa. Việc đánh giá viêm trong sinh thiết gan ở GSD là cần thiết để dự báo nguy cơ tiến triển xơ hóa.

Nghiên cứu được thực hiện tại một trung tâm nên có thể chưa phản ánh đầy đủ đặc điểm của toàn bộ quần thể bệnh nhân GSD. Số lượng bệnh nhân ở một số thể hiếm như GSD I và GSD IV còn ít, làm hạn chế khả năng so sánh giữa các nhóm. Thiết kế hồi cứu - tiến cứu khiến dữ liệu không hoàn toàn đầy đủ, một số xét nghiệm và đánh giá chỉ được thực hiện ở một phần bệnh nhân. Nghiên cứu cũng chưa phân tích sâu mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình, đồng thời chưa theo dõi được các kết cục dài hạn như tiến triển xơ gan, ung thư gan hay chiều cao trưởng thành.

V. KẾT LUẬN

Bệnh tích lũy glycogen thể gan là các rối loạn chuyển hóa di truyền về chuyển hóa glycogen, hiếm gặp trên thế giới, có biểu hiện lâm sàng

dễ bị nhầm lẫn với các bệnh lý gan mạn tính khác. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận các thể GSD type I, III, IV, VI và GSD type IX với tỷ lệ lần lượt là 9,1%, 15,9%, 2,3%, 30,7%, 32,9%. Bệnh thường xuất hiện khá sớm với biểu hiện thường gặp là gan to, chậm phát triển thể chất và có tới 17% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu thuộc các gia đình có nhiều người bị GSD. Các triệu chứng cận lâm sàng thường gặp nhất gồm tăng AST (98,9%), ALT (100%), LDH (81,4%), acid uric (69,0%), cholesterol (27,9%), triglycerid (48,3%). Tỷ lệ xơ gan trên mô bệnh học ở các bệnh nhân được sinh thiết gan chiếm tới 36,8% phản ánh mức độ tổn thương gan mạn tính và sự tiến triển kéo dài của bệnh. Cần xem xét chẩn đoán GSD ở các bệnh nhân có gan to và enzyme gan tăng kéo dài không rõ nguyên nhân, theo dõi và điều trị các biến chứng lâu dài của bệnh. Kết quả nghiên cứu đóng góp một số các ghi nhận về kiểu hình và các thể GSD gây tổn thương gan ở trẻ em Việt nam, góp phần nâng cao khả năng chẩn đoán sớm, theo dõi và quản lý bệnh nhi mắc GSD thể gan.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Cần tăng cường tầm soát GSD thể gan những ở trẻ có gan to, enzym gan tăng kéo dài không rõ nguyên nhân. Đề xuất triển khai xét nghiệm di truyền thường quy cho các trường hợp nghi ngờ GSD tại các trung tâm lớn. Cần có nghiên cứu tiếp theo về kiểu gen, kiểu hình, hiệu quả điều trị can thiệp dinh dưỡng, dự phòng xơ gan và đánh giá hậu quả lâu dài của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: an update. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(25): 3932-3946.
2. Saltik IN, Özen H, Ciliv G, et al. Glycogen storage disease type Ia: frequency and clinical course in Turkish children. *Indian J Pediatr*.

2000; 67(7): 497-501.

3. Shah I, Tolani D, Shetty N, Karkare V. Prevalence and clinical profile of glycogen storage diseases in children from Western India. *Clin Exp Hepatol*. 2020; 6(1): 9-12.

4. Kor D, Bulut FD, Köşeci B, et al. Clinical features and rare complications in 132 patients with hepatic glycogenosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2025; 20(1): 398.

5. Nguyễn Phạm Anh Hoa. Bệnh gan chuyển hóa ở trẻ em. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021; 498(1): 144-149. doi:10.51298/vmj.v498i1.57.

6. Kishnani PS, Austin SL, Abdenur JE, et al. Diagnosis and management of glycogen storage disease type I: a practice guideline of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2014; 16(11): e1-e29.

7. Tagliaferri F, Massese M, Russo L, et al. Hepatic glycogen storage diseases type 0, VI, and IX: description of an Italian cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2022; 17(1): 285.

8. Vega AI, Medrano C, Navarrete R, et al. Molecular diagnosis of glycogen storage disease and disorders with overlapping clinical symptoms by massive parallel sequencing. *Genet Med*. 2016; 18(10): 1037-1043.

9. Liang Y, Du C, Wei H, et al. Genotypic and clinical analysis of 49 Chinese children with hepatic glycogen storage diseases. *Mol Genet Genomic Med*. 2020; 8(10): e1444.

10. Sperb-Ludwig F, Pinheiro FC, Bettio Soares M, et al. Glycogen storage diseases: twenty-seven new variants in a cohort of 125 patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2019; 7(11): e877.

11. Beyzaei Z, Ezgu F, Geramizadeh B, et al. Clinical and genetic spectrum of glycogen storage disease in Iranian population using targeted gene sequencing. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 7040.

12. Jacoby JT, Bento dos Santos B, Nalin T, et al. Bone mineral density in patients with hepatic glycogen storage diseases. *Nutrients*. 2021; 13(9): 2987.

13. Melis D, Pivonello R, Parenti G, et al. The growth hormone-insulin-like growth factor axis in glycogen storage disease type 1: evidence of different growth patterns and insulin-like growth factor levels in patients with glycogen storage disease type 1a and 1b. *J Pediatr*. 2010; 156(4): 663-670.e1.

14. Hodax JK, Uysal S, Quintos JB, Phornphutkul C. Glycogen storage disease type IX and growth hormone deficiency presenting as severe ketotic hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30(2): 247-251.

15. Rossi A, Simeoli C, Pivonello R, et al. Endocrine involvement in hepatic glycogen storage diseases: pathophysiology and implications for care. *Rev Endocr Metab Disord*. 2024; 25(4): 707-725.

16. Xu N, Han X, Zhang Y, et al. Clinical features of gout in adult patients with type Ia glycogen storage disease: a single-centre retrospective study and a review of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24(1): 58.

17. Lu S-Q, Feng J-Y, Liu J, Xie X-B, Lu Y, Abuduxikuer K. Glycogen storage disease type VI can progress to cirrhosis: ten Chinese patients with GSD VI and a literature review. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020; 33(10): 1321-1333.

18. Kalkan Uçar S, Elek A, Yazıcı H, et al. Nutritional management and geno-phenotyping of clinical nutrition in patients with glycogen storage diseases type VI and IX. *Eur J Clin Nutr*. 2025; 79: 1-8.

19. Göğüş S, Koçak N, Ciliv G, et al. Histologic features of the liver in type Ia glycogen storage disease: comparative study between different

age groups and consecutive biopsies. *Pediatr Dev Pathol.* 2002;5(3):299-304.

20. Halaby CA, Young SP, Austin S, et al. Liver fibrosis during clinical ascertainment of glycogen storage disease type III: a need for improved and systematic monitoring. *Genet*

Med. 2019;21(12):2686-2694.

21. Degraasi I, Deheragoda M, Creegen D, et al. Liver histology in children with glycogen storage disorders type VI and IX. *Digestive and Liver Disease.* 2021;53(1):86-93.

Summary

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF HEPATIC - TYPE GLYCOGENOSIS IN CHILDREN AT VIETNAM NATIONAL CHILDREN HOSPITAL, 2014 - 2025

This study aimed to describe the clinical and laboratory characteristics of hepatic-type glycogen storage disease (GSD) in children at the National Children's Hospital from 2014 to 2025. A descriptive study was conducted on 88 children with hepatic-type glycogen storage disease. The results showed a male-to-female ratio of 61/27. The median age at diagnosis was 2.5 years old (*IQR: 1.5 - 3.8*). The most common types included GSD IX (32.9%), GSD VI (30.7%), and GSD III (15.9%). Typical clinical manifestations consisted of hepatomegaly (94.3%) and growth retardation (18.2%). The main laboratory abnormalities included elevated AST levels (98.9%), elevated ALT levels (100%), elevated LDH levels (81.4%), elevated lactate levels (71.8%), elevated uric acid levels (69%), elevated triglyceride levels (48.3%), elevated cholesterol levels (27.9%), and hypoglycemia (27.9%). Ultrasound findings revealed hepatomegaly in 95.5% of patients and splenomegaly in 6.8%. Histopathology was characterized by swollen hepatocytes with clear cytoplasm and positive PAS staining.

Keywords: Glycogen storage disease, Hepatic glycogenosis, Inborn errors of metabolism, Children.