

# BỆNH WILSON BIỂU HIỆN BỞI CÁC TRIỆU CHỨNG TÂM THẦN KINH: BÁO CÁO CA BỆNH

Phùng Thị Thúy Hằng<sup>1</sup>, Lê Việt Sơn<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thanh Tâm<sup>1</sup>  
Nguyễn Thị Phương Loan<sup>1</sup>, Vũ Văn Hoài<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Bích<sup>1</sup>  
Nguyễn Văn Giáp<sup>2</sup>, Phạm Thị Phương<sup>2</sup>  
Hoàng Trường Sơn<sup>2</sup> và Bùi Văn Sơn<sup>2,✉</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Bạch Mai

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

*Wilson là bệnh rối loạn chuyển hóa đồng, di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, do đột biến gen ATP7B trên cánh dài nhiễm sắc thể số 13 (13q14.3) gây ra. Wilson là một bệnh hiếm, tần suất gặp 1/30000 đến 1/50000 trẻ. Với tỷ lệ này ước tính ở Việt Nam có khoảng hơn 2000 bệnh nhân mắc bệnh này. Tuy nhiên con số bệnh nhân đã được chẩn đoán ít hơn rất nhiều lần so với số mắc bệnh, chúng tôi mô tả một trường hợp bệnh nhân với các biểu hiện tâm thần kinh không điển hình, với triệu chứng đa dạng khi được phát hiện và điều trị kịp thời thì đáp ứng tốt với điều trị.*

**Từ khóa:** Bệnh Wilson, triệu chứng tâm thần kinh.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Wilson là một rối loạn di truyền hiếm gặp do đột biến lặn gen ATP7B trên cánh dài nhiễm sắc thể số 13 gây rối loạn chuyển hóa đồng, được đặc trưng bởi sự lắng đọng đồng quá mức trong gan, não và các mô khác.<sup>1,2</sup> Bệnh gây ảnh hưởng đến 1 trên 30.000 đến 50.000 người, tỷ lệ mắc ở nam và nữ là như nhau, độ tuổi thông thường phát hiện bệnh là từ 4 đến 40 tuổi, tuổi trung bình từ 15 - 20 tuổi, nhưng rối loạn này cũng đã được ghi nhận ở trẻ nhỏ 3 tuổi cũng như người lớn 70 tuổi, trường hợp rất hiếm đã được báo cáo ở một phụ nữ 72 tuổi.<sup>1-3</sup>

Do sự tích tụ đồng xảy ra ở nhiều cơ quan dẫn đến biểu hiện của bệnh rất đa dạng, người bệnh thường được phát hiện từ các biểu hiện tại gan, hệ thần kinh và tâm thần. Các biểu hiện về gan phổ biến là các triệu chứng của suy gan hoặc xơ gan, các biểu hiện về mặt tâm thần bao

gồm thay đổi tính cách, mất ngủ, trầm cảm, các biểu hiện về thần kinh gồm co giật, co cứng, múa giật. Các triệu chứng tâm thần kinh là một trong những triệu chứng thường gặp ở bệnh nhân Wilson, ước tính có khoảng 50% người bệnh có các triệu chứng về thần kinh hoặc tâm thần.<sup>2</sup> Tuy nhiên, các triệu chứng này khó được phát hiện và hay bị nhầm lẫn dẫn đến làm chậm quá trình chẩn đoán và điều trị bệnh. Trong bài báo này chúng tôi mô tả một trường hợp người bệnh nữ, 25 tuổi mắc bệnh Wilson với triệu chứng nổi bật về mặt tâm thần, thần kinh.

## II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Người bệnh nữ, 25 tuổi, tiền sử sử dụng bóng cười không thường xuyên cách 2, hơn 1 năm gần đây không còn sử dụng, ngoài ra tiền sử khỏe mạnh. Tiền sử gia đình chưa phát hiện bệnh lý chuyển hóa, di truyền. Tính cách trước khi mắc bệnh vui vẻ, hòa đồng, dễ sẻ chia. Hoàn cảnh gia đình và các mối tương tác xã hội đều tốt.

Bệnh diễn biến 3 năm nay, người bệnh khởi phát với biểu hiện thay đổi tính tình, hay cáu

Tác giả liên hệ: Bùi Văn Sơn

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: buivansan@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 20/06/2022

Ngày được chấp nhận: 06/08/2022

gắt, bàn tay trái có những lúc co lại không tự chủ, khó cầm nắm đồ vật, các biểu hiện chủ yếu ở ngón 3,4,5 bàn tay trái, các biểu hiện này lúc tăng lúc giảm. Người bệnh không chú ý nhiều, không đi khám bệnh.

Cách vào viện 6 tháng, các biểu hiện nặng nề hơn, kiểm soát cảm xúc kém, lời nói thay đổi (nói nhanh, nghe không rõ ràng), tái trái co quắp nhiều vùng bàn tay, có các cơn gồng cứng tay chân, trong cơn người bệnh tỉnh táo, tay chân vận động khó khăn hơn, ảnh hưởng đáng kể (hình 1). Các biểu hiện có một số lúc thuyên giảm. Người bệnh đã khám các chuyên khoa thần kinh, cơ xương khớp (06/2021), các kết quả MRI sọ não, chụp khớp cổ tay trái không phát hiện thương tổn, điều trị không thuyên giảm.

Cách vào viện 3 tháng, các cơn gồng cứng xuất hiện ngày càng nhiều, đi lại khó khăn (phải có người hỗ trợ), giọng nói khó nghe hơn. Người bệnh được nhập Viện Sức khỏe Tâm thần - Bệnh viện Bạch Mai, theo dõi rối loạn phân ly vận động (08/2021), điều trị tâm lý, tập luyện liệu pháp và thuốc chống trầm

cảm, vận động cải thiện hơn, tuy nhiên các cơn gồng cứng chi dưới vẫn xảy ra nhiều, đi lại khó khăn hơn trước. Hội chẩn các chuyên khoa cơ xương khớp, thần kinh không can thiệp gì theo chuyên khoa, được cho ra viện với tình trạng cải thiện ít.

Các biểu hiện về mặt vận động và cảm xúc nặng lên, tay phải vận động kém, bàn tay trái co quắp liên tục, chân phải duỗi cứng, đi lại cần phải hỗ trợ. Bệnh nhân nhập Viện Sức khỏe Tâm thần điều trị. Người bệnh được chẩn đoán: Theo dõi giai đoạn trầm cảm. Sau điều trị 15 ngày tình trạng không cải thiện. Được làm thêm một số xét nghiệm chẩn đoán bệnh thực tổn cho kết quả:

- Định lượng Ceruloplasmin: Ceruloplasmin 3 mg/dl (bình thường 20 - 60).

- Định lượng FT4, TSH huyết thanh: 14,9 pmol/L và 3,9 mUI/L.

- Xét nghiệm AST, ALT huyết thanh: 18 và 29 UI/L.

- Ure, Creatinin: 3,6 mmol/L và 61 mcmmol/L.

**CK toàn phần: 186 UI/L**

#### Công thức máu:

Hồng cầu: 3.99 T/L,  
Hb: 116 g/L

Tiểu cầu: 329 G/L

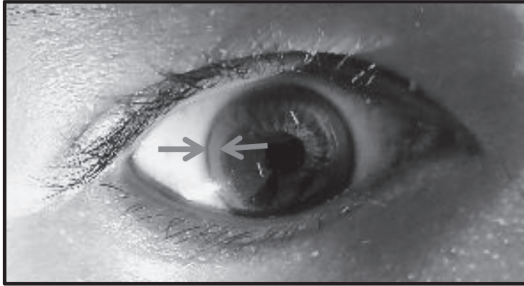
Bạch cầu: 9.25 G/L  
% bạch cầu trung tính: 67,3

Soi đáy mắt: Đĩa thị rõ, mao mạch máu võng mạc không thấy tổn thương, 2 mắt vòng Keyser Flecher rõ (Hình 2)

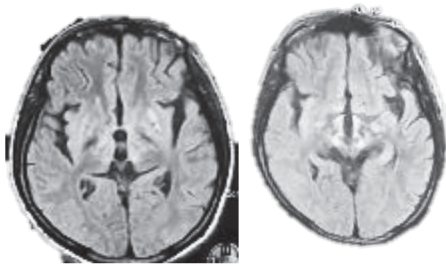
MRI sọ não không tiêm thuốc đối quang từ: Hình ảnh tổn thương nhân bào, cuống não, nhân đỏ, liềm đen 2 bên.



**Hình 1. Sự biến dạng bàn tay do thay đổi trương lực cơ gấp các ngón tay, cơ gấp cổ tay, cơ duỗi bàn chân 2 bên**



**Hình 2. Hình ảnh vòng Kayser-Flecher**



**Hình 3. Một vài hình ảnh tổn thương trên cộng hưởng từ sọ não**

### III. BÀN LUẬN

Bệnh Wilson là một bệnh lý di truyền gây ra sự rối loạn hoạt động chuyển hóa đồng, dẫn đến sự dư thừa đồng trong cơ thể, ban đầu lắng đọng ở gan và gây rối loạn chức năng gan, về sau các phân tử này đi vào tuần hoàn và lắng đọng vào các hệ cơ quan khác nhau, đặc biệt là hệ thần kinh trung ương và mắt. Triệu chứng điển hình là khởi phát ở tuổi từ 4 - 40, phát hiện vòng Kayser Flecher, giảm nồng độ Ceruloplasmin huyết thanh. Ở người bệnh của chúng tôi thỏa mãn cả 3 điều kiện trên.

Triệu chứng tâm thần kinh: Các biểu hiện tâm thần như dễ xúc động, bốc đồng, ức chế và hành vi tự gây thương tích; các biểu hiện thần kinh như khó nói, tiết nhiều nước bọt, mất điều hòa, tương mạo như mặt nạ, vụng về với bàn tay và thay đổi tính cách. Các biểu hiện muộn (thường ít gặp do hiện nay được chẩn đoán và điều trị sớm hơn) bao gồm loạn trương lực cơ, liệt cứng, co giật lớn, cứng và co cứng.<sup>2</sup>

#### **Người bệnh được chẩn đoán**

Rối loạn cảm xúc thực tổn/ bệnh Wilson.

#### **Điều trị**

- Penicilliamin 300mg/ ngày.
- Meloxicam 7,5mg/ ngày.
- Về mặt tâm thần, người bệnh được điều trị:
  - + Fluvoxamine 200mg/ ngày,
  - + Stresam 50mg/ ngày,
  - + Clozapine 100mg/ ngày.

Người bệnh được cho ra viện và khám lại sau 1 tháng.

Sau 1 tháng người bệnh khám lại, tình trạng cảm xúc và vận động được cải thiện, tay phải có thể vận động bình thường, tay trái còn co quắp, 2 chân vận động tốt hơn, dáng đi được cải thiện.

Người bệnh của chúng tôi biểu hiện chủ yếu các rối loạn về mặt tâm thần và thần kinh với các triệu chứng dễ xúc động, bốc đồng, khó nói, mất điều hòa vận động, co cứng bàn tay trái, chân phải, giảm điều hòa vận động tứ chi.

Các triệu chứng suy giảm chức năng gan, xơ gan như vàng da, cổ trướng, xuất huyết tiêu hóa, sao mạch, lòng bàn tay son, xuất huyết đa tạng. Khoảng 50% người bệnh WD có biểu hiện của bệnh gan. Biểu hiện của gan có thể thay đổi: xét nghiệm chức năng gan bất thường không có triệu chứng, hình ảnh viêm gan mãn tính, xơ gan và suy gan cấp tính. Tương tự, mô học có một số kiểu khác nhau: thay đổi nhẹ không đặc hiệu, nhiễm mỡ hoặc viêm gan nhiễm mỡ, viêm gan mãn tính và viêm gan cấp tính.<sup>4</sup>

Các triệu chứng về huyết học như thiếu máu tan máu là một biến chứng đã được công nhận, nhưng hiếm gặp (10% - 15%) của bệnh. Tán huyết nội mạch cấp tính do coombs âm tính thường xảy ra nhất do hậu quả của quá trình

oxy hóa gây tổn thương hồng cầu bởi nồng độ đồng cao hơn. Bất kỳ người bệnh nào bị suy gan cấp với tán huyết nội mạch với Coombs âm tính, tăng nhẹ aminotransferase huyết thanh và phosphatase kiềm trong huyết thanh thấp hoặc tỷ lệ phosphatase kiềm trên bilirubin dưới 2 đều phải được xem xét để chẩn đoán bệnh Wilson.<sup>2</sup>

Các triệu chứng về cơ xương khớp như giảm tỷ trọng xương, loãng xương, nhuyễn xương, còi xương, gãy xương tự phát, viêm đa khớp và thoái hóa khớp sớm, chủ yếu ở cột sống và các khớp lớn, các khớp thường bị ảnh hưởng nhất là khớp gối và khớp cổ tay.<sup>2,5</sup> Ngoài ra, sự biến dạng của các khớp có thể do tư thế loạn vận động của bàn tay hoặc bàn chân do ảnh hưởng bởi loạn trương lực cơ.<sup>5</sup>

Rối loạn chức năng thận thường bị bỏ qua do biểu hiện nhẹ. Suy giảm chức năng của ống thận có thể gây ra nhiễm toan hoặc axit amin niệu, và sự xuất hiện của sỏi tiết niệu đã được báo cáo. Mức độ cao của canxi trong nước tiểu là do sự suy giảm tái hấp thu ở phần xa của ống thận và canxi được giải phóng từ xương. Hậu quả của tăng calci niệu là sỏi đường tiết niệu, với sỏi thận được báo cáo ở khoảng 16% người bệnh. Nồng độ urê, creatinin và axit uric máu tăng cao. Tăng nồng độ urê và creatinin máu xảy ra thường xuyên hơn ở những người bệnh có các biểu hiện thần kinh so với các nhóm khác. Các tác giả cho rằng nó phản ánh sự lắng đọng đồng trong thận. Hội chứng gan thận có thể xảy ra sau khi điều trị bằng thuốc lợi tiểu thường gặp ở người suy gan và nó được chẩn đoán khi không có bệnh thận nguyên phát.<sup>5</sup>

Dấu hiệu nhãn khoa điển hình nhất là Kayser-Fleischer (KF) vòng được hình thành do sự lắng đọng đồng trong màng Descemet của giác mạc. Các vòng KF thường xảy ra ở cả hai mắt, có màu từ vàng lục đến nâu và có ở hầu hết các người bệnh biểu hiện thần kinh, 50% người bệnh có biểu hiện gan và 20 - 30% không có triệu chứng.<sup>5</sup> Vòng KF không gây giảm thị lực, chúng có thể biến mất khi điều trị ổn định và xuất hiện trở lại khi bệnh tiến triển.<sup>6</sup> Phương pháp tiêu chuẩn bắt buộc để đánh giá vòng KF là kiểm tra bằng đèn khe, đặc biệt trong giai đoạn đầu trừ khi những người bệnh ở giai đoạn bệnh nặng, có thể nhìn thấy bằng mắt thường.<sup>5,6</sup>

Người bệnh của chúng tôi biểu hiện chủ yếu các rối loạn về mặt tâm thần, thần kinh và nhãn khoa với các triệu chứng dễ xúc động, bốc đồng, khó nói, mất điều hòa vận động, co cứng bàn tay trái, chân phải, giảm điều hòa vận động tứ chi, biểu hiện vòng Keyser- Fleischer ở 2 mắt rõ. Chưa phát hiện các dấu hiệu lâm sàng tổn thương các cơ quan gan, thận- tiết niệu, huyết học.

Người bệnh có vòng Kayser-Fleischer cùng với mức ceruloplamsmin huyết thanh < 20mg/dl và bài tiết đồng qua nước tiểu > 40 mcg/24 giờ có thể chẩn đoán bệnh Wilson, tuy nhiên phải loại trừ các bệnh lý gan mạn tính khác có thể gây tăng nồng độ đồng trong gan (viêm gan tự miễn, suy gan nặng trong bệnh gan tiến triển, bệnh celiac), bên cạnh đó, cần làm thêm các cận lâm sàng để xác định các biến chứng của bệnh.<sup>2</sup>

**Bảng 1. Các xét nghiệm tiêu chuẩn được sử dụng để chẩn đoán bệnh Wilson<sup>2</sup>**

Tham số	Bình thường	Wilson
Caeruloplasmin huyết thanh	20 - 40 mg/dl	< 20 mg/dl
Đồng nước tiểu	< 40 mcg/ 24 giờ	> 100 mcg/ 24 giờ
Đồng gan	15 - 55 mcg/g trọng lượng khô	> 250 mcg/g trọng lượng khô*

Tham số	Bình thường	Wilson
Vòng Kayser-Fleischer	Không có	Hầu như luôn xuất hiện ở người bệnh có biểu hiện thần kinh
Hình ảnh não (MRI)	Bình thường	Có thể bất thường

#### \*Tiêu chuẩn vàng

Ở người bệnh của chúng tôi, kết quả ceruloplasmin là 30mg/l, có vòng Keyser-Fleischer, hình ảnh MRI có hình ảnh tổn thương

nhân bào, cuống não, nhân đỏ, liềm đen 2 bên. Chưa có tổn thương gan phát hiện được trên siêu âm và qua xét nghiệm máu.

## IV. KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả một trường hợp người bệnh nữ 25 tuổi bị bệnh Wilson với biểu hiện chủ yếu về tâm thần, thần kinh, nhãn khoa và không có biểu hiện rõ rệt về tổn thương về gan cũng như các hệ cơ quan khác. Các kết quả thăm khám ban đầu cũng như kết quả chụp cộng hưởng từ sọ não đều không phát hiện được bất thường cho đến khi rối loạn về mặt thần kinh rõ rệt, gây khó khăn cho chẩn đoán ban đầu, làm chậm việc điều trị sớm cho người bệnh.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chaudhry HS, Anilkumar AC. Wilson Disease. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed August 1, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441990/>.
2. Richard K Gilroy. Wilson Disease: Practice Essentials, Background, Etiology. Accessed

August 2, 2022. <https://emedicine.medscape.com/article/183456-overview>.

3. Cao C, Colangelo T, Dhanekula RK, et al. A Rare Case of Wilson Disease in a 72-Year-Old Patient. *ACG Case Rep J*. 2019; 6(3): e00024. doi:10.14309/crj.0000000000000024.

4. Guindi M. Wilson disease. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2019; 36(6): 415-422. doi:10.1053/j.semmp.2019.07.008.

5. Dzieżyc-Jaworska K, Litwin T, Członkowska A. Clinical manifestations of Wilson disease in organs other than the liver and brain. *Ann Transl Med*. 2019; 7(Suppl 2): S62. doi: 10.21037/atm.2019.03.30

6. Pandey N, John S. Kayser-Fleischer Ring. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2022. Accessed August 2, 2022. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459187/>.

## Summary

# WILSON DISEASE MANIFESTATIONS BY NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS: A CASE REPORT

Wilson's disease is a disorder of copper metabolism, autosomal recessive inherited, due to ATP7B gene mutation on the long arm of chromosome 13 (13q14.3). Wilson is a rare disease, with a prevalence of 1/30000 to 1/50000 children. With this rate, it is estimated that there are more than 2000 patients with this disease in Vietnam. However, the number of diagnosed patients is many times less than the projected number. In this number, we describe a patient with atypical neuropsychiatric manifestations, with diverse symptoms when diagnosed and treated promptly, responded well to treatment.

**Keywords:** Wilson Disease, Neuropsychiatric symptoms.