

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP BỆNH THOÁI HOÁ GAN - NHÂN ĐẬU

BS. NGUYỄN ANH TÀI

BỆNH SỬ:

Bệnh nhân nữ 21 tuổi (I.T.H.T), làm ruộng, địa chỉ Chợ gạo-Tiền giang; nhập viện ngày 04/11/1996 vì nói khó, đi đứng khó, run tay chân. Hai tháng trước nhập viện xuất hiện run tay phải, ngón chi nhiều hơn gốc chi, ngón cái nhiều hơn các ngón khác, run tăng lên khi chú ý, gắng sức, hoặc là nặng. Đi đứng khó khăn tăng dần, dễ vấp té, các bước đi ngắn dần, đứng dậy từ thế ngồi khó khăn, tay chân cứng dần khó thực hiện các động tác tinh vi, khó viết, dễ sặc khi ăn nhanh. Một tháng sau nói khó dần, lưỡi cử động khó khăn, hay mệt. Bệnh diễn tiến tăng dần. Khám ghi nhận: bệnh nhân thể trạng trung bình, da đen sạm, hơi chậm chạp, còn theo dõi được câu chuyện, giọng nói chậm, loạn vận ngôn (dysarthria), Euphoria, dễ cáu gắt, còn theo dõi được câu chuyện, không ảo giác, hoang tưởng, giảm trí nhớ gần, xa, và giảm khả năng tính toán. Vẽ mặt bất động, ít biểu lộ cảm xúc, đi không vững, bước đi ngắn, có khuynh hướng ngã về phía trước, run ngón chi nhiều hơn gốc chi, tăng lên khi xúc động, hoặc chú ý. Trương lực cơ tăng, dấu bánh xe răng cửa, hay chảy nước dãi; lưỡi bất động, không teo lưỡi, không rung giật bó cơ lưỡi. Phản xạ gân cơ đều hai bên, không yếu liệt chi, không phản xạ bệnh lý tháp, không rối loạn cảm giác; dễ chảy máu răng, vàng da niêm nhẹ, gan lách không sờ chạm. Có vài chấm xuất huyết dạng điểm quanh mi mắt. Khám mắt ghi nhận vùng riềng giác mạc hai bên, đặc biệt ở cực trên và dưới có đọng lớp sắc tố màu nâu vàng, và với kính hiển vi sinh học ghi nhận đọng lớp sắc tố màu đồng ở màng Descemet. Tiền căn cách nay bốn (04) năm có một đợt vàng da vàng mắt, tiểu sạm, được chẩn đoán viêm gan siêu vi (kết quả HBsAg âm tính), từ đó bệnh nhân ăn uống khó tiêu với thức ăn mỡ, hay mệt mỏi toàn thân, kinh nguyệt mất dần, da sạm dần đặc biệt hai chân, (đã được loại trừ Addison's disease) Gia đình có anh ruột run trên mười năm, một chị mất cách nay một năm vì sảy thai/ bệnh gan-xuất huyết tiêu hoa, một người anh sạm da từ một năm nay. Tất cả các triệu chứng trên gợi ý một quá trình bệnh lý lan toả não bộ hai bên, đặc biệt vùng hạch nền và có thể cả hệ thống đông máu, và hệ gan mật.

CẬN LÂM SÀN:

Các xét nghiệm thường qui không ghi nhận bất thường trừ tổng phân tích nước tiểu ghi nhận: Protein=25mg%, hồng cầu= 25/qt40, các xét nghiệm về chức năng gan bất thường gồm Prothombin-time=16"3=48,2% (T=12"=100%), HBsAg (+). Siêu âm ghi nhận gan không to, có nhiều ổ phản âm dày rải rác nhiều bên phải, đường kính 20-30 mm, tĩnh mạch cửa không dẫn, đường mật trong gan không dẫn. Kết quả C.T_Scanner

sọ não không ghi nhận thương tổn rõ rệt nào. Bệnh nhân được xét nghiệm định lượng Đồng trong nước tiểu với kết quả: Cu/nước tiểu 24giờ = 0,850mg (>0,1mg).

CHẨN ĐOÁN: *Bệnh thoái hoá di truyền gan-nhân đậu (Wilson's disease).*

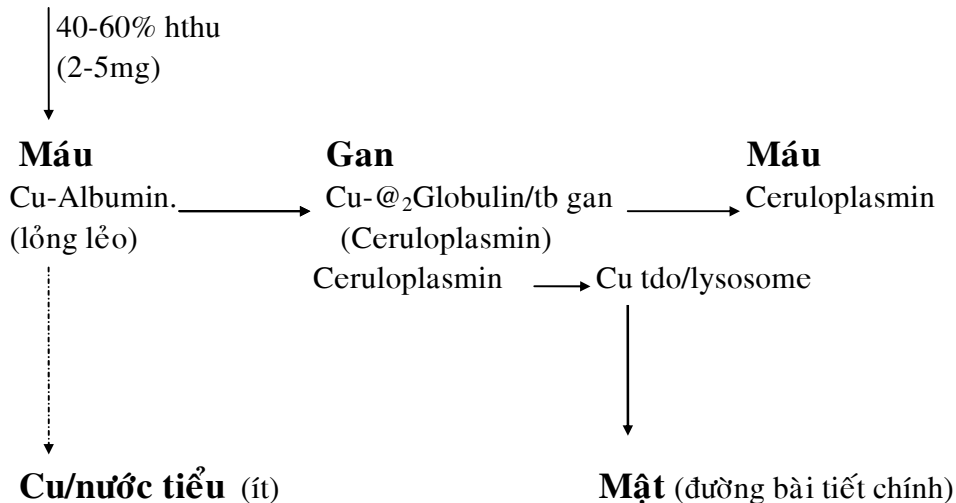
BÀN LUẬN:

Bệnh lần đầu tiên được miêu tả lâm sàng bởi Kinnear-Wilson năm 1912. Đây là bệnh di truyền lặn theo nhiễm sắc thể thường(NST13), được chứng minh liên quan đến sự tích tụ đồng ở gan và não vào năm 1940s. Tần số gene=1/200-1/400; Tỷ lệ bệnh mới hàng năm(incidence)=1/200.000.

Sự khiếm khuyết của gan trong bài tiết đồng qua mật gây tích tụ đồng dẫn đến độc cho gan(1/3 trường hợp biểu hiện bệnh lý gan), não bộ là cơ quan nhạy cảm kế tiếp(2/3 trường hợp có triệu chứng thần kinh hoặc tâm thần). Việc chẩn đoán đặc biệt quan trọng vì có thể điều trị hiệu quả. Bệnh nhân có thể ở một trong bốn nhóm:(1)Triệu chứng thần kinh. (2)Triệu chứng tâm thần và hành vi. (3)Biểu hiện bệnh lý gan. (4)Bệnh nhân chưa biểu hiện triệu chứng. Như vậy chìa khoá để chẩn đoán là đặt ra khả năng của nó đối với các bệnh nhân có các biểu hiện trên (dù nhẹ) sau đó áp dụng các biện pháp lâm sàng và cận lâm sàng khác để chẩn đoán xác định. Và quan trọng không kém là tầm soát các anh chị em ruột để phát hiện và điều trị sớm.Để rõ hơn ta lược sơ lại về chuyển hoá đồng trong cơ thể người bình thường:

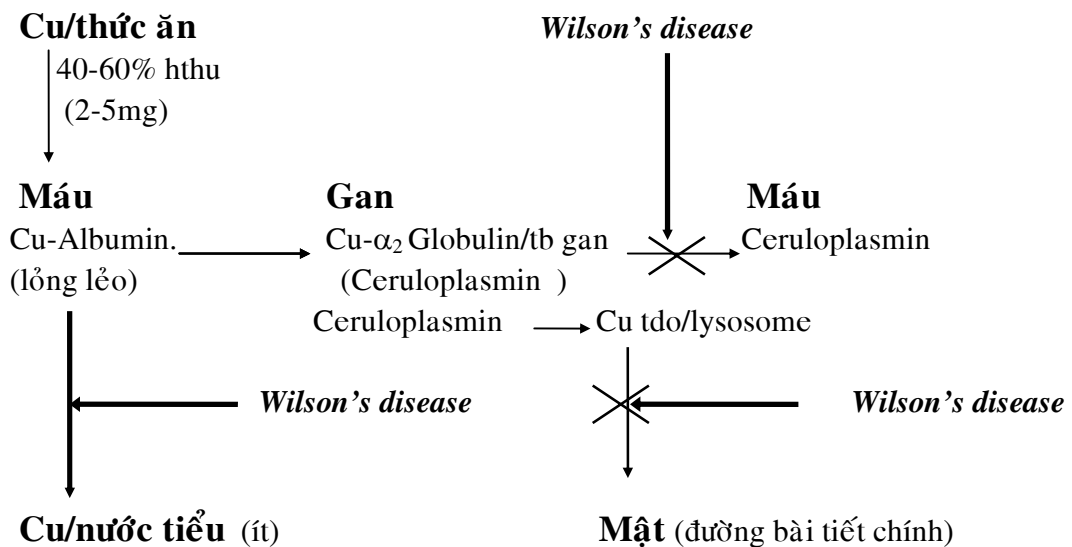
Tổng lượng đồng trong cơ thể:50-150mg.

Cu/thức ăn



Hình 1: chuyển hoá đồng bình thường

Trong bệnh thoái hoá di truyền gan-nhân đậu (Wilson's disease)



Hình 2: chuyển hoá đồng trong bệnh thoái hoá gan- nhân đậu

Trong bệnh Wilson đồng vượt quá khả năng gắn với α_2 globulin của gan gây độc cho gan; lượng Nonceruloplasmin-bound Copper đổ vào hệ tuần hoàn (thường khoảng 5 tuổi) gây tán huyết, thay đổi bệnh lý nơi khác: não, giác mạc, thận, xương, khớp, tuyến phó giáp; tăng bài tiết đồng qua nước tiểu. Như vậy chẩn đoán sinh hoá bệnh Wilson dựa trên:

- (1) Giảm lượng Ceruloplasmin/huyết thanh.
- (2) Tăng lượng đồng trong gan.
- (3) Tăng lượng đồng bài tiết qua nước tiểu.

Giải phẫu bệnh tổn thương các cơ quan:

- (1) Gan: rất nhiều dạng từ thoái hoá mỡ, hoại tử gan khu trú, đến viêm gan cấp, mạn, xơ gan...rất khó phân biệt với do Virus hoặc do thuốc. Hữu ích nhất là định lượng đồng ($>0,2\text{mg/gr}$ trọng lượng khô).
- (2) Thần kinh: gây độc cho tế bào thần kinh, rõ nhất ở hạch nền mà đặc biệt nhân bèo, có thể tạo thành hốc thấy được.
- (3) Giác mạc: Lắng đọng đồng ở màng Descemet = Kayser-fleischer ring.

Triệu chứng lâm sàng rất đa dạng được chia bốn nhóm:

(1)Triệu chứng thần kinh:Thường là các bất thường về vận động -Theo Starosta-Rubinstein (Arch Neurol1987,44:365-370) đánh giá ở 31BN Wilson có các biểu hiện thần kinh (bảng 1) :

Bảng 1: Các dấu hiệu thần kinh trong 31 bệnh nhân Wilson

Các dấu hiệu TK	%BN	BN L.T.H.T
Loạn vận ngôn (Dysarthria)	97	+
Loạn trương lực (Dystonia)	65	-
Mất liên động (Dysdiadochokinesia)	58	-
Gồng cứng tăng trương lực (Rigidity)	52	+
Tư thế bất thường (Posture abnormality)	42	+
Dáng đi bất thường (Gait abnormality)	42	+
Biểu hiện nét mặt bất thường (Facial expression abnormality)	39	+
Run (Tremor)	32	+
Tăng phản xạ gân cơ (Increased deep tendon reflexes)	29	-
Chảy nước dãi (Drooling)	23	+
Chậm vận động (Bradykinesia)	19	+
Motor impersistence	19	-
Dấu giải phóng thùy trán (Frontal release signs)	19	-
Yếu liệt chi (Paresis)	16	-
uá vờn (Athetosis)	10	-
Dấu bệnh lý tháp (Babinski's sign)	10	-
Rối loạn cảm giác (Sensory deficit)	3	-

(2)Triệu chứng tâm thần và hành vi:Có thể là những hành vi không thích hợp, hoặc các biểu hiện tâm thần không phân biệt với tâm thần phân liệt hoặc hưng trầm cảm-Theo Akil M, Schwart JA (J.Neuropsychiatry 1991; 3:377-382) đánh giá ở 24BN Wilson có các biểu hiện tâm thần (bảng 2):

Bảng 2: Các triệu chứng tâm thần ở 24 bệnh nhân Wilson

Các triệu chứng tâm thần	%BN có các T/C tâm thần	BN L.T.H.T
Thay đổi nhân cách (Personality changes)	71	+
Trầm cảm (Depression)	42	-
Thay đổi nhận thức (Cognitive changes)	17	+
Lo âu (Anxiety)	13	+
Psychosis	8	-
Căng trương lực (Catatonia)	8	-
Các dạng khác (Others)	21	-

(3)Biểu hiện bệnh lý gan: Bệnh nhân thường trẻ hơn người có triệu chứng thần kinh, biểu hiện phổ biến là viêm gan mãn mà có thể lầm với viêm gan do Virus, do thuốc, do rượu... ; xơ gan. Lâm sàng không thể phân biệt được, cách duy nhất có thể nhận biết được bệnh Wilson là nghĩ tới nó và áp dụng các cận lâm sàng để chẩn đoán. Các chỉ số tiên lượng phụ thuộc trên mức Bilirubin, SGOT, và kéo dài Prothrombin time.

(4)Bệnh nhân chưa biểu hiện triệu chứng

Bảng 3: Các bước cận lâm sàng trong bệnh Wilson

Xét nghiệm	Giá trị sử dụng
Định lượng Ceruloplasmin/huyết thanh	Trung bình:-80%BN có giá trị thấp; 20%BN có giá trị trung gian; 20% Carriers có giá trị thấp đến trung gian; Tất cả TE<6th có giá trị thấp.
Định lượng Cu/nước tiểu 24h	Rất cao ở các BN có triệu chứng; Có thể âm tính giả ở BN chưa có T/C; Có thể dương tính giả ở bệnh gan tắc nghẽn.
Vòng Kayser-Fleischer	Trung bình: Rất tốt ở các trường hợp tâm thần kinh; Có thể dương tính giả ở bệnh gan tắc nghẽn
M.R.I hoặc C.T-scanner não	Trung bình: Các bất thường điển hình(không chuyên biệt) ở các BN thần kinh nhưng không ở các BN khác.
Định lượng Cu/gan từ sinh thiết gan	Rất tốt: Âm tính giả rất hiếm; Chỉ dương tính giả ở bệnh gan tắc nghẽn.
Định lượng Cu ⁶⁴ không gắn vào Ceruloplasmin 24 hoặc 48h	Trung bình: Có thể trùng lặp giữa BN và dị hợp tử.
Phân tích DNA	Rất tốt cho anh chị em BN

Cận lâm sàng là bước quan trọng để giúp chẩn đoán xác định bệnh lý này, đặc biệt trong những trường hợp nghi ngờ trên lâm sàng và để tầm soát các anh chị em trong gia đình bệnh nhân (bảng 3)

Chẩn đoán bệnh Wilson thường bị bỏ qua vì hiếm gặp. Nó nên được nghi ngờ ở bất kỳ ai dưới 40 tuổi có các biểu hiện bệnh lý gan, thần kinh, hoặc tâm thần không giải thích được; hoặc kéo dài tình trạng tăng transaminase không triệu chứng không thể giải thích được; và ở bất kỳ anh chị em ruột, con cái, họ hàng của bệnh nhân Wilson. Nếu nghi ngờ, chẩn đoán có thể được loại trừ hoặc khẳng định nếu có một trong các cặp tiêu chuẩn sau:

(1) Giảm Ceruloplasmin/huyết thanh (<20mg%) và tăng quá độ đồng trong gan (>0,250mg/gm gan khô).

(2) Giảm Ceruloplasmin/huyết thanh và hiện diện vòng Kayser Fleischer (được khẳng định bằng Bác sĩ Mắt với đèn khe).

(3) Hiện diện vòng Kayser Fleischer và các biểu hiện thần kinh nêu trên.

(4) Tăng quá độ đồng trong gan và giảm thấp bất thường ^{64}Cu vào Ceruloplasmin, bất kể nồng độ Ceruloplasmin/huyết thanh bình thường.

(5) Giảm Ceruloplasmin/huyết thanh và tăng bài tiết đồng qua nước tiểu (>0,1mg/24giờ) mà không dùng Penicillamine.

Chúng tôi chẩn đoán bệnh thoái hoá gan nhân đậu ở bệnh nhân này dựa vào cặp tiêu chuẩn (3). Ngoài ra, còn có các yếu tố khẳng định thêm:

* Tăng lượng đồng bài tiết qua nước tiểu.

* Loại trừ xơ gan do rượu, thuốc, siêu vi.

* loại trừ bệnh lý tắc mật.

Chúng tôi tiến hành tầm soát trong gia đình bệnh nhân bằng thăm khám lâm sàng, và các xét nghiệm cận lâm sàng và ghi nhận kết quả sau (HÌNH 3) :

Theo sơ đồ phả hệ trên có tới bốn trong năm anh chị em trong gia đình có biểu hiện triệu chứng thần kinh, triệu chứng gan, hoặc cả hai nhóm triệu chứng và tất cả anh chị em ruột trong gia đình và cả ba, má của họ đều có nồng độ đồng bài tiết trong nước tiểu 24giờ cao (>0,1mg); tất cả các yếu tố này cho phép khẳng định cả ba, má của bệnh nhân đều có kiểu gen lặn đồng hợp tử.

Hiện chúng tôi đang tiến hành theo dõi và điều trị cho bệnh nhân với kết quả bước đầu khả quan. Việc điều trị liên tục suốt đời được áp dụng cho tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh Wilson, bất kể có triệu chứng hoặc không triệu chứng. Nếu không điều trị tử vong là chắc chắn do bệnh lý của gan hoặc hệ thần kinh trung ương. Có 3 loại thuốc có thể điều trị bệnh này: (1) Penicillamine, (2) Trientine HCl, (3) Zinc Sulfate, acetate, hoặc Gluconate. Các kết quả có ích cần thời gian nhiều tuần để thấy được các cải thiện triệu chứng thần kinh, và nhiều tháng đối với chức năng gan.