

BÁO CÁO CA BỆNH: ĐỒNG DI TRUYỀN ĐỘT BIẾN UGT1A1 VỚI HỒNG CẦU NHỎ HÌNH CẦU

Nguyễn Thị Hà, Nguyễn Thị Mai Hương, Nguyễn Hoàng Nam

Bệnh viện Nhi trung ương

TÓM TẮT

Hồng cầu nhỏ hình cầu (hereditary spherocytosis - HS) và thiếu hụt uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) đều gây tăng bilirubin gián tiếp. HS gây vàng da, lách to, thiếu máu mức độ khác nhau. Khi HS đồng di truyền với các biến thể của UGT1A1 làm trầm trọng thêm tình trạng tăng bilirubin gián tiếp. Trong nhiều trường hợp khi bệnh nhân không có thiếu máu rất khó có thể chẩn đoán hồng cầu nhỏ hình cầu. Chúng tôi báo cáo bệnh nhân có tiền sử vàng da từ nhỏ, với nhiều đợt phẫu thuật lấy sỏi mật. Hơn 10 năm sau trẻ được phát hiện có dị hợp tử kép c.211G>A và c.1007G>A gây thiếu hụt một phần enzyme đồng di truyền một đột biến trong spectrin β (SPTB), nguyên nhân gây ra HS.

Từ khóa: Đột biến UGT1A1, hồng cầu nhỏ hình cầu

A CASE REPORT OF A CHILD HEREDITARY SPHEROCYTOSIS CONCOMITANT WITH UGT1A1 MUTATIONS

Nguyen Thi Thuc Uyen¹, Nguyen Thi Thu Hau², Nguyen Manh Hung²

Vietnam National Children's Hospital

Hereditary spherocytosis (HS) and uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1) deficiency are common inherited conditions characterized by unconjugated hyperbilirubinemia. Clinical symptoms of HS are jaundice, splenomegaly and anemia of varying degrees. Patient with co-existing HS and UGT1A1 made more severely unconjugated hyperbilirubinemia. In many cases when the patients do not present with anemia, diagnosing HS is very challenging. We report a patient with history of jaundices since childhood and multiple surgeries for gallstone removal. More than 10 years later, the patient was found compound heterozygous c.211G>A and c.1007G>A mutation, causing partial enzyme deficiency co-inherited with a mutation in spectrin β (SPTB) because of HS.

Keywords: UGT1A1 mutation, hereditary spherocytosis

Nhận bài: 19-7-2024; Phản biện: 20-8-2024; Chấp nhận: 10-10-2024

Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Thị Hà

Email: hanguyen84nhp@gmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi trung ương

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hồng cầu nhỏ hình cầu di truyền (Hereditary spherocytosis: HS) và thiếu hụt uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) là những tình trạng di truyền phổ biến đặc trưng là tăng bilirubin gián tiếp. HS là bệnh thiếu máu tan máu di truyền do khiếm khuyết màng hồng cầu và lâm sàng điển hình là thiếu máu với mức độ khác nhau, vàng da và lách to. Chẩn đoán thường dựa vào huyết đồ có tế bào hình cầu, tăng tính thấm thấu của hồng cầu trong xét nghiệm đo sức bền hồng cầu và loại trừ tất cả các bệnh gây thiếu máu tan máu khác [1]. Khoảng 75% HS di truyền trội và 25% di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường [2].

UGT1A1 chịu trách nhiệm cho quá trình gluconyl hoá của bilirubin và giảm hoạt động của UGT1A1 liên quan tới tình trạng tăng bilirubin gián tiếp mà không phải do tan máu và không có bệnh lý gan. Đây là tình trạng di truyền phổ biến về rối loạn chuyển hoá bilirubin trong dân số nói chung đặc biệt là cộng đồng dân Châu Á nói riêng do bất thường isoenzyme 1A1 của UDP-glucuronosyltransferase[3].

Tỷ lệ mắc HS là 1/2000[1] và tỷ lệ mắc UGT1A1 gây hội chứng Gilbert (GS) là 5-7% dân số chung, vậy tính đồng di truyền của hai bệnh này 25-30/1 triệu trẻ mới sinh [4]. Ngược lại tỷ lệ của Crigler Najjar typ 2 (CN2) là 1/1 triệu trẻ mới sinh, do vậy đồng di truyền của chúng cực kì hiếm. Đây là ca bệnh đầu tiên chúng tôi phát hiện được tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Bệnh nhân được theo dõi nhiều năm cho tới khi có kết luận chẩn đoán cuối cùng, với UGT1A1 được phát hiện bằng phân tích gen dị hợp tử c.211G>A và dị hợp tử c.1007G>A gây thiếu hụt một phần enzyme đồng di truyền một đột biến trong spectrin β (SPTB), nguyên nhân gây ra HS.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Trẻ nam 15 tuổi, sinh thường đủ tháng, trọng lượng lúc sinh 3,5 kg, phát triển thể chất, tinh thần bình thường. Gia đình thấy trẻ vàng da từ sau khi sinh, bắt đầu cho đi khám tại bệnh viện trên địa bàn Hà Nội lúc 1,5 tháng tuổi. Trẻ được làm các xét nghiệm có chỉ số bilirubin gián tiếp tăng cao, các xét nghiệm khác tìm nguyên nhân

đều bình thường. Trẻ được hướng dẫn theo dõi tại nhà và tái khám theo dõi. Nhiều lần tái khám sau đó, kết quả xét nghiệm đều cho thấy tăng bilirubin gián tiếp (gia đình không còn giấy tờ nhưng mẹ có nhớ đều > 100 $\mu\text{mol/l}$), men gan trong giá trị bình thường, không thiếu máu. Chẩn đoán là vàng da không rõ nguyên nhân, không dùng thuốc, cho hẹn tái khám theo dõi. Năm 2007 sau đợt sốt vi rút tái khám có thiếu máu phải truyền máu.

Tháng 5/2022 trẻ sốt 2 ngày sau đó xuất hiện vàng mắt, vàng da đậm, nhập viện xét nghiệm bilirubin toàn phần 904 $\mu\text{mol/l}$ trong đó bilirubin gián tiếp 326 $\mu\text{mol/l}$, bilirubin trực tiếp 525 $\mu\text{mol/l}$, GOT 56 UI/l, GOT 101 UI/l, GGT 23 UI/l, Hb 129 g/l, MCV 74 fl, đông máu bình thường, các vi rút viêm gan A, B, C, E, CMV, EBV đều âm tính, sản lá gan âm tính, các xét nghiệm miễn dịch như : ANA, dsDNA, kháng thể kháng Sm, LKM1, AMA- M2, SMA, SAGPR, pANCA, LC1 âm tính, các IgA, IgM, IgG, ceruloplasmin cho kết quả bình thường. Kết quả chụp MRI gan mật có gan to, ống mật chủ giãn nhẹ 10 mm, đoạn thấp có sỏi ống mật chủ, lách to. Sinh thiết gan có hình ảnh gan ứ mật nặng, không xơ hóa. Xét nghiệm gen phát hiện có dị hợp tử kép gen UGT1A1 với c.1007G>A và c.211G>A. Làm xét nghiệm gen của người bố thấy có đồng hợp tử c.211G>A, mẹ có dị hợp tử c.1007G>A. Bố mẹ không có triệu chứng và chưa xét nghiệm bilirubin. Trẻ được phẫu thuật mở Oddi lấy sỏi ống mật chủ. Sau phẫu thuật trẻ được điều trị theo hướng viêm gan tự miễn bằng prednisolon và azathioprine. Tháng 7/2022 xét nghiệm lại bilirubin toàn phần 265 $\mu\text{mol/l}$, trực tiếp 95,2 $\mu\text{mol/l}$ và gián tiếp 170 $\mu\text{mol/l}$. Trẻ duy trì corticoid và azathioprine tới tháng 3/2024.

Tháng 2/2024 trẻ chụp chiếu lại có sỏi mật, trẻ được phẫu thuật mở ống mật chủ lấy sỏi. Mở ra túi mật không có sỏi, mở ống mật chủ thấy có nhiều dịch mủ trắng đường mật, đoạn ống mật chủ trong gan có nhiều sỏi nhỏ màu đen.

Tháng 7/2024 trẻ đến viện Nhi trung ương khám gan mật sau đó được chuyển đến khoa Huyết học lâm sàng khám. Tình trạng khám lúc vào : trẻ tỉnh, có vàng da, củng mạc mắt vàng sáng màu, không thiếu máu, phân vàng, tiểu

trong, lách mấp mé dưới bờ sườn, gan không to. Kết quả xét nghiệm: Bạch cầu 12,3 G/l, trung tính 58,1%, lympho 32%, Hb 136 g/l, MCV 75,9 fl, MCHC 358, MCH 27,1 g/dl, RDW 18,9 %, hồng cầu lưới 6%, bilirubin toàn phần 159,9 $\mu\text{mol/l}$, trực tiếp 8,1 $\mu\text{mol/l}$, gián tiếp 151,8 $\mu\text{mol/l}$, chức năng gan thận, đông máu cơ bản bình thường, định lượng G6PD không thiếu, điện di hemoglobin bình thường (HbA1 : 97,5%, HbA2 : 2,5%), test coombs trực tiếp và gián tiếp âm tính. Xét nghiệm sức bền thẩm thấu hồng cầu giảm, đường kính hồng cầu 6,07 μm , huyết đồ có nhiều hồng cầu hình cầu mất khoảng sáng trung tâm. Chẩn đoán lâm sàng hồng cầu nhỏ hình cầu. Rà soát lại các gen thì phát hiện bệnh nhân có dị hợp tử đột biến c.3725C>A của gen SPTB (di truyền trội) gây bất thường màng hồng cầu. Chẩn đoán cuối cùng của bệnh nhân: Đồng di truyền của UGT1A1 với hồng cầu nhỏ hình cầu. Kế hoạch tiếp theo bệnh nhân sẽ được cắt lách và túi mật chủ động.

III. BÀN LUẬN

UGT1A1 mã hóa cho enzyme uridine-diphospho glucuronosyl transferase 1A1. Bất kỳ tổn thương di truyền nào trong UGT1A1 hoặc vùng khởi động của nó sẽ dẫn đến giảm biểu hiện/ hoạt động của enzyme gây ra các kiểu hình khác nhau tùy thuộc vào mức độ enzyme bị ảnh hưởng. CN1 được xác định gần như không có hoặc hoàn toàn không có hoạt động của UGT1A1, do đó nồng độ bilirubin gián tiếp tăng cao (340 – 850 $\mu\text{mol/l}$). Lâm sàng bệnh nhân vàng da thường kèm theo hôn mê và giảm trương lực cơ, không đáp ứng với điều trị phenobarbital, phương pháp điều trị duy nhất là ghép gan, bệnh nhân thường chết từ khi còn nhỏ. CN2 có nồng độ bilirubin gián tiếp trong huyết thanh ở mức trung bình (85 – 340 $\mu\text{mol/l}$) phù hợp với giảm vừa phải trong hoạt động của enzyme, có thể phục hồi nồng độ này khi điều trị phenobarbital. Bệnh nhân không phát triển vàng da nhân và hầu hết sống tới tuổi trưởng thành. GS chỉ gây tăng nhẹ bilirubin gián tiếp, thường không gây triệu chứng lâm sàng ngoại trừ khi dùng các thuốc chuyển hóa bởi UGT1A1[5]. Bệnh nhân của chúng tôi có tình trạng tăng bilirubin

gián tiếp từ sau khi sinh, không rõ nguyên nhân, không cần điều trị. Hơn 10 năm sau phát hiện ra đột biến UGT1A1, hai vị trí đột biến không nằm trong vùng promoter, bệnh nhân phù hợp với CN2 hơn GS.

Hồng cầu nhỏ hình cầu chủ yếu di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, liên quan tới các đột biến protein màng như ankyrin, α - spectrin, β -spectrin, band 3 và protein 4.2 được mã hóa bởi các gen ANK1, SPTA1, SPTB, SLC4A1 và EPB42 [3]. Lâm sàng được chia thành bốn thể bệnh : thể ẩn, thể nhẹ, thể trung bình và thể nặng. Thể ẩn nồng độ hemoglobin (Hb) và hồng cầu lưới (Ret < 3%) trong giới hạn bình thường, bilirubin ≤ 1 (mg/dl). Thể nhẹ Hb từ 110-150 g/l, Ret 3-6% và bilirubin 1-2 (mg/dl), thể trung bình Hb 80-120 g/l, Ret > 6% và bilirubin ≥ 2 (mg/dl), thể nặng Hb 60-80 g/l, Ret > 10 % và bilirubin ≥ 3 (mg/dl) [1]. Bệnh nhân của chúng tôi được phân loại thể nhẹ với Hb 120 -140 g/l và Ret 6%. Chính vì bệnh nhân không hề có triệu chứng thiếu máu, trong khi đột biến UGT1A1 được phát hiện giải thích triệu chứng tăng bilirubin gián tiếp, vì vậy chẩn đoán hồng cầu nhỏ hình cầu dễ dàng bị bỏ qua. Nhưng nếu chỉ có UGT1A1 đơn thuần thì chỉ có tăng bilirubin gián tiếp mà không có tan máu, vì thế chỉ số hồng cầu lưới hoàn toàn bình thường. Bệnh nhân có chỉ số MCHC 358 là triệu chứng gợi ý chẩn đoán. Nhiều nghiên cứu chỉ ra MCHC >355 thì độ nhạy và độ đặc hiệu cho chẩn đoán HS lần lượt là 41,07% và 94,47%. Nếu sử dụng MCHC $\geq 334,9$ thì độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 82,1% và 94,5% [1]. Khi nồng độ bilirubin trong máu tăng cao thì việc sử dụng MCHC bị sai do tăng giả. Từ gợi ý này có thể chỉ định huyết đồ để thấy các hồng cầu hình cầu, màu đậm, mất khoảng sáng trung tâm, đây cũng là cơ sở cho chẩn đoán hồng cầu nhỏ hình cầu. Tuy nhiên cũng có 20% bệnh nhân thiếu hình ảnh hồng cầu hình cầu điển hình và tế bào hồng cầu hình cầu cũng có thể gặp ở bệnh nhân thiếu men G6PD và tan máu tự miễn gây khó khăn cho quá trình chẩn đoán [1]. Ngược lại khi hồng cầu nhỏ hình cầu thể nhẹ được chẩn đoán với mức bilirubin toàn phần cao hơn giới hạn cho phép (1-2 mg/dl) có thể gợi ý những tình trạng khác liên quan tới tăng bilirubin gián tiếp đặc biệt tình

trạng thiếu glucuronosyltransferase của gan do di truyền.

Sỏi mật bilirubin là một biến chứng thường gặp, chiếm khoảng 50% bệnh nhân HS và hay gặp ở những bệnh nhân thể bệnh rất nhẹ. Khi hồng cầu nhỏ hình cầu kết hợp với GS nguy cơ sỏi mật tăng lên gấp 5 lần, kết hợp CN typ 2 thì tỷ lệ nguy cơ sỏi mật còn tăng hơn nữa [6]. Một giả thuyết liên quan đến thành phần mật bất thường rõ rệt ở những bệnh nhân có đột biến UGT1A1, biểu hiện lượng bilirubin mono và diglucuronide bất thường. các hợp chất này dễ bị phân huỷ bởi glucuronidase của vi khuẩn. Bilirubin gián tiếp kết hợp với canxi mật, dẫn đến hình thành sỏi mật sắc tố. Khi HS kết hợp với đột biến UGT1A1 thì lượng bilirubin tăng cao do tan máu kết hợp với sự giảm liên hợp của bilirubin ở gan làm tăng nguy cơ hình thành sỏi mật [2], [6].

Chỉ định cắt lách được đặt ra với HS thể nặng, còn với thể trung bình được cân nhắc trên nhiều chỉ số chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, và không được chỉ định cho bệnh nhân thể nhẹ. Khi sỏi mật bilirubin hình thành việc cắt túi mật nên được thực hiện cùng phẫu thuật cắt lách ở những bệnh nhân HS thể nhẹ [2]. Tuy nhiên cắt lách dự phòng và cắt túi mật không được chỉ định cho bệnh nhân mắc HS không có bằng chứng sỏi mật có triệu chứng, vì những bệnh nhân HS không phát triển sỏi mật sau khi cắt bỏ lá lách. Bệnh nhân của chúng tôi bị HS đồng di truyền với UGT1A1 nguy cơ hình thành sỏi mật cao, mức độ tăng bilirubin gián tiếp cao không phù hợp với mức độ thiếu máu, vì thế việc cắt lách cùng với túi mật là cần thiết tránh hình thành sỏi mật và tránh cho bệnh nhân cuộc phẫu thuật tiếp theo.

IV. KẾT LUẬN

Cả hồng cầu nhỏ hình cầu và đột biến UGT1A1 đều gây ra bệnh cảnh tăng bilirubin gián tiếp và sự đồng di truyền của chúng thường

đễ bị bỏ qua. Sự không phù hợp giữa mức độ tan máu và lượng bilirubin gián tiếp có thể cho phép dự đoán sự tồn tại chung của chúng. Việc chẩn đoán sớm giúp chúng ta tìm ra giải pháp điều trị thích hợp cho bệnh nhân tránh biến chứng không đáng có.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Wu Y, Liao L, Lin F.** The diagnostic protocol for hereditary spherocytosis-2021 update. *J Clin Lab Anal* 2021;35(12):e24034. <https://doi.org/10.1002/jcla.24034>
2. **Gonzales G.** Hereditary Spherocytosis Guidelines. Medscape. Updated: Mar 22, 2023
3. **Yan Y, Dang X, Li Y et al.** Genetic diagnosis and pathogenic analysis of an atypical hereditary spherocytosis combined with UGT1A1 partial deficiency: A case report. *Molecular Medicine Reports. Mol Med Rep* 2018;17(1):382-387. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7867>
4. **Chi C, Wu S, Zhou W et al.** Coexistence of hereditary spherocytosis with SPTB P.Trp1150 gene variant and Gilbert syndrome: A case report and literature review. *Open Life Sci* 2024;19(1):20220904. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0904>
5. **Lee JH, Moon K.** Coexistence of Gilbert Syndrome and Hereditary Spherocytosis in a Child Presenting with Extreme Jaundice. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2014;17(4): 266–269. <https://doi.org/10.5223/pghn.2014.17.4.266>
6. **del Giudice EM, Perrota S, Nobili B et al.** Coinheritance of Gilbert Syndrome Increases the Risk for Developing Gallstones in Patients With Hereditary Spherocytosis. *Blood* 1999;94(7):2259-2262.