

ĐẶC ĐIỂM ĐA POLYP ĐẠI TRÀNG TẠI MIỀN TRUNG, TỪ DỊCH TỄ HỌC LÂM SÀNG ĐẾN DI TRUYỀN HỌC

Trần Nguyễn Văn Nghi¹, Nguyễn Phước Thịnh², Đinh Thị Ý Thơ¹,
Nguyễn Vũ Khánh³, Trần Thị Kim Vân³, Hoàng Lê Phúc²

¹Bệnh viện Phụ sản - Nhi Đà Nẵng

²Bệnh viện Nhi Đồng 1

³Viện di truyền y học - Gene Solutions

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đa polyp đại tràng ở trẻ em là một vấn đề lâm sàng đáng quan tâm do khả năng phát triển thành ung thư đại tràng nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. Tại miền Trung Việt Nam, đặc điểm lâm sàng, nội soi và di truyền học của đa polyp đại tràng ở trẻ em vẫn còn chưa được nghiên cứu.

Mục tiêu nghiên cứu: Nghiên cứu xác định các đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, nội soi và di truyền học của đa polyp đại tràng ở trẻ em trong khu vực miền Trung.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca được chẩn đoán qua nội soi có đa polyp đại tràng tại bệnh viện Sản Nhi Đà Nẵng. Nghiên cứu bao gồm việc thu thập dữ liệu thông qua các phiếu thu thập số liệu được soạn sẵn, tiếp theo là phân tích thống kê bằng phần mềm Epidata và Stata 14.

Kết quả: Chúng tôi ghi nhận có 7 ca đa polyp đại tràng được xác định qua nội soi. Tuổi trung bình 7,14 tuổi. Tỷ lệ nam (43%) và nữ (57%) tương đương nhau, dân tộc thiểu số chiếm đa số (71%). Một ca đa polyp tuyến có tiền căn gia đình bị ung thư đại tràng. Lý do nhập viện chính là tiêu máu đỏ (86%), không có ca nào mất máu nặng đến mức phải truyền máu. Không ghi nhận ca nào bị lồng ruột. Nội soi đại tràng ghi nhận polyp xuất hiện ở các vị trí khác nhau trong đại tràng, chiếm nhiều nhất vùng trực tràng, đa số polyp có cuống. Mô học giải phẫu bệnh các ca chiếm đa số là polyp tuổi trẻ 83%, chỉ ghi nhận 1 ca polyp tuyến, không có dấu hiệu chuyển sản, không có ca hội chứng Peutz Jegher. Phân tích gen di truyền ghi nhận có 1 ca đột biến gen APC phù hợp polyp tuyến gia đình, 1 ca có đột biến gen APOB và 1 ca có đột biến HSP1 không liên quan đến đa polyp đại tràng.

Kết luận: Nghiên cứu đã mô tả đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, nội soi và gen của các trường hợp đa polyp đại tràng ở trẻ em tại khu vực miền Trung, chiếm đa số là đa polyp tuổi trẻ và 1 ca đa polyp tuyến gia đình có kèm đột biến gen, vị trí polyp hầu hết tập trung ở vùng trực tràng. Đề xuất nghiên cứu cho tương lai là có thêm các nghiên cứu lớn hơn về mặt quy mô mẫu và đa dạng hơn về mặt địa lý để xác định rõ ràng hơn các yếu tố nguy cơ và cơ chế phát triển của đa polyp đại tràng ở trẻ em.

Từ khóa: Đa polyp đại tràng trẻ em, đa polyp tuổi trẻ, đa polyp tuyến gia đình, hội chứng Peutz Jeghers, nội soi đại tràng, đột biến gen

Nhận bài: 11-7-2024; Phản biện: 30-7-2024; Chấp nhận: 10-8-2024

Người chịu trách nhiệm: Hoàng Lê Phúc

Email: bacsiphuc@gmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Đồng 1

CHARACTERISTICS OF COLONIC POLYPOSIS IN CENTRAL VIETNAM: FROM CLINICAL EPIDEMIOLOGY TO GENETICS

Tran Nguyen Van Nghi¹, Nguyen Phuoc Thinh², Dinh Thi Y Tho¹,
Nguyen Vu Khanh³, Tran Thi Kim Van³, Hoang Le Phuc²

¹*Da Nang Hospital for Women and Children*

²*Children's Hospital 1*

³*Medical Genetics Institute - Gene Solutions*

Background: Colonic polyposis in children represents a significant clinical concern due to its potential to develop into colorectal cancer if not detected and treated timely. This study aims to shed light on the epidemiological, clinical, endoscopic, and genetic characteristics of colonic polyposis in children within the Central region of Vietnam, an area less explored in current literature.

Methods: This descriptive study analyzed a series of cases diagnosed with colonic polyposis through endoscopy at the Danang Maternity and Pediatric Hospital from April 2023 to April 2024. Data were collected using standardized data collection forms and analyzed using Epidata and Stata 14 software.

Results: The study identified 7 cases of multiple colonic polyps, with an equal gender distribution and a mean age of 7-14 years. The majority (71%) of the cases belonged to ethnic minorities. The primary reason for hospital admission was red blood stool (86%), with none requiring blood transfusion. Endoscopic findings revealed that the polyps were predominantly located in the rectal region and were mostly pedunculated. Histopathologically, juvenile polyps were the most common type (83%). Genetic analysis identified mutations in the APC gene related to familial adenomatous polyposis in one case, highlighting the genetic diversity within this condition. One case of an APOB gene mutation, and one case of an HSP1 gene mutation not associated with colonic polyposis

Conclusion: This study provides a detailed description of the epidemiological, clinical, endoscopic, and genetic features of colonic polyposis in children in Central Vietnam, predominantly identifying juvenile polyps and one case of familial adenomatous polyposis with associated gene mutations. The findings underscore the necessity for early screening and intervention strategies, as well as further research to elucidate the risk factors and mechanisms of development of colonic polyps in children from diverse geographical regions.

Keywords: Colonic polyposis, juvenile polyposis, familial adenomatous polyposis (FAP), Peutz Jeghers syndrome (PJS), endoscopic findings, genetic mutations

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa polyp đại tràng ở trẻ em, mặc dù không phổ biến như ở người lớn, nhưng là một vấn đề lâm sàng đáng quan tâm do khả năng phát triển thành ung thư đại tràng nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. Việc đánh giá toàn diện luôn cần thiết trong hầu hết các trường hợp đa polyp, với nguy cơ ung thư trọn đời hơn 50% và trong một số trường hợp có thể lên đến 100% [1] vai trò của việc giám sát đối với bệnh nhân này để phát hiện ung thư sớm trong độ tuổi thanh thiếu niên và trưởng thành là rất quan trọng [2]. Trong

bối cảnh đa dạng về địa lý và dân tộc tại miền Trung Việt Nam, các mô hình biểu hiện, tiến triển và sự phân bố gen của đa polyp đại tràng ở trẻ em vẫn còn ít được nghiên cứu. Nghiên cứu này nhằm xác định đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng và gen liên quan đến các tình trạng này trong một khu vực đặc trưng bởi sự khác biệt về tình hình kinh tế - xã hội và hạn chế về tiếp cận dịch vụ y tế

Mục tiêu nghiên cứu:

Xác định đặc điểm dịch tễ, lâm sàng đến nội soi, giải phẫu bệnh và sinh học phân tử của các trường hợp đa polyp đại tràng

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chí chọn bệnh: Trẻ em được nội soi đại tràng tại bệnh viện Sản nhi Đà Nẵng và phát hiện đa polyp đại tràng trong thời gian từ tháng 04/2023 đến tháng 04/2024

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca

Cỡ mẫu: Lấy trọn

Phương pháp thu thập số liệu: theo phiếu thu thập số liệu được soạn sẵn

Phương pháp xử lý số liệu:

- Số liệu được nhập bằng phần mềm Epidata và được xử lý bằng phần mềm thống kê Stata 14.
- Biến định tính: trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm, tần số.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm dịch tễ, nhân khẩu học

Chúng tôi ghi nhận 7 ca đa polyp đại tràng được xác định qua nội soi. Tuổi trung bình của các ca là

7.14 tuổi, ngưỡng tuổi dao động từ 3 đến 9.7 tuổi. Phân bố giới tính cân đối với 43% là nam và 57% là nữ. Địa chỉ cư trú của các bệnh nhân chủ yếu tại Quảng Nam (72%), Đà Nẵng (14%) và Quảng Ngãi (14%). Chúng tôi ghi nhận 1 ca có tiền căn gia đình bất thường (14%) là ba và bà nội bị ung thư đại tràng. Về thành phần dân tộc có 71% số ca thuộc dân tộc thiểu số và 29% còn lại dân tộc Kinh.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Chúng tôi ghi nhận lý do nhập viện chính là tiêu máu đỏ, chiếm 86% ca, chỉ có 1 trường hợp nhập viện do đau bụng (14%). Thời gian tiêu máu trung bình là 23.3 tháng. Không có trường hợp nào bị tiêu máu nặng đến mức phải truyền máu. Kiểu tiêu máu được ghi nhận bao gồm: máu nhỏ giọt (14%), máu dính lẫn trong phân (14%) và phối hợp cả hai (57%). Đau quặn bụng được ghi nhận ở 29% số ca, trong khi không có ca nào bị táo bón, tiêu chảy, phù, polyp sa ra hậu môn, đốm tăng sắc tố da niêm hay lồng ruột. Có 1 ca ghi nhận bị sụt cân (14%) và 3 ca bị biếng ăn (43%).

Bảng 1. Đặc điểm nội soi đại tràng (N=7)

Mã bệnh nhân Đặc điểm	A	B	C	D	E	F	G
Tổng số polyp	2	5	Rất nhiều	8	3	5	9
Trực tràng		4		3	2	4	6
Đại tràng trái				4		1	
Đại tràng phải + manh tràng	2	1		1	1		3
Toàn bộ đại tràng			Rất nhiều				
Hình dạng polyp	Có cuống	Có cuống	Không cuống	Có cuống + không cuống	Có cuống	Có cuống + không cuống	Có cuống + không cuống
Đường kính polyp lớn nhất (mm)	20	15	10	20	20	20	20
Khoảng cách rìa hậu môn đến polyp (cm)	7	5-7	3	5-7	6-7	3-5	5-7
Sang thương kèm theo	không	không	Không	không	Không	không	không

Về đặc điểm mô học giải phẫu bệnh, có 6 mẫu được gửi giải phẫu bệnh, và 1 mẫu (A) không gửi do thất lạc mẫu lúc nội soi. Trong 6 ca, có 5 ca kết quả mô học là polyp tuổi trẻ (Juvenile polyp), và 1 ca có kết quả là polyp tuyến. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào là polyp Peutz - Jeghers và polyp viêm.

Về đặc điểm đột biến gen, có 3 ca có đột biến gen (ca B, C, E). Trong đó ca B có đột biến APOB. Ca C có đột biến gen APC. Ca E có đột biến HSP1.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ

Chúng tôi ghi nhận độ tuổi của các ca dao động từ 3 đến 9.7 tuổi, trung bình 7,14 tuổi, cho thấy đa polyp đại tràng có thể xuất hiện sớm ở trẻ em. Phân bố giới tính tương đồng ở cả nam (43%) và nữ (57%), tương tự nghiên cứu của Cohen năm 2014 và Andrade năm 2015 [3],[4]. Các ca đến từ các địa điểm khác nhau miền Trung, chủ yếu khu vực nông thôn và vùng cao. Có 5 ca thuộc dân tộc thiểu số (71%), cho thấy yếu tố tiếp cận dịch vụ y tế, điều kiện sống và môi trường có thể liên quan đến sự phát triển của bệnh.

Chúng tôi ghi nhận chỉ có 1 ca có tiền căn gia đình bao gồm ba và bà nội bị ung thư đại tràng, cho thấy có thể có yếu tố di truyền liên quan trong đa polyp đại tràng.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Chúng tôi ghi nhận lý do nhập viện chính là tiêu máu đỏ (86%), dấu hiệu quan trọng để chỉ định nội soi đại tràng để xác định nguồn gốc chảy máu và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh, so với 42% trong nghiên cứu của Cohen [3]. Chỉ có một ca nhập viện vì đau bụng mà không có tiêu máu, có thể liên quan polyp tắc nghẽn, viêm.

Thời gian tiêu máu trung bình 23,3 tháng, có bệnh nhân kéo dài đến 48 tháng. Do đa số các ca có tần suất tiêu máu không thường xuyên nên chủ quan không đi khám sớm, cho thấy các ca đa polyp đại tràng thường có quá trình tiêu máu kéo dài rất lâu trước khi được nội soi chẩn đoán. Kiểu tiêu máu dính lẫn trong phân, phân lẫn chất nhầy chiếm đa số các ca. Tất cả các ca đều không cần phải truyền máu, cho thấy mức độ không cấp tính hoặc đe dọa tính mạng trong thời điểm hiện tại.

Chúng tôi ghi nhận có 1 ca sụt cân và 3 ca biếng ăn, cho thấy có thể liên quan yếu tố dinh dưỡng với đa polyp đại tràng. Không có ca nào táo bón, phù, polyp sa hậu môn, lồng ruột, đốm tăng sắc tố ở da.

4.3. Đặc điểm nội soi

Số lượng polyp thay đổi rất lớn giữa các ca, từ chỉ có 2 polyp đến rất nhiều trong đại tràng đến mức không thể đếm hết được. Polyp xuất hiện ở các vị trí khác nhau trong đại tràng, chiếm nhiều nhất vùng trực tràng đến đại tràng trái, đại tràng phải, và manh tràng, phản ánh sự phân bố không đồng đều của polyp trong đại tràng.

Các ca polyp có cả dạng có cuống và không cuống. Polyp có cuống dễ xử lý hơn trong nội soi vì dễ dàng được xác định và cắt bỏ. 1 số bệnh nhân có cả hai loại hình dạng polyp, cho thấy sự tiến triển hoặc đa dạng về mặt bệnh lý.

Đường kính polyp lớn nhất đồng nhất ở mức 20 mm cho phần lớn các bệnh nhân, cho thấy sự nghiêm trọng của tình trạng polyp có thể gây ra các biến chứng như chảy máu hoặc tắc nghẽn. Chúng tôi ghi nhận không có sang thương kèm theo được ghi nhận trong bất kỳ ca nào, cho thấy các polyp này không liên quan đến các tổn thương nghiêm trọng khác tại thời điểm nội soi. Những kết quả cho thấy nội soi đại tràng rất quan trọng trong việc đánh giá và giám sát đa polyp đại tràng để có can thiệp kịp thời.

4.4. Đặc điểm mô học giải phẫu bệnh

Polyp tuổi trẻ ghi nhận ở 5 ca (trong 6 ca có thu thập được mẫu) trong nghiên cứu chúng tôi (83%), chỉ 1ca có polyp tuyến (16%), so với nghiên cứu của tác giả Cohen thì polyp tuyến chiếm đa số 66%, còn polyp tuổi trẻ chỉ 18% trong tổng số 50 ca, có thể do số lượng ca trong nghiên cứu chúng tôi còn thấp nên tỷ lệ phân loại polyp sẽ khác nhau [3].

Chúng tôi không có ghi nhận về polyp Peutz-Jeghers, một loại polyp có liên quan đến hội chứng di truyền. Các loại polyp khác như polyp viêm và các dạng polyp hỗn hợp khác cũng không được tìm thấy trong các ca này, cho thấy tính chất đặc thù của mẫu nghiên cứu hiện tại. Không có ca nào được ghi nhận loạn sản, có thể polyp chưa diễn tiến ở giai đoạn trẻ em. Có 1 ca không lấy được mẫu mô để làm giải phẫu bệnh do thất lạc mẫu trong quá trình nội soi, cũng làm hạn chế trong phân tích mẫu chung. Vai trò theo dõi và đánh giá liên tục qua nội soi đại tràng cũng như lấy mẫu mô học là cần thiết để xác định

chính xác tính chất và mức độ nguy hiểm của các polyp, từ đó đưa ra hướng điều trị phù hợp

4.5. Đặc điểm đột biến gen

Chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp có đột biến trong gen APC, dạng di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Đột biến này là loại đột biến lệch khung dị hợp tử được phân loại gây bệnh, cụ thể là mất 5 nucleotide (c.3927_3931del), dẫn đến thay đổi cấu trúc protein (p.Glu1309AspfsTer4) gây ra hậu quả nghiêm trọng do tạo ra một dạng protein bất thường. Đột biến này có liên quan đến đa polyp tuyến có yếu tố gia đình (Familial Adenomatous Polyposis FAP). Gen APC nằm ở nhiễm sắc thể số 5, liên quan đến sự điều hòa tăng trưởng tế bào và khi bị đột biến, có thể dẫn đến sự hình thành hàng trăm polyp trong đại tràng từ độ tuổi rất nhỏ và phát triển ung thư, đặc biệt là ung thư đại tràng. Quản lý lâm sàng bao gồm việc giám sát chặt chẽ sự phát triển của polyp đại tràng và khả năng ung thư hóa, cũng như tư vấn di truyền để đánh giá nguy cơ di truyền trong gia đình.

Chúng tôi ghi nhận có 1 ca bị đột biến gen HPS1. Đột biến này là dạng dị hợp tử lặn tại vị trí chr10: 98427229-98427230 với thay đổi nucleotit NM_000195.5: c.972dup dẫn đến thay đổi protein NP_000186.2: p.Met325HisfsTer128, một đột biến lệch khung được phân loại là gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh. Đột biến này liên quan đến Hermansky-Pudlak Syndrome, một rối loạn di truyền hiếm gặp gây ra bởi sự không bình thường của các hạt lưu trữ trong tế bào, dẫn đến các triệu chứng như xuất huyết bất thường, vấn đề về da và mắt, và rối loạn chức năng phổi. Phát hiện đột biến gen HPS1 mặc dù không liên quan tình trạng đa polyp nhưng có ý nghĩa lâm sàng trong quản lý bệnh lâu dài bao gồm cả sự theo dõi các triệu chứng liên quan và các biện pháp hỗ trợ khác.

Có 1 ca ghi nhận đột biến trong gen APOB. Gen APOB liên quan đến chuyển hóa lipoprotein và ít liên quan đến bệnh đa polyp đại tràng. Bệnh nhân được xác định có đột biến gen APOB, một biến thể dị hợp tử lặn tại vị trí chr2:21007749-21007753 với đột biến NM_000384.3:c.9115_9119del dẫn đến thay

đổi protein NP_000375.3:p.Phe3039SerfsTer5. Đột biến này là loại đột biến lệch khung, phân loại là gây bệnh. Đột biến này có thể liên quan đến familial hypercholesterolemia, gây tăng cholesterol LDL trong máu, làm tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, cần được theo dõi bởi bác sĩ chuyên khoa tim mạch. Bệnh nhân cần được giám sát cholesterol máu thường xuyên và điều chỉnh lối sống. Tư vấn di truyền về nguy cơ sức khỏe cho các thành viên trong gia đình, ưu tiên người có tiền sử bệnh lý tim mạch

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, nội soi và gen của các trường hợp đa polyp đại tràng ở trẻ em tại khu vực miền Trung. Bệnh tuy hiếm gặp nhưng quan trọng, với nguy cơ tiềm ẩn cao phát triển thành ung thư đại tràng nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh, đặc biệt là ca đa polyp tuyến có tiền căn gia đình bị ung thư đại tràng.

Đề xuất nghiên cứu cho tương lai: cần có thêm các nghiên cứu lớn hơn về mặt quy mô mẫu và đa dạng hơn về mặt địa lý để xác định rõ ràng hơn các yếu tố nguy cơ và cơ chế phát triển của đa polyp đại tràng ở trẻ em. Điều này sẽ giúp phát triển các chiến lược can thiệp sớm hiệu quả hơn, cũng như nâng cao nhận thức của cộng đồng về tầm quan trọng của việc khám sức khỏe định kỳ cho trẻ em

Tác động thực tiễn và khuyến nghị chính sách: dựa trên cơ sở kết quả nghiên cứu, cần có sự đầu tư hơn nữa vào hệ thống y tế tại các khu vực nông thôn và vùng cao, nơi mà dịch vụ y tế vẫn còn hạn chế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rustgi AK.** The genetics of hereditary colon cancer. *Genes development* 2007;21(20):2525-2538. <https://doi.org/10.1101/gad.1593107>
2. **MacFarland SP, Zelle K, Katona BW et al.** Gastrointestinal polyposis in pediatric patients. *Journal of pediatric gastroenterology*

- nutrition 2019;69(3):273-280. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002421>
3. **Cohen S, Anna G, Batia W et al.** Polyposis syndromes in children and adolescents: a case series data analysis. *European Journal of Gastroenterology Hepatology* 2014;26(9):972-977. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000143>
 4. **Andrade DO, Ferreira AR, Bittencourt PF et al.** Clinical, epidemiologic, and endoscopic profile in children and adolescents with colonic polyps in two reference centers. *Arquivos de Gastroenterologia* 2015;52(4):303-310. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-28032015000400010>