

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ DI TRUYỀN HỌC TRẺ MẮC HỘI CHỨNG ALAGILLE TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Nguyễn Việt Trường¹, Tạ Văn Trâm², Nguyễn Anh Tuấn³, Hoàng Lê Phúc¹

1. Bệnh viện Nhi Đồng 1; 2. Bệnh viện ĐKTT Tiền Giang; 3. Bộ môn Nhi - ĐHY Dược TP. HCM

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hội chứng Alagille là một rối loạn tính trội nhiễm sắc thể thường, ảnh hưởng nhiều cơ quan khác nhau.

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ các đặc điểm lâm sàng và di truyền học trẻ mắc hội chứng Alagille tại Bệnh viện Nhi Đồng 1.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhi mắc hội chứng Alagille được điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 02/2015 đến tháng 12/2018. Thiết kế mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: Nghiên cứu 32 trẻ mắc hội chứng Alagille cho thấy: tỷ lệ bất thường gan, khuôn mặt, cột sống, tim, mắt, lần lượt là 96,9%; 87,5%; 78,1%; 75%; 59,4%. Các chỉ số cholesterol, ALP, triglycerid, AST, ALT, BTP, GGT, BTT tăng cao hơn so với ngưỡng bình thường. Tỷ lệ đột biến gen JAG1 là 75%. Tỷ lệ đột biến vô nghĩa là 33%, sai nghĩa 29%, lệch khung 21%, cắt nối 13%, mất đoạn nhỏ 4%.

Kết luận: Cần tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn nhằm tìm mối liên quan kiểu gen - kiểu hình, các yếu tố liên quan tiên lượng bệnh gan.

ABSTRACT

CLINICAL AND GENETIC CHARACTERISTICS OF CHILDREN WITH ALAGILLE SYNDROME IN CHILDREN'S HOSPITAL No1

Introduction: Alagille syndrome is an autosomal dominant disorder that affects various organs.

Objectives: Determining the prevalence of clinical and genetic characteristics of children with Alagille syndrome in Children's hospital No1.

Subjects and methods: Patients diagnosed with Alagille syndrome and treated at Children's hospital 1 from February 2015 to December 2018. Descriptive case-series design.

Results: Thirty-two children diagnosed with Alagille syndrome were studied. The proportion of hepatic, facial, spinal, cardiac and ocular abnormality were 96.9%; 87.5%; 78.1%; 75%; 59.4%, respectively. The levels of cholesterol, ALP, Triglyceride, AST, ALT, total bilirubin, GGT, direct bilirubin were higher than the normal thresholds. JAG1 gene mutation was detected in 75% of our patients.

Nhận bài: 20-8-2022; Chấp nhận: 15-9-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Trường

Địa chỉ: SĐT: 0906462926, Email: nguyenviettruongnd1@gmail.com

The rate of nonsense mutations was 33%, missense mutation 29%, frame-shift 21%, splicing 13%, and microdeletion 4%.

Conclusions: We express our sincere need to continue research with a larger sample size to discover the genotype-phenotype correlation as well as specific factors that can relate to the prognosis of liver disease.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Alagille (ALGS) là một rối loạn tính trội nhiễm sắc thể thường, ảnh hưởng nhiều hệ thống cơ quan khác nhau như gan, tim, mắt, cột sống và khuôn mặt [15]. Bệnh được Daniel Alagille mô tả lần đầu năm 1969 [2], với tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh bao gồm thiếu sản đường mật trong gan kết hợp ít nhất ba triệu chứng lâm sàng chính. Bệnh rất hiếm gặp, tỷ lệ mắc bệnh là 1:70.000 trẻ sơ sinh, do đột biến gen JAG1 [10] và tỷ lệ nhỏ đột biến gen NOTCH2 (< 1%) gây ra [13].

Việc chẩn đoán sớm ALGS rất quan trọng vì bệnh thường biểu hiện đa dạng, triệu chứng tương tự với các bệnh lý khác, đặc biệt là teo đường mật, nhất là giai đoạn sơ sinh. Hậu quả là trẻ thường bị chẩn đoán nhầm và phải chịu các can thiệp không cần thiết như phẫu thuật Kasai, làm ảnh hưởng nặng nề đến tiên lượng của bệnh [7].

Tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, hiện tại chưa thực hiện được xét nghiệm di truyền, chẩn đoán ALGS chủ yếu dựa vào biểu hiện lâm sàng, thường chẩn đoán nhầm với teo đường mật làm ảnh hưởng chất lượng cuộc sống bệnh nhân. Từ những thách thức đó cũng như từ những kết quả và hạn chế nghiên cứu của Lin C. Henry và Hoàng Lê Phúc trước đây về trẻ ALGS Việt Nam, nghiên cứu được tiến hành với hai mục tiêu sau nhằm xác định:

1. Tỷ lệ các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ mắc hội chứng Alagille.

2. Tỷ lệ các đặc điểm đột biến gen JAG1 và NOTCH2 của trẻ mắc hội chứng Alagille.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhi mắc hội chứng Alagille được điều trị tại Bệnh viện Nhi đồng 1 từ tháng 02/2015 đến tháng 12/2018.

Tiêu chí chọn vào: bệnh nhi dưới 16 tuổi; Có biểu hiện ít nhất ba trong năm triệu chứng lâm sàng chính bao gồm (1) bất thường gan, (2) bất thường tim, (3) bất thường cột sống, (4) bất thường mắt và (5) bất thường khuôn mặt; Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hàng loạt ca.

Cỡ mẫu: Tất cả các mẫu đủ tiêu chuẩn chọn vào và không có tiêu chuẩn loại trừ.

Phương pháp chọn mẫu: không xác suất, trong đó dùng phương pháp lấy mẫu liên tiếp.

Xử lý và phân tích số liệu: Nhập liệu bằng phần mềm Epidata 3.1. Phân tích số liệu bằng Stata 13. Về thống kê mô tả, các biến liên tục được mô tả bằng trung bình, độ lệch chuẩn nếu phân phối bình thường và trung vị, khoảng tứ vị nếu phân phối không bình thường. Các biến danh định, nhị giá, thứ tự được phân tích và trình bày theo tần số và tỷ lệ (%). Tất cả các kiểm định được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Giới			p
	Tổng (n=32)	Nữ (n=14)	Nam (n=18)	
Tuổi (tháng)[§]	6,5 (2 - 51,5)	3,5 (2 - 31)	20 (4 - 112)	0,035
Nhóm tuổi (tháng)				
>4	17 (53,1)	5 (35,7)	12 (66,7)	0,082 [€]
≤4	15 (46,9)	9 (64,3)	6 (33,3)	
Địa chỉ				
Tp.HCM	7 (21,9)	4 (28,6)	3 (16,7)	0,669 [€]
Tỉnh/thành khác	25 (78,1)	10 (71,4)	15 (83,3)	

[§]Báo cáo trung vị và khoảng tứ vị, kiểm định Mann - Whitney

[€]Kiểm định chính xác Fisher

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của trẻ mắc hội chứng Alagille

Bảng 2. Đặc điểm các bất thường lâm sàng chính

Đặc điểm	Tần số (n=32)	Tỷ lệ %
Bất thường gan	31	96,9
Bất thường khuôn mặt	28	87,5
Bất thường cột sống	25	78,1
Bất thường tim	24	75
Bất thường mắt	19	59,4
Bất thường thận	2	6,3

Bảng 3. Các đặc điểm cận lâm sàng (N=32)

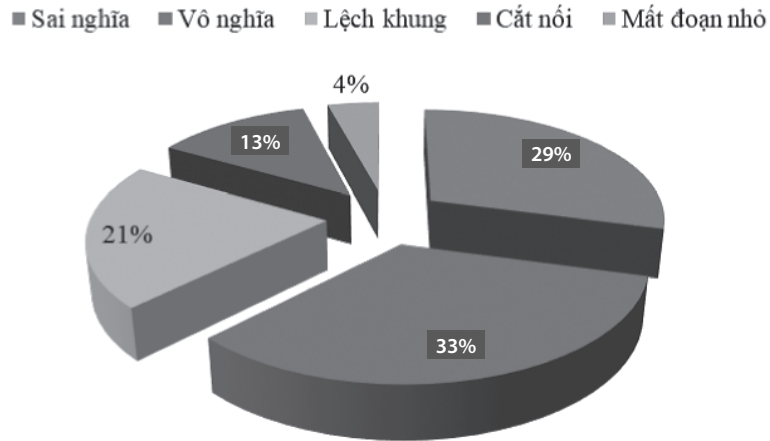
Đặc điểm	Kết quả Trung vị (Khoảng tứ vị)		Số lần cao hơn bình thường
BTP (μmol/L)	153	68,3 - 202,3	7,5
BTT (μmol/L)	83,1	35,1 - 104	24,3
AST (U/L)	218	178 - 347,2	3,6
ALT (U/L)	213,3	99,2 - 305	4,7
ALP (U/L)	482,3	396,3 - 739,9	1,4
GGT (U/L)	470,9	229,7 - 1099	21,4
Cholesterol (mmol/L)	6,5	5,4 - 12,8	1,3
Triglycerid (mmol/L)	2,5	2,1 - 3,9	1,5

3.3. Đặc điểm đột biến gen của trẻ mắc hội chứng Alagille

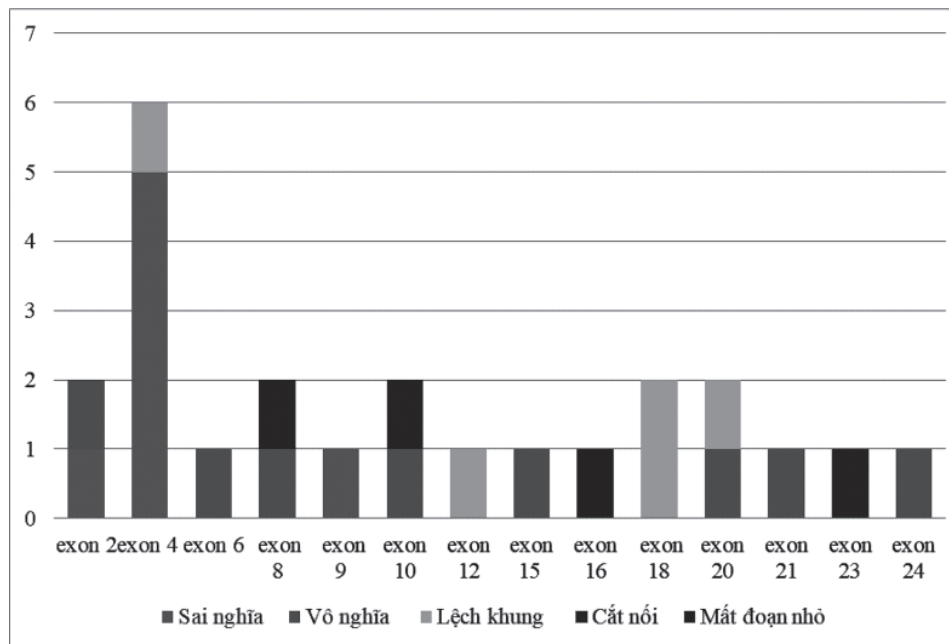
Có 32 trường hợp được chẩn đoán lâm sàng là ALGS được tiến hành phân tích đột biến gen

JAG1 và NOTCH2. Kết quả có 24 trường hợp (75%) được phát hiện có đột biến gen gây bệnh JAG1. Không có trường hợp nào được phát hiện có đột biến gen NOTCH2.

Kiểu đột biến



Biểu đồ 1. Các kiểu đột biến gen JAG1 (N=24)



Biểu đồ 2. Vị trí đột biến gen JAG1 (N=24)

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Tuổi trung vị phát hiện bệnh là 6,5 tháng. Tuổi phát hiện bệnh của nam muộn hơn so với tuổi phát hiện bệnh của nữ (20 tháng so với 3,5 tháng). Nhóm tuổi >4 tháng (17 trường hợp) nhiều hơn nhóm ≤4 tháng (15 trường hợp). Trong đó, nhóm ≤4 tháng từ TP.HCM là 3 trường hợp (43%) không khác biệt với cùng nhóm tuổi này từ các tỉnh thành khác là 12 trường hợp (48%). Điều đó cho thấy địa lý không là nguyên nhân làm trẻ phát hiện bệnh trễ. So với nghiên cứu 41 trẻ ALGS của Ahn KJ (2015), tuổi trung bình phát hiện bệnh rất sớm 1 tháng tuổi, trong đó có 6 ca phát hiện giai đoạn bào thai và chỉ có 2 ca là phát hiện sau 4 tháng [1]. Như vậy, chẩn đoán ALGS tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 là muộn mặc dù đây là cơ sở y tế Nhi khoa tuyến cuối. Điều này có thể do thân nhân bệnh nhân chưa nhận thức được bệnh nên khám bệnh muộn cũng như do hạn chế trong chẩn đoán bệnh của bác sĩ như chưa có kinh nghiệm hoặc chưa đủ phương tiện chẩn đoán xác định bệnh.

Đa số bệnh nhân đến từ các tỉnh thành khác (78,1%) ngoài thành phố Hồ Chí Minh (21,9%). Do đặc điểm Bệnh viện Nhi Đồng 1 là tuyến cuối trong điều trị Nhi khoa khu vực phía Nam Việt Nam nên đa số bệnh nhân đến từ các tỉnh lân cận.

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Trong các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng trẻ ALGS, cỡ mẫu của chúng tôi (n=32) lớn hơn cỡ mẫu nghiên cứu của Cho JM (n=19) và Lin HC - Hoàng Lê Phúc (n=21) nhưng nhỏ hơn tác giả Alagille D (n=80), Emerick (n=92) và Subramaniam (n=117) [3,4,6,12,14]. Tương tự giữa các nghiên cứu trên, bất thường gan rất thường gặp, dao động từ 85% (Emerick KM, 1999) đến 100% trong nghiên cứu của Lin HC (2012). Có thể do nghiên cứu của Lin HC chỉ nhận bệnh nhân tại khoa Tiêu hóa nên tất cả đều có bất thường gan (100%). Bất thường tim trong nghiên cứu chúng tôi thấp

hơn nhiều so với các tác giả khác, chỉ chiếm 75%, trong khi các nghiên cứu khác ≥ 85%. Sự khác biệt này có thể do cách chọn mẫu. Nghiên cứu chúng tôi chủ yếu thực hiện tại khoa Tiêu hóa nên đa số bệnh nhân có bất thường gan. Ngoài ra, có thể do khác biệt cỡ mẫu hoặc do khác biệt chủng tộc. Bất thường cột sống có sự dao động khá lớn từ 39% (Subramaniam, 2011) đến 94,1% (Lin HC, 2012). Tương tự nghiên cứu của Lin HC và Hoàng Lê Phúc, bất thường cột sống (78,1%) trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn các tác giả khác. Đây có thể là đặc điểm thường gặp của trẻ ALGS Việt Nam. Trong khi đó, bất thường mắt của chúng tôi (59,4%) lại rất thấp so với các tác giả Emerick (78%), Alagille D (88%), Lin HC (100%) nhưng tương đương với tác giả Cho JM (53%) và Subramaniam (61%). Tuy nhiên, do nghiên cứu của Lin HC và Hoàng Lê Phúc chỉ quan sát 2 trường hợp nên tần suất 100% là không phản ánh chính xác tần suất bất thường mắt, không mang tính chất đại diện cho mẫu nghiên cứu. Bất thường khuôn mặt trong nghiên cứu của chúng tôi là 87,5%. Đây cũng là bất thường hay gặp trong nghiên cứu của Cho JM (100%), Emerick (96%) và Alagille D (95%).

4.3. Đặc điểm các xét nghiệm sinh hóa

Kết quả nghiên cứu cho thấy tất cả xét nghiệm BTP, BTT, AST, ALT, ALP, GGT, cholesterol, triglycerid có giá trị đều tăng so với ngưỡng bình thường. Trong đó, hai chỉ số BTT và GGT tăng rất cao so với ngưỡng bình thường, lần lượt tăng 24,3 lần và 21,4 lần. Điều này phù hợp với sinh lý bệnh, phản ánh đúng tình trạng ứ mật của trẻ ALGS. Giá trị trung vị BTP và BTT trong nghiên cứu chúng tôi lần lượt là 153μmol/L (8,9mg/dL) và 83,1μmol/L (4,8mg/dL). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu 19 trẻ ALGS của tác giả Cho JM (2014), BTP và BTT là 8,5±2,7mg/dL và 4,9±1,6mg/dL [4]. Trong nghiên cứu Subramaniam (2011), cholesterol >5 mmol/L thấy ở 52/86 (60,4%) bệnh nhân (14). Chúng tôi cũng có kết quả tương tự với trung vị cholesterol là 6,55mmol/L.

4.4. Đặc điểm đột biến gen của trẻ mắc hội chứng Alagille

Kết quả phân tích di truyền 32 trường hợp hội chứng Alagille cho thấy có 24 đột biến gây bệnh JAG1 (75%) và không thấy đột biến NOTCH2 nào. Tỷ lệ đột biến gen JAG1 trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các tác giả Li L (76,9%) [11], Jurkiewicz D (74,3%) (8), Cho JM (74%) [4], cao hơn tác giả Crosnier C (63%) (5), Krantz ID (69%) [9] và thấp hơn tác giả Lin HC (86%) (12). Nhìn chung, tỷ lệ phát hiện đột biến gen JAG1 của chúng tôi và các tác giả thực tế không cao như mong đợi so với ý văn (> 90%). Hạn chế trong nghiên cứu chúng tôi là chưa khảo sát được sự mất đoạn lớn và mất toàn bộ gen JAG1.

Hầu hết các nghiên cứu cho thấy đột biến lệch khung thường gặp nhất, khác với nghiên cứu chúng tôi thường gặp nhất là đột biến vô nghĩa. Điều này quan trọng vì đột biến vô nghĩa thường ảnh hưởng nhiều đến cấu trúc protein liên quan so với đột biến lệch khung. Bên cạnh đó, chúng tôi còn phát hiện một trường hợp mất đoạn nhỏ (4%) và không có trường hợp mất đoạn lớn (nghiên cứu chúng tôi chưa khảo sát được). Tần suất này thấp hơn tác giả Li L (7,1%), Jurkiewicz D (30,7%), Lin HC (16,7%). Giải thích cho sự khác biệt trên có thể do sự khác biệt về kỹ thuật phân tích di truyền (chưa khảo sát được đột biến mất đoạn dài và mất toàn bộ gen), khác biệt cỡ mẫu hoặc do khác biệt chủng tộc.

Kết quả nghiên cứu cho thấy exon 4 (6 trường hợp) thường bị ảnh hưởng hơn so với các exon khác như exon 2, 6, 8, 9, 10, 12, 15, 16, 18, 20, 21, 23, 24 nhưng nhìn chung, tất cả các exon đều có thể bị ảnh hưởng. Kết quả này tương tự với các tác giả Li L, Jurkiewicz D, Cho JM, Lin HC, Crosnier C, Krantz ID [4,5,8,9,11,12].

5. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu 32 trẻ mắc hội chứng Alagille tại Bệnh viện Nhi Đồng 1, được tiến hành từ tháng 02/2015 đến tháng 12/2018, cho thấy:

- Tuổi trung bình phát hiện bệnh là 6,5 tháng. Nam mắc bệnh nhiều hơn Nữ 1,3 lần. Tỷ lệ bệnh nhân đến từ các tỉnh thành phía Nam là 78,1%.

- Tỷ lệ bất thường gan, bất thường khuôn mặt, bất thường cột sống, bất thường tim, bất thường mắt lần lượt là 96,9%; 87,5%; 78,1%; 75%; 59,4%.

- Các chỉ số cholesterol, ALP, triglycerid, AST, ALT, BTP, GGT, BTT tăng lần lượt là 1,3; 1,4; 1,4; 3,6; 4,7; 7,5, 21,4; 24,3 lần cao hơn so với ngưỡng bình thường.

- Tỷ lệ đột biến gen JAG1 là 75%. Tỷ lệ kiểu đột biến vô nghĩa là 33%, sai nghĩa 29%, lệch khung 21%, cắt nối 13%, mất đoạn nhỏ là 4%. Đột biến phân bố trên hầu hết các exon.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahn KJ, Yoon JK, Kim GB, et al (2015). Alagille syndrome and a JAG1 mutation: 41 cases of experience at a single center. *Korean Journal of Pediatrics*, 58(10), 392-397.
2. Alagille D, Habib EC, Thomassin N (1969). L'atresie des voies biliaires intrahepatiques avec voies biliaires extrahepatiques permeables chez l'enfant. *Editions Medicales Flammarion*, Paris, 301-318.
3. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, et al (1987). Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *The Journal of Pediatrics*, 110(2), 195-200.
4. Cho JM, Oh SH, Kim HJ, et al (2015). Clinical features, outcomes, and genetic analysis in Korean children with Alagille syndrome. *Pediatrics International*, 57(4), 552-7.
5. Crosnier C, Driancourt C, Raynaud N, et al (1999). Mutations in JAGGED1 gene are predominantly sporadic in Alagille syndrome. *Gastroenterology*, 115(5), 1141-8.
6. Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al (1999). Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis. *Hepatology*, 29(3), 822-829.

7. Fujishiro J, Suzuki K, Watanabe M, et al (2018). Outcomes of Alagille syndrome following the Kasai operation: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International*, 34(10), 1073-1077.
8. Jurkiewicz D, Gliwicz D, Ciara E, et al (2014). Spectrum of JAG1 gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome. *Journal of applied Genetics*, 55(3), 329-336.
9. Krantz ID, Colliton RP, Genin A, et al (1998). Spectrum and frequency of Jagged1 (JAG1) mutations in Alagille syndrome patients and their families. *American Journal of Human Genetics*, 62(6), 1361-9.
10. Li L, Krantz ID, Deng Y, et al (1997). Alagille syndrome is caused by mutations in human Jagged1, which encodes a ligand for Notch1. *Nature Genetics*, 16(3), 243-251.
11. Li L, Dong J, Wang X, et al (2015). JAG1 Mutation Spectrum and Origin in Chinese Children with Clinical Features of Alagille Syndrome. *PLoS ONE* 10(6), e0130355.
12. Lin HC - Le Hoang P, Hutchinson A, et al (2012). Alagille syndrome in a Vietnamese cohort: mutation analysis and assessment of facial features. *American Journal of Human Genetics*, 158A(5), 1005-13.
13. McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, et al (2006). NOTCH2 mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the Notch signaling pathway. *American Journal of Human Genetics*, 79(1), 169-173.
14. Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, et al (2011). Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 52(1), 84-9.
15. Turnpenny PD, Ellard S (2012). Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *European Journal Human Genetics*, 20(3), 251-257.