

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐẶNG ÁNH DƯƠNG

**NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG,
CẬN LÂM SÀNG, PHÁT HIỆN ĐỘT BIẾN
GEN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CƯỜNG
INSULIN BẨM SINH Ở TRẺ EM**

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI – 2017

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐẶNG ÁNH DƯƠNG

**NGHIÊN CỨU SẴC SÍOM LỢM SỰNG, CỄN LỢM
SỰNG, SẾT BIỒN GEN Vµ KỐT QUẢ SỈOU TRỢ
CIỀNG INSULIN BỀM SINH Ề TRỈ EM**

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. Nguyễn Phú Đạt

HÀ NỘI - 2017

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: Đặng Ánh Dương, nghiên cứu sinh khóa 31, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nhi khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của thầy: PGS.TS Nguyễn Phú Đạt.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 24 tháng 07 năm 2016

NGƯỜI CAM ĐOAN

Đặng Ánh Dương

LỜI CẢM ƠN

Trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được nhiều sự giúp đỡ quý báu của các thầy cô, các anh chị, các bạn đồng nghiệp và gia đình.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành sâu sắc tới Phó Giáo sư, Tiến sĩ Nguyễn Phú Đạt, người thầy tâm huyết đã tận tình hướng dẫn, động viên khích lệ, dành nhiều thời gian trao đổi và định hướng cho tôi trong suốt quá trình thực hiện luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn các khoa, phòng của Bệnh viện Nhi Trung ương. Đặc biệt là khoa Nội tiết và Chuyển hóa di truyền, khoa Tâm thần, khoa Thần kinh, các khoa Xét nghiệm và khoa Chẩn đoán hình ảnh, là nơi tôi học tập, nghiên cứu và thu thập số liệu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Trường Đại học Y Hà Nội, phòng Quản lý đào tạo Sau Đại học và Bộ môn Nhi đã tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương nơi tôi đang công tác, đã tạo mọi điều kiện và động viên tôi học tập, nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn các Thạc sỹ Vũ Chí Dũng, Tiến sỹ Bùi Phương Thảo và tập thể cán bộ khoa Nội tiết và Chuyển hóa di truyền - Bệnh viện Nhi Trung ương đã tạo điều kiện giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Tôi xin ghi nhớ và cảm ơn các gia đình bệnh nhi đã tình nguyện tham gia, đồng hành cùng tôi vượt qua những khó khăn trong suốt thời gian dài nghiên cứu.

Cuối cùng tôi xin được trân trọng biết ơn gia đình, đã là nguồn động viên không ngừng và là chỗ dựa vững chắc về mọi mặt cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu.

Đặng Ánh Dương

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<i>ABCC8</i>	ATP - binding cassette transporter subfamily C member 8
ATP	Adenosin triphosphat
CIBS	Cường insulin bẩm sinh
DNA	Deoxyribonucleic acid
<i>GCK</i>	Glucokinase
GDH	Glutamate dehydrogenase
<i>GLUD1</i>	Glutamate dehydrogenase 1
GTP	Guanosin 5' – triphosphate
<i>HADH</i>	Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
<i>HK1</i>	Hexokinase 1
<i>HNF1A</i>	Hepatocyte nuclear factor 1- alpha
<i>HNF4A</i>	Hepatocyte nuclear factor 4 - alpha
<i>KCNJ 11</i>	Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11
Kir6.2	Inwardly rectifying potassium channels
<i>MCT1</i>	Monocarboxylate transporter
MODY1	Maturity onset diabetes of the young (Đái tháo đường khởi phát ở người bệnh nhân tuổi)
NST	Nhiễm sắc thể
<i>PGM1</i>	Phosphoglucomutase 1
RNA	Ribonucleic acid
<i>SCHAD</i>	L -3- hydroxyacyl- CoA dehydrogenase
<i>SLC16A1</i>	Solute carrier family 16, member 1
SUR1	Sulfonylurea receptor 1
<i>UCP2</i>	Uncoupling protein 2
¹⁸ F-DOPA	Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography
PET/CT	– chụp cắt lớp sử dụng chất phóng xạ Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Một số định nghĩa	3
1.2. Nguyên nhân hạ glucose máu ở trẻ sơ sinh.....	3
1.3. Tụy nội tiết và bài tiết insulin	3
1.3.1. Đặc điểm cấu tạo của tụy nội tiết.....	3
1.3.2. Điều hòa bài tiết insulin	4
1.4. Hạ glucose máu do CIBS	5
1.4.1. Dịch tể học	5
1.4.2. Nguyên nhân của cường insulin bẩm sinh.....	5
1.4.3. Cơ chế bệnh sinh của đột biến gen gây CIBS.....	6
1.4.4. Dấu hiệu lâm sàng.....	9
1.4.5. Cận lâm sàng	11
1.4.6. Chẩn đoán CIBS	15
1.4.7. Phân loại CIBS.....	19
1.4.8. Các phương pháp điều trị cường insulin bẩm sinh	20
1.5. Kết quả điều trị CIBS.....	33
1.5.1. Kết quả kiểm soát glucose máu	33
1.5.2. Ảnh hưởng thần kinh	36
1.5.3. Thiếu enzym tụy ngoại tiết sau phẫu thuật	37
1.6. Nguyên lý phương pháp giải trình tự gen	38
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	41
2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu	41
2.2. Đối tượng nghiên cứu	41
2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân	41
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ	41

2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	41
2.3.2. Chọn mẫu nghiên cứu	42
2.3.3. Các biến số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin.....	42
2.4. Xử lý và phân tích số liệu:	52
2.4.1. Làm sạch số liệu:	52
2.4.2. Cách mã hóa:.....	52
2.4.3. Xử lý số liệu:.....	52
2.5. Đạo đức nghiên cứu:	53
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	54
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân cường insulin bẩm sinh	54
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh.....	54
3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh	63
3.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân có đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến.....	63
3.1.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương	66
3.1.5. Mối liên quan giữa đột biến gen với tổn thương mô bệnh học...	70
3.2. Kết quả phát hiện đột biến gen ABCC8 và KCNJ11 gây ra bệnh cường insulin bẩm sinh	71
3.2.1. Kết quả phân tích gen của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh ..	71
3.2.2. Tỷ lệ từng loại đột biến gen	72
3.2.3. Các dạng đột biến gen ABCC8.....	72
3.2.4. Đột biến gen KCNJ11	79
3.3. Kết quả điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh.....	80
3.3.1. Tỷ lệ sống và tử vong.....	80

3.3.2. Đáp ứng điều trị thuốc diazoxide.....	81
3.3.3. Mối liên quan đột biến gen ABCC8 và phẫu thuật.....	84
3.3.4. Đột biến gen KCNJ11 và phẫu thuật.....	84
3.3.5. Kết quả kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân cường insulin bẩm sinh.....	85
3.3.6. Sự phát triển thể chất.....	86
3.3.7. Sự phát triển tâm thần vận động sau ra viện.....	88
3.3.8. Động kinh.....	91
3.3.9. Hình ảnh MRI của bệnh nhân CIBS.....	93
Chương 4: BÀN LUẬN.....	94
4.1. Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân cường insulin bẩm sinh.	94
4.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh.....	94
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân có đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến.....	102
4.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh cường insulin bẩm sinh theo thể bệnh tổn thương.....	104
4.2. Về kết quả phát hiện đột biến gen (ABCC8 và KCNJ11) gây ra bệnh cường insulin bẩm sinh.....	109
4.2.1. Kết quả phân tích gen của bệnh cường insulin bẩm sinh.....	109
4.2.2. Tỷ lệ từng loại đột biến gen.....	110
4.2.3. Các dạng đột biến gen ABCC8.....	112
4.2.4. Các dạng đột biến gen KCNJ11.....	115
4.3. Về kết quả điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh.....	115
4.3.1. Tỷ lệ sống và tử vong.....	115
4.3.2. Đáp ứng điều trị thuốc diazoxide.....	116
4.3.3. Mối liên quan đột biến gen ABCC8 và phẫu thuật.....	119

4.3.4. Đột biến gen KCNJ11 và phẫu thuật	120
4.3.5. Kết quả kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân cường insulin bẩm sinh	120
4.3.6. Sự phát triển thể chất	126
4.3.7. Sự phát triển tâm thần vận động sau ra viện.....	128
4.3.8. Động kinh.....	133
4.3.9. Hình ảnh MRI của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh	135
KẾT LUẬN	137
KIẾN NGHỊ	139
CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Truyền glucose tĩnh mạch.....	21
Bảng 1.2:	Các mốc thời gian cho chẩn đoán, điều trị CIBS	22
Bảng 3.1:	Tiền sử sản khoa và gia đình	55
Bảng 3.2:	Tốc độ truyền glucose để duy trì glucose máu bình thường	62
Bảng 3.3:	Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh	63
Bảng 3.4:	Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân CIBS do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến gen.....	64
Bảng 3.5:	Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến gen.....	65
Bảng 3.6:	Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương	68
Bảng 3.7:	Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương	69
Bảng 3.8:	Tóm tắt 6 bệnh nhân đột biến đồng hợp tử gen ABCC8 và các đặc điểm lâm sàng.....	73
Bảng 3.9:	Tóm tắt 6 bệnh nhân đột biến dị hợp tử kép gen ABCC8 và các đặc điểm lâm sàng.....	74
Bảng 3.10:	Tóm tắt 16 bệnh nhân đột biến dị hợp tử gen ABCC8 và các đặc điểm lâm sàng.	75
Bảng 3.11:	Tóm tắt 2 bệnh nhân đột biến gen KCNJ11 và các đặc điểm lâm sàng.	79
Bảng 3.12:	Liều lượng, thời gian dùng thuốc	81
Bảng 3.13:	Theo dõi glucose máu lâu dài sau ra viện.....	85
Bảng 3.14:	Phát triển tâm thần - vận động chung đánh giá bằng test Denver phân bố DQ.....	88

Bảng 3.15: Phát triển tâm thần - vận động ở từng lĩnh vực	89
Bảng 3.16: Mối liên quan các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với sự phát triển tâm thần - vận động	90
Bảng 3.17: Mô tả hình ảnh tổn thương não trên MRI.....	93

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Phân bố bệnh nhân theo giới tính	54
Biểu đồ 3.2:	Hạ glucose máu có và không có dấu hiệu lâm sàng	59
Biểu đồ 3.3:	Đặc điểm cân nặng khi sinh theo giới	60
Biểu đồ 3.4:	Dấu hiệu lâm sàng chính của bệnh nhân CIBS	61
Biểu đồ 3.5:	Kết quả vi thể của những bệnh nhân phẫu thuật.....	66
Biểu đồ 3.6:	Thể tổn thương theo dạng đột biến gen	70
Biểu đồ 3.7:	Kết quả phân tích gen trên bệnh nhân CIBS	71
Biểu đồ 3.8:	Tỷ lệ từng loại đột biến gen.....	72
Biểu đồ 3.9:	Các dạng đột biến gen của gen ABCC8	72
Biểu đồ 3.10:	Kết quả điều trị bệnh nhân CIBS.....	80
Biểu đồ 3.11:	Mối liên quan giữa đáp ứng diazoxide với đột biến gen.....	82
Biểu đồ 3.12:	Mối liên quan giữa đáp ứng diazoxide với các dạng đột biến gen ABCC8.....	83
Biểu đồ 3.13:	Mối liên quan đột biến gen ABCC8 và phẫu thuật	84
Biểu đồ 3.14:	Kết quả thay đổi glucose máu ngay sau phẫu thuật cắt tụy....	85
Biểu đồ 3.15:	Sự phát triển trọng lượng của bệnh nhân CIBS.....	86
Biểu đồ 3.16:	Sự phát triển chiều cao của bệnh nhân CIBS	87
Biểu đồ 3.17:	Sự phát triển vòng đầu của bệnh nhân CIBS.....	87
Biểu đồ 3.18:	Đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động trong nhóm bệnh nhân phẫu thuật.....	91
Biểu đồ 3.19:	Mối liên quan giữa phẫu thuật với động kinh.....	91
Biểu đồ 3.20:	Đánh giá Mọi liên quan thể tổn thương với động kinh	92

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1:	Tiếp cận chẩn đoán và điều trị CIBS	17
Sơ đồ 2.1:	Tóm tắt sơ đồ nghiên cứu	42

DANH MỤC HÌNH VẼ

Hình 1.1: Các đột biến phổ biến gây cường insulin bẩm sinh	6
Hình 1.2: Hình ảnh chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F -DOPA.	15
Hình 1.3: Các loại tổn thương mô bệnh học của CIBS.....	19
Hình 1.4: Phẫu thuật cho CIBS thể khu trú.	32
Hình 1.5: Phẫu thuật cho CIBS thể lan tỏa	32
Hình 1.6. Cấu trúc phân tử dNTP và ddNTP	39
Hình 1.7. Quá trình tổng hợp DNA bình thường (A) và tổng hợp DNA bị ức chế (B).....	40
Hình 1.8. Quy trình giải trình tự theo phương pháp ddNTP.....	40
Hình 3.1: Bệnh nhân CIBS - Nguyễn Văn C. Cân nặng khi sinh 5200 gram	61
Hình 3.2: Hình ảnh rậm lông tai của bệnh nhân Ngô Anh T bị CIBS	62
Hình 3.3: Hình ảnh giải phẫu bệnh thể khu trú vùng thân tụy của bệnh nhân Nguyễn Hồng N.	67
Hình 3.4 : Hình ảnh giải phẫu bệnh thể lan tỏa của bệnh nhân Vương Thị G.....	67
Hình 3.5: Kết quả giải trình tự gen của 1 bệnh nhân đột biến di truyền từ bố	77
Hình 3.6. Bản đồ đột biến gen ABCC8.....	78
Hình 3.7: Kết quả giải trình tự gen của 1 bệnh nhân đột biến gen KCNJ11 ..	80

ĐẶT VẤN ĐỀ

Cường insulin bẩm sinh (CIBS) là một bệnh di truyền gây nên do đột biến các gen định khu trên các NST thường, tham gia điều hòa bài tiết insulin. Khi các gen này bị đột biến gây lên tình trạng mất điều hòa bài tiết insulin của tế bào β tiểu đảo tụy, gây tăng bài tiết insulin dẫn đến hậu quả hạ glucose máu. Bệnh thường gặp ở trẻ sơ sinh, gây hạ glucose máu nặng kéo dài. Nguy cơ tổn thương não vĩnh viễn ở trẻ bú mẹ bị CIBS là 25% – 50% nếu chẩn đoán muộn và điều trị không hợp lý [1]. Chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, tích cực, không trì hoãn là rất quan trọng, nhằm hạn chế tối đa những di chứng về thần kinh, thậm chí tử vong do hạ glucose máu tái phát và kéo dài [2-4].

Hiện nay các nghiên cứu cho thấy: bệnh CIBS là do đột biến gen. Các nhà khoa học đã phát hiện ra 11 gen liên quan đến bệnh CIBS là: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *UCP2*, *HK1*, *PGM1*. Các gen này có vai trò điều hòa bài tiết insulin. Khi một trong các gen này bị đột biến sẽ gây ra mất điều hòa bài tiết insulin và gây hạ glucose máu dai dẳng, tái phát [1]. Trong đó, đột biến gen *ABCC8* hoặc gen *KCNJ11* (gen mã hóa kênh K_{ATP}) là nguyên nhân thường gặp nhất gây ra CIBS (chiếm 82% các trường hợp CIBS do đột biến gen) [5]. Tuy nhiên, có khoảng 50% bệnh nhân CIBS không tìm thấy đột biến gen [6].

Chẩn đoán CIBS dựa vào các dấu hiệu lâm sàng, các xét nghiệm hóa sinh. Sử dụng các phương pháp như xét nghiệm giải trình tự gen để tìm đột biến gen và phương pháp chẩn đoán hình ảnh bằng ^{18}F -DOPA PET/CT để chẩn đoán chính xác thể bệnh (thể khu trú hay lan tỏa), nhằm lựa chọn phương pháp điều trị CIBS thích hợp [7].

Sau khi bệnh được chẩn đoán, quá trình điều trị hạ glucose máu nặng bao gồm: chế độ ăn nhiều glucose, truyền dung dịch glucose tốc độ cao,

glucagon, diazoxide hoặc octreotide. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị nội khoa, chỉ định phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ (95% – 98%) với thể lan tỏa, hoặc cắt tụy có chọn lọc với thể khu trú là cần thiết giúp phòng hạ glucose máu tái phát và kéo dài [8].

Như thế việc xác định đột biến gen ở các bệnh nhân CIBS là rất quan trọng, giúp cho nhà lâm sàng định hướng chẩn đoán được thể lâm sàng (thể lan tỏa hay thể khu trú) từ đó đưa ra quyết định cắt gần như toàn bộ tụy hay một phần tụy trong trường hợp không đáp ứng với điều trị thuốc.

Khi làm việc tại bệnh viện Nhi Trung ương, qua quan sát, theo dõi, chúng tôi nhận thấy: nhiều bệnh nhân được phát hiện ngay từ tuyến cơ sở là sinh ra có cân nặng lớn, có triệu chứng hạ glucose máu sau sinh thì được xử trí tạm thời bằng glucose tĩnh mạch và chuyển lên tuyến trung ương. Nhưng còn nhiều bệnh nhân, mặc dù có triệu chứng của hạ glucose máu sau sinh nhưng không được phát hiện do vậy không được bổ sung glucose hợp lý. Khi nhập viện nhiều trẻ có tình trạng hạ glucose máu rất nặng, chứng tỏ trẻ không được cung cấp glucose hợp lý trong quá trình vận chuyển, điều này có thể để lại những di chứng thần kinh cho trẻ. Ngoài ra, ở Việt Nam, vẫn chưa có nghiên cứu nào được công bố về các dấu hiệu lâm sàng, đánh giá mức độ ảnh hưởng lâu dài về thần kinh của hạ glucose máu trong giai đoạn sơ sinh và tỷ lệ đột biến gen trên những bệnh nhân CIBS. Xuất phát từ các lý do trên, đề tài **“Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đột biến gen và kết quả điều trị CIBS ở trẻ em”** ở bệnh viện Nhi Trung ương được tiến hành với những mục tiêu cụ thể sau:

- 1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh cường insulin bẩm sinh ở trẻ sơ sinh.*
- 2. Xác định đột biến một số gen thường gặp gây bệnh cường insulin bẩm sinh ở trẻ em.*
- 3. Đánh giá kết quả điều trị bệnh cường insulin bẩm sinh ở trẻ em.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Một số định nghĩa

- CIBS là một tình trạng mất điều hoà bài tiết insulin của tế bào β tiểu đảo tụy, gây bài tiết insulin không thích hợp và hạ glucose máu [9].

- Hạ glucose máu ở trẻ em là sự giảm nồng độ glucose trong máu xuống dưới mức bình thường (dưới mức 3,3-3,6 mmol/l) [10].

- Hạ glucose máu ở trẻ sơ sinh khi glucose máu $< 2,75$ mmol/l) [11].

1.2. Nguyên nhân hạ glucose máu ở trẻ sơ sinh

Nguyên nhân gây hạ glucose máu trẻ sơ sinh [11]:

- Trẻ đẻ non (61,5%).
- Mẹ bị đái tháo đường (13,6%).
- Nhiễm khuẩn máu (9,6%).
- Ngạt chu sinh (9,6%).
- Stress sơ sinh (3,8%).
- Cường insulin ở trẻ sơ sinh (1,9%)

1.3. Tụy nội tiết và bài tiết insulin

1.3.1. Đặc điểm cấu tạo của tụy nội tiết

Tụy nội tiết bao gồm các cấu trúc được gọi là các tiểu đảo Langerhans, mỗi tiểu đảo đường kính chỉ khoảng 0,3 mm. Bao quanh tiểu đảo có nhiều mao mạch. Mỗi tiểu đảo có chứa 3 loại tế bào chính là tế bào alpha, beta và delta. Những tế bào này khác nhau về cấu tạo hình thái và tính chất bắt màu khi nhuộm [12].

- Tế bào beta chiếm tổng số 60% các loại tế bào. Loại tế bào này nằm ở giữa các tiểu đảo và bài tiết insulin.
- Tế bào alpha chiếm 25%, bài tiết glucagon.
- Tế bào delta chiếm khoảng 10%, bài tiết somatostatin.
- Một số ít tế bào khác được gọi là tế bào PP, bài tiết một hormon chưa rõ chức năng và được gọi là polypeptid của tụy.

1.3.2. Điều hòa bài tiết insulin

Vai trò kênh K_{ATP} trong điều hòa glucose và bài tiết insulin

Kênh kali nhạy cảm ATP (kênh K_{ATP}) điều hòa việc giải phóng insulin từ tế bào β tiểu đảo tụy. Kênh K_{ATP} là một phức hợp gồm 8 tiểu đơn vị chia làm hai nhóm: bốn tiểu đơn vị lót mặt trong, được mã hóa bởi gen *KCNJ11* và 4 tiểu đơn vị có ái lực cao với sulfonylurea receptor 1 (SUR1) được mã hóa bởi gen *ABCC8*.

Màng tế bào β tiểu đảo tụy rất nhạy cảm với nồng độ glucose và acid amin. Bình thường màng tế bào ở trạng thái tăng phân cực, kênh K_{ATP} ở trạng thái mở, được điều chỉnh bởi tỷ lệ ATP/ADP và kênh Canxi đóng. Khi nồng độ glucose máu tăng lên (sau bữa ăn...) thì glucose sẽ được vận chuyển vào trong tế bào β bởi enzym không phụ thuộc insulin là glucose transporter. Ở trong bào tương, glucose sẽ nhanh chóng được phosphoryl hóa thành glucose-6-phosphate dưới tác dụng của enzym glucokinase. Glucose-6-phosphate được chuyển hóa thành pyruvate và vào chu trình krebs để tạo năng lượng ATP, do đó tỷ lệ ATP/ADP tăng lên làm ức chế SUR1 trên màng nguyên sinh chất, gây đóng kênh K_{ATP} và gây tích tụ kali ở trong tế bào. Sự tích tụ này gây khử cực màng tế bào và mở kênh canxi, canxi sẽ đi từ ngoài vào trong tế bào và gây giải phóng insulin từ các hạt dự trữ. Ngược lại, khi nồng độ glucose máu thấp, kênh K_{ATP} mở và kali đi ra ngoài qua kênh này, gây ra trạng thái tăng phân cực cho màng tế bào, đóng kênh canxi và không giải phóng insulin [3],[13].

1.4. Hạ glucose máu do CIBS

1.4.1. Dịch tễ học

Đây là một bệnh hiếm gặp. Tỷ lệ mới mắc của CIBS trong quần thể nói chung là 1/50000 trẻ sinh ra sống. Tỷ lệ này tăng lên tới 1/2500 ở những quần thể có kết hôn cùng huyết thống [8].

1.4.2. Nguyên nhân của cường insulin bẩm sinh

Ở những trẻ bình thường không mắc CIBS, khi nồng độ glucose máu giảm $< 3,3$ mmol/l thì insulin không được bài tiết. Ngược lại, với bệnh nhân mắc CIBS, mối quan hệ giữa nồng độ glucose máu với bài tiết insulin bị phá vỡ, như vậy insulin vẫn tiếp tục được bài tiết trong khi hạ glucose máu. Sự rối loạn mối quan hệ bình thường giữa nồng độ glucose máu với bài tiết insulin xảy ra có thể do đột biến của nhiều gen khác nhau, trong đó những đột biến gen gây ra bất thường về chức năng hoặc điều hòa kênh kali phụ thuộc ATP của tế bào β tụy là hay gặp nhất [14],[15].

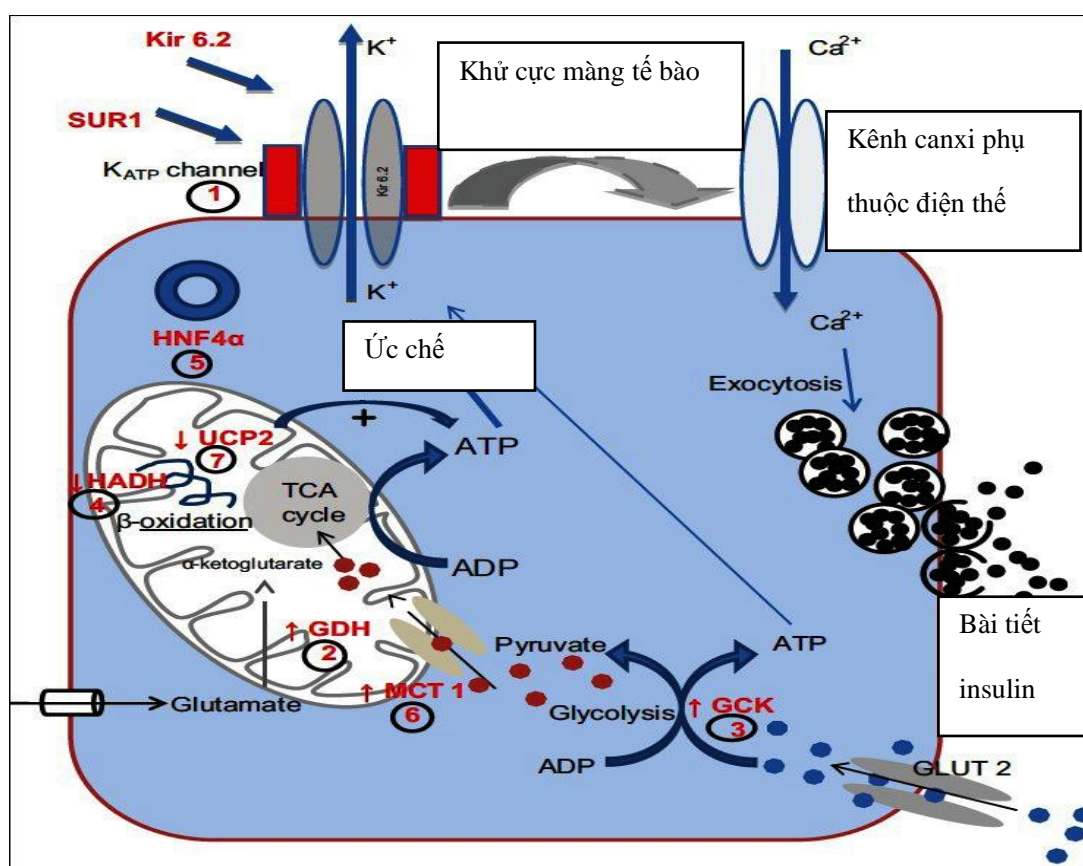
Các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra đột biến của một trong 11 gen là nguyên nhân gây ra CIBS, bao gồm các gen mã hóa cho kênh K_{ATP} (*ABCC8* và *KCNJ11*); các gen mã hóa cho các enzym và protein vận chuyển (*GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *UCP2*), yếu tố điều hòa *HNF4A*, *HNF1A*, gen *HK1* và *PGM1* [1],[16]. Khoảng 50% các bệnh nhân CIBS do đột biến một trong các gen trên. Tuy nhiên, khoảng 50% các trường hợp CIBS chưa tìm thấy đột biến gen hoặc hiện nay chưa biết [6],[17],[18]. Cho tới nay, người ta đã phát hiện thấy hơn 350 loại đột biến gen khác nhau gây ra CIBS [19].

Đột biến gen hay gặp nhất gây ra CIBS là đột biến gây bất hoạt của gen *ABCC8* và gen *KCNJ11* [6]. Tỷ lệ CIBS do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} khác nhau ở các nước: Anh 25%, Na uy 33%, Đức 37%, Trung Quốc 58%, Nhật 84,2%[8]. Đột biến hoạt hóa của gen glutamate dehydrogenase (*GLUD1*) là nguyên nhân đứng hàng thứ 2 gây CIBS, được tìm thấy trên

những bệnh nhân có cường insulin kèm tăng amoniac máu [20],[21]. Khoảng 1,2% đến 2% các trường hợp CIBS gây ra do đột biến hoạt hóa của gen *GCK*, mã hóa cho glucokinase [22],[23]. Còn đột biến bất hoạt của gen *HNF4A* gây ra CIBS thì hiếm gặp [20],[21].

1.4.3. Cơ chế bệnh sinh của đột biến gen gây CIBS

Hiện nay, các nhà khoa học đã biết được đột biến của một số gen là nguyên nhân gây ra CIBS. Các đột biến gen được tóm tắt trong hình 1.1.



Hình 1.1: Các đột biến phổ biến gây cường insulin bẩm sinh [24]

(1) kênh K_{ATP} được mã hóa bởi *ABCC8* và *KCNJ11*; (2) Glutamate Dehydrogenase (*GDH*) được mã hóa bởi *GLUD1*; (3) Glucokinase (*GCK*) được mã hóa bởi *GCK*; (4) L-3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (*HADH*) được mã hóa bởi *HADH*; (5) Hepatocyte Nuclear Factor 4α (*HNF4α*) được mã hóa bởi *HNF4A*; (6) Monocarboxylate transporter (*MCT1*) được mã hóa bởi *SLC16A1*; (7) Uncoupling protein 2 (*UCP2*).

1.4.3.1. Đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP}

Gen *ABCC8* gồm 39 exon, mã hóa cho protein SUR1 có 1582 acid amin. Gen *KCNJ11* gồm 1 exon duy nhất mã hóa cho phân tử protein Kir6.2 gồm 390 acid amin. Cả hai gen *ABCC8* và *KCNJ11* đều nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể 11, vùng 15, băng 1 (11p15.1) [25],[26].

Khi đột biến bất hoạt một trong các gen *ABCC8* hoặc *KCNJ11*, hậu quả làm cho kênh K_{ATP} đóng liên tục do đó khử cực màng tế bào và dẫn tới bài tiết insulin [27-32].

1.4.3.2. Đột biến gen *GLUD1*

Gen *GLUD1* nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 10, vùng 23, băng 3 (10q23.3) gồm 13 exon mã hóa cho enzym glutamate dehydrogenase (GDH) có 505 acid amin [33].

GDH được hoạt hóa bởi leucine và bị ức chế bởi GTP (guanosine 5'-triphosphate) [34]. Đột biến hoạt hóa của *GLUD1* làm giảm hiệu quả ức chế của GTP trên GDH và làm tăng hoạt động của GDH bởi leucine, làm tăng oxy hóa glutamate thành alpha ketoglutarate và amoniac, do vậy tăng tỷ lệ ATP/ADP trong tế bào β tụy. Sự tăng tỷ lệ ATP/ADP sẽ làm kích thích đóng kênh K_{ATP} , gây khử cực màng tế bào, từ đó mở kênh canxi phụ thuộc điện thế, gây tăng canxi vận chuyển vào trong bào tương và kích thích giải phóng insulin [35]. Sự tăng hoạt động của GDH dẫn đến bài tiết insulin không thích hợp trong tế bào tụy, cũng như tạo ra quá nhiều amoniac và giảm tổng hợp ure trong gan.

1.4.3.3. Đột biến gen *GCK*

Gen glucokinase (*GCK*) nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 7, vùng 15, băng 1 - 3 (7p15.3- p15.1) bao gồm 12 exon. Gen *GCK* mã hóa cho enzym glucokinase [22]. Glucokinase là một enzym phân giải glycogen chủ chốt. Trong tế bào β , glucokinase hạn chế tốc độ chuyển hóa glucose, chi phối

bài tiết insulin được kích thích bởi glucose [27]. Những đột biến hoạt hóa của *GCK* làm hạ thấp ngưỡng bài tiết insulin được kích thích bởi glucose (5 mmol/l) dẫn đến sự bài tiết insulin không thích hợp ở thời điểm hạ glucose máu. Đó là nguyên nhân gây ra CIBS [22].

Trong khi đột biến hoạt hóa của gen *GCK* gây ra CIBS, thì ngược lại đột biến bất hoạt dị hợp tử của *GCK* dẫn đến đái tháo đường ở người trẻ tuổi (monogenic diabetes of young – MODY2) [36]. Đột biến bất hoạt đồng hợp tử gen *GCK* gây ra đái tháo đường vĩnh viễn ở trẻ sơ sinh [37].

1.4.3.4. Đột biến gen *HADH*

Gen *HADH* nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể số 4, vùng 22 - 26 (4q22-26), có 9 exon [38]. Gen *HADH* mã hóa enzym L-3 hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (*HADH*). Enzym này nằm trong ty thể, nó xúc tác cho bước cuối cùng của quá trình β oxy hóa của acid béo.

Đột biến bất hoạt của gen *HADH* gây ra CIBS, nhưng cơ chế phân tử của những đột biến này chưa được hiểu rõ [39-42].

1.4.3.5. Đột biến gen *SLC16A1*

Gen *SLC16A1* nằm trên nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 1, vùng 13, băng 2 (1p13.2), bao gồm 5 exon xen kẽ với 4 intron. *SLC16A1* mã hóa cho yếu tố vận chuyển monocarboxylat transporter 1 (MCT1) [43].

Sự vận chuyển của lactat và pyruvat được gián tiếp bởi MCT1. Trong điều kiện bình thường nồng độ lactat và pyruvate trong tế bào β rất thấp và không kích thích bài tiết insulin [44]. Tuy nhiên khi đột biến hoạt hóa của gen *SLC16A1* gây ra sự bộc lộ của MCT1 trong tế bào β từ đó cho phép hấp thu pyruvate và chính pyruvate kích thích giải phóng insulin mặc dù hạ glucose máu xảy ra sau đó [43]. Khi trẻ gắng sức nhưng trong điều kiện thiếu oxy sẽ gây ra tích tụ lactat và pyruvate và chúng kích thích bài tiết insulin.

1.4.3.6. Đột biến gen *HNF4A*

Gen *HNF4A* nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể 20, vùng 13, băng 1 – 3 (20q13.1-13.2). Gen chứa 12 exon. Gen *HNF4A* mã hóa cho yếu tố sao chép HNF4 α (hepatocyte nuclear factor 4 alpha). Cơ chế chính xác của đột biến *HNF4A* gây ra CIBS chưa rõ [45].

1.4.3.7. Đột biến gen *UCP2*

Gen *UCP2* mã hóa mitochondrial uncoupling protein (UCP2) [46]. UCP2 là một yếu tố điều hòa âm tính việc bài tiết insulin bởi giảm tỷ lệ ATP/ADP trong tế bào β [47]. Đột biến mất chức năng của gen *UCP2* dẫn đến tăng tổng hợp ATP và tăng bài tiết insulin [46].

1.4.4. Dấu hiệu lâm sàng

Hạ glucose máu là một đặc điểm chính của CIBS, có thể gây ra co giật và tổn thương não vĩnh viễn cho trẻ. Dấu hiệu lâm sàng rất đa dạng phụ thuộc vào mức độ hạ glucose máu và tuổi bệnh nhân, có thể không có dấu hiệu lâm sàng và chỉ được phát hiện nhờ xét nghiệm máu thường quy, hoặc dấu hiệu lâm sàng rất nặng đe dọa tính mạng (hôn mê, co giật, trạng thái động kinh), xuất hiện sớm vào những ngày đầu sau sinh [48].

Hầu hết các trường hợp xuất hiện dấu hiệu lâm sàng ở tuổi sơ sinh, tuy nhiên nhiều trường hợp không được chẩn đoán cho tới giai đoạn muộn ngoài tuổi sơ sinh hoặc trẻ lớn [14],[49],[50]. Thậm chí trong cùng một gia đình, mức độ nặng của bệnh cũng có thể khác nhau đáng kể [51].

Meissner T và cộng sự nghiên cứu, theo dõi 114 trường hợp mắc bệnh CIBS cho thấy 65% xuất hiện ở tuổi sơ sinh, 28% ở tuổi bú mẹ và 7% ở tuổi trẻ lớn [49].

Mức độ nặng của bệnh CIBS được đánh giá bởi tốc độ truyền glucose cần để duy trì glucose máu bình thường và sự đáp ứng với điều trị thuốc. Ngoài ra còn phụ thuộc vào tuổi xuất hiện hạ glucose máu. Hạ glucose máu xuất hiện ngay sau sinh thường là nặng so với nhóm xuất hiện muộn hơn trong năm đầu [48].

1.4.4.1. Giai đoạn sơ sinh

- Cân nặng khi sinh: là dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân bị CIBS. Hầu hết các bệnh nhân có cân nặng khi sinh lớn hơn so với tuổi thai, thường > 4000 gram, trung bình 3700 gram và khoảng 20% - 30% các trường hợp được sinh bằng mổ đẻ. Nhưng những trường hợp không có cân nặng lớn cũng không loại trừ được CIBS [13],[48],[52].

- Dấu hiệu co giật gặp 50% các bệnh nhân khi có hạ glucose máu nặng
- Dấu hiệu lâm sàng khác

Dấu hiệu lâm sàng khác của hạ glucose máu rất đa dạng và không đặc hiệu như bú kém, kích thích, li bì, hạ thân nhiệt, giảm trương lực cơ, thở nhanh, tím tái, thậm chí ngừng thở [3],[50].

- Tốc độ truyền glucose

Tốc độ truyền glucose tĩnh mạch trung bình để duy trì glucose máu trong giới hạn > 3 mmol/l có thể lên tới 15 - 17 mg/kg/phút hoặc cao hơn [13],[48].

- Đáp ứng với điều trị

CIBS do đột biến các gen *ABCC8* hoặc *KCNJ11* thường không đáp ứng với thuốc diazoxide, nuôi dưỡng đường miệng không đủ và cần truyền glucose tĩnh mạch nồng độ cao để duy trì glucose máu bình thường [53]. Các trường hợp CIBS do các đột biến gen *HNF4A* và *GLUD1* và không phát hiện được đột biến gen thường đáp ứng với thuốc diazoxide [48].

1.4.4.2. Giai đoạn trẻ bú mẹ và trẻ lớn

Ở trẻ bú mẹ, hạ glucose máu có thể được chẩn đoán từ lúc 1 tháng đến 20 tháng tuổi, thậm chí muộn hơn.

Dấu hiệu lâm sàng của hạ glucose máu ở trẻ dưới 1 tuổi có thể là: Co giật (50% các trường hợp), kích thích hoặc lơ mơ. Sau 1 tuổi, dấu hiệu lâm sàng điển hình của hạ glucose máu là: Vã mồ hôi, tái nhợt, nhịp tim nhanh,

đánh trống ngực, run rẩy, kích động, dị cảm, xanh tái, bứt rứt, lú lẫn, rối loạn hành vi, yếu cơ, co giật, hôn mê. Tiền sử có cân nặng lớn hơn so với tuổi thai lúc sinh, trung bình 3,6 kg [48].

Một vài thể đặc biệt của CIBS, hạ glucose máu xảy ra sau bữa ăn nhiều protein (gặp trong hội chứng cường insulin/tăng amoniac máu do đột biến gen *HADH*) hoặc sau hoạt động thể lực nặng do đột biến gen *SLC16A1* [50].

Tốc độ truyền glucose tĩnh mạch trung bình cần để duy trì glucose máu trong giới hạn > 3 mmol/l đối với trẻ bú mẹ thường thấp hơn so với trẻ sơ sinh, tốc độ thường là 8 - 13 mg/kg/phút. Bệnh nhân ở nhóm tuổi này thích nghi tốt hơn với hạ glucose máu, do vậy chẩn đoán thường muộn [48].

1.4.5. Cận lâm sàng

1.4.5.1. Glucose máu

- Hạ glucose máu

Dấu hiệu cận lâm sàng điển hình của CIBS là hạ glucose máu nặng tái phát và dai dẳng xảy ra sớm, có thể vài giờ đầu hoặc vài ngày sau sinh, thông thường là trong vòng 48 giờ sau sinh. Xét nghiệm glucose máu ở thời điểm có dấu hiệu lâm sàng thường rất thấp (< 1 mmol/l). Trong trường hợp nặng, hạ glucose máu thường xuyên, liên tục, xảy ra khi nhịn ăn và ngay sau bữa ăn 1 đến 2 giờ [48]. Bệnh nhân thường chỉ đáp ứng một phần với chế độ ăn và điều trị thuốc, do đó thường phải phẫu thuật cắt tụy [52].

1.4.5.2. Insulin và C - peptid ở thời điểm hạ glucose máu

Trẻ bình thường không bị bệnh cường insulin, khi có tình trạng hạ glucose máu, insulin sẽ không được kích thích bài tiết, do vậy nồng độ insulin máu < 5 μ IU/ml. Ngược lại, với bệnh nhân CIBS, nồng độ insulin máu tăng không thích hợp (≥ 5 μ IU/ml [34.7 pmol/l]) và nồng độ C - peptid máu ($\geq 0,2$ nmol/l [0.6 ng/ml]) ở thời điểm hạ glucose máu. Theo một số tác giả, nồng độ insulin máu > 2 μ IU/ml ở thời điểm hạ glucose

máu được xem là tiêu chuẩn chẩn đoán CIBS. Nồng độ insulin trong máu ở giới hạn bình thường được xem là không thích hợp khi nồng độ glucose máu giảm [13],[20],[53-55].

1.4.5.3. Nồng độ acid béo và xeton máu

Insulin ức chế sự phân hủy lipid do vậy nồng độ acid béo tự do và xeton máu thấp trong suốt giai đoạn hạ glucose máu, được sử dụng như tiêu chuẩn hỗ trợ chẩn đoán. Cụ thể là: nồng độ acid béo tự do trong máu thấp < 1,5 mmol/l, xeton máu thấp (nồng độ β - hydroxybutyrate) < 2,0 mmol/l

Trong nghiên cứu của Yorifuji, trên 207 bệnh nhân CIBS, nồng độ 3 – hydroxybutyrate cao nhất ở thời điểm hạ glucose máu là 0,44 mmol/l [56].

1.4.5.4. Amoniac máu

Amoniac sẽ tăng cao trong trường hợp đột biến gen *GLUD1* gây ra CIBS.

1.4.5.5. Các xét nghiệm máu khác

Với trẻ bú mẹ hoặc trẻ lớn, khi có các dấu hiệu lâm sàng nghi ngờ CIBS thì cần làm các xét nghiệm thăm dò để hỗ trợ chẩn đoán:

- a) Giảm nồng độ serum insulin like growth factor binding protein 1 (IGFBP1) vì bình thường sự bài tiết IGFBP1 bị ức chế bởi insulin [13],[57].
- b) Test tăng glucose máu bằng glucagon, tiêm 0,03 mg/kg tiêm tĩnh mạch khi bệnh nhân có hạ glucose máu và định lượng glucose máu sau 10, 20 và 30 phút, nếu tăng glucose máu $\geq 1,7$ mmol/l thì chứng tỏ có ứ đọng nhiều glycogen ở gan không thích hợp và có bằng chứng cường insulin máu [53],[54],[58].

1.4.5.6. Xét nghiệm phân tử tìm đột biến của các gen gây CIBS

Kết quả phân tích gen có ý nghĩa rất quan trọng giúp cho bác sỹ lâm sàng ra quyết định điều trị hợp lý cho bệnh nhân.

Các trường hợp do đột biến gen *ABCC8* hoặc *KCNJ11*, khi cả hai allele (từ bố và mẹ) đều có đột biến (đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép) đều gây ra CIBS thể tăng sinh lan tỏa, bệnh thường rất nặng và không đáp ứng với diazoxide, bệnh nhân thường phải được phẫu thuật cắt tụy [59]. Trong trường hợp phát hiện thấy một đột biến của gen *ABCC8* hoặc *KCNJ11* di truyền từ bố thì có giá trị tiên đoán là 97% bệnh nhân có CIBS thể khu trú, trong trường hợp này bệnh nhân cần thăm dò chẩn đoán hình ảnh bằng chụp cắt lớp sử dụng chất phóng xạ ^{18}F -DOPA để định khu tổn thương trước phẫu thuật và bệnh nhân phải được phẫu thuật cắt tụy khu trú [59],[60]. Theo Theo Yorifuji T khi bệnh nhân có đột biến di truyền từ bố có thể đoán được 84,2% bệnh nhân có CIBS thể khu trú [61].

Hiện nay, đã phát hiện được đột biến của 11 gen gây ra CIBS, nhưng không phải tất cả bệnh nhân cần phân tích phân tử tìm đột biến của cả 11 gen này. Tùy thuộc vào dấu hiệu lâm sàng sẽ giúp cho định hướng tìm đột biến của gen hay gặp. Nếu bệnh nhân có dấu hiệu hạ glucose máu nặng ngay tuổi sơ sinh, không đáp ứng với diazoxide thì bệnh nhân nên được phân tích phân tử tìm đột biến gen *ABCC8* và *KCNJ11*, nếu kết quả âm tính thì cần tiếp tục tìm đột biến của gen *GCK* và tiếp tục các gen khác. Nếu bệnh nhân có tăng amoniac máu nên được tìm đột biến gen *GLUD1*. Nếu bệnh nhân có tăng axit 3 – hydroxyglutaric trong nước tiểu thì nên tìm đột biến gen *HADH*. Nếu không thấy đột biến các gen đó sẽ tiếp tục phân tích tìm đột biến các gen khác [62]. Có khoảng 50% bệnh nhân không tìm thấy đột biến ở các gen đã đề cập ở trên [6].

1.4.5.7. Xét nghiệm chẩn đoán thể bệnh (thể lan tỏa hay khu trú)

Phân biệt giữa hai thể bệnh lan tỏa và khu trú là rất quan trọng, cần xác định sớm nhất có thể với những bệnh nhân đã thất bại khi điều trị nội khoa. Bởi vì mỗi thể bệnh đòi hỏi các phương pháp phẫu thuật riêng, khác nhau. Đối với thể khu trú, sau khi vị trí tổn thương được xác định và phẫu thuật để

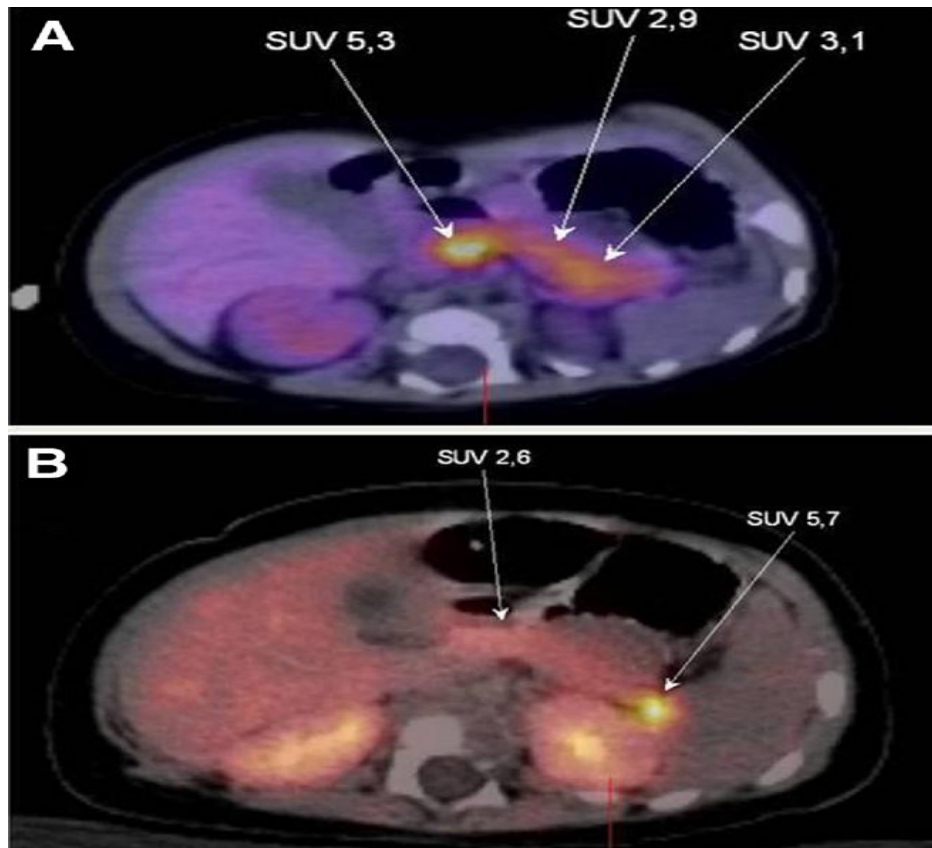
cắt bỏ tổn thương khu trú, để lại mô tụy lành xung quanh thì việc điều trị cho kết quả tốt. Còn với thể lan tỏa thì phải cắt tụy gần như toàn bộ.

Trong bệnh nhân CIBS, khoảng 60% - 70% là dạng tổn thương lan tỏa và 30% - 40% ở dạng tổn thương khu trú [51].

Tổn thương khu trú thường rất nhỏ, không thể chẩn đoán bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường như, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính thông thường, chụp cộng hưởng từ.

Chụp cắt lớp sử dụng chất phóng xạ bằng ^{18}F -DOPA (^{18}F -DOPA PET/CT) được sử dụng lần đầu tiên vào năm 2005. Đây là phương pháp sử dụng kỹ thuật hình ảnh, nó được chỉ định cho tất cả các trường hợp CIBS kháng với diazoxide để phân biệt thể khu trú với thể lan tỏa với độ nhạy 89% và độ đặc hiệu 98%. Đây là phương pháp tốt nhất để chẩn đoán CIBS thể khu trú hay lan tỏa trước phẫu thuật [63],[64].

Nghiên cứu của Ribeiro M.J và cộng sự trên 15 bệnh nhân CIBS trước phẫu thuật, tác giả đã sử dụng kỹ thuật chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F -DOPA. Tác giả khẳng định đây là kỹ thuật không xâm nhập để chẩn đoán chính xác CIBS thể lan tỏa hay khu trú [63]. Hardy O. T và cộng sự cũng tiến hành nghiên cứu chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F -DOPA trên 50 bệnh nhân CIBS, cho kết quả là 75% trong số bệnh nhân trên là thể khu trú và chẩn đoán chính xác 100% vị trí của thương tổn [65] (hình 1. 2).



Hình 1.2: Hình ảnh chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F -DOPA.

A: Bệnh nhân bị tổn thương khu trú ở phần đầu của tụy (biểu hiện như là một "điểm nóng"). **B:** Bệnh nhân với tổn thương đuôi tụy (standardized uptake values (SUVs))[66].

1.4.6. Chẩn đoán CIBS

1.4.6.1. Chẩn đoán xác định

Cần nghi đến hạ glucose máu do cường insulin trên bất cứ trẻ nào có hạ glucose máu tái phát hoặc dai dẳng [24].

Tiêu chuẩn chẩn đoán CIBS [24],[50]:

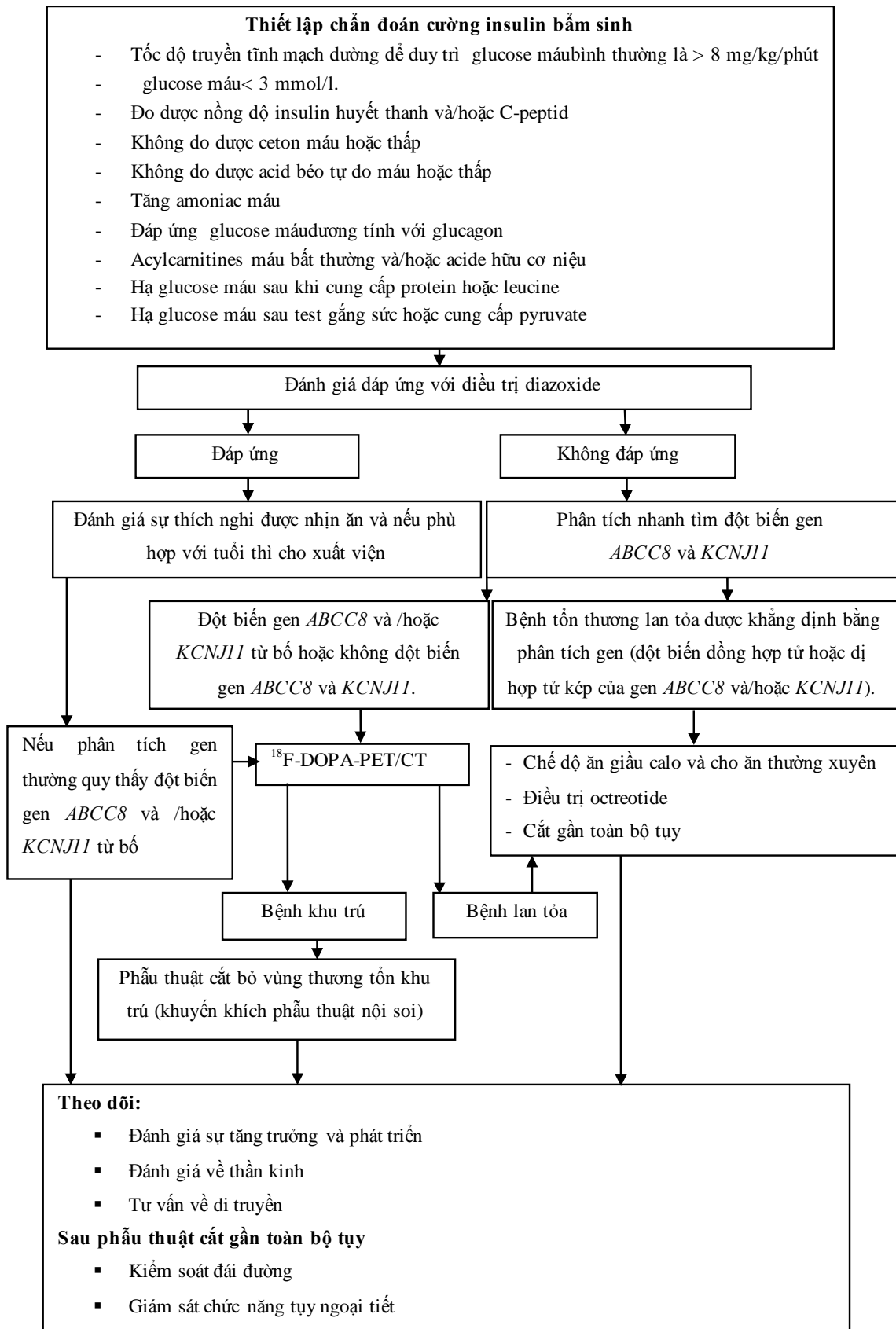
- Tốc độ truyền glucose > 8 mg/kg/phút
- Xét nghiệm glucose máu < 3 mmol/l với:

- + Phát hiện được insulin/C-peptid trong máu.
- + Xeton máu thấp hoặc không có.
- + Axit béo máu thấp hoặc không có.
- Amoniac máu tăng cao trong cường insulin tăng amoniac máu.
- Tăng hydroxybutyrylcarnitine máu và 3-hydroxyglutarate nước tiểu (khi thiếu HADH).
- Trong trường hợp nghi ngờ thì các test sau giúp chẩn đoán:
 - + Tăng glucose máu ($>1,5$ mmol/l) sau khi tiêm bắp hoặc tĩnh mạch glucagon.
 - + Tăng glucose máu khi tiêm dưới da hoặc tĩnh mạch 1 liều octreotide.
 - + Nồng độ insulin growth factor binding protein 1 - IGFBP1 thấp.
 - + Acid amin chuỗi nhánh (leucine, isoleucine và valine) máu không có.
 - + Test kích thích (cung cấp leucine hoặc test gắng sức) có thể cần trong một vài trường hợp.

1.4.6.2. Chẩn đoán nguyên nhân và thể tổn thương

- Phân tích phân tử tìm đột biến các gen gây ra CIBS sẽ giúp chẩn đoán và định hướng chọn lựa phương pháp điều trị thích hợp.
- Chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F -DOPA giúp xác định tổn thương lan tỏa hay khu trú của tế bào β tiểu đảo tụy.

Các bước tiếp cận chẩn đoán và điều trị CIBS sơ đồ 1.1:



Sơ đồ 1.1: Tiếp cận chẩn đoán và điều trị CIBS [3].

1.4.6.3. *Chẩn đoán phân biệt*

1.4.6.3.1. *Hạ glucose máu do cường insulin thoáng qua*

Tình trạng hạ glucose máu do cường insulin hồi phục tự nhiên trong vài ngày đến vài tuần sau sinh. Cơ chế của hiện tượng này thì chưa rõ ràng. Nó thường xảy ra với những trẻ có yếu tố nguy cơ rõ ràng như: trẻ có mẹ bị đái tháo đường, chậm phát triển trong tử cung, ngạt trước sinh, mẹ sử dụng thuốc như sulfonylurea và truyền glucose tĩnh mạch cho mẹ trong giai đoạn chuyển dạ [24].

1.4.6.3.2. *Tình trạng rối loạn chuyển hóa liên quan đến hạ glucose máu do cường insulin*

Rối loạn bẩm sinh của glycosylation

Đây là bệnh có tính chất gia đình, rối loạn nhiều hệ thống cơ quan, di truyền trong gia đình do thiếu hụt tổng hợp của carbohydrate (chủ yếu là glycoprotein hoặc glycolipid). Rối loạn bẩm sinh của glycosylation typ Ia hay gặp nhất do đột biến gen phosphomannomutase 2. Dấu hiệu lâm sàng typ Ia thường là hạ glucose máu do cường insulin, và hội chứng thận hư bẩm sinh và bệnh cơ tim tắc nghẽn. Typ Ib (do thiếu enzym phosphomannose – isomerase), dấu hiệu lâm sàng chính là bệnh mất protein qua ruột, xơ gan bẩm sinh và bệnh rối loạn đông máu, kèm hạ glucose máu do cường insulin. Cơ chế của glycosylation gây mất điều hòa bài tiết insulin thì chưa rõ [24].

1.4.6.3.3. *Hạ glucose máu do cường insulin ngay sau ăn*

Triệu chứng của bệnh là có tình trạng hạ glucose máu xảy ra sau ăn vài giờ. Nó liên quan tới bài tiết insulin không thích hợp trong sự đáp ứng bài tiết insulin sau ăn. Nguyên nhân thông thường nhất gặp ở trẻ bú mẹ mà đã phẫu thuật dạ dày thực quản, đặc biệt những trẻ áp dụng phương pháp phẫu thuật fundoplication Nissen để củng cố cơ vòng thực quản dưới khi có luồng trào ngược dạ dày thực quản. Cơ chế của bệnh là do gây kích thích bài tiết glucagon giống peptid 1, từ đó kích thích tăng bài tiết insulin gây hạ glucose máu [67],[68].

1.4.6.3.4. Hội chứng liên quan đến hạ glucose máu do cường insulin

Nhiều hội chứng rối loạn về phát triển tâm thần có thể xuất hiện hạ glucose máu do cường insulin trong giai đoạn sơ sinh. Hội chứng Beckwith-Wiedemann là hội chứng hay gặp nhất liên quan đến hạ glucose máu do cường insulin [69]. Hội chứng này được đặc trưng bởi sự phát triển quá mức của trẻ trước và/hoặc sau sinh, lưỡi to, khuyết thành bụng trước, gan lách to, phì đại bình tai, bất thường về hệ thống thận tiết niệu. Hạ glucose máu do cường insulin thường thoáng qua và tự khỏi sau vài ngày [69].

1.4.6.3.5. Nguyên nhân khác gây hạ glucose máu do cường insulin

U tụy nội tiết là bệnh hiếm gặp, có tỷ lệ gặp khoảng 1/1000 000. Nếu có thì gặp ở trẻ trên 1 tuổi. Trong những nghiên cứu gần đây, tuổi gặp sớm nhất là 8 tuổi, trung bình 47 tuổi. Do vậy khi có hạ glucose máu ở trẻ thanh thiếu niên, nguyên nhân do u tụy nội tiết cũng phải được xem xét [70].

1.4.7. Phân loại CIBS

1.4.7.1. Thể khu trú

Thể khu trú là sự tăng sản dạng tuyến của tuyến tụy, chiếm 30 - 40% các trường hợp CIBS. Ở thể này, tổn thương khu trú ở một vùng nhỏ của tụy (hình 1.3) và các vùng còn lại có đặc điểm mô bệnh học và chức năng bình thường. Thương tổn khu trú là nơi tập trung nhiều tế bào nội tiết kích thước lớn, bào tương tế bào lớn với các nhân tế bào bất thường, phân tán, góc cạnh. Kích thước các nhân tế bào này gấp 3 – 5 lần so với tế bào bình thường [51].



Loại 1: Thể khu trú

Loại 2: Thể lan tỏa

Hình 1.3: Các loại tổn thương mô bệnh học của CIBS [71]

1.4.7.2. *Thể lan tỏa*

Thể lan tỏa chiếm khoảng 60 - 70% các trường hợp CIBS. Thể lan tỏa được đặc trưng bởi tất cả tế bào β của tụy đều bị tổn thương. Các đảo tụy chứa nhiều tế bào β hoạt động với nhiều bào tương, nhân bất thường, kích thước nhân to gấp 3 – 4 lần nhân tế bào bình thường, những bất thường này có thể khác nhau giữa các đảo tụy (hình 1.3) [51].

1.4.7.3. *Thể không điển hình*

Thể không điển hình là thể không xác định rõ. Đặc điểm của tổn thương giải phẫu bệnh mô tụy là thể lan tỏa, nhưng chỉ tìm thấy ở một vùng lớn của tụy [72].

1.4.8. *Các phương pháp điều trị cường insulin bẩm sinh*

Chẩn đoán nhanh, điều trị tích cực, ngay lập tức tình trạng hạ glucose máu là một vấn đề sống còn để phòng tránh thương tổn não và di chứng thần kinh [2]. Ngay sau khi lấy được máu xét nghiệm, điều trị ngay lập tức tình trạng hạ glucose máu bằng tiêm, truyền tĩnh mạch glucose để duy trì glucose máu $> 3,3$ mmol/l, đủ để phòng những tổn thương thần kinh gây ra do hạ glucose máu [73],[74]. Mức độ nặng của bệnh CIBS được đánh giá bởi tốc độ truyền glucose để duy trì glucose máu bình thường và đáp ứng với điều trị nội khoa.

- Điều trị hạ glucose máu nặng do CIBS bao gồm:
 - + Duy trì truyền dung dịch glucose ưu trương và chế độ ăn để duy trì glucose máu trong giới hạn bình thường;
 - + Sử dụng các thuốc glucagon, diazoxide, octreotide, điều trị đơn lẻ hoặc phối hợp các thuốc khác tùy theo đáp ứng điều trị;
 - + Phẫu thuật cắt tụy gần toàn bộ hoặc khu trú tùy theo tổn thương là lan tỏa hay khu trú trong trường hợp không đáp ứng với điều trị nội khoa.

1.4.8.1. *Điều trị nội khoa*

1.4.8.1.1. *Điều trị cấp cứu - ổn định bệnh nhân*

Trong giai đoạn cấp cứu hạ glucose máu nặng ở trẻ sơ sinh, cần đưa ngưỡng glucose máu về bình thường ngay bằng glucose 10% tiêm tĩnh mạch

2 ml/kg và sau đó truyền glucose liên tục nồng độ cao để duy trì glucose máu bình thường, tránh tiêm tĩnh mạch nhanh glucose ưu trương nồng độ cao vì sẽ gây phản ứng tăng bài tiết insulin và khiến cho tình trạng hạ glucose máu càng nặng hơn [75],[76].

Với những bệnh nhân hạ glucose máu nặng, khó tiếp cận mạch máu thì cần tiêm bắp hoặc dưới da 0,03 mg/kg glucagon để nâng mức glucose máu tăng lên tạm thời, cho tới khi một thiết lập được đường truyền (ven ngoại biên hay ven tĩnh mạch trung tâm) để truyền glucose cho bệnh nhân [75].

Với bệnh nhân cần phải truyền glucose ưu trương nồng độ cao thì cần đặt catheter tĩnh mạch trung tâm [35],[53],[62],[77].

Dò tìm tốc độ truyền glucose tối thiểu để duy trì glucose máu bình thường là rất quan trọng, vừa giúp cho mục đích chẩn đoán (tốc độ truyền glucose > 8 mg/kg/phút là một tiêu chuẩn đặc biệt cho chẩn đoán bệnh) vừa để hạn chế thừa dịch cho bệnh nhân.

Cách thức truyền glucose mô tả bảng 1.1

Bảng 1.1: Truyền glucose tĩnh mạch

Truyền tĩnh mạch ngoại biên: glucose 10%
2ml/kg/giờ (= 3,3 mg/kg/phút)
4ml/kg/giờ (= 6,7 mg/kg/phút)
6ml/kg/giờ (= 10 mg/kg/phút)
8ml/kg/giờ (= 13,3 mg/kg/phút)
Truyền qua catheter tĩnh mạch trung tâm: glucose 10%, 20%, 30% hoặc 50%
Ví dụ: glucose 30%
0,5 ml/kg/giờ (= 2,5 mg/kg/phút)
1ml/kg/giờ (= 5 mg/kg/phút)
2ml/kg/giờ (= 10 mg/kg/phút)
3ml/kg/giờ (= 15 mg/kg/phút)

Nếu hạ glucose máu còn dai dẳng hoặc tái phát, tốc độ glucose truyền phải tăng lên [48].

1.4.8.1.2. Điều trị ban đầu

Ngay khi chẩn đoán được thiết lập, khi nồng độ glucose máu ổn định thì điều trị đặc hiệu của CIBS bằng thuốc cần được tiến hành ngay để giảm bài tiết insulin. Sự đáp ứng của các thuốc được đánh giá bằng sự giảm yêu cầu cung cấp glucose ưu trương qua đường tĩnh mạch. Quá trình điều trị ban đầu được tóm tắt trong bảng 1.2.

Bảng 1.2: Các mốc thời gian cho chẩn đoán, điều trị CIBS [78].

Ngày 1	Xác định chẩn đoán
Ngày thứ 2 – 5	Bắt đầu điều trị thử trong 5 ngày bằng diazoxide (nếu CIBS nặng nên bắt đầu bằng liều tối đa 15 mg/kg/ngày. Nếu CIBS nhẹ hơn nên bắt đầu bằng liều 5-10 mg/kg/ngày) Xác định tốc độ truyền glucose tối thiểu để duy trì đường máu 3,8 – 5,5 mmol/l. Phân tích phân tử tìm đột biến gen của bệnh nhân, bố và mẹ bệnh nhân.
Ngày 6	Xác định sự đáp ứng với diazoxide Thất bại điều trị bằng diazoxide có thể gợi ý nguyên nhân CIBS do đột biến K_{ATP} và khả năng phải điều trị ngoại khoa.
Ngày 7	Xác định thể tổn thương bằng chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F -DOPA PET/CT
Ngày 8 - 14	Ngừng diazoxide và chỉ định octreotide 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ tiêm dưới da, chia mỗi 6-8 giờ. Nhạy cảm với octreotide thường sau 2 – 3 liều, nếu cần thiết có thể tăng liều tối đa 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$. Đánh giá hiệu quả octreotide đối với test nhịn ăn trong lúc chờ đợi các kết quả phân tích gen và chẩn đoán hình ảnh.

Các thuốc thường được dùng trong điều trị CIBS:

a) Glucagon

- Cơ chế tác dụng điều trị của glucagon

Glucagon có tác dụng thúc đẩy phân giải glycogen và tân tạo glucose ở gan, do đó làm tăng nồng độ glucose huyết [53].

- Chỉ định điều trị

Glucagon được chỉ định chủ yếu trong trường hợp cấp cứu, hạ glucose máu nặng và đã truyền glucose ưu trương tốc độ cao không đủ để duy trì glucose máu bình thường. Với những trường hợp glucose máu không ổn định mặc dù tốc độ truyền glucose > 16mg/kg/phút thì cần tiếp tục dùng glucagon tĩnh mạch hoặc dưới da 1 – 2 mg/24 giờ [48],[75].

b) Diazoxide

- Chỉ định điều trị

Diazoxide là thuốc lựa chọn đầu tiên cho điều trị CIBS [53].

- Cơ chế tác dụng trong điều trị CIBS

Diazoxide là chất chủ vận của kênh kali, thuốc gắn vào thành phần SUR1 của kênh kali dẫn đến kích thích mở kênh K_{ATP} do đó chống sự khử cực của màng tế bào β và cuối cùng ức chế bài tiết insulin [79]. Thuốc này thường không có tác dụng trong các trường hợp CIBS thể lan tỏa do đột biến bất hoạt của gen *ABCC8* và *KCNJ11* (tổn thương kênh K_{ATP}) và bệnh nhân CIBS thể khu trú [3].

- Liều lượng và cách dùng

Những bệnh nhân CIBS nặng, phải bắt đầu dùng diazoxide ngay, uống với liều tối đa 15 mg/kg/ngày chia 2-3 lần/ngày. Trong những trường hợp khác CIBS không nặng hoặc nghi ngờ gây ra do stress chu sinh thì có thể bắt đầu với liều thấp hơn 5-10 mg/kg/ngày, chia 2 hoặc 3 lần/ngày [53],[78].

Liều sau đó có thể điều chỉnh dựa vào khả năng duy trì glucose máu bình thường của thuốc. Thông thường sau mỗi 2 ngày, liều có thể tăng lên 5 mg/kg

đến khi có hiệu quả và bệnh nhân dung nạp được, liều tối đa là 15 mg/kg/ngày. Sử dụng liều cao hơn không có tác dụng điều trị, mà còn tăng các nguy cơ tác dụng không mong muốn [20]. Diazoxide điều trị thử trong 5 ngày.

Khi bệnh nhân đáp ứng với thuốc, bệnh nhân có thể được xuất viện, cố gắng ngừng diazoxide sau 1 năm. Giảm liều từ từ và khi giảm xuống đến 5 mg/kg/ngày và thử ngừng thuốc thì bệnh nhân cần được theo dõi tại bệnh viện [20].

- Tác dụng không mong muốn của diazoxide [48],[78],[80]

- + Giữ natri và nước, do đó có thể gây suy tim xung huyết với những bệnh nhân chức năng tim bị tổn thương (tim bẩm sinh hoặc chức năng tim hạn chế). Để hạn chế tác dụng không mong muốn này, nên dùng thuốc lợi tiểu chlorothiazide hoặc furosemid sớm ngay khi bắt đầu dùng diazoxide.

- + Rậm lông. Thường gặp khi điều trị diazoxide kéo dài. Tác dụng này có thể biến mất khi ngừng thuốc.

- + Tăng áp lực động mạch phổi nặng có thể gặp ở trẻ sơ sinh, trẻ non tháng, có thể có nguy cơ loạn sản phế quản.

- + Tăng acid uric máu.

- + Giảm bạch cầu: ít gặp với liều thông thường.

- Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với diazoxide

Tiêu chuẩn bệnh nhân đáp ứng diazoxide là không xuất hiện hạ glucose máu (glucose máu > 3 – 3,8 mmol/l) trước và sau bữa ăn, với chế độ ăn bình thường và ổn định trong thời gian 8 – 12 giờ nhịn ăn. Glucose máu ổn định khi nhịn ăn qua đêm, sau khi ngừng truyền glucose tĩnh mạch và ngừng tất cả các thuốc khác ít nhất 5 ngày liên tiếp [48],[75].

Hạ glucose máu được khẳng định 2 lần (< 3 mmol/l) trong một chu kỳ đánh giá glucose 24 giờ được xác định là bệnh nhân không đáp ứng với diazoxide và nên ngừng điều trị diazoxide. Điều chỉnh chế độ ăn và truyền glucose nên bắt đầu lại để duy trì glucose máu bình thường [48].

Theo Bellanne – Chantelot C và cộng sự, trong số bệnh nhân đột biến gen các gen *ABCC8* và *KCNJ11* có 82% bệnh nhân không đáp ứng với diazoxide [5]. Ở các nước phương Tây, trong nhóm bệnh nhân CIBS không đáp ứng với diazoxide thì 55 – 60% là thể khu trú, 40 – 45% là thể lan tỏa [5].

c) Nhóm somatostatin

❖ *Octreotide*

- Cơ chế tác dụng octreotide trong điều trị CIBS [78],[53]

Octreotide thuộc nhóm somatostatin có tác dụng ức chế giải phóng insulin khỏi tế bào β nhờ các tác dụng sau (sơ đồ 1.2):

+ Octreotide gây ra tăng phân cực của tế bào β do vậy hoạt hóa kênh K_{ATP} ở màng và mở kênh.

+ Ảnh hưởng tới trực tiếp tới kênh canxi phụ thuộc điện thế do đó ảnh hưởng tới sự di chuyển của canxi trong tế bào.

- Chỉ định điều trị

Khi bệnh nhân đã điều trị bằng diazoxide nhưng không đáp ứng hoặc hạn chế sử dụng diazoxide do tác dụng không mong muốn thì octreotide là thuốc thứ 2 được lựa chọn điều trị thử trước khi cân nhắc phẫu thuật [20],[81].

- Liều lượng và cách dùng [78]

Liều ban đầu octreotide 5 – 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$, truyền liên tục (tĩnh mạch hoặc dưới da) hoặc tiêm dưới da mỗi 6 – 8 giờ. Đánh giá đáp ứng sau mỗi 48 – 72 giờ, liều có thể tăng dần mỗi 48 giờ, liều dao động 15 – 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ngày}$ [75].

Theo Yorifuji, những bệnh nhân CIBS do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} có thể được duy trì điều trị kéo dài cho tới khi phục hồi tự nhiên ở 2 – 5 tuổi [82].

Trong trường hợp điều trị kéo dài, có thể chỉ sử dụng octreotide phối hợp chế độ ăn hoặc phối hợp với diazoxide [20].

- Tiêu chuẩn đáp ứng với octreotide

Tương tự như tiêu chuẩn đáp ứng với diazoxide

- Lưu ý khi dùng octreotide [78]

Mức glucose máu có thể tăng đáng kể ngay lập tức sau bắt đầu điều trị octreotide. Tuy nhiên đáp ứng có thể thoáng qua, do vậy đáp ứng với octreotide được đánh giá sau 2 ngày điều trị.

Dùng octreotide liều cao có thể dẫn đến tình trạng hạ glucose máu nặng hơn bởi ức chế cả hai hormon glucagon và hormon tăng trưởng. Liều của octreotide nên được tăng từ từ dựa theo sự tăng cân của bệnh nhân để phòng hạ glucose máu tái phát.

Ở Trung tâm CIBS của Bệnh viện trẻ em Philadelphia, Mỹ. Trường hợp bệnh nhân còn hạ glucose máu dai dẳng sau phẫu thuật lần đầu, được điều trị thành công bằng sử dụng octreotide 2 lần/ngày phối hợp với glucose bổ sung đường miệng qua sonde dạ dày để bổ sung glucose máu trong đêm [78].

- Tác dụng không mong muốn

+ Buồn nôn, nôn, đau bụng và/hoặc tiêu chảy, chướng bụng. Dấu hiệu lâm sàng này có thể tự khỏi trong 7 – 10 ngày. Tuy nhiên bệnh cảnh viêm ruột hoại tử nặng, nguy kịch ở trẻ sơ sinh có thể gặp [20],[83].

+ Bùn mật hoặc sỏi mật là một biến chứng lâu dài, nhưng hiếm gặp, nên được đánh giá bởi siêu âm bụng định kỳ khi dùng octreotide kéo dài.

+ Ức chế hormon tăng trưởng, thyroid stimulating hormone (TSH), adrenocorticotrophin (ACTH) do vậy những bệnh nhân dùng octreotide cần được theo dõi chặt chẽ sự phát triển chiều cao [20],[53].

❖ *Octreotide giải phóng chậm kéo dài (long – acting release (LAR) octreotide)*

Những bệnh nhân CIBS không đáp ứng với diazoxide, được điều trị thay thế hoặc phối hợp với octreotide, nhưng do octreotide phải tiêm nhiều lần trong ngày (tiêm dưới da mỗi 6 - 8 giờ) nên rất khó khăn trong thực hiện đặc biệt khi trẻ lớn đi các lớp mẫu giáo.

Nghiên cứu của Le Quan Sang và cộng sự, sử dụng octreotide giải phóng chậm kéo dài thay thế cho octreotide đã tỏ ra rất hiệu quả cho điều trị bệnh nhân CIBS kháng diazoxide. LAR octreotide được tiêm bắp mỗi 4 tuần, octreotide tiêm dưới da được ngừng lại sau mũi tiêm thứ 3 của LAR octreotide [84].

Lanreotide acetate: Là một thuốc mới thuộc nhóm somatostatin tác dụng kéo dài. Thuốc dùng an toàn và hiệu quả thay thế cho octreotide cho những bệnh nhân mắc CIBS, cải thiện chất lượng cuộc sống. Tiêm dưới da sâu 30 mg, một tháng một lần. Khi bắt đầu dùng thì octreotide được giảm liều dần và ngừng sau 1 tháng. Những bệnh nhân đang được kiểm soát tốt glucose máu bằng octreotide tiêm dưới da, khi bắt đầu đi nhà trẻ thì cần chỉ định lanreotide acetate thay thế octreotide vì thời điểm này rất khó cho các gia đình kiểm soát octreotide [84],[85].

d) Chlorothiazide

- Chỉ định

Điều trị kết hợp diazoxide, đặc biệt khi cần truyền glucose tốc độ cao để tránh quá tải dịch [53].

- Liều lượng và cách dùng: Liều 7-10 mg/kg/ngày chia 2 lần, uống.

- Tác dụng không mong muốn: Hạ natri và kali máu

e) Nifedipine

- Cơ chế tác dụng:

Nifedipine có tác dụng làm giảm hoạt động kênh canxi phụ thuộc điện thế dẫn tới ức chế giải phóng insulin [53].

Nifedipin không phải là thuốc lựa chọn đầu tiên, nhưng vẫn coi như là một thuốc điều trị thay thế, mặc dù tác dụng lâu dài của điều trị liên tục chưa được biết rõ. Trong trường hợp CIBS không thể kiểm soát được glucose bằng cắt tụy và octreotide đơn thuần, có thể phối hợp octreotide với nifedipine sau đó giảm liều dần và ngừng octreotide, chỉ dùng nifedipine đường uống [86].

Theo Palladino, thuốc chẹn kênh canxi như nifedipine không có hiệu quả trong điều trị CIBS, nên không được khuyến cáo sử dụng thử [78].

- Chỉ định: hạ glucose máu do cường insulin

- Liều lượng: 0,25 – 2,5 mg/kg/ngày, uống mỗi 8 giờ [53].

- Tác dụng không mong muốn: hạ huyết áp, thuốc tương đối an toàn với liều thông thường, nhưng giám sát huyết áp là điều bắt buộc.

f) Sirolimus

Trong nghiên cứu mới nhất năm 2014 của Senniappan S và cộng sự cho thấy, với bệnh nhân CIBS không đáp ứng với diazoxide có chỉ định cắt tụy gần toàn bộ, thì điều trị bằng sirolimus có hiệu quả tốt trong kiểm soát glucose máu. Điều trị sirolimus đơn thuần hoặc phối hợp với nhóm somatostatin có thể được áp dụng nếu bệnh nhân không chống chỉ định. Tuy nhiên tác dụng không mong muốn kéo dài và hiệu quả của điều trị cần được nghiên cứu thêm [87-89]. Sirolimus là một thuốc ức chế đích của rapamycine ở động vật có vú (mammalian target of rapamycin – mTOR) [87].

- Cơ chế

Cơ chế hoạt động sirolimus ức chế mTOR trên bệnh nhân CIBS chưa rõ ràng. Các receptor insulin chức năng có trên bề mặt tế bào β , chúng điều hòa tổng hợp và giải phóng insulin trong việc đáp ứng với tăng canxi trong tế bào và hoạt động của protein kinase C. Ức chế mTOR có thể có ảnh hưởng tới số lượng receptor insulin trên tế bào β tụy, hơn nữa sirolimus ức chế phản ứng bài tiết insulin do glucose máu, ức chế sinh tổng hợp tiền insulin [90], [91].

- Chỉ định

Bệnh nhân CIBS nặng không đáp ứng với liều tối đa diazoxide (20 mg/kg/ngày) và octreotide (35 μ g/kg/ngày) sẽ được chỉ định dùng sirolimus [87].

- Liều lượng và cách dùng [87]

Liều ban đầu 0.5 mg/m² da/ngày dùng 1 hoặc 2 lần/ngày. Liều sẽ tăng từ từ cho tới khi đạt nồng độ trong máu 5 – 15 ng/ml. Định lượng nồng độ sirolimus trong máu 5 ngày/lần.

Khi nồng độ sirolimus trong máu đạt được giới hạn cho phép và nồng độ glucose máu ổn định, thì tốc độ truyền glucose tĩnh mạch sẽ được giảm dần.

1.4.8.1.3. Chế độ ăn trong điều trị CIBS

Hạ glucose máu không nên được điều trị chỉ với chế độ ép ăn hoặc ăn hoàn toàn bằng sonde bởi vì có thể gây ra trào ngược dạ dày thực quản và rối loạn hành vi ăn sau này (sợ ăn) cho bệnh nhân. Tốt nhất là để cho bệnh nhân ăn bình thường theo khả năng hấp thu của bệnh nhân, kiểm soát glucose máu bằng phương pháp khác. Nhỏ giọt glucose liên tục qua sonde dạ dày có thể được sử dụng với những bệnh nhân nặng để bổ sung glucose máu, nhưng hết sức thận trọng vì có thể gây rối loạn cảm giác ăn đường miệng của bệnh nhân [78].

1.4.8.1.4. Điều trị kéo dài trong trường hợp đáp ứng với điều trị nội khoa

Mục đích cuối cùng của điều trị là phòng hạ glucose máu, cho phép thiết lập một chế độ ăn bình thường cho trẻ. Bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị diazoxide nên được duy trì với liều ban đầu và cố gắng giảm liều và ngừng thuốc trong vài tháng đầu tiên.

Một vài bệnh nhân, đặc biệt những bệnh nhân có cường insulin với tăng amoniac máu, có thể cần điều trị kéo dài tới nhiều năm. Một số bệnh nhân khác, không có tăng amoniac máu cũng có thể phụ thuộc diazoxide tới vị thành niên.

Khi giảm liều diazoxide tới $< 5\text{mg/kg/ngày}$ và tiến tới thử ngừng diazoxide thì bệnh nhân cần được theo dõi tại bệnh viện [53],[62].

1.4.8.1.5. Điều trị trong trường hợp không đáp ứng hoặc đáp ứng một phần với điều trị diazoxide

Glucose vẫn cần được cung cấp để duy trì glucose máu bình thường. Chế độ ăn nhiều glucose và truyền glucose tĩnh mạch liên tục. Diazoxide và/hoặc octreotide có thể được tiếp tục khi đáp ứng một phần xảy ra.

Với các bệnh nhân không đáp ứng hoặc đáp ứng một phần trong những tháng đầu sau sinh nên được điều trị ở các trung tâm có kinh nghiệm, có sự phối hợp chặt chẽ và thảo luận kỹ giữa các bác sỹ nội khoa với bác sỹ ngoại khoa, cân nhắc cẩn thận chỉ định phẫu thuật. Khuyến cáo tiếp tục điều trị nội khoa tích cực (truyền glucose ưu trương, phối hợp thuốc, chế độ ăn nhiều glucose) kéo dài 4 – 6 tuần từ khi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng CIBS bởi vì mức độ nặng của CIBS có thể được cải thiện từ từ, tự nhiên trong giai đoạn này, tuy nhiên chưa có một nghiên cứu nào đánh giá những tiêu chuẩn phải phẫu thuật ở những bệnh nhân không đáp ứng điều trị nội khoa khi 2 – 3 tuần tuổi so với nhóm 5 – 6 tuần tuổi.

Tiêu chuẩn của điều trị nội khoa thành công là bệnh nhân có chế độ ăn mà gia đình bệnh nhân có thể đáp ứng được, không có tình trạng hạ glucose máu. Nếu một chế độ ăn cho bệnh nhân ở nhà, gia đình không thể thiết lập được, phụ thuộc vào truyền glucose để duy trì ổn định glucose máu thì phải tính đến phẫu thuật cắt tụy. Bệnh nhân phải được phẫu thuật cắt tụy bởi vì những nguy cơ biến chứng nếu tiếp tục điều trị nội khoa bao gồm nhiễm khuẩn liên quan đến catheter tĩnh mạch trung tâm [53]. Tất cả bệnh nhân CIBS có chỉ định phẫu thuật, trước khi tiến hành phẫu thuật cần thiết phải có kết quả phân tích phân tử tìm đột biến gen và chụp ^{18}F -DOPA PET/CT để xác định là thể lan tỏa hay khu trú, giúp cho phẫu thuật cắt tụy hợp lý, tránh cho cắt tụy không cần thiết.

1.4.8.1.6. Điều trị những bệnh nhân CIBS lan tỏa không đáp ứng với diazoxide

Một vài bệnh nhân được khẳng định là CIBS thể lan tỏa (phân tích gen và ^{18}F -DOPA PET/CT), nhưng không đáp ứng với diazoxide có thể được điều trị kéo dài với octreotide tiêm dưới da phối hợp với chế độ ăn. Điều trị thuốc octreotide tác dụng kéo dài có thể được áp dụng [85]. Nếu không kiểm soát được trình trạng hạ glucose máu thì cần phẫu thuật cắt tụy.

1.4.8.2. Điều trị phẫu thuật

1.4.8.2.1. Chỉ định phẫu thuật

Sau khi điều trị nội khoa (truyền glucose, bổ sung glucose đường miệng, thuốc diazoxide hoặc/và octreotide hoặc các thuốc khác) nhưng không có hiệu quả trong phòng hạ glucose máu, phẫu thuật cắt tụy là giải pháp cuối cùng [92].

Tùy theo chẩn đoán tổn thương mà có định hướng phẫu thuật (cắt tụy bán phần với tổn thương khu trú và cắt tụy gần như toàn bộ (95% - 98%) với CIBS thể lan tỏa), tránh những phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ không cần thiết [66],[92].

- Chỉ định phẫu thuật tuyệt đối khi [53],[93]:

+ Bệnh nhân được chẩn đoán CIBS thể khu trú, không đáp ứng với điều trị nội khoa.

+ Phụ thuộc truyền glucose mặc dù đã dùng liều tối đa của diazoxide và octreotide.

1.4.8.2.2. Lưu ý trước khi phẫu thuật

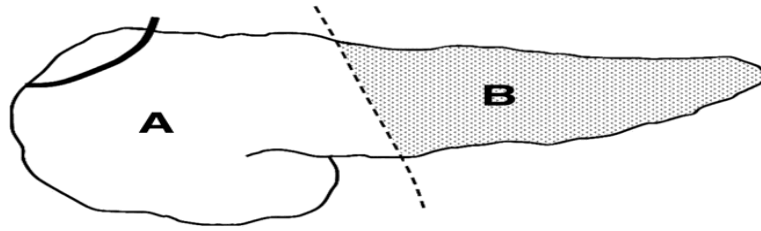
Ngừng tất cả các thuốc trước phẫu thuật (5 ngày diazoxide, 2 ngày octreotide) để tăng độ chính xác khi phân tích mô bệnh học vì những thuốc này có thể làm thay đổi hình ảnh về mô bệnh học [48],[75].

1.4.8.2.3. Phương pháp phẫu thuật

Hiện nay phẫu thuật nội soi cắt tụy có thể là phương pháp an toàn và hiệu quả với bệnh nhân nhỏ bị CIBS vì giảm các nguy cơ chấn thương, hồi phục nhanh hơn [66],[94],[95].

❖ Với thể khu trú

Mục tiêu là cắt bỏ tổ chức tụy tăng bài tiết insulin bất thường, vị trí cắt bỏ được xác định nhờ chụp ^{18}F – DOPA PET/CT. Trong khi phẫu thuật, sinh thiết và phân tích giải phẫu bệnh ngay để phát hiện những tế bào bất thường. Phẫu thuật sẽ được tiến hành cắt bỏ tổ chức tụy cho đến khi không còn thấy tế bào bất thường ở viền xung quang tổn thương (hình 1.4).

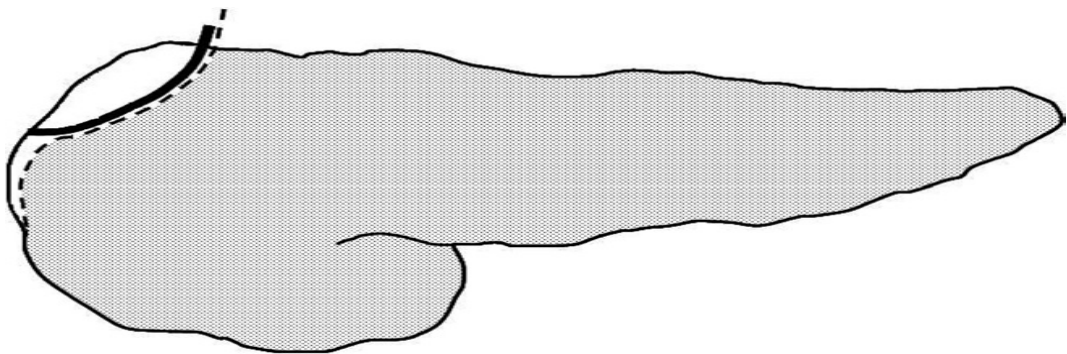


Hình 1.4: Phẫu thuật cho CIBS thể khu trú.

(A) Thương tổn ở đầu hoặc cổ của tụy. Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương và nối hồng tràng với tụy. (B) Thương tổn phần thân hoặc đuôi của tụy. Phẫu thuật cắt thân và đuôi tụy [66].

❖ *Với thể lan tỏa*

CIBS lan tỏa yêu cầu phẫu thuật cắt bỏ gần như toàn bộ tụy (95% - 98% tụy) là hợp lý (hình 1.5) [66],[75]. Vì cắt tụy gần như toàn bộ cho bệnh nhân CIBS thể lan tỏa có nguy cơ kéo dài là suy tụy nội, ngoại tiết cho nên nghiên cứu của Redkar R năm 2015 khuyến cáo nên cắt tụy 80% có thể được coi như là phương pháp phẫu thuật đầu tiên cho bệnh nhân CIBS thể lan tỏa, đặc biệt khi các phương tiện chẩn đoán hạn chế và chẩn đoán không rõ ràng sau những can thiệp ban đầu, điều này hạn chế tối thiểu nguy cơ đái tháo đường sau phẫu thuật và phẫu thuật lại cũng có thể luôn luôn được cân nhắc nếu hạ glucose máu tái phát sau lần phẫu thuật đầu tiên [96].



Hình 1.5: Phẫu thuật cho CIBS thể lan tỏa

Khu vực bóng mờ là phần tụy được cắt bỏ, để lại mô tụy xung quanh ống mật chủ và dọc theo bờ giữa của tá tràng [66].

1.4.8.2.4. Điều trị ngay sau phẫu thuật

❖ Kiểm soát glucose máu ngay sau phẫu thuật

Một số bệnh nhân còn tiếp tục hạ glucose máu nặng sau phẫu thuật cắt tụy. Những trường hợp này cần tiếp tục điều trị nội khoa bằng thuốc, bổ sung glucose đường miệng hoặc truyền glucose tĩnh mạch và xem xét khả năng phẫu thuật cắt tụy toàn bộ khi không thể kiểm soát được tình trạng hạ glucose máu.

Một số bệnh nhân ổn định glucose máu ngay sau phẫu thuật nhưng lại xuất hiện hạ glucose máu sau vài tuần đến vài tháng. Những trường hợp này thường là do sự phục hồi phần còn lại của tụy, nguyên nhân thì chưa biết rõ [48].

Một số bệnh nhân có tình trạng tăng glucose máu ngay sau phẫu thuật. Để tránh dao động nồng độ glucose máu quá nhiều, với những bệnh nhân tăng glucose máu ở giai đoạn này nên được chuyển sang truyền glucose 5% và phối hợp cho insulin liều thấp và dò liều từ từ để ổn định glucose máu. Những bệnh nhân này thường đáp ứng rất tốt với insulin ngoại sinh. Insulin cần được giảm liều từ từ và sớm ngay trong giai đoạn phẫu thuật và tốt nhất là có thể ngừng được dùng insulin trong điều trị. Bệnh thường đáp ứng tốt nếu tổn thương là thể khu trú [48].

❖ Dinh dưỡng sau phẫu thuật cắt tụy

Sau khi bệnh nhân có khả năng hấp thu trở lại, bệnh nhân cần được bổ sung cho ăn đường miệng, tăng dần cho tới khi đủ nhu cầu của trẻ. Để đạt được chế độ ăn bình thường cần có thời gian sau phẫu thuật [48].

1.5. Kết quả điều trị CIBS

1.5.1. Kết quả kiểm soát glucose máu

1.5.1.1. Kết quả kiểm soát glucose máu bằng điều trị thuốc diazoxide

Tùy theo nguyên nhân gây ra CIBS mà có kết quả đáp ứng với điều trị thuốc diazoxide là khác nhau. Người ta dùng kết quả phân tích phân tử để tiên lượng được khả năng kiểm soát glucose máu bằng điều trị thuốc hay cần phải

phẫu thuật cắt tụy. Những bệnh nhân không thấy đột biến gen thường đáp ứng tốt với điều trị diazoxide.

- ✚ Bệnh nhân CIBS do đột biến gen *ABCC8* và *KCNJ11* thì có 82% bệnh nhân không đáp ứng với diazoxide, phải phẫu thuật cắt tụy [5].
- ✚ Bệnh nhân CIBS do đột biến gen *GLUD1* hoặc *HADH* hoặc *HNF4A* hoặc *SLC16A1* hoặc *UCP2*, bệnh nhân thường đáp ứng tốt với điều trị bằng diazoxide [20],[97].
- ✚ Bệnh nhân CIBS do đột biến gen glucokinase, bệnh nhân có thể có đáp ứng ở các mức độ khác nhau với điều trị. Một vài bệnh nhân đáp ứng tốt với điều trị diazoxide, ngược lại có bệnh nhân cần điều trị tích cực hơn, ngoài diazoxide có thể phải phối hợp với octreotide đôi khi phải chỉ định phẫu thuật cắt tụy [98].

1.5.1.2. Kết quả kiểm soát glucose máu bằng phẫu thuật cắt tụy

Khoảng 75% các trường hợp không đáp ứng với điều trị nội khoa, phải được tiến hành phẫu thuật cắt tụy. Cắt bỏ từ 5% đến 98% tụy tùy trường hợp khu trú hay lan tỏa.

❖ *Sau phẫu thuật thể lan tỏa*

Theo Arnoux J.B và cộng sự, kết quả kiểm soát glucose máu ngay sau phẫu thuật không thể dự đoán trước được, rối loạn glucose máu vẫn còn tồn tại sau phẫu thuật (hạ glucose máu dai dẳng ở khoảng 50% bệnh nhân, đái tháo đường phụ thuộc insulin ở 20% bệnh nhân trong suốt giai đoạn sau phẫu thuật), nhưng các trường hợp hạ glucose máu thường dễ dàng kiểm soát hơn trước phẫu thuật, những trường hợp này sau vài năm không còn tình trạng hạ glucose máu và chuyển sang đái tháo đường phụ thuộc insulin [8],[75]. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu khác Lord, K. và cộng sự, ở những bệnh nhân sau phẫu thuật cắt tụy 98%, tỷ lệ hạ glucose máu tiếp tục sau phẫu thuật, cần tiếp tục điều trị là 41% bệnh nhân [99].

Mức độ rối loạn glucose máu và đái tháo đường là biến chứng lâu dài của CIBS, đặc biệt những bệnh nhân do đột biến gen *HNF4A* hoặc những bệnh nhân cắt tụy gần như toàn bộ. Giai đoạn sau phẫu thuật cắt tụy gần toàn bộ tỷ lệ đái tháo đường phụ thuộc insulin tăng dần và 14 năm sau phẫu thuật, tỷ lệ là 91%. Do vậy, cần theo dõi đánh giá thường xuyên mức độ glucose máu vì đái tháo đường có thể xuất hiện nhiều năm sau phẫu thuật.

Beltrand, J. và cộng sự nghiên cứu chuyển hóa glucose trên 105 bệnh nhân bị CIBS, với những bệnh nhân mắc bệnh thể lan tỏa, sau phẫu thuật cắt tụy 95% – 98% thì kết quả rất thay đổi, có 59% trường hợp cường insulin thể lan tỏa vẫn tiếp tục hạ glucose máu có dấu hiệu lâm sàng nhẹ hoặc không có dấu hiệu lâm sàng. Tình trạng hạ glucose máu này sau phẫu thuật thường dễ được kiểm soát bằng thuốc và sẽ khỏi sau 5 năm. Một phần ba những bệnh nhân này có tình trạng là hạ glucose máu trước khi ăn và tăng glucose máu sau khi ăn. Khoảng 53% các trường hợp có dấu hiệu tăng glucose máu ngay sau phẫu thuật và tỷ lệ bệnh nhân bị tăng glucose máu tăng dần đến 100% sau phẫu thuật 13 năm. Tỷ lệ tích lũy bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin là 19% ngay sau phẫu thuật, tăng dần đến 42% sau 8 năm và lên tới 91% sau phẫu thuật 14 năm [100].

Arya, V. B. và cộng sự nghiên cứu hơn 300 bệnh nhân CIBS, trong đó có 45 bệnh nhân CIBS thể lan tỏa được phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ. Sau phẫu thuật có 60% bệnh nhân có hạ glucose máu dai dẳng cần can thiệp tiếp bằng thuốc, tỷ lệ đái tháo đường phụ thuộc insulin là 96% sau phẫu thuật 11 năm [101].

❖ *Sau phẫu thuật thể khu trú*

Những bệnh nhân với CIBS thể khu trú, trên 90% các trường hợp hồi phục hoàn toàn sau phẫu thuật. Hạ glucose máu hoặc tăng glucose máu sau phẫu thuật hiếm gặp, nếu có thì chỉ dấu hiệu nhẹ và thoáng qua [78],[99],[102].

Hạ glucose máu dai dẳng ở giai đoạn ngay sau phẫu thuật nếu bệnh nhân cắt bỏ tổn thương không hết hoặc có tồn tại một ổ khu trú thứ 2 trên cùng một bệnh nhân. Theo nghiên cứu của Arnoux J.B và cộng sự, 15 bệnh nhân bị CIBS thể khu trú được phẫu thuật trong 3 năm, thì có 2 bệnh nhân phải phẫu thuật lần 2 bởi vì còn sót tế bào β bất thường xung quanh một tổn thương khu trú lớn (bệnh nhân 1), hoặc còn tồn tại một ổ tổn thương khu trú thứ 2 hoặc 3 riêng biệt trên cùng một bệnh nhân (bệnh nhân 2). Mặc dù được phẫu thuật lần 2, nhưng những bệnh nhân này vẫn còn hạ glucose máu dai dẳng và tiếp tục phải điều trị thuốc tích cực [8].

Beltrand, J. và cộng sự, các bệnh nhân bị CIBS thể khu trú sau phẫu thuật cắt tụy khu trú, bệnh nhân thường có tình trạng glucose máu ổn định, việc tăng hoặc giảm glucose máu là hiếm gặp hoặc rất nhẹ và thoáng qua [100].

1.5.2. Ảnh hưởng thần kinh

Thương tổn não nặng là một di chứng của tình trạng hạ glucose máu nặng và kéo dài, ở giai đoạn sơ sinh có thể có dấu hiệu hôn mê và/hoặc trạng thái co giật [8]. Tổn thương thùy chẩm là hay gặp nhất ở trẻ sơ sinh, tuy nhiên vị trí tổn thương và độ lan rộng của tổn thương não có thể rất khác nhau tùy thuộc vào tuổi của bệnh nhân và mức độ nặng của hạ glucose máu [103],[104]. Ở trẻ lớn, hạ glucose máu thường ít trầm trọng và ít gây thương tổn não hơn trẻ sơ sinh [75].

Menni, F và cộng sự nghiên cứu về tâm thần vận động và mức độ di chứng thần kinh của 90 bệnh nhân CIBS (trong đó có 63 bệnh nhân được phẫu thuật) cho thấy: Di chứng về trí tuệ gặp ở 26% bệnh nhân, trong số đó thiếu năng trí tuệ nặng là 8%. Nhóm bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu lâm sàng ngay thời kỳ sơ sinh có tỷ lệ di chứng nặng về trí tuệ 11%, ngược lại nhóm bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu lâm sàng muộn hơn và được chẩn đoán ở tuổi

bú mẹ có tỷ lệ di chứng nặng về trí tuệ là 3%. Nhóm bệnh nhân phải phẫu thuật có tỷ lệ di chứng nặng về trí tuệ là 10%, ngược lại nhóm bệnh nhân không phải phẫu thuật có tỷ lệ di chứng nặng về trí tuệ là 4%. Trong nhóm phẫu thuật, không có sự khác nhau giữa những bệnh nhân CIBS thể khu trú hay lan tỏa. Những bệnh nhân di chứng thần kinh mức độ trung bình, không có sự khác nhau giữa tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng, điều trị thuốc hay phẫu thuật và tổn thương ở tụy là khu trú hay lan tỏa. Nhóm bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu lâm sàng tuổi sơ sinh có tỷ lệ động kinh là 24% so với 8% nhóm tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng ở tuổi bú mẹ nhưng sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê. Nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa có tỷ lệ động kinh là 11% so với 21% trong nhóm phẫu thuật, nhưng sự khác nhau này cũng không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ động kinh trong nhóm phẫu thuật khu trú và lan tỏa cũng không có sự khác biệt. Trong nhóm những bệnh nhân chậm phát triển tâm thần vận động vừa và nặng có tỷ lệ động kinh là 12% so với 6% ở nhóm phát triển tâm thần bình thường. Tỷ lệ não bé chiếm 9% trong nhóm những bệnh nhân chậm phát triển tâm thần vận động vừa và nặng so với 8% nhóm phát triển tâm thần bình thường [105].

Với những bệnh nhân mắc hội chứng CIBS và tăng amoniac máu, mức độ di chứng thần kinh không thể đoán trước được vì khoảng 50% bệnh nhân có thiếu hụt trí tuệ tiến triển và/hoặc động kinh không liên quan đến hạ glucose máu [106].

1.5.3. Thiếu enzym tụy ngoại tiết sau phẫu thuật

Nhiều nghiên cứu cho thấy, chức năng tụy ngoại tiết sẽ bị ảnh hưởng ở giai đoạn sớm sau phẫu thuật trên những bệnh nhân cắt tụy 95%, mặc dù vậy cũng không gây ra tình trạng suy dinh dưỡng sau này [3]. Chức năng ngoại tiết của tụy bị ảnh hưởng được đánh giá bằng xét nghiệm elastase trong phân. Những bệnh nhân có giảm nồng độ elastase trong phân nên được bổ sung thay thế enzym tụy [8],[48].

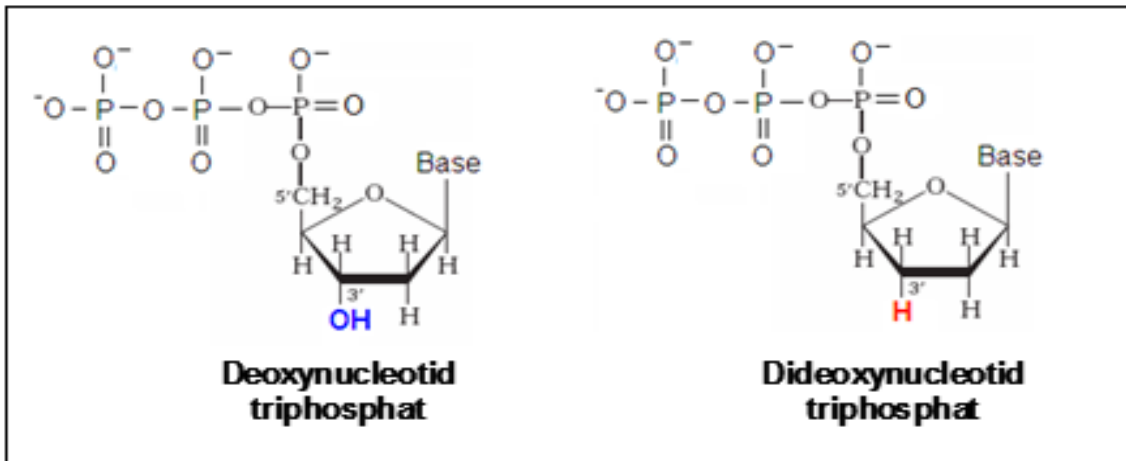
Theo Arya, V. B. và cộng sự, sau phẫu thuật cắt tụy 95% có 72% bệnh nhân có bằng chứng sinh hóa suy chức năng tuyến tụy ngoại tiết trầm trọng (elastase 1 trong phân < 100 $\mu\text{g/g}$). Suy tụy ngoại tiết có dấu hiệu lâm sàng quan sát thấy ở 49% bệnh nhân, không có sự khác biệt có ý nghĩa về chiều cao và cân nặng giữa 2 nhóm suy tụy ngoại tiết có dấu hiệu lâm sàng được điều trị với nhóm không có dấu hiệu lâm sàng, không điều trị [101].

1.6. Nguyên lý phương pháp giải trình tự gen

Phân tích phân tử tìm đột biến các gen gây CIBS được áp dụng theo nguyên lý giải trình tự gen Sanger.

+ Nguyên lý của phương pháp giải trình tự gen Sanger

Ngoài 4 loại nucleotid thông thường (gồm 4 loại deoxynucleotid triphosphat (dNTPs): dATP, dTTP, dGTP và dCTP, được dùng làm cơ chất để tổng hợp DNA) còn sử dụng thêm 4 loại dideoxynucleotid (là những deoxynucleotid có nhóm 3'OH được thay bằng H), do đó dideoxynucleotid không còn khả năng hình thành các nối phosphatdieste và làm ngưng quá trình tổng hợp DNA, tạo ra các đoạn DNA có kích thước kém nhau 1 nucleotid, trên cơ sở đó xác định được trình tự nucleotid. Dideoxynucleotid (ddNTP) là một phân tử nhân tạo, cấu trúc của nó tương tự như phân tử deoxynucleotid (dNTP), tuy nhiên ở carbon số 3 của đường deoxyribose không phải là nhóm hydroxyl ($-\text{OH}$) mà là $-\text{H}$ (hình 1.6).



Hình 1.6. Cấu trúc phân tử dNTP và ddNTP

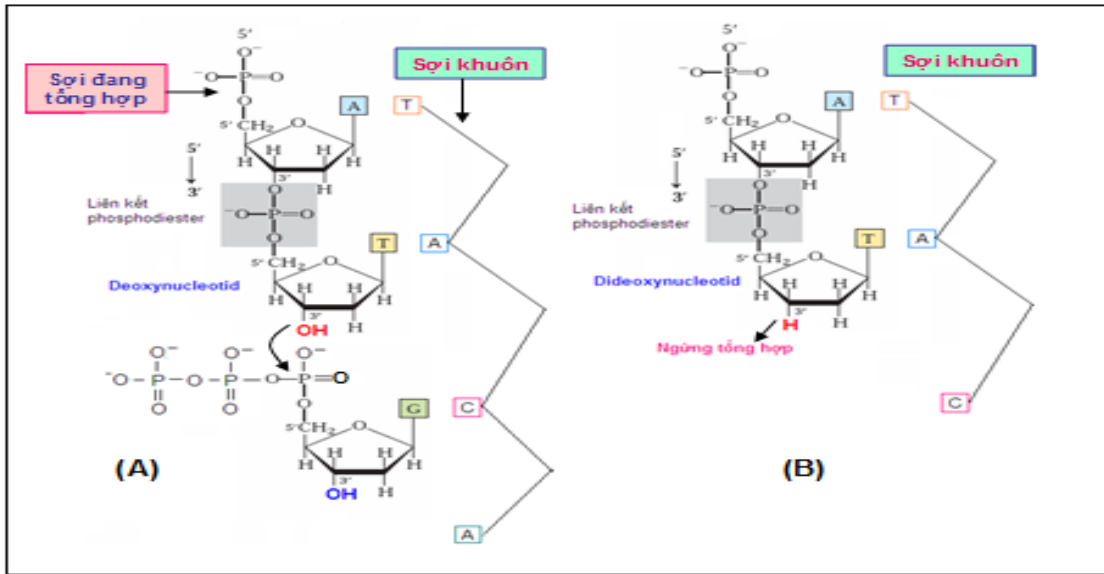
Các khâu trong phương pháp này

- + Biến tính DNA sợi kép thành 2 sợi đơn.
- + Mồi tiếp hợp với DNA sợi đơn.
- + Phản ứng tổng hợp chuỗi polynucleotid gồm DNA sợi khuôn, mồi, DNA polymerase, deoxynucleotid (dNTP) và dideoxynucleotid (ddNTP).

Việc gắn dideoxynucleotid làm quá trình tổng hợp bị dừng lại vì ddNTP có cấu trúc hóa học bị mất gốc OH tại carbon thứ 3 của đường deoxyribose, mà gốc OH tại vị trí này chính là nơi để dNTP kế tiếp được gắn vào.

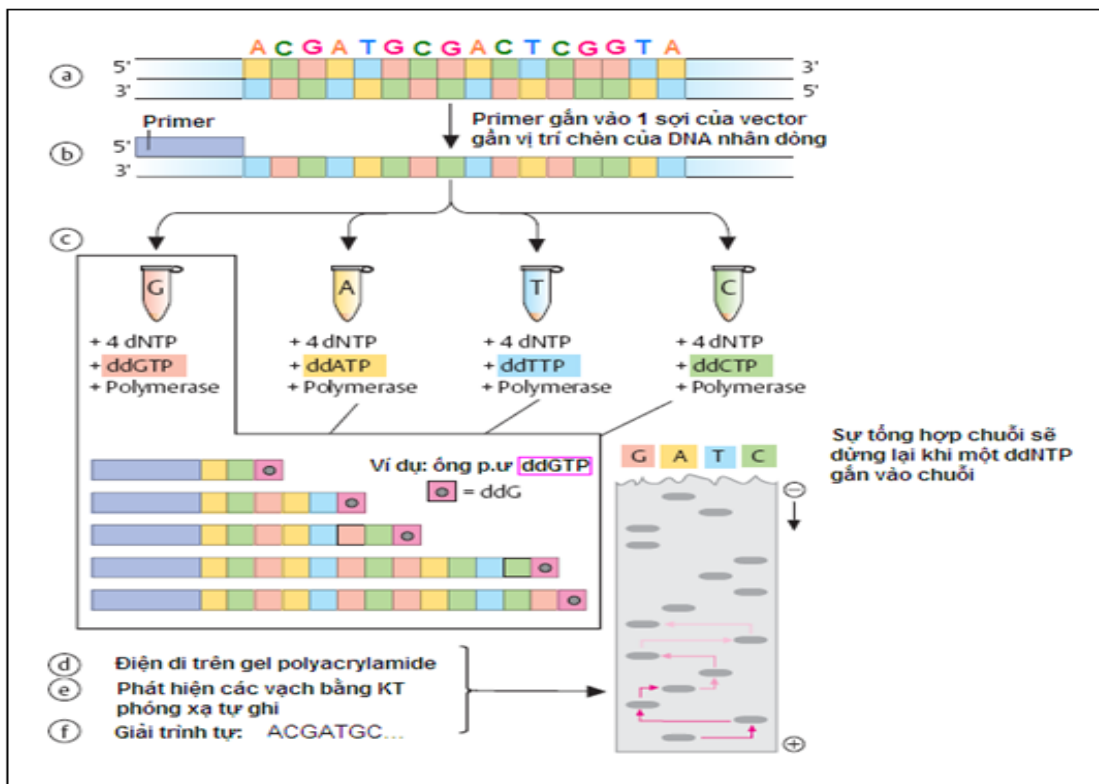
- + Điện di trên gel polyacrylamid biến tính để giải trình tự.
- + Đọc kết quả trên phim xạ ký tự ghi (autoradiography).

Trong quá trình tổng hợp mạch đơn bổ sung, một dNTP tự do gắn vào chuỗi đang tổng hợp bằng liên kết phosphodiester giữa 5' phosphat với nhóm 3' hydroxyl của nucleotid cuối cùng của chuỗi (hình 1.7 (A)). Tuy nhiên, nếu một ddNTP được gắn vào đầu 3' của chuỗi đang tổng hợp thì sự tổng hợp DNA sẽ dừng lại do không hình thành được liên kết phosphodiester với nucleotid tiếp theo (hình 1.7 (B)).



Hình 1.7. Quá trình tổng hợp DNA bình thường (A) và tổng hợp DNA bị ức chế (B)

Quy trình giải trình tự theo phương pháp dideoxynucleotid được mô tả ở hình 1.8.



Hình 1.8. Quy trình giải trình tự theo phương pháp ddNTP

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong thời gian từ ngày 01/1/2010 tới ngày 1/10/2015

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 58 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị hạ glucose máu nặng do CIBS tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu khi đáp ứng các điều kiện dưới đây [35]:

- Xét nghiệm glucose máu < 3 mmol/l.
- Tốc độ truyền glucose > 8 mg/kg/phút.
- Nồng độ insulin máu $> 13,89$ pmol/l hoặc nồng độ C – peptid trong máu $\geq 0,2$ nnol/l cùng với thời điểm xét nghiệm glucose máu hạ

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Các bệnh nhân hạ glucose máu do các nguyên nhân thứ phát như: mẹ mắc tiểu đường thai nghén, chậm phát triển trong tử cung, trẻ khi sinh bị ngạt, các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, các bệnh di truyền khác (trisomi 13, hội chứng Turner...).

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu tiền cứu, mô tả: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân CIBS. Xác định đột biến gen ở một số gen thường gặp gây ra bệnh nhân CIBS.

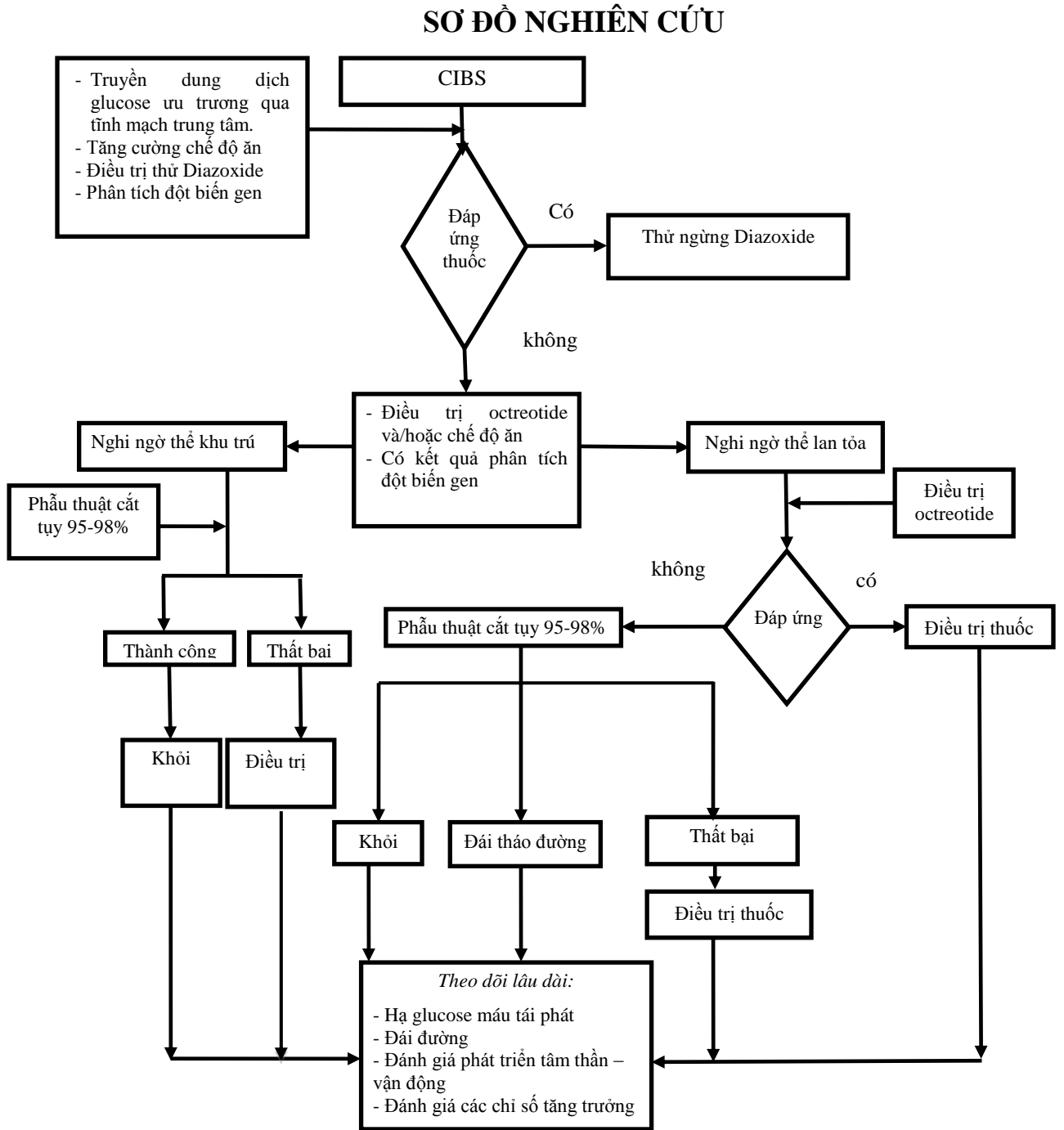
- Nghiên cứu thuần tập tiền cứu: Đánh giá kết quả điều trị của bệnh nhân CIBS.

2.3.2. Chọn mẫu nghiên cứu

CIBS là một bệnh hiếm gặp, nên áp dụng phương pháp chọn mẫu tiện ích.

2.3.3. Các biến số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin

2.3.3.1. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1: Tóm tắt sơ đồ nghiên cứu

2.3.3.2. Các biến số nghiên cứu và phương pháp thu thập thông tin cho mục tiêu 1

Bệnh nhân sau khi nhập viện sẽ được tiến hành chẩn đoán, điều trị và theo dõi theo một phác đồ thống nhất dưới đây. Các chỉ số xét nghiệm nồng độ glucose và chỉ số sinh hóa khác được tiến hành tại bệnh viện Nhi Trung ương. Nồng độ insulin máu và C- peptid một số bệnh nhân được làm xét nghiệm tại khoa sinh hóa bệnh viện Nhi Trung ương, một số trường hợp được phân tích tại khoa sinh hóa bệnh viện Nội tiết Trung ương ở thời điểm bệnh viện Nhi không tiến hành được.

➤ Ngày 1: Xác định chẩn đoán và xử trí ngay tình trạng hạ glucose máu

- Khai thác tiền sử, các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng

+ Tiền sử bệnh nhân là con thứ mấy

+ Hình thức sinh của bệnh nhân

+ Tiền sử gia đình: Trong gia đình có anh chị em ruột bị bệnh hay không? Bố mẹ có cùng huyết thống hay không (cùng huyết thống nghĩa là bố, mẹ là những người có họ trong phạm vi ba đời do cùng một gốc sinh ra: cha mẹ là đời thứ nhất; anh chị em cùng cha mẹ, cùng cha khác mẹ, cùng mẹ khác cha là đời thứ hai; anh chị em con chú con bác, con cô con cậu, con dì là đời thứ ba).

+ Cân nặng khi sinh (gram)

• Trẻ cân nặng bình thường là trẻ có cân nặng khi sinh $\geq -2SD \rightarrow \leq +2SD$ (trẻ nam bình thường 2500 – 4400 gram; trẻ nữ bình thường 2400 - 4200 gram).

• Trẻ cân nặng thấp hơn tuổi thai là trẻ có cân nặng khi sinh $< -2SD$ (< 2500 gram với trẻ nam và < 2400 gram với trẻ nữ) trẻ đủ tháng

• Trẻ cân nặng lớn hơn tuổi thai là trẻ có cân nặng khi sinh $> +2SD$ (cân nặng khi sinh ≥ 4400 gram với trẻ nam và ≥ 4.200 gram với trẻ nữ) [107].

+ Tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng (ngày): là thời gian đầu tiên trẻ có các dấu hiệu lâm sàng của hạ glucose máu (li bì, co giật, bú kém, ngừng thở hoặc hôn mê).

+ Không có dấu hiệu lâm sàng: là bệnh nhân được chẩn đoán bởi kiểm tra glucose máu thường quy để phát hiện hạ glucose máu với những trẻ khi sinh có cân nặng lớn hơn bình thường hoặc trong gia đình có anh, chị bị hạ glucose máu.

+ Giới tính (nam, nữ).

+ Li bì: Trẻ ngủ li bì là trẻ không thức hoặc không tỉnh táo. Trẻ ngủ gà và không quan tâm đến những gì xảy ra xung quanh. Trẻ li bì không nhìn mẹ hoặc không nhìn vào mặt bạn khi bạn hỏi chuyện, trẻ không quan tâm đến việc bú mẹ hay ăn uống. Trẻ có thể thức khi bị kích thích đau nhưng lại ngủ gà sau khi ngừng bị kích thích. Trẻ có thể nhìn thẫn thờ và không chú ý đến những gì đang diễn ra xung quanh.

+ Bú kém: phát hiện qua hỏi mẹ trẻ về việc trẻ bú tốt hay bú kém, thậm chí bỏ bú hoặc phát hiện qua quan sát bệnh nhân bú mẹ.

+ Co giật: qua hỏi bệnh hoặc quan sát thấy bệnh nhân có dấu hiệu co giật.

+ Ngừng thở, tím tái: qua hỏi bệnh xem ở nhà bệnh nhân có những cơn tím tái hay không hoặc quan sát thấy bệnh nhân có cơn ngừng thở dài.

+ Lông tai: đánh giá qua thăm khám. Lông mọc rậm ở hai vành tai.

+ Lấy máu bệnh nhân để làm các xét nghiệm

- Định lượng nồng độ glucose máu (mmol/l) khi nhập viện.

- Định lượng nồng độ insulin huyết thanh (pmol/l): Lấy máu cùng thời điểm có hạ glucose máu. Trên bệnh nhân cường insulin, nồng độ insulin huyết thanh $> 13,89$ pmol/l là một tiêu chuẩn chẩn đoán.

- Định lượng nồng độ C-peptid (nmol/l): Lấy máu cùng thời điểm có hạ glucose máu. Trên bệnh nhân cường insulin, nồng độ C – peptid máu $\geq 0,2$ nmol/l là một tiêu chuẩn chẩn đoán.

- Định lượng amoniac máu ($\mu\text{g/dl}$), nếu $> 109 \mu\text{g/dl}$ ở bệnh nhân < 30 ngày hoặc $> 94 \mu\text{g/dl}$ ở bệnh nhân 1- 12 tháng được cho là tăng.

- Chiết tách DNA từ bạch cầu máu ngoại biên của bệnh nhân và bố mẹ bệnh nhân.

- Xử trí tình trạng hạ glucose máu

Nếu glucose máu $< 3 \text{ mmol/l}$, thì phải tiến hành tiêm tĩnh mạch chậm glucose 10% 2 ml/kg. Sau đó truyền glucose tĩnh mạch liên tục để duy trì glucose máu bình thường và tiếp tục cho ăn đường miệng. Xét nghiệm glucose máu mao mạch tại giường sau mỗi 2 giờ để điều chỉnh tốc độ truyền glucose cần thiết nhằm duy trì nồng độ glucose máu bình thường. Nếu glucose máu tiếp tục giảm $< 3 \text{ mmol/l}$, cần nhắc lại glucose 10% 2 ml/kg tĩnh mạch chậm và tăng tốc truyền glucose tĩnh mạch liên tục lên 2 mg/kg/phút. Mục tiêu là duy trì glucose máu ổn định $> 3 \text{ mmol/l}$.

- Ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 sau nhập viện

- Xác định tốc độ truyền glucose tối thiểu để duy trì đường máu $> 3 \text{ mmol/l}$

- Điều trị thử diazoxide trong 5 ngày. Những bệnh nhân CIBS nặng (tốc độ truyền glucose rất cao để duy trì glucose máu bình thường) phải bắt đầu dùng diazoxide ngay, uống với liều tối đa 15 mg/kg/ngày chia 3 lần/ngày. Những trường hợp khác bắt đầu với liều thấp hơn 5-10 mg/kg/ngày, chia 3 lần/ngày. Liều sau đó có thể điều chỉnh dựa vào khả năng duy trì glucose máu bình thường của thuốc. Thông thường sau mỗi 2 ngày, liều có thể tăng lên 5 mg/kg đến khi có hiệu quả và bệnh nhân dung nạp được, liều tối đa là 15 mg/kg/ngày.

- Gửi bệnh phẩm DNA của bệnh nhân và bố mẹ bệnh nhân sang Trung tâm phân tích gen của trường Peninsula, thành phố Exeter, Vương quốc Anh để phân tích tìm đột biến gen.

➤ Ngày thứ 6 - 7: *Xác định sự đáp ứng với diazoxide*

Sau khi dùng thử diazoxide 5 ngày thì tiến hành đánh giá khả năng đáp ứng của bệnh nhân với thuốc. Tiêu chuẩn đáp ứng với diazoxide là glucose máu bình thường >3 mmol/l trước và sau mỗi bữa ăn ở bệnh nhân ăn bình thường (không cần ăn đêm) và sau ngừng truyền glucose.

Nếu hiện tượng hạ glucose máu xuất hiện 2 lần (< 3 mmol/l) trong một chu kỳ đánh giá glucose 24 giờ thì kết luận bệnh nhân không đáp ứng với diazoxide và nên ngừng điều trị diazoxide. Khi đó phải điều chỉnh chế độ ăn và bắt đầu truyền glucose trở lại để duy trì glucose máu bình thường

Nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị bằng diazoxide thì có thể gợi ý đến nguyên nhân gây CIBS là đột biến K_{ATP} và khả năng bệnh nhân phải điều trị ngoại khoa. Bệnh nhân phải làm các xét nghiệm cơ bản chuẩn bị cho phẫu thuật cắt tụy.

➤ Ngày 8 – 14: *Dùng thử octreotide và chờ đợi kết quả phân tích gen*

Nếu không đáp ứng diazoxide thì octreotide là thuốc lựa chọn thay thế. Octreotide sử dụng liều ban đầu 5 μ g/kg/ngày chia 3 lần/ngày, tiêm dưới da và đánh giá sự đáp ứng của thuốc sau 48 giờ. Khi không đáp ứng, liều có thể tăng chậm tối đa 15 - 50 μ g/kg/ngày. Tiêu chuẩn đánh giá sự đáp ứng hoàn toàn với octreotide tương tự như của diazoxide.

➤ *Sau 2 tuần*

Tùy theo kết quả phân tích gen và đáp ứng với thuốc để có kế hoạch điều trị hợp lý.

Mục tiêu là điều trị bảo tồn, kiểm soát glucose máu bằng chế độ ăn, dùng thuốc. Nếu không kiểm soát được hạ glucose máu bằng thuốc, phải truyền glucose tốc độ cao thì bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật.

- Nếu bệnh nhân có đáp ứng diazoxide (mặc dù bệnh nhân có hay không thấy đột biến gen) thì thử giảm liều thuốc và ngừng thuốc nếu có thể và xuất viện. Nếu không giảm được liều diazoxide thì bệnh nhân được xuất viện và tiếp tục dùng thuốc, theo dõi glucose máu tại nhà và khám lại sau 1 tháng.

- Nếu bệnh nhân có đột biến gen hoặc không được phân tích gen để tìm đột biến đều không đáp ứng diazoxide, nhưng lại đáp ứng octreotide, thì bệnh nhân tiếp tục dùng octreotide và theo dõi.

- Nếu bệnh nhân có đột biến gen (đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép hoặc đột biến có nguồn gốc từ bố) hoặc không được phân tích gen để tìm đột biến nhưng không đáp ứng cả diazoxide và octreotide và phải truyền glucose tốc độ cao để duy trì glucose máu bình thường thì bệnh nhân được chỉ định bắt buộc phẫu thuật cắt tụy. Tất cả bệnh nhân đều được chỉ định cắt tụy gần như toàn bộ (95-98%), mặc dù có những trường hợp kết quả phân tích gen có thể gợi ý là CIBS thể khu trú, bởi vì ở Việt Nam hiện nay, chưa thể áp dụng chẩn đoán hình (^{18}F -DOPA PET/CT) để xác định chính xác vị trí tổn thương.

- Kết quả giải phẫu bệnh

Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật trong nhóm nghiên cứu, giải phẫu bệnh của mô tụy sẽ được đánh giá và kết luận bởi cùng một chuyên gia giải phẫu bệnh.

➤ *Bệnh án nghiên cứu*

Tất cả những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu, đều có chung một mẫu bệnh án thống nhất để nghiên cứu bệnh án (phụ lục 1).

2.3.3.3. Phương pháp thu thập số liệu cho mục tiêu 2

- Việc chiết tách DNA từ bạch cầu máu ngoại biên của bệnh nhân, bố và mẹ bệnh nhân được tiến hành tại khoa di truyền và sinh học phân tử Bệnh viện Nhi Trung ương. Bệnh phẩm DNA đó được gửi tới Trung tâm khoa học

y sinh và lâm sàng, Trường Đại học Y Peninsula, thành phố Exeter, Vương quốc Anh (Institute of Biomedical and Clinical Science, Peninsula Medical School, Exeter, United Kingdom).

- Phân tích tìm đột biến của gen *ABCC8*, *KCNJ11* được tiến hành trên tất cả các mẫu DNA của bệnh nhân. Một exon đơn độc của gen *KCNJ11* và 39 exon của gen *ABCC8* được khuếch đại bằng kỹ thuật PCR và giải trình tự trực tiếp bằng phương pháp Sanger. Phản ứng giải trình tự được phân tích trên ABI 3730 capillary sequencer (Applied Biosystems, Warrington, UK) và được so sánh với trình tự gen đã được công bố, sử dụng “Mutation Surveyor version 3.24” (Softgenetics PA, USA).

Nếu không có đột biến nào của gen *ABCC8* và *KCNJ11* được phát hiện thì bước tiếp theo là tìm đột biến của các gen khác gây CIBS. Kết luận cuối cùng là bệnh nhân có đột biến gen hay không có đột biến gen; nếu có đột biến thì đột biến gen nào, vị trí đột biến, thay đổi trên protein, loại đột biến.

Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ CIBS do đột biến gen chủ yếu xảy ra trên gen mã hóa kênh K_{ATP} (*ABCC8*, *KCNJ11*) [5],[8]. Do vậy, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân CIBS vào nhóm nghiên cứu khi bệnh nhân có đột biến gen *ABCC8* hoặc *KCNJ11* và những bệnh nhân không tìm thấy đột biến gen.

Nếu bệnh nhân có đột biến sẽ tiến hành phân tích tìm đột biến của bố, mẹ bệnh nhân.

+ Nhận định kết quả phân tích gen:

- Đột biến đồng hợp tử: Khi bệnh nhân có nhận đột biến từ bố và mẹ ở cùng một vị trí trên gen.
- Đột biến dị hợp tử kép: Khi bệnh nhân có nhận đột biến từ bố và mẹ ở vị trí khác nhau trên gen.
- Đột biến dị hợp tử từ bố hoặc mẹ: Khi bệnh nhân có nhận đột biến từ bố hoặc mẹ. Trong khi đó mẹ hoặc bố còn lại là không có đột biến.

- Vai trò nghiên cứu sinh trong quá trình phân tích gen: Nghiên cứu sinh điền các thông tin bệnh nhân (tiền sử, lâm sàng, xét nghiệm) vào mẫu bệnh án và gửi DNA sang Trung tâm xét nghiệm của Trường Đại học Y Peninsula. Khi nhận được kết quả xét nghiệm, nghiên cứu sinh sẽ phân tích, nhận định kết quả và có kế hoạch điều trị tiếp theo.

- Vai trò của nhóm phối hợp nghiên cứu ở nước ngoài: Họ tiến hành giải trình tự các gen tìm đột biến, để cho ra kết quả có hay không phát hiện đột biến. Nếu có đột biến sẽ cung cấp thông tin đầy đủ về gen bị đột biến, vị trí đột biến, thay đổi trên protein, hậu quả đột biến, dạng đột biến.

2.3.3.4. Phương pháp thu thập số liệu cho mục tiêu 3

Bệnh nhân sau khi ra viện được khám lại định kỳ tại bệnh viện 1 lần/tháng nếu glucose máu không ổn định. Nếu ổn định thì khám lại 3 tháng 1 lần. Mỗi lần khám lại, bệnh nhân được đánh giá đầy đủ các chỉ số về nhân trắc như đo cân nặng, chiều cao, vòng đầu. Bệnh nhân được làm điện não đồ, làm test Denver theo tuổi khi bệnh nhân từ 3 tháng tuổi trở nên, chụp MRI sọ não nếu bố mẹ bệnh nhân đồng ý. Các chỉ số dùng cho nghiên cứu được lấy ở lần thăm khám cuối cùng.

- *Đánh giá sự tăng trưởng về thể chất:*

Kết quả tăng trưởng được đánh giá theo bảng chuẩn tăng trưởng của trẻ em trên toàn thế giới (áp dụng cho cả trẻ em Việt Nam) của WHO năm 2006 [107] (phụ lục 3).

+ Cân nặng (kg)

Khi cân, cho trẻ mặc quần áo mỏng (mùa đông có trừ quần áo, hoặc cân trẻ trong phòng có điều hòa nhiệt độ). Thường cân trẻ sau khi trẻ đã đi vệ sinh, xa bữa ăn.

Đánh giá: Bệnh nhân suy dinh dưỡng nhẹ khi cân nặng theo tuổi từ - 2SD đến - 3SD, suy dinh dưỡng vừa và nặng khi cân nặng theo tuổi \geq - 3SD so với chuẩn tăng trưởng.

+ Chiều cao (cm)

Áp dụng đo chiều dài cơ thể tư thế nằm đối với trẻ ≤ 24 tháng. Dụng cụ: Thước nhựa cứng Seca của Đức, có chặn đầu và chân, được chia đến milimet.

Kỹ thuật đo: Để thước trên mặt phẳng nằm ngang, đặt trẻ ở tư thế nằm ngửa trên thước đo, đầu trẻ chạm sát tấm chắn cố định phía trên của thước chỉ số 0, cố định đầu trẻ bởi một người giữ, người thứ hai một tay cố định đầu gối trẻ để chân trẻ thẳng áp sát thước, tay kia di chuyển tấm chặn di động của thước sát gót, sao cho bàn chân của trẻ vuông góc với thước đo. Đọc và ghi lại kết quả.

Đánh giá: Bệnh nhân có chiều cao giảm nhẹ khi trị số chiều cao trung bình theo tuổi từ - 2SD đến - 3SD, chiều cao giảm vừa và nặng khi trị số chiều cao trung bình theo tuổi $\geq - 3SD$ so với chuẩn tăng trưởng.

+ Vòng đầu (cm)

Dùng thước dây mềm, được chia đến milimet, không co giãn. Kỹ thuật đo vòng đầu: Dùng thước dây đặt vòng quanh đầu trẻ, đo chu vi của đầu, phía sau qua ụ chằm, phía trước qua trán (trên cung lông mày 1 cm hoặc nơi nhô cao nhất), lấy kích thước tối đa.

Bệnh nhân được xác định là có vòng đầu nhỏ khi đường kính qua ụ chằm - trán nhỏ hơn trị số trung bình - 2SD của trẻ Việt Nam cùng tuổi.

- *Đánh giá về sự phát triển tâm thần - vận động:*

Tất cả bệnh nhân được đánh giá bởi chuyên gia tâm bệnh theo mẫu nhất định (phụ lục 2).

Bệnh nhân dưới 6 tuổi được đánh giá bằng test DENVER II (DDST - Denver Developmental Screening Test) đã được áp dụng tại bệnh viện Nhi Trung ương từ năm 2004. Các trắc nghiệm Denver đánh giá trên bốn khả năng hoạt động của bệnh nhân: vận động thô sơ, ngôn ngữ, vận động tinh tế - thích ứng, cá nhân - xã hội. Các trắc nghiệm do các cử nhân tâm lý của Bệnh viện Nhi Trung ương tiến hành khi bệnh nhân được gọi đến kiểm tra. Kết quả được

đánh giá cụ thể theo bốn khả năng trên và tính theo thương số phát triển theo công thức: Chỉ số phát triển (DQ) = tuổi phát triển / tuổi thực x 100%

Kết quả phân loại dựa theo % trẻ làm được, chia theo bốn mức độ và trên từng khả năng như sau [108]:

- + Chỉ số phát triển $\geq 75\%$: Bình thường
- + Chỉ số phát triển từ $> 66,7 - < 75\%$: Chậm phát triển mức độ nhẹ
- + Chỉ số phát triển từ $> 50 - \leq 66,7\%$: Chậm phát triển mức độ vừa
- + Chỉ số phát triển $\leq 50\%$: Chậm phát triển mức độ nặng trầm trọng

- *Động kinh*

Bệnh nhân được chẩn đoán là động kinh bởi chuyên khoa thần kinh, thông qua hỏi bệnh, dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm điện não đồ.

Bệnh nhân được chẩn đoán động kinh khi có dấu hiệu lâm sàng là có co giật, hoặc cơn giật cơ, hoặc cơn vắng ý thức và có thay đổi sóng điện não trên điện não đồ.

Nếu bệnh nhân có thay đổi sóng điện não đồ, nhưng trên lâm sàng không có dấu hiệu của động kinh, cũng không được chẩn đoán là động kinh.

- *Chụp MRI sọ não*

Thực hiện đối với tất cả các bệnh nhân đến khám lại và một số bệnh nhân trong thời gian nằm điều trị tại bệnh viện. Bệnh nhân được chụp MRI sọ não trong giai đoạn nằm viện nếu bệnh nhân có tiền sử co giật kéo dài do hạ glucose máu khi nhập viện.

Chụp MRI sọ não được thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bệnh viện Nhi Trung ương. Nhận định kết quả theo kết luận của bác sỹ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh.

- *Đánh giá nồng độ glucose máu sau xuất viện*

+ Đái tháo đường: xét nghiệm glucose máu, HbA1c, hỏi diễn biến bệnh.

Bệnh nhân được chẩn đoán là đái tháo đường khi có ít nhất 2 lần trở lên lượng glucose lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l, HbA1C $> 7\%$.

+ Hạ glucose máu tái phát: xét nghiệm glucose máu, hỏi diễn biến bệnh

2.4. Xử lý và phân tích số liệu:

2.4.1. Làm sạch số liệu:

Các phiếu bệnh án đã thu thập phải được kiểm tra trước và sau khi nhập số liệu, các phiếu bệnh án không rõ ràng hoặc không phù hợp phải được hoàn thiện hoặc loại bỏ.

2.4.2. Cách mã hóa:

Số liệu được nhập vào máy tính trên phần mềm Epidata 3.0, các thông tin được mã hóa bằng số hoặc các ký tự riêng, đồng thời được kiểm tra tính logic.

2.4.3. Xử lý số liệu:

Các số liệu mà nghiên cứu đã thu thập sẽ được của nghiên cứu được xử lý theo thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng chương trình phần mềm STATA 12.0 để tính toán các thông số thực nghiệm. Các biến định lượng phân bố chuẩn sẽ thể hiện dưới dạng trung bình, độ lệch chuẩn. Nếu biến định lượng phân bố không chuẩn sẽ thể hiện dưới dạng trung vị và tứ phân vị. Các biến số định tính, chúng được trình bày theo tần suất, tỷ lệ phần trăm (%). Số liệu được trình bày bằng bảng và biểu đồ minh họa.

Test kiểm định sử dụng: CHI - square test (χ^2) (được hiệu chỉnh Fisher's exact test khi thích hợp) để so sánh các tỷ lệ. T-test để so sánh hai trung bình. Các test phi tham số cũng được ứng dụng nếu các giả định của test tham số không thỏa mãn. Các phép kiểm định, so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được sự thông qua của Trường Đại học Y Hà Nội và sự chấp thuận của bệnh viện Nhi Trung ương.

Chúng tôi thu thập thông tin đầy đủ, trung thực, khách quan theo mục tiêu nghiên cứu và giải thích đầy đủ về mục đích nghiên cứu theo dõi bệnh nhân, để gia đình bệnh nhân tự nguyện tham gia.

Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật, chỉ được sử dụng làm nghiên cứu (không dùng vào mục đích khác).

Trong quá trình theo dõi bệnh nhân, nếu phát hiện bệnh nhân có vấn đề về sức khỏe, bệnh nhân được hướng dẫn và khám điều trị bệnh theo chuyên khoa. Những lần đến khám lại gia đình được hướng dẫn làm thủ tục theo chế độ bảo hiểm y tế.

Nếu gia đình bệnh nhân không muốn tham gia với bất kỳ lý do nào thì bệnh nhân đều được dừng không tham gia nghiên cứu,

Xét nghiệm phân tích phân tử tìm đột biến gen do đại học y Peninsula, thành phố Exeter, vương quốc Anh tiến hành miễn phí, nên gia đình bệnh nhân không phải chi trả. Gia đình bệnh nhân chỉ phải trả tiền gửi bệnh phẩm sang Trung tâm đó để xét nghiệm. Chi phí này không ép buộc, gia đình tự nguyện chi trả sau khi nghe bác sỹ giải thích.

Chương 3

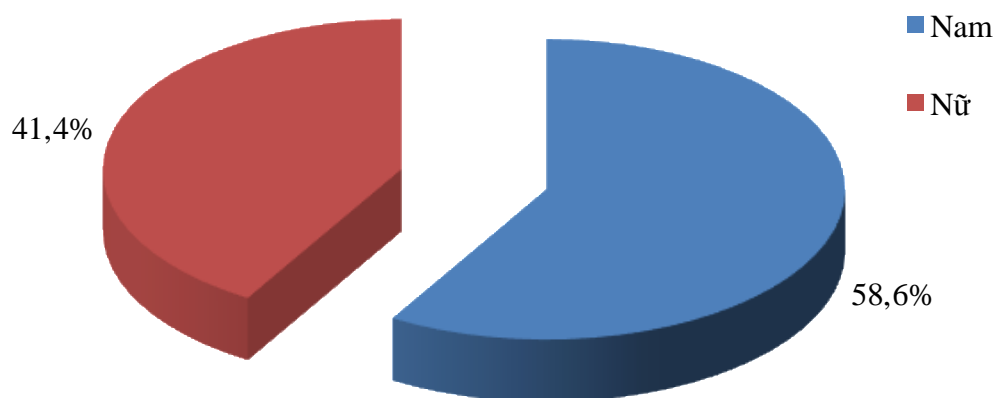
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1 năm 2010 đến tháng 10 năm 2015, có 58 bệnh nhân được chẩn đoán CIBS đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu, theo dõi. Với những bệnh nhân CIBS sau ra viện, chúng tôi vẫn tiến hành theo dõi, thời gian theo dõi trung bình là 22 tháng (thấp nhất là 3 tháng tuổi và dài nhất là 60 tháng).

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

3.1.1.1. Giới tính



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới tính

Nhận xét: Trong số 58 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 34/58 (58,6%), nữ 24/58 (41,4%).

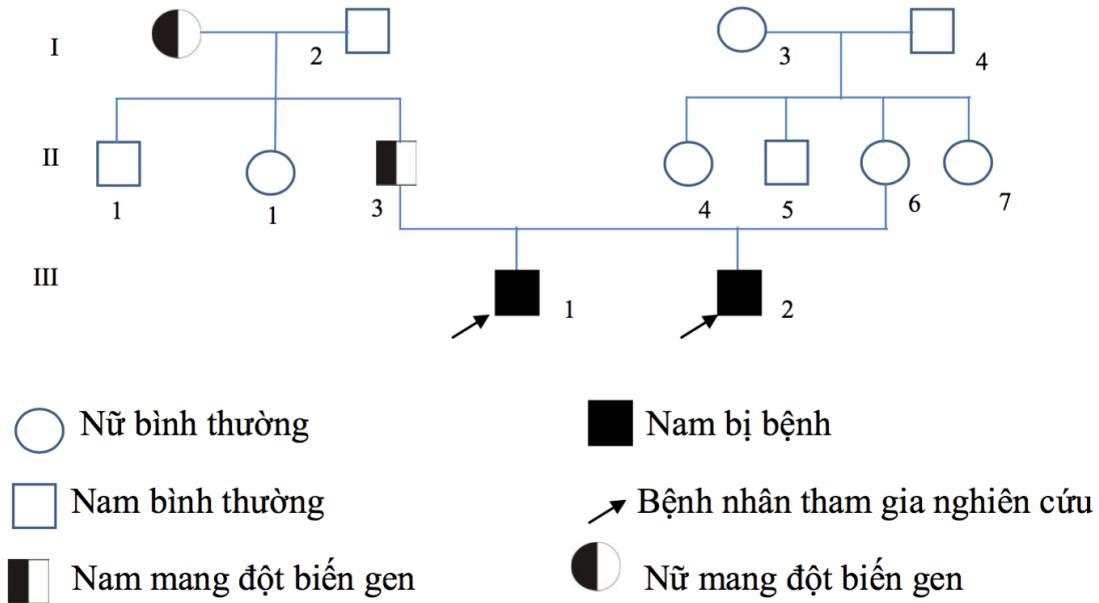
3.1.1.2. Tiền sử sản khoa và gia đình

Bảng 3.1: Tiền sử sản khoa và gia đình

<i>STT</i>	<i>Đặc điểm</i>	<i>n (%)</i>
1	Hình thức sinh - Đẻ thường - Mổ đẻ	n = 58 31 (53,4%) 27 (46,6%)
2	- Bố mẹ không có cùng huyết thống (n = 58) - Có anh chị, em ruột bị bệnh (n = 58)	58 (100%) 3 (5,2%)

Nhận xét: Hình thức sinh bằng mổ đẻ chiếm tỷ lệ 46,6%. Tất cả bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đều có bố mẹ không cùng huyết thống. Số bệnh nhân trong gia đình có anh, chị em ruột cùng bị bệnh CIBS chiếm tỷ lệ 5,2%.

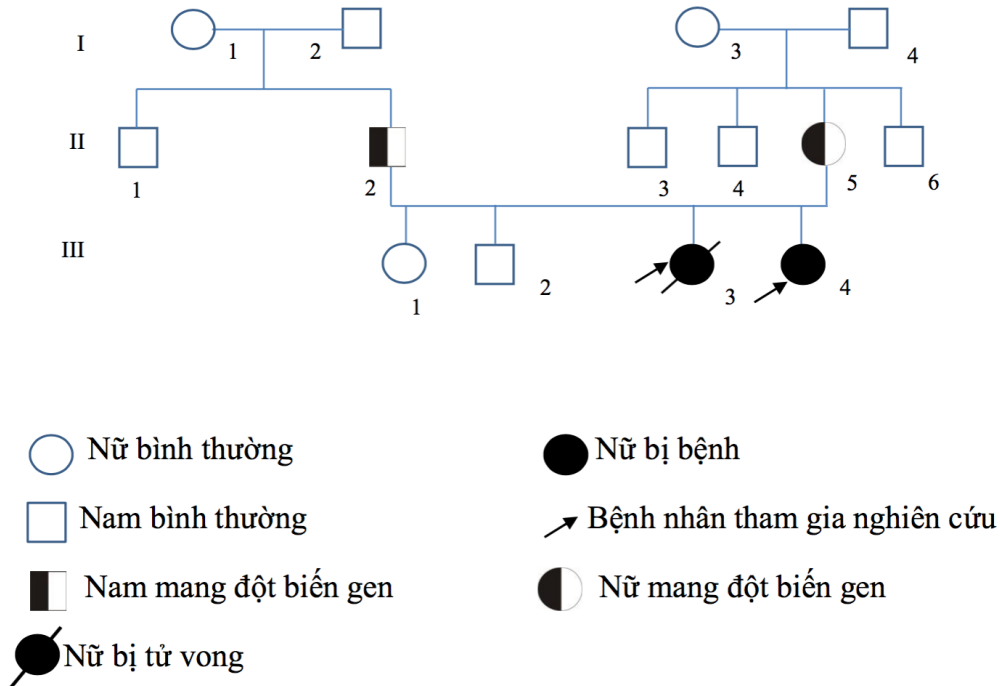
Trong những bệnh nhân nghiên cứu, tìm hiểu về tiền sử gia đình, chúng tôi không thấy có người nào là anh chị em ruột của bố mẹ bệnh nhân, cũng như con của các anh, chị em của bố mẹ bệnh nhân mắc bệnh. Có 3 cặp bệnh nhân là anh chị em ruột, bố mẹ là người mang đột biến gen nhưng không bị bệnh.

❖ *Gia đình thứ nhất*

Gia đình thứ nhất, con trai đầu (Tường Duy Bảo A) đột biến dị hợp tử từ bỏ gen *ABCC8*, vị trí exon 34, ba cặp nucleotide liên tiếp bị mất ở vị trí nucleotide 4159 - 4161 (c.4159_4161del) dẫn đến mất axit amin Serine ở bộ ba mã hóa 1387 (p.S1387del) gây ra hậu quả đột biến mất khung. Bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng ngay sau sinh, không đáp ứng với diazoxide, bệnh nhân phải cắt tụy 98%, kết quả chẩn đoán giải phẫu bệnh là tổn thương dạng lan tỏa. Sau phẫu thuật bệnh nhân có glucose máu ổn định, không phải dùng thuốc, chế độ ăn bình thường. Em trai của bệnh nhân là Tường Duy Bảo V, có hạ glucose máu ngay sau sinh và kết quả phân tích gen có đột biến giống anh trai bệnh nhân, nhưng đáp ứng rất tốt với diazoxide với liều thấp và hồi phục hoàn toàn sau 8 ngày, không phải dùng thuốc và chế độ ăn bình thường. Phân tích gen của bố và bà nội bệnh nhân cũng có đột biến tương tự như đột biến của 2 bệnh nhân trên, nhưng bố và bà nội không biểu hiện bệnh. Mẹ bệnh nhân không thấy đột biến. Như vậy, cùng là người mang gen đột biến giống nhau, nhưng biểu hiện lâm sàng rất phong phú, có người mang gen đột biến nhưng không biểu

hiện bệnh, có người thì biểu hiện bệnh rất nhẹ, có người thì biểu hiện bệnh rất nặng, phải điều trị bằng phẫu thuật cắt tụy. Điều này có thể do tính thấm không hoàn toàn giữa đột biến gen với biểu hiện lâm sàng.

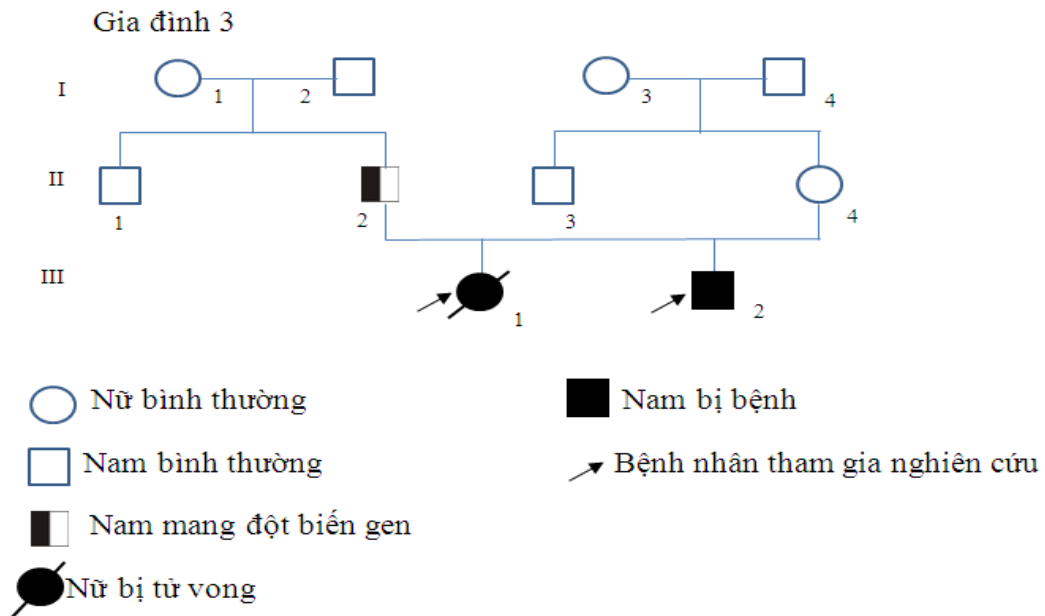
❖ *Gia đình thứ hai*



Gia đình thứ hai, cả hai bố, mẹ đều mang gen nhưng không có mắc bệnh, con gái đầu và con trai thứ hai của cặp vợ chồng này hoàn toàn bình thường về lâm sàng (không phân tích tìm đột biến gen), con gái thứ 3 (Bùi Thị Phương A) đột biến đồng hợp tử gen *ABCC8*, vị trí exon 15, Thymine thay thế bằng Cytosine ở vị trí nucleotide 2057 (c.2057T>C) dẫn đến Phenylalanine thay thế bằng Serine ở bộ ba mã hóa 686 (p.F686S) gây ra hậu quả đột biến sai nghĩa, bệnh nhân này có dấu hiệu lâm sàng ngay sau sinh, không đáp ứng với diazoxide và có chỉ định phẫu thuật cắt tụy 98%, nhưng bệnh nhân tử vong lúc 28 ngày tuổi, trước khi được phẫu thuật do nhiễm khuẩn huyết *Klebsiella*. Em gái của Bùi Thị Phương A là Bùi Thị Thúy N cũng có các dấu hiệu lâm sàng ngay sau sinh và kết quả phân tích gen tìm

thấy đột biến giống chị gái. Bệnh nhân không đáp ứng với điều trị nội khoa và có chỉ định phẫu thuật cắt tụy 98%, nhưng gia đình xin ngừng điều trị. Như vậy, với hai chị em bệnh nhân này, cùng có kiểu gen giống nhau, biểu hiện kiểu hình giống nhau đó là bệnh nhân mắc CIBS nặng, không đáp ứng với điều trị nội khoa, phải chỉ định điều trị bằng phẫu thuật cắt tụy.

❖ Gia đình thứ ba

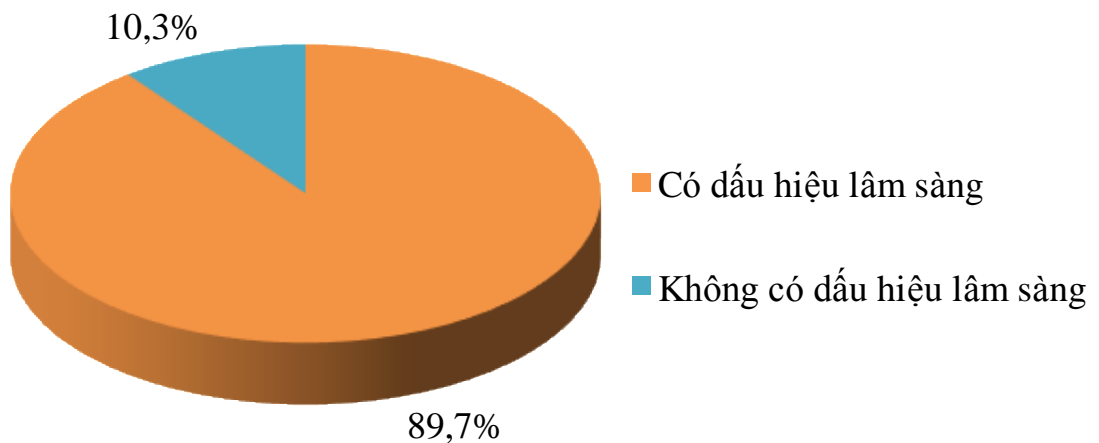


Gia đình thứ ba, bệnh nhân gái đầu (Đào Thi Th) đột biến dị hợp tử từ bố gen *ABCC8*, mẹ không phát hiện thấy đột biến, vị trí exon 34, Guanine thay thế bằng Adenine ở vị trí nucleotide 4135 (c.4135G>A) dẫn đến Glycine thay thế bằng Serine ở bộ ba mã hóa 1379 (p.G1379S) gây ra hậu quả đột biến sai nghĩa. Bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng ngay sau sinh, không đáp ứng với diazoxide và với kết quả phân tích gen gợi ý CIBS thể khu trú và chỉ định áp dụng chẩn đoán hình ảnh để chẩn đoán chính xác vị trí tổn thương, nhưng hiện tại ở Việt Nam chưa chụp được cắt lớp phóng xạ ^{18}F – DOPA PET/CT nên phải chỉ định cắt tụy 98%, kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là tổn thương dạng lan tỏa. Sau phẫu thuật bệnh nhân còn tiếp tục hạ glucose máu,

vẫn phải dùng octreotide kéo dài và bệnh nhân tử vong lúc 3 tuổi do hạ glucose máu nặng. Em trai Đào Duy P, có dấu hiệu lâm sàng ngay sau sinh và kết quả phân tích gen tìm thấy đột biến giống chị gái. Bệnh nhân này không đáp ứng điều trị nội khoa và có chỉ định phẫu thuật nhưng bệnh nhân tử vong do nhiễm nấm máu khi chưa kịp phẫu thuật.

Như vậy, nghiên cứu cho thấy: cùng các dạng đột biến như nhau, nhưng dấu hiệu lâm sàng rất đa dạng. Đột biến gen có thể không có dấu hiệu lâm sàng và chỉ là người mang gen đột biến, nhưng cũng có thể có dấu hiệu lâm sàng khác nhau như hạ glucose máu nhẹ, đáp ứng tốt với điều trị nội khoa hoặc bệnh nhân phải cắt tụy 98% và còn tiếp tục hạ glucose máu sau phẫu thuật. Cần phải phân tích gen ở nhóm không bị CIBS để tìm hiểu thêm trong số những người bình thường có thể có đột biến nhưng đột biến đó không biểu hiện bệnh.

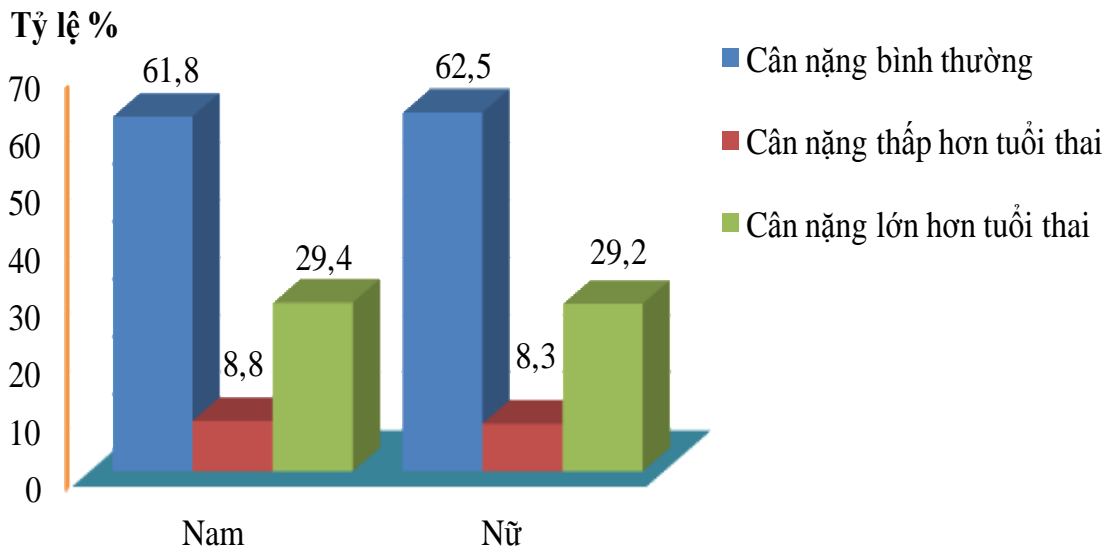
3.1.1.3. Hạ glucose máu có dấu hiệu lâm sàng



Biểu đồ 3.2. Hạ glucose máu có và không có dấu hiệu lâm sàng

Nhận xét: Trong số 58 bệnh nhân được chẩn đoán CIBS, hầu hết các bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng. Tuy nhiên có 6/58 (10,3%) bệnh nhân không có các dấu hiệu lâm sàng mặc dù xét nghiệm glucose máu có thấp hơn bình thường.

3.1.1.4. Đặc điểm cân nặng khi sinh



Biểu đồ 3.3: Đặc điểm cân nặng khi sinh theo giới

Cân nặng trung bình khi sinh của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

$$3776 \pm 954 (1100 - 5500) \text{ gram}$$

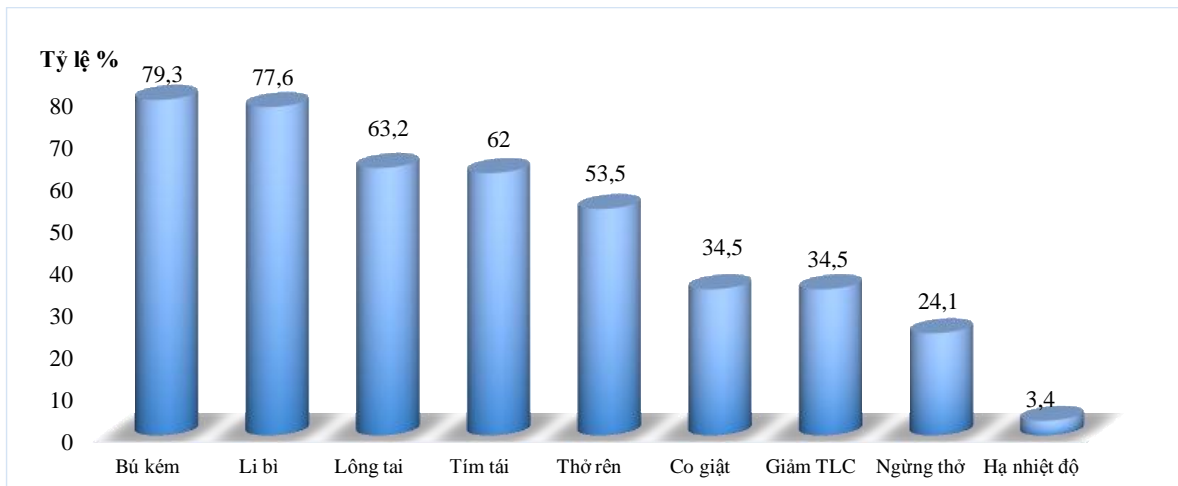
Nhận xét: Khoảng 30% bệnh nhân CIBS khi sinh có cân nặng lớn hơn so với tuổi thai. Nhưng cũng có những bệnh nhân có cân nặng khi sinh thấp hơn tuổi thai. Sự khác biệt không có ý nghĩa giữa nhóm bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ.



Hình 3.1: Bệnh nhân CIBS - Nguyễn Văn C. Cân nặng khi sinh 5200 gram

3.1.1.5. Dấu hiệu lâm sàng chính của hạ glucose máu do cường insulin bẩm sinh

Tuổi xuất hiện: Trung vị là 1 ngày và khoảng tứ phân vị 1 – 1 ngày.



Biểu đồ 3.4: Dấu hiệu lâm sàng chính của bệnh nhân CIBS

Nhận xét: Dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân bị hạ glucose máu do cường insulin hay gặp nhất là bú kém tỷ lệ 46/58 (79,3%), li bì hay giảm ý thức 45/58 (77,6%); lông tai 36/57 (63,1%); co giật chỉ chiếm 20/58 (34,5%); các dấu hiệu khác ít gặp hơn là giảm trương lực cơ, ngừng thở, vã mồ hôi, hạ nhiệt độ.



Hình 3.2: Hình ảnh rậm lông tai của bệnh nhân Ngô Anh T bị CIBS

3.1.1.6. Tốc độ truyền glucose để duy trì glucose máu bình thường

Bảng 3.2: Tốc độ truyền glucose để duy trì glucose máu bình thường

Tốc độ truyền glucose	Trung bình \pm SD (n = 58)
Tốc độ truyền để duy trì glucose máu bình thường (mg/kg/phút)	14,1 \pm 5,1 (8,0 – 27,6)

Nhận xét: Tốc độ truyền glucose để duy trì glucose máu bình thường rất cao, trung bình là 14,1 mg/kg/phút, dao động từ 8,0 - 27,6 mg/kg/phút.

3.1.2. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

Bảng 3.3: Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

<i>Cận lâm sàng</i>	<i>Kết quả</i>
Nồng độ glucose máu khi nhập viện (mmol/l) (n= 58)	$0,8 \pm 0,8$ (0 – 2,9)
Nồng độ insulin máu (pmol/l) (n= 58)	$233,8 \pm 188$ (18 – 924,3)
Nồng độ C – peptid (nmol/l) (n= 44)	$1,8 \pm 1,5$ (0,3 – 8,2)
Nồng độ Amoniac máu ($\mu\text{g/dl}$) (n= 50)	$121,4 \pm 61,9$ (35,9 – 274,5)

Nhận xét: Bệnh nhân CIBS, nồng độ glucose máu rất thấp trung bình là 0,8 mmol/l, dao động là 0 → 2,9 mmol/l. Nồng độ insulin trung bình khi hạ glucose máu là 233,8 pmol/l, dao động là 18 → 924,3 pmol/l. Nồng độ C – peptid trung bình là 1,8 nmol/l, dao động là 0,3 → 8,2 nmol/l. Nồng độ amoniac máu trung bình là 121,4 $\mu\text{g/dl}$, cao nhất là 274,5 $\mu\text{g/dl}$.

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân có đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến

Với 49 bệnh nhân được phân tích gen, thì phát hiện được 30 bệnh nhân có đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} , và 19 bệnh nhân không tìm thấy đột biến.

3.1.3.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh có đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến

Bảng 3.4: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân CIBS do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến gen

<i>Lâm sàng</i>	<i>Đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (n = 30)</i>	<i>Không thấy đột biến (n = 19)</i>	<i>p</i>
Cân nặng khi sinh (gram) (Trung bình \pm SD)	4020 \pm 715	3516 \pm 1179	> 0,05
Tuổi thai (tuần) (Trung bình \pm SD)	38,4 \pm 2	38,3 \pm 1,2	> 0,05
Tuổi xuất hiện (ngày) (Trung bình \pm SD)	1,6 \pm 1	5,8 \pm 20,4	> 0,05
Li bì	27 (90%)	12 (63,2%)	< 0,05
Bú kém	27 (90%)	13 (68,4%)	< 0,05
Thở rên	15 (50%)	12 (63,2%)	> 0,05
Ngừng thở	5 (16,7%)	6 (31,6%)	> 0,05
Tím tái	18 (60%)	13 (68,4%)	> 0,05
Lông tai	25 (83,3%)	8 (44,4%)	< 0,01
Giảm trương lực cơ	11 (36,7%)	7 (36,8%)	> 0,05
Vã mồ hôi	6 (20%)	2 (10,5%)	> 0,05
Co giật	13 (43,3%)	6 (26,3%)	> 0,05

Nhận xét: Hầu hết các đặc điểm lâm sàng như: cân nặng khi sinh, tuổi thai, tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng, các dấu hiệu lâm sàng của hạ glucose máu (Thở rên, ngừng thở, tím tái, giảm trương lực cơ, vã mồ hôi, co giật) là

tương tự nhau ở nhóm bệnh nhân do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và nhóm bệnh nhân không thấy đột biến. Nhưng các dấu hiệu như li bì, bú kém và dấu hiệu mọc lông tai ở nhóm do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không thấy đột biến.

3.1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến gen

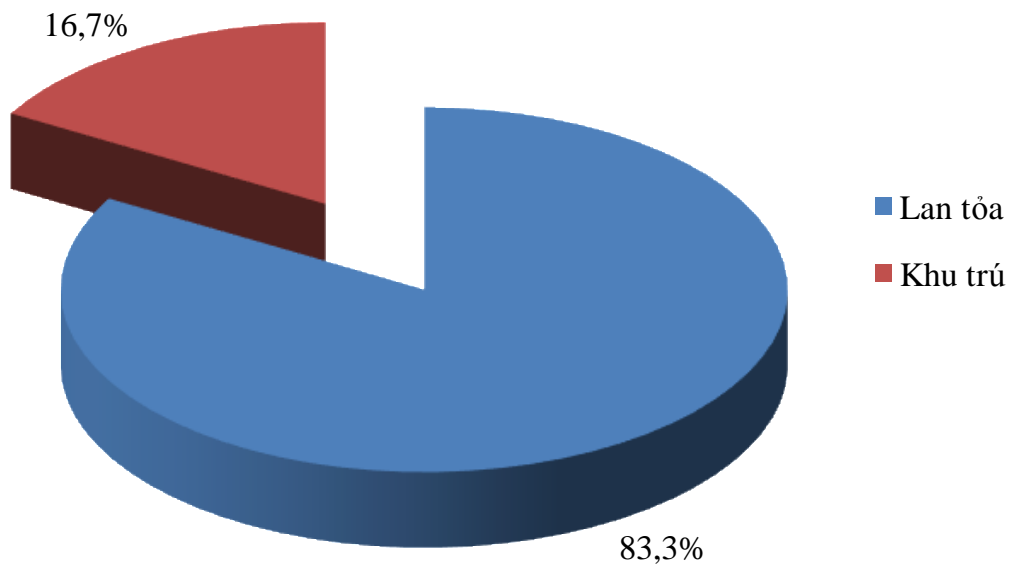
Bảng 3.5: Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến gen

Cận lâm sàng và điều trị	Đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (n = 30)	Không thấy đột biến (n = 19)	p
Nồng độ glucose (mmol/l) Trung vị (tứ phân vị)	0,3 (0 – 0,8)	0,8 (0 – 2,9)	< 0,05
Nồng độ insulin (pmol/l) (Trung bình ± SD)	266 ± 182,3	229 ± 222,5	> 0,05
Liều diazoxide (mg/kg/ngày) (Trung bình ± SD)	13,4 ± 2,8	11,3 ± 3,3	< 0,05
Tốc độ truyền glucose tối đa (mg/kg/phút) (Trung bình ± SD)	15,7 ± 5,4	12,1 ± 4	< 0,05

Nhận xét: Nồng độ insulin máu khi vào viện ở nhóm bệnh nhân do đột biến gen mã hóa K_{ATP} và không thấy đột biến khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhưng nồng độ glucose khi xuất hiện triệu chứng, tốc độ truyền glucose, liều lượng diazoxide được dùng ở nhóm bệnh nhân do đột biến gen mã hóa K_{ATP} cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh không thấy đột biến gen với $p < 0,05$.

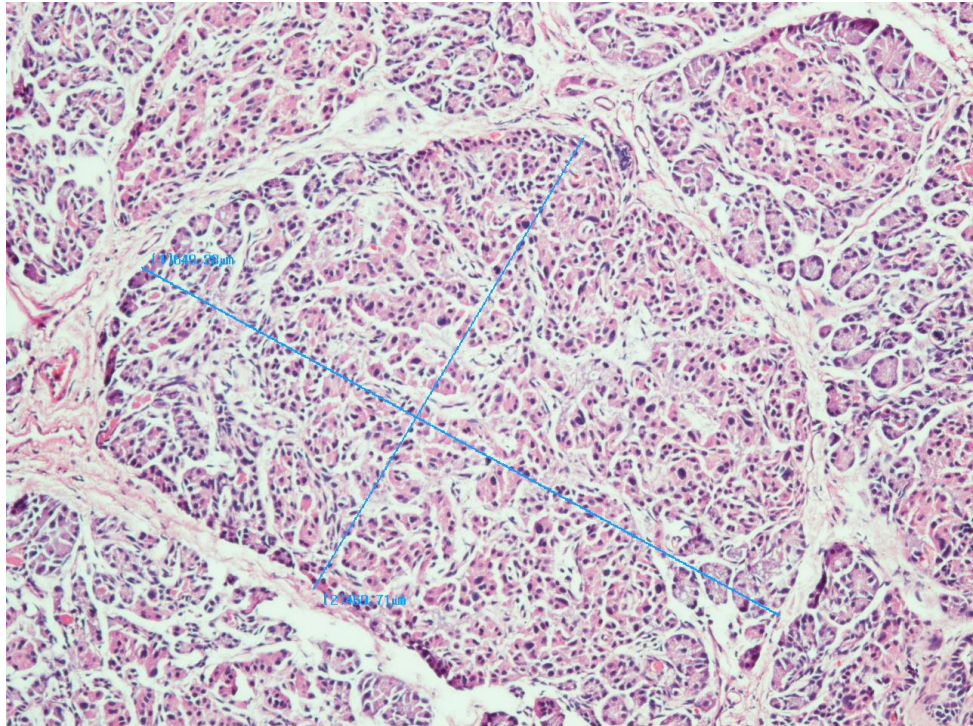
3.1.4. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương

3.1.4.1. Kết quả hình ảnh vi thể của những bệnh nhân phẫu thuật

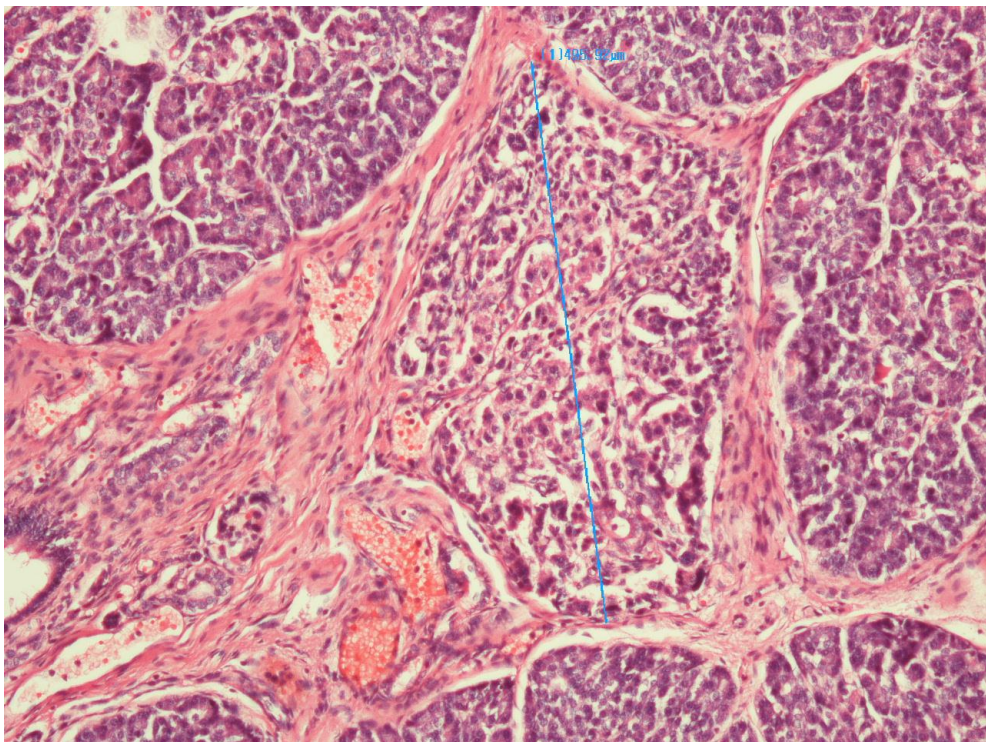


Biểu đồ 3.5: Kết quả vi thể của những bệnh nhân phẫu thuật

Nhận xét: Trong 18 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy và có phân tích mô bệnh học, kết quả hình ảnh vi thể cho thấy chủ yếu là tổn thương thể lan tỏa chiếm 15/18 (83,3%), trong khi chỉ có 3/18 (16,7%) là thể khu trú.



Hình 3.3: Hình ảnh giải phẫu bệnh thể khu trú vùng thân tụy của bệnh nhân Nguyễn Hồng N.



Hình 3.4 : Hình ảnh giải phẫu bệnh thể lan tỏa của bệnh nhân Vương Thị G.

3.1.4.2. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương

Bảng 3.6: Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương

Lâm sàng		Khu trú (n = 3)	Lan tỏa (n = 15)	p
Cân nặng khi sinh (gram)		3467 ± 1011	4273 ± 712	> 0,05
Tuổi thai (tuần)		37,3 ± 4,6	38,7 ± 1,4	> 0,05
Tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng (ngày). Trung vị (tứ phân vị)		1 (1- 1)	1 (1- 2)	> 0,05
Dấu hiệu của hạ glucose máu	Co giật	1 (33,3%)	9 (60%)	> 0,05
	Giảm trương lực cơ	1 (33,3%)	4 (26,7%)	> 0,05
	Li bì, giảm ý thức	2 (66,7%)	14 (93,3%)	> 0,05

Nhận xét: Các đặc điểm lâm sàng về giới, cân nặng khi sinh, tuổi thai, tuổi dấu hiệu lâm sàng, dấu hiệu li bì, co giật, giảm trương lực cơ, khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh thể khu trú và lan tỏa.

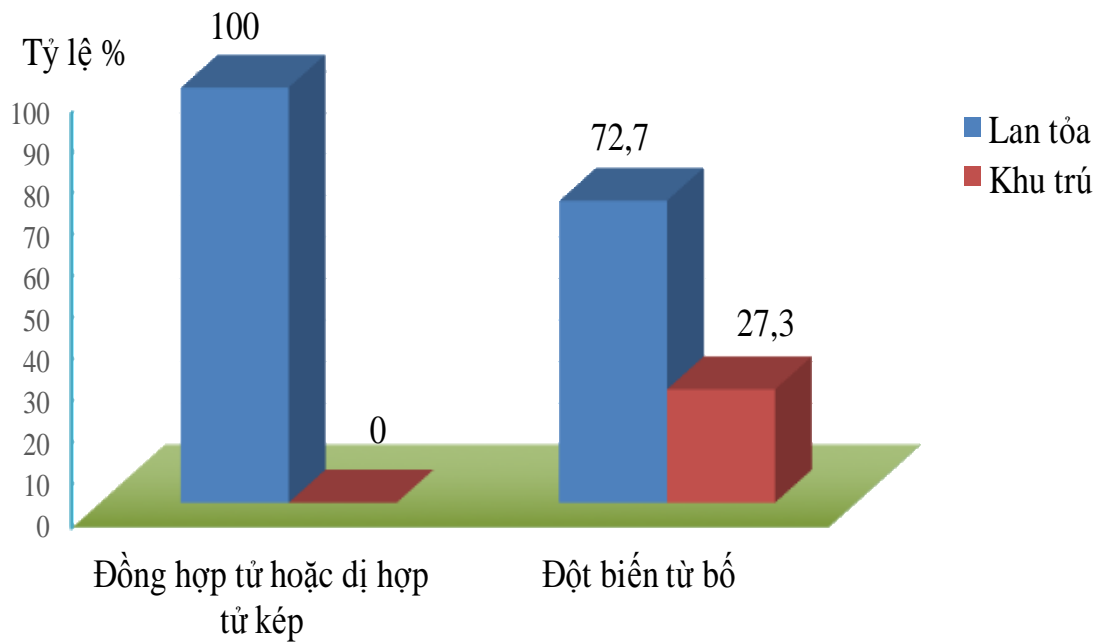
3.1.4.3. Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương

Bảng 3.7: Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương

Cận lâm sàng và điều trị	Khu trú (n = 3)	Lan tỏa (n = 15)	p
Nồng độ glucose ban đầu (mmol/l)	1,4 ± 1,2	0,8 ± 0,7	> 0,05
Nồng độ insulin máu (pmol/l)	131,1 ± 36,3	288,8 ± 129,8	< 0,01
Tốc độ truyền glucose (mg/kg/phút)	11,9 ± 5,4	16,6 ± 5,7	> 0,05
Liều diazoxide (mg/kg/ngày) (Trung bình ± SD)	13,3 ± 2,5	14,2 ± 1,3	> 0,05
Tuổi phẫu thuật (ngày) Trung vị (tứ phân vị)	114 (36 – 150)	35 (26 – 60)	> 0,05

Nhận xét: Nồng độ glucose máu khi vào viện, tốc độ truyền glucose, liều thuốc diazoxide, tuổi phẫu thuật, ở 2 nhóm (lan tỏa và khu trú) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhưng nồng độ insulin máu trung bình ở nhóm tổn thương lan tỏa là $288,8 \pm 129,8$ pmmol/l cao hơn nhiều và có ý nghĩa thống kê so với nhóm tổn thương khu trú $131,1 \pm 36,3$ pmmol/l với $p < 0,05$.

3.1.5. Mối liên quan giữa đột biến gen với tổn thương mô bệnh học

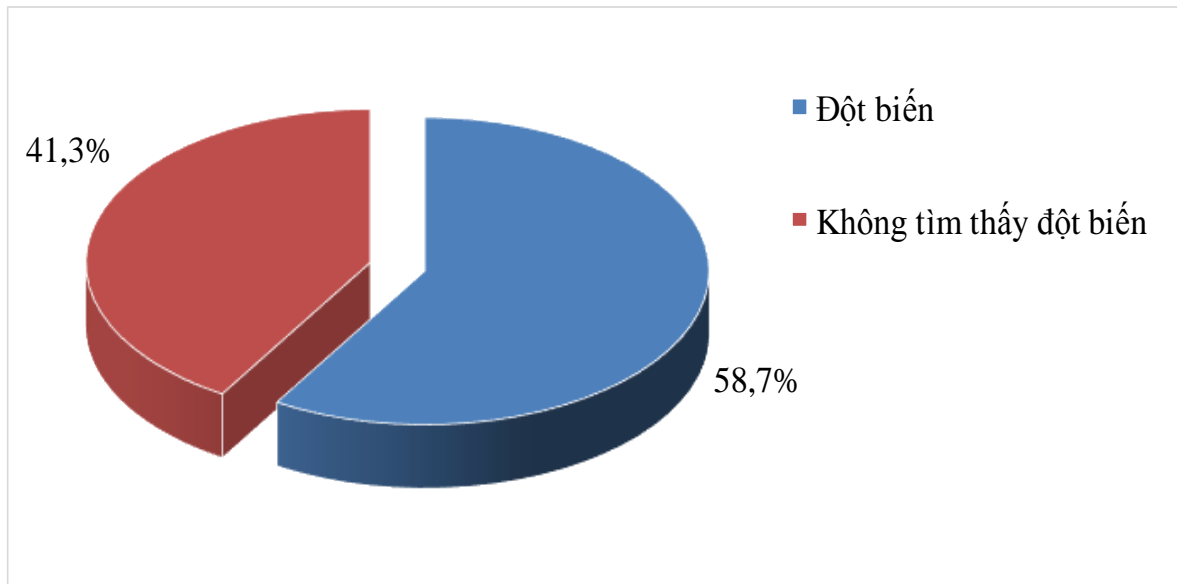


Biểu đồ 3.6: Thể tổn thương theo dạng đột biến gen

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân CIBS do đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép của gen *ABCC8/KCNJ11* 7/7 (100%) đều gây thể tổn thương dạng lan tỏa. Trong khi đó, những bệnh nhân CIBS đột biến dị hợp tử di truyền từ bố có 8/11 (72,7%) là tổn thương thể lan tỏa, còn lại 3/11 (27,3%) là tổn thương thể khu trú.

3.2. Kết quả phát hiện đột biến gen *ABCC8* và *KCNJ11* gây ra bệnh cường insulin bẩm sinh

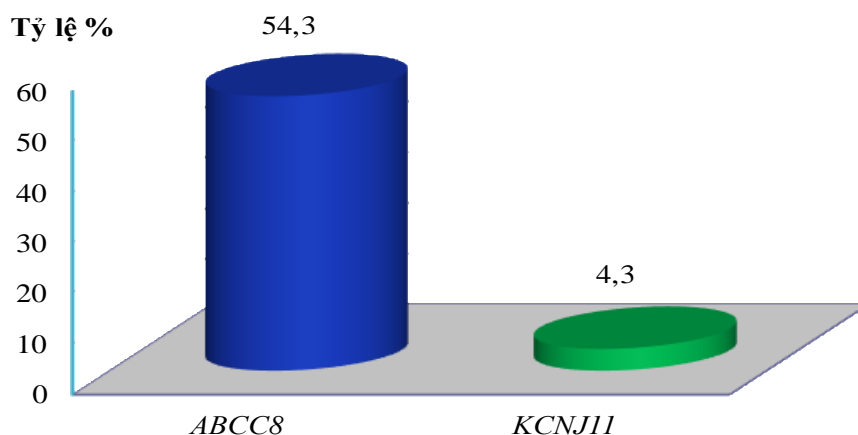
3.2.1. Kết quả phân tích gen của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh



Biểu đồ 3.7: Kết quả phân tích gen trên bệnh nhân CIBS

Nhận xét: Phân tích gen được tiến hành trên 49 bệnh nhân CIBS của 46 gia đình riêng rẽ (vì có 3 cặp bệnh nhân là anh chị em ruột được phân tích gen và kết quả có cùng kiểu gen). Phát hiện 30 bệnh nhân có đột biến (từ 27 gia đình), 19 bệnh nhân không thấy đột biến. Tỷ lệ các ca chỉ điểm (proband) phát hiện đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} là 27/46 (58,7%) và không thấy đột biến là 19/46 (41,3%).

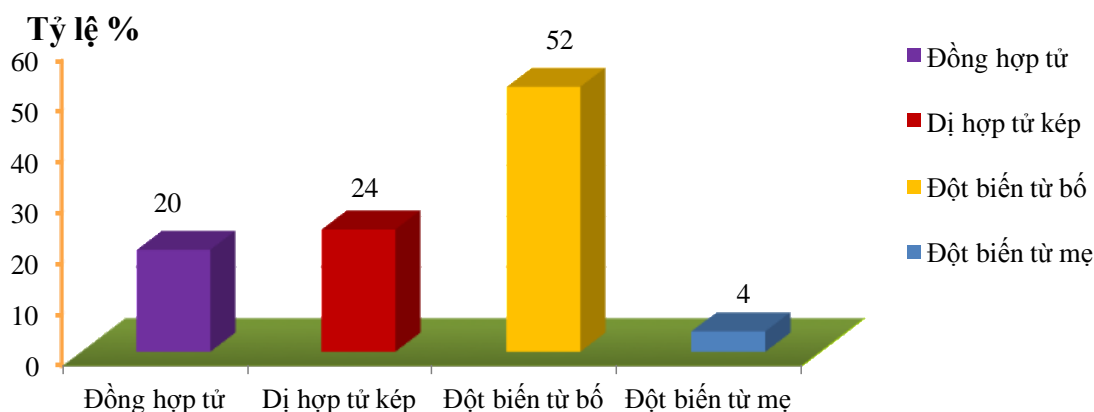
3.2.2. Tỷ lệ từng loại đột biến gen



Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ từng loại đột biến gen

Nhận xét: Trong 49 bệnh nhân CIBS có phân tích gen từ 46 gia đình riêng rẽ, phát hiện được 28 bệnh nhân có đột biến gen ABCC8, trong đó có 3 cặp bệnh nhân là anh chị em ruột được phân tích gen và có kết quả đột biến gen giống nhau. Tỷ lệ phát hiện được đột biến gen do ABCC8 chiếm 25/46 (54,3%), ít gặp hơn là gen KCNJ11 2/46 (4,3%).

3.2.3. Các dạng đột biến gen ABCC8



Biểu đồ 3.9: Các dạng đột biến gen của gen ABCC8

Nhận xét: Trong 28 bệnh nhân do đột biến gen ABCC8, 15 bệnh nhân từ 13 gia đình có đột biến di truyền từ bố chiếm tỷ lệ cao nhất là 13/25 (52%). 6 bệnh nhân từ 5 gia đình, trong đó có 1 cặp là anh chị em ruột có cùng kiểu đột biến gen, tỷ lệ đột biến đồng hợp tử là 5/25 (20%). Đột biến dị hợp tử kép là 6/25 (24%) và chỉ 1/25 (4%) đột biến di truyền từ mẹ.

3.2.3.1. Đột biến đồng hợp tử gen *ABCC8*

Bảng 3.8: Tóm tắt 6 bệnh nhân đột biến đồng hợp tử gen *ABCC8* và các đặc điểm lâm sàng.

<i>Mã</i>	<i>Vị trí đột biến</i>	<i>Thay đổi nucleotide trên DNA</i>	<i>Ảnh hưởng trên protein</i>	<i>Loại đột biến</i>	<i>Đột biến công bố trước đây</i>	<i>Tuổi xuất hiện (ngày)</i>	<i>Cân nặng khi sinh (gram)</i>	<i>Đáp ứng diazoxide</i>	<i>Điều trị</i>	<i>Mô bệnh học</i>
4	Intron 27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	1	4600	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
44	Intron 27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	1	4200	Không	Chỉ định cắt tụy – nhưng từ vong trước phẫu thuật	
19	Exon 15	c.2057T>C	p.F686S	Sai nghĩa	Đã công bố	1	5000	Không	Chỉ định cắt tụy – nhưng từ vong trước phẫu thuật	
69	Exon 15	c.2057T>C	p.F686S	Sai nghĩa	Đã công bố	2	4000	Không	Chỉ định cắt tụy – nhưng gia đình xin thôi điều trị	
76	Exon 25	c.2995C>T	p.R999X	Vô nghĩa	Đã công bố	2	3700	Không	Tiếp tục octreotide	
34	Exon 26	c.3293A>G	p.H1098R	Sai nghĩa	Mới	1	3700	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa

Nhận xét: Trong 6 bệnh nhân đột biến đồng hợp tử gen *ABCC8* có 5 bệnh nhân có đột biến là các đột biến đã được công bố trong y văn, có một đột biến mới. Có 2 bệnh nhân đột biến ở vị trí intron 27, có 2 bệnh nhân đột biến exon 15, còn lại 1 bệnh nhân đột biến ở exon 25 và 1 bệnh nhân đột biến ở exon 26. Các đột biến gây ra các hậu quả là đột biến sai nghĩa, vô nghĩa, đột biến vị trí nối.

3.2.3.2. Đột biến dị hợp tử kép gen ABCC8

Bảng 3.9: Tóm tắt 6 bệnh nhân đột biến dị hợp tử kép gen ABCC8 và các đặc điểm lâm sàng.

Mã	Đột biến 1					Đột biến 2					Tuổi xuất hiện (ngày)	Cân nặng khi sinh (gram)	Đáp ứng diazoxide	Điều trị	Mô bệnh học
	Vị trí đột biến	Thay đổi nucleotide trên DNA	Ảnh hưởng trên protein	Loại đột biến	Đột biến công bố trước đây	Vị trí đột biến	Thay đổi nucleotide trên DNA	Ảnh hưởng trên protein	Loại đột biến	Đột biến công bố trước đây					
3	Exon15	c.2057T>C	p.F686S	Sai nghĩa	Đã công bố	Intron27	c.3403-1G>A	IVS27-1 G>A	Vị trí nối	Đã công bố	1	5000	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
8	Exon15	c.2057T>C	p.F686S	Sai nghĩa	Đã công bố	Exon25	c.2995C>T	p.R999X	Vô nghĩa	Đã công bố	1	4100	Không	Chỉ định cắt tụy – nhưng tử vong trước phẫu thuật	
24	Intron27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Exon37	c.4462C>T	p.Q1488X	Vô nghĩa	Đã công bố	2	4100	Không dùng	Truyền glucose	
28	Intron9	c.1467+5G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Exon23	c.2800C>T	p.R934X	Vô nghĩa	Đã công bố	1	3900	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
37	Exon15	c.2056T>A	p.F686I	Sai nghĩa	Mới	Exon15	c.2057T>C	p.F686S	Sai nghĩa	Đã công bố	1	3800	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
66	Exon25	c.2995C>T	p.R999X	Vô nghĩa	Đã công bố	Intron27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	2	3200	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa

Nhận xét: Trong 6 bệnh nhân đột biến dị hợp tử kép, có 5 đột biến đã được công bố, 1 bệnh nhân có đột biến mới. Các đột biến ở các exon và intron khác nhau trên gen ABCC8. Nhưng có 1 bệnh nhân 2 đột biến xảy ra trên cùng exon 15, tuy nhiên đột biến ở các nucleotide khác nhau.

3.2.3.3. Đột biến di truyền dị hợp tử của gen ABCC8

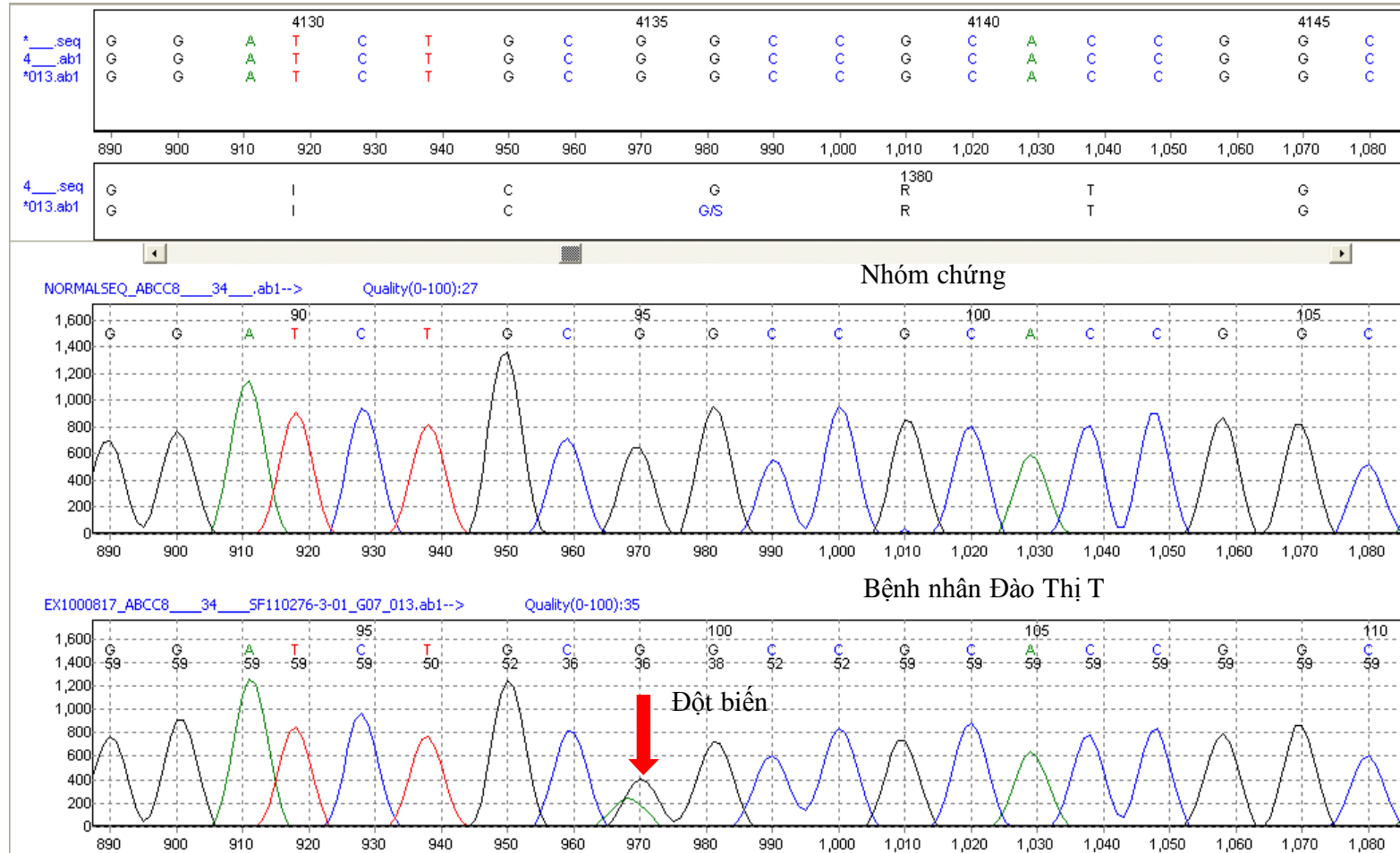
Bảng 3.10: Tóm tắt 16 bệnh nhân đột biến dị hợp tử gen ABCC8 và các đặc điểm lâm sàng.

<i>Mã</i>	<i>Vị trí đột biến</i>	<i>Thay đổi nucleotide trên DNA</i>	<i>Ảnh hưởng trên protein</i>	<i>Loại đột biến</i>	<i>Đột biến công bố trước đây</i>	<i>Di truyền</i>	<i>Tuổi xuất hiện (ngày)</i>	<i>Cân nặng khi sinh (gram)</i>	<i>Đáp ứng diazoxide</i>	<i>Điều trị</i>	<i>Mô bệnh học</i>
63	Intron 14	c.2041-21G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	4000	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
6	Intron 27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	2300	Không	Cắt tụy khu trú thân tụy	Khu trú
15	Intron 27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	3100	Không	Cắt tụy 98% ở Đài Loan	
17	Intron 27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	3400	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
29	Intron 27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	4000	Không	Cắt tụy khu trú đầu tụy	Khu trú
70	Intron 27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	5500	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
75	Intron 27	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	4000	Không	Tiếp tục octreotide	
30	Intron 28	c.3403-1G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	4100	Không	Cắt tụy khu trú đầu tụy	Khu trú

77	Intron 36	c.4415-13G>A	p.?	Vị trí nối	Đã công bố	Từ bỏ	1	4500	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
2	Exon 15	c.2057T>C	p.F686S	Sai nghĩa	Đã công bố	Từ bỏ	1	5300	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
26	Exon 15	c.2057T>C	p.F686S	Sai nghĩa	Đã công bố	Từ bỏ	2	4200	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
20	Exon 34	c.4135G>A	p.G1379S	Sai nghĩa	Mới	Từ bỏ	1	4000	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
74	Exon 34	c.4135G>A	p.G1379S	Sai nghĩa	Mới	Từ bỏ	2	3900	Không	Chỉ định cắt tụy – nhưng tử vong trước phẫu thuật	
48	Exon 34	c.4160_4162del	p.S1387del	Mất khung	Đã công bố	Từ bỏ	1	3600	Có		
49	Exon 34	c.4160_4162del	p.S1387del	Mất khung	Đã công bố	Từ bỏ	1	3800	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa
50	Exon 8	c.1183A>T	p.I395F	Sai nghĩa	Mới	Từ mẹ	1	2800	Không dùng	Truyền glucose	

Nhận xét: Trong 15 bệnh nhân đột biến di truyền từ bỏ của gen *ABCC8*, các đột biến có thể xảy ra trên bất kỳ vị trí nào trên gen *ABCC8*, có thể xảy ra trên exon, hoặc intron. Đa số các bệnh nhân (9/15) bị đột biến trên intron ở vị trí nối, có thể gặp đột biến dịch khung, đột biến sai nghĩa. Có 2 bệnh nhân mang đột biến mới.

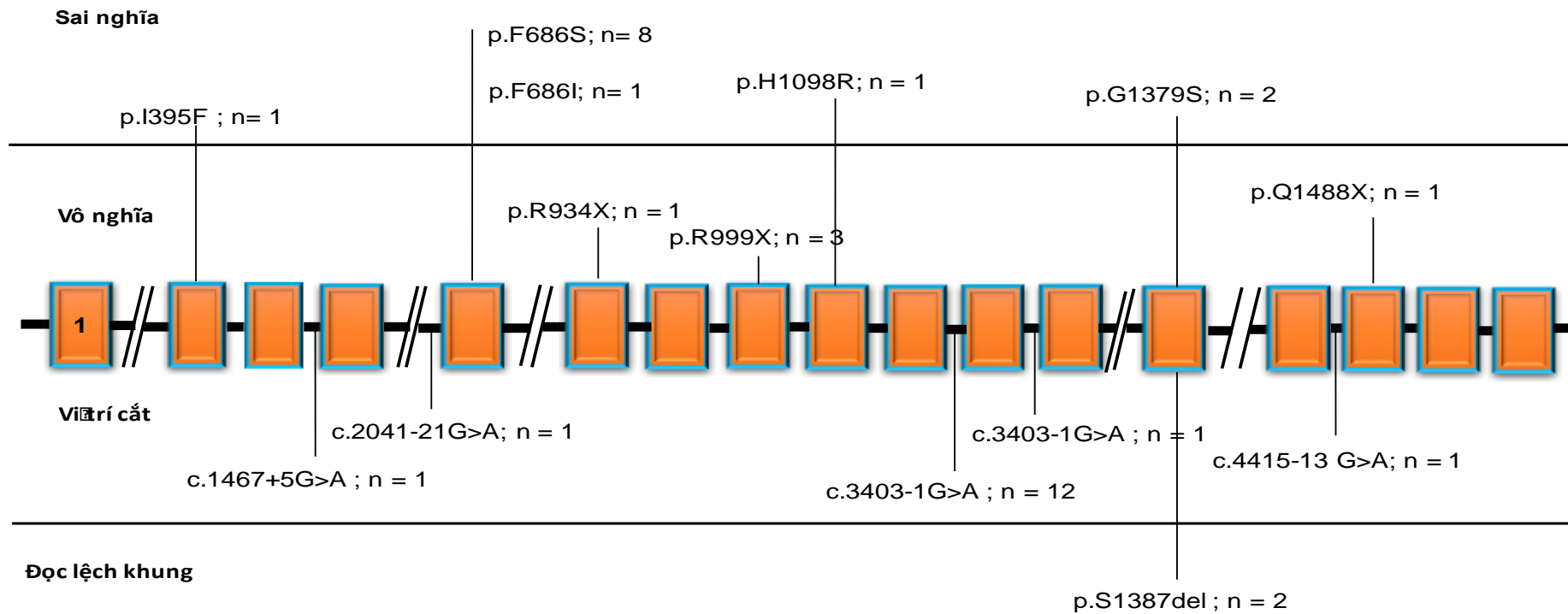
G1379S/N (c.4135G>A)



Hình 3.5: Kết quả giải trình tự gen của 1 bệnh nhân đột biến di truyền từ bố

Hình 3.1 là kết quả hình giải trình tự gen của một bệnh nhân đột biến di hợp tử di truyền từ bố. Bệnh nhân Đào Thị T có một đột biến mới dị hợp tử gen *ABCC8*. Do đột biến, Guanine thay thế bằng Adenine ở vị trí nucleotide 4135 (c.4135G>A) dẫn đến axit amin Serine thay thế cho Glycine ở bộ ba mã hóa 1379 (p.G1379S).

3.2.3.5. Bản đồ đột biến gen *ABCC8*



Hình 3.6. Bản đồ đột biến gen *ABCC8*

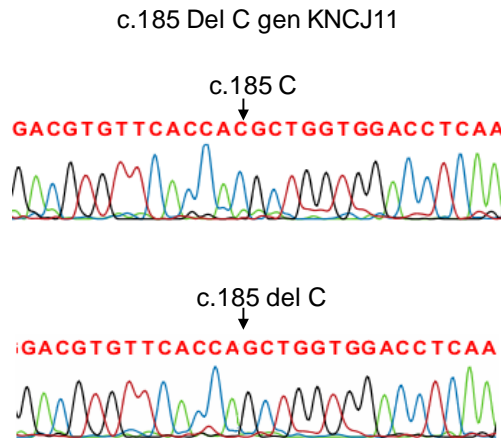
Hình 3.2 cho thấy, trong số 28 bệnh nhân đột biến gen *ABCC8*. Gen *ABCC8* có 39 exon, các đột biến có thể là đột biến sai nghĩa, vô nghĩa, vị trí cắt, đọc lệch khung. Đột biến ở vị trí hay gặp nhất là đột biến ở intron 27 có 12 đột biến, c.3403 -1G>A. Đột biến sai nghĩa hay gặp nhất là đột biến ở exon 15 có 9 đột biến (trong đó 8 đột biến F686S và 1 đột biến F686I). Đột biến vô nghĩa hay gặp nhất là đột biến ở exon 25 có 3 đột biến (R999X). Đột biến lệch khung có 2 đột biến ở vị trí exon 34.

3.2.4. Đột biến gen *KCNJ11*

Bảng 3.11. Tóm tắt 2 bệnh nhân đột biến gen *KCNJ11* và các đặc điểm lâm sàng.

Mã	Vị trí đột biến	Thay đổi nucleotide trên DNA	Ảnh hưởng trên protein	Loại đột biến	Di truyền	Đột biến công bố trước đây	Tuổi xuất hiện (ngày)	Cân nặng khi sinh (gram)	Đáp ứng diazoxide	Điều trị	Mô bệnh học
7	Exon 1	c.512C>A	p.T171N	Sai nghĩa	Từ bỏ	Mới	2	3600	Không	Tiếp tục octreotide	
31	Exon 1	c.185delC	p.T62fs	Dịch khung	Đồng hợp tử	Đã công bố	1	5200	Không	Cắt tụy 98%	Lan tỏa

Nhận xét: Có 2 bệnh nhân đột biến gen *KCNJ11*, trong đó 1 bệnh nhân đột biến đồng hợp tử và 1 bệnh nhân đột biến mới dị hợp tử di truyền từ bố. Đột biến gây hậu quả đột biến sai nghĩa và đột biến dịch khung.

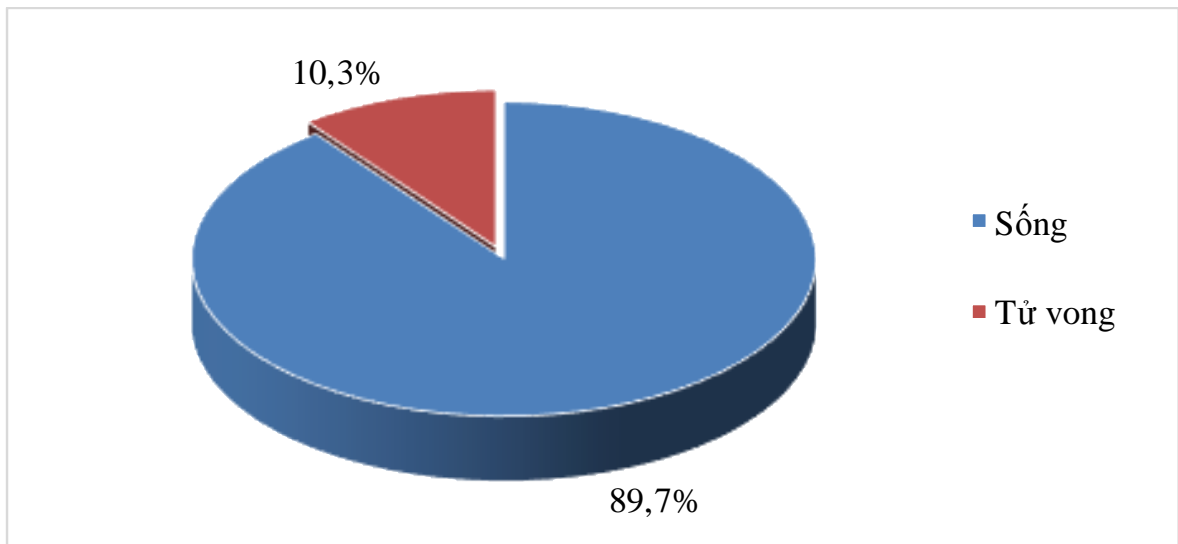


Hình 3.7: Kết quả giải trình tự gen của 1 bệnh nhân đột biến gen *KCNJ11*

Hình 3.3 là kết quả hình giải trình tự gen của một bệnh nhân đột biến đồng hợp tử của gen *KCNJ11*. Cả bố và mẹ bệnh nhân đều bị đột biến gây mất một nucleotide (cytosine) ở vị trí 185 trên exon 1 của gen *KCNJ11*, hậu quả là đột biến dịch khung, gây ra đột biến đồng hợp tử ở con và biểu hiện bệnh.

3.3. Kết quả điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

3.3.1. Tỷ lệ sống và tử vong



Biểu đồ 3.10: Kết quả điều trị bệnh nhân CIBS

Nhận xét: 58 bệnh nhân CIBS nhập viện điều trị, tỷ lệ bệnh nhân sống ra viện là 52/58 (89,7%), có 6/58 (10,3%) bệnh nhân tử vong.

3.3.2. Đáp ứng điều trị thuốc diazoxide

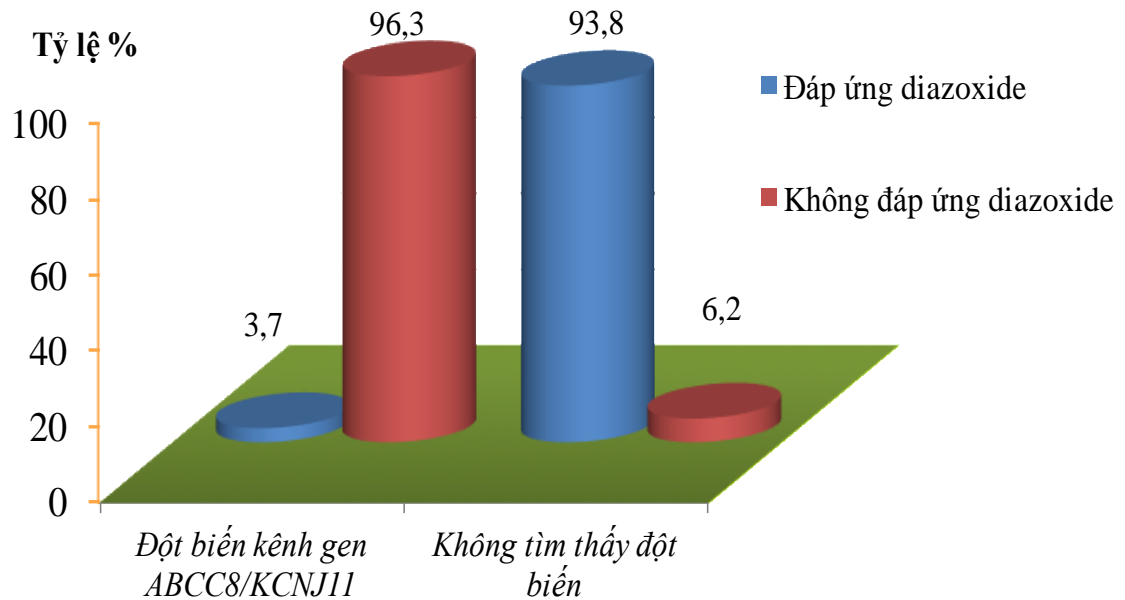
3.3.2.4. Liều lượng, thời gian dùng thuốc và tác dụng không mong muốn của thuốc diazoxide và octreotide

Bảng 3.12: Liều lượng, thời gian dùng thuốc

<i>Thuốc</i>	<i>Liều lượng (mg/kg/ngày)</i>	<i>Thời gian dùng thuốc (ngày)</i>	<i>Tác dụng phụ (n)</i>
<i>Diazoxide (n = 51)</i>	12,8 ± 3,0 (2,5 – 16,3)	13 ± 5,9 (5 – 25)	0
<i>Octreotide (n = 19)</i>	13,6 ± 7,4 (6,4 – 30)	30,9 ± 52 (5 – 199)	2

Nhận xét: Liều lượng thuốc diazoxide trung bình là 12,8 ± 3,0 mg/kg/ngày, dao động từ 2,5 – 16,3 mg/kg/ngày, thời gian dùng diazoxide tới khi thuyên giảm là 13 ± 5,9 (5 – 25 ngày). Liều lượng thuốc octreotide trung bình là 13,6 ± 7,4 µg/kg/ngày, dao động từ 6,4 – 30 µg/kg/ngày, thời gian dùng octreotide 30,9 ± 52 (5 – 199 ngày). Không thấy tác dụng không mong muốn của diazoxide và 2 bệnh nhân có tác dụng không mong muốn của octreotide đều có dấu hiệu viêm ruột.

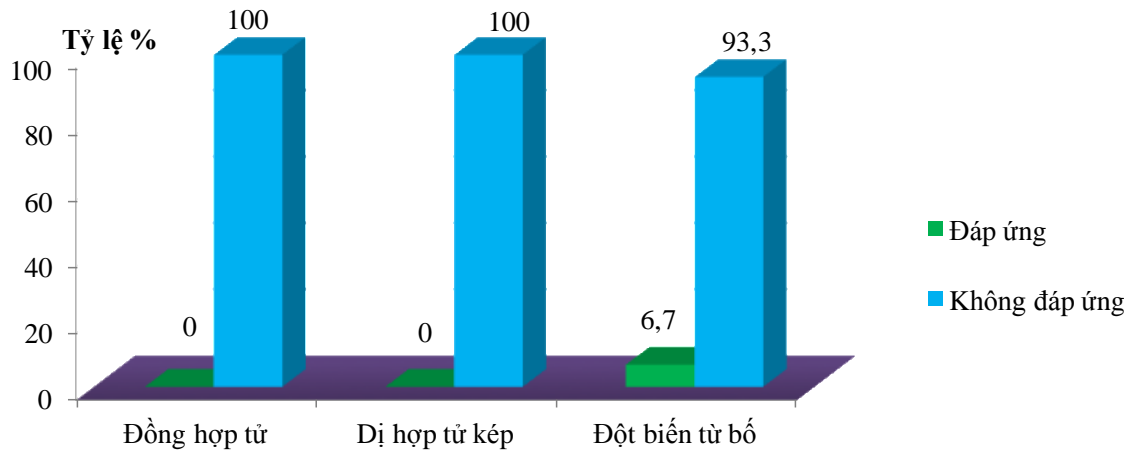
3.3.2.1. Mối liên quan giữa đáp ứng điều trị thuốc diazoxide với đột biến gen



Biểu đồ 3.11: Mối liên quan giữa đáp ứng diazoxide với đột biến gen

Nhận xét: Trong số những bệnh nhân cường insulin bẩm sinh được dùng diazoxide, bệnh nhân CIBS do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (*ABCC/KCNJ11*) có 26/27 (96,3%) không đáp ứng với diazoxide. Ngược lại, nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến thì 15/16 (93,8%) bệnh nhân đáp ứng với diazoxide. Sự đáp ứng với diazoxide khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

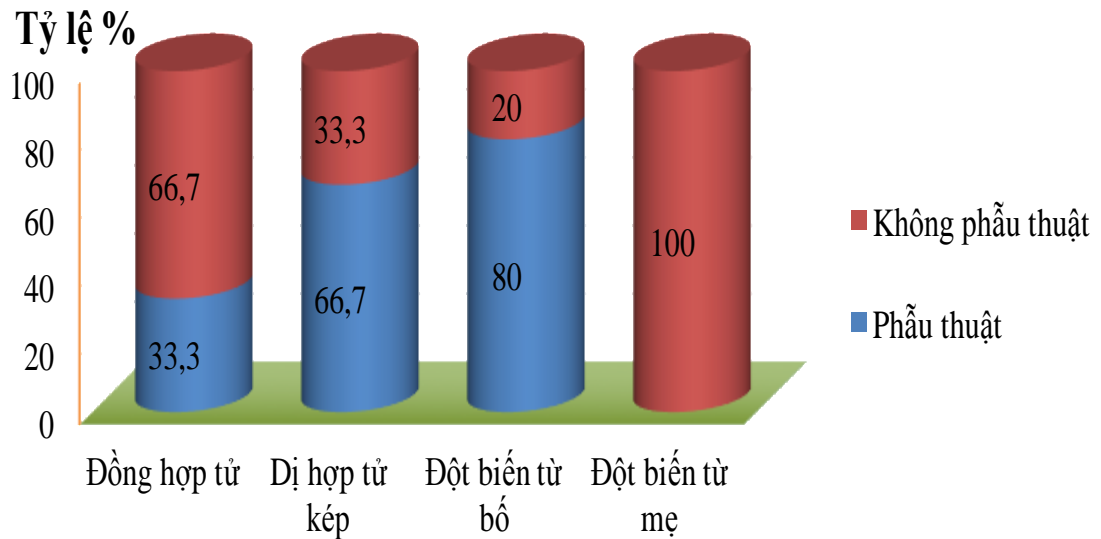
3.3.2.2. *Mối liên quan giữa đáp ứng diazoxide với các dạng đột biến gen ABCC8*



Biểu đồ 3.12: Mối liên quan giữa đáp ứng diazoxide với các dạng đột biến gen ABCC8

Nhận xét: Trong 25 bệnh nhân CIBS do đột biến gen *ABCC8* được dùng diazoxide thì: 6/6 (100%) bệnh nhân có đột biến đồng hợp tử và 4/4 (100%) bệnh nhân có đột biến dị hợp tử kép không đáp ứng diazoxide. Bệnh nhân có đột biến di truyền từ bố cũng gần như hoàn toàn không đáp ứng với diazoxide với tỷ lệ 14/15 (93,3%). Như vậy, các dạng đột biến của gen *ABCC8* đáp ứng với diazoxide khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.3. *Mối liên quan đột biến gen ABCC8 và phẫu thuật*



Biểu đồ 3.13: *Mối liên quan đột biến gen ABCC8 và phẫu thuật*

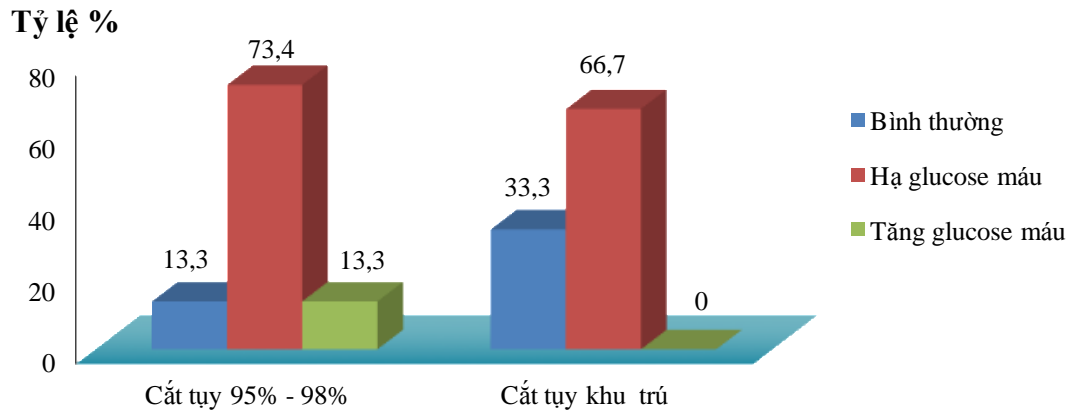
Nhận xét: Trong số 28 bệnh nhân CIBS do đột biến gen *ABCC8*, tỷ lệ bệnh nhân phải phẫu thuật cắt tụy do đột biến đồng hợp tử là 2/6 (33,3%), do dị hợp tử kép là 4/6 (66,7%) và do đột biến gen di truyền từ bố là 12/15 (80%). Ngược lại 1 bệnh nhân do đột biến di truyền từ mẹ không phải phẫu thuật.

3.3.4. *Đột biến gen KCNJ11 và phẫu thuật*

Có 2 bệnh nhân đột biến gen *KCNJ11*, trong đó 1 bệnh nhân đột biến đồng hợp tử phải phẫu thuật, 1 bệnh nhân đột biến di truyền từ bố, không đáp ứng với điều trị diazoxide nhưng đáp ứng điều trị nội khoa bằng octreotide, không phải phẫu thuật.

3.3.5. Kết quả kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

3.3.5.1. Thay đổi nồng độ glucose máu ngay sau phẫu thuật



Biểu đồ 3.14: Kết quả thay đổi glucose máu ngay sau phẫu thuật cắt tụy

Nhận xét: Ngay sau phẫu thuật cắt tụy 95% - 98% hoặc cắt tụy khu trú vẫn còn khoảng > 60% bệnh nhân có tình trạng hạ glucose máu. Trong nhóm cắt tụy 95% - 98% có 13,3% bệnh nhân bị tăng glucose máu ngay sau phẫu thuật và phải dùng insulin, nhưng trong nhóm phẫu thuật cắt tụy khu trú không có bệnh nhân nào bị tăng glucose máu. Sự khác biệt trên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.5.2. Theo dõi glucose máu lâu dài sau ra viện

Bảng 3.13: Theo dõi glucose máu lâu dài sau ra viện

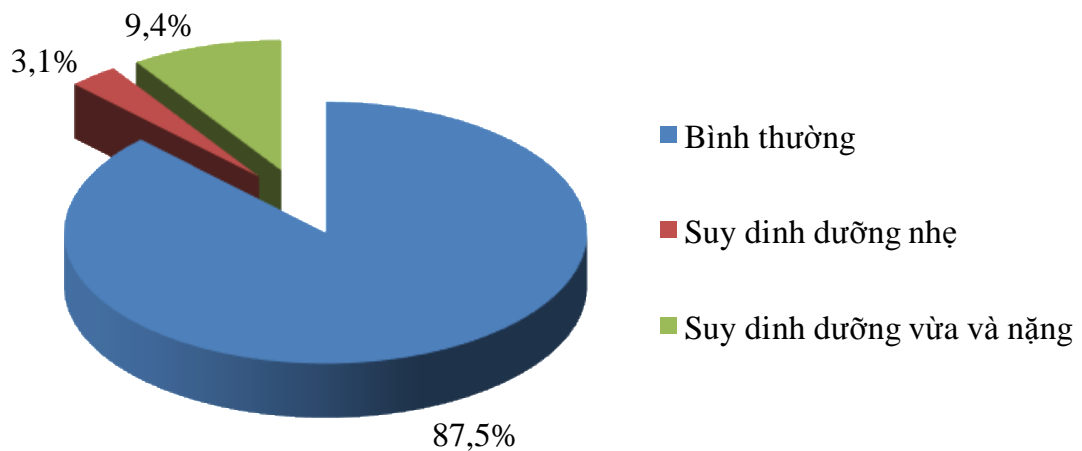
Nồng độ glucose máu	Không phẫu thuật (n = 14)	Phẫu thuật		p
		Lan tỏa (n = 15)	Khu trú (n = 2)	
Bình thường	9 (64,3%)	7 (46,7%)	1 (50%)	> 0,05
Hạ glucose máu	5 (35,7%)	7 (46,7%)	1 (50%)	
Đái tháo đường	0	1 (6,6%)	0	

Nhận xét: Trong những bệnh nhân không phẫu thuật, có 64,3% bệnh nhân có nồng độ glucose bình thường sau ra viện, 35,7% tiếp tục hạ glucose máu và không có trường hợp nào tăng glucose máu. Trong nhóm phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ thì 46,7% bệnh nhân có nồng độ glucose máu bình thường sau phẫu thuật, 46,7% bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu và có 6,6% bệnh nhân có đái tháo đường và phải điều trị bằng insulin. Trong nhóm phẫu thuật cắt tụy khu trú có 2 bệnh nhân thì 1 bệnh nhân có nồng độ glucose máu bình thường sau phẫu thuật và 1 bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu.

3.3.6. Sự phát triển thể chất

3.3.6.1. Sự phát triển về trọng lượng

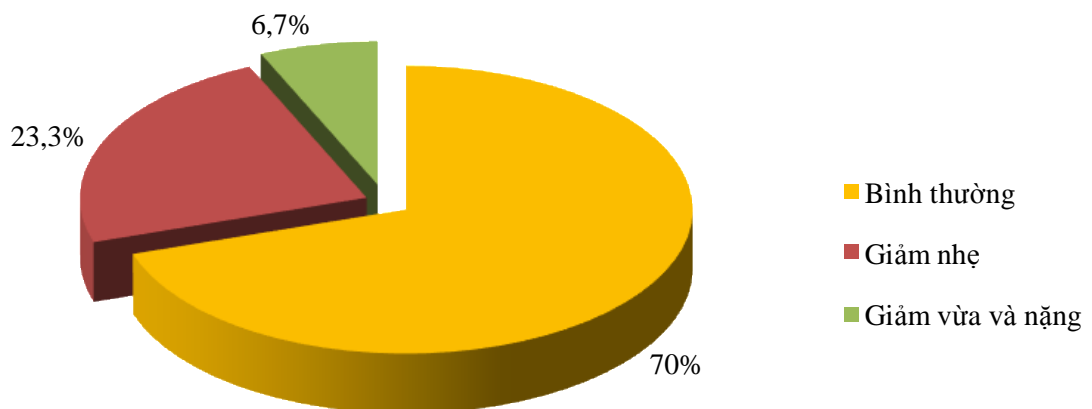
Chúng tôi theo dõi sự phát triển về thể chất của những bệnh nhân CIBS sau ra viện. Các bệnh nhân được đánh giá về cân nặng, chiều cao, vòng đầu.



Biểu đồ 3.15: Sự phát triển trọng lượng của bệnh nhân CIBS

Nhận xét: Theo dõi sự phát triển trọng lượng của 32 bệnh nhân CIBS sau ra viện, tỷ lệ bệnh nhân bị suy dinh dưỡng từ vừa đến nặng chiếm 3/32 (9,4%), suy dinh dưỡng nhẹ là 1/32 (3,1%) và 28/32 (87,5%) bệnh nhân có phát triển trọng lượng bình thường. Không có trường hợp nào xuất hiện béo phì.

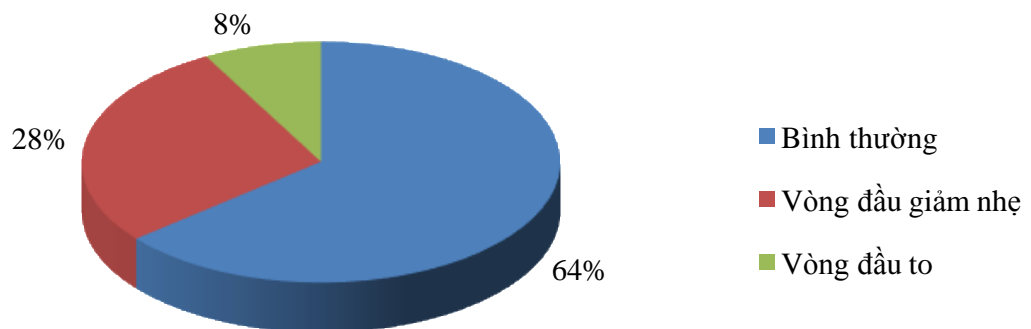
3.3.6.2. Sự phát triển về chiều cao



Biểu đồ 3.16: Sự phát triển chiều cao của bệnh nhân CIBS

Nhận xét: Theo dõi sự phát triển chiều cao của 30 bệnh nhân CIBS sau khi ra viện cho kết quả 21/30 (70%) bệnh nhân có chiều cao bình thường theo lứa tuổi, có 7/30 (23,3%) bệnh nhân có chiều cao giảm nhẹ (2SD → -3SD), và 2/30 (6,7%) bệnh nhân có chiều cao giảm vừa đến nặng (chiều cao \leq - 3SD).

3.3.6.3. Thay đổi chỉ số vòng đầu



Biểu đồ 3.17: Sự phát triển vòng đầu của bệnh nhân CIBS

Nhận xét: Theo dõi sự phát triển vòng đầu của 25 bệnh nhân CIBS sau ra viện cho thấy có tới 7/25 (28%) bệnh nhân có vòng đầu nhỏ hơn bình thường theo tuổi, 2/25 (8%) bệnh nhân có vòng đầu to so với tuổi.

3.3.7. Sự phát triển tâm thần vận động sau ra viện

3.3.7.1. Phát triển tâm thần - vận động chung

Bảng 3.14: Phát triển tâm thần - vận động chung đánh giá bằng test Denver phân bố DQ.

Tháng tuổi	DQ $\leq 50\%$		DQ $50\% - \leq 66,7\%$		DQ $66,7\% - < 75\%$		DQ $\geq 75\%$		p
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
< 12 tháng	2	25,0	2	25,0	3	37,5	1	12,5	> 0,05
12 – 24 tháng	2	28,6	1	14,3	1	14,3	3	42,9	
24 - 36 tháng	3	75,0	0	0,0	1	25,0	0	0	
> 36 tháng	2	25,0	3	37,5	0	0,0	3	37,5	
Tổng	9	33,3	6	22,2	5	18,5	7	26	

Nhận xét: Có 33,3% bệnh nhân có dấu hiệu chậm phát triển nặng ($DQ \leq 50\%$), khoảng 40,7% bệnh nhân có chậm phát triển vừa và nhẹ ($50\% < DQ < 75\%$). Chỉ có 26% bệnh nhân có phát triển tâm thần - vận động bình thường ($DQ \geq 75\%$). Phân bố chậm phát triển nặng chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm 24 – 36 tháng. Sự khác nhau DQ giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.7.2. Phát triển tâm thần - vận động ở từng lĩnh vực

Bảng 3.15: Phát triển tâm thần - vận động ở từng lĩnh vực

<i>Mức độ</i>	<i>DQ</i> $\leq 50\%$		<i>DQ</i> $50\% - \leq 66,7\%$		<i>DQ</i> $66,7\% - < 75\%$		<i>DQ</i> $\geq 75\%$	
	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)	<i>n</i>	(%)
<i>Lĩnh vực</i>								
Cá nhân – xã hội	9	33,4	6	22,2	6	22,2	6	22,2
Vận động tinh tế	8	29,6	3	11,1	1	3,7	15	55,6
Vận động thô sơ	9	33,3	3	11,1	3	11,1	12	44,5
Ngôn ngữ	9	33,3	5	18,5	3	11,1	10	37,1

Nhận xét: Tỷ lệ chậm phát triển tâm thần – vận động gần như tương đương ở cả 4 lĩnh vực.

3.3.7.3. *Mối liên quan đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với sự phát triển tâm thần vận động*

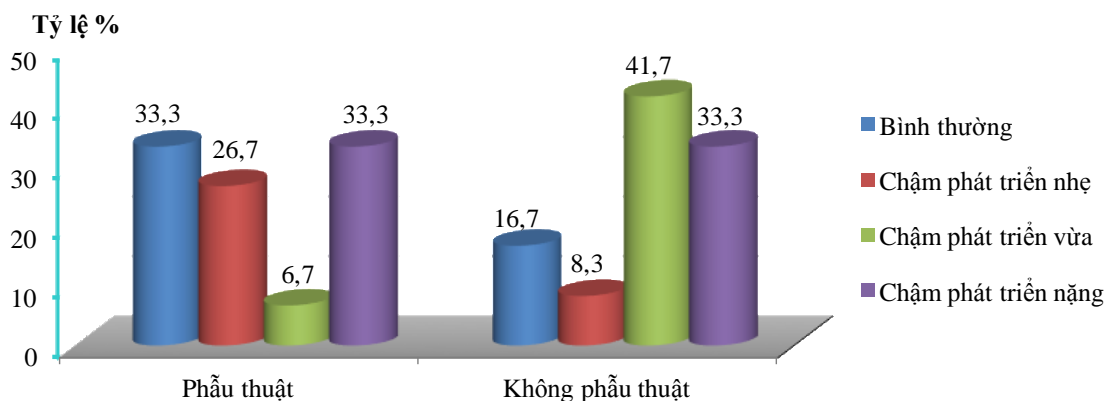
Bảng 3.16: *Mối liên quan các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với sự phát triển tâm thần - vận động*

<i>Lâm sàng</i>		<i>Chậm phát triển tâm thần vận động</i>	<i>Phát triển tâm thần vận động bình thường</i>	<i>p</i>
Đáp ứng với Diazoxide	Có (%)	7 (77,8)	2 (22,2)	> 0,05
	Không (%)	13 (72,2)	5 (27,8)	
Phẫu thuật	Có (%)	10 (66,7)	5 (33,3)	> 0,05
	Không (%)	10 (83,3)	2 (16,7)	
Nồng độ glucose khi vào viện (mmol/l). trung vị (tứ phân vị)		0,6 (0,1 – 1,2)	0,6 (0,1 – 1)	> 0,05
Cân nặng khi sinh (gram)		3720 ± 1051	3671 ± 912	> 0,05
Tuổi phẫu thuật (ngày). trung vị (tứ phân vị)		35,5 (31 – 60)	40 (23 – 84)	> 0,05

Chậm phát triển tâm thần vận động khi $DQ < 75\%$

Nhận xét: Sự đáp ứng với diazoxide, yếu tố phẫu thuật, nồng độ glucose khi vào viện, cân nặng khi sinh, tuổi phẫu thuật không ảnh hưởng tới sự phát triển tâm thần - vận động.

3.3.7.4. Đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động trong nhóm bệnh nhân phẫu thuật

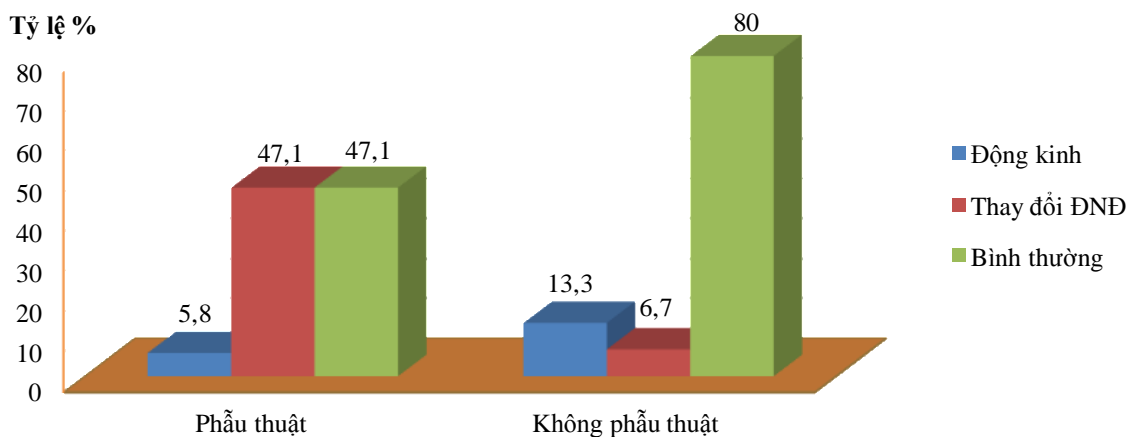


Biểu đồ 3.18: Đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động trong nhóm bệnh nhân phẫu thuật

Nhận xét: Đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động trên nhóm bệnh nhân phẫu thuật (15 bệnh nhân) và không phẫu thuật (12 bệnh nhân), hầu hết các bệnh nhân có chậm phát triển tâm thần - vận động từ nhẹ đến nặng. Sự khác nhau về phát triển trong 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.8. Động kinh

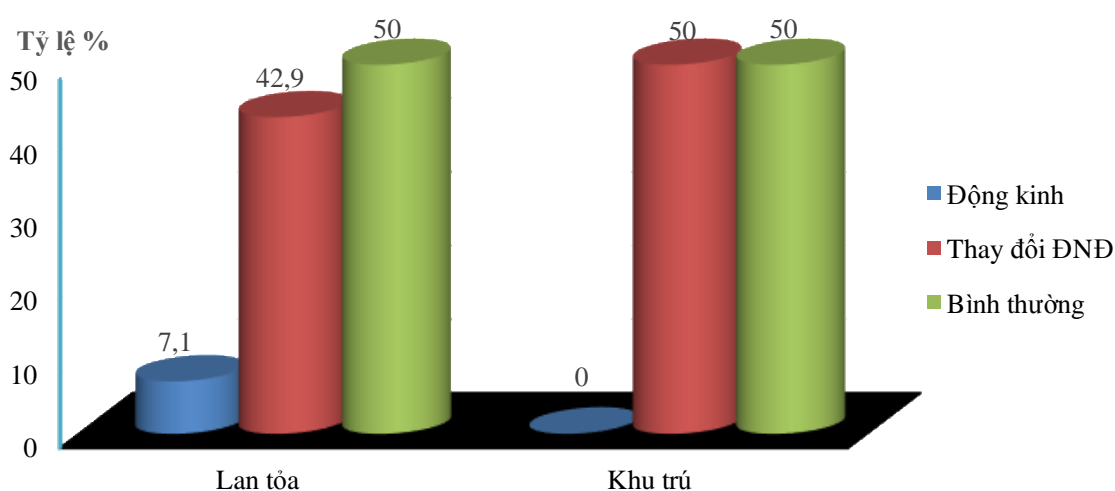
3.3.8.1. Mối liên quan giữa phẫu thuật với động kinh



Biểu đồ 3.19: Mối liên quan giữa phẫu thuật với động kinh

Nhận xét: Trên những bệnh nhân phẫu thuật tỷ lệ động kinh là 1/17 (5,8%), có tới 8/17 (47,1%) bệnh nhân không có động kinh trên lâm sàng nhưng có thay đổi sóng điện não đồ và có 8/17 (47,1%) bệnh nhân hoàn toàn bình thường. Ngược lại, trong nhóm không phẫu thuật có 2/15 (13,3%) được chẩn đoán là động kinh, có 1/15 (6,7%) bệnh nhân không có động kinh trên lâm sàng nhưng có thay đổi sóng điện não đồ và có tới 12/15 (80%) bệnh nhân hoàn toàn bình thường. Sự khác biệt về lâm sàng động kinh giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.3.8.2. Đánh giá Mối liên quan thể tổn thương với động kinh



Biểu đồ 3.20: Đánh giá Mối liên quan thể tổn thương với động kinh

Nhận xét: Trên những bệnh nhân phẫu thuật có tổn thương thể lan tỏa, tỷ lệ bệnh nhân bị động kinh là 1/14 (7,1%), tỷ lệ bệnh nhân không có động kinh nhưng thay đổi hình ảnh điện não đồ là 6/14 (42,9%), và có 7/14 (50%) bệnh nhân hoàn toàn bình thường. Ngược lại, trên những bệnh nhân phẫu thuật có tổn thương thể khu trú, không có bệnh nhân nào bị động kinh, nhưng thay đổi hình ảnh điện não đồ là 1/2 (50%), có 1/2 (50%) bệnh nhân hoàn toàn bình thường. Tỷ lệ động kinh trong nhóm thể tổn thương lan tỏa hay khu trú khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.3.9. Hình ảnh MRI của bệnh nhân CIBS.

Bảng 3.17: Mô tả hình ảnh tổn thương não trên MRI

Tổn thương trên hình ảnh MRI	n	Tỷ lệ (%)
MRI sọ não bình thường	15	55,6
Teo nhu mô não vùng chẩm 2 bên	4	14,8
Tổn thương não chất trắng 2 bên	8	29,6
Tổng	27	100

Nhận xét: Trong các bệnh nhân CIBS, theo dõi chụp cộng hưởng từ sọ não cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có tổn thương não rất cao (29,6% tổn thương não chất trắng và 14,8% bệnh nhân có teo não).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

4.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

4.1.1.1. Đặc điểm về giới tính

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.1 cho thấy: Trong số 58 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nam chiếm 34/58 (58,6%), nữ 24/58 (41,4%), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ nam, nữ với $p > 0,05$.

Trong nghiên cứu của Gong CX năm 2015, tỷ lệ nam 53,7%, nữ 46,3% [109]. Trong nghiên cứu của Faletra F năm 2013, tỷ lệ nam 52,8%, nữ 47,2% [19]. Trong nghiên cứu của Banerjee I năm 2011 ở Anh trên 101 bệnh nhân CIBS, tỷ lệ nam 68,3%, nữ 31,7% [110].

Như vậy, kết quả nghiên cứu này cũng gần tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới, không có sự khác biệt về giới trong nhóm những bệnh nhân mắc bệnh CIBS. Điều này cũng phù hợp với quy luật di truyền của Menden, gen gây bệnh là gen lặn, định khu trên NST thường.

4.1.1.2. Đặc điểm về tiền sử sản khoa và gia đình

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.1 cho thấy: hình thức sinh bằng mổ đẻ chiếm 46,6%. Bố mẹ của tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều không cùng huyết thống. Trong gia đình có anh, chị em ruột bị bệnh chiếm tỷ lệ 5,2%. Hầu hết, lý do những bệnh nhân bị CIBS phải sinh bằng hình thức mổ đẻ vì cân nặng khi sinh của những bệnh nhân này lớn hơn bình thường.

CIBS là một bệnh hiếm gặp. Tỷ lệ mới mắc của CIBS trong quần thể nói chung là 1/50 000 – 1/27 000 trẻ sinh ra sống. Tỷ lệ này tăng lên rất cao 1/2675 ở những quần thể có kết hôn cùng huyết thống như ở Ả -rập Xê - út [111]. Ở Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu nào công bố về tình hình mắc bệnh CIBS trong cộng đồng.

4.1.1.3. Hạ glucose máu có dấu hiệu lâm sàng

CIBS là tình trạng bài tiết insulin quá mức gây ra tình trạng hạ glucose máu, hầu hết các bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng. Nhưng theo kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.2 cho thấy: trong số 58 bệnh nhân được chẩn đoán CIBS, có 89,7% bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng, nhưng có 10,3% bệnh nhân không có các dấu hiệu lâm sàng mặc dù xét nghiệm glucose máu có thấp hơn bình thường trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao của hạ glucose máu như: bệnh nhân có anh, chị em ruột mắc bệnh, bệnh nhân có cân nặng khi sinh cao hơn nhiều hoặc thấp hơn nhiều so với tuổi thai.

Nghiên cứu của De Lonlay Debeney P năm 1999 trên 52 trẻ sơ sinh CIBS cho thấy: 14/52 (26,9%) bệnh nhân được chẩn đoán là CIBS, nhưng không có các dấu hiệu lâm sàng và chỉ được phát hiện tình cờ nhờ xét nghiệm glucose máu [81]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của của tác giả này, có những bệnh nhân hạ glucose máu nhưng không có dấu hiệu lâm sàng. Do vậy, với những trẻ có yếu tố nguy cơ (tiền sử gia đình có trẻ được chẩn đoán CIBS, trẻ có cân nặng lớn hơn bình thường so với tuổi thai, hoặc trẻ thấp cân) cần kiểm tra glucose máu để chẩn đoán sớm CIBS.

4.1.1.4. Đặc điểm cân nặng khi sinh

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.3 cho thấy: trong nhóm bệnh nhân nam 61,8% bệnh nhân có cân nặng bình thường khi sinh; 29,4% có cân nặng lớn

hơn so với tuổi thai và 8,8% cân nặng thấp hơn tuổi thai. Trong nhóm bệnh nhân nữ 62,5% bệnh nhân có cân nặng bình thường khi sinh; 29,2% có cân nặng lớn hơn so với tuổi thai và 8,3% cân nặng thấp hơn tuổi thai. Cân nặng trung bình khi sinh 3776 ± 954 gram, bệnh nhân có cân nặng thấp nhất là 1100 gram, cao nhất 5500 gram.

Theo nghiên cứu của Gong C.X năm 2015 trên 95 bệnh nhân bị CIBS, cân nặng trung bình khi sinh là 3574 ± 743 gram [109]. Nghiên cứu của Meissner T năm 2003 trên 114 bệnh nhân CIBS cho thấy: 65% bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu lâm sàng ở tuổi sơ sinh, 28% ở tuổi bú mẹ và 7% ở tuổi thơ ấu. Trong nhóm bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu lâm sàng ở tuổi sơ sinh có 27% có tình trạng cân nặng lớn hơn so với tuổi thai khi sinh. Cân nặng trung bình là 3670 gram [49]. Theo nghiên cứu của Park SE năm 2011, cân nặng lớn hơn so với tuổi thai chiếm 13/17 (76,5%), trung bình là 4080 ± 490 gram, dao động từ 3500 – 5000 gram [112]. Theo nghiên cứu của Faletra F năm 2013, cân nặng trung bình là 3000 gram với bệnh nhân nữ và 3500 gram với bệnh nhân nam và 32,3% bệnh nhân có dấu hiệu cân nặng lớn hơn so với tuổi thai [19]. Nghiên cứu của Avatapalle H.B ở Anh năm 2013 trên 67 bệnh nhân CIBS cho thấy: cân nặng khi sinh rất thay đổi, trung vị là 3300 gram (dao động 1200 – 5500 gram) [4].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân cân nặng lớn hơn so với tuổi thai (29,4% ở nhóm bệnh nhân nam, 29,2% ở nhóm bệnh nhân nữ) và cân nặng trung bình khi sinh (3776 ± 954 gram) tương tự như kết quả nghiên cứu của Meissner T (27% và 3670 gram); Faletra F (32,3% và 3000 gram với bệnh nhân nữ và 3500 gram), Avatapalle H.B (3300 gram). Nhưng tỷ lệ bệnh nhân cân nặng lớn hơn tuổi thai khi sinh trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu Park S.E (76,5%),

điều này có thể lý giải là số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả trên có 17 bệnh nhân, ít hơn nhiều so với cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác trên thế giới nên có thể không đại diện cho nhóm bệnh CIBS.

Trong thời kỳ bào thai, insulin có vai trò như hormone tăng trưởng. Với những bệnh nhân CIBS, nồng độ insulin tăng cao ngay từ thời kỳ trong bụng mẹ do đó thúc đẩy thai nhi phát triển nhanh hơn bình thường. Do vậy, khi sinh bệnh nhân mắc bệnh CIBS thường có cân nặng trung bình cao hơn nhóm bệnh nhân bình thường. Một bệnh nhân khi sinh có hạ glucose máu nặng, dai dẳng và có cân nặng lớn so với tuổi thai thì cần nghĩ đến bệnh CIBS để theo dõi và làm các xét nghiệm sinh hóa khác để hỗ trợ chẩn đoán. Nhưng ngược lại, có những bệnh nhân có cân nặng bình thường theo tuổi thai, thậm chí thấp cân cũng không loại trừ được CIBS.

4.1.1.5. Dấu hiệu lâm sàng chính của hạ glucose máu

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.4 cho thấy: Dấu hiệu lâm sàng của bệnh nhân bị hạ glucose máu do cường insulin hay gặp nhất là bú kém, chiếm tỷ lệ 46/58 (79,3%), li bì hay giảm ý thức 45/58 (77,6%); lông tai 36/57 (63,1%); tím tái 36/58 (62,0%); thở rên 31/58 (53,5%); co giật 20/58 (34,5%); giảm trương lực cơ 20/58 (34,5%); ngừng thở 14/58 (24,1%) và ít gặp hạ nhiệt độ.

Tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng hầu hết là 1 ngày tuổi (khoảng tứ phân vị, 1 - 1 ngày tuổi).

Theo nghiên cứu của Gong C.X, dấu hiệu của bệnh là co giật 79%, tím tái và giảm trương lực cơ 21% [109]. Theo nghiên cứu của Meissner T, trong nhóm những bệnh nhân xuất hiện dấu hiệu lâm sàng tuổi sơ sinh, tuổi trung bình khi có dấu hiệu lâm sàng là 2 ngày tuổi, hầu hết là ngay trong ngày đầu

tiên và dao động 1 – 21 ngày. Các dấu hiệu lâm sàng là co giật 47,3%; ngừng thở 27%; giảm trương lực cơ 27%; tím tái 17,6%; rối loạn nhịp thở 16,2%; li bì 14,9%, vã mồ hôi 10,8%; bú kém 10,8%; kích thích 5,4%, tim chậm 1,4%, rung cơ 25,7% [49]. Theo nghiên cứu của Park S.E năm 2011, tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng có thể từ sau khi sinh đến 7 tháng tuổi, 59% bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng trong 3 ngày đầu sau sinh [112]. Theo nghiên cứu của Faletra F năm 2013 trên 36 bệnh nhân bị CIBS, 15/36 (41,7%) bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng vài ngày đầu sau sinh (< 3 ngày) [19]. Theo nghiên cứu của Banerjee I năm 2011 ở Anh trên 101 bệnh nhân CIBS, tuổi xuất hiện bệnh hầu hết là 1 ngày, dao động từ 1 ngày tuổi đến 1,6 năm [110]. Theo nghiên cứu của Avatapalle H.B, tuổi chẩn đoán hầu hết là 2 ngày, dao động từ 1 – 630 ngày [4].

Như vậy, tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của các tác giả trên, hầu hết các bệnh nhân biểu hiện ngay trong vài ngày đầu tiên sau sinh. Tỷ lệ gặp bệnh nhân bị co giật do hạ glucose trong kết quả của chúng tôi là 34,7% thấp hơn so với 79% của Gong C.X, nhưng tương tự như 47,3% của Meissner T. Các dấu hiệu khác của hạ glucose máu như bú kém, li bì hoặc giảm ý thức, tím tái, thở rên trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn so với nghiên cứu của Meissner T, điều này có thể giải thích là hầu hết bệnh nhân của chúng tôi được chuyển lên từ tuyến địa phương nên có tình trạng hạ glucose máu nặng và kéo dài. Do vậy, các dấu hiệu lâm sàng cũng trầm trọng hơn. Trong các nghiên cứu về bệnh CIBS chưa thấy tác giả nào mô tả về dấu hiệu rậm lông tai ở trẻ sơ sinh, nhưng chúng tôi gặp 63,1% trẻ sơ sinh CIBS có rậm lông tai. Về cơ chế tại sao rậm lông tai trên bệnh nhân CIBS thì chưa rõ và đây là một dấu hiệu lâm sàng cần lưu ý và nghiên cứu thêm.

4.1.1.6. Tốc độ truyền glucose để duy trì glucose máu bình thường

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.2 cho thấy: tốc độ truyền glucose trung bình cần thiết để duy trì glucose máu bình thường là 14,1 mg/kg/phút, có trường hợp cần truyền glucose tốc độ rất cao 27,6 mg/kg/phút.

Nghiên cứu Meissner T cho thấy: tốc độ truyền glucose để duy trì glucose máu bình thường là 17,6 mg/kg/phút, dao động từ 12 – 28 mg/kg/phút [49]. Theo nghiên cứu của Avatapalle H.B, tốc độ truyền glucose cần thiết là 18 mg/kg/phút (dao động từ 8 – 25 mg/kg/phút) [4].

CIBS là tình trạng mất điều hoà bài tiết insulin của tế bào β tiểu đảo tụy, gây ra bài tiết insulin quá nhiều mặc dù glucose máu hạ [2-4]. Do vậy, nhu cầu glucose rất cao để duy trì glucose máu bình thường. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng giống như kết quả nghiên cứu của Meissner T và Avatapalle H.B, trên những bệnh nhân CIBS, để duy trì nồng độ glucose máu trong giới hạn bình thường, thì tốc độ truyền glucose cao hơn rất nhiều so với nhu cầu glucose của trẻ bình thường (4 - 6 mg/kg/phút) [50], đôi khi có bệnh nhân cần duy trì tốc độ glucose rất cao 27,6 mg/kg/phút.

4.1.1.7. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3 cho thấy: nồng độ glucose máu khi vào viện ở những bệnh nhân bị CIBS rất thấp, trung bình là 0,8 mmol/l, có bệnh nhân glucose máu là 0 mmol/l, cao nhất là 2,9 mmol/l. Nồng độ insulin máu khi hạ glucose máu trung bình là 233,8 pmol/l, thấp nhất là 18 pmol/l, cao nhất là 924,3 pmol/l. Nồng độ C – peptid trung bình là 1,8 nmol/l, thấp nhất là 0,3 nmol/l và cao nhất là 8,2 nmol/l. Nồng độ amoniac máu trung bình là 121,4 μ g/dl, cao nhất là 274,5 μ g/dl.

Theo nghiên cứu của Gong C.X, bệnh nhân CIBS có nồng độ glucose khi nhập viện là $1,9 \pm 0,6$ mmol/l; nồng độ insulin là $90,3 \pm 76,4$ pmol/l, tất cả bệnh nhân có nồng độ insulin > 7 pmol/l [109]. Nghiên cứu của Meissner T cho thấy: những bệnh nhân CIBS trong thời điểm hạ glucose máu ($< 2,6$ mmol/l), thì 100% bệnh nhân có nồng độ insulin $> 34,7$ pmol/l. Nồng độ glucose thấp nhất trung bình là 1,3 mmol/l, dao động từ 0,5 – 2,2 mmol/l [49]. Theo nghiên cứu của Banerjee I, bệnh nhân CIBS có nồng độ insulin ở thời điểm hạ glucose máu (trung vị là 88,9 pmol/l, dao động từ 18,7 – 495,2 pmol/l, và nồng độ C – peptid là 1 nmol/l (dao động từ 0,2 – 5,6 nmol/l) [110]. Theo nghiên cứu của Avatapalle H.B, bệnh nhân CIBS có nồng độ insulin (trung vị là 18,2 mU/l, dao động từ 14,6 – 2332,8 pmol/l), nồng độ glucose máu thấp nhất (trung vị là 1,6 mmol/l), (dao động từ 0,1 – 2,6 mmol/l) [4].

Như vậy, tất cả bệnh nhân CIBS khi nhập viện đều có tình trạng hạ glucose máu rất nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ glucose máu khi nhập viện trung bình là $0,8 \pm 0,8$ mmol/l, tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Gong C.X, Meissner T và Avatapalle H.B.

Nồng độ insulin $> 13,9$ pmol/l khi có hạ glucose máu được xem là một tiêu chuẩn chẩn đoán CIBS [18]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ insulin ở thời điểm hạ glucose máu rất cao, trung bình là $233,8 \pm 188$ (dao động từ 18 – 924,3 pmol/l). Như vậy tình trạng bài tiết insulin quá mức trong thời điểm hạ glucose máu trên những bệnh nhân CIBS trong nghiên cứu của chúng tôi là rất rõ ràng. Kết quả về nồng độ insulin máu trên những bệnh nhân CIBS của chúng tôi tương tự như nồng độ insulin trên những bệnh nhân CIBS trong các nghiên cứu của tác giả Gong C.X ($90,3 \pm 76,4$ pmol/l, tất cả bệnh nhân có nồng độ insulin > 7 pmol/l), Meissner T (trung vị là 88,9

pmol/l, dao động từ 18,7 – 495,2 pmol/l) và Avatapalle H.B (trung vị là 18,2 mU/l, dao động từ 14,6 – 2332,8 pmol/l).

Peptide-C là một peptide được sinh tổng hợp bởi tế bào β của đảo tụy cùng lúc với insulin từ proinsulin dưới tác dụng của enzym thủy phân là protease. Peptide và insulin được tế bào β đảo tụy sản xuất và bài tiết với lượng như nhau vào máu qua đường tĩnh mạch cửa. Như vậy khi tình trạng bài tiết insulin quá nhiều cũng gây ra tình trạng tiết C – peptid nhiều với lượng tương đương. Nồng độ C – peptid máu $\geq 0,2$ nmol/l là có giá trị như một tiêu chuẩn chẩn đoán cùng với tăng nồng độ insulin. Nồng độ C – peptid trong nhóm bệnh nhân CIBS của chúng tôi trung bình là 1,8 nmol/l, thấp nhất là 0,3 nmol/l, kết quả này cũng tương tự như trong các nghiên cứu của Banerjee I (C – peptid trung bình 1 nmol/l, thấp nhất 0,2 nmol/l).

Giá trị amoniac bình thường ở trẻ sơ sinh là 45- 109 $\mu\text{g/dl}$, trẻ 1- 6 tháng là 22- 94 $\mu\text{g/dl}$ [113].

Đột biến hoạt hóa của *GLUD1* làm giảm hiệu quả ức chế của GTP trên GDH và làm tăng hoạt động của GDH bởi leucine, làm tăng oxy hóa glutamate thành alpha ketoglutarate và amoniac, do vậy tăng tỷ lệ ATP/ADP trong tế bào β tụy. Sự tăng tỷ lệ ATP/ADP sẽ làm kích thích đóng kênh K_{ATP} , mở kênh canxi phụ thuộc điện thế, tăng canxi trong bào tương và kích thích giải phóng insulin [35]. Do vậy, những bệnh nhân đột biến gen *GLUD1* sẽ có tình trạng hạ glucose máu nặng và tăng amoniac. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện được trường hợp nào do đột biến gen *GLUD1*, nhưng nồng độ amoniac máu trung bình là $125,1 \pm 69,2$ $\mu\text{g/dl}$, cao hơn giá trị amoniac của người bình thường, có trường hợp tăng cao nhất là 365,1 $\mu\text{g/dl}$. Do vậy cần nghiên cứu thêm các nguyên nhân gây tăng amoniac máu trên những bệnh nhân bị CIBS.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân có đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến

4.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh có đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.4, so sánh các dấu hiệu lâm sàng giữa 2 nhóm bệnh nhân do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến cho thấy: không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về các dấu hiệu lâm sàng như cân nặng khi sinh, tuổi thai, tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng, thở rên, ngừng thở, tím tái, giảm trương lực cơ, vã mồ hôi, co giật. Nhưng các dấu hiệu như li bì, bú kém và dấu hiệu mọc lông tai ở nhóm do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không thấy đột biến.

Nghiên cứu của Gong C.X cho thấy: không có sự khác nhau có ý nghĩa về cân nặng khi sinh giữa nhóm bệnh nhân do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến [109]. Theo nghiên cứu của Faletra F năm 2013, cân nặng không liên quan chặt chẽ với đột biến gen trên bệnh nhân CIBS, nhiều bệnh nhân bị bệnh do đột biến gen, khi sinh có thể có cân nặng thấp hoặc bình thường, nhưng tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng sớm hơn trong nhóm đột biến gen [19].

Như vậy, tìm hiểu sự khác biệt về dấu hiệu lâm sàng giữa nhóm bệnh nhân do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và nhóm bệnh nhân không thấy đột biến, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của các tác giả đã công bố là hầu như không có sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng giữa 2 nhóm. Nhưng chúng tôi nhận thấy rằng, nhóm do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} có 90% bệnh nhân xuất hiện các dấu hiệu lâm sàng của hạ glucose máu như li bì, bú kém, tỷ lệ này cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không thấy đột biến (khoảng 65%). Điều này có thể giải thích là do nhóm bệnh nhân đột biến

gen mã hóa kênh K_{ATP} có mức độ hạ glucose máu nặng hơn so với nhóm không đột biến gen (bảng 3.5). Chúng tôi gặp tỷ lệ rất cao bệnh nhân rậm lông tại ở nhóm do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (83,3%). Dấu hiệu này chưa có nghiên cứu nào đề cập đến.

4.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến gen

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.5 cho thấy: Nồng độ insulin máu khi vào viện không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân CIBS do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} với nhóm CIBS không thấy đột biến gen. Nhưng trong nhóm bệnh nhân do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} , nồng độ glucose máu khi vào viện trung bình $0,3 \text{ mmol/l}$, tốc độ truyền glucose tối đa để duy trì glucose máu bình thường là $15,7 \pm 5,4 \text{ mg/kg/phút}$ và liều lượng diazoxide được dùng cao hơn, có ý nghĩa thống kê so với nhóm không thấy đột biến với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của Gong C.X cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ glucose máu khi vào viện, nồng độ insulin giữa nhóm bệnh nhân CIBS do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến [109]. Nghiên cứu của Martinez năm 2016 cho thấy: những bệnh nhân đột biến gen *ABCC8* nồng độ glucose khi vào viện thường thấp hơn và yêu cầu liều diazoxide cao hơn so với những bệnh nhân không phát hiện được đột biến [114].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với Gong C.X: nồng độ insulin máu khi vào viện là tương tự nhau giữa 2 nhóm. Tương tự với nghiên cứu của Martinez là nồng độ glucose máu khi vào viện, liều diazoxide dùng ở nhóm bệnh nhân do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không thấy đột biến. Chúng tôi nhận thấy rằng, tốc độ truyền glucose trong nhóm bệnh nhân CIBS do đột biến gen cao hơn so với nhóm

không thấy đột biến gen, sự khác biệt đó có ý nghĩa thống kê. Đây là một phát hiện mới trong nghiên cứu của chúng tôi, vấn đề này chưa được tìm hiểu trong các nghiên cứu đã công bố. Điều này có thể được giải thích là mặc dù nồng độ insulin khi vào viện ở 2 nhóm khác nhau không có ý nghĩa, nhưng mức độ hạ glucose máu khi nhập viện thấp hơn có ý nghĩa ở nhóm có đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và sau khi vào viện glucose tiếp tục giảm, kéo dài và không đáp ứng với diazoxide cho nên diazoxide thường phải điều chỉnh tăng liều dần và tiếp tục truyền glucose tốc độ cao kéo dài. Nhóm bệnh nhân CIBS không thấy đột biến thường đáp ứng tốt với diazoxide nên nồng độ glucose máu ổn định dần và giảm dần tốc độ truyền cũng như giảm dần liều diazoxide. Do vậy, liều diazoxide và tốc độ truyền glucose trung bình để duy trì glucose bình thường ở nhóm không thấy đột biến thấp hơn nhóm do đột biến.

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh cường insulin bẩm sinh theo thể bệnh tổn thương

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm bệnh nhân CIBS phải phẫu thuật, trong quá trình phẫu thuật qua quan sát bằng mắt thường thì không thấy bất thường thể hiện ra trên bề mặt tụy với những bệnh nhân bị thể lan tỏa, nhưng lại quan sát thấy tổn thương trên bề mặt tụy ở cả 3 bệnh nhân bị bệnh thể khu trú. Với bệnh nhân thứ nhất quan sát thấy một tổn thương nhỏ ở thân tụy đường kính 10 - 12 mm, những vùng còn lại của tụy là bình thường, do đó bác sĩ phẫu thuật tiến hành cắt bỏ khối tổn thương quan sát thấy. Với bệnh nhân thứ 2 và thứ 3 quan sát thấy vùng đầu tụy sát tá tràng có 1 khối lồi bất thường đường kính 6 – 7 mm, ranh giới không rõ với tổ chức xung quanh, khi sinh thiết lạnh thấy hình ảnh quá sản tụy dạng nốt, tiến hành cắt tụy khu trú cho tới khi tổ chức xung quanh không còn tế bào bất thường. Hiện nay, tại Việt Nam không thể áp dụng ^{18}F -DOPA PET/CT để chẩn đoán thể tổn thương (lan tỏa hay khu trú), bệnh nhân chỉ được chẩn đoán thể tổn thương nhờ vào

kết quả hình ảnh giải phẫu bệnh sau khi bệnh nhân đã được cắt tụy. Với thể khu trú, chỉ nhờ quan sát đại thể khi phẫu thuật thấy bất thường dạng nốt, ổ, kết quả hình ảnh vi thể và kết quả phân tích gen từ DNA của tế bào tụy sau phẫu thuật để khẳng định thể khu trú. Do vậy, với những bệnh nhân thể khu trú, có thể còn bỏ sót tổn thương khác trong tụy sau phẫu thuật.

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.5 cho thấy: trong những bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy, kết quả giải phẫu bệnh chủ yếu là tổn thương thể lan tỏa chiếm 83,3%, chỉ có 16,7% là thể khu trú. Với 3 bệnh nhân CIBS thể khu trú, phân tích sử dụng chỉ thị phân tử microsatellite được thực hiện trên DNA chiết tách từ mô tụy của những bệnh nhân này đều cho kết quả mất alen của mẹ ở trên cánh ngắn vùng 15 băng 1 của nhiễm sắc thể số 11 (11p15.1) và khẳng định là CIBS thể khu trú.

4.1.3.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.6 cho thấy: có 18 bệnh nhân được chẩn đoán tổn thương giải phẫu bệnh, có 15 bệnh nhân là dạng tổn thương lan tỏa, 3 bệnh nhân là dạng tổn thương khu trú. So sánh các đặc điểm lâm sàng giữa 2 nhóm cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các triệu chứng như giới, cân nặng khi sinh, tuổi thai, tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng, li bì, co giật, giảm trương lực cơ.

Nghiên cứu của De Lonlay Debeney P năm 1999 trên 52 bệnh nhân sơ sinh CIBS cho thấy: cân nặng khi sinh, các dấu hiệu lâm sàng của hạ glucose máu (co giật, hạ nhiệt độ, giảm trương lực cơ, giảm ý thức) là như nhau giữa nhóm CIBS thể khu trú và thể lan tỏa. Tuổi thai trung bình ở nhóm thể lan tỏa ($37,2 \pm 2,8$ tuần) thấp hơn so với thể khu trú ($39,3 \pm 1,3$ tuần) [81]. Nghiên cứu của Ludwig A năm 2011 tại Đức cho thấy: tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm

sàng, tuổi thai, cân nặng khi sinh là tương tự nhau giữa 2 nhóm [115]. Nghiên cứu của Beltrand J năm 2012 ở Pháp trên 105 bệnh nhân được phẫu thuật cho thấy: tuổi thai, cân nặng khi sinh, tuổi phẫu thuật không có sự khác biệt giữa 2 nhóm tổn thương dạng khu trú hay lan tỏa [100]. Nghiên cứu của Mazor – Aronovitch K năm 2007 ở Israel trên 21 bệnh nhân CIBS cho thấy: tuổi thai, cân nặng trung bình khi sinh, tuổi xuất hiện hạ glucose máu trong vòng 48 giờ sau sinh, dấu hiệu lâm sàng co giật không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa những bệnh nhân CIBS thể lan tỏa và khu trú [111]. Nghiên cứu của Lord K ở Mỹ năm 2013 trên 223 bệnh nhân CIBS đã được phẫu thuật cho thấy: hầu như không có sự khác nhau về các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng giữa nhóm lan tỏa và khu trú. Nhưng tuổi thai trung bình ở nhóm lan tỏa là 38 tuần thấp hơn so với 39 tuần ở nhóm khu trú với $p < 0,005$ và tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng nhóm khu trú là muộn hơn thường 0,3 tháng so với 0 tháng ở nhóm lan tỏa với $p < 0,005$ [99].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của các tác giả trên thế giới là hầu như không có sự khác biệt về các dấu hiệu lâm sàng giữa 2 nhóm bệnh CIBS thể lan tỏa và khu trú. Nhưng trong nghiên cứu của De Lonlay Debeney P và Lord K thì tuổi thai ở nhóm thể lan tỏa thấp hơn so với khu trú. Tuổi xuất hiện dấu hiệu lâm sàng trong nghiên cứu của Lord K khác với nghiên cứu của chúng tôi và một số tác giả khác là nhóm lan tỏa xuất hiện dấu hiệu lâm sàng sớm hơn so với nhóm khu trú.

4.1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh theo thể tổn thương

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.7 cho thấy: Nồng độ glucose máu khi vào viện, tốc độ truyền glucose, liều thuốc diazoxide, tuổi phẫu thuật, ở 2 nhóm (lan tỏa và khu trú) khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Nhưng

nồng độ insulin máu trung bình ở nhóm tổn thương lan tỏa là $288,8 \pm 129,8$ pmmol/l cao hơn nhiều và có ý nghĩa thống kê so với nhóm tổn thương khu trú $131,1 \pm 36,3$ pmmol/l với $p < 0,05$.

Nghiên cứu của De Lonlay Debeney P cho thấy: nồng độ glucose khi vào viện, nồng độ insulin, tốc độ truyền glucose để duy trì glucose máu bình thường và tuổi phẫu thuật là như nhau giữa nhóm CIBS thể khu trú và thể lan tỏa [81]. Theo nghiên cứu của Lord K, nhóm CIBS thể lan tỏa có nồng độ insulin trong thời gian hạ glucose máu là $220,8$ pmol/l cao hơn và có ý nghĩa so với nhóm khu trú là $83,3$ pmol/l với $p < 0,005$ và tốc độ truyền glucose cần thiết để duy trì glucose máu bình thường là $19,2$ mg/kg/phút, cao hơn và có ý nghĩa so với nhóm khu trú là $16,1$ mg/kg/phút với $p = 0,002$ [99].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với tác giả De Lonlay Debeney P: hầu như không có sự khác biệt có ý nghĩa về tốc độ truyền glucose và tuổi phẫu thuật giữa 2 nhóm CIBS thể lan tỏa hay khu trú. Nhưng nồng độ insulin máu ở thời điểm hạ glucose máu ở nhóm lan tỏa trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn và có ý nghĩa so với nhóm khu trú, tương tự như nghiên cứu của Lord K ở Mỹ. Điều này hoàn toàn phù hợp về mặt sinh lý bệnh là CIBS thể lan tỏa thì toàn bộ tế bào β bị ảnh hưởng do đó nồng độ insulin máu cao hơn so với nhóm tổn thương khu trú (chỉ một nhóm tế bào β bị ảnh hưởng). Nhưng ngưỡng cao hơn là bao nhiêu để từ đó có thể gợi ý xác định được là thể lan tỏa thì chưa nghiên cứu nào đề cập đến.

Qua các kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả khác trên thế giới: hầu hết các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm là tương tự nhau ở nhóm tổn thương thể lan tỏa và nhóm thể khu trú, tuy nhiên có một vài đặc điểm khác nhau nhưng không đặc hiệu và đại diện cho nhóm bệnh. Do vậy, trước khi phẫu thuật không thể dựa vào các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm để chẩn đoán bệnh nhân CIBS thể lan tỏa hay khu trú.

4.1.3.3. Mối liên quan giữa đột biến gen với thể tổn thương mô bệnh học

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.6 cho thấy: 7/7 (100%) bệnh nhân có đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép của gen *ABCC8/KCNJ11* đều gây CIBS thể lan tỏa. Trong khi đó, những bệnh nhân có đột biến dị hợp tử di truyền từ bố thì 72,7% là tổn thương thể lan tỏa và 27,3% là tổn thương thể khu trú.

Theo nghiên cứu của Snider K.E năm 2013 trên 417 bệnh nhân CIBS, có 282 bệnh nhân phải can thiệp phẫu thuật cắt tụy, trong đó 149/282 (53%) là thể khu trú và 122/282 (43%) là thể lan tỏa và 4% không thể phân loại là thể khu trú hay lan tỏa. Trong nhóm thể khu trú có 97% là đột biến do kênh K_{ATP} , trong nhóm thể lan tỏa 89% là đột biến do kênh K_{ATP} và 2% do đột biến gen *GCK*. Với đột biến đồng hợp tử và dị hợp tử kép gen mã hóa kênh K_{ATP} thì 100% là thể lan tỏa. Theo Snider K.E, có thể sử dụng kết quả phân tích gen để dự đoán CIBS thể khu trú hay lan tỏa, với bệnh nhân có một đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} từ có nguồn gốc từ bố thì 120/127 (94,5%) là CIBS thể khu trú [17].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của Snider K.E là những bệnh nhân CIBS do đột biến đồng hợp tử và dị hợp tử kép gen *ABCC8/KCNJ11* tỷ lệ là 100% thể lan tỏa. Nhưng trong nhóm đột biến di truyền từ bố thì tỷ lệ gặp thể khu trú của chúng tôi là 27,3% thấp hơn nhiều so với 94,5% của Snider K.E. Điều này có thể lý giải do số lượng bệnh nhân được phẫu thuật và phân loại tổn thương giải phẫu bệnh của chúng tôi chưa đủ lớn so với Snider K.E để cho kết quả chính xác hơn. Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả đã công bố có thể khẳng định được phân tích gen có giá trị rất lớn đến chẩn đoán thể bệnh là khu trú hay lan tỏa cũng như định hướng điều trị cho bệnh nhân. Nếu CIBS do đột biến đồng hợp tử và dị hợp tử kép của gen *ABCC8/KCNJ11*

thì 100% là thể lan tỏa. Ngược lại đột biến di truyền từ bố khả năng có thể là thể khu trú, hay lan tỏa, khi đó cần dựa vào các phương pháp chẩn đoán hình ảnh để phân biệt thể bệnh.

Chẩn đoán thể khu trú trước phẫu thuật có ý nghĩa rất quan trọng để quyết định vị trí và mức độ cắt tụy. Phương pháp chụp cắt lớp phóng xạ bằng ^{18}F – DOPA (^{18}F – DOPA PET/CT) hiện nay là phương pháp duy nhất cho kết quả chính xác định khu vị trí tổn thương trước phẫu thuật [63],[64]. Hầu hết, tất cả CIBS thể khu trú đều do đột biến di truyền từ bố của gen mã hóa kênh K_{ATP} [17]. Hiện nay ở Việt Nam, không có điều kiện áp dụng kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh ^{18}F – DOPA PET/CT, và chỉ dựa vào kết quả phân tích giải phẫu bệnh trên những bệnh nhân đã phẫu thuật để chẩn đoán thể bệnh. Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán CIBS do đột biến gen, không đáp ứng với điều trị nội khoa, có chỉ định phẫu thuật đều tiến hành cắt tụy 95% – 98% mặc dù bệnh có thể là thể khu trú, trừ các trường hợp trong phẫu thuật quan sát thấy rõ ràng nốt khu trú. Do vậy, với những trường hợp đột biến gen *ABCC8/KCNJ11* từ bố thì việc áp dụng chẩn đoán hình ảnh là rất cần thiết để chẩn đoán chính xác thể bệnh, hạn chế cắt tụy toàn bộ không cần thiết, hạn chế đái tháo đường và suy tụy ngoại tiết sau này cho bệnh nhân.

4.2. Về kết quả phát hiện đột biến gen (*ABCC8* và *KCNJ11*) gây ra bệnh cường insulin bẩm sinh

4.2.1. Kết quả phân tích gen của bệnh cường insulin bẩm sinh

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.7 cho thấy: Phân tích gen được tiến hành trên 49 bệnh nhân CIBS của 46 gia đình riêng rẽ (vì có 3 cặp bệnh nhân là anh chị em ruột được phân tích gen và kết quả có cùng kiểu gen). Phát hiện 30 bn có đột biến (từ 27 gia đình), 19 bn không thấy đột biến. Tỷ lệ phát hiện đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} là 27/46 (58,7%) và không thấy đột biến là 19/46 (41,3%).

Phân tích gen có giá trị rất quan trọng trong chiến lược điều trị bệnh nhân bị CIBS, nó sẽ cung cấp thông tin về nguyên nhân của bệnh, chỉ định phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ và định hướng những bệnh nhân cần chỉ định thăm dò bằng chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F –DOPA PET/CT để phân biệt thể lan tỏa hoặc khu trú và định khu vị trí tổn thương trong thể khu trú. Những trường hợp không thấy đột biến gen, tiên lượng thường tốt, đáp ứng với điều trị nội khoa. Ngoài ra phân tích gen cũng giúp cho tư vấn di truyền [110].

Tỷ lệ phát hiện được đột biến gen trên bệnh nhân CIBS trong nghiên cứu của chúng tôi là tương tự so với các nghiên cứu lớn trên thế giới: Martinez R năm 2016 là 56% [114]; Sandal T năm 2009 là 58% [116]; Yorifuji T năm 2011 là 66,7% [61]; Snider K.E năm 2013 là 51,1% [17]. Nhưng tỷ lệ phát hiện được đột biến gen trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của một số tác giả như Kapoor R.R năm 2013 là 45,3% [117]; Sang Y năm 2014 là 47%; Gong C.X năm 2015 là 38,2% [109].

4.2.2. Tỷ lệ từng loại đột biến gen

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.8 cho thấy: tỷ lệ gặp đột biến gen *ABCC8* chiếm 25/46 (54,3%), gen *KCNJ11* 2/46 (4,3%). Kết quả trong các bảng 3.8; 3.9; 3.10; 3.11 cho thấy: trong những bệnh nhân phát hiện được đột biến gen thì 6/30 (20%) là các đột biến mới chưa được công bố, đây là một đóng góp của nghiên cứu này vào bản đồ đột biến gen gây ra CIBS trên thế giới.

Nghiên cứu của Kapoor R.R trên 300 bệnh nhân CIBS cho thấy: đột biến *ABCC8/KCNJ11* là nguyên nhân hay gặp nhất gây CIBS chiếm 36,3% [117]. Theo nghiên cứu của Martinez R năm 2016, tỷ lệ gặp đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} là 42%, gen *GLUD1* 6%, *GCK* 8%. Đột biến gen *ABCC8* hay gặp nhất có tỷ lệ là 40% [114]. Nghiên cứu của Gong C.X cho thấy: trong tổng số bệnh nhân phát hiện có đột biến thì 88% là đột biến gen *ABCC8/KCNJ11* và

có 9 đột biến mới [109]. Theo nghiên cứu của Sandal T năm 2009 ở Na Uy trên 26 bệnh nhân CIBS, tỷ lệ phát hiện đột biến là 58%, tất cả bệnh nhân đều bị đột biến gen *ABCC8*, không thấy đột biến gen *KCNJ11* hay đột biến các gen khác [116]. Theo Yorifuji, tỷ lệ đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} là 79,2% và đột biến gen *GLUD1* là 20,8% [61]. Theo Faletta F, tỷ lệ đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} là khoảng 70% [19].

Theo nghiên cứu của Snider K.E năm 2013 trên 417 bệnh nhân CIBS, tỷ lệ phát hiện đột biến gen *ABCC8* là 160/417 (38%), *KCNJ11* là 23/417 (5,5%), *GCK* 6/417 (1,4%), *GLUD1* 14/417 (3,4%), *HADH* 3/417 (0,7%), *UCP2* 2/417 (0,5%), *HNF4A* 2/417 (0,5%) và *HNF1A* 3/417 (0,7%) [17]. Theo nghiên cứu của Park S.E năm 2011, tỷ lệ đột biến gen *ABCC8/KCNJ11* chiếm 82% [112]. Nghiên cứu của Sogno V.P năm 2013 ở Ý trên 33 bệnh nhân CIBS cho thấy tỷ lệ đột biến gen *ABCC8/KCNJ11* chiếm 45%, không tìm thấy đột biến của các gen *HNF4A*, *GLUD1* và *GCK* [118]. Nghiên cứu của Banerjee I năm 2011 ở Anh trên 101 bệnh nhân CIBS cho thấy tỷ lệ đột biến gen *ABCC8/KCNJ11* chiếm 32% [110]. Theo nghiên cứu của Avatapalle H.B, tỷ lệ phát hiện đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} là 19/67 (28,4%) [4]. Nghiên cứu của Sang Y cho thấy: 11/30 (37%) đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (trong đó 1 bệnh nhân do đột biến gen *KCNJ11* (3%) và 10 bệnh nhân do đột biến gen *ABCC8* (33%)), 3/30 (10%) đột biến gen *GLUD1* [18]. Nghiên cứu của Al –Agha A.E năm 2013 ở Ả rập Xê-ut trên 11 bệnh nhân CIBS cho thấy: có 9/11 (81,8%) do đột biến gen *ABCC8* và 2/11 (18,2%) không thấy đột biến [119].

Như vậy, tần suất phát hiện đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (*ABCC8/KCNJ11*) là (58,7%) trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả trong các nghiên cứu của Yorifuji (79,2%); Faletta F (70%); Sandal T (58%), nhưng tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Kapoor R.R (36,3%);

Martinez R (42%); Snider K.E (43,8%); Sogno V.P (45%); Banerjee I (32%); Avatapalle H.B (28,4%); Sang Y (37%) và lại thấp hơn so với các nghiên cứu của Gong C.X (88%); Park S.E (82%); Al –Agha A.E (81,8%). Các nghiên cứu được tiến hành ở các nước khác nhau, tỷ lệ phát hiện được đột biến là khác nhau. Điều này có thể là do hiện tượng đột biến liên quan đến chủng tộc. Nhưng trong 49 bệnh nhân phân tích gen, chúng tôi không phát hiện thấy trường hợp nào có đột biến các gen khác (*GCK*, *GLUD1*, *HADH*, *UCP2*, *HNF4A* và *HNF1A*, *HK1*, *PGM1*). Đột biến hoạt hóa của gen glutamate dehydrogenase (*GLUD1*) là nguyên nhân đứng hàng thứ 2 gây CIBS, được tìm thấy trên những bệnh nhân có cường insulin kèm tăng amoniac máu [20],[21]. Trong nghiên cứu này có 10 bệnh nhân có tăng amoniac máu nhưng không phát hiện được trường hợp nào có đột biến gen *GLUD1*.

4.2.3. Các dạng đột biến gen *ABCC8*

Kết quả nghiên cứu biểu đồ 3.9 cho thấy: Trong 28 bệnh nhân do đột biến gen *ABCC8*, 15 bệnh nhân từ 13 gia đình có đột biến di truyền từ bố chiếm tỷ lệ cao nhất là 13/25 (52%). 6 bệnh nhân từ 5 gia đình, trong đó có 1 cặp là anh chị em ruột có cùng kiểu đột biến gen, tỷ lệ đột biến đồng hợp tử là 5/25 (20%). Đột biến dị hợp tử kép là 6/25 (24%) và chỉ 1/25 (4%) đột biến di truyền từ mẹ.

Theo nghiên cứu của Kapoor R.R năm 2013, tỷ lệ phát hiện đột biến do gen *ABCC8* chiếm (98/300) 32,7%, trong đó đột biến đồng hợp tử là 38,8%; dị hợp tử kép là 19,4% và 41,8% là đột biến di hợp tử [117]. Theo nghiên cứu của Martinez năm 2016, tỷ lệ đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép chiếm 50%, còn lại 50% là đột biến dị hợp tử [114]. Theo nghiên cứu của Gong C.X, 3/21 (14,4%) bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử kép *ABCC8/KCNJ11* và 9/21 (42,9%) bệnh nhân bị đột biến di truyền từ bố. Các đột biến bao gồm đột biến

sai nghĩa, vô nghĩa và đột biến dịch khung [109]. Theo nghiên cứu của Sandal T, trong những bệnh nhân bị đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} , đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép chiếm 60% và 33,3% bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử di truyền từ bố [116]. Theo Sogno V.P đột biến dị hợp tử chiếm 24% [118].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ phát hiện bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép của gen *ABCC8* là 44%, tương tự như kết quả của Kapoor R.R là 58,2%; Martinez là 50%; Sandal T là 60%. Tỷ lệ đột biến dị hợp tử di truyền từ bố là 52% cũng tương tự như Kapoor R.R là 41,8%; Martinez là 50%.

4.2.3.1. Đột biến đồng hợp tử gen *ABCC8*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.8 cho thấy: trong 6 bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử gen *ABCC8*, có 5 bệnh nhân bị đột biến là các đột biến đã được công bố trong y văn, 1 đột biến mới. Có 3 bệnh nhân bị đột biến sai nghĩa, 1 bệnh nhân bị đột biến vô nghĩa, 2 bệnh nhân bị đột biến ở vùng vị trí nối.

Đột biến mới trên exon 26, Adenine thay thế bằng Guanine ở vị trí nucleotide 3293 (c.3293A>G) dẫn đến Arginine thay thế cho Histidine ở bộ ba mã hóa 1098 (p.H 1908R) gây ra hậu quả đột biến sai nghĩa. Có 2 bệnh nhân có cùng đột biến giống nhau trên intron 27, Guanine thay thế bằng Adenine ở vị trí nucleotide 3403 (c.3403G>A), ảnh hưởng trên protein thì chưa rõ, nhưng gây ra hậu quả bị đột biến ở vị trí nối. Hai bệnh nhân có đột biến trên exon 15, Thymine thay thế bằng Cytosine ở vị trí nucleotide 2057 (c.2057T>C) dẫn đến Serine thay thế cho Phenylalanine ở bộ ba mã hóa 686 (p.F686S) gây ra hậu quả đột biến sai nghĩa. Một bệnh nhân có đột biến trên exon 25, Cytosine thay thế bằng Tyrosine ở vị trí nucleotide 2995 (c.2995C>T), dẫn đến mã kết thúc (X – bộ ba mã hóa kết thúc) thay thế cho Arginine ở bộ ba mã hóa 999 (p.R999X) gây ra hậu quả đột biến vô nghĩa.

Gen *ABCC8* bao gồm 39 exon, có kích thước 100 kb. Gen này đều nằm trên nhiễm sắc thể 11 (11p15.1) [25],[26]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự như nghiên cứu của Park S.E: các đột biến có thể là đột biến đã được công bố trên y văn hoặc đột biến mới, các đột biến có thể trải dài trên suốt chiều dài của gen và có thể là đột biến sai nghĩa, vô nghĩa, đột biến ở vị trí nối [112].

4.2.3.2. Đột biến dị hợp tử kép gen *ABCC8*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.9 cho thấy: trong 6 bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử kép, có 5 đột biến đã được công bố, 1 bệnh nhân có đột biến mới. Đa số các bệnh nhân có các đột biến ở các exon và intron khác nhau trên gen *ABCC8*. Tuy nhiên 1 bệnh nhân có 2 đột biến xảy ra trên cùng exon 15, nhưng đột biến ở các nucleotide khác nhau.

4.2.3.3. Những bệnh nhân đột biến di truyền từ bố của gen *ABCC8*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.10 cho thấy: có 15 bệnh nhân bị đột biến di truyền từ bố của gen *ABCC8*, các đột biến có thể xảy ra trên bất kỳ vị trí nào trên gen *ABCC8*, có thể xảy ra trên exon, hoặc intron. Các đột biến có thể do một nucleotide này thay thế bằng nucleotide khác, hoặc đột biến mất cặp nucleotide dẫn đến sự thay thế axit amin này bằng axit amin khác, hoặc mất đi một axit amin từ đó gây ra hậu quả đột biến có thể ở vị trí nối, đột biến dịch khung, đột biến sai nghĩa và gây bệnh trên lâm sàng. Tần suất hay gặp nhất là đột biến ở intron 27, có 6 bệnh nhân đột biến, nơi nối tiếp giáp exon và intron, vị trí nucleotide 3403 -1 Guanine thay thế bằng Adenine (c.3403-1G>A). Hai bệnh nhân đột biến mới ở exon 34 làm thay đổi trên protein (p.G1379S) gây hậu quả đột biến sai nghĩa. Hai bệnh nhân đột biến mất khung (p.S1387del) trên exon 34. Hai bệnh nhân đột biến exon 15 làm thay đổi trên protein (p.F686S) gây hậu quả đột biến sai nghĩa. Còn lại 3 bệnh nhân đột biến ở các vị trí nối trên các intron 14, intron 28 và intron 36 (xem bản đồ đột biến gen *ABCC8*).

Trong bảng 3.10, có 1 bệnh nhân đột biến di truyền từ mẹ ở vị trí exon 8, Adenine thay thế bằng Thymine ở vị trí nucleotide 1183 (c.1183A>T) dẫn đến axit amin Isoleucine thay thế bằng Phenylalanine ở bộ ba mã hóa 395 (p.I395F). Mẹ bệnh nhân mang gen nhưng không biểu hiện bệnh, bố bệnh nhân hoàn toàn không có đột biến gen. Đây là đột biến mới chưa từng được công bố trong y văn.

4.2.4. Các dạng đột biến gen *KCNJ11*

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.11 cho thấy: trong 2 bệnh nhân phát hiện được đột biến gen *KCNJ11* thì 1 bệnh nhân phát hiện được đột biến mới di hợp tử di truyền từ bố, 1 bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử, cả hai bệnh nhân này đều đột biến ở vị trí exon1.

4.3. Về kết quả điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

4.3.1. Tỷ lệ sống và tử vong

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.10 cho thấy: trong số các bệnh nhân CIBS nhập viện điều trị, tỷ lệ bệnh nhân sống ra viện là 52/58 (89,7%), có 6/58 (10,3%) bệnh nhân tử vong. Trong 6 bệnh nhân tử vong, có 5 bệnh nhân bị nhiễm khuẩn máu và tử vong khi đang ở giai đoạn điều trị nội khoa để chờ đợi phẫu thuật và 1 bệnh nhân gia đình kiên quyết xin ngừng điều trị.

Nghiên cứu của Gong C.X có 4/95 (4,2%) bệnh nhân tử vong do hạ glucose máu nặng và suy đa tạng [109].

Như vậy, tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của Gong C.X. Tất cả 5 bệnh nhân tử vong không phải do nguyên nhân trực tiếp từ bệnh do hạ glucose máu nặng, mà đều do nhiễm khuẩn bệnh viện do hậu quả của việc cần truyền glucose liều cao, kéo dài. Những bệnh nhân này thường cần phải tiếp cận những đường truyền lớn (tĩnh

mạch trung tâm qua đường cảnh ngoài hoặc cảnh trong hoặc đường bẹn) vì đường truyền ven ngoại biên thường bị viêm tắc tĩnh mạch do nồng độ glucose trong dịch truyền quá cao hơn mức cho phép (nồng độ glucose trong dịch truyền ven ngoại biên không quá 12,5%), trong khi đó những bệnh nhân CIBS thường cần truyền dung dịch glucose ưu trương 30% mới đảm bảo được tốc độ cần thiết để duy trì glucose máu bình thường. Đó là lý do chính gây ra nhiễm khuẩn bệnh viện qua đường máu và gây tử vong. Chính vì vậy, tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của tác giả Gong C.X.

4.3.2. Đáp ứng điều trị thuốc diazoxide

4.3.2.1. Liều lượng và thời gian dùng thuốc, tác dụng không mong muốn của diazoxide và octreotide

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.12 cho thấy: Liều lượng thuốc diazoxide trung bình là $12,8 \pm 3,0$ mg/kg/ngày, dao động từ 2,5 – 16,3 mg/kg/ngày, thời gian dùng diazoxide tới khi thuyên giảm là $13 \pm 5,9$ (5 – 25 ngày). Liều lượng thuốc octreotide trung bình là $13,6 \pm 7,4$ µg/kg/ngày, dao động từ 6,4 – 30 µg/kg/ngày, thời gian dùng octreotide là $30,9 \pm 52$ (5 – 199 ngày).

Nghiên cứu của Welters A năm 2015 tiến hành trên 619 bệnh nhân CIBS ở đa trung tâm cho thấy: 84% được sử dụng diazoxide, 16% sử dụng octreotide, 4% sử dụng chẹn kênh canxi và 1% được sử dụng glucagon. Liều diazoxide trung bình là $12,5 \pm 4,3$ mg/kg/ngày, dao động từ 2 – 60 mg/kg/ngày, thời gian dùng diazoxide trung bình cho tới khi thuyên giảm là 56 tháng. Liều octreotide trung bình là $14,9 \pm 7,5$ µg/kg/ngày, dao động từ 2,3 – 50 µg/kg/ngày, thời gian dùng octreotide cho tới khi thuyên giảm là 49 tháng. Tác dụng không mong muốn của diazoxide ít gặp và không nghiêm trọng, suy tim gặp 3,7%. Tác dụng không mong muốn của octreotide là nhịp tim nhanh, triệu chứng biểu hiện ở hệ tiêu hóa mức độ nhẹ [120]. Nghiên cứu

của Gong C.X cho thấy: tác dụng không mong muốn của diazoxide là giữ nước và natri gặp ở 55/73 (75%) bệnh nhân trong vòng 10 ngày sau khi dùng, rối loạn tiêu hóa là 41/73 (56%), rậm lông là 34%, giảm tiểu cầu gặp là 6,8% và một vài trường hợp phải tạm ngừng thuốc. Có 5/95 bệnh nhân phải dùng octreotide sau khi không đáp ứng với diazoxide và đều không có trường hợp nào có tác dụng không mong muốn như rối loạn chức năng gan, nôn, buồn nôn hoặc đau bụng [109]. Theo nghiên cứu của Park S.E năm 2011, liều diazoxide dao động từ 7,5 – 18 mg/kg/ngày, liều octreotide dao động từ 4 – 27 μ g/kg/ngày [112]. Theo nghiên cứu của Avatapalle H.B, liều diazoxide trung vị 8,6 mg/kg/ngày, dao động là 4,5 – 25 mg/kg/ngày [4].

Như vậy, liều diazoxide và octreotide trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự trong các nghiên cứu của các tác giả trên, nhưng thời gian dùng diazoxide và octreotide thì ngắn hơn so với nghiên cứu của Welters A vì một số bệnh nhân còn tiếp tục dùng thuốc và chúng tôi chưa đủ thời gian để theo dõi tiếp. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 51 bệnh nhân dùng diazoxide và 19 bệnh nhân phải dùng octreotide. Khi bệnh nhân nhập viện, sau khi được chẩn đoán cường insulin bẩm sinh, thuốc lựa chọn đầu tiên là diazoxide, sau đó điều trị thử và điều chỉnh liều trong 5 ngày, nếu không đáp ứng với diazoxide thì có thể phối hợp thêm với octreotide hoặc chuyển sang dùng octreotide. Trong trường hợp không có thuốc diazoxide, chúng tôi lựa chọn thuốc octreotide ngay từ đầu. Những bệnh nhân phải dùng thuốc của chúng tôi thì hầu như không gặp tác dụng không mong muốn của diazoxide. Điều này khác hẳn so với nghiên cứu của Gong C.X: tỷ lệ gặp tác dụng không mong muốn của diazoxide rất cao. Chúng tôi chỉ gặp 2/19 (10,5%) bệnh nhân có tác dụng không mong muốn của octreotide là có dấu hiệu viêm ruột, nhưng tác dụng không mong muốn này hết đi khi cho bệnh nhân ngừng thuốc, nhịn ăn, nuôi dưỡng tĩnh mạch và kiểm soát tốt tình trạng nhiễm trùng.

4.3.2.2. *Mối liên quan đáp ứng điều trị thuốc diazoxide với đột biến gen*

Theo kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.11, nghiên cứu đánh giá đáp ứng với thuốc diazoxide theo đột biến gen cho thấy, bệnh nhân CIBS do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (*ABCC/KNCJ11*) có 26/27 (96,3%) không đáp ứng với diazoxide. Ngược lại, nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến thì 15/16 (93,8%) bệnh nhân đáp ứng với diazoxide. Sự đáp ứng với diazoxide khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Theo nghiên cứu của Snider K.E năm 2013 trên 417 bệnh nhân CIBS, những bệnh nhân bị đột biến gen *GLUD1*, *HADH*, *HNF4A*, *HNF1A* và *UCP2* đều đáp ứng diazoxide. Ngược lại, đột biến gen *GCK* và đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} không đáp ứng diazoxide [17].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Snider K.E là bệnh nhân CIBS do đột biến gen *ABCC8* hoặc *KCNJ11* thì hầu như lâm sàng không đáp ứng với diazoxide.

4.3.2.3. *Mối liên quan đáp ứng diazoxide với các dạng đột biến gen ABCC8*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.12 cho thấy: tỷ lệ 10/10 (100%) bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép không đáp ứng diazoxide. Đột biến di truyền từ bố 14/15 (93,3%) không đáp ứng với diazoxide, chỉ có 1/15 (6,7%) đáp ứng với diazoxide

Nghiên cứu của Kapoor R.R năm 2013 cho thấy: 57/57 (100%) bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép không đáp ứng diazoxide. Trên những bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử có thể có đáp ứng hoặc không đáp ứng. Đột biến dị hợp tử gen *ABCC8* có tỷ lệ không đáp ứng diazoxide là 25/41(60,9%), còn lại 39,1% đáp ứng với diazoxide [117]. Nghiên cứu của Martinez R năm 2016 cho thấy: 100% bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép không đáp ứng với diazoxide, trong những bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử thì 60% không đáp ứng với diazoxide còn lại 40% đáp ứng với diazoxide [114].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như của Kapoor R.R và Martinez R là nếu bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép thì 100% không đáp ứng với diazoxide. Nhưng tỷ lệ không đáp ứng với diazoxide trong nhóm đột biến di truyền từ bố cao hơn 93,3% so với 60,9% của Kapoor R.R và 60% của Martinez R. Vấn đề này chúng tôi sẽ tiến hành nghiên cứu thêm. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử di truyền từ mẹ nhưng bệnh nhân không được dùng diazoxide (do chúng tôi không có thuốc ở thời điểm bệnh nhân nằm viện) nên chúng tôi không thể đánh giá được bệnh nhân có đáp ứng với thuốc hay không.

4.3.3. Mối liên quan đột biến gen ABCC8 và phẫu thuật

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.13 cho thấy: Trong số 28 bệnh nhân do đột biến gen *ABCC8*, tỷ lệ bệnh nhân phải phẫu thuật cắt tụy do đột biến đồng hợp tử là 2/6 (33,3%), do dị hợp tử kép là 4/6 (66,7%) và do đột biến di truyền từ bố là 12/15 (80%). Ngược lại 1 bệnh nhân do đột biến di truyền từ mẹ không phải phẫu thuật

Theo Kapoor R.R tỷ lệ phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ của bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép là 38/57 (66,7%) [117]. Nghiên cứu của Banerjee I năm 2011 ở Anh trên 101 bệnh nhân CIBS cho thấy: những bệnh nhân đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép có 7/10 (70%) phải phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ, những bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử di truyền từ bố được thăm dò bằng chụp cắt lớp đồng vị phóng xạ bằng ^{18}F – DOPA và có kết quả 54% phải phẫu thuật cắt tụy khu trú và ngược lại có 31% cắt tụy gần như toàn bộ do CIBS thể lan tỏa. Những bệnh nhân bị đột biến dị hợp tử di truyền từ mẹ 100% điều trị nội khoa và thuyên giảm, không có trường hợp nào phải phẫu thuật [110].

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử hoặc đột biến dị hợp tử kép không đáp ứng với điều trị nội khoa là 6/12 (50%) phải phẫu thuật cắt tụy 95% - 98%. Như vậy, tỷ lệ phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ trong nhóm đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép là thấp hơn trong nghiên cứu của Kapoor R.R; Banerjee I. Nhưng trong nhóm đột biến dị hợp tử di truyền từ bố, tỷ lệ 80% bệnh nhân phải phẫu thuật tương tự như nghiên cứu của Banerjee I, 85% phải phẫu thuật cắt tụy, trong đó đột biến di hợp tử di truyền từ mẹ thì không phải phẫu thuật.

4.3.4. Đột biến gen *KCNJ11* và phẫu thuật

Theo nghiên cứu của Kapoor R.R trên 300 bệnh nhân CIBS, phát hiện 11 bệnh nhân bị đột biến gen *KCNJ11*, có 6 bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử và không đáp ứng diazoxide, trong đó có 4/11 (36,4%) phải cắt tụy gần như toàn bộ và tất cả đều là thể lan tỏa, 2 bệnh nhân phải dùng glucose tổng hợp trong chế độ ăn và phối hợp octreotide. Có 4/11 (36,4%) đột biến di truyền từ bố phải cắt tụy khu trú và chỉ có một bệnh nhân bị đột biến di truyền từ bố có đáp ứng với diazoxide [117].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân bị đột biến gen *KCNJ11*, trong đó 1 bệnh nhân bị đột biến đồng hợp tử phải phẫu thuật, 1 bệnh nhân bị đột biến di truyền từ bố nhưng đáp ứng điều trị nội khoa, không phải phẫu thuật. Do số lượng bệnh nhân ít nên không phản ánh chính xác tỷ lệ bệnh nhân phải phẫu thuật trong nhóm bệnh nhân bị đột biến gen *KCNJ11*.

4.3.5. Kết quả kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

4.3.5.1. Thay đổi nồng độ glucose máu ngay sau phẫu thuật cắt tụy

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.14 cho thấy: ngay sau phẫu thuật cắt tụy 95% - 98% có 73,4% bệnh nhân còn tiếp tục hạ glucose máu, 13,3% có glucose máu trở về giới hạn bình thường và 13,3% có tăng glucose máu. Ở nhóm bệnh

nhân cắt tụy khu trú, ngay sau phẫu thuật có 66,7% bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu và 33,3% có glucose máu trở về bình thường, không có trường hợp nào tăng glucose. Sự khác biệt trên không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Theo nghiên cứu của Meissner T năm 2003 trên 114 bệnh nhân CIBS, có 53 bệnh nhân phải phẫu thuật, thì 27% có ổn định glucose máu ngay sau phẫu thuật mà không phải phẫu thuật lần 2 hoặc tăng glucose máu [49]. Nghiên cứu của De Lonlay Debeney P năm 1999 cho thấy: 19 trong số 22 bệnh nhân CIBS thể khu trú phải phẫu thuật cắt tụy bán phần, ngay sau cắt tụy không có bệnh nhân nào tiếp tục hạ glucose máu, tất cả đều có glucose máu bình thường sau ăn [81]. Theo nghiên cứu của Beltrand J năm 2012, trong 47 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy khu trú có 8,5% tiếp tục hạ glucose máu không dấu hiệu lâm sàng trong vòng 24 giờ sau phẫu thuật. Trong 58 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ vì CIBS thể lan tỏa, có 59% tiếp tục hạ glucose máu ngay sau phẫu thuật nhưng mức độ hạ glucose máu không nặng như trước phẫu thuật và thường xảy ra trước khi ăn và vào ban đêm và mức độ hạ glucose máu thường được kiểm soát bằng điều chỉnh chế độ ăn và điều trị bằng thuốc là diazoxide, hoặc octreotide, hoặc steroid uống, hoặc nifedipine, hoặc diazoxide phối hợp octreotide, hoặc diazoxide phối hợp steroid, hoặc diazoxide phối hợp nifedipine, tỷ lệ hạ glucose máu giảm dần và dấu hiệu hạ glucose biến mất sau 5 năm [100]. Theo nghiên cứu của Lord K, sau phẫu thuật cắt tụy 95% có 40/97 (41%) bệnh nhân còn tiếp tục hạ glucose máu và 35/97 (36%) bệnh nhân có tăng glucose máu và cần điều trị bằng insulin. Ngược lại, trong 107/114 (93,9%) bệnh nhân sau phẫu thuật cắt tụy khu trú thì 5/114 (4,4%) tiếp tục hạ glucose máu và 1,7% có tăng glucose máu [99].

Như vậy, trên những bệnh nhân CIBS phải phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ, tỷ lệ bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu sau phẫu thuật trong nghiên cứu chúng tôi là 73,4% cao hơn so với Beltrand J 59%, Lord K 41%. Tỷ lệ

tăng glucose máu ngay sau phẫu thuật của chúng tôi là 13,3% thấp hơn so với Lord K 36%, điều này có thể do phần tụy để lại còn nhiều vì việc xác định cắt tụy chính xác 95 – 98% còn tùy thuộc vào kinh nghiệm phẫu thuật viên. Do vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi sau phẫu thuật tỷ lệ bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu cao và tỷ lệ bệnh nhân tăng glucose thấp hơn so với các tác giả khác. Ngược lại, trong nhóm bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy khu trú, tỷ lệ tiếp tục hạ glucose máu sau phẫu thuật trong nghiên cứu chúng tôi là 66,7% cao hơn so với Beltrand J 8,5%, Lord K 4,4%; tỷ lệ glucose máu bình thường ngay sau phẫu thuật của chúng tôi là 33,3% thấp hơn so với Lord K 93,9%. Với những bệnh nhân bị CIBS thể khu trú, tình trạng hạ glucose máu diễn ra dai dẳng ở giai đoạn ngay sau phẫu thuật nếu bệnh nhân cắt bỏ tổn thương không hết hoặc có tồn tại một ổ khu trú thứ 2 trên cùng một bệnh nhân. Nghiên cứu của Arnoux J.B cho thấy: 15 bệnh nhân bị CIBS thể khu trú được phẫu thuật trong 3 năm, thì có 2 bệnh nhân phải phẫu thuật lần 2 bởi vì còn sót tế bào β bất thường xung quanh một tổn thương khu trú lớn (bệnh nhân 1), hoặc còn tồn tại một ổ tổn thương khu trú thứ 2 hoặc 3 riêng biệt trên cùng một bệnh nhân (bệnh nhân 2). Mặc dù được phẫu thuật lần 2, nhưng những bệnh nhân này vẫn còn hạ glucose máu dai dẳng và tiếp tục phải điều trị thuốc tích cực [8]. Việc cắt tụy khu trú trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi chỉ dựa đơn thuần vào việc quan sát thấy tổn thương khu trú trên bề mặt tụy và tiếp tục cắt hết tổn thương tới tụy lành dưới sự định hướng của bác sĩ giải phẫu bệnh trong quá trình phẫu thuật, chúng tôi không làm được chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F – DOPA nên không chẩn đoán chính xác được vị trí tổn thương khu trú cũng như không xác định được có một hay nhiều hơn một ổ tổn thương khu trú, do vậy sau phẫu thuật cắt tụy khu trú có thể số lượng tế bào β bất thường vẫn còn và tiếp tục bài tiết insulin và gây hạ glucose máu.

4.3.5.2. Theo dõi glucose máu lâu dài sau ra viện

Kết quả nghiên cứu bảng 3.13, theo dõi glucose máu sau ra viện của 31 bệnh nhân trong thời gian trung bình là 22 tháng cho thấy: Trong nhóm không phẫu thuật, có 64,3% bệnh nhân có nồng độ glucose bình thường sau ra viện, 35,7% tiếp tục hạ glucose máu và không có trường hợp nào tăng glucose máu. Trong nhóm phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ thì 46,7% bệnh nhân có nồng độ glucose máu bình thường sau phẫu thuật, 46,7% bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu và có 6,6% bệnh nhân có đái tháo đường và phải điều trị bằng insulin. Trong nhóm phẫu thuật cắt tụy khu trú có 2 bệnh nhân thì 1 bệnh nhân có nồng độ glucose máu bình thường sau phẫu thuật và 1 bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu.

Theo nghiên cứu của Gong C.X, có 4 bệnh nhân phải phẫu thuật trong tổng số 95 bệnh nhân nghiên cứu. Theo dõi 4 bệnh nhân này sau phẫu thuật, có 1 bệnh nhân bị đái tháo đường nhiễm toan xeton ngay 1 tháng sau phẫu thuật và phải điều trị luôn bằng insulin, 1 bệnh nhân mất khả năng dung nạp glucose, 1 bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu và 1 bệnh nhân hồi phục hoàn toàn. Theo dõi glucose ở những bệnh nhân CIBS trong khoảng thời gian từ 6 tháng tới 5 năm kể từ khi được chẩn đoán cho thấy: ở thời điểm bệnh nhân trên 2 tuổi, thì 32/54 (59%) có glucose bình thường không phải dùng thuốc và chế độ ăn bình thường [109]. Theo nghiên cứu của Meissner T năm 2003 trên 114 bệnh nhân CIBS, có 63 bệnh nhân phải phẫu thuật, trong đó 3 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy khu trú và những bệnh nhân này không xuất hiện đái tháo đường phụ thuộc insulin; 43 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy 80 - 94% thì có 12 bệnh nhân phải phẫu thuật lại do còn có tình trạng hạ glucose máu và 12 bệnh nhân xuất hiện đái tháo đường phụ thuộc insulin; 17 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy 95% thì có 5/17 (29,4%) phải phẫu thuật lại và những bệnh nhân này xuất hiện đái tháo đường phụ thuộc insulin [49].

Nghiên cứu của De Lonlay Debeney P năm 1999 theo dõi thay đổi glucose lâu dài sau phẫu thuật cho thấy: trong nhóm 22 bệnh nhân chẩn đoán thể khu trú thì có 19 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy khu trú, các bệnh nhân có chế độ ăn bình thường, không có bệnh nhân nào có hạ glucose máu, dung nạp glucose bình thường, không bệnh nhân nào phải phẫu thuật lần 2 và phải điều trị bất cứ thuốc gì trong thời gian theo dõi trung bình 3,6 năm (dao động 0,7 – 8,2 năm). Có 3/22 bệnh nhân trong nhóm này phải cắt tụy gần như toàn bộ, trong đó 1 bệnh nhân bị cắt tụy gần như toàn bộ vì không có phương pháp chẩn đoán hình ảnh được áp dụng ở thời điểm bệnh nhân phẫu thuật, bệnh nhân này bị đái tháo đường lúc 9 tuổi và phải điều trị bằng insulin. Có 2 bệnh nhân khác ban đầu cắt tụy khu trú ở thân và đuôi tụy nhưng sau đó phải cắt tụy lần 2 vì sau phẫu thuật bệnh nhân vẫn còn hạ glucose máu nặng. Cũng trong nghiên cứu này 30 bệnh nhân phải phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ, kết quả là 6 bệnh nhân phải phẫu thuật lại cắt thêm tụy sau 1 – 10 tháng vì những bệnh nhân này vẫn còn hạ glucose máu dai dẳng. Theo dõi trung bình 4,6 năm (dao động từ 0,1 – 13,7 năm) cho thấy 13 bệnh nhân còn tiếp tục hạ glucose máu bao gồm 4/6 bệnh nhân phẫu thuật lần hai, 8/13 bệnh nhân được điều trị bằng glucocorticoids hoặc octreotide nhưng những thuốc này không phải tiếp tục sử dụng trong vòng 3 năm sau phẫu thuật vì phòng hạ glucose máu ban đêm bằng chỉ định bột ngô nguyên chất. Đái tháo đường typ 1 xuất hiện ở 8/30 bệnh nhân: hầu hết (6/8) xảy ra ngay sau phẫu thuật, còn lại 1 bệnh nhân xuất hiện lúc 8 tuổi, 1 bệnh nhân lúc 9 tuổi. 7 bệnh nhân khác có tăng glucose máu sau ăn hoặc kiểm tra thấy dung nạp glucose bất thường nhưng không yêu cầu điều trị bằng insulin và còn lại 2/30 bệnh nhân là không có tăng hay hạ glucose máu sau phẫu thuật. 9/30 bệnh nhân phải điều trị tình trạng suy tụy ngoại tiết [81].

Nghiên cứu của Ludwig A năm 2011 tại Đức cho thấy: theo dõi lâu dài trên các bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ, các bệnh nhân có nguy cơ đái tháo đường sau phẫu thuật, tuổi xuất hiện đái tháo đường trung bình là 7,3 năm (dao động từ 0 – 17,7 năm) [115]. Theo nghiên cứu của Beltrand J năm 2012, trong 47 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy khu trú theo dõi 10 năm, có 1 bệnh nhân (2,1%) hạ glucose máu không dấu hiệu lâm sàng lúc 4 tuổi, có 5/47 (10,6%) có dấu hiệu tăng glucose máu nhẹ và thoáng qua, nhưng HbA1c vẫn trong giới hạn bình thường. Trong 58 bệnh nhân phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ, tỷ lệ tăng glucose máu tăng dần đều theo tuổi và lên đến 100% ở tuổi 13. Tỷ lệ bệnh nhân phải điều trị bằng insulin tăng từ 19% ngay sau phẫu thuật đến 42% khi 8 tuổi và tăng nhanh hơn lên đến 91% khi 14 tuổi [100].

Như vậy, tùy theo bệnh nhân phải phẫu thuật cắt tụy khu trú hay cắt tụy 95% – 98%, mà diễn biến glucose máu kéo dài sau phẫu thuật có thể khác nhau.

- Với bệnh nhân cắt tụy khu trú, theo kết quả của De Lonlay Debeney P và Meissner T thì hầu như các bệnh nhân có tình trạng glucose trở lại bình thường và không phải điều trị gì thêm, chỉ một tỷ lệ nhỏ còn tình trạng hạ glucose máu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3/18 bệnh nhân được phẫu thuật là thể khu trú, chỉ có 2 bệnh nhân được theo dõi thì 1 bệnh nhân glucose máu bình thường và 1 bệnh nhân vẫn còn hạ glucose máu. Với số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn do vậy việc đánh giá tỷ lệ thay đổi glucose sau phẫu thuật là không chính xác. Mặt khác, hiện nay ở Việt Nam chưa thể áp dụng phương pháp chụp cắt lớp đồng vị phóng xạ để xác định chính xác vị trí khu trú tế bào tụy tăng bài tiết insulin bất thường, do vậy tất cả bệnh nhân thể khu trú chỉ được chẩn đoán dựa vào hình ảnh đại thể và hình ảnh mô bệnh học đó đó rất có thể mô tụy khu trú cần cắt bỏ chưa hết hoặc còn có thể còn bỏ sót một ổ khu trú khác ở tụy khiến cho tụy vẫn tiếp tục bài tiết insulin và gây hạ glucose máu sau phẫu thuật.

- Với nhóm bệnh nhân cắt tụy 95% – 98%, theo kết quả của Meissner T 29,4% bệnh nhân còn hạ glucose máu và phải phẫu thuật lại và 29,4% bệnh nhân bị đái tháo đường phụ thuộc insulin; theo De Lonlay Debeney P 13/40 (43,3%) bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu trong thời gian theo dõi trung bình 4,6 năm, 8/30 (26,7%) bệnh nhân bị đái tháo đường phải điều trị bằng insulin, 7/30 (23,3) bệnh nhân có tăng glucose máu nhưng không phải điều trị insulin. Ở nhóm đối tượng này, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có khác biệt: sau phẫu thuật cắt tụy 95% - 98%, tỷ lệ 46,7% bệnh nhân vẫn còn hạ glucose máu, tỷ lệ này cao hơn các tác giả trên. Vấn đề này có thể được lý giải do phần tụy bị CIBS còn sót lại nhiều do đó tỷ lệ bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu sau phẫu thuật còn cao và tỷ lệ tăng glucose máu sau phẫu thuật thấp hơn. Trong số 7/15 bệnh nhân tiếp tục hạ glucose máu sau phẫu thuật, không có trường hợp nào phẫu thuật lại lần 2, các bệnh nhân này vẫn được tiếp tục kiểm soát glucose bằng octreotide và chế độ ăn nhiều glucose. Mặt khác có thể do thời gian theo dõi bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ dài so với các tác giả trên cho nên tỷ lệ thay đổi glucose máu theo dõi lâu dài sau phẫu thuật có thể khác.

4.3.6. Sự phát triển thể chất

4.3.6.1. Sự phát triển về trọng lượng

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.15 chỉ ra sự phát triển trọng lượng của 32 bệnh nhân CIBS sau ra viện, tỷ lệ bệnh nhân bị suy dinh dưỡng từ vừa đến nặng chiếm 3/32 (9,4%), suy dinh dưỡng nhẹ là 1/32 (3,1%) và 28/32 (87,5%) bệnh nhân phát triển trọng lượng bình thường. Không có trường hợp nào xuất hiện béo phì.

Cho tới nay chưa có công trình nào trên thế giới đánh giá về phát triển thể chất trên những bệnh nhân mắc CIBS.

Theo số liệu thống kê về tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em dưới 5 tuổi của Viện Dinh Dưỡng Quốc Gia từ năm 2010 – 2015, tỷ lệ bệnh nhân nhẹ cân chiếm từ 14,1% (2015) đến 17,5% (2010). Trong nghiên cứu, chúng tôi theo dõi 32 bệnh nhân CIBS sau ra viện cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nhẹ cân (nhẹ - nặng) là 12,5%. Như vậy tỷ lệ nhẹ cân ở bệnh nhân bị CIBS tương tự như tỷ lệ nhẹ cân trong quần thể trẻ em dưới 5 tuổi ở Việt Nam. Điều này có thể cho rằng, CIBS không phải là nguyên nhân gây nhẹ cân ở trẻ em.

4.3.6.2. Sự phát triển về chiều cao

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.16 cho thấy: sự phát triển chiều cao của 30 bệnh nhân CIBS sau khi ra viện là 21/30 (70%) bệnh nhân có chiều cao bình thường theo lứa tuổi, 7/30 (23,3%) bệnh nhân có chiều cao giảm nhẹ (2SD → -3SD), và 2/30 (6,7%) bệnh nhân có chiều cao giảm vừa đến nặng (chiều cao \leq - 3SD).

Theo số liệu thống kê về tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em dưới 5 tuổi của Viện Dinh Dưỡng Quốc Gia từ năm 2010 – 2015, tỷ lệ bệnh nhân thấp còi chiếm từ 24,6% (2015) đến 29,3% (2010). Trong nghiên cứu, chúng tôi theo dõi 30 bệnh nhân CIBS sau ra viện thì tỷ lệ bệnh nhân thấp còi (nhẹ - nặng) là 30%. Như vậy tỷ lệ thấp còi ở bệnh nhân bị CIBS tương tự như tỷ lệ thấp còi trong quần thể trẻ em dưới 5 tuổi ở Việt Nam. Điều này có thể cho rằng, CIBS không phải là nguyên nhân gây thấp còi ở trẻ em.

4.3.6.3. Sự phát triển về vòng đầu

Điều được quan tâm nhất trong rối loạn phát triển thể chất là sự phát triển của hộp sọ. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy sự kém phát triển hộp sọ thường xảy ra thứ phát sau sự kém phát triển của não. Hộp sọ nhỏ phản ánh đến quá trình chậm phát triển tâm thần – vận động của bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở biểu đồ 3.17 cho thấy: theo dõi sự phát triển

vòng đầu của 25 bệnh nhân CIBS sau ra viện thì có tới 7/25 (28%) bệnh nhân có vòng đầu nhỏ hơn bình thường theo tuổi, 2/25 (8%) bệnh nhân có vòng đầu to so với tuổi

Theo nghiên cứu của Kumaran A trên 5 bệnh nhân CIBS thì mặc dù hình ảnh MRI sọ não là bình thường, nhưng có sự giảm chu vi vòng đầu 3/5 (60%), điều đó phản ánh khá chính xác về mức độ tổn thương não và ức chế sự phát triển của não [121].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi về đánh giá theo dõi phát triển vòng đầu cũng phản ánh đúng với mức độ tổn thương não do hậu quả của hạ glucose nặng, kéo dài lúc sơ sinh.

4.3.7. Sự phát triển tâm thần vận động sau ra viện

4.3.7.1. Phát triển tâm thần vận động chung

Với kết quả nghiên cứu ở bảng 3.14, theo dõi đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động 27 bệnh nhân khi được chẩn đoán và điều trị CIBS sau ra viện thì 33,3% bệnh nhân có dấu hiệu chậm phát triển nặng, khoảng 40,7% bệnh nhân có dấu hiệu chậm phát triển vừa và nhẹ. Chỉ 26% bệnh nhân có sự phát triển tâm thần – vận động bình thường.

Thương tổn não nặng là một di chứng của tình trạng hạ glucose máu nặng và kéo dài, ở giai đoạn sơ sinh có thể có dấu hiệu hôn mê và/hoặc trạng thái co giật [8]. Hạ glucose máu do CIBS là một dạng hạ glucose máu có nguy cơ cao ảnh hưởng tới chậm phát triển tâm thần - vận động và động kinh [105]. Hạ glucose máu dai dẳng, kéo dài từ 5 ngày trở lên là tăng nguy cơ bại não, chậm phát triển tâm thần và điểm trí tuệ thấp ở 18 tháng tuổi [111].

Theo nghiên cứu Meissner T, theo dõi lâu dài 114 bệnh nhân bị CIBS, các bệnh nhân đã xuất hiện dấu hiệu lâm sàng ngay thời kỳ sơ sinh thì tỷ lệ

chậm phát triển tâm thần - vận động nhẹ là 20% và mức độ nặng là 14%, động kinh là 22% [49]. Nghiên cứu của Avatapalle H.B, đánh giá sự phát triển về thần kinh trên 67 bệnh nhân CIBS cho thấy: 26/67 (38,8%) bệnh nhân có phát triển thần kinh bất thường, trong đó 8/67 (11,9%) bệnh nhân chậm phát triển mức độ nhẹ và 18/67 (26,8%) chậm phát triển mức độ nặng. Hạ glucose máu xuất hiện sớm và nặng có thể ảnh hưởng nghiêm trọng tới sự phát triển thần kinh sau này [4]. Nghiên cứu của Menni F năm 2001 trên 90 bệnh nhân CIBS cho thấy: 26% bệnh nhân chậm phát triển từ vừa đến nặng, trong đó 8% chậm phát triển mức độ nặng và 16% chậm phát triển mức độ trung bình [105].

Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân bị chậm phát triển tâm thần – vận động mức độ từ nhẹ đến nặng trong nghiên cứu chúng tôi là 74% cao hơn hẳn so với kết quả trong nghiên cứu của Meissner T (34%), Avatapalle H.B (38,8%), Menni F (26%).

Glucose là nguồn năng lượng chính, quan trọng cho sự phát triển nhanh của não bộ trong suốt giai đoạn sơ sinh, nó có vai trò thiết yếu cho não đảm bảo chức năng [122],[123].

Với bệnh nhân CIBS, glucose máu hạ, đặc biệt hạ thấp $< 1\text{mmol/l}$ là rất nguy hiểm cho hoạt động của não bộ. Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.3, nồng độ glucose máu rất thấp, trung bình $0,8 \pm 0,8 \text{ mmol/l}$, mặt khác bệnh nhân của chúng tôi thường được chuyển từ tuyến cơ sở lên, nên thời gian hạ glucose thường kéo dài trước khi đến viện. Do vậy, nguy cơ tổn thương não rất cao, gây ra co giật, ảnh hưởng tới sự phát triển tâm thần – vận động và di chứng thần kinh không hồi phục. Đó là lý do khiến tỷ lệ để lại di chứng về chậm phát triển tâm thần – vận động của bệnh nhân CIBS trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác. Kết quả này, một lần

nữa khẳng định: hạ glucose máu do CIBS là một bệnh lý nhi khoa nguy hiểm vì nó thường gây ra di chứng về não khiến khoảng 3/4 bệnh nhân mắc bệnh bị chậm phát triển tâm thần – vận động từ vừa đến nặng.

4.3.7.2. Phát triển tâm thần - vận động ở từng lĩnh vực

Từ kết quả đánh giá mức độ phát triển tâm thần – vận động bằng trắc nghiệm Denver ở từng lĩnh vực riêng biệt trong bảng 3.15, chúng tôi nhận thấy mức độ chậm phát triển từ nhẹ đến nặng ở cả bốn lĩnh vực đều gần như tương đương. Ở lĩnh vực cá nhân – xã hội có 33,4% chậm nặng, 22,2% chậm vừa, 22,2% chậm nhẹ và 22,2% là bình thường. Ở lĩnh vực vận động tinh tế có 29,6% chậm nặng, 11,1% chậm vừa, 3,7% chậm nhẹ và 55,6% là bình thường. Ở lĩnh vực vận động thô sơ có 33,3% chậm nặng, 11,1% chậm vừa, 11,1% chậm nhẹ và 44,5% là bình thường. Ở lĩnh vực ngôn ngữ có 33,3% chậm nặng, 18,5% chậm vừa, 11,1% chậm nhẹ và 37,1% là bình thường

Theo nghiên cứu của Kumaran A năm 2010, khi đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động trong 5 bệnh nhân CIBS thì 2/5 (40%) chậm phát triển ngôn ngữ [121]. Theo nghiên cứu của Avatapalle H.B, chậm phát triển ngôn ngữ mức độ nhẹ có 7/67 (10,4%) bệnh nhân, chậm phát triển ngôn ngữ mức độ nặng có 18/67 (26,9%) bệnh nhân [4]. Những bệnh nhân có CIBS dai dẳng gây ra hậu quả là phát triển thần kinh bất thường và có xu hướng chậm phát triển về vận động và ngôn ngữ ở giai đoạn sớm của thời kỳ thơ ấu [8]. Tỷ lệ chậm phát triển có thể gặp 26 – 44% [49],[105],[115]. Trong nghiên cứu của Mazor – Aronovitch K, khi so sánh, đánh giá về hậu quả phát triển thần kinh ở bệnh nhân bú mẹ và bệnh nhân ở tuổi học đường trên các bệnh nhân bị CIBS cho thấy: những bệnh nhân CIBS có tỷ lệ cao cần được điều trị hỗ trợ về phát triển tâm thần - vận động (vật lý trị liệu, giáo dục, điều trị về phát âm, ngôn ngữ) so với nhóm chứng, tuy nhiên những vấn đề này thường là nhẹ. Trong nghiên

cứu tác giả thấy ở tuổi bú mẹ và tiền học đường thì 4/21 (19%) bệnh nhân có giảm trương lực cơ, 8/21 (38%) bệnh nhân có rối loạn vận động tinh tế, 3/21 (14%) bệnh nhân có rối loạn ngôn ngữ, 8/21 (38%) bệnh nhân có rối loạn vận động thô. Ở tuổi học đường thì 6/21 (29%) bệnh nhân có sức học kém, 19% bệnh nhân có vấn đề về kỹ năng xã hội và 10% bệnh nhân có rối loạn hành vi. Hầu hết những vấn đề về vận động thô được cải thiện ở tuổi học đường [111].

Như vậy, kết quả nghiên cứu về bốn lĩnh vực chủ yếu của trắc nghiệm Denver cho kết quả tương tự như của các tác giả ở trên: các bệnh nhân bị CIBS đều có chậm phát triển tâm thần – vận động ở cả 4 lĩnh vực từ nhẹ đến nặng.

4.3.7.3. Mối liên quan đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng với sự phát triển tâm thần - vận động

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.16, để đánh giá ảnh hưởng của các dấu hiệu lâm sàng và điều trị tới sự phát triển tâm thần - vận động thì: việc đáp ứng hay không đáp ứng với diazoxide, bệnh nhân phải phẫu thuật hay không, mức độ hạ glucose khi vào viện, cân nặng khi sinh, tuổi phẫu thuật không có ảnh hưởng tới sự chậm phát triển tâm thần - vận động.

Nghiên cứu của Meissner T năm 2003 theo dõi lâu dài 114 bệnh nhân bị CIBS cho thấy: cân nặng khi sinh, mức độ hạ glucose khi vào viện, tuổi phẫu thuật, đáp ứng với diazoxide hay không đáp ứng với diazoxide, không có ảnh hưởng đến sự chậm phát triển tâm thần - vận động [49]. Nghiên cứu của Faletra F năm 2013 cho thấy: mức độ chậm phát triển tâm thần - vận động không liên quan chặt chẽ với tuổi chẩn đoán, mức độ hạ glucose hoặc do đột biến hay không đột biến gen [19]. Theo Avatapalle H.B, khi nghiên cứu ảnh hưởng của tuổi xuất hiện, nồng độ insulin, nồng độ glucose khi chẩn đoán, tốc độ truyền glucose, liều lượng diazoxide tối đa giữa 2 nhóm có phát triển thần kinh bất thường và nhóm phát triển thần kinh bình thường thì không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [4].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự như kết quả của Meissner T; Faletra F; Avatapalle H.B; các dấu hiệu lâm sàng như đáp ứng hay không đáp ứng với diazoxide, glucose máu khi vào viện, cân nặng khi sinh và tuổi phẫu thuật không liên quan chặt chẽ với sự phát triển tâm thần – vận động.

4.3.7.4. Đánh giá sự phát triển tâm thần - vận động trong nhóm bệnh nhân phẫu thuật

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.18 cho thấy: trong nhóm bệnh nhân phẫu thuật, tỷ lệ bệnh nhân chậm phát triển tâm thần - vận động nặng là 33,3%, vừa và nhẹ là 1/3 số bệnh nhân, phát triển bình thường là 33,3%. Trong nhóm bệnh nhân không phẫu thuật, tỷ lệ bệnh nhân chậm phát triển tâm thần - vận động nặng là 33,3%, vừa là 41,7%, nhẹ là 8,3%, phát triển bình thường là 16,7%. Sự khác nhau về phát triển trong 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nghiên cứu của Menni F về chậm phát triển tâm thần – vận động sau phẫu thuật cho thấy: trong nhóm bệnh nhân phải phẫu thuật có 17,5% chậm phát triển vừa, 14,3% chậm phát triển nặng và 68,2% là bệnh nhân bình thường hoặc chậm phát triển nhẹ. Trong nhóm không phẫu thuật có 16% chậm phát triển vừa, 4% chậm phát triển mức độ nặng và 80% là bệnh nhân bình thường hoặc chậm phát triển nhẹ [105]. Nghiên cứu Meissner T năm 2003 theo dõi lâu dài 114 bệnh nhân bị CIBS cho thấy: điều trị bằng phẫu thuật hay điều trị nội khoa không có ảnh hưởng đến sự chậm phát triển tâm thần - vận động [49].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với Meissner T, Menni F: phẫu thuật hay không, không ảnh hưởng tới sự phát triển tâm thần – vận động. Trẻ em là cơ thể chưa trưởng thành, đặc biệt là sự phát triển não bộ

trong 3 năm đầu, những bệnh nhân của chúng tôi chưa được theo dõi đủ kéo dài, do vậy cần theo dõi sau điều trị kéo dài hơn để cho kết quả chính xác hơn.

4.3.8. Động kinh

4.3.8.1. Mối liên quan giữa phẫu thuật với động kinh

Theo nghiên cứu của Kumaran A trên 5 bệnh nhân CIBS, trong quá trình theo dõi, khi làm điện não đồ thì tất cả đều có sóng điện não bất thường, trong đó có 3/5 (60%) bị động kinh và phải dùng thuốc kháng động kinh [121]. Menni F, khi nghiên cứu trên 90 bệnh nhân bị CIBS thì gặp 16/90 (17,8%) bệnh nhân bị động kinh. So sánh tỷ lệ động kinh ở nhóm điều trị nội khoa là 11% với nhóm phẫu thuật là 24,5% thì sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [105].

Ở biểu đồ 3.19 chúng tôi đã tiến hành so sánh 1 nhóm gồm 17 bệnh nhân được phẫu thuật và 15 bệnh nhân không phẫu thuật để đánh giá động kinh. Nhóm phải phẫu thuật có tỷ lệ bệnh nhân có sóng điện não đồ bất thường (47,1%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không phải phẫu thuật (6,7%). Tỷ lệ bệnh nhân bình thường ở nhóm không phẫu thuật (80%) cao hơn rất nhiều so với nhóm phẫu thuật (47,1%). Nhưng tỷ lệ bệnh nhân bị động kinh trong nhóm không phẫu thuật (13,3%) cao hơn so với nhóm phẫu thuật (5,8%), điều này có thể do thời gian theo dõi của nghiên cứu này chưa đủ dài, nên số bệnh nhân có thay đổi sóng điện não đồ chưa có biểu hiện động kinh trên lâm sàng. Chúng tôi sẽ tiến hành theo dõi lâu dài hơn để phản ánh chính xác tỷ lệ bệnh nhân bị động kinh trên lâm sàng.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Menni F, Kumaran A là tỷ lệ bệnh nhân có sóng điện não bất thường trong nhóm phẫu thuật cao hơn so với nhóm không phẫu thuật.

4.3.8.2. *Đánh giá mối liên quan thể tổn thương giải phẫu bệnh với động kinh*

Kết quả nghiên cứu ở biểu đồ 3.20 cho thấy: trên những bệnh nhân phải phẫu thuật có tổn thương thể lan tỏa, tỷ lệ bệnh nhân bị động kinh là 7,1%, không có động kinh nhưng thay đổi hình ảnh điện não đồ là 42,9%, có 50% hoàn toàn bình thường. Ngược lại, trên những bệnh nhân phải phẫu thuật có tổn thương thể khu trú, không có bệnh nhân nào bị động kinh, nhưng thay đổi hình ảnh điện não đồ là 50%, có 50% hoàn toàn bình thường. Sự ảnh hưởng tới động kinh trong 2 nhóm phẫu thuật và không phẫu thuật là khác nhau không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nghiên cứu của Menni F đã tiến hành trên 90 bệnh nhân bị CIBS có 63 bệnh nhân phải phẫu thuật, trong đó 34 bệnh nhân có tổn thương lan tỏa và 29 bệnh nhân có tổn thương khu trú. Tỷ lệ bị động kinh trong nhóm tổn thương lan tỏa là 8/34 (24%) và khu trú là 5/29 (17%), khác biệt không có ý nghĩa thống kê [105].

Như vậy, kết quả của chúng tôi tương tự như của Menni F, dù bệnh nhân bị bệnh dạng tổn thương lan tỏa hay khu trú, tỷ lệ động kinh gặp trong 2 nhóm không có sự khác biệt, nhưng tỷ lệ động kinh trong nhóm lan tỏa của chúng tôi là 7,1% thấp hơn so với 24% của Menni F. Chúng tôi còn gặp tới 42,9% bệnh nhân có thay đổi sóng điện não, đây là một dạng bất thường của thần kinh, tuy nhiên do không có biểu hiện động kinh trên lâm sàng nên chưa được chẩn đoán động kinh, số bệnh nhân này cần theo dõi thêm để phát hiện sớm động kinh. Nghiên cứu của Kumaran A năm 2010 cho thấy tổn thương não đáng kể khi bệnh nhân bị hạ glucose máu, dẫn đến co giật và hậu quả là bệnh nhân chậm phát triển tâm thần - vận động mặc dù được chẩn đoán sớm. Giai đoạn đầu thì chỉ có dấu hiệu co giật vài tuần đến vài tháng sau khi tổn thương não ban đầu và tiến triển trở thành động kinh ở giai đoạn sau [121].

Ngược lại, trong nhóm khu trú chúng tôi có 2 bệnh nhân được theo dõi, trong đó 1 bệnh nhân bị thay đổi sóng điện não nhưng không động kinh và 1 bệnh nhân bình thường, tỷ lệ gặp động kinh thấp hơn rất nhiều so với nghiên cứu của Menni F (17%). Sự khác nhau trên có thể do số lượng bệnh nhân trong nhóm này được theo dõi là quá ít nên không đại diện cho nhóm bệnh nhân.

4.3.9. Hình ảnh MRI của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

Theo kết quả nghiên cứu ở bảng 3.17, theo dõi chụp cộng hưởng từ sọ não ở những bệnh nhân CIBS cho thấy tỷ lệ bệnh nhân bị tổn thương não rất cao (29,6% tổn thương não chất trắng và 14,8% có teo não). 55,6% não bình thường trên MRI.

Thay đổi hình ảnh bệnh học của tổn thương não do hạ glucose máu sơ sinh bao gồm phù tế bào neuron thần kinh, chết tế bào não, teo cuộn não, thoái hóa myelin chất trắng [111]. Tổn thương não do hạ glucose máu sơ sinh có xu hướng bị ảnh hưởng nhiều ở vùng đỉnh chẩm trên hình ảnh MRI [76].

Nghiên cứu của Kumaran A năm 2010, tiến hành trên 5 bệnh nhân CIBS, theo dõi chụp MRI sọ não cho thấy chỉ có 1 bệnh nhân có hình ảnh MRI bất thường là tổn thương vùng chẩm phải [121].

Quá trình myelin hóa của não trẻ chưa trưởng thành, do vậy có thể vào thời điểm chụp MRI sọ não, chưa thấy tổn thương. Do đó, để có kết quả chính xác hơn cần tiến hành chụp lại MRI sọ não khi bệnh nhân > 2 tuổi.

Nghiên cứu của Avatapalle H.B, chụp MRI sọ não trên 15 bệnh nhân CIBS chậm phát triển tâm thần – vận động nặng và co giật cho thấy hình ảnh tổn thương sọ não đáng kể bao gồm (tổn thương vùng đỉnh, chẩm, teo não chất trắng gặp 11/15 (73%) [4].

Như vậy, kết quả của chúng tôi cho thấy khoảng 50% bệnh nhân có hình ảnh tổn thương não trên MRI, các hình thái tổn thương là teo não, tổn thương chất trắng thấp hơn nghiên cứu của Avatapalle H.B (73%). Có sự khác nhau này là do số bệnh nhân chụp MRI trong nghiên cứu của Avatapalle H.B chỉ tiến hành trên bệnh nhân chậm phát triển tâm thần – vận động nặng và có co giật, trong khi đó nhóm bệnh nhân của chúng tôi là tất cả những bệnh nhân được khám lại và chụp MRI, không phân biệt có hay không chậm phát triển tâm thần – vận động. Thời gian theo dõi bệnh nhân của chúng tôi còn ngắn nên có những tổn thương đang tiến triển nhưng không phát hiện được trên MRI ở thời điểm chụp, do vậy cần theo dõi đánh giá lại theo thời gian.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 58 bệnh nhân CIBS, chúng tôi rút ra những kết luận như sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

- Tuổi xuất hiện bệnh là rất sớm, đa số biểu hiện trong ngày đầu tiên sau sinh.
- Dấu hiệu lâm sàng không đặc hiệu. Dấu hiệu lâm sàng hay gặp là bú kém, li bì, rậm lông tai, tím tái, thở rên, co giật.
- Tốc độ truyền glucose rất cao, trung bình là 14,1 mg/kg/phút.
- Nồng độ glucose máu khi vào viện rất thấp, trung bình là 0,8 mmol/l. Nồng độ insulin trung bình khi hạ glucose máu là 233,8 pmol/l. Nồng độ C – peptid trung bình là 1,8 nmol/l.

2. Kết quả phát hiện đột biến gen *ABCC8*, *KCNJ11* gây ra bệnh cường insulin bẩm sinh

- Tỷ lệ phát hiện đột biến gen là 58,7% và 41,3% không tìm thấy đột biến.
- Tỷ lệ do đột biến gen *ABCC8* chiếm 54,3%, *KCNJ11* 4,3%.
- Phát hiện được 6 đột biến mới chưa từng được phát hiện trước đây.
- Các dạng đột biến gen *ABCC8*: Đột biến di truyền từ bố chiếm tỷ lệ cao nhất 52%, đột biến đồng hợp tử 20%, dị hợp tử kép 24%, đột biến di truyền từ mẹ 4%.

3. Kết quả điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

- Tỷ lệ sống ra viện là 89,7% và 10,3% tử vong
- Đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (*ABCC/KCNJ11*) có 96,3% không đáp ứng với diazoxide. Nhóm bệnh nhân không tìm thấy đột biến gen có 93,8% đáp ứng với diazoxide.
- 100% đột biến đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép của gen *ABCC8* không đáp ứng diazoxide. Đột biến di truyền từ bố của gen *ABCC8* có 93,3% không đáp ứng với diazoxide.

- Theo dõi glucose máu lâu dài sau ra viện

Ở nhóm không phẫu thuật, 64,3% bệnh nhân có glucose bình thường sau ra viện; 35,7% tiếp tục hạ glucose máu. Ở nhóm phẫu thuật cắt tụy gần như toàn bộ 46,7% bệnh nhân có glucose máu bình thường, 46,7% tiếp tục hạ glucose máu và 6,6% có đái tháo đường. Ở nhóm phẫu thuật cắt tụy khú trú có 2 bệnh nhân được theo dõi, thì một bệnh nhân có glucose máu bình thường, một bệnh nhân còn hạ glucose máu.

- Di chứng thần kinh: 33,3% bệnh nhân chậm phát triển nặng, 40,7% chậm phát triển vừa và nhẹ; 52,9% bệnh nhân trong nhóm phẫu thuật và 20% trong nhóm không phẫu thuật có sóng điện não bất thường.

KIẾN NGHỊ

- Bệnh nhân sơ sinh có hiện tượng hạ glucose máu nặng, dai dẳng, và xảy ra trên bệnh nhân có cân nặng lớn khi sinh thì phải nghĩ đến CIBS.
- Tất cả bệnh nhân và bố mẹ bệnh nhân cần được tiến hành phân tích gen tìm đột biến từ đó có kế hoạch điều trị hợp lý.
- Cần triển khai kỹ thuật chụp cắt lớp phóng xạ ^{18}F - DOPA PET/CT để chẩn đoán phân biệt thể khu trú hay lan tỏa.
- Cần tiếp tục theo dõi lâu dài những bệnh nhân CIBS về sự phát triển thể chất, kiểm soát glucose máu, phát triển tâm thần – vận động, động kinh.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Đặng Ánh Dương, Vũ Chí Dũng, Nguyễn Phú Đạt, Nguyễn Thanh Liêm (2012). “Cường insulin bẩm sinh nặng ở bệnh nhân sơ sinh”. Báo cáo ca bệnh nhân. *Tạp chí thông tin y dược*, Bộ Y Tế, số 7, tr. 34 – 37.
2. Đặng Ánh Dương, Vũ Chí Dũng, Cán Thị Bích Ngọc, Nguyễn Phú Đạt, Trần Minh Điền (2014). “Di truyền phân tử, tương quan kiểu gen – kiểu hình của bệnh cường insulin bẩm sinh”. *Tạp chí nghiên cứu y học*. Tập 89, số 4, tr. 31 – 38.
3. Đặng Ánh Dương, Nguyễn Phú Đạt, Vũ Chí Dũng, (2016). “Kết quả kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân cường insulin bẩm sinh ở trẻ em”. *Tạp chí Y học Việt Nam*. Tập 446, số 2, tr. 59 – 64.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Stanley C. A. (2016). Perspective on the Genetics and Diagnosis of Congenital Hyperinsulinism Disorders. *J Clin Endocrinol Metab*, 101 (3), 815-826.
2. Hussain K., Blankenstein O., De Lonlay P. et al (2007). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: biochemical basis and the importance of maintaining normoglycaemia during management. *Arch Dis Child*, 92 (7), 568-570.
3. Senniappan S., Shanti B., James C. et al (2012). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis*, 35 (4), 589-601.
4. Avatapalle H. B., Banerjee I., Shah S. et al (2013). Abnormal Neurodevelopmental Outcomes are Common in Children with Transient Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4, 60.
5. Bellanne-Chantelot C., Saint-Martin C., Ribeiro M. J. et al (2010). ABCC8 and KCNJ11 molecular spectrum of 109 patients with diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*, 47 (11), 752-759.
6. James C., Kapoor R. R., Ismail D. et al (2009). The genetic basis of congenital hyperinsulinism. *J Med Genet*, 46 (5), 289-299.
7. Hardy O. T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J. R. et al (2007). Diagnosis and localization of focal congenital hyperinsulinism by 18F-fluorodopa PET scan. *J Pediatr*, 150 (2), 140-145.
8. Arnoux J. B., Verkarre V., Saint-Martin C. et al (2011). Congenital hyperinsulinism: current trends in diagnosis and therapy. *Orphanet J Rare Dis*, 6, 63.

9. Dunne M. J., Cosgrove K. E., Shepherd R. M. et al (2004). Hyperinsulinism in infancy: from basic science to clinical disease. *Physiol Rev*, 84 (1), 239-275.
10. Faustino E. V., Hirshberg E. L., Bogue C. W. (2012). Hypoglycemia in critically ill children. *J Diabetes Sci Technol*, 6 (1), 48-57.
11. Najati N., Saboktakin L. (2011). Prevalence and underlying etiologies of neonatal hypoglycemia. *Pak J Biol Sci*, 13 (15), 753-756.
12. Phạm Thị Minh Đức. (2005). Tuyển tập nội tiết. *Sinh Lý Học tập 2*, NXB Y học, Hà Nội, 2, 96 -108.
13. Sperling M. A. (2011). Hypoglycemia. *Nelson textbook of pediatrics*, 19 th, Elsevier saunders, in the United State of American, 521 - 531.
14. Huopio H., Shyng S. L., Otonkoski T. et al (2002). K(ATP) channels and insulin secretion disorders. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283 (2), E207-216.
15. Kane C., Shepherd R. M., Squires P. E. et al (1996). Loss of functional KATP channels in pancreatic beta-cells causes persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Nat Med*, 2 (12), 1344-1347.
16. Nessa A., Rahman S. A., Hussain K. (2016). Hyperinsulinemic Hypoglycemia - The Molecular Mechanisms. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 7, 29.
17. Snider K. E., Becker S., Boyajian L. et al (2013). Genotype and phenotype correlations in 417 children with congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (2), E355-363.
18. Sang Y., Xu Z., Liu M. et al (2014). Mutational analysis of ABCC8, KCNJ11, GLUD1, HNF4A and GCK genes in 30 Chinese patients with congenital hyperinsulinism. *Endocr J*, 61 (9), 901-910.

19. Faletra F., Athanasakis E., Morgan A. et al (2013). Congenital hyperinsulinism: clinical and molecular analysis of a large Italian cohort. *Gene*, 521 (1), 160-165.
20. Marquard J., Palladino A. A., Stanley C. A. et al (2011). Rare forms of congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*, 20 (1), 38-44.
21. Stanley C. A. (2004). Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome: insights into the regulatory role of glutamate dehydrogenase in ammonia metabolism. *Mol Genet Metab*, 81 Suppl 1, S45-51.
22. Christesen H. B., Tribble N. D., Molven A. et al (2008). Activating glucokinase (GCK) mutations as a cause of medically responsive congenital hyperinsulinism: prevalence in children and characterisation of a novel GCK mutation. *Eur J Endocrinol*, 159 (1), 27-34.
23. Ledermann H. M. (1995). Is maturity onset diabetes at young age (MODY) more common in Europe than previously assumed? *Lancet*, 345 (8950), 648.
24. Senniappan S., Arya V. B., Hussain K. (2013). The molecular mechanisms, diagnosis and management of congenital hyperinsulinism. *Indian J Endocrinol Metab*, 17 (1), 19-30.
25. Aguilar-Bryan L., Nichols C. G., Wechsler S. W. et al (1995). Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion. *Science*, 268 (5209), 423-426.
26. Inagaki N., Gono T., Clement J. P. t. et al (1995). Reconstitution of IKATP: an inward rectifier subunit plus the sulfonylurea receptor. *Science*, 270 (5239), 1166-1170.
27. Glaser B., Kesavan P., Heyman M. et al (1998). Familial hyperinsulinism caused by an activating glucokinase mutation. *N Engl J Med*, 338 (4), 226-230.

28. Dunne M. J., Kane C., Shepherd R. M. et al (1997). Familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy and mutations in the sulfonylurea receptor. *N Engl J Med*, 336 (10), 703-706.
29. Kane C., Lindley K. J., Johnson P. R. et al (1997). Therapy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. Understanding the responsiveness of beta cells to diazoxide and somatostatin. *J Clin Invest*, 100 (7), 1888-1893.
30. Shyng S. L., Ferrigni T., Shepard J. B. et al (1998). Functional analyses of novel mutations in the sulfonylurea receptor 1 associated with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Diabetes*, 47 (7), 1145-1151.
31. Nestorowicz A., Inagaki N., Gono T. et al (1997). A nonsense mutation in the inward rectifier potassium channel gene, Kir6.2, is associated with familial hyperinsulinism. *Diabetes*, 46 (11), 1743-1748.
32. Thomas P., Ye Y., Lightner E. (1996). Mutation of the pancreatic islet inward rectifier Kir6.2 also leads to familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *Hum Mol Genet*, 5 (11), 1809-1812.
33. Deloukas P., Dauwerse J. G., Moschonas N. K. et al (1993). Three human glutamate dehydrogenase genes (GLUD1, GLUDP2, and GLUDP3) are located on chromosome 10q, but are not closely physically linked. *Genomics*, 17 (3), 676-681.
34. MacMullen C., Fang J., Hsu B. Y. et al (2001). Hyperinsulinism/hyperammonemia syndrome in children with regulatory mutations in the inhibitory guanosine triphosphate-binding domain of glutamate dehydrogenase. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (4), 1782-1787.

35. Hussain K. (2008). Diagnosis and management of hyperinsulinaemic hypoglycaemia of infancy. *Horm Res*, 69 (1), 2-13.
36. Froguel P., Zouali H., Vionnet N. et al (1993). Familial hyperglycemia due to mutations in glucokinase. Definition of a subtype of diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 328 (10), 697-702.
37. Njolstad P. R., Sovik O., Cuesta-Munoz A. et al (2001). Neonatal diabetes mellitus due to complete glucokinase deficiency. *N Engl J Med*, 344 (21), 1588-1592.
38. Vredendaal P. J., van den Berg I. E., Malingre H. E. et al (1996). Human short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase: cloning and characterization of the coding sequence. *Biochem Biophys Res Commun*, 223 (3), 718-723.
39. Li C., Chen P., Palladino A. et al (2010). Mechanism of hyperinsulinism in short-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency involves activation of glutamate dehydrogenase. *J Biol Chem*, 285 (41), 31806-31818.
40. Clayton P. T., Eaton S., Aynsley-Green A. et al (2001). Hyperinsulinism in short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency reveals the importance of beta-oxidation in insulin secretion. *J Clin Invest*, 108 (3), 457-465.
41. Flanagan S. E., Kapoor R. R., Hussain K. (2010). Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Semin Pediatr Surg*, 20 (1), 13-17.
42. Molven A., Matre G. E., Duran M. et al (2004). Familial hyperinsulinemic hypoglycemia caused by a defect in the SCHAD enzyme of mitochondrial fatty acid oxidation. *Diabetes*, 53 (1), 221-227.

43. Otonkoski T., Jiao H., Kaminen-Ahola N. et al (2007). Physical exercise-induced hypoglycemia caused by failed silencing of monocarboxylate transporter 1 in pancreatic beta cells. *Am J Hum Genet*, 81 (3), 467-474.
44. Zhao C., Wilson M. C., Schuit F. et al (2001). Expression and distribution of lactate/monocarboxylate transporter isoforms in pancreatic islets and the exocrine pancreas. *Diabetes*, 50 (2), 361-366.
45. Gupta R. K., Vatamaniuk M. Z., Lee C. S. et al (2005). The MODY1 gene HNF-4alpha regulates selected genes involved in insulin secretion. *J Clin Invest*, 115 (4), 1006-1015.
46. Gonzalez-Barroso M. M., Giurgea I., Bouillaud F. et al (2008). Mutations in UCP2 in congenital hyperinsulinism reveal a role for regulation of insulin secretion. *PLoS One*, 3 (12), e3850.
47. Chan C. B., De Leo D., Joseph J. W. et al (2001). Increased uncoupling protein-2 levels in beta-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action. *Diabetes*, 50 (6), 1302-1310.
48. Arnoux J. B., de Lonlay P., Ribeiro M. J. et al (2010). Congenital hyperinsulinism. *Early Hum Dev*, 86 (5), 287-294.
49. Meissner T., Wendel U., Burgard P. et al (2003). Long-term follow-up of 114 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*, 149 (1), 43-51.
50. Rozenkova K., Guemes M., Shah P. et al (2015). The Diagnosis and Management of Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 7 (2), 86-97.
51. Glaser B. (1993). Familial Hyperinsulinism. *GeneReviews(R)*, Seattle (WA),

52. de Lonlay P., Fournet J. C., Touati G. et al (2002). Heterogeneity of persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia. A series of 175 cases. *Eur J Pediatr*, 161 (1), 37-48.
53. Aynsley-Green A., Hussain K., Hall J. et al (2000). Practical management of hyperinsulinism in infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 82 (2), F98-F107.
54. Glaser B., Landau H., Permutt M. A. (1999). Neonatal Hyperinsulinism. *Trends Endocrinol Metab*, 10 (2), 55-61.
55. Service F. J., O'Brien P. C., McMahon M. M. et al (1993). C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 76 (3), 655-659.
56. Yorifuji T., Masue M., Nishibori H. (2014). Congenital hyperinsulinism: global and Japanese perspectives. *Pediatr Int*, 56 (4), 467-476.
57. So A. I., Levitt R. J., Eigl B. et al (2008). Insulin-like growth factor binding protein-2 is a novel therapeutic target associated with breast cancer. *Clin Cancer Res*, 14 (21), 6944-6954.
58. Finegold D. N., Stanley C. A., Baker L. (1980). Glycemic response to glucagon during fasting hypoglycemia: an aid in the diagnosis of hyperinsulinism. *J Pediatr*, 96 (2), 257-259.
59. Giurgea I., Bellanne-Chantelot C., Ribeiro M. et al (2006). Molecular mechanisms of neonatal hyperinsulinism. *Horm Res*, 66 (6), 289-296.
60. Monogenic Disorders of Insulin Secretion (2012). Congenital Hyperinsulinism and Neonatal Diabetes March 15–16, 2012 Faculty Synopses. *Pediatr Diabetes*, 13 (4), 344-368.

61. Yorifuji T., Kawakita R., Nagai S. et al (2011). Molecular and clinical analysis of Japanese patients with persistent congenital hyperinsulinism: predominance of paternally inherited monoallelic mutations in the KATP channel genes. *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (1), E141-145.
62. Kapoor R. R., Flanagan S. E., James C. et al (2009). Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*, 94 (6), 450-457.
63. Ribeiro M. J., De Lonlay P., Delzescaux T. et al (2005). Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med*, 46 (4), 560-566.
64. Treglia G., Mirk P., Giordano A. et al (2012). Diagnostic performance of fluorine-18-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in diagnosing and localizing the focal form of congenital hyperinsulinism: a meta-analysis. *Pediatr Radiol*, 42 (11), 1372-1379.
65. Hardy O. T., Hernandez-Pampaloni M., Saffer J. R. et al (2007). Accuracy of [18F]fluorodopa positron emission tomography for diagnosing and localizing focal congenital hyperinsulinism. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (12), 4706-4711.
66. Pierro A., Nah S. A. (2011). Surgical management of congenital hyperinsulinism of infancy. *Semin Pediatr Surg*, 20 (1), 50-53.
67. Bufler P., Ehringhaus C., Koletzko S. (2001). Dumping syndrome: a common problem following Nissen fundoplication in young children. *Pediatr Surg Int*, 17 (5-6), 351-355.
68. Palladino A. A., Sayed S., Levitt Katz L. E. et al (2009). Increased glucagon-like peptide-1 secretion and postprandial hypoglycemia in children after Nissen fundoplication. *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (1), 39-44.

69. Munns C. F., Batch J. A. (2001). Hyperinsulinism and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 84 (1), F67-69.
70. Tucker O. N., Crotty P. L., Conlon K. C. (2006). The management of insulinoma. *Br J Surg*, 93 (3), 264-275.
71. Ismail D., Hussain K. (2010). Role of 18F-DOPA PET/CT imaging in congenital hyperinsulinism. *Rev Endocr Metab Disord*, 11 (3), 165-169.
72. Delonlay P., Simon A., Galmiche-Rolland L. et al (2007). Neonatal hyperinsulinism: clinicopathologic correlation. *Hum Pathol*, 38 (3), 387-399.
73. Burns C. M., Rutherford M. A., Boardman J. P. et al (2008). Patterns of cerebral injury and neurodevelopmental outcomes after symptomatic neonatal hypoglycemia. *Pediatrics*, 122 (1), 65-74.
74. Inder T. (2008). How low can I go? The impact of hypoglycemia on the immature brain. *Pediatrics*, 122 (2), 440-441.
75. Jean-Baptiste Arnoux, Cécile Saint-Martin, Françoise Montravers et al (2014). An update on congenital hyperinsulinism: advances in diagnosis and management. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2 (8), 779-795.
76. Vora S., Chandran S., Rajadurai V. S. et al (2015). Hyperinsulinemic Hypoglycemia in Infancy: Current Concepts in Diagnosis and Management. *Indian Pediatr*, 52 (12), 1051-1059.
77. Arya V. B., Senniappan S., Guemes M. et al (2014). Neonatal hypoglycemia. *Indian J Pediatr*, 81 (1), 58-65.
78. Palladino A. A., Stanley C. A. (2010). A specialized team approach to diagnosis and medical versus surgical treatment of infants with congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*, 20 (1), 32-37.

79. Panten U., Burgfeld J., Goerke F. et al (1989). Control of insulin secretion by sulfonylureas, meglitinide and diazoxide in relation to their binding to the sulfonylurea receptor in pancreatic islets. *Biochem Pharmacol*, 38 (8), 1217-1229.
80. Yildizdas D., Erdem S., Kucukosmanoglu O. et al (2008). Pulmonary hypertension, heart failure and neutropenia due to diazoxide therapy. *Adv Ther*, 25 (5), 515-519.
81. de Lonlay-Debeney P., Poggi-Travert F., Fournet J. C. et al (1999). Clinical features of 52 neonates with hyperinsulinism. *N Engl J Med*, 340 (15), 1169-1175.
82. Yorifuji T., Kawakita R., Hosokawa Y. et al (2013). Efficacy and safety of long-term, continuous subcutaneous octreotide infusion for patients with different subtypes of KATP-channel hyperinsulinism. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78 (6), 891-897.
83. Laje P., Halaby L., Adzick N. S. et al (2009). Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes*, 11 (2), 142-147.
84. Le Quan Sang K. H., Arnoux J. B., Mamoune A. et al (2011). Successful treatment of congenital hyperinsulinism with long-acting release octreotide. *Eur J Endocrinol*, 166 (2), 333-339.
85. Modan-Moses D., Koren I., Mazor-Aronovitch K. et al (2011). Treatment of congenital hyperinsulinism with lanreotide acetate (Somatuline Autogel). *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (8), 2312-2317.
86. Khawash P., Hussain K., Flanagan S. E. et al (2015). Nifedipine in Congenital Hyperinsulinism - A Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 7 (2), 151-154.

87. Senniappan S., Alexandrescu S., Tatevian N. et al (2014). Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med*, 370 (12), 1131-1137.
88. Unal S., Gonulal D., Ucakturk A. et al (2016). A novel homozygous mutation in the KCNJ11 gene p.F315I of a neonate with congenital hyperinsulinism and successful management by sirolimus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*,
89. Minute M., Patti G., Tornese G. et al (2015). Sirolimus Therapy in Congenital Hyperinsulinism: A Successful Experience Beyond Infancy. *Pediatrics*, 136 (5), e1373-1376.
90. Leibiger I. B., Leibiger B., Moede T. et al (1998). Exocytosis of insulin promotes insulin gene transcription via the insulin receptor/PI-3 kinase/p70 s6 kinase and CaM kinase pathways. *Mol Cell*, 1 (6), 933-938.
91. Fraenkel M., Ketzinel-Gilad M., Ariav Y. et al (2008). mTOR inhibition by rapamycin prevents beta-cell adaptation to hyperglycemia and exacerbates the metabolic state in type 2 diabetes. *Diabetes*, 57 (4), 945-957.
92. Fekete C. N., de Lonlay P., Jaubert F. et al (2004). The surgical management of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia in infancy. *J Pediatr Surg*, 39 (3), 267-269.
93. Yorifuji T. (2014). Congenital hyperinsulinism: current status and future perspectives. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, 19 (2), 57-68.
94. Liem N. T., Son T. N., Hoan N. T. (2009). Laparoscopic near-total pancreatectomy for persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: report of two cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 20 (1), 115-117.

95. Bax K. N., van der Zee D. C. (2007). The laparoscopic approach toward hyperinsulinism in children. *Semin Pediatr Surg*, 16 (4), 245-251.
96. Redkar R., Karkera P. J., Krishnan J. et al (2015). Subtotal Pancreatectomy for Congenital Hyperinsulinism: Our Experience and Review of Literature. *Indian J Surg*, 77 (Suppl 3), 778-782.
97. Flanagan S. E., Kapoor R. R., Mali G. et al (2010). Diazoxide-responsive hyperinsulinemic hypoglycemia caused by HNF4A gene mutations. *Eur J Endocrinol*, 162 (5), 987-992.
98. Cuesta-Munoz A. L., Huopio H., Otonkoski T. et al (2004). Severe persistent hyperinsulinemic hypoglycemia due to a de novo glucokinase mutation. *Diabetes*, 53 (8), 2164-2168.
99. Lord K., Dzata E., Snider K. E. et al (2013). Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 98 (11), E1786-1789.
100. Beltrand J., Caquard M., Arnoux J. B. et al (2012). Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*, 35 (2), 198-203.
101. Arya V. B., Senniappan S., Demirbilek H. et al (2014). Pancreatic endocrine and exocrine function in children following near-total pancreatectomy for diffuse congenital hyperinsulinism. *PLoS One*, 9 (5), e98054.
102. Beltrand J., Caquard M., Arnoux J. B. et al (2011). Glucose metabolism in 105 children and adolescents after pancreatectomy for congenital hyperinsulinism. *Diabetes Care*, 35 (2), 198-203.
103. Filan P. M., Inder T. E., Cameron F. J. et al (2006). Neonatal hypoglycemia and occipital cerebral injury. *J Pediatr*, 148 (4), 552-555.

104. Gataullina S., De Lonlay P., Dellatolas G. et al (2013). Topography of brain damage in metabolic hypoglycaemia is determined by age at which hypoglycaemia occurred. *Dev Med Child Neurol*, 55 (2), 162-166.
105. Menni F., de Lonlay P., Sevin C. et al (2001). Neurologic outcomes of 90 neonates and infants with persistent hyperinsulinemic hypoglycemia. *Pediatrics*, 107 (3), 476-479.
106. Bahi-Buisson N., Roze E., Dionisi C. et al (2008). Neurological aspects of hyperinsulinism-hyperammonaemia syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 50 (12), 945-949.
107. WHO (2006). *WHO Child Growth Standards* WHO, Geneva.
108. Titi Sularyo B. E., Tri Lestari H1, et al (2012). Role of Denver II and Development Quotients in the management of several pediatric developmental and behavioral disorders. *Paediatrica Indonesiana*, 52 (1), 51-56.
109. Gong C., Huang S., Su C. et al (2015). Congenital hyperinsulinism in Chinese patients: 5-yr treatment outcome of 95 clinical cases with genetic analysis of 55 cases. *Pediatr Diabetes*, 17, 227–234.
110. Banerjee I., Skae M., Flanagan S. E. et al (2011). The contribution of rapid KATP channel gene mutation analysis to the clinical management of children with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*, 164 (5), 733-740.
111. Mazor-Aronovitch K., Gillis D., Lobel D. et al (2007). Long-term neurodevelopmental outcome in conservatively treated congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*, 157 (4), 491-497.
112. Park S. E., Flanagan S. E., Hussain K. et al (2011). Characterization of ABCC8 and KCNJ11 gene mutations and phenotypes in Korean patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*, 164 (6), 919-926.

113. Thomas L. (1998). *Clinical Laboratory Diagnosis- Use and Assessment of Clinical Laboratory Results*, Frankfurt.
114. Martinez R., Fernandez-Ramos C., Vela A. et al (2016). Clinical and genetic characterization of congenital hyperinsulinism in Spain. *Eur J Endocrinol*, 174 (6), 717-726.
115. Ludwig A., Ziegenhorn K., Empting S. et al (2011). Glucose metabolism and neurological outcome in congenital hyperinsulinism. *Semin Pediatr Surg*, 20 (1), 45-49.
116. Sandal T., Laborie L. B., Brusgaard K. et al (2009). The spectrum of ABCC8 mutations in Norwegian patients with congenital hyperinsulinism of infancy. *Clin Genet*, 75 (5), 440-448.
117. Kapoor R. R., Flanagan S. E., Arya V. B. et al (2013). Clinical and molecular characterisation of 300 patients with congenital hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*, 168 (4), 557-564.
118. Sogno Valin P., Proverbio M. C., Diceglie C. et al (2013). Genetic analysis of Italian patients with congenital hyperinsulinism of infancy. *Horm Res Paediatr*, 79 (4), 236-242.
119. Al-Agha A. E., Ahmad I. A. (2013). Characterization of the ABCC8 gene mutation and phenotype in patients with congenital hyperinsulinism in western Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 34 (10), 1002-1006.
120. Welters A., Lerch C., Kummer S. et al (2015). Long-term medical treatment in congenital hyperinsulinism: a descriptive analysis in a large cohort of patients from different clinical centers. *Orphanet J Rare Dis*, 10, 150.
121. Kumaran A., Kar S., Kapoor R. R. et al (2010). The clinical problem of hyperinsulinemic hypoglycemia and resultant infantile spasms. *Pediatrics*, 126 (5), e1231-1236.

122. Koh T. H., Aynsley-Green A., Tarbit M. et al (1988). Neural dysfunction during hypoglycaemia. *Arch Dis Child*, 63 (11), 1353-1358.
123. Lucas A., Morley R., Cole T. J. (1988). Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycaemia. *BMJ*, 297 (6659), 1304-1308.

Phụ lục 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU CƯỜNG INSULIN BẨM SINH

Mã số nghiên cứu:-----

Mã lưu trữ nội trú:-----

Mã lưu trữ ngoại trú:-----

1. Họ tên: _____

2. Giới: nam nữ

3. Ngày sinh:

4. Ngày nhập viện lần 1: / /

5. Địa chỉ:.....

6. Điện thoại liên hệ:.....

I. TIỀN SỬ BỆNH TẬT VÀ THAI SẢN CỦA MẸ:

Mẹ đái đường trước mang thai: Có Không

Nếu có thì:

Loại đái đường typ 1 typ 2

Điều trị: insulin thuốc

khác.....

Kết quả điều trị kiểm soát đường máu: ổn định Không ổn định

Mẹ đái đường khi mang thai: Có Không

Nếu có thì:

Loại đái đường typ 1 typ 2

Điều trị: insulin thuốc

khác.....

Kết quả điều trị kiểm soát đường máu: ổn định Không ổn định

Tiền sử dùng thuốc của mẹ khi mang thai: Có Không

Nếu có dùng thuốc:

Loại thuốc:

Thời gian bắt đầu dùng khi mang thai từ tuần thứ mấy:.....

Thời gian dùng kéo dài (ngày):.....

Số lần mang thai của mẹ:.....

Số lần xảy thai:

Số lần thai lưu:

Mẹ tăng cân khi mang thai (kg):

Tuổi thai (tuần):.....

Đẻ thường mổ đẻ

Tiền sử đẻ ngạt: Có Không , apgar:.....

Con thứ mấy:

Bố và mẹ có cùng huyết thống: Có Không

Những người khác trong gia đình: Có Không ; nếu có thì ai?.....

Phả hệ:

II. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG LẦN ĐẦU NHẬP VIỆN

Cân nặng khi sinh (gram): Tuổi nhập viện (ngày hoặc giờ):.....ngày/giờ

Tuổi xuất hiện triệu chứng (ngày hoặc giờ):.....ngày/giờ

Cân nặng khi nhập viện (gram): Chiều cao (cm):

Triệu chứng đầu tiên của hạ glucose máu:

Li bì: Có Không ; Bú kém: Có Không

Co giật: Có Không ; Mất ý thức: Có Không ;

Thở rên: Có Không ; Ngừng thở: Có Không ;

Tím tái: Có Không , Hạ nhiệt độ :Có Không

Phát hiện tình cờ: Có Không Lông tai: Có Không

Giảm trương lực cơ: Có Không

Bộ mặt cường insulin: Có Không

Nhịp tim nhanh: Có Không ; Tần số tim:lần/phút

Vã mồ hôi: Có Không ;

III. XÉT NGHIỆM LÚC NHẬP VIỆN HOẶC TỪ TUYẾN DƯỚI

XN đầu tiên glucose máu (mmol/l):

Insulin huyết thanh

(pmol/l):

C-peptid (nmol/l):

Xeton máu: Âm tính Dương tính

Ammoniac máu ($\mu\text{g/dl}$):

Lactat máu (mmol/l):

Axit amin máu: bình thường bất thường

.....

...

acylcarnitin: bình thường bất thường

.....

...

Xeton niệu: Âm tính Dương tính

.....

...

Axit hữu cơ niệu: Âm tính Dương tính

.....

...

IV. PHÂN TÍCH ĐỘT BIẾN GEN TỪ LYMPHO MÁU NGOẠI VI

1. Kết quả phân tích gen của bệnh nhân

Phát hiện đột biến: Có Không ; Nếu có thì

Đột biến: *ABCC8* ; *KCNJ11* ; *GCK* ; *GLUD1* ; *HADHSC* ; *HNF4A*

; đột biến khác.....

Loại đột biến:.....

.....

Vị trí đột

biến.....

Ký hiệu đột biến c

.DNA:.....

Ký hiệu đột biến protein:

.....

Hậu quả đột

biến.....

2. Kết quả phân tích gen của bố bệnh nhân

Phát hiện đột biến: Có Không ; Nếu có thì

Đột biến: *ABCC8* ; *KCNJ11* ; *GCK* ; *GLUD1* ; *HADHSC* ; *HNF4A* ; đột biến khác.....

Loại đột biến:.....

Vị trí đột biến.....

Ký hiệu đột biến c .DNA:.....

Ký hiệu đột biến protein:.....

Hậu quả đột biến.....

3. Kết quả phân tích gen của mẹ bệnh nhân

Phát hiện đột biến: Có Không ; Nếu có thì

Đột biến: *ABCC8* ; *KCNJ11* ; *GCK* ; *GLUD1* ; *HADHSC* ; *HNF4A* ; đột biến khác.....

Loại đột

biến:.....

Vị trí đột biến.....

Ký hiệu đột biến c

.DNA:.....

Ký hiệu đột biến

protein:.....

Hậu quả đột

biến.....

V. PHÂN TÍCH ĐỘT BIẾN GEN TỪ MÔ TỤY SAU PHẪU THUẬT

Phát hiện đột biến: Có Không ; Nếu có thì

Đột biến: *ABCC8* ; *KCNJ11* ; *GCK* ; *GLUD1* ; *HADHSC* ; *HNF4A* ; đột biến khác.....

Loại đột biến:.....

Vị trí đột

biến.....

Ký hiệu đột biến c

.DNA:.....

Ký hiệu đột biến

protein:.....

Hậu quả đột biến.....

VI. KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH VỚI BỆNH NHÂN ĐƯỢC PHẪU THUẬT

Đại thể:.....

Vi thể: lan tỏa Khu trú ;

Ghi chú khác.....

VII. ĐIỀU TRỊ

Truyền đường bằng catheter nào

Ngoại biên:ngày; Trung tâm:.....ngày; Catheter rốn:.....ngày

Tốc độ glucose tối đa (mg/kg/phút):.....; Thời gian phải truyền glucose (ngày):.....

Biến chứng trong quá trình điều trị...:

Glucagon: Có Không ; liều lượng/ngày.....

Số ngày dùng

glucagon:.....

Đáp ứng: Có Không ;

Thuốc điều trị: Diazoxide octreotide : Diazoxide + octreotide
Liều diazoxide cao nhất (mg/kg/ngày): ...; Đáp ứng diazoxide: Có Không ;
Thời gian dùng diazoxide (ngày):.....
Liều octreotide cao nhất (mg/kg/ngày); Đáp ứng octreotide: Có Không ;
Thời gian dùng octreotide (ngày):.....
.....
Phối hợp ăn sữa và uống nước đường: Có Không ;
Phương pháp cho ăn: ăn sonde , bú mẹ , phối hợp (ăn sonde, bú mẹ)
Phẫu thuật: Có Không ;
Lý do phẫu thuật:.....
Tuổi phẫu thuật (tháng, tháng):.....ngày/tháng;
Thời gian từ lúc nhập viện tới khi được phẫu thuật (ngày):
Phẫu thuật: Nội soi Mở mổ ; Thời gian mổ :phút
Cắt tụy: khu trú Gần như toàn bộ ; Vị trí tổn thương khu trú: Đầu tụy
thân tụy Đuôi tụy
Biến chứng ngay sau PT:.....
Kết quả điều trị trong giai đoạn nằm viện: sống tử vong
Lý do tử vong:.....
Thời gian nằm viện lần đầu (ngày):
Glucose máu ngay sau phẫu thuật: giảm ; tăng ; bình thường
Tiếp tục truyền glucose sau PT: Có Không ; Thời gian phải truyền
glucose sau PT (ngày):.....
Tốc độ glucose truyền sau PT:.....
Tiếp tục dùng thuốc sau PT Có Không ;
Loại thuốc:.....; Thời gian dùng thuốc sau PT:.....
Thuốc dùng sau khi ra viện:
.....

VIII. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ LÂU DÀI SAU ĐIỀU TRỊ CHI

1. Thăm khám lần 1:

Tuổi thăm khám (tháng):

Cân nặng (kg):

Chiều cao (cm):

Vòng đầu (cm):

Đánh giá phát triển tâm thần, vận động:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Điện não đồ: có sóng động kinh – sóng kích phát Có Không

Phối hợp lâm sàng và điện não đồ kết luận bệnh nhân có động kinh: : Có

Không

MRI sọ não:.....

Glucose máu sau xuất viện: ổn định bình thường ; Hạ glucose máu tái phát

; Đái tháo đường:

Thời gian xuất hiện đái tháo đường (tháng) sau mổ:

HbA1c (%):.....;

Glucose máu (mmol/l):

Insulin huyết thanh (pmol/l):

C-peptid (nmol/l):

Ammoniac máu ($\mu\text{g/dl}$):

Lactat máu

(mmol/l):

Ghi chú khác:

.....
.....
.....

2. Thăm khám lần 2:

Tuổi thăm khám (tháng):

Cân nặng (kg):

Chiều cao (cm):

Vòng đầu (cm):

Đánh giá phát triển tâm thần, vận động:

Test Denver:

Khu vực	DQ	Ghi chú
Cá nhân Xã hội		
Vận động tinh tế		
Ngôn ngữ		
Vận động thô sơ		
DQ trung bình		

Điện não đồ: có sóng động kinh – sóng kịch phát Có Không

Phối hợp lâm sàng và điện não đồ kết luận bệnh nhân có động kinh: : Có

Không

MRI sọ não:.....

Glucose máu sau xuất viện: ổn định bình thường ; Hạ glucose máu tái phát

; Đái tháo đường:

Thời gian xuất hiện đái tháo đường (tháng) sau mổ:

HbA1c (%):.....;

Glucose máu (mmol/l):

Insulin huyết thanh (pmol/l):

C-peptid (nmol/l):

Ammoniac máu ($\mu\text{g}/\text{dl}$):

Lactat máu

(mmol/l):

Ghi chú khác:

Phụ lục 2

Test Denver

Hướng dẫn tiến hành DENVER

1. Cố gắng làm cho trẻ cười bằng cách mỉm cười, nói hay vẫy tay nhưng không được chạm vào trẻ.
2. Đưa trẻ cần nhìn chăm chú vào tay khoảng 10 giây.
3. Bố mẹ có thể giúp hướng dẫn đánh răng và cho thuốc vào bàn chải.
4. Đưa trẻ không cần phải buộc giấy, cài cúc hay kéo phéc mô tuya ở phía sau lưng.
5. Đung đưa quả cầu bằng len đồ chạm theo hình vòng cung từ bên này sang bên kia, khoảng 8 giây trước mặt trẻ.
6. Nếu trẻ nắm cái xúc sắc khi chạm cái xúc sắc vào đầu ngón tay trẻ thì coi như trẻ đã vượt qua item này.
7. Nếu trẻ cố gắng nhìn quả cầu len đồ rơi đi đâu thì trẻ vượt qua item này (quả cầu bằng len đồ sẽ được thả rơi tự do từ tay người làm test xuống mà tay vẫn giữ nguyên)
8. Đưa trẻ phải chuyển khối gỗ từ tay này sang tay kia mà không cần dùng miệng, thân thể hay bàn tay người trợ giúp.
9. Trẻ vượt qua item này nếu nhặt được các quả nhỏ nhỏ (có thể dùng bất kỳ phần nào của ngón cái và các ngón tay)
10. Đường kẻ chỉ có thể nghiêng 30 độ so với đường kẻ dọc của người làm test.
11. Nắm bàn tay lại trừ ngón cái thì giờ lên và xoay vòng ngón cái. Trẻ qua được item này nếu bắt chước làm mà không cử động các ngón tay khác.
12. Vẽ vòng tròn, qua nếu vẽ được vòng kín còn không qua vòng tiếp tục vẽ vòng tròn hở hoặc chuyển động.
13. So sánh đường nào dài hơn (không phải to hơn). Lật ngược tờ giấy và hỏi lại (trẻ đúng được item này nếu trả lời đúng 3/3 hoặc 5/6).
14. Vẽ hình chữ thập, qua với mọi đường thẳng cắt nhau ở gần điểm giữa.
15. Vẽ hình vuông, trước hết xem trẻ bắt chước vẽ hình vuông như thế nào? Nếu trẻ không vẽ được cần kiểm tra lại.



12



13



14



15

16. Khi chấm điểm, mỗi cặp chân, hai tay đều tính là một phần.
17. Đặt khối gỗ vào trong cốc và lắc nhẹ bên tai trẻ (nhưng không được để trẻ nhìn thấy). Làm lại với tai bên kia.
18. Chỉ các bức tranh để trẻ gọi tên. (Chỉ công nhận lời nói của trẻ). Nếu có ít hơn bốn bức tranh được gọi tên chính xác thì người làm test sẽ chỉ cho trẻ từng bức tranh và gọi tên.



19. Lấy con búp bê và yêu cầu trẻ chỉ mắt, mũi, tai, mồm, tay, chân, bụng hay tóc...(đúng item này khi chỉ đúng 6/8 bộ phận)
20. Đưa bức tranh cho trẻ và hỏi con vật nào biết bay, kêu meo meo, nói, sữa hay phi...(đúng item này nếu 2/5 hoặc 4/5).
21. Hỏi trẻ: Cháu sẽ làm gì khi lạnh, mệt đói (qua nếu đúng 2/3 hoặc 3/30).
22. Hỏi trẻ: Cái cốc, cái ghế, cái bát chỉ dùng để làm gì (những từ chỉ hành động phải có trong câu trả lời. VD: uống nước, ngồi, viết...)
23. Trẻ qua item này nếu đọc và nói chính xác có bao nhiêu khối trên tờ giấy.
24. Nói với trẻ: cháu hãy bỏ khối gỗ này lên bàn, dưới bàn, trước mặt tôi, sau lưng tôi (đúng nếu làm được 4/4). Không được giúp trẻ bằng cách chỉ, quay đầu hay đánh mắt.
25. Quả bóng là gì? hồ nước, cái bàn, cái nhà, quả chuối, cửa sổ, cổng hay trên nhà là gì? Trẻ coi như đạt nếu định nghĩa được công dụng của nó, hình dáng của nó, vật làm bằng gì hay nó thuộc loại gì...(VD: chuối là hoa quả, không phải là vàng). Đạt nếu đúng 5/8 hoặc 7/8.
26. Hỏi trẻ: nếu con ngựa to, con chuột thì sao.....? Nếu lửa nóng, đá thì---?. Nếu mặt trời toả sáng ban ngày thì mặt trăng toả sáng.....? (Đạt nếu đúng 2/3).
27. Trẻ có thể bám tường hoặc tay vịn nhưng không phải là người. Không được bò.
28. Trẻ phải ném bóng xa quá ba bước ngoài tầm tay với của người làm test.
29. Trẻ phải đứng và nhảy qua được tờ giấy của người làm test có chiều rộng 21 cm.
30. Yêu cầu trẻ đi nổi gót tiến (gót chân chỉ cách ngón chân 2.5 cm). Người làm test có thể giải thích. Trẻ phải đi được bốn bước liên tiếp mới đạt yêu cầu.
31. Trong năm thứ hai, một nửa số trẻ bình thường sẽ không để đi phục tùng mệnh lệnh.

Denver II

Người kiểm tra:

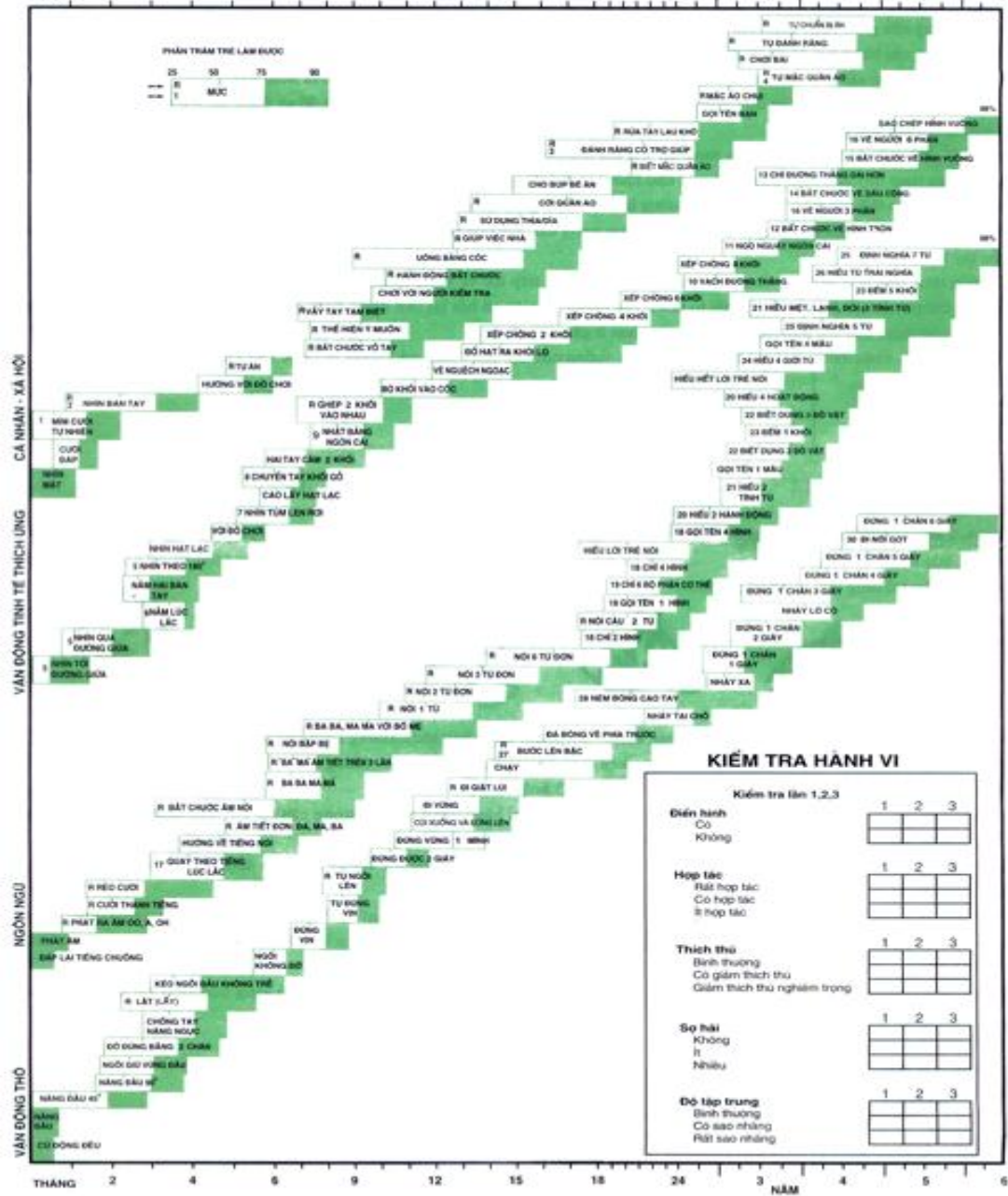
Ngày:

Họ tên:

Ngày sinh:

Mã:

THÁNG 2 4 6 9 12 15 18 24 3 NĂM 4 5 6



Phụ lục 3

TĂNG TRƯỞNG VỀ CÂN NẶNG VÀ CHIỀU CAO CHUẨN CỦA WHO 2006

Cân nặng (kg) theo tuổi ở trẻ nữ, tuổi tính theo năm, tháng

Năm Năm: Tháng	Tháng	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
0:0	0	2.0	2.4	2.8	3.2	3.7	4.2	4.8
0:1	1	2.7	3.2	3.6	4.2	4.8	5.5	6.2
0:2	2	3.4	3.9	4.5	5.1	5.8	6.6	7.5
0:3	3	4.0	4.5	5.2	5.8	6.6	7.5	8.5
0:4	4	4.4	5.0	5.7	6.4	7.3	8.2	9.3
0:5	5	4.8	5.4	6.1	6.9	7.8	8.8	10
0:6	6	5.1	5.7	6.5	7.3	8.2	9.3	10.6
0:7	7	5.3	6.0	6.8	7.6	8.6	9.8	11.1
0:8	8	5.6	6.3	7.0	7.9	9.0	10.2	11.6
0:9	9	5.8	6.5	7.3	8.2	9.3	10.5	12
0:10	10	5.9	6.7	7.5	8.5	9.6	10.9	12.4
0:11	11	6.1	6.9	7.7	8.7	9.9	11.2	12.8
1:0	12	6.3	7.0	7.9	8.9	10.1	11.5	13.1
1:1	13	6.4	7.2	8.1	9.2	10.4	11.8	13.5
1:2	14	6.6	7.4	8.3	9.4	10.6	12.1	13.8
1:3	15	6.7	7.6	8.5	9.6	10.9	12.4	14.1
1:4	16	6.9	7.7	8.7	9.8	11.1	12.6	14.5
1:5	17	7.0	7.9	8.9	10.0	11.4	12.9	14.8
1:6	18	7.2	8.1	9.1	10.2	11.6	13.2	15.1
1:7	19	7.3	8.2	9.2	10.4	11.8	13.5	15.4
1:8	20	7.5	8.4	9.4	10.6	12.1	13.7	15.7
1:9	21	7.6	8.6	9.6	10.9	12.3	14.0	16.0
1:10	22	7.8	8.7	9.8	11.1	12.5	14.3	16.4
1:11	23	7.9	8.9	10.0	11.3	12.8	14.6	16.7
2:0	24	8.1	9.0	10.2	11.5	13.0	14.8	17.0

Cân nặng (kg) theo tuổi ở trẻ nữ, tuổi tính theo năm, tháng (tiếp)

Năm Năm Năm Năm: Tháng	Tháng	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
2:1	25	8.2	9.2	10.3	11.7	13.3	15.1	17.3
2:2	26	8.4	9.4	10.5	11.9	13.5	15.4	17.7
2:3	27	8.5	9.5	10.7	12.1	13.7	15.7	18.0
2:4	28	8.6	9.7	10.9	12.3	14.0	16.0	18.3
2:5	29	8.8	9.8	11.1	12.5	14.2	16.2	18.7
2:6	30	8.9	10.0	11.2	12.7	14.4	16.5	19.0
2:7	31	9.0	10.1	11.4	12.9	14.7	16.8	19.3
2:8	32	9.1	10.3	11.6	13.1	14.9	17.1	19.6
2:9	33	9.3	10.4	11.7	13.3	15.1	17.3	20.0
2:10	34	9.4	10.5	11.9	13.5	15.4	17.6	20.3
2:11	35	9.5	10.7	12.0	13.7	15.6	17.9	20.6
3:0	36	9.6	10.8	12.2	13.9	15.8	18.1	20.9
3:1	37	9.7	10.9	12.4	14.0	16.0	18.4	21.3
3:2	38	9.8	11.1	12.5	14.2	16.3	18.7	21.6
3:3	39	9.9	11.2	12.7	14.4	16.5	19.0	22.0
3:4	40	10.1	11.3	12.8	14.6	16.7	19.2	22.3
3:5	41	10.2	11.5	13.0	14.8	16.9	19.5	22.7
3:6	42	10.3	11.6	13.1	15.0	17.2	19.8	23.0
3:7	43	10.4	11.7	13.3	15.2	17.4	20.1	23.4
3:8	44	10.5	11.8	13.4	15.3	17.6	20.4	23.7
3:9	45	10.6	12.0	13.6	15.5	17.8	20.7	24.1
3:10	46	10.7	12.1	13.7	15.7	18.1	20.9	24.5
3:11	47	10.8	12.2	13.9	15.9	18.3	21.2	24.8
4:0	48	10.9	12.3	14.0	16.1	18.5	21.5	25.2

Cân nặng (kg) theo tuổi ở trẻ nam, tuổi tính theo năm, tháng

Năm Năm: Tháng	Tháng	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
0:0	0	2.1	2.5	2.9	3.3	3.9	4.4	5.0
0:1	1	2.9	3.4	3.9	4.5	5.1	5.8	6.6
0:2	2	3.8	4.3	4.9	5.6	6.3	7.1	8.0
0:3	3	4.4	5.0	5.7	6.4	7.2	8.0	9.0
0:4	4	4.9	5.6	6.2	7.0	7.8	8.7	9.7
0:5	5	5.3	6.0	6.7	7.5	8.4	9.3	10.4
0:6	6	5.7	6.4	7.1	7.9	8.8	9.8	10.9
0:7	7	5.9	6.7	7.4	8.3	9.2	10.3	11.4
0:8	8	6.2	6.9	7.7	8.6	9.6	10.7	11.9
0:9	9	6.4	7.1	8.0	8.9	9.9	11.0	12.3
0:10	10	6.6	7.4	8.2	9.2	10.2	11.4	12.7
0:11	11	6.8	7.6	8.4	9.4	10.5	11.7	13.0
1:0	12	6.9	7.7	8.6	9.6	10.8	12.0	13.3
1:1	13	7.1	7.9	8.8	9.9	11.0	12.3	13.7
1:2	14	7.2	8.1	9.0	10.1	11.3	12.6	14.0
1:3	15	7.4	8.3	9.2	10.3	11.5	12.8	14.3
1:4	16	7.5	8.4	9.4	10.5	11.7	13.1	14.6
1:5	17	7.7	8.6	9.6	10.7	12.0	13.4	14.9
1:6	18	7.2	8.8	9.8	10.9	12.2	13.7	15.3
1:7	19	7.3	8.9	10.0	11.1	12.5	13.9	15.6
1:8	20	7.5	9.1	10.1	11.3	12.7	14.2	15.9
1:9	21	7.6	9.2	10.3	11.5	12.9	14.5	16.2
1:10	22	7.8	9.4	10.5	11.8	13.2	14.7	16.5
1:11	23	7.9	9.5	10.7	12.0	13.4	15.0	16.8
2:0	24	8.1	9.7	10.8	12.2	13.6	15.3	17.1

Cân nặng (kg) theo tuổi ở trẻ nam, tuổi tính theo năm, tháng (tiếp)

Năm Năm Năm Năm:Tháng	Tháng	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
2:1	25	8.8	9.8	11.0	12.4	13.9	15.5	17.5
2:2	26	8.9	10.0	11.2	12.5	14.1	15.8	17.8
2:3	27	9.0	10.1	11.3	12.7	14.3	16.1	18.1
2:4	28	9.1	10.2	11.5	12.9	14.5	16.3	18.4
2:5	29	9.2	10.4	11.7	13.1	14.8	16.6	18.7
2:6	30	9.4	10.5	11.8	13.3	15.0	16.9	19.0
2:7	31	9.5	10.7	12.0	13.5	15.2	17.1	19.3
2:8	32	9.6	10.8	12.1	13.7	15.4	17.4	19.6
2:9	33	9.7	10.9	12.3	13.8	15.6	17.6	19.9
2:10	34	9.8	11.0	12.4	14.0	15.8	17.8	20.2
2:11	35	9.9	11.2	12.6	14.2	16.0	18.1	20.4
3:0	36	10.0	11.3	12.7	14.3	16.2	18.3	20.7
3:1	37	10.1	11.4	12.9	14.5	16.4	18.6	21.0
3:2	38	10.2	11.5	13.0	14.7	16.6	18.8	21.3
3:3	39	10.3	11.6	13.1	14.8	16.8	19.0	21.6
3:4	40	10.4	11.8	13.3	15.0	17.0	19.3	21.9
3:5	41	10.5	11.9	13.4	15.2	17.2	19.5	22.1
3:6	42	10.6	12.0	13.6	15.3	17.4	19.7	22.4
3:7	43	10.7	12.1	13.7	15.5	17.6	20.0	22.7
3:8	44	10.8	12.2	13.8	15.7	17.8	20.2	23.0
3:9	45	10.9	12.4	14.0	15.8	18.0	20.5	23.3
3:10	46	11.0	12.5	14.1	16.0	18.2	20.7	23.6
3:11	47	11.1	12.6	14.3	16.2	18.4	20.9	23.9
4:0	48	11.2	12.7	14.4	16.3	18.6	21.2	24.2

Chiều cao (cm) theo tuổi ở trẻ nữ, tuổi theo năm, tháng

Năm Năm:Tháng	Tháng	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
0:0	0	43.6	45.4	47.3	49.1	51.0	52.9	54.7
0:1	1	47.8	49.8	51.7	53.7	55.6	57.6	59.5
0:2	2	51.0	53.0	55.0	57.1	59.1	61.1	63.2
0:3	3	53.5	55.6	57.7	59.8	61.9	64.0	66.1
0:4	4	55.6	57.8	59.9	62.1	64.3	66.4	68.6
0:5	5	57.4	59.6	61.8	64.0	66.2	68.5	70.7
0:6	6	58.9	61.2	63.5	65.7	68.0	70.3	72.5
0:7	7	60.3	62.7	65.0	67.3	69.6	71.9	74.2
0:8	8	61.7	64.0	66.4	68.7	71.1	73.5	75.8
0:9	9	62.9	65.3	67.7	70.1	72.6	75.0	77.4
0:10	10	64.1	66.5	69.0	71.5	73.9	76.4	78.9
0:11	11	65.2	67.7	70.3	72.8	75.3	77.8	80.3
1:0	12	66.3	68.9	71.4	74.0	76.6	79.2	81.7
1:1	13	67.3	70.0	72.6	75.2	77.8	80.5	83.1
1:2	14	68.3	71.0	73.7	76.4	79.1	81.7	84.4
1:3	15	69.3	72.0	74.8	77.5	80.2	83.0	85.7
1:4	16	70.2	73.0	75.8	78.6	81.4	84.2	87.0
1:5	17	71.1	74.0	76.8	79.7	82.5	85.4	88.2
1:6	18	72.0	74.9	77.8	80.7	83.6	86.5	89.4
1:7	19	72.8	75.8	78.8	81.7	84.7	87.6	90.6
1:8	20	73.7	76.7	79.7	82.7	85.7	88.7	91.7
1:9	21	74.5	77.5	80.6	83.7	86.7	89.8	92.9
1:10	22	75.2	78.4	81.5	84.6	87.7	90.8	94.0
1:11	23	76.0	79.2	82.3	85.5	88.7	91.9	95.0
2:0	24	76.7	80.0	83.2	86.4	89.6	92.9	96.1

Chiều cao (cm) theo tuổi ở trẻ nữ, tuổi theo năm, tháng (WHO 2006) (tiếp)

Năm Năm Năm Năm:Tháng	Tháng	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
2:1	25	76.8	80.0	83.3	86.6	89.9	93.1	96.4
2:2	26	77.5	80.8	84.1	87.4	90.8	94.1	97.4
2:3	27	78.1	81.5	84.9	88.3	91.7	95.0	98.4
2:4	28	78.8	82.2	85.7	89.1	92.5	96.0	99.4
2:5	29	79.5	82.9	86.4	89.9	93.4	96.9	100.3
2:6	30	80.1	83.6	87.1	90.7	94.2	97.7	101.3
2:7	31	80.7	84.3	87.9	91.4	95.0	98.6	102.2
2:8	32	81.3	84.9	88.6	92.2	95.8	99.4	103.1
2:9	33	81.9	85.6	89.3	92.9	96.6	100.3	103.9
2:10	34	82.5	86.2	89.9	93.6	97.4	101.1	104.8
2:11	35	83.1	86.8	90.6	94.4	98.1	101.9	105.6
3:0	36	83.6	87.4	91.2	95.1	98.9	102.7	106.5
3:1	37	84.2	88.0	91.9	95.7	99.6	103.4	107.3
3:2	38	84.7	88.6	92.5	96.4	100.3	104.2	108.1
3:3	39	85.3	89.2	93.1	97.1	101.0	105.0	108.9
3:4	40	85.8	89.8	93.8	97.7	101.7	105.7	109.7
3:5	41	86.3	90.4	94.4	98.4	102.4	106.4	110.5
3:6	42	86.8	90.9	95.0	99.0	103.1	107.2	111.2
3:7	43	87.4	91.5	95.6	99.7	103.8	107.9	112.0
3:8	44	87.9	92.0	96.2	100.3	104.5	108.6	112.7
3:9	45	88.4	92.5	96.7	100.9	105.1	109.3	113.5
3:10	46	88.9	93.1	97.3	101.5	105.8	110.0	114.2
3:11	47	89.3	93.6	97.9	102.1	106.4	110.7	114.9
4:0	48	89.9	94.1	98.4	102.7	107.0	111.3	115.7

Chiều cao (cm) theo tuổi ở trẻ nam, tuổi theo năm, tháng

Năm Năm:Tháng	Tháng	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
0:0	0	44.2	46.1	48.0	49.9	51.8	53.7	55.6
0:1	1	48.9	50.8	52.8	54.7	56.7	58.6	60.6
0:2	2	52.4	54.4	56.4	58.4	60.4	62.4	64.4
0:3	3	55.3	57.3	59.4	61.4	63.5	65.5	67.6
0:4	4	57.6	59.7	61.8	63.9	66.0	68.0	70.1
0:5	5	59.6	61.7	63.8	65.9	68.0	70.1	72.2
0:6	6	61.2	63.3	65.5	67.6	69.8	71.9	74.0
0:7	7	62.7	64.8	67.0	69.2	71.3	73.5	75.7
0:8	8	64.0	66.2	68.4	70.6	72.8	75.0	77.2
0:9	9	65.2	67.5	69.7	72.0	74.2	76.5	78.7
0:10	10	66.4	68.7	71.0	73.3	75.6	77.9	80.1
0:11	11	67.6	69.9	72.2	74.5	76.9	79.2	81.5
1:0	12	68.6	71.0	73.4	75.7	78.1	80.5	82.9
1:1	13	69.6	72.1	74.5	76.9	79.3	81.8	84.2
1:2	14	70.6	73.1	75.6	78.0	80.5	83.0	85.5
1:3	15	71.6	74.1	76.6	79.1	81.7	84.2	86.7
1:4	16	72.5	75.0	77.6	80.2	82.8	85.4	88.0
1:5	17	73.3	76.0	78.6	81.2	83.9	86.5	89.2
1:6	18	74.2	76.9	79.6	82.3	85.0	87.7	90.4
1:7	19	75.0	77.7	80.5	83.2	86.0	88.8	91.5
1:8	20	75.8	78.6	81.4	84.2	87.0	89.8	92.6
1:9	21	76.5	79.4	82.3	85.1	88.0	90.9	93.8
1:10	22	77.2	80.2	83.1	86.0	89.0	91.9	94.9
1:11	23	78.0	81.0	83.9	86.9	89.9	92.9	95.9
2:0	24	78.7	81.7	84.8	87.8	90.9	93.9	97.0

Chiều cao (cm) theo tuổi ở trẻ nam, tuổi theo năm, tháng (tiếp)

Năm Năm Năm Năm:Tháng	Tháng	-3 SD	-2 SD	-1 SD	Trung bình	1 SD	2 SD	3 SD
2:1	25	78.6	81.7	84.9	88.0	91.1	94.2	97.3
2:2	26	79.3	82.5	85.6	88.8	92.0	95.2	98.3
2:3	27	79.9	83.1	86.4	89.6	92.9	96.1	99.3
2:4	28	80.5	83.8	87.1	90.4	93.7	97.0	100.3
2:5	29	81.1	84.5	87.8	91.2	94.5	97.9	101.2
2:6	30	81.7	85.1	88.5	91.9	95.3	98.7	102.1
2:7	31	82.3	85.7	89.2	92.7	96.1	99.6	103.0
2:8	32	82.8	86.4	89.9	93.4	96.9	100.4	103.9
2:9	33	83.4	86.9	90.5	94.1	97.6	101.2	104.8
2:10	34	83.9	87.5	91.1	94.8	98.4	102.0	105.6
2:11	35	84.4	88.1	91.8	95.4	99.1	102.7	106.4
3:0	36	85.0	88.7	92.4	96.1	99.8	103.5	107.2
3:1	37	85.5	89.2	93.0	96.7	100.5	104.2	108.0
3:2	38	86.0	89.8	93.6	97.4	101.2	105.0	108.8
3:3	39	86.5	90.3	94.2	98.0	101.8	105.7	109.5
3:4	40	87.0	90.9	94.7	98.6	102.5	106.4	110.3
3:5	41	87.5	91.4	95.3	99.2	103.2	107.1	110.0
3:6	42	88.0	91.9	95.9	99.9	103.8	107.8	111.7
3:7	43	88.4	92.4	96.4	100.4	104.5	108.5	112.5
3:8	44	88.9	93.0	97.0	101.0	105.1	109.1	113.2
3:9	45	89.4	93.5	97.5	101.6	105.7	109.8	113.9
3:10	46	89.8	94.0	98.1	102.2	106.3	110.4	114.6
3:11	47	90.3	94.4	98.6	102.8	106.9	111.1	115.2
4:0	48	90.7	94.9	99.1	103.3	107.5	111.7	115.9