

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

Chuyên ngành : Nhi khoa

Mã số : 62720135

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

Hà Nội - 2017

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
Trường Đại Học Y Hà Nội

Hướng dẫn khoa học: PGS.TS. Nguyễn Phú Đạt

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Thị Phương

Phản biện 2: PGS.TS. Trần Văn Khoa

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Thị Hoàn

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường. Họp tại Trường đại học Y Hà Nội.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện quốc gia
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội
- Thư viện thông tin Y học Trung ương.

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề

Cường insulin bẩm sinh (CIBS) là tình trạng mất điều hòa bài tiết insulin của tế bào β tiểu đảo tụy, gây bài tiết insulin không thích hợp và hạ glucose máu.

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). Tuy nhiên, có khoảng 50% bệnh nhân CIBS không tìm thấy đột biến gen.

Ở Việt Nam, vẫn chưa có nghiên cứu nào được công bố về các dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng, xác định tỷ lệ đột biến gen và đánh giá kết quả điều trị 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:

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

2. Tính cấp thiết

Hạ glucose máu là một nguyên nhân thường gặp ở trẻ sơ sinh. Nhưng cường insulin bẩm sinh là bệnh hiếm gặp, chiếm 1,9% trong các nguyên nhân gây hạ glucose máu nặng ở trẻ sơ sinh. Bệnh khó chẩn đoán do các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, do vậy bệnh thường được chẩn đoán và điều trị muộn nên để lại nhiều di chứng nặng nề về thần kinh cho trẻ.

Ở Việt Nam, cho tới nay chưa có tác giả nào đi sâu nghiên cứu một cách đầy đủ về các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng, đặc biệt là xác định tỷ lệ đột biến gen gây ra bệnh và đánh giá kết quả điều trị những bệnh nhân cường insulin bẩm sinh. Chính vì vậy chúng tôi thấy cần thiết phải nghiên cứu đề tài này nhằm tìm hiểu các vấn đề trên.

3. Những đóng góp mới của luận án

- Lần đầu tiên có một nghiên cứu đầy đủ về các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng bệnh cường insulin bẩm sinh ở trẻ em
- Xác định được tỷ lệ đột biến gen, loại đột biến gen hay gặp và tìm được mối liên quan giữa lâm sàng, cận lâm sàng, đột biến gen và kết quả điều trị bệnh cường insulin bẩm sinh
- Đánh giá được một cách hệ thống kết quả điều trị bệnh cường insulin bẩm sinh.

4. Cấu trúc của luận án

Luận án gồm 139 trang, 4 chương, 17 bảng, 20 biểu đồ, 25 hình, 123 tài liệu tham khảo với 1 tài liệu tiếng Việt 122 tài liệu nước ngoài. Phần đặt vấn đề: 02 trang; chương 1: tổng quan tài liệu 38 trang; chương 2: đối tượng và phương pháp nghiên cứu 13 trang; chương 3: kết quả nghiên cứu 40 trang; chương 4: bàn luận 43 trang; kết luận: 2 trang; kiến nghị: 01 trang; danh mục bài báo liên quan; tài liệu tham khảo; phụ lục.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Định nghĩa: Hạ glucose máu ở trẻ sơ sinh khi glucose máu < 2,75mmol/l.

1.2. Nguyên nhân hạ glucose máu ở trẻ sơ sinh

Có nhiều nguyên nhân gây hạ glucose máu trẻ sơ sinh, trong đó cường insulin bẩm sinh chiếm 1,9%.

1.3. Hạ glucose máu do CIBS

1.3.1. 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.

1.3.2. Nguyên nhân của cường insulin bẩm sinh

Cho tới nay đã phát hiện được đột biến của một trong 11 gen là nguyên nhân gây ra CIBS, bao gồm: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *SLC16A1*, *UCP2*, *HNFA4*, *HNFA1*, *HK1* và *PGM1*. Tuy nhiên, khoảng 50% các trường hợp CIBS chưa tìm thấy đột biến. Đột biến gen hay gặp nhất gây ra CIBS là đột biến gây bất hoạt của gen *ABCC8* và gen *KCNJ11*.

1.3.4. Dấu hiệu lâm sàng

- Hầu hết các trường hợp xuất hiện dấu hiệu lâm sàng ở tuổi sơ sinh.
- Hầu hết các bệnh nhân có cân nặng khi sinh lớn hơn so với tuổi thai, thường > 4000 gram, trung bình 3700 gram.
- 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, co giật, thở nhanh, tím tái, thậm chí ngừng thở.
- 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.

1.3.5. Cận lâm sàng

1.3.5.1. Glucose máu

Hạ glucose máu: 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 (< 1mmol/l).

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

Nồng độ insulin máu tăng không thích hợp ≥ 34.7 pmol/l và nồng độ C - peptid máu $\geq 0,2$ nmol/l ở thời điểm hạ glucose máu.

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

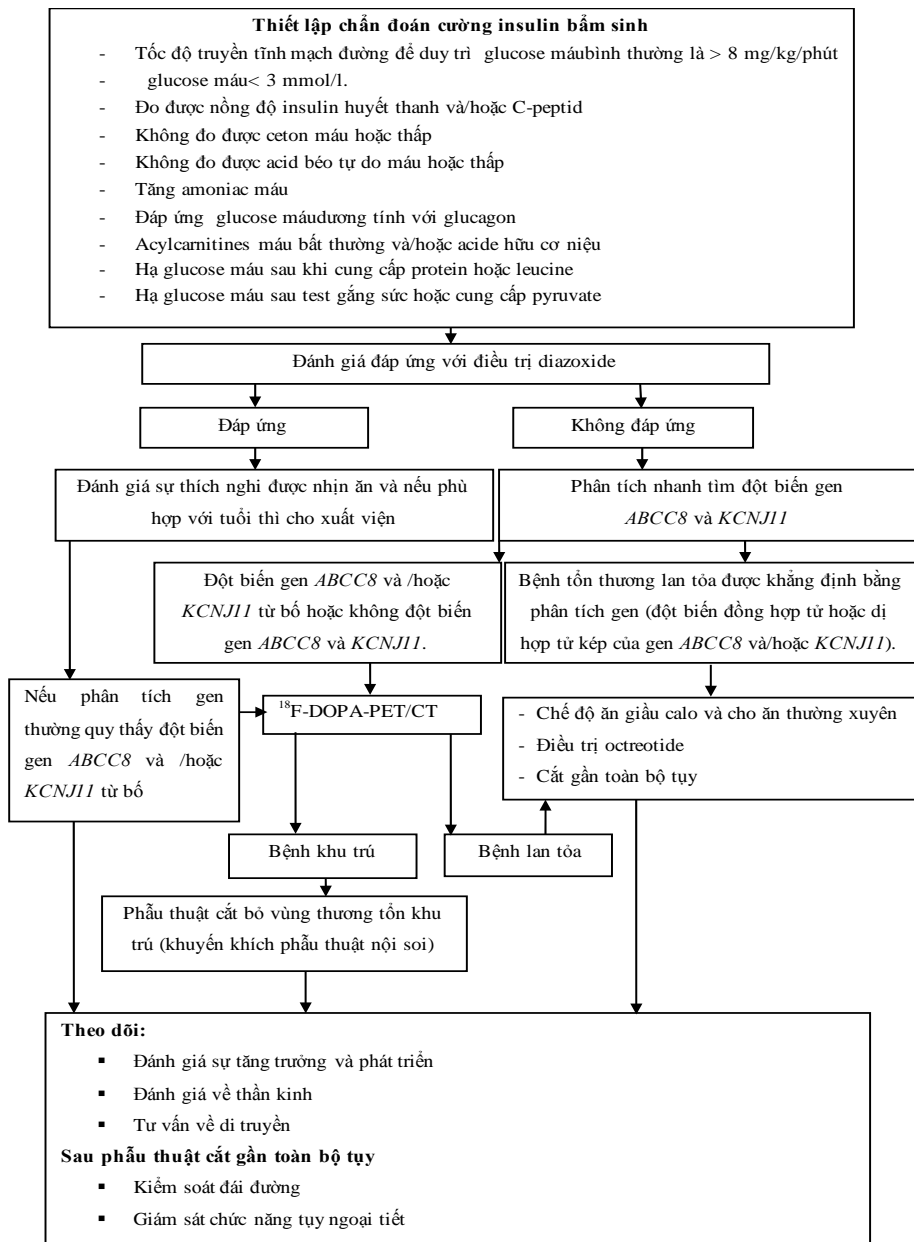
Kết quả phân tích gen có ý nghĩa rất quan trọng để đưa ra quyết định điều trị hợp lý cho bệnh nhân.

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

Chụp cắt lớp sử dụng chất phóng xạ bằng ^{18}F -DOPA (^{18}F -DOPA PET/CT) được chỉ định cho tất cả các trường hợp CIBS kháng với diazoxide để phân biệt thể khu trú với thể lan tỏa. Đây là phương pháp tốt nhất để chẩn đoán CIBS thể khu trú hay lan tỏa trước phẫu thuật.

1.3.6. Chẩn đoán CIBS

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.

1.3.8. Các phương pháp điều trị cường insulin bẩm sinh

- Điều trị hạ glucose máu nặng do CIBS bao gồm:
 - + Duy trì truyền dung dịch glucose ưu trương và tăng cường 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.

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

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 μ g/kg/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 μ g/kg/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.

1.4. Kết quả điều trị CIBS

1.4.1. Kết quả kiểm soát glucose máu

1.4.1.1. 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. 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. Những bệnh nhân không thấy đột biến gen thường đáp ứng tốt với điều trị diazoxide

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

❖ Sau phẫu thuật thể lan tỏa

Theo Arnoux J.B và cộng sự, ngay sau phẫu thuật không thể dự đoán trước được, 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.

❖ 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.

1.4.2. 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. Tổn thương thùy chẩm là hay gặp nhất ở trẻ sơ sinh.

1.5. 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.

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:

- 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 ở thời điểm xét nghiệm nồng độ 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.

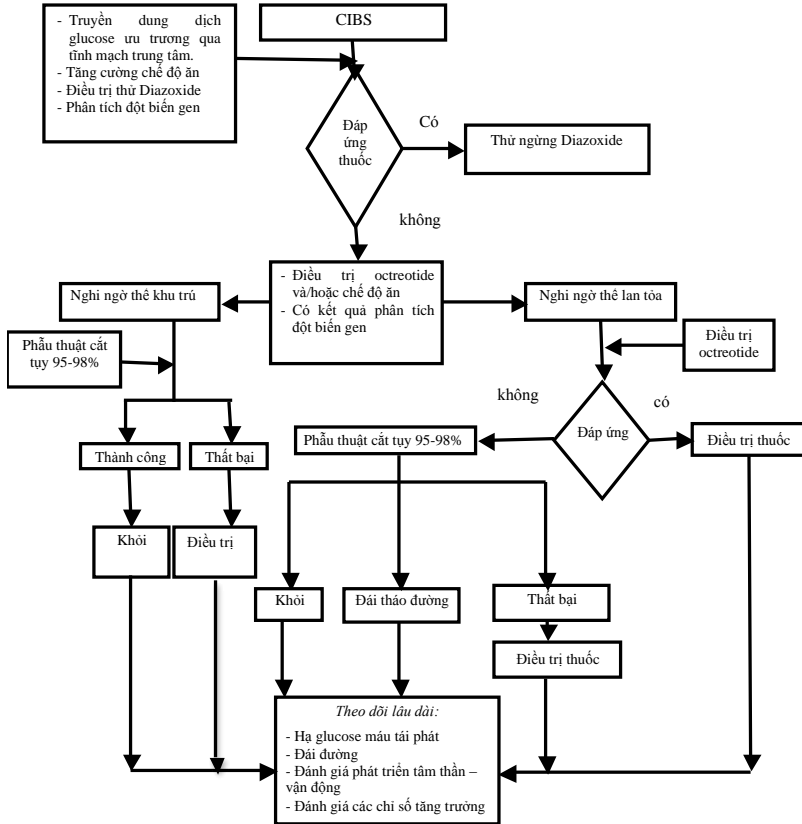
2.3.2. Chọn mẫu nghiên cứu

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 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:

➤ 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
- Xử trí tình trạng hạ glucose máu

➤ Ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 sau nhập viện

- Xác định tốc độ truyền glucose tối thiểu để duy trì đường máu > 3 mmol/l

- Điều trị thử diazoxide trong 5 ngày.

- Gửi 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*

➤ 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.

➤ 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.

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.

- Phân tích tìm đột biến của gen *ABCC8*, *KCNJ11* được tiến hành trên tất cả các mẫu DNA của bệnh nhân. 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.

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*). 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.

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. 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. Đánh giá về các chỉ số: cân nặng, chiều cao, vòng đầu.

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

Bệnh nhân dưới 6 tuổi được đánh giá bằng test DENVER II.

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

- + 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.

- *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

2.3. Xử lý và phân tích số liệu:

2.3.1. 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 $p < 0,05$.

2.4. 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.

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

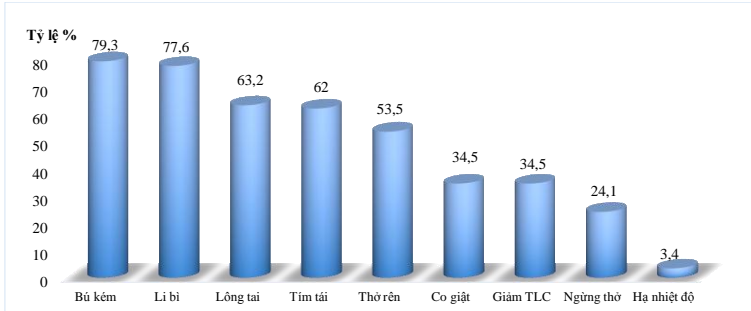
3.1.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

3.1.1.1. Đặc điểm cân nặng khi sinh

Cân nặng trung bình khi sinh: 3776 ± 954 (1100 – 5500) gram

3.1.1.1. 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

3.1.1.2. 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)

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

Cận lâm sàng	Kết quả
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 (μ g/dl) (n= 50)	$121,4 \pm 61,9$ (35,9 – 274,5)

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

Lâm sàng	Đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} (n = 30)	Không thấy đột biến (n = 19)	p
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

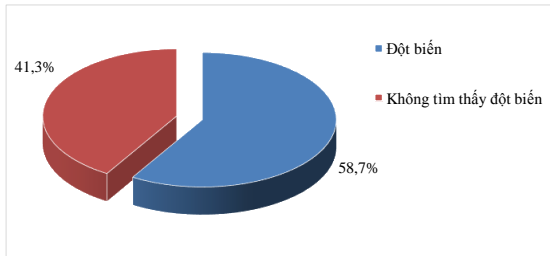
3.1.3.2. Đặc điểm cận lâm sàng và điều trị của bệnh nhân cường insulin bẩm sinh do đột biến gen mã hóa kênh K_{ATP} và không thấy đột biến gen

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

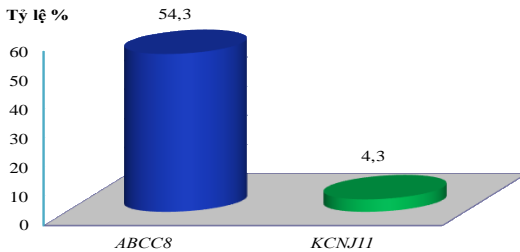
3.2. Kết quả phát hiện đột biến gen *ABCC8* và *KCNJ11* gây ra bệnh cường insulin bẩm sinh

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



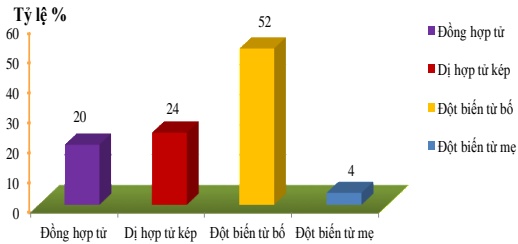
Biểu đồ 3.7: Kết quả phân tích gen trên bệnh nhân CIBS

3.2.2. Tỷ lệ từng loại đột biến gen



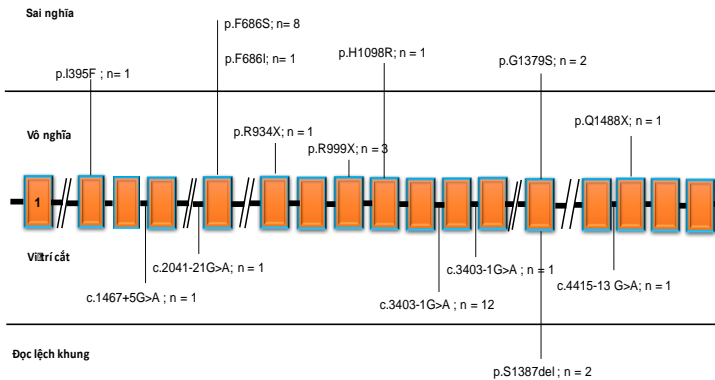
Biểu đồ 3.8: Tỷ lệ từng loại đột biến gen

3.2.3. Các dạng đột biến gen ABCC8



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

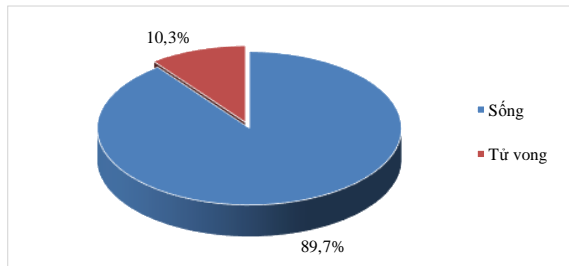
3.2.3.1. Bản đồ đột biến gen ABCC8



Hình 3.2. Bản đồ đột biến gen ABCC8

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

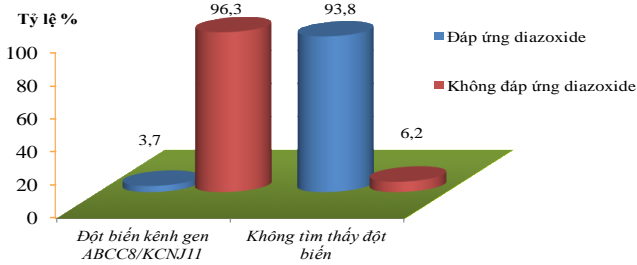
3.3.1. Tỷ lệ sống và tử vong



Biểu đồ 3.10: Kết quả điều trị bệnh nhân CIBS

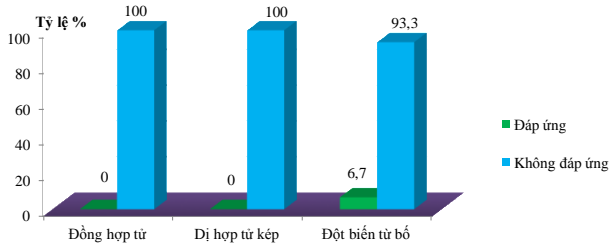
3.3.2. Đáp ứng điều trị thuốc diazoxide

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

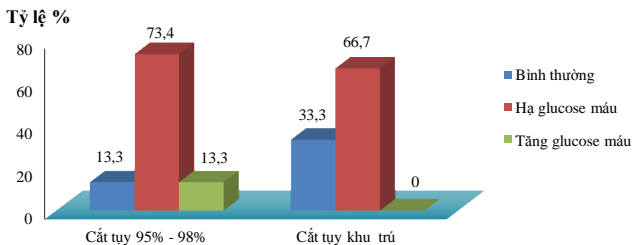
3.3.2.2. Mối liên quan giữa đáp ứng diazoxide với các dạng đột biến gen ABCC8



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

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

3.3.3.1. 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

3.3.3.2. 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	

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

3.3.3.1. Phát triển tâm thần - vận động chung

Có 33,3% bệnh nhân có dấu hiệu chậm phát triển nặng (DQ ≤ 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 ≥ 75%). Phân bố chậm phát triển nặng chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm 24 – 36 tháng.

3.3.4. Động kinh

3.3.4.1. Mối liên quan giữa phẫu thuật với động kinh

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 $p < 0,05$

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. 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 cân nặng khi sinh

Cân nặng trung bình khi sinh 3776 ± 954 gram, bệnh nhân có cân nặng thấp nhất là 1100 gram, cao nhất 5500 gram.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ cân nặng trung bình khi sinh của bệnh nhân CIBS tương tự như kết quả nghiên cứu của Meissner T (3670 gram), Avatapalle H.B (3300 gram).

4.1.1.2. Dấu hiệu lâm sàng chính của hạ glucose máu

Theo nghiên cứu của Meissner T, tuổi trung bình khi có dấu hiệu lâm sàng là 2 ngày tuổi, hầu hết là ngay trong ngày đầu tiên. 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%, bú kém 10,8%; kích thích 5,4%, tim chậm 1,4%, rung cơ 25,7%. 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.

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 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, thờ 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.

4.1.1.3. 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. 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).

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), đôi khi có bệnh nhân cần duy trì tốc độ glucose rất cao 27,6 mg/kg/phút.

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

Tất cả bệnh nhân CIBS khi nhập viện đều có tình trạng hạ glucose máu rất nặng. 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 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. 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 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).

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

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 này tương tự như của các tác giả Gong C.X; Faletra F 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%). 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 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.

4.2. 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

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%) (bảng 3.7).

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%, Sandal T năm 2009 là 58%, Snider K.E năm 2013 là 51,1%. 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%; Sang Y năm 2014 là 47%; Gong C.X năm 2015 là 38,2%.

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%).

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%).

4.2.3. Các dạng đột biến gen *ABCC8*

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%.

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

4.3.1. Tỷ lệ sống và tử vong

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 (bảng 3.10). 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. 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.

4.3.2. Đáp ứng điều trị thuốc diazoxide

4.3.2.1. 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/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 $p < 0,001$. 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.

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

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

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. 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.

4.3.3.2. Theo dõi glucose máu lâu dài sau ra viện

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. Hiện nay, 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.

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

4.3.4.1. Phát triển tâm thần vận động chung

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%). 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.

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

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.

4.3.5. **Động kinh**

4.3.5.1. *Mối liên quan giữa phẫu thuật với động kinh*

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. Nghiên cứu của chúng tôi, 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%). 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 đồ bất thường trong nhóm phẫu thuật cao hơn so với nhóm không phẫu thuật.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 58 bệnh nhân CIBS, 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, thờ 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 khú 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.

DANH MỤC CÁC BÀI BÁO ĐÃ 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, Cấn 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.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HA NOI MEDICAL UNIVERSITY



DANG ANH DUONG

**STUDY OF CLINICAL CHARACTERISTICS, SUB-CLINICAL,
GENETIC MUTATIONS AND TREATMENT OUTCOMES IN
CHILDREN WITH CHI**

Speciality : Pediatrics

Code : 62720135

**SUMMARY OF THESIS OF DOCTOR OF
PHILOSOPHY IN MEDICINE**

HA NOI - 2017

**THE WORK HAS BEEN COMPLETED AT
HA NOI MEDICAL UNIVERSITY**

Supervisors: Assoc. Prof. Nguyen Phu Dat

Opponent 1: Assoc. Prof. Nguyen Thi Phuong

Opponent 2: Assoc. Prof. Tran Van Khoa

Opponent 3: Assoc. Prof. Nguyen Thi Hoan

The thesis was defended at Board of Examiners of Hanoi Medical
University at

This thesis may be found at:

- National Library
- Library of Ha Noi medical university
- Central Institute of Medical Science Information

INTRODUCTION

1. BACKGROUND

Congenital hyperinsulinism (CHI) is characterized by the unregulated secretion of insulin from pancreatic cells, cause an inappropriate insulin secretion and hypoglycemia.

Mutations in *ABCC8* or *KCNJ11* genes (genes encoding of the K_{ATP} channel) is most cause (*ABCC8* or *KCNJ11* defects were found in 82% of the CHI cases. However, approximately 50% of CHI patients don't find gene mutations.

In Vietnam, there are no published studies on the clinical signs, sub-clinical, the rate of genetic mutations and evaluate the results of treatment in CHI patients. Hence, the topic "**Study of clinical characteristics, sub-clinical, genetic mutations and treatment outcomes in children with CHI**" was carried out in National Hospital of Paediatrics with the following objectives:

1. Study of clinical characteristics, sub-clinical of congenital hyperinsulinism in infants
2. Identification of some common gene mutations causative congenital hyperinsulinism in children.
3. Evaluation of the treatment results of congenital hyperinsulinism in children.

2. THE URGENCY OF THE SUBJECT

Hypoglycaemia is a common cause in infants. But congenital hyperinsulinism is a rare disease, accounting for 1.9% of the causes of severe hypoglycaemia in newborns. This disease is difficult to diagnose because the clinical symptoms are not specific, so the disease is often diagnosed and treated too late, so patients have many severe neurological sequelae.

In Vietnam, so far, there has not been any author to study about the clinical manifestations, subclinical, especially to evaluate the rate of gene mutations causing the disease and evaluate the results of management of patients with congenital hyperinsulinism. That is why we need to study this subject in order to find out the problem.

3. NEW CONTRIBUTIONS OF THE THESIS

The first time, there has a fully study about clinical, subclinical characteristics of congenital hyperinsulinism disease.

Evaluate the percentage of gene mutations, common gene mutations type and find correlations between clinical, subclinical, genetic mutations and resulting treatment of congenital hyperinsulinism

Assessing the results of treatment of congenital hyperinsulinism.

4. STRUCTURE OF THE THESIS

The thesis consists of 139 pages, 4 chapters, 17 tables, 20 diagrams, 25 figures, 123 references: Vietnamese: 1, foreign language: 122. Background: 02 pages; Chapter 1: Overview: 38 pages; Chapter 2: Objects and Methods: 13 pages; Chapter 3: Results: 40 pages; Chapter 4: Discussion: 43 pages; Conclusions: 2 pages; Recommendations: 01 page; lists of related articles; references; appendix.

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Definition: Hypoglycemia in newborns when blood glucose level < 2,75mmo/l.

1.2. Etiologies of hypoglycaemia in newborns

There are many causes of neonatal hypoglycaemia, including congenital hyperinsulinism in infants accounted for 1.9%.

1.3. Congenital hyperinsulinaemic hypoglycaemia

1.3.1. Epidemiology

It is a rare disease. The estimated incidence of CHI is 1/50 000 live births (up to 1/2500 in a high rate of consanguinity population)

1.3.2. Etiologies of congenital hyperinsulinism

There are now 11 genes associated with forms of CHI: *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH1*, *UCP2*, *MCT1*, *HNFA4*, *HNFA1A*, *HK1*, *PGM1*. However, the genetic etiology for the remaining 50% of patients is still unknown . Mutations in the *ABCC8* and *KCNJ11* genes are the most common causes of HI and account for 40 to 45% of all cases.

1.3.3. Clinical presentation

- Most cases of clinical signs occur in During the neonatal period.
- Most affected newborns are macrosomic at birth with a mean birth-weight of 3.7 kg, often > 4000 gram.
- Other clinical signs of hypoglycaemia varied and nonspecific, such as poor feeding, irritability, lethargy, hypothermia, decreased muscle tone, seizures, tachypnea, cyanosis or apnea.
- The rates of intravenous glucose administration required to maintain plasma glucose above 3 mmol/ l are high, with a mean rate between 15 and 17 mg/kg/min.

1.3.4. sub-clinical presentation

1.3.4.1. Hypoglycaemia

The plasma glucose concentration at the time of the first symptoms is often extremely low (< 1 mmol/l)

Hypoglycaemia is often severe persistent and relapses and occur soon, maybe the first few hours or days after birth, usually within 48 hours of birth. The plasma glucose concentration at the time of the first symptoms is often extremely low (1 mmol/l)

1.3.4.2. Insulin and C - peptid concentration at the time of the first symptoms

Increased blood insulin levels ≥ 34.7 pmol/l and the concentration of C - peptide blood ≥ 0.2 nmol/l at the time of the first symptoms

1.3.4.3. Molecular analysis look for genetic mutations caused CHI

Genetic analysis results is very important to help clinicians make decisions appropriate treatment for patients.

1.3.4.4. Histological classification

^{18}F -DOPA PET or PET/CT is indicated for all resistance with diazoxide case to distinguish between focal and diffuse CHI. This is the best method to diagnose focal or diffuse CHI before surgery.

1.3.5. Diagnosis

Diagnostic criteria for patients with hyperinsulinaemic hypoglycaemia

- Glucose infusion rate >8 mg/kg/min
- Laboratory blood glucose <3 mmol/l with:
 - + Detectable serum insulin/C-peptide
 - + Suppressed/low serum ketone bodies
 - + Suppressed/low serum fatty acids
- Serum ammonia level may be raised (HI/HA syndrome)
- Raised plasma hydroxybutyrylcarnitine and urinary 3-hydroxyglutarate (HADH deficiency)
- Supportive evidence (when diagnosis is in doubt or difficult):
 - + Positive glycemic (>1.5 mmol/L) response to intramuscular/intravenous glucagon
 - + Positive glycemic response to a subcutaneous/intravenous dose of octreotide
 - + Low serum levels of IGFBP1 [insulin negatively regulates the expression of IGFBP1]
 - + Suppressed branch chain (leucine, isoleucine and valine) amino acids.

+ Provocation tests (leucine loading or exercise testing) if indicated.

The diagnostic approach and treatment of CHI

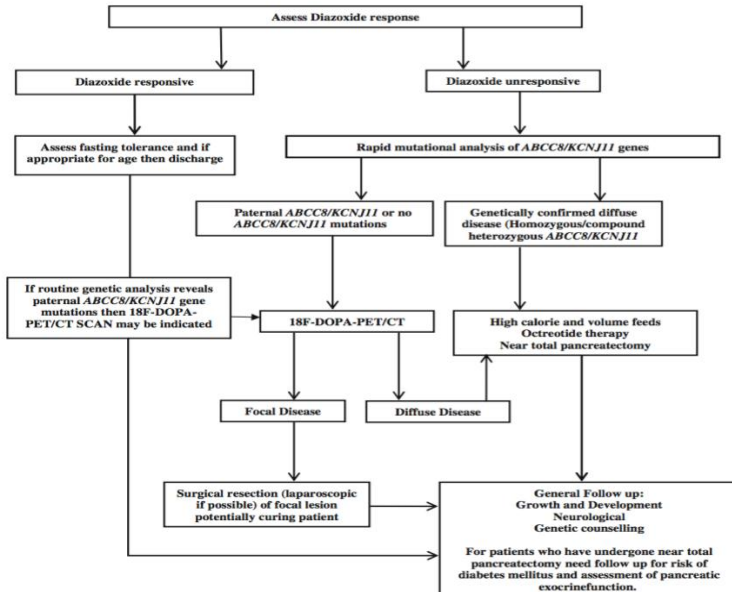


Diagram 1.1: Outline of the suggested diagnostic and management of CHI.

1.3.6. Management of congenital hyperinsulinism

- Treatment of severe hypoglycaemia due to CHI include:

- + Maintain hypertonic glucose infusion and enhanced diet for maintaining blood glucose within normal limits;
- + Using drugs such as: glucagon, diazoxide, octreotide, treatment alone or in combination of other drugs, depending on the response to treatment;
- + near total or localized pancreatectomy in the case does not respond to medical therapy.

Table 1.2: time line for diagnosing, initiating medical therapy, and referring to specialized center.

Day 1	Establish diagnosis of CHI
Day 2 – 5	<ul style="list-style-type: none"> - Begin 5 day trial of diazoxide + If CHI is severe begin at max dose of 15 mg/kg/day. + If CHI less severe, start diazoxide at 5-10 mg/kg/day. - Determine minimum glucose infusion rate required to maintain blood glucose level 3.8 to 5.5 mmol/l. - Mutation analysis on CHI genes for the patient and the patient's parents.
Day 6	<ul style="list-style-type: none"> - Determine response to diazoxide - Diazoxide failure suggests a K_{ATP} channel CHI and potential surgical candidate.
Day 7	Determination of lesion by CT 18F-DOPA PET/CT
Day 8 - 14	<ul style="list-style-type: none"> + Discontinue diazoxide, consider octreotide 5 μg/kg/day divided every 6-8 h. Desensitization to octreotide is common after 2 – 3 doses, If required, octreotide can be increased to maximum of 15 μg/kg/day. + Evaluate effectiveness of octreotide with fasting test while awaiting transfer of patient.

1.4. Treatment outcomes of CHI

1.4.1. Results of blood glucose control

1.4.1.1. Results of blood glucose control by diazoxide therapy

Depending on the cause of CHI, responsiveness to drug treatment is different. CHI patients due to genetic mutations *ABCC8* or *KCNJ11* having 82% of cases do not respond to diazoxide, often required

pancreatectomy. The patients do not see genetic mutation often responsive to diazoxide

1.4.1.2. Results of blood glucose control with pancreatectomy.

❖ Near total pancreatectomy

According J.B Arnoux et al, immediately after surgery can not be predicted, persistent hypoglycaemia in approximately 50% of patients, insulin-dependent diabetes mellitus in 20% of patients during the postoperative period.

❖ Localized pancreatectomy

Patients with focal CHI, over 90% of the cases a full recovery after surgery. Hypoglycaemia or hyperglycaemia after surgery are rare, if happening, It is only mild and transient signals.

1.4.2. Long-term outcome of nerve system

Severe brain damage is the consequence of deep and prolonged hypoglycemias presenting as coma and/or status epilepticus in neonates. In older children, hypoglycemias are usually less severe and brain damage is less frequent.

Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS

2.1. Location and time of the study

The study was conducted at the National Hospital of Pediatric in the period from 01/1/2010 to 01/10/2015

2.2. Subjects research:

Including 58 patients who were diagnosed and treated CHI at the National Hospital of Pediatric

2.2.1. Patient selection criteria

Patients were selected for the study if they have the following criteria:

- Glucose infusion rate >8 mg/kg/min
- Laboratory blood glucose <3 mmol/l
- Detectable serum insulin/C-peptide

2.2.2. Exclusion criteria

The patients hypoglycaemia secondary causes such as mothers with gestational diabetes, intrauterine growth retardation, asphyxia after birth and congenital metabolic disorders, other genetic diseases (trisomi 13, Turner syndrome ...).

2.3. Research model

2.3.1. Study design

Prospective studies, description: The clinical, sub-clinical of CHI patients. Identifying common gene mutations causing CHI patients.

- Prospective cohort study: To evaluate the results of treatment of patients with CHI.

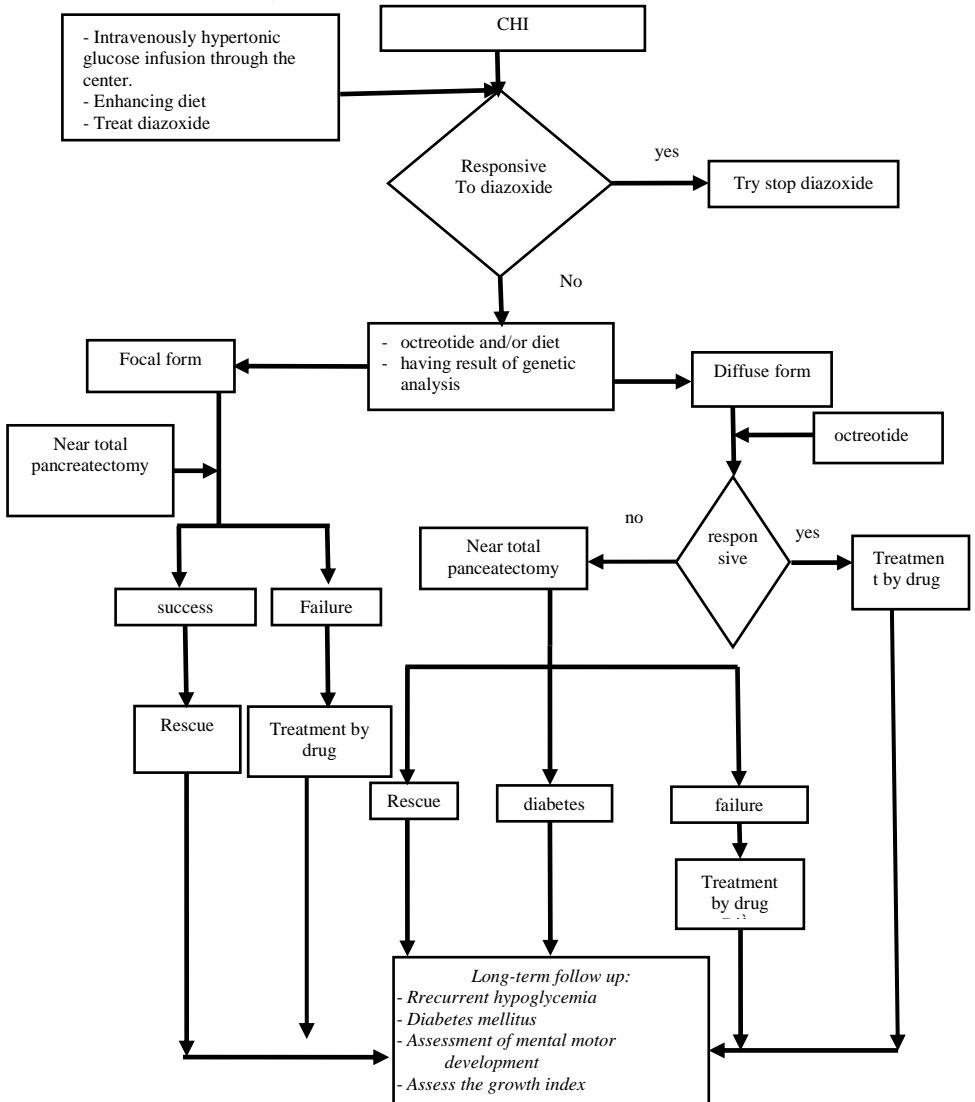
2.3.2. Sampling studies

CHI is a rare disease, so we apply the convenient sampling method.

2.3.3. The research variables and methods of collecting information

2.3.3.1. Flowchart of study

Flowchart of study



2.3.3.2. *The research variables and methods of collecting information for objective 1*

Patients after admission will be conducted diagnosis, treatment and follow-up according to a uniform protocol below:

- Day 1: confirm diagnosis and management of hypoglycaemia status
 - Exploit history, clinical and subclinical manifestations
 - Treatment hypoglycaemia
- Day 2 to day 5 after hospitalization
 - Define a minimum glucose infusion rate to maintain blood glucose level > 3 mmol/l
 - Trial treatment with diazoxide in 5 days.
 - Send the DNA of patients and parents of patients to the Center for Genomic Analysis of the Peninsula university, the city of Exeter, UK to analyze to find mutations
- Day 6-7: Defining the response to diazoxide
- Day 8-14: trial treatment with octreotide and awaiting the results of genetic analysis:
 - If you do not response to diazoxide, so octreotide is alternative medicine..
- After 2 weeks
 - Depending on the results of genetic analysis and response to medication for reasonable treatment plan.
 - The goal of treatment is to preserve, control blood glucose by enhancing diet, medication. If disease does not controlled hypoglycemia with medications, and patient need high glucose infusion rate, therefore the patients are candidates for surgery.
 - If the patient has response to diazoxide (although patients have or don't have genetic mutations), then try reducing diazoxide and the drug stopped if possible and discharged. If without reducing the dose of diazoxide, the patient was discharged and continued medication, blood glucose monitoring at home and check back after 1 month.
 - If patients have genetic mutations or genetic analysis do not find mutations don't response to diazoxide, but response to octreotide, then patients continue using octreotide and follow up
 - If patients have genetic mutations (homozygous or compound heterozygous mutations or mutation from the father) or do not do genetic

analysis to find mutations, these patients do not response to both diazoxide and octreotide, so high glucose infusion rate to maintain normal blood glucose, patients assigned mandatory pancreatic surgery. All patients were assigned pancreatectomy (95-98%), although there are cases where the results of the analysis suggest that the lesion may be focal CHI, because today, in Vietnam, we do not apply diagnostic imaging (18F-DOPA PET/CT) to determine the exact location of the lesion.

2.3.3.3. *The method of data collection for the target 2*

- The DNA extracted from peripheral blood leukocytes of patients, parents of patients.
- Analysis for gene mutation *ABCC8*, *KCNJ11* was conducted on all of the patient's DNA sample. If there is not any gene mutations of *KCNJ11* *ABCC8* genes detected, the next step is to find mutations in other genes causing CHI.

According to many studies around the world, the rate of genetic mutation cause CHI, almost due to genes (*ABCC8*, *KCNJ11*). Therefore, in this study, we selected only patients with CHI in the study group when patients have genetic mutations *KCNJ11* or *ABCC8* and found no genetic mutation.

2.3.3.4. *The method of data collection for the target 3*

Patients after discharge were examined periodically at the hospital 1 times/month if the blood glucose is instable. If stable, reexamination every 3 months. The indicators used for the study take from the last visit.

- Assess the growth physically:

Growth results were evaluated according to a standard table of children's growth worldwide (applicable to all children in Vietnam) of WHO in 2006. Evaluation of the indicators: weight, height, head circumference.

- Assessment of mental - motor development

Patients under age 6 were evaluated by test DENVER II.

Results classified based on% of children do, by four levels and on each ability as follows:

- + Development index $\geq 75\%$: Normal
- + Development index $> 66.7 - < 75\%$: mild retardation
- + Development index $> 50 - \leq 66.7\%$: moderate retardation
- + Development index $\leq 50\%$: severe retardation
- Epilepsy

The patient was diagnosed as epileptic by a neurologist, through asking patients, clinical signs and EEG tests. The patient was diagnosed

with epilepsy when clinical signs are convulsions, muscle twitching or attack, or attack absent consciousness and altered brain waves on the EEG.

2.3. Processing and analysis of the data:

2.3.3. Data processing:

The research data which will be collected and are handled under biostatistics algorithms on computers using STATA 12.0 software program to calculate the experimental parameters. The standard distribution of quantitative variables will be expressed as mean, standard deviation. If quantitative variables do not distributed in the form of standard, will be expressed as median and quartiles. The qualitative variables, they are presented as frequencies, percentages (%). Data are presented in tables and charts illustrate.

Test used: CHI - square test (2) (corrected Fisher's exact test as appropriate) for comparison of proportions. T-test to compare the average two. The non-parametric test is also applied if the assumptions of parametric tests are not satisfied. The test of comparing has statistical significance when $p < 0.05$.

2.4. Ethics of research

The study was approved by the Hanoi Medical University and the approval of the National Hospital of Pediatrics.

CHAPTER 3: FINDINGS

During the period from January 2010 to October 2015, 58 patients were diagnosed CHI. After discharge, patients are still conducted follow-up, mean follow-up time was 22 months (at least 3 months and the longest was 60 months).

3.1. Clinical, subclinical characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

3.1.1. Clinical characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

3.1.1.1. Birthweight

The average weight at birth: 3776 ± 954 (1100-5500) grams

3.1.1.2. The main clinical signs of hypoglycaemia due to congenital

hyperinsulinism

Age appears: The median is 1 day and interquartile range 1-1 days.

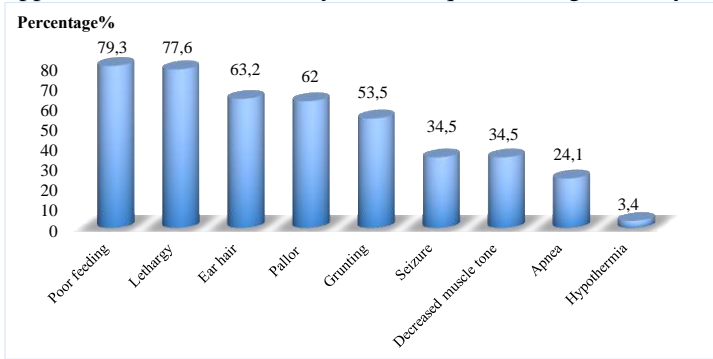


Diagram 3.4: The main clinical signs of the patient with CHI

3.1.1.3. Glucose infusion rate to maintain normal blood glucose

Table 3.2: Glucose infusion rate

Glucose infusion rate	Mean \pm SD (n = 58)
Glucose (mg/kg/phút)	14,1 \pm 5,1 (8,0 – 27,6)

3.1.2. Subclinical characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

Table 3.3: Subclinical characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

Cận lâm sàng	Kết quả
Blood glucose levels at admission (mmol/l) (n= 58)	0,8 \pm 0,8 (0 – 2,9)
Blood insulin levels (pmol/l) (n= 58)	233,8 \pm 188 (18 –924,3)
Blood C – peptid levels (nmol/l) (n= 44)	1,8 \pm 1,5 (0,3 – 8,2)
Blood Amoniaclevels (μ g/dl) (n= 50)	121,4 \pm 61,9 (35,9 –274,5)

3.1.3. Clinical, subclinical characteristics of patients with mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations

49 patients with genetic analysis, we detected 30 patients with mutations of the K_{ATP} channel genes, and 19 patients did not find the mutation.

3.1.3.1. Clinical characteristics of patients with mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations

Table 3.4: Clinical characteristics of patients mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations

Clinical characteristics	Mutations of the K_{ATP} channel genes (n = 30)	No mutations (n = 19)	p
Birth weight (gram) (mean \pm SD)	4020 \pm 715	3516 \pm 1179	> 0,05
Gestational age (week) (mean \pm SD)	38,4 \pm 2	38,3 \pm 1,2	> 0,05
Age appears (days) (mean \pm SD)	1,6 \pm 1	5,8 \pm 20,4	> 0,05
Lethargy	27 (90%)	12 (63,2%)	< 0,05
Poor feeding	27 (90%)	13 (68,4%)	< 0,05
Grunting	15 (50%)	12 (63,2%)	> 0,05
Apnea	5 (16,7%)	6 (31,6%)	> 0,05
Pallor	18 (60%)	13 (68,4%)	> 0,05
Ear hair	25 (83,3%)	8 (44,4%)	< 0,01
Decreased muscle tone	11 (36,7%)	7 (36,8%)	> 0,05
Sweating	6 (20%)	2 (10,5%)	> 0,05
Seizure	13 (43,3%)	6 (26,3%)	> 0,05

3.1.3.2. Sub-clinical characteristics and treatment of CHI patients mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations

Bảng 3.5: Sub-clinical characteristics and treatment of CHI patients mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations

Sub-clinical and treatment characteristics	Mutations of the K_{ATP} channel genes (n = 30)	No mutations (n = 19)	p
Blood glucose level (mmol/l) Median (interquartile)	0,3 (0 – 0,8)	0,8 (0 – 2,9)	< 0,05
Insulin levels (pmol/l) (Mean \pm SD)	266 \pm 182,3	229 \pm 222,5	> 0,05
Diazoxide dose (mg/kg/day) (Mean \pm SD)	13,4 \pm 2,8	11,3 \pm 3,3	< 0,05

Maximum glucose infusion rate of (mg/kg/min) (Mean \pm SD)	15,7 \pm 5,4	12,1 \pm 4	< 0,05
---	----------------	--------------	--------

3.2. Results of genetic mutations *KCNJ11* and *ABCC8* cause congenital hyperinsulinism

3.2.1. The results of the genetic analysis of congenital hyperinsulinism patients

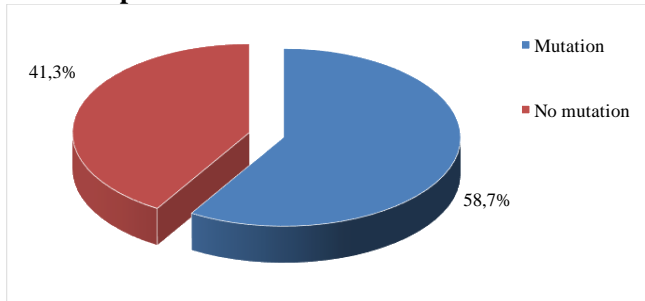


Diagram 3.7: Results of genetic analysis in patients with CHI

3.2.2. The proportion of each type of gene mutation

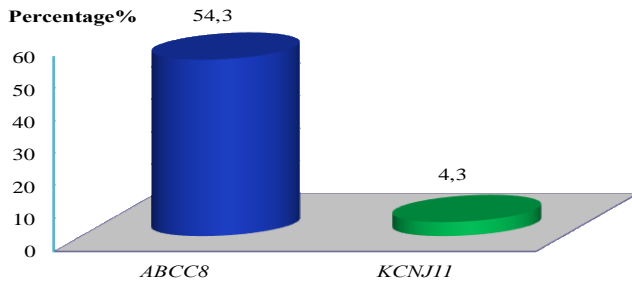


Diagram 3.8: The proportion of each type of gene mutation

3.2.3. The type of mutation of *ABCC8* gene

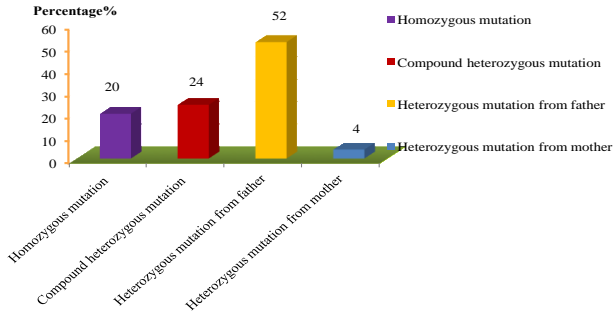


Diagram 3.9: The type of mutation of *ABCC8* gene

3.2.3.5. Mutations map of *ABCC8* gene

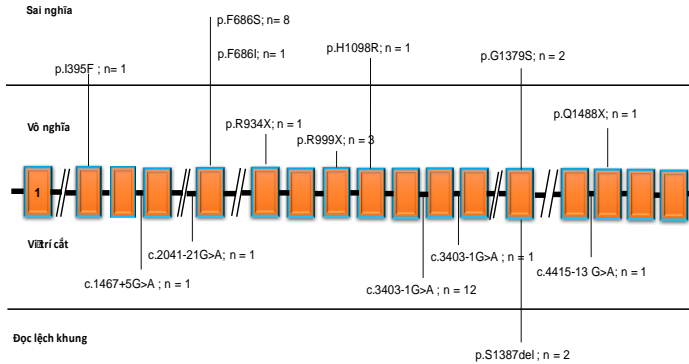


Figure 3.2. Mutations map of *ABCC8* gene

3.3. Results of treatment of patients with congenital hyperinsulinism

3.3.1. Survival and mortality

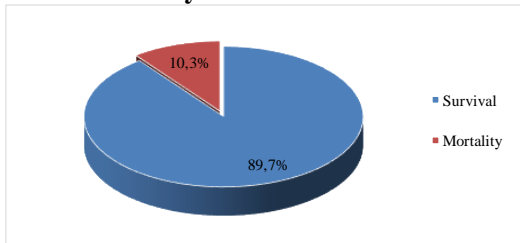


Diagram 3.10: Results of treatment of patients with CHI

3.3.2. Response to diazoxide treatment

3.3.2.1. Correlations response to diazoxide treatment with gene mutations

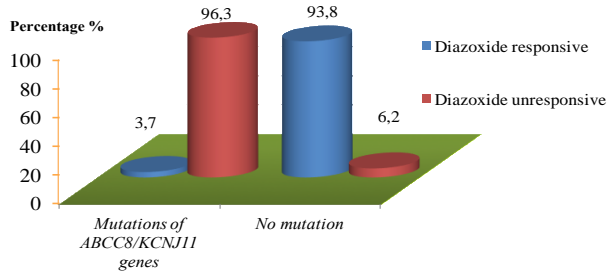


Diagram 3.11: Correlations response to diazoxide treatment with gene mutations

3.3.2.2. Correlations diazoxide responsive with gene mutations of *ABCC8*

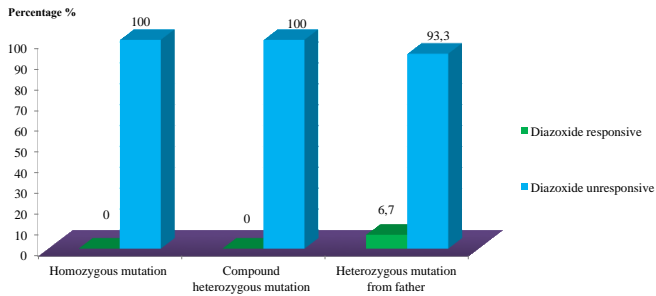


Diagram 3.12: Correlations diazoxide responsive with gene mutations of *ABCC8*

3.3.5. Results of blood glucose control in patients with congenital hyperinsulinism

3.3.5.1. Change of blood glucose levels immediately after surgery

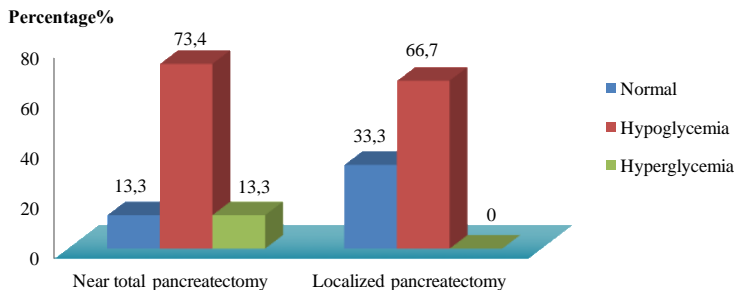


Diagram 3.14: Change of blood glucose levels immediately after surgery

3.3.5.2. Long-term blood glucose follow - up after discharge

Table 3.13: . Long-term blood glucose follow - up after discharge

Blood glucose level	No surgery (n = 14)	Surgery		p
		Diffuse form (n = 15)	Focal form (n = 2)	
Normal	9 (64,3%)	7 (46,7%)	1 (50%)	> 0,05
Hypoglycemia	5 (35,7%)	7 (46,7%)	1(50%)	
Diabetes mellitus	0	1 (6,6%)	0	

3.3.6. The psychomotor development after hospital discharge

3.3.6.1. General mental - movement development

There are 33.3% of patients had signs of severe retardation ($DQ \leq 50\%$), approximately 40.7% of patients with moderate and mild retardation ($50\% < DQ < 75\%$). Only 26% of patients is normal ($DQ \geq 75\%$). Distribution severe retardation is highest proportion among 24-36 months.

3.3.7. Epileptic

3.3.7.1. The correlation between surgery for epilepsy

In patients are operated, epilepsy rate is 1/17 (5.8%), up to 8/17 (47.1%) patients without clinical seizures but have changed EEG waves and 8/17 (47.1%) patients are completely normal. In contrast, in the non-surgical group had 2/15 (13.3%) are diagnosed with epilepsy, 1/15 (6.7%) patients without clinical seizures but have changed electromagnetic waves EEG and 12/15 (80%) patients are completely normal. Clinical differences between the 2 epilepsy groups statistically significant at $p < 0.05$

Chapter 4. Discussion

4.1. Clinical, subclinical characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

4.1.1. Clinical characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

4.1.1.1. Birthweight

The average birth weight 3776 ± 954 grams, the lowest weight is 1100 grams, the highest is 5,500 grams.

The results of our study show that the average rate of birth weight of CHI patients similar results of Meissner T (3670 grams), Avatapalle H.B (3300 grams).

4.1.1.2. The main clinical signs of hypoglycaemia

According to research by Meissner T, the average age when present clinical signs are 2 days old, mostly within the first day. The clinical signs are convulsions 47.3%; apnea 27%; decreased muscle tone 27%; pallor 17.6%; breathing disturbances 16.2%; lethargy 14.9%, sweating 10.8%; poor feeding 10.8%; irritability 5.4%, brandycardia 1.4%, tremor 25.7%. According to research by Banerjee I in England in 2011; 101 patients with CHI, age of disease appeared mostly 1 day, range from 1 day old to 1.6 years.

Thus, the age of clinical signs appear in our study is similar to results of the study authors, most of the patients present manifest within the first few days after birth. The proportion of convulsions in our results (47.3%) similar to the study of Meissner T. Other signs of hypoglycaemia such as poor feeding, lethargy or decreased consciousness, pallor, grunting in our study is much higher than Meissner's research, this can explain that most of our patients are moved up from the local hospital and there are severe hypoglycaemia. Therefore, the clinical signs worsen.

4.1.1.3. Glucose infusion rate to maintain normal blood glucose

Research results in Table 3.2 show that the average glucose infusion rate needed to maintain normal blood glucose was 14.1 mg/kg/min, maximum glucose infusion rate is 27.6 mg/kg/min.

Research by Meissner T: glucose infusion rate to maintain normal blood glucose was 17.6 mg/kg/min, range 12-28 mg/kg/min. According to research by Avatapalle H.B, glucose infusion rate is 18 mg/kg/min (range 8-25 mg/kg/min).

The results of our research is the same the results of Meissner T and Avatapalle HB, CHI patients often require hypertonic glucose

infusion rate is much higher than the child's normal glucose need (4 - 6 mg/kg/min), sometimes patients need to maintain a very high rate of glucose 27.6 mg/kg/min.

4.1.1.4. Subclinical characteristics of patients with congenital hyperinsulinism

On admission, all patients have a very severe hypoglycaemia. In our study, blood glucose levels on admission average is 0.8 ± 0.8 mmol/l, the same as in the study by author Gong C.X, Meissner T and Avatapalle H.B.

In our study, serum insulin level when the patient has low glucose level, average 233.8 ± 188 (range 18 - 924.3 pmol/l). Thus, the situation of excessive insulin secretion in time hypoglycaemia in patients with CHI in our research is very clear. The results of serum insulin levels in our patients similar in the research of the author Gong CX (90.3 ± 76.4 pmol/l, all patients have serum insulin levels > 7 pmol/l), Meissner T (median 88.9 pmol/l, range 18.7 - 495.2 pmol/l) and HB Avatapalle (median 18.2 mU/l, range 14.6 - 2332.8 pmol/l).

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 CHI 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).

Serum C - peptide level ≥ 0.2 nmol/l is valuable as a diagnostic criteria, along with increased insulin levels. Serum C - peptide level in our CHI patients average 1.8 nmol/l and the lowest is 0.3 nmol/l, this result is the same as in the study by Banerjee I (C – peptide, average 1 nmol/l, the lowest is 0.2 nmol/l).

4.1.2. Clinical, subclinical characteristics of patients with mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations

4.1.2.1. Clinical characteristics of patients with mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations

The differences in clinical signs between patients with mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations, results of our research similar to that of the author Gong C.X; Faletta F is almost no difference in clinical manifestations between 2 groups. But we found that, the patient with mutations of the K_{ATP} channel genes has 90% cases appear clinical signs of hypoglycaemia as lethargy, poor feeding, these manifestations are statistically significant higher than this manifestations in the group did not find mutations (65%). A high proportion of patients with

mutations of the K_{ATP} channel genes (83.3%) has shaggy ear . This sign does not mention in other research in over the world.

4.1.2.2. Sub-clinical characteristics and treatment of CHI patients mutations of the K_{ATP} channel genes and groups of patients did not find mutations

We got found that, glucose infusion rate in group who has gene mutations is higher than group who do not found any gene mutations. This is a new discovery in our study.

The results of our study is similar with the results of Gong C.X: serum insulin levels on admission were similar between the 2 groups. Similar to the study by Martinez: blood glucose levels on admission, diazoxide dose used in patients with mutations of the K_{ATP} channel genes are significantly higher than the group not found mutations. We found that glucose infusion rate among patients due to genetic mutations is statistical significance higher than the group not found genetic mutations. This is a new discovery in our study, this issue has not been explored in the study was published.

4.2. Results of genetic mutations *KCNJ11* and *ABCC8* cause congenital hyperinsulinism

4.2.1. The results of the genetic analysis of congenital hyperinsulinism patients

Research results in diagram 3.7 shows that genetic analysis was conducted on 49 CHI patients from 46 other families (because there are three pairs of patients were siblings, the results of genetic analysis have the same type gene). Detected 30 patients with mutations (from 27 other families), 19 patients did not find the mutation. Detection rate of mutations of the K_{ATP} channel coding genes is 27/46 (58.7%) and do not see the mutation is 19/46 (41.3%).

The rate of gene mutations detected in patients with CHI in our study is similar compared to the world's great research: Martinez R (2016) was 56%, Sandal T (2009) was 58%, Snider KE (2013) was 51.1%. But the rate of genetic mutations detected in our study is higher compared to the result of other authors as Kapoor R.R (2013) was 45.3%; Sang Y (2014) was 47%; Gong C.X (2015) was 38.2%.

4.2.2. The proportion of each type of gene mutation

Research results in chart 3.8 shows: the proportion of *ABCC8* gene mutation accounted 25/46 (54.3%), gene *KCNJ11* 2/46 (4.3%).

According to research by Snider K.E 2013 on 417 patients with CHI, the detection rate of *ABCC8* gene mutations was 160/417 (38%), *KCNJ11* was 23/417 (5.5%).

4.2.3. The type of mutation of *ABCC8* gene

The results of our study the detection rate of patients with homozygous or compound heterozygous mutations from *ABCC8* gene is 44%, similar to the result of Kapoor R.R was 58.2%; Martinez was 50%; Sandal T was 60%. Proportion of heterozygous mutations inherited from the father is 52% similar to the result of Kapoor R.R was 41.8%; Martinez was 50%.

4.3. Results of treatment of patients with congenital hyperinsulinism

4.3.1. Survival and mortality

The study results showed that in the chart 3:10: the proportion of discharged alive was 52/58 (89.7%) and 6/58 (10.3%) patients died. In 6 patients died, there were 5 patients who died due to sepsis when medical treatment to wait for surgery and 1 patient stop treatment.

Gong's research had 4/95 (4.2%) patients died because of severe hypoglycaemia and multi-organ failure. Thus, the mortality rate in our study is higher than the mortality rate in the study of Gong C.X. All 5 patients died due to hospital infections as a result of the high hypertonic glucose infusion, along time.

4.3.2. Response to diazoxide treatment

4.3.2.1. Correlations response to diazoxide treatment with gene mutations

According to research results in diagram 3.11, the study evaluated response to diazoxide according to genetic mutations showed that CHI patients due to K_{ATP} channel coding genetic mutation (*ABCC8/KCNJ11*) 26/27 (96.3 %) do not respond to diazoxide. In contrast, patients whose

mutation was not found 15/16 (93.8%) patients respond to diazoxide. The different response to diazoxide statistically significant with $p < 0.001$. Thus, the results of our study is similar to results of Snider's CHI patients.

4.3.5. Results of blood glucose control in patients with congenital hyperinsulinism

4.3.5.1. Change of blood glucose levels immediately after surgery

On patients with near total pancreatectomy, the percentage of patients continued postoperative hypoglycaemia in the study was 73.4%, this is higher than the result in the study of Beltrand J 59%, Lord K 41%. Hyperglycemia rate immediately after surgery in our study 13.3%, this is lower than the result of Lord K 36%, this may be explained, remain pancreas is too much because the accurately pancreas cut 95-98% depend on surgeon experience. Therefore, in our study, postoperative proportion of hypoglycemia is high and postoperative proportion of hyperglycemia is lower than this rate of other authors. In contrast, among patients with localized pancreatectomy, the rate of hypoglycaemia after surgery in our study is 66.7% higher than this rate of Beltrand J 8.5%, Lord K 4.4 %; rate normal blood glucose immediately after our surgery 33.3% is lower than this rate of Lord 93.9%. For patients with focal CHI, hypoglycaemia situation persists in the period immediately after surgery if focal lesion resection does not go away or there is a 2nd focal lesion on the same patient. The focal pancreatectomy in our patients rely on the observed localized lesions on the surface of the pancreas and resect pancreas under the direction of pathologist in during surgery, we do not do radiation tomography 18F – DOPA so the patient could not be accurately diagnosed focal lesion location and can not be identified with one or more of a focal lesions, so after focal pancreatectomy may amount β abnormal cells remain and continue to excrete insulin and cause hypoglycaemia.

4.3.5.2. Long-term blood glucose follow up after discharge

Depending on near total or focal pancreatectomy pancreatic which long- term blood glucose changes may vary after surgery.

- Localized pancreatectomy group, according to the results of De Lonlay Debeney P and Meissner T, almost all patients has normal glucose status after surgery and no further treatment, while only a small percentage has hypoglycemia. The results of our study only 3/18 patients which was operated is focal form, only 2 patients were monitored blood glucose, 1 patient has normal glucose and 1 patient has still hypoglycaemia. Currently in Vietnam, we do not apply tomography method of radioactive to determine the exact location of localized pancreatic cells increase insulin secretion abnormalities, so that all patients can be diagnosed focal form only histopathological images, so focal lesion resection is incomplete, pancreas continues secretion insulin and cause hypoglycemia after surgery.

Near total pancreatectomy group as the result of Meissner T, there was 29.4% cases with hypoglycemia and reoperation and there was 29.4% cases with insulin-dependent diabetes mellitus; according to De Lonlay Debeney P 13/40 (43.3%) patients continue hypoglycemia in the average follow-up period of 4.6 years, 8/30 (26.7%) patients that have insulin-dependent diabetes mellitus, 7/30 (23.3) patients with hyperglycaemia but not need insulin treatment. In this group, the results of our study are also differences: after near total pancreatectomy there is 46.7% cases still have hypoglycemia. This problem can be explained by the pancreatectomy is imcompletely so many patients continue having hypoglycemia after surgery.

4.3.6. The psychomotor development after hospital discharge

4.3.6.1. General mental - movement development

The proportion of patients with Psychomotor retardation

from mild to severe levels in our study was 74% higher than the results of the study by Meissner T (34%), Avatapalle HB (38, 8%), Menni F (26%). CHI patients, hypoglycemia is very dangerous for the operation of the brain, especially less <1mmol/l. In our study in Table 3.3, very low blood glucose levels, an average 0.88 ± 0.8 mmol/l, on the other hand our patients are usually transferred from local hospital, so

the time of hypoglycaemia usually lasts before reaching the hospital. Therefore, the risk of brain damage is very high, causing seizures, affects the mental - motor development and neurologic sequelae irreversible. That is reason why the rate of sequelae of mental retardation of CHI patients in our study is higher than other studies.

4.3.7.Epilepsy

4.3.7.1. The correlation between surgery for epilepsy

Thus, the results of our study differs from the research results of Menni F, Kumaran A, the proportion of patients with abnormal brain waves is higher in the surgery group compared with no surgery.

CONCLUSION

Studying 58 patients with CHI, we draw the following conclusions:

1. The clinical, subclinical characteristics of congenital hyperinsulinism patients

- Presentation age is very early, the majority expressed in the first days after birth.
- Clinical signs nonspecific.
- Glucose infusion rate is very high, average 14.1 mg/kg/min.
- Blood glucose level on admission is very low, average 0.8 mmol/l. The average insulin levels when hypoglycaemia is 233.8 pmol/l. The average C - peptide levels is 1.8 nmol/l.

2. The results of *ABCC8* and *KCNJ11* mutations that cause congenital hyperinsulinism

- The rate of genetic mutation is detected 58.7% and 41.3% did not find the mutation.
- The rate of genetic mutation for *ABCC8* gene is 54.3%, *KCNJ11* gene is 4.3%.
- Detection of new mutations 6 was never been detected before.
- The gene mutation *ABCC8*: genetic mutation inherited from father

has the highest percentage 52%, homozygous mutations 20%, compound heterozygous mutations 24%, genetic mutations from mother 4%.

3. The results of treatment of patients with congenital hyperinsulinism

- The survival rate was 89.7% and the mortality rate was 10.3%
- Mutations in the gene encoding K_{ATP} channels (*ABCC/KCNJ11*) has 96.3% unresponsive to diazoxide. Patients don't find any genetic mutation has 93.8% responsive to diazoxide.
- 100% homozygous mutations or compound heterozygous mutations of *ABCC8* gene are unresponsive to diazoxide. Genetic mutations of *ABCC8* gene inherited from the father has 93.3% unresponsive to diazoxide.

Monitor long term blood glucose after discharge

In the no surgery group, 64.3% of patients had normal glucose after discharge; 35.7% continued to hypoglycemia. In near total pancreatectomy group, normal blood glucose is 46.7%, hypoglycemia is 46.7% and diabetes mellitus is 6.6%. In localized pancreatectomy group, normal blood glucose is 1 case and hypoglycemia is 1 case.

Neurologic sequelae, 33.3% has severe retardation, 40.7% has moderate and mild retardation.

52.9% of patients had abnormal brain waves in the surgery group, non-surgery group was 20%.

RECOMMENDATIONS

- In newborn has severe persistent hypoglycaemia, and big weight at birth, we must think about CHI.

- All patients and parents of patients should be conducted genetic analysis to find mutations, so we have a reasonable treatment plan.

- The technical implementation of radiation tomography 18F-DOPA PET/CT for the differential diagnosis (focal or diffuse).

- Need to continue long-term follow up of CHI patients about physical development, blood glucose control, mental – motor

development, epilepsy.

LIST OF RESEARCHES PUBLISHED RELATING TO THE THESIS

1. Duong Dang Anh, Dung Vu Chi, Dat Nguyen Phu, Liem Nguyen Thanh (2012). “neonetal congenital hyperinsulinism”. case report. *Medical information journal*, Ministry of health, Issue 7, page 34 – 37.
2. Duong Dang Anh, Dung Vu Chi, Ngoc Bich Ngoc, Dat Nguyen Phu, Dien Tran Minh (2014). “Molecular genetics, genotype and phenotype correlations of children with congenital hyperinsulinism”. *Medical information journal*. Volume 89, issue 4, pages. 31 – 38.
3. Duong Dang Anh, Dung Vu Chi, Dat Nguyen Phu, (2016). “the result of glucose control in the patient with congenital hyperinsulinism”. *Viet Nam Medical journal..* volume 446, issue 2, pages. 59 – 64.