

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TỤY XƠ SỎI Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Diễm Chi¹, Trần Kiêm Hào¹, Phạm Anh Vũ²,
Nguyễn Thị Hồng Đức¹, Nguyễn Hữu Sơn¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đái tháo đường tụy xơ sỏi (Fibrocalculous Pancreatic Diabetes – FCPD) là một type đái tháo đường thứ phát sau viêm tụy mạn nhiệt đới khá đặc biệt xảy ra ở các nước đang phát triển của thế giới nhiệt đới, do sỏi mạn, không do rượu. Chẩn đoán dựa vào bằng chứng của viêm tụy mạn (có sỏi tụy trên phim X quang), đau bụng và đái tháo đường xảy ra ở nước nhiệt đới. **Giới thiệu trường hợp:** Chúng tôi trình bày trường hợp bệnh nhân nữ 14 tuổi người Việt Nam có các đặc điểm của viêm tụy mạn nhiệt đới do sỏi, biến chứng đái tháo đường và đã được phẫu thuật lấy sỏi ống tụy sau đó ngưng dùng insulin. Tuy nhiên chỉ 4 tháng sau khi phẫu thuật thì siêu âm tụy thấy viêm tụy mạn, xơ hóa tụy, sỏi tụy rất nhiều, đái tháo đường xuất hiện trở lại phải dùng insulin như đái tháo đường type 1. **Kết luận:** Trường hợp bệnh này cho thấy đái tháo đường tụy xơ sỏi vẫn xuất hiện rất sớm ở tuổi vị thành niên. Chỉ 4 tháng sau mổ lấy sỏi tụy, siêu âm tụy thấy viêm tụy mạn, xơ hóa tụy, sỏi tụy rất nhiều, đái tháo đường đã xuất hiện trở lại phải điều trị insulin như đái tháo đường type 1, cần kiểm soát đường huyết và theo dõi biến chứng.

Từ khóa: Đái tháo đường tụy xơ sỏi, viêm tụy mạn nhiệt đới, đái tháo đường thứ phát, trẻ em, Việt Nam.

ABSTRACT

FIBROCALCULOUS PANCREATIC DIABETES IN A VIETNAMESE ADOLESCENT: CASE REPORT WITH LITERATURE REVIEW

Nguyen Thi Diem Chi¹, Tran Kiem Hao¹, Pham Anh Vu²,
Nguyen Thi Hong Duc¹, Nguyen Huu Son¹

Background: Fibrocalculous pancreatic diabetes is a type of diabetes secondary to chronic tropical non - alcoholic calcific pancreatitis. A diagnosis is made basing on the presence of abdominal pain, presence of pancreatic calcifications and diabetes mellitus. **Case presentation:** We report a case of a 14 year old Vietnamese female patient who presented with features of chronic tropical calcific pancreatitis complicated by diabetes mellitus and was operated with removal of calculi from pancreatic ductus then stopped insulin use. Only 4 months after operation removing pancreatic calculi, pancreatic ultrasound showed images of chronic pancreatitis, pancreatic fibrosis, a lot of pancreatic calculi; diabetes coming back needed to treat with insulin like type 1 diabetes. **Conclusion:** This case report demonstrates that fibrocalculous pancreatic diabetes even existed early in a young adolescent. Only 4 months after operation removing pancreatic calculi, pancreatic ultrasound showed images of chronic pancreatitis, pancreatic fibrosis, a lot of pancreatic calculi; diabetes coming back needed to treat with insulin like type 1 diabetes. It was necessary to have a follow – up post-operatively to control diabetes and the other complications.

Key words: Fibrocalculous pancreatic diabetes, tropical chronic pancreatitis, secondary diabetes, adolescent, Vietnam.

1. Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế,
2. Bộ môn Ngoại, Trường Đại học Y Dược Huế

- Ngày nhận bài (Received): 17/2/2018; Ngày phản biện (Revised): 5/3/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/3/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Diễm Chi
- Email: nguyendiemchi@gmail.com; Điện thoại: 0912398499

4.2. Diễn biến ĐTD trên bệnh nhân viêm tụy mạn nhiệt đới (TCP) [8]

Viêm tụy mạn nhiệt đới	Viêm tụy mạn nhiệt đới: giai đoạn giảm dung nạp glucose	ĐTD tụy xơ sỏi chưa có biến chứng	ĐTD tụy xơ sỏi có biến chứng
Test dung nạp glucose bình thường	Giảm dung nạp glucose	ĐTD lâm sàng	

4.3. Tổng quan về bệnh ĐTD tụy xơ sỏi

Năm 1959 tại Indonesia, Zuidema [7] mô tả ĐTD phối hợp sỏi tụy và suy dinh dưỡng thiếu protein năng lượng. Ở các nước nhiệt đới như Uganda, Nigeria, Brazil và Thái Lan, Bangladesh và Sri Lanka đã xác định hiện diện thể bệnh này [3]. Tại Ấn Độ, bang Kerala ở miền nam Ấn Độ là nơi có tỷ lệ bệnh cao nhất thế giới, trong năm 1960 FCPD chiếm 29,3% tổng số bệnh nhân ĐTD điều trị nội trú ở bệnh viện trường Y Kottayam [3]. Tại Trung tâm chuyên khoa ĐTD của Mohan V. (Madras, Ấn), mỗi năm có khoảng 50 bệnh nhân FCPD đăng ký, chiếm 1% trên tất cả bệnh nhân ĐTD và 4% bệnh nhân ĐTD trẻ tuổi (< 30 tuổi) [3]. Tại Thái Lan, 14/253(5,5%) bệnh nhân ĐTD trẻ bị FCPD [3].

Ở Jordan, Somaya Odeh Ja'afreh [4], báo cáo một trường hợp thanh niên 28 tuổi bị FCPD ngoài vùng nhiệt đới cần điều trị bằng insulin. Ở Ugandan (Trung Phi), Kibirige [5] cũng mô tả một trường hợp nữ bệnh nhân 20 tuổi bị FCPD, phù suy dinh dưỡng và thiếu các vi chất.

Ở Huế, theo tác giả Trần Hữu Dàng [9], có 14 trường hợp FCPD ở người lớn, theo tác giả Phạm Anh Vũ [12], có 18 trường hợp TCP ở người dưới 18 tuổi (10/1999-10/2008).

Đặc điểm lâm sàng của bệnh

Theo Mohan V (2003) [1], bệnh nhân nghèo, gầy gò, SDD protein năng lượng, bụng ỏng, sưng tuyến mang tai 2 bên, tím nhẹ quanh môi, có thể thay đổi đặc điểm lâm sàng do hiện nay tình trạng dinh dưỡng cải thiện. BMI < 19 (>50%), còn lại BMI 19-25. Hơn 90% chẩn đoán ĐTD giữa 20-40 tuổi, nhưng khởi phát ở tuổi trẻ em, trẻ nhỏ và tuổi già không thường gặp.

Bệnh sử tự nhiên của FCPD: Tam chứng của FCPD là đau bụng, sỏi tụy và đái đường¹. Đau bụng thường là triệu chứng đầu tiên. Sau từ vài tháng đến vài chục năm, sỏi tụy có thể được chẩn đoán bằng

X quang bụng thường quy. Thời điểm này bệnh nhân vẫn còn có dung nạp glucose bình thường, không có bằng chứng của rối loạn chức năng tụy ngoại tiết. Sau vài tháng đến vài năm, xuất hiện bất dung nạp glucose và rối loạn chức năng tụy ngoại tiết. Đôi khi dấu hiệu đầu tiên của bệnh có thể là sỏi tụy, đái đường hay phân mỡ [1].

Đau bụng [1]

Các bệnh nhân FCPD thường có bệnh sử đau bụng tái đi tái lại thời trẻ con. Tuy nhiên một số tác giả thấy ở các bệnh nhân lớn tuổi hơn (trên 60 tuổi) thì đau bụng có thể bắt đầu lúc 40- 50 tuổi. Đau bụng thường rất trầm trọng, ở thượng vị, có thể lan ra sau lưng, giảm đi khi cúi người ra trước hay nằm sấp. Đau tăng giảm từng giai đoạn, đau giảm dần khi ĐTD xuất hiện. Do mức độ nặng của các cơn đau bụng, nhiều bệnh nhân đã trở nên nghiện các thuốc giảm đau có thuốc phiện.

Đi cầu phân mỡ [1]

Khoảng 1/3 số bệnh nhân đi ngoài phân mỡ. Một số khác được chẩn đoán bằng test chức năng tụy ngoại tiết. Tiết thực giảm mỡ có thể làm giảm triệu chứng này. Khi mỡ được cho nhiều trong bữa ăn thực nghiệm, phân mỡ có thể gặp đến hơn 90% các trường hợp. Theo tác giả Trần Hữu Dàng [9] (Huế), phân mỡ gặp ở 69,2% bệnh nhân FCPD.

Bản chất của đái đường

ĐTD thường nặng, xuất hiện sau đợt đau bụng đầu tiên một hay hai thập niên. Dù thường cần insulin, không bị toan xeton khi ngưng dùng insulin. Một số nghiên cứu cho thấy chức năng tế bào beta của tụy vẫn được bảo tồn một phần. Dự trữ tế bào beta tồn dư có thể đủ để bảo vệ chống lại nhiễm toan ceton, một số giải thích khác là dự trữ glucagon thấp, khối mô mỡ giảm và thiếu hụt carnitine. Mức độ nặng khá đa dạng, phần lớn cần insulin, khoảng 10-20% đáp ứng tốt với thuốc uống trong 5-10 năm,

có khi lâu hơn. Trong diễn tiến, đa số thường dẫn đến ĐTĐ, thực tế vẫn có chỉ giảm dung nạp glucose, hoặc dung nạp glucose vẫn bình thường. Kháng insulin không phải là biểu hiện của FCPD, nhạy cảm insulin vẫn tốt. Khả năng tiết của tế bào beta bị giảm sút là nguyên nhân chính gây giảm dung nạp glucose. Nồng độ glucagon căn bản vẫn được duy trì ở bệnh nhân viêm tụy mạn, nhưng sự đáp ứng với kích thích tiết lại bị giảm.

Chẩn đoán hình ảnh

Sỏi tụy là dấu hiệu của bệnh cảnh FCPD. Sỏi nhiều, khu trú ở ống lớn của tụy. Một số bệnh nhân có sỏi trải dài toàn tụy. Siêu âm và CT scan giúp xác định vị trí sỏi trong ống tụy, giãn ống tụy, thay đổi cấu trúc của tụy, ống tụy. Siêu âm cung cấp hình ảnh tụy co nhỏ, tăng echo, ống tụy giãn rõ. CT cho phép có cái nhìn gần hơn về hình thái tụy theo thời gian. Khối lượng tụy vẫn được bảo tồn trong giai đoạn sớm, sau đó tụy bị teo nhỏ với nhiều mức độ, sau cùng nhu mô tụy còn lại không đáng kể, vị trí của nó được thay thế bằng các “túi sỏi”. Ống tụy giãn không đều, chứa đầy sỏi bên trong. Chụp mật tụy ngược dòng bằng nội soi hiếm khi cần thiết để chẩn đoán FCPD, đôi khi cần thiết để chẩn đoán FCPD mà không có sỏi khi hình ảnh học thấy bất thường ống tụy giúp gợi ý chẩn đoán.

Chức năng tụy ngoại tiết

Nhóm của Balakrishnan phối hợp với nhóm Marseille [1] thực hiện các test secretin – pancreozymin cho thấy nồng độ lactoferrin ở dịch tụy bệnh nhân và nhóm chứng ở Ấn Độ cao hơn nhóm đối ứng ở châu Âu. Ở các ca FCPD nặng hơn, trypsin phản ứng miễn dịch huyết tương vẫn gần bình thường trong một số bệnh nhân, giảm trầm trọng trên 2/3 trường hợp. Định lượng chymotrypsin trong phân là test đơn giản, không đắt tiền để sàng lọc suy tụy ngoại tiết ở bệnh nhân FCPD.

Tiêu chuẩn chẩn đoán FCPD

Theo Mohan V. 1998 [3]

1. Xảy ra ở một nước “Nhiệt đới”
2. Chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn của WHO⁸
3. Bằng chứng của viêm tụy mạn : có sỏi tụy trên phim X quang hay ít nhất 3 trong các điều kiện sau:
 - a. Hình thái tụy bất thường trên siêu âm
 - b. Đau bụng mạn tính từ lúc còn trẻ em

- c. Đi cầu phân mỡ
- d. Test chức năng tụy bất thường
- e. Không có những nguyên nhân khác của viêm tụy mạn ví dụ uống rượu, bệnh gan mật hay cường cận giáp tiên phát.

Các biến chứng đường đặc hiệu

Trước đây người ta cho rằng vì là thể ĐTĐ thứ phát, các biến chứng vi mạch hiếm gặp trong FCPD. Nghiên cứu của Mohan và Geevarghese [2] cho thấy các biến chứng vi mạch thường xảy ra trong FCPD cũng như trong ĐTĐ týp 1 và týp 2. Bệnh võng mạc ví dụ bệnh của điểm vàng và bệnh võng mạc tăng sinh đều xảy ra trong các bệnh nhân bị FCPD. Bệnh lý thần kinh, bệnh lý thận, rối loạn chức năng thất trái cũng xảy ra. Mới đây Govindan và Das đã báo cáo bệnh lý thần kinh tự động. Các biến chứng mạch máu lớn ít gặp.

Các biến chứng do viêm tụy mạn

Các biến chứng do viêm tụy mạn bao gồm nang giả tụy, áp xe tụy, vàng da tắc mật do tắc ống mật chung hoặc tắc do sỏi hoặc kết hợp u tụy ác tính. Augustine và Balakrishnan gợi ý rằng FCPD có thể là điều kiện của tiền ung thư tụy. Bằng chứng hiện tại gợi ý rằng nguy cơ phát triển ung thư ở bệnh nhân viêm tụy mạn nhiệt đới cao hơn viêm tụy vùng ôn đới, mặc dù nguyên nhân chưa rõ ràng.

Điều trị viêm tụy mạn

Men tụy cải thiện đi ngoài phân mỡ và có thể làm giảm đau do tụy ở một số trường hợp. Đau khá nặng nề rất khó điều trị ngay cả với các thuốc giảm đau mạnh. Ở giai đoạn này, phẫu thuật tỏ ra hiệu quả. Nhiều phương pháp phẫu thuật giúp giảm đau. Tất cả phẫu thuật hiếm khi thay đổi tình trạng ĐTĐ, theo vài báo cáo liều lượng insulin điều trị có giảm ít nhiều sau phẫu thuật, tuy nhiên chỉ tạm thời, tình trạng ĐTĐ dường như đa phần không bị ảnh hưởng bởi phẫu thuật.

Bệnh nguyên và bệnh sinh

Căn nguyên chính xác không rõ, đa yếu tố, liên quan đến môi trường và di truyền. Suy dinh dưỡng, cyanogenic alkaloid (dẫn xuất từ sắn và một số thức ăn) thường được quy cho nguyên nhân gây bệnh. Mc Millan và Geevarghese quan sát thấy các vùng địa lý nơi xuất hiện viêm tụy mạn nhiệt đới cũng chính là những vùng người ta dùng sắn như là thức ăn chính, gợi ý vai trò sinh bệnh của sắn. Dinh dưỡng thiếu các sulfur amino acid (methionin, cystine) cản trở chuyển

cyanide thành thiocyanat làm tăng cao cyanide tự do có thể gây độc tế bào beta. Các nghiên cứu trên chuột dùng cyanide cho thấy có thể gây tăng glucose huyết thoáng qua, không gây ĐTĐ lâu dài. Nghiên cứu gần đây ở châu Phi không chứng minh được vai trò gây bệnh FCPD ở những vùng ăn sắn là chủ yếu. Gần đây người ta đưa ra thuyết thiếu hụt kháng oxy hóa do thiếu vi chất dinh dưỡng (vitamin C, beta caroten) là cơ chế gây tổn thương tụy. Tác giả Braganza và cộng sự đưa ra thuyết tổn thương gốc tự do. Theo Hassan và cộng sự, biến thể N34S của SPINK1 là gen dễ mắc bệnh FCPD ở tiểu lục địa Ấn Độ. Theo Khuroo và cộng sự, bệnh nhân bị viêm tụy canxi hóa nhiệt đới ở Kashmir có bất thường ống mật tụy [10].

V. KẾT LUẬN

Viêm tụy sỏi xơ (FCP) là thể duy nhất của viêm tụy mạn gặp ở nước đang phát triển phối hợp với hoặc SDD protein năng lượng hoặc có thể hơn với thiếu hụt một số vi chất. So với viêm tụy ở vùng ôn

đới, viêm tụy sỏi xơ gặp trên đối tượng trẻ hơn, có tiến triển mạnh mẽ hơn dẫn đến giai đoạn cuối của ĐTĐ, sỏi tụy và rối loạn tụy ngoại tiết. Viêm tụy sỏi xơ biểu hiện đặc trưng trên X quang, siêu âm, chụp mật tụy ngược dòng và mô bệnh học. Dù là ĐTĐ thứ phát, vẫn có biến chứng đặc thù của ĐTĐ xảy ra trên FCPD. Nguyên nhân gây bệnh chưa rõ, vai trò của thiếu các vi chất là hướng nghiên cứu. Vai trò của các yếu tố di truyền, độc chất của môi trường như cyanogenic glycoside vẫn chưa sáng tỏ.

Trường hợp bệnh này cho thấy đái tháo đường xơ sỏi tụy vẫn xuất hiện rất sớm ở tuổi vị thành niên. Tiên lượng khá là dè dặt do sỏi nhiều trong nhu mô, nhu mô tụy xơ, teo nhỏ, tình trạng viêm tụy mãn, sỏi có thể được tạo mới. Bệnh nhân này mới tuổi vị thành niên (còn rất trẻ) mà đã bị ĐTĐ. Chỉ 4 tháng sau mổ lấy sỏi tụy, đái tháo đường đã xuất hiện trở lại phải điều trị insulin như đái tháo đường type 1, cần theo dõi thêm lâm sàng, HbA1C, kiểm soát đường huyết và theo dõi biến chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. K K Barman, G Premalatha and V Mohan (2003), Tropical chronic pancreatitis, *Postgrad Med J*, 79, pp. 606- 615.
2. Mohan V, Ramachandran A and coll. (1988), Diabetes secondary to tropical pancreatopathy. In: *Diabetes secondary to pancreatopathy*. Tiengo A, Alberti KGMM, Delprato S, Vranic Eds., Elsevier Science Publishers, Amsterdam. 1988, pp.125.
3. Mohan V. and coll. (1993), "Fibrocalculous Pancreatic Diabetes in India", *Int.J.Diab.Dev. Countries*, 13, pp. 14- 21.
4. Soyama Odeh Ja'afreh (2013), "Fibrocalculous pancreatic diabetes in a young Jordanian patient: a rare form of secondary diabetes outside the Tropics : case report with literature review", *Rawal Medical Journal*, 38 (4), pp. 455 – 457.
5. Davis Kibirige and coll. (2012), "Fibrocalculous pancreatic diabetes in a young Ugandan patient, a rare form of secondary diabetes", *BMC Research Notes*, 5, pp. 622.
6. Barman K K, Premalatha G, Mohan V (2003), Tropical chronic pancreatitis, *Postgrad Med J*, 79, pp. 606- 615.
7. Zuidema, P. J. (1959), Cirrhosis and Disseminated Calcification of the Pancreas in Patients with Malnutrition, *Tropical and Geographical Medicine*, 11(1), pp.70-74 ref.16.
8. WHO Study Group Report on Diabetes Melitus (1985), *WHO technical report series 727*, WHO, Geneve.
9. Trần Hữu Dàng, Lê Trọng Khoan, Hoàng Thanh Hiền, Lê Văn Chi (1993), Bước đầu tìm hiểu đái tháo đường do xơ sỏi tụy qua hình ảnh vôi hóa tụy trên phim X quang và siêu âm bụng, *Nghiên cứu và thông tin y học Đại học Y Huế*, 1993, tr. 83- 87.
10. Trần Hữu Dàng (2012), Suy tụy nội tiết ở bệnh nhân viêm tụy mạn, *Nội tiết đái tháo đường*, 7, tr. 42- 53.
11. Trần Hữu Dàng (2008), Đái tháo đường tụy xơ sỏi, *Y học thực hành*, 616+617, tr.30-37.
12. Phạm Anh Vũ (2009), Phẫu thuật điều trị viêm tụy nhiệt đới ở trẻ em, *Y học Việt Nam*, 2, tr. 203-210.

Lời cảm ơn: Xin đặc biệt cảm ơn bệnh nhân và gia đình bệnh nhân đã cho phép tôi được tiến hành nghiên cứu này.