

RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ ACID AMIN,  
ACID HỮU CƠ: *SÀNG LỌC SƠ SINH SƠ*  
*VỚI CHẨN ĐOÁN MUỘN*

BS. NGUYỄN NGỌC KHÁNH  
BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

# ĐẶT VẤN ĐỀ

- \* RLCH acid amin và acid hữu cơ: khiếm khuyết chuyển hoá liên quan chủ yếu tới con đường giáng hoá protein (acid amin).
- \* Bệnh xuất hiện mọi lứa tuổi, chủ yếu ở trẻ nhỏ, gây tổn thương nhiều cơ quan đặc biệt: não, gan, tim, thận.
- \* Hậu quả không điều trị kịp thời: tử vong hoặc di chứng thần kinh.
- \* Chương trình sàng lọc sơ sinh mở rộng: giảm tỉ lệ tử vong và di chứng
- \* Việt Nam:
  - \* 12 năm chẩn đoán và sàng lọc nguy cơ cao: tử vong và di chứng 30% - 50%
  - \* SLSS mở rộng bắt đầu, kết quả khả quan so với chẩn đoán muộn hoặc khi đã có triệu chứng lâm sàng ( T11/2017 đến nay)

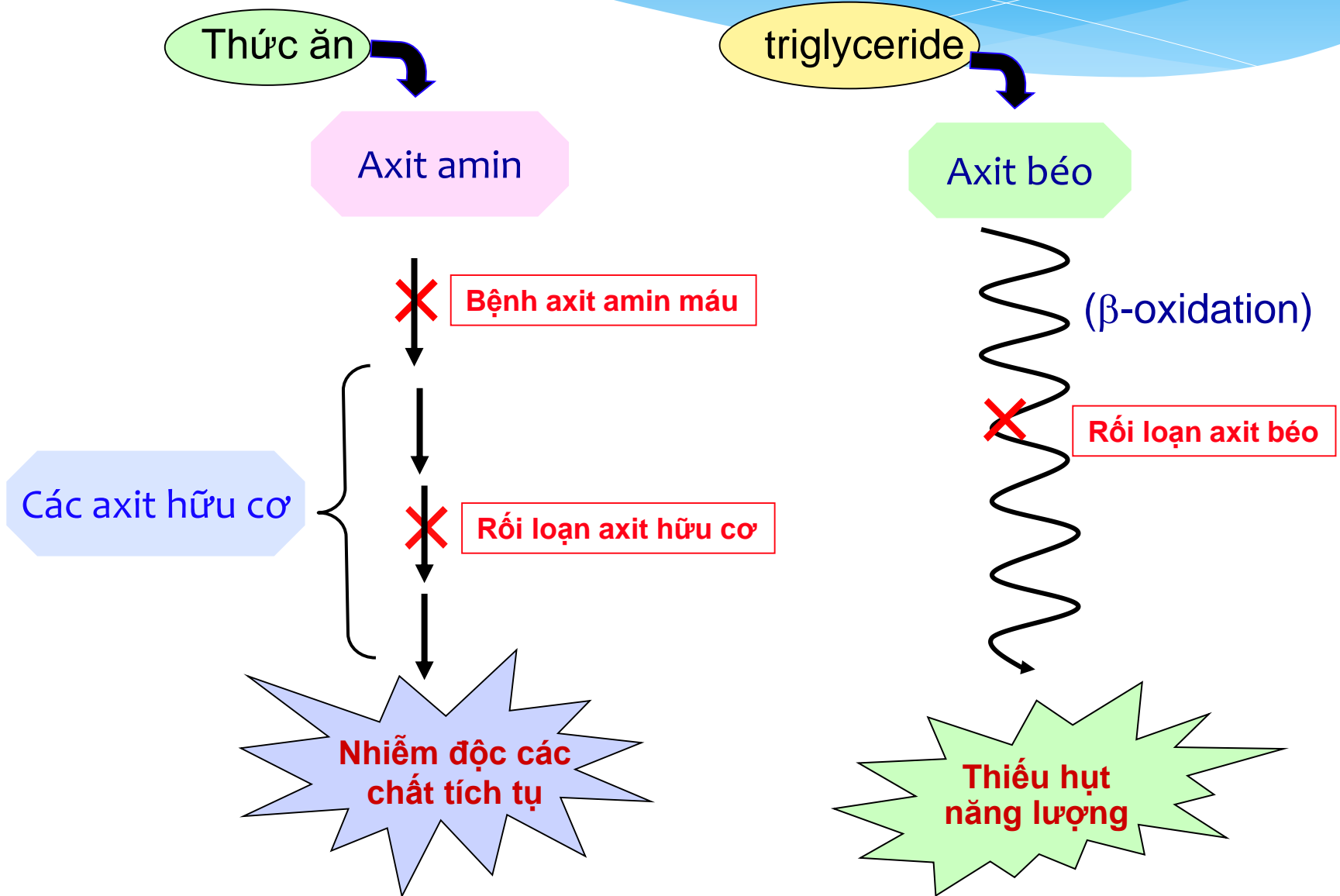
# Mục tiêu

- \* So sánh kết quả điều trị và chi phí điều trị của 4 bệnh (PKU, MSUD, BKT, GA1) qua sàng lọc sơ sinh mở rộng với chẩn đoán khi đã có triệu chứng.

# Sàng lọc & Chẩn đoán

	Sàng lọc sơ sinh mở rộng	Sàng lọc nguy cơ cao	Chẩn đoán
Đối tượng	Tất cả sơ sinh	Tiêu chuẩn chọn sàng lọc	Trẻ có triệu chứng đến bệnh viện
Phương pháp	Test Gurthrie Tandem MS HPLC	GC/MS Tandem MS HPLC	GC/MC Tandem MS A. amin analisis
Thời gian	Trước khi xuất hiện triệu chứng	Trước khi xuất hiện triệu chứng	Sau khi xuất hiện triệu chứng

# Bệnh lý axit amin, axit hữu cơ, và axit béo



## DANH SÁCH CÁC BỆNH SÀNG LỌC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA Ở TRẺ SƠ SINH

### Bệnh rối loạn chuyển hóa axit amin (Amino Acid Disorders)

1. Argininemia (ARG1 Deficiency)
2. Argininosuccinic Aciduria (ASL Deficiency)
3. Citrullinemia I (ASS Deficiency)
4. Citrullinemia II
5. Homocystinuria
6. Hypermethioninemia
7. Hyperammonemia, Hypermethioninemia, Homocitrullinemia Syndrome
8. Hyperornithinemia with Gyral Atrophy 1
9. Maple Syrup Urine Disease
10. N-acetyl Glutamate Synthetase Deficiency (NAGS Deficiency)
11. Phenylketonuria
12. Benign Hyperphenylalaninemia
13. Defects of Bipterin Cofactor Biosynthesis
14. Defects of Bipterin cofactor regeneration
15. Tyrosinemia Type I
16. Tyrosinemia Type II
17. Tyrosinemia Type III
18. Ornithine transcarbamoylase deficiency (OTC)
19. Non ketotic hyperglycinemia
20. Pyruvate carboxylase deficiency
21. Hyperprolinaemia Types I-II (incr. Pro)
22. Hypoprolinaemia (decr. Pro)
23. HHH syndrome (Hyperammonia + Hypermethioninemia + Homocitrullinuria)
24. Hyperlysinemia, Lysinuric Protein Intolerance (LPI)
25. Serine deficiency disorders

### Bệnh lý axit hữu cơ (Organic Acid Disorders)

1. 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Deficiency
2. Glutaric Acidemia Type I
3. Isobutyryl-CoA Dehydrogenase Deficiency
4. Isovaleric Acidemia
5. 2-Methylbutyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
6. 3-Methylcrotonyl-CoA Carboxylase Deficiency
7. 3-Methylglutaconyl-CoA Hydratase Deficiency
8. Methylmalonic Acidemias
9. Some Adenosylcobalamin Synthesis Defects
10. Inborn Errors of Vitamin B12 Deficiency
11. Mitochondrial Acetoacetyl-CoA Thiolase Deficiency (beta-ketothiolase deficiency)
12. Propionic Acidemia
13. Multiple-CoA Carboxylase Deficiency
14. Malonic Aciduria
15. Ethylmalonic encephalopathy

### Bệnh lý rối loạn chuyển hóa axit béo (Fatty Acid Oxidation Disorders)

1. Medium Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (MCAD)
2. Very Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (VLCAD)
3. Medium/Short Chain Hydroxy Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
4. 3-Hydroxy Long Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency (LCHAD)
5. Short Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency
6. Medium Chain Ketoacyl-CoA Thiolase deficiency
7. Carnitine uptake deficiency
8. Carnitine/Acylcarnitine Transferase Deficiency
9. Carnitine Palmityl Transferase Deficiency Type II
10. Carnitine Palmityl Transferase Ia deficiency
11. Carnitine Palmityl Transferase Ib deficiency
12. 2,4-Dihydroxy-CoA Dehydrogenase Deficiency
13. Glutaric Acidemia type II
14. Trifunctional Protein Deficiency
15. Ethylmalonic encephalopathy

Danh sách các nguyên tố vi lượng và kim loại nặng trong chẩn đoán ngộ độc: Đồng, Chì, Asen, Thủy Ngân, v.v.

### Danh sách các bệnh khác

1. Thiếu Glucose 6-phosphate dehydrogenase (G6PD)
2. Suy giáp bẩm sinh
3. Tăng sản thượng thận bẩm sinh
4. Galactosemia
5. Thiếu Biotinidase
6. Bệnh xơ nang
7. Bệnh hemoglobin
8. Suy giảm miễn dịch thể nặng kết hợp
9. Các bệnh rối loạn dự trữ thể béo bão



Hệ thống sắc ký lỏng ghép nối với khí phổ kép (LCMSMS/Tandem Mass) dùng cho sàng lọc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh



Hệ thống sắc ký khí phổ khối (GC/MS) phân tích axit hữu cơ



Hệ thống quang phổ hấp thụ nguyên tử (AAAS) phân tích nguyên tố vi lượng và kim loại nặng

- 1 giọt máu giấy thấm:

Sàng lọc được 55 bệnh qua cơ chế phát hiện các hoạt chất trung gian bằng kỹ thuật MS-MS

- Được triển khai rộng rãi trên thế giới từ 2010

# Thực trạng tại BV Nhi Trung ương 2004 – 2017 ( trước khi có SLSS mở rộng)

- ❖ 4174 trẻ nguy cơ cao & có triệu chứng nghi ngờ RLCHBS trong 12 năm (11/2004 – 12/2017)
- ❖ 373/4174 (9%) có RLCHBS
  - ✓ Organic acidemia: 183/373 (49,1%)
  - ✓ Amino acid disorders: 70/373 (18,7%)
  - ✓ Urea cycle disorders: 60/373 (16,1%)
  - ✓ Fatty acid oxydation disorders: 60/373 (16,1%)
- ❖ Tử vong giảm 52% (2004) còn 10.2% (2016)
- ❖ Di chứng: 20 – 30%

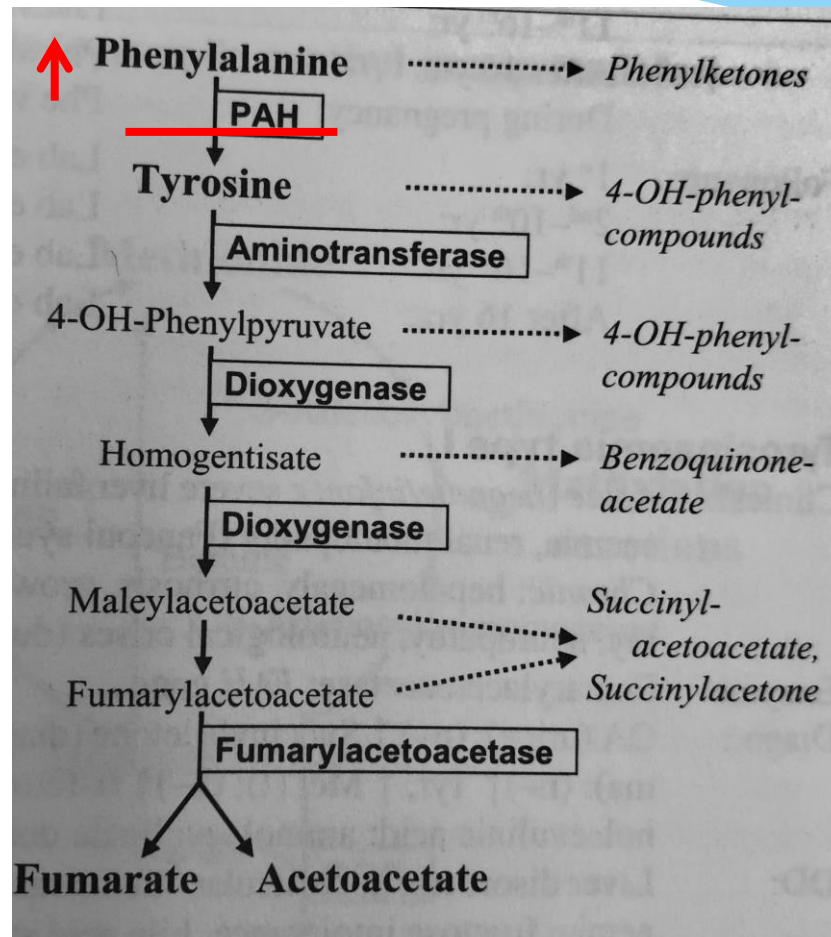
# SLSS mở rộng tại BV Nhi TW từ T12/2017 đến nay

- \* Phát hiện được 6 BN:
  - \* 3 BN Phenyl Keton niệu (PKU)
  - \* 1 BN Maple Syrup Urine Disease (MSUD)
  - \* 3 BN thiếu Betaketothiolase (BKT)
  - \* 1 BN Glutaric acid type 1 (GA1)



# PKU (Phenylketonuria)

# PKU



Cơ chế gây bệnh:

- Tăng phenyl alanin làm tổn thương các tế bào não

# PKU

- Tỷ lệ mắc: 1/5000 – 1/50.000
- \* Hay gặp ở Châu Âu, ít gặp ở Châu Á.
- Biểu hiện lâm sàng:
  - Chậm phát triển tinh thần vận động
  - Co giật
  - Tăng trương lực cơ, co cứng
  - Giảm sắc tố da
- Bệnh được sàng lọc sơ sinh tại các nước Châu Âu từ năm 1960.
- Khẳng định chẩn đoán:
  - Định lượng acid amin máu: tăng phenyl alanin máu
  - Đo hoạt độ enzyme PAH/phân tích đột biến gen PAH

# PKU

- \* Điều trị:
  - \* Chế độ ăn hạn chế Phenyl alanin (sữa chuyển hoá và sản phẩm dinh dưỡng không có Phenylalanin)
  - \* Mục tiêu nồng độ phenyl alanin máu < 400 Mmol/l
- \* Tiên lượng tốt nếu được điều trị trước 3 tháng: Phát triển tinh thần vận động bình thường.

# Các nhóm bệnh RLCHBS 2004-12/2017

Nhóm	n	%
<b>Axit hữu cơ</b>	<b>183</b>	<b>49,1</b>
1. Beta-ketothiolase deficiency	56	
2. 5-oxoprolinuria	22	
3. Methylmalonic acidemia (MMA)	22	
4. Propionic acidemia (PPA)	31	
5. Congenital lactic acidemia	5	
6. Glutaric aciduria type 2	21	
7. 3- Methyl glutaconic aciduria	5	
8. Multiple carboxylase def. (MCD)	3	
9. Isovaleric acidemia	8	
10. 3-Methyl croconylCoA carboxylase deficiency	2	
11. Glutaric aciduria type 1(GA1)	6	
12. 3-hydroxyl isobutyricaciduria	2	
<b>Chu trình urea</b>	<b>60</b>	<b>16,1</b>
13. OTC	31	
14. Citrulinemia type 2	14	
15. Citrulinemia type 1	12	
16. Argininosuccinic aciduria	2	

# Các nhóm bệnh RLCHBS 2004-12/2017

Nhóm	n	%
<b>Axit amin</b>	70	18.7
17. Maple syrup urine disease (MSUD)	58	
18. PKU	9	
19. Tyrosinemia type 1	1	
<b>Khiếm khuyết oxy hóa axit béo</b>	60	16.1
20. Short chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (SCAD)	4	
21. Median chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCAD)	3	
22. Very long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD)	14	
23. Long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (LCAD)	10	
24. Carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT 2)	11	
25. Carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT 1)	1	
26. Primary carnitine deficiency	17	
<b>Tổng</b>	<b>373</b>	<b>100</b>

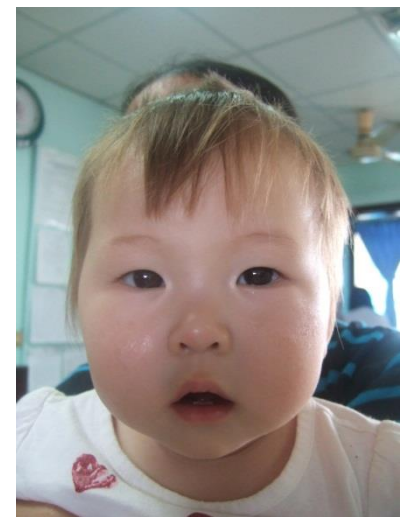
# PKU ( Việt Nam)

## 12 năm sàng lọc nguy cơ cao

- \* Tần suất:
  - \* 9 ca/12 năm sàng lọc nguy cơ cao
  - \* 3 ca/8 tháng qua sàng lọc sơ sinh mở rộng
- Tỷ lệ bỏ sót chẩn đoán trong cộng đồng còn cao
- \* Lâm sàng của 9 ca có triệu chứng:
  - \* Tuổi chẩn đoán: 12 tháng – 13 tuổi
  - \* Lâm sàng:
    - \* **Chậm phát triển tinh thần vận động: 9/9**
    - \* Co cứng cơ, xoắn vặn: 2/9.
    - \* Tóc hoe vàng: 100%
  - \* XN: tăng phenyl alanin máu ( 2000 – 3000 Mmol/l).



# Chậm phát triển tinh thần (PKU)



PKU chẩn đoán muộn, tàn tật



# PKU

## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

- \* 3 ca PKU qua sàng lọc sơ sinh:
  - \* Tuổi phát hiện: **24 ngày, 14 ngày, 42 ngày**
  - \* **Chưa có biểu hiện lâm sàng**
  - \* XN: **Phenyl alanin máu tăng (2400 – 2840 Mmol/l)**
  - \* Điều trị: chế độ ăn hạn chế phenylalanin
  - \* Kết quả điều trị:
    - \* Phenylalanin giảm nhanh sau 1 tuần điều trị ( $< 300$  Mmol/l).
    - \* **Không có chậm phát triển vận động, tinh thần.**

# PKU

## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

- \* Ca bệnh PKU 1 qua sàng lọc sơ sinh:
  - \* Trẻ gái sinh ngày 27/11/2017
  - \* Sàng lọc máu gót chân: tăng Phenylalanin máu (kết quả trả lúc 17 ngày tuổi)
  - \* Khẳng định chẩn đoán bằng định lượng acid amin máu bằng HPLC vào 24 ngày tuổi:
    - \* Phenylalanin máu: 2784 Mmol/l
  - \* Bệnh nhân được điều trị:
    - \* Chế độ ăn sữa đặc biệt không có Phenylalanine.
  - \* Kết quả điều trị:
    - \* Sau 1 tuần điều trị: Phenylalanine máu 600 Mmol/l
    - \* Sau đó 1 tuần/1 lần: Phenylalanine máu 60 - 100 Mmol/l
    - \* **Hiện 8 tháng: Không có chậm phát triển vận động, tinh thần.**



# PKU

## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

- \* Ca bệnh PKU 2 qua sàng lọc sơ sinh:
  - \* Trẻ trai sinh ngày 22/03/2018
  - \* Sàng lọc máu gót chân: tăng Phenylalanin máu (kết quả trả lúc 12 ngày tuổi)
  - \* Khẳng định chẩn đoán bằng định lượng acid amin máu bằng HPLC vào 14 ngày tuổi:
    - \* Phenylalanin máu: 2444,7 Mmol/l
  - \* Bệnh nhân được điều trị:
    - \* Chế độ ăn sữa đặc biệt không có Phenylalanine.
  - \* Kết quả điều trị:
    - \* Sau 1 tuần điều trị: Phenylalanine máu 600 Mmol/l
    - \* Sau đó 1 tuần/1 lần: Phenylalanine máu 60 - 100 Mmol/l
    - \* **Hiện 4.5 tháng tuổi: Không có chậm phát triển vận động, tinh thần.**



# PKU

## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

- \* Ca bệnh PKU 3 qua sàng lọc sơ sinh:
  - \* Trẻ trai sinh ngày 22/03/2018
  - \* Sàng lọc máu gót chân: tăng Phenylalanin máu (kết quả trả lúc 36 ngày tuổi)
  - \* Khẳng định chẩn đoán bằng định lượng acid amin máu bằng HPLC vào 42 ngày tuổi:
    - \* Phenylalanin máu: 2603,7 Mmol/l
  - \* Bệnh nhân được điều trị:
    - \* Chế độ ăn sữa đặc biệt không có Phenylalanine.
  - \* Tiền sử: Anh trai 2 tuổi chậm phát triển tinh thần vận động, rung giật nhãn cầu. Đã được khám nhiều lần tại BV Nhi Trung ương với chẩn đoán chậm phát triển tinh thần vận động không rõ nguyên nhân. Phenylalanine máu 1565 Mmol/l.





# PKU



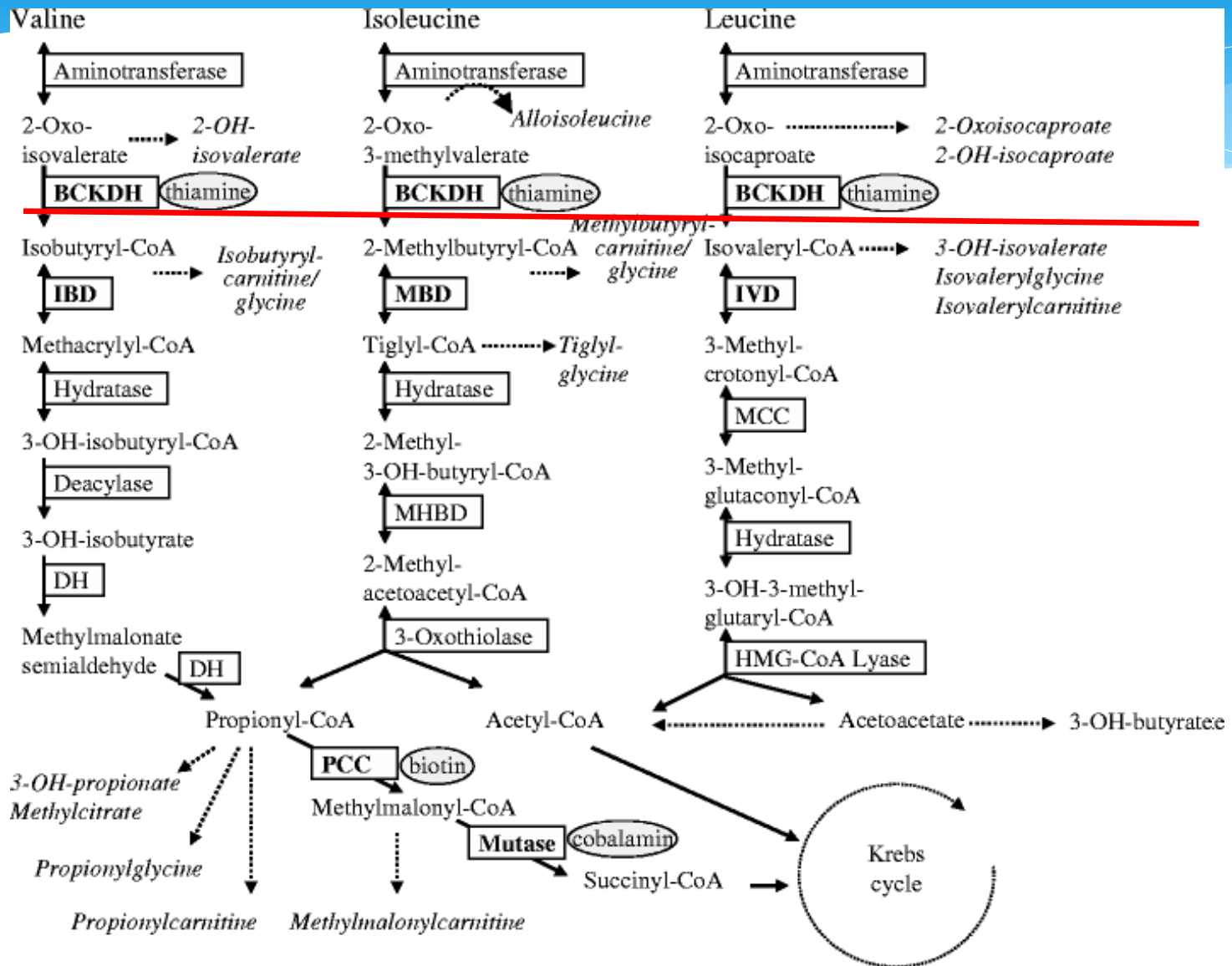
17 tháng  
Chậm phát triển TTVĐ,  
Khó ngủ, tóc vàng  
Bố: Tại sao con tôi không  
được làm SLSS???



Bệnh nhân đầu tiên PKU qua SLSS

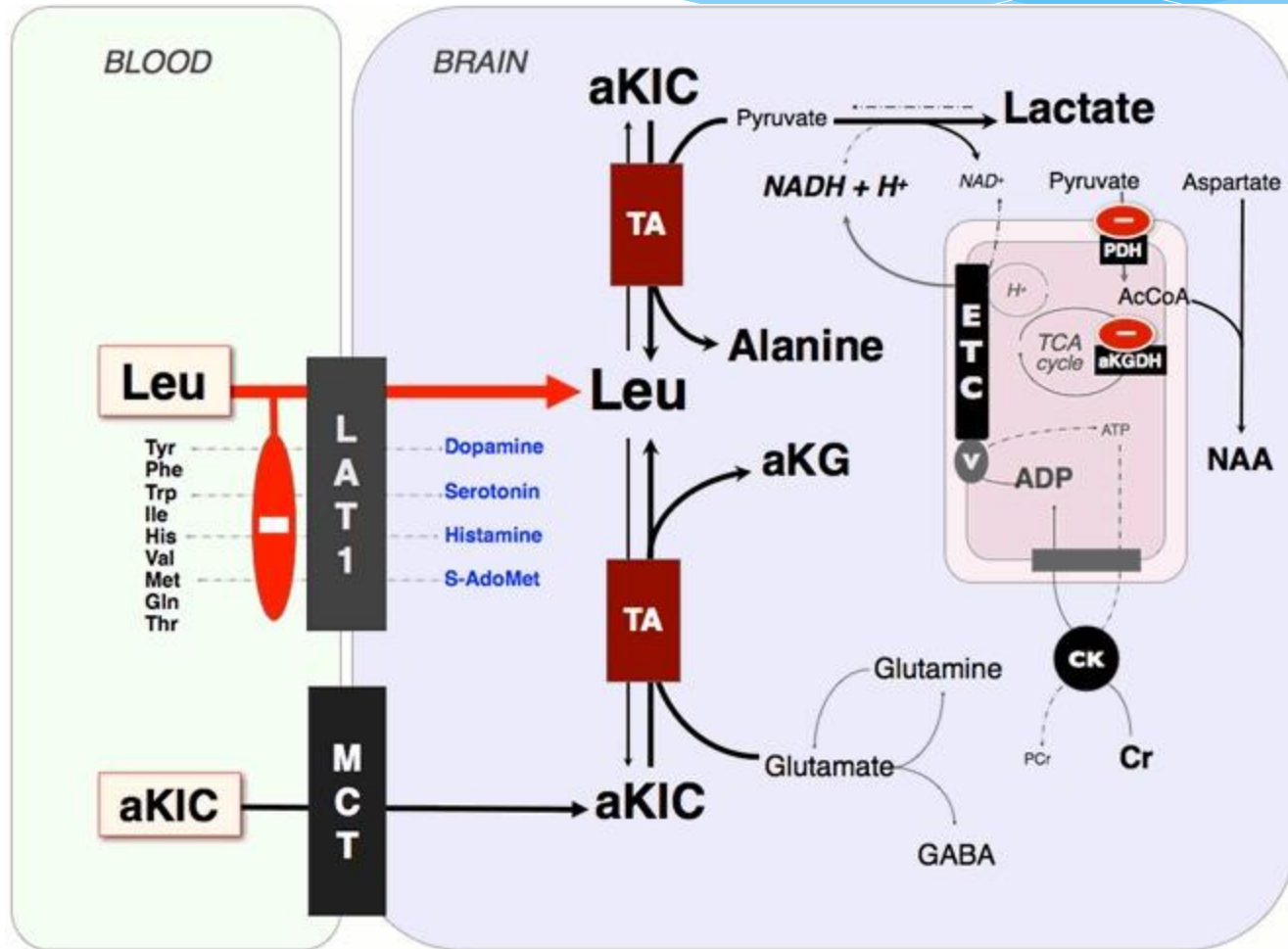


# MSUD (Maple Syrup Urine Disease)



## Con đường chuyển hóa của axit amin chuỗi nhánh

# Cơ chế bệnh sinh



Mueller ER et al. J Clin Invest. 2013;123:1809–20.

# MSUD (Lâm sàng)

Thể	Tuổi khởi phát	Triệu chứng lâm sàng	Đặc điểm hóa sinh	Hoạt độ BCKAD (% bình thường)
Cổ điển	Sơ sinh	Mùi đường cháy Bú kém Kích thích, li bì Tư thế uốn ván Loạn trương lực cơ khu trú Động tác bất thường như múa kiếm (chi trên), như đạp xe đạp ở chi dưới Hôn mê Ức chế hô hấp	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tăng BCAAs máu</li><li>• Tăng isoleucine</li><li>• Tăng BCKAs niệu</li><li>• Test DNPH niệu dương tính</li><li>• Xeton niệu</li></ul>	0-2%

# MSUD (lâm sàng)

Thể	Tuổi khởi phát	Triệu chứng lâm sàng	Đặc điểm hóa sinh	Hoạt độ BCKAD (% bình thường)
Trung gian	Khác nhau	Mùi đường cháy Chậm tăng trưởng Kém ăn Kích thích Chậm phát triển tinh thần Bệnh lý não khi bị ốm	Giống như thể cổ điển nhưng mức độ tăng ít hơn	3-30%

# MSUD (lâm sàng)

Thể	Tuổi khởi phát	Triệu chứng lâm sàng	Đặc điểm hóa sinh	Hoạt độ BCKAD (% bình thường)
Thể xuất hiện từng đợt	Khác nhau	Giai đoạn đầu tăng trưởng và phát triển bình thường. Có thể có giai đoạn mất bù nặng	BCAAs bình thường khi không có triệu chứng Khi bị ốm thì các kết quả hóa sinh giống thể cổ điển	5-10%
Thể đáp ứng với Thiamine	Khác nhau	Giống thể trung gian	Điều trị bằng thiamine thì cải thiện dung nạp với leucine và các xét nghiệm hóa sinh	2-40%

# MSUD

- \* Điều trị:
  - \* Chế độ ăn hạn chế 3 acid amin chuỗi nhánh (sữa chuyển hoá và sản phẩm dinh dưỡng đặc biệt)
  - \* Mục tiêu: nồng độ Leucine: 150 -300 Mmol/l
- \* Tiên lượng:
  - \* Tốt nếu điều trị trước khi có tổn thương não
  - \* Tử vong và di chứng nếu không được điều trị

# Các nhóm bệnh RLCHBS 2004-12/2017

Nhóm	n	%
<b>Axit hữu cơ</b>	<b>183</b>	<b>49,1</b>
1. Beta-ketothiolase deficiency	56	
2. 5-oxoprolinuria	22	
3. Methylmalonic acidemia (MMA)	22	
4. Propionic acidemia (PPA)	31	
5. Congenital lactic acidemia	5	
6. Glutaric aciduria type 2	21	
7. 3- Methyl glutaconic aciduria	5	
8. Multiple carboxylase def. (MCD)	3	
9. Isovaleric acidemia	8	
10. 3-Methyl croconylCoA carboxylase deficiency	2	
11. Glutaric aciduria type 1(GA1)	6	
12. 3-hydroxyl isobutyricaciduria	2	
<b>Chu trình urea</b>	<b>60</b>	<b>16,1</b>
13. OTC	31	
14. Citrulinemia type 2	14	
15. Citrulinemia type 1	12	
16. Argininosuccinic aciduria	2	



# Các nhóm bệnh RLCHBS 2004-12/2017

Nhóm	n	%
<b>Axit amin</b>	70	18.7
<b>17. Maple syrup urine disease (MSUD)</b>	<b>58</b>	
18. PKU	9	
19. Tyrosinemia type 1	1	
<b>Khiếm khuyết oxy hóa axit béo</b>	60	16.1
20. Short chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (SCAD)	4	
21. Median chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCAD)	3	
22. Very long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD)	14	
23. Long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (LCAD)	10	
24. Carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT 2)	11	
25. Carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT 1)	1	
26. Primary carnitine deficiency	17	
<b>Tổng</b>	<b>373</b>	<b>100</b>

# MSUD (Việt Nam)

## 12 năm sàng lọc nguy cơ cao

### \* Tần suất:

- \* 58 ca/ 12 năm sàng lọc nguy cơ cao
- \* 1 ca/6 tháng sàng lọc sơ sinh.

### ➤ Số lượng bỏ sót chưa sàng lọc cao

### \* Biểu hiện lâm sàng của 58 ca :

#### \* 54 ca thể cổ điển:

- \* **xuất hiện bệnh 3 – 8 ngày tuổi**
- \* Triệu chứng: bỏ bú, li bì, co giật, hôn mê.
- \* XN: tăng isoleucine, valine, leucine ( 2000 – 3000 Mmol/l)

#### \* 3 ca thể trung gian

- \* **Xuất hiện bệnh: 6 tháng tuổi**
- \* Chẩn đoán: 12 và 18 tháng
- \* Lâm sàng: chậm phát triển tinh thần vận động
- \* XN: Leucine: 1200 – 1500 Mmol/l

# Việt nam

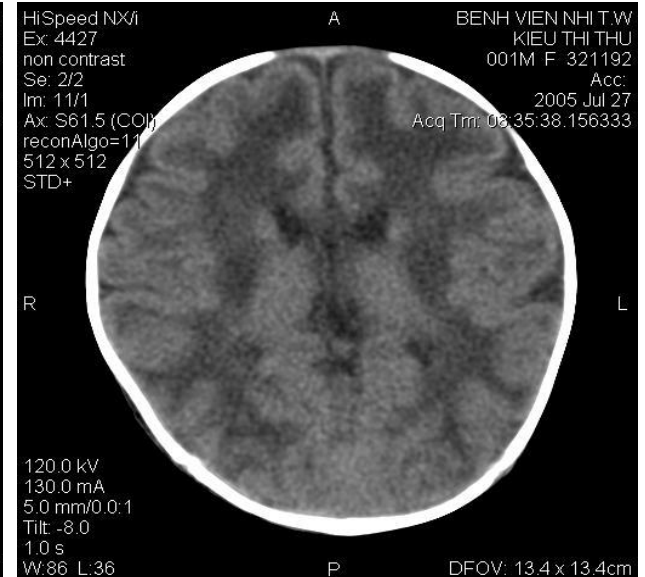
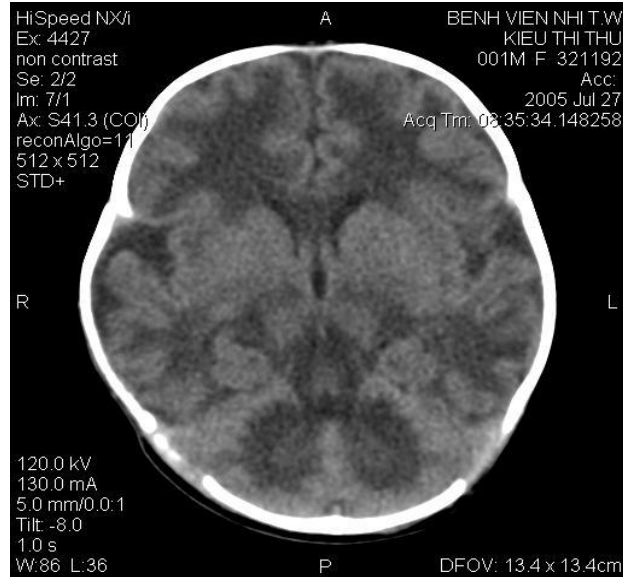
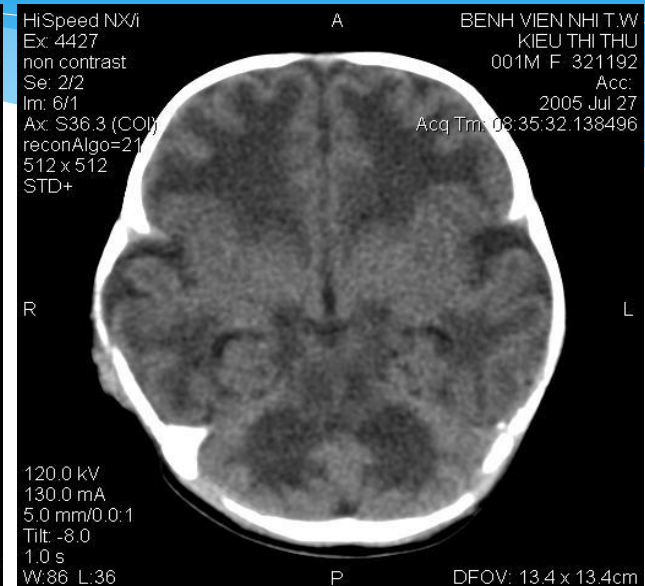
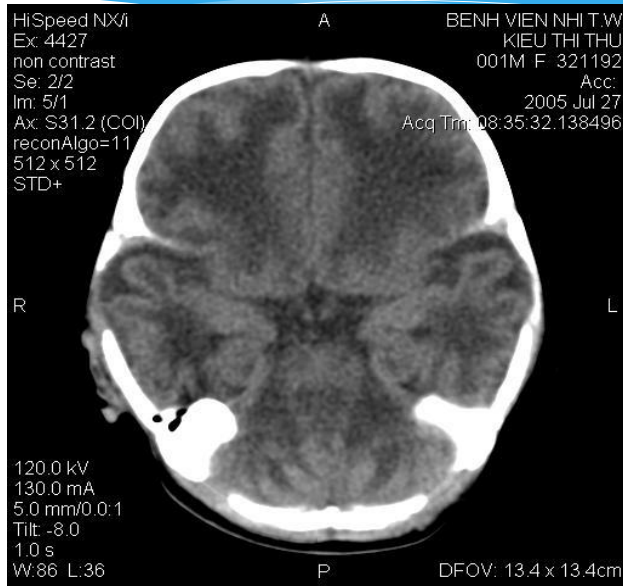
## 12 năm sàng lọc nguy cơ cao

- \* Điều trị 54 BN đã có triệu chứng lâm sàng: **tổn kém (hàng trăm triệu/BN)**
  - \* 51 BN hỗ trợ thở máy và oxy qua mask
  - \* 20 BN lọc máu liên tục
- \* Kết quả điều trị khi có triệu chứng: hạn chế
  - \* Tử vong: 40 BN (90% ở tuổi sơ sinh)
  - \* Di chứng chậm vận động, tinh thần: 8 BN

# N.V.D. 4 tháng, chẩn đoán muộn 2006



# CT scan



# Việt nam

## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

- \* Bệnh nhân qua sàng lọc sơ sinh:
  - \* Chẩn đoán: Bệnh nhân nữ 8 ngày tuổi
  - \* Chưa có biểu hiện lâm sàng.
  - \* Kết quả sàng lọc MS/MS: Leucine/Isoleucine 800 Mmol/l (kết quả trả lúc 30 ngày tuổi)
  - \* Khẳng định chẩn đoán bằng định lượng acid amin máu:
    - \* Leucine : 1180 Mmol/l (17-155 Mmol/l) lúc 34 ngày tuổi.
  - \* Điều trị: chế độ ăn ( sữa chuyên hoá), isoleucine/valine.
  - \* Kết quả:
    - \* Leucine máu: 70 -100 Mmol/l
    - \* phát triển tinh thần, vận động bình thường
- \* Tiên lượng tốt: 7 tháng tuổi đã biết ngồi, trườn.
- \* Điều trị: không tốn kém (không cần lọc máu và thở máy, điều trị nội trú)



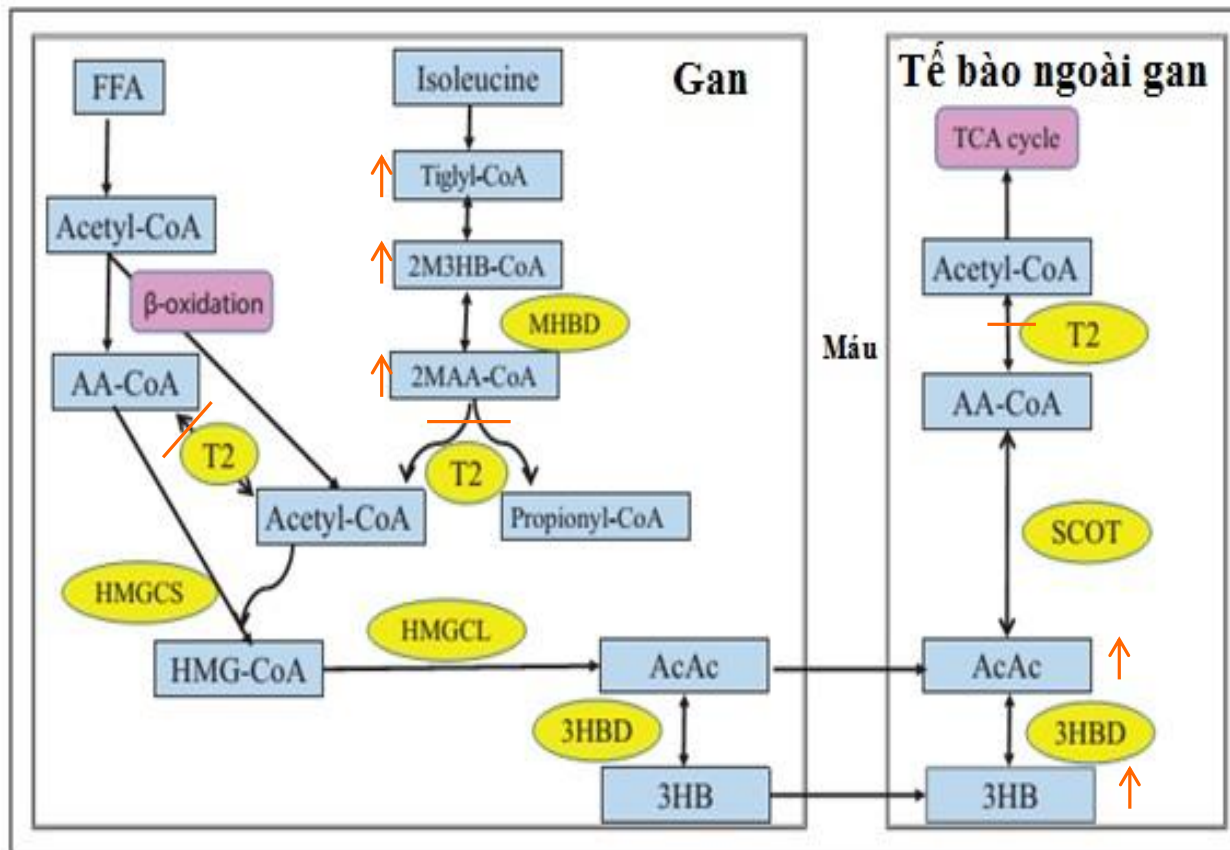
# Bệnh nhân đầu tiên phát hiện SLSS



# Thiếu Betaketothiolase



# BKT



- Tăng thể xeton → nhiễm toan xeton → chuyển hoá nội mô → tổn thương đa cơ quan.
- Tăng 2MAA, 2M3HB có thể tổn thương vỏ não.

# BKT

- \* > 150 bệnh nhân. Tỷ lệ qua SLSS: 1/137.120 - 1/232.000.
- \* Triệu chứng LS- XN thường quy:
  - \* chủ yếu là nhiễm toan xeton tăng khoảng trống anion từng đợt, ko có triệu chứng giữa các cơn.
- \* Xét nghiệm chuyển hoá đặc hiệu:
  - \* tăng 2MAA, 2M3HB, TIG niệu.
  - \* tăng C5:OH, C5:1 máu.
- \* Điều trị:
  - \* Cơn cấp: truyền Glucose liều cao
  - \* Lâu dài: chế độ ăn ít protein
- \* Kết quả điều trị tốt: 80% không di chứng

# Các nhóm bệnh RLCHBS 2004-12/2017

Nhóm	n	%
<b>Axit hữu cơ</b>	<b>183</b>	<b>49,1</b>
1. <b>Beta-ketothiolase deficiency</b>	<b>56</b>	
2. 5-oxoprolinuria	22	
3. Methymalonic acidemia (MMA)	22	
4. Propionic acidemia (PPA)	31	
5. Congenital lactic acidemia	5	
6. Glutaric aciduria type 2	21	
7. 3- Methyl glutaconic aciduria	5	
8. Multiple carboxylase def. (MCD)	3	
9. Isovaleric acidemia	8	
10. 3-Methyl croconylCoA carboxylase deficiency	2	
11. Glutaric aciduria type 1(GA1)	6	
12. 3-hydroxyl isobutyricaciduria	2	
<b>Chu trình urea</b>	<b>60</b>	<b>16,1</b>
13. OTC	31	
14. Citrulinemia type 2	14	
15. Citrulinemia type 1	12	
16. Argininosuccinic aciduria	2	

# Các nhóm bệnh RLCHBS 2004-12/2017

Nhóm	n	%
<b>Axit amin</b>	70	18.7
17. Maple syrup urine disease (MSUD)	58	
18. PKU	9	
19. Tyrosinemia type 1	1	
<b>Khiếm khuyết oxy hóa axit béo</b>	60	16.1
20. Short chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (SCAD)	4	
21. Median chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (MCAD)	3	
22. Very long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD)	14	
23. Long chain acyl CoA dehydrogenase deficiency (LCAD)	10	
24. Carnitine palmitoyltransferase 2 (CPT 2)	11	
25. Carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT 1)	1	
26. Primary carnitine deficiency	17	
<b>Tổng</b>	<b>373</b>	<b>100</b>

# BKT (Việt Nam)

## 12 năm sàng lọc nguy cơ cao

- \* Tần suất
  - \* 56 BN/12 năm sàng lọc nguy cơ cao
  - \* 3 BN/8 tháng sàng lọc sơ sinh
- \* Lâm sàng của 56 BN
  - \* Tuổi xuất hiện: 6 – 18 tháng tuổi (84%)
  - \* Triệu chứng: sốt, nôn, li bì, hôn mê
  - \* XN:
    - \* nhiễm toan chuyển hoá nặng (pH: 6,9 -7,1).
    - \* Xeton niệu.
    - \* Tăng C5:1, C5:OH máu, tăng TiG, 2MAA, 2M3HB

# BKT (Việt Nam)

## 12 năm sàng lọc nguy cơ cao

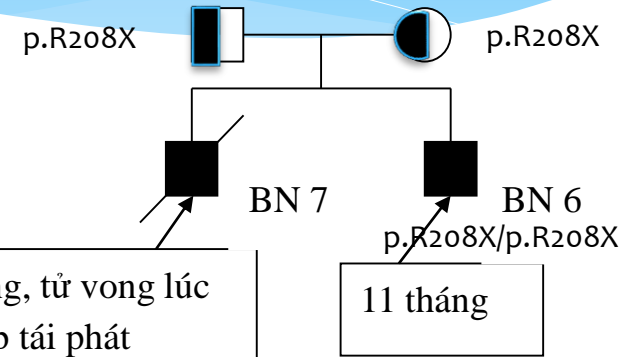
- \* Điều trị 56 BN có triệu chứng: BN vào viện muộn nên điều trị tổn kém
  - \* 52 bệnh nhân thở máy/ oxy qua mask (23 thở máy)
  - \* 14 bệnh nhân lọc máu
- \* Kết quả điều trị khi BN có triệu chứng
  - \* 87% phát triển bình thường.
  - \* 50% có các cơn cấp tái phát

# BKT

## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

- \* 3 ca qua sàng lọc:
  - \* Tuổi chẩn đoán: 14 ngày – 30 ngày
  - \* Điều trị: cung cấp Lcarnitine, truyền glucose khi mệt, sốt
  - \* Tiên lượng tốt: Hầu như không xuất hiện cơn cấp hoặc cơn cấp qua nhanh

# BKT



Gia đình cặp bệnh nhân 6,7

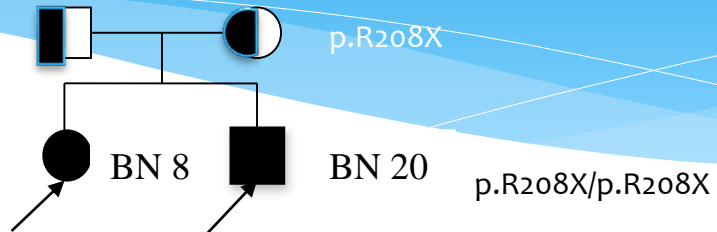




# BKT



# BKT



12 tháng có cơn cấp lần 1, 36 tháng được chẩn đoán khi có cơn cấp lần 2

Chẩn đoán lúc 3 ngày, đến 6 tháng xuất hiện cơn cấp lần 1

Gia đình cặp bệnh nhân 8, 20



# BKT

## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

### Ca BKT 1:

- \* Trẻ trai 14 ngày tuổi
- \* Sàng lọc MS/MS: tăng C5:1, C5:OH
- \* XN phân tích acid hữu cơ niệu: tăng 2M3HB
- \* Tuổi chẩn đoán: 20 ngày
- \* Điều trị: cung cấp Lcarnitine, tư vấn chế độ ăn và phát hiện cơn cấp.
- \* 6 tháng tuổi bị viêm họng xuất hiện cơn cấp toan chuyển hoá pH 7,28. Điều trị truyền glucose 8 mg/kg/phút. Sau 3 tiếng hết toan.



# BKT

## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

### Ca BKT 2:

- \* Trẻ trai 28 ngày tuổi
- \* Sàng lọc MS/MS: tăng C5:1, C5:OH
- \* XN phân tích acid hữu cơ niệu: tăng 2M3HB
- \* Tuổi chẩn đoán: 45 ngày
- \* Điều trị: cung cấp Lcarnitine, tư vấn chế độ ăn và phát hiện cơn cấp.
- \* Hiện 7 tháng tuổi phát triển bình thường không xuất hiện cơn cấp

Bệnh nhân đầu tiên được chẩn đoán qua sàng lọc





# BKT

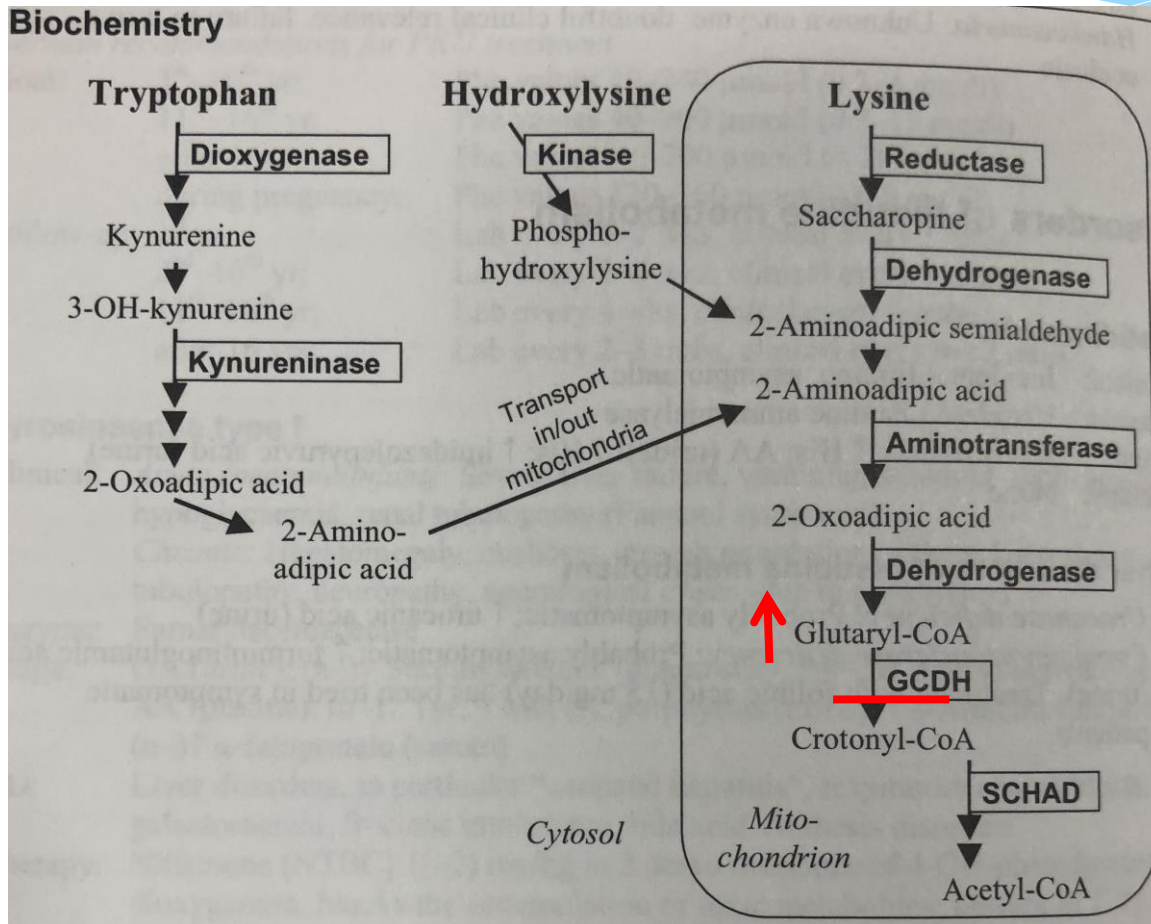
## 8 tháng sàng lọc sơ sinh

### Ca BKT 3:

- \* Trẻ trai 20 ngày tuổi
- \* Sàng lọc MS/MS: tăng C5:1, C5:OH
- \* XN phân tích acid hữu cơ niệu: tăng 2M3HB
- \* Tuổi chẩn đoán: 28 ngày
- \* Điều trị: cung cấp Lcarnitine, tư vấn chế độ ăn và phát hiện cơn cấp.
- \* Hiện 6 tháng tuổi không xuất hiện cơn cấp nào



# GA1 (Glutaric aciduria type 1)



Thiếu enzyme  
GlutarylCoA  
dehydrogenase (GCDH)

# GA1

- \* Nguyên nhân: đột biến gen GCDH → thiếu enzyme GCDH (giáng hoá acid amin lysine, tryptophan) → tăng acid glutaric, 3-OH glutaric, glutaconic → tổn thương não
- \* Hiếm gặp: 1/30.000 – 1/40.000
- \* Biểu hiện lâm sàng:
  - \* Tổn thương thần kinh: yếu cơ, rối loạn trương lực cơ, giật cơ, đầu to, rối loạn vận động kiểu loạn trương lực cơ.
  - \* Có biểu hiện hội chứng não cấp trong cơn cấp mất bù.
  - \* MRI sọ não: tổn thương não vùng đồi thị, dưới đồi, nhân xám trung ương đối xứng, chậm myelin hoá...

# GA1

- \* Chẩn đoán:
  - \* MS/MS: tăng C5DC
  - \* GC/MS: tăng acid glutaric, 3-OH-glutaric
  - \* Phân tích gen GCDH: phát hiện đột biến gen
  - \* Đo hoạt độ enzyme: giảm hoạt độ enzyme GCDH
- \* Điều trị:
  - \* Cơ cấp: truyền glucose liều cao, cung cấp năng lượng
  - \* Lâu dài:
    - \* Chế độ ăn không có lysine, tryptophan
    - \* Lcarnitine
    - \* Vitamin B2

# GA1

- \* Nếu không được chẩn đoán và điều trị: tổn thương thần kinh tiến triển và tử vong.
- \* Tiên lượng tốt nếu chẩn đoán trước khi có triệu chứng thần kinh.
- \* Sàng lọc sơ sinh bắt đầu 1999: thay đổi tiên lượng của bệnh 80% phát triển tốt
- \*

# GA 1

## 12 năm sàng lọc nguy cơ cao

- \* Phát hiện 6 ca/12 năm
- \* Tuổi chẩn đoán: 1 – 8 tháng
- \* Biểu hiện lâm sàng:
  - \* Hội chứng não cấp: 6/6
  - \* Chậm phát triển tinh thần vận động: 6/6
  - \* Yếu cơ/rối loạn trương lực cơ: 5/6
- \* Tiến triển: 6/6 tử vong

# GA1

- \* Trẻ gái 43 ngày tuổi
- \* Sàng lọc sơ sinh
  - \* C5DC tăng : 1.69 Mmol/l (0,02 – 0,25)
- \* GC/MS:
  - \* Tăng lượng lớn acid glutaric
- \* Lâm sàng:
  - \* Vòng đầu to 38 cm.
  - \* Chưa phát hiện các dấu hiệu thần kinh
  - \* MRI sọ não: bắt đầu có dấu hiệu tổn thương chất trắng quanh não thất .
- \* Điều trị:
  - \* Lcarnitine
  - \* Sữa mẹ + Sữa chuyển hoá





# SLSS mở rộng bằng MS/MS giúp giảm tỷ lệ tử vong

Bệnh	Tiền triệu chứng (Sàng lọc MS/MS)	Có triệu chứng (Shimane)
<b>Số bệnh nhân</b>	<b>115</b>	<b>196</b>
<b>Organic acidemia</b>	<b>70</b>	<b>144</b>
Phát triển bình thường	58 (83%)	28 (19%)
Tàn tật hoặc tử vong	12 (17)	116 (81)
<b>Fatty Acid disorder</b>	<b>45</b>	<b>52</b>
Phát triển bình thường	40 (89%)	25 (48%)
Tàn tật hoặc tử vong	5 (11)	27 (52)

# Kết luận

- \* BN RLCHBS chẩn đoán và điều trị khi có triệu chứng:
  - \* Điều trị tổn kém.
  - \* Kết quả hạn chế
- \* BN RLCBS chẩn đoán qua sàng lọc chưa có triệu chứng:
  - \* Điều trị đỡ tổn kém.
  - \* Tiên lượng tốt

*Xin chân thành cảm ơn !*



