

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH ACID HỮU CƠ, OXY HÓA ACID BÉO & CHU TRÌNH UREA

TS. BS. Vũ Chí Dũng

Trưởng khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền

Giám đốc Trung tâm sàng lọc sơ sinh & quản lý bệnh hiếm

Bệnh viện Nhi Trung ương

Nội dung

- Khái niệm & lợi ích của sàng lọc sơ sinh mở rộng
- Phân loại RLCHBS
- Sàng lọc, chẩn đoán RLCHBS acid hữu cơ, acid béo và chu trình urea
- Trung tâm sàng lọc sơ sinh

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

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

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

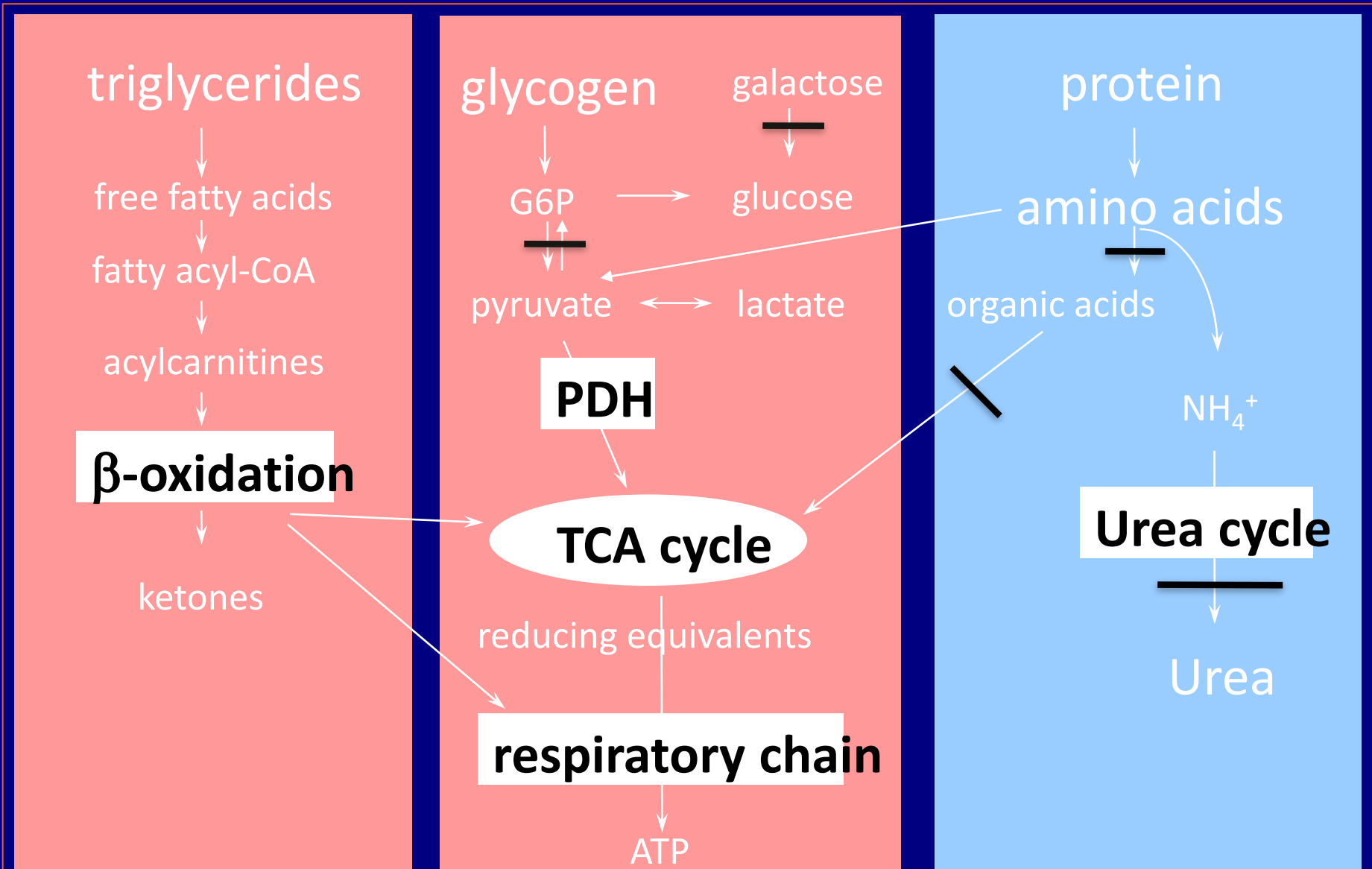
Phân loại theo sinh lý bệnh học

Phân loại	Ví dụ
1) Nhiễm độc do tích tụ chất chuyển hóa	Bệnh axit hữu cơ máu, Axit amin máu Thiếu hụt chu trình urea
2) Thiếu hụt sản xuất năng lượng	Thiếu hụt oxy hóa axit béo Bệnh lý chu trình TCA
3) Tích tụ các đa phân tử	MPS, Lipidosis
4) Các hội chứng hiếm gặp khác & gen mới xác định	Đái đường sơ sinh + tổn thương gan

Phân loại RLCHBS

Đặc điểm chung của nhiễm độc

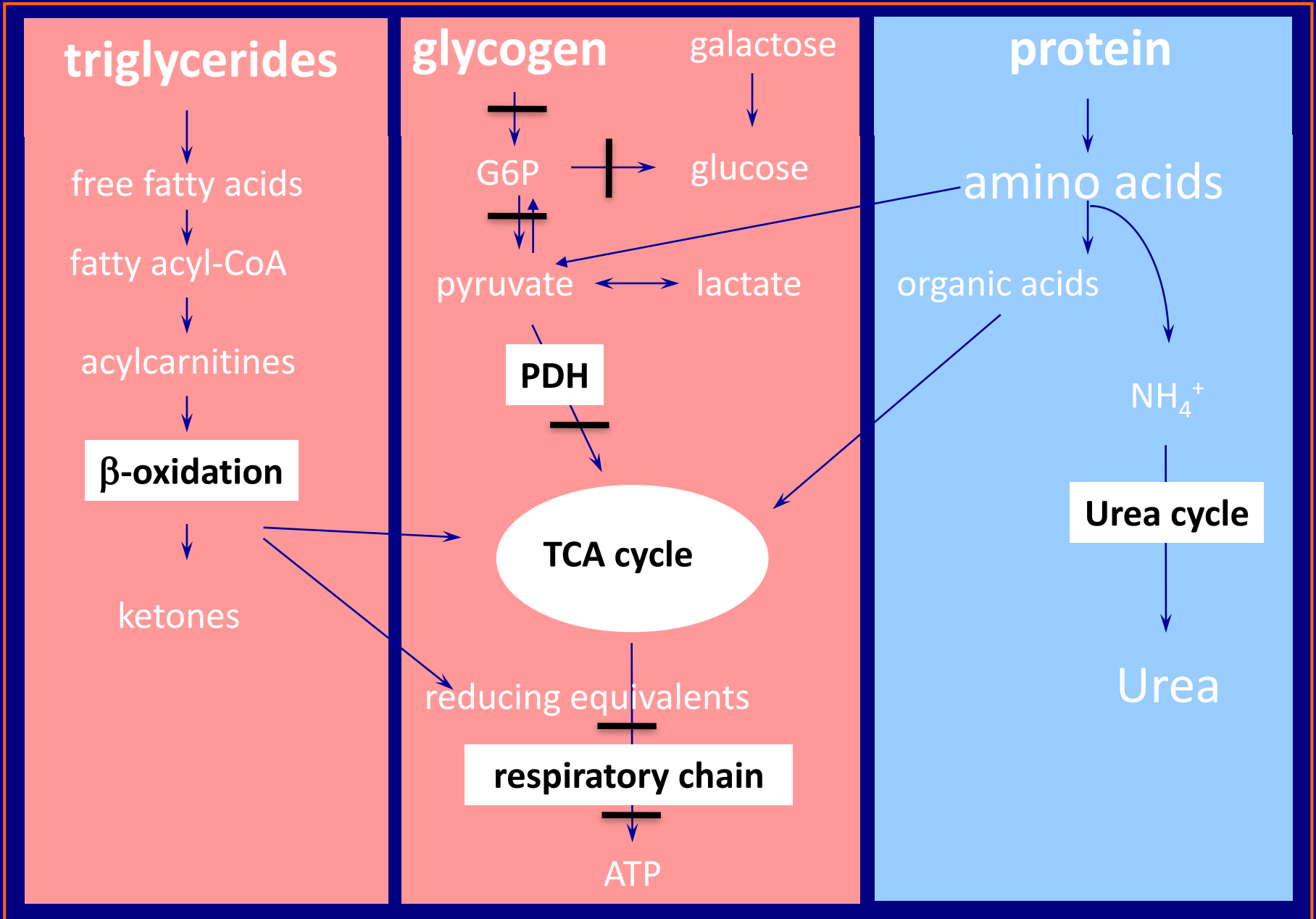
- ✓ Thường biểu hiện cấp cứu với các cơn tái phát cấp tính
- ✓ Hầu hết điều trị được và phòng được
- ✓ Nhiều bệnh có thể phát hiện được qua sàng lọc sơ sinh



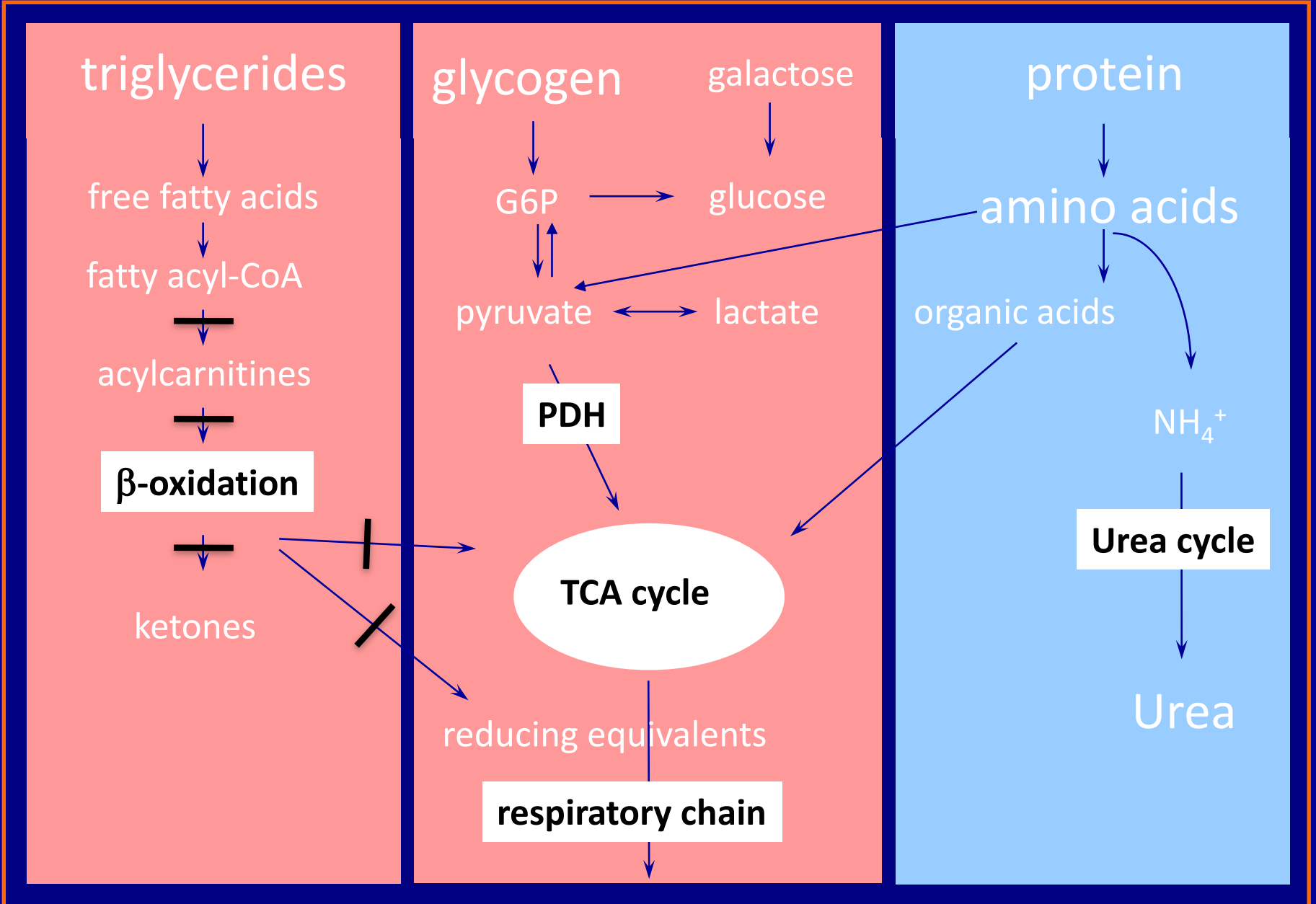
Phân loại RLCHBS

Thiếu hụt quá trình tạo năng lượng

- Các cơn cấp tái phát được thúc đẩy bởi chế độ dinh dưỡng hoặc dị hóa
- Các triệu chứng tiến triển bao gồm cả trước khi sinh (bẩm sinh) (gan, não, tim, cơ)
- Chỉ một số bệnh điều trị được



Courtesy of Dr. John Walter



Incidence of OAs, AA & FAODs

Molecular Genetics and Metabolism Reports 16 (2018) 5–10



Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Genetics and Metabolism Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ymgmr



Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening



Naoaki Shibata^{a,*}, Yuki Hasegawa^a, Kenji Yamada^a, Hironori Kobayashi^a, Jamiyan Purevsuren^{a,b}, Yanling Yang^c, Vu Chi Dung^{d,k}, Nguyen Ngoc Khanh^{d,k}, Ishwar C. Verma^e, Sunita Bijarnia-Mahay^e, Dong Hwan Lee^f, Dau-Ming Niu^g, Georg F. Hoffmann^h, Yosuke Shigematsuⁱ, Toshiyuki Fukao^j, Seiji Fukuda^a, Takeshi Taketani^a, Seiji Yamaguchi^a

Results of selective screening in Japan and other Asian countries.

Country	Japan	Vietnam	China	India	Others ^a
Number of patients	377	250	216	293	34
OA	184	98	140	166	8
Methylmalonic acidemia	81	12	94	72	2
Propionic acidemia	24	22	12	26	1
MCD	24	2	8	6	0
Glutaric acidemia type I	17	1	10	16	0
MCCD	8	2	0	4	0
3-methylglutaconic aciduria	5	2	1	3	1
HMGL deficiency	5	0	3	2	0
Alkaptonuria	5	0	1	9	0
4-hydroxybutyric acidemia	4	1	2	0	0
2-hydroxyglutaric acidemia	4	0	1	4	1
Isovaleric acidemia	2	6	2	4	2
β -ketothiolase deficiency	2	33	4	14	1
HMGS deficiency	2	0	0	0	0
5-oxoprolinemia	1	19	2	6	0
FAOD	88	29	16	10	5
Glutaric acidemia type II	30	10	8	2	2
VLCAD deficiency	23	5	3	3	0
MCAD deficiency	14	1	3	2	0
Primary carnitine deficiency	13	8	1	1	1
CPT2 deficiency	6	4	1	1	1
TFP/LCHAD deficiency	2	1	0	1	1
AA and UCD	74	101	46	108	11
Phenylketonuria	4	10	18	23	3
Maple syrup urine disease	2	36	5	24	3
Homocystinuria	2	12	3	4	3
Urea cycle disorder	60	34	20	48	1
Citrin deficiency	6	9	0	9	1
Other diseases	31 ^b	20 ^c	14 ^d	9 ^e	10

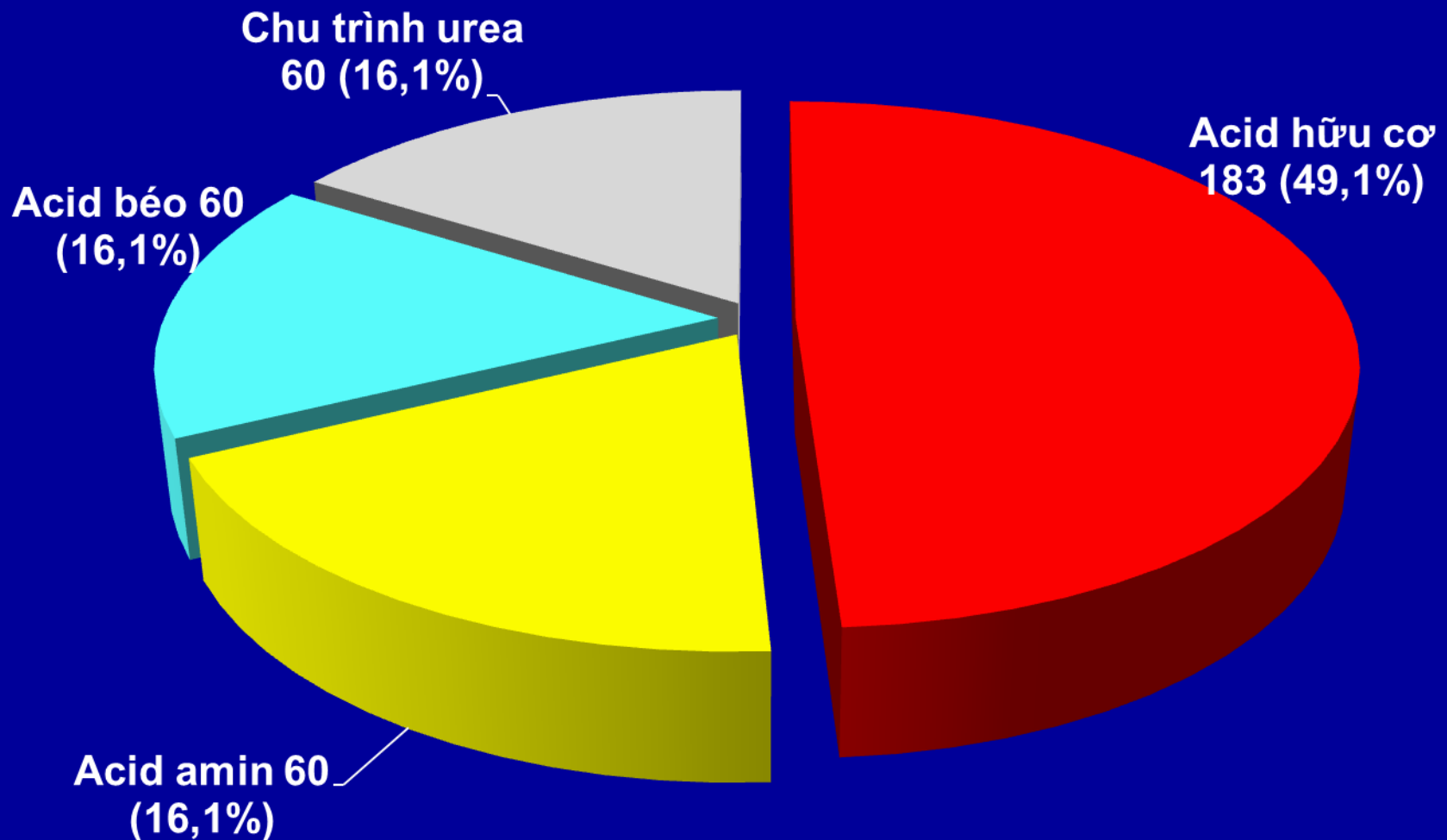
Comparison of expanded newborn screening detection incidences of IMDs per country.

Country	Japan ^a	Taiwan ^b	Korea ^c	Germany ^d
Total No. of newborns screened	3.36 million	1.39 million	3.44 million	7.51 million
Total detection incidence	1:8557	1:7030	1:13,205	1:2200
OA	1:22,000	1:18,000	1:31,000	1:10,000
Methylmalonic acidemia	1:120,000	1:107,000	1:246,000	1:125,000
Propionic acidemia	1:41,000	1:464,000	1:313,000	1:250,000
Isovaleric acidemia	1:672,000	1:696,000	1:138,000	1:96,000
MCD	1:1,121,000	1:464,000	n.a.	0
MCCD	1:153,000	1:41,000	1:111,000	1:73,000
HMGL deficiency	0	n.a.	1:861,000	1:550,000
Glutaric acidemia type I	1:280,000	1:107,000	1:492,000	1:127,000
β -ketothiolase deficiency	0	n.a.	n.a.	0
FAOD	1:30,000	1:34,000	1:111,000	1:9000
CPT1 deficiency	1:420,000	1:696,000	n.a.	1:1,020,000
VLCAD deficiency	1:93,000	1:1,392,000	1:383,000	1:76,000
MCAD deficiency	1:129,000	1:350,000	1:492,000	1:10,000
TFP/LCHAD deficiency	1:840,000	n.a.	1:1,148,000	1:176,000
CPT2 deficiency	1:257,000	1:696,000	n.a.	1:3,060,000
CACT deficiency	0	n.a.	n.a.	1:7,510,000
GA2	1:480,000	1:696,000	n.a.	1:195,000
Primary carnitine deficiency	1:199,000	1:70,000	1:345,000	1:250,000
HAD deficiency	1:3,363,000	n.a.	1:1,723,000	0
AA and UCD	1:26,000	1:17,000	1:29,000	1:5,000
Phenylketonuria	1:46,000	1:58,000	1:138,000	1:5,000
Maple syrup urine disease	1:841,000	1:107,000	1:1,148,000	1:164,000
Homocystinuria	1:112,000	n.a.	1:492,000	1:132,000
Tyrosinemia type I	0	n.a.	1:123,000	1:150,000
Citrullinemia type I	1:306,000	1:199,000	1:115,000	1:60,000
Argininosuccinic aciduria	1:112,000	1:593,000	1:1,148,000	1:292,000
Citrin deficiency	1:96,000	1:61,000	1:3,445,000	0

Sàng lọc & chẩn đoán các RLCHBS acid amin, acid hữu cơ & acid béo tại BVNTU

- ❖ 4174 trẻ nguy cơ cao & có triệu chứng nghi ngờ RLCHBS trong 13 năm (11/2004 – 12/2017)
- ❖ 373/4174 (9 %) có RLCHBS

Phân bố các RLCHBS tại BVNTU



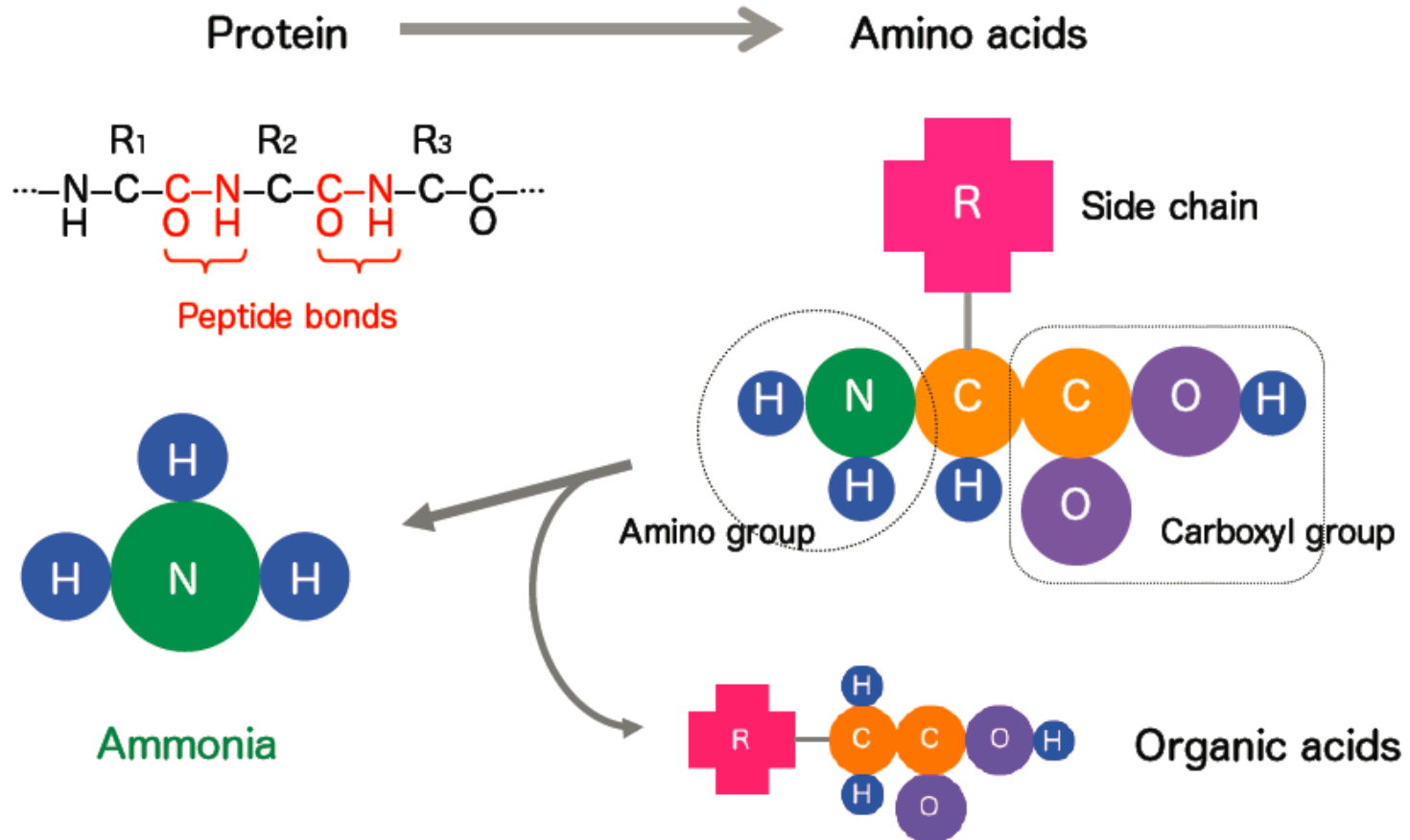
Các nhóm bệnh RLCHBS 2004-2017

Nhóm	n	%
Axit hữu cơ	183	49,1
1. Beta-ketothiolase deficiency	56	
2. 5-oxoprolinuria	22	
3. Methymalonic acidemia (MMA)	22	
4. Propionic academia (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	
Chu trình urea	60	16,1
13. OTC	31	
14. Citrulinemia type 2	14	
15. Citrulinemia type 1	12	
16. Argininosuccinic aciduria	2	

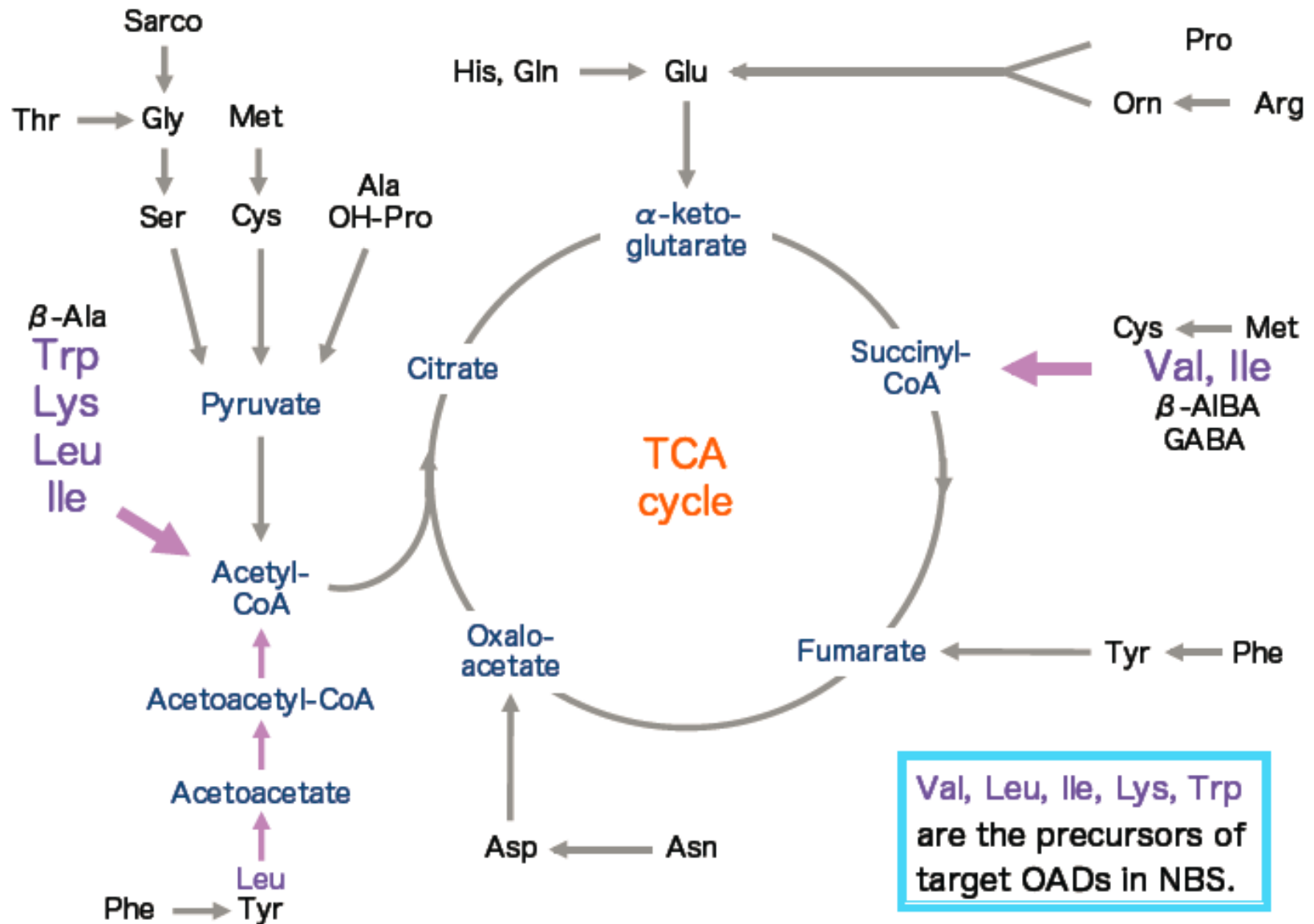
Các nhóm bệnh RLCHBS 2004-2017

Nhóm	n	%
Axit amin	70	18.7
17. Maple syrup urine disease (MSUD)	58	
18. PKU	11	
19. Tyrosinemia type 1	1	
Khiếm khuyết oxy hóa axit béo	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	
Tổng	373	100

Giáng hóa protein & aa



Perspective of amino acid catabolism



Các thể lâm sàng của bệnh lý axit hữu cơ máu

Các triệu chứng khởi phát	Các bệnh chính
1) Nặng cấp tính từ giai đoạn sơ sinh và những tháng đầu	Propionic acidemia, Methylmalonic acidemia, Isovaleric acidemia, GA2 (severe), Glycerolemia
2) Từng đợt khi có stress	β -ketothiolase deficiency GA2 (mild), HMG-uria, FAODs
3) Đột tử trẻ nhũ nhi- hoặc giống hội chứng Reye	Fatty acid oxidation disorders (FAODs) HMG-uria (nặng)
4) Các triệu chứng thần kinh tiến triển	GA1, 2-OH-glutaric acidemia Pyroglutamic acidemia 4-OH-Butyric acidemia
5) Khác (VD) sỏi thận, chàm nặng...	Oxalic acidemia Multiple carboxylase deficiency

Các thể lâm sàng bệnh axit béo

Thể lâm sàng	Các biểu hiện
1) Thể nặng (tuổi sơ sinh)	Tử vong những tháng đầu Hạ đường máu Suy gan Bệnh cơ tim
2) Tàng đọt (Tuổi bú mẹ hoặc lớn hơn)	Đợt kịch phát Bệnh lý não cấp Chết đột tử nữ nhi
3) Thể muộn, thể bệnh lý cơ (Tuổi học đường hoặc người lớn)	Tàng đọt: Li bì Bệnh lý cơ, đau cơ Myoglobin niệu Rối loạn chức năng gan

Tiếp cận chẩn đoán cấp cứu

	Các triệu chứng & bệnh phẩm tại khoa cấp cứu	Chú ý
Các triệu chứng cần phát hiện	<p>Thở nhanh? Giảm trương lực cơ? Co giật Hôn mê</p>	<p>Toan chuyển hóa? Thiếu hụt năng lượng?</p>
Các xét nghiệm thường quy	<p>Xeton niệu Amoniac máu Glucose máu Khí máu – toan chuyển hóa Rối loạn chức năng gan Khác</p>	<p>Nhiễm xeton? Tăng amoniac máu? Hạ đường máu? Khoảng chống anion? AST, ALT, LDH, CK? lactic acid, NEFA</p>
Xét nghiệm đặc hiệu. Bệnh phẩm	<p>Nước tiểu (tươi, giấy thấm) Máu (tươi, giấy thấm)</p>	<p>Axit hữu cơ (GC/MS) acylcarnitines (MS/MS)</p>

Sàng lọc acid amin & chu trình urea bằng MS/MS

Amino-acid disorders ^a	Elevated analytes (amino acids) ^b
Phenylketonuria (PKU) <i>or</i> hyperphenylalaninemia	Phenylalanine
Maple syrup urine disease (MSUD)	Leucine/isoleucine, valine
Homocystinuria (cystathionine synthase deficiency) <i>or</i> hypermethioninemia	Methionine
Tyrosinemia, type I and possibly type II or type III	Tyrosine (elevations may not be detectable on filter paper in the first days of life)
5-oxoprolinuria (glutathione synthetase deficiency) ^a	5-oxoproline
Urea cycle disorders^a	
Citrullinemia	Citrulline
Argininosuccinic aciduria (ASA)	Citrulline, argininosuccinic acid
Argininemia ^a	Arginine

Sàng lọc acid hữu cơ bằng MS/MS

Organic acid disorders ^a	Analytes (acylcarnitines)
Propionic acidemia (PROP) ^a	C3
Methylmalonic acidemia (MMA) ^a	C3
Malonic aciduria (MA) ^a	C3-DC
Multiple carboxylase deficiency (MCD)	C5-OH
3-hydroxy 3-methylglutaric-CoA lyase deficiency (3HMG)	C5-OH
3-methylcrotonyl-CoA carboxylase deficiency (3MCC)	C5-OH
3-methylglutaconic aciduria (3MGA)	C5-OH
2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (2MBD)	C5
Isovaleric acidemia (IVA)	C5
Glutaric acidemia, type 1 (GAI)	C5-DC
Beta-ketothiolase deficiency (BKT) ^a	C5:1, C5-OH

Sàng lọc & chẩn đoán acid hữu cơ

Class	Disease	Cut-off (MS/MS)	Organic acid marker (GC/MS)
OA	MMA-emia	$C3 > 3.6$ & $C3/C2 > 0.25$	MMA, MC, PG
	PROP	$C3 > 3.6$ & $C3/C2 > 0.25$	MC, PG
	IVA	$C5 > 1.0$	IVG
	MBD def	$C5 > 1.0$	MBG
	GA1	$C5\text{-DC} > 0.25$	GA, 3HGA
	MCD	$C5\text{-OH} > 1.0$	LA, PA, 3HIVA, MCG, MC
	MCC def	$C5\text{-OH} > 1.0$ (& $C3 > 3.6$)	3HIVA, MCG
	MGCA	$C5\text{-OH} > 1.0$	MGCA, MGA
	HMGL def	$C5\text{-OH} > 1.0$	HMGA, MGA
	BKT def	$C5\text{-OH} > 1.0$; $C5:1 > 0.1$	MAA, 2M3HBA
	IBD def	$C4 > 1.4$	IBG

Sàng lọc rối loạn oxy hóa acid béo (FAOD) bằng MS/MS

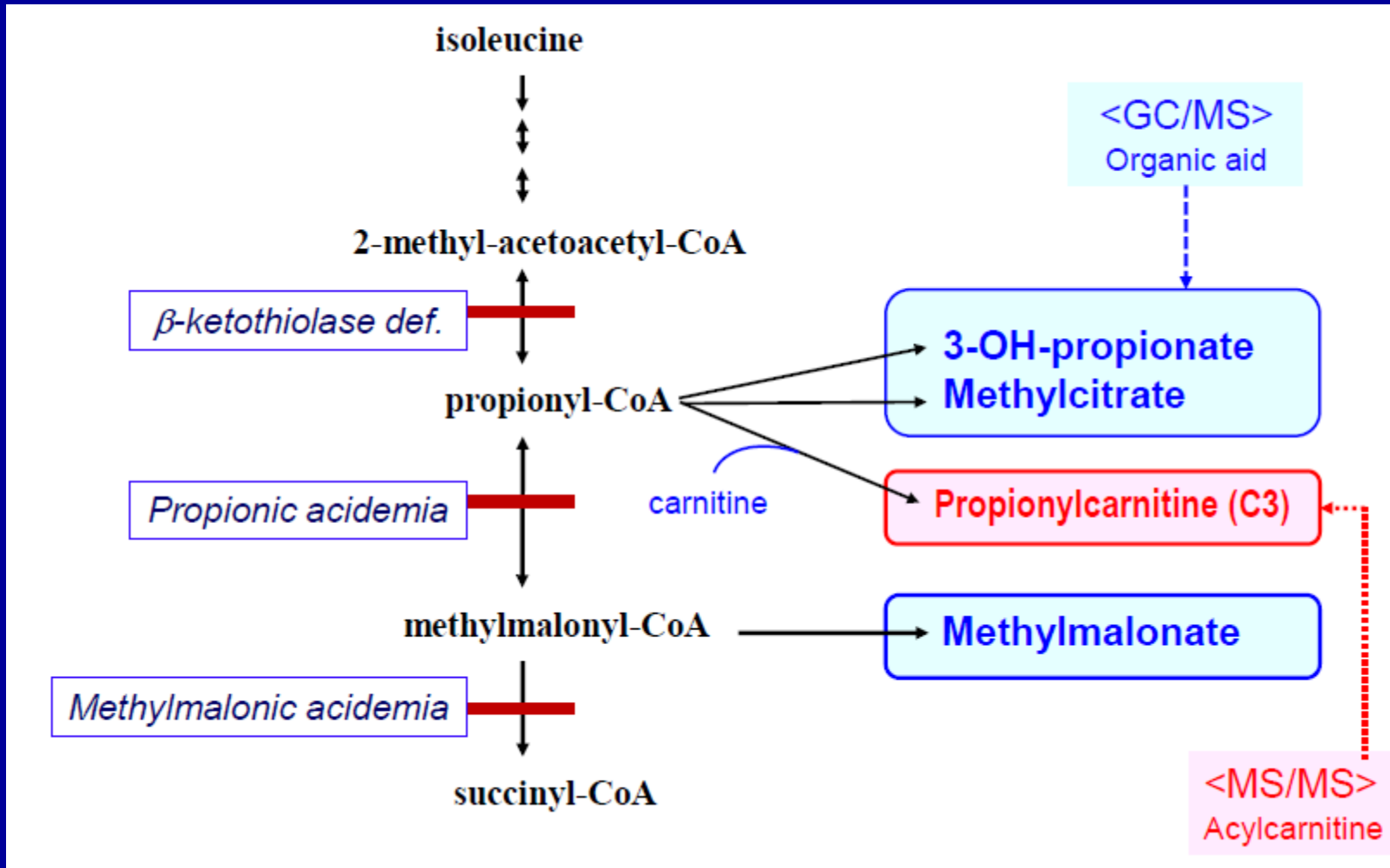
Fatty-acid oxidation disorders ^a	Elevated analytes (acylcarnitines) ^b
Short-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (SCAD)	C4
Isobutyryl-CoA dehydrogenase deficiency (IBCD)	C4
Glutaric aciduria, type 2 (GAII) <i>or</i> multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD)	C4, C5, C8:1, C8, C12, C14, C16, C5-DC
Medium-/short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (M/SCHAD) ^a	C4-OH
Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MCAD)	C6, C8, C10, C10:1
Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency (LCHAD)	C16-OH, C18:1-OH
Trifunctional protein deficiency (TFPD) ^a	C16-OH, C18:1-OH
Very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency (VLCAD)	C14:1, C14, C16
Carnitine palmitoyltransferase deficiency, type 2 (CPTII) ^a	C16, C18:1, C18
Carnitine palmitoyltransferase deficiency, type 1A (CPT1A) ^a	C0 elevated, low C16, C18
Carnitine/acylcarnitine translocase deficiency (CACT) ^a	C16, C18:1, C18
Carnitine uptake defect (CUD) ^a	Low C0 – may not be detected in first few days of life

Wright EL 2015

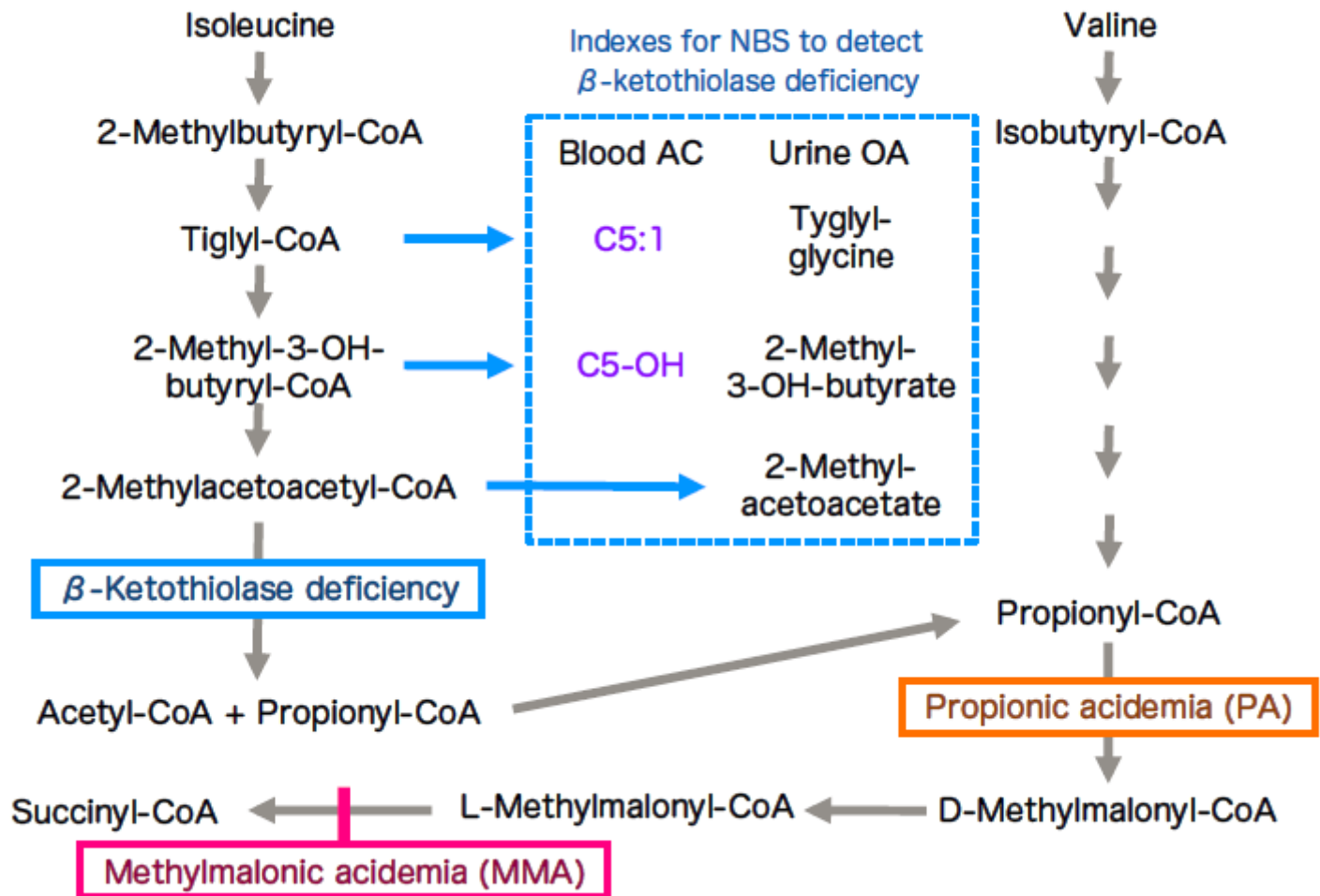
Sàng lọc & chẩn đoán FAOD

FAOD	CPT1 def	$C0/[C16+C18:1]>100$	Dic
	CPT2 def	$C16>3.0$ & $[C16+C18:1]/C2>0.62$	Dic
	CACT def	$C16>3.0$ & $[C16+C18:1]/C2>0.62$	Dic
	VLCAD def	$C14:1>0.4$ & $C14:1/C2>0.013$	Dic
	TFP/ LCHAD def	$C16-OH>0.05$ & $C18:1-OH>0.05$	Dic, 3HDic
	MCAD def	$C8>0.3$ & $C8/C10>1.0$	Dic, HG., SG
	SCAD def	$C4>1.4$	EMA, MSA
	HAD def	$C4-OH>0.23$ & $C4-OH/C2>0.4$	3HDic
	CUD	$C0<10$	Dic
	GA2	$C8>0.3$ & $C10>0.4$ & $C12>0.4$	EMA, 2HGA, GA, IVG, Adi, Sub, Seb

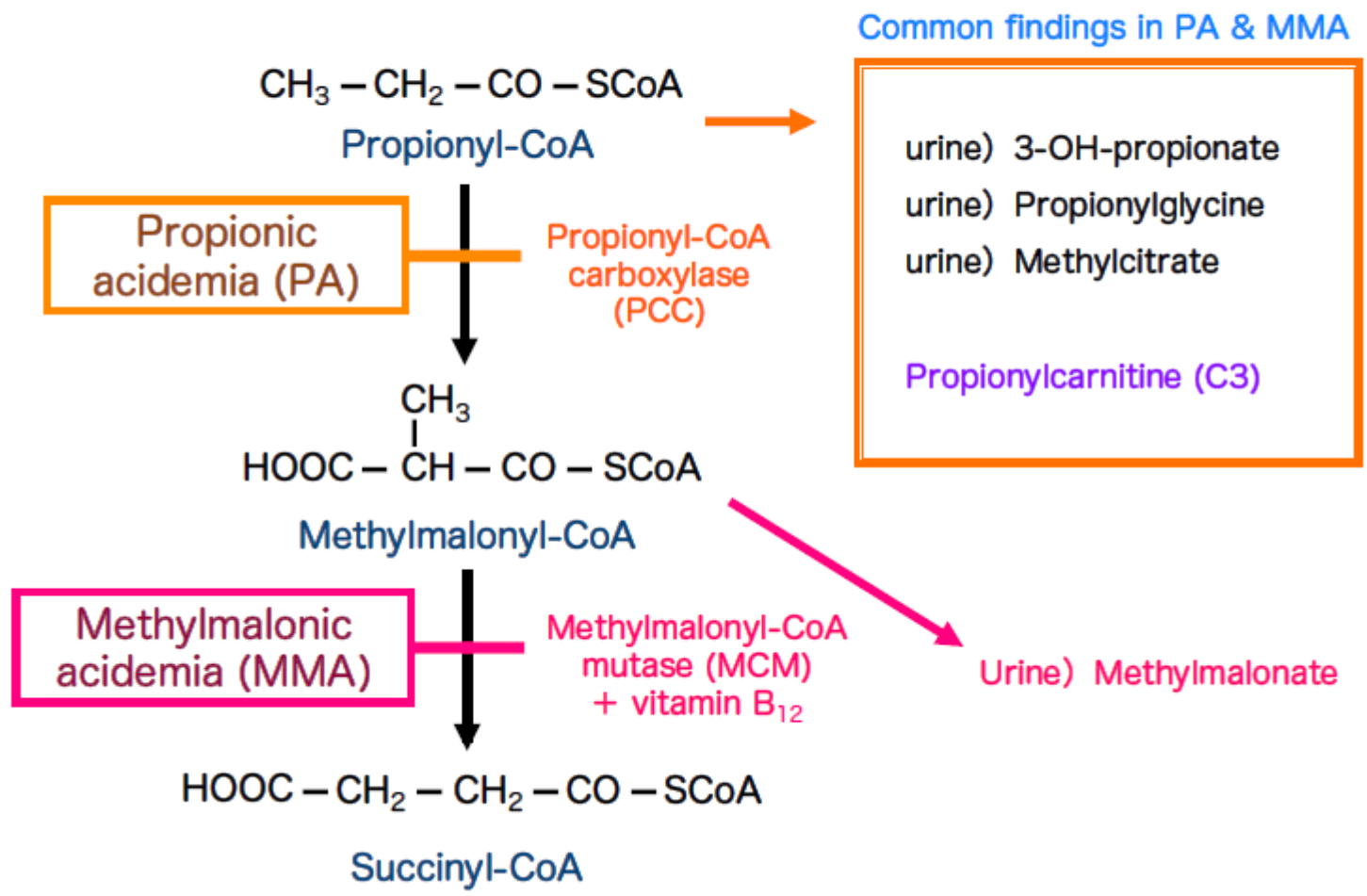
Sàng lọc & Chẩn đoán thiếu T2, PPA & MMA



OADs in catabolic pathway of Valine & Isoleucine (1)

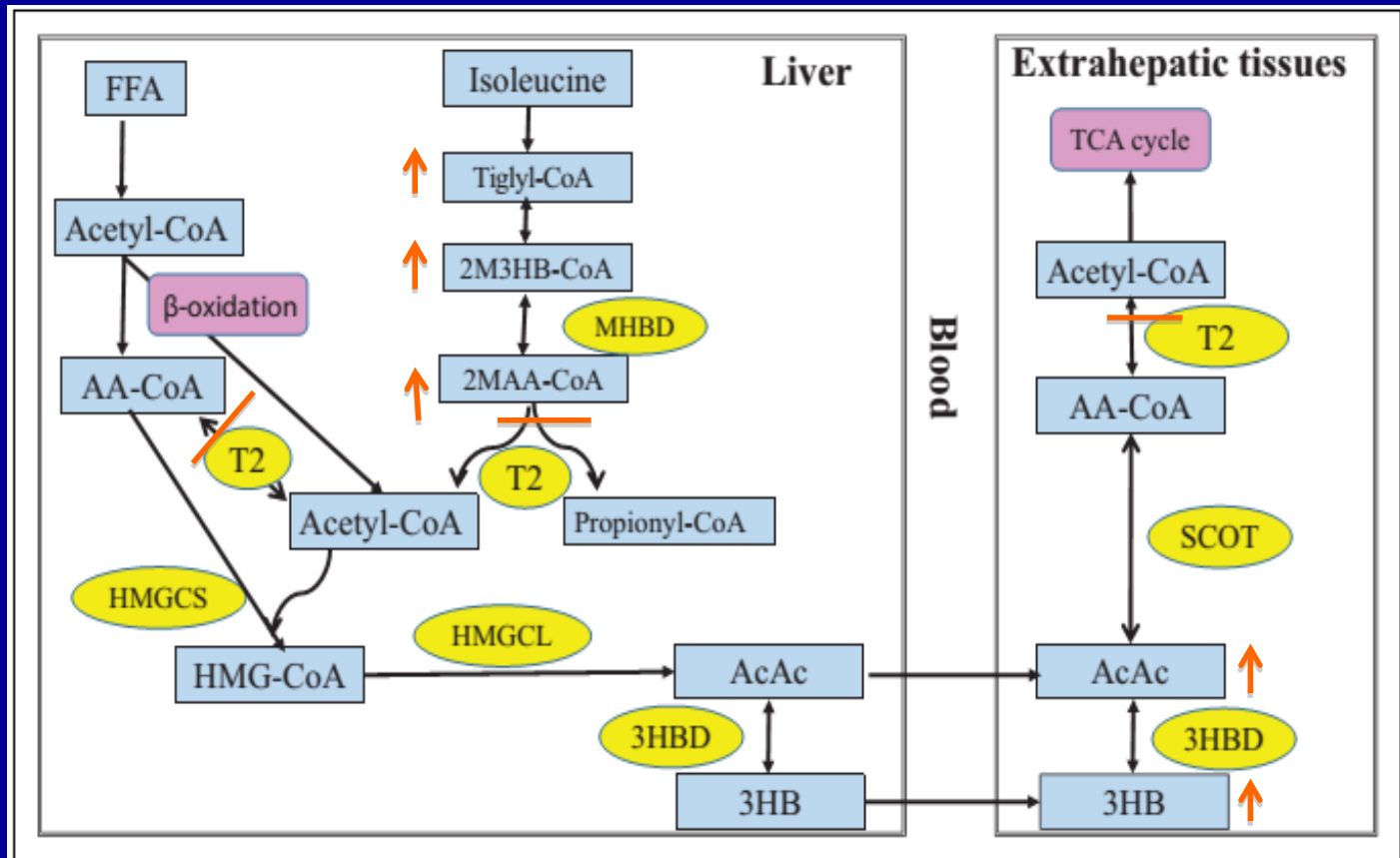


OADs in catabolic pathway of Valine & Isoleucine (2)

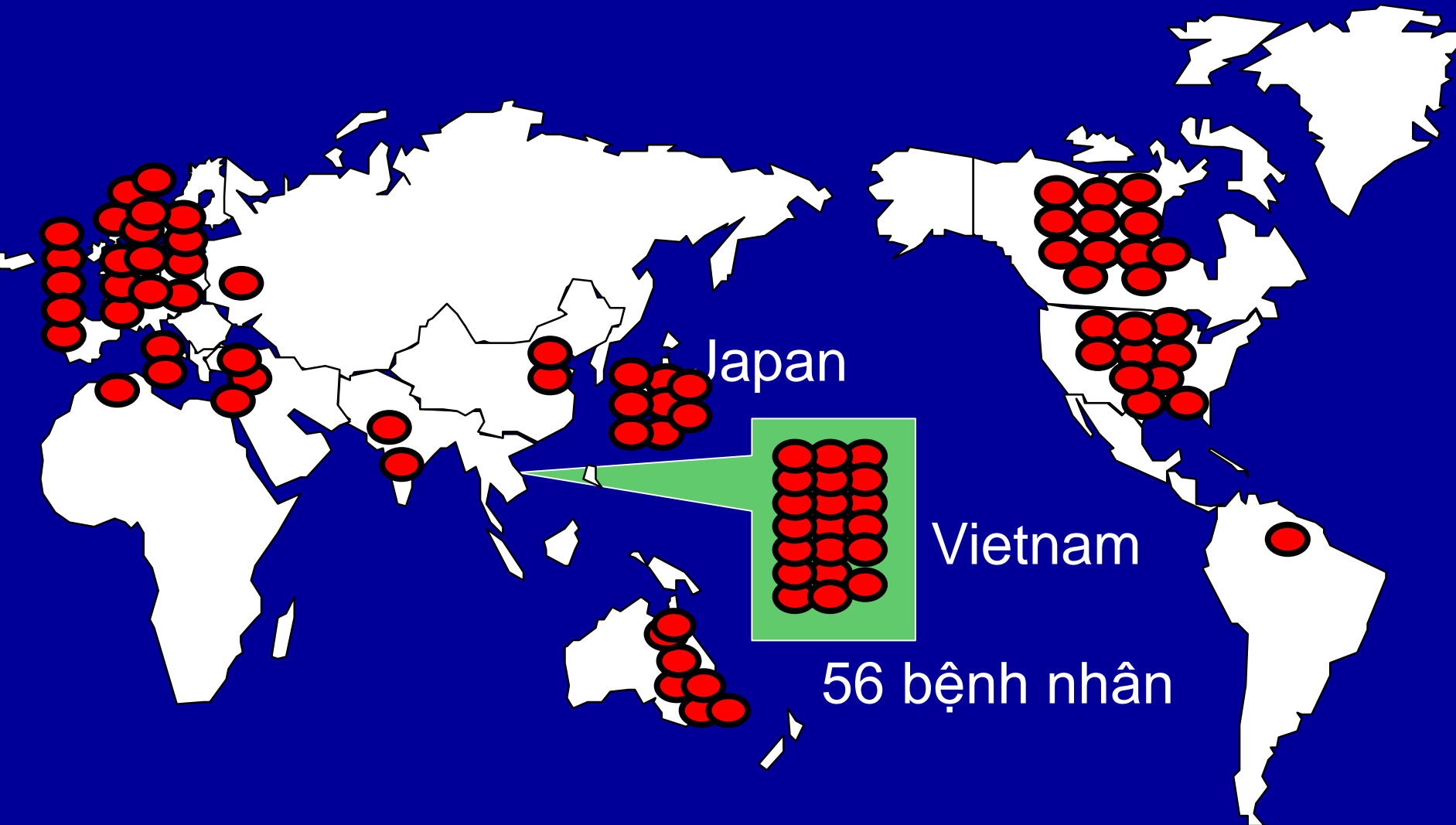


Thiếu hụt T2

- Di truyền lặn NST thường: đột biến *ACAT1*
- Khiếm khuyết sử dụng thể xeton: chuyển hoá xeton & dị hoá isoleucine




Bệnh nhân thiếu T2 ở VN & thế giới



ORIGINAL ARTICLE

Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam

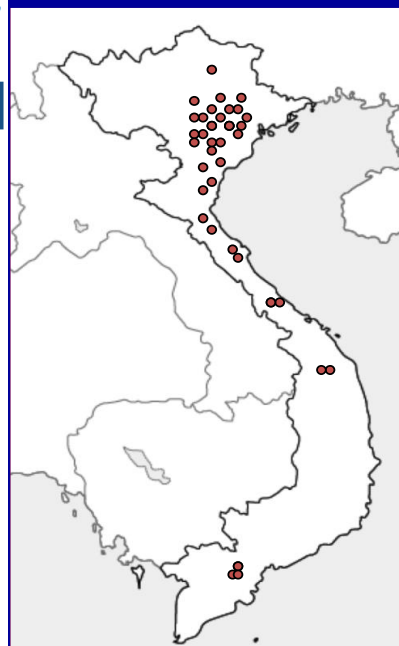
Khanh Ngoc Nguyen¹ · Elsayed Abdelkreem^{2,3}  · Roberto Colombo^{4,5} · Yuki Hasegawa⁶ · Ngoc Thi Bich Can¹ · Thao Phuong Bui¹ · Hai Thanh Le¹ · Mai Thi Chi Tran¹ · Hoan Thi Nguyen⁷ · Hung Thanh Trinh⁸ · Yuka Aoyama² · Hideo Sasai² · Seiji Yamaguchi⁶ · Toshiyuki Fukao² · Dung Chi Vu¹

Annals of Translational Medicine, Vol 5, Suppl 2 September 2017

Newborn Screening, Inborn Errors of Metabolism

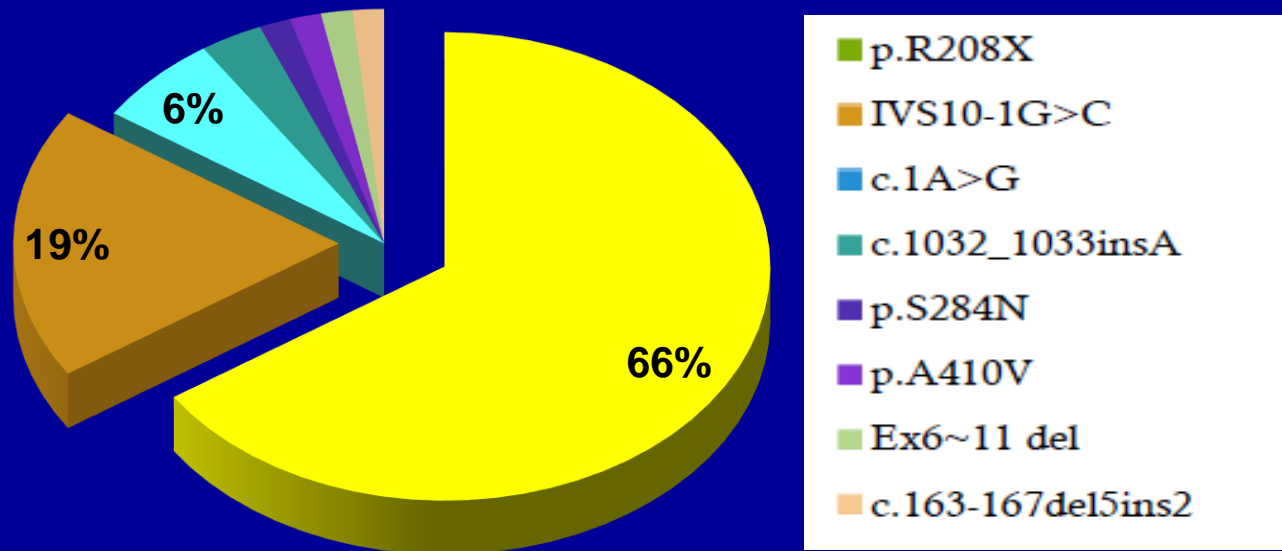
AB014. Beta-ketothiolase deficiency: phenotype, genotype and outcome of 48 Vietnamese patients

Khanh Ngoc Nguyen¹, Hoan Thi Nguyen², Ngoc Thi Bich Can¹, Mai Thi Thanh Do¹, Thao Phuong Bui¹, Toshiyuki Fukao³, Dung Chi Vu¹

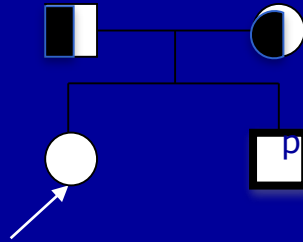


Mutation of T2

- 32 cases from 27 families: 100% T2 mutation.
- 27 parents: heterozygous carrier.
- Identified 3/8 siblings: heterozygous carrier.



SLSS thiếu betaketothiolase



Chẩn đoán lúc 36 tháng sau 2
cơn cấp lúc 12 tháng & 34 tháng

Sàng lọc sơ sinh & chẩn đoán
lúc 3 ngày khi chưa có triệu
chứng. Con mất bù lúc 6 tháng



7 tháng – Vào viện 16/2/2018 (1 tết âm lịch)



Thiếu hụt T2 sàng lọc sơ sinh



Organic Acidemias

Methylmalonic acidemia or Propionic acidemia

screening markers: C3 > 3.6 nmol/ml & C3/C2 > 0.25

High C3 (> 8.0 nmol/ml)

and low C0 (free carnitine) <10 nmol/ml

Severe Neonatal form!?

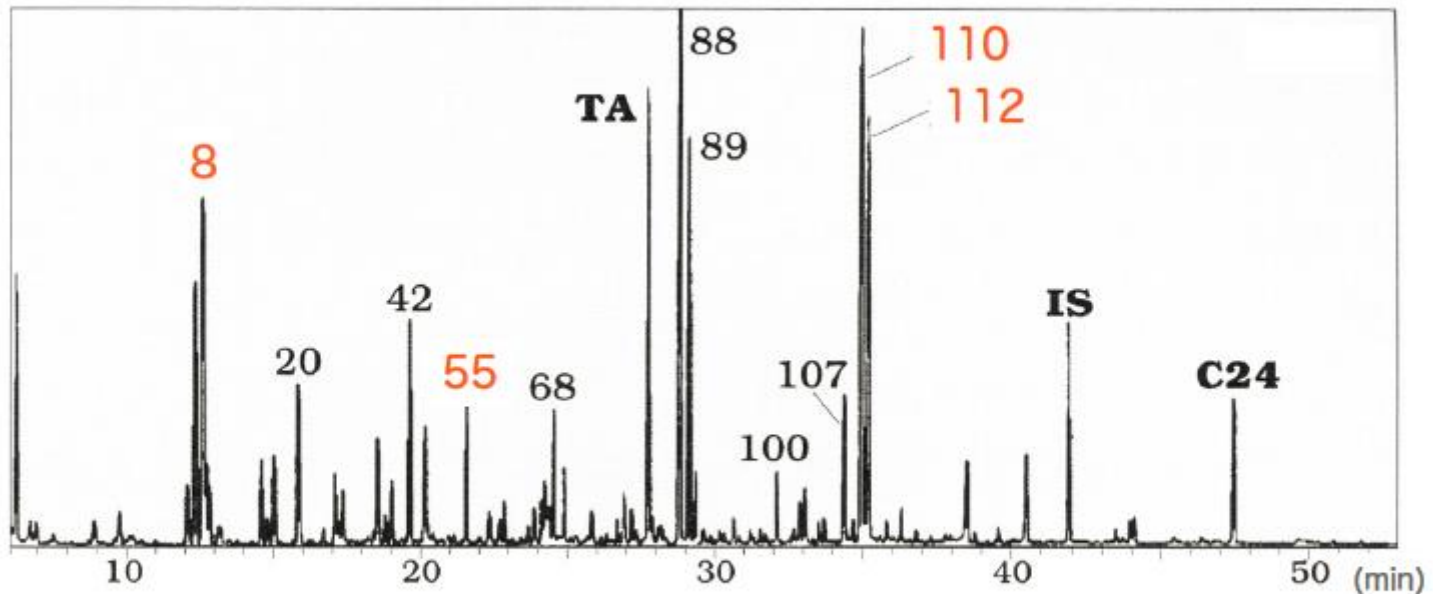
➡ Quick visit to the Hospital

➡ Diagnosis by urinary organic acid analysis (GC/MS)

and Therapy for metabolic acidosis (dyspnea and coma)

PPA: 31 bệnh nhân

GC/MS analysis of urine: Propionic acidemia



8 : 3-OH-propionate, 20 : Urea, 39 : Succinate, 42 : Fumarate, 55 : Propionylglycine,
68 : Adipate, 88 : 2-Ketoglutarate, 89 : 4-OH-phenylacetate, 100 : Aconitate, 105 : Hippurate,
107 : Citrate, 110 & 112 : Methylcitrate, TA : Tropate (IS-1), IS : Heptadecanoate (IS-2),
C24 : Tetracosane (IS-3)

PPA sơ sinh



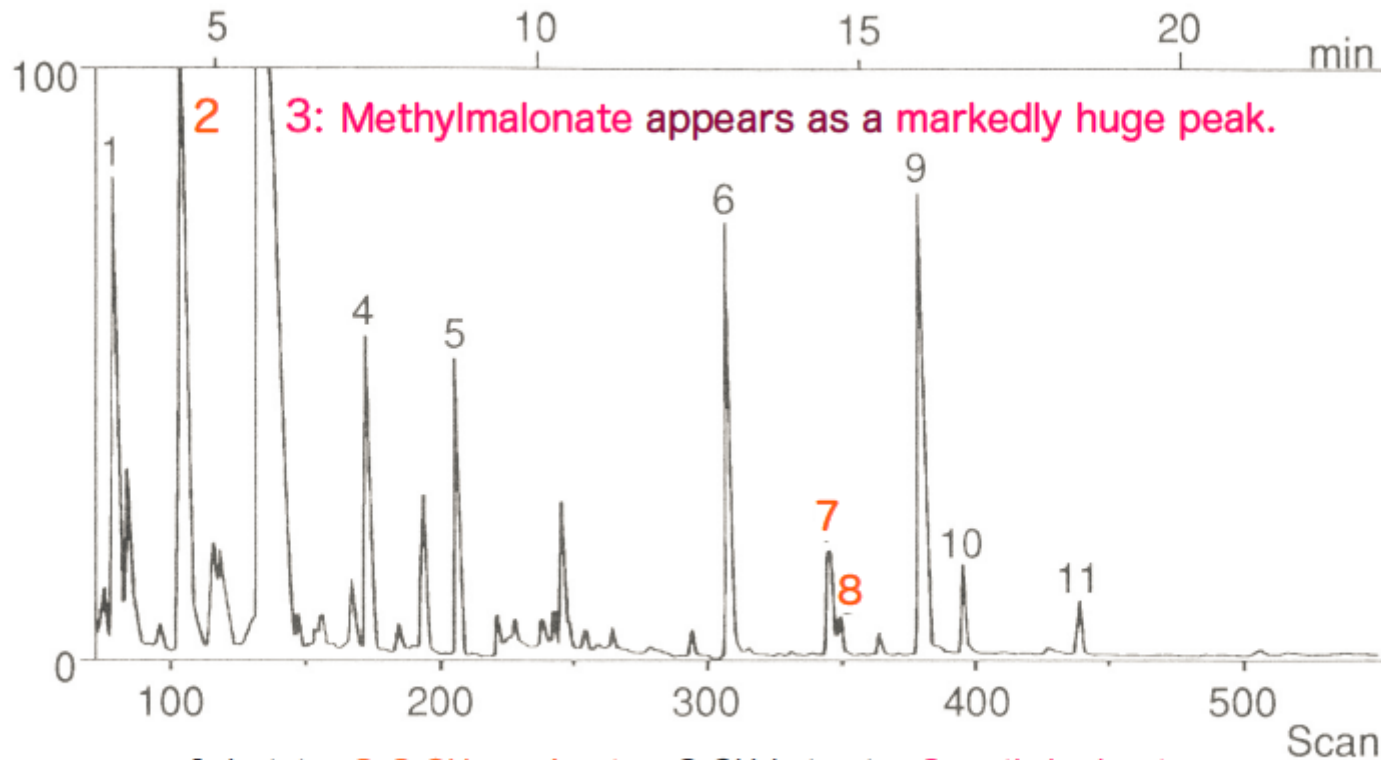
Con đầu tử vong
Bệnh < 1 tuần
Tăng NH3

PPA



MMA: 22 bệnh nhân

GC/MS analysis of urine: Methylmalonic acidemia



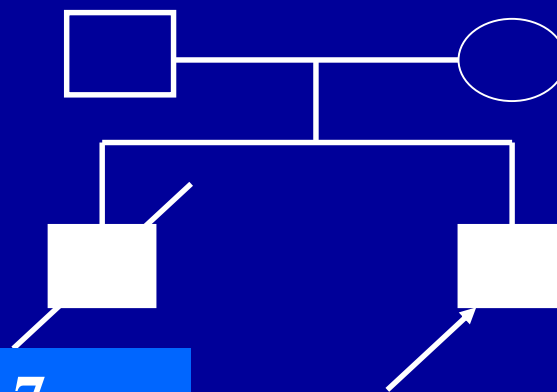
- 1: lactate, 2: 3-OH-propionate + 3-OH-butyrate, 3: methylmalonate,
4: succinate, 6: 4-OH-phenylacetate, 7&8: methylcitrate,
9: 4-OH-phenyllactate, 10&11: internal standards

D.M.C: MMA

6 months

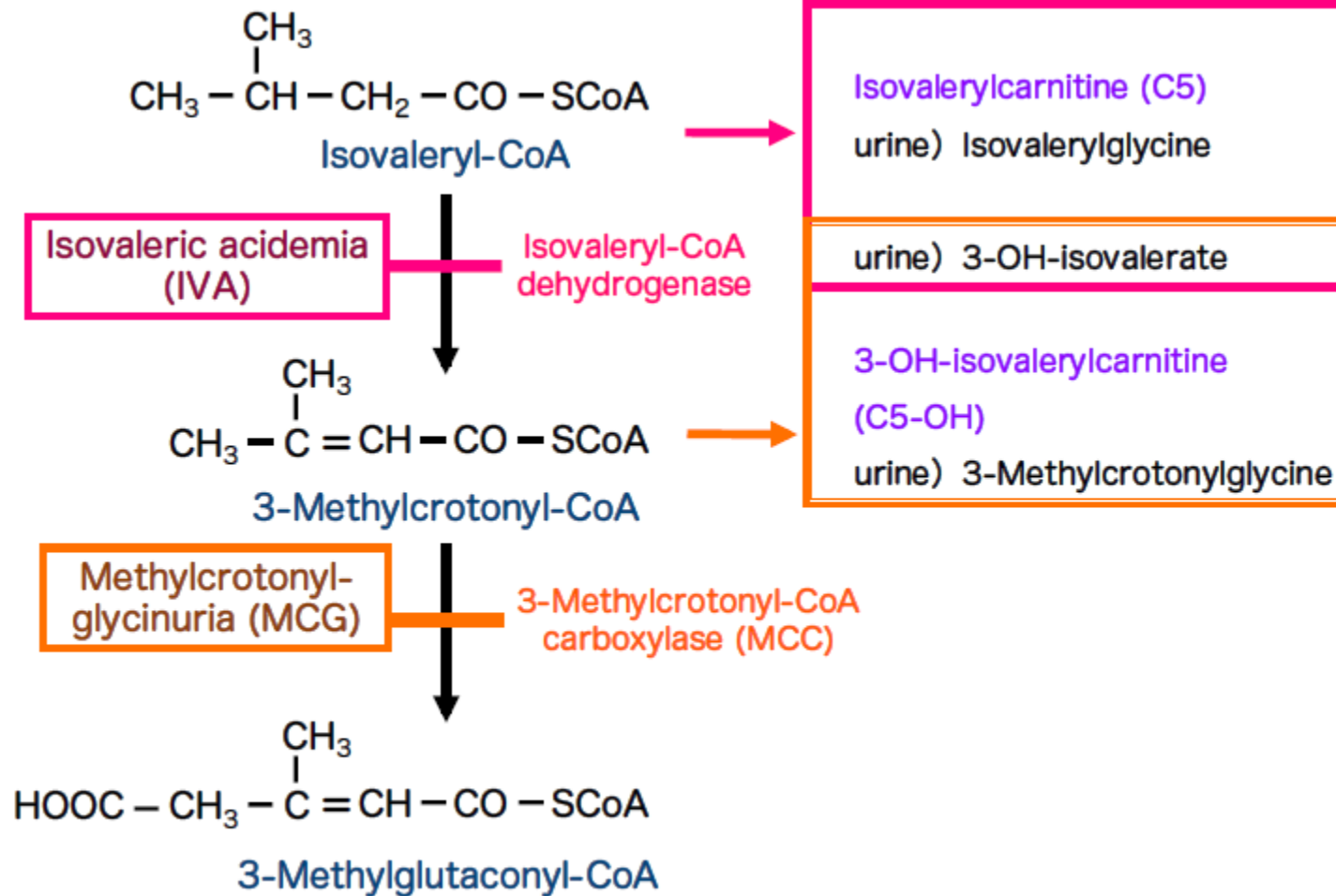


5 years



Died at 7 days of age

Bệnh acid hữu cơ trong giáng hóa leucine



IVA: 8 bệnh nhân

Organic acidemias

Isovaleric acidemia

screening markers: C5 > 1.0 nmol/ml

However,

High C5 (> 5.0 nmol/ml)

and low C0 (free carnitine) <10 nmol/ml

Severe Neonatal form!?

➡ Quick visit to the Hospital

➡ Diagnosis by urinary organic acid analysis (GC/MS)

and Therapy for hyperammonemia (coma), and

bone marrow suppression (bleeding, infection)

Isovaleric acidemia



Chẩn đoán lúc
10 ngày tuổi



Sau 2,5 tháng
điều trị



Isovaleric Acidemia



7 ngày tuổi



Sau điều trị 5 tháng

IVA



9 ngày



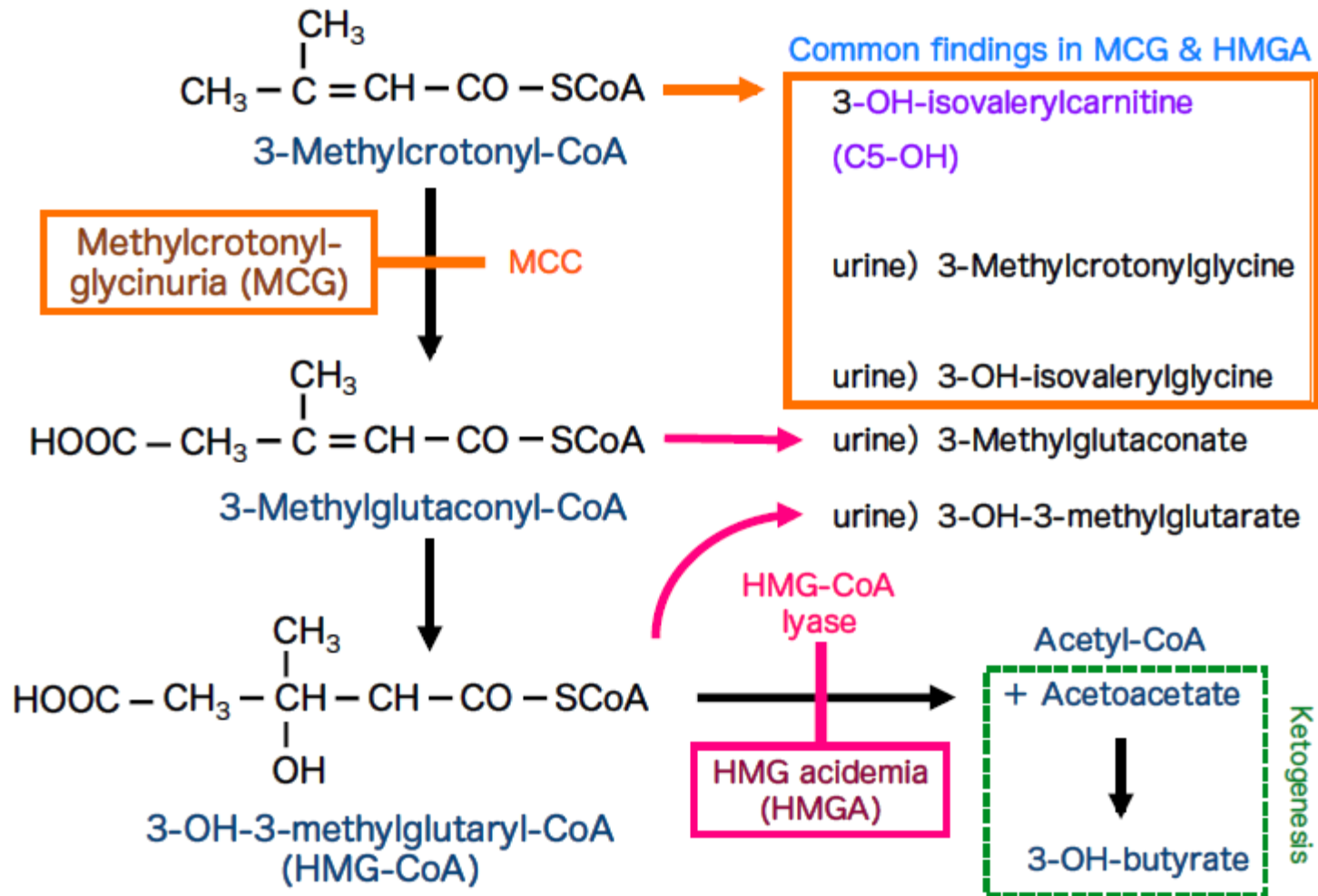
4 tuổi

Isovaleric Acidemia



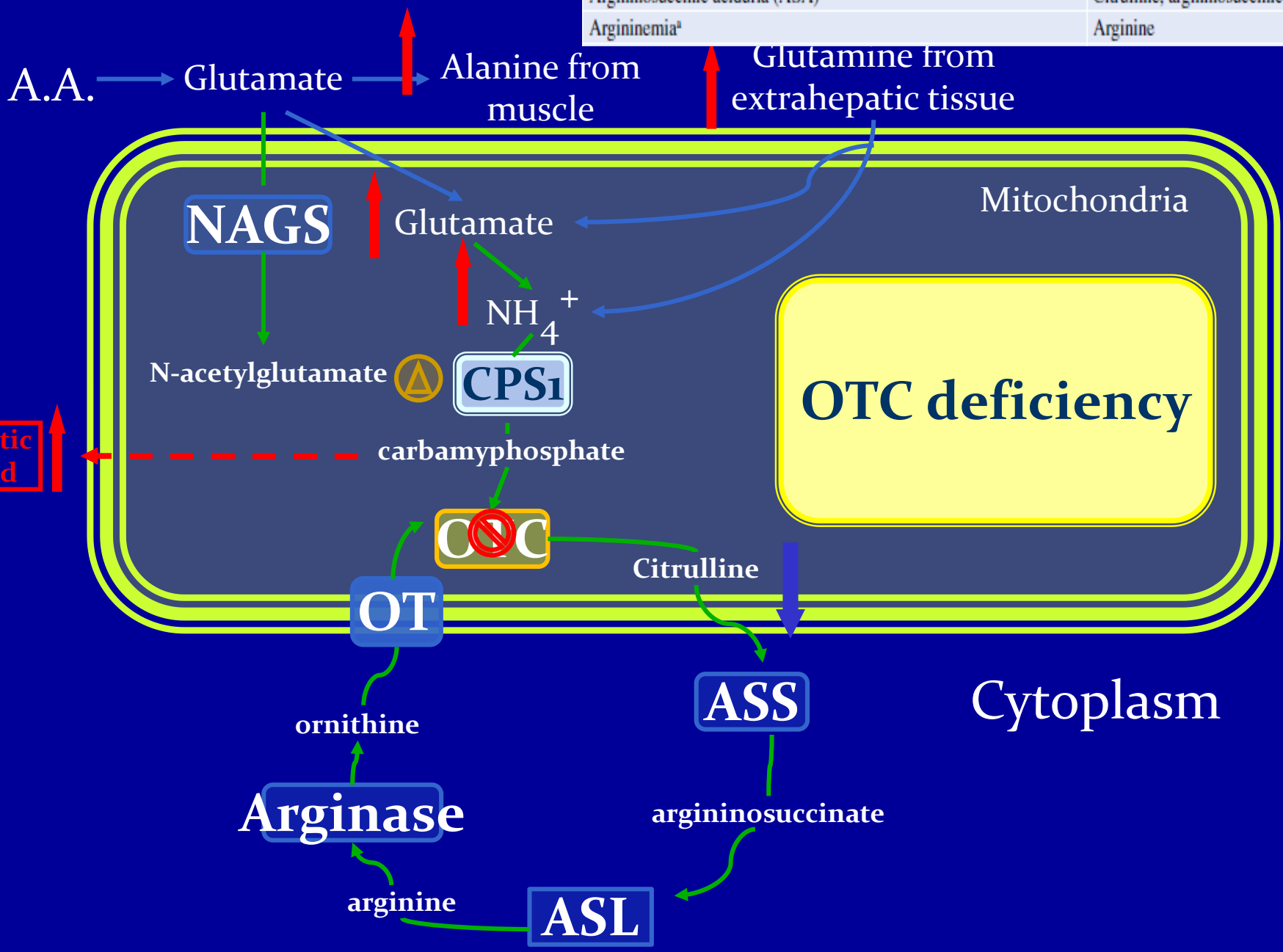
Bệnh acid hữu cơ trong giáng hóa leucine

OADs in catabolic pathway of leucine (2)



Rối loạn chuyển hóa chu trình urea

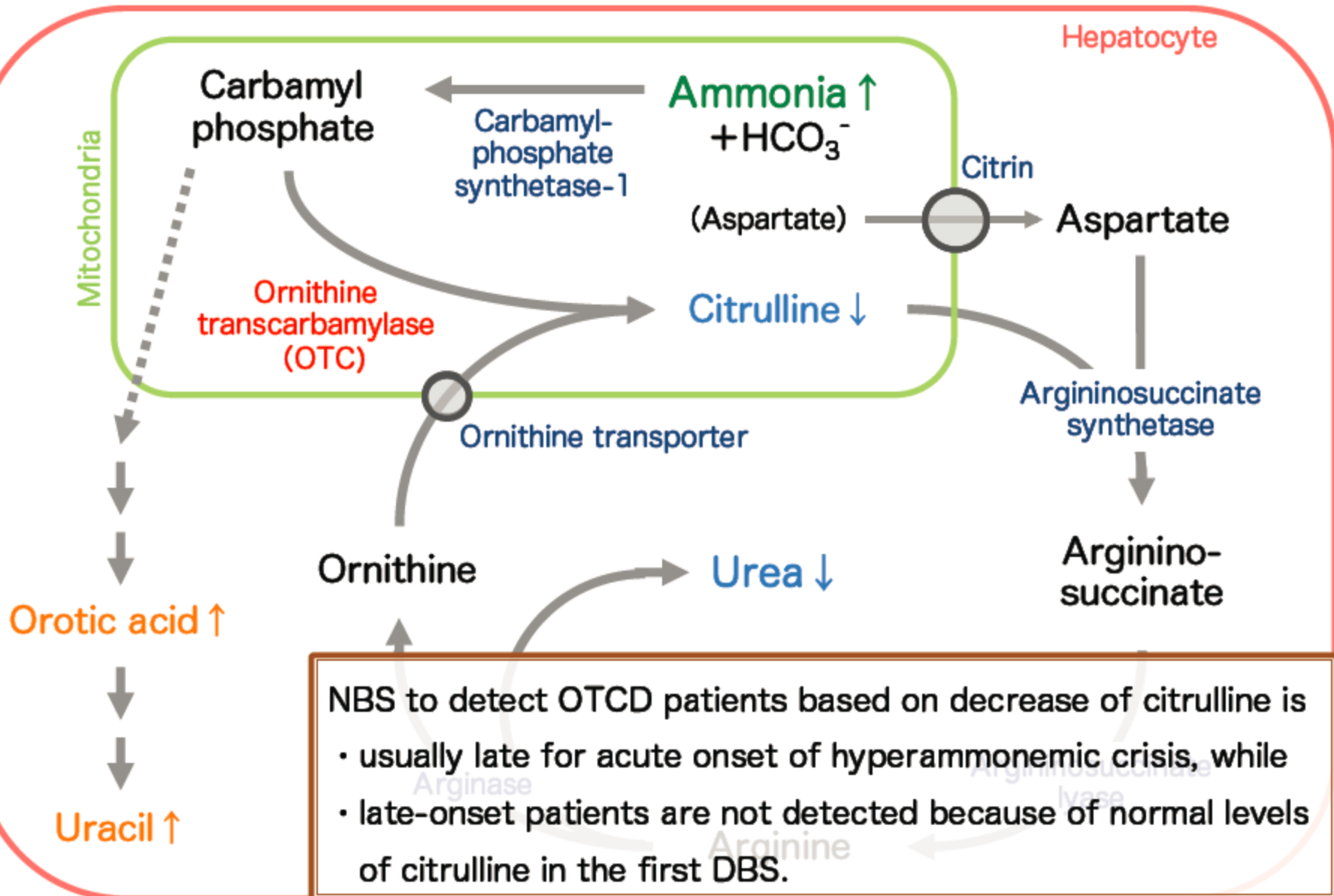
Urea cycle disorders ^a	
Citrullinemia	Citrulline
Argininosuccinic aciduria (ASA)	Citrulline, argininosuccinic acid
Argininemia ^b	Arginine



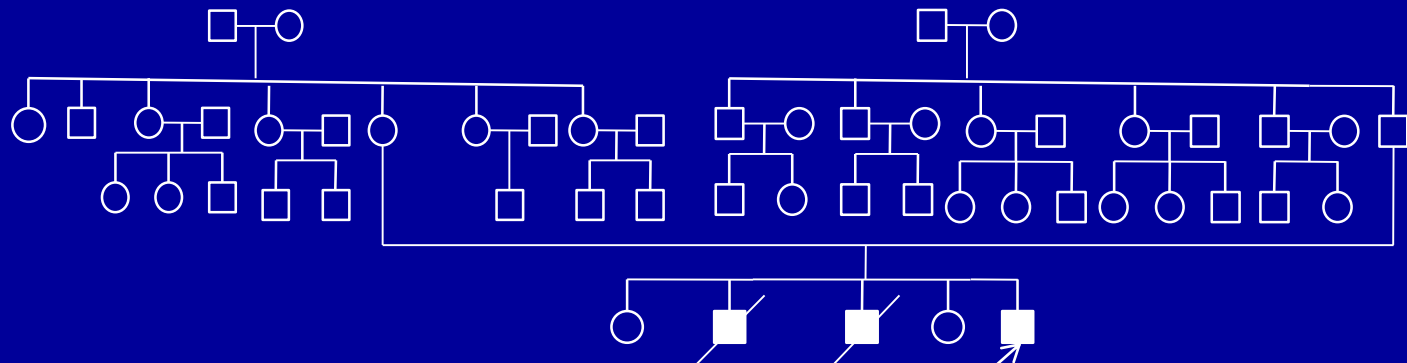
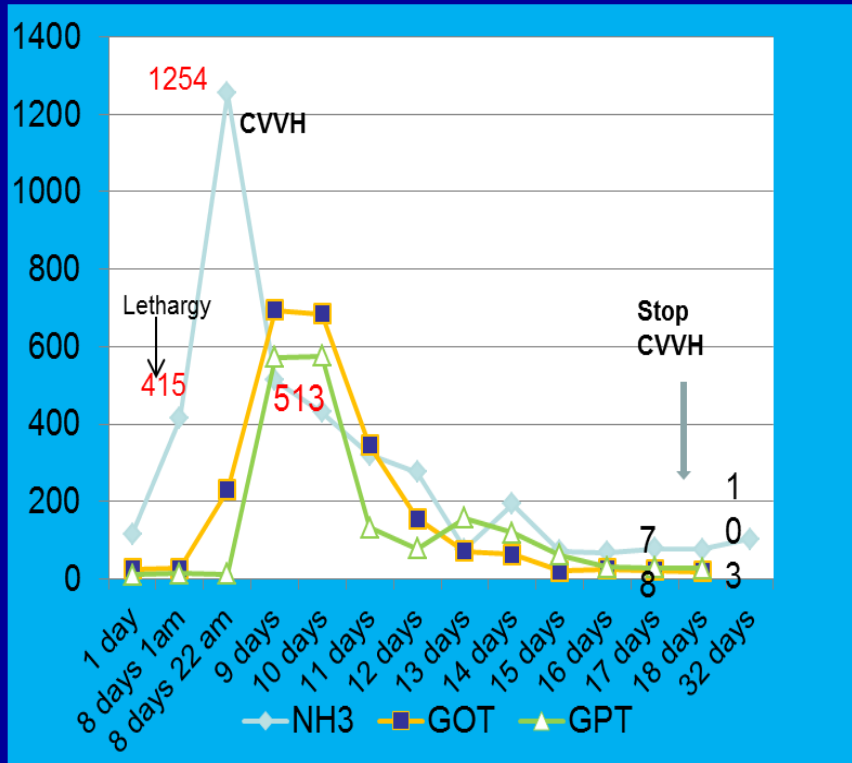
Chẩn đoán phân biệt các thể

	p-AA	Orotic acid	Tissue for enzyme assay	Genetics-gene	Characteristics
NAGS def.	↑Gln, ↑Ala ↓Cit, ↓Arg	N/↓	Liver, small intestine	AR-NAGS	
CPS ₁ def.	↑Gln, ↑Ala ↓Cit, ↓Arg	N/↓	Liver, small intestine	AR-CPS ₁	
OTC def.	↑Gln, ↑Ala ↓Cit, ↓Arg	↑↑	Liver	XL -OTC	most common
CTLN ₁	↑↑Cit, ↓Arg	↑	Liver/fibroblast	AR-ASS ₁	
ASA	↑Cit, ↑ASA, ↓Arg	↑	Liver/fibroblast /RBC	AR-ASL	<u>Trichorrhexis nodosa</u>
Argininemia	↑Arg	↑	RBC/Liver	AR-ARG ₁	<u>Spatic diplegia</u> NH ₃ →/↑
HHH	↑Orn, ↑ homoCit →Cit/Arg	↑		AR-ORNT ₁	

OTC deficiency is NOT the target for NBS yet



RLCH chu trình Urea (60 bệnh nhân)



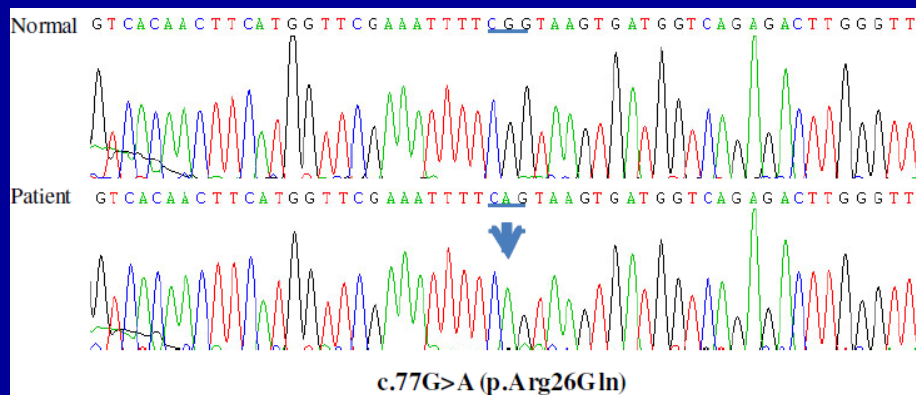
2 anh trai tử vong, bệnh 7 ngày tuổi, lọc máu kết quả tốt

Urea Cycle Disorders



After hemofiltration

10 months of age

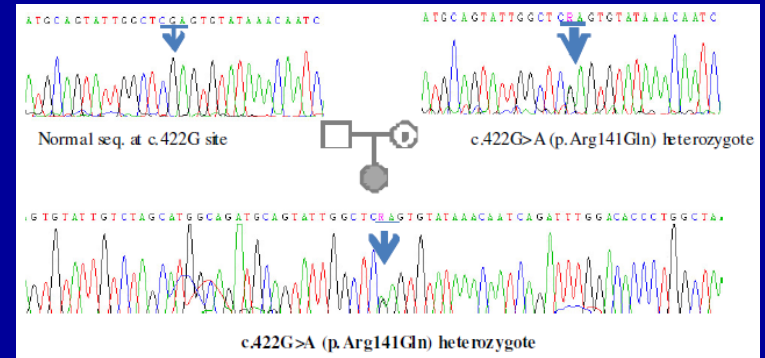


UCDs

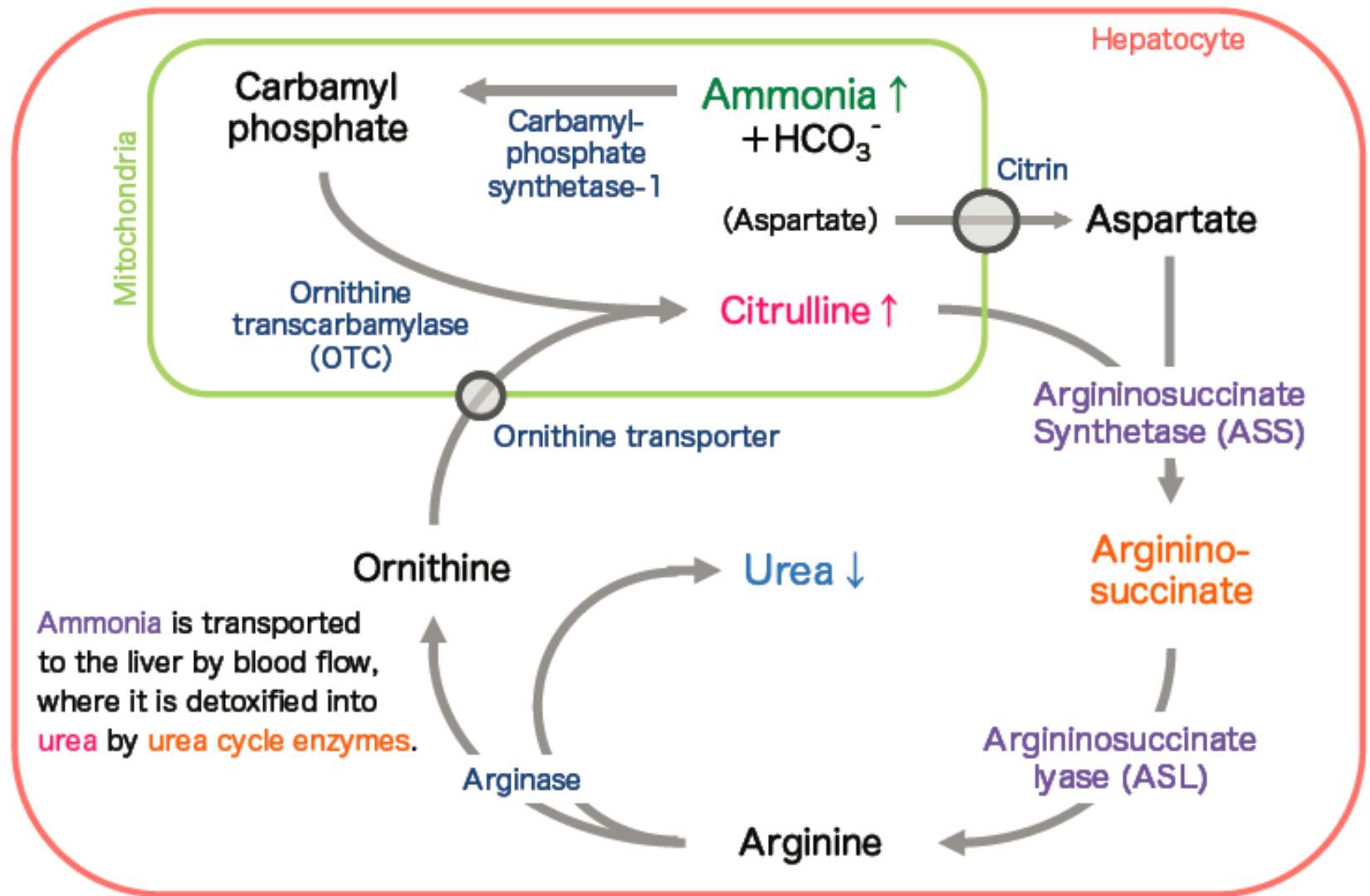


Chẩn đoán lúc
8 ngày. Hiện 10,5
tháng

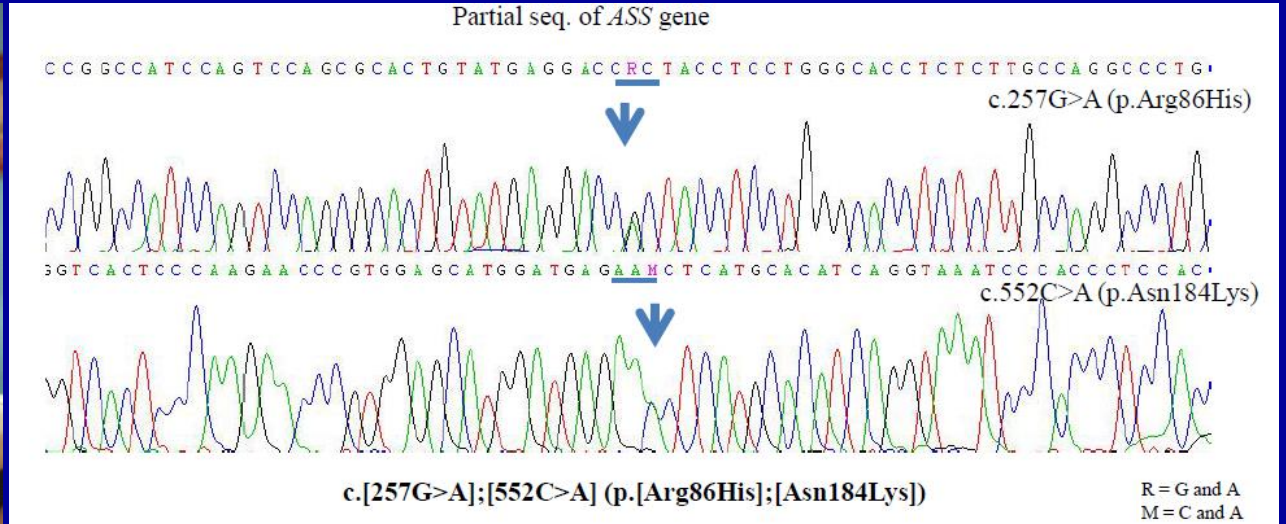
Urea Cycle Disorders



Urea cycle disorders detectable by Citrulline ↑

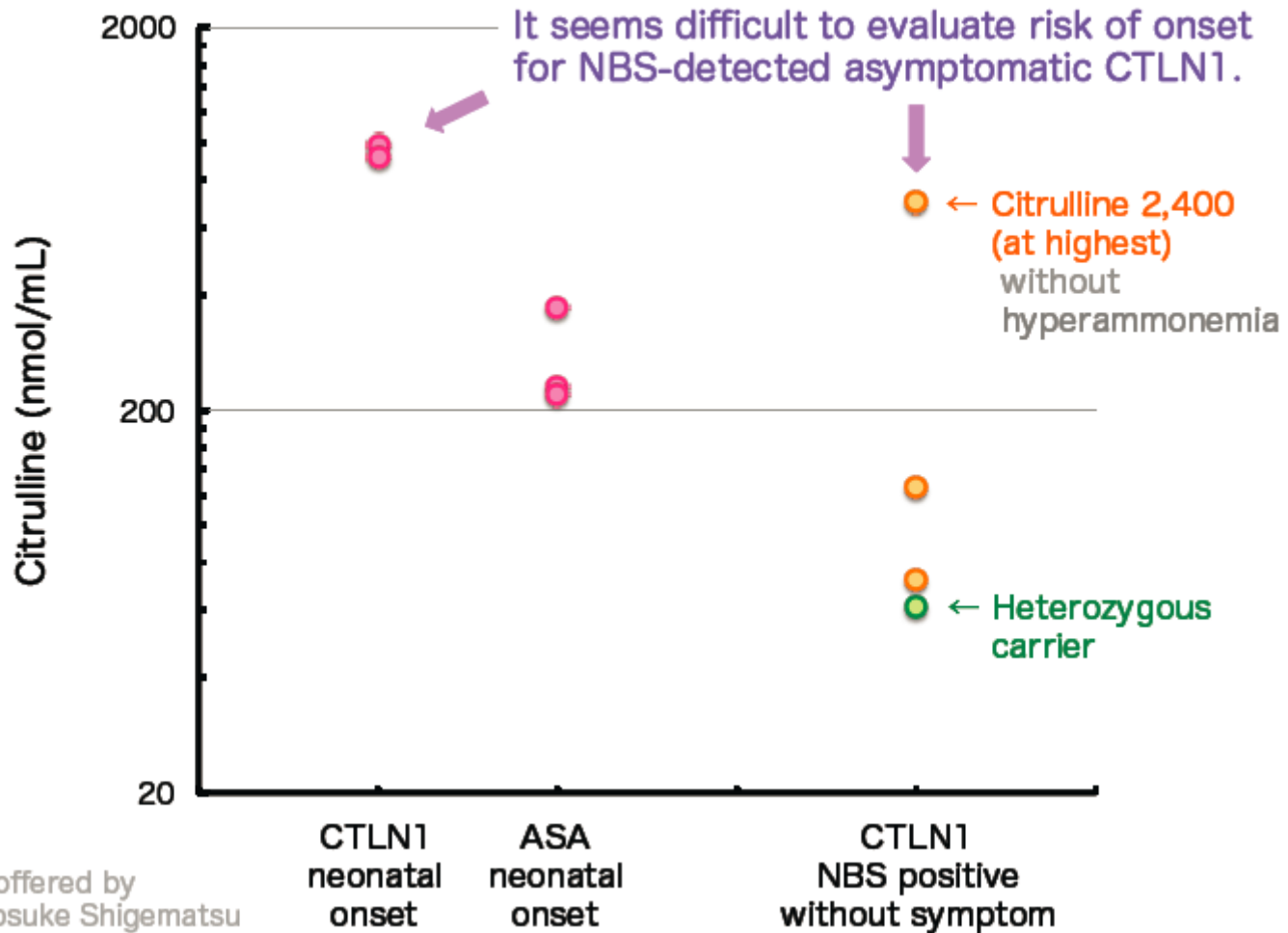


ASS mutation



Hôn mê, co giật, tăng amoniac

Distribution of Citrulline in newborn DBS



Tiếp cận chẩn đoán tăng amoniac máu

- Trong số các RLCHBS có liên quan đến hội chứng não cấp, xét nghiệm phát hiện quan trọng nhất là tình trạng tăng amoniac máu.
- Nồng độ amoniac máu
 - **Sơ sinh:**
 - *Khỏe mạnh* : < 110 $\mu\text{mol/l}$
 - *Ốm*: tăng tới 180 $\mu\text{mol/l}$
 - *Nghi ngờ RLCHBS*: > 200 $\mu\text{mol/l}$
 - **Giai đoạn ngoài sơ sinh**: 50 – 80 $\mu\text{mol/l}$
 - *Nghi ngờ RLCHBS*: > 100 $\mu\text{mol/l}$
- Đây là một tình trạng cần xử trí cấp cứu.

Điều trị RLCHBS (OAs hoặc FAODs)

1) Chế độ dinh dưỡng	a) Hạn chế thức ăn b) Sản phẩm dinh dưỡng đặc biệt
2) Liệu pháp Carnitine	a) Bệnh axit hữu cơ máu b) Một số FAODs (thiếu carnitine)
3) Các thuốc	Một số trường hợp: a) CoQ -----GA2 b) Vibagatrin ---GA1 c) Bezafibrate ---FAODs
4) Các vitamin	a) Biotin ----- multiple carboxylase def. b) B1 ----- MSUD, Lactic acidosis c) B2 ----- GA2, d) B12 ----- MMA e) C ----- MMA, low glutathione
5) Nếp sống	a) Tránh nhịn đói b) Truyền glucose sớm (những ngày bị ốm)

Điều trị RLCH axit hữu cơ

1) Điều trị chế độ ăn

(ex) special formula

2) Điều trị Carnitine

(ex) 50 đến 150 mg/kg/ngày (cho mọi RLCH axit hữu cơ)

3) Điều trị Vitamin cho một số ca

(ex.) B12 → Methylmalonic acidemia

Biotin → Multiple carboxylase deficiency

Riboflavin → Glutaric acidemia type 2

4) Thuốc đặc biệt cho một số ca

(ex.) GABA analogue → Glutaric acidemia type 1

5) Tránh để nhịn ăn lâu

(ex.) 8 giờ, trước 1 tuổi; < 10 giờ, trước 2 yrs

6) Truyền glucose sớm

(ex) vào ngày ốm

Điều trị RLCH axit béo

1) Tránh nhịn đói lâu

(ex.) < 8 giờ: dưới 1 tuổi; < 10 giờ: dưới 2 tuổi

2) Truyền glucose sớm

Đặc biệt, khi stress (nhiễm trùng, vận động quá mức)

3) “Điều trị Carnitine” cho một số ca

Except for CPT1 deficiency

4) Một số thuốc điều trị

Riboflavin hoặc CoQ10 (GA2)

Bezafibrate cho một số ca

5) Điều trị chế độ ăn

(ex.) giàu carbohydrate / đồ ăn ít có lipid

(ex.) Sữa MCT (dầu) cho RLCH axit béo chuỗi dài

Khoảng thời gian để cho ăn ở trẻ RLCH axit béo

Tuổi	Khoảng thời gian để cho ăn
Sơ sinh	< 3 g
~6 tháng	< 4 g
6 tháng ~ 1 tuổi	< 6 g
1 ~ 3 tuổi	< 8 g
3 tuổi ~	< 10 g

REAL KIDS. REAL HELP.

The MJN Metabolic Formulas

Institutional Ordering – 1-800-457-3550 six 1-lb. cans/case
Additional product information – 1-800-755-4805
www.meadjohnson.com/metabolics



Warning: These metabolic products are not for parenteral (I.V.) use.



LB1801 REV 10/04

©2004 Mead Johnson & Company

Điều trị chu trình urea (cơ cấp) (1)

(Hội chứng não tiến triển, $\text{NH}_3 > 200 \text{ umol/L}$)

1. Nhanh chóng đào thải NH_3 :

▪ Lọc máu

» Chuẩn bị sẵn sàng khi $\text{NH}_3 > 350 \text{ umol/L}$

» Ngay lập tức khi $\text{NH}_3 > 500 \text{ umol/L}$

» Lọc máu: giảm 50% NH_3 trong vài giờ (cùng với các thuốc đào thải NH_3)

» Lọc máu liên tục đối với trẻ nhỏ không ổn định.

Điều trị chu trình urea (cơn cấp) (2)

(Hội chứng não tiến triển, $\text{NH}_3 > 200 \text{ umol/L}$)

1. Nhanh chóng đào thải NH_3 :

▪ Các thuốc đào thải NH_3 :

» Sodium benzoate: 250 mg/kg trong 2 giờ TM.

Sau đó 250-500 mg/kg trong 24 giờ &

Sodium phenylacetate: 250 mg/kg trong 2 giờ.

Sau đó 250-500 mg/kg trong 24 giờ

(Ammonul(10%/10% solution for IV,

combination of Na benzoate/Na phenylacetate)

Điều trị chu trình urea (cơn cấp) (3)

(Hội chứng não tiến triển, $\text{NH}_3 > 200 \text{ umol/L}$)

1. Nhanh chóng đào thải NH_3 :

▪ Cá thuốc đào thải NH_3 :

Hoặc

» Sodium benzoate: 250 mg/kg trong 2hr TM. Sau đó 250-500 mg/kg trong 24 hrs &

sodium phenylbutyrate: 250 mg/kg p.o. Sau đó 250-500 mg/kg trong 24hrs #3-4

(tác dụng phụ: nôn, tăng đường máu, giảm kali, co giật)

▪ Arginine & Citrulline

» Arginine hydrochloride 360 mg/kg trong 2 giờ TM. Sau đó duy trì liều 180-360 mg/kg trong 24 giờ (chống chỉ định trong arginase deficiency)

Điều trị chu trình urea (cơ cấp) (4)

2. Ức chế sản xuất NH₃

▪ Cung cấp năng lượng

- Ngừng ăn protein (~24 hrs)
- Cung cấp năng lượng cao để giảm dị hóa (10-20% surplus)
- Glucose : 6 mg/kg/ph với 10% hoặc 15-25% glucose (ven trung tâm) (với insulin)
- Lipid tĩnh mạch 2-3 gm/kg/ngày.
- Bắt đầu cung cấp protein bằng ăn (sản phẩm acid amin cần thiết sau 24 giờ nhịn ăn).

▪ Carbamylglutamate(Carbaglu): chất kích hoạt tổng hợp của CPS1

- NAGS deficiency, CPS1 deficiency
- Liều: 100 mg/kg/day p.o. #3

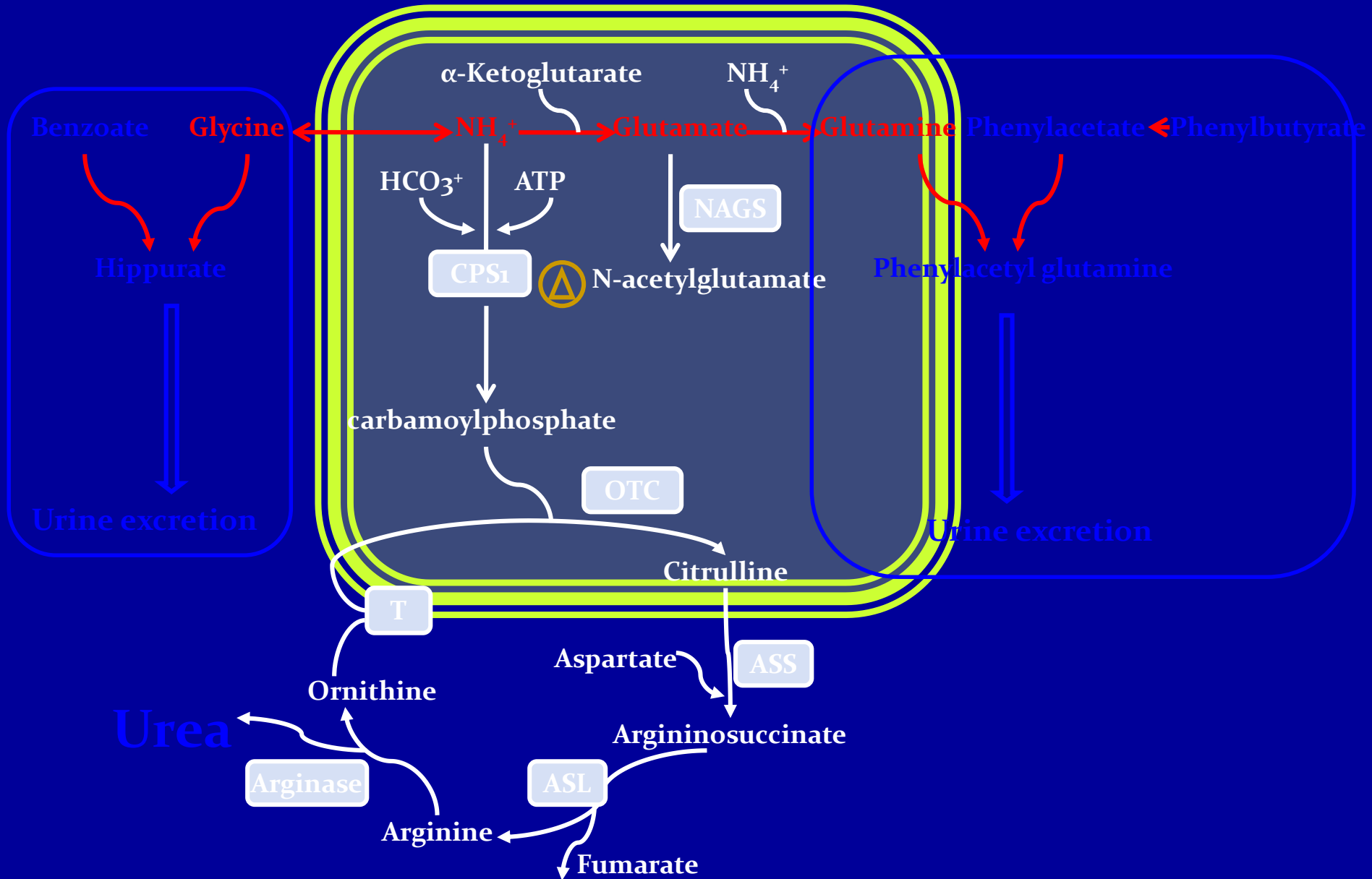
Điều trị chu trình urea (cơ cấp) (5)

3. Cân bằng nước điện giải

- Quá liều natri (6-7 mmol of Na^+ từ 1 gm thuốc đào thải NH_3)
- Giảm kali, kiềm hô hấp nhẹ, mất nước hoặc quá dịch

4. Điều trị các bệnh lý và yếu tố khởi phát

Con đường đào thải NH₃



Điều trị duy trì chu trình urea (1)

1. Điều trị dinh dưỡng

- Chế độ ăn hạn chế protein tùy thuộc mỗi cá nhân
 - Tiền học đường: 1.2-1.5gm/kg/ng
 - Trẻ lớn: 0.8-1.0gm/kg/day
 - Sau dậy thì <0.5gm/kg/day
- Các acid amin cần thiết (e.g. branched chain amino acids)
 - ~ 0.7gm/kg/day
- Ăn đường miệng, đặt sonde dạ dày, đặt ống ven.

Điều trị duy trì chu trình urea (2)

2. Thuốc đào thải NH₃

- Na benzoate (250 mg/kg/day): đào thải 1 mol nitrogen
 - tác dụng phụ: nôn, buồn nôn, kích thích, phù, giảm kali, khó chịu đường tiêu hóa
- Na phenylbutyrate (250 mg/kg/day): đào thải 2 mol nitrogen
 - tác dụng phụ: thay đổi nhịp thở, thiếu kinh, thay đổi tâm lý, đau cơ, sưng chân, buồn nôn, nôn, mùi cơ thể nặng mùi.
- Thử N-carbamylglutamate (100-300 mg/kg/day):
NAGS deficiency, CPS1 deficiency

Điều trị duy trì chu trình urea (3)

3. Thay thế dinh dưỡng thiếu hụt

- Arginine 50-150mg/kg/d in CTLN, ASA deficiencies
 - ↑ đào thải nitrogen, ↑ tạo urea , sản xuất creatine/NO cân đối.
 - Chống chỉ định trong arginase deficiency
- Citrulline 50-150 mg/kg/d: CPS, OTC deficiencies

4. Theo dõi và đánh giá hiệu quả của điều trị duy trì và mục đích của điều trị

- Plasma Ammonia < 80 umol/L
- Plasma Glutamine 800~1000 umol/L
- Plasma Arginine 80-150 umol/L
- Plasma Isoleucine >25 umol/L
- Plasma free Carnitine >20 umol/L

5. Ghép gan và tế bào gan

Nghiên cứu kết quả điều trị lâu dài của bệnh nhân RLCH chu trình ure tại Nhật.

I. Nghiên cứu đầu tiên tại Nhật (1975-1995)

J. Inher. Metab. Dis. 21 (Suppl 1) (1998) 151–159

© SSIEM and Kluwer Academic Publishers. Printed in the Netherlands

Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan

T. UCHINO^{1*}, F. ENDO² and I. MATSUDA²

¹ Neonatal Medical Center, Kumamoto City Hospital; ² Department of Pediatrics, Kumamoto University School of Medicine, Japan

* Correspondence: Neonatal Medical Center, Kumamoto City Hospital, 1-1-60 Koto Kumamoto, 862-0909, Japan

2. Nghiên cứu thứ 2 tại Nhật Japan

J Inherit Metab Dis (2012) 35:777–785

DOI 10.1007/s10545-011-9427-0

ORIGINAL ARTICLE

Long-term outcome and intervention of urea cycle disorders in Japan

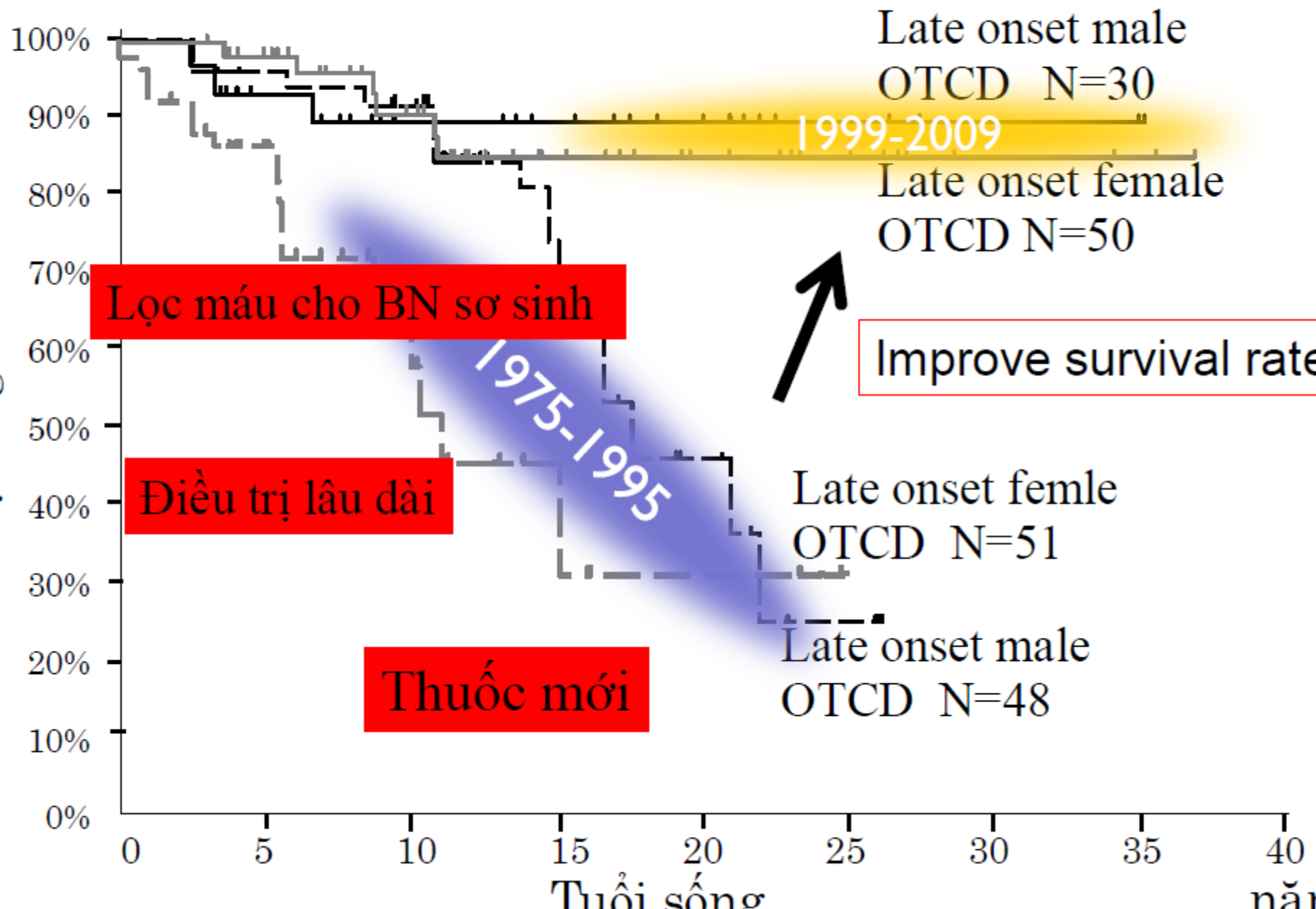
Jun Kido • Kimitoshi Nakamura • Hiroshi Mitsubuchi •

Toshihiro Ohura • Masaki Takayanagi •

Masafumi Matsuo • Makoto Yoshino •

Yosuke Shigematsu • Tetsuo Yonifujii • Mutsuo Kogohara •

Tỉ lệ sống sau khi khởi bệnh ở BN OTCD.



**Trung tâm sàng lọc sơ sinh
và quản lý bệnh hiếm
Bệnh viện Nhi Trung ương**

Hoàn thiện cả 6 nội dung của hệ thống sàng lọc sơ sinh

- Quản lí
- Điều trị
- Theo dõi lâu dài
- Lưu trữ bệnh phẩm

Sàng lọc:

- Thu thập bệnh phẩm
- Nộp bệnh phẩm
- Xét nghiệm phòng thí nghiệm

Đánh giá:

Đào tạo

- Chẩn đoán:
- Đánh giá chuyên gia
- Chia sẻ Kết quả với gia đình
- Tư vấn nếu cần thiết

Theo dõi:

- Lấy kết quả thử nghiệm
- Trả kết quả cho gia đình
- Thử lại nếu cần
- Đảm bảo xét nghiệm chẩn đoán

Giấy máu thấm khô (Giấy Guthrie) để sàng lọc bằng Tandem MS

The image shows a Guthrie card used for newborn screening. It features four red circular spots at the bottom for blood collection. Above the spots is a form with Japanese text. The form includes fields for patient name (氏名), date of birth (生年月日), and hospital name (病院名). There are also fields for the type of blood sample (e.g., heel prick) and the date of collection. The card is labeled '乾燥血液紙 (Guthrie card)' and 'タンデムマス血液ろ紙 (Tandem MS blood filter paper)'.

hoặc

The image shows a Tandem MS blood filter paper label. It has a red circular spot on the left. The text on the label includes '病院 (Hospital)', '名前 (または ID) Name (or ID)', 'タンデムマス血液ろ紙 (Tandem MS blood filter paper)', and 'No.545'. The central part of the label is a dark blue box with white text: 'Tên bệnh nhân & bệnh viện'.

Sàng lọc bằng Tandem MS

(Sàng lọc các bệnh khác)

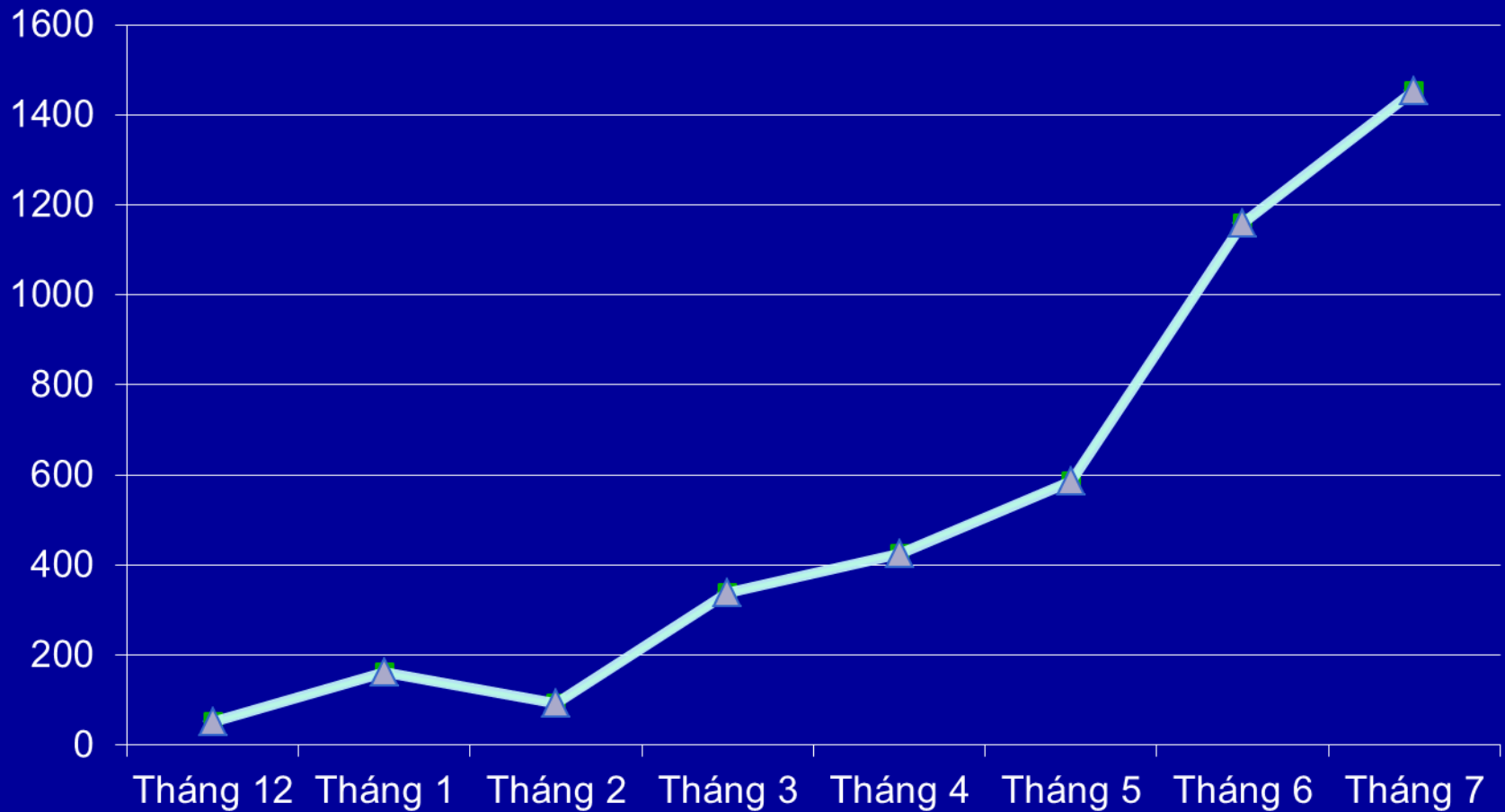
Suy giáp bẩm sinh; thiếu G6PD
Tăng sản thượng thận bẩm sinh
Galactosemia
Guthrie tests

Hệ thống phổ khối kép tại trung tâm SLSS - BVNTU



Bắt đầu sàng lọc cỡ mẫu lớn 12/2017, hệ thống sàng lọc được 500 mẫu/ngày cho 55 bệnh

Sàng lọc sơ sinh mở rộng tại BVNTU



Hệ thống phân tích axit amin tại BVNTU

Sàng lọc
& chẩn đoán
RLCH axit amin



Hệ thống GC/MS phân tích axit hữu cơ tại BVNTU

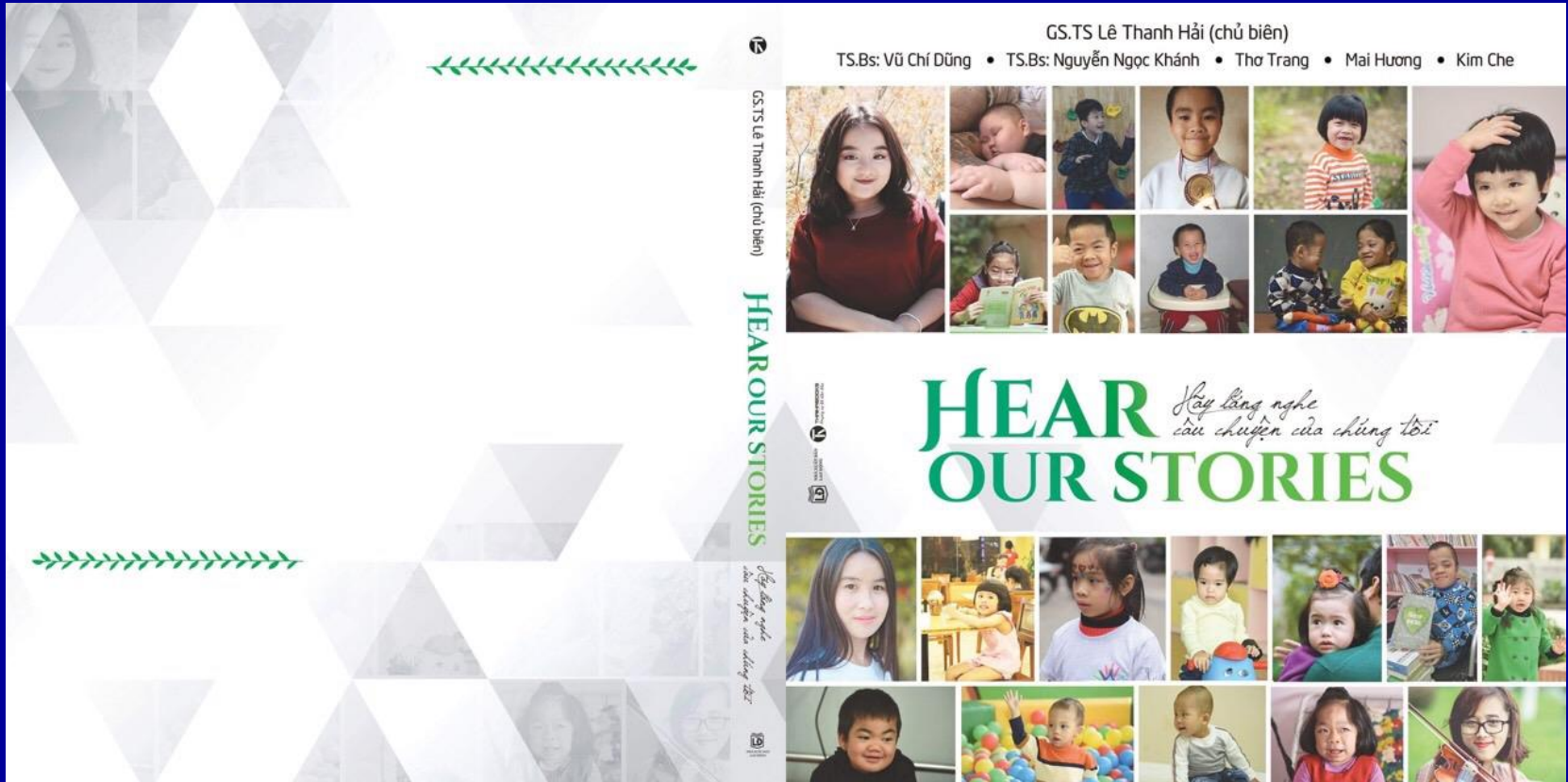


Sàng lọc & chẩn đoán axit hữu cơ máu



Ngày quốc tế bệnh hiếm 2017

Grant from Sanophi Genzyme





Hà Nội
25/2/2018



Đà Nẵng
7/3/2018

International rare disease day 2018



Chân thành cảm ơn!

