

BỆNH LÝ CHUYỂN HÓA BẨM SINH Ở TRẺ EM TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ

I. ĐẠI CƯƠNG :

- Bệnh chuyển hóa bẩm sinh (Inborn error of metabolism) là bệnh hiếm nhưng rất nặng. Bệnh xảy ra do biến đổi cấu trúc gene gây thiếu hụt các enzyme, protein vận chuyển, receptor, hoặc các đồng yếu tố (co-factor) dẫn đến các lệch lạc trong quá trình chuyển hóa chất.
- Có biểu hiện ở nhiều cơ quan, là hậu quả của tình trạng ngộ độc do tích tụ các chất không chuyển hóa được hoặc do thiếu năng lượng. Các triệu chứng có thể xuất hiện từ giai đoạn bào thai, hoặc có khoảng nghỉ vài ngày sau sinh khi chất mà cơ thể không thể chuyển hóa được cung cấp từ ngoài vào. Các cơ quan có tốc độ chuyển hóa càng cao thì càng dễ bị tổn thương : tim, não, ống thận, gan, cơ vân...
- Bệnh có thể khởi phát ở mọi lứa tuổi từ trước sinh đến người lớn, đa số sớm trong 2 năm đầu.
- Cần nghĩ đến bệnh chuyển hóa trước bệnh cảnh tổn thương nhiều cơ quan không được giải thích rõ ràng hoặc bệnh trở nặng nhanh với những biện pháp điều trị và hồi sức đúng mức. Stress, nhiễm trùng, nhiễm siêu vi có thể khởi phát hoặc làm bệnh chuyển hóa mất bù và bùng phát các triệu chứng tiềm ẩn trước đó.
- Tiên lượng phụ thuộc vào việc điều trị sớm, do vậy cần nghĩ đến bệnh và điều trị ngay sau khi làm xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định.
- Đa số bệnh di truyền theo nhiễm sắc thể thường và tính lặn.

II. LÂM SÀNG:

1. Thời kỳ sơ sinh:

- Bệnh có thể khởi phát khi bắt đầu cho trẻ ăn hay thay đổi chế độ ăn.
- Nếu có biểu hiện ở giai đoạn bào thai, trẻ sinh ra non tháng, nhiều dị tật hoặc nhẹ cân không rõ nguyên nhân.
- Tổng trạng suy sụp dần, bỏ bú, ói, suy hô hấp, mất nước.
- Biểu hiện tổn thương thần kinh : rối loạn tri giác, hôn mê, co giật, giảm trương lực cơ...
- Tổn thương gan :suy gan, hoại tử tế bào gan, ú mật .
- Suy tim (bệnh cơ tim hoặc rối loạn nhịp)
- Tổn thương huyết học :thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu.
- Nước tiểu hoặc mồ hôi có mùi bất thường.
- Dị dạng bề ngoài có thể được ghi nhận
- Tiền căn gia đình có thể được ghi nhận : hôn nhân đồng huyết thống, gia đình có bé tử vong không rõ nguyên nhân...

2. Sau thời kỳ sơ sinh:

- *Các bệnh cảnh có thể gặp:*
 - + Bề ngoài bất thường: thường biểu hiện ở vẻ mặt, xương khớp, da, lông mi, tóc, hộp sọ..

- + Bệnh gan mật
 - Vàng da ứ mật: giảm $\alpha 1$ antitrypsine, galactosemia, tyrosinemia, HC Alagille , Criggler Najjar
 - Suy tế bào gan : bệnh ty thể (mitochondrial) , galactosemia, bất thường chuyển hóa acid béo, bất thường chu trình ure,..
 - Gan to kèm lách to: bệnh lysosome, galactosemia, giảm $\alpha 1$ antitrypsine
 - Gan to kèm hạ đường huyết: glycogenose, rối loạn tân tạo glucose.
- + Thần kinh: co giật, giảm trương lực cơ, chậm phát triển tâm thần vận động, thoái hóa võng mạc...
- + Hạ đường huyết tái phát
- + Bệnh cơ tim
- + Nhiễm trùng nặng, toan chuyển hóa nặng dù đã điều trị tích cực
- + Thận: đa niệu, mất nước mãn tính, gợi ý bệnh lí ống thận, vô hóa thận.
- + Nội tiết: tổn thương đa tuyến nội tiết: tiểu đường, suy giáp, đái tháo nhạt trong bất thường ty thể (mitochondrial disease)
- + Chậm tăng trưởng, thiếu máu
- + Ói mãn tính
- + Sốt kéo dài
- + Chàm mãn tính
- + Đột tử

III. CẬN LÂM SÀNG:

1. Xét nghiệm cần thực hiện trong đợt cấp:

	Xét nghiệm cơ bản	Xét nghiệm đặc hiệu (theo định hướng của XN cơ bản)
Máu	<ul style="list-style-type: none"> - Huyết đồ - Ion đồ, Ca, P, urê, créatinin - Khí máu - Đường huyết cùng lúc định lượng insuline, SGOT, SGPT - Lactat, Pyruvat, Cêton - Ammoniac, Acid uric - Chức năng đông máu - Lactic dịch não tủy 	<ul style="list-style-type: none"> - Sắc ký đồ acid amin (chromatographie des acides aminés) : lấy 3-5ml huyết tương với héparine, giữ mẫu ở -20°C - Test de Guthrie trên giấy thấm - Định lượng carnitine , acyl carnitine máu và nước tiểu
Nước tiểu	Đường, protêin, cêton, pH, ion đồ niệu	Sắc ký đồ acid amin Sinh thiết cơ quan (da, cơ, gan..)
Hình ảnh học		ECG, EEG, MRI sọ não...

2. Các test chức năng có thể thực hiện:

- **Xét nghiệm máu sau bữa ăn:**

- + Đường huyết thấp ≤ 45 mg% với liều glucose > 10 mg/kg/phút gợi ý tình trạng cường insulin.
 - + Lactate máu > 2.1 mmol/l hoặc tăng $> 20\%$ sau ăn gợi ý bệnh ty thể
 - + Tăng ceton máu sau ăn gợi ý bệnh ty thể
 - + Tăng ammoniac sau ăn gợi ý bất thường chu trình ure
- **Nghiệm pháp sử dụng glucose:**
- + **Chỉ định:**
 - Nghi ngờ bệnh ty thể
 - Nghi ngờ rối loạn tổng hợp glycogen
 - Nghi ngờ bất thường dự trữ glycogen
 - + **Chống chỉ định:** khi lactate đã tăng sẵn và thường xuyên cao.
 - + **Quy trình:**
 - Thực hiện sáng, sau nhịn đói 4-5 giờ
 - Có sẵn đường vein cấp cứu
 - Uống hoặc gavage glucose 2g/kg (max 50g) (dung dịch 10%)
 - Xét nghiệm trước test, 30, 60, 90, 120, 180 phút : lactate, glucose, khí máu
 - + **Kết quả:**
 - Lactate không được tăng $> 20\%$ hoặc < 2.1 mmol/l, khí máu bình thường
 - Tăng lactate bất thường thể hiện bệnh ty thể
 - Tăng glucose và lactate bất thường : bất thường chuyển hóa glycogen (glycogene synthetase deficiency GSD)
 - Giảm lactate gợi ý Glycogen storage deficiency type 1
- **Nghiệm pháp nhịn đói:**
- + **Chỉ định:** nghi ngờ bất thường tân tạo glucose (gluconeogenesis), glycogenolysis, bất thường sử dụng acid béo.
 - + **Chống chỉ định:**
 - Suy dinh dưỡng, đang có nhiễm trùng
 - + **Cẩn thận:**
 - Thực hiện trong môi trường bệnh viện, có sẵn đường vein và phương tiện hồi sức
 - Làm đủ các xét nghiệm về carnitine trước test
 - + **Quy trình:**
 - Thời gian nhịn đói theo bảng 1:

Tuổi	$< 6^{\text{th}}$	$6-8^{\text{th}}$	$8-12^{\text{th}}$	1-2 tuổi	2-7t	$>7t$
Thời gian nhịn đói (giờ)	8	12	16	18	20	24

- Thân nhân kí giấy đồng ý
- Đánh giá lâm sàng và dextrostix mỗi 30 phút từ giờ thứ tư

- Khuyến khích trẻ uống nước trong thời gian làm test
- Ngưng nhịn đói khi trẻ có biểu hiện vã mồ hôi, rối loạn hành vi, tri giác hoặc dextrostix ≤ 45 mg/dl
- Xét nghiệm
- + *Trước test:*
 - Glucose, khí máu, ceton máu , niệu, acid hữu cơ nước tiểu, lactate, free fatty acid, 3-hydroxybutyrate máu
- + *Kết thúc test:*
 - Glucose, khí máu, ceton máu , niệu, acid hữu cơ nước tiểu, lactate, free fatty acid, 3-hydroxybutyrate máu
 - Insulin, GH, carnitine, acylcarnitine, amino acid máu và niệu
- + *Kết quả:*
 - Thời gian chịu đựng ngắn (<6 giờ): các bất thường tân tạo glucose
 - Thời gian chịu đựng dài: bất thường tạo ceton , bất thường chuyển hóa acid béo.
 - Tăng acid béo tự do (FFA) và ceton sau test : bệnh lý chuyển hóa acid béo hoặc bất thường tạo ceton.
 - Hạ đường huyết kèm tăng ceton và lactate sau test: Glycogen storage, gluconeogenesis, hoặc bệnh ty thể
 - Tăng insuline > 2UI/l máu kèm hạ đường huyết: cường insuline
 - Cortisol máu < 400 nmol/l kèm hạ đường huyết gợi ý suy thượng thận

IV.CHẨN ĐOÁN:

Hướng chẩn đoán nguyên nhân dựa vào kết quả xét nghiệm ban đầu:

<i>Bất thường</i>	<i>Toan chuyển hóa</i>	<i>Ceton máu tăng</i>	<i>Đường huyết</i>	<i>Tăng Lactat/máu</i>	<i>Tăng NH3/máu</i>	Test chức năng
Chu trình urê ,	-	+	Giảm hoặc bình thường	+/-	++++	Sau ăn : tăng NH3
Biến dưỡng acid amin	+++	+	Giảm hoặc bình thường, hoặc tăng	+	+	Sau ăn : tăng NH3
Oxid hóa acid béo và tạo cetone	+/-	-	↓↓	+	+	NP nhịn đói
Rối loạn phân ly ceton	++	++	Bình thường	+	+	

(cetolyse)						
Ngã tư Pyruvat	+++	+	Bình thường	++++ Và tất cả các dịch cơ thể	+/-	
Chuỗi hô hấp tế bào	+++	+	Giảm hoặc Bình thường	+++	0 hoặc +	NP glucose. Sau ăn : tăng lactate, ceton
Glycogenose	++	+/-	↓↓	+/-	0	NP nhịn đói, NP truyền đường
-Tân tạo đường -Không dung nạp Fructose, Galactose	±	±	↓↓	+/-	0	NP nhịn đói
Chuyển hóa Biotin	++	++	↓↓	++	++	

V. ĐIỀU TRỊ :

1. Xử trí cấp cứu:

- Hạ đường huyết:

- + Nếu hôn mê, co giật: Bolus Glucose 30% 2ml/kg sau đó truyền tĩnh mạch 1g/kg/giờ trong 12-24 giờ hoặc Glucose 10% 110-150 ml/kg/ 24g TTM
- + Glucagon 0.5-1mg tiêm dưới da . glucagon chỉ có hiệu quả khi quá trình phân giải glycogen (glycogenolysis) không bị ức chế và dự trữ glycogen ở gan bình thường.

- Toan chuyển hóa:

- + Toan chuyển hóa tăng anion gap
- + Toan chuyển hóa bảo vệ cơ thể khỏi nguy cơ ngộ độc NH₃ (môi trường acid phân ly NH₄⁺-> NH₃), chỉ bù toan khi pH <7.15 đối với những bệnh lý có tăng NH₃: bất thường chu trình urê, tăng acid amin (propionic, ..)
- + Toan ống thận (anion gap bình thường) cần bù liên tục bicarbonate vì nguồn mất qua ống thận vẫn tiếp diễn, có thể > 10mmol/kg/ ngày

- Tăng ammoniac máu:

- + Lọc máu liên tục nếu NH₃ > 500 µM/l
- + Giảm dị hóa: ngưng nhập protein, hạ sốt, chống nhiễm trùng, chống co giật (tránh sử dụng valproate gây ức chế hô hấp tế bào nếu nghi bất thường chuỗi hô hấp tế bào)

- Hỗ trợ chu trình urê:

- + Arginine hydrochloride 360mg/kg
- + Na benzoate 250mg/kg

- Hỗ trợ chuyển hóa ty thể : Carnitine 100mg/kg
- Có thể hòa Arginine hydrochloride, Carnitine, Na benzoate vô dịch Glucose 10% để truyền tĩnh mạch liên tục
- Tăng thải NH₃: tăng dịch nhập, lợi tiểu, lactulose.
- Kiểm tra NH₃ mỗi 2 giờ
- Bù nước, điều chỉnh điện giải

2. Điều trị đặc hiệu:

- Nhóm tăng chức năng ty thể:
 - + Coenzyme Q10 5 mg/kg/ ngày
 - + Biotine 20 mg/ ngày
 - + Creatine 100-200 mg/ kg/ ngày trong bệnh cơ đơn độc do ty thể
- Vitamine B12: 1 mg/ ngày TB như 1 test: hiệu quả trong tăng methyl malonic
- Riboflavine 150 mg/ ngày uống trong bất thường chuỗi hô hấp tế bào
- Vitamin B6, 50-100mg/ngày, TB, TM
- Chế độ ăn đặc biệt: hội chẩn chuyên khoa dinh dưỡng.