

CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF BETA-KETOTHIOLASE DEFICIENCY IN A CASE REPORT AT THANH HOA PEDIATRIC HOSPITAL

Ha Hoang Minh*, Pham Thi Phuong

Thanh Hoa Pediatric Hospital - 724 Quang Trung, Dong Ve Ward, Thanh Hoa City, Thanh Hoa Province, Vietnam

Received: 06/02/2025

Revised: 26/02/2025; Accepted: 24/03/2025

ABSTRACT

Objectives: Describe clinical and laboratory characteristics of of beta-ketothiolase deficiency by a case reported at Thanh Hoa Children's Hospital.

Method: Case study report.

Results: The disease was discovered in a female child, 34 months old, frequently being diagnosed infectious diseases in life. Clinical signs: infection syndrome and respiratory distress syndrome. Laboratory characteristics: white blood cells increase, CRP increase. Arterial blood gases analyze: acidosis. The patients had 2 times had acidosis condition but the causes were not clear. Urine test: acid 3-OH-butyric, acetoacetic, 2-methyl-3-OH-butyric, tiglylglycine, acid lactic, 3-OH-propionic, 2-OH-butyric positive.

Conclusions: The main clinical signs are: infection, respiratory distress, concurrent diseases, mal-nutrition. Laboratory test report acidosis concurrently. Diagnosis by urine test.

Keywords: Beta-ketothiolase deficiency, 2-methyl-3-hydroxybutyrate, 2-methylacetate.

*Corresponding author

Email: minhbnhi@gmail.com **Phone:** (+84) 982456118 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCĐ2.2206**

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH THIẾU MEN BETA-KETOTHIOLASE NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN NHI THANH HÓA

Hà Hoàng Minh*, Phạm Thị Phương

Bệnh viện Nhi Thanh Hóa - 724 Quang Trung, P. Đông Vệ, Tp. Thanh Hóa, Tỉnh Thanh Hóa, Việt Nam

Ngày nhận bài: 06/02/2025

Chỉnh sửa ngày: 26/02/2025; Ngày duyệt đăng: 24/03/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của một ca bệnh beta-ketothiolase được phát hiện tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa.

Phương pháp: Báo cáo nghiên cứu ca bệnh.

Kết quả: Bệnh phát hiện ở trẻ nữ, 34 tháng tuổi, suy dinh dưỡng, tiền sử thường xuyên mắc các bệnh lý nhiễm khuẩn. Có hội chứng nhiễm khuẩn, hội chứng suy hô hấp. Triệu chứng cận lâm sàng: xét nghiệm máu ngoại vi có tỷ lệ bạch cầu đa nhân trung tính tăng, CRP tăng cao. Xét nghiệm khí máu có biểu hiện toan chuyển hóa. Bệnh nhi có 2 đợt nhập viện điều trị toan chuyển hóa không rõ nguyên nhân. Xét nghiệm nước tiểu có acid 3-OH-butyric, acetoacetic, 2-methyl-3-OH-butyric, tiglyglycine, acid lactic, 3-OH-propionic, 2-OH-butyric.

Kết luận: Biểu hiện lâm sàng của ca bệnh là các dấu hiệu nhiễm khuẩn, suy hô hấp, óm tái diễn, suy dinh dưỡng. Cận lâm sàng có dấu hiệu của toan chuyển hóa tái phát. Xét nghiệm nước tiểu là phương pháp chẩn đoán kháng định bệnh.

Từ khóa: Bệnh thiếu beta-ketothiolase, 2-metyl-3-hydroxybutyrat, 2-metylaxetat.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thiếu men beta-ketothiolase là một bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen T2 (Acetoacetyl CoA Thiolase 1) nằm trên nhiễm sắc thể số 11 gây thiếu men Acetoacetyl CoA Thiolase, hay còn gọi là Beta-ketothiolase. Beta-ketothiolase là men xúc tác quá trình chuyển hóa isoleucine và ketone trong cơ thể. Bệnh được mô tả lần đầu tiên vào năm 1971 bởi Daum R.S [1], [4], [9]. Bệnh cảnh lâm sàng biểu hiện bằng các đợt nhiễm toan ketone, không có triệu chứng lâm sàng giữa các cơn. Các đợt cấp thường xảy ra sau khi trẻ bị mắc các bệnh nhiễm trùng, viêm ruột... hay ăn nhiều đạm. Có nhiều tác giả nghiên cứu cho rằng tuổi xuất hiện triệu chứng đầu tiên từ 6-24 tháng tuổi, tuy nhiên cũng có một số tác giả cho rằng bệnh có thể xuất hiện sớm hoặc muộn hơn [1], [2], [4], [9].

Về cơ chế bệnh sinh, thiếu men beta-ketothiolase sẽ dẫn đến tăng các hóa chất trung gian tạo ra bởi chu trình krebs và chuyển hóa isoleucine như: 2-metyl-3-hydroxybutyrat, 2-methylacetoacetate và tiglyglycine, các chất này tăng trong máu có thể gây tổn thương thần kinh trung ương; ngoài ra có thể gây tăng

đường máu, nhiễm ketone. Bệnh có tiên lượng tốt, có thể điều trị được; tuy nhiên nếu không điều trị kịp thời, bệnh nhân có thể tử vong hoặc dẫn đến chậm phát triển tâm thần, vận động [8].

Bệnh thiếu men beta-ketothiolase là bệnh hiếm gặp, tại Bệnh viện Nhi Trung ương, trong 11 năm (2005-2016) gặp 41 ca, tỷ lệ ước tính là 1/190.000 trẻ sơ sinh sống [8]; tỷ lệ ước tính tại Bắc Carolina là 1/313.000, tại Minnesota là 1/232.000 và tại Trung Quốc là khoảng 1/1.000.000 [6]. Theo Nguyễn Ngọc Khánh, hầu hết bệnh nhân thiếu men beta-ketothiolase đều biểu hiện các đợt nhiễm toan ceton với mức độ nghiêm trọng khác nhau từ 6-18 tháng tuổi. Đáng chú ý, 28% bệnh nhân có biểu hiện đường máu cao (lên tới 23,3 mmol/L). Các đợt nhiễm toan ceton tái phát ở 43% bệnh nhân. Tuổi khởi phát, tần suất các đợt và kiểu gen được xác định không ảnh hưởng đến kết quả điều trị [8].

Tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa, chúng tôi đã phát hiện một bệnh nhi thiếu men beta-ketothiolase. Chúng tôi mô tả triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trường hợp này để các bác sỹ tuyến tỉnh tham khảo về căn bệnh hiếm gặp này.

*Tác giả liên hệ

2. MÔ TẢ CA BỆNH

Bệnh nhi Trần L.N.Q, nữ, 34 tháng tuổi, thường trú tại phường Hải Châu, thị xã Nghi Sơn, tỉnh Thanh Hóa.

Bệnh nhi vào viện ngày 28/9/2022, lý do vào viện: sốt, ho.

Bệnh sử: trẻ bị bệnh ở nhà 3 ngày với biểu hiện sốt cao liên tục, nhiệt độ cao nhất 39°C, không co giật. Kèm theo trẻ có ho đờm, mệt mỏi, ăn uống kém. Trẻ được điều trị tại nhà không đỡ, được đưa vào Bệnh viện Nhi Thanh Hóa trong tình trạng tỉnh táo, mệt, sốt 38°C, nhịp thở 29 lần/phút.

Trẻ có tiền sử hay bị ốm, đã vào khám và điều trị nhiều lần tại Bệnh viện.

* *Thăm khám khi bệnh nhi vào viện:*

- Thể trạng suy dinh dưỡng (nặng 11 kg).

- Hội chứng nhiễm trùng rõ, amydal sưng, tiếng tim đều rõ, phổi không có ran, không có hội chứng não - màng não.

- Xét nghiệm máu: có dấu hiệu nhiễm trùng (CRP tăng, bạch cầu đa nhân trung tính tăng).

* *Quá trình diễn biến bệnh:*

- Bệnh nhi được điều trị tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa với chẩn đoán: viêm amydal. Sau 2 ngày điều trị, trẻ đỡ sốt, nhưng tinh thần lơ mơ P/AVPU, thở nhanh kiểu Kussmaul, dấu hiệu não - màng não không rõ.

- Xét nghiệm khí máu: pH 7,1; pCO₂ 3 mmHg; pO₂ 192,8 mmHg; lactat 0,8 mg/dL; BE 4 mEq/L; đường máu 3,35 mmol/L.

- Trẻ được truyền dịch, bù kiềm, thở oxy qua gọng mũi, nhịn ăn.

- Xét nghiệm khí máu sau bù dịch, kiềm: pH 7,2, pCO₂ 3 mmHg, pO₂ 198,7 mmHg. Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường.

Tiền sử lần vào viện trước (cách 9 tháng): bệnh nhi vào viện với lý do tiêu chảy, mệt mỏi. Xét nghiệm khí máu: pH 6,99, pCO₂ 22,7 mmHg, pO₂ 252,7 mmHg, lactat 0,9 mg/dL; BE -26 mEq/L; đường máu 1,8 mmol/l. Sau điều trị 2 ngày, bệnh nhi ổn định ra viện.

Xét thấy, 2 lần bệnh nhi vào viện đều có biểu hiện nhiễm toan mà không rõ nguyên nhân, bệnh nhi trở lại ổn định sau khi bù dịch và kiềm. Bước đầu chúng tôi nghĩ đến bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh và chuyển bệnh nhi tới Bệnh viện Nhi Trung ương. Tại đây, phát hiện thấy có hiện tượng tăng bài tiết các chất qua nước tiểu: acid 3-OH-butyric, acetoacetic, 2 methyl-3-OH-butyric, tiglyglycine, acid lactic, 3-OH-propionic, 2-OH-butyric. Bệnh nhi được chẩn đoán là bệnh thiếu men beta-ketothiolase.

3. BÀN LUẬN

Cơ chế gây bệnh thiếu men beta-ketothiolase là do gián đoạn quá trình giáng hóa isoleucine, dẫn tới tăng 2-methylacetoacetate, 2-methyl-3-hydroxybutyrat và tiglyglycine, trong đó mất 2-methylacetoacetate và 2-methyl-3-hydroxybutyrat có thể gây tổn thương võ não. Đồng thời, bệnh cũng làm gián đoạn quá trình giáng hóa thể ceton, dẫn đến tăng quá phát ceton máu gây nhiễm toan ceton. Từ đó ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa nội mô, gây tổn thương nhiều cơ quan có thể dẫn đến tử vong, cũng như không cung cấp được nguồn nguyên liệu của chu trình krebs, làm thiếu năng lượng cho các hoạt động của cơ thể. Đột biến gen của bệnh thiếu men beta-ketothiolase thường là mất đoạn, nếu mất trên 2 alen thường là đột biến mất chức năng, nếu mất từ 1-2 alen thường là đột biến còn chức năng [9].

Bệnh thiếu men beta-ketothiolase được xếp vào nhóm rối loạn chuyển hóa bẩm sinh acid hữu cơ và thiếu hụt năng lượng vì liên quan đến quá trình chuyển hóa của acid amin isoleucine và giáng hóa của thể ceton. Vì vậy, cơ chế bệnh sinh là do tích tụ chất chuyển hóa gây độc như thể ceton, 2-methylacetoacetate, 2-methyl-3-hydroxybutyrat và thiếu hụt năng lượng [9].

VỀ DẤU HIỆU LÂM SÀNG

Đặc trưng lâm sàng của bệnh thiếu men beta-ketothiolase là các đợt nhiễm toan không rõ nguyên nhân mà xen kẽ các đợt đó, bệnh nhi hoàn toàn bình thường. Ngoài ra, bệnh còn có các biểu hiện lâm sàng khác như nôn, mất nước, hôn mê... Điều trị nhiễm toan có thể hiệu quả bằng các biện pháp như hạn chế protein trong thức ăn, truyền glucose [6]. Tiến triển của bệnh thường thuận lợi, có tiên lượng tốt, ngoại trừ một số trường hợp tử vong do nhiễm toan nặng hoặc có biến chứng thần kinh [2], [4], [5], [7], [8].

Tuổi xuất hiện triệu chứng lâm sàng đầu tiên thường từ 5-24 tháng tuổi, hiếm gặp ở tuổi sơ sinh và không liên quan đến sắc tộc [4], [8]. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Grünert S.C và cộng sự trên 213 bệnh nhân, bệnh có tuổi khởi phát lần đầu từ 2 ngày đến 8 tuổi, trung bình là 12 tháng; bệnh chiếm 20,2% ở người Việt Nam (dân tộc Kinh), 36,6% ở người da trắng, 13,1% ở người Thổ Nhĩ Kỳ... [5].

Bệnh thường khởi phát sau các đợt nhiễm trùng như viêm ruột, nhiễm trùng hô hấp cấp, stress, nhịn đói kéo dài hoặc ăn quá nhiều protein. Hầu hết trẻ phát triển tâm thần, vận động bình thường trước đó. Hiếm gặp các trẻ có biểu hiện triệu chứng thần kinh hay chậm phát triển tâm thần, vận động trước đó [5], [9].

Với trường hợp bệnh nhi này, trẻ xuất hiện triệu chứng lần đầu tiên không rõ ràng khi có nhiều lần nhập viện trước đó. Tuy nhiên, chúng tôi ghi nhận được khi bệnh nhân có dấu hiệu nhiễm toan mà không tìm thấy nguyên nhân vào lúc 12 tháng tuổi. Tại thời điểm đó (tháng 12/2020), trẻ xuất hiện tiêu chảy 2 ngày trước khi vào

viện với tính chất phân nhiều nước, không có nhầy máu, số lượng khoảng 4-5 lần/ngày, và trẻ có biểu hiện mệt mỏi. Sau 2 ngày điều trị, bệnh ổn định ra viện.

VỀ DẤU HIỆU CẬN LÂM SÀNG

Về mức độ nhiễm toan, cả 2 lần nhập viện, trẻ đều có tình trạng mệt mỏi, lơ mơ, thở nhanh ông kiểu Kussmaul. Thậm chí, bệnh nhi đã có biểu hiện giống như viêm não - màng não. Mức độ pH giảm nặng trong cả 2 lần vào viện, tuy nhiên bệnh nhi hồi phục nhanh chóng sau 1-2 ngày điều trị.

Theo một nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Khánh, trong 7 năm có 20 bệnh nhân mắc bệnh thiếu men beta-ketothiolase, tỷ lệ cao hơn nhiều so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Trong số này, 19/20 bệnh nhân có kiểu hình là những đợt nhiễm toan ceton cấp tính mất bù nặng (pH máu < 7) và không có triệu chứng giữa 2 cơn cấp. Có 1 bệnh nhân 3 ngày tuổi được chẩn đoán sớm nhờ xét nghiệm phân tích acid hữu cơ niệu vì có tiền sử chệch giá bị mắc bệnh [10]. 19 bệnh nhân này có triệu chứng lâm sàng khó thở (100%), li bì (100%), mất nước (100%), nôn (94,7%), sốt (94,7%), ỉa chảy (42,1%), viêm phổi (57,9%), thở máy khi vào viện (36,8%); xét nghiệm máu thấy toan chuyển hóa (100%), ceton niệu (94,7%), hạ hoặc tăng đường máu (26,3%), tăng amoniac (100%). Bệnh nhân có cơn cấp đều nhập viện trong tình trạng nặng: khó thở, li bì, mất nước, trong đó 7 bệnh nhân (36,8%) phải thở máy khi nhập viện. Bệnh khởi phát sau nhiễm trùng: 42,1% ỉa chảy, 57,9% viêm phổi có sốt. Biểu hiện xét nghiệm nổi bật: nhiễm toan chuyển hóa nặng với pH từ 6,5-7,1 (100%), có ceton niệu (94,7%). Chính vì vậy, tất cả bệnh nhân khi nhập viện đều bị chẩn đoán nhầm là viêm phổi nặng (94,7%) hoặc ỉa chảy cấp/mất nước nặng (42,1%) [10].

Các xét nghiệm khác: tăng bài tiết qua nước tiểu các chất acid 3-OH-butyric, acetoacetic, 2-methyl-3-OH-butyric, tiglyglycine, acid lactic, 3-OH-propionic, 2-OH-butyric.

Tăng acid 3-OH-butyric, acetoacetic, 2-methyl-3-OH-butyric, tiglyglycine trong nước tiểu là tập hợp biến đổi do thiếu men beta-ketothiolase trong các cơn cấp của nhiễm toan ceton cũng như ngoài cơn cấp, trong đó tăng 2-methyl-3-OH-butyric là có giá trị chẩn đoán cao nhất [8].

4. KẾT LUẬN

Bệnh thiếu men beta-ketothiolase với các biểu hiện nhiễm toan ceton từng đợt, là bệnh hiếm gặp trên thế giới, nhưng gặp nhiều hơn ở Việt Nam. Nếu gặp các trường hợp nhiễm toan chuyển hóa tăng ceton mà không tìm thấy các nguyên nhân thường gặp như tiểu đường, cần phải làm xét nghiệm 2-methyl-3-OH-butyric trong nước tiểu sớm để xác định bệnh. Bệnh được điều trị bù nước, bù kiềm và có tiên lượng tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Daum R.S, Lamm P.H, Mamer O.A et al, A “new” disorder of isoleucine catabolism, *Lancet*, Dec 11 1971, 2 (7737): 1289-90, doi:10.1016/s0140-6736(71)90605-2.
- [2] Abdelkreem E et al, Clinical and Mutational Characterizations of Ten Indian Patients with Beta-Ketothiolase Deficiency, *JIMD Rep.*, 2017, 35, p. 59-65.
- [3] Alijanpour M et al, Beta-ketothiolase deficiency: A case with unusual presentation of nonketotic hypoglycemic episodes due to coexistent probable secondary carnitine deficiency, *JIMD Rep.*, 2019, 46 (1), p. 23-27.
- [4] Fukao T et al, Three Japanese Patients with Beta-Ketothiolase Deficiency Who Share a Mutation, c.431A > C (H144P) in ACAT1: Subtle Abnormality in Urinary Organic Acid Analysis and Blood Acylcarnitine Analysis Using Tandem Mass Spectrometry, *JIMD Rep.*, 2012, 3, p. 107-15.
- [5] Grünert S.C, Sass J.O, 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (beta-ketothiolase) deficiency: one disease - two pathways, *Orphanet J Rare Dis.*, 2020, 15 (1), p. 106.
- [6] Law C.Y et al, NMR-based urinalysis for beta-ketothiolase deficiency, *Clin Chim Acta*, 2015, 438, pp. 222-5.
- [7] Lin Y et al, C4OH is a potential newborn screening marker-a multicenter retrospective study of patients with beta-ketothiolase deficiency in China, *Orphanet J Rare Dis.*, 2021, 16 (1), p. 224.
- [8] Mao S et al, Ketoacidotic crisis after vaccination in a girl with beta-ketothiolase deficiency: a case report, *Transl Pediatr.*, 2021, 10 (2), p. 459-463.
- [9] Nguyen K.N et al, Characterization and outcome of 41 patients with beta-ketothiolase deficiency: 10 years' experience of a medical center in northern Vietnam, *J. Inherit Metab Dis.*, 2017, 40 (3), p. 395-401.
- [10] Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự, Bệnh thiếu enzym beta-ketothiolase (T2) tại Bệnh viện Nhi Trung ương: Kiểu hình, kiểu gen và kết quả điều trị, *Tạp chí Y Dược học quân sự*, 2015, 2, tr. 90-95.