Vietnam Journal of Community Medicine, Special Issue (2022) 41-47

FREQUENCY, THE CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF ACUTE DECOMPENSATED EPISODE WITH BETA-KETOTHIOLASE DEFICIENCY IN VIETNAM NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Tran Thi Thu*

Thai Binh Pediatric Hospital - 2 Ton That Tung, Tran Lam , Thai Binh City, Thai Binh, Vietnam

Received 16/06/2022
Revised 18/07/2022; Accepted 10/08/2022

ABSTRACT

Objective: Frequency, the clinical and biochemical features acute decompensated episode with beta-ketothiolase deficiency.

Subject and Method: A Descriptive study, 75 childrens beta-ketothiolase deficiency were diagnosed, treated and monitored in the Vietnam National Children's Hospital from January 2015 to June 2021.

Results: 92% of patients had acute decompensated episode, the age of onset was mainly less than 12 months, on average, one patient had 1.5 ± 1.27 acute attacks. Common clinical features are respiratory tract inflammation such as fever (91.3%), cough (53.6%), vomiting (73.9%) and then go into mental disorder (97,1%). Biochemical characteristics: 97,1% of patients had ketonuria during acute decompensation episodes, the majority of patients with metabolic acidosis accounted for 88,4%. Plasma acyl-carnitin profile revealed increased C5: 1 accounted for 82.6%, increased C5: OH accounted for 86.9%. Urinary organic acids profile revealed mainly increased by 2M3HB, accounting for 79,7%.

Conclusion: The frequency of acute decompensation accounted for 92%. Most patients had symptoms of respiratory infection such as fever, cough, then coma, plasma acyl-carnitin profile revealed increased C5: 1 and C5: OH. Urinary organic acids profile revealed mainly increased by 2M3HB.

Keywords: Beta-ketothiolase deficiency, C5: OH (tiglylcarnitine), C5:1(2-methyl-3hydroxybutyrylcarnitine), 2MAA (2-methylacetoacetyl), 2M3HB (2-methyl-3-hydroxylbutyryl), TIG (tiglylcarnitine).

*Corressponding author
Email address: bsthunhitb@gmail.com
Phone number: (+84) 772 244 755
https://doi.org/10.52163/yhc.v63iChuyên%20đề%20tháng%209.400

TẦN SUẤT, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA CƠN CẤP MẤT BÙ BETA-KETOTHIOLASE TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Thu*

Bệnh viện Nhi Thái Bình - 2 phố Tôn Thất Tùng, Trần Lãm, thành phố Thái Bình, Thái Bình, Việt Nam

Ngày nhận bài: 16 tháng 06 năm 2022
Chỉnh sửa ngày: 18 tháng 07 năm 2022; Ngày duyệt đăng: 10 tháng 08 năm 2022

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tần suất, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của cơn cấp mất bù bệnh thiếu beta-ketothiolase.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, 75 đối tượng được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2015 đến 6/2021.

Kết quả: 92% bệnh nhân xuất hiện cơn cấp mất bù, tuổi xuất hiện cơn cấp chủ yếu dưới 12 tháng, trung bình một bệnh nhân xuất hiện 1,5± 1,27 cơn cấp. Đặc điểm lâm sàng thường gặp là biểu hiện của viêm đường hô hấp như sốt (91,3%), ho (53,6%), nôn (73,9%) sau đó đi vào rối loạn tri giác (97,1%). Đặc điểm cận lâm sàng: 97,1% bệnh nhân đều có ceton niệu trong các cơn cấp mất bù, hầu hết bệnh nhân đều có hiện tượng tăng toan chuyển hóa chiếm 88,4%. Xét nghiệm định lượng acyl-carnitin tăng 2-methyl-3hydroxybutyrylcarnitine (C5:1) chiếm 88,4%, tăng tiglylcarnitine (C5:OH) chiếm 86,9%. Xét nghiệm định lượng acid hữu cơ chủ yếu tăng 2-methyl-3-hydroxylbutyryl (2M3HB) chiếm 79,7%.

Kết luận: Tần suất xuất hiện cơn cấp mất bù tương đối cao chiếm 92%. Đa số các bệnh nhân có triệu chứng của viêm nhiễm đường hô hấp như sốt, ho, rồi đi vào li bì, hôn mê, xét nghiệm tăng C5:1 và C5:OH và 2M3HB là chủ yếu.

Từ khóa: Bệnh thiếu beta-ketothiolase, C5: OH (tiglylcarnitine), C5:1(2-methyl-3hydroxybutyrylcarnitine), 2MAA (2-methylacetoacetyl), 2M3HB (2-methyl-3-hydroxylbutyryl), TIG (tiglylcarnitine).

*Tác giả liên hệ
Email: bsthunhitb@gmail.com
Điện thoại: (+84) 772 244 755
https://doi.org/10.52163/yhc.v63iChuyên%20đề%20tháng%209.400

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thiếu beta-ketothiolase (BKT) là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen *T2 (ACAT1)* nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể số 11(11q22.3-q23.1) mã hóa gen tạo ra Acetoacetyl Coa thiolase hay còn gọi là BKT. BKT là enzym xúc tác quá trình chuyển hóa isoleucine và ceton trong cơ thể [4].

Bệnh thiếu BKT hay gặp các cơn cấp mất bù đặc trưng bởi những đợt nhiễm toan ceton không triệu chứng lâm sàng giữa các cơn. Tần suất cơn cấp mất bù theo nghiên cứu của tác giả Fukao trên 24 bệnh nhân tương đối cao khoảng 88% [1]. Các cơn cấp mất bù bệnh thiếu BKT thường xuất hiện sau khi trẻ bị nhiễm trùng hô hấp, viêm ruột … hoặc ăn quá nhiều protein. Triệu chứng trong cơn cấp mất bù thường thấy: li bì, bỏ bú, nôn co giật hôn mê, hoặc tình trạng sốc nặng… Bệnh cảnh cơn cấp mất bù dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh khác như xuất huyết não, viêm não màng não, sốc nhiễm trùng… [3],[5].

Các cơn cấp mất bù của bệnh thiếu BKT nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, bệnh nhân có thể tử vong hoặc để lại di chứng nặng về phát triển tâm thần vận động.

Việc nghiên cứu cơn cấp mất bù là cơ sở khoa học giúp đánh giá một cách toàn diện về tình trạng sức khỏe từ đó đưa ra các biện pháp phòng tránh cơn cấp mất bù và điều điều trị phù hợp với bệnh nhân, vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "***Xác định tần suất, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của cơn cấp mất bù bệnh thiếu beta-ketothiolase tại Bệnh viện Nhi Trung ương".***

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 75 bệnh nhân được chẩn đoán thiếu BKT tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2015 đến 6/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh bằng xét nghiệm thấy tăng 2MAA, 2M3HB, TIG niệu bằng phương pháp định lượng acid hữu cơ niệu và/hoặc có đột biến gen T2 gây bệnh.

Tiêu chuẩn bệnh nhân cơn cấp mất bù: Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thiếu BKT, bệnh nhân vào viện trong tình trạng mệt mỏi, kích thích, li bì, xét nghiệm có tình trạng toan chuyển hóa hoặc có ceton trong nước tiểu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Gia đình trẻ và trẻ không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả một loạt ca bệnh

Thời gian nghiên cứu: Tháng 1/2015 đến tháng 06/2021 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Các biến số nghiên cứu: Tuổi, giới, tiền sử gia đình, nghề nghiệp bố mẹ, tần suất cơn cấp mất bù, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng.

Xử lý số liệu: Theo thuật toán thống kê Y học trung vị, trung bình, độ lệch chuẩn, tỷ lệ theo phần mềm SPPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Tuổ Trung vị (Min-Max) (tháng)	Giới		Nghề nghiệp của bố mẹ			
	Nam	Nữ	Nông dân	Công nhân	Trí thức	Khác
86 (3-214)	45,3 (34)	54,7 (41)	32 % (24)	25,3 % (19)	26,7 % (20)	12% (12)

Nhận xét: Tuổi bệnh nhân từ 3 tháng đến 214 tháng trung vị 86 tháng, tỷ lệ nam nữ tương đương nhau, nghề nghiệp của bố hoặc mẹ bệnh nhân phần lớn là nông dân và công nhân chiếm 32% và 25,3%.

3.2. Tần suất cơn cấp mất bù

Bảng 3.2: Tần suất cơn cấp mất bù

Tần suất cơn cấp mất bù		Tuổi xuất hiện cơn cấp mất bù			Số cơn cấp mất bù/ bệnh nhân
Không xuất hiện	Có xuất hiện	<12 tháng	12-36 tháng	>36 tháng	1,5±1,27 (0-9)
8% (6)	92% (69)	51,7% (61)	42,4% (50)	5,9% (7)	

Nhận xét: Tần xuất cơn cấp mất bù bệnh thiếu BKT là 92%. Tuổi xuất hiện cơn cấp mất bù đa số < 12 tháng. Số cơn cấp mất bù 1,5±1,27.

3.3. Đặc điểm cơn cấp mất bù

Bảng 3.3: Đặc điểm lâm sàng cơn cấp mất bù

Đặc điểm	N	Tỷ lệ %
Sốt	63/69	91,3
Ho	37/69	53,6
Nôn	51/69	73,9
Tiêu chảy	26/69	37,7
Thay đổi tri giác	67/69	97,1

Nhận xét: Trong các triệu chứng lâm sàng thường gặp trong cơn cấp mất bù bệnh thiếu BKT, triệu chứng phổ biến là thay đổi tri giác chiếm 97,1% và sốt chiếm 91,3%.

Bảng 3.4: Đặc điểm cận lâm sàng cơn cấp mất bù

Xét nghiệm		N	Tỷ lệ %
Xét nghiệm lâm sàng thường quy	Toan chuyển hóa	61/69	88,4
	Ceton niệu	67/69	97,1
	Hạ glucose	4/69	5,7
	Tăng amoniac	22/69	31,9
	Tăng bạch cầu	51/69	73,9
Định lượng acyl-carnitin	Tăng C5:OH	60/69	86,9
	Tăng C5:1	61/69	88,4

Xét nghiệm		N	Tỷ lệ %
Định lượng axit hữu cơ niệu	Tăng 2MAA	19/69	27,5
	Tăng 2M3HB	55/69	79,7
	Tăng TIG	43/69	62,3

Nhận xét: Trong các triệu chứng cận lâm sàng thường quy (toan chuyển hóa, ceton niệu, hạ glucose, tăng ammoniac, tăng bạch cầu) triệu chứng hay gặp nhất là có ceton niệu chiếm 97,1%, sau đó đến toan chuyển hóa chiếm 88,4%. Trong các xét nghiệm sinh hóa đặc hiệu đa số các bệnh nhân tăng C5:1 và C5:OH (định lượng acyl-carnitin).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong 75 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh thiếu BKT có tuổi của bệnh nhân trung vị 86 tháng, trong đó bệnh nhân bé tuổi nhất là 3 tháng, bệnh nhân lớn tuổi nhất lớn tuổi nhất là 214 tháng.

Theo nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bị bệnh ở 2 giới nam và nữ tương đương nhau (45,3% và 54,7%). Kết quả nghiên cứu này tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Khánh [1].

Nghề nghiệp của bố mẹ chủ yếu là là công nhân và nông dân điều này là hoàn toàn hợp lý vì nông dân và công nhân là nghề nghiệp chiếm đa số trong dân số Việt Nam.

4.2.Tần xuất xuất hiện cơn cấp mất bù

Tần xuất xuất hiện cơn cấp mất bù chiếm 92%, không xuất hiện cơn cấp chiếm 8%. Sáu bệnh nhân không xuất hiện cơn cấp được chẩn đoán chương trình qua sàng lọc sơ sinh và được theo dõi điều trị thường xuyên. Nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Khánh, tỷ lệ xảy ra cơn cấp mất bù là 93%, không xảy ra cơn cấp khoảng 7% [1], khác với nghiên cứu của Fukao [4] tần suất không xảy ra cơn cấp là 11%, sự khác nhau này là do 2 nghiên cứu này diễn ra ở 2 địa điểm khác nhau và thời gian nghiên cứu cũng khác nhau.

Tuổi xuất hiện cơn cấp mất bù: Đa số bệnh nhân xuất hiện cơn cấp mất bù thuộc nhóm tuổi dưới 12 tháng chiếm 51,7%, tần xuất xuất hiện cơn cấp giảm dần khi tuổi trẻ càng cao. Điều này có thể giải thích trẻ nhỏ tuổi nhu cầu năng lượng so với cân nặng là nhiều hơn so với trẻ lớn, sự phân bố lớp mỡ dưới da nhiều, năng lượng dự trữ chủ yếu từ lớp mỡ dự trữ trong khi đối với trẻ lớn thì lớp mỡ dưới da ít thay vào đó là lớp cơ nên năng lượng dự trữ được lấy từ protein dự trữ, tần xuất các bữa ăn ngắn hơn nên trẻ nhỏ dễ xảy ra các cơn cấp hơn trẻ lớn. Nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của tác giả FuKao tuổi xuất hiện cơn cấp mất bù thường 6-18 tháng [6].

Cơn cấp mất bù: Theo nghiên cứu của chúng tôi số cơn cấp mất bù trên một bệnh nhân 1,5± 1,27 (0-9). Đặc điểm này giống với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự đa số bệnh nhân đều số cơn cấp mất bù là 1 và 2 [1].

4.3. Đặc điểm lâm sàng của cơn cấp mất bù

Bệnh thiếu BKT hay gặp các cơn cấp mất bù đặc trưng bởi những đợt nhiễm toan ceton không triệu chứng lâm sàng giữa các cơn. Trong 69 bệnh nhân có biểu hiện cơn cấp mất bù hầu hết bệnh nhân có biểu hiện của đường hô hấp như sốt (91,3%), ho (53,6%), nôn (73,9%) sau đó đi vào rối loạn tri giác (97,1%). Chính vì vậy bệnh nhân khi được vào viện thường được chẩn đoán

sơ bộ là viêm phổi nặng, tiêu chảy cấp, viêm màng não… Kết quả nghiên cứu này giống của tác giả Fukao[4], [6] .

4.4. Đặc điểm cận lâm sàng của bệnh nhân beta-keto-thiolase

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 97,1% bệnh nhân đều có ceton niệu trong các cơn cấp mất bù, hầu hết bệnh nhân đều có hiện tượng toan chuyển hóa chiếm 88,4% lý do là thiếu BKT làm gián đoạn quá trình giáng hóa isoleucine dẫn tới ứ đọng 2 methylacetoacetyl-CoA, 2 methyl-3-hydrobutyryl-CoA, tigglyl-CoA do không giáng hóa được thành Acetyl-CoA và Propionyl-CoA. Đồng thời làm tăng các thể ceton 3hydroxylbutyrat, AcAc do không giáng hóa gây nhiễm toan ceton. Tỉ lệ bệnh nhân tăng bạch cầu là 73,9% phản ánh tình trạng nhiễm trùng. Đây chính là nguyên nhân gây khởi phát cơn cấp mất bù. Nghiên cứu này giống với nghiên cứu của tác giả FuKao và cộng sự [7], Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự [2].

Xét nghiệm hoá sinh đặc hiệu của bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh thiếu enzym BKT là phân tích acid hữu cơ niệu và phân tích acyl-carnitine máu. Trong đó, phân tích acid hữu cơ niệu có giá trị đặc hiệu hơn trong chẩn đoán bệnh thiếu enzym BKT và phân tích acylcarnitine máu có giá trị trong sàng lọc sơ sinh. Ba dấu ấn trong nước tiểu đặc hiệu cho bệnh thiếu enzym BKT là 2MAA, 2M3HB, TIG. Hai dấu ấn điển hình cho bệnh thiếu enzym BKT trong máu là C5:1 và C5:OH.

Đa số các bệnh nhân đều có tăng C5:1 và C5:OH. Điều này ủng hộ việc đưa phân tích acyl- carnitin máu bằng phương pháp Tandem Mass vào sàng lọc sơ sinh bệnh thiếu BKT.

Trong xét nghiệm phân tích acid hữu cơ niệu tỷ lệ phát hiện 2 MAA là ít nhất lý do vì 2MAA là chất không ổn định trên giấy thấm và giáng hoá tự nhiên thành 2-butanon sau 1 tuần ở nhiệt độ phòng nên 2MAA sẽ không phát hiện được trên các mẫu bệnh phẩm giấy thấm nước tiểu. Trong khi đó đa số bệnh nhân phát hiện tăng 2M3HB (79,9%). Kết quả của nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của FuKao và cộng sự [6].

5. KẾT LUẬN

Bệnh thiếu BKT là bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh thường gặp, có tần suất xuất hiện cơn cấp mất bù cao chiếm 92%. Đa số các bệnh nhân có triệu chứng của viêm nhiễm đường hô hấp như sốt, ho, rồi đi vào li bì, hôn mê, định lượng acyl- carnitin tăng C5:1 và C5:OH, định lượng acid hữu cơ niệu tăng 2M3HB là chủ yếu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Khanh NN, Study on phenotype, genotype, outcome of Beta-ketothiolase dificiency in Viet Nam, Doctoral Thesis, Ha Noi Medical University, 2017.

[2] Khanh NN, Dung VC, Thao BP et al., The development of physically and mentally of beta-ketothiolase dificiency in National Children's Hospital for 10 years. The Journal of Pediatrics, 2015, 8(2), 54-57.

[3] Nhan NT, Beta-ketothiolase dificiency. Inherited Metabolic Disorders in Pediatric. Medical Publsing House, Ha Noi, 2020, 307-313

[4] FuKao T, Beta- keto dificiency. Ophanet encyclopedia, 2001, 1-11.

[5] Hampe MH, Panaskar SN, Yadav AA et al., Gaschromatography/mass spectrometry-based urine metabolome study in children for inborn errors of metabolism: An Indian experience. Clinical Biochemistry, 2017, 50(3), 121-126.

[6] Fukao T, Sasai H, Aoyama Y et al., Recent

advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. Journal of Human Genetics, 2019, 64(2), 99-111.

[7] Fukao T, Scriver CR, Kondo N et al., The clinical phenotype and outcome of mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase deficiency (beta-ketothiolase or T2 deficiency) in 26 enzymatically proved and mutation-defined patients. Molecular Genetics and Metabolism, 2001, 72(2), 109-114.