

BỆNH LÝ ACID HỮU CƠ MÁU

TỔNG QUAN

Bệnh lý acid hữu cơ máu hay còn gọi là bệnh lý acid hữu cơ niệu là một nhóm rối loạn chuyển hóa bẩm sinh đặc trưng với sự tích tụ các acid hữu cơ bất thường (thường là chất độc) và tăng bài tiết acid hữu cơ trong nước tiểu. Nó chủ yếu do thiếu các enzym đặc hiệu trong con đường phân cắt các amino acid. Hầu hết các bệnh lý acid hữu cơ máu dần biểu hiện rõ trên lâm sàng trong giai đoạn sơ sinh hoặc giai đoạn sớm trẻ nhũ nhi, mặc dù các dạng nhẹ hơn có thể không biểu hiện cho đến tuổi vị thành niên hoặc thời thơ ấu. Sau giai đoạn khỏe mạnh ban đầu, đứa trẻ chịu ảnh hưởng xuất hiện các đợt toan chuyển hóa đe dọa tính mạng đặc trưng với tăng khoảng trống anion. Các đợt biểu hiện này có thể thường nhầm lẫn với nhiễm khuẩn huyết và nếu không phát hiện, nó có thể gây tử vong.

PHÂN LOẠI

- Bệnh lý acid hữu cơ phân nhánh, bao gồm MMA (methylmalonic acid), PA (propionic acid), IVA (isovaleric acid), 3-MCG (3-methylcrotonylglycinuria), và 3-MGA (methylglutaconic acid).
- Thiếu nhiều carboxylase (rối loạn chuyển hóa biotin bẩm sinh), bao gồm thiếu holocarboxylase synthetase và thiếu biotinidase.
- Cerebral organic acidemias

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Bệnh nhân với bệnh lý acid hữu cơ máu, như GA1 hoặc 3-MCG, thường biểu hiện trong một đến hai tuần đầu sau sinh với bú kém, nôn ói, mềm nhũn, giảm trương lực cơ, li bì tiến triển thành hôn mê.

Biểu hiện ban đầu ở trẻ lớn hơn, trẻ nhỏ hoặc người lớn đa dạng, nhưng cũng có thể bao gồm lơ mơ, nôn ói, chậm lớn, bệnh lý não, hoặc co giật. Bệnh nhân lớn hơn thường biểu hiện đợt cấp mất bù liên quan đến tăng dị hóa do bệnh giữa các đợt hoặc các yếu tố khác gây toan chuyển hóa nặng, tăng NH₃, và tăng ketone. Giảm 3 dòng tế bào máu phát triển trong đợt cấp PA hoặc MMA, và thường tự khỏi sau khi điều chỉnh các bất thường chuyển hóa.

ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU

Đánh giá ban đầu đứa trẻ nghi ngờ bệnh lý acid hữu cơ máu bao gồm đo pH, CO₂, HCO₃⁻, NH₃, lactate, pyruvate, glucose, điện giải, creatinine, urea, và ketones. Đứa trẻ thường có toan chuyển hóa nặng có tăng khoảng trống anion, tăng ketone, và tăng NH₃. Các biểu hiện khác bao gồm hạ đường huyết, điện giải và các bất thường khác liên quan đến tình trạng

giảm thể tích. Công thức máu để đánh giá tình trạng giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, hoặc giảm ba dòng (do ức chế tủy).

Quá trình mang thai và trước sinh thường không có biến chứng. Tiền sử gia đình có thể ghi nhận có anh chị em mất trong giai đoạn sơ sinh.

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán nên nghi ngờ ở những bệnh nhân biểu hiện lơ mơ, nôn ói, bú kém, chậm lớn, giảm trương lực cơ, hoặc co giật trong hai tuần đầu đời.

Chẩn đoán trước sinh qua các xét nghiệm phân tử: phát hiện các hợp chất chẩn đoán trong dịch ối và/hoặc phân tích hoạt động enzym trong tế bào amniocytes hoặc chorionic villi trong chẩn đoán trước sinh.

Nghi ngờ chẩn đoán bệnh lý acid hữu cơ máu ở trẻ sơ sinh dựa vào kết quả sàng lọc MS/MS. Các xét nghiệm khác bao gồm acid hữu cơ niệu, profile acylcarnitinea, amino acid huyết tương, và xét nghiệm phân tử là cần thiết để chẩn đoán bệnh lý acid hữu cơ máu.

QUẢN LÝ

Nên tránh nhịn đói kéo dài. Ví dụ ở trẻ em, những bữa snack muộn và/hoặc ăn sáng sớm sẽ hạn chế thời gian nhịn đói qua đêm. Tăng nồng độ leucine trong thức ăn cũng có thể ảnh hưởng bất lợi đến sự tăng trưởng. Do đó nồng độ amino acid nên được theo dõi sát.

Các thuốc - Các thuốc được cho để giảm hình thành hoặc tăng tiết các chất chuyển hóa. Nồng độ carnitine huyết tương thường thấp ở những bệnh nhân bệnh lý acid hữu cơ máu. Bổ sung L-carnitine (100 đến 300 mg/kg/ngày đường tĩnh mạch hoặc 100 đến 300 mg/kg/ngày chia 3 liều đường uống trong đợt cấp mất bù) được cho để tăng cường hình thành và bài tiết acylcarnitine liên hợp được cho là gây độc lên não bộ, gan và thận. Bổ sung L-carnitine liều cao hơn nhìn chung dung nạp tốt. Bổ sung multivitamins và canxi cũng có thể cần để tránh thiếu do chế độ ăn ít protein.

Carglumic acid là một lựa chọn trong những trường hợp MMA và PA khi có tăng NH₃ đáng kể (eg, > 400 micromol/L). Tích tụ propionyl-CoA trong các bệnh lý này gây giảm tổng hợp N-acetyl-glutamase, yếu tố hoạt hóa carbamoyl phosphate synthetase-1. Acid carglumic, phân tử analog có thể làm giảm tình trạng tăng NH₃ máu thông qua trực tiếp hoạt hóa carbomoyl phosphate synthetase 1.

Quản lý bao gồm điều trị đợt mất bù, sau đó là điều trị sau giai đoạn phục hồi. Đứa trẻ có bệnh lý acid hữu cơ máu nhạy cảm với mất bù trong các đợt tăng dị hóa, như bệnh, chấn thương, phẫu thuật, gắng sức nhiều và kéo dài, hoặc nhịn đói kéo dài. Bố mẹ/người chăm sóc nên được hướng dẫn các dấu hiệu ban đầu về các đợt mất bù và hướng dẫn áp dụng các

phác đồ cấp cứu. Bác sĩ phẫu thuật và gây mê nên ý thức được các biến chứng tiềm ẩn và dự phòng nó trong lúc gây mê và phẫu thuật. Các chuyên gia dinh dưỡng có kinh nghiệm nên tham gia vào quản lý chế độ ăn cho trẻ.

Điều trị đợt mất bù - Mục đích là để ngăn ngừa dị hóa, cung cấp đủ năng lượng để duy trì chuyển hóa, và điều chỉnh tình trạng toan chuyển hóa cũng như tăng NH₃ máu. Tình trạng nhiễm trùng được điều trị theo chăm sóc chuẩn. Đặt đường truyền trung tâm và nhập ICU trong các đợt cấp mất bù được khuyến cáo.

Protein nên được giữ lại trong 24 giờ đến tối đa 48 giờ trong đợt bệnh cấp tính và nhanh chóng cho lại vào khẩu phần ăn ít protein. Truyền dịch tĩnh mạch khởi đầu 1.25 đến 1.5 lần dịch duy trì theo nhu cầu với dextrose 10% cùng với lượng điện giải phù hợp để cung cấp GIR theo tuổi:

- Từ 0 đến 12 tháng - 8-10 mg/kg/phút
- 1 đến 3 tuổi - 7-8 mg/kg/phút
- 4-6 tuổi - 6-7 mg/kg/phút
- 7-12 tuổi - 5-6 mg/kg/phút
- Trẻ vị thành niên - 4-5 mg/kg/phút
- Người lớn - 3-4 mg/kg/phút

Trương lực hay tính chất dịch truyền (tonicity) quan trọng trong ngăn ngừa tình trạng hạ natri máu.

Ngay lập tức thêm lipid (eg, 2g/kg/ngày) đường TM để cung cấp năng lượng lý tưởng. Nên theo dõi sát triglyceride và tiểu cầu. Rối loạn oxy hóa acid béo phải được loại trừ.

Nồng độ đường tối đa trong máu không vượt quá 130-150 mg/dL. Bắt đầu truyền insulin liều 0.01 đến 0.02 đơn vị/kg/giờ có thể cần thiết trong một số trường hợp để tránh tăng đường huyết cũng như toan acid lactic và thúc đẩy tổng hợp protein. Nồng độ acid lactic nên được theo dõi hàng ngày cho đến khi nó về giá trị nền trên bệnh nhân.

Điều trị lâu dài - Điều trị sau giai đoạn phục hồi bao gồm quản lý chế độ ăn và dùng thuốc để giúp ngăn ngừa các đợt cấp mất bù trong tương lai.

Chế độ ăn - Trong vòng 1-2 ngày sau khi bắt đầu điều trị, chế độ ăn ít protein được đưa vào dần để đạt được protein cần cho sự tăng trưởng và phát triển. Nếu đứa trẻ vẫn phải nuôi dưỡng tĩnh mạch, hỗn hợp amino acid được cung cấp tối thiểu 0.5 g/kg/ngày để tránh dị hóa. Nên cung cấp đủ năng lượng đường và đạm, và lượng protein nên tăng dần nếu dung nạp được.

Theo dõi – Bệnh nhân nên được theo dõi ít nhất 2 lần và lên đến 6 lần/năm. Đứa trẻ rối loạn chuyển hóa kiểm soát kém cần được đánh giá thường xuyên hơn. Theo dõi nên bao gồm:

- Theo dõi chức năng chuyển hóa – Các xét nghiệm bao gồm amino acid huyết tương sau 4 giờ nhịn đói, carnitine tự do huyết tương, NH₃, khí máu, và lactate. MMA huyết tương trong MMA.
- Theo dõi chế độ ăn và tình trạng dinh dưỡng – Tăng trưởng, tiền sử ăn uống, và xét nghiệm bao gồm điện giải đồ, acid folic, vitamin D, cobalamin, albumin, prealbumin và kẽm.
- Ngăn ngừa biến chứng – Theo dõi chức năng thận, chức năng tim, phát triển tâm thần kinh, mắt và tai.

CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA ĐẶC HIỆU

Methylmalonic acid (MMA) – Đặc trưng với mất khả năng chuyển hóa MMA hình thành trong quá trình chuyển hóa các amino acids nhất định (isoleucine, methionine, threonine, hoặc valine) và acid béo. Các rối loạn này gây ra do thiếu men methylmalonyl-CoA mutase phụ thuộc adenosyl cobalamin hoặc cofactor của nó, cobalamin (cbl, vitamin B12) – cần để isomerization methylmalonyl-CoA thành succinyl CoA.

Propionic acid (PA) – Tương tự với methylmalonyl-CoA, propionyl-CoA được hình thành qua quá trình dị hóa isoleucine, valine, threonine, methionine, acid béo, thymidine, uracil và cholesterol. PA xuất hiện với tỉ lệ khoảng 1/100 000 trẻ sơ sinh.

Đặc điểm lâm sàng của PA – Đứa trẻ chịu ảnh hưởng thường biểu hiện thời kỳ sơ sinh với các triệu chứng tăng acid hữu cơ máu, một số ít trường hợp biểu hiện ở trẻ lớn hơn. Một số bệnh nhân có gan to hoặc phát triển tình trạng co giật. Các dạng ít gặp hơn của bệnh này có thể biểu hiện giai đoạn muộn thời thơ ấu hoặc trẻ lớn với các đợt nôn ói, chậm lớn, không dung nạp protein, co giật, hoặc các bất thường tâm thần-vận động (mềm nhũn, giảm trương lực cơ).

Bệnh lý cơ tim, cả bệnh cơ tim giãn và bệnh cơ tim phì đại, chiếm tỉ lệ khoảng ¼ đến ½ bệnh nhân và phát triển không phụ thuộc vào bất cứ các profile chuyển hóa đặc hiệu nào. Bất thường dẫn truyền có thể xuất hiện. Trong một review 10 trẻ PA được đánh giá với siêu âm tim, test gắng sức, và điện tim, QT kéo dài (> 440 ms) ở 7 trẻ, và 4 trẻ có giảm chức năng thất trái.

Các biểu hiện khác được báo cáo bao gồm viêm tụy cấp và teo thần kinh thị (ở bệnh nhân nam).

Chẩn đoán PA – Đo acid hữu cơ trong nước tiểu cho thấy nồng độ các chất chuyển hóa của propionyl-CoA cao, bao gồm propionic acid, methylcitrate, 3-OH propionic acid, tiglic acid,

tiglylglycine, và propionylglycine. Nồng độ carnitine huyết tương giảm, và phân tích acylcarnitine huyết tương cho thấy tăng đáng kể methylmalonyl/propionyl carnitine (C3-acylcarnitine).

Định lượng amino acids trong huyết tương và nước tiểu thường cho thấy tăng nồng độ glycine, tuy nhiên, giá trị glycine có thể bình thường. Alanine cũng có thể tăng.

Nồng độ NH₃ cao tương tự như được tìm thấy trong rối loạn chu trình ure, và có thể thứ phát do ức chế tổng hợp N-acetylglutamase thông qua sự tích tụ propionyl-CoA.

Quản lý PA – Điều trị đặc hiệu PA bao gồm chế độ ăn ít protein – giữ mức protein tối thiểu cần để tăng trưởng. Hạn chế 8-12 grams/ngày được khuyến cáo trong 3 năm đầu, sau đó tăng chậm dần 15-20 grams/ngày trong giai đoạn từ 6-8 tuổi, theo dõi cân nặng, kiểm soát chuyển hóa, và nồng độ amino acid thiết yếu trong huyết tương. Chế độ ăn thường được bổ sung với hỗn hợp amino acid không chứa isoleucine, methionine, threonine, hoặc valine để cung cấp lên đến 1.5 grams/kg/ngày tổng lượng protein.

Siêu âm tim và điện tim nên được kiểm tra thường xuyên. Khám tim mạch vì QT kéo dài ở những bệnh nhân PA có thể gây đe dọa tính mạng.

Các thuốc trong PA – Điều trị biotin (5-10 mg/ngày đường uống), cofactor thiết yếu có thể bắt đầu và theo dõi đáp ứng qua các chỉ số sinh hóa trên bệnh nhân.

Tương tự MMA, kháng sinh có thể được dùng để đàn áp hệ vi sinh đường ruột và giảm sản xuất acid propionic.

Điều trị carglumic acid là một lựa chọn trong những trường hợp MMA và PA khi tăng NH₃ đáng kể (eg, > 400 micromol/L). Carglumic acid – phân tử analog, có thể giúp giảm NH₃ thông qua trực tiếp hoạt hóa men carbamoyl phosphate synthetase. Nó thường được cho với liều 100 mg/kg đường uống (liều bolus), sau đó là 25-62 mg/kg mỗi 6 giờ.

Một hướng điều trị khác trong PA là ghép gan. Ghép gan được thực hiện ở một số ít bệnh nhân thường xuyên có các đợt mất bù cấp nặng nề mặc dù đã tuân thủ điều trị, tiền sử có anh chị mất sớm, hoặc bệnh lý cơ tim.

Tiên lượng của PA – Tương tự với những trẻ MMA, bệnh nhân chịu ảnh hưởng nặng nề với PA có thể tử vong giai đoạn sơ sinh hoặc trong giai đoạn sau do các đợt mất bù cấp. Tỷ lệ tử vong cao ở những trẻ có bệnh lý cơ tim. Ở những trẻ còn sống sót, bệnh lý gây ảnh hưởng đến phát triển tinh thần vận động. Các biến chứng khác bao gồm các đợt hạ đường huyết tái phát; nhiễm trùng; và loãng xương gây gãy xương. Viêm tụy có thể là một biến chứng trong bệnh lý acid hữu cơ máu và nên được nghi ngờ khi bệnh nhân có đau bụng, nôn ói, bệnh lý não hoặc shock.

Isovaleric acidemia (IVA) – do thiếu men isovaleryl-CoA dehydrogenase, flavoenzyme ty thể chuyển hóa isovaleryl-CoA thành 3-methylcrotonyl CoA trong con đường phân giải leucine.

Biểu hiện lâm sàng của IVA – IVA thường biểu hiện ở giai đoạn sơ sinh với các triệu chứng của bệnh lý acid hữu cơ máu. Ngoài ra, sự tích tụ acid isovaleric acid gây mùi “sweaty feet” đặc trưng. Một số bệnh nhân biểu hiện muện trong năm đầu đời với các triệu chứng nôn ói, toan ketone, li bì, và hôn mê.

Chẩn đoán IVA – Đo acid hữu cơ niệu (tăng nồng độ isovalerylglycine và 3-hydroxyisovaleric acid). Acylcarnitine profiles cho thấy tăng nồng độ isovaleryl/2-methylbutyryl-carnitine (C5). Tăng NH₃ có thể gợi ý UCD. Thiếu hoạt động của men isovaleryl-CoA dehydrogenase trong tế bào bạch cầu máu ngoại biên xác định chẩn đoán.

IVA có thể được chẩn đoán trước khi khởi phát triệu chứng thông qua sàng lọc sơ sinh.

Điều trị IVA – Điều trị đặc hiệu IVA bao gồm chế độ ăn ít protein lượng tối thiểu cần để tăng trưởng. Tương tự MMA và PA, protein tăng dần theo tuổi, sự tăng trưởng, phát triển, cùng với kiểm soát chuyển hóa, và theo dõi nồng độ amino acid thiết yếu trong huyết tương. Chế độ ăn thường được bổ sung với các amino acid không chứa leucine.

Glycine 150-250 mg/kg/ngày đường uống có thể dùng để tăng cường hình thành và bài tiết isovalerylglycine trong những trường hợp IVA nặng. Bổ sung L-carnitine (100-200 mg/kg/ngày đường TM hoặc 100-300 mg/kg/ngày chia 3 lần đường uống).

Tiên lượng của IVA – IVA tiên lượng tốt hơn MMA và PA, phần lớn trẻ sống bình thường. Tuy nhiên, ước tính một nửa số bệnh nhân biểu hiện bệnh giai đoạn sơ sinh không sống được.