

TĂNG OXALATE NIỆU NGUYÊN PHÁT TYP 1 DO ĐỘT BIẾN GEN AGXT: BÁO CÁO MỘT CA BỆNH

Lương Thị Phương^{1,2,✉}, Lương Hữu Bày², Thái Thiên Nam²
 Dương Thị Thanh Bình², Nguyễn Thị Bích Ngọc², Nguyễn Thu Hương²

¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Nhi Trung ương

Tăng oxalate niệu nguyên phát typ 1 (PH1) là rối loạn di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường do đột biến gen alanine-glyoxylate aminotransferase (AGXT). Bệnh thường xuất hiện ở trẻ bị sỏi thận và/hoặc nhiễm canxi thận và suy giảm chức năng thận tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Chúng tôi báo cáo ca bệnh trẻ nam 12 tuổi tiền sử sỏi thận lúc 3 tuổi. Trẻ được phẫu thuật lấy sỏi do tắc nghẽn lúc 5 tuổi và tán sỏi qua da khi 8 tuổi. Em gái trẻ cũng bị sỏi thận chưa phải can thiệp điều trị. Đợt này, trẻ 12 tuổi, xuất hiện đau thắt lưng bên trái, không sốt. Trẻ có suy thận, giảm canxi máu, tăng PTH, canxi/creatinine niệu bình thường, khí máu có toan chuyển hóa. X-quang bụng sỏi thận hai bên. Một đột biến đã được phát hiện trong gen AGXT (c.466G>A; p.Gly156Arg) ở cả trẻ và em gái trẻ. 4 tháng sau trẻ được thăm phân phúc mạc vì ESRD. Trước một trẻ sỏi thận tái phát, tiền sử gia đình bị sỏi thận, nên nghĩ đến PH1 và xét nghiệm phân tích gen để chẩn đoán.

Từ khóa: Sỏi thận, bệnh thận mạn giai đoạn cuối, gen AGXT, tăng oxalate niệu.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng oxalat niệu nguyên phát (PH) là một bệnh chuyển hóa.¹ Đây là một nhóm các bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường do đột biến gen dẫn đến mất một số enzyme chuyển hóa oxalate và tăng oxalate niệu. Bệnh có thể gây ra sỏi thận, vôi hóa thận và suy thận tiến triển.¹ PH được chia làm 3 loại. PH1 là phổ biến nhất, chiếm khoảng 80% bệnh nhân PH và hầu như tất cả trẻ có biểu hiện rối loạn chuyển hóa oxalate từ thời kỳ sơ sinh.² PH2 có thể gây bệnh nặng ở trẻ, nhưng hiếm khi gây suy thận trong năm đầu đời.³ Bệnh nhân PH3 thường không tiến triển thành suy thận.⁴ Tăng oxalate niệu nguyên phát xảy ra ở khoảng 7 - 14% trẻ sỏi thận và/ hoặc nhiễm canxi thận và là nguyên nhân dẫn đến điều trị thay thế thận trước 15

tuổi ở khoảng 2% bệnh nhân ở các nước Châu Âu và Bắc Mỹ.⁵

PH1 là dạng phổ biến và nghiêm trọng nhất, phần lớn bệnh nhân đều tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối (ESKD). PH1 được gây ra bởi đột biến gen AGXT, mã hóa cho enzyme alanine glyoxylate aminotransferase (AGT). AGT xúc tác quá trình chuyển hóa alanine và glyoxylate thành pyruvate và glycine trong các bào quan của tế bào gan.⁶ Bệnh được đặc trưng bởi sự sản xuất quá mức oxalate nội sinh thứ phát do thiếu enzyme AGXT dẫn đến suy giảm chức năng thận và nhiễm độc oxalate toàn thân. Hơn 200 đột biến AGXT đã được mô tả, bao trùm toàn bộ gen. 3 dạng đột biến phổ biến nhất, c. 508G>A (p.Gly170Arg), c. 33dupC (p.Lys12Glnfs*156) và c. 731T>C (p.Ile244Thr), lần lượt chiếm khoảng 30%, 11% và 6% alen đột biến AGXT.⁷

Chúng tôi xin báo cáo một ca bệnh tại Khoa Thận – Lọc máu, Bệnh viện Nhi Trung ương nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm kiểu hình lâm

Tác giả liên hệ: Lương Thị Phương

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: luongphuong2233@gmail.com

Ngày nhận: 07/05/2023

Ngày được chấp nhận: 03/06/2023

sàng, một số xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh và kiểu gen của ca bệnh tăng oxalate niệu nguyên phát typ 1.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Báo cáo một ca lâm sàng.

Giải trình tự thể hệ mới cho các 5870 gen đã được biết gây bệnh di truyền đơn gen (DES) từ bệnh phẩm máu ngoại vi tại công ty GC Genome ở Hàn Quốc.

III. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ trai 12 tuổi vào Bệnh viện Nhi Trung ương vì đau vùng hố thắt lưng trái. Trẻ là con đầu, đẻ thường, đủ tháng, được phát hiện sỏi thận lần đầu tiên khi trẻ được 3 tuổi, nhưng không điều trị. Bệnh nhân có tiền sử 2 lần nhập viện vì đau vùng thắt lưng bên trái, đều được chẩn đoán sỏi thận hai bên và được phẫu thuật lấy sỏi thận trái lúc 5 tuổi tại bệnh viện Nhi Thanh Hóa, tán sỏi qua da lúc 8 tuổi tại bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức. Gia đình cũng không đưa trẻ đi tái khám định kỳ.

Tiền sử gia đình: Em gái của trẻ cũng mới phát hiện sỏi thận, chưa có biểu hiện lâm sàng và chưa điều trị.

Đợt này gia đình trẻ đưa trẻ đến khám với chúng tôi vì triệu chứng giống với hai đợt trước. Hai ngày trước khi nhập viện, trẻ đau hố thắt lưng bên trái, không sốt, không tiểu buốt, không tiểu dắt, nước tiểu vàng trong. Khám lâm sàng, trẻ không có phù, không có biểu hiện nhiễm trùng, huyết áp bình thường (114/56 mmHg), không khó thở, da niêm mạc hồng. Nhịp tim 82 ck/phút, T1, T2 rõ. Phổi thông khí đều hai bên không có rale. Bụng bệnh nhân mềm, không chướng, không có phản ứng thành bụng, võ hồng lưng (+).

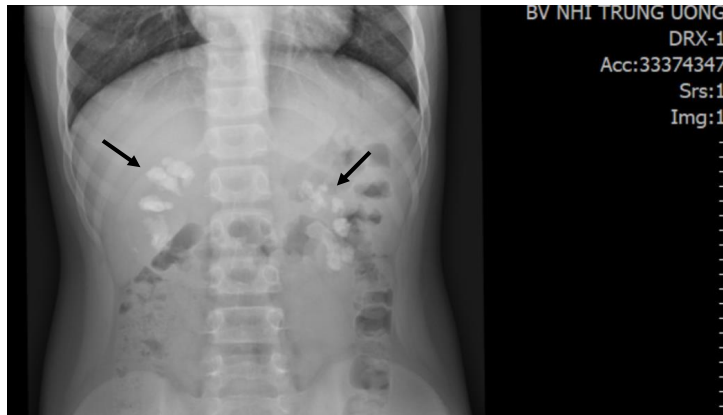
Kết quả xét nghiệm máu: Các dòng tế bào máu đều bình thường, trẻ không có biểu hiện thiếu máu (Bạch cầu máu: 11,78G/l (bình thường: 5,4 - 9,7 G/l); huyết sắc tố là 121g/l

(bình thường: 113 - 124 g/l), số lượng tiểu cầu là 322 G/l (bình thường: 140 - 440G/l)). Trong xét nghiệm hóa sinh trẻ có biểu hiện suy thận (urea: 18,3mmol/l; creatinine: 299 μ mol/l, mức lọc cầu thận tính theo công thức Schwartz sửa đổi[®]likely a result of a change in methods used to measure creatinine. Here, we developed equations to estimate GFR using data from the baseline visits of 349 children (aged 1 to 16 yr: 17,7 ml/phút/1,73m² da), điện giải đồ bình thường (Natri: 137 mmol/l; Kali: 3,9 mmol/l; Clo: 105mmol/l), canxi toàn phần giảm 1,97mmol/l (bình thường 2,1 - 2,6 mmol/l), phospho máu 1,94 mmol/l tăng nhẹ (bình thường 0,8 - 1,5 mmol/l), PTH máu tăng 585 ng/l (bình thường: 11 - 79 ng/l, chẩn đoán tăng khi PTH > 150 ng/l). Khí máu của trẻ có biểu hiện nhiễm toan chuyển hóa với pH máu 7,3; HCO₃⁻: 19,3 mmol/l; BE: - 6,4.

Kết quả xét nghiệm nước tiểu: tế bào cặn niệu của trẻ có Hồng cầu niệu (+), Bạch cầu niệu (++), tỷ lệ canxi/creatinin niệu 0,03 mmol/mmol (bình thường < 0,2 mmol/mmol).

Siêu âm bụng: vô hóa các tháp thận hai bên, mất phân biệt tủy vỏ ở cả hai thận. Đài bể thận trái giãn 20mm. Niệu quản hai bên không giãn không thấy sỏi. X-quang bụng không chuẩn bị: nhiều sỏi thận hai bên (hình 1).

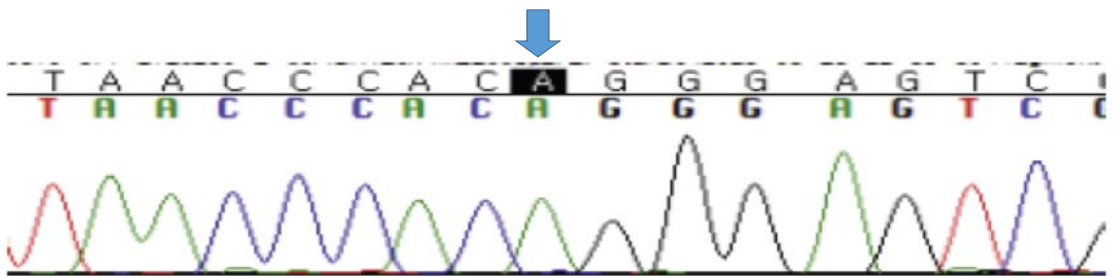
Với tiền sử phát hiện sỏi thận từ khi 3 tuổi, tái phát sỏi nhiều lần, biểu hiện lâm sàng đợt này là suy thận - nhiều sỏi thận hai bên trên phim chụp X-quang bụng kết hợp với tiền sử gia đình có em gái cũng mới phát hiện sỏi thận. Mặc dù chúng tôi không định lượng được oxalate niệu 24 giờ, nhưng chúng tôi nghi ngờ trẻ có thể mắc bệnh tăng oxalate niệu tiên phát. Để xác định chẩn đoán, bệnh nhân đã được làm xét nghiệm phân tích gen tại công ty GC Genome ở Hàn Quốc cho 5870 gen đã được biết gây bệnh di truyền đơn gen (DES). Kết quả phát hiện ra trẻ có đột biến trong gen AGXT (c.466G>A; p.Gly156Arg) gây bệnh tăng



Hình 1. Hình ảnh sỏi thận trên phim X-quang bụng không chuẩn bị của bệnh nhân

oxalate niệu tiên phát typ 1. Đây là đột biến gen lặn đồng hợp tử. Chẩn đoán được khẳng định hơn nữa khi kiểm tra em gái trẻ cũng phát hiện

đột biến gen giống trẻ (hình ảnh 2). Hai bố mẹ của bệnh nhân hoàn toàn khỏe mạnh, không có sỏi thận. Đột biến này cũng đã được báo cáo.¹



Hình 2. Hình biểu hiện đột biến gen được phát hiện ở trẻ.

Sau 4 tháng theo dõi và điều trị bảo tồn thận bằng nội khoa. Bệnh nhân có biểu hiện bệnh thận mạn giai đoạn cuối, điều trị thay thế thận bằng phương pháp thẩm phân phúc mạc.

IV. BÀN LUẬN

AGT là một enzyme thuộc pyridoxal-5-phosphate xúc tác quá trình chuyển hóa glyoxylate thành glycine. Sự thiếu hụt AGT có thể dẫn đến sự tích tụ glyoxylat, chất này có thể chuyển thành oxalate, dẫn đến tăng oxalate máu hoặc tăng oxalate niệu. Sự lắng đọng oxalate trong đường tiết niệu đã trở thành biểu hiện chính của PH1.¹ Trẻ mắc PH1 có nguy cơ bị sỏi thận tái phát (lắng đọng canxi oxalate trong bể thận/đường tiết niệu), nhiễm canxi thận (lắng đọng canxi oxalate trong nhu mô

thận) hoặc bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD). Độ tuổi chẩn đoán tăng oxalate niệu tiên phát (PH1) có thể thay đổi và phụ thuộc vào mức độ nặng của bệnh, điều này có thể liên quan đến mức độ tăng của oxalate niệu mà không phụ thuộc nhiều vào mức độ hoạt động của enzyme. Khoảng 15% trẻ có triệu chứng trước 1 tuổi và 50% trước 5 tuổi. PH1 có thể xuất hiện rất sớm có thể từ giai đoạn trẻ sơ sinh với biểu hiện nhiễm canxi thận tiến triển nhanh chóng thành bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ESRD) hoặc có thể xuất hiện ở thời thơ ấu với biểu hiện sỏi thận tái phát và suy thận tiến triển hoặc chỉ thỉnh thoảng hình thành sỏi ở tuổi trưởng thành hoặc đôi khi hoàn toàn không có triệu chứng chỉ có thể được phát hiện khi sàng lọc

gia đình.⁷ Bệnh nhân của chúng tôi có biểu hiện triệu chứng đầu tiên là sỏi thận khi trẻ 3 tuổi, nhưng khi trẻ được 12 tuổi (tức là sau 9 năm) trẻ mới được chẩn đoán là PH1. Điều này cũng tương tự như báo cáo của tác giả Soliman và cộng sự khi nghiên cứu trên 26 trẻ PH1 thì tuổi trung bình chẩn đoán bệnh là 6 tuổi mặc dù tuổi trung bình có biểu hiện lâm sàng là 3 tuổi.⁹ Chỉ có 50% được chẩn đoán trước 5 tuổi. Điều này có thể giải thích là do mức độ hiếm của bệnh và chẩn đoán PH1 rất khó. Vì chẩn đoán PH phụ thuộc vào việc định lượng oxalate niệu trong 24 giờ, nồng độ oxalate trong huyết thanh. Và khẳng định chẩn đoán phải dựa vào xét nghiệm hoạt tính xúc tác của men AGXT bằng sinh thiết gan hoặc xét nghiệm di truyền của gen AGXT, có thể phát hiện 50% đến 70% các đột biến.^{5,10} Hơn nữa, kỹ thuật đo oxalate niệu khó thực hiện với kết quả âm tính giả thường xuyên có thể góp phần dẫn đến chẩn đoán muộn dẫn đến việc chậm trễ trong chẩn đoán bệnh PH1 ở trẻ. Bệnh viện Nhi Trung ương cũng là một trong những bệnh viện lớn ở Việt Nam nhưng chúng tôi cũng chưa định lượng được oxalate niệu trong thực hành lâm sàng. Chúng tôi nghi ngờ trẻ có thể tăng oxalate niệu tiên phát dựa vào biểu hiện lâm sàng sỏi thận khởi phát sớm lúc 3 tuổi, sỏi tái phát, biểu hiện bệnh thận mạn tính tiến triển, suy thận, kết hợp tiền sử gia đình có em gái cũng bị sỏi thận. Chúng tôi chẩn đoán trẻ mắc PH1 khi kết quả di truyền từ máu bệnh nhân có đột biến trong gen AGXT (c.466G>A; p.Gly156Arg). Đặc biệt là xét nghiệm di truyền ở em gái của trẻ cũng cho thấy cùng đột biến này. Sự thay đổi trình tự này là thay thế axit amin thứ 156 Glycine bằng Arginine của protein AGXT. Từ đó cho thấy vai trò tầm soát rối loạn chuyển hóa các chất ở trẻ có biểu hiện hệ tiết niệu tái phát một cách thường quy là rất cần thiết để giúp chẩn đoán sớm cho bệnh nhân.

PH1 là một nguyên nhân đã được chứng

minh là có thể gây ESRD, nó chiếm 1% đến 2% các trường hợp ESRD ở trẻ, theo báo cáo của các cơ quan ở Châu Âu, Hoa Kỳ và Nhật Bản.¹¹ Trong báo cáo của Soliman, có 35,3% trẻ có biểu hiện ESRD trong năm đầu tiên của cuộc đời; 23,5% trẻ bị ESRD trong độ tuổi từ 1 đến 5 tuổi; và sau 5 tuổi chiếm 41,2%.⁹ Có một mối tương quan thuận đáng kể giữa tuổi khởi phát các triệu chứng và tuổi mắc ESRD. Và, có một mối tương quan thuận giữa tần suất các thủ thuật can thiệp phẫu thuật để lấy sỏi (cắt niệu quản và/hoặc tán sỏi) và sự xuất hiện của ESRD. Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán ESRD sau 4 tháng chẩn đoán PH1 khi trẻ 12 tuổi. Trong đó, trẻ cũng có tiền sử 1 lần phẫu thuật lấy sỏi khi trẻ 5 tuổi và 1 lần tán sỏi qua da khi trẻ 8 tuổi.

Các biểu hiện toàn thân của bệnh rối loạn chuyển hóa oxalate có thể biểu hiện ở nhiều loại mô, bao gồm thận, võng mạc, cơ tim và tủy xương. PH1 cho thấy sự không đồng nhất đáng kể về kiểu hình, enzyme và kiểu gen. Một số bệnh nhân hoàn toàn không có triệu chứng hoặc chỉ bị sỏi thận tái phát. Những bệnh nhân khác bị suy thận mạn tính với biểu hiện rối loạn chuyển hóa oxalate toàn thân.⁹ Trẻ của chúng tôi chỉ có biểu hiện sỏi thận tái phát, nhiễm canxi thận và ESRD mà chưa có biểu hiện ngoài thận.

Chiến lược điều trị và quản lý bệnh nhân PH1 để phòng ngừa và điều trị các biến chứng thận và các cơ quan khác là giảm sản xuất quá mức oxalate ở gan. Các chiến lược để giảm thiểu sự hình thành tinh thể canxi oxalate và sỏi bằng cách giảm sự quá bão hòa canxi oxalate trong nước tiểu bao gồm: uống nhiều nước, kiểm soát nước tiểu bằng cách sử dụng kali citrate đường uống, và/hoặc dung dịch uống làm tăng pyrophosphate niệu. Hiện nay, có hai lựa chọn điều trị chính cho bệnh nhân PH1 là bổ sung pyridoxine ở những người đáp ứng với

pyridoxine được xác định bởi kiểu gen AGXT hoặc ghép gan thường được kết hợp với hoặc thực hiện tuần tự với ghép thận ở những người mắc ESRD. Tuy nhiên, ghép tạng ở bệnh nhân PH1 là một vấn đề gây tranh cãi. Ghép thận có tỷ lệ thành công thấp hơn so với ghép thận ở những bệnh nhân ESRD do nguyên nhân khác.⁷ Bệnh nhân của chúng tôi hiện tại đang được điều trị thay thế thận bằng thẩm phân phúc mạc được 4 tháng. Ghép thận với trẻ này đang là một thách thức lớn với chúng tôi do khả năng tái phát bệnh sau ghép nếu không bổ sung pyridoxine hoặc không ghép cả gan và thận đồng thời.

V. KẾT LUẬN

PH1 là bệnh rối loạn di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, có biểu hiện lâm sàng đa dạng, ngay cả trong các thành viên trong gia đình có cùng kiểu gen. Ca bệnh của chúng tôi mô tả kiểu hình lâm sàng, kiểu gen PH1 được phát hiện ở Việt Nam với mục đích giúp các bác sĩ nhận biết thêm một nguyên nhân gây suy thận mạn có thể gặp ở trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lin Jai, Liao X, Wu W, et al. Clinical analysis of 13 children with primary hyperoxaluria type 1. *Urolithiasis*. 2021;49(5):425-431.
2. Hoppe B, Langman C. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. 2003;18:986-991.
3. Garrelfs SF, Rumsby G, Peters-Sengers H, et al. Patients with primary hyperoxaluria type 2 have significant morbidity and require careful follow-up. *Kidney International*. 2019;96(6):1389-1399.
4. Beck B, Baasner A, Buescher A, et al. Novel findings in patients with primary hyperoxaluria type III and implications for advanced molecular testing strategies. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012;21.
5. Hulton SA. The primary hyperoxalurias: A practical approach to diagnosis and treatment. *International Journal of Surgery*. 2016;36:649-654.
6. Cellini B, Bertoldi M, Montioli R, et al. Human wild-type alanine:glyoxylate aminotransferase and its naturally occurring G82E variant: functional properties and physiological implications. *Biochem J*. 2007;408(1):39-50.
7. Abukhatwah MW, Almalki SH, Althobaiti MS, et al. Primary hyperoxaluria Type 1. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(25):e20371.
8. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(3):629-637.
9. Soliman NA, Nabhan MM, Abdelrahman SM, et al. Clinical spectrum of primary hyperoxaluria type 1: Experience of a tertiary center. *Nephrol Ther*. 2017;13(3):176-182.
10. Shah A, Leslie SW, Ramakrishnan S. Hyperoxaluria. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2023. Accessed April 24, 2023.
11. Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, et al. Characteristics and Outcomes of Children with Primary Oxalosis Requiring Renal Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):458-465.

Summary

PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1 FROM AGXT GENE MUTATION: A CASE REPORT

Primary hyperoxaluria type 1 (PH1) is an autosomal recessive disorder caused by mutations in the alanine-glyoxylate aminotransferase (*AGXT*) gene. It usually occurs in children with nephrolithiasis and/or nephrocalcinosis and progressive renal impairment to end-stage renal disease (ESRD). We report a case of a 12-year-old boy with a history of kidney stones at 3 years of age. The child had surgery for obstruction stone removal at 5 years of age and percutaneous lithotripsy at 8 years of age. The child's younger sister also has kidney stones and has not been treated. This time, the 12-year-old boy presented with left low back pain, and no fever. He had renal failure, hypocalcemia, increased PTH, normal urinary calcium-creatinine ratio (0.03 mmol/mmol), and arterial blood gas with metabolic acidosis. X-ray of his abdomen showed bilateral kidney stones. A mutation was detected in the *AGXT* gene (c.466G>A; p.Gly156Arg) in both siblings. 4 months later he was on peritoneal dialysis for ESRD. PH1 should be suspected in children with recurrent kidney stones from childhood, especially with a family history of kidney stones and genetic test should be performed to confirm the diagnosis.

Keywords: Nephrolithiasis, end-stage renal disease, *AGXT* gene, hyperoxaluria.