

ĐẶC ĐIỂM HÓA SINH CỦA BỆNH NHÂN THIẾU BETA-KETOTHIOLASE

Mai Quỳnh Anh¹, Trần Thị Chi Mai^{1,2}

Nguyễn Thị Phương Thúy¹ và Nguyễn Kim Đồng^{1,3,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

³Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Bệnh thiếu hụt enzym beta-ketothiolase là một bệnh rối loạn chuyển hóa do đột biến gen ACAT1 (gen T2) nằm trên nhiễm sắc thể số 11 (11q22.3-q23). Bệnh được đặc trưng bởi những đợt nhiễm toan ceton cấp và không có triệu chứng lâm sàng giữa các đợt. Cơ chế gây bệnh thiếu hụt enzym beta-ketothiolase là do đột biến gen T2, dẫn tới gián đoạn quá trình giáng hóa isoleucin và thể ceton trong cơ thể. Các xét nghiệm hóa sinh đóng vai trò quan trọng trong việc sàng lọc và chẩn đoán bệnh thiếu hụt enzym beta-ketothiolase. Nghiên cứu hồi cứu, mô tả một loạt ca bệnh được thực hiện nhằm mô tả các đặc điểm sàng lọc và phân tích acid hữu cơ niệu của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase. Định lượng các acylcarnitin trong mẫu máu thấm khô bằng kỹ thuật khối phổ đôi (MS/MS) và phân tích acid hữu cơ niệu bằng kỹ thuật sắc ký khí ghép nối khối phổ (GC/MS) được áp dụng để chẩn đoán 26 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 04/2017 đến tháng 01/2023. Trong đó, có 23 bệnh nhân được sàng lọc bằng nồng độ acylcarnitin máu có 19/23 tăng nồng độ của acylcarnitin C5:1 và 20/23 tăng C5:OH, 18/23 bệnh nhân tăng cả 2 chỉ số C5:1 và C5:OH; 1 bệnh nhân chỉ tăng C5:1; 2 bệnh nhân chỉ tăng C5:OH; 2 bệnh nhân không tăng cả 2 chỉ số. Kết quả phân tích acid hữu cơ niệu của 26 bệnh nhân cho thấy sự tăng nồng độ của acid niệu 2MAA (6/26), 2M3HB (23/26), TIG (13/26) ở các bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase. Xét nghiệm sàng lọc bằng MS/MS không đảm bảo phát hiện 100% các trường hợp bệnh ngay cả khi có triệu chứng lâm sàng. Không phải tất cả các bệnh nhân đều có mẫu hình đặc trưng khi phân tích acid hữu cơ niệu của bệnh thiếu beta-ketothiolase là tăng đào thải cả 3 chất 2MAA, 2M3HB và TIG trong nước tiểu.

Từ khóa: Thiếu hụt beta-ketothiolase, khối phổ đôi (MS/MS), sắc ký khí ghép nối khối phổ (GC/MS).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh thiếu hụt enzym beta-ketothiolase là bệnh di truyền lặn trên NST thường do đột biến gen ACAT1 (T2) nằm trên cánh dài nhiễm sắc thể số 11, vị trí 11q22.3-q23.¹ Trên thế giới, bệnh được phát hiện lần đầu vào năm 1971 bởi Daum RS và xác định được gen gây bệnh vào năm 1990 bởi Fukao T.^{2,3} Thiếu hụt enzym beta-ketothiolase gây cản trở sự giáng

hoá và tổng hợp thể ceton trong tế bào gan và các mô ngoài gan, cũng như cản trở quá trình giáng hóa của 2-methylacetoacetyl-CoA thành propionyl-CoA và acetyl-CoA trong quá trình chuyển hoá của isoleucine; dẫn tới tăng bài tiết qua nước tiểu các chất chuyển hoá trung gian của isoleucin như: 2-methylacetoacetat (2MAA), 2-methyl-3 hydroxybutyrat (2M3HB), tiglylglycin (TIG) và tăng các acylcarnitin trong máu như: Tiglylcarnitin (C5:1), 2-methyl-3-hydroxybutyrylcarnitin (C5:OH).⁴ Bệnh thường khởi phát sau khi cơ thể có các stress như nhiễm trùng, viêm ruột, tiêu chảy, hoặc ăn quá nhiều protein. Bệnh có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi nhưng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Kim Đồng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenkimdong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 21/09/2023

Ngày được chấp nhận: 11/10/2023

hay gặp nhất là độ tuổi 5 tháng đến 24 tháng. Bệnh được đặc trưng bởi những đợt nhiễm toan ceton và không có triệu chứng lâm sàng giữa các cơn cấp nhiễm toan. Biểu hiện lâm sàng của các cơn nhiễm toan ceton cấp là nôn, ỉa chảy, mất nước, thở nhanh, li bì rồi dẫn tới hôn mê. Một số trường hợp có co giật, giật cơ sau hôn mê. Bệnh có tiên lượng tốt nếu được phát hiện và điều trị kịp thời.³ Bệnh thiếu hụt enzym beta-ketothiolase được chẩn đoán xác định dựa vào sự tăng nồng độ 2-methylacetoacetat; 2-methyl-3-hydroxybutyrat và tiglylglycin trong nước tiểu. Đây là bệnh lý hiếm gặp, cho tới nay có khoảng trên 244 ca bệnh được báo cáo trên toàn thế giới, trong đó ở Việt Nam đã có hơn 71 ca được chẩn đoán.^{5,6} Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mô tả đặc điểm hóa sinh của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase tại Bệnh viện Nhi Trung ương giai đoạn 2017 - 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

26 bệnh nhân có độ tuổi từ sơ sinh đến 14 tuổi được chẩn đoán và điều trị thiếu enzym beta-ketothiolase tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 04/2017 đến tháng 01/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh bằng xét nghiệm phân tích acid hữu cơ niệu với mẫu hình đặc trưng là tăng 2MAA, 2M3HB, TIG.

Tiêu chuẩn loại trừ

Hồ sơ bệnh án lưu trữ không đầy đủ thông tin.

2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu, mô tả một loạt ca bệnh do thiếu enzym beta-ketothiolase là bệnh hiếm.

Xử lý số liệu

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS (Kiểm định One Way ANOVA được sử dụng).

3. Đạo đức nghiên cứu

Dữ liệu được sử dụng cho nghiên cứu với sự đồng ý của gia đình bệnh nhân và được bảo mật tuyệt đối. Các dữ liệu chỉ được sử dụng cho mục đích nghiên cứu, không sử dụng cho điều trị bệnh. Kết quả nghiên cứu không sử dụng cho mục đích thương mại.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Hồi cứu dữ liệu của 26 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị thiếu enzym beta-ketothiolase tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 04/2017 đến tháng 01/2023 có 13 bệnh nhân nữ và 13 bệnh nhân nam, tỉ lệ nam: nữ là 1:1.

Trong 26 bệnh nhân, bệnh nhân nhỏ hơn hoặc bằng 6 tháng tuổi chiếm tỉ lệ nhiều nhất (11/26); tỉ lệ nhiều thứ hai là nhóm bệnh nhân từ 6 đến 12 tháng tuổi (7/26); tỉ lệ nhiều thứ ba là nhóm bệnh nhân 1 tuổi (3/26); các nhóm bệnh nhân 2; 3; 4 tuổi chiếm tỉ lệ lần lượt là 5/26; 2/26; 1/26; có 1 bệnh nhân trong độ tuổi 14.

2. Đặc điểm sàng lọc acylcarnitin sử dụng khối phổ đôi (MS/MS) của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase

Bảng 1. Kết quả định lượng C5:1 và C5:OH của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase

Acylcarnitin	Giá trị trung bình (Min - Max)	Số lượng bệnh nhân (n, %)	
		Bình thường	Tăng
Tiglylcarnitin (C5:1) ($\mu\text{mol/L}$)	0,36 (0,07 - 0,94)	4 (17,4%)	19 (82,6%)
2-methyl-3-hydroxybutyryl-carnitin (C5:OH) ($\mu\text{mol/L}$)	0,73 (0,17 - 1,56)	3 (13%)	20 (87%)

Trong số 26 bệnh nhân nghiên cứu, có 23 bệnh nhân có kết quả định lượng acylcarnitin máu. Trong đó, có 19/23 bệnh nhân tăng nồng

độ C5:1 trong máu, chiếm 82.6% tổng số bệnh nhân; Có 20/23 bệnh nhân tăng nồng độ C5:OH trong máu, chiếm 87% tổng số bệnh nhân.

Bảng 2. So sánh nồng độ C5:1 và C5:OH theo giới tính của bệnh nhân

Kết quả xét nghiệm	Giới tính	Nồng độ trung bình ($\mu\text{mol/L}$)	Giá trị tham chiếu ($\mu\text{mol/L}$)
C5:1 ($\mu\text{mol/L}$)	Nam (n = 10)	0,45	0,0 - 0,09
	Nữ (n = 13)	0,29	
Kiểm định One way ANOVA Sig. = 0,106 > 0,05			
C5:OH ($\mu\text{mol/L}$)	Nam (n = 10)	0,8	0,0 - 0,45
	Nữ (n = 13)	0,68	
Kiểm định One way ANOVA Sig. = 0,375 > 0,05			

Sử dụng kiểm định One Way ANOVA để so sánh nồng độ C5:1 theo giới tính có Sig. = 0,106 > 0,05; ở phép kiểm định so sánh nồng độ

C5:OH theo giới tính có Sig. = 0,375 > 0,05 (đều chấp nhận giải thuyết H₀). Không có sự khác biệt về nồng độ C5:1 và C5:OH theo giới tính.

Bảng 3. So sánh nồng độ C5:1 và C5: OH theo độ tuổi của bệnh nhân

Độ tuổi	Nồng độ C5:1 trung bình ($\mu\text{mol/L}$)	Nồng độ C5:OH trung bình ($\mu\text{mol/L}$)
≤ 6 tháng tuổi (n = 9)	0,27	0,69
6 - 12 tháng tuổi (n = 5)	0,36	0,91
1 tuổi (n = 2)	0,51	0,63
2 tuổi (n = 3)	0,39	0,55
3 tuổi (n = 3)	0,46	0,78
14 tuổi (n = 1)	0,39	0,81
Kiểm định One way ANOVA giữa các nhóm tuổi	Sig. = 0,793 > 0,05	Sig. = 0,717 > 0,05

Kết quả kiểm định so sánh nồng độ C5:1 theo độ tuổi của bệnh nhân có Sig. = 0,793 > 0,05 (Chấp nhận giải thuyết H₀). Không có sự khác biệt về nồng độ C5:1 theo tuổi của bệnh nhân.

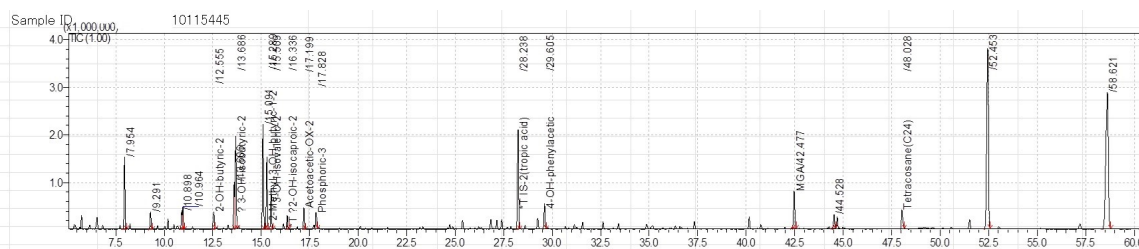
Kết quả kiểm định so sánh nồng độ C5:OH theo độ tuổi của bệnh nhân có Sig. = 0,717 > 0,05 (Chấp nhận giải thuyết H₀). Không có sự khác biệt về nồng độ C5:OH theo tuổi của bệnh nhân.

3. Đặc điểm acid hữu cơ niệu sử dụng kĩ thuật sắc kí khí ghép nối khối phổ (GC/MS) của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase

Bảng 4. Kết quả phân tích acid hữu cơ niệu của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase

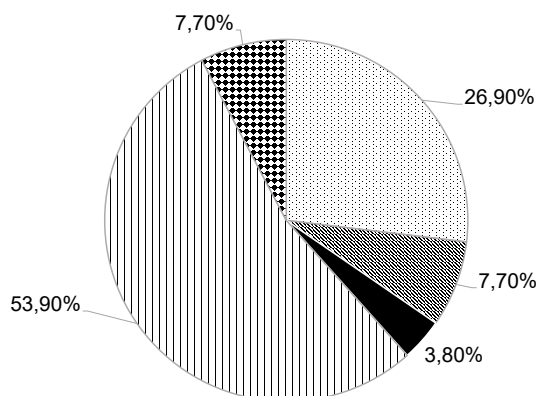
Chỉ số	Số lượng bệnh nhân tăng bài tiết (n)	Tỷ lệ bệnh nhân tăng bài tiết (%)
2-methylacetoacetic (2MAA)	6	23,1
2-methyl-3-OH-butyric (2M3HB)	23	88,4
Tiglylglycin (TIG)	13	50,0

2M3HB tăng ở hầu hết bệnh nhân (23/26), bệnh nhân nhất (6/23).
TIG tăng ở 13/26 bệnh nhân, 2MAA tăng ở ít



Hình 1. Kết quả sắc kí đồ acid niệu của một bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase

2-methyl-3-hydroxy-butyrat có thời gian lưu 27,140 và 27,397 phút.
là 15,287 phút; Tiglylglycin có thời gian lưu là



- Bệnh nhân tăng acid hữu cơ niệu, không có dữ liệu acylcarnitin
- ▨ Bệnh nhân tăng acid hữu cơ niệu, tăng acylcarnitin C5:OH
- Bệnh nhân tăng acid hữu cơ niệu, tăng acylcarnitin C5:1
- ▨ Bệnh nhân tăng acid hữu cơ niệu, tăng acylcarnitin C5:OH và C5:1
- ▨ Bệnh nhân tăng acid hữu cơ niệu, không tăng acylcarnitin C5:OH và C5:1

Biểu đồ 1. Kết quả phân tích tình trạng tăng acid hữu cơ niệu 2M3HB, TIG, 2MAA và acylcarnitin C5:OH; C5:1 của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase

Trong số 26 bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase có 7 bệnh nhân tăng acid niệu 2M3HB, TIG, 2MAA và không có dữ liệu về acylcarnitin C5:1 và C5:OH; 2/26 bệnh nhân tăng acid hữu cơ niệu và chỉ tăng C5:OH; 1/26 bệnh nhân tăng acid hữu cơ niệu và chỉ tăng C5:1; 14/26 bệnh nhân tăng đồng thời acid hữu cơ niệu và cả 2 chỉ số C5:OH, C5:1 (tương đương chiếm 53,9%); 2/26 bệnh nhân tăng acid hữu cơ niệu và không tăng cả 2 chỉ số C5:OH, C5:1.

Trong đó, số bệnh nhân tăng đồng thời acid hữu cơ niệu và cả 2 chỉ số C5:OH, C5:1 chiếm tỉ lệ lớn nhất với 14/26 bệnh nhân (tương đương chiếm 53,9%).

IV. BÀN LUẬN

1. Đặc điểm sàng lọc acylcarnitin sử dụng khối phổ đôi (MS/MS) của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase

Trong 26 bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 04/2017 đến tháng 01/2023, có 23 bệnh nhân có dữ liệu về acylcarnitin, trong đó nồng độ C5:1 và C5:OH tăng ở hầu hết bệnh nhân, chiếm tỉ lệ lần lượt là 19/23 (82,6%) và 20/23 (87%). Giá trị tăng cao nhất của C5:1 là 0,94 $\mu\text{mol/L}$; thấp nhất là 0,07 $\mu\text{mol/L}$; giá trị trung bình là 0,36 $\mu\text{mol/L}$; tăng gấp từ 1,4 - 10,4 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (khoảng tham chiếu: 0,0 - 0,09 $\mu\text{mol/L}$). Giá trị tăng cao nhất của C5:OH là 1,56 $\mu\text{mol/L}$; thấp nhất là 0,17 $\mu\text{mol/L}$; giá trị trung bình là 0,73 $\mu\text{mol/L}$; tăng gấp từ 1,1 - 3,47 lần giới hạn trên của giá trị bình thường (khoảng tham chiếu: 0,0 - 0,45 $\mu\text{mol/L}$). Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự trên 41 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Trung ương Việt Nam trong khoảng thời gian từ năm 2005 đến 2016, có 38/39 bệnh nhân tăng C5:1 tương đương chiếm 97,4%; có 38/39 bệnh nhân tăng C5:OH

tương đương chiếm 97,4%.⁷ Giá trị tăng cao nhất của C5:1 trong cơ bản là 15,56 $\mu\text{mol/L}$; giá trị trung bình là 0,59 $\mu\text{mol/L}$.⁷ Giá trị tăng cao nhất của C5:OH trong cơ bản là 13,8 $\mu\text{mol/L}$; giá trị trung bình là 1,45 $\mu\text{mol/L}$. Mức độ tăng của C5:1, C5:OH của bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự dao động rất lớn (C5:1: 0,05 - 15,56 $\mu\text{mol/L}$; C5:OH: 0,53 - 13,8 $\mu\text{mol/L}$), trong khi nghiên cứu này ở 30 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Trung ương dao động nhỏ (C5:1: 0,07 - 10,94 $\mu\text{mol/L}$; C5:OH: 0,17 - 1,56 $\mu\text{mol/L}$). Nghiên cứu của Fukao và cộng sự cho biết, ở hầu hết các trung tâm sàng lọc sơ sinh ở Nhật Bản, tiêu chí sàng lọc thiếu hụt T2 là cả C5:1 và C5:OH đều tương ứng tăng lên hơn 0,05 và 1,0 nmol/mL.⁸ Nghiên cứu của Sarah Catharina Grunert và cộng sự trên 32 bệnh nhân mắc bệnh thiếu beta-ketothiolase vào năm 2017, kết quả acylcarnitin trong máu hoặc huyết tương: 15/16 bệnh nhân (94%) cho thấy mức độ acylcarnitin C5:OH tăng lên và 11/14 (78%) có sự gia tăng acylcarnitin C5:1.⁹

Acylcarnitin C5:1 và C5:OH là 2 dấu ấn được sử dụng trong sàng lọc sơ sinh mở rộng bệnh thiếu enzym beta-ketothiolase và dấu ấn C5:OH có giá trị đặc hiệu hơn.⁷ Nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Khánh và cộng sự trên 41 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Trung ương Việt Nam trong khoảng thời gian từ năm 2005 đến 2016, một bệnh nhân có cả hai giá trị C5:1 và C5:OH ở mức bình thường. Nếu có sàng lọc sơ sinh thì bệnh nhân này cũng sẽ bị bỏ sót và tỉ lệ bỏ sót của bệnh sẽ là 1/41 (2,5%).⁷ Như vậy, vẫn có khả năng bị bỏ sót bệnh thiếu enzym beta-ketothiolase qua sàng lọc sơ sinh.⁷ Trong nghiên cứu này, trong số 23 bệnh nhân thiếu enzym beta-ketothiolase được sàng lọc bằng MS/MS có hai bệnh nhân có cả hai kết quả nồng độ C5:1 và C5:OH ở mức bình thường, trong đó có một bệnh nhân 5 tháng tuổi và một bệnh nhân 2 tuổi. Tuy nhiên, kết quả phân tích acid

hữu cơ niệu của cả hai bệnh nhân thấy có tăng bài tiết 2MAA, 2M3HB, TIG và tăng lượng lớn ceton niệu nên bệnh nhân đã được chẩn đoán thiếu enzym beta-ketothiolase. Như vậy, xét nghiệm sàng lọc bệnh thiếu beta-ketothiolase bằng định lượng nồng độ C5:1 và C5:OH trong máu không đảm bảo độ nhạy 100% ngay cả ở các bệnh nhân có triệu chứng. Việc phân tích acid hữu cơ niệu cần được thực hiện để khẳng định chẩn đoán ở các bệnh nhân sàng lọc dương tính và ở cả những bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ mà kết quả sàng lọc không bất thường.

Sử dụng phương pháp kiểm định One Way ANOVA để so sánh nồng độ C5:1 và C5:OH theo giới tính và độ tuổi (bảng 2 và 3) cho thấy giới tính, độ tuổi và nồng độ C5:1, C5:OH là các biến độc lập, tức là nồng độ C5:1 và C5:OH của bệnh nhân không liên quan tới độ tuổi và giới tính.

2. Đặc điểm acid hữu cơ niệu sử dụng kỹ thuật sắc kí khí ghép nối khối phổ (GC/MS) của bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase

Kết quả định lượng acid hữu cơ niệu bằng phương pháp GC/MS thấy 2M3HB tăng ở hầu hết bệnh nhân (23/26), TIG tăng ở 13/26 bệnh nhân, 2MAA tăng ở ít bệnh nhân nhất (6/26). Ở các bệnh nhân tăng 2M3HB, đa số bệnh nhân tăng bài tiết lượng lớn, chiếm 76,9%; ở các bệnh nhân tăng TIG, có 38,5% bệnh nhân tăng bài tiết lượng lớn; đa số bệnh nhân có 2MAA ở mức bình thường (không có trong nước tiểu). Kết quả nghiên cứu cho thấy 2M3HB tăng bài tiết lượng lớn ở hầu hết bệnh nhân và tăng nhiều hơn so với 2MAA, TIG. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Khánh trên 41 bệnh nhân tại Bệnh viện Nhi Trung ương Việt Nam trong khoảng thời gian từ năm 2005 đến 2016 có 7/8 bệnh nhân đều tăng 2MAA, 2M3HB, TIG trong mẫu nước tiểu tươi; không đo được 2MAA ở nước tiểu trên giấy thấm,

33/33 bệnh nhân tăng 2M3HB và TIG.⁷ Kết luận có 97,6% (40/41) bệnh nhân tăng 2M3HB và TIG.⁷ Mức độ tăng của chất 2M3HB là cao nhất (550,78 mol/mol Creatinin), tiếp theo là 2MAA (392,67 mol/mol Creatinin) và cuối cùng là TIG (231,39 mol/mol Creatinin).⁷ Bởi 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.⁷ Kết quả phân tích acid hữu cơ niệu (các chỉ số 2MAA, 2M3HB và TIG) trong nghiên cứu này tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Fukao năm 2001, (nghiên cứu của tác giả Fukao có 100% bệnh nhân tăng 2M3HB và 2MAA, 61% tỉ lệ bệnh nhân tăng TIG).³ Nghiên cứu của Sarah Catharina Grunert và cộng sự trên 32 bệnh nhân mắc bệnh thiếu beta-ketothiolase vào năm 2017, cho kết quả tất cả bệnh nhân (28/28, 100%) cho thấy sự gia tăng đặc trưng của 2M3HB; 26/28 (93%) có tín hiệu TIG tăng cao; 2MAA chỉ được ghi nhận trong nước tiểu của 12/28 bệnh nhân (43%).⁹ Trong nước tiểu, 3- hydroxy-n-butyrat (10/28, 36%), acid 3-hydroxy isovaleric (4/28, 14%) và acetoacetat (4/28, 14%) chỉ được báo cáo ở một số ít người bệnh.⁹

Bệnh nhân được chẩn đoán sớm bệnh bằng xét nghiệm phân tích acid hữu cơ niệu với mẫu hình đặc trưng là tăng 2MAA, 2M3HB, TIG. Trong nghiên cứu của Thadchanamoorthy V, Dayasiri K. vào năm 2022, một trường hợp trẻ sơ sinh 3 tháng tuổi được chẩn đoán sớm bệnh thiếu beta-ketothiolase bởi tình trạng nhiễm toan chuyển hóa nghiêm trọng bao gồm cả 3 hydroxybutyric (3HB) và axit acetoacetic (AcAc) tăng cao và tăng nhẹ 2M3HB, 2MAA và TIG.¹⁰

So sánh kết quả của các nghiên cứu trên, đa phần bệnh nhân thiếu enzym beta-ketothiolase đều có đặc trưng tăng nồng độ 2M3HB rõ rệt, tỉ lệ bệnh nhân tăng nồng độ TIG không cao bằng

2M3HB và mức độ tăng cũng không lớn bằng 2M3HB, nồng độ 2MAA khó quan sát vì 2MAA không bền trên giấy thấm nước tiểu. Giữa các nghiên cứu vẫn có sự khác biệt nhẹ về tỉ lệ biến đổi hoá sinh đặc hiệu giữa các chỉ số acid hữu cơ niệu, giải thích cho vấn đề này có thể do nghiên cứu liên quan đến loại đột biến của gen T2, đột biến mất chức năng hay còn chức năng.⁷ Những bệnh nhân có kiểu gen còn chức năng, khi bị nhiễm toan ceton thường không có triệu chứng hoặc triệu chứng rất nhẹ. Khác với những bệnh nhân có kiểu gen còn chức năng, những bệnh nhân có kiểu gen mất chức năng khi nhiễm toan ceton sẽ có mẫu hình đặc trưng tăng các acid hữu cơ trong nước tiểu và bất thường acylcarnitin trong máu điển hình.⁸

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu hồi cứu 26 bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase thấy rằng:

- Định lượng acylcarnitin máu bằng kỹ thuật khối phổ đôi (MS/MS) có 14/23 bệnh nhân tăng cả 2 chỉ số C5:1 và C5:OH; 1 bệnh nhân chỉ tăng C5:1; 2 bệnh nhân chỉ tăng C5:OH; 2 bệnh nhân không tăng cả 2 chỉ số. Như vậy, xét nghiệm sàng lọc không đảm bảo phát hiện 100% các trường hợp bệnh ngay cả khi có triệu chứng lâm sàng.

- Bệnh nhân thiếu beta-ketothiolase có thể tăng đào thải một, hai hoặc ba chỉ số acid hữu cơ niệu 2M3HB, TIG, 2MAA; trong đó phần lớn số bệnh nhân tăng đào thải 2M3HB với 23/26 bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fukao T, Yamaguchi S, Kano M, et al. Molecular cloning and sequence of the complementary DNA encoding human mitochondrial acetoacetyl-coenzyme A thiolase and study of the variant enzymes in cultured fibroblasts from patients with 3-ketothiolase deficiency. *J Clin Invest.* Dec 1990;86(6):2086-

92. doi:10.1172/jci114946

2. Daum RS, Lamm PH, Mamer OA, et al. A "new" disorder of isoleucine catabolism. *Lancet.* Dec 11 1971;2(7737):1289-90. doi:10.1016/s0140-6736(71)90605-2

3. Fukao T. Beta-ketothiolase deficiency. *Orphanet encyclopedia*, September 2001.

4. Fukao T, Zhang GX, Sakura N, et al. The mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase (T2) deficiency in Japanese patients: urinary organic acid and blood acylcarnitine profiles under stable conditions have subtle abnormalities in T2-deficient patients with some residual T2 activity. *J Inherit Metab Dis.* 2003;26(5):423-31. doi:10.1023/a:1025117226051

5. Mak CM, Lee HC, Chan AY, et al. Inborn errors of metabolism and expanded newborn screening: review and update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* Nov 2013;50(6):142-62. doi:10.3109/10408363.2013.847896

6. Nguyen KN, Abdelkreem E, Colombo R, 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.* May 2017;40(3):395-401. doi:10.1007/s10545-017-0026-6

7. Nguyễn Ngọc Khánh. Nghiên cứu kiểu hình, kiểu gen và kết quả điều trị của bệnh nhân thiếu enzym Beta-ketothiolase ở Việt Nam. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội. 2017.

8. Fukao T, Sasai H, Aoyama Y, et al. Recent advances in understanding beta-ketothiolase (mitochondrial acetoacetyl-CoA thiolase, T2) deficiency. *J Hum Genet.* Feb 2019;64(2):99-111. doi:10.1038/s10038-018-0524-x

9. Grünert SC, Schmitt RN, Schlatter SM, et al. Clinical presentation and outcome in a series of 32 patients with 2-methylacetoacetyl-coenzyme A thiolase (MAT) deficiency. *Mol*

Genet Metab. Sep 2017;122(1-2):67-75.
doi:10.1016/j.ymgme.2017.06.012

10. Thadchanamoorthy V, Dayasiri K.
Unexplained Tachypnea and Severe Metabolic

Acidosis in a Three-Month-Old Child: A Rare
Presentation of Beta-Ketothiolase Deficiency.
Cureus. Feb 2022;14(2):e21934. doi:10.7759/
cureus.21934

Summary

BIOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF BETA-KETOTHIOLASE DEFICIENCY PATIENTS

Beta-ketothiolase deficiency is a metabolic disorder caused by mutations in the ACAT1 gene (the T2 gene) located on chromosome 11 (11q22.3-q23). The disease is characterized with episodes of acute ketoacidosis and no clinical symptom between episodes. Mutations in the T2 gene causes disruption of the degradation of isoleucine and ketone in the body. Biochemical tests play an important role in the screening and diagnosis of beta-ketothiolase deficiency. This retrospective and descriptive case series study was carried out to describe the blood acylcarnitine and organic acid urinary characteristics of patients with beta-ketothiolase deficiency. Blood acylcarnitine were measured by Tandem Mass Spectrometry (MS/MS) and analysis of urine organic acids was performed by Gas Chromatography/Mass Spectroscopy (GC/MS). A total of 30 patients with beta-ketothiolase deficiency at the National Children's Hospital from April 2017 to January 2023 were included in this study. The study results showed among 23 patients participating in the screening, 19/23 reported an increase in the concentration of acylcarnitine C5:1, 20/23 increased C5:OH, 18/23 patients increased both C5:1 and C5:OH indexes; 1 patient had only increased C5:1; 2 patients only had increased C5:OH; 2 patients did not increase both indexes. Results of urinary organic acid analysis of 26 patients showed increased concentrations of urinary acid 2MAA (6/26), 2M3HB (23/26), TIG (13/26) in patients with beta-ketothiolase deficiency. Blood acylcarnitine measurement by MS/MS could not ensure the sensitivity of 100% in screening beta-ketothiolase deficiency, even in symptomatic patients. The characteristic pattern of urine organic acid with elevated excretion of three metabolites (2MAA, 2M3HB and TIG) were not seen in all study cohort.

Keywords: Beta-ketothiolase deficiency, Tandem Mass Spectrometry (MS/MS), Gas Chromatography/Mass Spectroscopy (GC/MS).