

# ĐẶC ĐIỂM KIỂU HÌNH CỦA CƠN CẤP RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ BẨM SINH CHU TRÌNH URE TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Việt Hùng, Vũ Chí Dũng và Nguyễn Ngọc Khánh<sup>1,✉</sup>

Bệnh viện Nhi Trung ương

Với mục tiêu mô tả đặc điểm kiểu hình của cơn cấp rối loạn chuyển hóa bẩm sinh chu trình ure tại Bệnh viện Nhi Trung ương, nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh hồi cứu và tiến cứu trên 32 bệnh nhân có biểu hiện cơn cấp rối loạn chuyển hóa chu trình ure được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 2014 đến 6/2021. Đặc điểm lâm sàng: tuổi khởi phát trung bình là 25 tháng (3 ngày - 18 tháng), các biểu hiện của hội chứng não cấp với nôn (81,3%), bỏ bú (75%), giảm tri giác (71,9%), co giật (15,6%). Đặc điểm cận lâm sàng: tăng amoniac máu mức độ vừa (65,6%) với giá trị trung bình 402  $\mu\text{mol/l}$  ((184 - 1304  $\mu\text{mol/l}$ ), tăng men gan (70%), giảm thời gian prothrombin (86,4%). Đa số bệnh nhân có cơn cấp đầu tiên nặng với 95% bệnh nhân tăng lactat máu và 33,3% toan chuyển hóa. Kết luận: Cơn cấp rối loạn chuyển hóa chu trình ure có thể gặp ở mọi lứa tuổi với biểu hiện hội chứng não cấp. Xét nghiệm thường quy amoniac máu là cần thiết để tránh chẩn đoán muộn.

**Từ khóa:** Rối loạn chuyển hóa chu trình ure, tăng amoniac máu.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chuyển hóa chu trình ure là một trong những bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh hiếm gặp. Bệnh đặc trưng bởi tình trạng amoniac trong máu tăng cao do thiếu hụt các enzym cần thiết trong quá trình chuyển hóa ure.<sup>1</sup>

Tỉ lệ mắc bệnh trên thế giới là khoảng 1/35.000 - 1/50.000 trẻ sơ sinh sống. Tại Việt Nam chưa có thống kê trên toàn quốc.<sup>2</sup> Theo nghiên cứu của Uchino và cộng sự,<sup>3</sup> tại Nhật Bản tỷ lệ mắc là 1/50.000 trẻ sơ sinh sống. Trường hợp bệnh đầu tiên được chẩn đoán rối loạn chuyển hóa chu trình ure năm 2004 tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Cơn cấp mất bù thường khởi phát do nhiễm

trùng, sốt, ăn quá nhiều đạm, giảm năng lượng hấp thu... Triệu chứng lâm sàng của cơn cấp mất bù không điển hình có thể nhầm lẫn với các nhóm bệnh có tổn thương não khác với các triệu chứng nôn, li bì, hôn mê, bỏ bú, bất thường trương lực cơ.<sup>4</sup>

Cơn cấp mất bù nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời thì bệnh nhân sẽ có nguy cơ tử vong hoặc để lại di chứng về phát triển tâm thần vận động. Điều trị trong cơn cấp mất bù là giảm nồng độ amoniac máu bằng điều trị các thuốc giảm amoniac máu hoặc lọc máu liên tục.<sup>5</sup>

Việc nghiên cứu cơn cấp mất bù là cơ sở khoa học giúp các bác sỹ lâm sàng tiếp cận chẩn đoán cơn cấp mất bù của bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh chu trình ure và có xử trí thích hợp và nhanh nhất để cứu sống và giảm di chứng cho bệnh nhân. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu mô tả “Đặc điểm kiểu hình của cơn cấp rối loạn

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Khánh,

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: khanhnn@nhp.org.vn

Ngày nhận: 01/09/2021

Ngày được chấp nhận: 08/10/2021

chuyển hoá bẩm sinh chu trình ure tại Bệnh viện Nhi Trung ương”.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị đợt cấp mắt bù tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 4 năm 2010 đến tháng 9 năm 2021.

*Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:* Bệnh nhân rối loạn chuyển hóa chu trình ure theo tiêu chuẩn của Hiệp hội bệnh hiếm thế giới gồm:

- Trẻ sơ sinh có triệu chứng bỏ bú hoặc bú kém, giảm trương lực cơ, suy hô hấp, nôn, co giật, li bì, hôn mê.

- Trẻ bú mẹ hoặc trẻ nhỏ có nhiều đợt nôn, li bì, hôn mê hoặc chậm phát triển tâm thần vận động, rối loạn trương lực cơ.

- Nồng độ amoniac trong máu tăng lên: trên 150  $\mu\text{mol/l}$  ở trẻ sơ sinh và trên 100  $\mu\text{mol/l}$  ở trẻ ngoài giai đoạn sơ sinh.

- Glucose máu và khoảng trống anion bình thường.

- Phân tích acid amin máu và phân tích acid hữu cơ niệu thay đổi tương ứng với các bệnh trong rối loạn chuyển hóa chu trình ure.

- Định lượng hoạt độ enzym và phân tích

gen là xét nghiệm chẩn đoán xác định loại rối loạn chuyển hóa chu trình ure.

*Tiêu chuẩn loại trừ:* Không lựa chọn bệnh nhân vào viện với tình trạng hôn mê sâu Glasgow  $\leq 3$  điểm hoặc tử vong trong 3 giờ đầu nhập viện.

### 2. Phương pháp

*Thiết kế nghiên cứu:* Mô tả một loạt ca bệnh hồi cứu kết hợp tiền cứu.

*Thời gian nghiên cứu:* Từ tháng 4 năm 2010 đến tháng 9 năm 2021.

*Địa điểm nghiên cứu:* Nghiên cứu triển khai tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

*Cỡ mẫu:* 32 bệnh nhân.

*Các biến số nghiên cứu:* Tuổi, giới, tiền sử gia đình, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng.

### 3. Xử lý số liệu

Thuật toán thống kê Y học trung vị, trung bình, độ lệch chuẩn theo phần mềm SPSS 22.0.

### 4. Đạo đức nghiên cứu

Các xét nghiệm trong nghiên cứu là cần thiết để chẩn đoán và cứu chữa cho bệnh nhân. Gia đình bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

Tuổi khởi phát trung vị	Tuổi chẩn đoán trung vị	Tiền sử gia đình có anh/chị em ruột mắc bệnh tương tự	Giới	
			Nam	Nữ
25 (3 ngày - 108 tháng)	24 (3 ngày - 94 tháng)	4/32 (12,5%)	40,6% (13)	59,4% (19)

**Bảng 2. Độ tuổi khởi phát cơn cấp đầu tiên**

	Tuổi khởi phát cơn cấp			
	Sơ sinh	> 1 tháng đến 1 tuổi	> 1 tuổi đến 5 tuổi	Trên 5 tuổi
n	7	3	14	8
Tỷ lệ %	21,9	9,4	43,8	25

Tuổi khởi phát cơn cấp chiếm phần lớn trong độ tuổi từ 1 đến 5 tuổi với 43,8%, sau đó là đến tuổi trên 5 tuổi với 25%.

## 2. Đặc điểm kiểu hình của cơn cấp rối loạn chuyển hoá chu trình ure đầu tiên

**Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng của cơn cấp đầu tiên**

Đặc điểm lâm sàng cơn cấp	n	%	
Nôn	26	81,3	
Bỏ bú/Ăn kém	24	75	
Co giật	5	15,6	
Mệt mỏi	17	51,3	
Giảm/tăng trương lực cơ	3	9,4	
Tri giác	A (tỉnh táo)	9	28,1
	V (đáp ứng với giọng nói)	15	46,9
	P (đáp ứng với đau)	8	25
	U (không đáp ứng)	0	0

Nôn và bỏ bú/kém là các triệu chứng xuất hiện đầu tiên thường gặp nhất chiếm 81,3% và 75%, sau đó là thay đổi tri giác với 71,4%.

Mức độ tăng amoniac máu trung bình với trung vị là 402  $\mu\text{mol/l}$ , cao nhất là 1304  $\mu\text{mol/l}$ . Rối loạn đông máu và tăng men gan là biến đổi xét nghiệm hay gặp sau tăng amoniac máu.

**Bảng 4. Mức độ tăng amoniac của cơn cấp đầu tiên**

Phân loại mức độ tăng amoniac máu	n	%
Tăng nhẹ (150 - 250 $\mu\text{mmo/l}$ )	5	15,6
Tăng vừa (250 - 500 $\mu\text{mol/l}$ )	21	65,6
Tăng cao (500 - 1000 $\mu\text{mol/l}$ )	3	9,4
Tăng rất cao (trên 1000 $\mu\text{mol/l}$ )	3	9,4

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi có 32 bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn chuyển hóa bẩm sinh chu trình ure và có xuất hiện cơn cấp. Độ tuổi xuất hiện cơn cấp đầu tiên hay gặp nhất là > 1 tuổi - 5 tuổi. Đặc điểm cơn cấp đầu tiên có thể gặp ở mọi lứa tuổi từ trẻ vài ngày tuổi cho tới trẻ lớn phù hợp với y văn.<sup>1</sup> Đây là đặc điểm các bác sỹ lưu ý tránh bỏ sót chẩn đoán ở trẻ lớn vì nghĩ rằng bệnh rối loạn chuyển hoá bẩm sinh không khởi phát ở trẻ lớn.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bị bệnh ở 2 giới nam và nữ lần lượt là 40,6% và 59,4%. Kết quả này gần giống với kết quả nghiên cứu của Elena và cộng sự<sup>7</sup> với tỷ lệ nam và nữ lần lượt là 47% và 53%.<sup>6</sup>

32 bệnh nhân đến từ 32 gia đình khác nhau, bố mẹ không cận huyết thống. 4/32 gia đình có 1 - 3 con tử vong trong bệnh cảnh tương tự cơn cấp của trẻ. Đây là một yếu tố giúp bác sỹ lâm sàng tiếp cận chẩn đoán sớm theo hướng rối loạn chuyển hoá bẩm sinh.

Tuổi khởi phát cơn cấp đầu tiên: đa số bệnh nhi khởi phát cơn cấp đầu tiên ở độ tuổi từ 1 tuổi đến 5 tuổi với 45,7%, sau đó là lứa tuổi sơ sinh và trên 5 tuổi với 22,9 %. Năm 2006, Summar và cộng sự<sup>7</sup> đã công bố nghiên cứu trên 260 bệnh nhân được chẩn đoán rối loạn chuyển hóa chu trình ure, trong đó tỷ lệ khởi phát bệnh từ thời kỳ sơ sinh là 34%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của Summar, nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do số lượng bệnh nhân của chúng tôi còn ít. Một nghiên cứu tại Bệnh viện Nhi Trung ương năm 2015 của Nguyễn Thanh Hồng<sup>5</sup> cho thấy tỷ lệ khởi phát ở tuổi sơ sinh là 34%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Điều này cho thấy, việc áp dụng các phương pháp sàng lọc sơ sinh nhóm bệnh rối loạn chuyển hoá chu trình ure sẽ giúp chẩn đoán sớm những bệnh nhân chưa có biểu hiện lâm

sàng từ sơ sinh và trẻ nhỏ làm giảm tỉ lệ tử vong và di chứng do cơn cấp.

Chúng tôi nhận thấy bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thường có biểu hiện bỏ bú/kém ăn (75%), nôn (81,3%) trước và sau đó là mệt mỏi (53,1%), rối loạn tri giác (71,9%). Các cơn cấp của rối loạn chuyển hoá thường xảy ra sau các stress như nhiễm trùng, sang chấn hoặc thiếu năng lượng. Khi trẻ bỏ bú/kém ăn hoặc nôn thì cung cấp năng lượng bằng đường miệng cho trẻ giảm, cơ thể phải chuyển hoá các nguồn năng lượng dự trữ từ glycogen, protein ở cơ và gan, lipid từ mỡ. Do đó một lượng lớn các chất có gốc amin dự trữ trong cơ thể được giải phóng và tạo sản phẩm amoniac máu. Sản phẩm ammoniac không được chuyển hoá trong cơ thể do chu trình ure bị thiếu hụt enzyme chuyển hoá dẫn tới ứ đọng gây tổn thương não. Do đó các bệnh nhân của chúng tôi đã xuất hiện co giật, hôn mê/li bì và giảm/tăng trương lực cơ.<sup>8</sup>

Nghiên cứu có tới 71,9% bệnh nhân rối loạn tri giác khi nhập viện trong đó chủ yếu ở giai đoạn V/P (còn đáp ứng với lời nói/tiếng động). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu năm 2008 của Summar<sup>7</sup> về tỷ lệ xuất hiện triệu chứng lâm sàng của rối loạn chuyển hóa chu trình ure gồm thay đổi tri giác (78%), nôn (30%).

Như vậy, đặc điểm lâm sàng nổi bật của cơn cấp là hội chứng não cấp: bỏ bú/ăn kém, nôn, li bì, co giật và có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi. Do đó, xét nghiệm amoniac máu là xét nghiệm cơ bản cần thiết cho tất cả các bệnh nhân có hội chứng não cấp.

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều xuất hiện cơn cấp khi tăng amoniac máu. Nồng độ amoniac máu lúc vào viện nằm trong khoảng 184  $\mu\text{mol/l}$  đến 1034  $\mu\text{mol/l}$ . Theo phân độ mức tăng amoniac thì mức tăng tập trung chủ yếu vào nhóm tăng vừa (250 - 500  $\mu\text{mol/l}$ ) chiếm 65,6%. Việc tăng amoniac máu mức độ vừa

dẫn đến tổn thương não tương ứng với mức độ giảm tri giác từ V – P/AVPU. Theo kết quả nghiên cứu của Elena và cộng sự<sup>6</sup> năm 2016 tại Tây Ban Nha, nồng độ amoniac trung bình là 289  $\mu\text{mol/l}$ , nồng độ amoniac thấp nhất là 169  $\mu\text{mol/l}$  và nồng độ amoniac cao nhất là 615  $\mu\text{mol/l}$ . Như vậy, có sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi và kết quả của Elena. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể là do các bệnh nhân của chúng tôi đến viện vào giai đoạn muộn hơn của bệnh.

Tăng amoniac máu còn dẫn đến tổn thương các cơ quan khác như gan, biểu hiện trên các xét nghiệm cận lâm sàng có tổn thương tế bào gan, giảm chức năng gan như chức năng đông máu. Tỷ lệ tăng men gan gặp ở 21/30 bệnh nhân, trong đó có những bệnh nhân tăng men gan rất cao trên 1500 UI/l. Giảm chức năng đông máu gặp ở 19/22 bệnh nhân. Trong nghiên cứu của Elena và cộng sự, nồng độ GOT/GPT và thời gian prothrombin ít thay đổi, kết quả này khác với nghiên cứu của chúng tôi. Nguyên nhân cũng có thể là do bệnh nhân của chúng tôi đến viện vào giai đoạn muộn của bệnh

Tăng/giảm bạch cầu gặp ở 66,7% bệnh nhân. Nguyên nhân tăng/giảm bạch cầu thường là do nhiễm trùng, đây cũng là một trong những điều kiện khởi phát cơn cấp. Theo nghiên cứu của Semirana và cộng sự<sup>9</sup> năm 2010, nhiễm trùng là nguyên nhân thường gặp nhất làm khởi phát cơn cấp với 27,3% trường hợp.

Trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi tỷ lệ nhiễm toan chuyển hóa là 33,3%, và tăng lactat là 95,5%. Bệnh nhân có lactat máu tăng trung bình (2 - 6 mmol/l) chiếm 77,3% và mức tăng cao (> 6 mmol/l) chiếm 18,2%. Trong khi đó, các nghiên cứu trên thế giới ít gặp tình trạng nhiễm toan chuyển hóa và tăng lactat trong rối loạn chuyển hóa chu trình ure. Sự khác biệt này có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đến muộn và có nhiễm trùng kèm

theo nên có tình trạng nhiễm toan, lactat. Đây cũng là yếu tố nhiễu làm bác sỹ dễ chẩn đoán nhầm sang nhóm rối loạn chuyển hóa acid hữu cơ/acid béo hoặc ti thể.

Từ các phân tích trên, nếu bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng của hội chứng não cấp và xét nghiệm nổi trội là tăng amoniac máu, tăng men gan và rối loạn đông máu thì nên được làm các xét nghiệm đặc hiệu sắc khí phổ khối đôi, định lượng acid amin máu, acid hữu cơ niệu để khẳng định chẩn đoán xác định.

## V. KẾT LUẬN

Cơn cấp rối loạn chuyển hóa của chu trình ure có thể gặp gặp ở mọi lứa tuổi và triệu chứng biểu hiện của hội chứng não cấp. Việc xét nghiệm thường quy amoniac máu là cần thiết đối với tất cả các bệnh nhân có biểu hiện hội chứng não cấp để tránh chẩn đoán muộn và giảm tỉ lệ tử vong và di chứng.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Batshaw M.L . Inborn errors of urea synthesis. *Ann Neurol*. 1994; 35(2): 133-141.
2. Summar M.L, Koelker S, Freedenberg D et al. The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab*. 2013; 110(1-2): 179-180.
3. Uchino T, Endo F, Matsuda I. Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *J Inherit Metab Dis*. 1998; 21 Suppl 1: 151-159.
4. Haberle J, Boddaert N, Burlina A et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 32.
5. Nguyễn Thị Hồng. Nghiên cứu đặc điểm dịch tễ học lâm sàng và kết quả điều trị bệnh rối loạn chu trình ure ở trẻ em, *Luận văn Thạc sỹ, Đại học Y Hà Nội*. 2015
6. Martin-Hernandez E, Aldamiz-Echevarria L, Castejon-Ponce E et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and

multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 187.

7. Summar M.L, Dobbelaere D, Brusilow S et al. Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21-year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatr.* 2008; 97(10): 1420-1425.

8. Butterworth R.F. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inherit Metab Dis.* 1998; 21 Suppl 1:6-20.

9. Semirana J, Tuchman M, Krivitzy L et al. Establishing a Consortium for the Study of Rare Diseases: The Urea Cycle Disorders Consortium. *Mol Genet Metab.* 2010; 100 Suppl 1: S97 - S105.

## Summary

### PHENOTYPE CHARACTERISTICS OF ACUTE DECOMPENSATED EPISODES OF UREA CYCLE DISORDERS

This study aims to describe the phenotype characteristics of acute decompensated episodes of Urea Cycle Disorder (UCD). A descriptive study was carried out from 2014 to June 2021. A total of 32 children presented an acute episode of UCD at the Vietnam National Children's Hospital was analyzed. Clinical characteristics of the 1st acute episode of 32 patients were: median onset age of 25 months (3 days - 108 months), acute encephalopathy syndrome with vomiting (81.3%), poor feeding (75%), then coma/lethargy (71.9%) and convulsions (15.6%). Biochemical characteristics of the 1st acute crisis were: hyperammonemia (65.6%) with a median of 402  $\mu\text{mol/l}$  (184 - 1304  $\mu\text{mol/l}$ ), increased transaminase (70%), decreased prothrombin time (86.4%). Most of the patients were hospitalized on severe condition with 95% of hyperlactatemia and 33.3% of metabolic acidosis. Conclusion: Acute episodes of UCD could occur at any age with characteristics of acute encephalopathy syndrome. Routine plasma amoniac measurement for all patients with acute encephalopathy is necessary to avoid late diagnosis.

**Keywords:** Urea cycle disorder, hyperammonemia.