

BÁO CÁO CA BỆNH THIẾU HỤT CITRIN - NGUYÊN NHÂN GÂY CHẬM TĂNG CÂN Ở TRẺ NHỮ NHI

Bùi Thị Kim Oanh^{1,2,✉}, Lê Thị Minh Hương^{1,2}
Mai Kiều Anh^{1,2}, Đặng Thị Xuân¹

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

²Trường Khoa học sức khỏe - Đại học VinUni

Thiếu hụt citrin là rối loạn chuyển hóa di truyền hiếm gặp do đột biến gen SLC25A13, di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Biểu hiện sớm thường gặp là ú mật trong gan ở trẻ sơ sinh (NICCD); tuy nhiên, chậm tăng cân có thể là dấu hiệu nổi bật hơn, dẫn đến tiếp cận chẩn đoán muộn. Chúng tôi báo cáo ca trẻ nữ 12 tháng tuổi nhập viện lúc 1,5 tháng tuổi vì chậm tăng cân và thiếu máu. Trẻ sinh đủ tháng, bú mẹ đầy đủ nhưng tăng cân kém. Khám lâm sàng trẻ suy dinh dưỡng, da niêm mạc nhợt, vàng da nhẹ, gan mấp mé bờ sườn. Xét nghiệm cho thấy thiếu máu kèm ferritin tăng cao, tăng nhẹ bilirubin trực tiếp, men gan và rối loạn đông máu nhẹ; sàng lọc sơ sinh bình thường. Xét nghiệm gen phát hiện hai đột biến dị hợp tử kép SLC25A13, xác định chẩn đoán. Can thiệp dinh dưỡng phù hợp giúp cải thiện nhanh lâm sàng, cận lâm sàng và bắt kịp tăng trưởng. Chậm tăng cân và thiếu máu có thể là biểu hiện sớm của NICCD, cần được nhận diện sớm để điều trị kịp thời.

Từ khóa: Thiếu hụt citrin, NICCD chậm tăng cân, vàng da ú mật, SLC25A13.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu hụt citrin là một bệnh di truyền gen lặn, nhiễm sắc thể thường 7q21.3, do đột biến gen SLC25A13 gây ra.¹ Bệnh biểu hiện lâm sàng dưới 3 thể theo từng lứa tuổi: ú mật trong gan ở trẻ sơ sinh do thiếu hụt citrin (NICCD - neonatal intrahepatic cholestasis citrin deficiency), giai đoạn sau NICCD (giai đoạn thích nghi và bù trừ) với suy dinh dưỡng và rối loạn mỡ máu (FTTDCD - failure to thrive and dyslipidemia by citrin deficiency) và thiếu hụt citrin ở tuổi vị thành niên và trưởng thành (AACD) trước đây gọi là tăng citruline máu type 2 (CTLN2).^{2,3}

Thiếu hụt citrin gặp nhiều hơn ở các nước vùng Đông Á, đặc biệt là Nhật Bản và Trung Quốc.⁴ Ở Châu Á, tỷ lệ 1/17.000 trẻ sinh ra.⁵

Tần suất mang gen SLC25A13 ước tính 1/47 - 1/67 ở Trung Quốc; 1/57 ở Đài Loan, 1/31 ở Việt Nam, 1/41 Singapore, 1/90 ở Thái Lan, 1/69 - 1/74 ở Nhật Bản và 1/112 ở Hàn Quốc.⁵ Gần đây, số ca bệnh thiếu hụt citrin được báo cáo ngày càng tăng hơn ở cả các quốc gia Tây bán cầu và các khu vực khác trên toàn thế giới, tuy nhiên với tần suất thấp hơn.^{4,6}

Citrin là một protein nằm ở màng trong ty thể, có mặt nhiều ở tế bào gan và các tạng khác như thận, tụy và tim, là chất mang aspartate - glutamate (aspartate - glutamate carrier), có vai trò quan trọng trong việc vận chuyển aspartate từ ty thể trao đổi với glutamat ngoài bào tương, đưa NADH⁺ từ bào tương vào ty thể, giúp cân bằng tỷ số NADH/NAD⁺ ở bào tương và trong ty thể, để sản xuất năng lượng ATP (adenosine triphosphat) qua con đường phosphoryl oxy hóa, cung cấp năng lượng cho tế bào gan hoạt động.⁷ Thiếu hụt Citrin gây rối loạn chu trình

Tác giả liên hệ: Bùi Thị Kim Oanh

Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

Email: oanhbtk@gmail.com

Ngày nhận: 12/01/2026

Ngày được chấp nhận: 23/02/2026

malate - aspartate, suy giảm chu trình acid citric (TCA), chu trình ure, dẫn tới giảm sản xuất năng lượng và chuyển hóa. Thiếu hụt năng lượng trong tế bào gan là cơ chế bệnh sinh quan trọng nhất của bệnh thiếu hụt citrin, góp phần gây rối loạn chức năng gan, chậm phát triển thể chất và các vấn đề về dinh dưỡng khác.⁷

Suy dinh dưỡng (Failure to thrive) là một tình trạng bệnh khá phổ biến trong nhi khoa.⁸ Nhiều nghiên cứu gần đây cho thấy, nguyên nhân gây suy dinh dưỡng ở trẻ em thường do thiếu năng lượng đầu vào mà hiếm khi gặp ở các bệnh lý khác.⁸ Thực tế là, nhiều bệnh rối loạn chuyển hóa, trong đó bao gồm thiếu hụt citrin không chỉ biểu hiện tình trạng suy gan, hạ đường huyết, nhiễm toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion, rối loạn mỡ máu... mà còn gây ra chậm phát triển thể chất và suy dinh dưỡng ở trẻ.

Chiến lược điều trị thiếu hụt citrin ở trẻ sơ sinh và bú mẹ chủ yếu là điều chỉnh chế độ ăn gồm sữa công thức không có đường lactose, chế độ ăn bổ sung giảm carbohydrat với tỷ lệ Protein: Lipid: Carbohydrat (PLC) là 15 - 25%; 40 - 50%; 30 - 40% thay vì PLC: 10 - 15%; 25 - 35%; 50 - 60% ở trẻ bình thường và bổ sung thêm dầu MCT (medium chain triglycerid).⁹ MCT được hấp thu trực tiếp không phụ thuộc vào acid mật, trải qua quá trình beta oxi hóa để cung cấp nhanh năng lượng cho tế bào, thúc đẩy quá trình tổng hợp lipid và tổng hợp đường mới, phục hồi tỷ suất NAD⁺/NADH trong bào tương, biến nó thành cách điều trị nhanh để làm giảm tình trạng thiếu năng lượng, cải thiện kết quả điều trị và tăng trưởng.⁹

Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo 1 ca bệnh có triệu chứng nổi bật là chậm tăng cân và thiếu máu, nguyên nhân xác định là do đột biến gen gây thiếu hụt citrin mà không phải các nguyên nhân thông thường khác. Mục tiêu giúp các bác sỹ Nhi khoa có thể định hướng và tiếp

cận sớm 1 nguyên nhân gây chậm tăng cân hiếm gặp nhưng có thể điều trị được và mang lại kết quả điều trị xuất sắc.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ nữ 12 tháng tuổi, con thứ 2, đẻ mổ, đủ tháng, cân nặng lúc sinh 2,8 kg. Trẻ được ăn sữa mẹ hoàn toàn trong 1 tháng đầu sau sinh, bú tốt, không nôn trớ nhưng tăng cân ít, 300 gr/tháng. Từ tháng thứ 2, ngoài sữa mẹ, trẻ được bổ sung thêm sữa công thức thông thường cho trẻ 0 - 12 tháng tuổi (Enfamil Enspise) 80 ml/bữa, nhưng tốc độ tăng cân không thay đổi 300 gram/tháng. Lúc 1,5 tháng tuổi, mẹ nhận thấy trẻ tăng cân chậm, da xanh, đi ngoài phân vàng nhạt nên đã đưa trẻ đi khám tại bệnh viện địa phương, được làm xét nghiệm phát hiện thiếu máu nặng và đưa đến khám tại Bệnh viện Vinmec.

Khám lúc vào viện, trẻ nổi bật với tình trạng thiếu máu da xanh, niêm mạc nhợt rờ kèm theo suy dinh dưỡng, cân nặng 3,3 kg (-2,09 SD), chiều dài 50 cm (-2,06 SD), vòng đầu 35,5 cm (-2,62 SD), củng mạc mắt ánh vàng, gan mấp mé bờ sườn mật độ mềm, lách không to, không có xuất huyết dưới da, phân và nước tiểu vàng nhạt.

Xét nghiệm máu bước đầu chỉ ra trẻ có thiếu máu vừa Hb 9,6 g/L, HCT 30,3%, MCV: 91,8 fL, MCHC: 317 g/L. Các xét nghiệm định hướng nguyên nhân thiếu máu như sắt 14,7 μmol/L bình thường, ferritin 1135,3 μg/L tăng cao, tăng bilirubin trực tiếp loại trừ nguyên nhân tan máu. bilirubin toàn phần 118,4 μmol/L, bilirubin trực tiếp 41 μmol/L, đi kèm men gan tăng GOT 114,6 U/L; GPT 45,3 U/L, GGT 289 U/L, ALP 963 U/L. Trẻ được theo dõi và làm thêm các xét nghiệm nhóm chuyển hóa Ferritin tiếp tục tăng 1646,8 μg/L, lactat 5,5 mmol/L; Amoniac 142,1 μg/dL, AFP > 54.000 ng/mL, PT 54%, INR: 1,56; Fib: 1,17 g/L, Albumin: 31,3 g/L, LDH: 384 U/L,

Glucose: 4,7 $\mu\text{mol/L}$, triglycerid 2,18 $\mu\text{mol/L}$, cholesterol 4,72 $\mu\text{mol/L}$. Các xét nghiệm đánh giá nhóm nguyên nhân virus PCR CMV, EBV âm tính, HbsAg: âm tính; HCV Ab: âm tính.

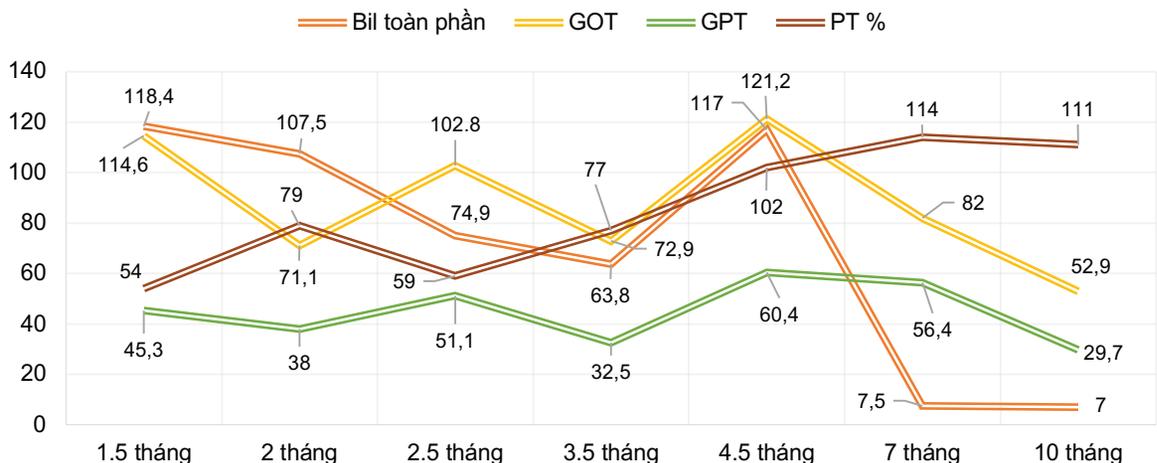
Trẻ có thiếu máu nhưng ferritin tăng cao, alpha FP, lactat và triglycerid đều tăng cao đi kèm rối loạn đông máu giảm tỷ lệ prothrombin, ứ mật trong gan nhẹ, nên nghi ngờ nhóm bệnh lý rối loạn chuyển hóa. Trước đó lúc 1 tháng tuổi, trẻ đã được xét nghiệm sàng lọc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh MS/MS đánh giá một số bệnh rối loạn chuyển hóa acid amin và chu trình ure, kết quả chỉ ra không phát hiện một bất thường nào với Arginin (Arg) 1,34 $\mu\text{mol/L}$, citrulline (Cit) 15,83 $\mu\text{mol/L}$, methionine (Met) 16,03 $\mu\text{mol/L}$; phenylalanin (Phe): 38,89 $\mu\text{mol/L}$; Tyrosin (tyr) 37,87 $\mu\text{mol/L}$. Trẻ được chỉ định làm xét nghiệm gen *G4500* phân tích các đột biến gen liên quan, phát hiện 2 đột biến dị hợp tử kép nằm trên gen *SLC25A13* bao gồm 1 đột biến lệch khung NM_014251.3: c852_855del phân lớp gây bệnh và 1 đột biến sai nghĩa NM_014251.3: c.135G>C, gây bệnh thiếu hụt citrin ở trẻ nhỏ.

Ngay khi định hướng đến căn nguyên rối loạn chuyển hóa, trẻ được điều chỉnh chế độ ăn

với sữa công thức Alphamil Nutramigen, không có đường lactose và công thức đạm thủy phân, ăn theo nhu cầu 120 ml/bữa, bổ sung thêm dầu MCT 1ml/kg/ngày uống cùng với sữa, điều trị hỗ trợ với ursodeoxycholic 20 mg/kg/ngày, các vitamin tan trong dầu A, D, E, K.

Sau 2 tháng thay đổi chế độ ăn, tình trạng vàng da giảm rõ rệt và hết hẳn vàng da lúc 7 tháng tuổi, phân vàng trở lại, cân nặng cải thiện rõ rệt đạt tốc độ tăng cân 500 - 700 gram/tháng, xét nghiệm chức năng gan cải thiện dần theo thời gian với tỷ lệ prothrombin tăng dần và đạt 114%, albumin tăng về mức bình thường, không còn tình trạng thiếu máu, GOT, GPT giảm dần và trở về bình thường lúc 10 tháng tuổi.

Vào thời điểm 4 tháng tuổi, vì điều kiện ở xa trung tâm, trẻ hết sữa Alphamil Nutramigen nên mẹ cho trẻ ăn trở lại sữa công thức bình thường, trẻ xuất hiện tình trạng vàng da tăng trở lại sau 2 tuần với bilirubin 121,2 $\mu\text{mol/L}$ và men gan tăng. Trẻ được khám và đánh giá loại trừ căn nguyên cấp tính mắc phải, tư vấn bà mẹ cho trẻ tuân thủ hoàn toàn uống sữa công thức không chứa đường lactose, bilirubin và men gan sau đó giảm dần và trở về bình thường.

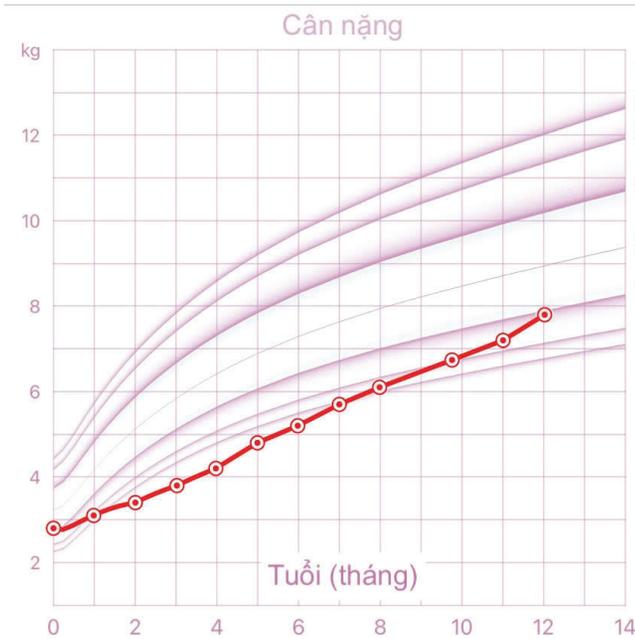


Biểu đồ 1. Diễn biến chỉ số bilirubin và chức năng gan

Từ 6 tháng tuổi, trẻ bắt đầu ăn bổ sung với chế độ ăn giảm carbonhydrat, giàu đạm, giàu mỡ, uống thêm dầu MCT hàng ngày và tiếp tục

ăn sữa không chứa đường lactose 4 bữa/ngày. Các chỉ số xét nghiệm tiếp tục giảm về ngưỡng bình thường và duy trì ổn định.

BIỂU ĐỒ TĂNG TRƯỞNG CÂN NẶNG



Cân nặng

Lúc sinh	2.8 kg	16% >
1m	3.1 kg	1.8% >
2m	3.4 kg	0% >
3m	3.8 kg	0% >
4m	4.2 kg	0% >
5m	4.8 kg	0.1% >
6m	5.2 kg	0.2% >
7m	5.7 kg	0.7% >
8m	6.1 kg	1.4% >
9m 23d	6.74 kg	3.2% >
11m	7.2 kg	5.5% >
1y	7.8 kg	13% >

Biểu đồ 2. Biểu đồ tăng trưởng cân nặng của trẻ

III. BÀN LUẬN

Suy dinh dưỡng là một vấn đề thường gặp trong nhi khoa. Ở hầu hết các ca bệnh, nguyên nhân hay gặp nhất là do thiếu năng lượng đầu vào liên quan đến trẻ lười ăn, biếng ăn, kém hấp thu hoặc thể trạng nhỏ bẩm sinh. Gần đây, các nghiên cứu về bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh đã chỉ ra rằng, nhiều bệnh chuyển hóa gây ra các rối loạn ảnh hưởng trực tiếp đến sự phát triển, tăng trưởng của trẻ dẫn tới chậm tăng cân ngay từ sớm.

Thiếu hụt citrin là một bệnh di truyền, gây

thiếu hụt năng lượng không chỉ cho tế bào gan mà còn các tế bào khác trong cơ thể, vì vậy, ngoài các triệu chứng liên quan đến các quá trình chuyển hóa tại gan bị lỗi như vàng da ứ mật, rối loạn chuyển hóa lipid, con đường phân giải glycogen, con đường tổng hợp lipid mới, tân tạo đường, còn gặp suy dinh dưỡng và chậm phát triển thể chất, đặc biệt ở giai đoạn hậu NICCD.

Bệnh nhân của chúng tôi, được sinh ra từ 1 bà mẹ có thai kì khỏe mạnh, cân nặng khi sinh

hoàn toàn bình thường 2,8 kg. Trẻ sau sinh ăn bú tốt, không nôn, tuy nhiên, trong suốt quá trình 3 tháng đầu sau sinh, tốc độ tăng cân của trẻ lại rất chậm, chỉ 300 gr/1 tháng kèm theo thiếu máu rõ. Vấn đề tiếp cận chẩn đoán ban đầu hoàn toàn tập trung vào triệu chứng chậm tăng cân và thiếu máu, trong khi triệu chứng vàng da ứ mật lại kín đáo, chỉ được nhận ra khi làm xét nghiệm bilirubin toàn phần và gián tiếp để tiếp cận nguyên nhân thiếu máu. Tuy nhiên, chính việc phát hiện trẻ có vàng da ứ mật lại là manh mối quan trọng giúp xác định chẩn đoán và tìm ra nguyên nhân gây chậm tăng cân, thiếu máu ở trẻ. Đây là 1 nguyên nhân hiếm gặp và còn khá lạ với các bác sỹ Nhi khoa, vì vậy ca bệnh này giúp các bác sỹ có cái nhìn toàn diện hơn, tránh bỏ sót chẩn đoán và chuyển bệnh nhân đến đúng chuyên khoa để được can thiệp dinh dưỡng kịp thời và theo dõi lâu dài.

Hồi cứu lại lúc 1 tháng tuổi, trẻ đã được làm xét nghiệm sàng lọc 63 bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh MS/MS, nhưng kết quả chỉ ra các acid amin liên quan đến bệnh thiếu hụt Citrin như arginin, citrulline, tyrosin, phenylalanin, methionine hoàn toàn trong ngưỡng bình thường thay vì tăng cao, chính vì vậy bệnh chưa được nhận ra từ sớm. Theo 1 nghiên cứu của Ohura et al, 2007, trong số 75 bệnh nhân chẩn đoán thiếu hụt citrin có vàng da ứ mật, chỉ 40% số ca NICCD được phát hiện dựa trên sàng lọc sơ sinh vào ngày thứ 5 sau đẻ, với biểu hiện tăng arginin, citrulline, tyrosine, phenylalanin, methionine. Còn lại 60% số ca được chẩn đoán xác định dựa trên theo dõi bệnh nhân có tình trạng vàng da ứ mật sau này.¹⁰ Điều đó cho thấy, xét nghiệm sàng lọc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh có độ nhạy thấp và dễ bỏ sót chẩn đoán.

Xét nghiệm gen tìm đột biến *SLC25A13* giúp chẩn đoán xác định thiếu hụt Citrin. Cho đến nay, đã có 651 các biến thể của *SLC25A13* được đăng ký trên cơ sở dữ liệu của ClinVar, trong số

đó 147 biến thể được báo cáo là gây bệnh và có khả năng gây bệnh.¹¹ Trong đó đột biến lệch khung c.852_855del được phân loại vào nhóm gây bệnh theo ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics) là đột biến hay gặp nhất, thường gặp ở nhóm AACD, liên quan đến các triệu chứng nặng như tăng amoniac trong máu và ảnh hưởng đến nhận thức. Đột biến này là 1 alen tần suất gặp > 90% ở các bệnh nhân Việt Nam, 60% Trung Quốc, 30% ở các bệnh nhân từ Nhật Bản, Hàn Quốc.¹² Đột biến c.852_855del được dự đoán gây mất chức năng nặng nề do làm mất cả vùng vận chuyển (carrier domain) và vùng C-terminal.¹¹ Bệnh nhân của chúng tôi, mang 2 đột biến dị hợp tử kép, trong đó 1 đột biến lệch khung c.852_855del, tiên lượng tiến triển thành thể lâm sàng AACD khi trưởng thành. Do đó, cần khuyến cáo cho bệnh nhân và gia đình theo dõi định kỳ và tuân thủ chế độ ăn giảm carbohydrat để tránh diễn tiến thành thể lâm sàng nặng trong tương lai, nguy cơ có triệu chứng não gan trong bệnh cảnh AACD ở người lớn.

Chế độ ăn phù hợp là cực kỳ quan trọng giúp điều trị tình trạng ứ mật ở bệnh nhân NICCD. Tỷ lệ chất đạm, chất béo và carbohydrat (PLC) trong sữa mẹ và sữa công thức thông thường là 6 - 9,5%; 45 - 50%; 40 - 45%, tỷ lệ này là không phù hợp với bệnh nhân NICCD. Việc bổ sung thêm MCT vào sữa là cần thiết để điều trị tình trạng ứ mật ở những bệnh nhân này. Hấp thu MCT từ ruột non không cần phải tạo hạt Micelle và không yêu cầu dịch mật, các acid béo chuỗi trung bình sẽ vào thẳng ty thể mà không cần carnitine, nơi diễn ra phản ứng beta-oxi hóa để tạo năng lượng. Các sản phẩm sữa có chứa MCT có thể cung cấp đủ năng lượng cho cơ thể ngay cả khi có tình trạng ứ mật. Dầu MCT cũng có thể uống cùng sữa mẹ, 1 - 2 ml dầu MCT thêm vào 100 ml sữa mẹ.⁷

Trẻ sau khi được chẩn đoán bệnh thiếu hụt

citrin, được áp dụng chế độ ăn phù hợp với sữa Enfamil Nutramigen không có đường lactose, bổ sung dầu MCT, tình trạng vàng da và thiếu máu cải thiện, tăng cân và bắt kịp dần đà tăng trưởng của 1 trẻ bình thường. Một diễn biến trong quá trình theo dõi chúng tôi nhận thấy, lúc 4 tháng tuổi, khi chức năng gan chưa cải thiện rõ rệt, bệnh nhân quay lại ăn sữa công thức thông thường, chỉ sau 2 tuần tình trạng ứ mật và tổn thương tế bào gan tăng trở lại. Điều này nhấn mạnh vai trò quan trọng của việc tư vấn cho các bà mẹ hiểu biết về bệnh và cần tuân thủ tốt chế độ ăn cho tới khi chức năng gan ổn định hoàn toàn.

Chế độ ăn hàng ngày cũng đặc biệt cần thiết khi trẻ lớn lên. Các bệnh nhân nên được cung cấp đủ năng lượng và dựa trên tỷ suất PFC phù hợp 15 - 25%; 40 - 50%; 30 - 40% thay vì 10 - 15%; 25 - 35%; 50 - 60% ở nhóm trẻ khỏe. Tránh để trẻ nhịn ăn kéo dài vì có thể gây hạ đường huyết do giảm khả năng tạo đường mới. Trẻ bú mẹ và trẻ em cần có thêm các bữa ăn phụ trong ngày vào giữa sáng, chiều và trước ngủ đi kèm 3 bữa ăn chính. Đồng thời, cần thiết giải thích cho nhà trường, thầy cô giáo không buộc trẻ ăn bữa trưa giàu carbohydrat và nhấn mạnh tầm quan trọng của các bữa ăn bổ sung. Một chế độ ăn không phù hợp ở trường có thể làm trẻ đói, mệt mỏi và hạ đường huyết. Khi trẻ có tình trạng hạ đường huyết, tránh sử dụng các thức ăn giàu carbohydrat và thay vào đó là cho trẻ ăn các thức ăn giàu đạm, giàu chất béo như sữa, sôcôla... ngay cả khi có mức đường huyết thấp.⁷ Không ăn các loại hoa quả sấy khô, làm mứt, trái cây đóng hộp. Hạn chế các loại trái cây có nhiều đường như sầu riêng, chuối tiêu, nho, chôm chôm, xoài chín, vải, nhãn, lựu, lê. Lựa chọn các loại trái cây ít đường (< 12,5%), giàu chất xơ như quả bơ, bưởi, ổi, dâu tây, thanh long, vú sữa...

IV. KẾT LUẬN

Chậm tăng cân là triệu chứng có thể gặp sớm ngay ở giai đoạn trẻ sơ sinh và bú mẹ.. Thiếu hụt citrin là một bệnh rối loạn chuyển hóa không chỉ gây vàng da ứ mật sớm mà còn ảnh hưởng rõ rệt đến sự phát triển thể chất của trẻ. Chính vì vậy, việc chẩn đoán sớm, can thiệp chế độ ăn kịp thời là vấn đề mấu chốt, giúp trẻ bắt kịp đà tăng trưởng và chủ động kiểm soát được các biến chứng của bệnh ở giai đoạn trưởng thành. Sàng lọc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh có độ nhạy không cao, tuy nhiên vẫn nên được làm sớm và kết hợp với theo dõi lâm sàng chặt chẽ để tránh bỏ sót chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Neonatal presentation of adult-onset type II citrullinemia. *Hum Genet.* 2001; 108(2): 87-90. doi:10.1007/s004390000448.
2. Vuković T, Kuek LE, Yu B, et al. The therapeutic landscape of citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2024; 47(6): 1157-1174. doi:10.1002/jimd.12768.
3. Tavoulari S, Lacabanne D, Thangaratnarajah C, et al. Pathogenic variants of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier causing citrin deficiency. *Trends Endocrinol Metab.* 2022; 33(8): 539-553. doi:10.1016/j.tem.2022.05.002.
4. Kobayashi K, Bang Lu Y, Xian Li M, et al. Screening of nine SLC25A13 mutations: their frequency in patients with citrin deficiency and high carrier rates in Asian populations. *Mol Genet Metab.* 2003; 80(3): 356-359. doi:10.1016/S1096-7192(03)00140-9.
5. Lu YB, Kobayashi K, Ushikai M, et al. Frequency and distribution in East Asia of 12 mutations identified in the SLC25A13 gene of Japanese patients with citrin deficiency. *J Hum*

- Genet.* 2005; 50(7): 338-346. doi:10.1007/s10038-005-0262-8.
6. Pinto A, Ashmore C, Batzios S, et al. Dietary Management, Clinical Status and Outcome of Patients with Citrin Deficiency in the UK. *Nutrients.* 2020; 12(11): 3313. doi:10.3390/nu12113313.
7. Okano Y, Ohura T, Sakamoto O, et al. Current treatment for citrin deficiency during NICCD and adaptation/compensation stages: Strategy to prevent CTLN2. *Mol Genet Metab.* 2019; 127(3): 175-183. doi:10.1016/j.ymgme.2019.06.004.
8. Ficicioglu C, An Haack K. Failure to Thrive: When to Suspect Inborn Errors of Metabolism. *Pediatrics.* 2009; 124(3): 972-979. doi:10.1542/peds.2008-3724.
9. Hayasaka K. Metabolic basis and treatment of citrin deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2021; 44(1): 110-117. doi:10.1002/jimd.12294.
10. Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD). *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(2): 139-144. doi:10.1007/s10545-007-0506-1.
11. Kido J, Sugawara K, Tavoulari S, et al. Deciphering the Mutational Background in Citrin Deficiency Through a Nationwide Study in Japan and Literature Review. *Hum Mutat.* 2025; 2025: 9326326. doi:10.1155/humu/9326326.
12. Nguyen MHT, Nguyen AHP, Ngo DN, et al. The mutation spectrum of SLC25A13 gene in citrin deficiency: identification of novel mutations in Vietnamese pediatric cohort with neonatal intrahepatic cholestasis. *J Hum Genet.* 2023; 68(5): 305-312. doi:10.1038/s10038-022-01112-2.

Summary

FAILURE TO THRIVE IN AN INFANT CAUSED BY CITRIN DEFICIENCY: A CASE REPORT

Citrin deficiency is a rare inherited metabolic disorder caused by autosomal recessive mutations in the *SLC25A13* gene. The most common early manifestation is neonatal intrahepatic cholestasis due to citrin deficiency (NICCD); however, failure to thrive may be a more prominent early feature, leading to delayed diagnostic evaluation. We report the case of a 12 -month-old female infant admitted at 1.5 months of age due to poor weight gain and anemia. She was born full-term and exclusively breastfed but showed inadequate weight gain. Physical examination revealed failure to thrive, pallor, mild jaundice, and mild hepatomegaly. Laboratory investigations demonstrated anemia with elevated ferritin levels, mild direct hyperbilirubinemia, increased liver enzymes, and mild coagulopathy, while newborn metabolic screening was unremarkable. Genetic analysis identified compound heterozygous mutations in *SLC25A13*, confirming the diagnosis of citrin deficiency. Appropriate dietary intervention resulted in rapid improvement of clinical and laboratory abnormalities, with subsequent catch-up growth. Failure to thrive and anemia may represent early manifestations of NICCD, highlighting the importance of early recognition and timely nutritional management to improve outcomes.

Keywords: Citrin deficiency, NICCD, Failure to thrive, neonatal cholestasis, *SLC25A13*.