

ĐẶC ĐIỂM BIẾN THỂ GEN *MMUT* TRÊN NGƯỜI BỆNH MẮC METHYLMALONIC ACIDEMIA: BÁO CÁO LOẠT CA BỆNH ĐẦU TIÊN Ở VIỆT NAM

Diệp Minh Quang^{1,2}, Vũ Chí Dũng^{1,3}, Nguyễn Ngọc Khánh^{1,3}

Trần Thị Chi Mai^{1,3}, Nguyễn Quý Hoài¹, Nguyễn Ngọc Lan¹

Lê Thị Phương¹, Nguyễn Hoàng Việt¹, Trần Huy Thịnh¹

Ngô Xuân Khoa¹, Nguyễn Hữu Tú¹, Lê Mạnh Đức⁴

Vũ Ngọc Bắc⁵ và Trần Văn Khánh^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Quốc tế Săn Nhi Hải Phòng

³Bệnh viện Nhi Trung ương

⁴Bệnh viện Bưu Điện

⁵Trường Đại học Y Dược Thái Bình

*Methylmalonic acidemia (MMA) thể MMUT là rối loạn chuyển hóa acid hữu cơ di truyền lặn nguy hiểm. Nghiên cứu hồi cứu mô tả 6 ca bệnh MMA chẩn đoán tại Bệnh viện Nhi Trung ương bằng khối phổ đôi (MS/MS), sắc ký khí ghép nối khối phổ (GC/MS), giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) và Sanger. Cả 6 ca bệnh đều nhập viện với nhiễm toan chuyển hóa cấp, không trường hợp nào được phát hiện qua sàng lọc sơ sinh. Tất cả đều tăng propionylcarnitine (C3); năm ca bệnh có bất thường acid hữu cơ niệu. Phân tích di truyền xác định 7 biến thể trên gen *MMUT*, trong đó hai biến thể phổ biến nhất là c.754-2A>G và c.581C>T p.(Pro194Leu), cùng gặp ở 3/6 ca bệnh (50%). Mức độ nặng giảm dần từ nhóm *mut⁰/mut⁰* đến *mut⁰/mut⁻* và *mut⁻/mut⁻*: *mut⁰/mut⁰* liên quan nguy cơ tử vong cao, *mut⁰/mut⁻* thường chậm phát triển thần kinh, *mut⁻/mut⁻* chủ yếu có biến chứng thần kinh tiến triển. Đây là nghiên cứu đầu tiên mô tả phổ biến thể gen *MMUT* ở người Việt Nam, nhấn mạnh sự cần thiết của sàng lọc sơ sinh mở rộng bằng MS/MS, với GC/MS là xét nghiệm xác nhận và NGS để chẩn đoán phân tử.*

Từ khoá: Methylmalonic acidemia, *MMUT*, NGS, nhiễm toan chuyển hóa, sàng lọc sơ sinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Methylmalonic acidemia (MMA) là một trong những rối loạn chuyển hóa acid hữu cơ thuộc nhóm bệnh chuyển hóa bẩm sinh thường gặp nhất, di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, với tần suất ước tính khoảng 1/50.000 trẻ sinh sống tại châu Á.¹⁻³ Tại Việt Nam chưa có báo cáo về tần suất mắc bệnh, hầu hết ca bệnh

MMA chỉ được phát hiện khi đã có triệu chứng nặng do chưa có sàng lọc sơ sinh mở rộng bằng MS/MS trên toàn quốc.^{4,5} Tuy nhiên tính theo tần suất mắc bệnh ở châu Á (1/50.000) thì ước lượng ở Việt Nam có khoảng 2.000 người có thể mắc bệnh MMA và phần lớn chưa được phát hiện. Việc chậm trễ trong chẩn đoán và tiếp cận điều trị tạo ra gánh nặng bệnh tật cho người bệnh và gia đình. Về cơ chế sinh hóa, enzyme methylmalonyl-CoA mutase (MCM) xúc tác bước chuyển đổi L-methylmalonyl-CoA thành succinyl-CoA trong con đường chuyển hóa propionyl-CoA, đưa sản phẩm vào chu

Tác giả liên hệ: Trần Văn Khánh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: tranvankhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 13/06/2026

Ngày được chấp nhận: 30/06/2026

trình Krebs để sinh năng lượng. Khi enzyme này thiếu hụt, methylmalonic acid và các chất chuyển hóa liên quan tích lũy, gây nhiễm toan chuyển hóa, tăng ammonia máu và tổn thương thần kinh.

MMA gồm nhiều phân nhóm di truyền khác nhau như *mut*, *cblA*, *cblB*, *cblC*, *cblD* và các thể liên quan khác. Phương pháp khối phổ đôi (tandem mass spectrometry – MS/MS) trên mẫu máu khô là công cụ sàng lọc đầu tay, cho phép phát hiện tăng propionylcarnitine (C3) và tỷ lệ C3/C2 trong MMA và propionic acidemia (PA). Tuy nhiên, MS/MS có giới hạn cơ bản không thể khắc phục: (i) không thể phân biệt MMA và PA vì cả hai đều gây tăng C3 do rối loạn chuyển hóa propionat; (ii) tỷ lệ dương tính giả đáng kể do thiếu vitamin B12 của mẹ hoặc mẫu máu khô không đạt chất lượng;⁶ (iii) không xác định được phân nhóm di truyền của MMA như *mut*, *cblA*, *cblB*, *cblC*... Sắc ký khí ghép nối khối phổ (GC/MS) phân tích acid hữu cơ niệu là tiêu chuẩn vàng để phân biệt MMA với PA nhờ sự tăng đặc hiệu của methylmalonic acid, tuy nhiên vẫn không phân biệt được các phân nhóm MMA và thời gian trả kết quả thường kéo dài từ 24 – 72 giờ. Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) là công cụ duy nhất có thể: (i) phân biệt chính xác các phân nhóm MMA; (ii) phân nhóm chức năng của thể *mut* định hướng tiên lượng; (iii) cung cấp nền tảng cho chẩn đoán trước sinh và tư vấn di truyền.^{7,8} Thể *mut* là MMA do thiếu hụt methylmalonyl-CoA mutase, gây ra bởi các biến thể gây bệnh trên gen *MMUT*. Thể *mut* được chia thành hai nhóm chức năng là *mut*⁰ với hoạt tính enzym MCM bị mất hoàn toàn và *mut*⁻ với hoạt tính enzym tồn dư ở mức thấp.^{1,8} Các nghiên cứu quốc tế cho thấy phân tích di truyền đặc biệt là giải trình tự gen thế hệ mới hoặc giải trình tự mục tiêu gen *MMUT* có giá trị cao trong xác định căn nguyên phân tử của MMA thể *mut*. Chu và cộng sự phân tích NGS trên 53 người bệnh

MMA phân nhóm *mut* và phát hiện biến thể *MMUT* ở 48 người bệnh, tương ứng khoảng 91%.⁹ Một số nghiên cứu phân tích gen *MMUT* bằng các phương pháp giải trình tự mục tiêu cũng ghi nhận tỷ lệ phát hiện biến thể rất cao trong các nhóm người bệnh đã được xác định nhóm *mut*, dao động từ khoảng 90% đến gần 100%, tùy chiến lược xét nghiệm và tiêu chuẩn chọn bệnh.¹⁰ Forny và cộng sự (2016) mô tả 110 biến thể *MMUT* trên 151 ca bệnh MMA thể *mut*, trong đó nhóm *mut*⁰ và *mut*⁻ có sự khác biệt về hoạt tính chức năng và tuổi khởi phát.¹¹ Tuy nhiên, đến thời điểm nghiên cứu, chưa có công bố nào mô tả biến thể gen *MMUT* tại Việt Nam. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Mô tả đặc điểm biến thể gen *MMUT* ở ca bệnh thể *mut* MMA ở người Việt Nam và bước đầu đánh giá mối liên quan giữa phân nhóm chức năng dự đoán với đặc điểm kiểu hình lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền và Liệu pháp phân tử, Bệnh viện Nhi Trung ương và Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội, từ tháng 7/2023 đến tháng 12/2025. Tiêu chuẩn lựa chọn bao gồm: (1) các ca bệnh biểu hiện lâm sàng gợi ý MMA, tăng C3 trên MS/MS và/hoặc tăng methylmalonic acid trên GC/MS; (2) các ca bệnh sau đó được thực hiện xét nghiệm NGS và các trường hợp mang biến thể ở trạng thái đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép trong gen *MMUT* được đưa vào phân tích đặc điểm kiểu gen và kiểu hình. Tiêu chuẩn loại trừ bao gồm hồ sơ thiếu dữ liệu, chỉ phát hiện một alen bệnh lý, tăng C3 thứ phát hoặc gia đình từ chối tham gia.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: hồi cứu và mô tả loạt

ca bệnh mắc MMA.

Xét nghiệm MS/MS: Phân tích acylcarnitine từ mẫu máu khô (DBS) bằng hệ thống LC-MS/MS Shimadzu LCMS-8040. Xét nghiệm được thực hiện nhằm định lượng propionylcarnitine (C3) và tỷ lệ C3/C2. Ngưỡng cắt sử dụng trong nghiên cứu là $C3 > 4,74 \mu\text{mol/L}$ và $C3/C2 > 0,25$, tuân theo sổ tay khoảng tham chiếu, phiên bản 4, Bệnh viện Nhi Trung ương, thiết lập dựa trên trẻ khỏe mạnh.

Xét nghiệm GC/MS: Phân tích acid hữu cơ niệu bằng hệ thống GCMS-QP2020 (Shimadzu, Nhật Bản). Các chất chỉ điểm chính được khảo sát gồm methylmalonic acid (MMA), 3-hydroxypropionic acid (3-HP) và methylcitrate acid(MCA).

Xét nghiệm di truyền: DNA chiết từ máu ngoại vi bằng QIAamp DNA Blood Midi Kit. Phân tích trình tự gen thể hệ mới được thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương và Trung tâm Nghiên cứu Gen-Protein, Trường Đại học Y Hà Nội. Giải trình tự Sanger được tiến hành trên gia đình ca bệnh M4. Phân loại khả năng gây bệnh của biến thể theo hướng dẫn của ACMG/AMP 2015.¹²

Căn cứ phân loại biến thể: Do nghiên cứu không thực hiện xét nghiệm hoạt tính enzyme MCM hoặc phân tích bù trừ trên nguyên bào sợi, phân loại biến thể được suy luận dựa trên hậu quả phân tử của biến thể, kết hợp với các tiêu chí phân loại chức năng đã được mô tả bởi Willard và Fowler cùng cộng sự, Froese và cộng sự và dữ liệu tiên lượng dài hạn của Hörster và cộng sự.¹³⁻¹⁶ Các biến thể gây mất chức năng, bao gồm biến thể vô nghĩa, biến thể dịch khung và biến thể tại vị trí cắt nối $\pm 1/\pm 2$ ở ranh giới exon-intron, được dự đoán gây mất hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn chức năng

protein. Các biến thể này phù hợp với tiêu chí PVS1 của ACMG/AMP và được xếp vào nhóm đột⁰. Đối với các biến thể sai nghĩa, việc phân nhóm được diễn giải thận trọng dựa trên dữ liệu chức năng hoặc lâm sàng đã công bố, vị trí acid amin trong các vùng cấu trúc/chức năng quan trọng của protein, điểm CADD và các công cụ dự đoán gây hại. Cách phân nhóm này chỉ phản ánh dự đoán từ kiểu gen và không thay thế cho phân loại nhóm đột xác định bằng xét nghiệm đo hoạt tính enzyme hoặc xét nghiệm chuyển hóa propionate trên nguyên bào sợi.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được phê duyệt bởi Hội đồng Đạo đức Nghiên cứu Y sinh học, Trường Đại học Y Hà Nội (số 940/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN, ngày 30/06/2023). Có sự đồng ý tham gia nghiên cứu bằng văn bản của cha mẹ hoặc người giám hộ hợp pháp.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng và sinh hóa

Sáu ca bệnh mang biến thể gen *MMUT* được đưa vào nghiên cứu, gồm 3 nam và 3 nữ. Tuổi khởi phát dao động từ 1 đến 180 ngày (trung vị 4 ngày); trong đó 5/6 ca bệnh (83,3%) thuộc thể sơ sinh. Đáng chú ý, tất cả 6 ca bệnh đều nhập viện trong tình trạng cấp tính của nhiễm toan chuyển hóa và không có trường hợp nào được phát hiện qua sàng lọc sơ sinh mở rộng. Đặc điểm lâm sàng và sinh hóa chi tiết trình bày tại Bảng 1.

Tất cả 6 ca bệnh đều có C3 và C3/C2 tăng trên ngưỡng bình thường. Năm ca bệnh có acid hữu cơ niệu bất thường với MMA, 3-HP và MCA là các chất chỉ điểm chính. Ca bệnh M5 có GC/MS bình thường.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và sinh hóa của 6 ca bệnh

Mã BN	Giới	Tuổi khởi phát (ngày)	Tuổi chẩn đoán (ngày)	Nguyên nhân nhập viện	Triệu chứng lâm sàng	C3 (μmol/L)	C3/C2	GC/MS niệu
M1	Nữ	5	11	Bú kém, li bì	- Bú kém, li bì - Thở nhanh - Tăng NH₃ - Nhiễm toan chuyển hóa - Giảm bạch cầu - Tăng creatinine - Tăng men gan	8,77 ↑	0,80 ↑	↑MMA ↑3-HP ↑3-OH-Val
M2	Nữ	2	11	Bú kém, li bì suy hô hấp	- Bú kém, li bì - Giảm trương lực cơ - Tăng NH₃ - Giảm bạch cầu, thiếu máu - Tăng creatinine	11,13 ↑	1,56 ↑	↑MMA ↑3-HP
M3	Nữ	1	5	Không khóc sau sinh	- Không khóc sau sinh - Giảm trương lực cơ - Li bì, hôn mê - Tăng NH₃ - Nhiễm toan chuyển hóa	44,22 ↑	2,13 ↑	↑MMA ↑3-HP ↑MCA
M4	Nam	2	14	Nôn, li bì, bú kém, sốt, giảm trương lực cơ	- Nôn, li bì, bú kém - Sốt, giảm trương lực cơ - Nhiễm toan chuyển hóa - Giảm bạch cầu, thiếu máu - Tăng men gan	71,54 ↑	0,92 ↑	↑MMA ↑3-HP ↑MCA

Mã BN	Giới	Tuổi khởi phát (ngày)	Tuổi chẩn đoán (ngày)	Nguyên nhân nhập viện	Triệu chứng	lâm sàng	C3 (μmol/L)	C3/C2	GC/MS niệu
M5	Nam	1	6	Vàng da, nhiễm khuẩn sơ sinh	- Vàng da sơ sinh - Bú kém, lì bì - Thở nhanh - Tăng NH₃ - Tăng creatinine		5,14 ↑	0,85 ↑	B ì n h thường
M6	Nam	180	190	Ho, nôn, thở rên, lì bì	- Ho, nôn, thở rên - Li bì, giảm trương lực cơ - Tăng NH₃ - Nhiễm toan chuyển hóa - Tăng creatinine, tăng men gan		6,78 ↑	0,76 ↑	↑MMA ↑3-HP ↑MCA

MMA: methylmalonic acid; 3-HP: 3-hydroxypropionic acid; MCA: methylcitrate acid; 3-OH-Val: 3-hydroxyvaleric acid; ↑: tăng

2. Kết quả xác định biến thể gen *MMUT* bằng giải trình tự gen thế hệ mới

Giải trình tự gen thế hệ mới phát hiện 7 biến thể khác nhau trên gen *MMUT* trên 6 ca bệnh, bao gồm c.91C>T p.(Arg31Ter), c.346G>A p.(Val116Met), c.397G>T p.(Gly133Ter), c.481G>A p.(Gly161Arg), c.581C>T p.(Pro194Leu), c.754-2A>G p.(?) và c.1280G>A p.(Gly427Asp) (Hình 1 và Bảng 2). Tất cả biến thể được phân loại là gây bệnh hoặc có khả năng gây bệnh theo tiêu chuẩn ACMG/AMP 2015.

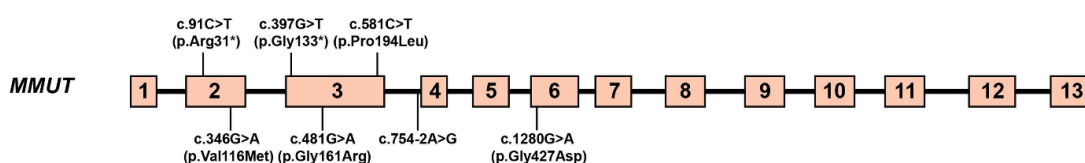
Biến thể sai nghĩa chiếm đa số với 4/7 biến thể (57,1%), tiếp theo là biến thể vô nghĩa chiếm 2/7 biến thể (28,6%), và biến thể vị trí cắt nối chiếm 1/7 biến thể (14,3%). Hai biến thể phổ biến nhất là c.754-2A>G (3/6 ca bệnh, 4/12 alen) và c.581C>T p.(Pro194Leu) (3/6 ca bệnh, 3/12 alen). Năm biến thể còn lại chỉ xuất hiện ở 1 ca bệnh ở dạng dị hợp tử.

Bảng 2. Kết quả phân tích các biến thể gen *MMUT* trên 6 ca bệnh

Mã BN	Biến đổi cDNA	Biến đổi protein	CADD	ClinVar	dbSNP	Phân loại ACMG (tiêu chí)	Phân nhóm chức năng của biến thể	Cơ chế phân tử & căn cứ phân nhóm chức năng mut
M1	c.91C>T	p.(Arg31Ter)	35	P	rs398123278	P (PVS1, PS3, PM2, PM3_rất mạnh, PP4)	mut ⁰ (Xác định ¹¹)	Biến thể vô nghĩa tạo mã kết thúc sớm → mất chức năng protein → PVS1 → mut ⁰
	c.346G>A	p.(Val116Met)	26,5	LP	ID: 3768741	LP (PM2, PM3_mạnh, PP3, PP4)	mut ⁻ (Dự đoán)	Biến thể sai nghĩa, CADD 26,5, dự đoán gây giảm chức năng enzyme → mut ⁻
	c.397G>T	p.(Gly133Ter)	39	P	rs879253828	P (PVS1, PM2, PM3, PP3, PP4)	mut ⁰ (Dự đoán)	Biến thể vô nghĩa tạo mã kết thúc sớm → mất chức năng protein → PVS1 → mut ⁰
M2	c.754-2A>G	p.(?)	33	P	rs1405705785	P (PVS1, PM2, PM3_rất mạnh, PP4)	mut ⁰ (Dự đoán)	Biến thể tại vị trí cắt nối ±2 làm mất vị trí nhận nối AG, dự đoán gây bỏ qua exon và mất chức năng protein → PVS1 → mut ⁰
	c.481G>A	p.(Gly161Arg)	32	P	rs2127420039	P (PS3, PM2, PM3_mạnh, PM5, PP4)	mut ⁻ (Xác định ¹¹)	Biến thể sai nghĩa, CADD ≥ 32, nằm ở vị trí bảo thủ trong vùng TIM barrel, được chứng minh gây giảm chức năng enzyme ¹¹ → mut ⁻
	c.581C>T	p.(Pro194Leu)	33	LP	rs1254433398	P (PM2, PM3_rất mạnh, PP3, PP4)	mut ⁻ (Dự đoán)	Biến thể sai nghĩa, CADD 33, nằm ở vị trí bảo thủ trong vùng TIM barrel, dự đoán gây giảm chức năng enzyme → mut ⁻
M4	c.754-2A>G	p.(?)	33	P	rs1405705785	P (PVS1, PM2, PM3_rất mạnh, PP3, PP4)	mut ⁰ (Dự đoán)	Biến thể tại vị trí cắt nối ±2 làm mất vị trí nhận nối AG, dự đoán gây bỏ qua exon và mất chức năng protein → PVS1 → mut ⁰

Mã BN	Biến đổi cDNA	Biến đổi protein	CADD	ClinVar	dbSNP	Phân loại ACMG (tiêu chí)	Phân nhóm chức năng của biến thể	Cơ chế phân tử & căn cứ phân nhóm chức năng mut
M5	c.581C>T	p.(Pro194Leu)	33	LP	rs1254433398	P (PM2, PM3_ rất mạnh, PP3, PP4)	mut ⁻ (Dự đoán)	Biến thể sai nghĩa, CADD 33, nằm ở vị trí bảo thủ trong vùng TIM barrel, dự đoán gây giảm chức năng enzyme → mut ⁻
	c.1280G>A	p.(Gly427Asp)	31	P	rs753288303	LP (PM2, PM3_ mạnh, PP3, PP4)	mut ⁻ (Dự đoán)	Biến thể sai nghĩa, CADD 31, nằm tại vùng cánh xoắn alpha/vùng gắn cobalamin, dự đoán làm giảm chức năng enzyme → mut ⁻
	c.581C>T	p.(Pro194Leu)	33	LP	rs1254433398	P (PM2, PM3_ rất mạnh, PP3, PP4)	mut ⁻ (Dự đoán)	Biến thể sai nghĩa, CADD 33, nằm ở vị trí bảo thủ trong vùng TIM barrel, dự đoán gây giảm chức năng enzyme → mut ⁻
M6	c.754-2A>G	p.(?)	33	P	rs1405705785	P (PVS1, PM2, PM3_ rất mạnh, PP3, PP4)	mut ⁰ (Dự đoán)	Biến thể tại vị trí cắt nối±2 làm mất vị trí nhận nối AG, dự đoán gây bỏ qua exon và mất chức năng protein → PVS1 → mut ⁰

P: Pathogenic (gây bệnh); LP: Likely Pathogenic (có khả năng gây bệnh); CADD: Combined Annotation Dependent Depletion, điểm dự đoán mức độ gây hại của biến thể; PVS1: bằng chứng mức rất mạnh cho biến thể mất chức năng trong gen có cơ chế gây bệnh đã biết; PS3: bằng chứng mức mạnh, thí nghiệm trong phòng thí nghiệm cho thấy biến thể làm giảm chức năng của protein; PM2: bằng chứng mức hỗ trợ biến thể hiếm hoặc không ghi nhận trong gnomAD; PM3: biến thể gây bệnh được phát hiện ở trạng thái trans ở người bệnh mắc MMA: nếu phát hiện ở 1 ca bệnh mắc MMA thì phân loại là PM3 mức trung bình, nếu phát hiện ở 2-3 ca bệnh mắc MMA thì phân loại PM3 mức mạnh; nếu phát hiện trên 4 ca bệnh MMA thì phân loại là PM3 mức rất mạnh, số lượng ca bệnh của từng biến thể bao gồm ca bệnh trong nghiên cứu và các ca bệnh được báo cáo trên ClinVar; PM5: biến thể sai nghĩa mới tại vị trí amino acid đã có biến thể gây bệnh khác; PP3: bằng chứng mức hỗ trợ, dự đoán gây bệnh bởi các công cụ tin sinh; PP4: kiểu hình lâm sàng và sinh hóa phù hợp với bệnh; NMD: nonsense-mediated mRNA decay, cơ chế phân hủy mRNA do mã kết thúc sớm; PTC: premature termination codon, mã kết thúc sớm; CBD: cobalamin-binding domain, vùng gắn cobalamin; AdoCbl: adenosylcobalamin

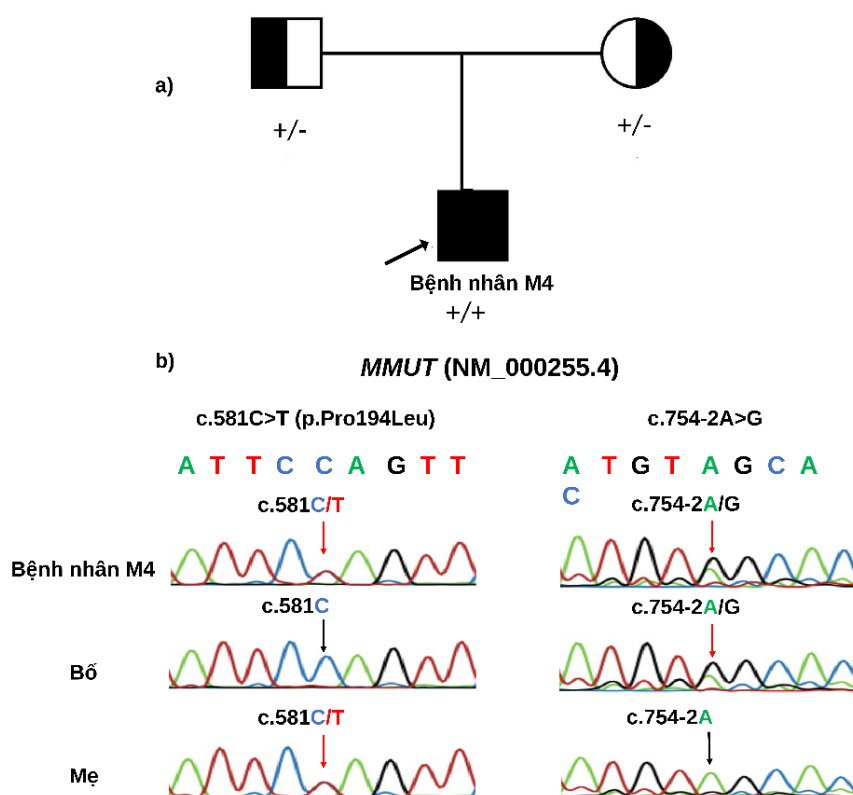


Hình 1. Vị trí của các biến thể trên gen *MMUT*

3. Phân tích di truyền gia đình ca bệnh M4

Trong số các ca bệnh nghiên cứu, ca bệnh M4 (nam, 2 ngày tuổi) mang kiểu gen dị hợp tử kép c.754-2A>G/c.581C>T trên gen *MMUT*, tương ứng với nhóm chức năng mut^0/mut^- . Kết quả giải trình tự Sanger trên bố và mẹ xác

nhận hai biến thể được di truyền từ hai alen khác nhau, phù hợp với cơ chế di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, cụ thể bố mang biến thể c.754-2A>G dị hợp tử (alen mut^0) và mẹ mang biến thể c.581C>T dị hợp tử (alen mut^-) (Hình 2).



Hình 2. Kết quả phân tích biến thể gây bệnh *MMUT* (NM_000255.4):c.754-2A>G và c.581C>T (p.Pro194Leu) trên gia đình ca bệnh M4

(a) Cây phả hệ của gia đình. Kí hiệu (+) là alen mang biến thể gây bệnh; (-) là alen thường. (b), Kết quả giải trình tự Sanger của gia đình người bệnh. Ca bệnh M4 mang kiểu gen dị hợp tử kép. Bố và mẹ mang kiểu gen dị hợp tử

4. Đặc điểm và kết cục lâm sàng theo phân nhóm chức năng biến thể

Bảng 3. Phân nhóm chức năng mut và kết cục lâm sàng của 6 ca bệnh MMUT

Mã BN	Phân nhóm chức năng mut	Bất thường não (CĐHA)	Chậm phát triển thần kinh	Dị tật tim	Tuổi khám cuối (năm)	Đợt tái phát (n)	Kết cục lâm sàng
M2	mut ⁰ /mut ⁰	Không thực hiện (tử vong sớm)	Không đánh giá	PDA luồng thông 2 chiều	0,3	2	Tử vong (3 tháng tuổi)
M6	mut ⁰ /mut ^{0*}	CT: tăng đậm độ đối xứng 2 nhân bào	+	Hẹp nhẹ nhánh ĐMP trái (EF 70%)	0,3	1	Sống; tổn thương não; khởi phát muện bất thường
M1	mut ⁰ /mut ⁻	MRI/EEG không thực hiện	+; DQ 60%	Không	0,5	2	Sống; chậm phát triển tâm thần vận động
M4	mut ⁰ /mut ⁻	MRI/EEG không thực hiện	+; DQ 45–50%	ASD giãn buồng tim phải	3,7	9	Sống; chậm phát triển tâm thần vận động
M3	mut ⁻ /mut ⁻	MRI/EEG không thực hiện	+; DQ 55%	Không	5,0	13	Sống; 13 đợt mất bù/5 năm
M5	mut ⁻ /mut ⁻	MRI: tổn thương đường tháp 2 bên	+	Không	5,6	34	Sống; tổn thương thần kinh tiến triển; 34 đợt/5,6 năm

*: mut⁰/mut⁰ khởi phát muện bất thường (180 ngày); CĐHA: chẩn đoán hình ảnh; DQ: chỉ số phát triển; ĐMP: động mạch phổi; ASD: thông liên nhĩ; PDA: tồn tại ống động mạch; EF: phân số tổng máu; CT: cắt lớp vi tính; MRI: cộng hưởng từ; +: có; -: không

Dựa trên phân nhóm chức năng mut, sáu ca bệnh trong nghiên cứu được phân thành ba nhóm: mut⁰/mut⁰ (n = 2), mut⁰/mut⁻ (n = 2) và mut⁻/mut⁻ (n = 2).

Nhóm mut⁰/mut⁰: Ca bệnh M2 (c.397G>T/ c.754-2A>G dị hợp tử kép) tử vong lúc 3 tháng tuổi sau 2 đợt mất bù chuyển hóa nặng. Ca bệnh M6 mang biến thể c.754-2A>G đồng hợp tử, thuộc nhóm mut⁰/mut⁰ nhưng khởi phát

muện ở 180 ngày. Chụp CT não phát hiện tăng đậm độ đối xứng hai nhân bào đặc trưng tổn thương hoại tử cấp tính đối xứng hai bên nhân đậu (lentiform nucleus), chủ yếu tại nhân bào (putamen).

Nhóm mut⁰/mut⁻: Ca bệnh M1 và M4 đều sống sót nhưng chậm phát triển tâm thần vận động (DQ 45 – 60%). Ca bệnh M4 có C3 cao nhất (71,54 μ mol/L), dị tật ASD giãn buồng

tim phải và trải qua 9 đợt mất bù chuyển hóa trong thời gian theo dõi 3,7 năm. Phân tích phổ hệ xác nhận alen mut^0 (c.754-2A>G) được di truyền từ bố, trong khi alen mut^- (c.581C>T) được di truyền từ mẹ.

Nhóm $\text{mut}^-/\text{mut}^-$: Ca bệnh M3 và M5 không ghi nhận tử vong cấp tính nhưng có số đợt mất bù chuyển hóa cao nhất (trung vị 23,5 đợt; dao động 13 – 34 đợt). Đặc biệt, ca bệnh M5 trải qua 34 đợt mất bù trong 5,6 năm và xuất hiện tổn thương đường tháp hai bên trên MRI não, phù hợp với tổn thương thần kinh tiến triển.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chẩn đoán MMA ở tất cả 6 ca bệnh đều được định hướng từ nhận định lâm sàng kết hợp với các xét nghiệm chuyển hóa theo quy trình tiếp cận từng bước. Bộ ba biểu hiện gồm: (i) khởi phát cấp tính ở trẻ sơ sinh sau một giai đoạn ngắn hoàn toàn bình thường, (ii) bú kém và li bì tiến triển nhanh không giải thích được bằng nhiễm khuẩn, và (iii) toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion kèm tăng ammonia máu, là nhóm dấu hiệu lâm sàng gợi ý mạnh bệnh lý rối loạn chuyển hóa bẩm sinh và được ghi nhận ở 5/6 ca bệnh trong nghiên cứu (ngoại trừ trường hợp M6 khởi phát muộn). Trong bối cảnh chưa triển khai rộng rãi chương trình sàng lọc sơ sinh mở rộng, việc nhận diện sớm các dấu hiệu này có ý nghĩa đặc biệt quan trọng, giúp chỉ định kịp thời xét nghiệm MS/MS ngay trong giai đoạn cấp cứu.¹⁴

Kết quả MS/MS cho thấy tăng propionylcarnitine (C3) và tỷ lệ C3/C2 ở cả 6 ca bệnh, qua đó định hướng nhóm rối loạn chuyển hóa acid hữu cơ trong thời gian ngắn. Tuy nhiên, MS/MS không có khả năng phân biệt giữa MMA và PA, đồng thời nồng độ C3 biến thiên rộng (5,14 – 71,54 $\mu\text{mol/L}$) và không phản ánh trực tiếp mức độ nặng của bệnh. MS/MS dựa trên tăng C3 và tỷ lệ C3/C2 có giá trị định hướng nhóm rối loạn chuyển hóa propionate nhưng

không đủ đặc hiệu để phân biệt MMA với PA và các nguyên nhân thứ phát. Theo hướng dẫn ACT Sheets của ACMG, trẻ có kết quả tăng C3 cần được thực hiện các xét nghiệm khẳng định như phân tích acid hữu cơ niệu, định lượng methylmalonic acid và methylcitric acid (hoặc các xét nghiệm bậc hai tương đương) để xác định chẩn đoán.¹⁷ Xét nghiệm GC/MS acid hữu cơ niệu tiếp theo phát hiện MMA niệu tăng đặc hiệu ở 5/6 ca bệnh, qua đó củng cố mạnh mẽ chẩn đoán MMA và hỗ trợ phân biệt với PA. Ca bệnh M5 là một trường hợp có ý nghĩa về mặt chẩn đoán do biểu hiện lâm sàng và sinh hóa ban đầu gợi ý rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, nhưng kết quả GC/MS không được ghi nhận rõ ràng. Người bệnh nhập viện lúc 5 ngày tuổi trong tình trạng li bì, toan chuyển hóa nặng; xét nghiệm MS/MS cho thấy C3 tăng nhẹ với giá trị 5,14 $\mu\text{mol/L}$, do đó được chẩn đoán theo dõi rối loạn chuyển hóa và điều trị theo phác đồ trong giai đoạn cấp. Mặc dù dữ liệu GC/MS chưa đủ rõ để khẳng định sự tăng methylmalonic acid niệu tại thời điểm đó, kết quả giải trình tự gen phát hiện hai biến thể trên gen *MMUT*, phù hợp với chẩn đoán MMA thể *mut*. Trường hợp này cho thấy trong bối cảnh lâm sàng nghi ngờ, đặc biệt khi có toan chuyển hóa nặng và tăng C3 trên MS/MS, kết quả GC/MS không rõ ràng hoặc không điển hình không nên được sử dụng đơn độc để loại trừ MMA. Việc phối hợp đánh giá lâm sàng, MS/MS, GC/MS lặp lại khi có điều kiện và xét nghiệm di truyền là cần thiết để xác định chẩn đoán ở các trường hợp nghi ngờ.¹⁴

Như vậy, quy trình tiếp cận theo ba bước gồm “nhận định lâm sàng, MS/MS, GC/MS” đóng vai trò nền tảng trong chẩn đoán ban đầu MMA. Tuy nhiên, các phương pháp này chủ yếu cung cấp thông tin về kiểu hình chuyển hóa và chưa đủ để xác định căn nguyên phân tử. Việc bổ sung giải trình tự gen bằng NGS không chỉ giúp khẳng định chẩn đoán xác định mà còn cho phép phân loại kiểu gen, dự đoán nhóm

chức năng $\text{mut}^0/\text{mut}^-$ và đánh giá mối liên quan kiểu gen – kiểu hình, từ đó có ý nghĩa quan trọng đối với tiên lượng bệnh và định hướng theo dõi, điều trị lâu dài cho người bệnh.

Một phát hiện quan trọng của nghiên cứu này là toàn bộ 6 ca bệnh mang biến thể *MMUT* nhập viện trong bối cảnh đột mắt bù cấp tính với nhiễm toan chuyển hóa rõ rệt, không trường hợp nào được phát hiện qua sàng lọc sơ sinh (newborn screening – NBS) do Việt Nam chưa triển khai chương trình NBS mở rộng bằng MS/MS. Hậu quả là khoảng cách trung bình từ khởi phát đến chẩn đoán là 7,7 ngày, trong đó ca bệnh M2 tử vong ở 3 tháng tuổi và các ca bệnh sống sót còn lại đều ghi nhận các mức độ tổn thương thần kinh hoặc chậm phát triển thần kinh khác nhau trong quá trình theo dõi.

Kinh nghiệm từ các quốc gia châu Á đã triển khai sàng lọc sơ sinh mở rộng bằng MS/MS cho thấy chương trình này giúp rút ngắn thời gian chẩn đoán, phát hiện bệnh trước khi có triệu chứng và tạo điều kiện can thiệp sớm. Tại Nhật Bản, chương trình NBS bằng MS/MS được triển khai toàn quốc từ năm 2014 và đã ghi nhận sự cải thiện rõ rệt về tuổi chẩn đoán cũng như kết cục lâm sàng ở các bệnh chuyển hóa bẩm sinh bao gồm MMA.¹⁸ Tại Đài Loan, khảo sát của Niu và cộng sự (2010) trên hơn 3,1 triệu trẻ sơ sinh đã xác nhận khả năng phát hiện MMA cùng nhiều bệnh chuyển hóa bẩm sinh khác trong chương trình NBS mở rộng bằng MS/MS, cải thiện được tuổi chẩn đoán và tạo cơ sở cho can thiệp sớm trước khi xuất hiện tổn thương không hồi phục.¹⁹ Những bằng chứng này cho thấy NBS mở rộng bằng MS/MS có giá trị quan trọng trong phát hiện sớm và cải thiện kết cục ở các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, trong đó có MMA, đặc biệt ở những ca bệnh được phát hiện và điều trị trước khi xuất hiện cơn mất bù nặng.

Nghiên cứu này phát hiện 7 biến thể trên gen *MMUT*. Khi đối chiếu với y văn, một số biến

thể đã được ghi nhận trong các đoàn hệ quốc tế và châu Á, trong khi một số biến thể ít được mô tả hơn. Biến thể c.91C>T p.(Arg31Ter) và c.481G>A p.(Gly161Arg) đã được báo cáo trong đoàn hệ quốc tế của Forny và cộng sự.¹¹ Các biến thể c.91C>T p.(Arg31Ter), c.346G>A p.(Val116Met), c.581C>T p.(Pro194Leu) và c.1280G>A p.(Gly427Asp) cũng được ghi nhận trên người bệnh Trung Quốc của Yu và cộng sự.²⁰ Trong đó, c.1280G>A p.(Gly427Asp) là biến thể được báo cáo nhiều hơn ở quần thể Trung Quốc, đặc biệt Liu và cộng sự ghi nhận đây là một trong các biến thể thường gặp ở nhóm người bệnh miền Nam Trung Quốc.²¹ Ngược lại, c.397G>T p.(Gly133Ter) và c.754-2A>G chưa được ghi nhận là các biến thể phổ biến trong các đoàn hệ lớn tại Nhật Bản hoặc Trung Quốc.^{20,22,23} Các nghiên cứu tại Đông Á cho thấy phổ biến thể gen *MMUT* khác nhau rõ giữa các quần thể: ở Nhật Bản, Sakamoto và cộng sự ghi nhận các biến thể thường gặp gồm p.E117X, c.385+5G>A, p.R369H, p.L494X và p.R727X;²² trong khi tại Trung Quốc, các biến thể thường gặp thường là c.729_730insTT, c.1106G>A, c.323G>A, c.914T>C, c.1663G>A hoặc c.1280G>A tùy đoàn hệ.^{21,23} Trên cơ sở dữ liệu gnomAD v4.1.1, biến thể c.754-2A>G chỉ xuất hiện ở một phụ nữ gốc Nam Á ở trạng thái dị hợp tử và không có trên người Đông Á (https://gnomad.broadinstitute.org/variant/6-49456239-T-A?dataset=gnomad_r4, truy cập vào ngày 22 tháng 6 năm 2026). Do đó, sự xuất hiện lặp lại của c.754-2A>G và c.581C>T trong loạt ca Việt Nam là một quan sát đáng chú ý nhưng chưa đủ để kết luận đây là các biến thể thường gặp ở người Việt Nam; cần nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn để xác định phổ biến thể *MMUT* đặc trưng tại Việt Nam. Phân tích phả hệ gia đình ca bệnh M4 xác nhận rõ quy luật di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, cung cấp cơ sở cho tư vấn di truyền về nguy cơ tái phát (25%) và chẩn đoán trước sinh.²⁴

Trường hợp đặc biệt M6 (c.754-2A>G đồng hợp tử, $\text{mut}^0/\text{mut}^0$, khởi phát 180 ngày) cho thấy mối liên quan giữa kiểu gen và kiểu hình có thể phức tạp hơn dự đoán. Một giả thuyết cơ chế được đặt ra là hiện tượng cắt nối không hoàn toàn có thể tạo một lượng rất nhỏ mRNA bình thường, duy trì hoạt tính enzyme tồn dư và góp phần làm khởi phát muộn; tuy nhiên, đây chỉ là giả thuyết dựa trên y văn, chưa được xác nhận bằng phân tích RNA trên chính ca bệnh này nên không phải là bằng chứng trực tiếp. Tổn thương tăng đậm độ đối xứng nhân bào trên CT phản ánh cơ chế đột quy chuyển hóa đặc trưng do thiếu ATP tại mô não có nhu cầu năng lượng cao.²⁵ Trường hợp M2 là ca bệnh tử vong duy nhất trong nghiên cứu này. Ca bệnh M2 ($\text{mut}^0/\text{mut}^0$) được chẩn đoán ngay trong giai đoạn sơ sinh và được điều trị tích cực, đúng phác đồ trong đợt mất bù đầu tiên (3 ngày sau sinh): lọc máu để kiểm soát tăng amonioc máu nặng (NH_3 đỉnh 816 $\mu\text{g/dL}$), thở máy, vận mạch, kèm điều trị duy trì gồm chế độ ăn hạn chế protein, L-carnitine, vitamin B12, natri benzoat và biotin; nhờ đó trẻ đã vượt qua đợt mất bù sơ sinh rất nặng và được xuất viện trong tình trạng ổn định. Tuy nhiên, trẻ tử vong trong đợt mất bù chuyển hóa cấp thứ hai sau đó, khi có chỉ định nhập viện nhưng gia đình xin đưa trẻ về. Diễn biến này gợi ý kết cục tử vong ở M2 phản ánh chủ yếu mức độ nặng nội tại của kiểu gen $\text{mut}^0/\text{mut}^0$ vốn gây các đợt mất bù tái diễn, đe dọa tính mạng ngay cả khi được chẩn đoán sớm và điều trị đúng cách. Như vậy, việc phân loại kiểu biến thể có thể hỗ trợ phân tầng nguy cơ lâm sàng: $\text{mut}^0/\text{mut}^0$ thường liên quan biểu hiện nặng cần can thiệp cấp cứu tích cực; $\text{mut}^0/\text{mut}^-$ cần dự phòng di chứng thần kinh sớm; và $\text{mut}^-/\text{mut}^-$ cần theo dõi dài hạn nhằm hạn chế tổn thương thần kinh tiến triển.

Hạn chế nghiên cứu

Thứ nhất, cỡ mẫu nhỏ ($n = 6$) là đặc thù

của bệnh hiếm nên không thể ước tính tần suất biến thể trong quần thể cũng như rút ra kết luận thống kê về tương quan kiểu gen – kiểu hình. Thứ hai, nghiên cứu không thực hiện được xét nghiệm đo hoạt tính enzyme MCM hoặc phân tích bù trừ trên nguyên bào sợi do các kỹ thuật này chưa được triển khai tại đơn vị thực hiện nghiên cứu; do đó phân nhóm mut là phân nhóm dự đoán dựa trên hậu quả phân tử của biến thể, chưa được xác nhận bằng chức năng. Thứ ba, giải trình tự Sanger xác nhận phả hệ chỉ được thực hiện cho gia đình ca bệnh M4 do điều kiện mẫu của các gia đình còn lại không đầy đủ; việc mở rộng xác nhận phả hệ cho tất cả gia đình sẽ tăng giá trị cho tư vấn di truyền trong các nghiên cứu tiếp theo.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, NGS xác định biến thể gây bệnh trên gen *MMUT*, từ đó dự đoán phân nhóm chức năng biến thể dựa trên đặc điểm biến thể và các dữ liệu đã được công bố, đồng thời cung cấp cơ sở cho tư vấn di truyền cho ca bệnh và gia đình. Từ kết quả nghiên cứu, có thể đề xuất mô hình chẩn đoán ba tầng cho MMA tại Việt Nam: MS/MS để sàng lọc ban đầu qua tăng C3, GC/MS để xác nhận tăng methylmalonic acid và chẩn đoán phân biệt, và NGS để xác định căn nguyên di truyền cũng như hỗ trợ tiên lượng và tư vấn di truyền. Sự kết hợp của các phương pháp có thể góp phần nâng cao hiệu quả chẩn đoán MMA và các rối loạn chuyển hóa acid hữu cơ tại Việt Nam. Tuy nhiên, do thời gian trả kết quả NGS thường kéo dài 2 – 4 tuần, trong các trường hợp cấp cứu sơ sinh, quyết định điều trị ban đầu vẫn cần dựa trên nhận định lâm sàng cùng các kết quả MS/MS, GC/MS trước khi có kết quả di truyền. Trong bối cảnh nguồn lực y tế Việt Nam, lộ trình phù hợp là ưu tiên triển khai sàng lọc sơ sinh mở rộng bằng MS/MS, sau đó từng bước xây dựng hệ thống xác nhận bằng GC/MS và bổ

sung NGS theo phân tầng.

Lời cảm ơn

Nghiên cứu này được tài trợ bởi Đề tài cấp Nhà nước mã số ĐTĐL.CN.133/21 theo Quyết định số 2173/QĐ-BKHCN ngày 25/8/2021 của Bộ trưởng Bộ Khoa học và Công nghệ. Nhóm tác giả tuyên bố không có xung đột lợi ích liên quan đến nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Forny P, Hörster F, Ballhausen D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: first revision. *J Inherit Metab Dis*. 2021;44(3):566-592. doi:10.1002/jimd.12370.
2. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:130. doi:10.1186/s13023-014-0130-8.
3. Almási T, Guey LT, Lukacs C, et al. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2019;14(1):84. doi:10.1186/s13023-019-1063-z.
4. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;16:5-10. doi:10.1016/j.ymgmr.2018.05.001.
5. Tô Tuyết Mai, Trần Thị Chi Mai. Sàng lọc methylmalonic acidemia và propionic acidemia bằng phương pháp khối phổ đôi: hồi cứu loạt ca bệnh. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024;180(7):350-356. doi:10.52852/tcncyh.v180i7.2445.
6. Grassi B, Tarantino E, Ginocchio VM, et al. False-positive propionylcarnitine on newborn screening: maternal vitamin B12 deficiency. *Ann Clin Biochem*. 2020;57(2):182-186. doi:10.1177/0004563220906776.
7. Yubero D, Brandi N, Ormazabal A, et al. Next generation sequencing for the diagnosis of atypical forms of metabolic diseases. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11:123. doi:10.1186/s13023-016-0508-x.
8. Manoli I, Sloan JL, Venditti CP. Isolated Methylmalonic Acidemia. In: GeneReviews [Internet]. Seattle: University of Washington; 2005 [updated 2022].
9. Chu J, Pupavac M, Watkins D, Tian X, Feng Y, Chen S, Fenter R, Zhang VW, Wang J, Wong LJ, Rosenblatt DS. Next generation sequencing of patients with mut methylmalonic aciduria: validation of somatic cell studies and identification of 16 novel mutations. *Mol Genet Metab*. 2016;118(4):264-271. doi:10.1016/j.ymgme.2016.05.014.
10. Su L, Hu S, Kong X. Application and the limitation of next generation sequencing for the diagnosis of methylmalonic acidemia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2021;38(8):778-782. doi:10.3760/cma.j.cn511374-20200603-00389.
11. Forny P, Schnellmann AS, Buerer C, et al. Molecular genetic characterization of 151 mut-type methylmalonic aciduria patients and identification of 41 novel mutations in MUT. *Hum Mutat*. 2016;37(8):745-754. doi:10.1002/humu.23013.
12. Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the ACMG and AMP. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424. doi:10.1038/gim.2015.30.
13. Willard HF, Rosenberg LE. Inherited methylmalonyl CoA mutase apoenzyme deficiency in human fibroblasts: evidence for

- allelic heterogeneity, genetic compounds, and codominant expression. *J Clin Invest*. 1980;65(3):690-698. doi:10.1172/JCI109715.
14. Fowler B, Leonard JV, Baumgartner MR. Causes of and diagnostic approach to methylmalonic acidurias. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):350-360. doi:10.1007/s10545-008-0839-4.
 15. Forny P, Froese DS, Suormala T, Yue WW, Baumgartner MR. Functional characterization and categorization of missense mutations that cause methylmalonyl-CoA mutase (MUT) deficiency. *Hum Mutat*. 2014;35(12):1449-1458. doi:10.1002/humu.22633.
 16. Hörster F, Baumgartner MR, Viardot C, et al. Long-term outcome in methylmalonic acidurias is influenced by the underlying defect (mut0, mut-, cblA, cblB). *Pediatr Res*. 2007;62(2):225-230. doi:10.1203/PDR.0b013e3180a0325f.
 17. American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Newborn Screening ACT Sheet: Elevated C3 Acylcarnitine (Propionic Acidemia and Methylmalonic Acidemias). Updated September 2022.
 18. Tajima T. Newborn Screening in Japan-2021. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8(1):3. doi:10.3390/ijns8010003.
 19. Niu DM, Chien YH, Chiang CC, et al. Nationwide survey of extended newborn screening by tandem mass spectrometry in Taiwan. *J Inherit Metab Dis*. 2010;33(Suppl 2):S295-305. doi:10.1007/s10545-010-9129-0.
 20. Yu Y, Shuai R, Liang L, Qiu W, Shen L, Wu S, Wei H, Chen Y, Yang C, Xu P, Chen X, Zou H, Feng J, Niu T, Hu H, Ye J, Zhang H, Lu D, Gong Z, Zhan X, Ji W, Gu X, Han L. Different mutations in the MMUT gene are associated with the effect of vitamin B12 in a cohort of 266 Chinese patients with mut-type methylmalonic acidemia: A retrospective study. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(11):e1822. doi:10.1002/mgg3.1822.
 21. Liu MY, Liu TT, Yang YL, et al. Mutation profile of the MUT gene in Chinese methylmalonic aciduria patients. *JIMD Rep*. 2012;6:55-64. doi:10.1007/8904_2011_117.
 22. Sakamoto O, Ohura T, Matsubara Y, Takayanagi M, Tsuchiya S. Mutation and haplotype analyses of the MUT gene in Japanese patients with methylmalonic acidemia. *J Hum Genet*. 2007;52(1):48-55. doi:10.1007/s10038-006-0077-2.
 23. Liang L, Ling S, Yu Y, et al. Evaluation of the clinical, biochemical, genotype and prognosis of mut-type methylmalonic acidemia in 365 Chinese cases. *J Med Genet*. 2024;61(1):8-17. doi:10.1136/jmg-2022-108682.
 24. Manoli I, Venditti CP. Prenatal diagnosis of methylmalonic acidemia: molecular approach and counseling. *Methods Mol Biol*. 2021;2199:347-361. doi:10.1007/978-1-0716-0876-0_23.
 25. Janssen AJ, Evertse JC, Dutrée A, et al. Mild phenotypic expression of methylmalonic acidemia associated with a homozygous splice site mutation in MMUT: evidence for leaky splicing and late-onset presentation. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;24:100610. doi:10.1016/j.ymgmr.2020.100610.

Summary

GENOTYPE SPECTRUM OF THE *MMUT* GENE IN PATIENTS WITH METHYLMALONIC ACIDEMIA

Methylmalonic acidemia (MMA) caused by *MMUT* gene mutations is a severe autosomal recessive disorder of organic acid metabolism. This retrospective case series describes 6 MMA patients diagnosed at Vietnam National Children's Hospital using tandem mass spectrometry (MS/MS), gas chromatography-mass spectrometry (GC/MS), next-generation sequencing (NGS), and Sanger sequencing. All 6 patients were admitted with acute metabolic acidosis; none were identified through newborn screening. All had elevated propionylcarnitine (C3), and five showed abnormal urinary organic acids. Genetic analysis identified 7 variants in the *MMUT* gene, of which the two most common were c.754-2A>G and c.581C>Tp.(Pro194Leu), each occurring in 3/6 patients (50%). Disease severity tended to decrease from the $\text{mut}^0/\text{mut}^0$ group to $\text{mut}^0/\text{mut}^-$ and $\text{mut}^-/\text{mut}^-$ groups: $\text{mut}^0/\text{mut}^0$ was associated with higher mortality risk, $\text{mut}^0/\text{mut}^-$ with neurodevelopmental delay, and $\text{mut}^-/\text{mut}^-$ predominantly with progressive neurological complications. To our knowledge, this is the first study describing the *MMUT* variant spectrum in Vietnamese patients, highlighting the need for expanded newborn screening by MS/MS, with GC/MS as a confirmatory test and NGS as a comprehensive diagnostic platform.

Keywords: Methylmalonic acidemia, *MMUT*, NGS, metabolic acidosis, newborn screening.