



**TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN LÂM SÀNG
VÀ ĐIỀU TRỊ DỊ TẬT BẨM SINH
DO CHUYỂN HOÁ**

(Inborn Errors of Metabolism)

GS. TS. NGUYỄN THU NHẠN
Chủ tịch Hội Nhi khoa Việt Nam

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

- Thành công rực rỡ của thế kỷ XX là tìm ra được kháng sinh và sản xuất hàng loạt vaccin đã cứu sống hàng triệu người trên trái đất.



- Nhưng rồi vẫn còn những đứa trẻ sinh ra và chết ngay hàng loạt trong một số gia đình mà không có chẩn đoán rõ ràng.
- Như vậy ngoài yếu tố môi trường, vi sinh, còn có những gì đe dọa đến sự tồn vong của con người.

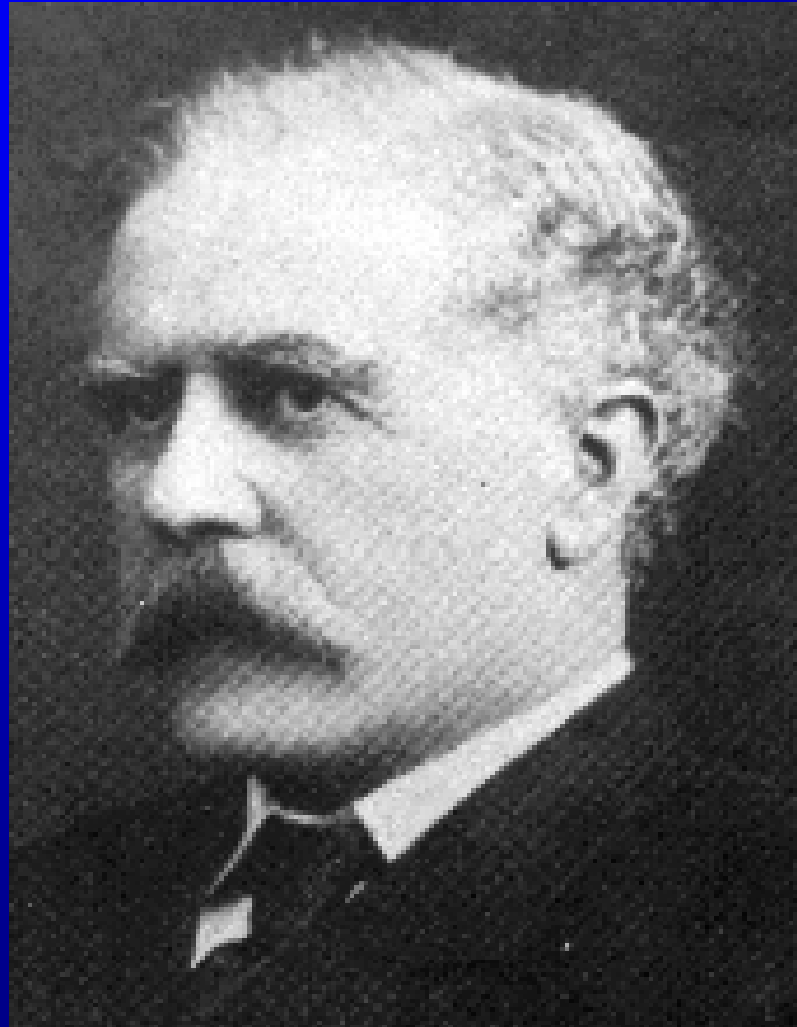


II. KHÁI QUÁT VỀ TỔNG QUAN VÀ LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN

- 1905 : Nhà khoa học A. Garrod là người đầu tiên ngay từ những năm đầu thế kỷ đã đề xuất ra thuật ngữ “Dị tật bẩm sinh do chuyển hoá” (Inborn Errors of Metabolism).



SIR ARCHIBALD EDWARD GARROD (1857-1936)



Sir Archibald Garrod,
around 1910.



- Những khái niệm này đã bị lãng quên ít nhất là 3-4 thập niên. Sau khi đã có những tiến bộ của lĩnh vực di truyền, hoá sinh và các biện pháp kỹ thuật của sắc ký khí, quang phổ khối v.v... mới có điều kiện để chứng minh bản chất di truyền và cấu trúc của nó trong quá trình chuyển hoá vật chất của cơ thể.

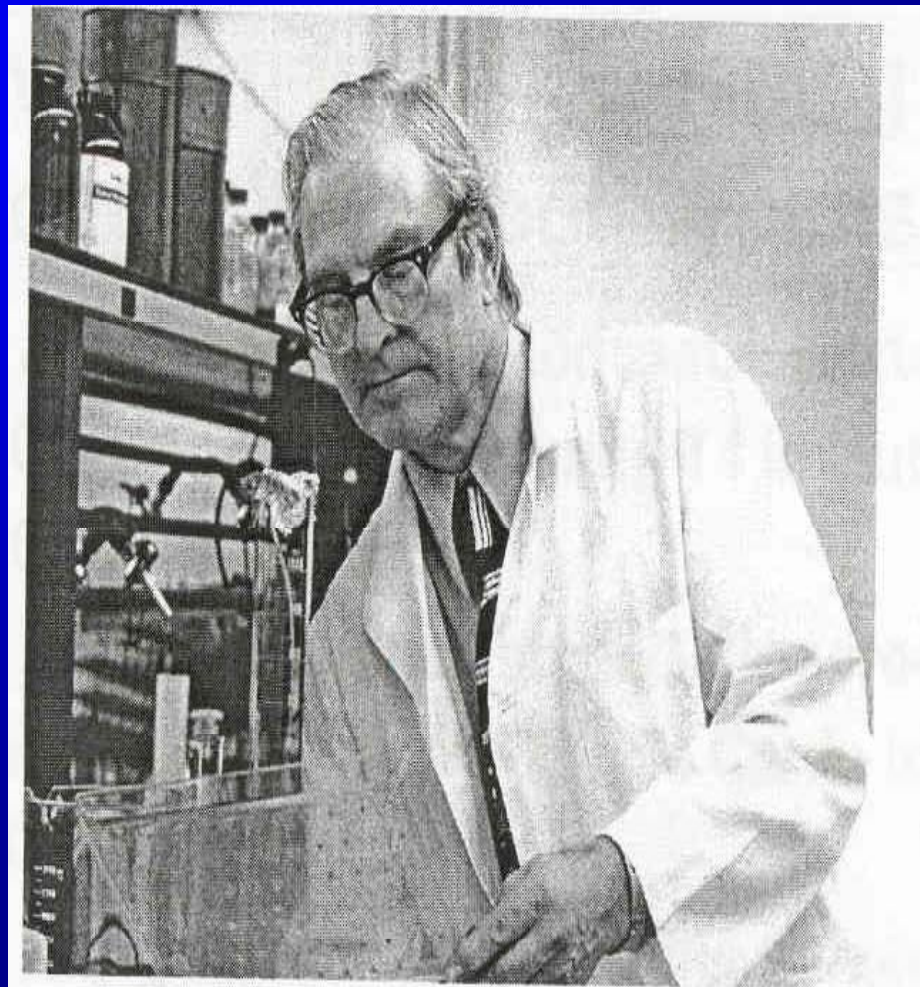


- 1937 : Tìm ra PKU

Do một số các nhà nhi khoa và sản khoa ở Bang Texas Hoa Kỳ đã phát hiện một số trẻ em sinh ra trong một số gia đình đều có những dị tật giống nhau và đề nghị làm xét nghiệm nước tiểu



- 1957-1958 : Tìm ra phương pháp giấy thấm máu giọt.



Footmark of Robert Guthrie



- Từ những năm 70 – 80 đã sử dụng các biện pháp kỹ thuật của sắc ký khí, quang phổ khối



GC/MS và Tandem MS

Sàng lọc RL acid hữu cơ và acid béo

Labo- Học viện Shimane



GC/MS

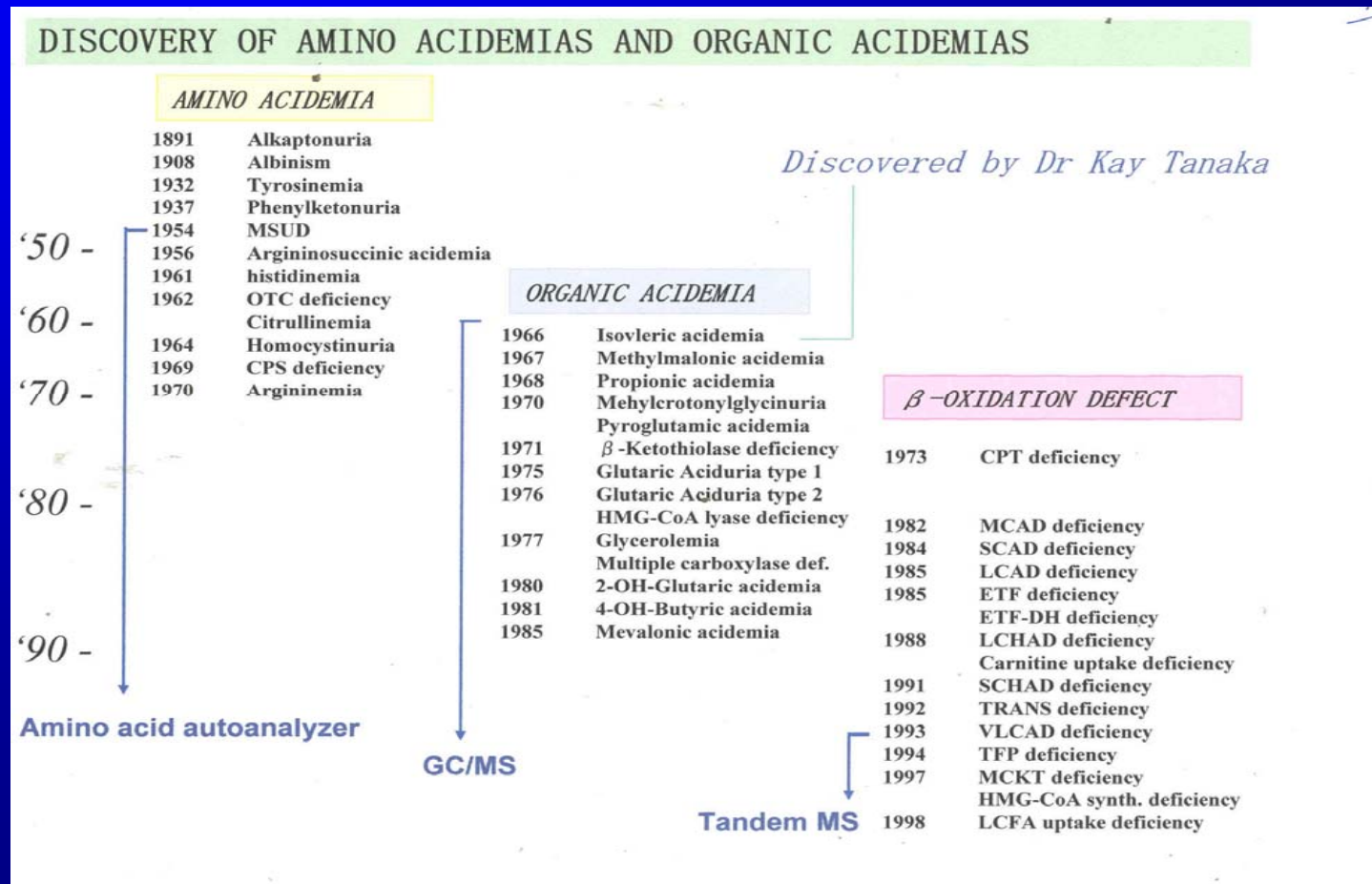
Acid hữu cơ niệu



Tandem MS

**Acylcarnitine, Amino acid
giấy thấm máu**

- Lịch sử phát triển của bệnh rối loạn chuyển hoá trong 1 thế kỷ qua. Đã có trên 500 bệnh được phát hiện và chẩn đoán.



- Đến nay Nhật Bản đã làm kỷ niệm 50 năm thành lập Hội CH-DT (2008).
- Châu Âu năm 2006 đã họp lần thứ 42
- Châu Á năm 2008 họp lần thứ 7
- Việt Nam bắt đầu làm từ năm 2005 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, Nhi đồng I TP Hồ Chí Minh, BV Trẻ em Hải Phòng, khoa Nhi BV Lâm Đồng Đà Lạt.
- Tỷ lệ mắc 10-11% trong số 700 BN có nguy cơ cao tại các khoa Sơ sinh và ICU.



III. BỆNH NGUYÊN – BỆNH SINH

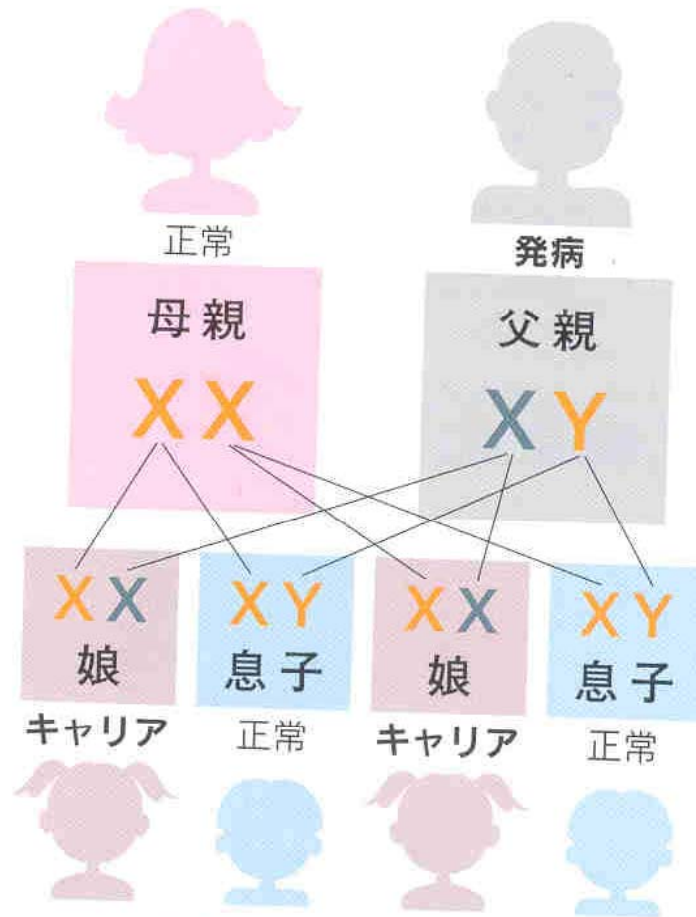
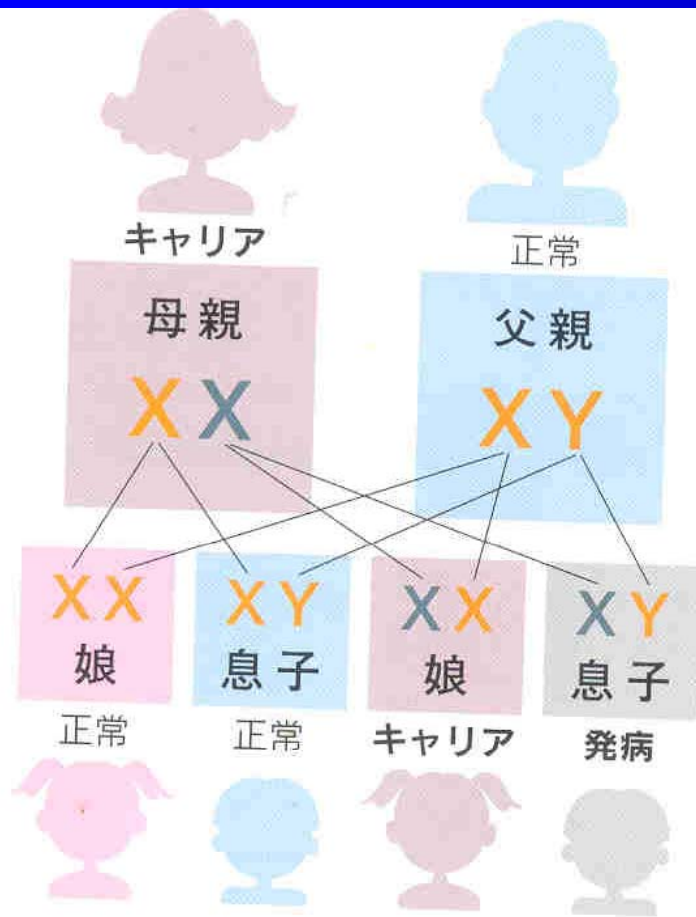
- Rối loạn chuyển hoá là một bệnh di truyền, huyết thống tiềm ẩn với những trường hợp người lành mang gen bệnh nên có ảnh hưởng lớn đến phát triển giống nòi.



- Quy luật di truyền ?

- ✓ Di truyền lặn nhiễm sắc thể thường
- ✓ Liên kết giới tính – X
- ✓ Di truyền trội nhiễm sắc thể thường.
- ✓ Gen của ti thể (di truyền theo mẹ).





記号 X 正常遺伝子
 X 異常劣性遺伝子
 Y 男児をつくる正常遺伝子

NHỮNG LOẠI VẬT CHẤT GÌ TRONG CƠ THỂ BỊ RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ ?

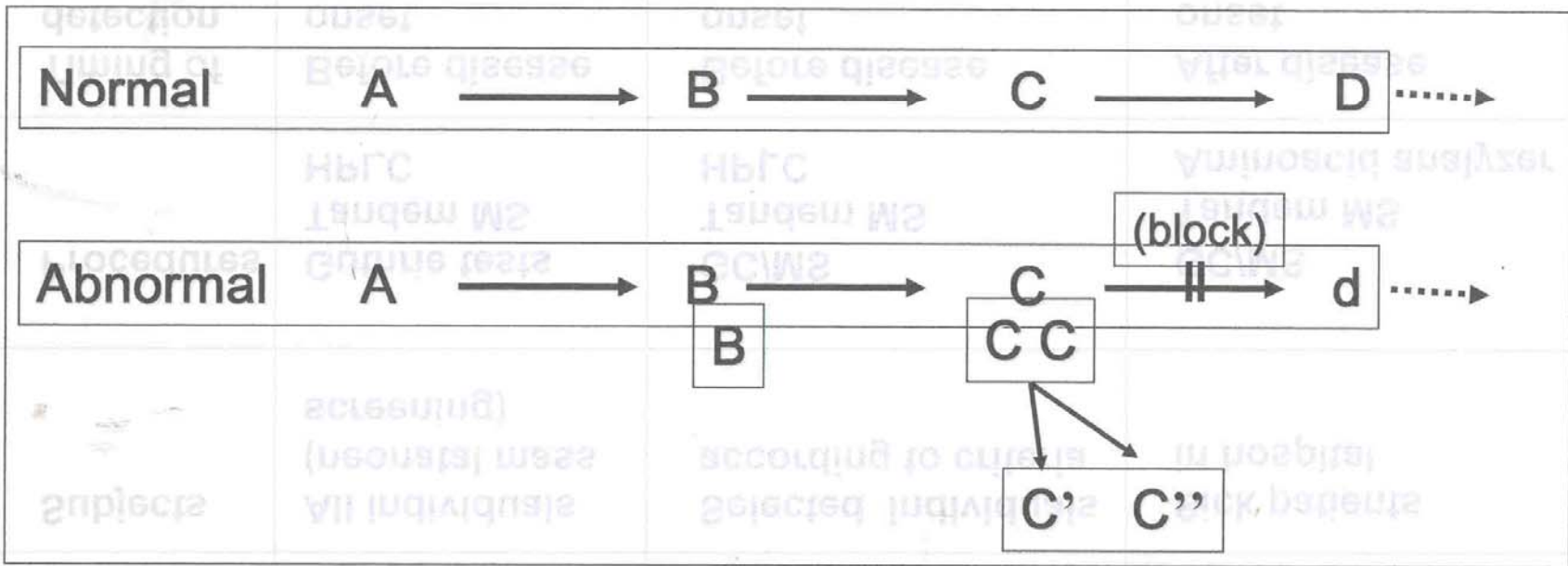
- Thiếu hụt trong chuyển hoá Carbohydrat.
- Thiếu hụt trong chuyển hoá Protein.
- Thiếu hụt trong chuyển hoá Lipid.
- Thiếu hụt trong các con đường chuyển hoá khác (lysosom, Mitochondrial).



CƠ CHẾ BỆNH SINH



Pathophysiology and Biochemical Diagnosis of Inherited Metabolic Disorders (IMD)



Amino acids
Carbohydrates
Fatty acids

Organic acids (C)
Its metabolites
Acylcarnitines ... (C' C'')

Analysis by:
GC/MS or Tandem MS

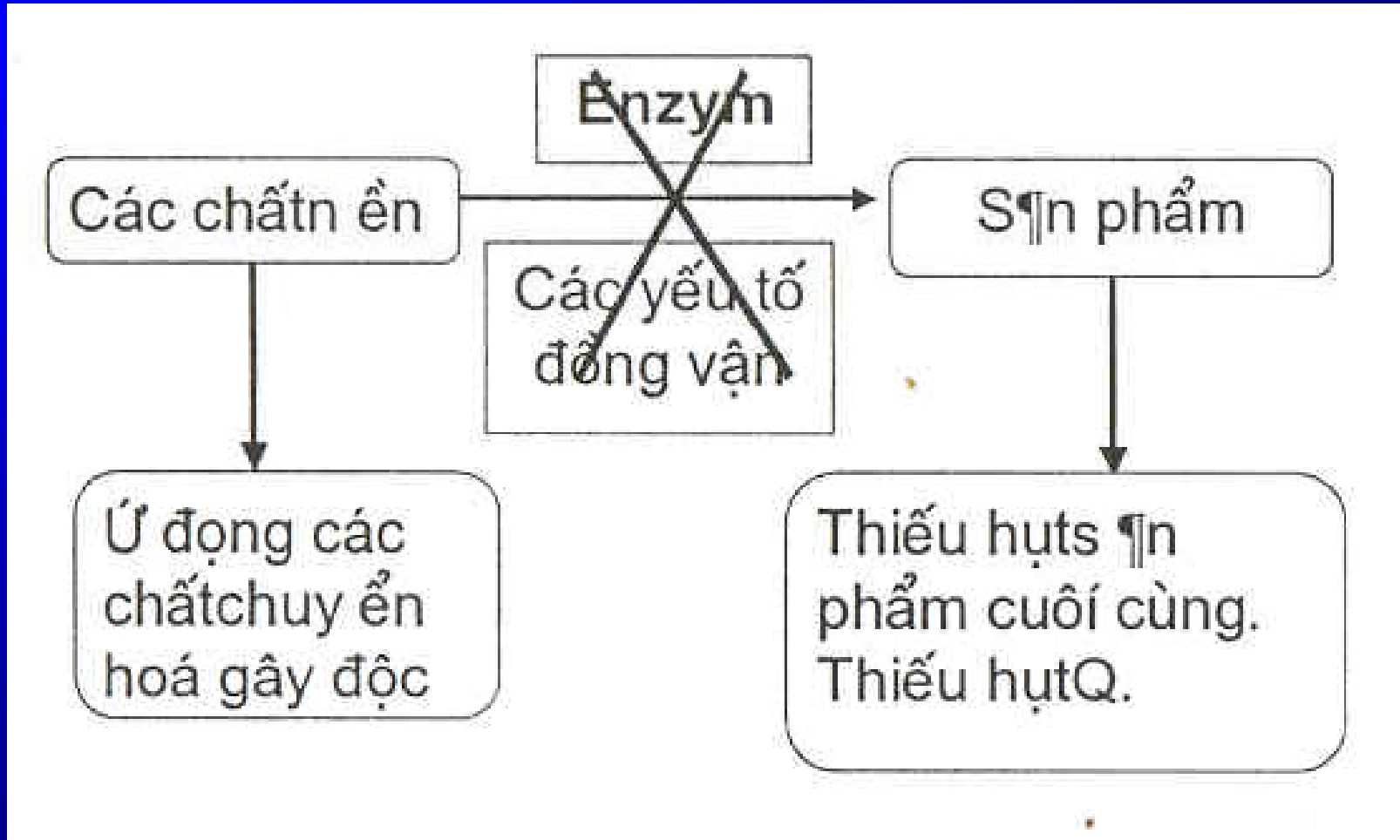
ENZYM

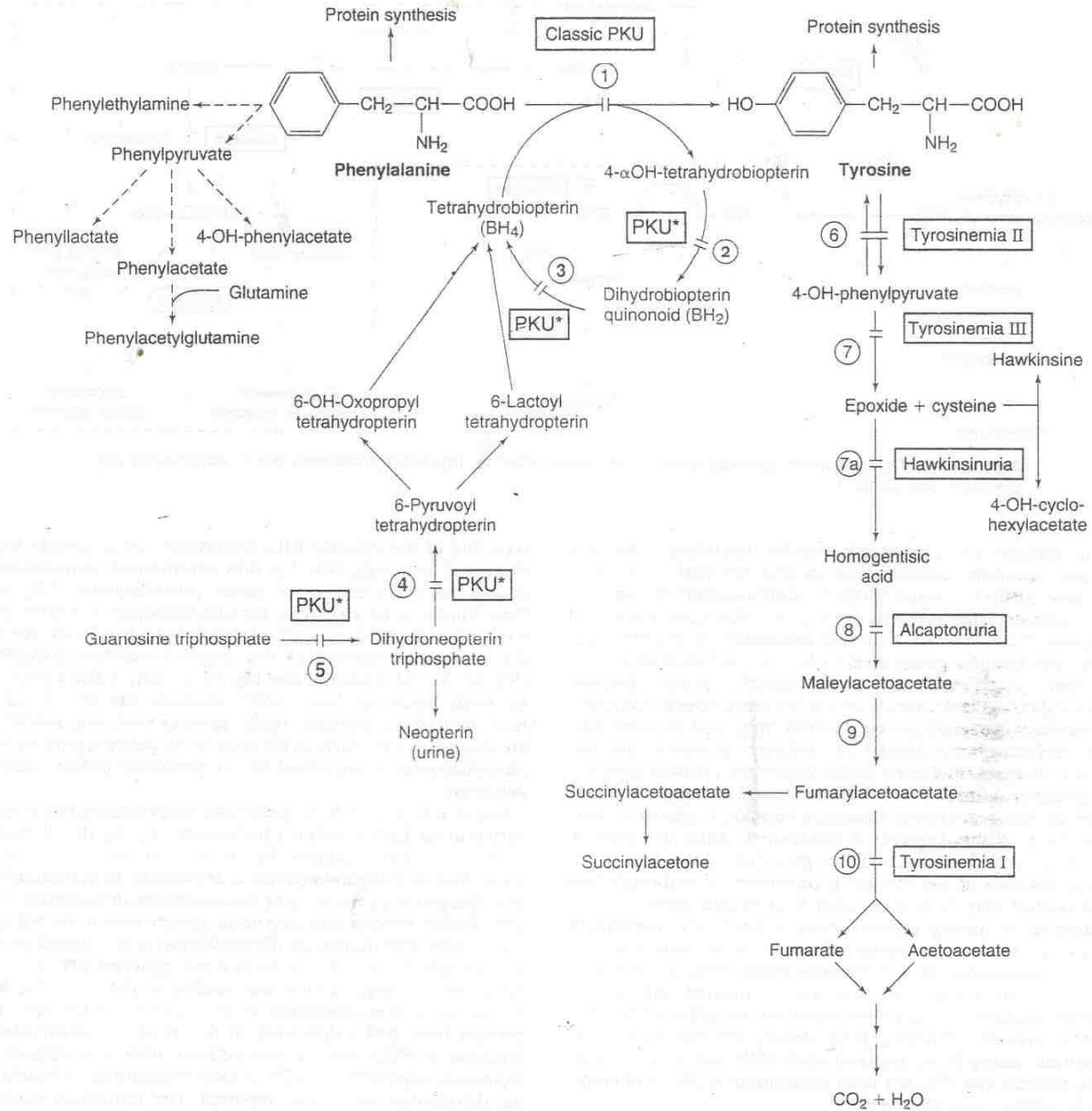
CÁC CHẤT NỀN

SẢN PHẨM

**CÁC YẾU TỐ
ĐỒNG VẬN**







PART X ■ Metabolic Diseases

Common features

Refusal to feed
Vomiting
Acidosis
Dehydration
Neutropenia
Hypoglycemia

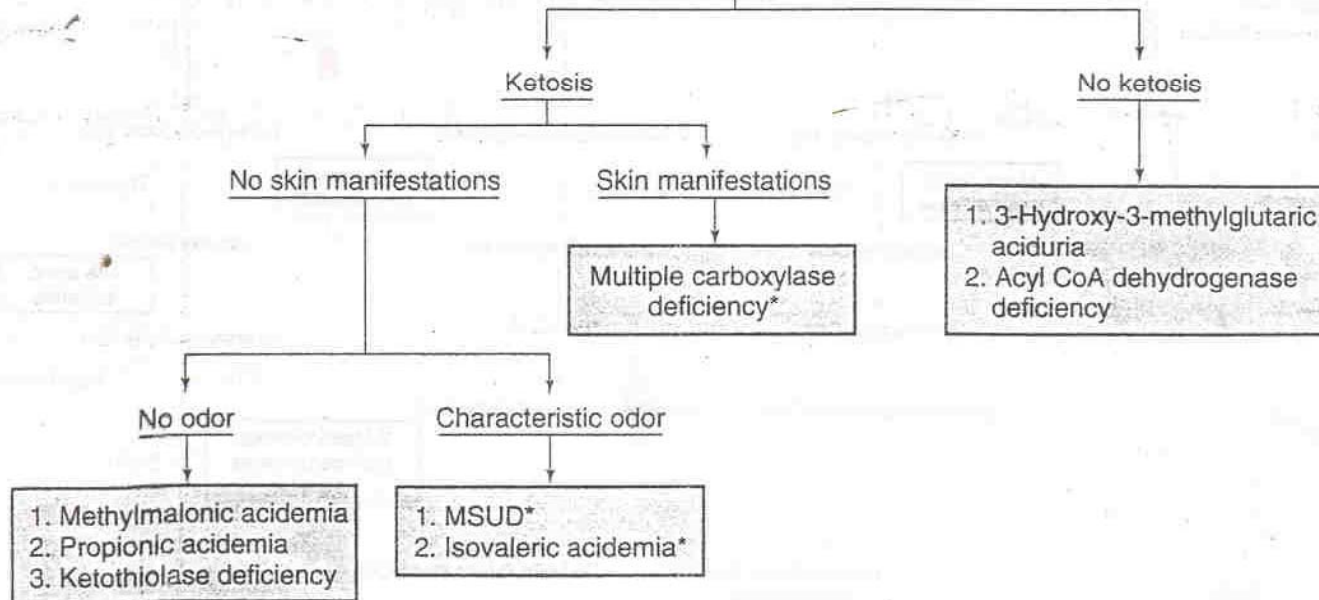


Figure 82-6 Clinical approach to infants with organic acidemia. Asterisks indicate disorders in which patients have a characteristic odor (see text and Table 81-1).

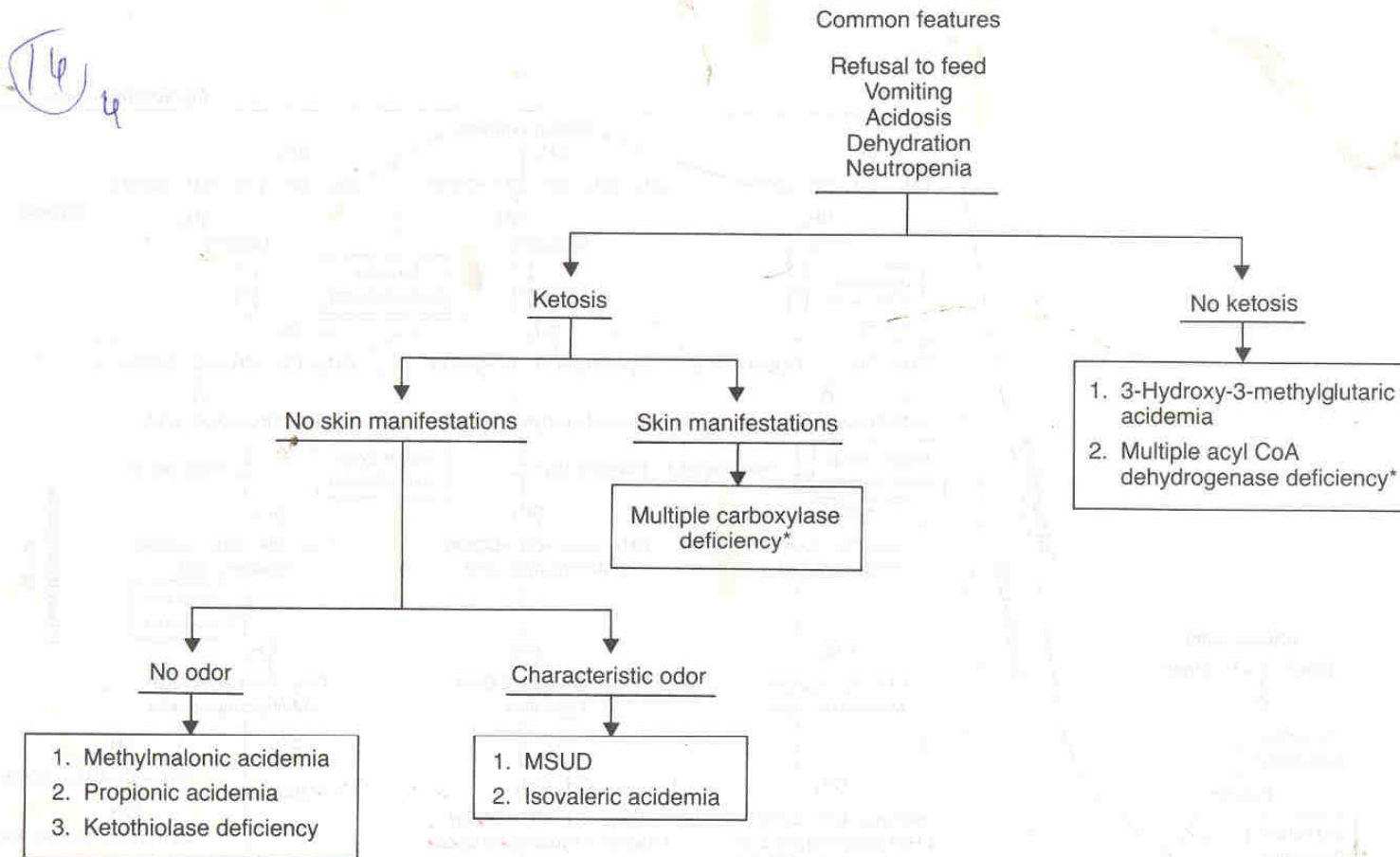


Figure 8-7. Clinical approach to infants with organic acidemia. Asterisks indicate disorders in which patients have a characteristic odor (see text).

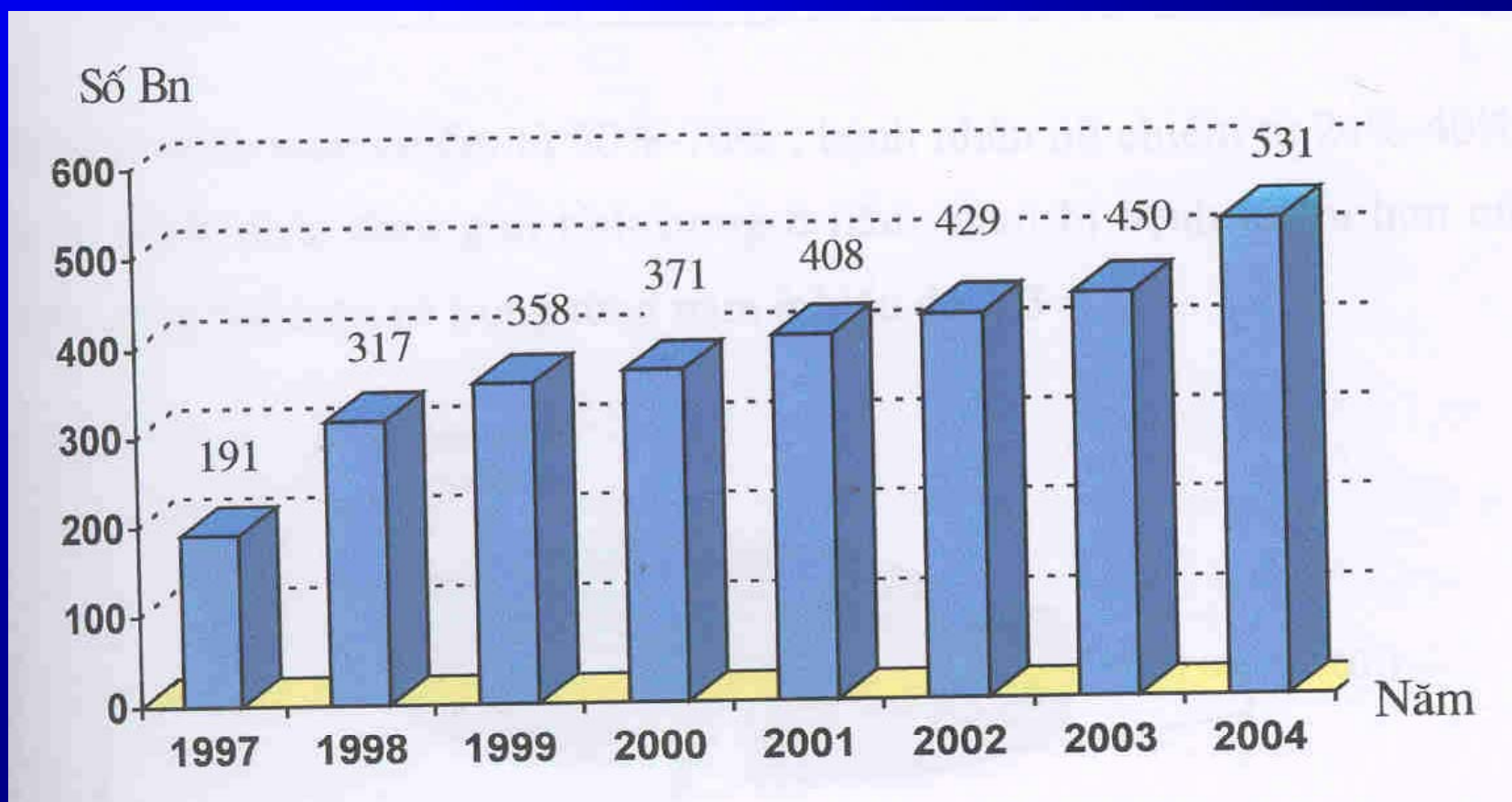
- Đây không phải là một bệnh hiếm. Theo kết quả NC của Nhật Bản tỷ lệ mắc chung từ 1/7.000 – 1/4.000

Bảng 2. Phát hiện về tần số mắc rối loạn Acid hữu cơ và Acid béo qua sàng lọc Tandem MS năm 2004 (trường Đại học Y Shimane Nhật Bản)

	Japan	USA	Australia	Germany
Số trẻ được làm SLSS	210.000	1.200.000	340.000	490.000
PKU	1:105.000	1:10.000	1:13.000	1:13.000
MSUD		1:80.000	1:110.000	1:120.000
Citrin deficiency (Organic acidemia)	1:12.000	1:340.000		
Argininosucc.A	1:10.000	1:320.000	1:250.000	
Propionic A	1:30.000	1:150.000	1:180.000	1:160.000
Mathylmalonic A MCC deficinecy	1:105.000	1:130.000	1:60.000	1:80.000
GA1	1:70.000	1:86.000	1:180.000	1:160.000
GA2	1:105.000	1:1.200.000		1.490.000
(β -Oxidationdefects)				
MCAD Deficiency	1:70.000	1:21.000	1:18.000	1:9.000
CLCAD deficiency	1:10.000	1:400.000	1:13.000	1:13.000
Total incidence	1:7.000	1:5.300	1:5.200	1:4.100



- Ở Việt Nam theo công trình nghiên cứu của BS. Quyết tại BV Nhi TW bệnh chuyển hoá và di truyền ngày một phát triển nhiều lên (từ năm 1997-2004)



IV. LÂM SÀNG

I. Tiền sử gia đình

- Nguồn gốc chủng tộc
- Cùng huyết thống
- Sảy thai
- Chết của anh chị em ruột
- Anh chị em ruột có cùng triệu chứng
- Hội chứng chết đột ngột ở trẻ nhỏ.



I. Tiền sử sản khoa

- Thai sản.
- Sinh đẻ (cân nặng lúc sinh, chỉ số Apgar ...)
- Các vấn đề giai đoạn chu sinh.
- Vàng da sơ sinh.
- Tăng trưởng và phát triển.
- Các nhiễm trùng tái phát.



LÂM SÀNG RLCH BẨM SINH Ở SƠ SINH

- Dễ nhầm với :
 - Nhiễm khuẩn nặng.
 - Bệnh lý TKTU.
 - Tim mạch
 - Hô hấp.
 - Tiêu hoá.
- Chẩn đoán sớm giúp phòng tổn thương TKTU và thiết lập điều trị.



- Các triệu chứng (1)

- Li bì.

- Bú kém hoặc bỏ bú, xuất hiện các triệu chứng sau bú.

- Co giật.

- Nôn tái phát.

- Thở nhanh, thở Kussmaul hoặc ngừng thở.

- Vàng da, gan to.

- Giảm trương lực cơ co thắt cơ.



- Chủ yếu là các triệu chứng nhiễm độc thần kinh như hôn mê, li bì, bỏ bú, nôn, mệt lả, yếu cơ, suy tuần hoàn, rối loạn điện giải, shock và chết nhanh nếu không xử lý trong vòng 1 ngày đến 1 tuần.
- Trẻ lớn chủ yếu là chậm phát triển tinh thần, vận động và phát triển thể chất bị rối loạn.



Dấu hiệu lâm sàng :

- Các rối loạn chuyển hoá acid hữu cơ, chu kỳ Ure và một số chuyển hoá Acid amin khác thường có đặc điểm lâm sàng hết sức rầm rộ ở thời kỳ sơ sinh, vì nó thường kết hợp với sự dung nạp protein, điển hình là các triệu chứng sẽ xuất hiện ngay sau cho trẻ bú sữa. Khoảng cách giữa bữa bú đầu tiên đến vài giờ hay 1 tuần.



CÁC TRIỆU CHỨNG ĐẶC TRƯNG

- + Mắt : Catarac – Galactosemia
- + Tóc : Vàng hoe – PKU
- + Da : Chàm kéo dài không rõ nguyên nhân
- + Mùi lạ trên cơ thể và nước tiểu và mồ hôi như mùi đường cháy của MSUD.
- + Vàng da, gan to, galactosemia, thiếu năng giáp.
- + Vẻ mặt khác thường
- Bộ phận sinh dục khác thường, nam hoá chuyển giới, dậy thì sớm.



V. CHẨN ĐOÁN

- Cần nghi tới khi không tìm thấy có nguyên nhân gì gây ra nhiễm khuẩn, sang chấn, nhiễm độc.



XÉT NGHIỆM THƯỜNG QUY

- Có thể làm được ở tất cả các labo ở bệnh viện tuyến tỉnh.
 - + Đường huyết - Sẽ hạ đường huyết
 - + Điện giải đồ - Toan chuyển hoá
 - + Amoniac máu - Tăng cao
 - + Ceton máu và niệu – Dương tính hoặc tăng cao



XÉT NGHIỆM ĐẶC HIỆU

1. Máu và nước tiểu thấm qua giấy Filter Paper có thể gửi qua bằng đường bưu điện.
2. XN qua máy GC/MS, MS/MS, Tandem MS.
3. Biopsie da
4. Phân tích DNA để tìm ra các rối loạn gen.



VI. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc :

- Giảm các chất trước chỗ tắc : ăn kiêng.
- Tăng thải chất chuyển hoá độc.
- Liệu pháp bổ sung enzym thiếu.
- Cung cấp các chất chuyển hoá thiếu



ĐIỀU TRỊ RLCH AXIT HỮU CƠ

- Kiểm soát chế độ ăn.
- Liệu pháp bổ sung Carnitine.
- Bổ sung Vitamin trong một số trường hợp :
 - Multiple carboxylase deficiency (Biotin).*
 - Glutaric acidemia type 2 (riboflavin – Vit B2).*
- Thuốc đặc hiệu trong một số trường hợp
 - Glutaric acidemia type 1 (GABA analogue)*
- Tránh để đói kéo dài.
- Truyền sớm dịch “glucose”.
 - Đặc biệt trong stress (Bị nhiễm trùng, quá sức)*



ĐIỀU TRỊ RLCH ÔXY HOÁ AXIT BÉO

- Tránh đói kéo dài.
- Truyền sớm dịch “Glucose”.

Đặc biệt trong stress (nhiễm trùng, mất sức).

- Liệu pháp “Carnitine” trong nhiều trường hợp.
- Kiểm soát chế độ dinh dưỡng.

Ví dụ : Nhiều Carbohydrate / ít lipid.



DỰ PHÒNG

Phải làm sàng lọc sơ sinh trước khi có triệu chứng lâm sàng xảy ra.



KẾT LUẬN

- Không phải là một bệnh hiếm.
- Có thể phát hiện qua lâm sàng từ y tá.
- Có thể làm xét nghiệm Routin ở các labo bệnh viện tỉnh.
- Có thể điều trị, cứu sống, giảm tàn phế cho bệnh nhân.



- Khuyến cáo của thế giới : Từ nay đến 2015 phải làm sàng lọc sơ sinh cho tất cả các bệnh rối loạn chuyển hoá nội tiết, chuyển hoá và di truyền.
- Phương hướng hiện nay chủ yếu là ghép gan, gen Therapy.



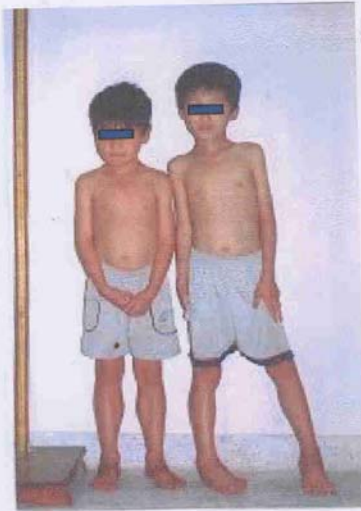
MỘT SỐ HÌNH ẢNH





Ảnh 3.4 Gia đình bệnh nhân Phạm. Q. Kh 8 tuổi có 2 anh trai em trai bị bệnh và 2 cháu trai con 2 chị gái của mẹ bệnh nhân, cùng hai ông bố và cậu bên họ ngoại của bệnh nhân Kh





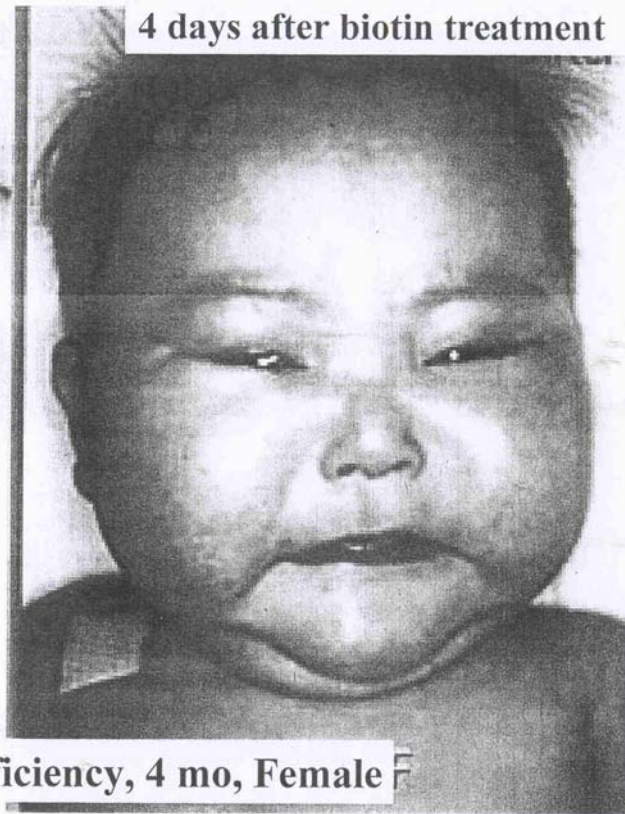
Bệnh nhân Nguyễn Văn H. (trái) và Nguyễn Văn K. (phải)
chẩn đoán loạn dưỡng cơ Duchenne



Before treatment



4 days after biotin treatment



Multiple carboxylase deficiency, 4 mo, Female



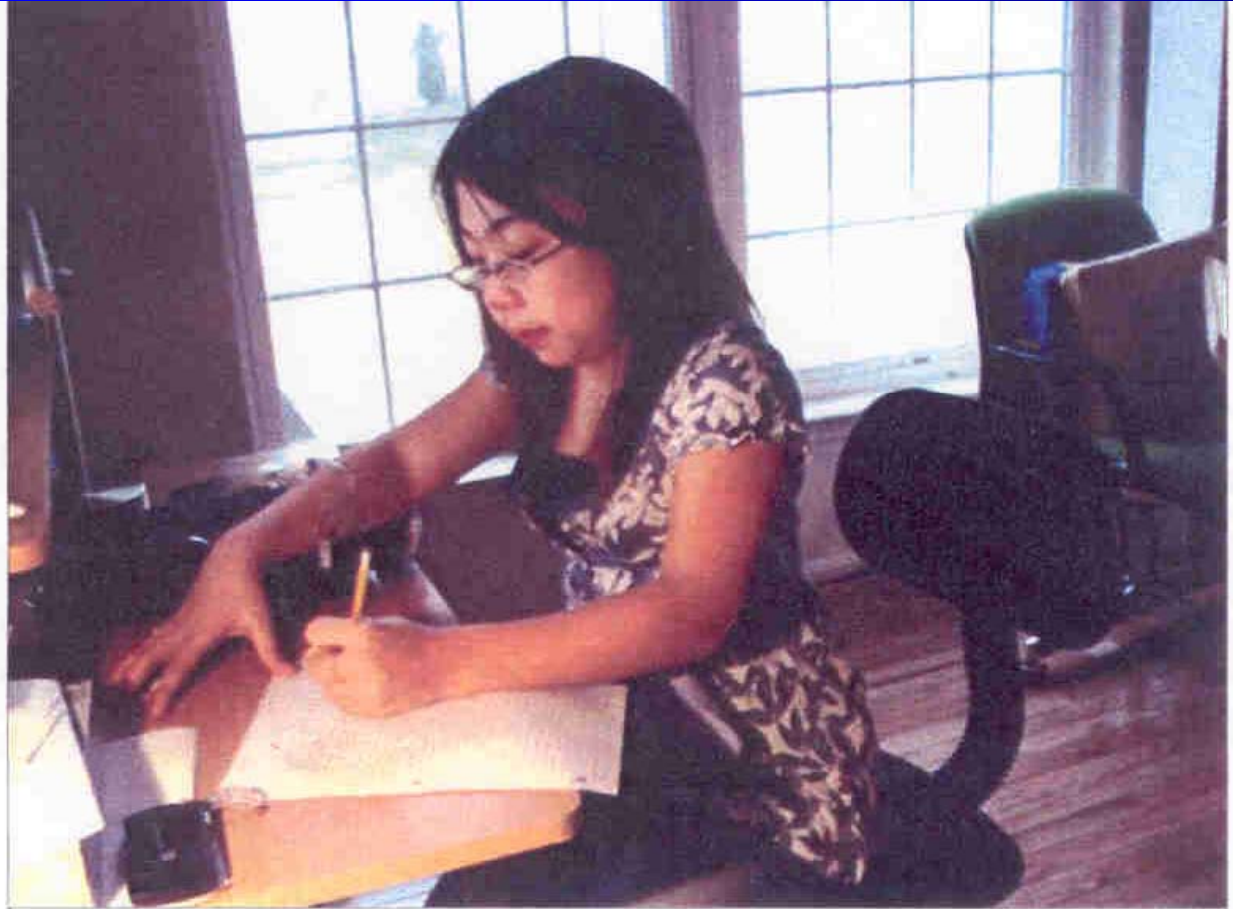


Figure 1: Patient receiving home infusion



ファブリー病と上手につきあう
ファブリー病ハンドブック
Fabry Disease handbook

監修 名古屋セントラル病院 血液内科
坪井 一哉



第50回日本先天代謝異常学会総会
第7回アジア先天代謝異常学会総会

イブニングセミナー

日時 2008年11月6日(木) 18:30~19:30

場所 米子コンベンションセンター A会場 国際会議室
〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1

Enzyme Replacement Therapy with Agalsidase alfa in Fabry Disease.

Data from FOS —The Fabry Outcome Survey

座長

北川 照男 先生

日本大学 名誉教授
財団法人 東京都予防医学協会 理事長

演者

Prof. Michael Beck ,MD

Children's Hospital, University of Mainz

共催 | 第50回日本先天代謝異常学会
大日本住友製薬株式会社

