

NGHIÊN CỨU TẦN XUẤT VÀ NGUYÊN NHÂN TÁI NHẬP VIỆN CỦA NHÓM BỆNH RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH TẠI KHOA NỘI TIẾT – CHUYỂN HÓA – DI TRUYỀN NĂM 2015

Bùi Thị Hương, Bùi Thị Xuân**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Thực trạng và một số nguyên nhân tái nhập viện của bệnh nhân RLCHBS axit hữu cơ, RLCHBS axit amin, và RLCHBS chu trình ure.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu các ca bệnh là các bệnh nhân đã được chẩn đoán RLCHBS axit hữu cơ, RLCHBS axitamin, RLCHBS chu trình ure, theo dõi và điều trị ngoại trú tại khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền.

Kết quả: 20 bệnh nhân đã phải tái nhập viện trong năm 2015. Trong đó, 41,17% là rối loạn chuyển hóa bẩm sinh axit hữu cơ. Nhóm tuổi được chẩn đoán bệnh từ 0- 6 tháng tuổi chiếm 60%. Nhóm tuổi nhập viện nhiều nhất là từ 1- 3 tuổi chiếm 50%, nhóm tuổi 0 – 6 tháng chiếm 20%. Nguyên nhân tái nhập viện chủ yếu là nhiễm khuẩn hô hấp 43,75%. Ngày điều trị trung bình của nhóm RLCHBS axit amin là 2,3 – 13,4 ngày, và của nhóm RLCHBS chu trình urê là 1,2 – 19 ngày, RLCHBS axit hữu cơ là 5,3 – 12 ngày.

Kết luận: Trong năm 2015 chúng tôi tiếp nhận 20 trẻ bị RLCHBS axit hữu cơ, axit amin và chu trình ure. Mặc dù số lượng bệnh nhân nhập viện của ba nhóm là tương đương nhau, nhưng số lần nhập viện của nhóm rối loạn chuyển hóa bẩm sinh axit hữu cơ, chu trình ure cao hơn hẳn 28 lần/năm. Trẻ vào nhập viện vì lý do chính là nhiễm khuẩn tiêu hóa, hô hấp, sốt virus.

Từ khóa: Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh, Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh axit hữu cơ, Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh axit amin, Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh chu trình ure.

ABSTRACT

SOME CAUSES OF REHOSPITALIZATION OF PATIENTS WITH ORGANIC ACIDURIA (OA),
AMINOACIDEMIA (AA), UREA CYCLE DEFECTS (UCD)

Bui Thi Huong, Bui Thi Xuan * Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Supplement of Vol. 20 - No 6 - 2016: 30 - 34

Objective: Reality and some causes of rehospitalization of patients with organic aciduria (OA), aminoacidemia (AA), urea cycle defects (UCD).

Methods: The patient was diagnosed OA, AA, UCD, monitoring and out patients treatment in department of Endocrinology - Metabolism - Genetics.

Results: 20 patients hospitalized with 41.17% as OA. Age group diagnosed from 0- 6 months of age accounted for 60%. The age group most hospitalizations from 1- 3 years old accounted for 50%, age group 0-6 months accounted for 20%. The main cause was respiratory infection 43.75%. The average day of treatment of AA, UCD and OA are from 2.3 to 13.4 days, from 1.2 to 19 days, and from 5.3 to 12 days, respectively.

Conclusion: In 2015 we received 20 children with OA, AA, UCD. Although the number of patients rehospitalized of the three groups was similar, but the hospitalization of OA, UCD higher than 28 times/year. The main reasons of hospitalization were the gastrointestinal infections, respiratory, viral fever.

Keywords: Congenital metabolic disorders, organic aciduria, amino academia, urea cycle defects.

*Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Tác giả liên lạc: ĐD Bùi Thị Hương ĐT: 0462738573 Email: buithihuong@gmail.com.

ĐẶT VẤN ĐỀ.

Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (RLCHBS) là nhóm bệnh di truyền. Bản chất là sự khiếm khuyết trong quá trình chuyển hóa do thiếu hụt các enzym chuyển hóa, thiếu các protein vận chuyển hoặc Co – enzym, thụ thể nhận cảm hoặc các yếu tố đồng vận. Bệnh có tổn thương nhiều cơ quan, lâm sàng đa dạng không điển hình dễ bị nhầm lẫn chẩn đoán với các bệnh khác như nhiễm trùng huyết, hội chứng não cấp, nôn chu kỳ, viêm não. Biểu hiện lâm sàng cấp tính thường gặp là li bì, bú kém, nôn, mất nước, toan xê tôn, co giật, hôn mê. Bệnh có thể để lại di chứng nặng nề nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

Trên thế giới có 1000 bệnh chuyển hóa khác nhau, tỷ lệ mới mắc trung bình là 1/500. Là nhóm bệnh mới được chẩn đoán xác định và theo dõi tại Bệnh viện Nhi trung ương từ năm 2005 – 2015 thông qua chương trình chẩn đoán và sàng lọc nguy cơ cao RLCHBS. Cho tới nay đã có trên 250 bệnh nhân được chẩn đoán xác định

Tại khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền đang theo dõi và điều trị 100 bệnh nhân ngoại trú. Đây là nhóm bệnh mạn tính nên việc chăm sóc, điều trị tại nhà cũng như kịp thời phát hiện các dấu hiệu nguy cơ của các đợt cấp là quan trọng để giảm các đợt cấp tái phát cũng như biến chứng của bệnh.

KẾT QUẢ

Tần suất nhập viện của 3 nhóm bệnh (RLCH axit hữu cơ, axitamin, chu trình ure)

Bảng 1: Tần suất nhập viện của 3 nhóm bệnh

| Bệnh RLCHBS | Số bệnh nhân (N = 20) | Số lần nhập viện/ năm | Tỉ lệ nhập viện | Số lần nhập viện /bệnh nhân |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------|-----------------------------|
| Axit Hữu Cơ | 6/20 | 28 | 41,17% | 4,6 lần |
| Axit amin | 7/20 | 13 | 19,11% | 1,86 lần |
| Chu trình ure | 7/20 | 27 | 39,7% | 3,86 lần |

Nhận xét: Số lần nhập viện của nhóm bệnh RLCHBS acid hữu cơ 41,17%, nhiều hơn nhóm

Mặc dầu đã có nhóm tư vấn rối loạn chuyển hoá tại khoa cho các bệnh nhân trước khi ra viện, chúng tôi nhận thấy tần suất tái nhập viện của bệnh nhân RLCHBS vẫn cao đặc biệt nhóm RLCH axit hữu cơ, RLCHBS axit amin, RLCHBS chu trình ure (có bệnh nhân nhập viện tới 15 lần /năm) gây ảnh hưởng lớn tới sức khỏe, công việc của gia đình bệnh nhân, làm tăng gánh nặng kinh tế cho gia đình và xã hội.

Mục tiêu nghiên cứu

Tìm hiểu thực trạng tái nhập viện của bệnh nhân RLCHBS axit hữu cơ, RLCHBS axit amin, RLCHBS chu trình ure.

Tìm hiểu 1 số nguyên nhân tái nhập viện của nhóm bệnh RLCHBS.

ĐỐI TƯỢNG-PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng

Các bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định RLCHBS: RLCHBS axit hữu cơ, RLCHBS axit amin, RLCHBS chu trình ure, theo dõi và điều trị ngoại trú tại khoa Nội tiết - Chuyển hóa – Di truyền. Bệnh nhân nhập viện, điều trị tại khoa từ T1- T12/ 2015.

Phương pháp

Nghiên cứu theo bộ câu hỏi thiết kế sẵn. Dùng thuật toán thống kê y học.

RLCHBS chu trình urê 39,7%, RLCHBS axit amin 19,11 %.

Tần suất theo nhóm tuổi chẩn đoán bệnh

Bảng 2: Tần suất theo nhóm tuổi chẩn đoán

| Tuổi chẩn đoán bệnh | Axit hữu cơ (n = 6) | Axit amin (n = 7) | Chu trình ure (n = 7) | Tổng số (n = 20) | Tỉ lệ |
|---------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|------------------|-------|
| 6 tháng | 5/6 | 6/7 | 1/7 | 12/20 | 60% |

| Tuổi chẩn đoán bệnh | Axit hữu cơ (n = 6) | Axit amin (n = 7) | Chu trình ure (n = 7) | Tổng số (n = 20) | Tỉ lệ |
|---------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|------------------|-------|
| 6 tháng – 3 tuổi | 1/6 | 1/7 | 3/7 | 5/20 | 25% |
| 3-6 tuổi | | | 2/7 | 2/20 | 10% |
| >6 tuổi | | | 1/7 | 1/20 | 5% |

Nhận xét: Nhóm tuổi được chẩn đoán bệnh từ 0- 6 tháng tuổi chiếm 60%.

Tần suất theo nhóm tuổi tái nhập viện

Bảng 3: Tần suất theo nhóm tuổi tái nhập viện

| Lựa tuổi nhập viện | Axit hữu cơ (n = 6) | Axit amin (n = 7) | Chu trình ure (n = 7) | Tổng số (n = 20) | Tỉ lệ |
|--------------------|---------------------|-------------------|-----------------------|------------------|-------|
| 6 tháng | 0 | 4/7 | 0 | 4/20 | 20% |
| 6 tháng -1 năm | 1/6 | 1/7 | 0 | 2/20 | 10% |
| 1-3 tuổi | 4/6 | 2/7 | 4/7 | 10/20 | 50% |
| 3-6 tuổi | 1/6 | 0 | 1/7 | 2/20 | 10% |
| >6 tuổi | 0 | 0 | 2/7 | 2/20 | 10% |

Nhận xét: Nhóm tuổi nhập viện từ 1-3 tuổi nhiều hơn chiếm 50%, nhóm tuổi 0 - 6 tháng chiếm 20%.

Nguyên nhân tái nhập viện theo nhóm bệnh

Bảng 4: Nguyên nhân tái nhập viện

| Lý do nhập viện | RLCHBS Axit hữu cơ | RLCHBS Axit amin | RLCHBS Chu trình ure |
|----------------------|--------------------|------------------|----------------------|
| Nhiễm khuẩn tiêu hóa | 4/28 (14,2%) | 0 | 4/27 (14,81%) |
| Nhiễm khuẩn hô hấp | 8/28 (28,6%) | 7/16 (43,75%) | 5/27 (18,51%) |
| Sốt Virus | 5/28 (17,9%) | 1/16 (6,25%) | 0 |
| Thiếu thuốc | 0 | 0 | 0 |
| Thiếu sữa | 0 | 5/16 (31,25%) | 0 |
| Thay đổi chế độ ăn | 0 | 0 | 2/27 (7,4%) |
| Khác (thời tiết...) | 11/28 (39,3%) | 3/16 (18,75%) | 16/27 (59,25%) |

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân vào viện do nguyên nhân khác cao 59,25% RLCHBS CT ure, Nhiễm khuẩn hô hấp 43,75%, RLCHBS axit amin, thiếu sữa chiếm 31,25%.

Ngày nằm viện trung bình của 3 nhóm bệnh

Bảng 5: Ngày nằm viện trung bình của 3 nhóm bệnh

| Lý do nhập viện | RLCHBS Axit hữu cơ | RLCHBS Axit amin | RLCHBS Chu trình ure |
|----------------------|--------------------|------------------|----------------------|
| Nhiễm khuẩn tiêu hóa | 9,8 ngày | 0 | 0 |
| Nhiễm khuẩn hô hấp | 12,3 ngày | 13,4 | 1,2 ngày |
| Sốt Virus | 5,3 ngày | 0,4 ngày | 4,2 ngày |
| Thiếu thuốc | 0 | 0 | 0 |
| Thiếu sữa | 0 | 9,5 ngày | 0 |
| Thay đổi chế độ ăn | 0 | 0 | 2,8 |
| Khác (thời tiết...) | 12 ngày | 2,3 ngày | 19 ngày |

Nhận xét: Ngày điều trị trung bình nhóm RLCHBS axit amin từ 2,3 – 13,4 ngày, RLCHBS chu trình ure 1,2 – 19 ngày.

BÀN LUẬN

Các RLCHBS cổ điển là các bất thường các enzyme tham gia trong quá trình chuyển hoá của các axit amin, cacbohydrat, và các axit béo hoặc chuyển hoá năng lượng tại các ty thể. RLCHBS là một nhóm bệnh hiếm gặp, tỉ lệ mắc

trung bình là 1/35.000 – 1/50.000 trẻ sơ sinh sống. Tại Hoa Kỳ tần suất mắc RLCHBS chu trình ure vào khoảng 1/35.000 trẻ sơ sinh sống; trong khi đó tỉ lệ mắc của nhóm này ở Nhật Bản là 1/50.000 trẻ sơ sinh sống⁽⁷⁾. Tần suất mắc các RLCH trong quần thể khác nhau ở các quốc gia. Các thể lâm sàng cũng khác nhau; ví dụ như RLCH chu trình ure có 5 thể khác nhau và thể bệnh hay gặp nhất là thể thiếu Ornithin Transcarbamylase (OTC)⁽⁶⁾. Tại Việt Nam, chúng tôi chưa có số liệu về tỉ lệ

mắc của nhóm bệnh này, tuy nhiên tại Viện Nhi Trung Ương, 3 nhóm bệnh RLCHBS axit hữu cơ, axit amin, chu trình ure là hay gặp chiếm trên 80% trong nhóm các RLCHBS khiến bệnh nhân phải vào viện điều trị. Trẻ bị RLCHBS thường có các biểu hiện lâm sàng đa dạng và không đặc hiệu bao gồm các biểu hiện của nhiễm khuẩn, triệu chứng hô hấp, tim mạch, tiêu hoá, tiết niệu và thần kinh trung ương. Thông thường ở trẻ sơ sinh các triệu chứng lâm sàng xuất hiện khi có sự tích lũy quá mức của các sản phẩm chuyển hoá độc trong cơ thể sau khi trẻ bắt đầu ăn bọ gồm ăn kém, nôn, tiêu chảy, có hoặc không mất nước, thay đổi thân nhiệt, thở achậm, ngừng thở, bất thường trương lực cơ, co giật, và rối loạn ý thức^(4,9). Các con cấp RLCHBS là tình trạng mất bù chuyển hoá của cơ thể dẫn tới ứ đọng các chất độc và thiếu hụt năng lượng làm ảnh hưởng tới tính mạng của bệnh nhân. Do đó khi xuất hiện các đợt tái phát, bệnh nhân cần phải nhập viện điều trị. Việc chẩn đoán các con cấp dựa vào triệu chứng lâm sàng và biến đổi của các xét nghiệm chuyển hoá cơ bản như khí máu, đường huyết, lactat máu, ammoniac máu, nồng độ acid amin trong máu, và nồng độ các axit hữu cơ niệu cũng như acylcarnitin.

Trong nghiên cứu năm 2015, có 20 bệnh nhân RLCHBS axit hữu cơ, RLCHBS axitamin, RLCHBS chu trình ure vào điều trị tại khoa Nội tiết -Di truyền -Chuyển hoá, bệnh viện Nhi Trung ương. Trong đó, đa số các bệnh nhân RLCHBS nhập viện là nhóm bệnh RLCHBS acid hữu cơ và chu trình ure, nhiều hơn 28 lần/ năm. Mặc dù số bệnh nhân RLCHBS vào nhập viện ở cả ba nhóm này là tương đương nhau, nhưng tần số nhập viện của nhóm bệnh nhân bị RLCHBS acid amin lại ít hơn 13 lần/ năm.

Đa số trẻ được chẩn đoán 0- 6 tháng, và nhập viện điều trị ở lứa tuổi từ 1-3 tuổi. Phù hợp với cơ chế gây bệnh của 3 nhóm này là do ứ đọng các chất chuyển hoá trung gian gây độc: biểu hiện lâm sàng sẽ xuất hiện sau khi sinh từ vài ngày tới vài năm phụ thuộc vào mức độ thiếu hụt enzyme gây bệnh và chế độ ăn. Tỷ lệ tử vong có thể rất cao đối với nhóm

bệnh RLCHBS, đặc biệt với những trẻ có biểu hiện lâm sàng ngay vài ngày sau sinh. RLCHBS luôn gây ảnh hưởng đến nhiều cơ quan và hậu quả là trẻ tử vong vì suy chức năng các cơ quan cấp hoặc mạn tính. Tiến triển từ từ xen kẽ những khoảng thời gian không triệu chứng là các đợt cấp mất bù với các triệu chứng lâm sàng rầm rộ^(8,9). Tuổi xuất hiện bệnh còn thay đổi tùy theo các loại RLCHBS. Người ta nhận thấy rằng các RLCHBS của protein hoặc không dung nạp carbohydrat hoặc các rối loạn quá trình tạo năng lượng có xu hướng xuất hiện ở giai đoạn sơ sinh hoặc trẻ nhỏ. Một số yếu tố như chế độ ăn uống hoặc khi trẻ bị ốm, có thể làm bùng phát các triệu chứng của các con mất bù hoặc làm bệnh trầm trọng hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số trẻ tái nhập viện điều trị ở lứa tuổi từ 1-3 tuổi. Điều này có thể giải thích là do ở độ tuổi này trẻ rất dễ bị nhiễm khuẩn và thay đổi chế độ ăn làm bùng phát các đợt cấp mất bù chuyển hoá. Chúng tôi cũng nhận thấy rằng đa số bệnh nhân RLCHBS vào nhập viện vì các bệnh lý nhiễm khuẩn. Nguyên nhân của các đợt tái phát bệnh chủ yếu là do các nhiễm khuẩn tiêu hoá, hô hấp, nhiễm khuẩn toàn thân như nhiễm virus. Khi cơ thể bị nhiễm khuẩn, nhu cầu năng lượng tăng lên tới 150% - 200%, trong khi đó bệnh nhân lại ăn uống kém và dẫn tới quá trình dị hoá tăng lên làm tăng ứ đọng các chất trung gian gây độc là bắt đầu có biểu hiện lâm sàng của con cấp. Vì vậy phòng và kịp thời phát hiện và điều trị các nhiễm trùng sẽ giúp phòng tránh các đợt cấp tái phát.

Mục đích điều trị là ngăn ngừa sự tích lũy ngày càng nhiều các chất cơ hại, sửa chữa các bất thường chuyển hoá, và loại bỏ các sản phẩm chuyển hoá gây độc cho cơ thể^(5,8,9). Do đó việc điều trị sẽ khó khăn và kéo dài hơn và cần phối hợp nhiều biện pháp khác nhau; bên cạnh việc dung thuốc điều trị, dinh dưỡng điều trị cũng là một biện pháp quan trọng đặc biệt trong những trường hợp RLCH chu trình ure. Chính vì vậy, điều trị các đợt cấp tái phát sẽ rất phức tạp và

tốn kém. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian nằm viện điều trị cho nhóm trẻ bị RLCHBS trung bình là từ 1-2 tuần. Do đó kéo theo chi phí cho điều trị cũng tăng lên.

Đặc biệt với nhóm bệnh này, việc điều trị lâu dài sẽ cần được duy trì đến hết cuộc đời (1,2). Bệnh nhân cần được khám định kỳ, thường xuyên để điều trị loại bỏ các biến chứng. Bên cạnh việc điều trị, tư vấn và giáo dục sức khoẻ thích hợp liên quan đến hiểu biết về bệnh cũng như cách chăm sóc trẻ khi bị bệnh cũng là một vấn đề quan trọng và cấp thiết để phòng tránh các đợt cấp tái phát. Tư vấn di truyền, sàng lọc cho các thành viên trong gia đình, và chẩn đoán trước sinh nhằm mục đích không sinh thêm trẻ bị bệnh RLCHBS.

KẾT LUẬN

Trong 1 năm 2015 chúng tôi tiếp nhận 20 trẻ bị RLCHBS axit hữu cơ, axit amin, và chu trình ure.

Mặc dù số lượng bệnh nhân nhập viện của ba nhóm là tương đương nhau nhưng số lần nhập viện của nhóm trẻ bị RLCHBS axit hữu cơ và chu trình ure cao hơn hẳn, khoảng 28 lần/năm.

Tuổi nhập viện trung bình 1-3 tuổi là nhiều nhất (50%).

Trẻ vào nhập viện vì lý do chính là nhiễm khuẩn tiêu hoá, hô hấp và sốt virus.

Tổng số ngày nằm viện dao động tùy từng thể bệnh, trung bình khoảng 1-2 tuần.

Chi phí điều trị cho nhóm RLCHBS axit hữu cơ là cao hơn cả: 13.232.000 (vnd)/1 lần điều trị và 158.784.000 (vnd)/ một năm điều trị.

GIẢI PHÁP

Đây là bệnh mạn tính nên việc chăm sóc tại nhà và phát hiện các dấu hiệu của những cơn

cấp là rất quan trọng nên chúng tôi đã đưa ra 1 số giải pháp nhằm hạn chế số lần nhập viện:

Tư vấn chế độ dinh dưỡng cho bệnh nhân.

Tư vấn cách chăm sóc khi bị ốm.

Xây dựng mạng lưới Câu lạc bộ bệnh nhân để trao đổi kinh nghiệm chăm sóc.

Liên hệ với phòng công tác xã hội để hỗ trợ tinh thần và vật chất cho các gia đình

Thành lập nhóm tư vấn bệnh RLCHBS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dickson PI, Tolar J (2014). The individual (single patient) IND for inborn errors of metabolism. *Mol Genet Metab.* Oct 13, p.87-89.
2. Huang X, Yang L, Tong F, Yang R, Zhao Z (2012). Screening for inborn errors of metabolism in high-risk children: a 3-year pilot study in Zhejiang Province, China. *BMC Pediatr.* 2012 Feb 24. 12(1):p.18.
3. Illsinger S, Das AM (2010). Impact of selected inborn errors of metabolism on prenatal and neonatal development. *IUBMB Life.* Jun. 62(6):p.403-13.
4. Nguyễn Thu Nhạn (2011). Rối loạn chuyển hoá bẩm sinh. *Nhi khoa*, 4(4), tr.18-27.
5. Stockler S, Moeslinger D, Herle M, Wimmer B, Ipsiroglu OS (2012). Cultural aspects in the management of inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis.* Feb 23.p.121-127.
6. Summar ML (2013). The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* (110), p.179-180.
7. Summar ML, Dries D, Saul B (2008). Diagnosis, symptoms, frequency and mortality of 260 patients with urea cycle disorders from a 21 year, multicentre study of acute hyperammonaemic episodes. *Acta Paediatric.* 97(10), p.1420-1425.
8. Trần Thị Bích Chi (2010). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị rối loạn chuyển hoá acid hữu cơ tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Đại học Y Hà nội.* tr. 35-40.
9. Uchino T, Matsuda I (1998). Neurodevelopmental outcome of long-term therapy of urea cycle disorders in Japan. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 21, p.151.

| | |
|----------------------------------|------------|
| Ngày nhận bài báo: | 23/10/2016 |
| Ngày phản biện nhận xét bài báo: | 24/10/2016 |
| Ngày bài báo được đăng: | 05/12/2016 |