

Trường hợp lâm sàng: Rối loạn chuyển hóa amoniac không do xơ gan

Case report: Ammonia metabolism disorders not caused by cirrhosis

Hà Minh Trang, Dương Minh Thắng,
Ngô Thị Hoài, Trần Văn Thanh, Nguyễn Văn Hóa,
Phạm Thùy Dung, Nguyễn Lâm Tùng

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Ở người trưởng thành, biểu hiện lâm sàng do hội chứng tăng amoniac (NH_3) máu xảy ra chủ yếu là do suy chức năng gan. Tuy nhiên, bệnh lý do bất thường chuyển hóa vòng ure lại thường biểu hiện sớm ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ với triệu chứng lâm sàng khá rõ rệt. Trong đó, có một số bệnh lý rối loạn chuyển hóa có thể khởi phát ở tuổi trưởng thành với biểu hiện lâm sàng thường kín đáo và chỉ được chẩn đoán khi xuất hiện các biểu hiện hội chứng tăng NH_3 máu. Dưới đây là một ca bệnh có biểu hiện lâm sàng giống hội chứng não gan, nhưng không do bất kì bệnh lý gan mạn tính nào gây ra.

Từ khóa: Tăng amoniac máu, vòng ure, emzym citrin, rối loạn chuyển hóa chu trình ure.

Summary

In adults, the main reason for hyperammonemia syndrome is hepatic dysfunction. However, urea cycle disorders usually present in infants and young children with severe clinical symptoms. A few disorders not only have their onset in adults but also start with quite clinical manifestations. It can be diagnosed until presenting hyperammonemia syndrome. This is a clinical case that is similar to hepatic encephalopathy syndrome - not caused by any chronic liver diseases.

Keywords: Hyperammonemia, ure cycle, citrin enzyme, urea cycle disorders.

1. Đặt vấn đề

Rối loạn chuyển hóa chu trình ure (Urea cycle disorders-UCDs) xảy ra khi có sự thiếu hụt hoặc bất thường chức năng của bất kì enzym tham gia chuyển hóa ure; tỉ lệ xuất hiện nhóm bệnh này là khoảng 1/35.000; trong đó 2/3 tổng số bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng vào thời kì sơ sinh [1]. Citrin là enzym có vai trò vận chuyển aspartate và glutamate giữa bào tương và ti thể. Sự thiếu hụt citrin, xảy ra do đột biến lặn ở gen SLC25A13 gây tăng citrulin máu thường xuất hiện ở vùng Đông Á

[2] với biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất là hội chứng tăng amoniac (NH_3) máu. Dưới đây là ca lâm sàng bệnh nhân rối loạn chuyển hóa NH_3 do tăng citrulin máu khởi phát ở tuổi trưởng thành (Adult onset type II Citrulinemia - CTLN2).

2. Trường hợp lâm sàng

Bệnh nhân nam, tiền sử khỏe mạnh, biểu hiện bệnh lần đầu vào năm 20 tuổi, triệu chứng khởi phát là mất mề, thị lực giảm, không kèm sốt hay đau đầu, sau đó ý thức chậm dần, thờ ơ, đi vào hôn mê được người nhà đưa vào bệnh viện khám và điều trị. Tại đây bệnh nhân được làm các xét nghiệm chẩn đoán và tìm nguyên nhân (Bảng 1); trong số chỉ bất thường ở xét nghiệm men gan và NH_3 máu, đồng thời không có bằng chứng khẳng định xơ gan hay

Ngày nhận bài: 10/3/2024, ngày chấp nhận đăng: 02/5/2024

Người phản hồi: Hà Minh Trang

Email: haminhtrang108@gmail.com - Bệnh viện TŨQĐ 108

bệnh lí gan do rối loạn chuyển hóa đồng hay thiếu hụt G6-PD. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh được thực hiện không phát hiện bất thường tại nhu mô não, mạch máu não. Bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng não gan, điều trị theo phác đồ bao gồm thuốc nhuận tràng, BCCA (Axit amin không phân nhánh), kháng sinh, chế độ ăn giảm protein; tình trạng lâm sàng cải thiện dần, ý thức tỉnh táo hoàn toàn. Sau khi ra viện, bệnh nhân và gia đình được hướng dẫn chế độ ăn, và dùng thuốc dự phòng hội chứng não gan.

Bảng 1. Xét nghiệm cận lâm sàng tại thời điểm khởi phát

Chỉ số xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị
Glucose	5,23	mmol/L
AST	189,91	U/L
ALT	226,26	U/L
GGT	54,84	U/L
Bilirubin TP	22,8	μmol/L
Bilirubin TT	3,7	μmol/L
NH ₃	68,23	μmol/L
HBsAg	Âm tính	
Anti HCV	Âm tính	
MRI sọ não	Không thấy hình ảnh bất thường nội sọ	
Điện não	Sóng chậm Theta, Delta hai bán cầu	

Tuy nhiên, trong vòng 7 tháng từ khi khởi phát triệu chứng đầu tiên, bệnh nhân tiếp tục có biểu hiện rối loạn ý thức với tính chất tương tự ít nhất 3 lần, tần suất xuất hiện triệu chứng dày hơn (tháng 4 - 9 - 11 - 12 năm 2022), đồng thời mỗi lần xuất hiện triệu chứng đều có kết quả xét nghiệm NH₃ máu tăng cao (Bảng 2). Bệnh nhân được điều trị theo phác đồ trước đó nhưng đáp ứng kém trên lâm sàng, tình trạng rối loạn ý thức không cải thiện hoàn toàn, bệnh nhân tiếp tục có biểu hiện ngủ gà, lơ mơ, thậm chí đi vào hôn mê. Đến đầu tháng 12/2022, sau khi được cho ra viện 2 ngày, bệnh nhân biểu hiện rối loạn ý thức trở lại, lần này được người nhà cho nhập Bệnh viện TUQĐ 108 điều trị.

Bảng 2. Xét nghiệm NH₃ máu trong các đợt điều trị năm 2022

	Tháng 4	Tháng 9	Tháng 11	Tháng 12
NH ₃ máu (μmol/L) (6-47)	68,23	64,04	392	394

Khám thực thể tại thời điểm nhập viện: Ý thức lơ mơ, tiếp xúc chậm, định hướng không gian, thời gian không chính xác. Thể trạng gầy (BMI= 15,2). Không sốt, không phù, không xuất huyết dưới da. Tuyến giáp không to. Quá trình thăm khám không phát hiện tổn thương tại các cơ quan khác, không có dấu hiệu thần kinh khu trú, không có hội chứng màng não.

Bảng 3. Một số xét nghiệm cận lâm sàng tại thời điểm nhập viện

Chỉ số xét nghiệm	Kết quả	Đơn vị
Glucose	5,59	mmol/L
AST	60,5	U/L
ALT	61,2	U/L
Bilirubin TP	19,2	μmol/L
Bilirubin TT	4,8	μmol/L
NH ₃	238	μmol/L
Khí máu	pH 7,45 Anion Gap (AG) = 13,4. Lactate = 1,8	

Sau 2 ngày điều trị với truyền dịch và liệu pháp BCCA, thuốc nhuận tràng, tình trạng bệnh nhân có cải thiện, ý thức dần tỉnh táo hơn. Tuy nhiên, trong vòng 1 tuần từ khi nhập viện, bệnh nhân bắt đầu xuất hiện các cơn co giật kiểu động kinh toàn thể, mỗi cơn kéo dài khoảng 1 phút, trong cơn mất ý thức, sau cơn cảm giác lú lẫn, mệt, ý thức cải thiện dần dần. Để loại trừ tổn thương thực thể tại thần kinh trung ương, bệnh nhân được chỉ định chụp MRI não - mạch não, ngoài hình ảnh nang màng nhện vùng trán phải, không có hình ảnh bất thường về mạch máu não hay nhu mô não nào khác. Do đó, bệnh nhân được tiếp cận và tìm các nguyên nhân

khác gây tăng NH₃ máu. Một số xét nghiệm cận lâm sàng được triển khai. Qua kết quả phân tích nước tiểu, không phát hiện bất kì axit hữu cơ niệu, đồng thời kết quả định lượng một số axit amin trong máu thể hiện trong bảng dưới đây (Bảng 4).

Bảng 4. Kết quả định lượng một số acid amin trong máu tại Bệnh viện Nhi Trung ương (đơn vị: μmol/L)

Tên acid amin	Kết quả	Giá trị bình thường	Tên acid amin	Kết quả	Giá trị bình thường
Asparagine	34,45	35-74	Lysine	182,82	48-284
Serine	56,46	58-181	Tyrosine	43,51	34-112
Arginine	1,63	15-128	Valine	92,98	119-336
Glycine	215,42	151-490	Isoleucine	26,98	30-108
Aspatat	3,05	0-25	Leucine	41,34	72-201
Glutamat	69,78	10-131	Alanine	145,01	177-583
Citruline	658,70	12-55	Ornithine	115,48	48-195

Bệnh nhân có nồng độ citruline trong máu tăng rất cao, khả năng có bất thường trong chuyển hóa vòng ure. Do đó, xét nghiệm xác định các đột biến gen liên quan đã được thực hiện; kết quả phát hiện 01 biến thể đồng hợp tử được phân lớp gây bệnh trên gen SLC25A13 (dạng di truyền lặn). Bệnh nhân được xác định chẩn đoán Citrulinemia týp II khởi phát ở tuổi trưởng thành (Adult onset type II Citrulinemia - CTLN2).

Kế hoạch điều trị được đặt ra bao gồm:

Chế độ dinh dưỡng giàu đạm, nhiều chất béo như các chế phẩm từ đậu, cá, trứng, thịt lợn. Bên cạnh đó hạn chế thức ăn chứa carbohydrate, kết hợp sử dụng chế phẩm sữa chứa MCT (Median Chain Triglycerides) không có lactose như các bữa phụ trong ngày.

Thuốc hỗ trợ chuyển hóa chu trình ure bao gồm Arginine 500mg liều 2 viên/ngày; không sử dụng các chế phẩm có chứa glucose.

Tình trạng bệnh cải thiện rõ rệt sau 2 ngày điều trị theo kế hoạch, bệnh nhân tỉnh táo hơn, vận động sinh hoạt bình thường, cũng như không xuất hiện thêm cơn co giật nào nữa cho đến thời điểm được ra viện. Tuy nhiên các phương pháp điều trị nội khoa như trên chủ yếu là điều trị triệu chứng, kiểm soát amoniac máu. 9 tháng sau khi ra viện, bệnh nhân tăng được 10kg, sinh hoạt bình thường, đã đi học lại và không tái xuất hiện bất kì biểu hiện lâm sàng nào khác.

3. Bàn luận

Bệnh tăng citrulin máu (Citrulinemia) được chia thành 2 type: Type I xảy ra ở giai đoạn sơ sinh, triệu chứng lâm sàng điển hình, rõ rệt, do sự thiếu hụt arginosuccinate synthetase (ASS) tiên lượng bệnh nhóm này khá xấu; type II gây ra do sự thiếu hụt Citrin - enzyme có vai trò vận chuyển aspartate/glutamate trong chu trình urê gây tăng amoniac máu và là nguyên nhân của các rối loạn chuyển hóa trong cơ thể ở các mức độ khác nhau phụ thuộc vào tuổi khởi phát bệnh. Trong y văn đã có một số báo cáo ca lâm sàng về các trường hợp CTLN2 với độ tuổi và yếu tố khởi phát bệnh không giống nhau; trong đó có những ca bệnh được chẩn đoán khá tình cờ [6], [8], thậm chí sau một thời gian dài điều trị bệnh lí tâm thần kinh khác như động kinh, tâm thần phân liệt [7, 5]. Năm 2017, tác giả Vũ Thị Tố Uyên chia sẻ kinh nghiệm về đặc điểm lâm sàng của 5 bệnh nhân nhi mắc Citrulinemia [5]; trong đó 2 bệnh nhi được chẩn đoán CTLN2 đều phát triển hoàn toàn bình thường sau sinh, khởi phát bệnh muộn với các triệu chứng bất thường về thần kinh như tăng trương lực cơ, co giật, chậm phát triển, đi vào hôn mê cùng với kết quả xét nghiệm amoniac máu tăng cao.

Nguyên nhân CTLN2 được xác định do đột biến trên gen SLC2513 có vai trò chi phối hoạt động của enzyme Citrin. Một nghiên cứu của Kobayashi trên 9

đột biến của gen SLC25A13 ở các bệnh nhân thuộc 2 type bệnh Citrulinemia cho thấy tỉ lệ mang đột biến gen khá cao ở Trung Quốc và Nhật Bản (1/79 và 1/69) [3]. Ở Việt Nam, Bệnh viện Nhi Trung ương đã có nghiên cứu về tần suất 4 đột biến trên gen SLC25A13 ở 695 bệnh nhi vàng da ứ mật kéo dài do thiếu hụt citrin (Neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency-NICCD) cho thấy đột biến thường gặp nhất là 851del4 (90,5%) [4]. Tuy nhiên hiện nay chưa có dữ liệu tổng hợp nào trên nhóm bệnh nhân CTLN2, có lẽ do triệu chứng lâm sàng thường bị chồng lấp với các bệnh lý tâm thần kinh khác nên khó khăn trong việc chẩn đoán xác định bệnh cũng như theo dõi quản lý.

Khác với các bệnh UCDs khác, điều trị CTLN2 chủ yếu thay đổi chế độ ăn uống, bổ sung thuốc hỗ trợ chuyển hóa NH₃; cụ thể giảm lượng carbohydrate, tăng khẩu phần đạm và chất béo tỉ lệ đạm: Chất béo: Tinh bột là 25%: 50%: 40%. Khai thác thêm từ mẹ bệnh nhân, được biết bệnh nhân từ nhỏ không thích ăn cơm và bánh kẹo hay đồ ngọt, nhưng lại rất thích ăn trứng và các loại đậu. Đây cũng là một trong số biểu hiện kín đáo của bệnh CTLN2, dễ bị bỏ qua.

Trên thực tế lâm sàng, không phải trường hợp nào tăng NH₃ máu cũng do suy giảm chức năng gan. Một số nguyên nhân có thể kể đến như chảy máu tiêu hóa, có shunt bất thường ở hệ tĩnh mạch cửa, bệnh thận mạn, hút thuốc lá, nuôi dưỡng đường tĩnh mạch lâu ngày, sau truyền thuốc hóa chất liều cao hoặc bệnh nhân uống nhiều bia rượu, hoạt động cơ quá mức... cũng có thể khiến chỉ số NH₃ tăng cao. Bên cạnh đó, nhóm nguyên nhân do rối loạn chuyển hóa thời kỳ sơ sinh thường khởi phát rầm rộ, có biểu hiện lâm sàng hội chứng tăng amoniác máu trong vài tháng đầu sau khi sinh ở các mức độ khác nhau, nhiều trường hợp tiến triển nhanh, đe dọa tính mạng của trẻ nếu không được chẩn đoán và có phươg án điều trị kịp thời.

4. Kết luận

Rối loạn chuyển hóa NH₃ do tăng citrulin máu khởi phát ở tuổi trưởng thành (CTLN2) là một bệnh lý di truyền do đột biến trên gen SLC25A13, biểu hiện lâm sàng chủ yếu là hội chứng tăng amoniác máu với

các mức độ khác nhau. Chẩn đoán nhờ khai thác các triệu chứng lâm sàng và xác định đột biến trên gen gây bệnh. Thay đổi chế độ và khẩu phần ăn đem đến hiệu quả cải thiện triệu chứng lâm sàng rõ rệt.

Tài liệu tham khảo

1. Batshaw ML, Tuchman M, Summar M, Seminara J; Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (2014) *A longitudinal study of urea cycle disorders*. Molecular genetics and metabolism 113(1-2): 127-130.
2. Hayasaka K, Numakura C (2018) *Adult-onset type II citrullinemia: Current insights and therapy*. The application of clinical genetics 11: 163-170.
3. Kobayashi K, Bang Lu Y, Xian Li M, Nishi I, Hsiao KJ, Choeh K, Yang Y, Hwu WL, Reichardt JK, Palmieri F, Okano Y, Saheki T (2003) *Screening of nine SLC25A13 mutations: Their frequency in patients with citrin deficiency and high carrier rates in Asian populations*. Molecular genetics and metabolism 80(3): 356-359.
4. Hương NTM (2015) *Most common SLC25A13 mutation in 695 Vietnamese patients with NICCD*. Annals of Translational Medicine 3.
5. Vũ Thị Tố Uyên, Trần Thị Chi Mai (2017) *Bệnh tăng Citrulin máu - kinh nghiệm từ năm bệnh nhi*. Y học TP Hồ Chí Minh 21(03), tr. 32-37.
6. Arora S, Srivastava MVP, Singh MB, Goyal V, Häberle J, Gupta N, Prabhakar A, Aggarwal B, Agarwal A, Vishnu VY (2020) *Adult onset type II citrullinemia--a great masquerader*. QJM 113(1): 49-51.
7. Kyo M, Mii H, Takekita Y, Tokuhara D, Yazaki M, Nakamori Y, Kono S and Kinoshita T (2015) *Case of adult-onset type II citrullinemia treated as schizophrenia for a long time*. Psychiatry Clin Neurosci 69(5): 306-307.
8. Tang L, Chen L, Wang H, Dai L, Pan S (2016) *Case report: An adult-onset type II citrin deficiency patient in the emergency department*. Exp Ther Med 12(1): 410-414.