

DỊ HỢP TỬ LẶN BCKDHB GÂY BỆNH NƯỚC TIỂU MÙI ĐƯỜNG CHÁY: BÁO CÁO 2 TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN NHỊ ĐỒNG 1

Nguyễn Đình Hồng Phúc¹, Phạm Quỳnh Mai Trang¹, Nguyễn Tế Đình Hương¹,
Đương Ngọc Mai², Nguyễn Chơn Minh Hiếu¹, Lê Trần Hải Yến¹,
Nguyễn Thị Ngọc Trắng¹, Nguyễn Thị Thanh Hương¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh nước tiểu mùi đường cháy (Maple syrup urine disease, MSUD) là bệnh di truyền lặn gây ra bởi các đột biến gene BCKDHA, BCKDHB, DBT gây ra các triệu chứng liên quan đến việc gia tăng nồng độ Leucine, Isoleucine và Valine trong máu do thiếu hụt enzyme α -ketoacid dehydrogenase chuỗi nhánh (branched - chain α -ketoacid dehydrogenase: BCKAD). Từ đó dẫn đến các triệu chứng tổn thương thần kinh nghiêm trọng. Việc chẩn đoán trễ có thể gây ra các tiên lượng về phát triển tâm thần vận động cũng như tử vong rất xấu. Bệnh thường do đột biến gene di truyền theo kiểu đồng hợp tử lặn hoặc dị hợp tử kép dạng trans gây bệnh.

Ca lâm sàng: Chúng tôi báo cáo trường hợp 2 bé gái phát hiện bệnh trong giai đoạn sơ sinh với các đặc điểm lâm sàng như bú kém, nôn ói, co gồng, tăng trương lực cơ, nước tiểu mùi lá phong cùng đặc điểm lâm sàng MSMS tăng Leucine, Valine. Kết quả đột biến gene ghi nhận kiểu gene BCKDHB là dị hợp tử lặn chưa được báo cáo trước đây. Cả 2 trẻ đều tử vong sau 6

tháng điều trị trong bệnh cảnh viêm phổi, nhiễm trùng huyết nặng cùng tổn thương di chứng thần kinh cũng như tổn thương da.

Kết luận: MSUD là bệnh lý rối loạn chuyển hóa bẩm sinh cần được phát hiện sớm để tránh các biến chứng thần kinh. Việc xác định đột biến gene liên quan đến bệnh MSUD là cần thiết.

Từ khóa: bệnh nước tiểu mùi đường cháy, MSUD, BCKDHA, BCKDHB, DBT

SUMMARY

HETEROZYGOUS BCKDHB CAUSING MAPLE SYRUP URINE DISEASE: REPORT OF 2 CASES AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Background: Maple syrup urine disease (MSUD) is a recessive genetic disorder caused by mutations in the BCKDHA, BCKDHB, DBT genes, leading to symptoms associated with increased blood levels of Leucine, Isoleucine, and Valine due to enzyme α -ketoacid dehydrogenase deficiency (branched-chain α -ketoacid dehydrogenase: BCKAD). This results in severe neurological damage. Late diagnosis can lead to very poor prognoses regarding psychomotor development and mortality. The disease is typically caused by inherited gene mutations in either a homozygous recessive or compound heterozygous trans configuration.

Case report: We report the case of two infant girls diagnosed with the disease, exhibiting clinical features such as poor feeding, vomiting, stiffness, increased muscle tone, and urine smelling like maple syrup, along with MSMS clinical features of increased Leucine, Valine.

¹Bệnh viện Nhi đồng 1

²Đại học Y Quốc Gia TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Hồng Phúc
ĐT: 0962506736

Email: ndhphuc32@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/3/2024

Ngày phản biện khoa học: 28/3/2024

Ngày duyệt bài: 2/5/2024

The genetic mutation results recorded a previously unreported BCKDHB gene type as compound heterozygous recessive. Both children died after 6 months of treatment in the context of severe pneumonia, septicemia, neurological sequelae, and skin lesions.

Conclusion: MSUD is an inherited metabolic disorder that needs to be detected early to avoid neurological complications. Identifying the genetic mutations related to MSUD is essential.

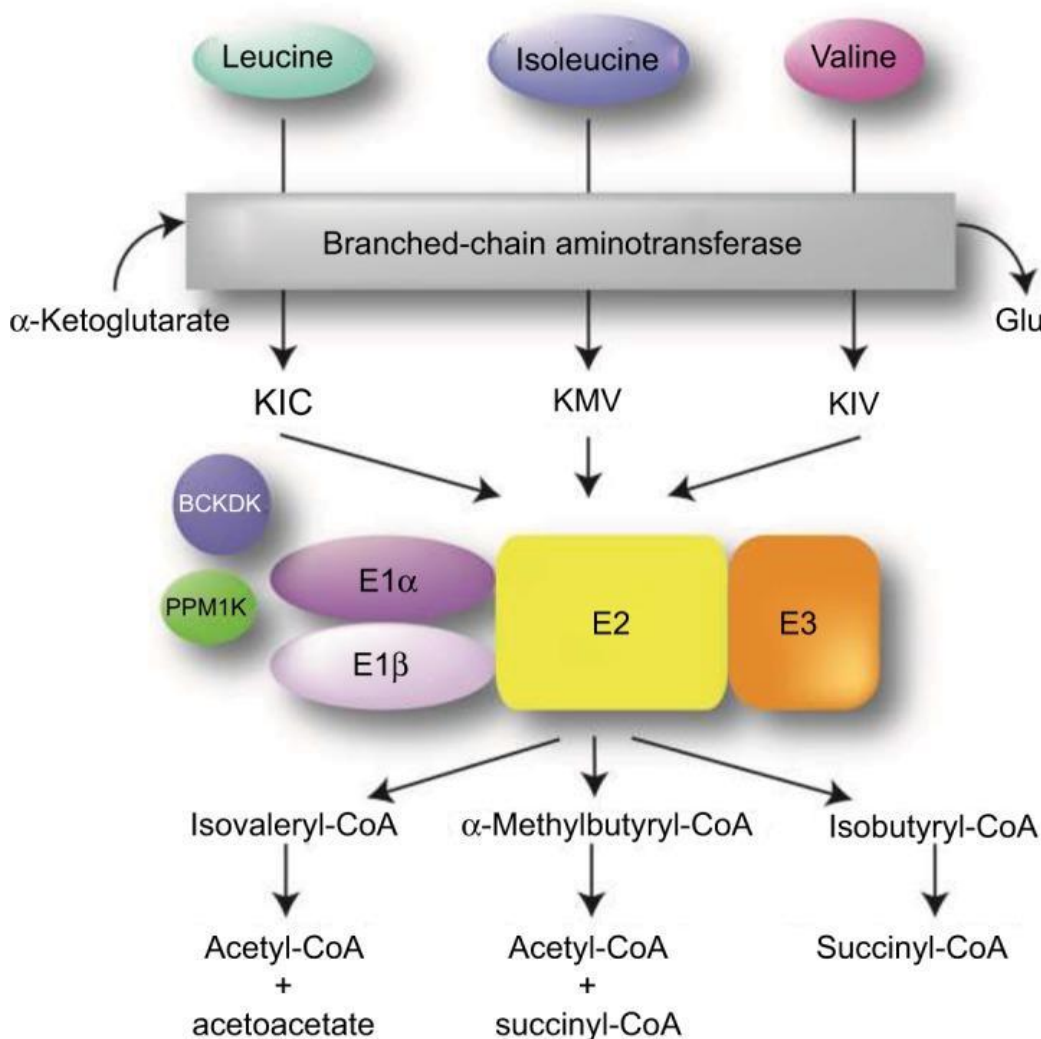
Keywords: Maple syrup urine disease, MSUD, BCKDHA, BCKDHB, DBT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nước tiểu mùi đường cháy là một rối loạn chuyển hóa hiếm gặp do di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường gây ra do giảm hoạt động của phức hợp α -ketoacid dehydrogenase chuỗi nhánh (BCKD). Phức hợp BCKD xúc tác quá trình khử carboxyl oxy hóa của acid keto chuỗi nhánh ở bước thứ hai từ con đường gián hóa của các acid amin chuỗi nhánh (branched-chain amino acids-BCAA), bao gồm leucine, isoleucine và valine. Sự thiếu hụt hoạt động của phức hợp BCKD dẫn đến sự tích tụ BCAA và axit α -keto của chúng trong huyết tương, nước tiểu và dịch não tủy. BCKD phức hợp bao gồm bốn tiểu đơn vị E1 α , E1 β , E2 và E3, được mã hóa lần lượt bởi BCKDHA, BCKDHB, DBT và DLD. Kiểu hình của MSUD được phân thành năm loại: cổ điển, trung bình, từng đợt, đáp ứng thiamine và thiếu hụt E3. Trong đó MSUD cổ điển (75% trường hợp) được đặc trưng bởi hoạt độ enzyme BCKD từ 0% đến 2% và nó biểu hiện kiểu hình nghiêm trọng nhất. Trong MSUD cổ điển, triệu chứng lâm sàng thường

xảy ra trong tuần đầu tiên sau khi sinh, bao gồm nước tiểu mùi đường cháy, bú kém, ngủ nhiều, li bì, lừ đừ, co gồng, co giật, sau đó là hôn mê tiến triển, cuối cùng là suy hô hấp. Phù não là một biến chứng thường gặp của tình trạng mất bù chuyển hóa. Nếu không được điều trị, tình trạng này sẽ dẫn đến tổn thương não không hồi phục hoặc tử vong. Loại trung gian (3–8% hoạt động enzyme bình thường) được biểu hiện bằng tình trạng chậm phát triển trí tuệ tiến triển và chậm phát triển. Những bệnh nhân thuộc thể từng đợt có trí tuệ và phát triển bình thường cho đến khi rơi vào tình trạng căng thẳng như nhiễm trùng. Đối với thể đáp ứng với thiamine, việc sử dụng liều thiamine sẽ giúp enzyme BCKD hoạt động bình thường. Ở loại cuối cùng, bệnh nhân thiếu hụt E3 có biểu hiện rối loạn chức năng kết hợp của ba phức hợp ketoacid dehydrogenase. MSUD được chẩn đoán dựa trên sự hiện diện của các đặc điểm lâm sàng, BCAA tăng cao trong huyết tương và hydroxyacid chuỗi nhánh và keto acid (BCKA) trong nước tiểu (7).

Tỷ lệ mắc MSUD trên toàn thế giới được ước tính là 1 trên 185.000. Cho đến nay, hơn 200 đột biến đã được phát hiện giữa BCKDHA, BCKDHB và DBT (Cơ sở dữ liệu gen người, <http://www.hgmd.cf.ac.uk>). Những thay đổi về gen làm suy giảm hoạt động BCKD có thể xảy ra ở bất kỳ gen nào trong số ba gen trên. Trong bài báo cáo này, chúng tôi trình bày biểu hiện lâm sàng, đặc điểm sinh hóa, đột biến gen, sơ lược điều trị một trường hợp mắc MSUD và trình bày hai đột biến mới của gen BCKHB đã được xác định ở bệnh nhân (7).



Hình 1: Tổng quan về con đường dị hóa BCAA

BCAA trải qua quá trình chuyển hóa được xúc tác bởi aminotransferase chuỗi nhánh (BCAT) và cần có α -ketoglutarate, dẫn đến việc sản xuất các α -ketoaxit KIC, KMV và KIV. Các chất trung gian này sau đó trải qua quá trình khử carboxyl oxy hóa, được xúc tác bởi phức hợp BCKAD.

Từ viết tắt: KIC, axit α -ketoisocaproic; KIV, axit α -ketoisovaleric; KMV, axit α -keto- β -methylvaleric; Glu, glutamat; BCAA, axit amin chuỗi nhánh; BCKAD, α -ketoaxit dehydrogenase chuỗi nhánh.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Ca lâm sàng số 1:

Bé gái, 7 ngày tuổi, sinh mổ đủ tháng lúc 38 tuần, cân nặng lúc sinh 3200 gram. Sau sinh bé khóc ngày và xuất viện 5 ngày sau sinh, bú sữa mẹ hoàn toàn, không ghi nhận các triệu chứng bất thường. Tiền căn gia đình ba mẹ không cùng huyết thống, mẹ chưa từng sảy thai trước đây. Từ 6 ngày tuổi, trẻ bắt đầu bú ít, ọc sữa, sốt nhẹ nên được nhập viện Nhi Đồng 1.

Diễn tiến tại khoa Sơ sinh:

Trong 2 tuần đầu sau nhập viện em ọc sữa nhiều lần, giảm trương lực cơ, kém đáp ứng với kích thích đau. Xét nghiệm tại điểm nhập viện ghi nhận siêu âm bụng có hơi tĩnh mạch cửa, theo dõi viêm ruột hoại tử. WBC 13,04 k/UL, Neu chiếm 55%, Hgb 13x3 g/dl, PLT 616 k/UL, CRP 0,29 mg/L, Khí máu động mạch pH/PO₂/PCO₂/HCO₃⁻/BE: 7,37/86,5/ 26,6/ 15,0/ -10,3, Lactate máu 1,85 mmol/L, NH₃ 104,76 µmol/L, Đường máu mao mạch 52 mg/dl, ceton niệu âm tính, không làm ceton máu. Trẻ chẩn đoán viêm ruột hoại tử với điều trị nhịn ăn, truyền dịch có đậm. Sau 2 tuần nhập viện bé vẫn còn ọc ói, lừ đừ, trương lực cơ giảm, suy hô hấp tăng dần cần hỗ trợ thở NCPAP, nghi ngờ nước tiểu có mùi đường cháy. Kết quả xét nghiệm NH₃ 102 µmol/L, ceton máu dương

tính, ceton niệu dương tính. Xét nghiệm giấy thấm khô MS/MS Leucine 2916 µmol/L, Valine 327 µmol/L. Kết quả GCMS cho thấy lượng bài tiết trong nước tiểu tăng rất cao 2-Hydroxyisovaleric acid, 4-Hydroxyphenyllactic acid, tăng vừa phải các chất 3-Hydroxyisovaleric acid, 2-Hydroxy-3-Methylvaleric acid.

MRI não ghi nhận tổn thương toàn bộ chất trắng trên và dưới lều, đối xứng hai bán cầu đại não

Xét nghiệm gene ghi nhận dị hợp tử lặn BCKDHB, thay đổi vị trí Nucleotit thứ 704 trong trình tự mã hóa DNA Guanine thay thế cho Adenine. Kết quả làm thay đổi trình tự phân tử Protein với acid amin 235 bằng việc Cystein thay thế bởi Tyrosine. Đây là một đột biến sai nghĩa.

Bảng 1: Đột biến gene ca lâm sàng 1

KẾT QUẢ							
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến Clinvar
BCKDHB	Lặn	Dị hợp	chr6: 80171352	NM_000056.4: c.704G>A (NP_000047.1: p.Cys235Tyr)	Đột biến sai nghĩa	Maple syrup urine disease, type 1b (AR)	Chưa được báo cáo trên Clinvar

Trẻ được điều trị bằng chế độ dinh dưỡng sữa BCAD (không chứa Leucine, Isoleucin và Valine) pha với bột Valin và Isoleucin, chích Vitamin B1.

Từ khi phát hiện bệnh trẻ có nhiều đợt, viêm ruột, suy hô hấp do viêm phổi. Tổn thương da do thiếu Valine, Isoleucine dù đã được bổ sung. Tổn thương di chứng não do ứ đọng leucine với các biểu hiện co gồng, tăng trương lực cơ. Các xét nghiệm MSMS được lặp lại nhiều lần trong quá trình điều trị đa số đều ghi nhận tình trạng tăng leucine trên 1000 µmol/L. Trẻ tử vong lúc 6 tháng tuổi

trong bệnh cảnh đột mất bù cấp rối loạn chuyển hóa, khởi phát bởi nhiễm trùng huyết, viêm phổi nặng.

Ca lâm sàng số 2:

Bé gái, 9 ngày tuổi, sanh mổ, đủ tháng 37 tuần, cân nặng lúc sanh 3700 gram. Sau sanh bé khóc ngay và xuất viện 5 ngày sau sinh, bú sữa mẹ hoàn toàn, không ghi nhận các triệu chứng bất thường. Tiền căn gia đình ba mẹ không cùng huyết thống, mẹ chưa từng sảy thai trước đây.

Ba ngày trước nhập viện trẻ bắt đầu bú kém, khô khè, thở mệt. Ngày nhập viện em li

bì, bỏ bú, thở rên.

Diễn tiến tại khoa Sơ sinh: Em, lừ đừ, sụt cân 600 gram với cân nặng hiện tại 3100 gram, thở rên, suy hô hấp đặt nội khí quản và thở máy. Xét nghiệm tại thời điểm nhập viện WBC 14,03 k/UL, Neu chiếm 64,2%, Hgb 15,9 g/dl, PLT 464 k/UL, CRP 0,09 mg/L, Khí máu động mạch pH/PO₂/PCO₂/HCO₃⁻/BE : 7,32/ 103,3/ 27,8/ 15,0/ -10,3 , Lactate máu 1,83 mmol/L, NH₃ 97,65 μ mol/L, Đường máu mao mạch 38 mg/dl, ceton niệu

âm tính, ceton máu dương tính. Kết quả MSMS ghi nhận leucine 3150,54 μ mol/L, Valine 282,89 μ mol/L.

Định lượng acid amin máu ghi nhận Allo-isoleucine 904 μ mol/L, Leucine 504,37 μ mol/L, Isoleucine 1304,9 μ mol/L, Valine 26,8 μ mol/L.

Trẻ được tiến hành lọc máu vào 18 ngày tuổi và ghi nhận diễn tiến Leucine bằng xét nghiệm MSMS sau lọc máu theo bảng sau.

Bảng 2: Giá trị Leucine, Valine trước, trong và sau lọc máu

	Trước lọc máu	Sau lọc 6 giờ	Sau lọc 17 giờ	Sau kết thúc lọc máu 18 giờ
Leucine (μ mol/L)	3150,54	968,08	889,08	949,73
Valine (μ mol/L)	282,89	102,33	125,61	145,95

Kết quả GCMS cho thấy lượng nước tiểu bài tiết tăng rất cao 2-Hydroxyisovaleric acid, 3-Hydroxybutyric acid, tăng vừa phải 2-Hydroxy-3-methylvaleric acid, 2-Ketoisocaproic acid

Xét nghiệm gene ghi nhận dị hợp tử lặn BCKDHB, thay đổi vị trí Nucleotit thứ 1027

trong trình tự mã hóa DNA Guanine thay thế cho Thymine. Kết quả làm thay đổi trình tự phân tử Protein với acid amin 343 bằng việc Serin thay thế bởi Proline. Đây là một đột biến sai nghĩa.

Bảng 3: Đột biến gene ca lâm sàng số 2

KẾT QUẢ							
Gen	Dạng di truyền	Đồng/Dị hợp	Vị trí	Thay đổi Nucleotit/ Protein	Hệ quả	Kiểu hình	Phân lớp đột biến
BCKDHB	Lặn	Dị hợp	chr6: 80273210	NM_000056.5: c.1027T>C (NP_000047.1: p.Ser343Pro)	Đột biến sai nghĩa	Maple syrup urine disease, type Ib (AR)	Chưa được báo cáo trên Clinvar

Trẻ tiếp tục điều trị bằng chế độ dinh dưỡng sữa BCAD (không chứa Leucine, Isoleucin và Valine) pha với bột Valin và Isoleucin, levocarnitine, gamalate B6. Tuy nhiên ghi nhận trẻ có di chứng não như tình trạng trương lực cơ, co gồng tay chân. Trẻ được xuất viện lúc 3 tháng tuổi.

Em nhập viện lại lúc 4 tháng do tiêu chảy với Leucine kiểm tra là 1322 μ mol/L và lúc 5 tháng do viêm phổi suy hô hấp với nồng độ Leucine là 1606,88 μ mol/L. Tương tự ca số 1, bé số 2 cũng ghi nhận tổn thương da do thiếu Valine, Isoleucine dù đã được bổ sung với lượng phù hợp theo khuyến cáo. Trẻ tử vong lúc 6 tháng tuổi trong bệnh cảnh đột

mất bù cấp rối loạn chuyển hóa, khởi phát bởi nhiễm trùng huyết, viêm phổi nặng.

III. BÀN LUẬN

Cả hai bệnh nhân MSUD của chúng tôi đều khởi phát trong thời gian sơ sinh với thời gian khởi phát bệnh đều trên 7 ngày. Các triệu chứng lâm sàng đều phù hợp với bệnh cảnh MSUD thể cổ điển như bú kém, nôn ói, lừ đừ, co gồng, giảm trương lực cơ hoặc tăng trương lực cơ. Ca lâm sàng số 1 có mùi nước tiểu đường cháy đặc trưng, riêng ca số 2 lại không phát hiện mùi gì lạ. Yếu tố quan trọng nhất được cho rằng ảnh hưởng đến kết quả điều trị là thời gian chẩn đoán xác định được tính từ lúc trẻ có triệu chứng đầu tiên trên lâm sàng ⁽⁵⁾. Kết quả điều trị không tốt nếu phát hiện MSUD sau 7 ngày và rất xấu sau 14 ngày ⁽⁵⁾. Cả hai bệnh nhân của chúng tôi đều tiến triển đến tình trạng suy hô hấp và tổn thương não nghiêm trọng. Bệnh nhân tổn thương não trong MSUD được lý giải do sự tích tụ của các acid amin chuỗi nhánh, đặc biệt là Leucine, và các α -ketoacid. Hậu quả làm ức chế chuyển hóa năng lượng tế bào của tế bào não, gây stress oxy hóa và chết theo chu trình ⁽⁶⁾. Bệnh cảnh của MSUD không đặc hiệu và cần chẩn đoán với các bệnh lý nhiễm trùng và các bệnh lý rối loạn chuyển hóa bẩm sinh khác. Việc phát hiện các bệnh lý chuyển hóa bằng các xét nghiệm cận lâm sàng cơ bản là quan trọng. Ca số 1 có bất thường ceton niệu dương tính, ca số 2 có ceton máu dương tính. Đây là dấu hiệu gợi ý bệnh lý chuyển hóa ở trẻ sơ sinh. Về mặt xét nghiệm đặc hiệu cho MSUD, cả hai trường hợp của chúng tôi đều có MSMS với tình trạng Leucine tăng rất cao cùng Valine tăng vừa phải, GCMS phát hiện các ketoacid nước tiểu do quá trình gián hóa Leucine bị gián đoạn. Trường hợp ca số 2 chúng tôi có

làm thêm định lượng acid amin máu với nồng độ Leucine, Isoleucine, Valine đều tăng. Trong đó cần chú ý có nồng độ Allo-isoleucine tăng cao. Các xét nghiệm MSMS, GCMS và định lượng acid amin của hai bệnh nhân đều phù hợp với chẩn đoán MSUD.

Việc đo hoạt động của enzyme rất quan trọng trong chẩn đoán MSUD tuy nhiên hiện tại chúng tôi chưa thể thực hiện được do nguồn lực chưa đủ. Thay vào đó, chúng tôi thực hiện các xét nghiệm gene giải trình tự thế hệ mới trên các ca lâm sàng. Trong nghiên cứu này, hai đột biến của BCKDHB (c.1027T>G, c.704G>A) đã được xác định. Chúng tôi không tìm thấy cơ sở dữ liệu báo cáo 2 đột biến này trên Clinvar. Vì vậy có thể thấy đây là hai đột biến mới. Trong MSUD, đột biến gene BCKDHA chiếm 45%, BCKDHB chiếm 35%, và DBT chiếm 20%⁽⁷⁾. Các đồng hợp tử lặn hoặc dị hợp tử kép dạng trans được cho là nguyên nhân dẫn đến biểu hiện kiểu hình của MSUD. Hiện nay chưa ghi nhận dị hợp tử lặn gây bệnh trong MSUD. Trên 2 ca bệnh của chúng tôi, từ lâm sàng đến xét nghiệm cận lâm sàng cơ bản, chuyên sâu như MS/MS, GC/MS, định lượng acid amin đều thỏa chẩn đoán MSUD. Tuy nhiên, việc giải trình tự gene ra dị hợp tử lặn BCKDHB gây bệnh là lần đầu được báo cáo. Gang Liu và cộng sự báo cáo ca MSUD tại Trung Quốc ghi nhận đột biến gene xóa đoạn lớn làm tái tổ hợp gene không alen đầu tiên (3). Trong bài báo cáo này, tác giả trình bày khi làm xét nghiệm giải trình tự mới cho ba mẹ và bệnh nhân thì chỉ ghi nhận người ba và bệnh nhân mang đột biến của gene BCKDHB là c.391G > A. Trong khi không ghi nhận đột biến gene BCKDHB từ người mẹ. Tác giả tiếp tục sử dụng các xét nghiệm

đo liều lượng gene (gene dosage assay) với qPCR cho thấy người cha chứa hai bản sao bình thường của các exon 1, 2, 4, 9, 10 của gene BCKDHB, còn người mẹ chỉ chứa một bản sao của các exon này. Điều này cho thấy rằng người mẹ mang một sự xóa bỏ lớn của gene BCKDHB. Tiếp tục phân tích CNV của người mẹ bằng microarray cho thấy tổng số lần xóa khoảng 378kb của arr[hg19] 6q14.1(80,809,635-81,187,927) $\times$ 1 ở mẹ, trong khi tổng số lần xóa ~404 kb của arr[hg19] 6q14.1(80,809,635-81,214,052) $\times$ 1 ở bệnh nhân. Vì vậy bệnh nhân của Gang Liu và cộng sự là sự tái tổ hợp dị hợp đột biến c.391G>A và đột biến xóa lớn (chr6: g.80811266_81194921del383556)(3). Một vài điểm hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi, ca lâm sàng đầu tiên chúng tôi chưa làm định lượng acid amin để tìm Allo-isoleucine (là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán). Cả hai ca chúng tôi đều không thực hiện những kỹ thuật khác để nghiên cứu bộ gene sâu hơn cũng như chúng tôi chưa giải trình tự gene cho ba mẹ. Cả hai bệnh nhân của chúng tôi đều mất trong bệnh cảnh mất bù rối loạn chuyển hóa do viêm phổi, nhiễm trùng huyết nặng. Nhiễm trùng và chấn thương gây ra các rối loạn sinh hóa nhanh chóng và đáng kể, thường cần sự thay đổi phương pháp điều trị để ngăn ngừa nhiễm độc chuyển hóa⁽⁴⁾. Marie-Thérèse Abi-Wardé và cộng sự đã theo dõi 35 bệnh nhân MSUD thấy rằng tình trạng mất bù chuyển hóa (leucine huyết tương >380 μ mol/L) xảy ra thường xuyên hơn trong năm đầu đời và sau 15 năm, chủ yếu là do nhiễm trùng và không tuân thủ chế độ ăn uống⁽¹⁾. Yếu tố dự đoán các đợt mất bù bao gồm trẻ bú kém, lừ đừ, nôn ói, mất

nước, xét nghiệm như xuất hiện ceton máu, ceton niệu, tăng acid uric và tăng khoảng trống anion⁽⁸⁾. Ngoài ra, việc kiểm soát tình trạng thiếu acid amin thiết yếu cấp và mạn tính kém cũng là một yếu tố góp phần làm điều trị không thành công. Hai trẻ của chúng tôi đều có các đợt nhập viện vì viêm phổi, viêm ruột kèm theo tình trạng Leucine > 1000 μ mol/L. Cơ sở trong điều trị đợt cấp của MSUD gồm ức chế quá trình dị hóa protein nội sinh, duy trì tổng hợp protein, ngăn ngừa sự thiếu hụt các axit amin thiết yếu và duy trì độ thẩm thấu máu bình thường⁽⁴⁾. Tuy nhiên, nhu cầu quan trọng của việc bổ sung isoleucine và valine trong đợt cấp rối loạn chuyển hóa thường bị bỏ qua⁽⁴⁾. Trong giai đoạn đầu đợt cấp rối loạn chuyển hóa ở trẻ sơ sinh, quá trình tổng hợp protein nội bào cao cần phải được kích hoạt để sử dụng lượng leucine dư thừa và nhờ đó giảm lượng leucine trong huyết tương và trong mô⁽⁴⁾. Nghiên cứu của Christensen và cộng sự, nồng độ isoleucine và valine trong huyết tương cần đạt trên khoảng sinh lý (500 đến 800 μ mol/l) khi bắt đầu điều trị đợt cấp để cạnh tranh hiệu quả với nồng độ leucine vận chuyển ra tế bào. Độc tính liên quan đến việc tăng nồng độ isoleucine và valine là rất ít, nhưng nếu không cung cấp đủ isoleucine, valine và các axit amin thiết yếu khác cho quá trình tổng hợp protein trong suốt quá trình mất bù sẽ làm chậm tốc độ giảm của leucine và kéo dài tình trạng tổn thương não⁽²⁾.

IV. KẾT LUẬN

MSUD – Bệnh nước tiểu mùi đường cháy là bệnh lý rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

cần được phát hiện sớm để tránh các biến chứng thần kinh. Việc xác định đột biến gene liên quan đến bệnh MSUD là cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Abi-Wardé M. T., Roda C., Arnoux J. B., et al.** "Long-term metabolic follow-up and clinical outcome of 35 patients with maple syrup urine disease", *J Inherit Metab Dis*, (2017), 40 (6), pp. 783-792.
2. **Harrison L. I., Christensen H. N.** "Simulation of differential effects on rates in membrane transport", *J Theor Biol*, (1975), 49 (2), pp. 439-59.
3. **Liu Gang, Ma Dingyuan, Hu Ping, et al.** "A Novel Whole Gene Deletion of BCKDHB by Alu-Mediated Non-allelic Recombination in a Chinese Patient With Maple Syrup Urine Disease", *Frontiers in Genetics*, (2018), 9.
4. **Morton D. H., Strauss K. A., Robinson D. L., et al.** "Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients", *Pediatrics*, (2002), 109 (6), pp. 999-1008.
5. **Naughten E. R., Jenkins J., Francis D. E., et al.** "Outcome of maple syrup urine disease", *Arch Dis Child*, (1982), 57 (12), pp. 918-21.
6. **Scaini G., Comim C. M., Oliveira G. M., et al.** "Chronic administration of branched-chain amino acids impairs spatial memory and increases brain-derived neurotrophic factor in a rat model", *J Inherit Metab Dis*, (2013), 36 (5), pp. 721-30.
7. **Strauss KA, Puffenberger EG, Carson VJ, Maple Syrup Urine Disease**, 2006 [Updated 2020 Apr 23], *GeneReviews®: Internet*
8. **Yıldız Y., Akcan Yıldız L., Dursun A., et al.** "Predictors of acute metabolic decompensation in children with maple syrup urine disease at the emergency department", *Eur J Pediatr*, (2020), 179 (7), pp. 1107-1114.