

GALACTOSEMIA

GIỚI THIỆU

Chuyển hóa galactose bị thay đổi do thiếu một trong 3 men hoạt động gây tăng nồng độ galactose máu. Galactosemia thể cổ điển, do thiếu hoàn toàn galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT), là thể nặng và thường gặp nhất. Biểu hiện triệu chứng sớm, như rối loạn chức năng gan, dễ nhiễm trùng, chậm lớn, và đục thủy tinh thể, có thể phòng ngừa hoặc cải thiện nếu chẩn đoán và điều trị sớm, nhưng bệnh nhân có thể suy chức năng tâm thần kinh tiến triển và mạn tính. Chẩn đoán đòi hỏi đo nồng độ men trong hồng cầu và xét nghiệm gen.

DỊCH TỄ

Galactosemia thể cổ điển chiếm khoảng 1/60,000 trẻ sinh sống. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc được báo cáo ở những khu vực địa lý khác nhau từ 1/30,000 đến 40,000 ở Châu Âu đến một trên một triệu trẻ ở Nhật Bản. Tỷ lệ ước tính ở Mỹ là 1 trên 53,000.

BỆNH SINH

Galactose là một loại đường được tìm thấy chủ yếu ở người và sữa bò. Lactose bị thủy phân thành glucose và galactose nhờ men lactase tại đường ruột. Galactose sau đó chuyển đổi thành glucose để sử dụng làm nguồn năng lượng. Galactose tự do cũng hiện diện trong một số loại hoa quả và rau củ, như khoai tây, chuối, và táo. Thay đổi chuyển hóa galactose do thiếu hoạt động men hoặc suy chức năng gan gây tăng đường máu và bệnh lý được gọi là galactosemia.

Galactosemia có thể là kết quả của sự thiếu hụt một trong 3 loại men, mỗi loại có kiểu hình riêng biệt:

- Thiếu Galactose-1-phosphate uridyl transferase (GALT) - là dạng nặng và thường gặp nhất gây ra do thiếu GALT, men chuyển đổi galactose-1-phosphate (galactose-1-P) thành uridine diphosphate galactose (UDBgaltose).

Thiếu hoàn toàn GALT còn được gọi là galactosemia thể cổ điển. Bệnh nhân không được điều trị thường chậm lớn, rối loạn chức năng gan và thận, và sepsis. Bệnh nhân điều trị và không được điều trị có thể có đục thủy tinh thể, bất thường phát triển hệ thần kinh, và suy buồng trứng sớm. Cơ chế bệnh sinh của các biến chứng này chưa rõ ràng.

Thiếu một phần GALT biểu hiện nhiều biến thể. Thường gặp nhất là Duarte variant, bệnh nhân có một alen Duarte và một alen cổ điển (D/G), hoạt động GALT chiếm khoảng 5 đến 25% bình thường. Bệnh nhân có hai alen Duarte (D/D) hoạt động GALT khoảng 25% bình thường. Bệnh nhân với hoạt động GALT $\geq 50\%$ gần như bình thường hoặc ít có bằng chứng giai đoạn sơ sinh hoặc về lâu dài nếu không được điều trị.

- Thiếu Galactokinase (GALK) - GALK là men đầu tiên trong con đường chuyển hóa galactose, chuyển đổi galactose thành galactose-1-P. Hậu quả duy nhất của thiếu GALK là đục thủy tinh thể. Cơ chế bệnh sinh chưa rõ ràng.

- Thiếu Uridine diphosphate (UDP) galactose 4-epimerase (GALE) - UDP GALE chuyển đổi UDPgalactose thành UDPglucose. Ở hầu hết bệnh nhân thiếu GALE, khiếm khuyết khu trú tại hồng cầu. Cơ chế bệnh sinh chưa được hiểu rõ. Những người này thường phát triển bình thường, trong khi những bệnh nhân thiếu GALE toàn thể ở cả hồng cầu và tất cả các mô khác biểu hiện triệu chứng giống với galactosemia thể cổ điển.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG

Galactosemia thể cổ điển - do thiếu hoàn toàn men GALT là dạng nặng và thường gặp nhất. Chẩn đoán và điều trị sớm thường ngăn ngừa hoặc giải quyết được các triệu chứng sớm, như rối loạn chức năng gan, nhiễm trùng, chậm lớn và đục thủy tinh thể. Tuy nhiên, mặc dù quản lý chế độ ăn, các vấn đề tâm thần kinh và buồng trứng thường gặp ở hầu hết trẻ vị thành niên và trẻ lớn mắc bệnh lý này.

Tất cả các tiểu bang tại Mỹ và nhiều quốc gia khác đưa galactosemia vào chương trình sàng lọc sơ sinh. Tuy nhiên, những đứa trẻ mắc bệnh có thể biểu hiện triệu chứng trước khi có kết quả sàng lọc (khoảng 10 đến 14 ngày sau lấy mẫu). Do đó, các bác sĩ lâm sàng phải xem xét chẩn đoán ở đứa trẻ có biểu hiện triệu chứng được thảo luận bên dưới.

Biểu hiện sớm - Đứa trẻ bị galactosemia thể cổ điển thường biểu hiện trong vài ngày đầu sau sinh và bắt đầu bú sữa có chứa galactose (eg, bú mẹ hoặc bú sữa công thức có nguồn gốc từ sữa bò), thường trước khi có kết quả sàng lọc sơ sinh. Sử dụng sữa công thức không chứa/hạn chế galactose có thể che giấu biểu hiện ban đầu.

Các triệu chứng đặc hiệu xuất hiện với tần suất khác nhau. Các biểu hiện thường gặp nhất:

- Vàng da (74%)
- Nôn ói (47%)
- Gan to (43%)
- Chậm lớn (29%)
- Bú kém (23%)
- Lơ mơ (16%)
- Tiêu chảy (12%)
- Sepsis (10%)

Trong số trẻ sơ sinh nhiễm trùng huyết, tác nhân thường gặp nhất là sepsis do *Escherichia coli* (76%). Các biểu hiện ít gặp hơn là rối loạn đông máu, báng bụng và co giật.

Khi thăm khám, đứa trẻ thường biểu hiện vàng da, gan to, lơ mơ và giảm trương lực. Trẻ có thể có phù và báng bụng, thóp phồng, bệnh lý não, vết bầm máu hoặc xuất huyết.

Đục thủy tinh thể có thể biểu hiện lúc sinh nhưng nhìn chung xuất hiện sau hai tuần do tích tụ galactitol trong thủy tinh thể.

Biểu hiện muộn - Theo dõi và quản lý các vấn đề muộn phát triển trên bệnh nhân galactosemia, bao gồm suy neurodevelopmental, đục thủy tinh thể, chậm lớn, và suy buồng trứng được thảo luận riêng.

Xét nghiệm

- Chuyển hóa carbohydrate bất thường - Tăng galactose huyết tương và nồng độ galactose-1-P hồng cầu, tăng galactitol trong máu và nước tiểu. Hạ đường huyết không phải là biểu hiện chính trong galactosemia thể cổ điển, vì mất khả năng chuyển đổi galactose thành glucose không gây hạ đường huyết. Tuy nhiên, như được thảo luận ở trên, lơ mơ, bú kém và rối loạn chức năng gan có thể gây hạ đường huyết.
- Rối loạn chức năng gan - Tăng bilirubin máu liên hợp và/hoặc không liên hợp, bất thường chức năng gan (tăng men gan), rối loạn đông máu, tăng amino acid huyết tương (đặc biệt là phenylalanine, tyrosine, và methionine).
- Rối loạn chức năng ống thận - Toan chuyển hóa, galactouria (có thể chỉ điểm qua sự hiện diện các chất khử trong nước tiểu), glycosuria, aminoaciduria, albuminuria.
- Thiếu máu tán huyết.

Nghiên cứu trường hợp galactosemia thể cổ điển - Một bé trai 4 ngày tuổi bú mẹ được đưa đến phòng khám vì bú kém. Thăm khám ghi nhận đứa trẻ hạ thân nhiệt, giảm trương lực cơ, do đó được chuyển qua phòng cấp cứu. Kết quả xét nghiệm ghi nhận alanine transaminase (ALT) 230 units/L (khoảng tham chiếu 12 đến 45), aspartate aminotransferase (AST) 721 units/L (khoảng tham chiếu 35 đến 140), prothrombin time (PT) 51.3 giây (khoảng tham chiếu 10.5 đến 15.7), và INR 5.5 (khoảng tham chiếu 0.8 đến 1.2). Công thức máu (CBC; bao gồm số lượng bạch cầu tuyệt đối), xét nghiệm dịch não tủy và phân tích nước tiểu bình thường. Trẻ được điều trị theo kinh nghiệm với kháng sinh tĩnh mạch và truyền huyết tương tươi, nhưng lâm sàng ít cải thiện, và phương án ghép gan được thảo luận với bố mẹ.

Khi trẻ được 6 ngày tuổi, kết quả sàng lọc sơ sinh báo về hoạt động GALT thấp, nghi nhiều đến galactosemia. Trẻ được chuyển sang chế độ ăn hạn chế galactose, test men GALT trong hầu cầu và test DNA (kết quả sau cùng xác định là galactosemia thể cổ điển). Phác đồ kháng sinh thay đổi sang thuốc phủ được E. coli. NH₃ máu ban đầu bình thường, đỉnh là 167 micromol/L (khoảng tham chiếu 47 đến 80) vào ngày thứ 8 và sau đó giảm dần. Cấy máu, nước tiểu và dịch não tủy đều không mọc, PCR HSV bình thường. Các xét nghiệm khác bình thường hóa sau 10 ngày kể từ lúc chuyển sang chế độ ăn hạn chế galactose.

CHẨN ĐOÁN

Thiếu GALT — Galactosemia thể cổ điển nên được xem xét ở bất kỳ trẻ sơ sinh nào có biểu hiện như đã được thảo luận phía trên (vàng da, nôn ói, gan to, chàm lớn, lơ mơ, tiêu chảy hoặc sepsis) và/hoặc bất kỳ trẻ nào có sàng lọc sơ sinh dương tính. Những đứa trẻ mắc bệnh có thể biểu hiện triệu chứng trước khi có kết quả sàng lọc sơ sinh.

Hoạt động GALT ở hồng cầu - Việc chứng minh gần như không có hoạt động của GALT trong hồng cầu là tiêu chuẩn vàng. Xét nghiệm định lượng hoạt động GALT trong hồng cầu là cần thiết để xác định chẩn đoán. Xét nghiệm này có thể chịu ảnh hưởng do truyền hồng cầu từ người cho bình thường trong vòng 3 tháng. Trong những trường hợp này, test DNA là cần thiết.

Các xét nghiệm khác - Tăng nồng độ galactose-1-phosphate trong hồng cầu là biểu hiện đặc trưng của galactosemia thể cổ điển. Nồng độ galactose-1-P hồng cầu không bị ảnh hưởng đáng kể sau truyền máu. Nồng độ galactose-1-P hồng cầu không thể phân biệt chính xác giữa thiếu GALT hoàn toàn hay một phần.

Phân tích DNA có sẵn cho một số đột biến thường gặp có chọn lọc, và giải mã toàn bộ trình tự cũng có sẵn. Trong phần lớn các trường hợp, enzyme analysis cùng với galactose-1-P hồng cầu và phân tích đột biến thường gặp là đủ để đưa ra chẩn đoán. Chỉ giải mã toàn bộ trình tự gen (ie, không có test men hoặc các xét nghiệm sinh hóa) có thể không đủ để đưa ra chẩn đoán xác định.

GALACTOSEMIA THỂ CỔ ĐIỂN

Tổng quan về điều trị - Mục tiêu chính của điều trị lâu dài trong galactosemia thể cổ điển là giảm thiểu galactose trong chế độ ăn hàng ngày. Galactose nên được loại bỏ khỏi chế độ ăn càng sớm càng tốt khi nghi ngờ galactosemia.

Các điều trị ban đầu khác khi cần như vàng da, sepsis, bất thường chức năng gan, thận và hệ thần kinh trung ương. Điều trị hỗ trợ thường bao gồm bù dịch tĩnh mạch, kháng sinh, điều trị rối loạn đông máu, mặc dù các vấn đề thường tự khỏi nhanh chóng sau khi thay đổi chế độ ăn.

Nutritional therapy (chế độ ăn)

Hạn chế galactose - Can thiệp chế độ ăn ngay lập tức là cần thiết ở trẻ nghi ngờ galactosemia. Giảm thiểu galactose trong chế độ ăn hàng ngày bằng cách loại bỏ sữa và các sản phẩm từ sữa. Tham khảo ý kiến của chuyên gia dinh dưỡng có kinh nghiệm trong liệu pháp ăn kiêng ở trẻ rối loạn chuyển hóa bẩm sinh.

Ở trẻ sơ sinh, ngưng sữa mẹ hoặc sữa công thức có nguồn gốc từ sữa bò, dùng sữa công thức có nguồn gốc từ đậu nành. Sữa công thức dành cho trẻ sơ sinh có nguồn gốc từ đậu nành phù hợp cho trẻ galactosemia. Sữa công thức cho trẻ sơ sinh không chứa lactose không nên dùng, vì không chứng minh được sự an toàn cho bệnh nhân galactosemia.

Bổ sung canxi - Canxi được cung cấp đủ trong sữa đậu nành cho trẻ nữ nhi với điều kiện là uống một lượng thích hợp. Tuy nhiên, khi lượng thức ăn tăng lên và thể tích sữa giảm xuống sau khoảng 1 tuổi, cần bổ sung canxi.

Các chất dinh dưỡng khác — Nhu cầu về năng lượng, protein, vitamins và vi chất giống với người bình thường.

Theo dõi - Bệnh nhân galactosemia nên được theo dõi suốt đời. Khuyến cáo bệnh nhân ngoại trú tái khám mỗi 3 tháng cho đến 1 tuổi, mỗi 4 tháng cho đến 2 tuổi, mỗi 6 tháng cho đến 14 tuổi và sau đó là hàng năm.

Sinh hóa — Nồng độ galactose-1-P hồng cầu theo dõi gián đoạn để phát hiện những sai lầm nghiêm trọng so với chế độ ăn. Việc đo thường xuyên là không cần thiết. Chúng tôi thường

test galactose-1-P hồng cầu mỗi 3 tháng ở trẻ dưới 1 tuổi và sau đó mỗi 6 tháng từ 1-3 tuổi. Sau 3 tuổi, test galactose-1-P hồng cầu hoặc galactitol nước tiểu mỗi 6 tháng cho đến 14 tuổi, sau đó là test hàng năm.

Phát triển tâm vận — Nên đánh giá neurodevelopment thường xuyên. Điều này bao gồm đánh giá lời nói và chức năng nhận thức hàng năm sau 2 tuổi.

Đục thủy tinh thể — Khám chuyên khoa mắt để xác định đục thủy tinh thể nên được thực hiện ở thời điểm chẩn đoán. Khám mắt định kỳ mỗi 6 tháng cho đến 3 tuổi và sau đó là hàng năm. Tần suất khám thường xuyên hơn nếu phát hiện có đục thủy tinh thể.

Tăng trưởng — Tốc độ tăng trưởng chiều cao và cân nặng thấp hơn ở trẻ galactosemia so với dân số chung.

Chức năng buồng trứng — Suy buồng trứng nguyên phát ở hầu hết trẻ nữ mắc galactosemia.

NT HN