

Kiểu hình và kiểu gen ở trẻ em mắc toan hóa ống thận xa: Báo cáo 6 trường hợp tại Bệnh viện Nhi Đồng 1

Nguyễn Hiếu Trung¹, Nguyễn Đức Quang¹,
1. Khoa Thận - Nội tiết, Bệnh viện Nhi Đồng 1,

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Toan hóa ống thận xa là một bệnh lý hiếm gặp do rối loạn chức năng bài tiết H⁺ ở ống xa, dẫn đến tình trạng toan máu mạn tính. Nếu không chẩn đoán và điều trị sớm, bệnh có thể gây suy dinh dưỡng, chậm phát triển chiều cao, tiểu nhiều, còi xương, hạ kali máu, và calci hóa thận. Ở trẻ em, nguyên nhân thường gặp là do các bất thường về gen, với 3 gen thường gặp nhất: ATP6V0A4, ATP6V1B1, SLC4A1. Các bất thường gen khác nhau ảnh hưởng đến các biểu hiện lâm sàng khác nhau của bệnh. **Phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo hồi cứu, loạt ca. **Kết quả:** Có 6 trường hợp toan hóa ống thận xa do đột biến gen được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 9 năm 2019 đến tháng 1 năm 2021. Các biểu hiện lâm sàng được ghi nhận: toan chuyển hóa anion gap bình thường 100%, hạ kali máu 67%, tiểu nhiều 100%, lùn 83.3%, nhẹ cân 67%, rối loạn chuyển hóa xương 100% (83% còi xương, 17% loãng xương), và 100% calci hóa thận. Một biểu hiện không mong đợi là hạ phosphor máu, một đặc tính của rối loạn chức năng ống thận gần, hiện diện 100% các trường hợp. Có 4 trường hợp đột biến gen SLC4A1 (67%) và 2 trường hợp đột biến gen ATP6V0A4 (33%). Trong 4 trường hợp đột biến gen SLC4A1, có 3 trường hợp đột biến lặn đồng hợp tử p.Gly701Asp/ p.Gly701Asp, 1 trường hợp đột biến trội dị hợp tử p.Arg589Cys. Cả 2 đột biến này đều đã được báo cáo trên y văn. Hai trường hợp đột biến gen ATP6V0A4 đều là đột biến mới, gồm 1 trường hợp đột biến dị hợp tử kép p.Ser479Phe/p.Ser473Phe và 1 trường hợp dị hợp tử kép Gln435Term/ p.Ala338_Leu339delinsVal. Sau 10,6 ± 5.4 (3-18) tháng điều trị với natri bicarbonate và kali chloride, có sự cải thiện độ lệch chuẩn chiều cao và cân nặng, hết hình ảnh còi xương trên Xquang (3/5 trường hợp), kali và phosphor máu bình thường (4/6 trường hợp), calci niệu bình thường (3/6 trường hợp). **Kết luận:** Giải trình tự gen thế hệ mới giúp chẩn đoán chính xác toan hoá ống thận xa do đột biến gen ở trẻ em. Điều trị kịp thời làm cải thiện các triệu chứng và kết cục lâu dài của bệnh.

Từ khóa: Toan hóa ống thận xa, calci hóa thận, đột biến gen, ATP6V0A4, ATP6V1B1, SLC4A1.

ABSTRACT

PHENOTYPE AND GENOTYPE IN CHILDREN WITH DISTAL RENAL TUBULAR ACIDOSIS: A REPORT OF 6 CLINICAL CASES IN CHILDREN HOSPITAL 1

Introduction: Distal renal tubular acidosis is a rare disease caused by dysfunction of H⁺ secretion in the distal convoluted tubule, leading to chronic metabolic acidosis. Without being early diagnosed and treated, the disease can cause malnutrition, growth retardation, polyuria, rickets, hypokalemia,

Nhận bài: 15-8-2022; Chấp nhận: 15-9-2022

Người chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hiếu Trung

Địa chỉ: ĐT: 0978422155, Email: hieutrunghidong1@gmail.com

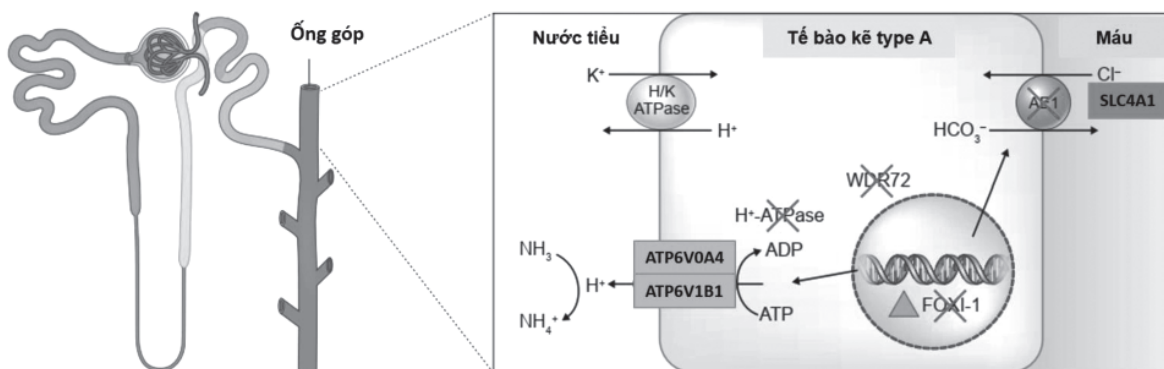
and nephrocalcinosis. In children, the most common cause is gene mutations which primarily focus on 3 genes: ATP6V0A4, ATP6V1B1, SLC4A1. Genotypes can affect various clinical manifestations of the disease. **Method:** Retrospective case series study. **Result:** Six clinical cases with distal renal tubular acidosis due to gene mutations were diagnosed and treated at Children's Hospital 1 from September 2019 to January 2021. Clinical manifestations were observed: normal anion gap metabolic acidosis 100%, hypokalemia 67%, polyuria 100%, short stature 83.3%, underweight 67%, bone metabolic disorders 100% (83% rickets, 17% osteoporosis), and nephrocalcinosis in 100% of cases. An unexpected manifestation was hypophosphatemia, a characteristic of proximal renal tubular dysfunction, which occurred in 100% of cases. There were 4 cases (67%) with SLC4A1 gene mutations and 2 cases (33%) with ATP6V0A4 gene mutations. Of 4 cases with SLC4A1 gene mutations, 3 cases were homozygous recessive mutation p.Gly701Asp/p.Gly701Asp and the remaining case was heterozygous dominant mutation p.Arg589Cys. These two types of gene mutations have already been reported in the literature. Both cases with ATP6V0A4 gene mutations were novel mutations, including 1 case with compound heterozygous mutation p.Ser479Phe/p.Ser473Phe and 1 case with compound heterozygous mutation p.Gln435Term/p.Ala338_Leu339delinsVal. After 10.6 ± 5.4 (3-18) months with sodium bicarbonate and potassium chloride replacement, there were improvements of height and weight standard deviation, the disappearance of rickets image on radiographs (3 out of 5 cases), normalizing serum potassium, phosphorus (4 out of 6 cases) and urine calcium level (3 out of 6 cases). **Conclusion:** Next-generation sequencing helps to accurately diagnose distal renal tubular acidosis due to gene mutation in children. Early treatment improves symptoms and long-term outcomes of the disease.

Keywords: Distal renal tubular acidosis, nephrocalcinosis, gene mutation, ATP6V0A4, ATP6V1B1, SLC4A1.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Toan hóa ống thận xa (THOTX) là một bệnh lý hiếm gặp. Bệnh do giảm khả năng tiết ion H^+ của tế bào kẽ loại A ở ống góp. Nguyên nhân THOTX có thể nguyên phát do gen hoặc thứ phát sau bệnh lý tự miễn, do thuốc. THOTX ở trẻ em đa phần có nguyên nhân di truyền. Nếu chẩn đoán muộn và điều trị trễ, tình trạng ứ đọng H^+ kéo dài dẫn đến toan hóa máu mãn tính gây nên các biểu hiện: nhẹ cân, lùn, vôi hóa thận, liệt chu kỳ do hạ kali máu, tiểu nhiều, còi xương. Đến nay có 5 gen được chứng minh gây ra THOTX gồm: ATP6V0A4, ATP6V1B1, SLC4A1, FOXI-1 và WDR72.[1] Trong đó 3 gen thường gặp nhất là ATP6V0A4, ATP6V1B1 mã hóa 2 tiểu đơn vị của kênh H^+ ATPase ở màng đỉnh và gen SLC4A1 mã

hóa kênh trao đổi anion ở màng đáy bên tế bào ống góp (Hình 1). Đột biến gen gây toan hóa ống xa có phân bố đặc trưng theo từng khu vực trên thế giới. Theo đó đột biến gen mã hóa kênh H^+ ATPase thường gặp ở chủng tộc da Trắng.[2, 3] Đột biến gen SLC4A1 thường gặp ở dân châu Á và vùng nhiệt đới. [1, 4, 5] Đột biến gen SLC4A1 ở dân số vùng nhiệt đới lại có đặc điểm riêng với đa phần là đột biến gen lặn. Nhiều báo cáo THOTX do đột biến gen trên các chủng tộc ở vùng Đông Nam Á,[4, 6] nhưng chưa có báo cáo nào ở dân số Việt Nam. Với sự phát triển của sinh học phân tử tại Việt Nam, chúng tôi lần đầu báo cáo các biểu hiện kiểu hình, kiểu gen và đáp ứng điều trị ban đầu của 6 trường hợp THOTX do đột biến gen tại Bệnh viện Nhi Đồng 1.



Hình 1. Các gen gây toan hóa ống thận xa [1]

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các trường hợp THOTX kèm đột biến gen gây bệnh được chẩn đoán và điều trị tại khoa Thận - Nội tiết Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 9/20219 - 1/2021 được chọn vào nghiên cứu. Các dữ liệu kiểu hình và kiểu gen của bệnh nhân được thu thập theo mẫu thu thập dữ liệu soạn trước. Xét nghiệm gen được chỉ định cho các trường hợp không xác định được nguyên nhân gây bệnh. Giải trình tự thế hệ mới gen mục tiêu gồm 3 gen ATP6V0A4, ATP6V1B1 và SLC4A1 có liên quan tới THOTX được thực hiện tại công ty Gene Solution.

Lùn được định nghĩa là chiều cao theo tuổi và giới từ -2sd trở xuống, nhẹ cân khi cân nặng theo tuổi và giới dưới -2sd dựa trên bảng tham chiếu của WHO [7]. Đánh giá còi xương dựa trên hình ảnh Xquang cổ bàn tay và cẳng chân. Đánh giá vôi hóa thận dựa trên siêu âm bụng. Giai đoạn bệnh thận mạn dựa trên phân độ của KDIGO 2012.[8] Khả năng hấp thu phosphor tối đa của ống thận dựa trên bảng tham chiếu của Payne.[9] Tăng calci niệu được đánh giá dựa trên tỷ lệ calci: creatinin niệu theo tuổi và giới.[10]

Các biến số thu thập được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca.

3. KẾT QUẢ

Có 6 trường hợp THOTX do đột biến gen được ghi nhận trong thời gian nghiên cứu. Tuổi phát hiện từ 2 tháng đến 12.5 tuổi, nam/nữ là 2/1. Liệt tái phát do hạ kali máu hoặc vôi hóa thận qua siêu âm là hai lý do phát hiện bệnh thường gặp nhất, chiếm 4/6 trường hợp. Tất cả trẻ đều có biểu hiện tiểu nhiều với thể tích nước tiểu trên 2L/m² da. Trẻ lùn chiếm 5/6 (83%) trường hợp, nhẹ cân chiếm 4/5 (67%) trường hợp. Biến dạng 2 chi dưới hình chữ X gặp trong 3/6 (50%) trường hợp. Tất cả các trường hợp đều bị toan chuyển hóa anion gap bình thường, với HCO₃⁻ máu từ 6,5 - 14mmol/L. pH nước tiểu lúc toan hóa máu đều từ 7-8. Anion gap niệu dương tính (16-40 mmol/L) trong 5 trường hợp được đánh giá. Nước tiểu pha loãng trong tất cả 6 trường hợp, với tỷ trọng nước tiểu từ 1.002 đến 1.007. Hạ kali máu dưới 3,5mmol/L trong 4 trường hợp. Phosphor máu, phân suất hấp thu phosphor và khả năng hấp thu phosphor tối đa của ống thận giảm trong tất cả 6 trường hợp. Chức năng thận còn bảo tồn trong 5/6 bệnh nhân và 1 bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn 2. Tất cả 6 trường hợp đều có hình ảnh lắng vôi tủy thận trên siêu âm bụng, trong khi chỉ có 5/6 (83%) trường hợp tăng calci niệu. Xquang xương cẳng chân, cổ bàn tay cho thấy hình ảnh còi xương trong 5 trường hợp, trường hợp còn lại có hình ảnh loãng xương. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân lúc chẩn đoán được ghi nhận trong bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân lúc chẩn đoán

Lâm sàng	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4	Ca 5	Ca 6
Tuổi phát hiện	23 tháng	48 tháng	12.5 tuổi	63 tháng	2 tháng	9.5 tuổi
Giới	Nữ	Nữ	Nữ	Nữ	Nam	Nam
Lý do phát hiện	Vôi hóa thận	Lùn	Vôi hóa thận	Liệt tái phát	Suy hô hấp	Liệt tái phát
Cân nặng (SD)	-3.7	-3.6		1.1	-4.4	-4.6
Chiều cao (SD)	-3	-4.8	-2.9	-1.3	-4.8	-3.9
Tiểu nhiều (> 2L/1m ² da)	+	+	+	+	+	+
Biến dạng 2 chi dưới	-	Chân chữ X	-	Chân chữ X	-	Chân chữ X
Cận lâm sàng						
pH máu	7.22	7.18	7.31	7.263	7.274	7.376
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	9.7	6.5	14	12	9.3	11.3
Anion gap máu (mmol/L)	8.6	10.8	5.4	10.7	12	14
K máu (mmol/L)	3.25	3.46	4.1	3.63	1.52	2.41
ALP (UI/L)	435	523	1157	187	332	
PTH (pg/ml)	27	33.4	56.7			
Phosphor máu (mmol/L)	0.83	0.999	0.6	1.3	1.3	0.7
eGFR (ml/1.73m ² /phút)	122	106	101	97	88	112
pH niệu	8	7.5	7.5	7	8	8.5
Anion gap niệu (mmol/L)	16		32.1	40	21.1	16.1
Tỷ trọng nước tiểu	1.005	1.007	1.004	1.005	1.002	1.005
Ca/creatinin niệu (mg/mg)	1.07	0.67	0.68	0.05	0.75	0.52
TRP	75%	65%	74%	72%	82%	61%
TmP/GFR (mmol/L)	0.62	0.65	0.44	0.94	1.07	0.43
Siêu âm bụng	Vôi tủy thận	Vôi tủy thận	Vôi tủy thận	Vôi tủy thận	Vôi tủy thận	Vôi tủy thận
Xquang	Còi xương	Còi xương	Loãng xương	Còi xương	Còi xương	Còi xương
Gen đột biến	ATP6V0A4	SLC4A1	SLC4A1	SCL4A1	ATP6V0A4	SLC4A1
Dạng di truyền	Lặn	Lặn	Trội	Lặn	Lặn	Lặn
Kiểu đột biến	Dị hợp tử kép	Đồng hợp tử	Dị hợp tử	Đồng hợp tử	Dị hợp tử kép	Đồng hợp tử
Thay đổi amino acid	p.Ser479Phe / p.Ser473Phe	p.Gly701Asp / p.Gly701Asp	p.Arg589Cys	p.Gly701Asp / p.Gly701Asp	p.Gln435Ter/p. Ala338_Leu339delinsVal	p.Gly701Asp / p.Gly701Asp

TRP: phân suất hấp thu phosphor của ống thận. TmP/GFR: khả năng hấp thu phosphor tối đa của ống thận

Có 4 trường hợp đột biến gen SLC4A1, 2 trường hợp đột biến gen ATP6V0A4. Trong 4 trường hợp đột biến gen SLC4A1, có 3 trường hợp đột biến gen lặn đồng hợp tử G701D (ca 2, 4, 6), 1 trường hợp đột biến gen trội dị hợp tử R589C (ca 3). Cả 2 đột biến này đều đã được báo cáo là gây bệnh THOTX. [3, 4] Ca 3 mang đột biến gen SLC4A1 trội dị hợp tử làm thay thế amino acid (aa) arginin bằng cysteine tại vị trí 589. Khảo sát giải trình tự Sanger cho ba mẹ không phát hiện đột biến gen tại vị trí này chứng tỏ đây là đột biến mới phát sinh. Hai trường hợp đột biến

gen ATP6V0A4 đều là đột biến dị hợp tử kép (ca 1, 5). Ca 1 mang hai đột biến sai nghĩa gây thay đổi aa tại vị trí 479 (Serin thành phenylalanine) và 473 (Serin thành phenylalanine). Ca 5 mang 1 đột biến vô nghĩa gây ngừng dịch mã tại vị trí aa 435, đột biến còn lại gây mất đoạn 3 nucleotide 1013-1015 làm mất 2 aa là alanine, leucine lần lượt ở vị trí 338, 339 và thay thế bằng 1 aa Valin. Cả 4 vị trí đột biến trên gen ATP6V0A4 đều là đột biến mới chưa được báo cáo, nhưng được dự đoán có ảnh hưởng chức năng protein bằng 3 phần mềm SNPeff, Polyphen, SIFT (Bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm các đột biến gen

Gen đột biến	Ca	Allele 1		Allele 2		Tham khảo
		Thay đổi nucleotide	Thay đổi amino acid	Thay đổi nucleotide	Thay đổi amino acid	
SLC4A1	2, 4, 6	c.2102G>A	p.Gly701Asp (G701D)	c.2102G>A	p.Gly701Asp (G701D)	[4]
	3	c.1765C>T	p.Arg589Cys (R589C)*	-	-	[3, 5]
ATP6V0A4	1	c.1436C>T	p.Ser479Phe (S479F)	c.1418C>T	p.Ser473Phe (S473F)	Mới
	5	c.1303C>T	p.Gln435Ter (Q435X)	c.1013_1015del	p.Ala338_Leu339delinsVal	Mới

*Đột biến mới phát sinh

Có 5 trường hợp được điều trị trong vòng 3 đến 18 tháng bằng natri bicarbonate liều từ 2,5 đến 5,3 mmol/kg/ngày và 2 trường hợp được điều trị kali chloride (ca 3 và ca 5). Ca 6 mới phát hiện nên không được đánh giá đáp ứng điều trị. Nồng độ HCO₃⁻ sau điều trị từ 17 đến 25 mmol/L. Kali máu trở về bình thường trong đa số trường hợp ngoại trừ ca 5. Độ lệch chuẩn cân nặng tăng (Δ sd cân nặng) trung vị 1,85 (từ 0,62 đến 2,47).

Độ lệch chuẩn chiều cao tăng (Δ sd chiều cao) trung vị 1,04 (từ 0,32 đến 1,89). Phosphor máu trở về bình thường trong 5 trường hợp. Tuy nhiên khả năng hấp thu phosphor tối đa của ống thận TmP/GFR vẫn còn thấp ở 2 trường hợp (ca 3, 5). Calci niệu trở về bình thường (calci/creatinine niệu <0,2 mg/mg) trong 3 trường hợp (ca 3,4,5). Không còn hình ảnh còi xương trên phim Xquang ở 3 trường hợp (Bảng 3).

Bảng 3. Đặc điểm điều trị và đáp ứng điều trị

Ca lâm sàng	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4	Ca 5
Thời gian điều trị	18 tháng	18 tháng	11 tháng	3 tháng	18 tháng
Natri bicarbonate (mmol/kg/ngày)	4.5	4	2.5	3.5	5.3
Kali chloride (mmol/kg/ngày)	0	0	1.1	0	2.37
Δ sd cân nặng	2.2	1.51	*	0.62	2.47
Δ sd chiều cao	1.2	0.88	*	0.32	1.89
HCO ₃ ⁻	20	22	20	25	17
K (mmol/L)	4.56	4.5	3.56	3.88	3
Phosphor (mmol/L)	1.73	1.75	0.97	2.03	1.25
Calci/ creatinine niệu (mg/mg)	0,37	-	0.17	0.009	0.096
TRP	88%	-	87%	91%	81%
TmP/GFR (mmol/L)	1.56	-	0.85	2	1.01
Hình ảnh còi xương	Cải thiện	Cải thiện	-	Cải thiện	Còn hình ảnh còi xương

* Không đánh giá thay đổi chiều cao, cân nặng vì trẻ đã dậy thì và có kinh

4. BÀN LUẬN

Tất cả 6 trường hợp trên đều có tình trạng toan chuyển hóa không tăng anion gap và pH nước tiểu lớn hơn 5.5. Anion gap niệu được làm trong 5 trường hợp và đều cho kết quả dương. Đặc điểm cận lâm sàng trên hoàn toàn phù hợp với THOTX. [1] Lùn và nhẹ cân chiếm hầu hết các trường hợp (70-80%) là hậu quả của tình trạng nhiễm toan mạn tính. Tình trạng nhiễm toan mạn làm hủy xương để tạo môi trường đệm acid [1, 11] nên 5/6 trường hợp có hình ảnh còi xương trên Xquang, trường hợp còn lại có hình ảnh loãng xương. Tăng calci niệu thể hiện qua tỷ lệ calci: creatinine niệu hơn 0.2mg/mg được quan sát thấy trong 83% trường hợp. Chính sự tằng calci niệu kèm với pH nước tiểu kiềm hóa góp phần dẫn đến 100% trường hợp có lắng vôi thận. Một yếu tố khác cũng đóng vai trò trong việc vôi hóa thận là giảm citrate niệu nhưng không được khảo sát trong báo cáo của chúng tôi. [12] Liệt tái

phát gặp ở 2 trẻ, thường là do hạ kali máu. Hạ kali máu là một đặc điểm thường gặp trong THOTX. Hạ kali máu do nhiều cơ chế: giảm hấp thu natri ở ống gần, cường aldosterone thứ phát, giảm thải H⁺ ở ống góp. [1, 11] Điều trị thay thế kiềm hiệu quả có thể đưa nồng độ kali máu trở về bình thường.[13] Báo cáo của chúng tôi có 4 trường hợp hạ kali máu. Sau điều trị thay thế kiềm thì có 2 trong 3 trường hợp kali máu về bình thường. Trường hợp còn lại (ca 5), kali máu còn thấp nên được điều trị bổ sung kali uống. Ca 3 có kali máu hạ khi điều trị thay thế kiềm nên được bổ sung kali về sau. 100% trẻ có biểu hiện tiểu nhiều, đồng thời nước tiểu bị pha loãng với tỉ trọng nước tiểu nhỏ hơn 1.010. Tiểu nhiều ở trẻ THOTX vì tình trạng hạ kali máu và vôi hóa thận làm giảm độ cô đặc nước tiểu của ống thận.[11] THOTX nếu không phát hiện và điều trị kịp thời có thể dẫn đến suy thận. Theo một báo cáo về theo dõi điều trị trung bình 11 năm với hơn 300 ca THOTX

nguyên phát công bố năm 2019, bệnh thận mạn giai đoạn 2 trở lên chiếm 35% ở trẻ em và 82% ở người lớn.[13] Hầu hết trẻ trong báo cáo của chúng tôi có chức năng thận được bảo tồn, chỉ 1 trẻ (17%) có bệnh thận mạn giai đoạn 2, có thể do thời gian theo dõi của chúng tôi chưa đủ lâu. Nồng độ phosphor máu thấp ở tất cả 6 trường hợp (100%) kèm phân suất hấp thu phosphor (TRP) dưới 85% chứng tỏ ống thận gần giảm hấp thu phosphor. Rối loạn chức năng ống gần được mô tả khá thường gặp ở những trường hợp toan hóa ống xa chưa được điều trị với tỉ lệ lên đến 2/3 trường hợp. [1, 11] Rối loạn chức năng ống gần ở những bệnh nhân này thường biểu hiện bằng tiểu đạm trọng lượng phân tử thấp, tiểu aa, tiểu phosphor nhưng không có tiểu đường. [1, 11] Cơ chế gây nên rối loạn này vẫn chưa được hiểu rõ. Tuy nhiên khi tình trạng toan hóa và hạ kali máu được điều chỉnh thì rối loạn chức năng ống gần mất đi. [1, 11] 6 ca lâm sàng của chúng tôi đều không có đường trong nước tiểu nhưng không được đánh giá về tiểu đạm trọng lượng phân tử thấp. Sau điều trị thì 4/5 trường hợp có nồng độ phosphor máu trở về bình thường. Tuy nhiên, khả năng hấp thu phosphor tối đa của ống thận (TmP/GFR) ở 2 ca (ca 3, 5) vẫn còn thấp so với tuổi. Ca 5 vẫn còn toan hóa máu, nồng độ kali máu 3mmol/L nên vẫn còn tình trạng mất phosphor ở ống thận gần. Tuy nhiên ca số 3 vẫn chưa giải thích được tình trạng giảm hấp thu phosphor, nên có thể còn nhiều yếu tố khác ảnh hưởng lên chức năng ống gần chưa được sáng tỏ.

Báo cáo của chúng tôi ghi nhận đột biến gen SLC4A1 lặn, SLC4A1 trội, và ATP6V0A4 lần lượt ở 3, 1 và 2 trường hợp. Ở các nước châu Âu, đột biến SLC4A1 rất ít gặp so với đột biến ATP6V0A4 và ATP6V1B1. Đột biến SLC4A1 thường chỉ chiếm 10% trường hợp đột biến gây toan hóa ống xa ở dân số này [3, 14]. Và nếu có đột biến xảy ra ở gen SLC4A1 thì đa phần là những đột biến gen trội. Tuy nhiên ở vùng nhiệt đới thì ngược lại, đột biến gen lặn SLC4A1 lại rất thường gặp. [4] Một số tác giả giải thích vì nhiệt đới vùng dịch tễ của sốt rét,

và đột biến gen lặn SLC4A1 giúp bảo vệ chống lại sốt rét. [15] Những vị trí đột biến trội thường gặp là R589H, R589C, S613F [15], những vị trí đột biến lặn thường gặp là G701D, A858D, ΔV850.[15] Đột biến lặn đồng hợp tử G701D chiếm phần lớn trong báo cáo của chúng tôi với 3 trường hợp. Đột biến này lần đầu tiên được phát hiện năm 1998 tại Thái Lan. [16] Đây cũng là vị trí đột biến gen lặn thường gặp nhất ở trẻ em bị THOTX ở Thái Lan. [17] Đến năm 2018, có 3 trường hợp trẻ em Lào bị THOTX được báo cáo và cả ba trường hợp đều là đột biến đồng hợp tử G701D [6]. Đột biến gen SLC4A1 lặn cũng được báo cáo ở các nước Đông Nam Á khác như Philippines, Malaysia. [4] Ngược lại với đột biến gen lặn đồng hợp tử, đột biến gen trội dị hợp tử SLC4A1 lại rất ít gặp ở vùng nhiệt đới. Đến năm 2012, mới có một trẻ Thái Lan mang đột biến gen trội SLC4A1 tại vị trí R589 được phát hiện. [4] Ca 3 của chúng tôi là ca thứ 2 ở vùng Đông Nam Á có đột biến gen trội SLC4A1. Bé phát hiện bệnh lúc 12.5 tuổi, trẻ hơn so với các trẻ mắc đột biến gen khác trong cùng báo cáo. Nồng độ HCO₃⁻ là 14 mmol/l, lớn hơn so với các trẻ còn lại. Điều này phù hợp với một số báo cáo trước đây là đột biến gen trội SLC4A1 thường có biểu hiện lâm sàng nhẹ hơn và phát hiện lúc thanh thiếu niên hoặc ở người trưởng thành. [2, 12, 18] Đột biến gây thay đổi aa tại vị trí 589 là vị trí rất thường gặp với mức độ phổ biến ghi nhận theo y văn lần lượt là R589H, R589C, R589S [19, 20]. Đa số đột biến tại vị trí này là đột biến mới phát sinh. [3, 5] Ca lâm sàng của chúng tôi cũng là đột biến mới phát sinh khi không ghi nhận đột biến ở ba mẹ. Đột biến gen ATP6V0A4 gồm 4 vị trí đột biến trên 2 ca lâm sàng của chúng tôi. Cả 4 vị trí này đều là đột biến mới chưa từng được báo cáo trên y văn. Biểu hiện bệnh 2 trường hợp này là sớm nhất (2 tháng và 23 tháng) so với các trẻ còn lại trong báo cáo. Đột biến gen ATP6V0A4 cùng với ATP6V1B1 là 2 gen thường gây toan hóa ống xa nhất trong dân số châu Âu, gấp 3 lần so với đột biến gen SLC4A1. [3] Trẻ biểu hiện bệnh thường sớm và nặng hơn đột biến gen trội SLC4A1. [1, 3] Các báo cáo ở châu Á ít hoặc không ghi nhận đột biến 2 gen mã hóa kênh

H⁺ATPase này. [4, 5] Tóm lại, báo cáo của chúng tôi cho thấy đột biến gen gây toan hóa ống xa ở dân số Việt Nam khá đa dạng, gồm đột biến gen ATP6V0A4 thường gặp ở dân số châu Âu, đột biến gen lặn SLC4A1 thường gặp ở dân số Đông Nam Á và đột biến gen trội SLC4A1 thường gặp ở dân số Hàn Quốc và châu Âu.

Sau 3-18 tháng điều trị, cân nặng và chiều cao cải thiện đáng kể. Kali máu về bình thường trong 2/3 trường hợp được điều trị thay thế kiềm và không còn tình trạng liệt chu kỳ tái phát. Hai trường hợp (ca 3, 5) cần bổ sung kali vì kali máu vẫn thấp mặc dù đã điều trị thay thế kiềm với liều phù hợp (ca 5) và hạ kali máu sau khi điều trị thay thế kiềm (ca 3). Chỉ định bổ sung kali cũng được các tác giả khuyến cáo chỉ khi tình trạng toan hóa máu được kiểm soát tốt mà nồng độ kali máu vẫn không trở về bình thường. [1] calci niệu cũng về bình thường trong hầu hết trường hợp, giúp ngăn chặn tình trạng vôi hóa thận tiến triển. Sau điều trị, hình ảnh còi xương cải thiện trong 3 trường hợp. Điều này đạt được nhờ điều trị thay thế kiềm giúp giảm toan hóa máu và giảm mất calci qua nước tiểu. Vì vậy phát hiện và điều trị kịp thời THOTX giúp trẻ phát triển tốt về thể chất, cải thiện triệu chứng lâm sàng và ngăn chặn tình trạng vôi hóa thận nặng hơn cũng như suy thận về sau.

5. KẾT LUẬN

Giới hạn nghiên cứu của chúng tôi là hồi cứu với số lượng ca còn ít, nhưng đây là nghiên cứu đầu tiên báo cáo về kiểu hình và kiểu gen của trẻ toan hóa ống thận xa tại Việt Nam. Nhận biết các biểu hiện lâm sàng mơ hồ và các bất thường về sinh hóa máu phát hiện tình cờ có thể giúp các bác sĩ nghĩ tới nhóm bệnh này và cho chỉ định phân tích đột biến gen liên quan để tránh bỏ sót bệnh. Giải trình tự gen thế hệ mới giúp chẩn đoán chính xác toan hoá ống thận xa do đột biến gen ở trẻ em. Điều trị kịp thời thay thế kiềm giúp cải thiện các triệu chứng và kết cục lâu dài của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Francesco Trepiccione, Steven B Walsh, Gema Ariceta, Olivia Boyer, Francesco Emma, Roberta Camilla, Pietro Manuel Ferraro, Dieter Haffner, Martin Konrad, Elena Levtschenko (2021), "Distal Renal Tubular Acidosis: ERKNet/ESPN Clinical Practice Points", *Nephrology Dialysis Transplantation*.
2. M. Alonso-Varela, H. Gil-Peña, E. Coto, J. Gómez, J. Rodríguez, E. Rodríguez-Rubio, F. Santos (2018), "Distal renal tubular acidosis. Clinical manifestations in patients with different underlying gene mutations", *Pediatr Nephrol*, 33(9), pp. 1523-1529.
3. V. Palazzo, A. Provenzano, F. Becherucci, G. Sansavini, B. Mazzinghi, V. Orlandini, L. Giunti, R. M. Roperto, M. Pantaleo, R. Artuso, E. Andreucci, S. Bargiacchi, G. Traficante, S. Stagi, L. Murer, E. Benetti, F. Emma, M. Giordano, F. Rivieri, G. Colussi, S. Penco, E. Manfredini, M. R. Caruso, L. Garavelli, S. Andrulli, G. Vergine, N. Miglietti, E. Mancini, C. Malaventura, A. Percesepe, E. Grosso, M. Materassi, P. Romagnani, S. Giglio (2017), "The genetic and clinical spectrum of a large cohort of patients with distal renal tubular acidosis", *Kidney Int*, 91(5), pp. 1243-1255.
4. S. Khositseth, L. J. Bruce, S. B. Walsh, W. M. Bawazir, G. D. Ogle, R. J. Unwin, M. K. Thong, R. Sinha, K. E. Choo, W. Chartapisak, P. Kingwatanakul, A. Sumboonnanonda, S. Vasuvattakul, P. Yenchitsomanus, O. Wrong (2012), "Tropical distal renal tubular acidosis: clinical and epidemiological studies in 78 patients", *Qjm*, 105(9), pp. 861-77.
5. E. Park, M. H. Cho, H. S. Hyun, J. I. Shin, J. H. Lee, Y. S. Park, H. J. Choi, H. G. Kang, H. I. Cheong (2018), "Genotype-Phenotype Analysis in Pediatric Patients with Distal Renal Tubular Acidosis", *Kidney and Blood Pressure Research*, 43(2), pp. 513-521.

6. **Eujin Park, Vilaphone Phaymany, Eun Sang Yi, Sommanikhone Phangmanixay, Hae Il Cheong, Yong Choi** (2018), "Primary Autosomal Recessive Distal Renal Tubular Acidosis Caused by a Common Homozygous SLC4A1 Mutation in Two Lao Families", *Journal of Korean medical science*, 33(13), pp. e95-e95.
7. **World Health Organization** (2006), "WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: methods and development", World Health Organization.
8. **Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group** (2013), "KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 1: definition and classification of CKD", *Kidney Int Suppl*, 3(1), pp. 19-62.
9. **RB Payne** (1998), "Renal tubular reabsorption of phosphate (TmP/GFR): indications and interpretation", *Annals of clinical biochemistry*, 35(2), pp. 201-206.
10. **G Van der Watt, F Omar, A Brink, M McCulloch** (2016), "Laboratory investigation of the child with suspected renal disease", *Pediatric Nephrology*. 7th ed. Berlin, Germany: Springer Berlin Heidelberg, pp. 626.
11. **Martine T. P. Besouw, Marc Bienias, Patrick Walsh, Robert Kleta, William G. van't Hoff, Emma Ashton, Lucy Jenkins, Detlef Bockenhauer** (2017), "Clinical and molecular aspects of distal renal tubular acidosis in children", *Pediatric Nephrology*, 32(6), pp. 987-996.
12. **H. Gil-Peña, N. Mejía, F. Santos** (2014), "Renal tubular acidosis", *J Pediatr*, 164(4), pp. 691-698.e1.
13. **Sergio Camilo Lopez - Garcia, Francesco Emma, Stephen B Walsh, Marc Fila, Nakysa Hooman, Marcin Zaniew, Aurélia Bertholet - Thomas, Giacomo Colussi, Kathrin Burgmaier, Elena Levtchenko** (2019), "Treatment and long-term outcome in primary distal renal tubular acidosis", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 34(6), pp. 981-991.
14. **Bahriye Atmis, Derya Cevizli, Engin Melek, Atıl Bisgin, İlker Unal, Ali Anarat, Aysun K Bayazit** (2020), "Evaluation of phenotypic and genotypic features of children with distal kidney tubular acidosis", *Pediatric Nephrology*, 35(12), pp. 2297-2306.
15. **P. T. Yenchitsomanus, S. Kittanakom, N. Rungroj, E. Cordat, R. A. Reithmeier** (2005), "Molecular mechanisms of autosomal dominant and recessive distal renal tubular acidosis caused by SLC4A1 (AE1) mutations", *J Mol Genet Med*, 1(2), pp. 49-62.
16. **V. S. Tanphaichitr, A. Sumboonnanonda, H. Ideguchi, C. Shayakul, C. Brugnara, M. Takao, G. Veerakul, S. L. Alper** (1998), "Novel AE1 mutations in recessive distal renal tubular acidosis. Loss-of-function is rescued by glycoporphin A", *The Journal of clinical investigation*, 102(12), pp. 2173-2179.
17. **P. T. Yenchitsomanus, S. Vasuvattakul, S. Kirdpon, S. Wasanawatana, W. SUSAENGAT, S. Sreethiphayawan, D. Chuawatana, S. Mingkum, N. Sawasdee, P. Thuwajit, P. Wilairat, P. Malasit, S. Nimmannit** (2002), "Autosomal recessive distal renal tubular acidosis caused by G701D mutation of anion exchanger 1 gene", *Am J Kidney Dis*, 40(1), pp. 21-9.
18. **Daniel Batlle, Syed K. Haque** (2012), "Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis", *Nephrology Dialysis Transplantation*, 27(10), pp. 3691-3704.
19. **Jean-Philippe Bertocchio, Sandrine Genetet, Lydie Da Costa, Stephen B. Walsh, Bertrand Knebelmann, Julie Galimand, Lucie Bessenay, Corinne Guitton, Renaud De Lafaille, Rosa Vargas-Poussou, Dominique Eladari, Isabelle Mouro-Chanteloup** (2020), "Red Blood Cell AE1/Band 3 Transports in Dominant Distal Renal Tubular Acidosis Patients", *Kidney International Reports*, 5(3), pp. 348-357.
20. **S. Sritippayawan, S. Kirdpon, S. Vasuvattakul, S. Wasanawatana, W. SUSAENGAT, W. Waiyawuth, S. Nimmannit, P. Malasit, P. T. Yenchitsomanus** (2003), "A de novo R589C mutation of anion exchanger 1 causing distal renal tubular acidosis", *Pediatr Nephrol*, 18(7), pp. 644-8.