

CPS1: Cuộc Đua Khẩn Cấp Với Độc Tố Trong 24/48 Giờ

Tuan Tran MD PhD

Unit of Genetic & Genomic Medicine

Family Hospital

Trong thế giới vi mô của gan, có một hệ thống xử lý chất thải hoạt động không ngừng nghỉ để biến Amoniac (NH_3) — một sản phẩm phụ độc hại của quá trình chuyển hóa protein — thành Urê vô hại. Đứng ngay tại "trạm gác" đầu tiên của dây chuyền này là enzyme ty thể **Carbamoyl Phosphate Synthetase 1 (CPS1)**.

Khi CPS1 hoạt động bình thường, nó là một công nhân mẫn cán, kết hợp amoniac và bicarbonate để tạo ra **carbamoyl phosphate**. Nhưng khi gen mã hóa CPS1 gặp lỗi (di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường), "người gác cổng" này biến mất. Hệ quả? Toàn bộ dây chuyền giải độc đình trệ, và Amoniac bắt đầu tích tụ như một cơn lũ hóa chất tràn vào máu, trực chỉ não bộ mà tấn công.

1. Lâm Sàng: 48 Giờ "Trắng Mật" Nghiệt Ngã

Bì kịch của thiếu hụt CPS1 nằm ở chỗ đứa trẻ sơ sinh trông hoàn toàn hoàn hảo lúc mới chào đời. Nhưng đó chỉ là "giai đoạn trắng mật" ngắn ngủi nhờ sự bảo bọc của gan mẹ trong thai kỳ.

- **Khởi phát:** Ngay khi trẻ bắt đầu bú những dòng sữa đầu tiên, chiếc đồng hồ tử thần bắt đầu đếm ngược. Trong vòng 24 đến 48 giờ, trẻ trở nên lơ đãng, bỏ bú và nôn mửa.
- **Cơn bão chuyển hóa:** Amoniac tăng vọt khiến não bộ bị phù nề. Trẻ sẽ xuất hiện các cơn co giật, thóp phồng, thở nhanh (do amoniac kích thích trung tâm hô hấp) và tư thế **uốn cong người (opisthotonus)** đặc trưng.
- **Hậu quả:** Nếu không được cấp cứu "thần tốc", trẻ sẽ rơi vào hôn mê chuyển hóa — trạng thái mà não bộ bị hủy hoại bởi chính chất thải của cơ thể.

2. Cận Lâm Sàng: Truy Tìm "Dấu Vân Tay" Hóa Học

Để chẩn đoán một căn bệnh cực kỳ hiếm gặp (tỉ lệ khoảng 1 trên 1.300.000 trẻ sinh sống), bác sĩ cần phải là một thám tử sinh hóa thực thụ:

- **Định lượng Amoniac:** Xét nghiệm sinh tử. Trong khi mức bình thường $< 50 \mu\text{mol/L}$, bệnh nhân CPS1 có thể đạt tới mức $> 1.000 \mu\text{mol/L}$.
- **Khí máu động mạch:** Thường cho thấy **kiềm hô hấp** ở giai đoạn sớm — một dấu hiệu lạ lùng giúp phân biệt với các bệnh lý nhiễm trùng hay toan chuyển hóa.
- **Biểu đồ Acid Amin:** Bằng chứng đanh thép. Bạn sẽ thấy **Citrulline và Arginine thấp kỷ lục**, nhưng **Glutamine lại tăng vọt**.
- **Acid Orotic nước tiểu:** Nút thắt phân biệt. Ở CPS1, **Acid Orotic thấp hoặc bình thường**. Nếu nó cao ngất ngưỡng, thủ phạm là "người anh em" OTC (Ornithine Transcarbamylase).

3. Chẩn Đoán Phân Biệt: Bảng So Sánh Các Rối Loạn Chu Trình Urê (UCD)

Để không nhầm lẫn giữa các "nghi phạm", bảng dưới đây là kim chỉ nam cho các bác sĩ lâm sàng:

Bệnh lý	thiếu hụt Enzyme	Di truyền	Dấu ấn sinh hóa đặc trưng	Mức Acid Orotic
Thiếu CPS1	Carbamoyl phosphate synthetase 1	Lặn/NST thường	Citrulline thấp, Arginine thấp	Thấp hoặc Bình thường
Thiếu OTC	Ornithine transcarbamylase	Liên kết X	Citrulline thấp, Glutamine cao	Rất cao
Citrullinemia (Type I)	Argininosuccinate synthetase	Lặn/NST thường	Citrulline cao ngất ngưỡng	Cao
Thiếu ASA Lyase	Argininosuccinate lyase	Lặn/NST thường	Tăng Acid Argininosuccinic	Cao
Argininemia	Arginase	Lặn/NST thường	Arginine cao	Bình thường/Cao nhẹ

LƯU Ý 1: Ornithine Transcarbamylase (OTC):

Đây là một enzyme ty thể quan trọng, chịu trách nhiệm cho bước thứ hai của chu trình urê—ngay sau bước của CPS1.

Mối liên hệ "mật thiết" với CPS1:

Nếu CPS1 là "người gác cổng" số 1, thì OTC chính là "người gác cổng" số 2.

- Phản ứng:** OTC xúc tác sự kết hợp giữa **Carbamoyl Phosphate** (sản phẩm của CPS1) và **Ornithine** để tạo thành **Citrulline**.
- Bệnh lý (Thiếu hụt OTC):** Đây là dạng rối loạn chu trình urê phổ biến nhất. Khác với CPS1 (di truyền lặn trên NST thường), thiếu hụt OTC **di truyền liên kết nhiễm sắc thể X**, nghĩa là nam giới thường bị nặng hơn rất nhiều so với nữ giới.

Tại sao OTC lại quan trọng trong chẩn đoán phân biệt CPS1?

Như đã đề cập trong bảng so sánh phía trên, OTC là "chìa khóa" để giải mã các ca tăng amoniac máu:

1. **Nếu OTC hỏng:** Carbamoyl Phosphate bị ứ đọng, tràn ra ngoài ty thể và đi vào con đường tổng hợp Pyrimidine, tạo ra rất nhiều **Acid Orotic**.
2. **Nếu CPS1 hỏng:** Ngay cả nguyên liệu để tạo ra Carbamoyl Phosphate cũng không có, nên **Acid Orotic sẽ thấp hoặc bình thường**.

Mẹo ghi nhớ:

* OTC thiếu = Orotic acid cao.

*CPS1 thiếu = Citrulline thấp + Orotic acid **không** tăng.

Lưu Ý 2: CÁC KHÁI NIỆM THEN CHỐT (KEY CONCEPTS)

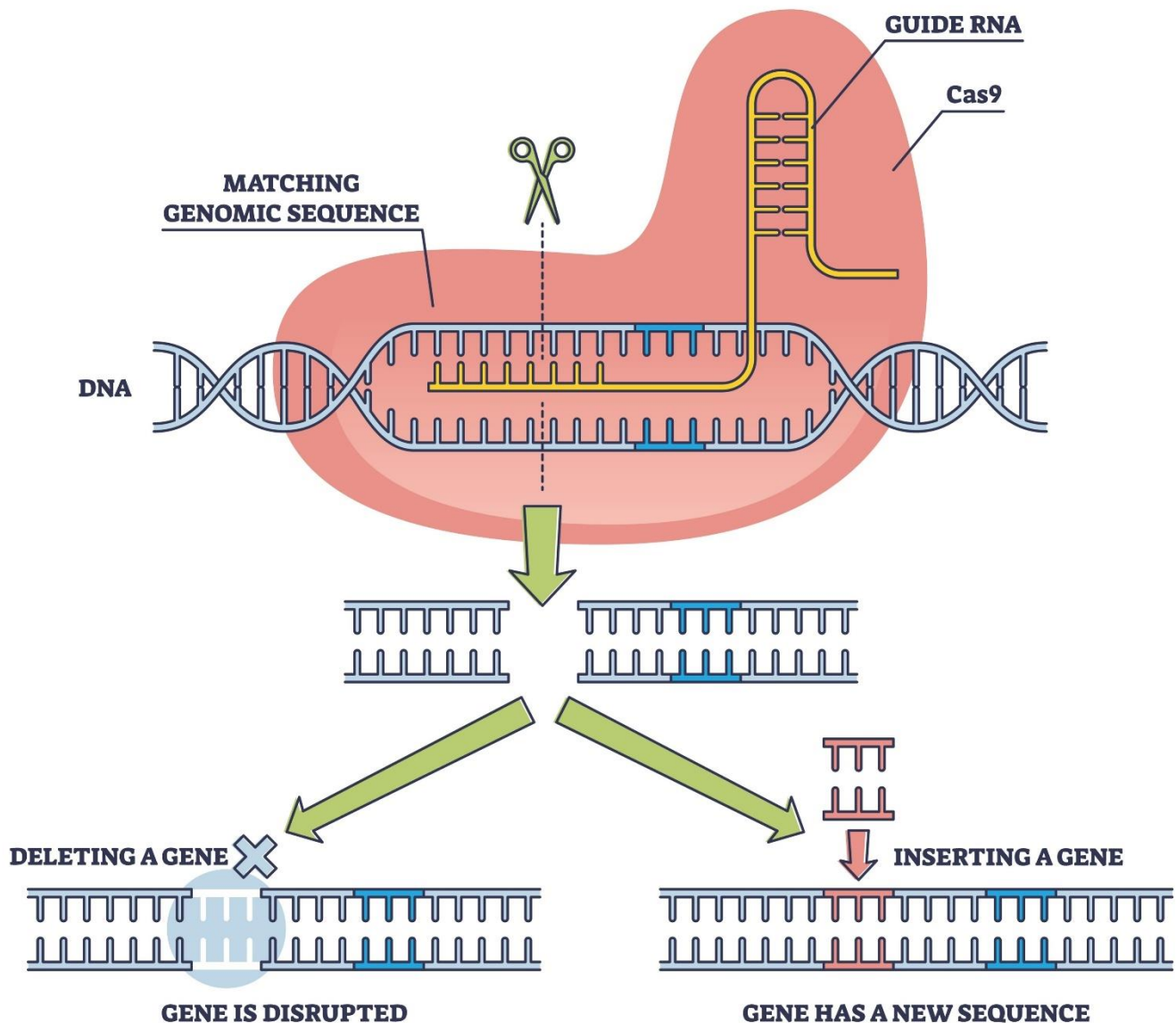
Cặp bazơ (Base-pair)

Hai bazơ nitơ liên kết với nhau trong DNA mạch kép bằng các liên kết yếu. Sự bắt cặp đặc hiệu giữa các bazơ này (Adenine với Thymine và Guanine với Cytosine) giúp tạo điều kiện cho quá trình tái bản DNA diễn ra một cách chính xác.

Chỉnh sửa CRISPR-Cas9 (CRISPR-Cas9 editing)

Một quy trình trong đó các đoạn lặp lại palindromic ngắn tập hợp cách quãng đều đặn (CRISPR) — những mảnh vụn nhỏ của DNA virus từ các lần nhiễm virus trước đó được nhúng vào DNA vi khuẩn — tạo ra các RNA hướng dẫn. Vi khuẩn sử dụng các RNA này cùng với một enzyme cắt DNA (Cas9) để chống lại sự nhiễm virus. Với các sợi hướng dẫn tổng hợp và một enzyme Cas ngoại sinh, công nghệ này có thể được sử dụng trong các tế bào nhân thực để sửa đổi DNA hoặc RNA nhằm mục đích chỉnh sửa gen.

CRISPR



Tế bào gan (Hepatocyte)

Loại tế bào chính của gan. Tế bào gan chiếm 70% đến 80% khối lượng gan và tham gia vào nhiều chức năng quan trọng của gan, bao gồm giải độc và chuyển hóa carbohydrate cũng như lipid. Ngoài ra, chúng còn tham gia vào quá trình sản xuất protein, chẳng hạn như albumin, các yếu tố đông máu, các yếu tố bổ thể khác nhau và mật. Chúng có thể bị nhiễm các virus hướng gan bao gồm virus viêm gan A, B, C, D và E. Gan có khả năng tái tạo đáng kinh ngạc vì các tế bào gan có thể tái gia nhập chu kỳ tế bào từ giai đoạn nghỉ. Tuy nhiên, trong bối cảnh bệnh gan mãn tính,

chẳng hạn như nhiễm virus viêm gan B mãn tính, chúng dần bị thay thế bởi mô xơ, cuối cùng dẫn đến xơ gan, suy gan và ung thư gan.

Biến thể vô nghĩa (Nonsense variant)

Sự thay đổi của một nucleotide duy nhất trong DNA khiến cho một mã di truyền (codon) quy định acid amin trở thành mã kết thúc (stop codon), dẫn đến việc protein được tổng hợp bị cắt ngắn.

Trong bối cảnh thiếu hụt CPS1, các biến thể vô nghĩa (Nonsense variants) đóng vai trò như một "nhát dao" chí mạng đối với cấu trúc enzyme. Dưới đây là cách chúng phá hủy dây chuyền sản xuất:

i. Cơ chế "Dừng đột ngột"

Bình thường, gene CPS1 cung cấp một bản hướng dẫn dài để lắp ráp hàng ngàn acid amin thành một enzyme hoàn chỉnh. Khi có biến thể vô nghĩa, một lỗi đánh máy di truyền xuất hiện:

- Bình thường: Mã di truyền tiếp tục đọc để gắn acid amin.
- Biến thể vô nghĩa: Xuất hiện mã kết thúc (Stop codon) quá sớm.

ii. Hệ quả cấu trúc và chức năng

- Protein bị cắt cụt: Enzyme CPS1 được tạo ra bị thiếu mất một đoạn lớn (giống như một chiếc xe xuất xưởng mà không có động cơ).
- Mất hoạt tính hoàn toàn: Vì CPS1 là một enzyme phức tạp hoạt động trong ty thể, việc thiếu dù chỉ một đoạn nhỏ cũng khiến nó không thể cuộn gập đúng cách hoặc không thể gắn kết với chất kích hoạt NAG.
- Phân hủy tế bào: Cơ thể thường nhận diện các protein lỗi này và tiêu hủy chúng ngay lập tức (Nonsense-mediated decay), dẫn đến việc tế bào gan hoàn toàn không có enzyme CPS1 chức năng.

iii. Liên hệ lâm sàng

Các bệnh nhân mang biến thể vô nghĩa thường rơi vào nhóm khởi phát sơ sinh rầm rộ. Vì không có dù chỉ một lượng nhỏ enzyme hoạt động (0% activity), nồng độ amoniac sẽ tăng vọt cực nhanh ngay sau khi sinh, dẫn đến tiên lượng nặng nề hơn so với các biến thể sai nghĩa (missense variants) — nơi enzyme vẫn còn một chút chức năng sót lại.

So sánh Biến thể Vô nghĩa và Biến thể Sai nghĩa trong CPS1

Đặc điểm	Biến thể Vô nghĩa (Nonsense Variant)	Biến thể Sai nghĩa (Missense Variant)
Bản chất di truyền	Thay đổi 1 nucleotide tạo ra mã kết thúc sớm (Stop codon).	Thay đổi 1 nucleotide làm thay đổi 1 acid amin này bằng 1 acid amin khác.
Cấu trúc Protein	Protein bị cắt ngắn, bị phân hủy ngay lập tức.	Protein độ dài bình thường nhưng bị sai cấu trúc tại một điểm.

Đặc điểm	Biến thể Vô nghĩa (Nonsense Variant)	Biến thể Sai nghĩa (Missense Variant)
Hoạt tính Enzyme	Thường là 0% (Mất chức năng hoàn toàn).	Còn một phần hoạt tính (Giảm chức năng).
Khởi phát lâm sàng	Cực sớm (Sơ sinh): Rầm rộ trong 24-48 giờ đầu.	Muộn hơn: Có thể khởi phát ở trẻ nhỏ hoặc người trưởng thành.
Mức độ Amoniac	Tăng vọt cực nhanh, rất khó kiểm soát.	Tăng vừa phải, thường xuất hiện sau một đợt nhiễm trùng hoặc ăn nhiều đạm.
Tiên lượng	Rất nặng, nguy cơ tử vong hoặc di chứng não cao.	Có thể kiểm soát tốt hơn bằng chế độ ăn và thuốc.

Tại sao điều này quan trọng?

Trong thực hành lâm sàng, khi có kết quả xét nghiệm di truyền (Sequencing):

- Nếu kết quả là Nonsense, bạn cần chuẩn bị tinh thần cho một cuộc chiến hồi sức dài hạn và cân nhắc ghép gan sớm.
- Nếu là Missense, trẻ có thể đáp ứng tốt hơn với các biện pháp điều trị nội khoa bảo tồn.

4. Điều Trị, Tiên Lượng và Tương Lai

Điều trị CPS1 là một cuộc chạy đua:

- Cấp cứu:** Ngắt protein, truyền dịch đường cao và dùng "chất dọn dẹp" (Sodium Benzoate) để tống khứ Nitơ qua đường thận. Lọc máu là vũ khí tối thượng khi Amoniac quá cao.
- Tiên lượng:** Thường dè dặt do tổn thương não diễn ra rất nhanh.
- Tương lai:** Ghép gan vẫn là cách điều trị triệt để hiện nay. Tuy nhiên, các liệu pháp mới như **chỉnh sửa gen (Gene Editing)** và **liệu pháp mRNA** đang hứa hẹn sẽ "sửa lỗi" tận gốc cho những bệnh nhi kém may mắn này.

5. ☐ Checklist Cấp Cứu: Nghi Ngờ Tăng Amoniac Máu Sơ Sinh

5.1. Nhận diện "Báo động đỏ" (Dấu hiệu lâm sàng)

- [] Trẻ lơ đờ, bỏ bú, nôn mửa sau 24-48 giờ bú sữa.
- [] Thở nhanh nhưng không có dấu hiệu tổn thương phổi (nghe ngò kiềm hô hấp).
- [] Co giật, thóp phồng hoặc tư thế uốn cong người (opisthotonus).
- [] Hôn mê tiến triển nhanh không rõ nguyên nhân.

5.2. Hành động xét nghiệm "Thần tốc"

- [] Định lượng Amoniac máu (NH_3): Lấy máu tĩnh mạch hoặc động mạch, vận chuyển ngay trong đá lạnh và phân tích trong vòng 15-30 phút.
- [] Khí máu động mạch: Kiểm tra tình trạng kiềm hô hấp hoặc toan chuyển hóa.
- [] Lấy mẫu lưu trữ (trước khi truyền dịch): Lấy máu (giấy thấm khô hoặc huyết tương) để làm phổ acid amin và lấy nước tiểu để định lượng Acid Orotic.
- [] Đường huyết và Ceton niệu: Loại trừ các bệnh lý toan chuyển hóa hữu cơ.

5.3. Can thiệp điều trị tức thời (Nguyên tắc "3 Dừng - 3 Đẩy")

• 3 Dừng:

- [] Dừng hoàn toàn việc nạp protein (sữa mẹ/sữa công thức).
- [] Dừng tình trạng dị hóa bằng cách cung cấp năng lượng cao (Glucose 10-12 mg/kg/phút).
- [] Dừng các thuốc có thể gây nặng thêm tình trạng (như Valproate).

• 3 Đẩy:

- [] Đẩy độc tố ra ngoài bằng thuốc dọn dẹp (Sodium Benzoate/Phenylacetate) nếu có sẵn.
- [] Đẩy mạnh quá trình tổng hợp bằng cách bổ sung Arginine liều cao (IV).
- [] Đẩy nhanh việc hội chẩn lọc máu nếu Amoniac $> 500 \mu\text{mol/L}$ hoặc không đáp ứng với thuốc sau 4-6 giờ.

5.4. Theo dõi sát sao

- [] Theo dõi tri giác và vòng đầu (phát hiện phù não).
- [] Kiểm tra Amoniac mỗi 4-6 giờ cho đến khi ổn định.
- [] Duy trì cân bằng điện giải và dịch truyền (tránh quá tải dịch trong khi vẫn đảm bảo cung cấp năng lượng).

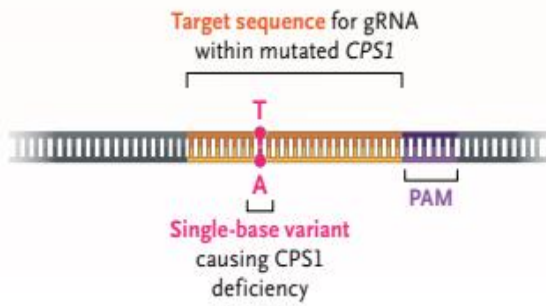
Lưu ý: Trong thiếu hụt CPS1, Ưu tiên là **tế bào não**. **Mỗi giờ trì hoãn chẩn đoán có thể để lại di chứng thần kinh vĩnh viễn cho trẻ.**

6. Tài Liệu Tham Khảo:

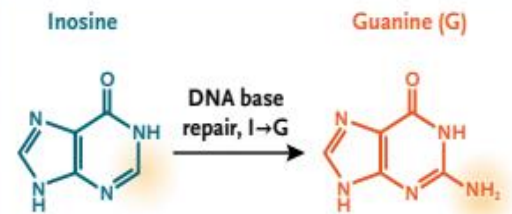
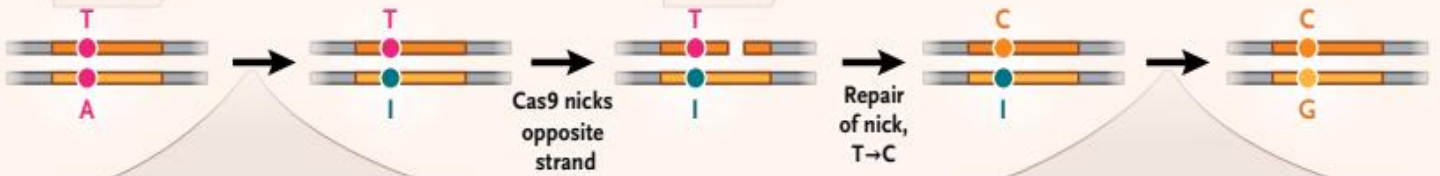
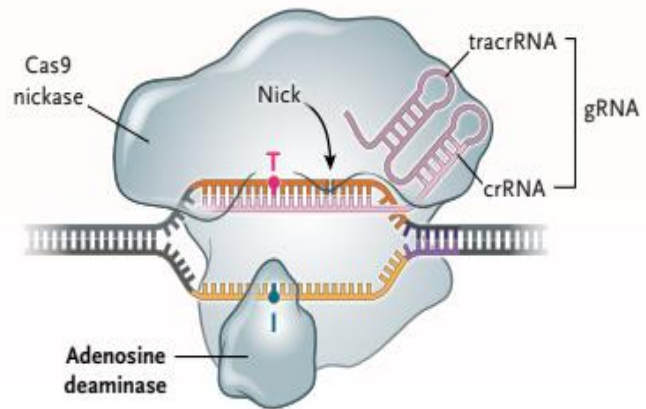
1. Häberle, J., et al. (2019). Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 42(6), 1192-1230. PMID: 30982989. DOI: [10.1002/jimd.12100](https://doi.org/10.1002/jimd.12100)
2. Summar, M. L., et al. (2013). The prevalence of urea cycle disorders. *Molecular Genetics and Metabolism*, 110(1-2), 179-180. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.07.008>
3. Diez-Fernandez C, et al. Molecular characterization of carbamoyl-phosphate synthetase (CPS1) deficiency using human recombinant CPS1 as a key tool. **Hum Mutat.** 2013 Aug;34(8):1149-59. doi: 10.1002/humu.22349. Epub 2013 May 28. Erratum in: **Hum Mutat.** 2019 Mar;40(3):355-356. doi: 10.1002/humu.23710. PMID: 23649895. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23649895/>
4. Burgard P., et al. Neonatal mortality and outcome at the end of the first year of life in early onset urea cycle disorders—review and meta-analysis of observational studies published over more than 35 years. **March 2016. Journal of Inherited Metabolic Disease 39(2):219-229. DOI:10.1007/s10545-015-9901-1**
5. Duff, C., Alexander, I. E., & Baruteau, J. (2023). Gene therapy for urea cycle defects: An update from historical perspectives to future prospects. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 47(1), 50. <https://doi.org/10.1002/jimd.12609>
6. <https://crisprmedicineneeds.com/news/breaking-first-personalised-mrna-crispr-therapy-delivered-in-six-months/>
7. **Andrea L. Gropman, et al.** Personalized Gene Editing to Treat an Inborn Error of Metabolism. 2025. Notable Articles of 2025. NEJM.ORG

B Adenine Base Editor–Mediated Repair of *CPS1* Variant

CPS1 with Pathogenic Variant



K-abe Base Editor Bound to Target Sequence of *CPS1*



A Urea-Cycle Disorder Caused by CPS1 Deficiency

