

SÀNG LỌC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH BẰNG PHƯƠNG PHÁP KHỐI PHỔ ĐÔI

Trịnh Thị Phương Dung^{1,✉}, Nguyễn Quỳnh Giao¹, Nguyễn Trần Phương¹,
Trần Thị Chi Mai^{1,2}, Vũ Chí Dũng²

¹Trường Đại học Y Hà Nội, ²Bệnh viện Nhi Trung ương

Phương pháp khối phổ đôi (MSMS) được sử dụng hữu ích sàng lọc chọn lọc các bệnh nhân nghi ngờ mắc rối loạn chuyển hoá bẩm sinh (RLCHBS). Mục tiêu nghiên cứu: áp dụng kỹ thuật định lượng acid amin và acylcarnitin bằng MSMS trong sàng lọc rối loạn chuyển hoá acid amin, acid béo và acid hữu cơ cho các bệnh nhân nguy cơ cao tại Bệnh viện Nhi trung ương. Mẫu máu gót chân của 765 trẻ nghi ngờ RLCHBS được thu thập. Định lượng các acid amin, acylcarnitin trong mẫu máu thấm khô trên máy phân tích LCMS 8040 Shimadzu. Bệnh nhân nghi ngờ RLCHBS được xác nhận chẩn đoán thông qua triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm sinh hóa khác. Nghiên cứu phát hiện 48 bệnh nhân (6,27%) mắc RLCHBS: 24 bệnh nhân mắc rối loạn chuyển hóa acid amin, 18 bệnh nhân theo dõi rối loạn chuyển hóa acid béo, 6 bệnh nhân mắc rối loạn chuyển hóa acid hữu cơ. Sàng lọc RLCHBS bằng MSMS sử dụng giọt máu thấm khô là phương pháp nhanh chóng, hiệu quả trong phát hiện RLCHBS trên các bệnh nhân có nguy cơ cao.

Từ khoá: RLCHBS, acid amin, acylcarnitin, khối phổ đôi (MSMS)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (RLCHBS) là thuật ngữ mô tả nhóm bệnh lý di truyền phân tử do đột biến gen mã hoá các enzyme, protein, hormone, đồng yếu tố tham gia vào các quá trình chuyển hóa các chất trong cơ thể.¹ Nếu xét riêng một bệnh thì hiếm gặp, nhóm chúng lại thì tỷ lệ thay đổi từ 1/800 đến 1/2400 trẻ sinh ra sống.² Bệnh rối loạn chuyển hóa là một gánh nặng với bản thân người bệnh, gia đình và xã hội. Cho đến nay chưa có phương pháp điều trị đặc hiệu, chỉ dừng lại ở điều trị hỗ trợ nhằm giảm di chứng cho bệnh nhân. Chẩn đoán phát hiện bệnh bằng chương trình sàng lọc là cần thiết cho việc phát hiện sớm, điều trị kịp thời, giảm tỷ lệ tử vong và ngăn ngừa biến chứng nghiêm trọng.³ Ở Việt Nam, có nhiều bệnh nhân mắc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh nhưng không được chẩn đoán sớm đã dẫn đến những

di chứng nặng nề.

Các chương trình sàng lọc phát hiện thấy rối loạn có thể điều trị ở trẻ nhi trước khi bắt đầu có biểu hiện lâm sàng đặc hiệu. Phương pháp khối phổ đôi (MSMS) là tiến bộ công nghệ vượt bậc trong sàng lọc rối loạn chuyển hóa bẩm sinh (RLCHBS), có khả năng sàng lọc nhiều rối loạn chuyển hóa chỉ trong một lần phân tích với mẫu bệnh phẩm là giọt máu thấm khô.^{3,4} Ngày nay, MSMS được sử dụng rộng rãi để định lượng đồng thời các acid amin, acylcarnitin từ các mẫu máu thấm khô trong sàng lọc rối loạn acid amin, acid béo và acid hữu cơ.^{5,6} Do đó, đề tài này được thực hiện với mục tiêu: áp dụng kỹ thuật định lượng acid amin và acylcarnitin bằng MSMS trong sàng lọc bệnh rối loạn chuyển hoá cho các bệnh nhân nguy cơ cao tại Bệnh viện Nhi trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu: 765 trẻ nghi ngờ RLCHBS được chỉ định xét nghiệm sàng lọc rối loạn chuyển hóa tại Bệnh viện Nhi Trung ương

Tác giả liên hệ: Trịnh Thị Phương Dung,

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: phuongdungtkyh@gmail.com

Ngày nhận: 12/12/2019

Ngày được chấp nhận: 01/04/2020

trong khoảng thời gian nghiên cứu. Tiêu chuẩn lựa chọn: tất cả các bệnh nhi có các triệu chứng lâm sàng (bỏ bú, ngừng thở, mùi bất thường, vàng da, yếu cơ, hôn mê, co giật) và cận lâm sàng (tăng NH₃, keton niệu, toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion, hạ glucose máu, tăng AST, ALT, Bilirubin toàn phần, Bilirubin trực tiếp, tăng CK, kali) nghi ngờ mắc RLCHBS.

Thiết bị và hóa chất sử dụng: Máy phân tích khối phổ đôi LCMS 8040 của Shimadzu và kit NeoMass AAAC của hãng Labsystems Diagnostics.

2. Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Địa điểm nghiên cứu: Khoa sinh hóa, Bệnh viện Nhi Trung ương.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 8 năm 2019 đến tháng 3 năm 2019.

Thu thập bệnh phẩm: Mẫu máu thấm khô được thu thập từ gót chân của bệnh nhi nghi ngờ bị rối loạn từ sơ sinh đến 16 tuổi, để máu khô tự nhiên nơi thoáng sạch ở nhiệt độ phòng ít nhất 4 giờ. Mẫu máu được chuyển về phòng xét nghiệm trong vòng 24h.

Quy trình tách chiết và định lượng acid amin và acylcarnitin: Mẫu máu thấm khô được tách

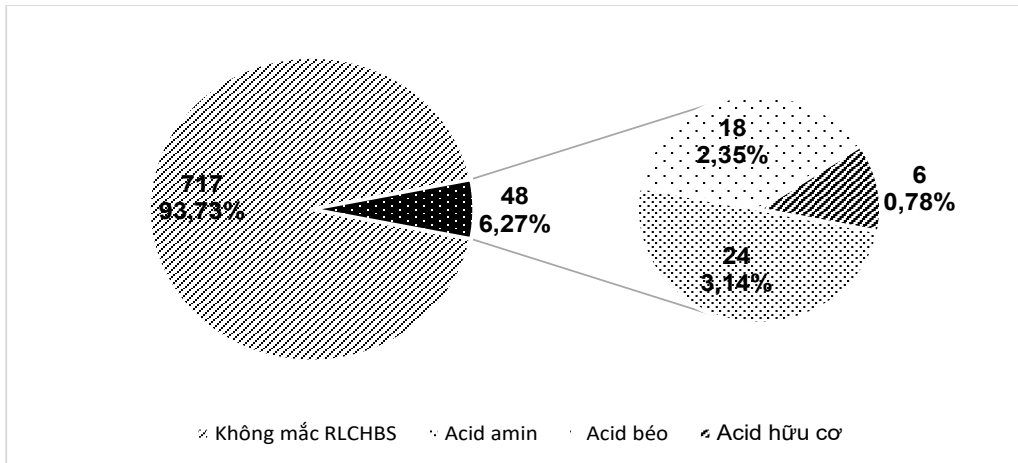
chiết các acid amin và acylcarnitin bằng kit NeoMass AAAC theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Chuẩn bị dung dịch nội chuẩn và dung dịch làm việc. Cắt mỗi mẫu máu thấm khô hình tròn đường kính 3 mm vào các giếng tương ứng trên khay chiết mẫu. Thêm 100 µl thuốc thử hàng ngày (chứa các nội chuẩn) vào mỗi giếng, ủ 20 phút ở nhiệt độ phòng trên máy lắc với tốc độ 650 vòng/ phút. Chuyển 70 µl dịch chiết từ mỗi giếng khay chiết mẫu sang giếng tương ứng của khay chạy mẫu. Đặt khay bằng tấm nhôm để tránh bay hơi. Phân tích mẫu trên máy khối phổ đôi LCMS 8040 của Shimadzu.

Quy trình thu thập và xử lý dữ liệu trên máy: Các dữ liệu trên máy LC – MSMS được thu thập qua chế độ multiple reactions monitoring (MRM) sử dụng phần mềm Shimadzu LabSolution để xử lý. Thời gian chạy mẫu là 1,5 phút, thời gian thu thập dữ liệu là 0,9 phút. Nồng độ của mỗi chất phân tích được đo bằng công thức: Nồng độ (µmol/l) = diện tích chất phân tích x nồng độ chất nội chuẩn /diện tích chất nội chuẩn.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ theo đạo đức nghiên cứu trong Y học. Thông tin của bệnh nhân được bảo mật. Nghiên cứu thực hiện vì mục đích khoa học.

III. KẾT QUẢ



Biểu đồ 1. Kết quả phát hiện các bệnh RLCHBS khi sàng lọc bệnh nhân nguy cơ cao bằng MSMS

Trong số 765 bệnh nhân nghi ngờ RLCHBS được sàng lọc MSMS, phát hiện 48 bệnh nhân mắc RLCHBS (6,27%). Trong đó 24 bệnh nhân mắc RLCH acid amin (3,14%), 18 bệnh nhân theo dõi RLCH acid béo (2,35%), 6 bệnh nhân mắc RLCH acid hữu cơ (0,78%). Rối loạn chuyển hóa acid amin là phổ biến nhất.

Bảng 1. Các bệnh RLCHBS phát hiện được khi sàng lọc bệnh nhân nguy cơ cao bằng MSMS

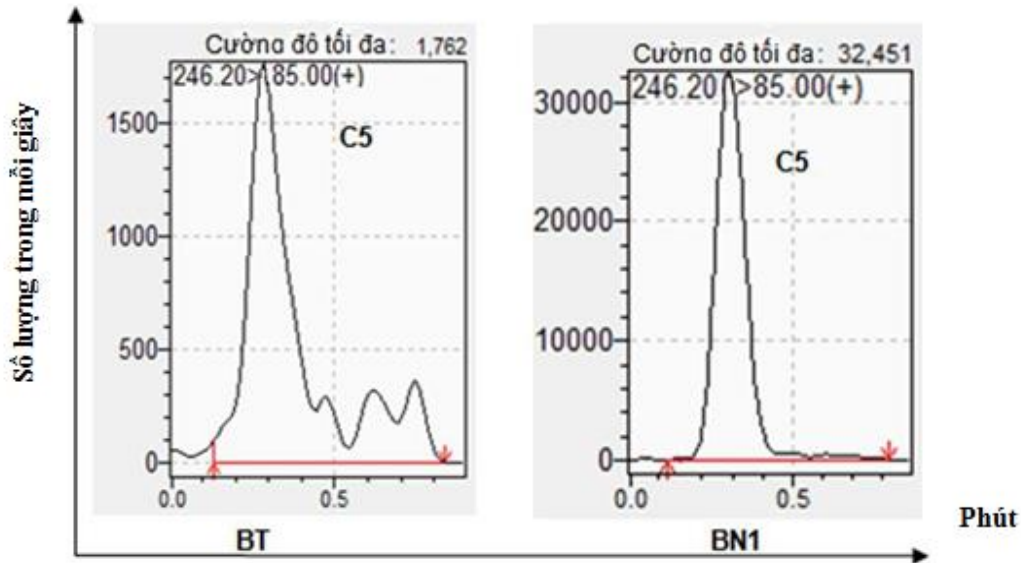
STT	Nhóm bệnh	Bệnh RLCHBS	Số lượng	Dấu ấn sàng lọc (MSMS)	Dấu ấn chẩn đoán (UPLC)
1		MSUD	10	Leucin ↑, valin ↑ isoleucin ↑	Leucin ↑, Isoleucin ↑, Alleisoleucin ↑, Valin ↑
2	Rối loạn acid amin	PKU	3	Phenylalanin ↑, Tyrosin ↓	Phenylalanin ↑
3		CTLN1	1	Citrullin ↑	Citrullin ↑
4		CTLN2	10	Citrullin ↑, Arginin ↑	Citrullin ↑
5		Theo dõi CUD	10	C0 ↓	Dic
6		Theo dõi SCAD	2	C4 ↑	EMA, MSA
7	Rối loạn acid béo	Theo dõi VLCAD	1	C14:1 ↑, C14:1/C2 ↑	Dic
8		Theo dõi CPT I	2	C0 ↑, C0/ (C16+C18:1) > 100	Dic
9		Theo dõi CPT II	3	C16 ↑, (C16+C18:1)/ C2 > 0.2	Dic
10		IVA	1	C5 ↑	IVG
11	Rối loạn acid hữu cơ	PPA	1	C3 ↑	MC, PG
12		MMA	1	C3 ↑	MMA, MC, PG
13		BKT	3	C5:1 ↑, C5:OH ↑	MAA, 2M3HBA

Phát hiện 13 bệnh RLCHBS trên 48 bệnh nhân. Trong đó MSUD và CTLN1 phổ biến nhất trong rối loạn acid amin (10 bệnh nhân), CUD trong rối loạn acid béo (10 bệnh nhân) và BKT trong rối loạn acid hữu cơ (3 bệnh nhân).

Bệnh nhân mắc RLCHBS có tuổi khởi phát ở giai đoạn sơ sinh, tuổi bú mẹ hoặc giai đoạn tuổi học đường. Các biểu hiện lâm sàng quan sát thấy trên bệnh nhân là suy hô hấp, bỏ bú, vàng da, gan to, khó thở, yếu cơ, hôn mê nhiễm acid chuyển hóa. Xét nghiệm sinh hóa thường quy cho thấy tăng AST, ALT, Bilirubin toàn phần, trực tiếp, hạ glucose, tăng CK, kali, NH₃ xuất hiện ceton niệu (bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân phát hiện RLCHBS

STT	Nhóm bệnh	Bệnh RLCHBS(*)	Tuổi khởi phát	Triệu chứng lâm sàng	Triệu chứng cận lâm sàng
1		MSUD	Sơ sinh	Suy hô hấp, bú kém hoặc bỏ bú	Tăng Bilirubin toàn phần, trực tiếp, CK
2	Rối loạn acid amin	PKU	Bú mẹ	Giảm sắc tố da, đầu nhỏ, chậm phát triển tinh thần	Tăng AST, ALT
3		CTLN1	Sơ sinh	Cơ giật, hôn mê, vàng da	Tăng AST, ALT, Bilirubin toàn phần, trực tiếp, NH3
4		CTLN2	Bú mẹ	Thờ ơ, bú kém, vàng da	Tăng, AST, ALT, Bilirubin toàn phần, trực tiếp, NH3
5		Theo dõi CUD	Sơ sinh, bú mẹ	Mệt mỏi, bú kém	Tăng AST, ALT, hạ glucose.
6		Theo dõi SCAD	Bú mẹ hoặc lớn hơn	Mệt mỏi, ăn kém, nôn, tiêu chảy	Tăng AST, ALT, CK toàn phần, giảm glucose
7	Rối loạn acid béo	Theo dõi VLCAD	Tuổi học đường	Ăn kém, tiêu chảy, đau cơ	Tăng AST, ALT, CK toàn phần, giảm glucose
8		Theo dõi CPT I	Bú mẹ hoặc lớn hơn	Yếu cơ, mệt mỏi, ăn kém	Hạ glucose, tăng CK
9		Theo dõi CPT II	Sơ sinh	Vàng da, gan to, yếu cơ, khó thở	Tăng ALT, AST
10		IVA	Sơ sinh	Vàng da, gan to, yếu cơ, khó thở	Tăng, AST, ALT, Bilirubin toàn phần, trực tiếp
11	Rối loạn acid hữu cơ	PPA	Sơ sinh	Bú kém, giảm trương lực cơ, li bì	NH3 máu tăng cao, LDH tăng cao, tăng kali
12		MMA	Sơ sinh	Acid chuyển hóa, mất bù	Hạ tiểu cầu, bạch cầu trung tính, xuất hiện ceton niệu
13		BKT	Bú mẹ	Hôn mê sâu, nhiễm acid chuyển hóa	pH 6,8, ceton niệu



Hình 1. Hình ảnh sắc ký đồ MSMS bệnh nhân IVA

Trục hoành biểu diễn thời gian phân tích (phút), trục tung biểu diễn số lượng chất chuyển hóa trong mỗi giây. Giá trị phía trên bên trái thể hiện chuyển đổi điện tích MRM giữa ion gốc và mảnh ion đích. Mỗi đỉnh đại diện cho một acylcarnitin. Nồng độ của acylcarnitin tỷ lệ thuận với diện tích đỉnh thu được. BT: trẻ bình thường, BN1: bệnh nhân IVA (hình 1).

IV. BÀN LUẬN

Số lượng, độ phức tạp và phổ lâm sàng đa dạng của các RLCHBS đưa ra một thách thức chẩn đoán đáng ngại cho các bác sĩ. Để giảm tỷ lệ mắc và tử vong, hay những biến chứng không hồi phục về tâm thần kinh đối với bệnh nhân mắc RLCHBS, chẩn đoán sớm và đưa ra liệu pháp điều trị thích hợp là rất quan trọng. Việc sử dụng MSMS trong những thập kỷ qua đã dẫn đến sự gia tăng đáng kể số lượng bệnh nhân được phát hiện RLCHBS. Nhiều quốc gia đã và đang triển khai chương trình sàng lọc sơ sinh bằng MSMS phát hiện các bệnh RLCHBS, đặc biệt là các bệnh có thể điều trị được.⁷ Trái ngược với các phương pháp cổ điển, phương pháp khối phổ kép MSMS đã cho phép đánh giá đồng thời nhiều chất chuyển hóa chỉ trong một lần xét nghiệm, độ nhạy, độ đặc hiệu cao, tỷ lệ dương tính giả thấp và công suất lớn. MSMS đang ngày càng được ủng hộ cho các chương trình sàng lọc.⁸ Ngoài ra, sàng lọc RLCHBS

bằng MSMS cung cấp các lợi thế về tính nhanh chóng và thuận tiện trong việc thu thập mẫu.

Trong nghiên cứu, 765 bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng và triệu chứng của RLCHBS, 48 trường hợp (6,3%) có kết quả sàng lọc dương tính. Có nhiều nghiên cứu khác nhau đã báo cáo các tần số của RLCHBS. Ở Châu Á tần suất phát hiện tổng thể là 3,0% (1,2% ở Nhật Bản, 9,2% ở các nước khác). Các tần số phát hiện tại Trung Quốc, Ấn Độ, Indonesia, Thái Lan và Mông Cổ lần lượt là 8,6%, 13,9%, 4,4%, 4,8% và 1,2%,⁹ hay tại Hàn Quốc 0,29%, Thổ Nhĩ Kỳ 0,92%. Như vậy so với các nước trong khu vực, tần số mắc RLCHBS ở Việt Nam tương đối cao. Trong số 48 bệnh nhân đã được phát hiện và theo dõi RLCHBS có 24 bệnh nhân mắc rối loạn chuyển hóa acid amin, 18 bệnh nhân theo dõi rối loạn chuyển hóa acid béo và 6 bệnh nhân mắc rối loạn chuyển hóa acid hữu cơ (Bảng 1). Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định rối loạn

chuyển hóa acid amin có tần số cao hơn các rối loạn chuyển hóa khác. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả nghiên cứu của Han L.S và cộng sự năm 2007,¹⁰ Nagaraja D và cộng sự năm 2010¹¹ khi đánh giá tỷ lệ mắc RLCHBS acid amin ở Trung Quốc và Ấn Độ. Bệnh nhân mắc RLCHBS phát hiện trong nghiên cứu có tuổi khởi phát ngay từ những ngày đầu sơ sinh hoặc một vài tháng sau sinh, tuy nhiên cũng có bệnh nhân có độ tuổi khởi phát ở giai đoạn muộn - tuổi học đường. Triệu trứng lâm sàng rất khác nhau phụ thuộc vào độ tuổi khởi phát, đối với tuổi sơ sinh thường là thể nặng, cấp tính, hạ đường huyết, bệnh cơ tim, suy gan hoặc não cấp. Ở giai đoạn muộn bệnh nhân xuất hiện triệu trứng theo từng đợt với các biểu hiện lâm sàng phổ biến như li bì, đau cơ, có rối loạn chức năng gan (Bảng 2). Tất cả các bệnh nhân đều có sự thay đổi nồng độ acid amin hoặc acyl carnitin giúp chỉ điểm bệnh rối loạn chuyển hóa (Bảng 1).

Đối với rối loạn chuyển hóa acid amin, chúng tôi nhận thấy MSUD đặc biệt phổ biến ở Việt Nam. Tuy nhiên trong nhiều nghiên cứu lại cho thấy đối với các nước Châu Á như Trung Quốc, Ấn độ, Đài Loan và Nhật Bản thì PKU là phổ biến nhất trong rối loạn chuyển hóa acid amin, đặc biệt với Đức – một nước Châu Âu, tỷ lệ mắc bệnh PKU ở Đức cao gấp 10 lần so với Nhật Bản và Đài Loan.^{9,10} Liên quan đến rối loạn acid béo, CUD thường được phát hiện ở Việt Nam trong khi MCAD lại phổ biến ở các nước châu Á khác. MCAD thường xuyên xảy ra ở Nhật Bản trong nghiên cứu của Shibataa N được lý giải là do liên quan đến đột biến p.T150Rfs (c.449 - 452delCTGA) trên gen ACADM ở bệnh nhân Nhật Bản mắc MCAD.¹¹ Trong tương lai, với nhiều nghiên cứu sâu hơn ở Việt Nam cũng như ở các nước Châu Á sẽ làm rõ nền tảng di truyền CUD. Với rối loạn acid hữu cơ, MMA thường được phát hiện thường

xuyên ở Trung Quốc, PPA ở Nhật Bản thì BKT lại được phát hiện phổ biến tại Việt Nam¹². Điều này có thể được quy cho một đột biến đặc trưng của người dân. Người dân ở Nhật Bản mang đột biến đặc trưng (p.Y435C) của PCCB^{12,13}, hoặc đột biến MMACHC đặc trưng cho dân số Trung Quốc (p.W203X)¹⁴ còn ở Việt Nam có thể là do đột biến ACAT1 đặc trưng của người Việt Nam (p.R208X).¹⁵

V. KẾT LUẬN

Sàng lọc RLCHBS bằng MSMS sử dụng giọt máu thấm khô là phương pháp nhanh chóng, hiệu quả trong phát hiện RLCHBS trên các bệnh nhân có nguy cơ cao. Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định tỷ lệ mắc RLCHBS và phổ bệnh ở Việt Nam. Những dữ liệu này góp phần đáng kể trong triển khai sàng lọc sơ sinh, phát triển nền tảng chẩn đoán, điều trị và tăng cường các chính sách phúc lợi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phúc HH. Chẩn đoán bệnh rối loạn chuyển hóa bẩm sinh bằng kỹ thuật sắc ký khí khối phổ. *Tạp chí nghiên cứu y học*. 2008;57(4):1 - 5.
2. Applegarth D, Toone J, Lowry R. Incidence of Inborn Errors of Metabolism in British Columbia, 1969 - 1996. *Pediatrics*. 2000;105:e10.
3. Ozben T. Expanded newborn screening and confirmatory follow - up testing for inborn errors of metabolism detected by tandem mass spectrometry. *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC*. 2012;51:1 - 20.
4. Dietzen DJ, Rinaldo P, Whitley RJ, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Follow - Up Testing for Metabolic Disease Identified by Expanded Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry; Executive Summary. *Clinical Chemistry*. 2009;55(9):1615

- 26.

5. Watson MS, Mann MY, Lloyd - Puryear MA, et al. Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System—Executive Summary. *Pediatrics*. 2006;117(Supplement 3):S296 - S307.

6. Chace DH, Sherwin JE, Hillman SL, et al. Use of phenylalanine - to - tyrosine ratio determined by tandem mass spectrometry to improve newborn screening for phenylketonuria of early discharge specimens collected in the first 24 hours. *Clinical Chemistry*. 1998;44(12):2405 - 9.

7. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, et al. Tandem mass spectrometry: A new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 1990;13(3):321 - 4.

8. Lehotay DC, Hall P, Lepage J, et al. LC-MS/MS progress in newborn screening. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(1):21 - 31.

9. Shibata N, Hasegawa Y, Yamada K, et al. Diversity in the incidence and spectrum of organic acidemias, fatty acid oxidation disorders, and amino acid disorders in Asian countries: Selective screening vs. expanded newborn screening. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*. 2018;16:5 - 10.

10. Han LS, Ye J, Qiu WJ, et al. Selective screening for inborn errors of metabolism

on clinical patients using tandem mass spectrometry in China: A four - year report. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30(4):507 - 14.

11. Nagaraja D, Mamatha SN, De T, et al. Screening for inborn errors of metabolism using automated electrospray tandem mass spectrometry: Study in high - risk Indian population. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(6):581 - 8.

12. Yang X, Sakamoto O, Matsubara Y, et al. Mutation spectrum of the PCCA and PCCB genes in Japanese patients with propionic acidemia. *Molecular genetics and metabolism*. 2004;81:335 - 42.

13. Yorifuji T, Kawai M, Muroi J, et al. Unexpectedly high prevalence of the mild form of propionic acidemia in Japan: Presence of a common mutation and possible clinical implications. *Human genetics*. 2002;111:161 - 5.

14. Wang F, Han L, Yang Y, et al. Clinical, biochemical, and molecular analysis of combined methylmalonic acidemia and hyperhomocysteinemia (cb1C type) in China. *Journal of inherited metabolic disease*. 2010;33.

15. Fukao NH, Nguyen NT, Vu DC, Can NT, Pham AT, Nguyen KN, Kobayashi H. A common mutation, R208X, identified in Vietnamese patients with mitochondrial acetoacetyl - CoA thiolase (T2) deficiency. *Mol Genet Metab*. 2010;100(1):37 - 41.

Summary

SCREENING FOR INBORN METABOLISM ERRORS BY TANDEM MASS SPECTROMETRY

Tandem mass spectrometry (MSMS) has been used in great effect for screening patients suspected of having inborn errors of metabolism (IEMs). The objective of this study is to implement quantitative analysis of amino acid and acylcarnitine by MSMS in screening for amino acid disorders, fatty acid oxidation disorders, and organic acidemias in patients with potential high risk at Vietnam National Children's Hospital. Neonatal heel blood samples of 765 patients suspected of IEMs were collected.

Quantitative analysis of of amino acid and acylcarnitine was performed by Shimadzu LCMS-8040. Diagnosis was confirmed by accompanying symptoms and other clinical chemistry analyses. In total, 48 patients (6.27%) were discovered to be affected by IEMs; among them, 24 have amino acid disorders, 18 are monitored for fatty acid oxidation disorders, 6 have organic acidemias. In conclusion, IEMs analysis by MSMS on dried blood spot is a fast and effective IEMs detection method for highly suspected patients.

Keywords: inborn errors of metabolism, amino acid, acylcarnitine, tandem mass spectrometry (MSMS)