

Chương

Nội tiết

14

TIỂU ĐƯỜNG TRẺ EM

I. ĐỊNH NGHĨA

Tiểu đường ở trẻ em còn gọi là tiểu đường phụ thuộc Insulin (insulin dependent diabetes mellitus = IDDM). Lứa tuổi thường mắc bệnh từ 5-7 tuổi và tuổi dậy thì. Tỷ lệ mắc bệnh ở hai giới như nhau.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Triệu chứng tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều, sụt cân.
- Triệu chứng nôn ói, đau bụng, suy kiệt, mất nước, hôn mê.
- Triệu chứng của bệnh nhiễm trùng đi kèm.

b. Khám lâm sàng

- Đánh giá: tri giác, mạch, nhịp thở, huyết áp, cân nặng, nước tiểu.
- Tìm dấu hiệu gầy mòn, suy kiệt.
- Đánh giá mức độ mất nước.
- Tìm dấu hiệu toan chuyển hóa: thở nhanh sâu, hơi thở mùi aceton.

c. Đề nghị cận lâm sàng

- Xét nghiệm thường quy:
 - Công thức máu.
 - Đường máu lúc đói.
 - Đường niệu, keton niệu.
 - Ion đồ, chức năng thận.
- Xét nghiệm khác:
 - Khí máu, ion đồ, anion gap, keton máu khi có biến chứng.
 - Định lượng HbA1c: 3 - 4 lần trong năm giúp đánh giá điều trị tiểu đường mạn tính.

2. Chẩn đoán xác định

Tiểu nhiều, uống nhiều, sụt cân + Đường huyết bất kỳ $> 11,1 \text{ mmol/l}$ (200 mg/dL) + đường máu lúc đói $> 7,77 \text{ mmol/l}$ (140 mg/dL), đường niệu dương tính.

3. Chẩn đoán có thể

Tiêu nhiều, uống nhiều, sụt cân + hôn mê, toan chuyển hóa + đường niệu dương tính.

4. Chẩn đoán phân biệt

- Hôn mê có toan chuyển hóa (xem nhiễm keton tiểu đường).
- Bệnh lý ống thận: có đường niệu dương tính, đường máu không cao, ion đồ máu, ion đồ nước tiểu thay đổi.
- Đường máu tăng thoáng qua sau điều trị đường ưu trương: hỏi bệnh sử, quá trình điều trị trước, lặp lại xét nghiệm đường máu, đường niệu.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị insulin liều thích hợp để duy trì đường máu trong khoảng 3,9 - 8,3 mmol/l (70 - 150 mg/dL).
- Chế độ dinh dưỡng thích hợp.
- Phòng ngừa và điều trị các biến chứng.
- Giáo dục thân nhân bệnh nhân.

2. Xử trí cấp cứu: xem phần xử trí nhiễm keton tiểu đường.

3. Xử trí lâu dài

a. Dùng Insuline

Tổng liều hàng ngày của insulin:	
• < 5 tuổi	0,6 - 0,8 UI/kg
• 5 – 11 tuổi	0,75 - 0,9 UI/kg
• > 11 tuổi	0,8 - 1,5 UI/kg
Phân phối liều insulin:	
• 2/3 liều trước ăn sáng	
• 1/3 liều trước bữa ăn chiều	
• Buổi sáng: 1/3 liều insulin nhanh + 2/3 liều insulin trung bình	
• Buổi chiều: 1/2 liều insulin nhanh + 1/2 liều insulin trung bình	
Theo dõi để điều chỉnh liều:	
• Đường máu (dextrostix, đo đường huyết), đường niệu	
• Trước ăn sáng, ăn trưa, ăn tối, đi ngủ (nếu cần)	
Điều chỉnh để tìm liều thích hợp:	
Điều chỉnh mỗi 10 - 15% tổng liều hàng ngày theo đường máu như sau:	
Thời điểm bắt thường	Thay đổi insulin
• Trước bữa sáng	• Insulin TB buổi chiều
• Trước bữa trưa	• Insulin nhanh buổi sáng
• Trước bữa tối	• Insulin TB buổi sáng
• Trước khi đi ngủ	• Insulin nhanh buổi chiều



CHƯƠNG 14: NỘI TIẾT

Biểu chính khi có thay đổi đường huyết ở bệnh nhân ổn định

- Thêm Insulin cho mỗi 50 mg/dl quá mức bệnh thường
 - < 5 tuổi: 0,25 UI
 - 5 - 11 tuổi: 0,5 - 1 UI
 - > 11 tuổi: 1 - 2 UI
- Khi tăng hoặc giảm liều insulin 10%, nếu có ăn đặc tăng tiêu 10%

• Phân loại Insulin:

	Khoi phat tac dung (giac)	Tinh tac dung (giac)	Thoi gian tac dung (giac)
Insulin tac dung nhanh			
Insulin lispro	0,25 - 0,5	0,5 - 2,5	< 5
Insulin aspart	< 0,25	1 - 3	3 - 5
Insulin glulisine	< 0,25	1 - 1,5	3 - 5
Insulin tac dung ngan			
Regular	0,5 - 1	2 - 3	5 - 8
Insulin tac dung trung binh			
NPH	1 - 2	4 - 10	10 - 16
Insulin tac dung dai			
Insulin Glargin (tre > 6 tuoi)	2 - 4	Không co dinh	20 - 24
Insulin Detemir (tre > 2 tuoi)	0,8 - 1,2	Không co dinh	12 - 24
Insulin dang ket hop			
50% NPH - 50% regular	0,5 - 1		10 - 16
70% NPH - 30% regular	0,5 - 1		10 - 16

- Các chế độ điều trị Insulin:** lựa chọn chế độ điều trị Insulin phụ thuộc vào nhiều yếu tố:
 - Tuổi.
 - Thời gian mắc bệnh tiểu đường.
 - Lối sống (chế độ ăn, vận động, việc học hành....).
 - Đặc biệt là sự ưa thích của từng cá nhân người bệnh hoặc gia đình bệnh nhi.

a

Số lần chích	Bữa ăn sáng	Bữa ăn trưa	Bữa ăn tối	Trước khi ngủ	
Một	Nhanh/ngắn + trung bình		Nhanh/ngắn + trung bình		Thường dùng
Ba	Nhanh/ngắn + trung bình		Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn + trung bình	Thường dùng
	Nhanh/ngắn + trung bình		Nhanh/ngắn	Tác dụng kéo dài	
	Nhanh/ngắn + trung bình	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn + trung bình		
Bốn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn + trung bình	
	Nhanh/ngắn + trung bình	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn + trung bình	
	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn + tác dụng kéo dài	Thường dùng
	Nhanh/ngắn + tác dụng kéo dài	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	
	Nhanh/ngắn + tác dụng kéo dài	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn + tác dụng kéo dài	
Liên tục	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	Nhanh/ngắn	
Insulin túi tiêm	Lợi ích:	<ul style="list-style-type: none"> Kiểm soát đường huyết tốt hơn, giảm biến chứng ngắn hạn và lâu dài. Giảm nguy cơ hạ đường huyết. Giảm số lần chích tự do giúp cải thiện chất lượng cuộc sống. 			
	Chỉ định:	<ul style="list-style-type: none"> HbA1c cao kéo dài khi điều trị bằng tiêm Insulin. Thường xuyên hạ đường huyết khó kiểm soát khi điều trị bằng tiêm Insulin. Biến chứng mạch máu nhỏ và/hoặc nguy cơ biến chứng mạch máu lớn. Xem xét khi điều trị bằng tiêm Insulin nhiều lần trong ngày không thích hợp hay không khả thi. 			
	Liệu: Insulin nên chiếm khoảng 30 - 50% tổng liều Insulin, liều bolus thay đổi tùy theo bữa ăn.				
	Theo dõi: kiểm soát đường huyết (HbA1c, đường huyết nhiều thời điểm), liều cơ bản trung bình, chỉnh liều và đường huyết mục tiêu, số lần bolus trung bình mỗi ngày.				



- **Dụng cụ tiêm Insulin:**
 - Ống tiêm: nhiều kích cỡ. Ống tiêm nhỏ với 1 UI/1 nǎc (ví dụ: 0,3 mL, 100 U/mL) dành cho trẻ nhỏ.
 - Bút tiêm: hữu ích cho trẻ em với chế độ tiêm Insulin nhiều lần.
 - Catheter cấy dưới da.
 - Tiêm truyền dưới da liên tục (pumps).
- **Cách tiêm insulin:** insulin được tiêm bằng ống tiêm 1 ml, rút insulin nhanh và trung bình vào cùng 1 ống tiêm, loại nhanh trước. Tiêm dưới da vùng bụng, cánh tay, đùi.

4. Chế độ dinh dưỡng

- Năng lượng cung cấp: 100 Kcal + (100 kcal x tuổi).
- Thành phần dinh dưỡng: 50% Carbohydrate, 25 - 30% chất béo, 20 - 25% chất đạm.
- Số năng lượng phân ra: bữa sáng 25%, trưa 25%, chiều 30%, bữa xế chiều 20%. Tỷ lệ này có thể thay đổi tùy theo tập quán ăn uống của cá nhân và gia đình.

5. Xử trí biến chứng

- a. **Hạ đường huyết:** xảy ra sau vận động quá mức, ăn kém, tiêm quá liều insulin quy định.
 - *Hạ đường huyết nhẹ thoáng qua:* vã mồ hôi, da niêm nhợt, tim nhanh, run tay. Xử trí: uống một lượng nước đường khoảng 10 g, nước trái cây vắt hay sữa, chỉnh lại chế độ ăn.
 - *Hạ đường huyết nặng:* thường xảy ra lúc 2 - 3 giờ sáng hay sáng sớm trước bữa điểm tâm. Trẻ có triệu chứng bất thường về vận động, run chi, rối loạn tri giác, co giật và hôn mê. Xử trí: đo đường huyết nhanh lập tức, tiêm Glucagon 0,5 - 1 mg/TB hay dưới da, tri giác sẽ cải thiện trong 10 phút, sau đó nếu đường huyết < 80 mg/dL nên cho Glucose 30% 0,5 - 1 g/kg/TM chậm và giảm liều insulin 10 - 15% trong ngày.
- b. **Phản ứng miễn dịch:** cơ thể tạo kháng thể chống insulin, khiến cho lượng insulin > 2UI/kg/24 giờ. Xử trí: đổi loại Insulin có nguồn gốc thuần người hay bò, heo.
- c. **Hiện tượng SOMOGY:** đường huyết hạ lúc đêm và tăng lại lúc sáng kèm ketone máu, ketone niệu. Nguyên nhân do phản ứng quá mức của các hormone điều hòa insulin. Xử trí giảm liều insulin trung gian cũ chiều 10% hay chích chậm lại lúc 21 giờ.
- d. **Hiện tượng DAWN:** đường máu tăng từ 5 - 9 giờ. Xử trí tăng 10% liều insulin trung gian. Phân biệt SOMOGY và DAWN: đo đường huyết 3 giờ sáng và 9 giờ nếu mẫu 9 giờ có đường huyết cao là hiện tượng DAWN.
- e. **Trẻ tiểu đường bị nhiễm trùng:** vẫn tiếp tục liều insulin, nếu Glucose máu cao nên tăng liều insulin nhanh 10%.

f. Trẻ tiểu đường cần phẫu thuật

- Mỗ có chuẩn bị:
 - Cho nhập viện trước 24 giờ, kiểm tra đường huyết và Insulin/ngày.
 - Sáng hôm mỗ: Glucose 5% + Saline 0,45% + Potassium 20 mEq/L.
 - Thêm 1 UI Insulin cho mỗi 4 gram Glucose dịch truyền.
 - Nếu cuộc mỗ ngắn không cần truyền tĩnh mạch Insulin, chỉ cho Insulin nhanh $\frac{1}{2}$ tổng liều TDD và sau mỗ cho Insulin 0,25 UI/Kg/TDD.
 - Kiểm tra đường máu trước, trong và sau mỗ, giữ 120 - 150 mg/dL.
 - Ngừng ngay dịch truyền khi bệnh nhân tĩnh, ăn uống được, cho Insulin nhanh 0,25 U/Kg mỗi 6 - 8 giờ/TDD tùy vào đường máu và đường niệu.
- Mỗ cấp cứu: Glucose 5% + Saline 0,45% + Potassium 20 mEq/L.
 - Thêm 1UI Insulin cho mỗi 4 gram Glucose trong dịch truyền.
 - Duy trì đường máu 120 - 150 mg/dL trước và sau mỗ.
 - Mỗ nhỏ, gây tê khu trú: duy trì Insulin và chế độ ăn như thường lệ, nếu sau mỗ bị ói nhiều, bù thêm glucose TM.

6. Chuẩn bị xuất viện

- Tham vấn gia đình về bệnh tiểu đường.
- Hướng dẫn cách sử dụng Insulin: cách tiêm, cách bảo quản thuốc.
- Hướng dẫn cách lập chế độ ăn tiểu đường khi bệnh nhân về nhà.
- Cách phát hiện biến chứng hạ đường huyết hay hôn mê tiểu đường.
- Tham vấn trước các hoạt động ở nhà như: học tập, giải trí, thể dục thể thao: nguyên tắc chung là khuyến khích tham gia sinh hoạt tập thể đồng thời theo dõi để phát hiện kịp thời các biến chứng xảy ra.

IV. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

- Mỗi tháng - ba tháng/lần:
 - Lâm sàng: cân nặng, chiều cao, huyết áp.
 - Tìm dấu hiệu nhiễm trùng thứ phát như: nấm, nhiễm trùng da, nhiễm trùng tiểu, khám bàn chân (ở trẻ lớn).
 - Kiểm tra kỹ thuật tiêm insulin, dấu hiệu loạn dưỡng mô mỡ.
 - Xét nghiệm: đường máu lúc đói, đường niệu, HbA1c.
 - Kiểm tra sổ theo dõi đường huyết ở nhà.
- Mỗi 6 tháng - 1 năm:
 - Kiểm tra thần kinh: phản xạ gân xương, rối loạn cảm giác.
 - Kiểm tra mắt: soi đáy mắt, thị lực, áp lực nhãn cầu.
 - Kiểm tra tim mạch: mạch ngoại biên, ECG.
 - Đo Cholesterol, HDL, LDL, Triglycerid.
 - Kiểm tra thận: đậm niệu trong 24 giờ, chức năng thận.
- Tổ chức câu lạc bộ tiểu đường:
 - Mục tiêu: giúp trẻ bị tiểu đường bình thường hóa lối sống cá nhân đồng thời hòa hợp cá nhân với tập thể và xã hội.
 - Thời gian mỗi 6 tháng/năm.



- Nội dung sinh hoạt: giới thiệu hội viên, thông tin về bệnh và bệnh nhân, giải đáp thắc mắc, khen thưởng.

V. TIỂU ĐƯỜNG SƠ SINH

1. Định nghĩa: là tình trạng tăng đường huyết xảy ra trong tháng đầu tiên của cuộc đói, kéo dài ít nhất hai tuần và cần phải điều trị với insulin.

Tần suất hiếm gặp: 1/400.000 - 1/500.000 trẻ sinh sống.

2. Phân loại

- Tiểu đường thoáng qua: thường hồi phục trung bình sau 3 tháng, hiếm khi kéo dài sau 2 năm đầu đói.
- Tiểu đường kéo dài: khi tình trạng tăng đường huyết kéo dài trên 6 tháng - 1 năm.

3. Nguyên nhân: 90% là do tình trạng đột biến gen

4. Chẩn đoán

- Xét nghiệm tìm các đột biến gene thường gặp trong tiểu đường sơ sinh:

Gene	Chromosome locus	Tỷ lệ	Đặc điểm di truyền	Ghi chú
KCNJ11	11p15.1	30%	Trội trên NST thường	90% có đột biến mới, 10% có cha hay mẹ tiểu đường
ABCC8	11p15.1	20%	Trội/lặn trên NST thường	
INS	11p15.5	20%	Trội/lặn trên NST thường	
GCK	7p13	4%	Lặn trên NST thường	
PDX1	13q12.2	< 1%	Lặn trên NST thường	

5. Điều trị

Bắt đầu với insulin:

- Nên dùng pump insulin vì khả năng phân phối một lượng nhỏ insulin để đạt được kiểm soát đường huyết hợp lý để tránh tăng đường huyết và hạ đường huyết.
- Liều khởi đầu là 0,5 UI/kg/ngày tăng hoặc giảm 0,1 UI/kg/ngày.

Chờ kết quả phân tích gen để đánh giá khả năng đáp ứng với sulfonylurea: (KCNJ11 và ABCC8). Liều 0,1-1 mg/kg/ngày chia 2 lần.

Văn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Hệ thống theo dõi đường huyết liên tục Không có khuyến cáo sử dụng thường quy để cải thiện mức độ kiểm soát đường huyết hay làm giảm nguy cơ hạ đường huyết nặng, nhưng có thể xem xét sử dụng ở trẻ em.	I	Khuyến cáo	National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults, Australian diabetes society, 2011
Thực hiện việc kiểm soát đường huyết tích cực để giảm nguy cơ khởi phát hay tiến triển các biến chứng mạch máu lớn hay vi mạch do bệnh tiểu đường.	I	Mạnh	National Evidence-Based Clinical Care Guidelines for Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Adults, Australian diabetes society, 2011

NHIỄM KETONE TIỂU ĐƯỜNG

I. ĐẠI CƯƠNG

- Nhiễm ketone tiểu đường (DKA) là tình trạng tăng đường huyết, toan chuyền hóa và tăng ketone máu.
- Nhiễm ketone tiểu đường là hậu quả của thiếu insulin.
- Đánh giá độ nặng nhiễm ketone tiểu đường dựa vào mức độ toan:

Mức độ	Kết quả
Nhẹ	pH < 7,3 hoặc $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/L}$
Trung bình	pH < 7,2 hoặc $\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/L}$
Nặng	pH < 7,1 hoặc $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mmol/L}$

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Sụt cân, ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều.
- Trẻ đã bị tiểu đường: liều lượng insulin, giờ tiêm cuối cùng, chế độ ăn uống.
- Yếu tố thúc đẩy: sốt, chấn thương, ngừng insulin đột ngột.

b. Khám lâm sàng

- Cân bệnh nhân để tính lượng dịch cần bù và liều insulin chính xác.
- Dấu hiệu sinh tồn.
- Tri giác: lơ mơ, mê.
- Đánh giá mức độ mất nước:
 - Nhẹ (< 4%): không triệu chứng.
 - Trung bình (4 - 6%): khát, mắt trũng.
 - Nặng (> 7%): mạch nhanh, tụt huyết áp, sốc.
- Dấu hiệu nhiễm toan: thở nhanh sâu kiểu Kussmaul, hơi thở mùi aceton.
- Tìm ổ nhiễm trùng.

c. Cận lâm sàng

- Công thức máu.
- Dextrostix.
- Uristix (ketone, glucose), TPTNT.

- Đường huyết ($1 \text{ mg/dL} = 0,0555 \text{ mmol/l}$ hoặc $1 \text{ mmol/l} = 18 \text{ mg/dL}$).
- Ketone máu.
- Ion đồ.
- Osmolarity máu nếu được.
- Khí máu động mạch hoặc khí máu tĩnh mạch (pH và HCO_3^-) nếu không lấy được máu động mạch.
- Bilan nhiễm trùng: CRP, cấy máu nếu có sốt hoặc nghi ngờ nhiễm khuẩn.
- Theo dõi ECG (sóng T để theo dõi kali máu).
- HbA1c: để đánh giá mức độ kiểm soát đường huyết.

2. Chẩn đoán phân biệt

- Tăng đường huyết và tăng áp lực thẩm thấu trong tiểu đường: dấu hiệu mất nước kèm đường huyết cao $> 33,3 \text{ mmol/L}$ (600 mg/dL), tăng áp lực thẩm thấu máu $> 320 \text{ mOsm/L}$, pH máu bình thường.
- Tiêu chảy mất nước.
- Ngộ độc salicylate (toan chuyển hóa).
- Hạ đường huyết: hôn mê, không dấu mất nước, đường huyết giảm.

3. Chẩn đoán xác định

- Bệnh sử: tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều hoặc tiền sử tiểu đường.
- Lâm sàng: dấu mất nước, thở nhanh sâu, rối loạn tri giác.
- Cận lâm sàng:
 - Đường huyết $\geq 11 \text{ mmol/l}$ ($\geq 200 \text{ mg/dL}$).
 - Nước tiểu: glucose(+), ketone(+).
 - Toan huyết: $\text{pH} < 7,3$; $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/L}$

	Dấu hiệu
Bệnh sử	<ul style="list-style-type: none"> Tiểu nhiều Ăn nhiều Uống nhiều Sút cân
Khám lâm sàng	<ul style="list-style-type: none"> Rối loạn tri giác Dấu hiệu mất nước Thở nhanh Hơi thở mùi ketone
Xét nghiệm	<ul style="list-style-type: none"> Đường huyết $\geq 11 \text{ mmol/L}$ ($\geq 200 \text{ mg/dL}$) Nước tiểu: glucose(+), ketones(+) Toan máu ($\text{pH} < 7,3$); $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mEq/L}$



III. ĐIỀU TRỊ

Để điều trị thành công nhiễm ketone do tiểu đường phải thường xuyên theo dõi dấu hiệu lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng nhằm đưa ra các quyết định thay đổi điều trị như là lượng, tốc độ, loại dịch truyền và liều lượng insulin. Không được

ngừng insulin đột ngột ngay cả khi có hạ đường huyết. Phù não là biến chứng thường gặp do cho dư dịch hoặc hạ đường huyết quá nhanh.

1. Nguyên tắc điều trị

- Thở oxy.
- Điều trị mất nước.
- Insulin truyền tĩnh mạch để điều trị tăng đường huyết, toan máu, ketone máu.
- Đưa đường huyết về mức bình thường.
- Điều trị rối loạn điện giải.
- Phòng ngừa và điều trị biến chứng.
- Tìm và điều trị nguyên nhân nhiễm trùng kết hợp nếu có.

2. Điều trị ban đầu

2.1. Hỗ trợ hô hấp: thông đường thở, thở oxy giữ $\text{SpO}_2 \geq 94\%$ trong trường hợp suy hô hấp hoặc sốc.

2.2. Thiết lập 2 đường truyền tĩnh mạch

- Đường 1: bù dịch.
- Đường 2: truyền insulin.

2.3. Xét nghiệm

- Lấy máu xét nghiệm: Dextrostix, đường huyết, ion kali, BUN, creatinin, khí máu, CTM.
- Nước tiểu: đường, ketone (dùng uristix).

2.4. Gắn và theo dõi ECG để phát hiện nhanh rối loạn Kali máu

2.5. Bù dịch và điều chỉnh rối loạn điện giải (đường truyền 1)

- Bệnh nhân có sốc:
 - Bắt đầu truyền Normal saline 20 ml/kg TTM nhanh cho đến khi ra sốc, truyền Normal saline 10 ml/kg/giờ x 2 giờ (tổng lượng Normal saline $\leq 30 \text{ ml/kg}$).
 - Sau đó giảm tốc độ, cho đến khi đường huyết $< 15 \text{ mmol/L}$ (thời gian truyền duy trì trung bình 8 - 12 giờ), khi đó sẽ đổi sang truyền dung dịch Dextrose saline (5% glucose trong NS 0,9%) để tránh hạ đường huyết.
- Bệnh nhân không sốc:
 - Tính tổng thể tích dịch truyền Normal Saline trong vòng 48 giờ:

**Tổng thể tích dịch truyền trong 48 giờ = (nhu cầu dịch cơ bản 48 giờ +
thể tích dịch thiểu) - thể tích dịch đã truyền khi hồi sức sốc nếu có**

- Nhu cầu dịch cơ bản hàng ngày

Cân nặng	Nhu cầu dịch cơ bản hàng ngày
3 - 10 kg	100 ml/kg/ngày
10 - 20 kg	1.000 ml + (50 ml/kg/ngày cho mỗi kg $> 10 \text{ kg}$)
$> 20 \text{ kg}$	1.500 ml + (20 ml/kg/ngày cho mỗi kg $> 20 \text{ kg}$)

Nhu cầu dịch cơ bản 48 giờ = Nhu cầu dịch cơ bản hằng ngày x 2.

- Tính độ mất nước DKA ở trẻ em:

- Thường mất nước 5%.
- Mất nước 7 - 10% khi có dấu hiệu toan chuyển hóa nặng pH < 7,1 hoặc $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mmol/L}$.

Thể tích dịch thiếu (ml) = độ mất nước % x cân nặng (kg) x 10.

Ví dụ: trẻ 20 kg mất nước 7% và đã điều trị bù dịch chống sốc Normal Saline 20 ml/kg lúc nhập cấp cứu

- + Thể tích dịch thiếu = $5\% \times 20 \text{ kg} \times 10 = 1.000 \text{ ml}$.
- + Nhu cầu dịch cơ bản trong 24 giờ = 1.500 ml.
- + Nhu cầu dịch cơ bản trong 48 giờ = 3.000 ml.
- + Thể tích dịch đã truyền ở cấp cứu = $20 \times 20 = 400 \text{ ml}$.
- + Tổng thể tích dịch truyền trong 48 giờ = $(3.000 + 1.000) - 400 = 3.600 \text{ ml}$.
- + Tốc độ Normal Saline truyền: $3.600/48 = 75 \text{ ml/giờ}$.

- Sau khi hồi sức, bệnh nhân ra sốc có thể xem xét truyền dịch duy trì phuong pháp 2 túi (2-bag technique) truyền song song qua chạc chữ Y.

- Túi 1: NaCl 0,9%.
- Túi 2: Dextrose 10% + NaCl 0,9%.

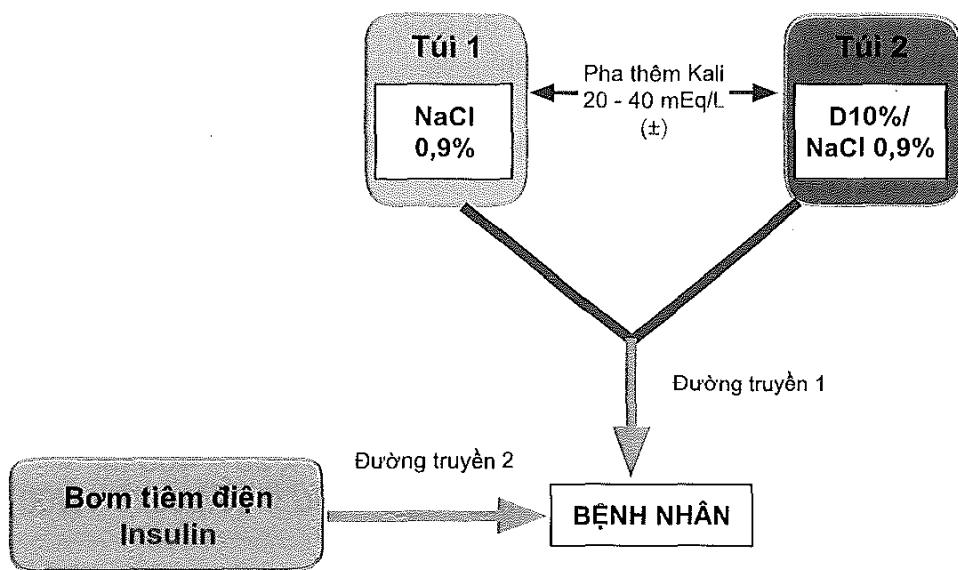
Cách pha nếu không có sẵn dung dịch Dextrose 10% + NaCl 0,9%: 800 ml Dextrose 5% trong NaCl 0,9% + 200 ml Dextrose 30% + 60 ml NaCl 3%.

BLOODING HUYẾT (mg/dl)	TÚI 1 (NaCl 0,9%)	TÚI 2 (Dextrose 10% + NaCl 0,9%)	Nồng độ Dextrose (%) truyền cho bệnh nhân
> 250	1	0	0
200 - 249	1	1	5
150 - 199	1	3	7,5
100 - 149	0	1	10
< 100	Túi 1: Tùy tình trạng hiện	Điều trị bù chỗng huyết	

- Mỗi túi có thể pha thêm Kali theo hướng dẫn tùy theo nồng độ Kali trong máu bệnh nhân.



d



- Bù Kali: mục tiêu giữ Kali máu trong khoảng 4 - 5 mEq/L. Sau khi bù dịch và truyền insulin và bệnh nhân có nước tiểu, xem xét thêm Kali vào trong dịch truyền để tránh hạ Kali máu.
 - Kali máu thấp ≤ 3,5 mEq/L: thêm Kali 40 - 60 mEq/L.
 - Kali máu bình thường 3,5 - 4,5 mEq/L: thêm Kali 20 - 40 mEq/L (Kali trong máu có thể bình thường khi tổng lượng Kali trong cơ thể giảm do toan máu, Kali ra ngoài tế bào).
 - Kali máu cao > 4,5 mEq/L: không pha thêm Kali.

2.6. Insulin (đường truyền 2)

Insulin được dùng là insulin tác dụng nhanh (Regular insulin).

- Liều insulin trong phác đồ chỉ có tính cách hướng dẫn và tùy theo đáp ứng của bệnh nhân, đường huyết, đường niệu mỗi 1 - 2 giờ, sẽ điều chỉnh liều insulin tương ứng.
- Bắt đầu điều trị insulin sau khi bù dịch chống sốc.
- Insulin truyền TM qua bơm tiêm, không tiêm mạch nhanh do tăng nguy cơ phù não.
- Không được ngừng đột ngột insulin, ngay cả khi có hạ đường huyết mà bệnh nhân còn nhiễm toan.
- Insulin tác dụng nhanh (Regular Insulin): liều bắt đầu 0,1 đơn vị/kg/giờ truyền qua bơm tiêm tự động và qua đường truyền riêng, mục tiêu để đạt tốc độ giảm đường huyết chậm 70 - 100 mg/dL/giờ. Không nên giảm đường huyết quá nhanh (> 100 mg/dL/giờ) gây phù não.
- Thử lại đường huyết mỗi 1 - 2 giờ, mục tiêu luôn giữ đường huyết ở mức 150 - 200 mg/dL. Nếu:
 - Đường huyết vẫn tiếp tục cao sau 4 giờ, xem xét tăng tốc độ truyền insulin 0,15 đơn vị/kg/giờ.
 - Đường huyết ≤ 250 mg/dL: pha thêm Glucose (Dextrose 5% trong Normal Saline) trong lúc vẫn tiếp tục truyền insulin 0,1 đơn vị/kg/giờ.
 - Đường huyết 90 - 150 mg/dL: Dextrose 10% + Saline 0,45%.
 - Đường huyết < 45 mg/dL hoặc đường huyết từ 45 - 70 mg/dL kèm dấu

hiệu lâm sàng hạ đường huyết (vã mồ hôi, run tay chân, tim nhanh, rối loạn tri giác); Dextrose 30% liều 1 ml/kg tĩnh mạch, sau đó truyền duy trì Dextrose 10% + Saline 0,45%. Kèm giảm liều insulin 0,05 đơn vị/kg/giờ.

- Công thức pha Insulin:
 - Pha 50 đơn vị Insulin trong Normal saline cho đủ 50 ml (1 đơn vị/1ml).
 - + Truyền tốc độ 0,1 đơn vị/kg/giờ = $(0,1 \times \text{cân nặng}) \text{ ml/giờ}$.
 - + Ví dụ: bệnh nhân 20 kg, pha 50 đơn vị Insulin trong Normal Saline cho đủ 50 ml, nếu muốn tốc độ truyền là 0,1 đơn vị/kg/giờ thì truyền tốc độ $0,1 \times 20 = 2 \text{ ml/giờ}$.
 - Insulin nên truyền bằng bơm tiêm tự động qua đường truyền riêng.
- Chuyển sang InsulinTDD:
 - Chỉ định:
 - + Không dấu hiệu mất nước.
 - + Hết nhiễm toan và ketone: pH > 7,3 và $\text{HCO}_3^- > 15 \text{ mmol/L}$, hết ketone máu.
 - + Đường huyết bình thường nhiều giờ.
 - Tiếp tục truyền Insulin sau TDD Insulin 1 - 2 giờ.
 - Liều insulin TDD:
 - + Nếu bệnh nhân đã được chẩn đoán tiểu đường trước đây thì liều TDD cần tham khảo liều bệnh nhân đang điều trị trước.
 - + Nếu bệnh nhân mới: bắt đầu với insulin tác dụng nhanh 0,1 đơn vị/kg mỗi 4 - 6 giờ.

2.7. Điều trị biến chứng

a. Phù não

- Thường xảy ra ở trẻ em hơn người lớn, tỷ lệ 1%, xuất hiện ở 6 - 12 giờ đầu sau khi điều trị. Phù não tử vong cao, chiếm 50 - 60% nguyên nhân tử vong nhiễm ketone tiểu đường.
- Các yếu tố nguy cơ:
 - Trẻ nhỏ < 5 tuổi.
 - Nhiễm ketone lần đầu.
 - pH < 7,1.
 - Bù dịch nhiều.
 - Insulin tiêm mạch nhanh.
 - Điều trị toan máu với bicarbonate ưu trương.
 - Hôn mê kéo dài.
- Chẩn đoán:
 - Lâm sàng: nhức đầu, nôn ói, rối loạn tri giác xấu hơn, đồng tử không đều hoặc giãn to, mắt phản xạ ánh sáng, dấu hiệu trẻ: nhịp tim chậm, dao huyết áp, rối loạn nhịp thở.
 - CT scanner (nếu có, để chẩn đoán phân biệt xuất huyết não): hình ảnh phù não.
 - Cần chẩn đoán phân biệt với hạ đường huyết.
- Xử trí:
 - Nằm đầu cao.



- Mannitol 20% 0,5 g/kg TTM trong 30 phút - 1 giờ.
Hoặc Saline ưu trương 3% liều 5 ml/kg trong 30 phút, lặp lại khi cần.
- Hạn chế dịch 1/2 nhu cầu.
- Xem xét chỉ định đặt nội khí quản thở máy tăng thông khí.

b. Toan máu

- Không cho Bicarbonate thường quy do bệnh nhân tự điều chỉnh sau bù dịch, insulin và tăng nguy cơ phù não.
Chỉ định: khi toan máu nặng: pH < 7,1 hay $\text{HCO}_3^- < 5 \text{ mEq/L}$ và không cải thiện sau vài giờ bù dịch và truyền insulin.
- Liều bicarbonate: 1 mEq/kg truyền TM trong 30 - 60 phút.

c. Hạ đường huyết

- Do dùng quá liều insulin.
- Khi đường huyết < 45 mg/dl và bệnh nhân còn dấu hiệu nhiễm ketone acid.
- Xử trí: Dextrose 30% 1 ml/kg TMC. Sau đó truyền Glucose 10% trong Saline 0,45% cho đến khi mức đường huyết ổn định.
- Xem xét giảm liều insulin dưới 0,05 đơn vị/kg/giờ, không được ngừng đột ngột insulin.
- Phòng ngừa bằng cách pha thêm glucose vào chai dịch truyền khi đường huyết < 13,88 mmol/l (250 mg/dL).

d. Điều trị nguyên nhân thúc đẩy

Nhiễm trùng: kháng sinh tùy loại nhiễm trùng.

3. Điều trị tiếp theo

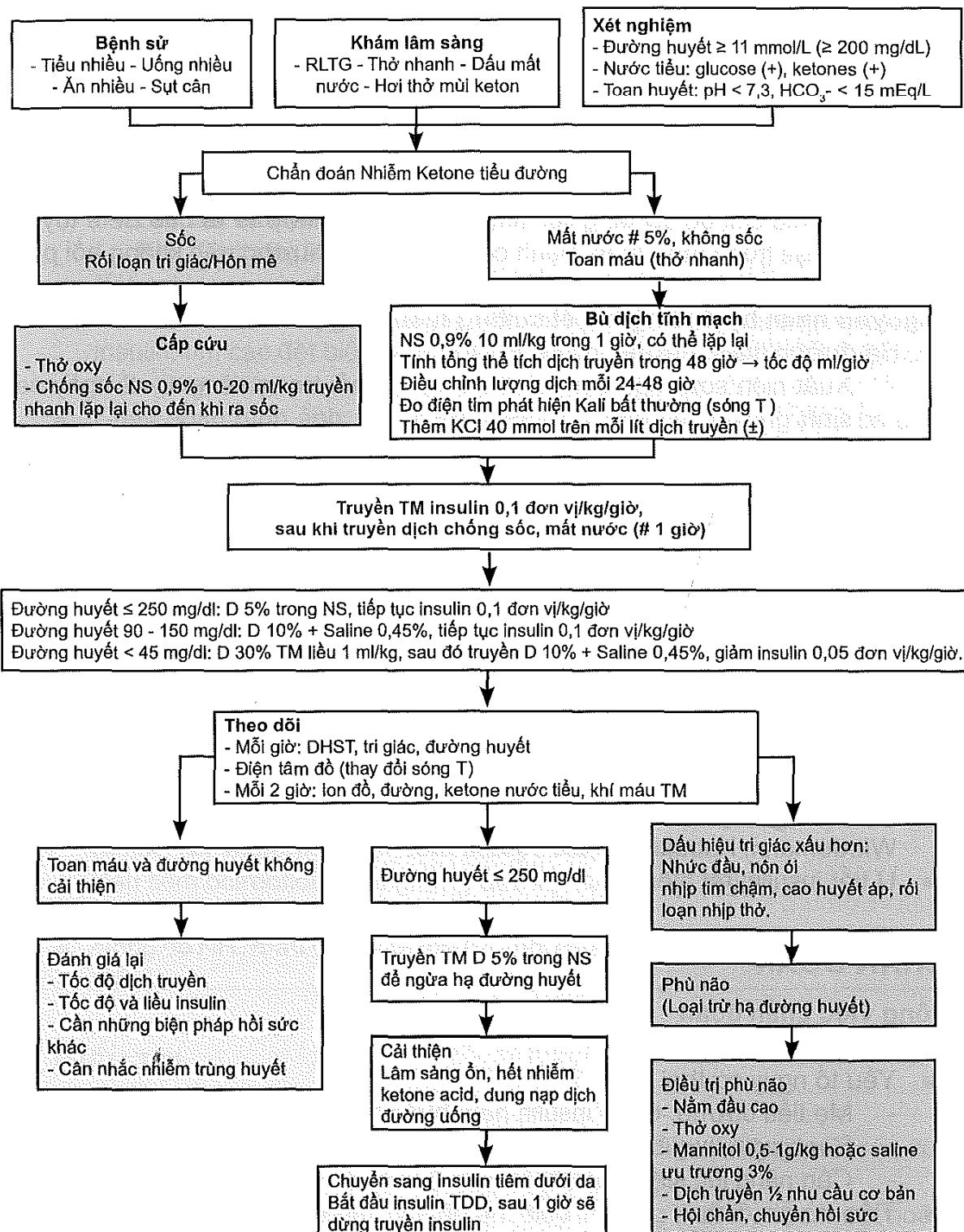
- Bệnh nhân nhịn ăn uống trong giai đoạn ban đầu hồi sức.
- Khi bệnh nhân tỉnh táo, đường huyết ổn định sau nhiều giờ, hết toan máu thì chuyển sang insulin tiêm dưới da và bắt đầu cho chế độ ăn tiểu đường (xem phác đồ tiểu đường).
- Tiêm dưới da insulin 1 - 2 giờ trước khi ngừng truyền insulin để tránh tăng đường huyết khi insulin dưới da chưa có tác dụng.
- Thời gian trung bình đưa bệnh nhân ra khỏi tình trạng nhiễm Ketone máu là 36 - 48 giờ.

4. Theo dõi

- Bệnh nhân nằm khoa hồi sức.
- Mỗi giờ trong giai đoạn bệnh nhân còn hôn mê và đường huyết > 13,88 mmol/l (250 mg/dL), sau đó mỗi 4 - 6 giờ.
 - Dấu hiệu sinh tồn, tri giác.
 - Dextrostix.
- Uristix: đường niệu, ketone niệu mỗi 1 - 4 giờ. Khoa hồi sức cần được trang bị dụng cụ thử đường máu và đường niệu, ketone trong nước tiểu bằng que.
- Đường huyết, ion đồ mỗi 2 giờ cho đến khi ổn định, sau đó mỗi 4 giờ.
- Khí máu trong giai đoạn bệnh nhân còn nhiễm toan hoặc suy hô hấp.

- Theo dõi ECG (sóng T).
- Lượng xuất nhập mỗi 1 - 2 giờ trong giai đoạn hồi sức sốc, sau đó mỗi 6 - 8 giờ.
- Sụt cân, ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều.

LƯU ĐỒ XỬ TRÍ NHIỄM KETONE TIỂU ĐƯỜNG



HẠ ĐƯỜNG HUYẾT DO CƯỜNG INSULIN

I. ĐẠI CƯƠNG

Hạ đường huyết cường insulin (HH) là nguyên nhân thường gặp nhất của hạ đường huyết kéo dài, do sự tăng tiết insulin không phù hợp từ tế bào Beta tụ khi nồng độ glucose trong máu thấp. Bệnh có thể gây tổn thương não không hồi phục và để lại những di chứng thần kinh nặng nề, thậm chí tử vong.

Nguyên nhân hạ đường huyết cường insulin:

- Hạ đường huyết cường insulin thoáng qua:
 - Xuất hiện sớm sau sinh và thường tự khỏi trong vòng 1 - 2 ngày sau sinh.
 - Yếu tố nguy cơ: sanh non, chậm tăng trưởng trong tử cung, trẻ sinh ra lớn so với tuổi thai, sanh ngạt, bệnh lý tán huyết và bất đồng Rh, mẹ tiểu đường thai kỳ hay type 1, sử dụng thuốc (sulfonylureas) hay truyền glucose trong lúc sanh.
- Hạ đường huyết cường insulin bẩm sinh do đột biến gene:
 - Các đột biến gene thường gặp là ABCC8, KCNJ11, GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, UCP2, HNF4A, HNF1A, hexokinase 1(HK1), phosphoglucomutase1 (PGM1), phospho- mannosmutase 2 (PMM2), CACNA1D, FOXA2.
 - 50% các trường hợp là đột biến ABCC8 và KCNJ11 và thường gây thẻ bệnh nặng nhất.
- Hạ đường huyết cường insulin trong các hội chứng: hội chứng Beckwith-Wiedemann, Kabuki, Mosaic Turner, trisomy 13...
- U tiết insulin: rất hiếm gặp.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Yếu tố nguy cơ thai kỳ:
 - Mẹ tiểu đường, dùng insulin hay thuốc hạ đường huyết uống.
 - Sanh ngạt, suy thai.
 - Cân nặng lúc sinh, tuổi thai.
- Tiền sử gia đình:
 - Có bệnh tiểu đường hay co giật sơ sinh và chết ở tuổi sơ sinh không rõ

nguyên nhân.

- Cha mẹ cùng huyết thống.
- Thời gian và đặc điểm các triệu chứng của các đợt hạ đường huyết.

b. Khám lâm sàng

- Trẻ có cân nặng lớn so với tuổi thai.
- Tìm các đặc điểm hình thể của các hội chứng kèm theo, gan to, tim lớn.

c. Cận lâm sàng

- Xét nghiệm máu: lấy vào thời điểm đường huyết $< 54 \text{ mg/dl}$ (3 mmol/l).
 - Đường huyết.
 - Nồng độ insulin và C-Peptid.
 - Axit béo tự do và Beta-hydroxybutyrate.
 - Cortisol và ACTH, GH, IGF1.
 - NH_3 , Lactate, HCO_3^- .
- Xét nghiệm nước tiểu: Keton niệu.
- Phân tích đột biến gene: ngay khi có chẩn đoán hạ đường huyết cường insulin, tìm các đột biến kênh K ATP trước, nếu âm tính thì tìm thêm các đột biến gene khác.
- Chẩn đoán hình ảnh: ^{18}F -DOPA - PET CT cho các trường hợp có chỉ định cắt tụy.

2. Chẩn đoán xác định: đường huyết $< 3 \text{ mmol/l}$ (54 mg/dl) và:

- Insulin máu tăng hoặc phát hiện được.
- C-Peptid máu tăng hay phát hiện được.
- Thể keton máu thấp hoặc âm tính.
- Axit béo tự do máu thấp hoặc âm tính.

Các bằng chứng hỗ trợ (khi chẩn đoán nghi ngờ hoặc khó khăn):

- Tốc độ glucose để duy trì ngưỡng đường huyết bình thường $> 8 \text{ mg/kg/phút}$.
- Sau tiêm glucagon, lượng tăng đường huyết $> 27 \text{ mg/dl}$
Khi đường huyết $< 2,7 \text{ mmol/l}$, Glucagon $0,03 \text{ mg/kg}$ tiêm tĩnh mạch. Theo dõi đường huyết vào các thời điểm 10, 20, 30 phút. Đường huyết tăng $> 1,5 \text{ mmol/l}$ (27 mg/dl) → gợi ý tình trạng cường insulin.
- Sau tiêm octreotide, lượng tăng đường huyết $> 27 \text{ mg/dl}$.
- IGF1 thấp.
- Nồng độ NH_3 máu bình thường (trừ hội chứng cường insulin tăng ammoniac máu).

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Mục tiêu điều trị: duy trì tình trạng đường huyết bình thường với mức đường huyết ở khoảng an toàn $> 3,8 \text{ mmol/l}$ (70 mg/dl).
- Chế độ điều trị bao gồm: chế độ ăn, điều trị bằng thuốc, phẫu thuật hoặc kết hợp tất cả các phương pháp trên.



2. Điều trị cấp cứu

- Bolus tĩnh mạch đường 10% 2 ml/kg. Không bolus quá 2 liều đường để tránh tình trạng hạ đường huyết do phản ứng dội ngược.
- Truyền đường liên tục, tốc độ đường thường quá 8 mg/kg/phút.
- Glucagon liều duy nhất 0,5-1 mg (TB/TM).

3. Điều trị lâu dài

a. Dinh dưỡng

- Tối ưu dinh dưỡng bằng đường miệng.
- Bổ sung bột bắp 1 - 2 g/kg vào khẩu phần ăn, cải thiện hạ đường huyết ban đêm.

b. Điều trị bằng thuốc

Thuốc	Liều, đường dùng	Cơ chế tác dụng	Tác dụng phụ
Diazoxide	Uống 5-20mg/kg/ngày chia 3 lần	Tác dụng trên kênh KATP	Rầm lồng, giữ nước thường gặp Tăng axit uric máu hiếm
Octreotide	TDD/TM 5 - 35 µg/kg/ngày chia mỗi 6 - 8 giờ	Tác dụng trên kênh KATP, ức chế phóng thích Insulin, ức chế huy động calcium vào tế bào beta	Sỏi mật thường gặp Ức chế các hormone của tuyến yên: hiếm
Nifedipine	Uống 0,25-2,5mg/kg/ ngày chia 2-3 lần	Ức chế dòng ion calcium qua màng tế bào vào Beta	Hà huyết áp
Chlorothiazide	Uống 7 - 10 mg/kg/ngày chia 2 lần	Tác dụng hợp đồng với diazoxide	Hà Na, Kali

c. Phẫu thuật:

- Chỉ định
 - Bệnh nhân hạ đường huyết cường insulin bẩm sinh thể khu trú.
 - Bệnh nhân hạ đường huyết cường insulin thể lan tỏa hoặc không xác định được thể mà không đáp ứng điều trị nội khoa.
- Tùy theo chẩn đoán tồn thương mà có định hướng phẫu thuật:
 - Dạng khu trú: có thể chữa lành hoàn toàn bằng cắt tuy một phần hay cắt bỏ phần tồn thương.
 - Dạng lan tỏa: cắt tuy gần toàn phần (95 - 98% tuy) để lại một phần nhỏ mô tuy xung quanh tá tràng và ống mật chủ.
- Chuẩn bị bệnh nhân trước, trong và vài ngày sau phẫu thuật.

Trước phẫu thuật:	
Thiết lập đường ruyền tĩnh mạch	Đặt đường tĩnh mạch trung tâm để truyền dịch với nồng độ glucose cao. Tĩnh mạch ngoại biên để truyền thuốc và các dịch khác.
Theo dõi	Hb/Hct Đường huyết mỗi 1 - 3 giờ
Dịch truyền	2 đường truyền: - Dextrose 30% để duy trì tốc độ glucose đang truyền - 0,45 NS để đạt được lượng dịch duy trì Dịch truyền không chứa Kali
Trong phẫu thuật:	
Theo dõi	Đường huyết mỗi 30 phút
Dịch truyền	Giảm tốc độ đường khoảng 50% khi bắt đầu gây mê Điều chỉnh dextrose 30% và 0,45 NS để duy trì đường huyết mục tiêu 80 - 130 mg/dL. Không giảm tốc độ glucose tới mức dưới 2 mg/kg/phút
Sau phẫu thuật:	
Ngày 0	
Thiết lập đường ruyền tĩnh mạch	Tiếp tục duy trì đường tĩnh mạch trung tâm Tĩnh mạch ngoại vi +/- ống thông dạ dày
Theo dõi	Theo dõi đường huyết mỗi giờ Kiểm tra nồng độ Kali máu nếu đường huyết trên 300 mg/dL
Truyền dịch	2 đường truyền riêng: Dextrose 30% với tốc độ glucose 2 mg/kg/phút 0,45 NS để đạt được lượng dịch duy trì giới hạn 80 - 100 ml/kg/ngày Dịch truyền không chứa Kali
Chế độ ăn	Nhin ăn uống
Thuốc	Kháng sinh trong 24 giờ
Ngày 1	
Theo dõi	Đường huyết mỗi 1 - 3 giờ Theo dõi thường xuyên hơn nếu phải dùng bơm tiêm insulin
Dịch truyền	Điều chỉnh dịch Dextrose 30% và 0,45 NS nhằm đạt tổng dịch 100 - 120 mg/kg/ngày + duy trì đường huyết mục tiêu 80 - 130 mg/dL → Khỏi động ruột ăn tĩnh mạch toàn phần với tốc độ glucose tăng dần, có thể đến 8 mg/kg/phút Ngưng các dịch khác khi bắt đầu nuốt ăn tĩnh mạch toàn phần
Thuốc	Insulin: Bắt đầu dùng nếu glucose máu tăng > 250 mg/dL kéo dài quá 6-8 giờ sau phẫu thuật và đã giảm tốc độ đường Liều khởi đầu 0,005 đơn vị/kg/giờ Điều chỉnh để duy trì đường huyết mục tiêu 80-130 mg/dL



Hình ảnh: 2/6/2011 (nhận xét: Khi đánh giá đường huyết trước và sau phẫu thuật)	
Theo dõi	Đường huyết mỗi 1 - 3 giờ
Dinh dưỡng	Nuôi ăn tĩnh mạch toàn phần với tốc độ glucose 8 mg/kg/phút
Chế độ ăn	Nhìn ăn uống
(Hình ảnh: 3/6/2011 trước và sau phẫu thuật)	
Theo dõi	Đường huyết mỗi 1 - 3 giờ
Dinh dưỡng	Cắt đứt và ngừng nuôi ăn tĩnh mạch toàn phần khi dinh dưỡng đường tiêu hóa đã rõ rệt Ngày 1: tốc độ đường 6 mg/kg/phút Ngày 2: tốc độ đường 2 mg/kg/phút Ngày 3: ngừng
Chế độ ăn	Dinh dưỡng qua đường tiêu hóa tăng dần (đường miệng hay qua ống thông dạ dày) Ngày 1: 1/3 thể tích Ngày 2: 2/3 thể tích Ngày 3: toàn bộ thể tích

- Tiên lượng sau phẫu thuật:

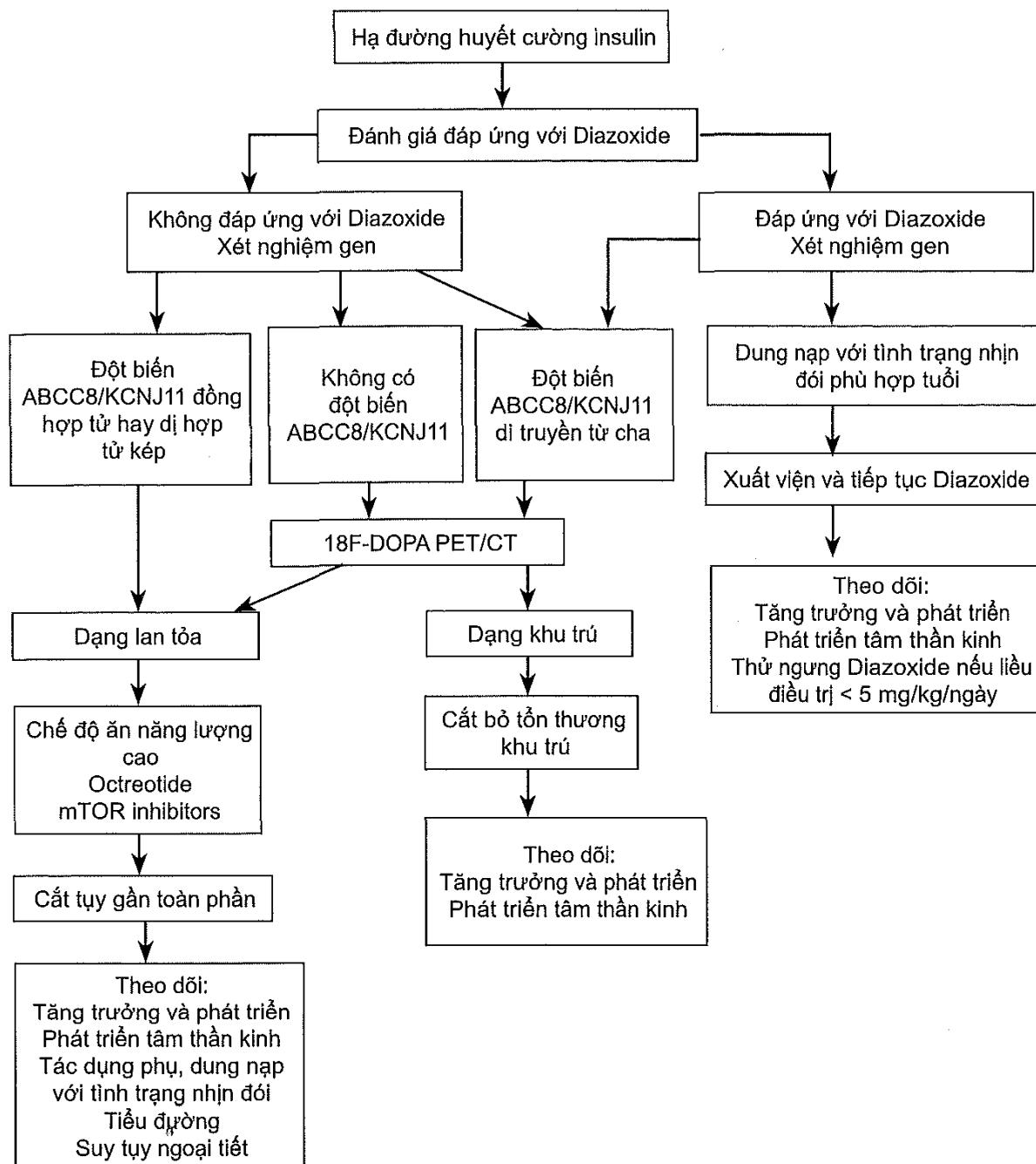
- Một số bệnh nhân còn tiếp tục hạ đường huyết nặng sau phẫu thuật cắt tụy → cần tiếp tục điều trị nội khoa bằng thuốc, bổ sung glucose đường miệng hoặc truyền tĩnh mạch, xem xét khả năng phẫu thuật cắt tụy toàn bộ khi không thể kiểm soát được tình trạng hạ đường.
- Một số bệnh nhân ổn định đường huyết ngay sau phẫu thuật, sau đó xuất hiện hạ đường huyết vài tuần đến vài tháng.
- Một số bệnh nhân có tình trạng tăng glucose máu sau phẫu thuật, những bệnh nhân ở giai đoạn này nên được chuyển sang truyền glucose 5% và phối hợp insulin liều thấp để ổn định đường huyết.

IV. THEO DÕI

- Theo dõi đường huyết: giáo dục cho gia đình sự cần thiết của việc kiểm tra đường huyết thường xuyên, nhận biết và xử trí các dấu hiệu hạ đường huyết tại nhà.
- Theo dõi phát triển thể chất và tâm thần
- Với bệnh nhân dùng thuốc:
 - Theo dõi đường huyết thường xuyên để điều chỉnh thuốc phù hợp theo cân nặng.
 - ⁴Mức độ nặng của hạ đường huyết cường insulin có thể giảm theo thời gian → xem xét ngừng thuốc nếu bệnh nhân dung nạp tốt với liều diazoxide < 5 mg/kg/ngày hay octreotide < 3 µg/kg/ngày.

- Đối với bệnh nhân cắt tụy:
 - Cần theo dõi các triệu chứng và dấu hiệu của tiểu đường, kiểm tra đường huyết, HbA1C.
 - Chức năng tuỷ ngoại tiết cần được đánh giá ở mỗi đợt khám định kỳ.

Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán và điều trị hạ đường huyết cường insulin



CHƯƠNG 14: NỘI TIẾT

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Xét nghiệm natri ur và magnesi ur đểURY và D-lactat để chẩn đoán tăng đường huyết và tăng glyc. Khi điều trị:	I	Mạnh	Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. <i>Clin Pediatr Endocrinol.</i> , 2017, 26(3), 127–152, Yorifuji et al
Mục tiêu điều trị hạ đường huyết cường insulin bẩm sinh: cần duy trì mức đường huyết trên 70 mg/dl.	II	Mạnh	Clinical practice guidelines for congenital hyperinsulinism. <i>Clin Pediatr Endocrinol.</i> , 2017, 26(3), 127–152, Yorifuji et al

SUY GIÁP BẨM SINH

I. ĐẠI CƯƠNG

Suy giáp bẩm sinh là tình trạng thiếu hụt hormone tuyến giáp ngay từ khi trẻ mới được sinh ra. Suy giáp bẩm sinh gây ra những tổn thương không thể hồi phục của hệ thần kinh trung ương và là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất gây chậm phát triển tâm thần ở trẻ em. Sàng lọc sơ sinh là cách tốt nhất giúp phát hiện và điều trị kịp thời suy giáp bẩm sinh.

Nguyên nhân suy giáp bẩm sinh đa số là tại tuyến giáp nên trong phạm vi bài này chúng tôi đề cập đến chẩn đoán và điều trị suy giáp bẩm sinh do nguyên nhân này.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Lý do đến khám:
 - Trẻ sơ sinh đến khám vì TSH cao bất thường qua xét nghiệm sàng lọc sơ sinh. Phần lớn trẻ này khi hỏi bệnh không có triệu chứng gì.
 - Trẻ ngoài độ tuổi sơ sinh thường đến khám vì: vàng da sơ sinh kéo dài, táo bón, bú kém, ít khóc, ngủ nhiều, chậm biết đi, chậm nói, mọc răng chậm.
- Tiền căn mẹ: bệnh lý tuyến giáp, đang điều trị thuốc kháng giáp, điều trị corticoid ngay trước sanh.

b. Khám: tìm các dấu hiệu sau đây:

- Hơn 95% trẻ sơ sinh không có triệu chứng suy giáp lúc sanh.
- Những triệu chứng thường gặp ở trẻ suy giáp bẩm sinh phát hiện muộn bao gồm:
 - Da khô, lạnh không có mồ hôi, lưỡi to thè ra.
 - Bụng to, rốn lồi, cử động ít, trương lực cơ giảm.
 - Vàng da kéo dài do tăng bilirubin.
 - Nhịp tim chậm.
 - Giọng khàn.
 - Thóp dẫn rộng.
 - *Chậm phát triển thể chất, vận động - tâm thần*: chiều cao thấp so với

tuổi, răng mọc chậm, chậm biết đi, vẻ mặt đần độn, chậm nói, ít khóc, ngủ nhiều.

- Bướu giáp có thể thấy trong một số trường hợp rối loạn tổng hợp hormone giáp.
- Hạ đường huyết, tinh hoàn ẩn, dương vật nhỏ, khiếm khuyết đường giữa (tim bẩm sinh, chè vòm) là những dấu hiệu gợi ý suy giáp trung ương trong bệnh cảnh suy tuyến yên.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Định lượng TSH, fT4 trong máu.
- Siêu âm tuyến giáp, nếu có thể xạ hình tuyến giáp.

2. Chẩn đoán xác định

- Sàng lọc sơ sinh phát hiện TSH tăng bất thường hoặc có triệu chứng lâm sàng kể trên VÀ
- Xét nghiệm máu tĩnh mạch TSH tăng ($> 10 \text{ mUI/L}$), fT4 giảm ($< 0,9 \text{ ng/dl}$).

3. Chẩn đoán có thể

- Lâm sàng:
 - Không triệu chứng.
- Cận lâm sàng:
 - TSH $> 20 \text{ mUI/L}$ + fT4 bình thường hoặc
 - $10 < \text{TSH} < 20 \text{ mUI/L}$ + fT4 bình thường ở trẻ $\geq 3 - 4$ tuần tuổi.

4. Chẩn đoán phân biệt

a. Suy giáp trung ương

- TSH thấp hoặc bình thường + fT4 giảm.

b. Bất thường chức năng tuyến giáp thoáng qua ở trẻ sơ sinh non, nhẹ cân hoặc trẻ bệnh nặng

- TSH thấp + fT4 thấp

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị hormone thay thế Levothyroxine càng sớm càng tốt.
- Chỉ định điều trị:
 - TSH tăng + fT4 giảm hoặc
 - TSH $> 20 \text{ mUI/L}$ + fT4 bình thường hoặc
 - TSH $> 10 \text{ mUI/L}$ + fT4 bình thường ở trẻ $\geq 3 - 4$ tuần tuổi. Lặp lại xét nghiệm chức năng tuyến giáp sau 1 tuần, nếu TSH $> 10 \text{ mUI/L}$ thì điều trị levothyroxine.

2. Điều trị cụ thể

- Levothyroxine liều khởi đầu $10 - 15 \mu\text{g/kg/ngày}$. Uống 1 lần/ngày vào

cùng một thời điểm và tránh uống chung với sữa đậu nành, sắt, canxi, simethicone, nhôm hydroxit vì ảnh hưởng đến hấp thu levothyroxine.

- Mục tiêu điều trị:
 - fT4 trong giới hạn trên của ngưỡng bình thường.
 - TSH trong giới hạn dưới ngưỡng bình thường.
- Có thể xem xét ngưng thuốc sau 3 tuổi với trường hợp suy giáp bẩm sinh thoáng qua. Thường gặp ở trẻ siêu âm có tuyến giáp kích thước bình thường, mức độ tăng TSH lúc đầu không quá cao, liều thay thế hormone tuyến giáp thấp.
- Điều trị suốt đời với suy giáp bẩm sinh vĩnh viễn.

IV. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

- Thời gian theo dõi và tái khám:
 - 2 và 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị hoặc chỉnh liều levothyroxine.
 - Mỗi 1 - 2 tháng trong 6 tháng đầu sau sanh.
 - Mỗi 3 - 4 tháng ở trẻ từ 6 tháng - 3 tuổi.
 - Mỗi 6 - 12 tháng cho đến khi trưởng thành.
- Theo dõi: cân nặng, chiều cao, sự phát triển vận động và tâm thần mỗi lần tái khám.
- Kiểm tra thính lực trước tuổi đi học hoặc sớm hơn nếu có bất thường.



8

BỆNH GRAVES

I. ĐẠI CƯƠNG

- **Bệnh Graves:** là một rối loạn tự miễn, biểu hiện chính là bướu giáp, cường giáp và bệnh lý mắt do thâm nhiễm. Cơ thể tự sản xuất các kháng thể kích thích thyrotropin receptor (TSI), các kháng thể này gắn kết với thyrotropin receptor trên tuyến giáp, làm tăng sinh mạch máu tuyến giáp, tăng sinh và phì đại nang tuyến và tăng sản xuất các hormone giáp.
- **Dịch tễ**
 - Tần suất: 0,02% trẻ em.
 - Thường gặp ở nhóm tuổi từ 11-15 (>10 tuổi: **80%**).
 - Nữ/nam: **5/1**.
 - Yếu tố khởi phát và yếu tố nguy cơ: yếu tố di truyền, nhiễm trùng, stress và sử dụng iod hoặc thuốc có chứa iod.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh: các triệu chứng cường giáp

- Nhức đầu.
- Run tay.
- Sụt cân.
- Thèm ăn.
- Sợ nóng.

b. Khám → tìm các dấu hiệu

- Tuyến giáp to lan tỏa, mềm, bề mặt trơn láng.
- Tăng thân nhiệt.
- Nhịp tim nhanh theo tuổi.
- Lồi mắt.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Định lượng TSH, T3, fT4.
- TSH Receptor Ab (TRAbs), anti microsomal, TSI.
- Siêu âm tuyến giáp.

- Đo độ hấp thụ phóng xạ Iod và scan tuyến giáp trong trường hợp TRAbs (-) hoặc nghi ngờ giai đoạn viêm tuyến giáp mạn hoặc bán cấp hoặc u chức năng tuyến giáp.

2. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng: có các triệu chứng của cường giáp.
- Cận lâm sàng: bao gồm tất cả các xét nghiệm sau:
 - TSH giảm.
 - fT4/T3 tăng.
 - TSH Receptor Ab (TRAbs): hoặc TSI tăng 99% trường hợp.
 - Anti microsomal thường tăng, nhưng ít nhạy và ít đặc hiệu so với TRAbs.

III. ĐIỀU TRỊ

- Thuốc kháng giáp: chọn lựa đầu tiên cho trẻ em.
- Liệu pháp Iod phóng xạ.
- Phẫu thuật.

1. Thuốc

- Methimazole (MMI): 0,5-1 mg/kg/ngày chia 1 hoặc 2 lần (không quá 30 mg/ngày).
 - Thời gian trung bình điều trị thuốc kháng giáp là 2 - 4 năm.
 - Sau 2 năm: xem xét giảm liều và ngưng thuốc để đánh giá sự hồi phục.
 - Nếu có hồi phục (chức năng tuyến giáp duy trì ở tình trạng bình giáp): theo dõi tái phát sau ngưng thuốc, thường tái phát trong 1 năm đầu sau ngưng thuốc (tỷ lệ dao động từ 3 - 47%), sau đó tỷ lệ tái phát giảm dần.
 - Nếu không hồi phục (không thể ngưng thuốc kháng giáp hoặc tình trạng cường giáp vẫn còn): có thể chuyển sang phương pháp khác: iod phóng xa, phẫu thuật hay tiếp tục thuốc kháng giáp tùy theo từng cá thể.
 - Theo dõi: TSH, T3, fT4
 - T3, fT4 về bình thường trong 3- 6 tuần. Khi fT4 giảm > 50% hoặc về bình thường → liều thuốc có thể giảm 30 - 50%.*
 - TSH về bình thường sau vài tháng.*
 - TRAbs vẫn tăng sau 1 - 2 năm điều trị.
 - Tác dụng phụ:
 - Phát ban.
 - Vàng da ứ mật.
 - Giảm bạch cầu hạt.
 - Ngưng ngay thuốc khi sốt không giải thích được hoặc bạch cầu hạt < 1.000/mm³
- **Ghi chú:** đối với những trường hợp trường hợp nặng hoặc khi có tăng nhịp tim có thể phối hợp Propranolol uống 0,5 - 2 mg/kg/ngày chia 3 lần.



2. Iod phóng xạ: sử dụng ^{131}I

- Chỉ định: trẻ > 5 tuổi có:
 - Dị ứng hoặc có tác dụng phụ với thuốc kháng giáp bắt buộc phải ngưng thuốc (dị ứng nặng, bạch cầu hạt giảm dưới $1.000/\text{mm}^3$, vàng da út mêt, suy tế bào gan).
 - Không thể giảm liều và ngưng thuốc kháng giáp sau 2 năm điều trị.
 - Khi bệnh nhân/thân nhân bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật.
- Mục tiêu sử dụng ^{131}I : đạt tình trạng suy giáp.
- Cách sử dụng:
 - Liều iod phóng xạ phụ thuộc vào kích thước tuyến giáp và sự hấp thu ^{131}I 24 giờ.
 - Kích thước tuyến giáp xác định bằng tổng thể tích 2 thùy: thể tích thùy tuyến giáp (gam) = Chiều dài x chiều rộng x chiều cao x 0,6.

Kích thước tuyến giáp	Liều iod phóng xạ
< 30 g	Từ 150 uCi - $^{131}\text{I}/\text{g}$
30 to 80 g	200-300 uCi - $^{131}\text{I}/\text{g}$
> 80 g	Không hiệu quả

- Nếu $\text{T}_4 > 20 \mu\text{g/dL}$ hay $\text{fT}_4 > 5 \text{ ng/dL}$ (60 pmol/l): cần sử dụng MMI cho đến khi T_4 hay fT_4 bình thường trước khi điều trị bằng ^{131}I .
- Theo dõi:
 - Thường đạt được tình trạng bình giáp sau 2 - 3 tháng sử dụng iod phóng xạ.
 - Nếu tình trạng cường giáp vẫn kéo dài sau 4 - 6 tháng, có thể lập lại điều trị bằng iod phóng xạ.
- Tác dụng phụ:
 - Cấp: đau tại chỗ, cơ bão giáp (hiếm gặp).
 - Lâu dài: tăng nguy cơ ung thư tuyến giáp, cao nhất ở trẻ dưới 5 tuổi. Sau 5 tuổi nguy cơ thấp và giảm dần theo tuổi.

3. Phẫu thuật

- Chỉ định:
 - Điều trị nội khoa thất bại (không đạt được bình giáp khi điều trị bằng thuốc hay iod phóng xạ sau khi sử dụng với liều và thời gian thích hợp).
 - Bệnh nhân có kích thước tuyến giáp lớn ($> 80 \text{ gr}$ trên siêu âm).
 - Dị ứng hoặc có tác dụng phụ với thuốc kháng giáp.
 - Bệnh nhân từ chối điều trị iod phóng xạ.
- Phương pháp: khuyến cáo cắt tuyến giáp toàn phần hay gần toàn phần.
- Chuẩn bị trước phẫu thuật:
 - Sử dụng thuốc kháng giáp cho đến khi đạt được tình trạng bình giáp (thường 6 tuần).
 - 2 tuần trước ngày phẫu thuật: thêm dung dịch Potassium iodide bão hòa 2 lần mỗi ngày, mỗi lần 5 giọt.

- Biến chứng, hạ Calci (40%), suy giáp (2%), máu tụ (2%), liệt thần kinh quặt ngược thanh quản có hồi phục (2%).

IV. CƠN BÃO GIÁP

- Hiếm gặp ở trẻ em.
- Yếu tố nguy cơ:
 - Ngưng đột ngột thuốc kháng giáp.
 - Nhiễm trùng.
 - Phẫu thuật tuyến giáp hoặc các phẫu thuật ngoài tuyến giáp trên bệnh nhân chưa ổn định được tình trạng cường giáp.
 - Nhiễm toan ceton do tiểu đường.
- Triệu chứng:
 - Ói, tiêu chảy.
 - Nhịp tim nhanh, tụt huyết áp, suy tim.
 - Tăng thân nhiệt.
 - Tăng men gan, vàng da.
 - Thần kinh: rối loạn tri giác: kích thích, lơ mơ, co giật, hôn mê.

→ **Điều trị: nắm khoa hồi sức**
- Điều trị cấp cứu:
 - Oxygen.
 - Điều trị suy tim: Propranolol truyền tĩnh mạch.
 - Điều trị tăng thân nhiệt: Acetaminophen truyền tĩnh mạch.
- Điều trị đặc hiệu:
 - Úc chế tổng hợp hormon tuyến giáp: Propylthiouracil (PTU): PTU 6 - 8 mg/kg/ngày (tối đa 1.200 mg/ngày) hoặc Methimazole.
 - Úc chế phóng thích hormon: Lugol's iodine hoặc potassium iodide (SSKI): 4 - 8 giọt uống mỗi 6 - 8 giờ (sau thuốc kháng giáp ít nhất 1 giờ).
 - Úc chế chuyển T4 thành T3: Hydrocortisone 2 mg/kg mỗi 6 giờ (36 - 45 mg/m²da/ngày).
- Điều trị hỗ trợ:
 - Điều chỉnh rối loạn nước điện giải.
 - Điều chỉnh dinh dưỡng: đường, vitamin, thiamine, folate.
 - Điều trị các yếu tố khởi phát và các yếu tố thuận lợi: nhiễm trùng, nhiễm toan ceton do tiểu đường, chấn thương...
- Theo dõi: khi tình trạng lâm sàng cải thiện (về tri giác, huyết động...):
 - Ngưng điều trị iodine (khi qua giai đoạn cấp tính, khoảng 1 tuần).
 - Giảm liều dần và ngưng Corticosteroid.
 - Chỉ ngưng úc chế thụ thể Beta khi chức năng tuyến giáp trở về bình thường.
 - Điều chỉnh giảm liều thuốc kháng giáp duy trì bệnh nhân ở tình trạng bình giáp.



- Nếu sử dụng PTU thì nên chuyển sang Methimazole vì Methimazole tương đối an toàn, ít tác dụng phụ.
- Với các bệnh nhân giảm bạch cầu hạt $< 1.500/\text{mm}^3$, cần theo dõi sát. Khi bạch cầu hạt $< 1.000/\text{mm}^3$ cần ngưng thuốc kháng giáp và đổi sang phương pháp điều trị khác.

V. CHUẨN BỊ BỆNH NHÂN CƯỜNG GIÁP TRƯỚC CÁC PHẪU THUẬT NGOÀI TUYẾN GIÁP

- Nguyên tắc:
 - Cường giáp dưới lâm sàng: TSH giảm, fT3, fT4 bình thường, các xét nghiệm tiền phẫu bình thường.
 - Không cần thiết phải trì hoãn phẫu thuật.
 - Hội chẩn khoa tim mạch đối với bệnh nhân có bệnh lý tim mạch kèm theo.
 - Cường giáp lâm sàng: fT3, fT4 tăng.
 - Phẫu thuật chương trình: trì hoãn đến khi bình giáp (TSH giảm, fT3, fT4 bình thường).
 - Phẫu thuật cấp cứu: Dùng ức chế Beta, Thionamides và Potassium iodide.
- Chuẩn bị trước phẫu thuật cấp cứu: cần hội chẩn các chuyên khoa: phẫu thuật, GMHS, nội tiết, tim mạch, HSN.
 - Ức chế Beta: hội chẩn tim mạch về sử dụng ức chế Beta trước phẫu thuật.
 - Ức chế tổng hợp hormon tuyến giáp: Methimazole đặt hậu môn liều như đường uống.
 - Ức chế phóng thích hormon: Lugol's iodine hoặc potassium iodide (SSKI) uống liều như trên, thời điểm trước 2 giờ.
 - Thuốc hạ sốt khi nhiệt độ > 38 độ C: Paracetamol nhét hậu môn.
- Trong phẫu thuật: tiếp tục truyền Propanolol trong phẫu thuật, điều chỉnh tốc độ và liều lượng để đảm bảo nhịp tim bình thường theo lứa tuổi. Nếu không kiểm soát được nhịp tim mong muốn thì hội chẩn chuyên khoa tim mạch.
- Sau phẫu thuật:
 - Theo dõi sát sinh hiệu mỗi 30 phút trong 6 giờ đầu.
 - Nếu xuất hiện triệu chứng nghi ngờ cơn bão giáp (mạch nhanh, sốt cao, tăng huyết áp...) thì hội chẩn chuyên khoa nội tiết và tim mạch.

8

Vấn đề	Mức độ chung cũ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Trong hầu hết các điều trị trị bệnh Graves bằng Rau-cốt lòng đỏ, Methimazole được xem là lựa chọn.	II	Mạnh	American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. American Thyroid Association, 2016, 26(10), Ross et al.
Nếu phẫu thuật là phương chỉ định, được chọn lựa để diều trị bệnh Graves, cần cắt tuyến giáp toàn phần hay gần toàn phần và được thực hiện bởi bác sĩ có nhàu kinh nghiệm trong phẫu thuật tuyến giáp.	II	Mạnh	American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. American Thyroid Association, 2016, 26(10), Ross et al.



ĐÁI THÁO NHẠT

I. ĐẠI CƯƠNG

Đái tháo nhạt là tình trạng bệnh mất khả năng cô đặc nước tiểu của thận do thiếu hụt hormone chống bài niệu (ADH) hoặc do tế bào ống góp không đáp ứng với ADH dẫn đến tiểu nhiều và uống nhiều, nguy cơ mất nước nặng và rối loạn điện giải.

Đái tháo nhạt được chia làm hai loại:

- Đái tháo nhạt trung ương: thiếu một phần hoặc hoàn toàn ADH.
- Đái tháo nhạt do thận: đề kháng ADH.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi

- Tiểu nhiều, khát nhiều, uống nhiều và sụt cân, thời gian bắt đầu xuất hiện.
- Các đợt sốt không liên tục do mất nước.
- Chậm phát triển thể chất, tâm thần, co giật tái diễn.
- Tiền sử có các bệnh lý ở não như viêm màng não, lao màng não, u não, histiocytosis, chấn thương não, phẫu thuật vùng não.

b. Khám lâm sàng

- Dấu hiệu sốc giảm thể tích: chỉ mát lạnh, mạch quay nhanh yếu, khó bắt, huyết áp tụt.
- Dấu hiệu mất nước: môi khô, mắt trũng, véo da mất chậm, cơ teo, da nhăn, lùi đờ hay quấy khóc.
- Dấu hiệu khát: đòi uống nước liên tục, lượng nước uống tương đương lượng nước tiểu.
- Dấu hiệu tiểu nhiều: lượng nước tiểu $> 2 \text{ lít/m}^2\text{da/ngày}$ (150 ml/kg/ngày ở trẻ sơ sinh).
- Ở trẻ nhỏ thường khát và đòi uống nước, thích uống nước hơn bú sữa, uống và tiểu nhiều lần cả ngày lẫn đêm, trẻ hay quấy khóc và chậm tăng cân.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Xét nghiệm thường quy:
 - Tổng phân tích nước tiểu.
 - Áp lực thẩm thấu máu và nước tiểu cùng lúc.

- Ion đồ máu, đường huyết, creatinin, ure máu.
- Xét nghiệm tìm nguyên nhân:
 - Test nhịn nước, test Desmopressin (DDAVP):
 - X quang sọ thẳng nghiêng tìm dấu khuyết xương trong bệnh histiocytosis, thay đổi ở hố tuyến yên trong u tuyến yên.
 - MRI não: nghi ngờ u hoặc bệnh thâm nhiễm tuyến yên.
 - Xét nghiệm tìm đột biến gen (đái tháo nhạt trung ương có tính gia đình hoặc đái tháo nhạt do thận bẩm sinh).

2. Chẩn đoán xác định

Tiểu nhiều, uống nhiều, tỷ trọng nước tiểu $\leq 1,005$, áp lực thẩm thấu máu $> 295 \text{ mOsm/kg}$ và áp lực thẩm thấu niệu cùng lúc $< 300 \text{ mOsm/kg}$ hoặc test nhịn nước dương tính.

3. Chẩn đoán phân loại Đái tháo nhạt = Test nhịn nước + Test DDAVP.

a. **Mục tiêu:** hạn chế nước uống vào để đánh giá khả năng cô đặc nước tiểu ở thận, cho tiếp DDAVP sau test nhịn nước để phân biệt bệnh lý ở thận hay ở thùy sau tuyến yên.

b. Chuẩn bị vật liệu

- Minirin xịt.
- Ông giữ nước tiểu.

c. **Chuẩn bị bệnh nhân:** cần giải thích cho người chăm sóc trẻ biết để có sự cảm thông và hợp tác chặt chẽ trong quá trình thực hiện test.

Cho bệnh nhân ăn uống bình thường, đi tiểu trước khi vào test, cân sau khi đi tiểu (W_o).

Xét nghiệm ion đồ máu, áp lực thẩm thấu máu và nước tiểu trước test.

d. Test nhịn nước

- Thời gian test tối đa tùy thuộc độ tuổi:
 - Trẻ ≤ 6 tháng tuổi: 6 giờ.
 - Trẻ 6 tháng - 2 tuổi: 8 giờ.
 - Trẻ > 2 tuổi: 12 giờ.
- Ghi giờ bắt đầu test và không cho trẻ ăn và uống thêm.
- Mỗi giờ: cân, mạch, huyết áp, giữ lại nước tiểu.
- Mỗi 2- 4 giờ (hoặc rút ngắn lại, nếu bệnh nhân tiểu quá nhiều): ion đồ máu, osmolality máu và nước tiểu, tỷ trọng nước tiểu. (Xin kết quả về sớm nhất).
- Ngừng test khi:
 - Sụt cân $> 5\% W_o$ hoặc bệnh nhân có biểu hiện mất nước.
 - Áp lực thẩm thấu máu $> 295 \text{ mOsm/kg}$ hoặc Na máu $> 145 \text{ mmol/L}$.
 - Áp lực thẩm thấu nước tiểu $\geq 700 \text{ mOsm/kg}$.
 - Quá thời gian làm test theo tuổi.



Bảng kiểm làm test nhịn nước

Thời gian	Thời điểm (về lực bắt đầu test (giờ))	Cân nặng	Trí giác/ dầu mắt nước	Natri/máu	Nước tiểu		ALTT máu
					Thể tích	ALTT Niệu	
T0		X	X		X		
T1							
T2					X		
T3							
T4		X	X	X	X	X	X
T5		X	X				
T6		X	X	X	X	X	X
T7		X	X				
T8		X	X	X	X	X	X

e. Test Desmopressin

- Ngay khi ngừng test nhịn nước, bắt đầu thực hiện test DDAVP (Minirin) xịt mũi (0,1 ml = 10 µg hay 0,1 ml = 5 µg), liều 5 - 10 µg/lần. Có thể cho bệnh nhân uống nước (lượng nước uống không quá tổng lượng nước tiểu trong quá trình làm test nhịn nước).
- Đo lại áp lực thẩm thấu nước tiểu sau 2 - 4 giờ.

Bảng kiểm test DDAVP

Thời gian	Thời điểm tự (về bắt đầu xịt Minirin (giờ))	Lượng natri/xét nghiệm	Nước tiểu		ALTT Niệu
			Thể tích	ALTT Niệu	
	0				
	1		X	X	
	2 - 4		X	X	X

Biện luận kết quả

	ALTT máu (mOsm/Kg)	ALTT niệu (mOsm/Kg)	Kết quả
Ngoài ra có	> 295	> 700 < 300	Lợi tiểu thận thất thường Đại tháo nhuận
Sau test DDAVP nước	-	> 700 < 700	Cường lực thận Đại tháo nhuận

ĐÁI THÁO NHẠT	ĐÁI THÁO NHẠT	ĐÁI THÁO NHẠT
Đáy lỗ mũi (DVTAV) Metformin (dùng chung) Tổng kali máu < 300 mEq/l/Kg < 15% giá trị nền < 45% giá trị nền	Đáy lỗ mũi (DVTAV) Metformin (dùng chung) Tổng kali máu < 300 mEq/l/Kg < 15% giá trị nền < 45% giá trị nền	Đáy lỗ mũi (DVTAV) Metformin (dùng chung) Một phần Đái tháo nhạt do thận Hormon tiết tố Một phần

4. Chẩn đoán phân biệt

- Nhiễm trùng tiểu: tiểu khó, tiêu lắt nhắt nhiều lần, lượng nước tiểu < 2 lít/m² da/ngày.
- Chứng cuồng uống: thường gặp trong các bệnh lý tâm thần.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị đặc hiệu theo nguyên nhân.
- Điều trị triệu chứng: chống sốc, điều chỉnh rối loạn nước và điện giải.

2. Điều trị đặc hiệu

a. Đái tháo nhạt trung ương

- Dùng DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) có thời gian tác dụng kéo dài 18-24 giờ, bắt đầu liều thấp và tăng dần theo đáp ứng.
 - Dạng xịt mũi (Minirin 0,1 ml = 10 µg/xịt hay 0,1 ml = 5 µg/xịt), liều 5 - 30 µg/ngày (tối đa 40 µg/ngày cho trẻ > 12 tuổi). Trẻ < 2 tuổi: 0,15 - 0,5 µg/kg/24 giờ. Cho một lần vào ban đêm hay chia hai lần trong ngày. Nếu bệnh nhân bị nghẹt mũi, thuốc sẽ kém tác dụng.
 - Dạng uống: Minirin 5 - 20 µg/kg/ngày chia 1 - 2 lần; Liều tối đa: < 12 tuổi: 0,8 mg (2 - 3 lần/ngày); > 12 tuổi: 1,2 mg (2 - 3 lần/ngày). Thuốc được hấp thu tốt khi uống lúc đói.
 - Có thể giảm liều dần và ngưng thuốc nếu bệnh nhân hết triệu chứng đái tháo nhạt.
- Tìm và điều trị các nguyên nhân gây bệnh ở não.

b. Đái tháo nhạt do thận

- Chế độ ăn ít chất tan (chủ yếu hạn chế muối).
- Cung cấp đầy đủ nước và năng lượng giúp cơ thể phát triển.
- Hydrochlorothiazide (2 - 3 mg/kg/ngày) chia 2 lần, kết hợp bổ sung kali. Hydrochlorothiazide kết hợp amiloride (0,3 mg/kg/ngày) hoặc indomethacin 2 mg/kg/ngày cho thấy có hiệu quả giảm thể tích nước tiểu hơn sử dụng thiazide đơn độc.

3. Điều trị triệu chứng

- Chống sốc: nếu bệnh nhân có dấu hiệu sốc (xem bài sốc).
- Bù nước và điện giải: tùy theo lâm sàng lúc nhập viện và ion đồ (xem bài điều chỉnh rối loạn nước và điện giải).



- Đối với bệnh nhân đái tháo nhạt nên chú ý khi bệnh nhân bị hôn mê, phẫu thuật hay truyền dịch. Chỉ lặp lại liều điều trị khi liều trước đó hết tác dụng và có biểu hiện đa niệu.

IV. THEO DÕI VÀ TÁI KHÁM

-
- Theo dõi trong giai đoạn cấp:* cân nặng, lượng nước tiểu/24 giờ, nước uống/24 giờ, Natri máu, tỷ trọng nước tiểu, áp lực thẩm thấu nước tiểu.
 - Tái khám mỗi 1 - 3 tháng:* theo dõi cân nặng, lượng nước tiểu/24 giờ, tỷ trọng nước tiểu, áp lực thẩm thấu nước tiểu.

TĂNG SINH TUYẾN THƯỢNG THẬN BẨM SINH

I. ĐỊNH NGHĨA

Tăng sinh thượng thận bẩm sinh là nhóm bệnh do sự thiếu một số men bẩm sinh cần thiết cho quá trình tổng hợp các steroids của tuyến thượng thận. Bệnh di truyền theo gen thường, kiểu lặn. 95% các trường hợp tăng sinh thượng thận bẩm sinh do thiếu men 21 hydroxylase (21-OHD). Ngoài ra, có thể gặp do thiếu men 11 beta hydroxylase, 3 hydroxysteroid dehydrogenase, 17 hydroxylase và cholesterol desmolase với suất độ thấp hơn.

Trong phạm vi bài này chúng tôi đề cập đến tăng sinh thượng thận bẩm sinh do thiếu men 21-OHD, gồm hai thể lâm sàng:

- Thể điển hình: khởi phát sớm gồm nhóm mất muối và nhóm không mất muối (chỉ bắt thường sinh dục).
- Thể không điển hình: khởi phát muộn.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi

- Bệnh sử:
 - Ọc sữa.
 - Bú kém hay bỏ bú.
 - Không tăng cân hay sụt cân dần.
- Tiền sử: gia đình: anh hay chị có bệnh tương tự.

b. Khám lâm sàng

- *Đánh giá dấu hiệu sinh tồn:* mạch, huyết áp, nhịp thở.
- *Tìm dấu hiệu:*
 - Mất nước.
 - Nam hóa cơ quan sinh dục ngoài.
 - + Bé trai: dương vật phì đại, bìu sậm màu với kích thước tinh hoàn bình thường hoặc tật lỗ tiểu đóng thấp, có thể kèm theo hay không với bìu chẽ đôi, tinh hoàn ẩn hoặc cơ quan sinh dục ngoài bình thường.
 - + Bé gái: âm vật phì đại hoặc niệu đạo dương vật với lỗ niệu đạo nằm tại đầu âm vật.
 - Sạm da.

- Các trường hợp thiếu men 21-OHD thể không điển hình: thường không triệu chứng hoặc biểu hiện bằng các triệu chứng dậy thì sớm (dương vật to, rậm lông, nổi mụn, có mùi cơ thể...) ở lứa tuổi đi học.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Công thức máu, đường huyết, ion đồ máu.
- Cortisol máu lúc 8 giờ sáng, 17-OH-Progesterone, testosterone.
- Nghiêm sắc thể đồ xác định giới tính cho các trường hợp cơ quan sinh dục ngoài không rõ ràng.
- Siêu âm bụng xác định kích thước tuyến thượng thận và sự hiện diện của tử cung và buồng trứng.
- Test kích thích ACTH và/hoặc xét nghiệm gene tìm đột biến gene CYP21A2 cho các trường hợp có xét nghiệm sinh hóa và dấu hiệu lâm sàng còn mơ hồ, không rõ ràng.
Cách thực hiện: Synacthen 250 µg tiêm tĩnh mạch, lấy máu xét nghiệm 17 OH Progesterone tại thời điểm 0 phút và 60 phút
Test dương tính khi:
 - Thể điển hình: 17-OH-Progesterone (60 phút) > 100 ng/mL
 - Thể không điển hình: 17-OH-Progesterone (60 phút) 10 - 100 ng/mL.

2. Chẩn đoán xác định

- Thể điển hình có mất muối:
 - Không tăng cân hay sụt cân dần.
 - Mất nước, sạm da, nam hóa cơ quan sinh dục ngoài.
 - Natri máu giảm, kali máu tăng, cortisol máu lúc 8 giờ bình thường hoặc giảm, 17-OH-Progesterone tăng.
- Thể điển hình không mất muối và thể không điển hình:
 - 17-OH-Progesterone tăng hoặc test kích thích ACTH dương tính hoặc có bất thường trên xét nghiệm phân tích gene.

3. Chẩn đoán có thể

Mất nước, sạm da, nam hóa, tăng kali máu, giảm natri máu nhưng chưa làm được các xét nghiệm nội tiết để xác định.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị biến chứng hay những rối loạn đi kèm.
- Cung cấp những hormone thiếu hụt.

2. Xử trí cấp cứu

- Điều chỉnh rối loạn điện giải và hạ đường huyết (xem bài điều chỉnh rối loạn nước và điện giải).
- Hydrocortisone 50 mg/m² da x 1 liều, sau đó 50-100 mg/m²/ngày, chia 4 cữ, tiêm tĩnh mạch.

- Mineralocorticoid (9 α -fluorocortisone): 0,05 - 0,3 mg/ngày (uống).

Lưu ý: nhóm mineralocorticoid không nhất thiết sử dụng ngay trong giai đoạn cấp cứu nếu như bệnh nhi đã được sử dụng Hydrocortisone.

3. Điều trị duy trì

a. Glucocorticoid

- Hydrocortisone: 10 - 20 mg/m²/ngày, chia 3 - 4 lần (uống) hay
- Prednisone: 5 - 7,5 mg/ngày (2 - 4 mg/m²/ngày) chia 2 lần (uống) hoặc Dexamethasone 0,25 - 0,5 mg/ngày (0,15 - 0,3 mg/m²/ngày) 1 lần (uống)

Lưu ý: dùng Prednisone hoặc Dexamethasone khi trẻ đã hoàn tất dậy thì.

b. Mineralocorticoid

- 9 α -fluorocortisone 0,05 mg - 0,3 mg/ngày (uống)

c. Natri clorua

- 1 - 2 g/ngày, chia đều trong các cữ ăn.
- Lưu ý: 4 g muối = 1 muỗng cà phê.

d. Khi bệnh nhi gặp stress

- Nhiễm trùng, sốt, tiêu chảy, ói, chấn thương nặng: tăng liều glucocorticoid 2 - 3 lần cho đến khi hồi phục.

Lưu ý: nếu bệnh nhân không uống được thì tiêm mạch: 0 - 1 tuổi: 25 mg, 1 - 5 tuổi: 50 mg, ≥ 6 tuổi: 100 mg, chia 4 cữ/ngày.

- Trường hợp phẫu thuật: ngay trước phẫu thuật Hydrocortisone 50 mg/m² da x 1 liều, sau đó 50 - 100 mg/m²/ngày, chia 4 cữ hoặc truyền TM liên tục. Giảm nhanh dần liều hydrocortisone (giảm 1/2 liều hydrocortisone so với liều của ngày trước đó) trong vài ngày cho đến khi bệnh nhân có thể dùng hydrocortisone bằng đường uống.

IV. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

1. Trong thời gian nằm bệnh viện

- Lâm sàng: ọc sữa, nôn, tình trạng mất nước, cân nặng.
- Cận lâm sàng: ion đồ máu mỗi ngày đến khi ổn định. Sau đó mỗi 3 ngày trong 1 tuần. Sau đó mỗi tuần đến khi xuất viện.

2. Xuất viện: khi:

- Ion đồ máu ổn định và
- Lâm sàng ổn định với điều trị duy trì.

3. Tái khám

- Kiểm tra ion đồ máu, Cortisol máu, 17-OH-Progesterone máu mỗi 1 - 3 tháng đối với trẻ nhỏ và 3 - 6 tháng đối với trẻ lớn.
- X quang xương bàn tay trái để đánh giá tuổi xương mỗi năm cho trẻ > 3 tuổi.
- Phẫu thuật cho bé gái: trong năm đầu tiên sau khi sinh, khi bé ổn định trên lâm sàng, phẫu thuật điều chỉnh phì đại cơ quan sinh dục ngoài theo đúng giới tính của bệnh nhi.



DẬY THÌ SỚM TRUNG ƯƠNG

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa: dậy thì sớm là sự xuất hiện những biểu hiện về thể chất và hormon của tuổi dậy thì ở lứa tuổi sớm hơn bình thường (dưới 8 tuổi ở trẻ gái và dưới 9 tuổi ở trẻ trai), do sự hoạt hóa trung tâm dậy thì gây ra tình trạng kích thích sớm toàn bộ trực hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục.

2. Hậu quả

- Sự phát triển sớm quá mức và sự đóng đầu xương sớm → trẻ có chiều cao cao hơn trẻ cùng tuổi nhưng lùn khi trưởng thành.
- Vấn đề xã hội, tâm lý.
- Không có khả năng giải quyết tình trạng kinh nguyệt.
- Nguy cơ lạm dụng thể chất (hoặc lạm dụng tình dục).
- Mãn kinh sớm.

3. Nguyên nhân

- Đa số là vô căn: chiếm 90%, đến 25% có tính gia đình (di truyền trội, NST thường)
- Những bất thường thần kinh trung ương: hiếm gặp, bao gồm:
 - Hamartomas vùng dưới đồi.
 - Khối u: u tế bào hình sao, u thần kinh đệm, u tế bào mầm tiết HCG.
 - Tổn thương thần kinh mắc phải do viêm nhiễm, phẫu thuật, chấn thương, xạ trị hoặc áp-xe.
 - Bất thường bẩm sinh: não úng thủy, nang màng nhện, nang trên hố yên.

4. Tần suất

- Trẻ gái nhiều hơn trai.
- Trẻ gái > 90% là vô căn, không tổn thương bệnh lý.
- Trẻ trai > 50 % có tổn thương thần kinh trung ương.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

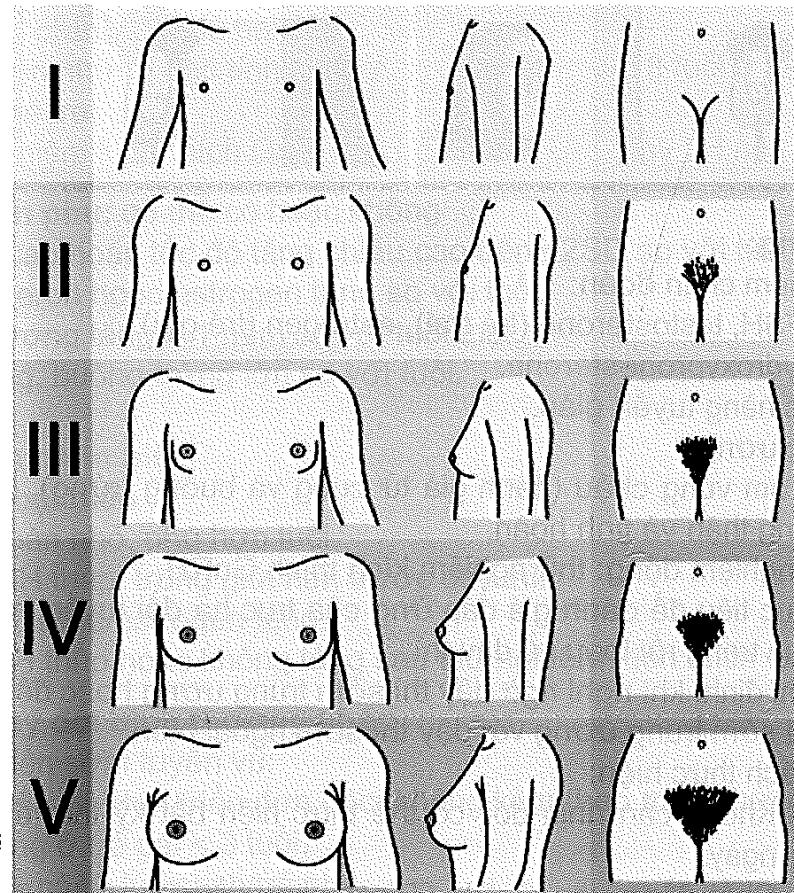
- Thời gian xuất hiện các biểu hiện của dậy thì: tinh hoàn to, lông mu, vú to, kinh nguyệt...

- Chiều cao, cân nặng.
- Tốc độ tăng trưởng chiều cao, cân nặng.
- Chiều cao cha mẹ → tính chiều cao dự đoán lúc trưởng thành (cm)
 - Trẻ trai: Target height = ((chiều cao mẹ + 13 cm) + chiều cao cha)/2
 - Trẻ gái: Target height = ((chiều cao cha - 13 cm) + chiều cao mẹ)/2
- Tiền sử:
 - Có chấn thương đầu, có bệnh lý cần điều trị hóa trị hoặc xạ trị.
 - Tình trạng dậy thì của cha mẹ.

b. Khám lâm sàng tìm các dấu hiệu dậy thì sớm

- Trẻ gái:
 - Tăng kích thước tuyến vú (dấu hiệu đáng tin cậy của tăng lượng oestrogen), quan trọng để phân biệt mô tuyến vú với mô mỡ, khám ở tư thế nằm ngửa.
 - Lông mu có thể có hoặc không.
 - Niêm mạc âm đạo có màu hồng so với màu đỏ của tiền dậy thì.
 - Tăng chiều cao so với tuổi, mụn trứng cá.

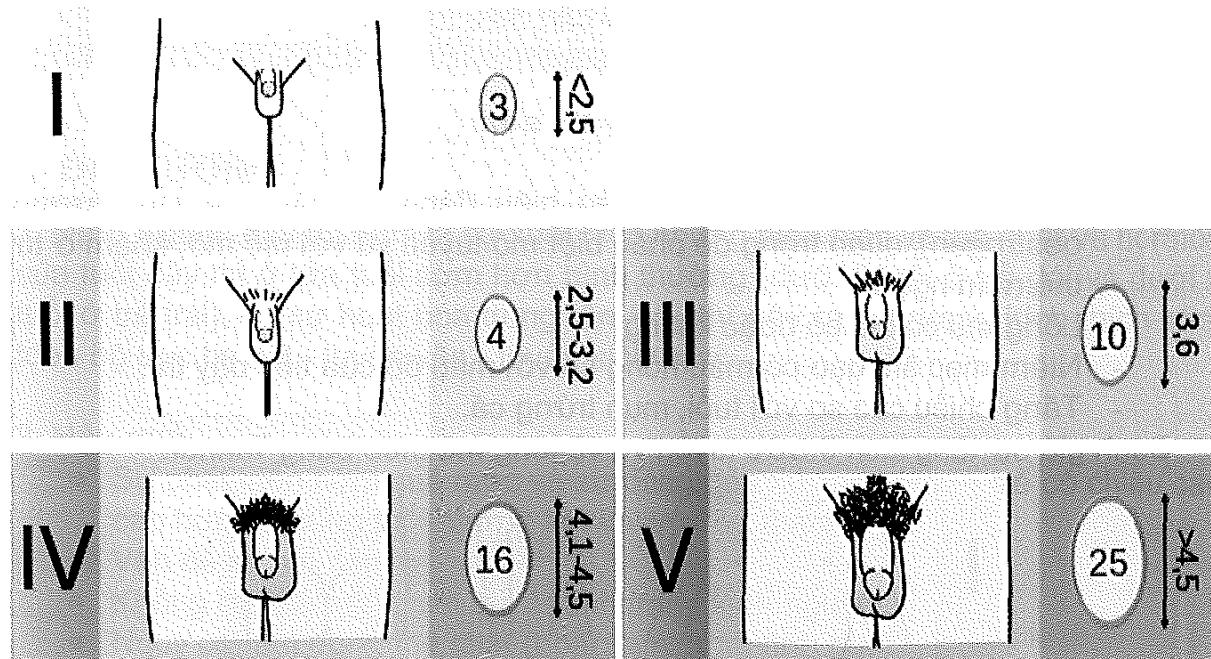
Đánh giá sự tăng kích thước tuyến vú và lông mu theo bảng Tanner:



- Trẻ trai:
 - Dấu hiệu đầu tiên là tăng thể tích tinh hoàn ≥ 4 ml.
 - Lông mu có thể có hoặc không.

- Tăng kích thước dương vật/thay đổi bìu (đỏ, mỏng) và xuất hiện lông mu thường khoảng 1 năm sau khi có tăng kích thước tinh hoàn.
- Tăng chiều cao so với tuổi (thường xuất hiện muộn hơn so với trẻ gái), mụn trứng cá, thay đổi giọng nói (dấu hiệu trễ).

Đánh giá sự tăng kích thước tinh hoàn và lông mu theo bảng Tanner:



c. Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm chẩn đoán:
 - LH, FSH, testosterone (trẻ trai), estrogen (trẻ gái).
 - 17-hydroxyprogesterone.
 - Chức năng tuyến giáp.
 - Tuổi xương.
 - Siêu âm vùng chậu (đánh giá tử cung và buồng trứng), siêu âm tuyến thượng thận và tinh hoàn.
 - Thủ nghiệm động: thử nghiệm kích thích GnRH.
 - + Mục tiêu để đánh giá đáp ứng của trực hạ đồi tuyến yên, tuyến sinh dục trong rối loạn về dậy thì.
 - + Chỉ định: khi nghi ngờ dậy thì sớm trung ương hoặc để phân biệt dậy thì sớm trung ương với dậy thì sớm ngoại biên.
 - + Cách thực hiện:
 - Không cần nhịn đói, có thể thực hiện bất kỳ thời điểm nào trong ngày.
 - Chất đồng vận GnRH (Triptorelin): liều 20 µg/kg (tối đa 100 µg) tiêm dưới da.
 - + Lấy mẫu xét nghiệm

	100% (100)	30% phái sex lâm	10% phái sex lâm	10% phái sex lâm
LH	S	S	S	S
FSH	S	S	S	S
Estrogen	S			
Testosterone	S			

(S: mẫu cần lấy)

- + Đọc kết quả: chẩn đoán trẻ dậy thì sớm trung ương khi đỉnh LH tăng ≥ 5 UI/L.
- Xét nghiệm tìm nguyên nhân.
 - Nghi ngờ khối u hoặc những bất thường ở hệ thần kinh trung ương.
 - Prolactin, α fetoprotein, βhCG.
 - MRI não.

2. Chẩn đoán xác định

a. Tiêu chuẩn chính: có đủ hai tiêu chuẩn chính.

- Xuất hiện những đặc tính sinh dục thứ phát trước 8 tuổi ở trẻ gái và trước 9 tuổi ở trẻ trai.
- Thủ nghiệm kích thích GnRH: LH đỉnh ≥ 5 UI/L hay LH nền ≥ 0,6 UI/L.

b. Tiêu chuẩn phụ: có thể có hoặc không

- Chiều cao hoặc tốc độ tăng chiều cao trên +2SD so với tuổi, giới.
- Testosteron hoặc estrogen tăng so với tuổi.
- Tuổi xương tăng > 1 năm so với tuổi thật.
- Tử cung, buồng trứng lớn so với tuổi.

3. Chẩn đoán phân biệt

a. Dậy thì ngoại biên

- Tinh hoàn nhỏ, phù hợp tuổi.
- LH, FSH thấp, trong giới hạn trước dậy thì.
- Testosterone/estrogen tăng.
- Đỉnh LH thấp hoặc không tăng sau thử nghiệm kích thích GnRH.

b. Những thay đổi bình thường khác

- Phát triển sớm tuyến vú:
 - Tuyến vú phát triển đơn độc, không kèm theo triệu chứng dậy thì khác (Thường ở trẻ gái < 3 tuổi).
 - 30% có từ lúc sanh/trẻ nhỏ.
 - Diễn tiến tự nhiên:
 - + 30% tự khôi.
 - + 30% không thay đổi.
 - + 30% tiếp tục tăng kích thước.



- Đỉnh phát triển thứ 2: sau 6 tuổi.
- Theo dõi mỗi 6 tháng vì có thể là biểu hiện đầu tiên của dậy thì sớm trung ương.
- Phát triển lông mu sớm:
 - Xuất hiện lông mu không kèm theo các dấu hiệu dậy thì khác ở trẻ trai và gái nhỏ hơn 7 - 8 tuổi (hiếm gặp < 6 tuổi), do sự tăng tiết androgen của tuyến thượng thận khởi phát sớm → tăng nhạy cảm ở một số trẻ.
 - Tăng trưởng chiều cao bình thường.
 - 17OHP - bình thường, Testosterone bình thường hay tăng nhẹ, DHEAS và androstenedione tăng nhẹ.
 - Tuổi xương bình thường đến tăng nhẹ.
 - Đánh giá lại sau 3 - 6 tháng.
- Nang buồng trứng:
 - Bình thường ở mọi lứa tuổi: 4 đến 5 nang.
 - + Thường < 6 mm, có thể đến 10 mm.
 - + Những nang lớn (> 10 mm), thường do tăng kích thước nang trứng, đôi khi có xuất huyết.
 - Có thể có biểu hiện do tăng tiết oestrogen thoảng qua: tuyến vú to, xuất huyết âm đạo.
 - LH, FSH thấp, trong giới hạn trước dậy thì.
 - Hết sau 1 đến 3 tháng - theo dõi bằng siêu âm.
 - Khối nang đặc hoặc hỗn hợp có thể là khối u: u tế bào mầm ~ 80% (tiết hCG và αFP), u buồng trứng khác, bướu Wilms, u nguyên bào thần kinh.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Mục tiêu điều trị: làm giảm hoặc ngừng sự phát triển các đặc tính dậy thì và sự trưởng thành của xương để cải thiện chiều cao ở tuổi trưởng thành.

2. Nguyên tắc điều trị: điều trị đặc hiệu theo nguyên nhân.

a. Nguyên nhân vô căn

- Chất đồng vận GnRH: giúp duy trì nồng độ GnRH cao liên tục làm mất đi sự tiết GnRH, theo nhịp của trực hạ đồi tuyến yên → sự tiết LH, FSH bị ức chế, giảm các hormone sinh dục.
- Đồng vận GnRH mỗi tháng hay mỗi 3 tháng cho hiệu quả gần tương đương nhau. Tuy nhiên, phác đồ mỗi 3 tháng giúp bệnh nhân đỡ tốn thời gian khám bệnh, nhập viện và số lần tiêm ít hơn.
- Liều điều trị:
 - Trẻ ≤ 20 kg: triptorelin 1,875 mg/tháng hay 5,625 mg mỗi 3 tháng.
 - Trẻ ≥ 20 kg: triptorelin 3,75 mg/tháng hay 11,25 mg mỗi 3 tháng.
- Kết quả đạt được tốt nhất nếu bệnh nhân được bắt đầu điều trị trước 6 tuổi.

- Chỉ định ngừng thuốc:
 - Quyết định ngừng điều trị tùy thuộc vào từng bệnh nhân. Những yếu tố để quyết định gồm tuổi, tuổi xương, chiều cao, mong muốn của cá nhân và gia đình.
 - Thường ngừng điều trị khi nữ 10 - 11 tuổi và nam 11 - 12 tuổi.
- Sau khi ngừng điều trị:
 - Các đặc tính sinh dục sẽ phát triển trở lại trong vài tháng.
 - Trẻ gái: kinh nguyệt bắt đầu hoặc sẽ có trở lại sau 12 đến 18 tháng, vẫn có sự rụng trứng và mang thai như các trẻ khác.
 - Trẻ trai: vẫn có sự sản xuất tinh trùng bình thường.

b. Nguyên nhân bất thường ở hệ thần kinh trung ương

- Hamartoma vùng hạ đồi:
 - Khối bất thường bẩm sinh ở não, gồm các mô thần kinh chứa các nơron thần kinh tiết gonadotropin, là nguyên nhân thứ phát phổ biến gây dậy thì sớm trung ương.
 - Điều trị ban đầu: với chất đồng vận GnRH: Triptorelin, liều dùng tương tự dậy thì sớm trung ương do nguyên nhân vô căn.
 - Kết hợp điều trị ngoại khai có chỉ định phẫu thuật.
- Những bất thường khác: điều trị giải quyết nguyên nhân.

3. Theo dõi, đánh giá hiệu quả điều trị

- Đánh giá lại các thay đổi về đặc tính dậy thì mỗi 3 - 4 tháng:
 - Cân nặng, chiều cao, tốc độ tăng trưởng, BMI.
 - Kích thước tuyến vú, thể tích tinh hoàn, lông mu.
 - LH, estrogen, testosterone.
 - Đánh giá lại tuổi xương sau 6 tháng đầu điều trị và sau đó là mỗi năm.
- Đáp ứng điều trị: là khi đạt được sự ức chế hoàn toàn trực hạ đồi tuyến yên tuyến sinh dục.
 - Ngừng sự phát triển tuyến vú và tinh hoàn sau 3 - 6 tháng, kinh nguyệt sẽ mất đi sau 1 - 2 tháng điều trị đối với bệnh nhân có kinh trước đó.
 - Tốc độ tăng chiều cao và sự tăng trưởng tuổi xương chậm lại sau 6 tháng.
 - Nồng độ LH, Estrogen/Testosterone bất kỳ trong ngưỡng tiền dậy thì hoặc giá trị LH đỉnh sau test kích thích dưới 5 UI/l.
- Kém hoặc không đáp ứng điều trị: không đạt được các tiêu chí trên.
Đánh giá lại chẩn đoán. Nếu xác định chẩn đoán dậy thì sớm trung ương thì
 - Tăng liều điều trị và chích mỗi 4 tuần hoặc
 - Giữ liều điều trị nhưng rút ngắn khoảng cách thời gian giữa các lần chích, mỗi 2 hoặc 3 tuần.



CHƯƠNG 14: NỘI TIẾT

Vai trò	Mức độ chất lượng	Mức độ kết luận	Tài liệu tham khảo
Giảm nồng độ prolactin trong máu (giảm kích thích não) và/hoặc giảm kích thích tăng trưởng.	II	Khuyến cáo	Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. Jean-Claude Carel, Erica A. Eugster, Alan Rogol, Lucia Ghizzoni, Mark R. Palmer. Pediatrics Apr 2009; 123 (4) e752-e762
MRI não cho trẻ dậy đêm sớm < 8 tuổi.	II	Khuyến cáo	Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. Jean-Claude Carel, Erica A. Eugster, Alan Rogol, Lucia Ghizzoni, Mark R. Palmer. Pediatrics Apr 2009; 123 (4) e752-e762
Giảm nồng độ prolactin trong máu (giảm kích thích não) và/hoặc giảm kích thích tăng trưởng với dùng ván GNRH.	II	Khuyến cáo	Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. Jean-Claude Carel, Erica A. Eugster, Alan Rogol, Lucia Ghizzoni, Mark R. Palmer. Pediatrics Apr 2009; 123 (4) e752-e762

a

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ CHẬM TĂNG TRƯỞNG

I. ĐẠI CƯƠNG

- Lùn là khi chiều cao của trẻ nhỏ hơn -2 độ lệch chuẩn (ĐLC) so với chiều cao theo tuổi và giới tính. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến tình trạng lùn, ở đây chỉ đề cập vấn đề lùn do thiếu nội tiết tố tăng trưởng (Growth hormone).
- Nguyên nhân thiếu Growth hormone:
 - Bẩm sinh.
 - Mắc phải:
 - + U hoặc tổn thương vùng hạ đồi.
 - + Tuyến yên: u, bất thường mạch máu, chấn thương, viêm nhiễm (viêm màng não, nhiễm Rubella bẩm sinh), phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên, xạ trị...

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Bệnh sử lúc sinh: cân nặng và chiều cao lúc sinh, thai kỳ.
- Tiền căn gia đình: lùn, thời gian dậy thì, bệnh lý di truyền, chiều cao cha mẹ → chiều cao dự đoán lúc trưởng thành.
 - Trẻ trai: chiều cao mục tiêu = [(chiều cao mẹ + 13 cm) + chiều cao cha]/2.
 - Trẻ gái: chiều cao mục tiêu = [(chiều cao cha - 13 cm) + chiều cao mẹ]/2.
- Biểu hiện chung bệnh lý mạn tính, thần kinh, dinh dưỡng.
- Quá trình tăng trưởng: phát triển chiều cao, cân nặng.

b. Thăm khám

- Đo đặc chiều cao, (chiều dài đối với trẻ < 2 tuổi hoặc khi trẻ không đứng được), cân nặng.
- Chỉ số khối cơ thể (BMI): cân nặng/chiều cao².
 - Vẽ lên biểu đồ tăng trưởng.
- Có thể có các biểu hiện lâm sàng như:
 - Sơ sinh: hạ canxi máu, vàng da, dương vật nhỏ ở bé nam.
 - Trẻ nhỏ: chậm lớn (tốc độ tăng trưởng thường nhỏ hơn bách phân vị thứ 1 trong 5 năm liên tiếp).
 - Thiếu một phần hormone tăng trưởng: tốc độ tăng trưởng thường nhỏ hơn bách phân vị thứ 1 trong 7 năm liên tiếp).

- Xuất hiện khối u ở não.

- Đặc điểm hình thái:

- Cơ thể tăng trưởng chậm hơn so với tuổi.
- Thiểu sản vùng giữa mặt.
- Chậm mọc răng.
- Tăng lớp mỡ dưới da.
- Giảm khối lượng cơ.
- Bé trai có dương vật nhỏ.

c. Cận lâm sàng

- Đánh giá cơ bản bao gồm:

- X quang đánh giá tuổi xương.
- Nhiễm sắc thể đực (các bé gái, bất thường hình thái ở bé trai).
- Tầm soát hệ thống: CTM, VS, Chức năng gan, thận, TSH, Ca, Phospho, Albumin, tổng phân tích nước tiểu.
- Đo nồng độ IGF-1, LH, FSH, Testosterone/Estrogen trong máu nếu dậy thì muộn (15 tuổi ở nam và 14 tuổi ở nữ).

- Các đánh giá chuyên biệt:

- XN hình ảnh (MRI) não: đối với tất cả trường hợp lùn do thiếu GH hoặc suy tuyến yên.
 - + Test kích thích GH: trường hợp lùn nghĩ do thiếu GH mục đích để đánh giá sự tiết GH của tuyến yên.
 - + Chỉ định: có một trong các trường hợp sau:
 - Chiều cao < -2,5 SD.
 - Chiều cao < -2 SD và tốc độ tăng chiều cao trong 1 năm nhỏ hơn 1 SD trong vòng 2 năm.
 - Trẻ chậm tăng trưởng nhẹ (chiều cao có thể vẫn trong giới hạn bình thường theo tuổi) và có bệnh lý ở hệ thần kinh trung ương hoặc có bất kỳ dấu hiệu nào của thiếu hormone tuyến yên trước.
 - + Có nhiều thuốc để thực hiện xét nghiệm kích thích GH như: Clonidin, Arginine, Insulin, Glucagon, Levodopa, GHRH hoặc dùng test vận động.
 - + Cần thực hiện ít nhất 2 xét nghiệm kích thích GH để chẩn đoán thiếu GH. Hiện tại thường dùng test vận động và test kích thích GH bằng Insulin.
 - + Test kích thích GH bằng Insulin:
 - Chỉ định: tất cả bệnh nhân nghi ngờ thiếu hormone tăng trưởng. Mục đích: đánh giá sự tiết hormone tăng trưởng.
 - Chống chỉ định: bệnh nhân có tiền sử co giật, rối loạn hạ đường huyết.
 - Cách tiến hành:
 - Bệnh nhân nhịn đói ít nhất 6 giờ.
 - Sử dụng Insulin Regular 100 UI/ml, liều 0,1 UI/kg pha với 5 ml Normal saline, tiêm tĩnh mạch chậm trong 1 phút.
 - Sau khi tiêm Insulin, cần theo dõi các triệu chứng hạ đường huyết thường xuất hiện sau 15 - 30 phút. Mục tiêu cần đạt được là nồng độ đường trong máu hạ xuống ≤ 2,6 mmol/l hoặc xuất hiện các triệu

chứng hạ đường huyết với nồng độ đường trong máu $\leq 50\%$ mức cơ bản.

- Nồng độ đường trong máu cần được đo vào thời điểm 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 75, 90 và 120 phút sau tiêm Insulin.
- Khi đường huyết $\leq 2,6 \text{ mmol/l}$ hoặc có triệu chứng hạ đường huyết xuất hiện, test sẽ tiếp tục tiến hành theo một trong 2 cách sau, nhưng vẫn tiếp tục lấy các mẫu máu.
 - Các triệu chứng hạ đường nhẹ - trung bình: cho uống nước đường sau đó cho ăn.
 - Hạ đường nặng: dextrose 10% 2 ml/kg, sau đó tiếp tục truyền đường 10% nếu cải thiện chậm hoặc cho uống nước đường và cho ăn. Nếu không cải thiện thì dùng Hydrocortisone 50 - 100 mg tiêm tĩnh mạch.
- Bệnh nhân phải được theo dõi tiếp tục cho đến khi có thể ăn uống được.

	0 phút	10 phút	20 phút	30 phút	45 phút	60 phút	75 phút	90 phút	120 phút
Đường huyết	+	+	+	+	+	+	+	+	+
GH	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cortisol	+	-	+	+	-	+	-	+	+
IGF-1	+	-	-	-	-	-	-	-	-

+: Mẫu cần lấy

- Kết quả:
 - + Đỉnh GH $< 10 \text{ mU/l}$ (5 ng/ml): thiếu GH.
 - + Đỉnh GH: $10 - 20 \text{ mU/l}$ ($5 - 10 \text{ ng/ml}$): thiếu một phần GH.
 - + Đỉnh GH $> 20 \text{ mU/l}$ (10 ng/ml): bình thường.
- Test vận động:
 - + Chỉ định: đánh giá sự tiết growth hormone.
 - + Chống chỉ định: hạn chế đối với bệnh nhân có bệnh tim mạch, hô hấp hoặc bệnh hệ thống khác. Những trẻ không khỏe mạnh hoặc những trẻ < 8 tuổi thường không thể chịu được vận động này.
 - + Cách tiến hành:
 - Bệnh nhân nhịn đói ít nhất 2 giờ, có thể thực hiện bất cứ thời điểm nào trong ngày.
 - Lấy mẫu máu (lần 1) trước khi thực hiện test.
 - Ghi nhận tần số tim ngay khi bắt đầu thực hiện test.
 - Trẻ được vận động đạp xe đạp tích cực trong 20 phút (có thể thay thế bằng cách chạy bộ hoặc leo cầu thang). Đo nhịp tim mỗi 5 phút. Nhịp tim cần đạt được từ 140 - 160 lần/phút. Ngừng thực hiện test khi nhịp tim tăng đến 180 lần/phút hoặc khi trẻ kiệt sức.



- Cho trẻ uống nước trong quá trình thực hiện test, nhưng vẫn tiếp tục vận động.
- Sau 20 phút vận động thì lấy mẫu máu (lần 2). Trẻ được nghỉ ngơi sau 20 phút, lấy tiếp mẫu máu cuối cùng (lần 3).

	0 phút	20 phút sau vận động	40 phút sau vận động
Gh	+	+	+
IGF-1	+	+	+

+: Mẫu cần lấy

- Kết quả:
 - + Đỉnh GH < 10 mU/l (5 ng/ml): thiếu GH.
 - + Đỉnh GH: 10 - 20 mU/l (5 - 10 ng/ml): thiếu một phần GH.
 - + Đỉnh GH > 20 mU/l (10 ng/ml): bình thường.

2. Chẩn đoán xác định

- Trẻ được đánh giá là lùn trên lâm sàng và không bất thường về hình thái.
- Nồng độ IGF1 thấp.
- Tuổi xương chậm hơn tuổi thật.
- Đỉnh GH sau test kích thích < 10 mU/l.

III. ĐIỀU TRỊ

- Growth hormone (somatropin):
 - Chỉ định: thiếu GH, hội chứng Turner.
 - Liều khởi đầu: 25 microgram/kg/ngày tiêm dưới da mỗi ngày. Có thể điều chỉnh tăng liều lên 40 microgram/kg/ngày dựa vào nồng độ IGF1 và sự đáp ứng tăng chiều cao.
 - + Mục tiêu cần đạt là nồng độ IGF1 tăng nhẹ trên mức trung bình (trên mức trung bình theo tuổi khoảng 1SD). Đánh giá lại nồng độ IGF-1 sau điều trị 4 tuần để điều chỉnh liều.
 - + Đáp ứng với điều trị Growth Hormone khi: tốc độ tăng trưởng trên bách phân vị 75 sau 1 năm điều trị.
 - Chống chỉ định:
 - + Đầu xương đã đóng (nam: tuổi xương 15 - 16 tuổi, nữ: tuổi xương 14 - 15 tuổi).
 - + Bệnh lý võng mạc tăng sinh hoạt động và bệnh võng mạc tiểu đường không tăng sinh mức độ nặng.
 - + Bệnh ác tính.
 - + Bệnh nặng cấp tính do phẫu thuật tim hở, phẫu thuật bụng hoặc đa chấn thương, suy hô hấp cấp.
 - + Hội chứng Prader-Willi béo phì nặng và suy hô hấp nặng.
 - + Quá mẫn với benzyl alcohol..

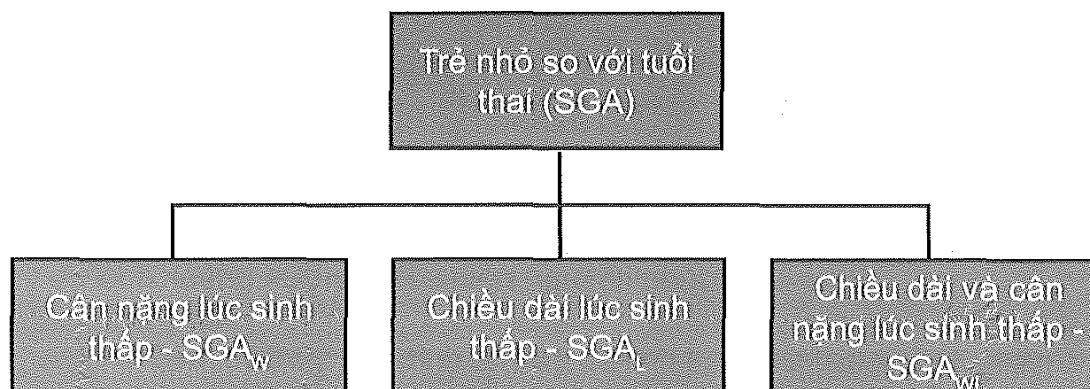
- Tác dụng phụ: sử dụng GH tương đối an toàn ở trẻ em, tác dụng phụ hiếm gặp bao gồm:
 - Làm nặng hơn tình trạng vẹo cột sống đã có trước đó.
 - Tăng áp lực nội sọ, viêm tụy, tăng trưởng tuyến vú ở nam thoảng qua, phù, đau khớp, đau cơ.
 - Có thể xuất hiện những khối u màng não trong những trường hợp đã điều trị xạ trị khối u não trước đó.
- Ngưng điều trị khi: tuổi xương ≥ 14 tuổi ở nữ và 16 tuổi ở nam hoặc tăng trưởng < 2 cm/năm.

IV. THEO DÕI

- Đánh giá chiều dài hoặc chiều cao mỗi 4 đến 6 tháng (mỗi 2 - 3 tháng đối với trẻ nhỏ).
- Đo IGF-1 trong máu mỗi 6 - 12 tháng.
- Đánh giá lại tuổi xương sau 6 tháng đầu điều trị và sau đó là mỗi năm.

V. CHẬM TĂNG TRƯỞNG DO TRẺ SANH RA NHỎ SO VỚI TUỔI THAI (SGA: small for gestational age)

1. **Định nghĩa:** trẻ nhỏ so với tuổi thai (SGA) là tình trạng trẻ sanh ra có cân nặng và/hay chiều dài < -2 ĐLC so với tuổi thai và giới tính.



- Phần lớn các trẻ SGA sẽ bắt kịp sự phát triển trong vài năm đầu của cuộc sống.
- Khoảng 15% trẻ không bắt kịp tốc độ tăng trưởng để đạt chiều cao ở mức bình thường lúc 4 tuổi.

2. Nguyên nhân

- **Thai**
 - Bất thường nhiễm sắc thể.
 - Khiếm khuyết về gen.
 - Nhiễm trùng bẩm sinh.
 - Dị tật bẩm sinh.
 - Bất thường nguyên phát trực IGF1 (insulin-like growth factor).



- Mẹ
 - Bệnh lý: tăng huyết áp, bệnh thận, đái tháo đường.
 - Nhiễm trùng (*Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegalovirus* và *Herpes virus*).
 - Dinh dưỡng kém.
 - Sử dụng thuốc lá, rượu.
- Nhau thai
 - Bất thường mạch máu của nhau thai.
 - Không đủ máu nuôi, nhồi máu.
 - Dị dạng mạch máu.

3. Điều trị GH

- Chỉ định: trẻ SGA có chiều cao < - 2,5 ĐLC vào lúc 4 tuổi.
- Mục tiêu: thúc đẩy tăng trưởng trước tuổi dậy thì và duy trì sự tăng trưởng
 - Tăng thêm chiều cao khoảng 6 cm lúc trưởng thành.
 - Chiều cao lúc trưởng thành của các trẻ SGA sẽ thấp hơn mức trung bình nếu không điều trị.
 - Hiệu quả tăng chiều cao càng nhiều khi bắt đầu điều trị ở khoảng 6 - 8 tuổi và tiếp tục duy trì ít nhất 7 năm.
- Liều GH: khởi đầu tương tự như điều trị thiếu GH, tuy nhiên có thể tăng cao hơn 50 - 70 µg/kg/ngày để duy trì nồng độ IGF1 tăng nhẹ trên mức trung bình (trên mức trung bình theo tuổi khoảng 1SD).
- Theo dõi điều trị: tương tự như phần điều trị thiếu GH.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Điều trị Growth hormone ở trẻ thiếu growth hormone để bình thường hóa chiều cao lúc trưởng thành.	I	Mạnh	Review Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shape by the presence and absence of evidence, 2017
Nên tiếp tục điều trị growth hormone cho đến khi tốc độ tăng trưởng <2-2,5cm/năm. Quyết định ngưng thuốc tùy từng cá thể.	II	Mạnh	Review Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shape by the presence and absence of evidence, 2017

4

LOÃNG XƯƠNG Ở TRẺ EM

I. ĐẠI CƯƠNG

- Thiếu xương và loãng xương (xương xốp) là tình trạng giảm khối xương và bất thường vi cấu trúc của xương dẫn đến nguy cơ gãy xương. Ở trẻ em, một mình chỉ số mật độ xương không phản ánh hết mức độ chắc khỏe của xương. Do đó người ta dựa thêm vào tiền sử gãy xương của bệnh nhi.
- Theo International Society for Clinical Densitometry (ISCD) 2013 loãng xương ở trẻ em được định nghĩa dựa trên hai tiêu chuẩn:
 - BMD Z-score ≤ -2.0 , điều chỉnh theo tuổi, giới và kích thước cơ thể.
 - Tiền sử gãy xương nghiêm trọng, mà không đi kèm một chấn thương nặng.

ISCD 2013: Tiền sử gãy xương nghiêm trọng mà không chấn thương nặng

- Gãy xương dài 2 lần trở lên ở trẻ ≤ 10 tuổi
- Gãy xương dài 3 lần trở lên ở trẻ ≤ 19 tuổi
- Gãy lún đốt sống (không cần tiêu chuẩn về Z-score)

- Nguyên nhân gây loãng xương ở trẻ em:
 - Nguyên phát:** tạo xương bất toàn, hội chứng loãng xương - giả u thần kinh, loãng xương thiếu niên nguyên phát.
 - Thứ phát**
 - Dinh dưỡng: suy dinh dưỡng do tình trạng kinh tế xã hội, chán ăn tâm thần, hội chứng kém hấp thu, thiếu Vitamin D.
 - Bệnh lý nội tiết/chuyển hóa: chậm phát triển thể chất, suy sinh dục, cường giáp, suy tuyến yên, hội chứng Cushing.
 - Tình trạng bất động cơ thể.
 - Bệnh lý viêm mạn tính: bệnh lupus hệ thống, viêm khớp thiếu niên, viêm da cơ, viêm ruột mạn tính, hội chứng thận hư.
 - Thuốc: Glucocorticoids, ức chế miễn dịch, thuốc chống động kinh, "thuốc kháng siêu vi.
 - Nghiện rượu, thuốc lá.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi

- Tiền sử:
 - Gãy xương, gãy xương không do chấn thương hoặc khi chấn thương nhẹ.
 - Gãy, lún đốt sống.
 - Sử dụng lâu ngày thuốc corticoid, thuốc chống động kinh, ức chế miễn dịch...
 - Gia đình có cha, mẹ anh chị em có vấn đề về xương.
- Bệnh sử:
 - Đau cột sống do xẹp các đốt sống: xuất hiện tự nhiên hoặc liên quan tới gắng sức hoặc chấn thương nhỏ, đau giảm rõ khi nằm và giảm dần rồi biến mất trong vài tuần. Đau xuất hiện khi có một đốt sống mới bị xẹp hoặc đốt sống ban đầu bị xẹp nặng thêm. Tuy nhiên, một tỷ lệ rất lớn các lún xẹp đốt sống không có triệu chứng đau cột sống. Trước khi xuất hiện lún xẹp đốt sống, không bao giờ có đau cột sống do loãng xương.
 - Khai thác triệu chứng vùng cột sống thắt lưng, vùng xương dài của chi trên, chi dưới.
 - Khai thác các triệu chứng của tình trạng loãng xương thứ phát: triệu chứng các bệnh lý liên quan đường tiêu hóa, thận, nội tiết.
 - Thói quen ăn uống, luyện tập, tình trạng bất động cơ thể kéo dài.

b. Khám lâm sàng

- Đo chiều cao, cân nặng, tỷ số khối cơ thể (Body Mass Index: BMI).
- Khám tổng quát tìm bệnh lý toàn thân.
- Khám tìm bất thường vùng cơ, xương, khớp, cột sống: biến dạng đường cong bình thường cột sống, gõ hoặc ấn vào các gai của đốt sống gây tình trạng đau tăng và lan tỏa xung quanh.
- Không thể thực hiện được hoặc khó thực hiện các động tác cúi, ngửa, nghiêng, quay thân mình.

c. Đề nghị xét nghiệm

- Xét nghiệm chẩn đoán xác định: có thể thực hiện 1 hoặc cả 2 phương pháp.
 - Đo mật độ xương bằng phương pháp DXA (Dual-energy x-ray absorptiometry: đo hấp thụ năng lượng tia X kép), các vị trí có thể đo: cổ xương đùi hoặc xương sống thắt lưng L1 - L4 hoặc toàn bộ cơ thể: tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán loãng xương.
 - Chụp cột sống thắt lưng tư thế nghiêng tìm hình ảnh lún xẹp đốt sống: cho tất cả các trường hợp loãng xương.
- Xét nghiệm tìm nguyên nhân và hỗ trợ chẩn đoán:
 - Ca, P, Alkaline phosphatase, định lượng Vitamin D, PTH/máu.
 - Ca, P niệu 24 giờ.
 - Chụp X quang xương dài tú chi.

- Xét nghiệm tìm bệnh lý nền gây loãng xương thứ phát (theo các phác đồ bệnh lý tương ứng).

2. Chẩn đoán xác định: có 1 trong 2 tiêu chuẩn

- Z-score mật độ xương cột sống thắt lưng hoặc cổ xương đùi chụp bằng phương pháp DXA ≤ -2 ĐLC theo tuổi, giới, chiều cao kèm với tiền sử gãy xương nghiêm trọng mà không kèm chấn thương nặng:
 - Gãy xương dài 2 lần trở lên ở trẻ ≤ 10 tuổi.
 - Gãy xương dài 3 lần trở lên ở trẻ ≤ 19 tuổi.
- Gãy lún đốt sống không đi kèm một chấn thương nặng hay bệnh lý khu trú tại cột sống.

3. Chẩn đoán nguyên nhân loãng xương

- Chẩn đoán loãng xương do corticoid:

Có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương theo ISCD 2013 và đang điều trị corticoid ≥ 3 tháng với liều tối thiểu 0,16 mg/kg/ngày.
- Chẩn đoán tạo xương bất toàn:
 - Chẩn đoán có thể khi:
 - + Lâm sàng:
 - o Bệnh xương dễ gãy.
 - o Kèm với những dấu hiệu khác ngoài xương như: cung mạc màu xanh dương, suy giảm hoặc mất thính lực, khiếm khuyết tạo răng, bất thường dáng người (lùn, gù vẹo cột sống), dây chằng và da lỏng lẻo, dễ bầm da.
 - o Tiền sử gia đình gợi ý bệnh tạo xương bất toàn.
 - + X quang: loãng xương lan tỏa, biến dạng hệ xương, gãy xương nhiều vị trí, nhiều giai đoạn.
 - Chẩn đoán xác định: dựa trên phân tích gen (nếu có điều kiện), trên 90% trường hợp là đột biến gen COL1A1, COL1A2. 10% trường hợp tạo xương bất toàn có phân tích gen âm tính.

III. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Chế độ tập luyện và dinh dưỡng phù hợp.
- Cung cấp calcium và vitamin D.
- Ngăn ngừa tình trạng hủy xương bằng thuốc bisphosphonate.
- Điều trị nguyên nhân gây loãng xương thứ phát.

2. Điều trị

2.1. Loãng xương nguyên phát

- **Điều trị hỗ trợ:** tối ưu hóa nhu cầu canxi, vitamin D.
Mục tiêu: giữ nồng độ 25-OH vitamin D > 20 ng/ml (50 nmol/L).
Calcium nguyên tố và vitamin D: liều khuyến cáo.



Tuổi	Liều Canxi/ngày	Liều vitamin D/ngày
0 - 12 tháng	250 mg	400 đơn vị
1 - 3 tuổi	700 mg	600 đơn vị
4 - 9 tuổi	1.000 mg	600 đơn vị
9 - 18 tuổi	1.300 mg	600 đơn vị

- Điều trị đặc hiệu: Bisphosphonate (Zoledronic acid).

- Cơ chế: Ức chế hủy cốt bào hủy xương, giữ canxi trong cấu trúc xương
- Liều dùng và cách dùng:
 - + Trẻ ≤ 2 tuổi: 25 ug/kg/lần x 4 lần/năm (mỗi 3 tháng truyền 1 lần).
 - + Trẻ ≥ 2 tuổi: 50 ug/kg/lần x 2 lần/năm (mỗi 6 tháng truyền 1 lần).
 Thời gian tối thiểu là 2 năm.
 Không pha truyền với bất kỳ dung môi nào.
- Chống chỉ định: GFR < 35 ml/phút/1,73m² da.
- Tác dụng phụ: triệu chứng giống cúm (sốt, lạnh run, mệt mỏi), đặc biệt sau khi dùng bisphosphonate lần đầu, đau xương, tiêu chảy, hạ canxi, hạ phospho và hạ magne máu.
- Theo dõi:
 - + Đo mật độ xương bằng phương pháp DXA mỗi 6 tháng.
 - + Ca, P, Mg máu mỗi 3 - 6 tháng.
 - + PTH, Vitamin D máu mỗi 3 - 6 tháng.
 - + Thận trọng đối với trẻ nữ tuổi sinh sản, khuyến cáo trẻ biện pháp tránh thai trong thời gian điều trị.

2.2. Loãng xương do điều trị corticoid

a. Mục tiêu

- Giảm đau nhức xương.
- Cải thiện mật độ xương.
- Cải thiện chiều cao.
- Giảm gãy xương mới.
- Giảm biến dạng cột sống do gãy lún.
- Cải thiện chất lượng cuộc sống: về vận động, thể dục thể thao.

b. Điều trị

- Điều trị đặc hiệu: Bisphosphonate (Zoledronic acid).
 - Liều 50 ug/kg/lần TTM/30 phút.
 - Truyền mỗi 6 tháng.
 - Liều tối đa 0,1 mg/kg/năm.
- Điều trị hỗ trợ: tối ưu hóa nhu cầu canxi, vitamin D (như trên).
 - Mục tiêu 25 OH vitamin D: 20 ng/mL (50 nmol/L).
- Thời gian điều trị: ngưng điều trị khi:

- Ngưng corticoid.
- Không còn tình trạng gãy xương trong ít nhất 6 - 12 tháng, tình trạng gãy xương cột sống đang trong giai đoạn hồi phục và Z-score MĐX trong giới hạn bình thường theo tuổi giới và chiều cao.

c. Theo dõi: mỗi 6 tháng

- X quang cột sống ngực, thắt lưng bên.
- DXA cột sống thắt lưng.
- Canxi, phosphor, 25-OH vitaminD.

d. Điều trị phòng ngừa: cho những trường hợp sử dụng Corticoid lâu dài:

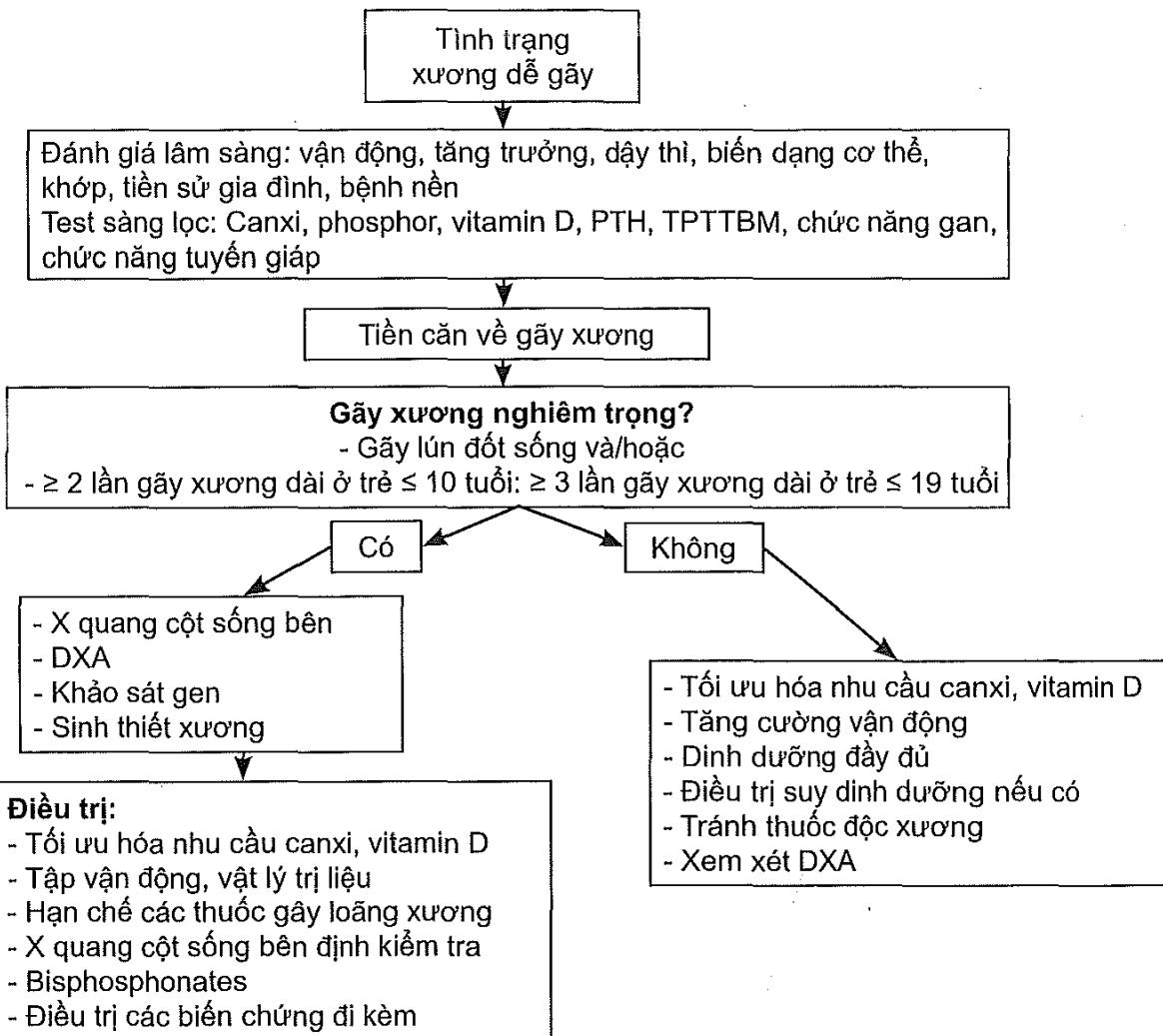
- Chụp X quang cột sống bên, DXA trước điều trị cho những trường hợp dự định điều trị corticoid ≥ 3 tháng với liều tối thiểu 0,16 mg/kg/ngày.
- Chụp X quang cột sống bên, DXA mỗi 6 tháng trong năm đầu và mỗi năm cho những năm sau đó nếu còn tiếp tục điều trị corticoid.
- Điều trị calcium và vitamin D nên thực hiện ngay từ khi bắt đầu trị liệu với corticoid.
- Điều trị phòng ngừa Bisphosphonate:
 - Chỉ định: cho những trường hợp chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán loãng xương theo ISCD 2013 khi có cả 3 tiêu chí sau:
 - + Không thể ngưng hoặc giảm liều corticoid.
 - + Đã điều trị tối ưu nhu cầu Canxi và vitamin D để duy trì nồng độ 25-OH vitamin D đạt 20 ng/ml (50 nmol/L) và nồng độ Canxi trong giới hạn bình thường. (liều như trên).
 - + Z-score MĐX < -2 ĐLC theo tuổi, giới.
 - Liều Bisphosphonate: tương tự như trên.
- Thời gian điều trị: ngưng điều trị khi:
 - + Ngưng được corticoid.
 - + Z-score MĐX trong giới hạn bình thường theo tuổi giới và chiều cao.

2.3. Điều trị hỗ trợ: tập VLTL vận động.

IV. PHÒNG NGỪA

- Cung cấp đầy đủ calcium và vitamin D cho trẻ.
- Tăng cường hoạt động thể lực.
- Tầm soát nguy cơ loãng xương ở các trẻ có nguy cơ bằng thăm khám lâm sàng và chụp DXA, nhất là trẻ có chỉ định sử dụng glucocorticoid lâu dài trên 3 tháng với liều tối thiểu 0,16 mg/kg/ngày.





Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Bisphosphonates giúp làm giảm mật độ xương ở trẻ (tăng mật độ xương bất toàn)	II	Khuyến cáo	Dwyer K, Phillipi CA, Steiner RD, Basel D. Bisphosphonate therapy for osteoporosis in children. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 7.
DXA cột sống/thắt lưng là tiêu chuẩn để chẩn đoán loãng xương trẻ em	III	Khuyến cáo	ISCD (2013). official positions adult & paediatric

TIẾP CẬN HỘI CHỨNG CUSHING

I. ĐẠI CƯƠNG

- Định nghĩa: hội chứng Cushing là tập hợp các triệu chứng và dấu hiệu liên quan đến tình trạng gia tăng nồng độ glucocorticoid trong máu kéo dài.
- Phân loại nguyên nhân Cushing:
 - Cushing do thuốc.
 - Cushing phụ thuộc ACTH:
 - + Bệnh cushing (u tuyến yên tiết ACTH).
 - + U tiết ACTH lạc chỗ, u tiết CRH lạc chỗ (thường gặp trong ung thư phế quản, phổi, neuroblastoma, u tụy).
 - Cushing không phụ thuộc ACTH:
 - + U thượng thận (adenoma, carcinoma).
 - + Tăng sản vỏ thượng thận dạng nốt.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Tiền căn sử dụng thuốc (thuốc nam, thuốc gia truyền, thuốc tê, thuốc bổ, thuốc tăng cân...).
- Tiền căn các bệnh hen suyễn, hội chứng thận hư, lupus, viêm khớp, viêm mũi dị ứng, viêm da, chàm, khò khè kéo dài...
- Thời gian phát hiện triệu chứng.

b. Khám

Triệu chứng	Dấu hiệu
Độ bầm da	Mặt tròn như mặt trăng
Lâu lành vết thương	Yếu cơ gốc chi
Mết mồi	Ran da (thương bẹ rộng > 1 cm)
Giai cấp tăng trọng	Tăng cân kèm chậm tăng trưởng chiều cao
Đèo dầu	Loang xương
Rối loạn kinh nguyệt	Tăng huyết áp Béo phì trung tâm Cùi trâu (buffalo hump) Râm lông Móng da Sam da Nhão ném Mụn Chàm dày thịt Đục thủy tinh thể

c. Cận lâm sàng

- Sinh hóa:
 - Cortisol niệu/24 giờ: đo nồng độ cortisol tự do trong nước tiểu 24 giờ.
Dương tính khi: $> 70 \mu\text{g}/\text{m}^2 \text{ da}/24 \text{ giờ}$.
 - Cortisol nước bọt lúc nửa đêm: đo nồng độ cortisol nước bọt lúc 23 - 24 giờ.
 - + Dương tính khi cortisol nước bọt $> 0,35 \mu\text{g}/\text{dL}$.
 - Test ức chế Dexamethasone: 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (tối đa 1 mg) uống lúc 23 - 24 giờ.
 - + Xét nghiệm cortisol/máu lúc 8 giờ sáng hôm sau.
 - + Dương tính: cortisol/máu $> 5 \mu\text{g}/\text{dL}$, âm tính nếu $< 1,8 \mu\text{g}/\text{dL}$.
 - Cortisol máu lúc nửa đêm (23 - 24 giờ): đo nồng độ cortisol máu lúc nửa đêm (đặt 1 catheter trước để tiện lấy máu lúc ngủ).
 - + Dương tính khi: $> 7,5 \mu\text{g}/\text{dL}$.
 - ACTH/máu lúc 8 giờ sáng: xác định nguyên nhân Cushing:
 - + $< 5 \text{ pg/ml}$: cushing KHÔNG phụ thuộc ACTH.
 - + $> 20 \text{ pg/ml}$: cushing phụ thuộc ACTH.
 - Test ức chế Dexamethasone liều cao:
Chỉ định: để phân biệt các nguyên nhân gây ra hội chứng cushing
Dexamethasone 8 mg/lần/uống lúc 24 giờ, có thể chuẩn độ liều dexamethasone theo cân nặng bằng cách lấy 8 mg x cân nặng (kg)/70.

N1		N2
8h	24h	8h
Cortisol/máu	Uống Dexamethasone	Cortisol/máu

Tính tỷ lệ cortisol N2/cortisol N1.

- + >1/2: u tiết ACTH lạc chỗ.
- + < 1/2: bệnh Cushing.

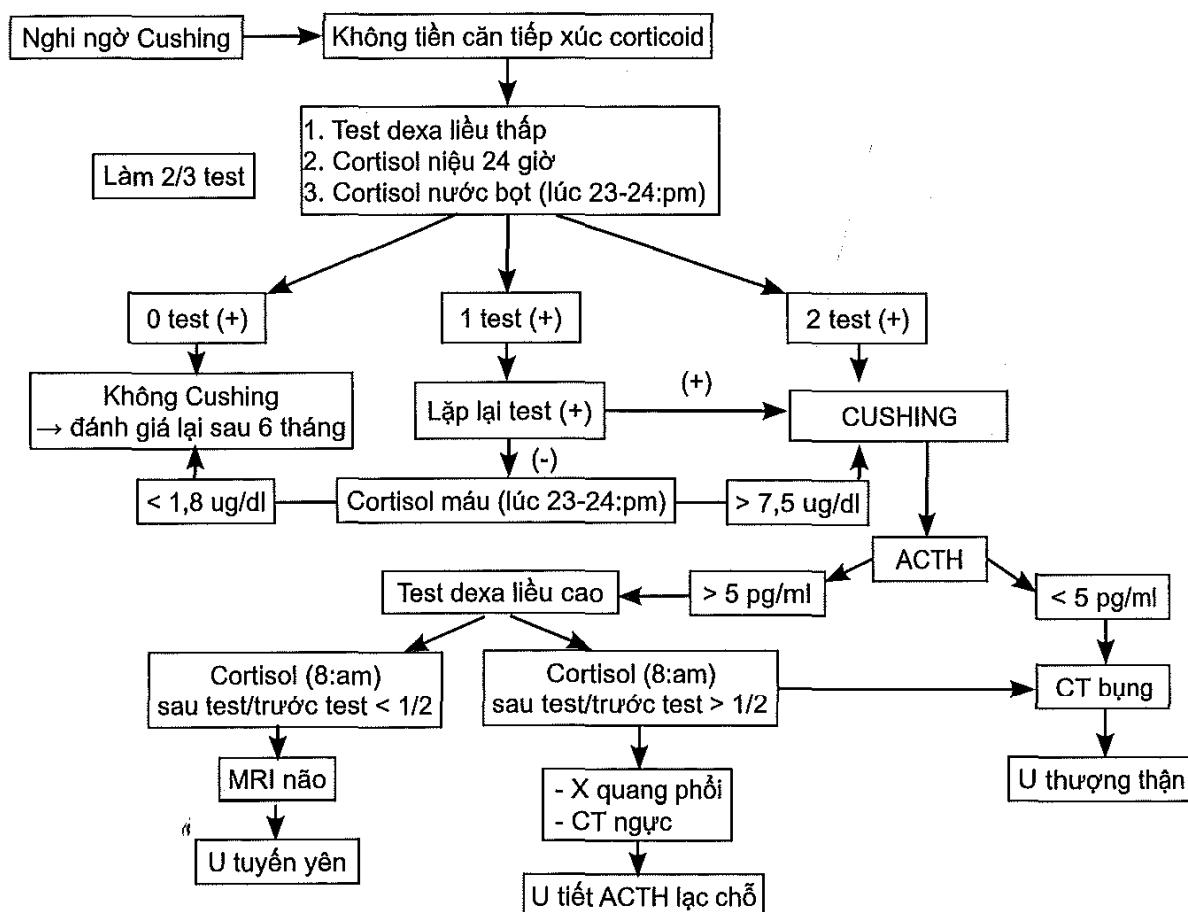
- Hình ảnh học:

- CT scan ngực bụng.
- MRI não.

2. Chẩn đoán xác định

- Cushing do thuốc: lâm sàng có triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ cushing + tiền căn sử dụng thuốc có chứa Corticoid rõ ràng.
- Hội chứng cushing không do thuốc: lâm sàng có bất kỳ triệu chứng hoặc dấu hiệu nghi ngờ Cushing + 2/3 test sau đây dương tính.
 - Cortisol niệu/24 giờ.
 - Cortisol nước bọt lúc nửa đêm.
 - Test ức chế Dexamethasone liều thấp.

3. Lưu đồ chẩn đoán



4. Chẩn đoán phân biệt với

- Béo phì.
- Tiểu đường type 2.

III. ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc: xác định bản chất u, hội chẩn ngoại khoa về thời điểm và cách can thiệp phẫu thuật.

Điều trị cụ thể:

1. Cushing do thuốc: giảm liều hoặc ngưng thuốc đang điều trị nếu được.

2. U thượng thận

- Phẫu thuật là phương pháp điều trị tối ưu.
- Điều trị dự phòng Hydrocortisone trong và sau phẫu thuật để phòng ngừa tình trạng suy thượng thận cấp.
 - ≤ 3 tuổi: Hydrocortisone 25 mg (TMC) x 1 lần, sau đó 25 - 30 mg/ngày chia 4 cữ hoặc truyền TM liên tục.
 - 3 - 12 tuổi: Hydrocortisone 50 mg (TMC) x 1 liều, sau đó 50 - 60 mg/ngày chia 4 cữ hoặc truyền TM liên tục.
 - ≥ 12 tuổi: Hydrocortisone 100 mg (TMC) x 1 liều, sau đó 100 mg/ngày chia 4 cữ hoặc truyền TM liên tục.
 - Hoặc Hydrocortisone 50 - 100 mg/m²da x 1 liều, sau đó 50 - 100 mg/m²/ngày, chia 4 cữ hoặc truyền TM liên tục.
 - Giảm nhanh dần liều Hydrocortisone (giảm 1/2 liều Hydrocortisone so với liều của ngày trước đó) trong vài ngày cho đến khi bệnh nhân có thể dùng Hydrocortisone bằng đường uống.
- Điều trị dự phòng lâu dài:
 - Hydrocortisone 10-15 mg/m² da/ngày cho đến khi nồng độ Cortisol/máu sáng trở về bình thường.

3. U tuyến yên

- Phẫu thuật cắt u là phương pháp điều trị tối ưu.
- Điều trị dự phòng Hydrocortisone tương tự u thượng thận.
- Xạ trị hay hóa trị sau đó tùy thuộc vào tính chất khối u.

4. U lạc chỗ tiết ACTH, CRH

- Phẫu thuật cắt u là phương pháp điều trị tối ưu.
- Xạ trị hay hóa trị sau đó tùy thuộc vào tính chất khối u.

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ khuyên cáo	Tài liệu tham khảo
Xét nghiệm dùng để chẩn đoán hội chứng Cushing: - Cortisol niệu 24 giờ - Cortisol nước bọt lúc nửa đêm - Test ức chế dexamethasone liều thấp	III	Mạnh	The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM
Chẩn đoán xác định hội chứng Cushing dựa trên kết quả của ít nhất 2 trong 3 xét nghiệm trên dương tính.	II	Mạnh	The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM



TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ HẠ CANXI MÁU TRONG BỆNH LÝ NỘI TIẾT

I. ĐẠI CƯƠNG

- Hạ canxi máu được định nghĩa khi nồng độ Canxi ion hóa < 1,0-1,1 mmol/l.
- Nguyên nhân
 - Thường gặp:
 - + Suy cận giáp.
 - + Hạ Magne máu.
 - + Thiếu Vitamin D.
 - + Còi xương phụ thuộc Vitamin D type 1 (bất thường men 1α Hydroxylase), type 2 (đè kháng vitamin D).
 - + Hội chứng ruột ngắn.
 - + Suy thận.

II. CHẨN ĐOÁN

1. Công việc chẩn đoán

a. Hỏi bệnh

- Tuổi khởi phát.
- Yếu tố nguy cơ:
 - Trẻ sanh non
 - Chế độ ăn thiếu Canxi, vitamin D.
 - Trẻ đang dùng thuốc chống co giật, thuốc trị lao isoniazide.
 - Tiền căn bệnh lý gan, thận, phẫu thuật tuyến giáp.
 - Tiền căn gia đình có bệnh lý tương tự.

b. Lâm sàng

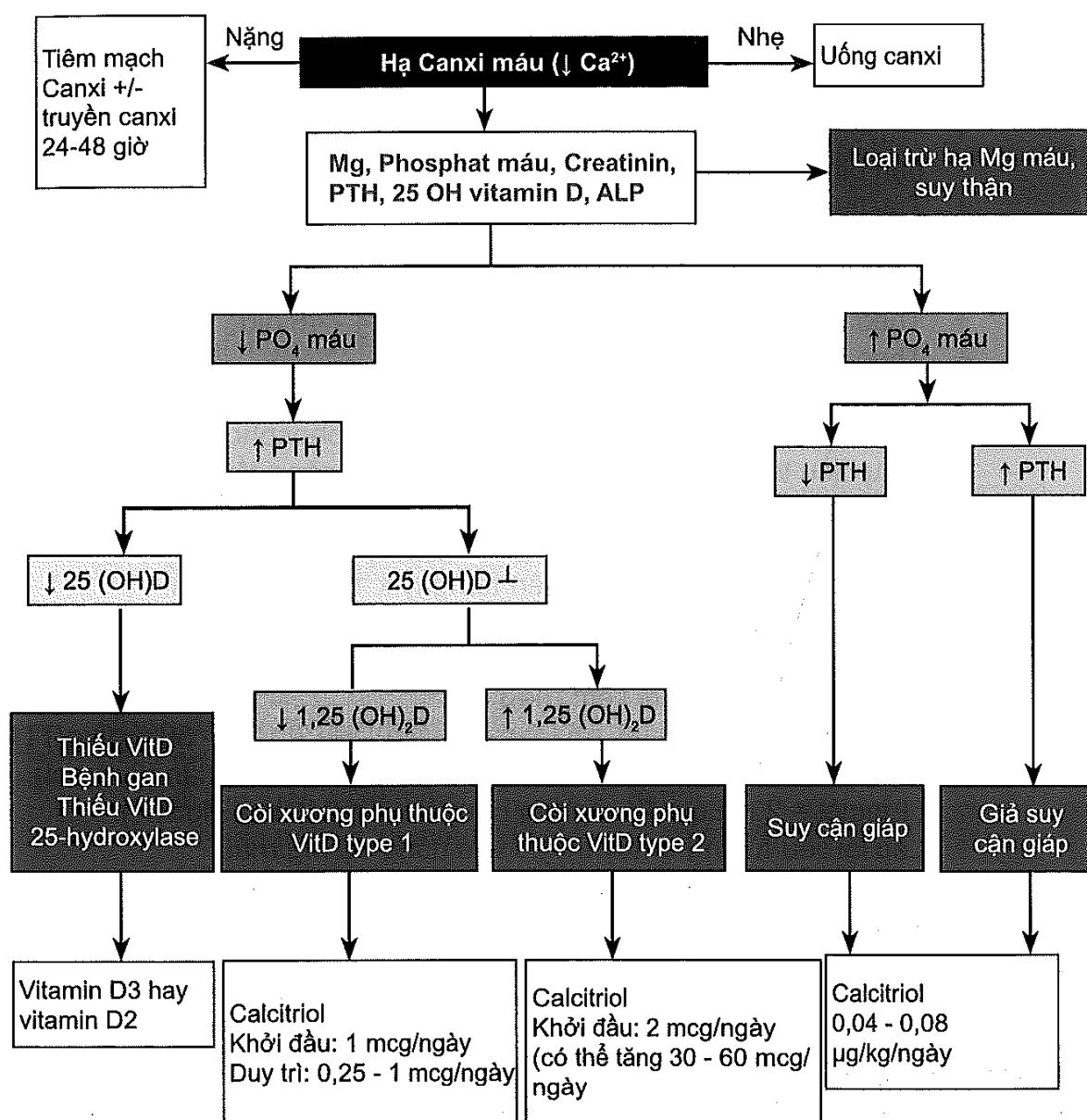
- Co giật, tetany, chuột rút, tê tay chân, co thắt hầu họng, co thắt phế quản.
- Dấu Troussseau's, Chvostek's.
- Hạ huyết áp, loạn nhịp tim.

c. Cận lâm sàng

- Canxi ion hóa/máu.
- Mg, phosphate/máu.
- PTH.
- 25-OH-Vitamin D; 1,25-OH-Vitamin D.

- Chức năng thận, chức năng gan.
- ALP (khi nghi ngờ có bệnh lý xương).
- ECG (trường hợp hạ Canxi máu nặng): QT kéo dài.

Lưu đồ tiếp cận chẩn đoán và điều trị Hạ Canxi máu



III. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị hạ Canxi

- Hạ canxi nặng cấp tính ($Ca^{2+} < 0,8 \text{ mmol/l}$) có triệu chứng lâm sàng.
 - Tiêm tĩnh mạch chậm Canxi:
 - + Canxi gluconate 10% 2 ml/kg TMC/10 phút hoặc Canxi clorua 10% (1/3 liều canxi gluconate 10%):

- + Liều Canxi trên chỉ duy trì được nồng độ Canxi/máu trong 3 - 4 giờ.
- Bệnh nhân còn co giật hoặc cơn hạ Canxi kéo dài: tốt nhất truyền tĩnh mạch liên tục hoặc lập lại liều Canxi TMC mỗi 6 - 8 giờ đối với bệnh nhân cần hạn chế dịch.
 - + Canxi gluconate hay Canxi clorua: 0,5 - 1,5 mg Ca nguyên tố/kg/giờ (có thể đến 3 mg/kg/giờ). Cách pha: Canxi clorua 10 % trong D5% hoặc Normal saline thành dung dịch 1 mg/ml Canxi. (Ví dụ lấy 20 ml Canxi clorua 10% pha với D5%/NS đủ 500 ml, TTM 0,5 - 1,5 ml/kg/giờ = 0,5 - 1,5 mg Ca²⁺ nguyên tố/kg/giờ).
 - + Truyền liên tục ít nhất trong 24 - 48 giờ để duy trì nồng độ Ca²⁺ ở giới hạn bình thường thấp.
 - + Tùy thuộc vào nồng Ca²⁺ máu, giảm dần dần liều Canxi mỗi 50% cho đến khi ngưng.
- Theo dõi:
 - + Theo dõi nồng độ Ca²⁺ máu/4 giờ trong 24 - 48 giờ.
 - + Theo dõi sát nhịp tim.
 - + Tình trạng thoát mạch gây hoại tử mô.
 - + Kết tủa nếu truyền chung với bicarbonate, phospho.
- Bắt đầu điều trị Canxi đường uống càng sớm càng tốt.
 - + Sơ sinh: 75 mg Canxi nguyên tố/kg/ngày.
 - + Trẻ nhỏ: 50 mg Canxi nguyên tố/kg/ngày.
 - + Trẻ lớn: 4 - 6 g Canxi nguyên tố/ngày x 1 - 2 ngày đầu.
1 - 3g Canxi nguyên tố/ngày x 1 - 2 tuần kế tiếp, tùy thuộc vào nồng độ Ca²⁺ máu.
- Điều trị hạ Magie máu đi kèm (nếu có):
 - + Có triệu chứng (co giật, rối loạn nhịp tim): MgSO₄ 25 - 50 mg/kg/TTM (0,2 - 0,4 mEq/kg = 0,1 - 0,2 mmol/kg), liều tối đa 2g/lần (8 mmol).
(1 mmol = 2 mEq = 24 mg Mg nguyên tố = 240 mg MgSO₄).
Lặp lại liều tương tự tùy thuộc vào nồng độ Mg/máu.
 - + Không có triệu chứng: uống 25 - 50 mg/kg/ngày (tối đa 1g) chia 4 cữ.
- Hạ canxi cấp nhẹ (Ca²⁺ > 0,8 mmol/l), triệu chứng nhẹ hoặc không triệu chứng:
 - Canxi uống: 25 - 100 mg/kg/ngày chia mỗi 4 - 6 giờ.

2. Điều trị nguyên nhân

- Thiếu Vitamin D: Ergocalciferol (vitamin D2) hoặc Cholecalciferol (vitamin D3).
 - Tấn công: 6 - 12 tuần.
 - + < 1 tháng tuổi: 1.000 UI/ngày.
 - + 1 - 12 tháng tuổi: 1.000-2.000 UI/ngày.
 - + > 1 tuổi: 2.000 UI/ngày.

Duy trì:

- + < 12 tháng tuổi: ít nhất 400 UI/ngày.
- + > 12 tháng tuổi: ít nhất 600 - 1.000 UI/ngày.
- Trẻ kém hấp thu, béo phì: liều vitamin D cao gấp 2 - 3 lần.
- Suy cận giáp/giả suy cận giáp:
 - Calcitriol:
 - + < 12 tháng tuổi: 0,04 - 0,08 µg/kg/ngày.
 - + > 12 tháng: khởi đầu 0,25 µg/ngày, tăng dần mỗi 0,25 µg/2 - 4 tuần.
- Còi xương phụ thuộc vitamin D type 1:
 - Calcitriol:
 - + Khởi đầu: 1 µg/ngày cho đến khi có sự cải thiện tình trạng xương trên X quang.
 - + Duy trì: 0,25 - 1 µg/ngày.
- Còi xương phụ thuộc vitamin D type 2:
 - Calcitriol liều cao: khởi đầu 2 µg/ngày (có thể tăng đến 30 - 60 µg/ngày).
 - Canxi nguyên tố 1 g/ngày (có thể đến 3 g/ngày).

IV. THEO DÕI

- Giai đoạn đầu: kiểm tra 25 (OH) D, PTH, Ca^{2+} và phosphate máu, canxi niệu sau 4 tuần điều trị.
- Giai đoạn duy trì: theo dõi mỗi 3 - 6 tháng.
- Kiểm tra sự cải thiện xương trên X quang sau 3 - 6 tháng đối với bệnh nhân còi xương.

Phụ lục

Nồng độ canxi ion hóa theo tuổi:

- 1 tháng tuổi: 1,4 mmol/l (1,29 - 1,52 mmol/l).
- 3 tháng tuổi: 1,38 mmol/l (1,3 - 1,49 mmol/l).
- 12 tháng tuổi: 1,33 mmol/l (1,24 - 1,39 mmol/l).
- > 12 tháng tuổi: 1,2 - 1,3 mmol/l.

Nồng độ Canxi nguyên tố trong các dung dịch Canxi:

- 10 ml Canxi gluconate 10% chứa 1 g Canxi gluconate = 90 mg Canxi nguyên tố.
- 10 ml Canxi clorua 10% chứa 1 g Canxi clorua = 270 mg Canxi nguyên tố.



đ

CHƯƠNG 14: NỘI TIẾT

Vấn đề	Mức độ chứng cứ	Mức độ Khuyến cáo	Tài liệu tham khảo
Lиều vitamin D tối thiểu để điều trị còi xương do thiếu vitamin D là 2000 đơn vị mỗi ngày (tối thiểu trong 3 tháng).	I	Mạnh	Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(2):394 - 415 Craig F. Munns, Nick Shaw, Mairead Kiely, Bonny L. Specker
Bù vitamin D bằng đường uống được khuyến cáo vì tái lập dự trữ vitamin D nhanh hơn đường tĩnh mạch.	I	Mạnh	Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101(2):394 - 415 Craig F. Munns, Nick Shaw, Mairead Kiely, Bonny L. Specker