

BỆNH CÒI XƯƠNG

Ths Nguyễn Hoài Phong
PGS.TS. Bùi Quang Vinh

❖ MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Phân tích các nguyên nhân của bệnh còi xương
2. Trình bày được cấu trúc và đặc điểm của vitamin D
3. Giải thích được biểu hiện chung của bệnh còi xương trên lâm sàng & xét nghiệm
4. Trình bày đặc điểm của còi xương do thiếu vitamin D
5. Trình bày đặc điểm bệnh còi xương do dinh dưỡng khác
6. Trình bày cách điều trị bệnh còi xương
7. Trình bày được cách phòng ngừa bệnh còi xương

1. ĐỊNH NGHĨA

Xương bao gồm chất đậm gọi là chất dạng xương (osteoid) và thành phần muối khoáng chủ yếu là calci và phosphate.

Bệnh còi xương là một bệnh của xương đang tăng trưởng do chất dạng xương không được vôi hóa ở phiên tăng trưởng và xảy ra chỉ ở trẻ em trước khi đầu xương dính liền thân xương. Do sụn phiên tăng trưởng và chất dạng xương tiếp tục tăng trưởng nhưng vôi hóa không đầy đủ, phiên tăng trưởng dày lên, tăng chu vi vùng đầu xương, tăng khoảng cách giữa các phiên tăng trưởng dẫn đến biến dạng đầu xương.

Nhuuyễn xương hiện diện khi chất dạng xương không được vôi hóa đầy đủ và xảy ra ở cả trẻ em lẫn người lớn. Xương mềm và dễ cong khi chịu lực nén dẫn đến biến dạng xương.

Trẻ em bệnh có thể bệnh cả còi xương và nhuyễn xương trong khi người lớn chỉ bệnh nhuyễn xương.

2. DỊCH TỄ HỌC BỆNH CÒI XƯƠNG

Còi xương thường gặp ở trẻ dưới 3 tuổi, đặc biệt các trẻ từ 3 tháng đến 18 tháng. Đây là tuổi mà hệ xương phát triển mạnh. Không khác biệt giữa nam và nữ. Bệnh thường gặp ở những vùng kinh tế thấp, gia đình đông con, nhà cửa ẩm thấp, thiếu ánh nắng mặt trời. [2]

Bệnh thường gặp ở các nước đang phát triển, xuất độ khoảng >10% ở Châu Phi tại ở Trung Quốc lên đến 25% và tỷ lệ còi xương cấp là 3,7% với các triệu chứng rụng tóc, mọc răng chậm [3], bệnh vẫn còn tồn tại ở các nước phát triển vùng ôn đới do thiếu ánh nắng mặt trời. Nghiên cứu sự thiếu hụt vitamin D ở trẻ em lứa tuổi từ 1 đến 11 tuổi cho thấy nồng độ 25(OH) vitamin D huyết thanh trung bình của trẻ là 68 nmol/l. Số trẻ em Mỹ từ 12 – 60 tháng tuổi có hàm lượng vitamin D thấp chiếm tỷ lệ 63%. Tỷ lệ này ở trẻ em dưới 60 tháng tuổi tại các nước Anh, Canada cũng khá cao [4,5]. Một nghiên cứu tại Canada cho thấy 43,8% dân số Canada có nồng độ vitamin D huyết thanh thấp dưới 50 nmol/l và có 5,4% nồng độ vitamin D thiếu nặng dưới 30nmol/l [6]. Tại Việt Nam, một nghiên cứu của tác giả Arnaud Laillou và các cộng sự cho thấy trẻ em dưới 5 tuổi có tỷ lệ thiếu vitamin D tương ứng nồng độ dưới 30nmol/l là 21% và nồng độ vitamin D từ 30 đến 49,9 nmol/l là 37%. Có khoảng 90% phụ nữ và trẻ em thiếu vitamin D với mức nồng độ vitamin D huyết thanh dưới 75 nmol/l [7]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Vũ Thị Thu Hiền tỷ lệ thiếu vitamin D ở trẻ nhỏ từ 1 đến 6 tháng tuổi cho kết quả tỷ lệ trẻ có nồng độ vitamin D trong huyết thanh dưới 50 nmol/l là 23,6% [8].

3. NGUYÊN NHÂN BỆNH CÒI XƯƠNG

Còi xương chủ yếu do thiếu vitamin D. Ngoài ra có thể do thiếu calci, thiếu phospho, và mất phosphate qua thận.

Thiếu vitamin D ở trẻ em thường do thiếu dinh dưỡng. Ngoài ra thiếu vitamin D có thể do các nguyên nhân thứ phát như kém hấp thu (viêm ruột), tăng thoái hóa, hoặc giảm các men chuyển hóa vitamin D tại gan hay thận. Hiếm khi do thiếu vitamin D bẩm sinh.

Bảng 1. Những nguyên nhân của bệnh còi xương [2]

RỐI LOẠN VITAMIN D	
Thiếu vitamin D dinh dưỡng	
Thiếu vitamin D bẩm sinh	
Thiếu vitamin D thứ phát	
	Kém hấp thu
	Tăng thoái hóa
	Giảm 25-hydroxylase gan
Còi xương phụ thuộc vitamin D type 1	
Còi xương phụ thuộc vitamin D type 1	
Suy thận mạn	
THIẾU CALCI	
Nhập ít	
	Chế độ ăn
	Nhũ nhi sinh non
Kém hấp thu	
	Bệnh nguyên phát
	Thức ăn ức chế hấp thu calci
THIẾU PHOSPHO	
Nhập không đủ	
	Nhũ nhi sinh non
	Chống acid chứa nhôm
MẤT QUA THẬN	
Mất phosphate	
Tại thận	
Còi xương giảm phosphate liên kết NST X*	
Còi xương giảm phosphate NST thường trội*	
Còi xương giảm phosphate NST thường lặn*	
Còi xương giảm phosphate và tiểu calci di truyền	
Quá sản xuất phosphatonin	
Còi xương do u*	

HC McCune-Albright*
HC nốt ruồi thượng bì*
Neurofibromatosis*

HC Fanconi
Bệnh dent
Toan hóa ống thận xa

4. VITAMIN D

4.1. Cấu tạo

Vitamin D thuộc nhóm secosteroids tan trong dầu. Trên lâm sàng và xét nghiệm thường dùng chung cho vitamin D2 và vitamin D3. Nhưng hiện nay vitamin D được dùng để chỉ dạng hoạt động vitamin D3.

- Vitamin D3: là 7-dehydrocholesterol hoạt hóa, nguồn gốc tự nhiên từ động vật. Cấu trúc là $1\alpha,25-(OH)_2D_3$, được tạo ở da dưới tác dụng của tia tử ngoại. Còn có tên cholecalciferol, calcitriol.
- Vitamin D2: là tiền vitamin D3, nguồn gốc thực vật. Trong cơ thể, vitamin D2 được chuyển hóa thành $1\alpha,25-(OH)_2D_2$ có hoạt tính tương đương với vitamin D3 tự nhiên. Vitamin D2 còn có tên là ergosterol, calcidiol.

4.2. Nguồn cung cấp vitamin D

Tổng hợp tại da: Tiếp xúc với bức xạ tia cực tím B trong khoảng 290-315 nm từ ánh sáng mặt trời là nguồn chính cung cấp vitamin D cho cơ thể, chuyển 7-dehydrocholesterol thành vitamin D3 (3-cholecalciferol). Tổng hợp vitamin D phụ thuộc vào vĩ độ, sắc tố da, sử dụng kem chống nắng, và thời gian trong ngày tiếp xúc với ánh sáng mặt trời. Tiếp xúc của tay và chân với một nửa liều tối thiểu bức xạ của ánh sáng mặt trời trong 5 đến 15 phút, 2-3 lần một tuần, cơ thể có khả năng sản xuất khoảng 3000 đơn vị vitamin D một ngày [9]. Những người có làn da đen cần tiếp xúc với ánh sáng mặt trời 3-5 lần một tuần và thời gian dài hơn. Tổng hợp vitamin D tại da xảy ra tối đa giữa 10 giờ sáng và 3 giờ chiều vào mùa xuân, mùa hè và mùa thu [10].

Thức ăn: Nguồn thức ăn quan trọng của vitamin D (D2 và D3) là gan động vật, mỡ cá, lòng đỏ trứng, và dầu cá. Sữa mẹ có rất ít vitamin D (12-60 IU/L). Sữa công thức được bổ sung vitamin D để đạt nồng độ 400 IU/L³. Ngũ cốc, thịt nạc, rau trái hầu như có vitamin D không đáng kể. Ở các nước đã phát triển, trẻ nhận vitamin D chủ yếu qua thức ăn được cường hóa như sữa công thức, bánh mì, cereal ăn sáng. Muốn được hấp thu, vitamin D từ thức ăn phải được hòa tan trong chất béo, nguồn động vật dễ hấp thu hơn nguồn thực vật.

Nhu cầu vitamin D theo Viện Hàn Lâm Hoa Kỳ là 400 IU/ng cho trẻ bú mẹ và 600 IU/ngày cho trẻ >12 tháng và người lớn. Ở người già >70 tuổi nhu cầu tăng đến 800 IU/ng.

4.2.1 Chuyển hóa:

Các dạng vitamin D đều tan trong dầu, trong đó vitamin D (cholecalciferol) thực chất là một tiền hormon. Chất có tác dụng chuyển hoá canxi và phospho là $1,25\text{-dihydroxycholecalciferol}$, đây là một steroid đặc biệt được coi như một hormon trong cơ thể. Để đạt được hoạt tính sinh học, hợp chất này phải trải qua hai thay đổi lớn liên tiếp. Đầu tiên, nó được chuyển hóa ở gan để sản xuất $25\text{-hydroxyl vitamin D}$ ($25(OH)D$, calcidiol), sau đó nó được chuyển đổi trong thận (hoặc các mô khác, bao gồm cả xương) dưới tác động của $1-\alpha$ hydroxylase gắn thêm gốc OH để tạo ra các hình

thức hoạt động 1,25 hydroxyvitamin D3 (1,25 (OH)2D3) (1,25(OH)D; calcitriol), đây là hình thức kích thích tố chính của vitamin D. Chất 25-(OH)-D là dạng chủ yếu trong tuần hoàn của vitamin D và được đo lường để đánh giá tình trạng vitamin D của cơ thể. Ngoài ra, nó có thể được chuyển đổi sang 24R, 25dihydroxyvitamin D3 (24R,25(OH)2D3; 24R,25OHD), gần đây đã được chứng minh là có tác dụng sinh học trong cả hai tế bào sụn và nguyên bào.

4.2.2 Tác dụng:

Vitamin D3 1,25-(OH)2-D hoạt động bằng cách gắn thụ thể nội bào và hoạt hóa sao chép gen gây các hiệu ứng, cụ thể các hoạt động chuyển hóa 1,25(OH)2D cần liên kết với các thụ thể vitamin D (vitamin D receptor). Các gen vitamin D receptor (VDR) là đa hình trong các mô, do đó khả năng có thể có ảnh hưởng đáng kể trên các mô nhạy cảm với vitamin D. Đối với chiều cao, nghiên cứu nhiều nhất là gen VDR SNP là rs1544410 và phần lớn các nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa chiều cao và gen SNR rs 1544410. Vitamin D3 tăng hấp thu calci ở ruột và tăng hấp thu calci từ xương dẫn đến tăng calci máu. Đồng thời vitamin D3 cũng tăng tái hấp thu phosphate ở ruột và giảm thải phosphate ở thận gây tăng phosphate máu.

4.2.3 Điều hòa:

Nồng độ vitamin D3 cao tác dụng ngược trở lại gây ức chế sản xuất men 1 α ,25 hydroxylase ở thận và PTH ở tuyến cận giáp làm giảm sản xuất vitamin D3 ở thận³. PTH kích hoạt 1 α -hydroxylase ở thận (gây tăng tạo thành vitamin D3), tăng thải phosphate ở thận, và tăng hấp thu calci trực tiếp từ xương.

5. SINH LÝ BỆNH CÒI XƯƠNG

Thiếu vitamin D có thể gây ra hạ calci máu, biến dạng xương (còi xương), và nhuyễn xương.

Bệnh còi xương do thiếu vitamin D có 3 giai đoạn.

- **Giai đoạn 1:** Thiếu vitamin D gây giảm calci máu do giảm hấp thu calci ở ruột và xương. Phosphate máu vẫn bình thường.
- **Giai đoạn 2:** Tăng PTH đảm bảo calci máu bình thường nhưng phospho máu giảm và calci bị rút từ xương ra gây bệnh cảnh còi xương hoặc nhuyễn xương.
- **Giai đoạn 3:** Tăng PTH không đủ bù trừ gây hạ calci máu và các dấu hiệu của cường cận giáp nặng như giảm phospho máu, tăng phosphate và acid amin trong nước tiểu.

Bảng 2: Dấu hiệu sinh hóa, lâm sàng, và XQ của 3 giai đoạn bệnh thiếu vitamin D

Giai đoạn	Sinh hóa máu			Lâm sàng	Dấu hiệu XQ
	Calci	Phospho	ALP		
1	↓	BT, ↑	↑ nhẹ	co giật, tetany	Không
2	BT	BT, ↓	↑	DH còi xương	Có
3	↓	↓	↑ nhiều	DH còi xương & hạ calci máu	rõ rệt

Viết tắt: BT, bình thường; DH, dấu hiệu; ALP, phosphatase kiềm.

6. LÂM SÀNG BỆNH CÒI XƯƠNG

Triệu chứng bệnh còi xương thay đổi tùy theo nguyên nhân. Có thể bao gồm các nhóm triệu chứng: biến dạng xương, hạ calci máu, và các triệu chứng cơ-thần kinh.

6.1. Biến dạng xương:

6.1.1 Đầu:

Mềm sọ craniotables: là những điểm khuyết xương trên hộp sọ

Sọ bẹp theo tư thế: vùng chẩm (nằm ngửa) hoặc một bên (nằm nghiêng).

Thóp rộng (4x5 cm), rãnh nổi thóp rộng 2-3 cm (bình thường 1 cm), chậm đóng thóp, hẹp sọ (craniosynosis),

Bướu: do sọ mềm, não phát triển nhanh đẩy nơi xương chưa được vôi hóa tốt ra ngoài tạo bướu, thường gặp 2 bướu trán, 2 bướu đỉnh, 1 bướu chẩm.

Xương hàm trên nhô, chậm mọc răng, sâu răng.

6.1.2 Ngực:

Chuối hạt sườn: do phình to vùng tiếp nối sụn xương ức với xương sườn;

Rãnh Harison: đường lõm dưới 2 bên vú, nơi bám của cơ hoành;

Biến dạng ngực: ức gà, ức chim nếu xương ức nhô ra trước (trẻ thường nằm nghiêng) hoặc ngực lõm (trẻ thường nằm ngửa);

Nhiễm trùng hô hấp và xẹp phổi.

6.1.3 Lưng:

cột sống vẹo, gù, uốn.

6.1.4 Chi:

Vòng cổ tay, vòng cổ chân: do phì đại các đầu xương dài.

Đầu gối sưng to, lồi phía trước xương chày, xương mác.

Biến dạng chi trên (cán vá), chi dưới (biến dạng gối chữ O hoặc chữ X, cổ chân cong).

Đau căng chân, gãy xương.

6.2. Triệu chứng hạ calci máu:

- Tetani,
- Co giật,
- Rít thanh quản do co thắt thanh quản;
- Tăng kích thích thần kinh cơ hay tình trạng spasmophilie ở trẻ sơ sinh:

Ngủ dễ giật mình gây cơn khóc co thắt kéo dài làm trẻ khan tiếng, ngộp thở, tím tái, có thể ngưng thở ngắn;

Thở rít do mềm sụn thanh quản, có thể khó thở thanh quản;

Bú dễ ọc sữa do co thắt cơ dạ dày;

Dễ nấc cụt do co thắt cơ hoành;

Tiêu và tiểu són do co thắt cơ thành ruột – bàng quang.

6.3. Triệu chứng cơ-thần kinh:

- Yếu cơ, đặc biệt các cơ gần thân, gây chậm vận động: lật, đi, ngồi, đứng;
- Bụng chướng, rốn lồi do giảm trương lực cơ bụng;
- Chậm lớn, thờ ơ.

7. XÉT NGHIỆM BỆNH CÒI XƯƠNG

7.1. Xét nghiệm máu

Để chẩn đoán còi xương do dinh dưỡng:

- Calci, phospho,
- Phosphatase kiềm huyết thanh; hormone cận giáp PTH,

- Vitamin D: 25-hydroxyvitamin D (25-D, chủ yếu) và 1,25 dihydroxyvitamin D₃. Nồng độ 25-D ở nhũ nhi và trẻ em nên ≥ 50 nmol/L (20 ng/mL).

Để loại trừ các nguyên nhân còi xương giảm phospho máu do thận, ruột, di truyền có thể:

- Creatinine, điện giải đồ,
- Nước tiểu tìm đường, acid amin, calci 24 giờ,
- Các vitamin tan trong dầu, thời gian prothrombin.

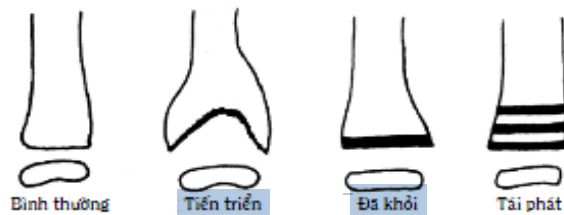
7.2. X- quang xương

rõ nhất trên XQ cổ tay tư thế sau-trước (trên các phiên tăng trưởng xương trụ, xương quay, xương khác). **Tổn thương bao gồm:**

- Dày phiên tăng trưởng, dẫn rộng vùng đầu xương;
- Viền đầu thân xương (metaphysis) có tua, không đều, loét hình chén (cupping);
- Bè xương thô ở thân xương (diaphysis) và rỗng xương (rarefaction).

Khi điều trị, giai đoạn hồi phục các tế bào sụn được vôi hóa tốt, lấp đầy chỗ loét của đầu xương.

Hình 1:



ong trước và sau điều trị¹

Bảng 3. Xét nghiệm tiếp cận bệnh nhân còi xương²

XN sinh hóa	
	Calci, phosphatase kiềm, phosphate
	Chức năng gan
	Chức năng thận
	PTH huyết thanh
	25 hydroxyvitamin D (25-D)
	1,25 dihydroxyvitamin D (1,25-D)
	Nước tiểu: calci, phosphate, creatinine
	Tái hấp thu phosphate ống thận (TRP)
	Tái hấp thu phosphate ống thận tối đa (TmPO ₄ /GFR)
XQ xương	
XQ cổ tay và gối	

Bảng 4. Xét nghiệm trong các bệnh lý gây còi xương³

Rối Loạn	Ca	Pi	PTH	25-D	1,25-D	ALP	Pi NT
Thiếu vitamin D	N, ↓	↓	↑	↓	↓, N, ↑	↑	↑
VDDR, type 1	N, ↓	↓	↑	N	↓	↑	↑
VDDR, type 2	N, ↓	↓	↑	N	↑↑	↑	↑
Suy thận mạn	N, ↓	↑	↑	N	↓	↑	↓
Thiếu nhập Pi	N	↓	N, ↓	N	↑	↑	↓
XLH	N	↓	N	N	RD	↑	↑
ADHR	N	↓	N	N	RD	↑	↑
HHRH	N	↓	N, ↓	N	RD	↑	↑
ARHR	N	↓	N	N	RD	↑	↑
Còi xương do u	N	↓	N	N	RD	↑	↑
HC Fanconi	N	↓	N	N	RD or ↑	↑	↑
Thiếu nhập Ca	N, ↓	↓	↑	N	↑	↑	↑

Viết tắt: ADHR, autosomal dominant hypophosphatemic rickets; Alk Phos, alkaline phosphatase; ARHR, autosomal recessive hypophosphatemic rickets; Ca, calcium; HHRH, hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria; N, normal; Pi, inorganic phosphorus; PTH, parathyroid hormone; RD, relatively decreased (because it should be increased given the concurrent hypophosphatemia); VDDR, vitamin D-dependent rickets; XLH, X-linked hypophosphatemic rickets; 1,25-(OH)₂D, 1,25-dihydroxyvitamin D; 25-OHD, 25-hydroxyvitamin D; ↓, giảm; ↑, tăng; ↑↑, rất cao.

8. CÁC NGUYÊN NHÂN CÒI XƯƠNG LIÊN QUAN VITAMIN D & CALCI

8.1. Còi xương thiếu vitamin D dinh dưỡng

8.1.1 Dịch tễ học:

Là nguyên nhân thường gặp nhất của bệnh còi xương trên toàn cầu, ngay cả ở các nước công nghiệp hóa.

8.1.2 Nguyên nhân:

hầu hết xảy ra ở tuổi nhũ nhi do kết hợp thiếu vitamin D dinh dưỡng và tổng hợp ở da không đủ.

Vận chuyển vitamin D qua nhau chỉ đủ cung vitamin D trong 2 tháng đầu đời.

- Thiếu ánh nắng mặt trời:

Da đen

Phong tục tập quán sai lầm: kiêng nắng, kiêng ăn.

Thành phố công nghiệp: nhà cao tầng, nhiều khói bụi ảnh hưởng tia cực tím xuyên.

- Thiếu vitamin D dinh dưỡng:

Trẻ bú mẹ do vitamin D rất ít trong sữa mẹ.

Mẹ thiếu vitamin D gây giảm vitamin D qua nhau thai và vitamin D trong sữa mẹ.

Ăn chay dùng sữa đậu nành.

Ăn bột sớm, thức ăn bổ sung không đầy đủ chất lượng và số lượng.

Lâm sàng: Bệnh thường xảy ra sớm ở 4-15 tháng tuổi. Bệnh còi xương thể cổ điển với biến dạng xương. Một số nhỏ có triệu chứng hạ calci máu hoặc rít thanh quản kéo dài. Những trẻ này có nguy cơ viêm phổi và yếu cơ dẫn đến chậm phát triển vận động.

8.1.3 Xét nghiệm:

- Calci máu: thấp nhưng thường bình thường do cường cận giáp.
- Phosphate máu giảm: do cường cận giáp.
- Vitamin D: định lượng 25-D huyết thanh giảm. 1,25-D thường bình thường do tăng điều hòa men 1α -hydroxylase do giảm phosphate máu và tăng PTH và chỉ giảm khi thiếu vitamin D nặng.
- Nước tiểu: giảm calci, tăng phospho. Toan chuyển hóa do PTH gây mất bicarbonate ở thận.
- PTH tăng. Nếu PTH bình thường gợi ý rối loạn phosphate nguyên phát.

8.2. Còi xương bẩm sinh

8.2.1 Nguyên nhân:

mẹ thiếu vitamin D nặng trong thai kỳ do thiếu vitamin D trong thức ăn, thiếu tiếp xúc ánh nắng, sinh khoảng cách quá gần.

8.2.2 Triệu chứng:

Bệnh xảy ra ngay sau sanh hoặc thời kỳ sơ sinh. Triệu chứng hạ calci máu như cơn tetany hạ calci máu, kèm theo chậm tăng trưởng trong tử cung, giảm cốt hóa xương, biến dạng chuỗi hạt sườn. Về lâu dài có thể gây khuyết trên men xương.

8.3. Còi xương thiếu calci dinh dưỡng

8.3.1 Dịch tễ học:

Bệnh thường quan trọng ở một số nước Phi Châu. Xảy ra thường ở trẻ ăn dặm sớm.

8.3.2 Nguyên nhân:

Chế độ ăn ít calci (<200 mg/ngày) do:

Sau khi ngưng sữa mẹ hoặc sữa công thức.

Ít dùng sữa. Sữa mẹ và sữa bò là nguồn bổ sung calci tuyệt vời. Thức ăn khác như ngũ cốc và rau lá xanh giàu phytate, oxalate, và phosphate gây giảm hấp thu calci thức ăn.

Chế độ ăn không bình thường ví dụ ở trẻ dị ứng sữa, dùng sữa đậu nành, nước giải khát không bổ sung calci.

Nuôi ăn đường tĩnh mạch không đủ calci.

Kém hấp thu calci do viêm ruột kéo dài, kém hấp thu, hội chứng ruột ngắn. Có thể cùng lúc với kém hấp thu vitamin D.

8.3.3 Lâm sàng:

Triệu chứng thường xảy ra trễ hơn còi xương do thiếu vitamin D, 15-25 tháng (Nigeria) hoặc giai đoạn vị thành niên. Triệu chứng chủ yếu là biến dạng xương. Hiếm khi có triệu chứng giảm calci máu.

8.3.4 Xét nghiệm:

tăng phosphatase kiềm, PTH, và 1,25-D. Calci máu có thể bình thường hay thấp. Xét nghiệm tương tự còi xương thiếu vitamin D nhưng 25-D bình thường, 1,25-D tăng. Một số trẻ còi xương cũng do thiếu vitamin D và thiếu calci.

8.4. Còi xương thiếu phospho dinh dưỡng

Rất hiếm gặp, chỉ khi trẻ nhịn đói hoặc chán ăn nặng vì phosphor hiện diện trong hầu hết các thức ăn. Trong kém hấp thu, còi xương chủ yếu do kém hấp thu vitamin D và/hoặc calci hơn là kém hấp thu phospho.

8.5. Còi xương ở trẻ sanh non

8.5.1 Dịch tễ học:

Còi xương xảy ra thường gặp ở trẻ rất nhẹ cân (sinh <1500 g), và hầu hết ở trẻ sinh cực nhẹ cân (<1000 g).

8.5.2 Nguyên nhân:

- Trước sanh: vận chuyển calci và phospho từ mẹ sang bào thai xảy ra suốt thai kỳ nhưng 80% xảy ra trong quý 3.

- Sau sanh: còi xương có thể tiếp tục do:

Sữa mẹ không bổ sung đủ vitamin D & calci,

Sữa công thức không đủ calci & phospho cho nhu cầu trẻ sanh non,

Bệnh lý kèm theo: vàng da ứ mật, nuôi ăn tĩnh mạch, dùng sữa đậu nành,

Thuốc: lợi tiểu, corticoid.

8.5.3 Lâm sàng:

Bệnh xảy ra 1-4 tháng sau sinh. Triệu chứng chủ yếu là biến chứng gãy xương, suy hô hấp và biến dạng xương. Hầu hết trên lâm sàng không có triệu chứng, mà chẩn đoán dựa XQ và xét nghiệm.

- Gãy xương không do chấn thương, không rõ ràng trên lâm sàng, thường gặp ở cẳng chân, cẳng tay, và sườn.

- Suy hô hấp do xẹp phổi và thông khí kém sau gãy xương & mềm sụn sườn. Thường xảy ra sau sanh >5 tuần (khác với suy hô hấp sớm sau sanh non).

- Biến dạng xương giống còi xương cổ điển như bướu trán, chuối hạt sườn, mềm sọ, giãn rộng khuỷu và gối. Lâu dài gây chậm tăng trưởng kéo dài >1 năm tuổi, giảm sản men răng.

8.5.4 Xét nghiệm:

- Calci huyết thanh có thể thấp, bình thường, hoặc cao, thường kèm tăng calci niệu.

- Phospho máu thấp do thiếu cung cấp, gây bù trừ bằng tăng hoạt 1α -hydroxylase làm tái hấp thu ống thận, giảm phospho niệu, và $1,25\text{-D}$ cao nhưng 25-D máu thường bình thường. Thu nhập cả calci & phosphor đều thiếu nhưng thiếu phospho nặng hơn.

- Phosphatase kiềm giảm hoặc bình thường.

8.5.5 Chẩn đoán:

- Nghi ngờ nếu trẻ có tăng phosphatase kiềm máu (gấp >5-6 lần người lớn) hoặc phospho máu thấp <5,6 mg/dL.

- Xác định bằng XQ có còi xương ở cổ tay hoặc gối, chuối hạt sườn ở ngực, gãy xương ở cẳng tay & cẳng chân.

- Xét nghiệm sàng lọc còi xương sanh non nên tiến hành định kỳ. Hàng tuần thử calci, phosphor, phosphatase kiềm huyết thanh. Thử HCO_3 máu định kỳ tìm toan chuyển hóa gây rút vôi xương. XQ ít nhất 1 lần lúc 6-8 tuần tuổi, nhiều hơn nếu trẻ có nguy cơ rất cao.

9. ĐIỀU TRỊ CÒI XƯƠNG:

Tùy theo nguyên nhân.

9.1. Còi xương thiếu vitamin D:

Giai đoạn tấn công có 2 phác đồ:

Liều cao: vitamin D 300.000-600.000 IU uống/tiêm bắp, chia 2-4 liều trong 1 ngày. Sử dụng trong những tình huống khó tuân thủ điều trị.

giống liều 400 (<1 tuổi), 600 (>1 tuổi)

Liều thay thế: vitamin D 2000-5000 IU/ngày trong 4-6 tuần.

Giai đoạn duy trì: 400 IU/ng nếu <1 tuổi hoặc 600 IU/ng nếu >1 tuổi. Đảm bảo trẻ nhận đầy đủ calci và phospho.

Hạ calci máu có triệu chứng: Bài co giật: CaCl_2 : 0.1-0.2mg/kg/lần. Calci Gluconate 10% 0.5-1mg/kg/liều.

Giai đoạn cấp cứu:

gấp 100 lần liều co giật luôn

gấp 100 lần trong co giật lặn.

- Truyền calci tĩnh mạch: liều bolus calci chlorure 20 mg/kg hoặc calci gluconate 100 mg/kg.
- Vitamin D3 1,25-D tĩnh mạch hoặc uống tạm thời trong giai đoạn cấp, dùng calcitriol liều 0,5 mcg/kg/ng.

Giai đoạn duy trì: uống calci (khoảng 100 mg calci nguyên tố/ngày) và vitamin D trong 2-6 tháng.

9.2. Còi xương do thiếu calci dinh dưỡng:

cung cấp đủ calci, liều 700 mg (1-3 tuổi), 1000 mg (4-8 tuổi), 1300 mg (9-18 tuổi) calci nguyên tố/ngày. Nếu có thiếu vitamin D đồng thời thì bổ sung vitamin D.

9.3. Điều trị còi xương bào thai:

bổ sung vitamin D, nạp đầy đủ calci và phospho theo nhu cầu.

10. PHÒNG NGỪA CÒI XƯƠNG

Hầu hết còi xương dinh dưỡng, chủ yếu do thiếu vitamin D, có thể phòng ngừa cộng đồng bằng cách dùng viên đa sinh tố chứa 400 IU vitamin D cho trẻ bú mẹ. Trẻ lớn hơn nên nhận 600 IU/ngày. Đối với còi xương do thiếu calci, cần khuyến khích bú mẹ hoàn toàn, hạn chế ăn dặm sớm, và gia tăng nguồn thực phẩm có calci. Với tuổi học đường, chương trình sữa học đường có thể giảm xuất độ còi xương.

Còi xương bẩm sinh có thể phòng ngừa bằng dùng viên đa sinh tố chứa vitamin D trong thai kỳ.

Còi xương do sanh non: Phòng ngừa bằng cung cấp calci & phospho đầy đủ sau sanh qua:

- Nuôi ăn tĩnh mạch với dịch truyền aminoacid và đủ calci phosphor.
- Nuôi ăn đường ruột sớm. Dùng sữa mẹ cường hóa với calci và phospho, hoặc sữa công thức cho sanh non giàu calci phospho hơn sữa bình thường. Không dùng sữa đậu nành. Nuôi ăn tăng khoảng đến khi trẻ cân nặng 3-3,5 kg.
- Vitamin D bổ sung 400 IU/ngày qua sữa công thức và viên vitamin.

11. CÁC NGUYÊN NHÂN CÒI XƯƠNG KHÁC

11.1. Thiếu vitamin D thứ phát:

Do kém hấp thu:

- Bệnh gan: vàng da ứ mật, khiếm khuyết chuyển hóa acid mật
- Bệnh tụy: xơ nang
- Bệnh ruột: kém hấp thu, hội chứng ruột ngắn, dẫn mạch bạch huyết.

Do tăng chuyển hóa của vitamin D:

- dùng thuốc chống động kinh Phenobarbital, phenytoin, thuốc kháng lao isonizid, rifampin.

11.2. Còi xương lệ thuộc vitamin D:

Type 1: rối loạn di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, gây đột biến gen mã hóa cho 1α -hydroxylase ở thận không chuyển 25-D thành 1,25-D được. Bệnh nhân bình thường trong 2 năm đầu, sau đó có triệu chứng còi xương. Xét nghiệm 25-D bình thường nhưng 1,25-D giảm. PTH tăng và hạ phospho máu. Điều trị cần dùng 1,25D kéo dài, khởi đầu 0,25-0,2 mcg/ngày, giảm dần khi còi xương khỏi.

Type 2: do đột biến gen mã hóa cho thụ thể vitamin D, ngăn ngừa đáp ứng sinh lý của 1,25-D. Triệu chứng xảy ra thời kỳ nhũ nhi. Khoảng 50-70% trẻ có rụng tóc. Xét nghiệm 1,25-D tăng rất

cao. Điều trị bằng vitamin D3 liều rất cao trong 3-6 tháng đầu từ 2 đến 50-60 mcg/ng, và uống calci 1000-3000 mg/ng. Nếu không đáp ứng vitamin D liều cao có thể dùng calci tĩnh mạch dài ngày.

Suy thận mạn: do giảm hoạt men 1α -hydroxylase ở thận. Bệnh nhân còi xương nhưng phospho máu tăng do giảm lọc ở thận. Điều trị bằng calcitriol kết hợp giới hạn phospho và uống chất gắn phosphate.

11.3. Còi xương mất phosphate tại thận:

Sinh lý bệnh liên quan đến phosphatonin, đặc biệt là chất tăng trưởng nguyên bào sợi (Fibroblast growth factor 23, FGF-23). Phosphatonin là các chất trung gian tác dụng giảm tái hấp thu phosphate tại ống thận, do đó giảm phospho máu. Tăng phosphatonin gây mất phosphate tại thận. Phosphatonin cũng giảm hoạt 1α -hydroxylase gây giảm sản xuất 1,25-D (khác với các nguyên nhân khác có giảm phospho máu kèm tăng 1,25-D). FGF-23 là một phosphatonin được biết nhất.

Biểu hiện chung bệnh còi xương với bất thường chi dưới và chậm lớn nổi bật. Xét nghiệm nước tiểu tăng phosphate; máu giảm phospho, tăng phosphatase kiềm; PTH và calci máu bình thường. Định lượng 1,25-D thấp hoặc bình thường. Điều trị kết hợp 1,25-D (30-70 ng/kg/ng, chia 2) và uống phospho (1-3 g phospho nguyên tố/ng, chia 4-5 cử).

Còi xương giảm phosphate liên kết NST X (XLH): Do đột biến ở gen PHEX nằm trên nhiễm sắc thể X mã hóa protein bất hoạt FGF-23, gây tăng FGF-23.

Còi xương giảm phospho di truyền trội trên NST thường (ADHR): Do đột biến gen mã hóa FGF-23, nên FGF-23 không bị phân hủy bằng protease, cao bất thường.

Còi xương giảm phospho di truyền lặn trên NST thường: Do đột biến gen mã hóa protein 1 dentin matrix gây tăng FGF-23.

Quá sản xuất phosphatonin do u bướu: U thường ở xương, nguồn gốc trung mô, nhỏ, lành tính.

11.4. Các hội chứng và bệnh lý di truyền khác:

- Hội chứng McCune-Albright: Tam chứng loạn sản sợi polyostotic ở xương, dát tăng sắc tố, nhiều bệnh lý nội tiết. Bệnh nhân tăng FGF-23, gây còi xương giảm phospho. Điều trị bằng cắt bỏ u xương hoặc triệu chứng (1,25-D liều cao và phospho).
- Hội chứng nốt ruồi biểu mô: tăng sản xuất FGF-23.
- Bệnh u sợi thần kinh: có thể tăng sản xuất phosphatonin.
- Hội chứng Fanconi: Do rối loạn chức năng ống gần gây mất phosphate, acid amin, bicarbonate, glucose, urate. Lâm sàng có giảm phospho máu và toan hóa ống gần, gây còi xương, chậm lớn. Điều trị theo nguyên nhân.
- Còi xương giảm phospho di truyền kèm tăng calci niệu (HHRH): Bệnh di truyền lặn trên NSTY thường do đột biến gen mã hóa protein đồng vận chuyển Na-Phosphate ở ống gần gây mất phosphate tại thận, kích thích tạo 1,25-D. Tăng 1,25-D làm tăng hấp thu calci ở ruột và ức chế PTH (vốn giảm bài tiết calci), do đó làm tăng calci niệu. Lâm sàng chậm lớn với còi xương chân ngắn không cân đối, tiền căn gia đình sỏi thận thứ phát do tăng calci niệu. Xét nghiệm có giảm phospho máu và mất phosphate tại thận, tăng phosphatase kiềm và 1,25-D; mức PTH thấp. Điều trị uống phospho (1-2,5 g/ng, chia 5). Đáp ứng điều trị rất tốt.
- Bệnh Dent: Rối loạn liên kết giới tính, do đột biến gen mã hóa một kênh chloride ở thận. Bệnh nhân có đạm niệu phân tử lượng thấp và tăng calci niệu. Còi xương xảy ra trong 25% bệnh nhân và đáp ứng với điều trị phospho.
- Toan hóa ống thận xa: Do nhiều nguyên nhân, bao gồm bệnh lý di truyền trội và lặn trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh nhân không thể thải acid qua thận, gây toan chuyển hóa, tăng

calci niệu và vôi hóa thận. Thường có chậm lớn. Còi xương thay đổi, đáp ứng với điều trị kiềm.

12. Ngộ độc Vitamin D

Ngộ độc Vitamin D là hậu quả khi sử dụng Vitamin D quá liều.

Tác dụng phụ khi nhiễm độc vitamin D gây tăng canxi huyết thường gặp với tỷ lệ 1/100 trường hợp trẻ nhỏ. Các dấu hiệu khác như biểu hiện ở hệ thần kinh: yếu, mệt, ngủ gà, đau đầu. Đối với hệ tiêu hóa hay gặp dấu hiệu chán ăn, khô miệng, vị kim loại, buồn nôn, nôn, chuột rút ở bụng, táo bón, ỉa chảy, chong mắt. Một số dấu hiệu khác như ù tai, mất điều hòa, đau cơ, đau xương, dễ bị kích thích. Tác dụng phụ của liệu pháp calcitriol là tăng canxi huyết, tăng canxi niệu, vôi hóa thận và vôi hóa nội nhãn. Có thể có đa niệu, ngứa, và tăng ure huyết. Hậu quả có thể đo lường được đầu tiên của ngộ độc vitamin D là tăng canxi niệu và tăng canxi máu, đã được quan sát thấy chỉ ở mức nồng độ 25(OH) vitamin D trên 88 ng/ml. Tiếp xúc với ánh sáng mặt trời trong thời gian dài thường không gây độc vitamin D. Trong vòng khoảng 20 phút tiếp xúc với tia cực tím ở người da sáng, nồng độ tiền chất vitamin D ở dưới da đạt được trạng thái cân bằng và bất kỳ vitamin D tiếp tục được sản xuất sẽ bị suy thoái.

❖ THUẬT NGỮ ANH-VIỆT

Rickets (còi xương), osteoid matrix (chất dạng xương), osteomalacia (nhuyễn xương), growth plate (phiến tăng trưởng), mineralization (vôi hóa), bone resorption (rút xương), intestinal absorption (hấp thu ruột), tubular reabsorption (tái hấp thu ống thận);

Nutritional vitamin D deficiency (thiếu vitamin D dinh dưỡng), congenital vitamin D deficiency (thiếu vitamin D bẩm sinh), rickets of prematurity (còi xương do sinh non), vitamin D-dependent rickets (còi xương lệ thuộc vitamin D), hypophosphatemic rickets (còi xương giảm phospho máu);

Bone deformity (biến dạng xương), craniotabes (sọ mềm), frontal bossing (bướu trán), rachitic rosary (chuỗi hạt sườn), Harrison groove (rãnh Harrison), delayed dentition (chậm mọc răng), scoliosis (vẹo cột sống), kyphosis (gù), lordosis (ưỡn), valgus (cong O), varus (cong X), tetany (run chi kiểu hạ calci máu), seizure (co giật), stridor (rít), laryngeal spasm (co thắt thanh quản), failure to thrive (chậm lớn), hypocalcemia (hạ calci máu), intrauterine growth retardation (chậm phát triển trong tử cung), renal phosphate wasting (mất phospho tại thận), hyperparathyroidism (cường cận giáp), epiphysis (đầu xương), metaphysis (đầu thân xương), diaphysis (thân xương), fraying, cupping (lõm chén), trabeculation (bó xương), rarefaction (hủy xương).

X-link hypophosphatemic rickets (còi xương giảm phospho liên kết giới tính, XLH), autosomal dominant hypophosphatemic rickets (còi xương giảm phospho di truyền trội trên NST thường, ADHR), hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalcemia (còi xương giảm phospho di truyền, HHRH), epidermal nevus syndrome (hội chứng nốt ruồi biểu bì, neurofibromatosis (bệnh u sợi thần kinh).

❖ CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Cấu tạo và tính chất Vitamin D là:

- A. Vitamin D3: là 7-dehydrocholesterol hoạt hóa, nguồn gốc tự nhiên từ thực vật
- B. Vitamin D thuộc nhóm secosteroids tan trong nước.
- C. D3 1 α ,25-(OH) $_2$ D, được tạo ở da dưới tác dụng của tia tử ngoại.
- D. Vitamin D3: là tiền vitamin D2, nguồn gốc động vật

2. Nguồn cung cấp chính Vitamin D cho cơ thể:

- A. Tiếp xúc với bức xạ tia cực tím B trong khoảng 260-285 nm từ ánh sáng mặt trời là nguồn chính cung cấp vitamin D cho cơ thể, chuyển 7-dehydrocholesterol thành vitamin D3 (3-cholcalciferol)
- B. Tiếp xúc với bức xạ tia cực tím B trong khoảng 240-265 nm từ ánh sáng mặt trời là nguồn chính cung cấp vitamin D cho cơ thể, chuyển 7-dehydrocholesterol thành vitamin D3 (3-cholcalciferol).
- C. Tiếp xúc với bức xạ tia cực tím B trong khoảng 210-235 nm từ ánh sáng mặt trời là nguồn chính cung cấp vitamin D cho cơ thể, chuyển 7-dehydrocholesterol thành vitamin D3 (3-cholcalciferol).
- D. Tiếp xúc với bức xạ tia cực tím B trong khoảng 290-315 nm từ ánh sáng mặt trời là nguồn chính cung cấp vitamin D cho cơ thể, chuyển 7-dehydrocholesterol thành vitamin D3 (3-cholcalciferol).

3. Nguồn cung cấp Vitamin D từ thức ăn như thế nào?

- A. Nguồn từ thực vật dễ hấp thu hơn nguồn động vật
- B. Ngủ cốc, thịt nạc chứa lượng Vitamin D rất nhiều.
- C. Sữa mẹ có hàm lượng Vitamin D đáp ứng nhu cầu trẻ
- D. Gan động vật, mỡ cá, lòng đỏ trứng chứa lượng Vitamin quan trọng.

4. Nhu cầu Vitamin D theo Viện Hàn Lâm Nhi Khoa Hoa Kỳ trẻ bú mẹ là

- A. 200 IU/ngày
- B. 300 IU/ngày
- C. 400 IU/ngày
- D. 500 IU/ ngày

5. Nhu cầu Vitamin D theo Viện Hàn Lâm Nhi Khoa Hoa Kỳ trẻ >12 tháng và người lớn là:

- A. 300 IU/ngày
- B. 400 IU/ngày
- C. 500 IU/ngày
- D. 600 IU/ ngày

6. Sinh lý bệnh của còi xương do thiếu Vitamin D

- A. Thiếu vitamin D có thể gây rối loạn calci máu, biến dạng xương- còi xương, và gãy xương.
- B. Giai đoạn 1: Thiếu vitamin D gây giảm calci máu do giảm hấp thu calci ở ruột và xương. Phosphate máu cũng bị ảnh hưởng.
- C. Giai đoạn 2: Tăng PTH đảm bảo calci máu bình thường và phospho máu bình thường và calci bị rút từ xương ra gây bệnh cảnh còi xương hoặc nhuyễn xương.
- D. Giai đoạn 3: Tăng PTH không đủ bù trừ gây hạ calci máu và các dấu hiệu của cường cận giáp nặng như giảm phospho máu, tăng phosphate và acid amin trong nước tiểu

7. Trẻ 3 tuổi đến khám thấy có dấu hiệu còi xương chưa rõ, kết quả cận lâm sàng có thể như sau;

- A. Calci giảm, Phospho máu bình thường, ALP bình thường, chưa có dấu hiệu x- quang xương
- B. Calci máu bình thường, Phospho máu giảm, ALP tăng, có dấu hiệu x- quang xương
- C. Calci máu giảm, Phospho máu giảm, ALP bình thường, có dấu hiệu x- quang xương
- D. Calci máu bình thường, Phospho máu giảm nhiều, ALP tăng nhiều, có dấu hiệu x- quang xương

8. Xét nghiệm nào sau đây không dùng để chẩn đoán còi xương do dinh dưỡng :

- A. Calci và phospho máu
- B. Phosphatase kiềm huyết thanh; hormone cận giáp PTH,
- C. Vitamin D: 25-hydroxyvitamin D (25-D, chủ yếu) và 1,25 dihydroxyvitamin D3. Nồng độ 25-D ở nhũ nhi và trẻ em nên ≥ 50 nmol/L (20 ng/mL).

D. Nước tiểu tìm đường, acid amin, calci 24 giờ

9. Trẻ 5 tháng đến khám vì thở rít thanh quản, khám phát hiện dấu biến dạng xương chân đoán được nghĩ đến nhiều nhất là:

A. Còi xương do thiếu Vitamin D dinh dưỡng

B. Còi xương bẩm sinh

C. Còi xương thiếu calci dinh dưỡng

D. Còi xương thiếu phospho dinh dưỡng

10. Điều trị còi xương thiếu vitamin D liều tấn công như sau:

A. Liều cao vitamin D 100.000-200.000 IU uống/tiêm bắp, chia 2-4 liều trong 1 ngày. Sử dụng trong những tình huống khó tuân thủ điều trị.

B. Liều cao vitamin D 200.000-400.000 IU uống/tiêm bắp, chia 2-4 liều trong 1 ngày. Sử dụng trong những tình huống khó tuân thủ điều trị.

C. Liều cao vitamin D 300.000-600.000 IU uống/tiêm bắp, chia 2-4 liều trong 1 ngày. Sử dụng trong những tình huống khó tuân thủ điều trị.

D. Liều cao vitamin D 600.000-800.000 IU uống/tiêm bắp, chia 2-4 liều trong 1 ngày. Sử dụng trong những tình huống khó tuân thủ điều trị.

Đáp án: 1. C, 2.D, 3.D, 4.C, 5.D, 6.D, 7.B, 8.D, 9.A, 10.C

❖ TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Môn Nhi. Hoàng Trọng Kim (2007). Nhi Khoa Chương Trình Đại Học: Tập 1. NXB Y Học Hồ Chí Minh.
2. Greenbaum LA. (2016). Rickets and hypervitaminosis D. In: R. M. Kliegman S, B.F., Geme III, J.W.S., Cschor, N.F., and Behrman, R.E. , editor. Nelson Textbook of Pediatrics 20th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA.
3. Ward LM et al (2007), "Vitamin D-deficiency rickets among children in Canada", CMAJ. 177(2): 161- 166.
4. Strand MA et al (2007), "Diagnosis of rickets and reassessment of prevalence among rural children in northern China", Pediatr Int. 49 (2): 202- 209.
5. Jonathan M Mansbach; Adit A Ginde and Carlos A Camargo (2009), "Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D?", Pediatrics. 124 (5): 1404–1410.(doi:10.1542/peds.2008-2041).
6. Whiting SJ et al (2011), "The vitamin D status of Canadians relative to the 2011 Dietary Reference Intakes: an examination in children and adults with and without supplement use.", Am J Clin Nutr. 94 (1): 128 - 135 (doi: 10.3945/ajcn.111.013 268).
7. Arnaud Laillou et al (2013), "Hypovitaminosis D and Mild Hypocalcaemia Are Highly Prevalent among Young Vietnamese Children and Women and Related to Low Dietary Intake", PLoS ONE. 8(5): e63979. (doi:10.1371/journal.pone.0063979).
8. Hien VT et al (2012), "Vitamin D status of pregnant and non-pregnant women of reproductive age living in Ha noi City and the Hai Duong province of Vietnam", Matern Child Nutr. 8 (4): 533 - 539.(doi: 10.1111/j.1740-8709.2011.00327.x. Epub 2011 Nov 28).

9. American Academy of Pediatrics (2012), "Statement of endorsement. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D", *Pediatrics*. 130 (5): e1424.
10. Holick MF et al (2011), "Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline", *J Clin Endocrinol Metab*. 96 (7): 1911-1930