**CHƯƠNG 10: NỘI TIẾT – CHUYỂN HOA – DI TRUYỀN**

**SUY GIÁP TRẠNG BẨM SINH**

**1. Đại cương**

Suy giáp trạng bẩm sinh (SGTBS) là bệnh nội tiết do tuyến giáp sản xuất không đủ hormon đáp ứng cho nhu cầu chuyển hoá và sinh trưởng của cơ thể. Bệnh không phổ biến nhưng để lại hậu quả rất trầm trọng gây chậm phát triển thể chất và thiểu năng tinh thần nếu không được điều trị sớm.

SGTBS tiên phát không nằm trong vùng thiếu hụt iod mà có thể gặp khắp mọi nơi trên thế giới, tỷ lệ mắc SGTBS 1/3000-1/4000 trẻ sơ sinh sống. Bệnh từ bào thai nhưng các triệu chứng không xuất hiện sau đẻ mà biểu hiện muộn hơn ở thời kỳ bú mẹ hoặc thanh thiếu niên. Do đó chẩn đoán bị muộn, trẻ vĩnh viễn bị thiểu năng trí tuệ. Từ 1960 đến nay chương trình sàng lọc sơ sinh (CTSLSS) bệnh SGTBS ngày càng được nhiều nước trên thế giới áp dụng trong đó có nước ta, nhiều trẻ bị SGTBS đã được chẩn đoán sớm và điều trị ngay từ thời kỳ sơ sinh đó là cư hội để trẻ phát triển bình thường,

**2. Nguyên nhân**

Rối loạn phát triển tuyến giáp: Là nguyên nhân thường gặp nhất chiếm 90% trẻ bị SGTBS do không có tuyến giáp, tuyến giáp lạc chỗ (ở dưới lưỡi hoặc trung thất) hoặc tuyến giáp bị thiểu sản.

10% SGTBS còn lại do rối loạn tổng hợp hormon giáp (bệnh do di truyền lặn NST thường), do giảm bắt giữ iod tại tuyến giáp, thiếu enzym trong quá trình tổng hợp hormon giáp, SGBS địa phương do thiếu iod nặng, SGTBS do mẹ điều trị phóng xạ khi có thai.

**3. Chẩn đoán suy giáp bẩm sinh nguyên phát**

 ***3.1. Lâm sàng***

- Bộ mặt phù niêm: khoảng cách 2 mắt xa nhau, khe mi hẹp, mi mắt nặng, mũi tẹt, má phị, miệng trẻ luôn há vì lưỡi dầy, đầy miệng, tóc khô, thưa và chân tóc mọc thấp đã tạo cho trẻ 1 khuôn mặt đặc biệt của phù niêm.

- Dấu hiệu về da: thường gặp là vàng da sinh lý kéo dài > 1 tháng, không tìm thấy nguyên nhân bệnh lý gan mật nên nghĩ đến SGBS. Có thể thấy da khô, lạnh và nổi vân tím.

- Dấu hiệu tiêu hoá: Trẻ thường ngủ nhiều, ít khóc đòi ăn và táo bón kéo dài.

- Phát triển: tâm thần và vận động thường chậm so với tuổi. Trẻ chậm lẫy, bò, ngồi hoặc đi. Chậm biết lạ quen, chậm biết nói, chậm mọc răng, chậm liền thóp sau. Mức độ chậm phát triển thể lực và tâm thần cũng tăng dần theo tuổi.

***3.2. Xét nghiệm***

- Xét nghiệm đặc hiệu

+ Điều trị bằng thyroxin ngay nếu FT4 hoặc T4 thấp. T4 thấp kèm TSH tăng trên 40 mU/L được coi là suy giáp trạng tiên phát.

+ Cần điều trị ngay sau khi lấy máu làm xét nghiệm TSH và FT4 nếu TSH giấy thấm khô ≥ 40 mU/L.

+ Cần điều trị ngay nếu FT4 thấp so với tuổi, bất kể nồng độ TSH như thế nào.

+ Có thể điều trị nếu TSH liên tục > 20 mU/L mặc dù FT4 bình thường.

+ Nếu TSH trong khoảng 6-20 mU/L ở trẻ khỏe mạnh và FT4 bình thường thì nên làm xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh để chẩn đoán xác định.

- Xét nghiệm không đặc hiệu:

+ Tuổi xương: thường chậm. Tiêu chuẩn dựa vào đánh giá các điểm cốt hoá ở cổ tay trái theo Greulich và Pyle.

+ Ghi hình tuyến giáp bằng TC 99m để xác định tuyến giáp ở vị trí bình thường, lạc chỗ hay thiểu sản. Xét nghiệm này có giá trị tìm nguyên nhân SGTBS.

**4. Điều trị**

- Thuốc: Hormon giáp tổng hợp Thyroxin. Liều lượng thuốc ban đầu là: 10-15 mg/kg/ngày.

- Cách dùng thuốc: uống thuốc ngày 1 lần vào trước ăn sáng hoặc trước bữa ăn tối, nên uống thống nhất vào một giờ trong ngày (tốt nhất uống trước khi ăn sáng cho dễ nhớ). Uống thuốc dạng viên, nên đối với trẻ nhỏ hoặc trẻ sơ sinh thì nghiền thành bột và pha vào vài ml nước đẻ phân liều cho chính xác hoặc sữa mẹ.

**5. Theo dõi kết quả điều trị**

- Kiểm tra TSH, FT4 hoặc T4 định kỳ. Cần lấy máu cách xa thời điểm uống thyroxin trước đó trên 4 giờ.

- Điều chỉnh liều để TSH bình thường so với tuổi (0,05 đến 2 mU/L), T4 hoặc FT4 ở giới hạn cao của bình thường.

- Thời gian khám và xét nghiệm TSH, T4 hoặc FT4:

+ Sau 2-4 tuần sau điều trị.

+ Sau mỗi 1-2 tháng trong 6 tháng sau sinh.

+ Sau mỗi 3-4 tháng từ 6 tháng tuổi đến 3 tuổi.

+ Sau mỗi 6-12 tháng từ 3 tuổi đến hết tuổi lớn.

+ Khám sớm hơn nếu xét nghiệm bất thường, không tuân thủ điều trị, sau khi thay đổi liều thyroxin.

- Trường hợp nghi ngờ suy giáp trạng thoáng qua (Xạ hình tuyến giáp bình thường hoặc TSH không tăng sau thời kỳ sơ sinh) thì cần:

Điều trị thyroxin đến 3 tuổi, sau đó dừng điều trị 30 ngày. Sau 30 ngày dừng thuốc xét nghiệm lại TSH, T4. Nếu TSH cao và T4 thấp cần tiếp tục điều trị. Nếu TSH và T4 bình thường thì không cần điều trị.

- Nếu chưa đủ liều điều trị: Trẻ vẫn chậm lớn, chậm phát triển tâm thần. Nồng độ TSH tăng cao nhưng nồng độ T4 trong máu bình thường.

- Nếu quá liều thuốc thì trẻ kích thích, nhịp tim nhanh, ra nhiều mồ hôi, khó ngủ, tiêu chảy và nôn. Xét nghiệm thấy nồng độ T4 trong máu tăng cao và TSH giảm thấp. Liều cao kéo dài tuổi xương phát triển nhanh trẻ sẽ bị lùn. - Với liều điều trị thích hợp, các dấu hiệu suy giáp dần và sẽ biến mất. Trẻ phát triển đuổi kịp chiều cao so với trẻ cùng tuổi. Nhanh nhẹn đến trường đi học bình thường.

**6. Tiên lượng**

Phụ thuộc vào:

- Phát hiện và điều trị sớm hay muộn.

- Nguyên nhân của SGTBS.

- Mức độ SGTBS trước điều trị.

- Tuân thủ điều trị.

- Ngày nay tiên lượng điều trị tốt hơn nhờ có chương trình sàng lọc sơ sinh đã điều trị sớm trẻ bị SGTBS ngay từ thời kỳ sơ sinh, trẻ phát triển bình thường cả thể chất lẫn tâm thần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

**CƯỜNG GIÁP TRẠNG Ở TRẺ EM**

**1. Định nghĩa**

Cường giáp trạng là tình trạng bệnh lý gây ra do tăng hormon tuyến giáp trạng trong máu. Thể bệnh hay gặp nhất của cường giáp trạng là bệnh Basedow (bệnh Graves).

**2. Chẩn đoán**

***2.1. Lâm sàng***

- Run tay: run nhẹ đầu ngón tay liên tục, tăng khi hồi hộp. - Lòng bàn tay nóng ẩm, nhiều mồ hôi.

- Bướu cổ to vừa, lan tỏa.

- Tim mạch:

+ Mạch nhanh, đánh trống ngực, đau vùng trước tim.

+ Nặng: rối loạn nhịp tim, tim to, suy tim.

+ Huyết áp tăng, khoảng cách tối đa và tối thiểu rộng.

- Dấu hiệu về mắt.

+ Lồi mắt cả hai bên.

+ Mắt long lanh, ít chớp.

+ Graefe: mí mắt trên di chuyển chậm khi nhìn xuống. + Mocbins: rối loạn hội tụ.

+ Stellwag: co mi trên, nháy mắt.

- Triệu chứng khác:

+ Rối loạn phát triển thể chất: chiều cao tăng nhanh. + Ăn nhiều nhưng trẻ gầy sút.

+ Mệt mỏi, teo cơ, cơ lực giảm.

+ Chậm phát triển dậy thì hoặc rối loạn kinh nguyệt.

***2.2. Cận lâm sàng***

 - T3 tăng.

- T4 tăng.

- TSH giảm hoặc không định lượng được.

- Siêu âm tuyến giáp: Tăng kích thước, tốc độ dòng chảy trong tuyến giáp tăng.

- Xét nghiệm khác: Xquang tuổi xương, xquang tim phổi, ECG, Công thức máu, độ lồi của mắt, glucose máu, GOT,GPT…

- Tìm kháng thể tự miễn TRAb, TPO, TG ở trong máu.

***2.3. Chẩn đoán nguyên nhân***

- Bệnh Basedow: cường giáp trạng có lồi mắt và tìm thấy kháng thể tự miễn (TRAb) trong máu.

- Cường giáp trạng do các nguyên nhân khác: không có lồi mắt, không có kháng thể tự miễn

**3. Điều trị**

***3.1. Nguyên tắc điều trị***

- Điều trị triệu chứng nhằm giảm tiết hormon.

- Kết quả tốt, ngừng thuốc có thể tái phát, có thể có phản ứng khi dùng thuốc.

***3.2. Điều trị cụ thể***

***3.2.1. Kháng giáp trạng tổng hợp***

- Liều tấn công.

+ PTU( Propyl Thiouracil), MTU( Methyl Thiouracil): 200mg/m2/ngày hoặc 5-10 mg/kg/ngày chia 3 lần.

+ Methylmazol hoặc carbimazol 0,5 - 1 mg/kg/ngày chia 2 lần.

+ Thời gian dùng liều tấn công trung bình 2-3 tháng.

- Liều duy trì: sau 2-3 tháng dùng liều tấn công, nếu chức năng tuyến giáp bình thường chuyển sang liều duy trì.

- Liều duy trì bằng ½ liều tấn công. Thời gian dùng liều duy trì 2-3 năm.

- Sau 2-3 tháng dùng liều tấn công nếu chức năng tuyến giáp không giảm thì tăng 50% liều tấn công trong 2-3 tháng cho đến khi chức năng tuyến giáp về bình thường.

***3.2.2. Điều trị hỗ trợ***

- Levothyroxin (T4) 3 µg/kg/ngày (trung bình 30-50 µg/ngày) sau khi dùng liều tấn công 2 tuần.

- Phong bế β Adrenergic (Propranolon) khi huyết áp tăng, mạch nhanh: 1-2 mg/kg/ngày, khi mạch dưới 90 lần/phút ngừng thuốc.

- An thần khi mất ngủ.

- Điều trị suy tim (nếu có).

- Vitamin nhóm B.

- Ăn tăng đạm, hoa quả và rau xanh.

- Nghỉ ngơi, tránh kích thích, thoải mái.

***3.2.3. Điều trị phóng xạ***

Chỉ định trong các trường hợp sau:

- Điều trị nội khoa không kết quả.

- Tai biến do dùng kháng giáp trạng tổng hợp.

***3.2.4. Ngoại khoa***

Chỉ định trong các trường hợp sau:

- Điều trị nội khoa không kết quả.

- Tái phát nhiều lần.

- Có tai biến nhiễm độc nặng khi điều trị kháng giáp trạng tổng hợp.

**4. Theo dõi**

- Khám định kỳ: giai đoạn đang dùng liều tấn công 1 tháng 1 lần, giai đoạn duy trì 3-6 tháng 1 lần.

- Khám lâm sàng: Mạch, huyết áp, bướu cổ, tình trạng tâm thần kinh, chiều cao, cân nặng, phát triển dậy thì

- Xét nghiệm: T3, T4, TSH, CTM (bạch cầu, công thức bạch cầu và tiểu cầu), GOT, GPT.

- Ngừng hoặc thay thuốc nếu có tai biến do thuốc như: sốt, nổi ban, bạch cầu giảm, tiểu cầu giảm, tăng men gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

**VIÊM TUYẾN GIÁP CẤP MỦ**

**1. Định nghĩa**

Viêm tuyến giáp cấp mủ (VTGCM) là tổn thương viêm khu trú của tuyến giáp trạng do vi khuẩn gây ra. VTGCM không phải là bệnh hiếm gặp, nguyên nhân thường do lỗ dò bẩm sinh hay gặp nhất là đường dò xoang lê.

**2. Nguyên nhân**

Nguyên nhân thường gặp nhất là các vi khuẩn Gram (+) hiếu khí như: tụ cầu vàng, liên cầu, tiếp đó là các vi khuẩn khác như Klebsiella, Hemophilus influenzae, trực khuẩn đường ruột…

Tại Việt Nam, nguyên nhân hàng đầu là Streptococcus ssp trong đó chủ yếu là β-hemolytic Streptococcus chiếm tỉ lệ 92,3% những trường hợp cấy ra vi khuẩn (Lê Trọng Tú và cộng sự, 2017).

**3. Chẩn đoán**

***3.1. Lâm sàng***

- Khởi phát cấp tính.

- Sốt dao động từ 38◦C - 40◦C, có thể kèm theo rét run, vẻ mặt nhiễm trùng.

- Vùng tuyến giáp sưng, nóng, đỏ đau, có thể vỡ mủ.

- Các triệu chứng khác: khó nuốt, vận động cổ hạn chế.

- Không có biểu hiện suy hay cường chức năng tuyến giáp.

3***.2. Cận lâm sàng***

- Công thức máu: số lượng bạch cầu tăng vừa đến cao.

- Tốc độ máu lắng tăng.

- CRP tăng.

- Siêu âm tuyến giáp: tuyến giáp to hơn bình thường, có khối âm hỗn hợp

- Chọc hút tuyến giáp thấy có bạch cầu đa nhân thoái hóa, có thể lấy được mủ để cấy và làm kháng sinh đồ.

- Nội soi hạ hầu thanh quản: Sau khi điều trị nội khoa ổn định làm nội soi hạ hầu thanh quảng để xác định đường dò bẩm sinh liên quan đến tuyến giáp.

**4. Điều trị**

***4.1. Nguyên tắc điều trị***

- Kháng sinh.

- Dẫn lưu mủ.

- Cắt bỏ đường dò xoang lê.

***4.2. Điều trị cụ thể***

- Dùng kháng sinh theo kháng sinh đồ.

- Khi chưa có kháng sinh đồ dùng kháng sinh phổ rộng có thể kết hợp kháng sinh:

+ Cephalosporin thế hệ thứ 3 như: cefotaxim 100mg/kg/ngày.

+ Amikacin 15 mg/kg/ngày.

+ Dẫn lưu mủ khi hoá mủ hoàn toàn.

+ Cắt bỏ đường dò xoang lê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

**SUY THƯỢNG THẬN Ở TRẺ EM**

**1. Đại cương**

Hầu hết các ca suy thượng thận ở trẻ em thì nguyên nhân hoặc là do di truyền, hoặc là do sử dụng glucocorticoid. Nguyên nhân chính của suy thượng thận tiên phát ở trẻ em là tăng sản thượng thận bẩm sinh. Điều quan trọng nữa là, hầu hết các dạng của suy thượng thận ở trẻ em thì không chỉ giới hạn ở tuyến thượng thận mà còn có thể gặp tổn thương cả tuyến sinh dục hoặc các cơ quan khác nữa. Như vậy, suy thượng thận thường biểu hiện bởi các dấu hiệu và các triệu chứng trong một bệnh cảnh phức tạp.

Viêm tuyến thượng thận tự miễn là nguyên nhân gây suy thượng thận phổ biến ở người lớn nhưng hiếm ở trẻ em và có tỷ lệ mắc tăng lên ở tuổi sau 25. Các triệu chứng suy thượng thận tiên phát đặc trưng bởi thiếu tổng hợp cả glucocorticoid và mineralocorticoid. Suy thượng thận thứ phát biểu hiện bởi sự thiếu hụt đơn độc glucocorticoid trong khi đó mineralocorticoid được tổng hợp và điều hòa bởi hệ thống RAAS nên không bị tổn thương. Các triệu chứng lâm sàng của suy thượng thận thường không đặc hiệu nên có thể dẫn đến chẩn đoán muộn. Khởi phát và mức độ nặng của suy thượng thận khác nhau và phụ thuộc vào tuổi.

Khoảng 80% các bệnh nhân suy thượng thận tiên phát có biểu hiện hạ natri máu tại thời điểm nhập viện, trong khi đó tăng kali máu chỉ biểu hiện ở 40% các bệnh nhân khi được chẩn đoán lần đầu. Nguyên nhân hàng đầu gây giảm natri máu là thiếu hụt mineralocorticoid, tuy nhiên giảm natri máu đơn độc có thể xuất hiện trong suy thượng thận thứ phát hoặc thiếu hụt glucocorticoid đơn độc do sự ức chế ADH của cortisol giảm xuống. Hậu quả này dẫn đến hội chứng SIADH nhẹ (inappropriate secretion of antidiuretic hormone).

**2. Nguyên nhân suy thượng thận ở trẻ em**

***2.1. Nguyên nhân tiên phát***

- Bẩm sinh

+ Loạn sản, ví dụ: giảm sản thượng thận bẩm sinh (congenital adrenal hypoplasia).

+ Thiếu hụt các enzyme tổng hợp steroid vỏ thượng thận: ví dụ: thiếu hụt các enzyme gây tăng sản thượng thận bẩm sinh: 21-hydroxylase; 3β- hydroxysteroid dehydrogenase type 2.

+ Adrenoleukodystrophy (4%) Mắc phải:

+ Viêm tuyến thượng thận tự miễn (14%). + Lao.

+ Hội chứng Waterhouse-Friedrichsen – nhiễm trùng máu não mô cầu.

***2.2. Nguyên nhân thứ phát***

- Khiếm khuyết thụ thể nhận cảm của CRH.

 - Thiếu hụt ACTH đơn thuần.

- Thiếu hụt đa hormone tuyến yên.

***2.3. Các nguyên nhân khác***

- Các khối u tuyến yên.

- Dị tật thần kinh trung ương.

- Liệu pháp glucocorticoid liều cao.

**3. Chẩn đoán**

***3.1. Lâm sàng***

Các triệu chứng suy thượng thận tiên phát đặc trưng bởi thiếu tổng hợp cả glucocorticoid và mineralocorticoid. Suy thượng thận thứ phát biểu hiện bởi sự thiếu hụt đơn độc glucocorticoid

Bảng 1. Dấu hiệu và triệu chứng của suy thượng thận:

|  |  |
| --- | --- |
| Vàng da tăng bilirubin trực tiếp Mệt mỏi, thiếu năng lượngSụt cân, chán ăn Đau cơ, dây chằng SốtThiếu máu, tăng lympho, tăng bạch cầu eosinophilTăng nhẹ TSH Hạ đường máuTăng nhạy cảm insulinHạ huyết áp, hạ huyết áp tư thế đứng Hạ natri máuNgừng thở | Bú kémNôn, buồn nôn, đau bụngChậm tăng cân Mất nướcChóng mặt, hạ huyết áp khi đứngThèm muốiTăng creatininHạ natri máu, tăng kali máuMất muối qua nước tiểu Sốc giảm thể tích |

***3.2. Cận lâm sàng***

- Glucose máu: thấp

- Natri máu: giảm

- Kali máu: tăng

**4. Điều trị**

- Hydrocortisone được khuyến cáo cho liệu pháp hormone thay thế từ giai đoạn sơ sinh đến tuổi vị thành niên. Lượng cortisol được bài tiết trung bình khoảng 8 mg/m2/ngày. Hydrocortisone nên được uống làm 3 đến 4 lần/ngày (8-10 mg/m2/ngày; liều cao hơn được sử dụng trong trường hợp tăng sản thượng thận bẩm sinh). Việc điều trị nên bắt chước nhịp sinh lý của bài tiết cortisol tuy nhiên thông thường khó thực hiện.

- Mineralocorticoid trong suy thượng thận tiên phát được thay thế bằng fludrocortisones. Liều fludrocortisones trong năm đầu của cuộc đời thường là 150 µg/m2/ngày. Điều trị thay thế mineralocorticoid thích hợp nhìn chung có tác dụng giảm được liều hydrocortisone. Liều fludrocortisones có liên quan đến diện tích da của cơ thể và giảm xuống khi tuổi tăng lên. Liều 100 µg/m2/ngày là đủ đối với trẻ sau 2 tuổi. Nhu cầu này tiếp tục giảm ở vị thành niên và người trưởng thành (50 đến 100 µg/m2/ngày hay 100 đến 200 µg). Liều thay thế mineralocorticoid được kiểm soát bằng hoạt độ renin huyết thanh hoặc huyết áp động mạch (so sánh với huyết áp theo tuổi, giới và chiều cao).

- Liệu pháp thay thế androgen thượng thận vẫn còn tranh cãi và nhìn chung ít thực tiễn.

- Muối cần được bổ sung cùng với sữa, lượng bổ sung trong 6 tháng đầu là 10 mmol/kg/ngày. Bổ sung muối có thể ngừng lại khi trẻ được cung cấp đủ muối qua thức ăn.

Điều trị khi có stress

Cơn suy thượng thận là do thiếu hụt đáp ứng của cortisol đối với trạng thái stress và là sự đe dọa nguy hiểm trong suy thượng thận. Khi có sốt (> 38o5 C), chấn thương và phẫu thuật, liều hàng ngày hydrocortisone nên khoảng 30 mg/m2/ngày và lý tưởng là chia làm 4 lần mỗi 6 giờ/lần. Trong trường hợp này fludrocortisones thường không cần thiết. Tuy nhiên, bổ sung thêm muối có thể cần thiết. Cần chú ý đặc biệt bổ sung glucose trong thời gian ốm nặng vì bệnh nhân (đặc biệt tăng sản thượng thận bẩm sinh) có xu hướng hạ đường máu. Ở những bệnh nhân ỉa chảy hoặc nôn và không có khả năng uống hydrocortisone, lúc đó cần tiêm bắp (100 mg/m2/liều, tối đa 100 mg) và ngay lập tức cần được thăm khám bởi nhân viên y tế.

Bệnh nhân ốm nặng hoặc có phẫu thuật lớn cần được tiêm tĩnh mạch hydrocortisone. Bổ sung muối bằng đường tĩnh mạch khi có suy thượng thận cấp và cần được theo dõi điện giải đồ để tránh thay đổi nồng độ natri nhanh chóng. Bệnh nhân cần có sẵn lọ thuốc tiêm hydrocortisone trong trường hợp cấp cứu và được hướng dẫn cách tự tiêm bắp.

Bảng 2. Liều glucocorticoid tĩnh mạch trong trường hợp ốm nặng, phẫu thuật lớn hoặc suy thượng thận cấp

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tuổi** | **Thuốc** | **Bolus****(một liều)\*** | **Duy trì\*** |
| ≤ 3 tuổi | Hydrocortisone | 25 mg TM | 25-30 mg/ngày TM |
| >3 và <12 tuổi | Hydrocortisone | 50 mg TM | 50-60 mg/ngày TM |
| ≥ 12 tuổi | Hydrocortisone | 100 mg TM | 100 mg/ngày TM |
| Người lớn | Hydrocortisone | 100 mg TM | 100-200 mg/ngày TM |

\*liều bolus và duy trì khoảng 100 mg/m2

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

**TĂNG SẢN THƯỢNG THẬN BẨM SINH**

**1. Khái niệm**

Tăng sản thượng thận bẩm sinh (TSTTBS) là một nhóm các bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường đặc trưng bởi sự thiếu hụt một trong số các enzyme cần thiết cho quá trình tổng hợp cortisol từ cholesterol. Thiếu hụt cortisol gây nên sự tăng tiết hormone hướng vỏ thượng thận (ACTH) của tuyết yên và tăng sản vỏ thượng thận. Thiếu hụt enzyme gây nên thiếu hụt tổng hợp hormone vỏ thượng thận và tăng các chất chuyển hóa trung gian trước chỗ tắc. TSTTBS là nguyên nhân phổ biến nhất của mơ hồ giới tính ở trẻ gái.

**2. Nguyên nhân của bệnh TSTTBS**

- Thiếu hụt 21α-hydroxylase: chiếm 90 – 95% các ca TSTTBS, biểu hiện nam hóa ở trẻ gái, dậy thì sớm ở trẻ trai; 75% các ca có kèm theo biểu hiện mất muối.

- Thiếu hụt 11β-hydroxylase: chiếm 5 – 8% các trường hợp TSTTBS, biểu hiện nam hóa ở trẻ gái, dậy thì sớm ở trẻ trai, cao huyết áp ở tuổi nhỏ do tăng DOC, hiếm gặp mất muối.

- Thiếu hụt 17α-hydroxylase: chiếm 1% các ca TSTTBS: các triệu chứng ở giai đoạn dậy thì do sự thiếu hụt phát triển giới tính bình thường, cao huyết áp và hạ kali máu.

- Thiếu hụt 3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 và thiếu hụt P450 oxidoreductase rất hiếm gặp.

**3. Chẩn đoán**

***3.1. Lâm sàng***

***3.1.1 Thể cổ điển(Thiếu 21α-hydroxylase)***

- Tỷ lệ mới mắc: 1/5000 đến 1/15 000 trẻ đẻ sống ở các nước châu Âu, một số cộng đồng gặp tỷ lệ cao hơn.

- Triệu chứng lâm sàng:

+ Thể mất muối (thiếu hoàn toàn hoạt độ 21α-hydroxylase): chiếm 75% các ca thể cổ điển, thiếu hụt mineralocorticoid dẫn đến giảm natri, tăng kali máu, nôn, mất nước tùy mức độ, giảm thể tích tuần hoàn, giảm huyết áp, chậm tăng cân, thường xuất hiện trong vòng hai tuần đầu sau đẻ. Hạ đường máu trong nhiều trường hợp nhưng không phải tất cả các ca.

+ Thể nam hóa đơn thuần (hoạt độ 21α-hydroxylase còn 1-3% so với bình thường): biểu hiện nam hóa chuyển giới ở trẻ gái tùy mức độ nặng nhẹ: phì đại âm vật, hai môi lớn dính nhau; ở trẻ trai bộ phận sinh dục ngoài bình thường khi sinh, biểu hiện dậy thì sớm thường xuất hiện sau 2 tuổi.

- Xét nghiệm chẩn đoán:

+ Tăng 17 – OH progesterone (17-OHP) (đây là xét nghiệm đặc hiệu để chẩn đoán, theo dõi điều trị và sàng lọc sơ sinh), androstenedione và DHEA

+ Giảm deoxycorticosterone, 11 - deoxycortisole, corticosterone, aldosterone

+ Tăng các chất chuyển hóa trung gian qua nước tiểu (17-ketosteroids và pregnanetriol)

+ Tăng hoạt độ Renin và ACTH.

Trong các trường hợp kết quả xét nghiệm các hormone không rõ để chẩn đoán thì cần phân tích để phát hiện đột biến gen CYP21A2. Phân tích đột biến gen CYP21A2 với bệnh phẩm tế bào gai rau hoặc nước ối còn được chỉ định trong chẩn đoán và điều trị trước sinh.

***3.1.2. Thể không cổ điển*** ***(thiếu một phần hoạt độ enzyme)***

 - Tỷ lệ mới mắc cao tới 1/1000.

- Triệu chứng lâm sàng:

+ Không có mất muối và không có bất thường về phát triển.

+ Trẻ trai: xạm da, phát triển sớm đặc tính sinh dục thứ phát như dương vật to, lông mu sớm, thể tích tinh hoàn còn nhỏ tương ứng với tuổi.

+ Trẻ gái: rậm lông, có thể có âm vật phì đại, rối loạn chức năng buồng trứng sau dậy thì.

Xét nghiệm chẩn đoán: tăng rõ ràng 17-OHP sau 60 phút kích thích bằng ACTH.

**3. Điều trị**

***3.1. Điều trị cấp cứu***

- Điều trị mất nước tùy theo mức độ mất nước, nếu có biểu hiện sốc thì bù dịch cấp như phác đồ điều trị sốc

+ Sốc hoặc mất nước nặng: 20 ml/ kg dung dịch NaCl 0,9%, tiêm tĩnh mạch. Nhắc lại nếu cần. Sau đó bù lượng dịch thiếu còn lại và dịch theo nhu cầu đều đặn trong 24 giờ bằng dung dịch NaCl 0,9% pha kết hợp với dextrose 5%.

+ Mất nước trung bình: bù lượng dịch thiếu và dịch theo nhu cầu bằng dung dịch NaCl 0,9% và dextrose 5% đều đặn trong 24 giờ.

- Điều trị hạ đường máu nếu có bằng dung dịch dextrose 10%.

- Điều trị bằng hydrocortisone tiêm tĩnh mạch:

+ Sơ sinh: bắt đầu bằng 25 mg, sau đó 10-25 mg mỗi 6 giờ/lần.

+ Từ 1 tháng đến 1 năm: bắt đầu bằng 25 mg, sau đó 25 mg mỗi 6 giờ/lần.

+ Trẻ nhỏ (1 đến 3 tuổi): bắt đầu 25-50 mg, sau đó 25-50 mg mỗi 6 giờ/lần.

+ Trẻ lớn hơn (4 đến 12 tuổi): bắt đầu 50-75 mg, sau đó 50-75 mg mỗi 6 giờ.

+ Trẻ vị thành niên và người lớn: bắt đầu 100 – 150 mg, sau đó 100 mg mỗi 6 giờ.

Khi tình trạng bệnh nhân ổn định, giảm liều hydrocortisone tĩnh mạch, chuyển sang liều uống gấp 3 lần liều duy trì, sau đó giảm dần đều đặn và duy trì với liều 10-15 mg/m2/ngày.

- Điều trị bằng mineralocorticoid (fludrocortisones hay florinef): ở các bệnh nhân thể mất muối, bắt đầu sử dụng florinef liều duy trì (thường 0,05 – 0,1 mg/ngày) càng sớm càng tốt khi bệnh nhân có thể dung nạp được qua đường uống.

- Điều trị hạ natri máu: bổ xung natri không phải luôn cần thiết, 6 ml/kg dung dich 3N muối tăng được 5 mmol/l.

- Điều trị tăng kali máu: kali máu sẽ trở về bình thường với liệu pháp bù dịch và hydrocortisone, điều trị tăng kali máu nếu có triệu chứng hoặc bất thường trên điện tâm đồ.

***3.2. Điều trị duy trì***

- Liệu pháp hydrocortisone thay thế với liều 10 -15 mg/m2/ngày chia 3 lần.

- Liệu pháp thay thế mineralocorticoid: florinef 0,05 – 0,1 mg/ngày trong thể mất muối.

- Trẻ nhũ nhi cần bổ sung muối 1 – 3 gram/ngày ở thể mất muối.

- Giám sát điều trị: theo dõi phát triển thể chất: chiều cao, cân nặng, BMI; khám lâm sàng (huyết áp, xạm da, cushing); theo dõi chu kỳ kinh nguyệt và dấu hiệu dậy thì; theo dõi thể tích tinh hoàn. Theo dõi định kỳ các xét nghiệm: điện giải đồ, PRA đối với thể mất muối; Testosteron, 17-OHP; tuổi xương (1 lần/năm khi > 2 tuổi).

- Ở tuổi trưởng thành có thể chuyển sang prednisone, prednisolone, hoặc dexamethasone (bảng 1).

Bảng 1. Liệu pháp hormone thay thế được khuyến cáo cho các bệnh nhân đã hoàn thành giai đoạn tăng trưởng

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Dạng GC tác dụng kéo dài | Liều khuyến cáo(mg/ngày) | Số lần chiatrong ngày |
| HC | 15–25 | 2–3 |
| Prednisone | 5–7.5 | 2 |
| Prednisolone | 4–6 | 2 |
| Dexamethasone | 0.25–0.5 | 1 |
| Fludrocortisone | 0.05–0.2 | 1 |

Theo dõi điều trị bao gồm: đánh giá lâm sàng các biểu hiện của quá liều cortocoid hoặc thiếu liều, đánh giá tăng trưởng, Xquang tuổi xương 1 lần/năm; các xét nghệm điện giải đồ, testosterone, 17-OHP, các xét nghiệm chuyển hóa như glucose, LDL, HDL, triglycerid, cholesterole toàn phần và các xét nghiệm chuyển hóa canxi, phospho, siêu âm thượng thận, tinh hoàn ở trẻ trai.

***3.3. Điều trị dự phòng suy thượng thận cấp***

- Tăng gấp đôi hoặc gấp ba liều hydrocortisone trong 2-3 ngày khi có stress (ví dụ: sốt cao, gẫy xương).

- Tiêm bắp hydrocortisone khi có bất thường hấp thu bằng đường uống như: nôn, ỉa chảy nặng.

- Tăng liều hydrocortisone (1-2 mg/kg) đường tiêm trước khi gây mê, kèm theo hoặc không tăng liều sau phẫu thuật.

***3.4. Điều trị phẫu thuật***

- Chỉnh hình bộ phận sinh dục ngoài ở trẻ gái

- Khuyến cáo tuổi phẫu thuật chỉnh hình bộ phận sinh dục ngoài ở trẻ gái là 2-6 tháng.

**4. Dự phòng**

***4.1. Điều trị trước sinh***

Điều trị trước sinh được chỉ định ở các bà mẹ có nguy cơ sinh con mắc TSTTBS. Điều trị trước sinh bằng cách cho bà mẹ mang thai uống dexamethasone trong suốt thời gian mang thai có tác dụng ngăn ngừa nam hóa bộ phận sinh dục ngoài ở trẻ gái mắc TSTTBS. Điều trị chỉ nên được chỉ định và tiến hành tại các trung tâm có đầy đủ các điều kiện phân tích đột biến gen CYP21A2 và có các chuyên gia về nội tiết nhi khoa có kinh nghiệm, hơn nữa phải có sự cam kết chấp thuận của gia đình.

***4.2. Sàng lọc sơ sinh TSTTBS***

Giúp chẩn đoán sớm ngăn ngừa tử vong do duy thượng thận cấp ở thể cổ điển mất muối ở trẻ trai: Mẫu máu được thu thập bằng giấy lọc (Guthrie cards), thời điểm thu thập mẫu: 48-72 giờ sau đẻ, định lượng 17-OHP, có thể khẳng định chẩn đoán bằng phân tích đột biến gen CYP21A2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

**ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP I Ở TRẺ EM**

**1. Đại cương**

Đái tháo đường trẻ em (ĐTĐTE) là bệnh nội tiết không phổ biến như người lớn, tỷ lệ mắc vào khoảng 10% tổng số những người bị ĐTĐ. Trong ĐTĐTE gặp chủ yếu là ĐTĐ týp 1, số còn lại là ĐTĐ typ 2 gặp ở trẻ béo phì và thừa cân hoặc trong 1 số hội chứng khác như Prader - Willi, Laurence - Moonbiedl...

Tác dụng của Insulin:

- Chuyển hoá Carbonhydrate: Nồng độ Insulin cao trong máu ức chế sự giải phóng glucose từ gan, tăng vận chuyển glucose từ máu vào trong tế bào, sử dụng trực tiếp vào mục đích năng lượng. Đồng thời tăng dự trữ đường dưới dạng glycogen và chuyển thành triglycerid. Khi thiếu Insulin, giảm glucose vào cơ, mỡ và tổ chức, tăng tạo glucose do phân huỷ glycogen làm tăng đường máu, tăng lọc glucose qua đường niệu gây đái nhiều có thể đái 3-5lít/ngày. Để cân bằng nội môi, bệnh nhân phải uống nhiều nước.

- Chuyển hoá Protein: Cùng với Hocmon tăng trưởng, Insulin làm tăng vận chuyển amino acid từ ruột vào tổ chức cơ, kích thích tổng hợp protein. Nếu thiếu insulin, giảm hấp thu aminoacid và giảm tổng hợp Protein, tăng dị hoá protein. Kết quả cơ thể gầy, teo đét do giảm số lượng cơ.

- Chuyển hoá mỡ: Khi thiếu Insulin, triglycerid tăng lên, tăng acid béo trong máu, acid từ gan nhanh chóng bị oxy hoá và chuyển thành ceton. Kết quả ceton máu tăng làm choáng váng, nôn, đau bụng, thở có mùi ceton. Đó chính là đặc tính của ĐTĐ nhiễm toan chuyển hoá ở trẻ em. Nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời trẻ có thể bị hôn mê và tử vong.

**2. Nguyên nhân**

Nguyên nhân ĐTĐ týp 1 thường do yếu tố di truyền và quá trình viêm tự miễn phá huỷ cấu trúc tế bào B tuỵ làm giảm sản xuất insulin, gây tăng glucose máu mãn tính. Vì vậy khác với ĐTĐ người lớn, ĐTĐ týp1 ở trẻ em không được uống các thuốc làm hạ glucose máu và thuốc đông y mà phải điều trị tiêm Insulin thay thế suốt đời ngay sau khi được chẩn đoán ĐTĐ càng sớm càng tốt.

**3. Chẩn đoán**

***3.1. Lâm sàng: có 4 giai đoạn***

- Giai đoạn sớm: chưa có biểu hiện lâm sàng nhưng có sự thay đổi về miễn dịch vì tìm thấy kháng thể kháng tế bào tiểu đảo tuỵ như ICA (Islet Cell Antibody), GAD (Glutamic Acid Decarboxylase), IAA (Insulin

Autoantibodies). Nguy cơ 40-60% ĐTĐ sẽ xảy ra vào 5-7 năm tới.

- Giai đoạn bị bệnh: với 2 đặc điểm lâm sàng

+ Khởi phát đột ngột và cấp tính: Nôn, mất nước, rối loạn nhịp thở Kussmaul và hôn mê nhiễm toan ceton.

+ Khởi phát từ từ: đái nhiều, uống nhiều, ăn nhiều và gầy sút cân trong vài tuần hoặc vài tháng. Kèm theo các triệu chứng khác như đái dầm dai dẳng, đau bụng, nhiễm trùng da tái diễn, mệt mỏi, giảm tập trung...Vì vậy khi trẻ có dấu hiệu đái nhiều, uống nhiều và giảm cân phải làm ngay xét nghiệm glucose máu để chẩn đoán ĐTĐ.

- Giai đoạn thuyên giảm 1 phần “tuần trăng mật- honeymoon” Bệnh nhân không cần tiêm insulin vì glucose máu, HbA1C trở về bình thường. Nhu cầu insulin tiêm thấp < 0,5đv/kg/ngày. Khoảng 30-60% trẻ em có giai đoạn thuyên giảm xảy ra sau 1-6 tháng bắt đầu điều trị insulin. Do đó với bệnh nhân mới chẩn đoán ĐTĐ phải giám sát chặt chẽ glucose máu trong giai đoạn này nhằm tránh hạ đường huyết.

- Giai đoạn ĐTĐ vĩnh viễn Toàn bộ tế bào B bị phá huỷ gây nên tình trạng thiếu insulin toàn bộ.

+ Lâm sàng: Đái nhiều, uống nhiều, ăn nhiều, giảm cân, mệt mỏi, thị lực giảm, mất nước và có thể diễn biến cấp tính, đột ngột tình trạng hôn mê nhiễm toan ceton. Đặc điểm lứa tuổi hiếm gặp < 1 tuổi, tuổi mắc bệnh tăng dần cao nhất ở lứa tuổi dậy thì 10-14 tuổi.

***3.2. Cận lâm sàng***

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán glucose máu

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Glucose** |  | **Đái tháo đường** |
| Glucose máu khi đói(mmol/l) | Rối loạn đường máu đói 6,1 - 6,9 | 7,0 |
| Glucose máu - 2 giờ saunghiệm pháp tăngglucose (mmol/l) | Rối loạn dung nạpglucose từ 7,8 đến<11,0 | 11,1 |

Các xét nghiệm khác:

+ Glucose máu ngẫu nhiên 11,1 mmol/l (200 mg/dl)

+ HbA1C > 7 %. ĐGĐ có thể bình thường hoặc thay đổi.

+ Khí máu thay đổi khi có nhiễm toan ceton.

+ Định lượng có thể tìm thấy kháng thể kháng tế bào tuỵ: ICA, GAD, IAA.

+ Test dung nạp Glucose (OGTT): Tổng liều không quá 75gram.

Trẻ bú mẹ: Uống Glucose liều 1,75g/kg - Pha với 200 ml cho trẻ uống trong 5’-10’. Làm glucose máu trước và sau 120 phút.

+ Đường niệu (+), ceton niệu có thể ( +) hoặc (-).

***3.3. Chẩn đoán xác định***

Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ typ 1

+ Lâm sàng có 2/4 triệu chứng: đái nhiều, uống nhiều, ăn nhiều và gầy sút cân. Hoặc có biến chứng kèm theo.

+ Xét nghiệm glucose máu tĩnh mạch (ít nhất 2 lần) lấy máu khi đói glucose tăng >7,0 mmol/l hoặc glucose máu sau ăn >11,1mmol/l.

+ Nếu trường hợp mất bù như có ceton niệu, toan ceton do ĐTĐ thì được chẩn đoán ĐTĐ và điều trị ngay.

**4. Điều trị**

***4.1. Nguyên tắc điều trị***

Cần đạt khi điều trị Insulin trong ĐTĐ typ 1.

- Đảm bảo glucose máu ổn định: từ 4 -7 mmol/l vào ban ngày, 4- 9 mmol/l vào ban đêm và HbA1C < 7 %.

- Trẻ tăng cân, đi học và phát triển thể lực và sinh dục bình thường.

- Hạn chế những biến chứng xảy ra trong quá trình điều trị.

***4.2. Điều trị cụ thể***

***4.2.1. Thuốc***

Các loại insulin động vật (lợn/ bò) hoặc người (Human insulin)

|  |  |
| --- | --- |
| Trẻ nhỏ ( <7 tuổi) | 0,5-0,7 đv/kg/ngày |
| Tiền dậy thì ( 7-10 tuổi) | 0,7 - 1,0 đv/kg/ngày |
| Dậy thì ( > 10 tuổi) | > 1,0 đv/kg/ngày |

Liều tiêm buổi sáng = 2/3 tổng liều, Liều tiêm buổi chiều = 1/3 tổng liều trong ngày. Tỷ lệ insulin thường/chậm cho mỗi lần tiêm là 1/3. - Cách sử dụng các mũi tiêm trong ngày

+ 2 mũi tiêm/ngày: thường dùng nhất, kết hợp insulin thường và bán chậm tiêm trước bữa ăn sáng và chiều tối.

+ 3 mũi tiêm /ngày: kết hợp insulin thường và bán chậm tiêm trước bữa ăn sáng, tiêm insulin thường vào trước bữa ăn chiều, và tiêm insulin bán chậm trước khi đi ngủ.

+ 4 mũi tiêm/ ngày: tiêm insulin thường trước mỗi bữa ăn sáng, trưa, chiều và tiêm insulin bán chậm trước khi đi ngủ.

- Phương pháp sử dụng bơm insulin để đưa insulin vào cơ thể là phương pháp mới làm giảm nguy cơ hạ đường máu, làm giảm HbA1C, cải thiện kiểm soát đường máu. Giá thành của máy bơm insulin cao và chi phí cho các dụng cụ và thuốc cao hơn phương pháp tiêm insulin thông thường là trở ngại để áp dụng rộng rãi ở bệnh nhân.

***4.2.2. Chế độ ăn***

Không kiểm soát chặt chẽ như người lớn vì cơ thể trẻ đang phát triển cần đảm bảo dinh dưỡng đủ chất cho quá trình phát triển và tăng trưởng. Bên cạnh đó phải đảm bảo kiểm soát glucose máu ổn định.

Khẩu phần bữa ăn trong ngày: Tinh bột chiếm 55-60% calo, Protein chiếm 12- 20% calo, Lipid chiếm < 30%

Mục tiêu kiểm soát glucose máu trong ĐTĐTE.

Bảng 2. Các thông số kiểm soát ĐTĐ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Mức độkiểm soát | Tốt | Chưa tốt | Nguy cơ cao bị biếnchứng |
| Lâm sàng |
| Glucosemáu cao | Không cótriệu chứng | Đái nhiều, uống nhiều, đái dầm, gầy sút cân, giảm tập trung khi học. | Nhìn mờ, chuột rút, chậm phát triển thể lực & dậy thì. Nhiễm trùng da tái diễn hoặc có biến chứng mạch máu, mắt, thận... |
| Glucosemáu thấp | Mức độ nhẹhoặc khôngcó hạ glucose | Hạ glucose máu nặng, mãn tính hoặc bị co giật |

|  |
| --- |
| **Chỉ số hoá sinh** |
| Glucose máu đói(trước ăn) mmol/l | 4 - 7 | > 8 | > 9 |
| Glucose máu no(sau ăn) mmol/l | 5 -11 | 11,1 - 14 | > 14 |
| Glucose máu đêm mmol/l | 4 – 9.0 | <4 hoặc >9.0 | <3 hoặc >11 |
| HbA1C | <7.0 | 7.1 - 9.0 | > 9.0 |

**5. Theo dõi**

Để đảm bảo kiểm soát ĐTĐ được tốt, bệnh nhân cần được:

- Tái khám lâm sàng: 1-3 tháng/1 lần trong năm đầu điều trị, 3-6 tháng/1lần trong những năm sau.

- Kiểm tra Glucose máu thường quy 1-2 ngày/1 tuần (Thứ bảy hoặc chủ nhật). Ngoài ra cần thử glucose máu khi có dấu hiệu nghi ngờ của tăng hoặc hạ glucose máu.

- Dụng cụ đo đường máu liên tục được áp dụng để đánh giá mức độ lên xuống của glucose, cải thiện kiểm soát đường máu và hạn chế nguy cơ hạ đường máu.

- Kiểm tra HbA1C: 3-6 tháng/1 lần, có thể xét nghiệm sớm hơn khi có bất thường: HbA1C không tương xứng với glucose máu mao mạch, bệnh nhân tuân thủ điều trị kém hoặc kiểm soát glucose máu kém.

- Kiểm tra mắt (Thị lực và soi đáy mắt) và chức năng thận:

+ Bị ĐTĐ ở tuổi tiền dậy thì: 5 năm sau kiểm tra thường quy hàng năm.

+ Bị ĐTĐ ở tuổi dậy thì: 2 năm sau phải kiểm tra thường quy hàng năm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015

**TOAN XETON DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

1**. Đại cương**

Toan xeton do đái tháo đường (DKA) xảy ra do thiếu insulin hoàn toàn hoặc một phần kèm theo sự tăng nồng độ của các hormon điều hòa đối kháng: catecholamin, glucagon, cortisol, và hormon tăng trưởng.

**2. Chẩn đoán**

- Tiêu chuẩn chẩn đoán DKA về xét nghiệm:

+ Đường máu cao >11 mmol/L (có thể không cao ở một số ít trường hợp

+ pH <7,3 hoặc bicarbonate <15 mmol/L

+ Đường niệu, xeton niệu dương tính

- Bệnh sử: thường có sụt cân, đau bụng, nôn, đái nhiều, uống nhiều.

- Lâm sàng của DKA. + Mất nước.

+ Thở nhanh sâu kiểu Kussmaul.

+ Buồn nôn, nôn, đau bụng giống trong bệnh cấp tính về bụng. + Li bì/hôn mê.

+ Tăng bạch cầu có sự dịch chuyển trái.

+ Tăng amylase không đặc hiệu. + Sốt khi có nhiễm trùng.

Phân loại theo mức độ nặng của DKA.

+ Nhẹ: pH <7,3 hoặc bicarbonate <15 mmol/L.

+ Trung bình: pH<7,2 hoặc bicarbonate <10 mmol/L. + Nặng: pH<7,1 hoặc bicarbonate <5 mmol/L

**3. Đánh giá**

***3.1. Mức độ mất nước***

- Nhẹ (<4%): không có biểu hiện lâm sàng.

- Trung bình (5-7%): niêm mạc miệng khô, mắt trũng.

- Nặng (7-10%): biểu hiện giảm tưới máu, mạch nhanh, huyết áp hạ... sốc.

***3.2. Các xét nghiệm***

- Đường máu, urê, creatinin, điện giải đồ, calcium, phospho, magie, áp lực

thẩm thấu máu.

- Khí máu.

- HbA1C, công thức máu. Chú ý bạch cầu tăng thường do stress chứ

không phải do nhiễm trùng.

- Đường, xeton niệu.

- Tìm các nguyên nhân khởi phát nhiễm toan ceton như: nhiễm trùng (ví

dụ: cấy nước tiểu, cấy máu, cấy dịch hầu họng, Xq phổi).

**4. Điều trị**

Đảm bảo đường thở, thở, tuần hoàn. Cho thở oxy 100% bằng mask.

***4.1. Dịch truyền***

Nếu có sốc, tiêm bolus muối sinh lý (hoặc Ringerlactate) 10-20 ml/kg/1 lần. Tiêm nhắc lại tới khi sự tưới máu được tái thiết lập (đầu chi ấm và hồng với thời gian trở về mao mạch về bình thường).

Bù dịch khởi đầu bằng muối sinh lý (hoặc Ringerlactate) theo tốc độ trong bảng 1 để bù dịch mất trong 48 giờ.

Nhịn ăn, uống đường miệng cho tới khi tỉnh và ổn định. Đặt lưu sonde dạ

dày nếu bệnh nhân hôn mê hoặc nôn nhiều lần.

Nếu đường máu hạ rất nhanh trong vài giờ đầu (>5 mmol/L) thì cần thêm dung dịch glucose 5% vào dịch truyền nước muối sinh lý, trước khi đường máu giảm dưới 17 mmol/L.

Khi đường máu xuống 14-17 mmol/L thì sử dụng dung dịch NaCl 0,45%

trong glucose 5% (pha dịch NaCl 0,9% với dịch Glucose 10% với tỷ lệ tương đương) nhằm mục đích duy trì đường máu ở mức khoảng 14-17 mmol/L.

Khi đường máu xuống 14-17 mmol/L và nồng độ Na thấp hoặc xu thế

thấp thì sử dụng dung dịch NaCl 0,9% trong glucose 5% (pha dịch NaCl 0,9%

với dịch Glucose 10% với tỷ lệ tương đương, và muối NaCl 10% để đạt được

dung dịch với NaCl xấp xỉ 0,9%) nhằm mục đích duy trì đường máu ở mức khoảng 14-17 mmol/L.

Nếu đường máu hạ dưới 14-17 mmol/L và bệnh nhân còn trong tình trạng nặng, toan chuyển hoá thì tăng nồng độ glucose trong dịch truyền lên 7,5-10- 12,5%. Không nên giảm liều truyền insulin.

Việc bù dịch có thể thực hiện bằng đường uống sau 24-36 giờ đầu nếu tình

trạng chuyển hoá ổn định.

***4.2. Bicarbonate***

Thường không cần bổ sung nếu điều trị sốc, truyền dịch, truyền insulin hợp lý.

Chỉ định bù kiềm:

- Trong trường hợp toan nặng (với pH< 6,9).

- Toan kèm theo giảm co bóp cơ tim và giãn mạch ngoại vi có thể làm

giảm tưới máu.

- Kali cao nguy hiểm đến tính mạng.

Khi cần thiết, liều HCO3 (mmol/L) = 1-2 mmol/Kg cân nặng, truyền TM trong 60 phút. Đánh giá lại tình trạng kiềm toan. Luôn nhớ nguy cơ hạ kali. Chỉ sử dụng dung dịch bicarbonate đẳng trương.

***4.3. Insulin***

Bắt đầu truyền insulin đường tĩnh mạch sau 1-2 giờ truyền dịch. Cách truyền insulin:

Pha 50 đơn vị insulin tác dụng ngắn (short acting) trong 50 ml dung dịch NaCl 0,9% (1 đơn vị/ml). Insulin được tiêm máy đường tĩnh mạch cùng với dung dịch truyền bởi trạc ba hoặc bằng đường tĩnh mạch riêng biệt.

Liều insulin khởi đầu là 0,1 đơn vị/kg/giờ. Nếu trẻ dưới 3 tuổi, nên dùng liều insulin khởi đầu 0,05 đơn vị/kg/giờ. Liều insulin 0,1 đơn vị/kg/giờ cần dùng ít nhất đến khi tình trạng chuyển hoá ổn định (pH >7,30, HC03 >15).

Nếu bệnh nhân rất nhậy cảm với insulin làm đường máu giảm nhanh thì

liều insulin có thể giảm xuống 0,05 đơn vị/kg/giờ.

Khi tình trạng chuyển hóa ổn định (pH >7,30, HC03 >15), trẻ tỉnh táo, ăn được thì chuyển sang tiêm insulin dưới da. Thời gian tốt nhất để chuyển sang tiêm insulin dưới da là trước bữa ăn chính. Chỉ dừng truyền insulin tĩnh mạch sau khi đã tiêm dưới da insulin tác dụng nhanh liều đầu tiên được 30-60 phút với liều 0,25 đơn vị/kg.

***4.4. Kali***

Bổ sung kali với nồng độ trong dịch truyền là 40 mmol/L bằng KCL ngay khi bắt đầu truyền insulin. Nồng độ kali trong dịch truyền về sau phụ thuộc vào kết quả điện giải đồ. Kiểm tra lại kali sau 2 giờ sau khi bắt đầu bù kali, sau đó cứ 2-4 giờ/lần. Không nên bổ sung kali khi kali máu >5,5 mmol/L hoặc bệnh nhân vô niệu.

***4.5. Phù não***

Phù não có biểu hiện lâm sàng xuất hiện đột ngột, thường trong khoảng 4-

12 giờ sau khi bắt đầu điều trị. Nguy cơ tử vong cao và diễn biến nặng nếu không được điều trị sớm. Điều chỉnh nước và rối loạn sinh hoá một cách từ từ sẽ giúp phòng tránh phù não.

***4.5.1. Nguy cơ và các triệu chứng của phù não***

- Bị bệnh lần đầu, kiểm soát đường máu kém trong thời gian dài. - Natri máu không tăng hoặc giảm khi đường máu giảm.

- Đau đầu, kích thích, ngủ gà, giảm tri giác, ỉa đùn/đái dầm, rối loạn thân

nhiệt.

- Rất muộn - nhịp tim chậm, tăng huyết áp, suy hô hấp.

***4.5.2. Chẩn đoán phù não***

***4.5.2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán***

- Đáp ứng vận động và lời nói đối với đau bất thường. - Tư thế bóc vỏ hoặc mất não.

- Liệt dây thần kinh sọ (đặc biệt III, IV và VI).

- Kiểu thở bất thường (thở rên, nhịp tim nhanh, Cheyne-Stokes).

***4.5.2.2. Tiêu chuẩn chính***

- Thay đổi ý thức.

- Nhịp tim giảm (mức độ giảm > 20 lần/phút).

- Đái ỉa không tự chủ mà bất thường so với tuổi.

***4.5.2.3. Tiêu chuẩn phụ***

- Nôn.

- Đau đầu.

- Li bì.

- Huyết áp tâm trương > 90mmHg.

- Trẻ < 5 tuổi.

- Một tiêu chuẩn chẩn đoán + 2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 tiêu chuẩn chính +

2 tiêu chuẩn phụ có độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 96%.

Điều trị phù não

- Điều trị ngay khi có chẩn đoán lâm sàng.

- Hạn chế dịch đưa vào (giảm 30% số lượng).

- Manitol 20% liều 0,5g-1g/kg TM trong 20 phút. Lặp lại nếu không có

đáp ứng sau 30 phút đến 2 giờ.

- Truyền NaCl 3%, liều 5-10 ml/Kg cân nặng, truyền TM trong 30 phút. Truyền muối ưu trương có thể thay thế Manitol hoặc là dùng nếu Manitol không có kết quả.

- Đặt NKQ, bóp bóng và thở máy có thể cần thiết.

- Sau điều trị phù não, cần chụp CT não để loại trừ nguyên nhân thần kinh

khác.

**5. Theo dõi( Các chỉ số cần giám sát)**

Cần có bảng theo dõi định kì hàng giờ về lâm sàng, thuốc uống/tĩnh mạch, dịch, xét nghiệm. Các theo dõi như sau:

- Hàng giờ: Đo đường máu bằng máy đo đường máu (glucometer), nhưng có khi cần phải đối chiếu với kết quả sinh hóa; dấu hiệu sinh tồn (nhịp tim, nhịp thở, huyết áp).

- Hàng giờ: Đánh giá thần kinh (điểm Glasgow) và các dấu hiệu/triệu chứng của phù não (đau đầu, nhịp tim chậm, nôn tái diễn, thay đổi tình trạng thần kinh (kích thích, li bì, đái ỉa không tự chủ) hoặc dấu hiệu thần kinh khu trú (vd: liệt dây thần kinh sọ, phản xạ bất thường của đồng tử).

- Lượng insulin đưa vào cơ thể.

 - Hàng giờ: Lượng dịch vào, ra.

2-4 giờ/1 lần: điện giải đồ, ure, creatinin, calcium, magie, phospho, công thức máu trong 12 giờ đầu, xeton niệu

- Một số công thức khác:

+ Khoảng trống anion = Na - (Cl - +HCO3-). Bình thường 12 ±2 (mmol/L) + Trong DKA: khoảng trống anion thường là 20-30 mmol/L

+ Giá trị Na thực = Na đo được + 2 ([đường máu - 5,6]/5,6) (mmo/L) + Áp lực thẩm thấu máu (mOsm/kg) = 2 (Na + K) + glucose (mmo/L)

**Bảng 1.** Tốc độ dịch truyền (ml/giờ) bao gồm lượng dịch thiếu và dịch theo nhu cầu, được tiêm truyền đều đặn trong 48 giờ đối với mất nước nhẹ, trung bình và nặng

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cân nặng****(kg)** | **Nhẹ** | **Trung****bình** | **Nặng** | **Cân nặng (kg)** | **Nhẹ** | **Trung****bình** | **Nặng** |
| 5 | 24 | 27 | 31 | 38 | 101 | 125 | 156 |
| 7 | 33 | 38 | 43 | 40 | 104 | 129 | 162 |
| 8 | 38 | 43 | 50 | 42 | 107 | 133 | 168 |
| 10 | 48 | 54 | 62 | 44 | 110 | 137 | 174 |
| 12 | 53 | 60 | 70 | 46 | 113 | 141 | 180 |
| 14 | 58 | 67 | 79 | 48 | 116 | 146 | 186 |
| 16 | 64 | 74 | 87 | 50 | 119 | 150 | 191 |
| 18 | 70 | 80 | 95 | 52 | 122 | 154 | 197 |
| 20 | 75 | 87 | 104 | 54 | 124 | 158 | 203 |
| 22 | 78 | 91 | 110 | 56 | 127 | 162 | 208 |
| 24 | 80 | 95 | 115 | 58 | 130 | 167 | 214 |
| 26 | 83 | 100 | 121 | 60 | 133 | 171 | 220 |
| 28 | 86 | 104 | 127 | 62 | 136 | 175 | 226 |
| 30 | 89 | 108 | 133 | 64 | 139 | 179 | 232 |
| 32 | 92 | 112 | 139 | 66 | 142 | 183 | 238 |
| 34 | 95 | 116 | 145 | 68 | 145 | 187 | 244 |
| 36 | 98 | 120 | 151 | 70 | 148 | 191 | 250 |

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

**ĐÁI THÁO NHẠT TRUNG ƯƠNG**

**1. Định nghĩa**

Đái tháo nhạt trung ương là một bệnh do thiếu hụt một phần hay toàn bộ hormone chống bài niệu (ADH), dẫn đến mất khả năng cô đặc nước tiểu, nước tiểu bị pha loãng và hậu quả là gây đái nhiều, uống nhiều, có thể mất nước và rối loạn điện giải. Bệnh có thể gặp ở trẻ em đặc biệt ở những bệnh nhân sau phẫu thuật thần kinh hoặc có bất thường ở não.

Đái nhiều khi thể tích nước tiểu > 2 lít/m2/24h hoặc 150 ml/kg/24 giờ ở trẻ sơ sinh, 100 – 110 ml/kg/24 giờ ở trẻ dưới 2 tuổi, và 40 – 50 ml/kg/24 giờ ở trẻ lớn và người lớn.

**2. Chẩn đoán**

***2.1. Lâm sàng***

- Triệu chứng đầu tiên là đái nhiều, uống nhiều.

- Trẻ nhỏ có thể có biểu hiện mất nước nặng, nôn, táo bón, sốt, kích thích, rối loạn giấc ngủ, chậm tăng trưởng, tiểu dầm.

- Dấu hiệu mất nước nặng xuất hiện sớm ở trẻ trai thường gợi ý đái tháo nhạt do thận.

- Tình trạng mất nước/cân bằng dịch/bài niệu.

- Các bệnh kèm theo: các nguyên nhân gây mất dịch như nguyên nhân dạ dày, dẫn lưu phẫu thuật.

- Tiền sử đái tháo nhạt.

- Thay đổi cân nặng là một dấu hiệu để đánh giá tình trạng dịch.

***2.2. Xét nghiệm***

- Xét nghiệm cơ bản bao gồm: ure, creatinin, glucose, điện giải đồ, tổng phân tích nước tiểu, áp lực thẩm thấu máu và niệu đồng thời (lấy bệnh phẩm vào lúc sáng sớm ngay sau khi ngủ dậy).

- Áp lực thẩm thấu máu > 295 mOsmol/kg

- Áp lực thẩm thấu niệu < 300 mOsmol/kg.

- Natri máu có thể tăng.

***2.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo nhạt trung ương***

 - Lâm sàng bệnh nhân có đái nhiều > 4 ml/kg/giờ.

- Đái tháo nhạt trung ương được chẩn đoán khi áp lực thẩm thấu máu tăng (>295 mOsmol/kg), nước tiểu loãng (áp lực thẩm thấu niệu < 300 mOsmol/kg).

 - Tỷ số áp lực thẩm thấu niệu/áp lực thẩm thấu máu < 1.

- Natri máu thường tăng do mất nước tự do quá nhiều.

- Có đáp ứng khi điều trị bằng hormone chống bài niệu (số lượng nước tiểu giảm, áp lực thẩm thấu niệu tăng lên).

**3. Điều trị**

***3.1. Bù nước***

- Bù lại lượng dịch đã mất theo mức độ mất nước. Nếu Natri máu >150 mmol/l thì nên bù dịch trong 48 giờ.

- Nếu Na >170 mmol/l thì bệnh nhân nên được điều trị ở khoa điều trị tích cực.

- Có rất nhiều loại chế phẩm của desmopressin:

Dung dịch nhỏ mũi 100 mcg/ml Loại xịt mũi 10 mcg/lần xịt

Loại tiêm (tiêm bắp) 4 mcg/ml – Hiếm khi sử dụng

Loại uống 100 mcg/viên và 200 mcg/viên (khoảng 10 mcg loại dùng đường mũi tương đương với 200 mcg loại uống).

- Nguyên tắc điều trị:

+ Trẻ nhỏ < 1 tuổi, phải theo chỉ định của bác sỹ nội tiết nhi.

+ Trẻ dưới 2 tuổi, liều thường dùng là 2-5 mcg đường mũi.

+ Từ 2 tuổi trở lên, liều tương tự như liều người lớn (5-10 mcg/ngày).

+ Thuốc dùng đường uống có tác dụng chậm nên không dùng trong các trường hợp cấp cứu.

+ Chú ý cân bằng dịch để tránh tình trạng quá tải dịch/hạ natri máu

+ Nguyên tắc chung điều trị Desmopressin

+ Kiểm tra điện giải đồ và áp lực thẩm thấu máu, áp lực thẩm thấu niệu hàng ngày cho đến khi ổn định, có thể kiểm tra điện giải đồ nhiều lần hơn nếu tăng natri máu hoặc cần quan tâm đến tình trạng dịch, hoặc bệnh nhân cần nhịn đói cho phẫu thuật.

+ Cần có 1-2 giờ bài niệu > 4ml/kg/giờ trước khi cho liều tiếp theo để cho phép thanh thải nước tự do và tránh hạ natri máu. + Kiểm tra tỷ trọng nước tiểu 24h

+ Cân bằng dịch cẩn thận.

+ Cân bệnh nhân hàng ngày. + Biến chứng của điều trị:

+ Hạ natri máu.

+ Tăng natri máu.

+ Quá tải dịch.

***3.2. Đái nhạt trung ương cấp tính***

Đa niệu (khát nếu bệnh nhân tỉnh) gặp sau các rối loạn của trục dưới đồi – tuyến yên: các phẫu thuật nội sọ (u sọ hầu), chấn thương sọ não. Thể tích nước tiểu > 120 ml/m2/giờ (4ml/kg/24 giờ).

- Điều trị

+ Cân bằng ngay lượng dịch bị thiếu hụt bằng dung dịch natriclorua 0,45% - glucose 5% để điều chỉnh áp lực thẩm thấu, glucose và điện giải. + Nếu tình trạng đa niệu và mất nước kéo dài có thể truyền AVP.

+ Đảm bảo chức năng tuyến thượng thận và tuyến giáp bình thường.

+ Truyền vasopressin với liều 1,5 – 2,5 mU/kg/giờ và chỉnh liều theo tốc độ bài niệu.

+ Giảm tốc độ dịch truyền, thường 1lít/m2/ngày.

+ Nếu đái nhạt có xu hướng kéo dài thì chuyển sang điều trị desmopressin( dDAVP).

+ Sử dụng liều thấp và chỉnh liều theo hiệu quả chống bài niệu.

+ Liều khởi đầu: xịt mũi 2,5 mcg, uống 50 mcg (chú ý dùng liều thấp hơn ở trẻ bú mẹ (10 mcg).

+ Quá liều có thể gây ứ dịch, vô niệu, giảm natri rất nguy hiểm và khó điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

**HẠ ĐƯỜNG MÁU NẶNG DO CƯỜNG INSULIN BẨM SINH**

**1. Khái niệm**

Hạ đường máu nặng do cường insulin bẩm sinh được định nghĩa là tình trạng bài tiết insulin quá mức cho dù đường máu thấp. Đây là bệnh cảnh cấp cứu, bệnh nhân sẽ tử vong hoặc di chứng thần kinh nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời. Tỷ lệ mới mắc của cường insulin bẩm sinh là từ 1/50 000 đến 1/2500 trẻ đẻ sống.

**2. Nguyên nhân**

Cường insulin bẩm sinh là do đột biến một trong 8 gen bao gồm các gen mã hóa cho kênh KATP (*ABCC8 và KCNJ11*); các gen mã hóa cho các enzyme và protein vận chuyển *(GLUD1, GCK, HADH, SLC16A1, UCP2)* và yếu tố điều hòa *HNF4A*. Trong các nguyên nhân trên thì đột biến *ABCC8* là phổ biến nhất (45%), sau đó đến các gen *KCNJ11* (5%), *GLUD1* (5%), *HNF4A* (5%), *GCK* (<1%), *HADH* (<1%) và *UCP2* (<1%). Gen *ABCC8* bao gồm 39 exon, có kích thước 100 kb, mã hóa cho protein (SUR1) bao gồm 1582 axit amin. Gen *KCNJ11* gồm duy nhất 1 exon và mã hóa cho protein 390 axit amin (Kir6.2). Cả hai gen này đều nằm trên nhiễm sắc thể 11 (11p15.1) và cách nhau là 4,5 kb. Các đột biến này phân bố suốt chiều dài của gen.

**3. Chẩn đoán**

**3.1. Chẩn đoán xác định**

Tiêu chuẩn của Hussain K (2008) bao gồm:

- Đường máu hạ lúc đói hoặc sau ăn (<2,5 – 3 mmol/l) kết hợp với tăng

tiết insulin và C-peptid (insulin huyết thanh > 1UI/l)

- Đáp ứng với tiêm glucagon (đường máu tăng lên 2-3 mmol/l sau tiêm

dưới da 0,5 mg glucagon).

- Không có xeton niệu và xeton máu thấp.

- Phụ thuộc vào truyền glucose kéo dài trong những tháng đầu sau sinh.

- Năm 2013, các tác giả này đã đưa ra tiêu chuẩn chi tiết hơn để chẩn đoán

cường insulin bẩm sinh bao gồm:

- Tốc độ truyền glucose > 8mg/kg/phút

- Xét nghiệm đường máu < 3 mmol/l với các điều kiện: + Phát hiện được insulin/C-peptid huyết thanh

+ Thể xeton máu thấp; axit béo tự do máu thấp; ammoniac máu tăng cao

trong hội chứng cường insulin tăng ammoniac máu.

+ Tăng hydroxybutyrylcarnitine máu và 3-hydroxyglutarate (khi thiếu

HADH) nước tiểu.

- Trong trường hợp khó khăn thì các test chẩn đoán sau đây sẽ cung cấp bằng chứng hỗ trợ: tăng đường máu (>1,5 mmol/l) sau khi tiêm bắp/tĩnh mạch glucagon; tăng đường máu khi tiêm 1 liều octreotide; nồng độ thấp của IGFBP1 (insulin điều hòa âm tính IGFBP1); ức chế axit amin chuỗi nhánh (leucine, isoleucine và valine).

Lord K (International Journal of Pediatric Endocrinology. 2013) đưa ra các tiêu chuẩn chẩn đoán như sau:

**Bảng 1.** Tiêu chuẩn chẩn đoán cường insulin bẩm sinh

|  |  |
| --- | --- |
| **Lâm sàng** | **Cân nặng lớn khi đẻ** |
| **GIR > 10 mg/kg/phút #** |
| Các xét nghiệm với đường máu < 50 mg/dl (2.77 mmol/l) | Beta-hydroxybutyrate (<0,6mM) |
| axit béo tự do (< 0,5 mM) |
| +/- insulin máu |
| Đáp ứng tăng đường máu với glucagon\* | glucose > 30 mg/dl hay 1,66mmol/l |

\* Cách tiến hành test glucagon: khi đường máu < 2,7 mmol/l; tiêm 1 mg

glucagon (tiêm bắp hoặc tĩnh mạch) và theo dõi đường máu 10 phút/lần trong

40 phút sau tiêm; nếu đường máu không tăng sau 20 phút thì ngừng test và truyền glucose tĩnh mạch. #GIR (glucose infusion rate): tốc độ truyền glucose.

Chú ý là một số trường hợp tốc độ truyền đường có thể thấp hơn.

Phân tích đột biến các gen có liên quan nêu trên sẽ góp phần chẩn đoán và định hướng chọn lựa phương pháp điều trị thích hợp. Đây là một trong các tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị cường insulin bẩm sinh những năm gần đây.

**3.2. Chẩn đoán hình ảnh**

18Dopa - PET CT giúp xác định tổn thương lan tỏa hay khư trú của tế bào beta tiểu đảo tụy. Đây cũng là một trong các tiến bộ về chẩn đoán và điều trị cường insulin bẩm sinh, kết quả chẩn đoán sẽ định hướng cho các phẫu thuật viên cắt tụy gần toàn bộ hay chỉ cắt bỏ tổn thương khư trú trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng điều trị nội khoa. Việc cắt bỏ tổn thương khư trú sẽ giúp điều trị khỏi hoàn toàn và tránh cho bệnh nhân biến chứng tiểu đường sau cắt gần toàn bộ tụy.

**3.3. Chẩn đoán phân biệt**

Trong thực hành lâm sàng, ngoài các tiêu chuẩn trên cần chẩn đoán loại trừ các bệnh cảnh sau: hội chứng Beckwith-Wiedemann; Trisomy 13; Mosaic Turner. Các rối loạn chuyển hóa bẩm sinh. Các nguyên nhân gây cường insulin thứ phát (thoáng qua) như: mẹ tiểu đường (thai nghén hoặc typ 1), chậm phát triển trong tử cung, ngạt.

**4. Điều trị**

Điều trị hạ đường máu nặng do cường insulin bẩm sinh bao gồm duy trì truyền dung dịch glucose ưu trương và cung cấp qua đường tiêu hóa, sử dụng các thuốc có tác dụng tăng đường máu và điều trị phẫu thuật cắt tụy gần toàn bộ trong trường hợp tổn thương lan tảo tiểu đảo tụy và cắt bỏ tổn thương khư trú. Mục đích điều trị là duy trì đường máu > 70 mg/dl (3,8 mmol/l). Điều này có ý nghĩa quan trọng để tránh hạ đường máu và khả năng co giật gây tổn thương não.

Việc điều trị hạ đường máu phải coi như cấp cứu, thiết lập đường truyền tĩnh mạch, trong trường hợp cần truyền tốc độ lớn và nồng độ cao glucose thì cần thiết lập đường truyền tĩnh mạch trung tâm.

**Bảng 2.** Truyền dung dịch glucose.

|  |  |
| --- | --- |
| **Đường truyền** | **Đường truyền ngoại biên: glucose 10%** |
|  | 2 ml/kg/giờ (3,3 mg/kg/phút)4 ml/kg/giờ (6,7 mg/kg/phút)6 ml/kg/giờ (10 mg/kg/phút)8 ml/kg/giờ (13,3 mg/kg/phút)Đường truyền trung tâm:glucose 10%; 20%; 30%hoặc 50% |
| **Đường truyền** | **Đường truyền ngoại biên: glucose 10%** |
|  | Ví dụ glucose 30% |
|  | 0,5 ml/kg/giờ (2,5 mg/kg/phút)1 ml/kg/giờ (5 mg/kg/phút)2 ml/kg/giờ (10 mg/kg/phút)3 ml/kg/giờ (15 mg/kg/phút) |

**Bảng 3.** Các mốc thời gian cho chẩn đoán, điều trị và chuyển tuyến đối với cường insulin bẩm sinh

|  |  |
| --- | --- |
| **Ngày 1** | **Xác định chẩn đoán (phần trên)** |
| Ngày thứ2 – 5 | Bắt đầu điều trị thử trong 5 ngày bằng diazoxideNếu cường insulin nặng nên bắt đầu bằng liều tối đa 15 mg/kg/ngàyNếu cường insulin ít nặng hơn/stress quanh đẻ nên bắt đầu bằng liều 5-10 mg/kg/ngày\*Cân nhắc điều trị kết hợp lợi tiểu đặc biệt khi cần truyền đường tốc độ cao.Xác định tốc độ truyền glucose tối thiểu để duy trì đường máu từ 70-100 mg/dl (3,8 – 5,5 mmol/l). Nếu cường insulin nặng hoặc tốc độ truyền glucose > 10 mg/kg/phút cần gửi bệnh phẩm phân tích các gen có liên quan cho bệnh nhân và bố mẹ. |
| Ngày 6 | Xác định sự dung nạp khi đói đối với diazoxide, nếu thất bại > 12 giờ với mức duy trì đường máu > 3,8 mmol/l, tức là không đáp ứng với diazoxide. Thất bại điều trị bằng diazoxide gợi ý cường insulin do đột biến KATP và khả năng phải điều trị ngoại khoa. Chuẩn bị thu xếp thực hiện chẩn đoán hình ảnh bằng 18F-DOPA |

|  |  |
| --- | --- |
| **Ngày 1** | **Xác định chẩn đoán (phần trên)** |
|  | PET. |
| Ngày 7 | Ngừng diazoxide và cân nhắc octreotide 5 g/kg/ngày chia mỗi 6-8 giờ. Kém nhạy cảm với octreotide thường sau 2 – 3 liều, nếu cầnthiết có thể tăng liều tối đa 15 g/kg/ngày. |
| Ngày 8 - 14 | Đánh giá hiệu quả octreotide đối với test nhịn đói trong lúc chờ đợi các kết quả phân tích phân tử và chẩn đoán hình ảnh. |

**Bảng 4.** Tóm tắt các thuốc được sử dụng điều trị bệnh nhân cường insulin bẩm sinh

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thuốc** | **Đường sử dụng** | **liều** | **Cơ** **chế** **tác****dụng** | **Tác dụng phụ** |
| Diazoxide | uống | 5-20 mg/kg/ngày chia 3 lần | Mở kênh KATP có chức năng và cấu trúcnguyên vẹn | Phổ biến: giữnước, rậm lông.Hiếm: tăng axit uric máu |
| Chlorothiazide | uống | 7-10 mg/kg/ngày chia 2 lần | Sử dụng kết hợp vớidiazoxide đểlợi tiểu | Phổ biến: hạ natri và kali máu |
| Glucagon | TDD/ TM điều trị duy trì; TDD/TM khi cấp cứu | 1-20g/kg/giờduy trì; 0,5-1 mg khi cấp cứu | Tăng đườngmáu vì kíchthích phân hủy glycogen vàtổng hợpglucose | Buồn nôn, nôn, bài tiết insulin bị đảo ngược ở liều cao, phát ban |
| Octreotide | TDD/ TM truyền liên tục; 6-8 giờ tiêm dướida | 5-35 g/kg/ngày | Nhiều cơ chế:Ức chế giảiphóng insulinkhỏi tế bào; ổn định kênhKATP; ức chế | Phổ biến: sỏi mật (không liên quan đến liều),tachyphylaxiaHiếm: ức chế tăng trưởng, kích thích |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thuốc** | **Đường sử dụng** | **liều** | **Cơ** **chế** **tác****dụng** | **Tác dụng phụ** |
|  |  |  | canxi vào trong tế bào beta | hormone giáp vàglucagons, ỉachảy, phân mỡ,chướng bụng(viêm ruột hoại tử). |

Những năm gần đây, di truyền phân tử đã giúp định hướng và lựa chọn

phương pháp điều trị.

Đối với các bệnh nhân không đáp ứng điều trị nội khoa và có chỉ định phẫu thuật cắt tụy gần toàn bộ hay cắt bỏ tổn thương khư trú thì phẫu thuật nội soi những năm gần đây là một trong các tiến bộ điều trị đối với cường insulin bẩm sinh. Để quyết định phương pháp phẫu thuật thì kết quả phân tích phân tử, kết quả chụp 18Dopa – PET CT và quan sát đại thể tổn thương tụy của phẫu thuật viên sẽ giúp xác định tổn thương khư trú hay lan tỏa.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

**DẬY THÌ SỚM TRUNG ƯƠNG**

**1. Đại cương**

Định nghĩa: dậy thì sớm trung ương (CPP-central precocious puberty) là sự xuất hiện những biểu hiện về thể chất và hormone 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 trục hạ đồi- tuyến yên- tuyến sinh dục. Thường gặp ở trẻ gái, > 90% là vô căn.

**2. 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, phẩu thuật, chấn thương, xạ trị hoặc áp xe.

+ Bất thường bẩm sinh: não úng thủy, nang màng nhện, nang trên hố yên.

**3. Chẩn đoán**

***3.1. Lâm sàng***

- 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.

+ Tiền sử: Có chấn thương đầu, có bệnh lý cần điều trị hóa trị hoặc xạ trị.

Tình trạng dậy thì của cha mẹ.

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

+ Trẻ gái:

Kích thước tuyến vú, phát hiện lông mu, mụn trứng cá.

Đo chiều cao so, sánh với tuổi.

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

Trẻ gái : Sự phát triển của vú:

|  |  |
| --- | --- |
| Giai đoạn 1 | Trước trưởng thành. Chỉ thấy núm vú. |
| Giai đoạn 2 | Giai đoạn vú phát triển. Độ cao của vú và núm vú như một cái đồi nhỏ. Gia tăng đường kính quầng vú. |
| Giai đoạn 3 | Vú lớn hơn, tăng độ cao của vú và quầng vú, không có sự ngăn cách của đường viền. |
| Giai đoạn 4 | Sự nhô ra của quầng vú và núm vú. |
| Giai đoạn 5 | Giai đoạn trưởng thành, chỉ núm vú nhô ra do sự rút dần của quầng vú. |

 Trẻ gái : Lông mu

|  |  |
| --- | --- |
| Giai đoạn 1 | Trước trưởng thành. Không có lông mu. |
| Giai đoạn 2 | Sự phát triển thưa thớt của lông tơ nhạt màu chủ yếu tại âm hộ |
| Giai đoạn 3 | Lông sẫm màu, thô và cong hơn, lan rộng một cách thưa thớt đến vùng mu. |
| Giai đoạn 4 | Lông giống người lớn, nhưng mức độ bao phủ nhỏ hơn ở người lớn. Không lan đến bề mặt giữa đùi. |
| Giai đoạn 5 | Trưởng thành. Tăng số lượng và sự phân bố lông theo chiều ngang, lan sang các bề mặt giữa của bắp đùi. |

+ Trẻ trai:

Tăng thể tích tinh hoàn > 4ml .

Lông mu có thể có hoặc không.

Tăng kích thước dương vật/ thay đổi bìu (đỏ, mỏng) thường khoảng 1 năm sau khi có tăng kích thước tinh hoàn.

Tăng chiều cao so với tuổi, mụn trứng cá, thay đổi giọng nói.

Đánh giá sự tăng kích thước bộ phận sinh dục và lông mu theo bảng Tanner:

Trẻ trai: Sự phát triển bộ phận sinh dục:

|  |  |
| --- | --- |
| Giai đoạn 1 | Chưa trưởng thành.Tinh hoàn, bìu và dương vật có cùng kích thước và tỷ lệ như lúc nhỏ |
| Giai đoạn 2 | Bìu và tinh hoàn to hơn. Da bìu trở nên đỏ hơn, dương vật to nhẹ hoặc không |
| Giai đoạn 3 | Dương vật dài hơn, dương vật và bìu phát triển nhiều hơn. |
| Giai đoạn 4 | Tăng kích thước của dương vật theo chiều ngang, và sự phát triển của qui đầu. Tinh hoàn và bìu lớn hơn, bìu sậm màu hơn. |
| Giai đoạn 5 | Trưởng thành. |

Trẻ trai: Lông mu

|  |  |
| --- | --- |
| Giai đoạn 1 | Chưa trưởng thành. Không có lông mu |
| Giai đoạn 2 | Sự phát triển thưa thớt của lông tơ nhạt màu chủ yếu tại gốc của dương vật. |
| Giai đoạn 3 | Lông sẫm màu, thô và cong hơn, lan rộng một cách thưa thớt đến vùng mu. |
| Giai đoạn 4 | Lông giống người lớn, nhưng mức độ bao phủ nhỏ hơn ở người lớn. Không lây lan đến bề mặt giữa đùi. |
| Giai đoạn 5 | Trưởng thành. Tăng số lượng và sự phân bố lông theo chiều ngang, lan sang các bề mặt giữa của bắp đùi. |

***3.2. Cận lâm sàng***

- Xét nghiêm chẩn đoán thường qui:

+ LH, FSH, testosterone (trẻ trai), oestradiol (trẻ gái) (bệnh phẩm huyết thanh).

+ DHEAS, androstenendione, 17-hydroxyprogesterone (bệnh phẩm huyết thanh).

+ Chức năng tuyến giáp: T3, T4, TSH (bệnh phẩm huyết thanh).

+ Tuổi xương dựa vào X-quang xương cổ bàn tay trái.

+ Siêu âm vùng chậu, siêu âm tuyến thượng thận và tinh hoàn.

- Xét nghiệm tìm nguyên nhân.

- Nghi ngờ khối u hoặc những bất thường ở hệ thần kinh trung ương:

- Prolactin, α fetoprotein, β hCG. - MRI não hoặc CT não.

- Thử nghiệm động: Thử nghiệm kích thích GnRH.

+ Mục tiêu để đánh giá đáp ứng của trục 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, khi các xét nghiệm khác chưa xác định được nguyên nhân.

- Cách thực hiện:

+ Không cần nhịn đói, có thể thực hiện bất kỳ thời điểm nào trong ngày.

+ Chất đồng vận GnRH (Triptoreline): liều 2,5 mcg/kg (tối đa 100 mcg) tiêm dưới da.

+ Lấy mẫu xét nghiệm

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Mẫu | Trước tiêm | 60 phútsau tiêm | 120 phút sau tiêm | 180 phút sau tiêm |
| LH | X | X | X | X |
| FSH | X | X | X | X |
| Estradiol | X (nếu là nữ) | X | X | X |
| Testosterone | X (nếu là nam) | X | X | X |

(X: mẫu cần lấy)

+ Đọc kết quả: chẩn đoán trẻ dậy thì sớm trung ương khi đỉnh LH tăng > từ 3,3- 5 IU/L, testosterone/ estradiol tăng trong ngưỡng dậy thì.

***3.3. Chẩn đoán xác định dậy thì sớm trung ương***

+ Xuất hiện những biểu hiện dậy thì ở những cơ quan sinh dục dưới 8 tuổi ở trẻ gái và dưới 9 tuổi ở trẻ trai.

- Tăng kích thước tinh hoàn hoặc tăng kích thước tuyến vú từ phân độ Tanner 2.

- LH tĩnh hoặc ngẫu nhiên: > 0,3 UI/L.

- Testosterone hoặc estradiol tăng so với tuổi. - Tuổi xương tăng > 1 năm so với tuổi thật.

- Thử nghiệm kích thích GnRH dương tính.

***3.4. Chẩn đoán phân biệt***

***3.4.1 Dậy thì ngoại biên***

+ Tinh hoàn nhỏ

+ LH, FSH thấp, trong giới hạn trước dậy thì

+ Testosterone hoặc estrogen tăng

+ Thử nghiệm kích thích GnRH âm tính.

- Những thay đổi bình thường khác

***3.4.2. 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% trẻ nhỏ có phát triển sớm tuyến vú từ lúc sinh.

- Các trẻ này nên được theo dõi mỗi 6 tháng vì có thể là biểu hiện đầu tiên của dậy thì sớm trung ương.

***3.4.3. Phát triển lông mu sớm***

- Xuất hiện lông mu không kèm theo các dấu hiệu dậy thì khác ở trẻ nhỏ hơn 7 tuổi.

- Tăng trưởng chiều cao bình thường.

- 17OHP, Testosterone, DHEAS và androstenendione: bình thường. - Tuổi xương bình thường.

- Tái khám mỗi 3- 6 tháng.

***3.4.4. Nang buồng trứng***

- Có thể có biểu hiện do tăng tiết oestrogen thoáng qua: tuyến vú to, xuất huyết âm đạo.

- LH, FSH thấp, trong giới hạn trước dậy thì.

- Thường biến mất sau 1 đến 3 tháng.

**4. Điều trị**

***4.1. 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 tuối trưởng thành.

 ***4.2. Nguyên tắc điều trị***

Điều trị nguyên nhân khi có nguyên nhân. Đặc biệt harmatome hạ đồi kích thước nhỏ < 3mm, không biến chứng xem xét chỉ định dùng thuốc ức chế tiết GnRH.

Dùng thuốc ức chế tiết GnRH trong các trường hợp dậy thì sớm trung ương nguyên phát.

***4.3. Thuốc ức chế tiết GnRH***

Tại thị trường Việt Nam có 2 loại GnRHa để ức chế tiết GnRH: với biệt dược Diphereline 3,75 mg/lọ và Diphereline 11,25 mg/lọ

Cách dùng: Diphereline 3,75 mg

- Trẻ <20kg: tiêm bắp ½ lọ mỗi 4 tuần (28 ngày).

- Trẻ từ 20 -30 kg: tiêm bắp 2/3 lọ mỗi 4 tuần (28 ngày).

- Trẻ >30 kg: tiêm bắp 1 lọ mỗi 4 tuần (28 ngày).

Cách dùng loại Diphereline 11,25 mg

- Trẻ >20 kg: tiêm bắp 1 lọ Diphereline 11,25 mg mỗi 3 tháng.

**5. Theo dõi**

Đánh giá lại các thay đổi về đặc tính dậy thì mỗi 3-6 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.

- Tác dụng phụ.

- Chỉ định ngưng thuốc:

+ Tuổi thực từ 10,5 đến 11,5 tuổi hoặc tuổi xương đủ 12 tuổi.

+ Có tác dụng phụ

- Sau khi ngừng thuốc:

+ Các đặc tính sinh dục sẽ phát triển trở lại trong vài tháng.

+ Trẻ gái: thường 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.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh trẻ em. Bệnh viện Nhi trung ương, năm 2018.

2. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh thường gặp ở trẻ em của Bộ y tế, năm 2015.

MỤC LỤC

1. Suy giáp trạng bẩm sinh……………………………………………………………x

**2. Cường giáp trạng ở trẻ em…………………………………………………………**

**3. Viêm tuyến giáp cấp mủ**……………………………………………………………

4. Suy thượng thận ở trẻ em………………………………………………………… x

5. Tăng sản thượng thận bẩm sinh……………………………………………………x

6. Đái tháo đường typ I ở trẻ em………………………………………………………x

7. Toan xeton do đái tháo đường………………………………………………………x

8. Đái tháo nhạt trung ương………………………………………………………..….x

9. Hạ đường máu nặng do cường Insulin……………………………………………x

**10. Dậy thì sớm trung ương…………………………………………………………..**