CASE RECORDS of the MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL

Founded by Richard C. Cabot
Eric S. Rosenberg, M.D., *Editor*
Virginia M. Pierce, M.D., David M. Dudzinski, M.D., Meridale V. Baggett, M.D.,
Dennis C. Sgroi, M.D., Jo-Anne O. Shepard, M.D., *Associate Editors*
Kathy M. Tran, M.D., *Assistant Editor*
Matthew B. Roberts, M.B., B.S., *Case Records Editorial Fellow*
Emily K. McDonald, Tara Corpuz, *Production Editors*

Case 39-2020: Một bé trai 29 tháng tuổi co giật và hạ calcium máu

Yamini V. Virkud, M.D., M.P.H., Neil D. Fernandes, M.D., Ruth Lim, M.D.,
Deborah M. Mitchell, M.D., and William T. Rothwell, M.D., Ph.D.

From the Departments of Pediatrics (Y.V.V., N.D.F., D.M.M.), Radiology (R.L.), and Pathology (W.T.R.), Massachusetts General Hospital, and the Departments of Pediatrics (Y.V.V., N.D.F., D.M.M.), Radi-ology (R.L.), and Pathology (W.T.R.), Har-vard Medical School — both in Boston.

N Engl J Med 2020;383:2462-70.
DOI: 10.1056/NEJMcpc2027078
Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.

BỆNH CẢNH CASE BỆNH

Dr. Neil D. Fernandes: Một cậu bé 29 tháng tuổi đã được chuyển đến bệnh viện này vì co giật và hạ calcium máu.

Khoảng 2 tháng trước lần đánh giá hiện tại, bệnh nhân bị co giật do sốt liên quan đến một bệnh lý cấp tính do virus. Sau cơn co giật, mẹ cậu khai rằng dáng đi "lạch bạch" của cậu đã trở nên rõ rệt hơn. Hai tuần trước lần đánh giá hiện tại, bệnh nhân đã đến khám tại phòng khám chỉnh hình ở một bệnh viện khác. Khi thăm khám, cover up test - trong đó đầu xa của cẳng chân được che lại và sự thẳng hàng của đầu gần cẳng chân được so sánh với phần gần của đùi - cho kết quả âm tính, một kết quả phù hợp với vòng kiềng sinh lý của chân. Có dị dạng pes planus (bàn chân bẹt), tình trạng mà biến mất khi bệnh nhân không phải chịu sức nặng trên bàn chân, và có góc bàn chân đi tới hướng ra ngoài (dương) khi đi lại. Bà mẹ được khuyên rằng các phát hiện đối với dáng đi và sự phát triển cơ xương nằm trong giới hạn bình thường. Một ngày trước lần đánh giá hiện tại, người mẹ nhận thấy rằng chân của đứa trẻ “bị khóa lại” và biểu hiện “run” khi cậu bước qua bậc ngưỡng cửa.

Vào buổi sáng của lần đánh giá hiện tại, mẹ của bệnh nhân thấy rằng cậu bé đang thở rên khi ngủ, với mắt trợn ngược lên và tay cứng đờ và gập lại. Sau chưa đầy 1 phút, thở rên và các cử động ngừng lại và bệnh nhân bị nôn. Dịch vụ y tế cấp cứu đã được gọi, và bệnh nhân được chuyển đến khoa cấp cứu của một bệnh viện khác. Các dấu hiệu sinh tồn, tình trạng tâm thần và các phát hiện khi thăm khám thực thể được báo cáo là bình thường. Đánh giá cận lâm sàng thì đáng chú ý đối với nồng độ calcium trong máu là 5,0 mg/dL(1,25 mmol/L; khoảng tham chiếu, 8,5 đến 10,5 mg/ dL [2,12 đến 2,62 mmol/ L]). Calcium gluconate tiêm tĩnh mạch đã được dùng. Bệnh nhân được chuyển đến khoa cấp cứu của bệnh viện này, đến nơi là khoảng 18 giờ sau cơn co giật được ước đoán.

Tiền căn xa hơn được ghi nhận từ cha mẹ của bệnh nhân. Bệnh nhân đã được sinh đủ tháng và đã đạt các mốc phát triển so với tuổi của mình. Tiền căn của cậu bé đáng chú ý là bị viêm da cơ địa, đã được chẩn đoán khi cậu được 9 tuần tuổi,

cũng như nhiều dị ứng với môi trường và thực phẩm. Một năm trước đó, đánh giá của một bác sĩ dị ứng đã cho thấy nồng độ gia tăng của các xét nghiệm IgE đặc hiệu đối với các dị nguyên thực phẩm (sữa, hạt điều, hạt dẻ, lòng trắng trứng, hạnh nhân, đậu nành, đậu xanh, đậu xanh, đậu lăng, đậu phộng, và hạt mè) và các dị nguyên môi trường (chó, mèo và mạt bụi nhà), mặc dù bệnh nhân sau đó trải qua thử thức ăn đối với đậu phộng, các cây họ đậu, hạnh nhân và hạt mè một phòng khám dị ứng và không có triệu chứng. Không có dị ứng thuốc được ghi nhận nào. Bệnh nhân đã được chỉ định diphenhydramine, hydroxyzine, epinephrine, và betamethasone tại chỗ dùng khi cần. Cậu bé đã không đã nhận được bất kỳ mũi tiêm chủng định kỳ khi còn nhỏ nào vì cha mẹ cậu ấy từ chối.

Bệnh nhân sống với mẹ, ba, hai anh chị và chú chó ở New England. Mặc dù người mẹ ăn chay, nhưng thỉnh thoảng bà vẫn đưa thịt gà vào chế độ ăn "tự nhiên" và hữu cơ của bệnh nhân. Mẹ của bệnh nhân bị rối loạn ám ảnh cưỡng chế và lo âu, và ba của cậu ta mắc hội chứng dị ứng miệng và tiền căn bị dị dạng đầu gối vẹo vào trong khi còn nhỏ. Hai chị em ruột của bệnh nhân bị viêm da cơ địa, các dị ứng với môi trường và các dị ứng với thức ăn. Không có tiền căn gia đình về động kinh.

Khi khám thực thể, bệnh nhân biểu hiện ổn và tỉnh táo và tiếp xúc tốt. Nhiệt độ là 36,9 °C, chiều cao 83,5 cm (bách phân vị thứ 3 đối với tuổi của cậu ấy), và cân nặng 12,4 kg (bách phân vị thứ 24 đối với tuổi của cậu ấy). Huyết áp là 95/63 mm Hg, mạch 114 nhịp mỗi phút, nhịp thở 24 nhịp mỗi phút và độ bão hòa oxygen là 99% khi bệnh nhân đang thở khí phòng. Các co thắt xảy ra ở cánh tay và chân khi vận động thụ động. Dấu hiệu Chvostek (co thắt cơ mặt) không được khơi gợi sau khi chạm vào vùng của dây thần kinh mặt ở trước ống tai ngoài; Dấu hiệu Trousseau (co thắt cổ tay) không được khơi gợi sau khi dùng áp lực từ việc bơm căng máy đo huyết áp ở cánh tay. Sức cơ, khối cơ, trương lực cơ và các phản xạ gân sâu bình thường, cũng như phần còn lại của cuộc khám.

Nồng độ calcium trong máu là 5,6 mg /dL (1,40 mmol/ L), nồng độ calcium ion hóa là 0,88 mmol/ L (khoảng tham chiếu, 1,14 đến 1,30), và nồng độ alkaline phosphatase là 673 U/ L (khoảng tham chiếu, 142 đến 335). Các kết quả cận lâm sàng khác được thể hiện trong Bảng 1. Bệnh nhân được nhập đơn vị chăm sóc tích cực Nhi.

Một xét nghiệm chẩn đoán được thực hiện.

Table 1. Laboratory Data.*

Variable	Khoảng tham chiếu, Age-Adjusted†	Lúc nhập viện, ở BV này
Blood		
Sodium (mmol/liter)	135–145	140
Potassium (mmol/liter)	3.4–5.0	4.1
Chloride (mmol/liter)	98–108	104
Carbon dioxide (mmol/liter)	23–32	20
Anion gap (mmol/liter)	3–17	16
Urea nitrogen (mg/dl)	5–20	17
Creatinine (mg/dl)	0.30–1.00	0.25
Glucose (mg/dl)	70–110	106
Calcium (mg/dl)	8.5–10.5	5.6
Ionized calcium (mmol/liter)	1.14–1.30	0.88
Magnesium (mg/dl)	1.7–2.4	1.9
Phosphorus (mg/dl)	4.5–5.5	4.3
Alkaline phosphatase (U/liter)	142–335	673
Parathyroid hormone (pg/ml)	10–60	177
Urine		
Creatinine (mg/dl)	Not defined	46
Calcium (mg/dl)	Not defined	19.7
Phosphate (mg/dl)	Not defined	47.8

* To convert the values for urea nitrogen to millimoles per liter, multiply by 0.357. To convert the values for creatinine to micromoles per liter, multiply by 88.4. To convert the values for glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. To con-vert the values for calcium to millimoles per liter, multiply by 0.250. To convert the values for magnesium to millimoles per liter, multiply by 0.4114. To convert the values for phosphorus to millimoles per liter, multiply by 0.3229.

† Reference values are affected by many variables, including the patient popu- lation and the laboratory methods used. The ranges used at Massachusetts General Hospital are age-adjusted and for patients who do not have medical conditions that could affect the results. They may therefore not be appropriate for all patients.

CÁC ĐÁNH GIÁ HÌNH ẢNH HỌC

Dr. Ruth Lim: Các film chụp X quang đầu gối (Hình 1A và 1B) cho thấy các bất thường ảnh hưởng đến đầu gối một cách đối xứng. Xương thấu quang lan tỏa với phần vỏ mỏng; những đặc điểm gợi ý quá trình khử khoáng hóa (demineralization) toàn thể. Không gãy xương cấp tính hoặc đang lành được phát hiện. Các hành xương của đầu xa xương đùi và đầu gần xương chày có một đường viền rộng và loe ra ở hai bên; thêm vào đó, diện giữa của hành xương đầu gần xương chày cho thấy một đường viền nhô ra (chỗ được đánh dấu). Vùng calcium hóa tạm thời - vùng nằm giữa hành xương và sụn tăng trưởng sơ cấp thấu quang (sụn tiếp hợp), nơi mà các tế bào sụn chịu trách nhiệm cho sự phát triển theo chiều dọc của xương dài - bị sần sùi ở về bề mặt, với

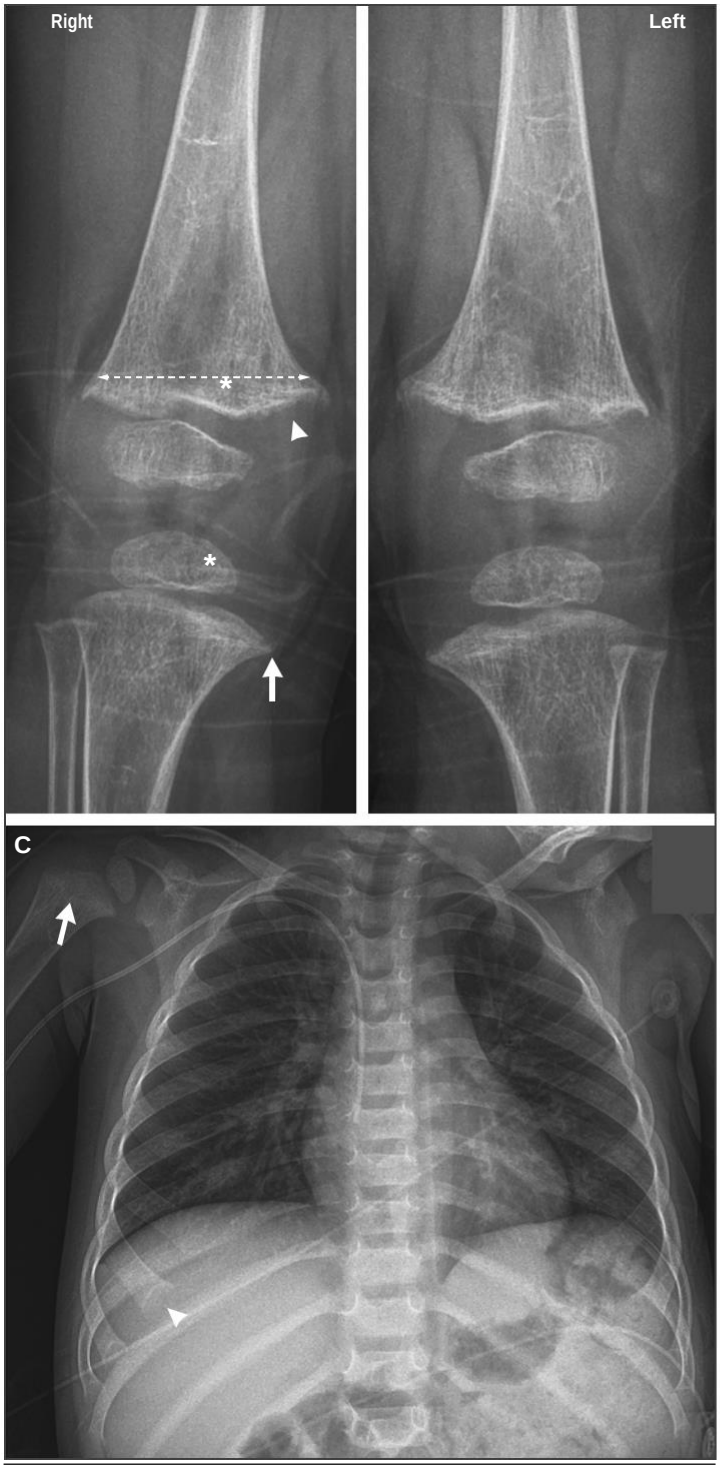


Figure 1. Imaging Studies.

Anteroposterior radiographs of the knees obtained during the current admission (Panels A and B) show generalized demineralization. The metaphyses throughout both knees show flaring (dashed arrow) and fraying and cupping (arrowhead). There is beaking of the medial aspect of the proximal tibial metaphyses (arrow). The radiolucent physes are widened (asterisks). (Abnormalities are marked on the image of the right knee only.) An anteroposterior radiograph of the chest obtained during a previous admission (Panel C) shows subtle flaring and cupping of the right proximal humeral metaphysis (arrow) and mild flaring of the anterior ends of the ribs (arrowhead). The imaging findings are characteristic of rickets, with manifestations seen along the metaphyseal side of the physis at the sites of most rapid bone growth (i.e., the knee, anterior ends of the ribs, wrist, proximal humerus, and distal tibia). Failure of mineralization leads to disorganized chondrocyte growth, and hypophosphatemia leads to impaired apoptosis of hypertrophic chondrocytes. The result is widening of the physis and fraying and cupping of the metaphysis. A peripherally inserted central catheter is also present.

các vùng khu trú lõm đáy chén (hình đĩa lõm). Các sụn tiếp hợp thấu quang bị rộng ra bất thường ở đầu xa xương đùi và đầu gần chày gần hai bên.

Vì những bất thường đã được quan sát trên film chụp X quang ở đầu gối, một film X quang ngực thẳng (Hình 1C) đã được cân nhắc để biết thêm thông tin. Có những phát hiện tinh vi, bao gồm sự sần sùi và lõm đáy chém ở hành xương ở đầu gần xương cánh tay phải và sần sùi nhẹ ở các đầu trước của xương sườn.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Dr. Yamini V. Virkud: Ở cậu bé 29 tháng tuổi này có tiền căn eczema và các dị ứng với môi trường và thực phẩm, một cơn co giật do sốt đã xảy ra 2 tháng trước lần nhập viện hiện tại. Kể từ cơn co giật này, gia đình đã nhận thấy những bất thường diễn tiến ở chân tay và dáng đi. Trên bệnh cảnh hiện tại, bệnh nhân có các dấu hiệu kích thích thần kinh cơ hay tetany, bao gồm khóa chân và run, ngoài co giật, các phát hiện đều phù hợp với hạ calcium máu đáng kể về mặt lâm sàng. Sự xuất hiện của tình trạng này được xác nhận bởi nồng độ calcium và calcium ion hóa thấp. Một câu hỏi chính yếu được nảy ra từ trường hợp này: Làm thế nào mà tình trạng hạ calcium máu nghiêm trọng như vậy lại xuất hiện ở cậu bé 29 tháng tuổi tương đối khỏe mạnh này?

HẠ CALCIUM MÁU

Chẩn đoán phân biệt hạ calcium máu có thể được phân chia thành theo các nguyên nhân làm nồng độ hormone PTH tăng và các nguyên nhân làm nồng độ hormone PTH giảm. Sự bài tiết PTH điều hòa nồng độ calcium và được kích thích bởi nồng độ calcium máu thấp. PTH

tác động trên xương bằng cách kích hoạt sự giải phóng calcium và phosphate và tác động trên thận bằng cách kích hoạt sự tái hấp thu calcium và bài tiết phosphate. Nó cũng kích hoạt sự sản xuất 1,25-dihydroxyvitamin D ở thận, làm tăng hấp thu calcium và phosphate ở ruột. Khi nồng độ calcium máu tăng lên, sự sản xuất PTH bị kiềm hãm lại. Do đó, phản ứng cân bằng nội môi thích hợp lại với hạ calcium máu là cường cận giáp thứ phát do các phản ứng bù trừ của trục calcium-PTH-vitamin D.

HẠ CALCIUM MÁU VÀ NỒNG ĐỘ PTH THẤP

Nguyên nhân của hạ calci máu trong hoàn cảnh nhược cận giáp có thể được chia thành các nguyên nhân bẩm sinh và mắc phải. Nguyên nhân bẩm sinh nguyên phát bao gồm các rối loạn di truyền dẫn đến sự tổng hợp PTH bất thường, chẳng hạn như suy tuyến cận giáp gia đình đơn độc, hội chứng mất đoạn 22q11.2 (hội chứng DiGeorge), hoặc một số rối loạn ở ty thể. Các nguyên nhân mắc phải bao gồm nhiễm trùng (như là, nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người), các rối loạn tự miễn (như hội chứng đa hạch tự miễn type 1), sự phá hủy tuyến cận giáp sau phẫu thuật hoặc xạ trị và các nguyên nhân do thâm nhiễm (như là ung thư, u hạt, amyloidosis, sarcoidosis, hoặc sự lắng đọng sắt hoặc đồng). Ở bệnh nhân này, nồng độ PTH tăng cao, do đó những nguyên nhân gây hạ calcium máu này có thể được loại trừ.

HẠ CALCIUM MÁU VÀ NỒNG ĐỘ PTH CAO

Các nguyên nhân của hạ calcium máu trong hoàn cảnh cường cận giáp có thể được chia thành những nguyên nhân liên quan đến kháng PTH, những nguyên nhân liên quan đến thất thoát calcium và những nguyên nhân liên quan đến việc nhập vào hoặc hấp thụ calcium kém. Kháng PTH có thể là do đề kháng ở cơ quan đích với PTH (giả nhược cận giáp), nhầm lẫn các đột biến với PTH mà làm ảnh hưởng đến chức năng của nó, hoặc hạ magnesium máu. Sự mất bài xuất phosphorus ở thận qua trung gian PTH dẫn đến nồng độ phosphorus tăng lên; mức phosphorus giảm nhẹ của bệnh nhân này và mức magesium bình thường loại trừ khả năng kháng PTH.

Mất calcium có thể do rất nhiều nguyên nhân cấp và mạn tính. Các bệnh lý cấp tính như nhiễm trùng huyết, viêm tụy, hội chứng ly giải khối u và kiềm hô hấp có thể dẫn đến nồng độ calcium ion hóa thấp nhưng thường sẽ không ảnh hưởng đến nồng độ calcium toàn phần. Nguyên nhân mạn tính của mất calcium bao gồm bệnh thận, tăng phosphate máu, và các di căn của tạo cốt bào. Đã ghi nhận bệnh nhân này có nồng độ phosphorus thấp và không có tiền căn củng cố chẩn đoán, mất calcium là không đủ để giải thích bệnh cảnh của cậu bé.

Nhập vào hoặc hấp thu calcium kém có thể giải thích tình trạng hạ calcium máu của bệnh nhân này. Nguyên nhân phổ biến của sự nhập vào và kiểm soát calcium kém của cân bằng nội môi calcium là thiếu hụt hoặc kháng vitamin D. Chẩn đoán thiếu vitamin D và bệnh còi xương liên quan đến vitamin D là hoàn hảo với các dấu hiệu và bất thường về chi thể của bệnh nhân và với sự xuất hiện của hạ calcium máu và co giật. Cậu ấy cũng tăng trưởng kém, nồng độ PTH cao, nồng độ phosphorus thấp, và nồng độ alkaline phosphatase cao, những phát hiện này đều phù hợp với sự thiếu vitamin D.

THIẾU VITAMIN D

Thiếu vitamin D có thể được chia thành các nguyên nhân do gene, trước sinh hoặc chu sinh, và thời thơ ấu. Các rối loạn về gene làm thay đổi quá trình chuyển hóa vitamin D bao gồm thiếu hụt các enzyme (25-hydroxylase hoặc 1α-hydroxylase) và các khiếm khuyết ở vitamin D receptor, gây ra kháng vitamin D; tuy nhiên, những rối loạn này dường như không có khả năng xảy ra, do không có trong tiền căn gia đình. Các nguyên nhân trước sinh và chu sinh bao gồm thiếu vitamin D ở mẹ, sinh non và cho con bú hoàn toàn bằng sữa mẹ mà không bổ sung thêm vitamin D, nhưng tiền căn ở bệnh nhân này không ủng hộ cho những khả năng này. Các nguyên nhân từ thời thơ ấu bao gồm béo phì, kém hấp thu và ít tiếp xúc với ánh nắng mặt trời cũng như lượng dinh dưỡng nhập vào giảm, đây dường như là lời giải thích phù hợp nhất trong trường hợp của bệnh nhân này. Cậu ta bị dị ứng nhiều thực phẩm qua trung gian bởi IgE, bao gồm dị ứng với sữa bò và trứng, dẫn đến chế độ ăn uống bị hạn chế một cách nghiêm trọng. Được kết hợp với chế độ ăn chay chủ yếu, những hạn chế này làm mất tất cả các nguồn vitamin D (cá, trứng và sữa tăng cường). Một chế độ ăn cho trẻ biếng ăn thông thường, có thể không chứa các nguồn calcium không có nguồn gốc từ sữa động vật (đậu và thực vật có lá xanh), do đó làm trầm trọng thêm tình trạng hấp thu calcium kém do thiếu vitamin D. Tôi nghĩ rằng chẩn đoán có khả năng nhất trong trường hợp này là thiếu vitamin D do dinh dưỡng kém liên quan đến dị ứng và kiêng khem thực phẩm. Để đưa ra chẩn đoán này, tôi sẽ thực hiện định mức nồng độ 25-hydroxyvitamin D.

CHẨN ĐOÁN CỦA DR. YAMINI V. VIRKUD

Thiếu vitamin D do dinh dưỡng kém liên quan đến dị ứng và kiêng khem thực phẩm.

Table 2. Các xét nghiệm chẩn đoán.*

Variable	Reference Range, Age-Adjusted†	Lúc nhập viện	Ngày NV thứ 7	Ngày NV thứ 12
Calcium (mg/dl)	8.5–10.5	5.6↓	9.0	9.9
Ionized calcium (mmol/liter)	1.14–1.30	0.88↓	1.20	1.27
Phosphorus (mg/dl)	4.5–5.5	4.3↓	4.6	4.9
Alkaline phosphatase (U/liter)	142–335	673↑	566↑	429↑
Parathyroid hormone, intact (pg/ml)	10–60	177↑	135↑	94↑
25-Hydroxyvitamin D (ng/ml)	20–80	4↓	10↓	15↓
1,25-Dihydroxyvitamin D (pg/ml)	24–86	16↓	316↑	—

* To convert the values for calcium to millimoles per liter, multiply by 0.250. To convert the values for phosphorus to milli- moles per liter, multiply by 0.3229. To convert the values for 25-hydroxyvitamin D to nanomoles per liter, multiply by 2.496.

† Reference values are affected by many variables, including the patient population and the laboratory methods used. The ranges used at Massachusetts General Hospital are age-adjusted and for patients who do not have medical conditions that could affect the results. They may therefore not be appropriate for all patients.

BÀN LUẬN BỆNH HỌC

Dr. William T. Rothwell: Xét nghiệm chẩn đoán case này là nồng độ 25-hydroxyvitamin D thấp đáng kể với 4 ng/ mL (10 nmol/ L; khoảng bình thường đã hiệu chỉnh theo tuổi, 20 đến 80 ng/ mL [50 đến 200 nmol/ L]). Thiếu vitamin D hoàn toàn phù hợp với tất cả các kết quả được ghi nhận ở Bảng 2.

Vitamin D dạng hoạt động làm tăng hấp thu calcium ở ruột, tăng giải phóng calcium ra khỏi xương và giảm bài xuất calcium qua nước tiểu. Nó cũng đóng vai trò như một chất điều hòa âm tính đối với PTH. Do đó, nếu có đủ cơ chất vitamin D ở bệnh nhân này, 25-hydroxyvitamin D và 1,25-dihydroxyvitamin D sẽ được tổng hợp một cách thích hợp, calcium sẽ có nguồn gốc từ xương và chế độ ăn uống, sự bài tiết phosphate trong nước tiểu sẽ giảm, và nồng độ PTH và alkaline phosphatase sẽ ở mức bình thường.

Mặc dù 1,25-dihydroxyvitamin D là dạng hoạt động của hormone, 25-hydroxyvitamin D nên được đo lường nếu thiếu vitamin D được nghĩ đến. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D máu phản ánh lượng nhập và hoạt động của vitamin D; thời gian bán thải của 25-hydroxyvitamin D là 2 đến 3 tuần, so với thời gian bán thải là 4 đến 6 giờ của 1,25-dihydroxyvitamin D. Tuy nhiên, nồng độ 1,25--dihydroxyvitamin D có thể dao động phụ thuộc vào nồng độ vitamin D, calcium, phosphorus, và PTH của bệnh nhân. Ví dụ, nồng độ 1,25-dihydroxyvitamin D ở bệnh nhân này là giảm lúc đầu. Bảy ngày sau khi bù đủ vitamin D được bắt đầu, nồng độ 1,25-dihydroxyvitamin D cao. Phát hiện này có thể bị hiểu nhầm là bệnh nhân đang dư thừa vitamin D, trong khi thực tế là cậu ta vẫn còn thiếu. Thay vào đó, định mức 1,25-dihydroxyvitamin D có thể hữu ích cho chẩn đoán còi xương do gene hoặc trong bối cảnh suy thận mạn tính, tăng calcium máu hoặc tăng calcium niệu không rõ nguyên nhân.

CHẨN ĐOÁN BỆNH HỌC

Thiếu vitamin D.

BÀN LUẬN KIỂM SOÁT

Dr. Deborah M. Mitchell: Bệnh còi xương do dinh dưỡng thường được coi như một chứng tích lịch sử - việc tìm ra vitamin D và việc thực hiện các chiến lược bổ sung và tăng cường thực phẩm ở đầu thế kỷ 20 đã giảm mạnh tỷ lệ bệnh lưu hành, đặc biệt là ở các trung tâm đô thị. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc mới thiếu vitamin D dường như đang tăng lên trong các nước thu nhập cao, và tỷ lệ lưu hành ở mức cao đối với các nước thu nhập thấp và trung bình. Trong một cuộc khảo sát tìm kiếm case vào năm 2015 của các bác sĩ nhi khoa Canada, các yếu tố nguy cơ đối với còi xương do dinh dưỡng bao gồm đặc điểm nhân khẩu học (nhập cư gần đây), đặc điểm sinh lý (hàm lượng melanin ở da, dị ứng thực phẩm, thách thức khi cho ăn liên quan đến sinh non, chậm phát triển và thiếu vitamin D ở mẹ), và các khía cạnh của chế độ ăn uống (thiếu bổ sung vitamin D và kiêng khem chế độ ăn) và hành vi (thiếu tiếp xúc với ánh nắng mặt trời). Cần lưu ý, bệnh nhân này có ba trong số các yếu tố nguy cơ này (dị ứng thực phẩm,

thiếu bổ sung vitamin D, và kiêng khem chế độ ăn).

Bệnh nhân bị hạ calcium máu rõ rệt bị biến chứng bởi các triệu chứng nghiêm trọng (co giật hay tetany) được nhận calcium đường tĩnh mạch để phục hồi nhanh chóng calcium máu bình thường. Thật không may, có rất ít bằng chứng từ các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng để hướng dẫn việc bổ sung dự trữ vitamin D sau đó. Năm 2016, một ủy ban quốc tế đã phát triển các khuyến nghị về phòng ngừa và kiểm soát bệnh còi xương do dinh dưỡng; liều lượng và thời gian của liệu trình được nêu trong Bảng 3. Ủy ban đề xuất một chiến lược dùng liều mỗi ngày để giảm thiểu nguy cơ tăng calcium máu nhưng cũng nhận ra rằng một liều cao duy nhất có thể khả thi hơn ở một số hoàn cảnh và do đó cũng đưa ra các khuyến nghị về liều lượng cho chiến lược này. Vitamin D2 (ergocalciferol) và vitamin D3 (cholecalciferol) có hiệu quả tương tự khi dùng liều hàng ngày; một số bằng chứng cho thấy rằng vitamin D3 có hiệu quả hơn vitamin D2 khi được dùng liều hằng ngày. Ngoài ra, bổ sung đầy đủ canxi, thông qua chế độ ăn uống hoặc bổ sung calcium, là cần thiết để hỗ trợ tái khoáng hóa xương. Các các khuyến các hiện tại đề xuất liều ít nhất 500 mg calcium mỗi ngày, mặc dù một thử nghiệm cho thấy liều 1000 mg mỗi ngày thúc đẩy việc hồi phục ở bệnh còi xương nhanh chóng hơn. Bổ sung calcium đầy đủ cũng cần thiết để ngăn chặn hội chứng xương đói (hungry bone syndrome), một tình trạng mà khi đó hạ calcium máu trở nên tệ hơn một cách nghịch lý sau khi bắt đầu điều trị bằng vitamin D. Điều kiện này là được cho là do sự nhập vào nhanh chóng của xương bị khử khoáng chất và việc kiểm soát có thể yêu cầu liều calcium rất cao, cũng như các liều điều trị không thường xuyên của calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D), dạng hoạt động của vitamin D.

Đáp ứng với điều trị có thể được theo dõi bằng cách đo nồng độ calcium, photphate trong máu, 25-hydroxyvitamin D, PTH, và alkaline phosphatase và tỉ số calcium: creatinin niệu xấp xỉ 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị và định kỳ hằng tháng cho đến khi giải quyết các bất thường cận lâm sàng. Ở hầu hết trẻ em bị còi xương do dinh dưỡng, giá trị cận lâm sàng thường sẽ bình thường hóa và film chụp X quang sẽ cho thấy sự lành đáng kể sau 3 tháng điều trị đầy đủ, mặc dù một số bệnh nhân có thể yêu cầu việc điều trị tiếp tục. Dự phòng thứ phát tiếp tục với liều duy trì hàng ngày của vitamin D (như trong Bảng 3) và sau đó tiếp tục cung cấp ít nhất 500 mg calcium mỗi ngày nên bắt đầu và tiếp tục vô thời hạn.

Table 3. Liều điều trị Vitamin D.*

Age	Liều Mỗi ngày, 90 ngày	Liều đơn	Liều duy trì
		international units	
<3 mo	2000	NA	400
3 to 12 mo	2000	50,000	400
>12 mo to 12 yr	3000–6000	150,000	600
>12 yr	6000	300,000	600

* Adapted from Munns et al.[14] NA denotes not applicable.

BÀN VỀ DỊ ỨNG THỨC ĂN

CÁC RỦI RO CỦA KIÊNG THỨC ĂN

Dr. Virkud: Kiêng thức ăn thường được coi là một can thiệp lành tính, nhưng trường hợp này cho thấy là ngay cả việc hạn chế thực phẩm cần thiết trên phương diện y học cũng có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng. Đối với những bệnh nhân bị dị ứng thực phẩm qua trung gian IgE đã xác định, việc kiêng thực phẩm là cần thiết về mặt y học nhưng vẫn có những bệnh cần theo dõi. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận sự giảm tăng trưởng cả về cân nặng và chiều cao ở những bệnh nhân bị dị ứng thực phẩm qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE, và nghiên cứu lớn nhất cho thấy trẻ bị dị ứng sữa thì đặc biệt dễ sụt cân.

Chế độ ăn hạn chế của trẻ bị dị ứng phực phẩm không chỉ ảnh hưởng đến sự tăng trưởng mà còn có thể dẫn đến thiếu hụt dinh dưỡng đặc hiệu. Ở bệnh nhân này, sự kết hợp giữa hạn chế thực phẩm và chế độ ăn chay đã dẫn đến mất tất cả các nguồn vitamin D và calcium chính. Những thiếu hụt vi chất dinh dưỡng khác đã được báo cáo ở trẻ em bị hạn chế thực phẩm bao gồm thiếu iodine, axit béo như n – 3 và n – 6 (còn được gọi lần lượt là omega-3 và omega-6), vitamin A, kẽm và các vitamin B (Hình 2). Trẻ em bị dị ứng thực phẩm cũng có thể kén ăn, vì vậy một khi các chất gây dị ứng phổ biến như sữa, trứng, các loại hạt hoặc hải sản bị loại bỏ khỏi chế độ ăn, nguy cơ thiếu hụt dinh dưỡng sẽ tăng lên đáng kể. Phụ huynh có thể cần thêm sự trợ giúp từ các chuyên gia dinh dưỡng, những người có thể đưa ra các chiến lược để kết hợp thực phẩm giàu dinh dưỡng vào chế độ ăn.

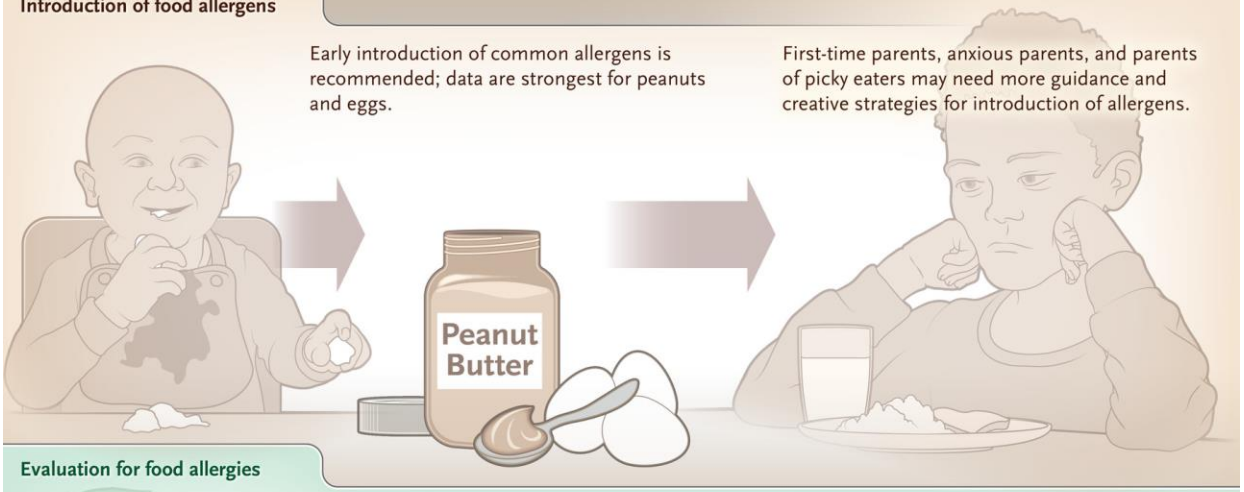
TRÁNH CHẨN ĐOÁN NHẦM DỊ ỨNG THỰC PHẨM

Tỉ lệ lưu hành và nhập viện của các dị ứng qua trung gian IgE đối với phản vệ do thức ăn đã tăng lên trong nhiều thập kỉ qua, nhưng các ước tính chính xác đối với tỉ lệ lưu hành bị sai lệch do chẩn đoán nhầm dị ứng thực phẩm.

Introduction of food allergens

Early introduction of common allergens is recommended; data are strongest for peanuts and eggs.

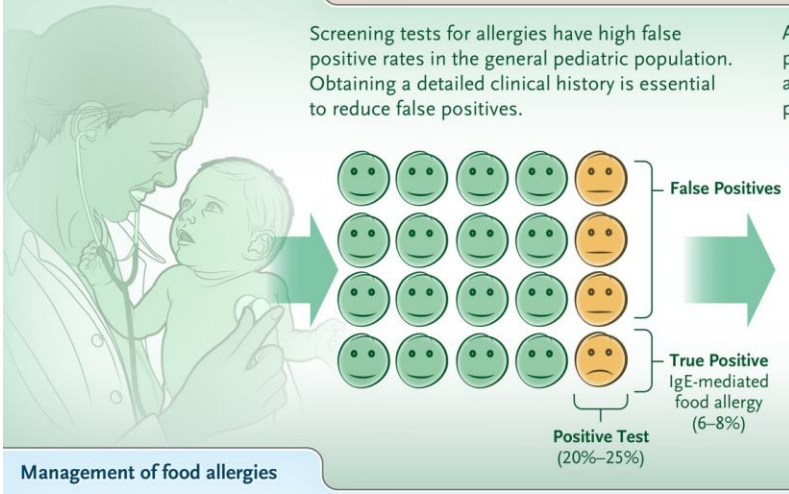
First-time parents, anxious parents, and parents of picky eaters may need more guidance and creative strategies for introduction of allergens.

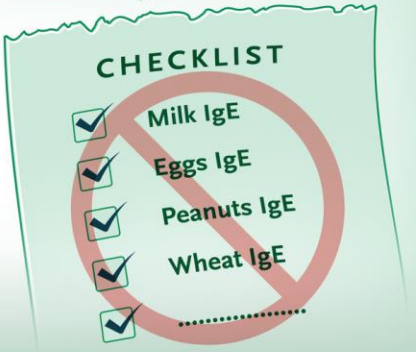


Evaluation for food allergies

Screening tests for allergies have high false positive rates in the general pediatric population. Obtaining a detailed clinical history is essential to reduce false positives.

Avoid allergen panels; conduct testing only if the patient has a history of an allergic reaction with a clear food trigger. When in doubt, refer the patient to an allergist.



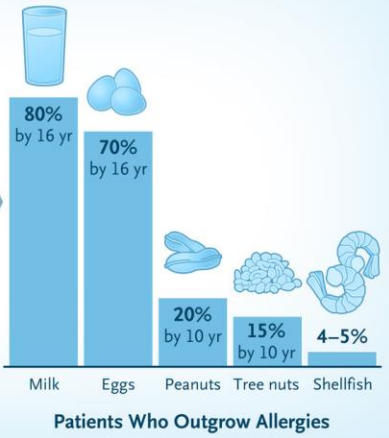


Management of food allergies

Evaluate the patient's growth and diet. If there are concerns, refer the patient to a dietitian.

Encourage regular visits to an allergist to assess for outgrown allergies.

Nutrient	Milk	Eggs	Nuts and seeds	Fish	Other sources
Vitamin D	✓	✓		✓	
Calcium	✓				Beans and green leafy vegetables
Iodine	✓				Meat, poultry, fruits, vegetables, and table salt
N–3 and N–6 Fatty Acids	✓	✓	✓	✓	Poultry and whole grains
Vitamin A	✓	✓			Liver, kidney, sweet potatoes, and carrots
Zinc	✓	✓	✓		Oysters, liver, beef, chicken, and rice
B Vitamins	✓	✓		✓	Meat



Công cụ chẩn đoán chính xác nhất là thử thức ăn đường miệng, khi đó bệnh nhân bị dị ứng thực phẩm được cho ăn với liều lượng tăng dần chất gây dị ứng bị nghi ngờ. Tuy nhiên, quy trình này tốn thời gian và nguồn lực và có nguy cơ gây ra các phản ứng dị ứng, và do đó, việc chẩn đoán dị ứng thực phẩm thường dựa vào bệnh sử lâm sàng, test lẩy da và xét nghiệm IgE máu đặc hiệu với dị ứng nguyên. Các test lâm sàng và cận lâm sàng bị hạn chế nghiêm trọng bởi độ đặc hiệu kém.

Trung bình, test lẩy da có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn xét nghiệm IgE đặc hiệu với dị ứng nguyên; Đối với cả hai test này, độ nhạy nhìn chung dao động từ 55 đến 96% và độ đặc hiệu dao động từ 38 đến 73%, tùy thuộc vào dị ứng nguyên được thử. Tuy nhiên, trên cơ sở nghiên cứu các mẫu thu được từ dân số trẻ em nói chung từ Third National Health and Nutrition Examination Survey, khoảng 20 đến 25% trẻ em có xét nghiệm máu IgE đặc hiệu với dị ứng thực phẩm dương tính, mặc dù tỷ lệ lưu hành thực sự của dị ứng thực phẩm qua trung gian IgE dường như là ở gần 6 đến 8%. Điều này dẫn đến mức dương tính giả cao liên quan đến việc sử dụng xét nghiệm IgE đặc hiệu với dị ứng nguyên để sàng lọc dân số chung (Hình 2).

Trong trường hợp này, sự hiện diện của các test dương tính đặc hiệu đối với sữa, trứng, hạt cây, đậu phộng và cây họ đậu, sau đó là việc tái hòa nhập thành công một số loại thực phẩm này, là một ví dụ điển hình về những hạn chế của xét nghiệm chẩn đoán trong các trường hợp dị ứng. Một phương pháp quan trọng để giảm chẩn đoán nhầm dị ứng thực phẩm là tránh sử dụng bừa bãi xét nghiệm IgE máu để sàng lọc dị ứng thực phẩm. Các bảng IgE đặc hiệu với dị ứng nguyên có vấn đề thật sự, vì chúng thường phát hiện dương tính giả và dẫn đến việc tránh thực phẩm không cần thiết. Sau khi đã có bệnh sử lâm sàng kỹ càng về phản ứng dị ứng đã đạt được, có thể sử dụng test IgE và lẩy da như xét nghiệm xác nhận lại, chỉ nhắm vào các chất gây dị ứng thực phẩm bị nghi ngờ là nguyên nhân gây ra phản ứng. Với thời gian cần thiết để có một cuộc hẹn với bác sĩ dị ứng với tư cách là một bệnh nhân mới, để trải qua tất cả các xét nghiệm sàng lọc cần thiết, và sau đó để lên được đầu danh sách chờ của thử thực phẩm (food challenge) đường miệng, có thể tốn đến một năm để một test IgE dương tính giả được giải quyết. Trong thời gian này, bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện thiếu hụt dinh dưỡng, cũng như lo lắng về dị ứng thực phẩm, và thực ra là thậm chí có thể có nguy cơ xuất hiện một loại dị ứng thực phẩm mới.

Một phương pháp khác để giảm tỷ lệ lưu hành dị ứng thực phẩm bao gồm theo dõi chặt chẽ cùng một bác sĩ chuyên khoa dị ứng để xác định các dị ứng bộc phát. Tỷ lệ dị ứng bộc phát cao nhất đối với sữa và trứng (lần lượt là khoảng 70% và 80%) và thấp hơn đối với các loại hạt và hải sản (Hình 2) . Để theo dõi khả năng xuất hiện dị ứng bộc phát, các nhà dị ứng tiến hành test lẩy da lặp lại và IgE. Trên cơ sở kết quả, các bác sĩ chuyên khoa dị ứng hướng dẫn tái hòa nhập thực phẩm, bằng cách thử thức ăn đường miệng tại phòng khám hoặc hướng dẫn tại nhà. Nhiều bệnh nhân mà bị bộc phát có lo lắng về việc tái hòa nhập thực phẩm, và các bác sĩ dị ứng và tâm lý học chuyên về dị ứng thực phẩm có thể giúp hướng dẫn quá trình này. Đối với những bệnh nhân bị dị ứng thực phẩm, việc theo dõi hàng năm cùng bác sĩ chuyên khoa dị ứng là cần thiết để tái hòa nhập thực phẩm càng sớm càng tốt nhằm giảm thiểu những rủi ro tiềm ẩn liên quan đến chế độ ăn hạn chế không cần thiết..

Bác sĩ nhi khoa và bác sĩ chuyên khoa dị ứng có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc giảm thiểu rủi ro bằng cách khuyến khích việc đưa dị ứng nguyên vào cơ thể sớm để giảm nguy cơ hình thành dị ứng, bằng cách tránh thực hiện các xét nghiệm IgE tầm soát mà thường cho kết quả dương tính giả, bằng cách theo dõi chặt chẽ những bệnh nhân có chế độ ăn hạn chế để đảm bảo họ đang bổ sung thêm để tránh thiếu hụt vi chất dinh dưỡng, và bằng cách theo dõi bệnh nhân thường xuyên để chắc chắn mọi chẩn đoán dị ứng thực phẩm bộc phát. Các nhà dinh dưỡng học và tâm lý học chuyên về dị ứng thực phẩm có thể là những người vô giá trong việc hỗ trợ những nỗ lực này. Cuối cùng, tất cả các bác sĩ lâm sàng có thể đóng một vai trò trong việc giảm thiểu những quan niệm sai lầm và lo sợ của phụ huynh về dị ứng thực phẩm thường dẫn đến việc trẻ sơ sinh việc hòa nhập thức ăn bị chậm trễ và bằng cách khuyến khích các gia đình liên hệ với bác sĩ nhi khoa và bác sĩ dị ứng để được hướng dẫn.

THEO DÕI

Dr. Fernandes: Calcium gluconate đường tiêm tĩnh mạch được dùng cho đến khi nồng độ calcium ion hóa hơn 1 mmol/ L, và bệnh nhân cũng được nhận thêm calcium đường uống. Chúng tôi gặp khó khăn trong việc duy trì mức canxi ion hóa ở mức hơn 1 mmol/L trong thời gian kéo dài, vì vậy việc truyền calcium liên tục được thực hiện trong 7 ngày. Đối với chẩn đoán nền về thiếu vitamin D, cậu ta đã được chỉ định vitamin D với liều 50.000 IU vào ngày đầu tiên, tiếp theo là 1000 IU mỗi ngày,

cũng như calcium nguyên tố ở liều 300 mg ba lần mỗi ngày. Cuối cùng, bệnh nhân đã được xuất viện trong nhận calcium cacbonate và vitamin D. Tại thời điểm xuất viện, nồng độ calcium là 9,4 mg/ dL (2,35 mmol/ L), nồng độ calcium ion hóa là 1,25 mmol / L, nồng độ alkaline phosphatase là 429 U/ L, và nồng độ PTH là 94 pg/ mL. Tại lần khám gần đây nhất tại phòng khám nội tiết, bệnh nhân đã tiến triển tốt và các giá trị xét nghiệm đã bình thường trở lại. Lúc 3 tuổi 11 tháng, chiều cao của cậu ta ở bách phân vị thứ 19 và cân nặng ở bách phân vị thứ 69. Cậu ta đã có vượt qua các kết quả thử thực phẩm đối với một số dị ứng nguyên được thực hiện ở cơ sở, nhưng nhập vào sữa, trứng và nhiều loại hạt cây của cậu ta vẫn tiếp tục được hạn chế.

CHẨN ĐOÁN CUỐI CÙNG

Thiếu vitamin .

This case was presented at the “Pediatrics Primary Care” postgraduate course.

Dr. Mitchell reports receiving consulting fees from Chugai and Amolyt; and Dr. Rothwell, being cofounder and owning shares in Surmount and holding pending patent US20180339065A1 on intrathecal administration of adeno-associated viral vectors for gene therapy in neurodegenerative diseases and pending patent US20170043035A1 on methods and compositions for treating metastatic breast cancer and other cancers in the brain with adeno -associated viral vectors for gene therapy, previously licensed to Biogen, for which royalties were previously received. No other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank Dr. Anand Dighe for his review of the pathological discussion.

REFERENCES

1. Chang CY, Rosenthal DI, Mitchell DM, Handa A, Kattapuram SV, Ambrose JH. Imaging findings of metabolic bone disease. Radiographics 2016;36:1871-87.

2. Cooper MS, Gittoes NJL. Diagnosis and management of hypocalcaemia. BMJ 2008;336:1298-302.

3. Root A. Disorders of mineral homeostasis in children and adolescents. Oncohema Key 2014 (https://oncohemakey .com/disorders-of-mineral-homeostasis-in -children-and-adolescents/).

4. Underland L, Markowitz M, Gensure R. Calcium and phosphate hormones: vitamin D, parathyroid hormone, and fibroblast growth factor 23. Pediatr Rev 2020; 41:3-11.

5. Nelson textbook of pediatrics. 21st ed. New York:Elsevier, 2020 (https://www.us-.elsevierhealth.com/nelson-textbook-of -pediatrics-2-volume-set-9780323529501 .html).

6. Rajah J, Thandrayen K, Pettifor JM. Clinical practice: diagnostic approach to the rachitic child. Eur J Pediatr 2011;170: 1089-96.

7. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommenda-tions. Pediatrics 2008;122:398-417.

8. Case Records of the Massachusetts General Hospital (Case 3-2009). N Engl J Med 2009;360:398-407.

9. Wheeler BJ, Snoddy AME, Munns C, Simm P, Siafarikas A, Jefferies C. A brief history of nutritional rickets. Front Endocrinol (Lausanne) 2019;10:795.

10. Thacher TD, Fischer PR, Tebben PJ, et al. Increasing incidence of nutritional rickets: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Mayo Clin Proc 2013;88:176-83.

11. Högberg U, Winbo J, Fellman V. Population-based register study of children born in Sweden from 1997 to 2014 showed an increase in rickets during infancy. Acta Paediatr 2019;108:2034-40.

12. Thacher TD, Fischer PR, Strand MA, Pettifor JM. Nutritional rickets around the world: causes and future directions. Ann Trop Paediatr 2006;26:1-16.

13. Canadian Paediatric Surveillance Program (CPSP). Vitamin D deficiency rickets. 2015 (https://www.cpsp.cps.ca/uploads/surveys/vitamin-d-deficiency-rickets-survey -results.pdf).

14. Munns CF, Shaw N, Kiely M, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. J Clin Endocrinol Metab 2016;101: 394-415.

15. Tripkovic L, Lambert H, Hart K, et al. Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis. Am J Clin Nutr 2012;95:1357-64.

16. Thacher TD, Smith L, Fischer PR, Isichei CO, Cha SS, Pettifor JM. Optimal dose of calcium for treatment of nutritional rickets: a randomized controlled trial. J Bone Miner Res 2016;31:2024-31.

17. Thirunagari R, Taha D. SAT-275 “nutritional rickets: still a problem in the 21st century.” J Endocr Soc 2019;3:Suppl 1 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6551936/).

18. Lambert AS, Linglart A. Hypocalcaemic and hypophosphatemic rickets. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2018;32: 455-76.

19. Mehta H, Ramesh M, Feuille E, Groetch M, Wang J. Growth comparison in children with and without food allergies in 2 different demographic populations. J Pediatr 2014;165:842-8.

20. Meyer R. Nutritional disorders resulting from food allergy in children. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:689-704.

21. Shaker M, Venter C. The ins and outs of managing avoidance diets for food allergies. Curr Opin Pediatr 2016;28:567-72.

22. Institute of Medicine. Dietary reference intakes: the essential guide to nutrient requirements. 2006 (https://www.nap-.edu/catalog/11537/dietary-reference -intakes-the-essential-guide-to-nutrient -requirements).

23. Tang MLK, Mullins RJ. Food allergy: is prevalence increasing? Intern Med J 2017; 47:256-61.

24. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol 2018;141:41-58.

25. McGowan EC, Peng RD, Salo PM, Zeldin DC, Keet CA. Changes in food-specific IgE over time in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). J Allergy Clin Immunol Pract 2016;4:713-20.

26. McGowan EC, Keet CA. Prevalence of self-reported food allergy in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2010. J Allergy Clin Immunol 2013;132:1216.e5-1219.e5.

27. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics 2011;128(1): e9-e17.

28. Longo G, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. Lancet 2013;382:1656-64. .

29. Polloni L, Ferruzza E, Ronconi L, et al. Assessment of children’s nutritional attitudes before oral food challenges to identify patients at risk of food reintroduction failure: a prospective study. Allergy 2017; 72:731-6.

Copyright © 2020 Massachusetts Medical Society.