

ĐÁI THÁO NHẠT (E23.2)

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

- Tiểu nhiều (đa niệu) được định nghĩa khi lượng nước tiểu > 5ml/kg/h hoặc > 2 lít/m²da/24h hoặc > 50ml/kg/24h.

2. Sinh lý bệnh và nguyên nhân

- Đái tháo nhạt (Diabetes insipidus: DI) là một rối loạn nội tiết biểu hiện bởi uống nhiều, tiểu nhiều do sự thiếu hụt tổng hợp và bài tiết ADH ở hạ đồi và thùy sau tuyến yên (đái tháo nhạt trung ương: Central diabetes insipidus - CDI), hoặc do sự kém nhạy cảm của các thụ thể với ADH tại ống thận (đái tháo nhạt do thận: Nephrogenic diabetes insipidus - NDI), hoặc do tâm lý còn gọi là chứng uống nhiều nguyên phát.
- Đái tháo nhạt trung ương
 - + Bẩm sinh: hội chứng Wofram (DIDMOAD = Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic atropy, Deafness), thiếu sản tuyến yên, đột biến gen tổng hợp ADH.
 - + Mặc phải: chấn thương hay phẫu thuật sọ não, các bệnh lý viêm não, viêm màng não, lao màng não, u não, Histiocytosis, giang mai, toxoplasmosis, sarcoidose, u hạt Wegener, nhiễm CMV.
 - + Vô căn: 10%.
- Đái tháo nhạt do thận
 - + Bẩm sinh: đột biến gen AVPR2 mã hóa ADH receptor V2, đột biến gen tổng hợp AQP2
 - + Mặc phải: do thuốc (lợi tiểu quai, Diphenhydantoin, Reserpin, Ciplastin, Rifampin, Ethanol, Lithium, Amphotericin B, alpha-interferon, Mannitol), tăng calci máu (>2.75 mmol/L), hạ kali máu (< 3 mmol/L), giảm khả năng cô đặc: suy thận mạn, thận đa nang...

Bảng tóm tắt nguyên nhân di truyền của Đái tháo nhạt

Type	Kiểu di truyền	Di truyền	Tuổi khởi phát
Trung ương	Trội, NST thường	Prepro-AVP2 gen	> 1 tuổi
Trung ương	Lặn, NST thường	Mitochondrial deletion 4p16	< 1 tuổi
Do thận	Lặn, NST X	Đột biến gen AVPR2	< 1 tuần tuổi
Do thận	Trội/lặn, NSX thường	Đột biến gen AQP2	< 1 tuần tuổi

II. LÂM SÀNG

1. Triệu chứng cơ năng tiểu nhiều, tiểu dầm, khát nước, đòi uống liên tục, thích uống nước hơn uống sữa, sụt cân, chậm lớn, sốt kéo dài, táo bón.
2. Triệu chứng thực thể:
 - Dấu hiệu mất nước: môi khô, mắt trũng, da mất弹性 hoặc rất chậm, tri giác tỉnh táo, bứt rứt, hay li bì hôn mê và có thể trụy mạch.
 - Theo dõi lượng nước tiểu 24 giờ: Trẻ được xem là tiểu nhiều khi lượng nước tiểu $> 5\text{ml/kg/giờ}$ hoặc $> 2\text{l/m}^2\text{ da/24 giờ}$.
 - Triệu chứng tăng Natri máu: mệt mỏi, kích thích, lơ mơ, co rút cơ, co giật, buồn nôn, nôn.
 - Chậm tăng trưởng thể chất và tâm thần.
 - Dị tật kèm: một răng cửa, sứt môi, chẻ vòm, lưỡi gà chẻ đôi.
 - Có thể có các biểu hiện của tình trạng thiếu hormon khác và các triệu chứng thần kinh ở bệnh nhân được chẩn đoán CDI.

III. CHẨN LÂM SÀNG

- Xét nghiệm chẩn đoán: huyết đồ (Hct tăng cao do cô đặc), ion đồ (Na máu tăng, Clo máu tăng), đường huyết, urê, creatinine/máu, áp lực thẩm thấu (ALTT) máu tăng và nước tiểu cùng lúc giảm, TPTNT, tỉ trọng nước tiểu giảm $< 1,005$, natri niệu, Clo niệu giảm, test nhịn nước.
- Xét nghiệm tìm nguyên nhân: test nhạy cảm với ADH (DDAVP). Định lượng ADH máu và nước tiểu. Siêu âm não xuyên thóp, bụng, MRI tuyến yên. VS, IDR, XQuang phổi nếu nghi lao.

IV. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán xác định

- Uống nhiều, tiểu nhiều, tỉ trọng nước tiểu $< 1,005$; ALTT nước tiểu: 50-200 mOsm/kg hoặc ALTT nước tiểu thấp hơn ALTT máu cùng lúc (ALTT nước tiểu $< 280\text{ mOsmol/kg}$ và ALTT máu $> 300\text{ mOsm/kg}$)
- Loại trừ DI: ALTT máu $< 270\text{ mOsm/kg}$ hoặc ALTT nước tiểu $> 600\text{ mOsm/kg}$
- Nếu ALTT máu: 270-300mOsm/kg và lâm sàng có uống nhiều, tiểu nhiều thì có chỉ định làm test nhịn nước để chẩn đoán DI và phân biệt với chứng cuồng uống nguyên phát.

2. Phân loại DI

- Test nhịn nước:
 - + Mục tiêu: Hạn chế nước uống vào để đánh giá khả năng cô đặc nước tiểu ở thận.
 - + Cho tiếp DDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) sau test nhịn nước để phân biệt bệnh lý ở thận hay ở thùy sau tuyến yên.
- Chuẩn bị:
 - + Giải thích cho thân nhân.

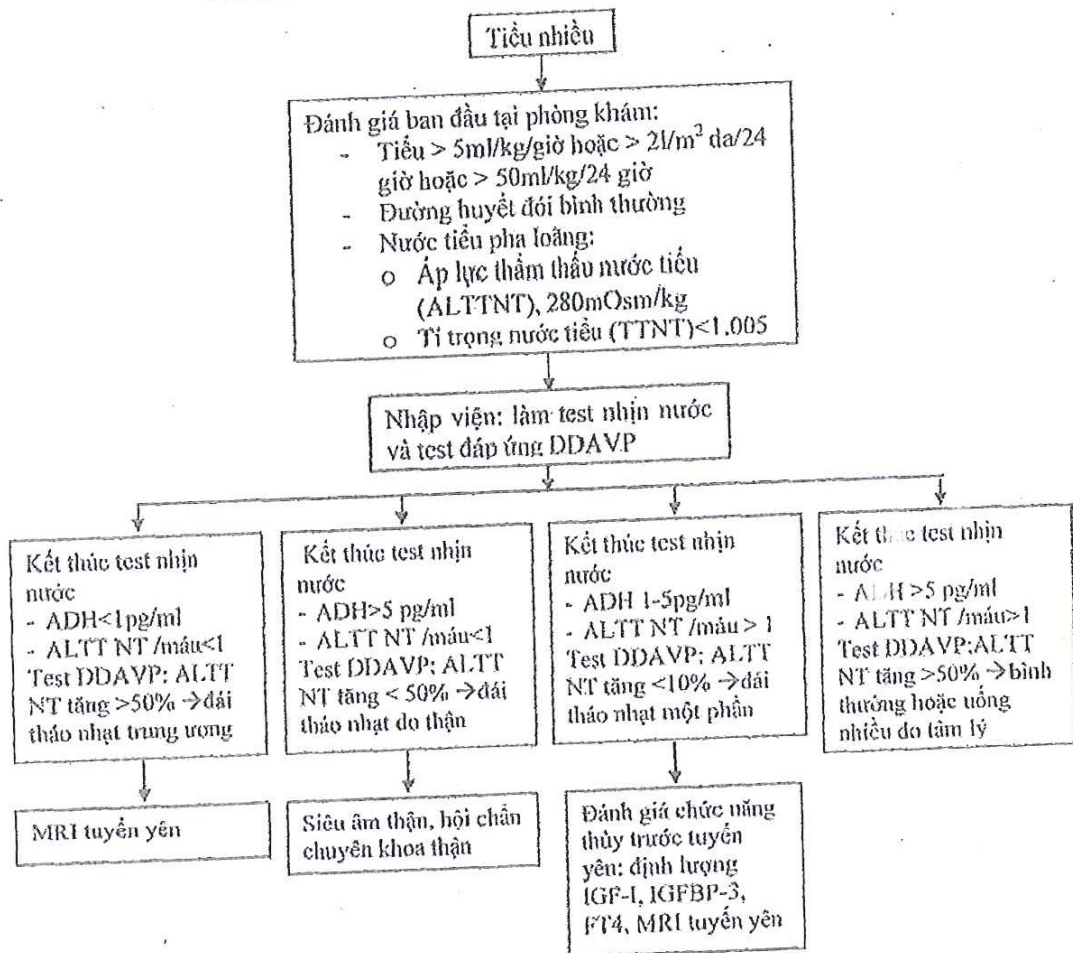
- + Cho trẻ uống nước đầy đủ đêm trước test, tránh caffein.
- + Cho trẻ ăn sáng, đi tiểu trước khi vào test, cân bệnh nhi sau khi đi tiểu.
- + Thời điểm bắt đầu test: 8 giờ sáng. Thời gian test: 7-8 giờ (trẻ nữ nhi 4 giờ)
- + Xét nghiệm trước test: đường máu, ion đồ, urê, ALTT máu và nước tiểu, tỉ trọng nước tiểu.
- + Điều kiện thực hiện: Na/máu bình thường và không có tình trạng mất nước.
- Thực hiện:
 - + Sau ăn sáng lúc 8 giờ, bắt đầu cho trẻ nhịn ăn và uống.
 - + Theo dõi sát sinh hiệu, tri giác, dấu mất nước.
 - + Cân và sinh hiệu mỗi 2 giờ trong 4 giờ đầu và sau đó mỗi giờ.
 - + Định lượng ADH/máu khi kết thúc test.

Giờ	Sinh hiệu				Cân nặng	Nước tiểu	Triệu chứng	Na máu	Tỉ trọng nước tiểu	ALTT niệu	ALTT máu	ADH
	M	T	N	H								
0												
2												
4												
6												
7												
8												

- + Ngưng test khi:
 - Cân nặng giảm > 4%, hay trẻ không dung nạp với tình trạng khát được nữa, hoặc mất nước.
 - Tỉ trọng nước tiểu > 1.014 hoặc ALTT niệu > 1000 mOsm/kg hoặc ALTT niệu > 300 mOsm/kg trong 2 lần liên tiếp -> loại trừ DI
 - Nếu ALTT máu tăng > 10 mOsm/kg so với căn bản hoặc tăng > 300 mOsm/kg và tỉ trọng nước tiểu < 1.010 hoặc ALTT niệu < 600 mOsm/kg -> chẩn đoán xác định DI
- Test nhạy cảm với DDAVP:
 - + Sau khi kết thúc test nhịn nước cho DDAVP 0,3mcg TDD/TB/TM, hoặc xịt mũi (Minirin) sơ sinh 5mcg/lần, nữ nhi 10mcg/lần, trẻ lớn 20 mcg/lần (lúc 16 giờ hoặc lúc ngưng test).

- + Cho trẻ ăn và uống lại, giới hạn lượng dịch nhập bằng với tổng lượng nước tiểu trên.
- + Theo dõi sinh hiệu, lượng nước tiểu và tỉ trọng nước tiểu sau một giờ.
- + Đo ALTT nước tiểu và máu 4 giờ sau đó. Kết thúc test.
- Test điều trị:
 - + Cho trẻ dùng DDAVP trong 4 ngày. Theo dõi cân nặng, Na/máu, lượng nước tiểu, ALTT nước tiểu và lượng nước uống.
 - + Kết quả:
 - Nếu trẻ hết uống nhiều và tiểu nhiều: CDI
 - Nếu vẫn uống nhiều và tiểu nhiều: NDI
 - Khát tiến triển với natri máu thấp: chứng cuồng uống nguyên phát

LƯU ĐỒ CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO NHẠT



V. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

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

2. Điều trị đặc hiệu

- **Đái tháo nhạt trung ương (CDI)** Desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP, Minirin): đồng vận vasopressin tác dụng kéo dài 18-24 giờ và không có tác dụng co mạch, không làm tăng huyết áp. Thời gian điều trị tùy thuộc vào nguyên nhân gây đái tháo nhạt trung ương. Thường thoáng qua và có thể hồi phục nếu sau phẫu thuật thần kinh, chấn thương và thường kéo dài vĩnh viễn nếu vô căn.
 - **Dạng xịt mũi** (bắt đầu tác dụng sau 5-10 phút; 0,1ml=10μg), liều 5-20μg/ngày chia 1-2 lần/ngày. Trẻ < 2 tuổi: 0,15-0,5μg/kg/24 giờ. Cho vào ban đêm hay chia 2 lần trong ngày. Liều điều chỉnh tùy trẻ. Liều tối đa 40μg.
 - **Dạng viên** (tác dụng sau 15-30 phút), liều gấp 10 - 20 lần xịt mũi: 25 - 300μg/ngày chia mỗi 8-12 giờ. Dạng uống nếu dùng chung với bữa ăn

có thể làm giảm 40-50% hấp thu. Liều duy trì hàng ngày có thể từ 100-800 μ g/ngày

▪ **Dạng tiêm** 0,03–0,15 μ g/kg/ngày (tiêm dưới da), 1 hoặc 2 lần/ngày
Vasopressin dạng nước dùng trong CDI cấp tính sau phẫu thuật thần kinh. Liều: 1.5 mU/kg/h (TTM) \rightarrow [vasopressin]/máu: 10pg/ml, chuyển sang uống khi có cảm giác khát. Tổng lượng dịch nhập phải được hạn chế 1L/m²da/24h trong khi dùng thuốc chống bài niệu. Tác dụng phụ: [vasopressin]/máu >1000pg/ml: hoại tử da, ly giải cơ vân, và rối loạn nhịp tim.

+ Để tránh ngộ độc nước, bệnh nhi phải có đi tiểu giữa các liều thuốc mỗi ngày. Nếu kém đáp ứng với DDAVP: có thể phối hợp với lợi tiểu thiazide.

+ Tìm và điều trị nguyên nhân ở não.

- ĐTN do thận (NDI)

+ Hạn chế cung cấp Na (< 1mmol/kg/ngày) sẽ làm giảm mất nước qua thận.

+ Nước 300 – 400ml/kg/ngày.

+ Đảm bảo cung cấp đủ protide (2g/kg/ngày)

+ Lợi tiểu: Chlorothiazide 25mg/kg/ngày hoặc Hydrochlorothiazide 2–4mg/kg/ngày. Theo dõi: hạ kali máu.

+ Ức chế Prostaglandine: Indométhacine 2mg/kg/ngày có thể kết hợp Hydrochlorothiazid.

+ Amiloride 20mg/1,73m²/ngày có thể kết hợp Hydrochlorothiazide để giữ kali, giảm nước tiểu.

3. Điều trị triệu chứng

- Chống sốc. Bù nước và điện giải.

- Lưu ý: bệnh nhân hôn mê, phẫu thuật, chỉ lặp lại liều điều trị khi liều trước đó hết tác dụng và đa niệu.

VI. TIÊU CHUẨN NHẬP VIỆN

- Các trường hợp đa niệu > 5ml/kg/h cần nhập viện khảo sát nguyên nhân

VII. TIÊU CHUẨN XUẤT VIỆN

- Đái tháo nhạt không còn triệu chứng mất nước, hết đa niệu, không rối loạn điện giải

VIII. THEO DÕI VÀ TIÊN LƯỢNG

1. Biến chứng

- Chậm phát triển thể chất, tâm thần.

- Tiểu đêm và tiểu dầm, dẫn hệ niệu không do tắc nghẽn.

- Tăng Natri máu, tử vong do sốc giảm thể tích hay co giật.

2. Theo dõi và tái khám

- Tái khám sau 2 tuần, sau đó mỗi 3 tháng ở trẻ nhỏ và mỗi 6 tháng ở trẻ lớn.

- Theo dõi: cân nặng, chiều cao, lượng nước uống và nước tiểu 24 giờ, tiểu đêm, tiểu dầm, phát triển thể chất, vận động và tâm thần, tác dụng phụ của thuốc, tỉ trọng và ALTT nước tiểu.
- Trẻ được chẩn đoán CDI vô căn nên chụp MRI tuyến yên mỗi 6 tháng/3 năm đầu và mỗi năm/3 năm kế tiếp vì tổn thương não có thể bộc lộ rõ sau nhiều năm.

3. Tiên lượng

Tùy nguyên nhân, tiên lượng tốt nếu được chẩn đoán sớm và được điều trị thích hợp. Trẻ bị NDI khởi phát bệnh sớm sẽ chậm phát triển tâm thần vận động.