

Case Report

COVID-19 đồng mắc với Toan Ống Lượn Xa thoáng qua ở Trẻ nhũ nhi

Seyedeh-Kiana Razavi-Amoli ¹, Hamid Mohammadjafari ², Daniel Zamanfar ³,
Mohammad Reza Navaeifar ², Zahra Sadati-Lamradi ²,
and Mohammad Sadegh Rezai ²

¹Student Research Committee School of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

²Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Correspondence should be addressed to Mohammad Sadegh Rezai; drmsrezai@yahoo.com

Received 27 January 2022; Accepted 22 May 2022; Published 27 May 2022

Academic Editor: Mohd Adnan

Copyright © 2022 Seyedeh-Kiana Razavi-Amoli et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Bệnh thận sau COVID-19 được báo cáo rất nhiều trong y văn với cơ chế sinh lý bệnh đa dạng. Theo hiểu biết tốt nhất của chúng tôi, đây là báo cáo đầu tiên về nhiễm toan ống lượn xa (dRTA – distal renal tubular acidosis) ở trẻ nhũ nhi được xác nhận là mắc COVID-19. **Case Presentation.** Chúng tôi mô tả một bé gái 32 ngày tuổi biểu hiện tiêu chảy và sốt, không có triệu chứng hô hấp. Cân nặng, chiều cao và vòng đầu bình thường theo tuổi. Các xét nghiệm chính cho thấy tăng bạch cầu, neutro uru thể, tăng markers viêm, và toan chuyển hóa không tăng AG. RT-PCR và IgM SARS-CoV-2 xác nhận mắc COVID-19, trong khi siêu âm tim và CT ngực bình thường. Bắt đầu bù dịch tĩnh mạch và điều trị hỗ trợ. Cây máu dương tính với *Klebsiella pneumoniae*. Điều trị kháng sinh amikacin và cefotaxime. Mặc dù tình trạng tiêu chảy và mất nước dần cải thiện, nhưng khí máu tĩnh mạch vẫn thể hiện tình trạng toan chuyển hóa. Do kiểm hóa nước tiểu và toan chuyển hóa hạ kali máu-tăng clo máu nên được chẩn đoán toan ống lượn xa (dRTA). **Conclusions.** Bất kể biểu hiện khác nhau của COVID-19, mối tương quan giữa dRTA và COVID-19 ở trẻ cần được nghiên cứu thêm.

1. Giới thiệu

Nhiễm SARS-CoV-2 nổi lên như một mối lo ngại sức khỏe toàn cầu từ khi nó được báo cáo lần đầu tiên tại Trung Quốc từ cuối năm 2019 [1]. Mặc dù biểu hiện lâm sàng của SARS-CoV-2 được cho là nhẹ ở trẻ em [2, 3], nhưng MIS-C đã nổi lên là một tình trạng tổn thương đa cơ quan gây đe dọa tính mạng, có thể là bệnh do COVID-19 [4, 5]. Bệnh lý thận do COVID-19 đã được báo cáo rất nhiều trong y văn với cơ chế sinh lý bệnh khác nhau [6]. Toan ống lượn xa (type 1) được định nghĩa là không có khả năng tiết ion hydrogen từ ống lượn xa và đặc trưng với toan chuyển hóa hạ kali máu-tăng clo máu có AG bình thường và pH niệu cao [7].

Điều quan trọng là nhiễm toan ống lượn xa thoáng qua là một biểu hiện hiếm gặp của COVID-19 được báo cáo trong một số bài báo [8, 9]. Theo hiểu biết của chúng tôi, đây là trường hợp đầu tiên đồng mắc COVID-19 với dRTA thoáng qua ở trẻ nhũ nhi. Trong bối cảnh này, chúng tôi báo cáo một ca chẩn đoán xác định mắc COVID-19 có thể liên quan đến dRTA. Ca này được mô tả vì dRTA hiếm khi được quy cho các trường hợp nhiễm trùng ở trẻ em. Điều quan trọng là cần phải làm nổi bật sự cần thiết của việc cân nhắc mối liên quan bệnh lý thận do COVID-19 trong chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân gây toan chuyển hóa trong kỷ nguyên của đại dịch COVID-19.

BẢNG 1: Kết quả xét nghiệm của bệnh nhân.

Ngày 1 st	Ngày 2 nd	Ngày 4 th
WBC: 20.14 ($\times 10^3$ u/L)	WBC: 15.6 ($\times 10^3$ u/L)	WBC: 10.1 ($\times 10^3$ u/L)
Neut: 57%	Neut: 49%	Potassium: 3 (meq/l)
Lymph: 22%	Lymph: 39%	Cl: 115 (meq/l)
Hemoglobin: 14.8 (gr/dl)	PLT: 393 ($\times 10^3$ u/L)	Na: 138 (meq/l)
PLT: 467 ($\times 10^3$ u/L)	Urea: 12	Ca: 10.2 (meq/l)
Blood sugar: 81 (mg/dl)	Creatinine: 0.4 (mg/dl)	Urea: 6.5
Troponin: 0.1 (IU/ml)	Na: 144 (meq/l)	Creatinine: 0.3 (mg/dl)
ESR: 118 (mm/hr); CRP: 51 (mg/L)	Potassium: 3.2 (meq/l)	Urine analysis: pH 6; SG 0.012; Na: 105
Ammonia: 230 (g/dl) (normal range: 15–55)	Ammonia: 209 (g/dl)	Ammonia: 235 (g/dl)
Protein total: 7.3 (g/h)	CRP: 9 (mg/L)	ESR: 22 (mm/hr)
Albumin: 4.8	AST: 52 (U/l)	CRP: 7 (mg/L)
Creatinine: 0.6 (mg/dl)	ALT: 8 (U/l)	Prothrombin time: 12 (hr)
Lactate: 16 (mg/dl)	ESR: 38 (mm/hr)	Partial thromboplastin time: 25 (hr)
Potassium: 3.5 (meq/l)	Protein total: 5 (g/h)	Bilirubin: 1 (mg/dl)
Na: 137 (meq/l)	Albumin: 3.4	Blood sugar: 80 (mg/dl)

2. Case Presentation

Một bé gái 32 ngày tuổi biểu hiện tiêu chảy phân nước và sốt 4 ngày qua. Trẻ đi ngoài phân nước 12-13 lần/ngày, không nhầy máu. Điều đáng chú ý là trẻ không nôn, chán ăn, bú kém và cũng không có triệu chứng hô hấp. Trẻ có tiền sử bị COVID-19 cách đây 4 tuần. Các thành viên khác trong gia đình không có triệu chứng tương tự. Đứa trẻ bú mẹ từ lúc sinh, con lần 2. CNLS 2700 gram (bách phân vị 3-10). Điều quan trọng là không đẻ non. Khi nhập viện, trẻ có tình trạng nhiễm trùng, thờnh nhanh, kích thích, sốt (nách), mạch 140 lần/phút, nhịp thở 30 lần/phút, và huyết áp 90/60 mmHg. Chiều cao, cân nặng và vòng đầu bình thường theo tuổi. Mắt trũng, da khô và thóp trũng. Các phần thâm khác không ghi nhận bất thường. Phản xạ và phát triển bình thường. Trẻ được nhập viện với chẩn đoán ban đầu là sepsis và/hoặc COVID-19. Kế hoạch làm xét nghiệm trong sepsis bao gồm xét nghiệm máu, nước tiểu và dịch não tủy. Điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm với ampicillin, cefotaxime, và zinc gluconate và truyền dịch TM. Các xét nghiệm ban đầu cho thấy tăng bạch cầu, neutro ưu thế, và tăng ESR, CRP, NH₃ và D-dimer. Kết quả xét nghiệm được tóm tắt trong Bảng 1. Khí máu TM (VBG) cho thấy toan chuyển hóa (pH: 7.22, HCO₃: 11.5 meq/L). Xét nghiệm đường máu và chức năng gan trong giới hạn bình thường. Truyền dịch và nabica được chỉ định để bù toan. Phân tích nước tiểu và xét nghiệm phân bình thường. Nước tiểu âm tính với glucose, acid amin, ketone, lactate và các chất khử. Vào cuối ngày nhập viện đầu tiên, tình trạng sốt của trẻ cải thiện nhưng vẫn còn tiêu chảy. Ngày thứ 2, VBG ghi nhận toan chuyển hóa (pH: 7.26, HCO₃: 11.5 meq/L) AG bình thường (11 meq/L). CT ngực và siêu âm tim bình thường.

Để loại trừ những bất thường về mặt giải phẫu hệ niệu, siêu âm bụng-chậu được thực hiện và kết quả bình thường. Cây nước tiểu và phân âm tính, trong khi cấy máu dương tính với *Klebsiella pneumoniae*. Amikacin được chỉ định. Đáng chú ý là RT-PCR dịch tỵ hầu dương tính với SARS-CoV-2, và IgM COVID-19 tăng (4.5 U). Vào ngày thứ 4, mặc dù tình trạng tiêu chảy cải thiện dần trong quá trình nhập viện, nhưng VBG vẫn ghi nhận toan chuyển hóa tăng clo máu (pH: 7.21, HCO₃: 15 meq/L, chloride: 115 meq/L). pH nước tiểu là 6.5, với nồng độ Na là 105 mEq/L và tỉ trọng là 1.012. Hơn thế nữa, AG nước tiểu dương tính. Hạ kali máu (3 mEq/L). Nồng độ NH₃ huyết thanh là 235 mg/dhL, giới hạn bình thường là 15–55. Shohl's solution, là alkalinizing citrate giúp giảm nồng độ acid trong máu được bắt đầu dùng cho trẻ. Hơn thế nữa, sodium benzoate, biotin, và L-carnitine điều trị tình trạng tăng NH₃ máu. High-performance liquid chromatography (HPLC) được thực hiện để đo nồng độ amino acid trong nước tiểu và huyết thanh để xem xét các rối loạn chuyển hóa cho kết quả bình thường. Sau khi giải quyết tình trạng giảm thể tích với bù dịch tích cực và kịp thời, toan ống lượn xa được chẩn đoán dựa vào toan chuyển hóa hạ kali máu-tăng clo máu với AG bình thường, AG niệu dương tính, và pH niệu cao. Vào ngày thứ 8th, bệnh nhân được ra viện trong tình trạng ổn định và được khuyến cáo dùng sodium benzoate, biotin, L-carnitine, và Shohl's solution trong 1 tuần. Một tháng sau khám lại cho thấy các trị số trở về bình thường. Trong quá trình theo dõi, bệnh nhân không được kê toa dùng thuốc tiếp.

3. Thảo luận

Báo cáo về trường hợp đặc biệt này mô tả diễn tiến lâm sàng của một trẻ nữ 32 ngày tuổi được chẩn đoán dRTA đồng mắc với COVID-19 và nhiễm khuẩn huyết *Klebsiella*. Trẻ nữ 32 ngày tuổi được cho là có tỉ lệ nhiễm khuẩn huyết Gram âm cao, và *Klebsiella pneumoniae* được xem là tác nhân thường gặp gây tiêu chảy ở trẻ em [10].

Liên quan đến mất bicarbonates qua đường ruột, tiêu chảy phân nước thường tương quan với tình trạng toan chuyển hóa [11]. Trong trường hợp của chúng tôi, toan chuyển hóa có thể được giải thích do bệnh nặng và sepsis, nhưng toan chuyển hóa tăng clo máu dai dẳng, mặc dù đã bù đủ dịch kèm theo AG bình thường, nước tiểu có tính kiềm (pH > 5.5), hạ kali máu và đáp ứng tốt với alkali, gợi ý chẩn đoán dRTA.

Toan ống lượn gần là một chẩn đoán phân biệt loại trừ do phân suất bài tiết HCO_3^- dưới 5%, pH nước tiểu > 5.5, và không có glucose và acid amin trong nước tiểu (hội chứng Fanconi).

dRTA hoặc classic RTA là dạng thường gặp nhất của RTA. Ở trẻ em, dRTA được coi là bệnh lý di truyền nguyên phát gen lặn và gen trội trên NST thường bao gồm ít nhất 3 gen: ATP6V1B1, ATP6V0A4, and SLC4A1 [12, 13]. aRTA do gen lặn trên NST thường hầu hết biểu hiện trong những tháng đầu đời với vôi hóa thận và mất thính lực.

dRTA di truyền trội NST thường được xem là thể nhẹ hơn và biểu hiện trong thời thơ ấu hoặc vị thành niên [7]. Ở bệnh nhân này, chúng tôi không phát hiện các nguyên nhân gây dRTA thứ phát bao gồm thuốc, ngộ độc, và bất thường hệ niệu cho thấy khả năng dRTA nguyên phát. Tuy nhiên, các đánh giá về đột biến và bệnh lý tự miễn không được thực hiện để đảm bảo giá định này.

Phù hợp với một số case reports [8, 9], chúng tôi đặt giả thiết COVID-19 có thể gây hoặc trigger dRTA ở bệnh nhân này. Vì cơ chế chính xác gây bệnh lý thận liên quan đến COVID-19 vẫn chưa rõ ràng, mối tương quan giữa dRTA và COVID-19 ở bệnh nhân hiện tại dường như là đồng mắc. Bệnh lý thận liên quan đến COVID-19 có thể do nhiều cơ chế bao gồm tổn thương thiếu máu cục bộ, cơn bão cytokine, và tổn thương trực tiếp do SARS-CoV-2. Hơn thế nữa, sự hiện diện của ACE2 là thụ thể cho SARS-CoV-2 vào tế bào ở bờ bàn chải của tế bào biểu mô ống thận, tiềm ẩn khả năng SARS-CoV-2 xâm nhập vào thận [14].

Hơn thế nữa, trong kỳ nguyên COVID-19, MIS-C phải được xem xét ở trẻ có sốt kéo dài quá 72 giờ, và có tổn thương từ 2 cơ quan trở lên, tăng markers viêm mà không tìm được căn nguyên vi sinh khác, và có bằng chứng nhiễm COVID-19 [4]. Trong ca bệnh của chúng tôi, nhiễm khuẩn huyết rõ ràng là lý do hợp lý để loại trừ MIS-C.

Tăng NH_3 máu ở bệnh nhân của chúng tôi cần phải đánh giá thêm các bệnh lý chuyển hóa, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh và rối loạn chức năng gan. Rối loạn chuyển hóa loại trừ do không có ketone, glucose và acid hữu cơ niệu. Hơn thế nữa, nồng độ glucose, lactate, pyruvate, và amino acid trong máu bình thường. Do đó, rối loạn chuyển hóa bẩm sinh nên được xem xét loại trừ. Hơn nữa, men gan, albumin, bilirubin huyết thanh và PT bình thường là lý do hợp lý để loại trừ rối loạn chức năng gan. Phù hợp với nghiên cứu của Palmer và cộng sự [15].

, tăng NH_3 máu có thể xảy ra trong quá trình chuyển hóa mất bù vì gây mất cân bằng giữa tăng tổng hợp ammonia, trong đáp ứng với toan chuyển hóa, và mất khả năng bài tiết ammonia trong một số trường hợp dRTA.

Nồng độ canxi huyết thanh trong giới hạn bình thường của trẻ. Tuy nhiên, một nghiên cứu của Fuster và cộng sự [16] cho thấy những bệnh nhân dRTA ở tình trạng cân bằng âm với calcium (negative calcium balance) do hủy xương để đệm cho tình trạng toan chuyển hóa mạn tính. Do đó, nó có thể gây rickets và vôi hóa thận nếu dRTA không điều trị.

Điều trị dRTA bao gồm bổ sung nabica và kali. Chẩn đoán sớm dRTA là mấu chốt để ngăn ngừa các biến chứng nặng do hạ kali máu bao gồm yếu cơ tiến triển và liệt.

4. Kết luận

Báo cáo trường hợp ngoại lệ hiện tại để nhấn mạnh mối tương quan không đồng nhất trong các biểu hiện của COVID-19, chúng ta phải xem xét bệnh lý thận liên quan đến nhiễm trùng trong chẩn đoán phân biệt của toan chuyển hóa ở kỷ nguyên bùng phát COVID-19. Cần đánh giá thêm mối liên quan giữa dRTA và nhiễm trùng ở trẻ em.

Data Availability

Datasets used during the current study are available from the corresponding author on reasonable request (drmsrezaii@yahoo.com).

Ethical Approval

Since this is a case report, the Ethics Committee of Mazandaran University of Medical Science exempted this report from the approval.

Consent

Written informed consent was obtained from parents of the patient before manuscript submission for their personal or clinical details and for publication.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' Contributions

MSR contributed to the conception and design of the study. MSR, HMJ, MRN, DZ, and ZSL managed the patient. KR was a contributor in collecting the data of the illness course and drafting the manuscript. KR and MSR critically evaluated the study. All authors approved the submitted version to be published.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the parents of the child for their cooperation during providing necessary information.

References

- [1] N. A. Nakra, D. A. Blumberg, A. Herrera-Guerra, and S. Lakshminrusimha, "Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management," *Children*, vol. 7, no. 7, 2020.
- [2] G. Rahimzadeh, M. Ekrami Noghabi, F. Kadkhodaei Elyaderani et al., "COVID-19 infection in Iranian children: a case series of 9 patients," *Journal of Pediatrics Review*, vol. 8, no. 2, pp. 139–144, 2020.
- [3] L. Shahbaznejad, H. Rouhanizadeh, M. R. Navaeifar, F. Hosseinzadeh, F. S. Movahedi, and M. S. Rezai, "Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in children in northern Iran," *International Journal of Pediatrics*, vol. 2021, Article ID 5558287, 6 pages, 2021.
- [4] L. Shahbaznejad, M. R. Navaeifar, A. Abbaskhanian, F. Hosseinzadeh, G. Rahimzadeh, and M. S. Rezai, "Clinical characteristics of 10 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome associated with COVID-19 in Iran," *BMC Pediatrics*, vol. 20, no. 1, p. 513, 2020.
- [5] M. G. Migliaccio, M. Di Mauro, R. Ricciolino et al., "Renal involvement in COVID-19: a review of the literature," *Infection and Drug Resistance*, vol. 14, pp. 895–903, 2021.
- [6] S. Pramod, M. Kheetan, I. Ogu, A. Alsanani, and Z. Khitan, "Viral nephropathies, adding SARS-CoV-2 to the list," *International Journal of Nephrology and Renovascular Disease*, vol. 14, pp. 157–164, 2021.
- [7] L. Escobar, N. Mejía, H. Gil, and F. Santos, "Distal renal tubular acidosis: a hereditary disease with an inadequate urinary H⁺ excretion," *Nefrología: Publicación Oficial de la Sociedad Española Nefrología*, vol. 33, no. 3, pp. 289–296, 2013.
- [8] A. Sengupta, N. Krishnamurthy, I. Khosla, and S. Udani, "Transient fanconi syndrome in a child with acute COVID-19 infection," *Indian Journal of Pediatrics*, vol. 88, no. 12, p. 1260, 2021.
- [9] E. R. Wan, R. G. Woolfson, R. Greenwood, and S. B. Walsh, "Transient renal tubular syndromes associated with acute COVID-19 disease," *Kidney International Reports*, vol. 5, no. 9, pp. 1610–1611, 2020.
- [10] S. Akhter, T. Ahmed, S. A. Sarker et al., "Factors associated with Klebsiella bacteremia and its outcome in under-five children admitted with diarrhea," *International Journal of Pediatrics*, vol. 2016, Article ID 4760610, 5 pages, 2016.
- [11] M. J. Chisti, T. Ahmed, H. Ashraf et al., "Clinical predictors and outcome of metabolic acidosis in under-five children admitted to an urban hospital in Bangladesh with diarrhea and pneumonia," *PLoS One*, vol. 7, no. 6, Article ID e39164, 2012.
- [12] D. Battle and S. K. Haque, "Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 10, pp. 3691–3704, 2012.
- [13] D. Battle, H. Ghanekar, A. Sheeja Jain, and A. Mitra, "Hereditary distal renal tubular acidosis: new understandings," *Annual Review of Medicine*, vol. 52, no. 1, pp. 471–484, 2001.
- [14] E. A. Farkash, A. M. Wilson, and J. M. Jentzen, "Ultra-

2,” *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 31, no. 8, pp. 1683–1687, 2020.

- [15] B. F. Palmer, E. Kelepouris, and D. J. Clegg, “Renal tubular acidosis and management strategies: a narrative review,” *Advances in Therapy*, vol. 38, no. 2, pp. 949–968, 2021.
- [16] D. G. Fuster and O. W. Moe, “Incomplete distal renal tubular acidosis and kidney stones,” *Advances in Chronic Kidney Disease*, vol. 25, no. 4, pp. 366–374, 2018.

NT HN