

DỊ ỨNG THỨC ĂN KHÔNG QUA TRUNG GIAN IMMUNOGLOBULIN E (IGE) BIỂU HIỆN TIÊU HÓA Ở TRẺ EM: TỪ TỔNG QUAN TÀI LIỆU TỚI THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Nguyễn Văn Khiêm^{1,2*}, Nguyễn Thị Vân Anh¹, Trần Thị Vân Anh³,
Cao Việt Tùng^{1,2}, Lê Thị Minh Hương^{3,4}, Phạm Hà Ly²

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam

³Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

⁴Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vinmec Times City

⁵Viện Khoa học Sức khỏe, Trường Đại học VinUni

TÓM TẮT

Dị ứng thức ăn không qua trung gian Immunoglobulin E (IgE) biểu hiện tiêu hóa ở trẻ em bao gồm một nhóm bệnh lý tiêu hóa có cơ chế dị ứng nhưng không có bằng chứng IgE đặc hiệu, thường gặp nhất là viêm đại tràng dị ứng do protein thức ăn (FPIAP), hội chứng viêm ruột không qua IgE do protein thức ăn (FPIES) và bệnh lý ruột do protein thức ăn (FPE); dị ứng protein sữa bò là tác nhân được ghi nhận phổ biến nhất trong cả ba thể. Tài liệu thu thập từ guideline, đồng thuận và tổng quan cập nhật của các hiệp hội chuyên ngành quốc tế, công bố chủ yếu 2020-2026. Chẩn đoán các bệnh lý này về bản chất là chẩn đoán lâm sàng, dựa trên đáp ứng triệu chứng sau loại trừ thức ăn nghi ngờ và tái phát khi tái thử thách, do hiện chưa có xét nghiệm sinh học đặc hiệu nào được xác nhận đủ tin cậy để ứng dụng thường quy. Bài tổng quan trình bày khái niệm, phân loại, cơ chế bệnh sinh, biểu hiện lâm sàng theo từng thể bệnh, nguyên tắc tiếp cận chẩn đoán, điều trị và theo dõi, đồng thời hệ thống hóa các sai lầm thường gặp trong thực hành có thể dẫn đến chẩn đoán quá mức hoặc chế độ ăn loại trừ không cần thiết. Cách tiếp cận cân bằng, không bỏ sót các thể có nguy cơ cấp cứu như FPIES, nhưng cũng không quy kết đơn thuần mọi triệu chứng tiêu hóa ở trẻ nhũ nhi cho dị ứng thức ăn là nguyên tắc điều trị cơ bản.

Từ khóa: Dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE biểu hiện tiêu hóa; Viêm đại tràng dị ứng do protein thức ăn; Hội chứng viêm ruột do protein thức ăn; Bệnh lý ruột do protein thức ăn; Dị ứng protein sữa bò;

NON-IMMUNOGLOBULIN E-MEDIATED FOOD ALLERGY WITH GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS IN CHILDREN: A CLINICAL PRACTICE REVIEW

Nguyen Van Khiem^{1,2*}, Nguyen Thi Van Anh¹, Tran Thi Van Anh³,
Cao Viet Tung^{1,2}, Le Thi Minh Huong^{3,4}, Pham Ha Ly²

¹Vietnam National Children's Hospital

²Vietnam University of Traditional Medicine

³University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi, Vietnam

⁴Vinmec Times City International Hospital

⁵College of Health Sciences, VinUniversity

Non-immunoglobulin E (IgE)-mediated gastrointestinal food allergy in children comprises a group of allergic gastrointestinal disorders without evidence of specific IgE

Nhận bài: 07-7-2026; Phản biện: 06-8-2026; Chấp nhận: 20-8-2026

Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Văn Khiêm

Email: khiemnv@nch.gov.vn

Địa chỉ: Bệnh viện Nhi Trung ương, Học viện Y-Dược học cổ truyền Việt Nam

sensitization. The most commonly recognized entities are food protein-induced allergic proctocolitis (FPIAP), food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES), and food protein-induced enteropathy (FPE); cow's milk protein is the most frequently reported trigger across all three phenotypes. References were collected from guidelines, consensus statements, and updated reviews from international professional societies, mainly published between 2020 and 2026. The diagnosis of these disorders is essentially clinical, based on symptom improvement after elimination of the suspected food and recurrence upon re-challenge, as no specific biomarker has yet been validated as sufficiently reliable for routine clinical use. This review presents the concepts, classification, pathophysiology, phenotype-specific clinical manifestations, principles of diagnostic approach, treatment, and follow-up, while also systematizing common pitfalls in practice that may lead to overdiagnosis or unnecessary elimination diets. A balanced approach—not missing potentially severe phenotypes such as FPIES, while avoiding the attribution of all gastrointestinal symptoms in infants solely to food allergy is a fundamental principle of management.

Keywords: Non-IgE-mediated food allergy with gastrointestinal manifestations; Food protein-induced allergic proctocolitis; Food protein-induced enterocolitis syndrome; Food protein-induced enteropathy; Cow's milk protein allergy;

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị ứng thức ăn không qua trung gian immunoglobulin E (IgE) ở trẻ em là nhóm bệnh lý do phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đối với protein thức ăn, biểu hiện chủ yếu bằng triệu chứng tiêu hóa như nôn, tiêu chảy, phân máu và chậm tăng cân, xuất hiện chậm sau ăn (thường vài giờ đến vài ngày) và không kèm theo cơ chế dị ứng qua trung gian IgE kinh điển [1]. Ba thể lâm sàng được ghi nhận rõ nhất là viêm đại tràng dị ứng do protein thức ăn (food protein-induced allergic proctocolitis, FPIAP), hội chứng viêm ruột do protein thức ăn (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES) và bệnh lý ruột do protein thức ăn (food protein-induced enteropathy, FPE) [1,2]. Dị ứng protein sữa bò (cow's milk protein allergy, CMLPA) không phải là một thể bệnh riêng biệt song song mà là một tác nhân gây bệnh có thể biểu hiện dưới bất kỳ thể lâm sàng nào trong ba thể trên [3].

Trong thực hành nhi khoa, các thể nặng như FPIES cấp có thể bị bỏ sót hoặc chẩn đoán nhầm với nhiễm trùng huyết hoặc bệnh lý ngoại khoa do biểu hiện sốc giảm thể tích không đặc hiệu [4]; mặt khác, các triệu chứng tiêu hóa thông thường ở trẻ nữ nhi (nôn trớ sinh lý, quấy khóc, phân lỏng) lại thường bị quy kết quá mức cho dị ứng thức ăn, dẫn đến chỉ định chế độ ăn loại trừ không cần thiết, kéo dài, có nguy cơ ảnh hưởng

đến tăng trưởng và dinh dưỡng của trẻ [2,3]. Bài tổng quan này nhằm hệ thống hóa khái niệm, cơ chế, biểu hiện lâm sàng theo từng thể bệnh, tiếp cận chẩn đoán và nguyên tắc điều trị của dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE ở trẻ em, đồng thời nhấn mạnh các sai lầm thường gặp trong thực hành nhằm hỗ trợ bác sĩ nhi khoa cân bằng giữa việc không bỏ sót thể bệnh nặng và tránh chẩn đoán/điều trị quá mức. Viêm da cơ địa và các phản ứng eczema muộn sau ăn nằm ngoài phạm vi bài tổng quan này và có thể là chủ đề của một tổng quan riêng.

Phương pháp thu thập tài liệu

Tài liệu tham khảo được lựa chọn từ các guideline, đồng thuận chuyên gia (position paper) và tổng quan cập nhật của các hiệp hội dị ứng - miễn dịch và tiêu hóa nhi khoa quốc tế (World Allergy Organization, ESPGHAN, NIAID, NICE), công bố chủ yếu trong giai đoạn 2020-2026, ưu tiên tài liệu có mức độ chứng cứ cao (guideline, đồng thuận) hoặc tổng quan hệ thống. Đây là một tổng quan tường thuật (narrative review) dựa trên nguồn tài liệu sẵn có, không thực hiện tìm kiếm hệ thống theo quy trình PRISMA và không đánh giá chất lượng nghiên cứu theo thang điểm chuẩn hóa; do đó có thể tồn tại thiên lệch trong lựa chọn tài liệu.

II. NỘI DUNG TỔNG QUAN

2.1. Khái niệm và phân loại

Dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE được phân biệt với dị ứng thức ăn qua trung gian IgE bởi thời gian khởi phát chậm (giờ đến ngày, thay vì phút đến giờ), không có bằng chứng mẫn cảm qua IgE đặc hiệu thức ăn (test lấy da và IgE đặc hiệu thường âm tính), và biểu hiện lâm sàng chủ yếu ở đường tiêu hóa [1]. Ba thể bệnh được ghi nhận rõ ràng nhất trong y văn là FPIAP, FPIES và FPE; đây được xem là các thực thể lâm sàng riêng biệt với ngưỡng tuổi khởi phát, mức độ nặng và diễn tiến tự nhiên khác nhau, dù cùng chia sẻ cơ chế bệnh sinh qua trung gian tế bào [1,2]. CMPA không qua trung gian IgE không phải một thể bệnh thứ tư mà là cách gọi theo tác nhân gây bệnh (sữa bò), có thể biểu hiện dưới dạng FPIAP, FPIES hoặc FPE [3].

Cần phân biệt nhóm bệnh này với các bệnh lý tiêu hóa dị ứng có cơ chế hỗn hợp như viêm thực quản tăng bạch cầu ái toan (eosinophilic esophagitis, EoE) và các bệnh lý tiêu hóa tăng bạch cầu ái toan khác (eosinophilic gastrointestinal diseases, EGID). Nhóm EoE/EGID có cơ chế bệnh sinh phức tạp hơn (phối hợp cả yếu tố qua trung gian IgE và không qua trung gian IgE), diễn tiến mạn tính, chẩn đoán đòi hỏi nội soi và sinh thiết mô bệnh học, và không đáp ứng hoàn toàn với chế độ ăn loại trừ đơn thuần như FPIAP/FPIES/FPE kinh điển; do đó EoE/EGID không được xem là một phần của phổ bệnh dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE kinh điển trong phạm vi bài tổng quan này và cần được chẩn đoán, quản lý theo hướng dẫn chuyên biệt riêng.

2.2. Cơ chế bệnh sinh

Cơ chế bệnh sinh của dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE chưa được hiểu đầy đủ, nhưng được cho là liên quan đến đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào lympho T và các cytokine tiền viêm tại chỗ đối với protein thức ăn, khác với cơ chế thoái hóa đường bào qua IgE trong dị ứng thức ăn kinh điển [1]. Tính chưa trưởng thành của hàng rào biểu mô ruột và hệ miễn dịch niêm mạc ở trẻ nhũ nhi được cho là yếu tố thuận lợi, góp phần giải thích vì sao phần lớn các thể bệnh này khởi phát trong năm đầu đời và có xu hướng tự thoái lui khi trẻ lớn lên. Đây vẫn là lĩnh vực còn

hiều khoảng trống kiến thức, cần thêm nghiên cứu cơ chế để làm rõ.

2.3. Biểu hiện lâm sàng theo từng thể bệnh

FPIAP (viêm đại tràng dị ứng do protein thức ăn): thường khởi phát trong vài tuần đến vài tháng đầu đời ở trẻ bú mẹ hoặc bú sữa công thức, biểu hiện điển hình là phân có nhầy máu ở trẻ nhũ nhi bú tốt, tăng cân bình thường, tổng trạng khỏe mạnh [5]. Đây là thể lành tính nhất trong nhóm bệnh, thường tự giới hạn và không cần thiết phải ngừng bú mẹ hoàn toàn ở phần lớn trường hợp.

FPIES (hội chứng viêm ruột do protein thức ăn): thể cấp biểu hiện bằng nôn dữ dội, trỉ hoãn (thường 1-4 giờ sau ăn), có thể kèm lơ mơ, tái nhợt, hạ huyết áp dẫn đến tình trạng giống sốc giảm thể tích, dễ nhầm với nhiễm trùng huyết hoặc bệnh lý ngoại khoa cấp [4]. Thể mạn biểu hiện bằng nôn trớ, tiêu chảy kéo dài, chậm tăng cân khi tiếp tục ăn tác nhân gây bệnh, cải thiện sau loại trừ. Ở trẻ sơ sinh, biểu hiện FPIES có thể kín đáo hơn, dễ chồng lấp với các bệnh lý sơ sinh khác (nhiễm trùng, bệnh lý ngoại khoa) và do đó dễ bị bỏ sót hoặc chẩn đoán muộn [6]. FPIES là thể bệnh nặng nhất trong nhóm, đòi hỏi nhận biết sớm dấu hiệu cảnh báo và xử trí cấp cứu kịp thời khi có biểu hiện sốc.

FPE (bệnh lý ruột do protein thức ăn): biểu hiện bằng tiêu chảy kéo dài, kém hấp thu, chậm tăng cân, đôi khi kèm nôn; ít gặp hơn FPIAP và FPIES trong thực hành hiện nay, một phần do thay đổi trong công thức sữa và thực hành nuôi dưỡng nhũ nhi [7]. Chẩn đoán FPE mang tính loại trừ nhiều hơn, sau khi đã loại trừ các nguyên nhân kém hấp thu khác.

Dị ứng protein sữa bò không qua trung gian IgE: là biểu hiện thường gặp nhất trong nhóm bệnh này ở trẻ nhũ nhi, có thể biểu hiện dưới dạng FPIAP, FPIES hoặc FPE tùy mức độ và cơ chế; chẩn đoán và xử trí tuân theo nguyên tắc chung của thể bệnh tương ứng, với chế độ ăn loại trừ đạm sữa bò là can thiệp chẩn đoán và điều trị chính [3,8].

2.4. Tiếp cận chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE về bản chất là chẩn đoán lâm sàng, dựa

trên bệnh sử định hướng, biểu hiện lâm sàng phù hợp, đáp ứng với chế độ ăn loại trừ có thời hạn và (khi phù hợp) tái phát triệu chứng khi tái thử thách [1,3]. Xét nghiệm IgE đặc hiệu và test lấy da thường âm tính do bản chất không qua trung gian IgE của bệnh, nên không có vai trò chẩn đoán xác định và không nên dùng để loại trừ chẩn đoán [1]. Test áp da (atopy patch test) đã được nghiên cứu nhưng có độ nhạy thấp và chưa được khuyến cáo thường quy trong thực hành lâm sàng do thiếu chuẩn hóa [9]. Nội soi và sinh thiết không phải xét nghiệm thường quy cho FPIAP/FPIES/FPE điển hình mà chủ yếu dành cho các trường hợp không đáp ứng điều trị hoặc nghi ngờ chẩn đoán khác (như EoE/EGID, bệnh viêm ruột). Các dấu ấn sinh học trong phân (calprotectin, EDN) đang được nghiên cứu nhưng chưa có giá trị chẩn đoán được xác nhận đầy đủ để áp dụng thường quy.

Chẩn đoán phân biệt cần đặc biệt lưu ý các dấu hiệu cảnh báo (red flags) gợi ý bệnh lý khác ngoài dị ứng thức ăn, bao gồm nôn dịch mật (gợi ý tắc ruột), bụng ngoại khoa cấp, sốt cao kèm dấu hiệu nhiễm trùng toàn thân, máu tươi số lượng nhiều, và các dấu hiệu của bệnh viêm ruột khởi phát rất sớm (very early onset inflammatory bowel disease) ở trẻ có triệu chứng nặng, dai dẳng hoặc có tiền sử gia đình bệnh tự miễn/suy giảm miễn dịch [10]. Tiêu chuẩn Porto sửa đổi của ESPGHAN cho bệnh viêm ruột ở trẻ em cung cấp khung tham chiếu hữu ích khi cần phân biệt với bệnh viêm ruột thực sự [11]. Nôn ở trẻ em cũng có phổ nguyên nhân rộng (nhiễm trùng, bệnh lý chuyển hóa, thần kinh, ngoại khoa) mà dị ứng thức ăn chỉ là một trong nhiều khả năng cần cân nhắc [12], phù hợp với khung tiếp cận chẩn đoán phân biệt triệu chứng tiêu hóa ở trẻ em được đề xuất trong y văn [13].

2.5. Điều trị, chế độ ăn loại trừ và theo dõi tái dung nạp

Nguyên tắc điều trị chính là loại trừ có thời hạn tác nhân nghi ngờ (thường protein sữa bò), thời gian loại trừ tham khảo phổ biến là 2-4 tuần, một số guideline cho phép kéo dài đến 6 tuần trong một số bối cảnh lâm sàng cụ thể; khoảng thời gian tối ưu cho từng thể bệnh cụ thể (FPIAP so với FPIES so với FPE) vẫn chưa được xác định thống nhất trong y văn hiện có và cần được xem

là khoảng trống bằng chứng [3,8,14]. Đối với trẻ bú mẹ có FPIAP, phần lớn guideline khuyến cáo mẹ loại trừ đạm sữa bò trong khẩu phần thay vì ngừng bú mẹ hoàn toàn [5].

Tái thử thách (rechallenge) hoặc thử nghiệm thức ăn đường miệng (oral food challenge, OFC) là bước xác nhận chẩn đoán quan trọng, đặc biệt bắt buộc phải được thực hiện tại cơ sở y tế có giám sát đối với các trường hợp nghi FPIES do nguy cơ phản ứng nặng tái phát khi tái thử thách [4]. Đối với FPIAP và FPE mức độ nhẹ, một số hướng dẫn chấp nhận tái thử thách tại nhà có theo dõi sát, tuy nhiên cách tiếp cận này cần cá thể hóa theo mức độ nặng của biểu hiện ban đầu. Công cụ “milk ladder” (thang tái dung nạp sữa theo bậc) được sử dụng phổ biến cho CMPA không qua trung gian IgE mức độ nhẹ-trung bình nhưng không thay thế được OFC có giám sát y tế khi có tiền sử phản ứng nặng hoặc nghi FPIES [8]. Dữ liệu ban đầu từ Việt Nam về triển khai thử thách thức ăn tại nhà trong CMPA không qua trung gian IgE cho thấy tính khả thi bước đầu, song còn hạn chế về cỡ mẫu và cần thêm nghiên cứu xác nhận [15].

2.6. Tiên lượng và tái dung nạp thức ăn

Phần lớn các thể dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE biểu hiện tiêu hóa ở trẻ em có tiên lượng thuận lợi và có xu hướng tự thoái lui theo tuổi, phù hợp với giả thuyết về sự trưởng thành dần của hàng rào biểu mô và hệ miễn dịch niêm mạc ruột [1,2]. Do đó, chế độ ăn loại trừ cần được xem là biện pháp có thời hạn, đi kèm kế hoạch tái đánh giá dung nạp định kỳ ngay từ khi bắt đầu điều trị, thay vì duy trì vô thời hạn.

FPIAP có tiên lượng tốt nhất trong nhóm: phần lớn trẻ dung nạp lại protein sữa bò trong năm đầu đời, một tỷ lệ nhỏ có thể kéo dài đến 1-3 tuổi [5]. Trong một nghiên cứu thuần tập tại Ý, tuổi trung vị khi tái đưa thức ăn gây bệnh vào khẩu phần là 8 tháng và tỷ lệ tái phát triệu chứng khi tái thử thách khoảng 14%; sự khác biệt về tỷ lệ tái phát giữa nhóm tái thử thách trước và sau 12 tháng tuổi là nhỏ và chưa đủ cơ sở để kết luận về thời điểm tối ưu [16]. Trên thực hành, việc trì hoãn tái thử thách quá 12 tháng tuổi mà không có lý do lâm sàng rõ ràng thường không mang lại lợi ích bổ sung, trong khi làm kéo dài chế độ ăn loại trừ không cần thiết.

FPIES đạt dung nạp muộn hơn và khác biệt rõ theo tác nhân gây bệnh. Trong nghiên cứu theo dõi dài hạn 113 trẻ tại Thụy Điển, 73% trẻ đạt dung nạp với tuổi trung vị 36 tháng; tỷ lệ dung nạp là 93% đối với sữa bò (trung vị 24,4 tháng), 92% đối với yến mạch (30,1 tháng) nhưng chỉ 46% đối với cá (49,4 tháng) [17]. Nhìn chung, FPIES do thức ăn dạng lỏng (sữa bò, đậu nành) thoái lui sớm hơn FPIES do thức ăn đặc, đặc biệt là cá và hải sản [4]. Cần lưu ý rằng các số liệu về tỷ lệ và thời điểm dung nạp trong y văn rất không đồng nhất giữa các quần thể, do khác biệt về tác nhân gây bệnh theo vùng địa lý, thiết kế nghiên cứu chủ yếu hồi cứu và tiêu chuẩn thực hiện thử thách thức ăn không thống nhất; vì vậy không nên áp dụng máy móc các con số này khi tư vấn cho từng trường hợp cụ thể. Ngoài ra, nhóm FPIES “không điển hình” (atypical FPIES) có IgE đặc hiệu dương tính được ghi nhận là có diễn tiến kéo dài hơn và có nguy cơ chuyển sang kiểu hình dị ứng qua trung gian IgE, do đó cần theo dõi sát hơn và thận trọng hơn khi tái thử thách [4].

FPE thường thoái lui trong 1-3 năm đầu đời sau khi loại trừ tác nhân, song dữ liệu về diễn tiến tự nhiên của thể bệnh này hạn chế hơn nhiều so với FPIAP và FPIES do tần suất gặp thấp trong thực hành hiện nay [7].

Về mặt thực hành, khuyến cáo chung là tái đánh giá khả năng dung nạp định kỳ, thường mỗi 6-12 tháng, có điều chỉnh theo thể bệnh, tác nhân và mức độ nặng của biểu hiện ban đầu [3,8]. Với FPIAP và CMPA không qua trung gian IgE mức độ nhẹ-trung bình, tái đưa thức ăn theo bậc (“milk ladder”) tại nhà có theo dõi là cách tiếp cận phổ biến; với FPIES hoặc tiền sử phản ứng nặng, thử thách thức ăn đường miệng phải được thực hiện tại cơ sở y tế có giám sát và sẵn sàng xử trí cấp cứu [4,8]. Trong suốt quá trình theo dõi, cần đánh giá tăng trưởng, khẩu phần và tình trạng dinh dưỡng của trẻ, đồng thời tư vấn dinh dưỡng cho trẻ và cho bà mẹ đang loại trừ thức ăn khi nuôi con bú; kéo dài chế độ ăn loại trừ chỉ vì lý do “phòng ngừa” mà không tái đánh giá là một thực hành không được khuyến khích.

Hiện chưa có yếu tố tiên lượng nào được xác nhận đủ tin cậy để dự đoán thời điểm đạt dung nạp ở từng trẻ; các dấu ấn sinh học và đặc điểm

lâm sàng để xuất (mức độ nặng ban đầu, số lượng tác nhân, tình trạng mẫn cảm IgE kèm theo) mới ở mức gợi ý và cần được kiểm chứng thêm. Dữ liệu về diễn tiến tự nhiên và tỷ lệ tái dung nạp ở trẻ em Việt Nam hiện chưa có, và đây là một khoảng trống nghiên cứu cần được ưu tiên [CẦN TÀI LIỆU THAM KHẢO].

2.7. Những sai lầm thường gặp trong thực hành

Sai lầm thường gặp bao gồm:

- Quy kết các triệu chứng tiêu hóa cơ năng thông thường ở trẻ nhũ nhi (nôn trớ sinh lý, quấy khóc, phân lỏng không kèm máu) cho dị ứng thức ăn mà không có cơ sở lâm sàng đầy đủ;

- Chỉ định chế độ ăn loại trừ kéo dài quá mức cần thiết mà không tái đánh giá định kỳ, dẫn đến nguy cơ thiếu hụt dinh dưỡng ở trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ;

- Sử dụng xét nghiệm IgE đặc hiệu hoặc test lấy da để chẩn đoán hoặc loại trừ dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE, vốn không phù hợp về mặt cơ chế bệnh sinh;

- Bỏ sót dấu hiệu cảnh báo của bệnh lý khác (nôn dịch mật, sốt cao, máu tươi nhiều, chậm tăng cân nặng) và quy kết đơn thuần cho dị ứng thức ăn mà không tiến hành đánh giá chẩn đoán phân biệt phù hợp;

- Không thực hiện tái thử thách để xác nhận chẩn đoán, dẫn đến duy trì chế độ ăn loại trừ không cần thiết kéo dài.

2.8. Xu hướng nghiên cứu trong tương lai

Các hướng nghiên cứu cần được ưu tiên bao gồm: xác định dấu ấn sinh học đáng tin cậy hỗ trợ chẩn đoán và theo dõi đáp ứng điều trị (hiện các dấu ấn phân như calprotectin, eosinophil-derived neurotoxin còn ở giai đoạn nghiên cứu, chưa được xác nhận giá trị chẩn đoán đầy đủ); xác định thời gian loại trừ và protocol tái thử thách tối ưu, cá thể hóa theo từng thể bệnh; xây dựng dữ liệu dịch tễ học tại Việt Nam về tỷ lệ mắc và đặc điểm lâm sàng của dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE, hiện còn rất hạn chế; và phát triển công cụ hỗ trợ chẩn đoán giúp phân biệt sớm, chính xác giữa dị ứng thức ăn thực sự với các nguyên nhân tiêu hóa khác ở trẻ nhũ nhi nhằm giảm thiểu cả tình trạng bỏ sót lẫn chẩn đoán quá mức.

Bảng 1. Phân biệt các thể dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE biểu hiện tiêu hóa

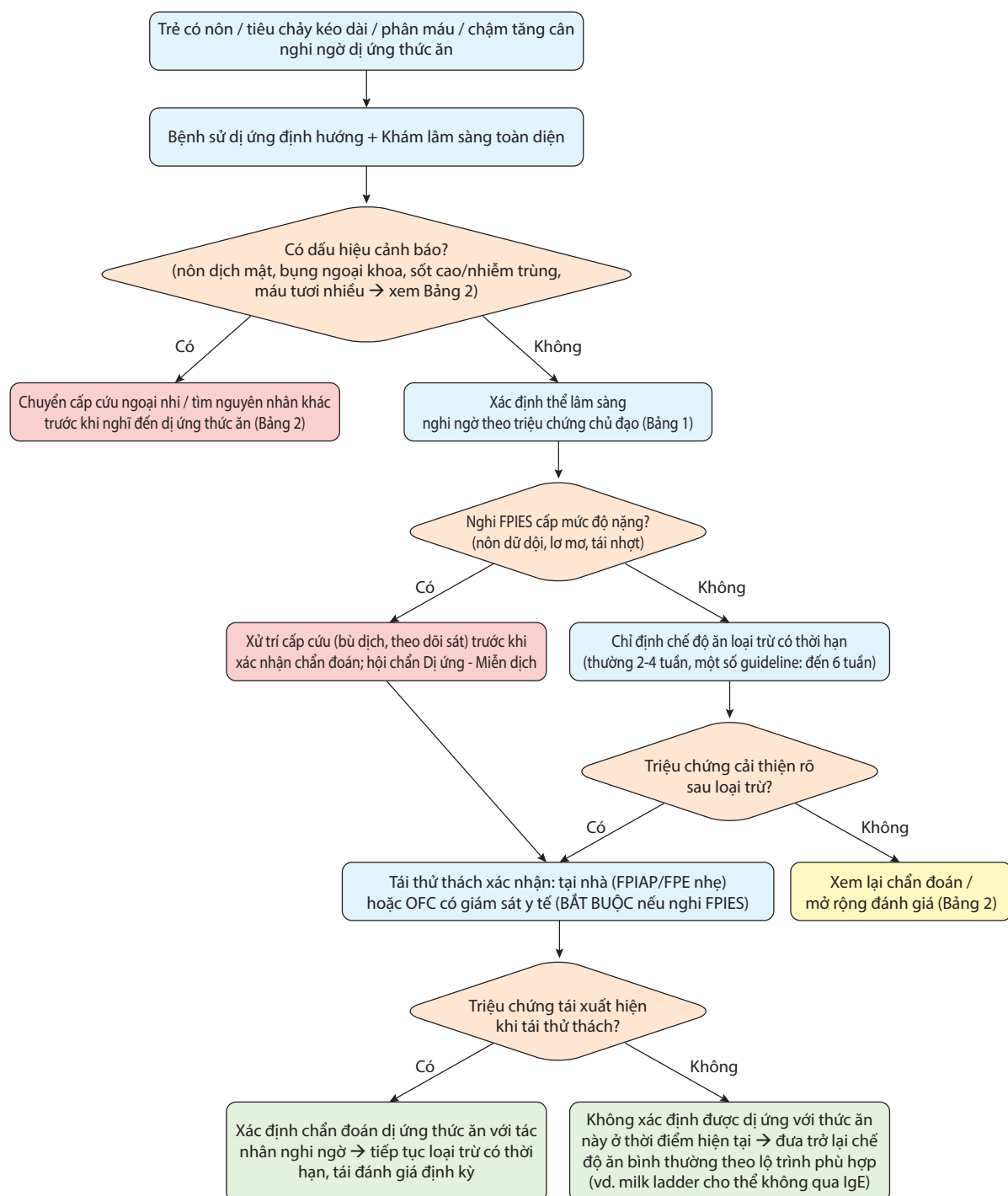
Đặc điểm	FPIAP	FPIES (cấp/mạn)	FPE
Tuổi khởi phát điển hình	Vài tuần - vài tháng đầu	Cấp: vài tuần - 12 tháng; Mạn: nhũ nhi nhỏ	Vài tháng đầu đời
Triệu chứng chính	Phân nhầy máu, tổng trạng tốt	Cấp: nôn dữ dội tri hoãn, lơ mơ, tái nhợt; Mạn: nôn/tiêu chảy mạn, chậm tăng cân	Tiêu chảy kéo dài, kém hấp thu, chậm tăng cân
Mức độ nặng	Nhẹ, lành tính, thường tự giới hạn	Có thể nặng (sốc giảm thể tích ở thể cấp)	Trung bình, ít gặp hơn
Vai trò IgE đặc hiệu/lấy da	Không có giá trị chẩn đoán	Không có giá trị chẩn đoán	Không có giá trị chẩn đoán
Nền tảng chẩn đoán	Lâm sàng + đáp ứng loại trừ	Lâm sàng + tiêu chuẩn đồng thuận + OFC bắt buộc khi xác nhận	Lâm sàng + loại trừ nguyên nhân kém hấp thu khác
Xử trí ban đầu	Loại trừ đạm sữa bò (mẹ hoặc trẻ)	Loại trừ nghiêm ngặt; xử trí cấp cứu nếu sốc	Loại trừ có thời hạn, theo dõi tăng trưởng
Tiên lượng và thời điểm tái đánh giá dung nạp	Rất tốt; phần lớn dung nạp lại trong năm đầu đời; tái thử thách quanh 9-12 tháng tuổi	Đa số dung nạp trong 2-5 tuổi; sữa bò/đậu nành sớm hơn, thức ăn đặc (đặc biệt cá) muộn hơn; tái đánh giá bằng OFC có giám sát y tế	Thường thoái lui trong 1-3 năm đầu; tái đánh giá mỗi 6-12 tháng kèm theo dõi tăng trưởng

Dị ứng protein sữa bò không qua trung gian IgE là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất, có thể biểu hiện dưới bất kỳ thể nào ở trên, không phải một thể lâm sàng riêng biệt.

Bảng 2. Chẩn đoán phân biệt và dấu hiệu cảnh báo cần lưu ý

Nhóm nguyên nhân / Dấu hiệu	Đặc điểm gợi ý	Hướng xử trí
Nôn dịch mật, bụng chướng, bí trung đại tiện	Gợi ý tắc ruột cơ học hoặc bệnh lý ngoại khoa	Hội chẩn ngoại nhi khẩn, không trì hoãn vì nghi dị ứng thức ăn
Sốt cao, li bì, dấu hiệu nhiễm trùng toàn thân	Gợi ý nhiễm trùng huyết hoặc nhiễm trùng tiêu hóa nặng	Đánh giá nhiễm trùng trước khi quy kết dị ứng thức ăn
Máu tươi số lượng nhiều, kèm tổng trạng suy sụp	Vượt ngoài biểu hiện điển hình của FPIAP (thường trẻ khỏe mạnh)	Nội soi/đánh giá chuyên khoa tiêu hóa
Triệu chứng nặng, dai dẳng, khởi phát rất sớm, tiền sử gia đình bệnh tự miễn/suy giảm miễn dịch	Gợi ý bệnh viêm ruột khởi phát rất sớm (VEO-IBD)	Đánh giá theo tiêu chuẩn Porto sửa đổi [10,11]
Nôn tái diễn không kèm dấu hiệu tiêu hóa dị ứng điển hình	Phổ nguyên nhân rộng: nhiễm trùng, chuyển hóa, thần kinh, ngoại khoa	Đánh giá toàn diện, không mặc định là dị ứng thức ăn [12]
Phân lỏng, đầy hơi liên quan thức ăn chứa lactose, không kèm máu/chậm tăng cân	Gợi ý bất dung nạp lactose hơn là dị ứng thức ăn	Cần nhắc trước khi chỉ định loại trừ đạm thức ăn
Nôn trớ sinh lý, quấy khóc, phân lỏng không kèm máu ở trẻ tăng cân tốt	Triệu chứng cơ năng thường gặp, không đặc hiệu cho dị ứng thức ăn	Không nên chỉ định chế độ ăn loại trừ khi chưa có cơ sở lâm sàng rõ ràng
Chậm tăng cân nặng không cải thiện dù đã loại trừ	Gợi ý chẩn đoán khác hoặc cần đánh giá dinh dưỡng toàn diện	Xem lại chẩn đoán, không kéo dài loại trừ không hiệu quả

Bảng này gộp các dấu hiệu cảnh báo lâm sàng và các chẩn đoán phân biệt thường gặp cần cân nhắc trước khi quy kết triệu chứng cho dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE.



Sơ đồ 1. Tiếp cận chẩn đoán và xử trí trẻ nghi ngờ dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE biểu hiện tiêu hóa

Lưu đồ tổng hợp bước sàng lọc dấu hiệu cảnh báo, xác định thể lâm sàng, chỉ định loại trừ có thời hạn và tái thử thách xác nhận chẩn đoán.

III. KẾT LUẬN

Dị ứng thức ăn không qua trung gian IgE biểu hiện tiêu hóa ở trẻ em là nhóm bệnh lý không hiếm gặp trong thực hành nhi khoa, với ba thể lâm sàng chính là FPIAP, FPIES và FPE; dị ứng protein sữa bò là tác nhân gây bệnh thường gặp nhất, có thể biểu hiện dưới bất kỳ thể nào trong ba thể trên. Chẩn đoán về bản chất vẫn là chẩn đoán lâm sàng, dựa trên đáp ứng với chế độ ăn loại trừ có thời hạn và tái phát triệu chứng khi tái thử thách; xét nghiệm IgE đặc hiệu và test lấy da không có vai trò chẩn đoán xác định do không phù hợp về cơ chế bệnh sinh.

Thách thức lâm sàng cốt lõi là cân bằng giữa hai nguy cơ đối lập: bỏ sót các thể bệnh nặng như FPIES cấp vốn có thể biểu hiện giống sốc giảm thể tích hoặc nhiễm trùng huyết và chẩn đoán quá mức các triệu chứng tiêu hóa cơ năng thông thường ở trẻ nhũ nhi, dẫn đến chỉ định chế độ ăn loại trừ kéo dài không cần thiết và nguy cơ ảnh hưởng dinh dưỡng, tăng trưởng của trẻ. Phần lớn các thể bệnh có tiên lượng thuận lợi và tự thoái lui theo tuổi, do đó mọi chế độ ăn loại trừ đều cần đi kèm kế hoạch tái đánh giá dung nạp định kỳ và theo dõi tăng trưởng, nhằm tránh kéo dài loại trừ không cần thiết.

Giới hạn của bài tổng quan: đây là tổng quan tường thuật dựa trên nguồn tài liệu sẵn có (chủ yếu guideline và đồng thuận quốc tế 2020-2026), không thực hiện tìm kiếm hệ thống theo PRISMA và không đánh giá chất lượng chứng cứ theo thang điểm chuẩn hóa, do đó có thể tồn tại thiên lệch lựa chọn tài liệu. Nhiều nội dung quan trọng vẫn còn là khoảng trống bằng chứng, đặc biệt thời gian loại trừ/tái thử thách tối ưu theo từng thể bệnh cụ thể, giá trị chẩn đoán của các dấu ấn sinh học mới, và dữ liệu dịch tễ học tại Việt Nam đây là các hướng cần được ưu tiên nghiên cứu trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cook VE, Connors LA, Vander Leek TK, Watson W.** Non-immunoglobulin E-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2024;20(Suppl 3):70. <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00933-4>

2. **Labrosse R, Graham F, Caubet JC.** Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in children: an update. *Nutrients* 2020;12(7):2086. <https://doi.org/10.3390/nu12072086>
3. **Vandenplas Y, Broekaert I, Domellöf M et al.** An ESPGHAN position paper on the diagnosis, management, and prevention of cow's milk allergy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2024;78(2):386-413. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000003897>
4. **Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Akin C et al.** Current status and future directions in food protein-induced enterocolitis syndrome: an NIAID workshop report of the June 22, 2022, virtual meeting. *J Allergy Clin Immunol* 2025;155(2):336-356. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.10.022>
5. **Mennini M, Fiocchi AG, Cafarotti A et al.** Food protein-induced allergic proctocolitis in infants: literature review and proposal of a management protocol. *World Allergy Organ J* 2020;13:100471. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2020.100471>
6. **D'Auria E, Ferrigno C, Pellicani S et al.** Neonatal food protein-induced enterocolitis: current insights and knowledge gaps. *J Clin Med* 2025;14(7):2461. <https://doi.org/10.3390/jcm14072461>
7. **Barni S, Mori F, Pecoraro L et al.** Food protein-induced enteropathy: a revision for the clinician. *Front Pediatr* 2024;12:1417391. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1417391>
8. **Meyer R, Venter C, Bognanni A et al.** World Allergy Organization (WAO) DRACMA Guideline update - VII - Milk elimination and reintroduction in the diagnostic process of cow's milk allergy. *World Allergy Organ J* 2023;16:100785. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100785>
9. **Cuomo B, Anania C, D'Auria E et al.** The role of the atopy patch test in the diagnostic work-up of non-IgE gastrointestinal food allergy in children: a systematic review. *Eur J Pediatr* 2023;182(8):3419-3431. doi:10.1007/s00431-023-04994-2.

10. **Ouahed J, Spencer E, Kotlarz D et al.** Very early onset inflammatory bowel disease: a clinical approach with a focus on the role of genetics and underlying immune deficiencies. *Inflamm Bowel Dis* 2020;26(6):820-842. <https://doi.org/10.1093/ibd/izz259>
11. **Levine A, Koletzko S, Turner D et al.** ESPGHAN revised Porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(6):795-806. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000000239>
12. **Shields TM, Lightdale JR.** Vomiting in children. *Pediatr Rev* 2018;39(7):342-358. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0053>
13. **National Institute for Health and Care Excellence.** Food allergy in under 19s: assessment and diagnosis. Clinical guideline CG116. Published February 23, 2011.
14. **NENC Medicines Optimisation Team.** Guidelines for the recognition and management of non-IgE mediated cow's milk allergy (CMA) in infants. Version 1.2. NENC Clinical Effectiveness and Governance Subcommittee; 2026.
15. **Le Thi Bich Phuong, Nguyen Thi Kim Oanh, Nguyen Thi Ngoc, Nguyen Anh Tuan.** Implementation of home-based oral food challenge in children with non-IgE-mediated cow's milk protein allergy: safety and feasibility. *Vietnam J Pediatr* 2025;18(6). <https://doi.org/10.52724/tcnk.v18i6.470>
16. **Barni S, Pessina B, Fioretti L et al.** Food protein-induced allergic proctocolitis: real-world experience from an Italian cohort. *Nutrients* 2025;17(1):98. <https://doi.org/10.3390/nu17010098>
17. **Ullberg J, Ullberg D, Fech-Bormann M, Fagerberg UL.** Resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome-a long-term follow-up study of 113 Swedish children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2024;12(8):2127-2134.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.04.039>.