**BỆNH ỐNG THẬN MÔ KẼ**

(Đối tượng Y3, CT3)

Huỳnh thị nguyễn Nghĩa

**Mục tiêu**

1. *Nắm rõ các nguyên nhân gây viêm mô kẽ ống thận cấp và mạn, cơ chế sinh bệnh.*
2. *Nắm rõ bệnh cảnh lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán viêm mô kẽ ống thận cấp, viêm mô kẽ ống thận mạn.*
3. *Biết được một số dạng thường gặp của viêm mô kẽ ống thận cấp và mạn.*
4. *Nắm được diễn tiến viêm ống thận mô kẽ cấp và mạn.*

**Đại cương**

Các bệnh lý thận liên quan đến các cấu trúc trong thận nhưng ngoài cầu thận được gọi chung là bệnh mô kẽ-ống thận. Các bệnh này có thể liên quan đến ống thận và/hoặc mô kẽ thận nhưng không ảnh hưởng đến cầu thận. Mặc dầu các bệnh cầu thận nguyên phát thường kết hợp với những thay đổi rõ rệt ở mô kẽ-ống thận, nhưng bệnh cảnh lâm sàng nổi bật vẫn là do các hậu quả của tổn thương cầu thận. Bệnh mô kẽ-ống thận do nhiều nguyên nhân và có nhiều tiến trình sinh bệnh học khác nhau và bệnh có thể biểu hiện qua các bệnh cảnh cấp hay mạn tính. Dạng cấp đa số là do phản ứng dị ứng với thuốc, nhiễm trùng. Dạng mạn tính do rất nhiều bệnh lý khác nhau chủ yếu là các bệnh miễn dịch, sau đó là các bệnh nhiễm trùng, di truyền tắc nghẽn trào ngược.. Việc điều trị, tiên lượng tùy thuộc vào căn nguyên, và thời điểm chẩn đoán.

**Bệnh nguyên**

Nhiều thể tổn thương mô kẽ-ống thận do tiếp xúc với dược chất hay các tác nhân gây độc cho thận như kim loại nặng hay hiếm hơn là do nhiễm trùng. Thể bệnh thường gặp nhất của viêm mô kẽ-ống thận là do miễn dịch.

1. **Viêm mô kẽ ống thận cấp**:

Nhiều nguyên nhân gâ viêm kẽ ống thận cấp, hiện nay nguyên nhân hàng đầu là do thuốc chiếm 70% trường hợp, trong đó thuốc NSAID, thuốc kháng sinh thường gặp nhất với tỉ lệ lần lượt là 40% và 30%

- Các phản ứng tăng cảm : thường do dược chất. Mặc dầu mọi loại thuốc đều có nguy cơ gây phản ứng tăng cảm ở thận, dưới đây là những thuốc thường gặp nhất:

* Kháng sinh như (penicillins, cephalosporins, quinolones)
* NSAIDs
* Lợi tiểu ( thiazides, furosemide)
* Allopurinol
* Phenytoin
* Rifampin
* Interferon alfa
* Ức chế bơm proton (Proton pump inhibitors)

- Các bệnh miễn dịch( bệnh lupus , hội chứng Goodpasture)

- Thải ghép cấp

- Nhiễm trùng:

+ Vi trùng( có thể do bế tắc hay trào ngược)

+ Siêu vi (như CMV, hantavirus, HIV, siêu vi viêm gan B)

+ Nấm

+ Ký sinh trùng

- Bệnh ác tính(đa u tủy, lymphoma)

1. **Viêm mô kẽ-ống thận mạn tính**

- Thuốc (giảm đau, lithium, cyclosoporin. tacrolimus).

- Kim loại nặng (chì, cadmium, thủy ngân).

- Bệnh thận do bế tắc, sỏi thận, trào ngược

- Bệnh miễn dịch :

+ Lupus, các bệnh cầu thận nguyên phát, sarcoidosis.

+ Viêm mạch, kháng thể kháng bạch cầu đa nhân trung tính kết hợp với các bệnh viêm mạch, bệnh Wegener.

+ Bệnh thận mạn tính của thận ghép.

- Bệnh tân sinh( đa u tủy, ung thư máu, amyloidosis).

- Bệnh xơ cứng mạch máu thận (gây thiếu máu cục bộ), thuyên tắc mạch máu do tinh thể cholesterol.

- Các bệnh chuyển hóa( tăng calci máu, cystinosis, thiếu kali máu, tăng oxalate niệu, bệnh thận).

- Di truyền( hội chứng Alport, bệnh nang tủy thận ).

- Các bệnh khác (bệnh thận vùng Balkan, bệnh thận do dược thảo trung quốc hay do aristolochic acid).

**Sinh bệnh học**

Về vi thể của các bệnh mô kẽ-ống thận cấp và mạn tính, các biểu hiện lâm sàng là kết quả của sự tương tác giữa các tế bào thận và các tế bào viêm cũng như những sản phẩm của chúng. Những tổn thương gây chết hay gần chết các tế bào thận sẽ gây biểu hiện các kháng nguyên mới xuất hiện tại chỗ, thâm nhập các tế bào viêm, và hoạt hóa các cytokine gây viêm và hóa ứng động lôi kéo các tế bào viêm. Hậu quả có thể là viêm thận cấp hay mạn tính. Trong viêm mô kẽ-ống thận cấp, tổn thương ống thận dẫn đến rối loạn chức năng ống thận có thể có hay không có suy thận đi kèm, rối loạn chức năng thận thường hồi phục. Ngược lại, viêm mô kẽ-ống thận mạn tính được đặc trưng bằng xơ, sẹo mô kẽ và teo ống thận gây suy thận mạn tiến triển. Các nghiên cứu đã phát hiện TGF β giữ vai trò chính trong sinh bệnh học gây xơ.

**Dịch tể học**

Bệnh mô kẽ-ống thận nguyên phát chiếm khoảng 10-16% các trường hợp bệnh thận cả ở Mỹ và trên toàn thế giới. Bệnh mô kẽ-ống thận có thể tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối. Cả bệnh mô kẽ-ống thận cấp và mạn đều không có sự liên quan đến chủng tộc. Bệnh thận do thuốc giảm đau thường gặp ở nữ gấp 5-6 lần so với nam. Tất cả các bệnh thận do ngộ độc đều liên quan đến sự tích lũy các tác dụng của các chất độc đặc biệt là chì và hậu quả dường như là bệnh thường gặp ở người có tuổi hơn.

**Bệnh cảnh lâm sàng**  
  
**1. Viêm mô kẽ-ống thận cấp**

Điển hình, viêm mô kẽ-ống thận cấp khởi đầu một cách đột ngột với biểu hiện suy thận cấp, xuất hiện trong những ngày tiếp xúc với dược chất gây bệnh. Trong một số trường hợp( đặc biệt khi dùng NSAIDs), viêm mô kẽ-ống thận cấp bắt đầu vài tháng sau dùng thuốc, ngoại trừ viêm mô kẽ-ống thận cấp do rifampicin và NSAIDs.

Bệnh nhân thường biểu hiện bằng nổi mẩn, sốt, tăng bạch cầu ái toan trong máu và nước tiểu, và IgE máu tăng cao. Trong các trường hợp nhẹ, lâm sàng có thể những bất thường kín đáo trong chức năng ống thận, như trong hội chứng Fanconi( tức tiểu acid amin, có đường trong nước tiểu, toan chuyển hóa do ống thận), bệnh nhân có thể biểu hiện nổi mẩn và tiểu máu.

Phân tích nước tiểu: tiểu máu vi thể và/hoặc tiểu mủ vô khuẩn( có hay không có bạch cầu ái toan), tiểu đạm thường không có hay nhẹ. Bệnh nhân bị viêm mô kẽ-ống thận do NSAIDs có biểu biện điển hình là tiểu đạm nặng thường trong ngưỡng thận hư, khi ngưng yếu tố gây bệnh thì thường hồi phục hoàn tòan. Tuy nhiên , thời gian hồi phục rất thay đổi, một số bệnh nhân suy thận kéo dài nhiều tuần trước khi chức năng thận cải thiện. 1.1.Viêm mô kẽ-ống thận cấp do NSAIDs

Thường gặp ở người lớn tuổi. Bệnh cảnh duy nhất của viêm mô kẽ cấp do dị ứng khi dùng NSAIDs là bệnh nhân có thể có bệnh cảnh của hội chứng thận hư với tiểu đạm ồ ạt , giảm albumin máu, phù cùng với các bệnh cảnh điển hình của viêm mô kẽ cấp do dị ứng; sinh thiết thận cho thấy sang thương thận tối thiểu và các đặc điểm của viêm mô kẽ thận.

1.2. Viêm mô kẽ-ống thận cấp do kháng sinh

Thường gặp trong bệnh viện, từ vài ngày đến nhiều tuần sau khi bắt đầu sử dụng kháng sinh để điều trị nhiễm trùng nặng. Biểu hiện thường gặp gồm nổi mẩn, tăng bạch cầu ái toan trong máu và nước tiểu, tiểu mủ vô trùng, tiểu máu và tiểu đạm vừa phải(thường < 1g/24h). Trong số các kháng sinh, rifampicin là thuốc duy nhất gây viêm mô kẽ xảy ra lúc dùng thuốc lại sau khi ngưng điều trị một thời gian, ngoài ra viêm mô kẽ do rifampicin không có tăng bạch cầu ái toan.

1.3.Viêm mô kẽ ống thận cấp do các nguyên nhân khác

Nhiễm trùng, siêu vi và nấm đôi khi gây viêm mô kẽ- ống thận cấp. Hantavirus, CMV, và HIV là các tác nhân thường gặp. Trong bệnh HIV, viêm mô kẽ cấp thường gặp chung với bệnh cầu thận( như xơ hóa cầu thận từng phần khu trú).

Bệnh cảnh đặc trưng như tăng bạch cầu ái toan, và sốt cũng thường không có. Rất hiếm khi có sự xâm nhập vi trùng vào chủ mô thận để gây viêm mô kẽ cấp trừ khi có bế tắt đường niệu.

**2.Viêm mô kẽ-ống thận mạn**

Đây là thể bệnh âm ỉ và có lẽ nói lên đáp ứng cuối cùng của thận đối với các tấn kích và tác nhân khác nhau. Các nguyên nhân thường gặp là thuốc giảm đau, chì, cyclosporine, cisplatin, và lithium, và các rối loạn chuyển hóa như tăng calci máu, thiếu kali máu, và tăng oxalate niệu. Do tính chất âm ỉ của bệnh viêm mô kẽ-ống thận mạn thường chỉ được phát hiện tình cờ khi thực hiện các xét nghiệm thăm dò hay đánh giá tăng huyết áp. Bệnh nhân thường không có triệu chứng nhưng thường có tăng huyết áp.

Cận lâm sàng:

* Tăng nhẹ creatinin máu, toan chuyển hóa máu do bệnh ống thận; tiểu acid amin, có đường trong nước tiểu, giảm phosphate và acid uric máu( hội chứng Fanconi).
* Đạm niệu thường nhẹ, dưới 1g/24 giờ; khác với bệnh cầu thận, thành phần chủ yếu của đạm niệu trong bệnh ống thận là các chất có trọng lượng phân tử thấp (như chuỗi nhẹ immunoglobulin, lysozyme, β2 microglobulin, các peptides hocmon).

Sinh thiết thận trong viêm mô kẽ-ống thận mạn cho thấy các mức độ khác nhau của xơ hóa, teo ống thận, xơ hóa tiểu động mạch, và đôi khi thâm nhiễm tế bào đơn nhân, thường các phát hiện trên sinh thiết không đặc trưng và không phân biệt được nguyên nhân gây bệnh, một số bệnh lý như sarcoidodsis, cho thấy những u hạt không bã đậu hóa), và khi bệnh do siêu vi, nhuộm miễn dịch có thể giúp tìm ra nguyên nhân.

-Nơi các bệnh nhân nghi ngờ nhiễm độc chì, các xét nghiệm huy động chì bằng dùng chất EDTA( ethylene diamine tetra acetic acid).

2.1.Bệnh thận do thuốc giảm đau thường gặp nhất ở nữ 60 – 70 tuổi. Nơi một số bệnh nhân, bệnh sử có những giai đoạn hoại tử nhú thận như tiểu máu đại thể với đau lưng đôi khi kèm theo bế tắc và nhiễm trùng. Về lâm sàng, biểu hiện bằng suy thận, tiểu đạm vừa phải, tiểu mủ vô trùng và thiếu máu.

Chẩn đoán dựa vào bệnh sử dùng nhiều thuốc giảm đau, và CT scan cho thấy những điểm vôi hóa ở nhú thận.

2.2.Bệnh thận do lithium

Rối loạn chức năng ống thận xa( đa niệu, giảm chức năng cô đặc, giảm các thụ thể aquaporin-2) gặp tới 50% bệnh nhân dùng lithium.

2.3. Bệnh thận do cyclosporine và tacrolimus

Thường gặp ở những bệnh nhân ghép thận, tim, gan, tụy. Tuy nhiên , viêm mô kẽ-ống thận mạn ít xảy ra trong ghép tủy vì cyclosporine hay tacrolimus chỉ sử dụng trong một thời gian ngắn và liều thấp.

2.4. Bệnh thận do chì

Trẻ em ngộ độc chì nặng có thể biểu hiện với bệnh não và suy thận cấp với hội chứng Fanconi.

2.5.Bệnh gây bế tắc đường niệu.

Bệnh có thể gây biến chứng hoại tử nhú thận và nhiễm trùng và có thể dẫn đến viêm bể thận-thận cấp với đau hông lưng, sốt, tiểu ra máu và, đặc biệt ở người lớn tuổi, nhiễm trùng máu từ đường niệu.

2.6. Bệnh thận do xơ vữa mạch máu

Thường các bệnh nhân này có tăng huyết áp, tăng creatinin, urê máu, và đạm niệu 1-2g/ngày. Diễn tiến của bệnh thường chậm hơn so với các bệnh cầu thận như bệnh thận do tiểu đường.

Chẩn đoán thường có thể thực hiện dựa trên lâm sàng và các thăm dò hình ảnh học như siêu âm Doppler, động mạch thận kỹ thuật số, hay cộng hưởng từ phát hiện hẹp các động mạch thận do xơ vữa.

2.7. Bệnh vi thuyên tắc mạch do cholesterol và bệnh thận.

Sinh thiết thận ở giai đoạn cấp tính cho thấy những khe hình cây kim do các tinh thể cholesterol gây ra trong các tiểu động mạch kích thước nhỏ và trung bình kèm theo có viêm mô kẽ-ống thận rải rác và có thâm nhiễm nhẹ tế bào đơn nhân.

2.8.Các rối loạn chuyển hóa và bệnh thận

Tăng calci máu, thiếu kali mạn tính và cystinosis có thể dẫn đến viêm mô kẽ-ống thận mạn. X quang có thể cho thấy hình ảnh vôi hóa thận, và sỏi thận do biến chứng tăng calci máu

2.9.Bệnh thận vùng Balkan

Đây là dạng bệnh thận có tính dịch tễ chỉ gặp ở những người đến định cư dọc theo sông Danube và các nhánh của nó. Bệnh thường gặp ở những người sống trong vùng dịch tễ ít nhất 15-20 năm. Điển hình, bệnh nhân không có tăng huyết áp và thường có thiếu máu nặng một cách không tương xứng, tiểu β2 microglobulin . Hầu hết bệnh nhân cuối cùng sẽ tiến đến bệnh thận giai đoạn cuối cần lọc máu.

2.10.Bệnh thận do thảo dược trung quốc và acid aristolochic

Hầu hết các trường hợp này được cho là do acid aristolochic có trong dược thảo. Sinh bệnh học của độc tính trên thận chưa được hiểu rõ. Sinh thiết thận cho thấy mô kẽ bị xơ hóa nặng.

**Các thăm dò chức năng**

**1. Xét nghiệm**

* Công thức máu có tăng bạch cầu ái toan 50% ở bệnh nhân bị viêm mô kẽ-ống thận cấp. Điển hình nhất là trong viêm mô kẽ cấp do NSAIDs là sẽ không có tăng bạch cầu ái toan trong máu.
* Sinh hóa máu: BUN và creatinine giúp xem có suy thận hay không; toan hóa máu; Kali máu thấp hoặc kali tăng cao cùng với bicarbonate thấp có thể là toan chuyển hóa (gặp trong bệnh thận do chì, và bệnh thận do NSAIDs hay thuốc giảm đau…).
* Phân tích nước tiểu : có thể phát hiện, đạm niệu, tiểu ra máu, và sự hiện diện của bạch cầu có hay không có vi khuẩn đi kèm. Khảo sát dưới kính hiển vi có thể phát hiện trụ, bạch cầu, bạch cầu ái toan, và tinh thể. Nếu nghi ngờ viêm mô kẽ do dị ứng cần xác định xem có bạch cầu ái toan trong nước tiểu không. Trong viêm mô kẽ dị ứng do NSAIDs, thường không có bạch cầu, bạch cầu ái toan trong nước tiểu.
* Xét nghiệm huy động chì sử dụng chất EDTA.

**2. Khảo sát hình ảnh học**

* Siêu âm: giúp phát hiện bế tắc, phát hiện sỏi. Kích thước thận bình thường trên siêu âm cho thấy tiên lượng tốt nhưng không giúp chẩn đoán đó là viêm cấp tính. Ngược lại, thận nhỏ hay teo với tăng độ phản âm cho biết bệnh thận đã mạn tính và không hồi phục
* CT- scan: cung cấp thông tin tương tự như siêu âm nhưng có độ phân giải tốt hơn.

3. **Sinh thiết thận**

Sinh thiết thận: là xét nghiệm quyết định giúp chẩn đoán viêm mô kẽ cấp do dị ứng, đặc biệt trong các trường hợp bệnh cảnh lâm sàng khó chẩn đoán. Sinh thiết thận cho thấy thâm nhiễm bạch cần đơn nhân và ái toan vào chủ mô thận nhưng cầu thận không bị. Đôi khi cũng thấy những thay đổi như xơ hóa và teo ống thận.

**Chẩn đoán**

Chẩn đoán dựa vào thăm hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, cận lâm sàng, xét nghiệm máu và nước tiểu. Chẩn đoán xác định dựa vào sinh thiết thận.

**Chẩn đoán phân biệt**

- Suy thận cấp  
- Viêm vi cầu thận cấp  
- Bế tắt đường niệu

**-** Các chẩn đoán khác cần xem xét

+ Viêm thận do tia xạ  
 + Bệnh thận do độc chất

**Diễn tiến-Tiên lượng**

Phụ thuộc vào chẩn đoán sớm, nhanh chóng loại bỏ nguyên nhân gây bệnh sớm. Các nguyên nhân di truyền( bệnh nang thận), chuyển hóa, chất độc( kim loại nặng) thường tiến triển đến bệnh thận giai đoạn cuối. Viêm thận kẽ do thuốc chức năng thận hồi phục trong vòng vài tuần sau ngưng thuốc, 40-50% trường hợp tiến triển thành bệnh thận mạn và suy thận.

KẾT LUẬN

Viêm ống thận mô kẽ là bệnh lý tổn thương chủ yếu ở ống thận và mô kẽ làm suy giảm chức năng thận. Bệnh mô kẽ-ống thận do nhiều nguyên nhân và có nhiều tiến trình sinh bệnh học khác nhau và bệnh có thể biểu hiện qua các bệnh cảnh cấp hay mạn tính. Sinh thiết thận là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán. Viêm thận mô kẽ cấp khi ngưng tác nhân gây bệnh sớm có thể phục hồi hoàn toàn. Trong viêm ống thận mô kẽ mạn, cần phát hiện sớm điều trị trước khi tổn thương gây xơ hóa không hồi phục.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Michael R. Clarkson, Barry M. Brenner, Tubulointerstitial Diseases, in: Pocket Companion to Brenner $ Rector’s The Kidney, 7thed, Elsevier Saunders, 2006.
2. P. Zech JP. Revillard, Néphrites Interstitielles, Néprologie Clinique, Simep ed, 2000.
3. Alan S. L.Yu, Barry M. Brenner, Tubulointerstitial Diseases of the Kidney. Braunwald, Faci,et al. Harison’s Principles of Internal Medicine, vol2., 15th ed, international ed.

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Viêm thận cấp do thuốc kháng sinh rifampicin
2. Xảy ra sớm ngay sau khi dùng thuốc.
3. Xảy ra thời gian ngưng điều trị, dùng lại thuốc, đặc biệt là dùng thuốc ngắt quãng.
4. Khởi phát chậm, kéo dài có thể hơn 1 năm.
5. Phân tích nước tiểu thấy có chủ yếu là bạch cầu đa nhân trung tính.
6. Đặc điểm điển hình viêm ống thận mô kẽ cấp do thuốc kháng viêm non-steroid
7. Tiểu đạm ồ ạt ngưỡng hội chứng thận hư, phù, giảm albumin máu.
8. Tiểu đạm vi thể, tiểu máu, tăng huyết áp.
9. Tiểu đạm vi thể, tiểu máu vi thể kèm toan chuyển hóa ống thận.
10. Thường xảy ra ở những người trẻ tuổi.
11. Bạch cầu ái toan không có trong nước tiểu trong những bệnh nào sau đây, ngoại trừ
12. Viêm cầu thận hậu nhiễm trùng
13. Viêm tiền liệt tuyến
14. Viêm ống thận mô kẽ cấp
15. Viêm phần phụ.
16. Viêm ống thận mô kẽ mạn
17. Lâm sàng âm ỉ, kèm tăng huyết áp, phát hiện tình cờ khi thực hiện xét nghiệm thăm dò.
18. Lâm sàng rầm rộ với suy thận, thiếu máu, nhiễm trùng.
19. Sinh thiết thận thường bắt buộc giúp chẩn đoán nguyên nhân
20. Sinh thiết thận thường bắt buộc để xác định chẩn đoán.
21. Nhóm thuốc nào sau đây có tỉ lệ viêm ống thận mô kẽ cao nhất
22. Thuốc lợi tiểu (furosemide, thiazide).
23. Thuốc hạ áp captopril.
24. Thuốc giảm đau kháng viêm non-steroid
25. Thuốc ức chế bơm proton.

ĐÁP ÁN

1.B 2.A 3.C 4.A 5.C