

HỘI CHỨNG THẬN HƯ TRẺ EM

ThS.BS. Trần Nguyễn Như Uyên

PGS.TS.BS. Vũ Huy Trụ

❖ Mục tiêu học tập

1. Trình bày được định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng thận hư (HCTH).
2. Trình bày được đặc điểm dịch tễ học của HCTH nguyên phát trẻ em.
3. Trình bày được các thể mô bệnh học chủ yếu của HCTH.
4. Phân tích được các dấu hiệu lâm sàng và xét nghiệm của HCTH nguyên phát.
5. Kể được các biến chứng chủ yếu của HCTH nguyên phát trẻ em.
6. Xây dựng chiến lược điều trị HCTH nguyên phát trẻ em.
7. Biết cách giáo dục phụ huynh có con bị HCTH.

1. ĐẠI CƯƠNG

Hội chứng thận hư (HCTH) là một hội chứng lâm sàng do nhiều nguyên nhân gây ra, bao gồm các triệu chứng sau:

- Phù toàn thân
- Tiểu ít
- Tiểu đạm ngưỡng thận hư: protein niệu $\geq 50\text{mg/kg}$ cân nặng/ ngày, hay $> 40\text{mg/m}^2\text{ da/ giờ}$, hay đạm niệu/creatinin niệu $> 200\text{ (mg/mmol)}$
- Giảm đạm máu: albumin/ máu $< 2.5\text{ g/dl}$, Protid máu toàn phần $< 5.5\text{g/dl}$
- Tăng lipid máu: Cholesterol máu tăng, Triglyceride máu tăng

Trong đó, 2 triệu chứng: tiểu đạm ngưỡng thận hư và giảm đạm máu bắt buộc phải có. HCTH trẻ em hiếm khi có tiểu máu và tăng huyết áp đi kèm

Đặc điểm của HCTH ở trẻ em:

- HCTH trẻ em là một trong 3 bệnh thận thường gặp nhất ở các khoa lâm sàng
- HCTH trẻ em thường là nguyên phát, thường gặp nhất là sang thương tối thiểu (Minimal Change Disease-MCD) (80-90%).
- Thường có tiên lượng tốt: đáp ứng với điều trị corticoide trong 80-90% các trường hợp và hiếm khi dẫn tới suy thận mạn.
- Tuy nhiên, HCTH trẻ em lại thường diễn tiến mạn tính với các đợt tái phát, trong đó tái phát thường xuyên có thể gặp trong 40% các trường hợp.

2. PHÂN LOẠI

Phân loại HCTH trẻ em có nhiều phân loại:

2.1. Theo nguyên nhân:

2.1.1 HCTH nguyên phát (primary nephrotic syndrome, idiopathic nephrotic syndrome) chiếm 80-90% các trường hợp HCTH trẻ em. HCTH nguyên phát dùng để chỉ các trường hợp HCTH không có các triệu chứng của bệnh lý hệ thống khác. Sang thương trên giải phẫu bệnh được chia thành 3 loại:

- Sang thương tối thiểu (Minimal Change Disease – MCD)
- Xơ chai cầu thận khu trú từng phần (Focal Segmental Glomerulosclerosis – FSGS)
- Tăng sinh trung mô (Mesangial proliferative glomerulonephritis)

Ở trẻ em, sang thương tối thiểu (MCD) chiếm đa số (80-90%)

2.1.2 HCTH thứ phát (secondary nephrotic syndrome)

Là các trường hợp HCTH liên quan đến các bệnh lý hệ thống, hay thứ phát sau một bệnh lý khác gây tổn thương cầu thận. Các nguyên nhân gây ra HCTH:

- **Nhiễm trùng**: HCTH có thể xảy ra sau các nhiễm trùng: liên cầu khuẩn tan huyết beta nhóm A, Viêm gan siêu vi B, rubella, HIV, sốt rét...
- **Bệnh hệ thống**: lupus ban đỏ hệ thống, ban xuất huyết Henoch-Schonlein...
- **Bệnh ác tính**: các ung thư hạch Hodgkin, Non-Hodgkin, Lymphoma
- **Bệnh di truyền và chuyển hóa**: đái tháo đường, hội chứng Alport...
- Các **nguyên nhân khác**: ong đốt, bệnh huyết thanh, do thuốc

2.2. Theo tuổi:

2.2.1 HCTH nhỏ hơn 1 tuổi

HCTH bẩm sinh (congenital nephrotic syndrome – CNS) và HCTH nhũ nhi (infantile nephrotic syndrome):

- HCTH **bẩm sinh**: khởi phát **trước 3 tháng tuổi**
- HCTH **nhũ nhi**: khởi phát từ **3 tháng tới dưới 1 tuổi**

HCTH bẩm sinh và nhũ nhi được xếp vào một nhóm riêng vì có nguyên nhân, điều trị và dự hậu khác biệt so với các thận hư nguyên phát khác.

2.2.1.1. HCTH bẩm sinh: thường liên quan đến **đột biến gene**.

- Các gene thường gặp gây HCTH trẻ em: **NPHS1** (mã hóa nephrin), **NPHS2** (mã hóa podocin), **NPHS3(PLCE1)** mã hóa phospholipase C, **WT1** (mã hóa transcription tumor suppressor), LAMB2 (mã hóa laminin beta2). Trong đó 2 gene **NPHS1 và NPHS2 thường gặp nhất, chiếm 95%** các trường hợp HCTH bẩm sinh do gene.
- Các bệnh cảnh lâm sàng của HCTH bẩm sinh: HCTH bẩm sinh thể Phần lan (do gene NPHS1), Xơ hóa trung mô lan tỏa (Diffuse mesangial sclerosis – DMS) do PLCE1, xơ hóa trung mô lan tỏa với hội chứng Drash (do gene WT1), Hội chứng Pierson (do gene LAMB2), thận hư nguyên phát kháng corticoide (do đột biến gene NPHS2)

2.2.1.2. HCTH nhũ nhi:

HCTH nhũ nhi có thể do đột biến gene, do nhiễm trùng hay nguyên phát:

- HCTH **do gene**: 2 gene **NPHS1 và NPHS2** thường gặp nhất
- HCTH do **nhiễm trùng**: liên quan đến các nhiễm trùng trong **bào thai hay chu sinh**. Tác nhân thường gặp là nhóm **TORCH** (toxoplasma, rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, **HIV**, giang mai bẩm sinh, **VGSV B**...
- HCTH **nguyên phát** (idiopathic NS): sang thương có thể là sang thương tối thiểu (MCD), xơ chai cầu thận cục bộ từng vùng (FSGS), hay tăng sinh trung mô lan tỏa (Diffuse mesangial proliferation). HCTH nguyên phát khởi phát **sớm trước 1 tuổi** **thường kém đáp ứng với điều trị**.

2.2.2 HCTH tuổi từ 1t-12t:

Đây là **thể điển hình và hay gặp ở trẻ em**: thường nguyên phát và sang thương tối thiểu.

2.2.3 HCTH tuổi trên 12t:

HCTH ở lứa tuổi này **gần giống HCTH người lớn**: thể sang thương tối thiểu ít gặp hơn, các sang thương khác gặp nhiều hơn (bệnh cầu thận màng, xơ hoá cục bộ từng phần cầu thận...); thứ phát gặp nhiều hơn

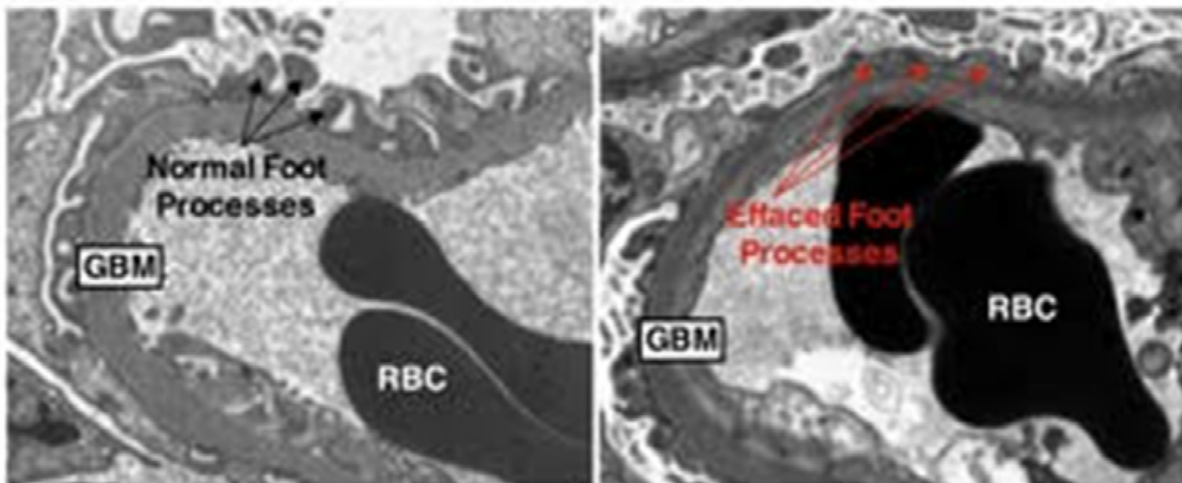
Trong bài này chúng ta sẽ tìm hiểu Hội chứng thận hư nguyên phát trẻ em.

3. GIẢI PHẪU BỆNH

Có 3 loại sang thương:

3.1. Sang thương tối thiểu:

- Chiếm **80%** các trường hợp thận hư nguyên phát trẻ em
- Trên kính hiển vi quang học: các cầu thận bình thường, có thể quan sát thấy **tăng sinh nhẹ tế bào trung mô**.
- Miễn dịch huỳnh quang: âm tính
- Kính hiển vi điện tử: thay đổi ở lớp **tế bào ngoại bì có chân giả** (podocyte): các tế bào ngoại bì bị **dẹt xuống, dính lại** với nhau.



Hình 1: tế bào ngoại bì của cầu thận ở người bình thường (hình trái) và bệnh nhân bị thận hư sang thương tối thiểu (hình phải)

3.2. Xơ chai cầu thận cục bộ từng vùng

- Chiếm tỉ lệ **7-10 %** các trường hợp HCTH nguyên phát trẻ em
- Kính hiển vi quang học: đa số các cầu thận bình thường, một số cầu thận ở vùng **cận tủy bị xơ hóa từng phần**.
- Miễn dịch huỳnh quang: một số trường hợp dương tính với **IgM và bổ thể**
- Kính hiển vi điện tử: quan sát **độ lan tỏa của tổn thương các chân giả** của tế bào ngoại bì có thể phân biệt FSGS nguyên phát và FSGS thứ phát. FSGS nguyên phát, các tế bào ngoại bì có chân giả bị ảnh hưởng toàn bộ, trong khi ở các ca FSGS thứ phát tổn thương này chỉ gặp khu trú ở từng vùng cầu thận

3.3. Tăng sinh trung mô lan tỏa:

- Chiếm **5 %** các trường hợp HCTH trẻ em
- Kính hiển vi quang học: **tăng sinh tế bào trung mô**.
- Miễn dịch huỳnh quang: dương tính với **IgM, IgG và C3**.

4. SINH LÝ BỆNH

4.1. Cơ chế của tiểu đạm trong hội chứng thận hư trẻ em:

cơ chế chính vẫn chưa rõ, có nhiều giả thuyết được đặt ra.

4.1.1 *Mất điện tích âm của màng đáy cầu thận:*

- Tính thấm của màng đáy cầu thận với protein tùy thuộc không chỉ vào kích thước mà còn tùy vào điện tích của protein. Bình thường màng đáy cầu thận có điện tích âm giúp không cho albumin (cũng mang điện tích âm) thoát ra.
- Trong HCTH sang thương tối thiểu, khi không phát hiện được thay đổi gì trên KHV quang học, người ta tin rằng chính sự thay đổi điện hóa học làm mất điện tích âm của màng đáy cầu thận là cơ chế gây mất albumin qua đường tiểu.

4.1.2 *Vai trò của slit diaphragm:*

Với sự phát minh ra kính hiển vi điện tử, các nhà khoa học đã quan sát được khiếm khuyết trên slit diaphragm ở các bệnh nhân bị hội chứng thận hư sang thương tối thiểu. Các tế bào ngoại bì có chân giả (podocyte) bị dẹt lại, xóa mờ đi (foot process effacement). Đây là một trong các nguyên nhân gây tiểu đạm của HCTH nguyên phát trẻ em.

4.1.3 *Rối loạn miễn dịch:*

Nhiều bằng chứng cho thấy HCTH nguyên phát sang thương tối thiểu (MCD) là do rối loạn miễn dịch. Trong đó rối loạn miễn dịch tế bào (T cell) là yếu tố bệnh sinh chính trong MCD.

4.1.3.1. *Rối loạn miễn dịch tế bào:* giả thuyết cho rằng: chính các cytokines được tiết từ các T cell làm tăng tính thấm thành mạch với protein và gây mất đạm qua đường tiểu.

Ngoài các cytokines, còn có vai trò của các chất khác: CLC-1 (Cardiotrophin-like cytokine 1) (họ IL-6), hemopexin (do gan tiết ra trong quá trình viêm) và suPAR. Hemopexin được chứng minh gây ra hiện tượng tổn thương podocyte và tiểu đạm sau khi được tiêm vào chuột thí nghiệm.

4.1.3.2. *Rối loạn miễn dịch dịch thể:* gần đây, có những bằng chứng cho thấy có vai trò của miễn dịch dịch thể (B-cell) trong cơ chế bệnh sinh của HCTH nguyên phát trẻ em. Giả thuyết cho rằng các immunoglobuline do B-cell tiết ra có thể làm tăng tính thấm thành mạch. Ngoài ra, miễn dịch dịch thể còn tham gia thông qua sự mất phối hợp điều tiết giữa T-cell và B-cell.

4.2. Cơ chế gây phù toàn thân trong HCTH:

Theo kinh điển người ta giải thích phù trong HCTH là do giảm albumin máu gây ra giảm áp lực keo dẫn đến nước thoát ra mô kẽ gây phù. Nước thó ra mô kẽ nên thể tích trong lòng mạch giảm gây kích thích hệ renin – angiotensin giúp gia tăng hấp thu Na⁺ và nước trở lại. Do áp lực keo giảm nên nước và Na⁺ được hấp thu lại thoát ra ngoài mô kẽ làm gia tăng phù.

Nhưng giải thích trên chưa đủ vì người ta nhận thấy:

- Thể tích lòng mạch không phải lúc nào cũng giảm. Ở người lớn phần lớn đều tăng, chỉ có trẻ em bị HCTH sang thương tối thiểu giảm thể tích lòng mạch.
- Nồng độ renin thay đổi: bình thường hay tăng.

- ❖ Sự hấp thu Na^+ vẫn tiếp tục dù đã ức chế renin (ví dụ như khi đã bù albumin cho bệnh nhân) hay ức chế tổng hợp aldosterone (như khi đã cho uống thuốc ức chế men chuyển).
- ❖ Ở các trường hợp đáp ứng corticoide, tiểu nhiều xảy ra trước khi albumin máu tăng và trước khi thể tích lòng mạch tăng
- ❖ Theo một số tác giả: do không đáp ứng yếu tố bài niệu ở nhĩ (atrial natriuretic peptide) mặc dù yếu tố bài niệu ở nhĩ tăng.

Tóm lại, cơ chế gây phù trong HCTH hiện vẫn chưa rõ hết. Có lẽ do tác động của nhiều yếu tố: giảm áp lực keo, tăng hoạt aldosterone và vasopressin, giảm hoạt yếu tố bài niệu ở nhĩ, vai trò trực tiếp của các cytokines... gây giữ muối và nước.

4.3. Cơ chế gây rối loạn lipid máu:

- ❖ Khi áp lực keo trong máu giảm, sẽ kích thích các tế bào gan tăng tổng hợp các lipoprotein trong đó có apolipoprotein B, và làm tăng tổng hợp cholesterol. Ngoài ra, hiện tượng giảm thoái biến cholesterol cũng góp phần trong hiện tượng tăng cholesterol máu ở bệnh nhân HCTH.
- ❖ Tăng triglyceride máu chủ yếu do hiện tượng giảm thoái biến mỡ. Ở các bệnh nhân bị HCTH, quá trình thoái biến mỡ do men lipoprotein lipase bị ức chế.

5. LÂM SÀNG

5.1. Dịch tễ học:

Theo Schessinger, tỉ lệ mắc bệnh toàn bộ là 16/100.000 trẻ em dưới 16 tuổi.

Tỷ lệ bệnh mới là 2/100.000 trẻ dưới 16 tuổi.

Tại Viện Nhi Hà nội: từ 1974 -1985 có 500 trẻ bị HCTH, chiếm 2.8% bệnh nhi nằm viện và chiếm 44 - 46% tổng số bệnh nhi nằm khoa thận.

Tại bệnh viện trung ương Huế: bệnh nhi bị HCTH chiếm 1.03% bệnh nhi nhập viện.

Tại bệnh viện Nhi đồng 1, mỗi năm có khoảng 300 bệnh nhi bị HCTH nhập viện, chiếm 0.67% trẻ nằm viện và chiếm 7% tổng số bệnh thận.

Tuổi:

- ❖ 75% khởi phát ở trẻ dưới 6 tuổi.
- ❖ Tuổi khởi bệnh thường gặp của thể sang thương tối thiểu (MCD) và xơ hóa cục bộ từng phần (FSGS) là từ 2.5 đến 6 tuổi.
- ❖ Nếu trẻ khởi bệnh lúc nhỏ hơn 5 tuổi, thể tối thiểu chiếm trên 90%, thể xơ hóa cục bộ từng phần là 7%, thể viêm cầu thận tăng sinh màng là 12%.
- ❖ Nếu trẻ khởi bệnh lúc trên 10 tuổi, thể tối thiểu chiếm 50%, thể viêm cầu thận tăng sinh màng chiếm 30%.

Giới:

- ❖ Nam bị nhiều hơn nữ, tỉ lệ nam: nữ là 2:1.
- ❖ Tuy nhiên, nếu khởi bệnh ở tuổi lớn hơn 8 tuổi, tỉ lệ nam: nữ là 1:1.

5.2. Triệu chứng lâm sàng:

Bệnh nhi bị HCTH thường đến khám vì triệu chứng phù toàn thân. Trẻ bị sang thương tối thiểu thường rất hiếm khi có triệu chứng tiểu máu và tăng huyết áp.

- ❖ Phù: thường xuất hiện sau nhiễm trùng hô hấp trên. Phù xuất hiện đầu tiên ở quanh mí mắt sau đó lan dần toàn thân. Phù mềm, trắng, ấn lõm và bệnh nhân không có cảm giác đau, hay ngứa. Phù phụ thuộc theo trọng lực, nên sau 1 ngày vận động,

phù mắt có thể giảm nhưng những vùng ở vị trí thấp như: chi dưới, bẹn, dương vật... có thể bị phù nhiều hơn. Trẻ **thường mệt mỏi**, có thể có **khó thở** khi **tràn dịch màng phổi** hay **bảng bụng nhiều**.

- ❖ **Tiểu ít**: lượng nước tiểu trong ngày được **ghi nhận giảm đi** nhưng hiếm khi trẻ bị thiếu niệu hay vô niệu.

Triệu chứng khác:

- ❖ **Tiểu máu**: thường **ít gặp** trong sang thương tối thiểu. Tiểu máu **đại thể** chỉ gặp ở **3 – 4%** các trẻ bị HCTH sang thương tối thiểu, tuy nhiên, **tiểu máu vi thể** có thể gặp trong **20 – 30%**. Triệu chứng **tiểu máu đại thể** thường gặp hơn ở **sang thương viêm cầu thận tăng sinh màng**.
- ❖ **Tăng huyết áp**: chỉ **5 – 7%** các trường hợp sang thương tối thiểu bị tăng huyết áp. Triệu chứng tăng huyết áp **thường gặp hơn ở thể xơ hóa cục bộ từng vùng** và **nặng nhất ở thể viêm cầu thận tăng sinh màng**, có thể dẫn đến bệnh não do tăng huyết áp.

6. CẬN LÂM SÀNG

Mục đích của việc làm xét nghiệm là để:

- ❖ Giúp **chẩn đoán xác định** HCTH
- ❖ Giúp chẩn đoán **nguyên nhân** của HCTH (tầm soát nguyên nhân thứ phát)
- ❖ Có **khả năng** là thể tối thiểu không?
- ❖ Tầm soát **biến chứng** (hay nguy cơ biến chứng) của HCTH

6.1. Xét nghiệm nước tiểu:

Nên lấy mẫu nước tiểu **đầu tiên vào buổi sáng** nếu thử nước tiểu một thời điểm

6.1.1 Đạm niệu:

- ❖ Thử que nhúng: **dipstick** (tổng phân tích nước tiểu): thường Pro **3+ hay 4+**
- ❖ **Đạm niệu 24 giờ**: Protein **> 50 mg/kg cân nặng/ngày** hay **> 40 mg/ m² da/ giờ** (**> 1g/m² da/ 24 giờ**)
- ❖ **Tỉ lệ đạm/creatinine niệu** **> 2 (mg/mg)**, hay **>200 (mg/mmol)**

Thể sang thương tối thiểu và thể bệnh cầu thận tăng sinh màng thường tiểu đạm nhiều.

6.1.2 Tiểu máu vi thể:

Thể tối thiểu: gặp trong **20 – 30%** (thường chỉ có trong **những ngày đầu**)

Thể xơ hóa cục bộ từng phần thường có tiểu máu vi thể.

Thể viêm cầu thận tăng sinh màng: tiểu máu vi thể gặp ở **80 – 100%** các ca.

Bệnh cầu thận màng: gặp ở **80 %** các trường hợp.

6.2. Xét nghiệm máu:

6.2.1 Chẩn đoán hội chứng thận hư:

- ❖ **Đạm niệu 24 giờ**: Protein **> 50 mg/kg cân nặng/ngày** hay **> 40 mg/ m² da/ giờ** (**> 1g/m² da/ 24 giờ**)
- ❖ **Tỉ lệ đạm/creatinine niệu** **> 2 (mg/mg)**, hay **>200 (mg/mmol)**
- ❖ **Đạm máu**: Protid máu toàn phần **< 5.5 g/dl**, Albumin máu giảm **< 2.5 g/dl**

Điện di đạm máu có thể thấy: giảm nhẹ alpha-1 globulin, tăng alpha-2 globulin và beta globulin. Gama globulin thay đổi tùy thuộc bệnh nền (ví dụ: immunoglobulin G máu giảm ở bệnh nhân MCD, nhưng sẽ tăng cao ở bệnh nhân bị HCTH do lupus)

- ❖ **Bilan lipid máu**: tăng cả 2 thành phần **cholesterol và triglyceride**

6.2.2 Chẩn đoán nguyên nhân của hội chứng thận hư:

- ❖ Xem có nguyên nhân thứ phát nào không? Lupus, Henoch Schonlein, sốt rét, viêm gan B, C, bệnh chuyển hoá, ...
- ❖ Bỏ thể: C3, C4 thường bình thường trong HCTH sang thương tối thiểu. Bỏ thể có thể giảm trong viêm cầu thận tăng sinh màng hay trong các trường hợp HCTH thứ phát (sau nhiễm trùng hay lupus)
- ❖ Tầm soát nhiễm trùng: Viêm gan siêu vi: HBsAg, anti HBs, antiHCV...
- ❖ Tầm soát bệnh hệ thống: kháng thể kháng nhân (ANA), antidsDNA

6.2.3 Các xét nghiệm khác:

Đánh giá chức năng cơ quan, tầm soát biến chứng hay bệnh kèm theo của bệnh nhân.

- ❖ Tổng phân tích tế bào máu: dung tích hồng cầu (Hct) và nồng độ Hb trong máu tăng, do tình trạng cô đặc máu. Tiểu cầu thường tăng, có thể đến 500 000 hay 1 triệu/ mm³. Tình trạng cô đặc máu và tăng tiểu cầu góp phần làm tăng nguy cơ tạo huyết khối.
- ❖ Chức năng thận: thường bình thường. Creatinin có thể tăng nhẹ - vừa trong một số ít các trường hợp do giảm thể tích nội mạch nặng, sẽ hồi phục khi thể tích nội mạch tăng lên.
- ❖ Chức năng gan: khi cần phân biệt giảm albumin máu do suy gan.
- ❖ Ion đồ: natri máu có thể giảm do tình trạng tăng tiết ADH không thích hợp. Kali máu có thể giảm do tác dụng phụ khi điều trị corticoide hay tăng do suy thận. Canxi máu toàn phần thường giảm do giảm protein máu, nhưng canxi ion hóa vẫn bình thường.
- ❖ Bilan tăng đông: tầm soát nguy cơ huyết khối do tăng đông: chức năng đông máu toàn bộ (định lượng fibrinogen máu), định lượng antithrombin III, định lượng protein S và protein C trong máu.

6.3. Chỉ định sinh thiết thận:

Đa số các trường hợp HCTH trẻ em có sang thương tối thiểu và thường đáp ứng với điều trị corticoide nên sinh thiết thận chỉ nên thực hiện trong các trường hợp:

- ❖ Nghi ngờ, hay có bằng chứng thận hư thứ phát
- ❖ HCTH có các bằng chứng không phù hợp với sang thương tối thiểu

Cụ thể như sau:

6.3.1 Trước điều trị:

- ❖ Khởi bệnh quá sớm: sinh thiết thận cho tất cả trường hợp HCTH khởi bệnh trước 3 tháng tuổi, và cũng nên sinh thiết cho các trường hợp khởi bệnh từ 3-12 tháng tuổi.
- ❖ Khởi bệnh trễ: trên 12 tuổi
- ❖ Biểu hiện lâm sàng: tăng huyết áp, tiểu máu đại thể, suy thận.
- ❖ Có bằng chứng nghi HCTH thứ phát: bỏ thể C3, C4 giảm, ANA dương tính, bằng chứng viêm gan siêu vi đang hoạt động...

6.3.2 Sau điều trị:

- HCTH kháng corticoide.
- Đối với các trường hợp HCTH lệ thuộc corticoide liều cao chỉ sinh thiết thận khi điều trị với thuốc ức chế calcineurin (cyclosporin)

6.4. Xét nghiệm gene trong HCTH:

Xét nghiệm tìm đột biến gene có thể giúp bác sĩ điều trị quyết định ngưng các thuốc ức chế miễn dịch, tránh cho bệnh nhân bị các tác dụng phụ của thuốc một cách vô ích, giúp tư vấn tiền sản và giúp thêm thông tin cho quá trình ghép thận sau đó.

6.4.1 Hội chứng thận hư liên quan đến đột biến gene gặp ở:

- 95 – 100% hội chứng thận hư bẩm sinh (khởi phát dưới 3 tháng tuổi)
- 50 – 60% hội chứng thận hư khởi phát trong độ tuổi từ 4 – 12 tháng tuổi
- 25% các trường hợp thận hư kháng corticoide (SRNS) từ 1-6 tuổi
- 18% các trường hợp SRNS từ 7-12 tuổi
- 11% các trường hợp SRNS từ 13-18 tuổi

Những trường hợp này sẽ không đáp ứng với corticoide hay bất kỳ thuốc ức chế miễn dịch nào.

6.4.2 Chỉ định tầm soát các đột biến gene nên thực hiện ở các trường hợp sau:

- Thận hư bẩm sinh (≤ 3 tháng tuổi)
- Thận hư khởi phát sớm (4 – 12 tháng tuổi)
- Thận hư kháng corticoide có tính gia đình (familial SRNS)
- Thận hư kháng corticoide có cha mẹ đồng huyết thống.
- Thận hư nằm trong các hội chứng (syndromes associated with nephrotic syndrome): ví dụ: Hội chứng Denys – Drash, Hội chứng Fraiser (gene WT1), Hội chứng Pierson (LAMB2), Hội chứng MELAS (gene MTTL1) ...
- Thận hư kháng corticoide, kháng cyclosporine

7. CHẨN ĐOÁN

Các bước tiếp cận chẩn đoán:

7.1. Chẩn đoán hội chứng thận hư

7.2. Chẩn đoán HCTH là nguyên phát hay thứ phát:

- Loại các nguyên nhân thứ phát
HCTH ở trẻ em thứ phát thường ít gặp: 10 %
(người lớn gặp nhiều hơn: 25 %)

- Chỉ định các xét nghiệm tầm soát nguyên nhân thứ phát

7.3. Chẩn đoán sang thương giải phẫu bệnh, chú ý sang thương tối thiểu:

Sang thương tối thiểu nghĩ nhiều khi:

- Tuổi khởi bệnh từ 1 – 12t (nhất là 1-6 t)
- Không có hồng cầu/nước tiểu
- Không cao HA
- Không suy thận
- C3, C4 bình thường

Chỉ định sinh thiết thận khi ít nghĩ có sang thương tối thiểu.

7.4. Chẩn đoán biến chứng

8. BIẾN CHỨNG

8.1. Nhiễm trùng:

Trẻ bị HCTH rất hay bị nhiễm trùng. Trong đó, bệnh cảnh viêm phúc mạc nguyên phát là biến chứng nhiễm trùng thường gặp nhất. Tác nhân gây bệnh thường gặp là

Streptococcus pneumoniae, ngoài ra còn có các vi trùng Gram âm như: *E. coli*, *Haemophilus influenza*.

Ngoài ra, trẻ bị HCTH còn bị các nhiễm trùng khác như: viêm phổi, viêm mô tế bào, nhiễm trùng đường tiểu, viêm màng não mủ...

Bệnh nhân HCTH dễ bị biến chứng nhiễm trùng là do: giảm tổng hợp IgG, giảm chức năng lympho T, mất yếu tố B qua nước tiểu (là cofactor của C3b trong con đường hoạt hóa bổ thể, đóng vai trò quan trọng trong việc opsonin hóa vi trùng). Ngoài ra, tình trạng phù toàn thân, báng bụng, tràn dịch màng phổi là môi trường cho vi trùng dễ xâm nhập và phát triển.

8.2. Tăng đông:

Bệnh nhân HCTH dễ bị biến chứng tăng đông dẫn đến huyết khối. Biến chứng này thường gặp trong 3 tháng đầu sau khởi bệnh. Thường gặp ở trẻ lớn >12 tuổi và có thể gây ra các hậu quả nặng nề.

Các yếu tố thuận lợi gây ra biến chứng tăng đông:

- Tăng các yếu tố đông máu: fibrinogen, yếu tố V, yếu tố VIII, tăng số lượng và độ kết dính tiểu cầu.
- Giảm các yếu tố chống đông máu: giảm antithrombine III
- Giảm hoạt động phân hủy fibrin do tăng nồng độ alpha-2 macroglobulin và lipoprotein.

Đa phần là các biến chứng thuyên tắc tĩnh mạch, hiếm khi thuyên tắc động mạch. Vị trí thuyên tắc bao gồm: tĩnh mạch thận, tĩnh mạch não, tĩnh mạch ngoại biên, hay động mạch phổi...

8.3. Tình trạng giảm thể tích:

Thường xảy ra trong giai đoạn khởi phát bệnh hay khi tái phát. Sử dụng thuốc lợi tiểu, nhiễm trùng, tiêu chảy cấp có thể làm cho tình giảm thể tích nặng hơn và vào bệnh cảnh sốc với chi lạnh, tụt huyết áp, mạch nhanh nhẹ, dung tích hồng cầu (Hct) tăng cao.

8.4. Rối loạn điện giải:

hạ natri máu, hạ canxi máu.

8.5. Tổn thương thận cấp:

Trẻ bị HCTH có thể bị giảm GFR do các nguyên nhân sau đây: giảm thể tích, nhiễm trùng, hoại tử ống thận cấp (thứ phát sau tình trạng giảm thể tích), viêm thận kẽ do thuốc, ngộ độc thuốc ức chế calcineurin (cyclosporine, tacrolimus), hay do thuốc ức chế men chuyển. Suy thận cấp do bản thân bệnh thận trong MCD thường rất hiếm, tỉ lệ giảm GFR tương quan với mức độ dẹt chân giả của podocyte.

8.6. Suy dinh dưỡng:

Do mất đạm qua đường tiểu.

8.7. Biến chứng do điều trị:

Trẻ có thể bị các tác dụng phụ của corticoide (dễ nhiễm trùng, hội chứng Cushing do thuốc, tăng đường huyết, chậm phát triển chiều cao, viêm loét dạ dày, tá tràng, loãng xương, đục thủy tinh thể, rối loạn tâm thần...). Ngoài ra có thể có các biến chứng do các thuốc ức chế miễn dịch khác.

9. ĐIỀU TRỊ

Các trường hợp HCTH nguyên phát lần đầu, hay tái phát xa đáp ứng corticoide, không biến chứng có thể điều trị tại tuyến cơ sở. Các trường hợp khác nên điều trị ở tuyến trên.

9.1. Điều trị đặc hiệu:

Việc đầu tiên chúng ta phải xác định trẻ có nhiều khả năng là HCTH nghi nguyên phát nghi tối thiểu không?

Các trường hợp HCTH nghi nguyên phát nghi tối thiểu sẽ được khởi đầu điều trị với corticoide (prednisone hay prednisolone). Đa phần (80%) sẽ đáp ứng với corticoide. Các trường hợp đáp ứng với corticoide phần lớn (80%) sẽ tái phát sau đó nhưng vẫn tiếp tục đáp ứng corticoide.

Các định nghĩa:

- Hội chứng thận hư lần đầu: phù, tiểu đạm ngưỡng thận hư, protid máu <5.5g/dl, albumin máu < 2.5 g/dl, tăng lipid máu.
- Lui bệnh hoàn toàn: khi đạm niệu thử que nhúng âm tính hay vết hay đạm niệu 24 giờ < 100 mg/m² da/ ngày trong 3 ngày liên tiếp.
- Đáp ứng với corticoide: đạt được lui bệnh hoàn toàn sau khi điều trị tấn công với corticoide.
- Kháng corticoide: không đạt được lui bệnh sau điều trị tấn công prednisone tối đa 8 tuần, hay sau 4 tuần tấn công prednisone + 3 liều Methylprednisolone truyền tĩnh mạch liều cao.
 - o Kháng corticoide sớm: không đáp ứng ngay lần điều trị đầu tiên.
 - o Kháng corticoide trễ: kháng corticoide ở trẻ đã từng đáp ứng corticoide trước đó.
- Tái phát: sau khi đạt lui bệnh, bệnh nhân xuất hiện đạm niệu > 100 mg/m²/ngày hay >50mg/kg/ngày, que nhúng ≥ 2+ trong 3 ngày liên tiếp.
- Tái phát thường xuyên: sau lần đáp ứng đầu tiên, trẻ bị tái phát ≥ 2 lần trong 6 tháng hay ≥ 4 lần trong vòng 12 tháng.
- Lệ thuộc corticoide: tái phát 2 lần trong lúc đang điều trị corticoide hay trong vòng 14 ngày sau khi ngưng corticoide.
- Kháng cyclosporine: không đạt được lui bệnh sau điều trị cyclosporine 6 tháng.

9.1.1 Điều trị HCTH lần đầu

Hiện nay có rất nhiều phác đồ HCTH lần đầu do có 2 thái cực phải lựa chọn:

- Nếu dùng corticoid liều cao và dài ngày thì sẽ ít tái phát nhưng lại nhiều tác dụng phụ do corticoid.
- Còn nếu dùng corticoid liều thấp và ngắn ngày thì sẽ tái phát nhiều hơn nhưng tác dụng phụ của corticoid ít hơn.

Cho nên hiện nay phác đồ sau đây thường được áp dụng:

- 6 tuần tấn công: Prednisone 2 mg/kg/ngày
- 6 tuần cách ngày: Prednisone 1.5 mg/kg/cách ngày, sau đó ngưng, không giảm liều.

9.1.2 Điều trị HCTH tái phát:

- Khoảng 10 - 20% trẻ bị HCTH sẽ **khỏi** sau đợt điều trị đầu tiên và **không tái phát**.
- 30-40% trẻ bị **tái phát xa** sau khi ngưng thuốc vài tháng và thường lui bệnh hẳn sau 3-4 đợt **tái phát**.
- 40-50% các trường hợp còn lại **tái phát thường xuyên và lệ thuộc corticoide**: tái phát ngay sau khi ngưng thuốc hay ngay sau khi giảm liều.

Điều trị HCTH tái phát:

- Prednisone 2 mg/kg/ngày cho đến khi đạm niệu âm tính 3 ngày liên tiếp 9 **tối thiểu 14 ngày**), sau đó chuyển sang prednisone 1.5 mg/kg/**cách ngày** trong 4 **tuần** kế tiếp và sau đó **giảm liều và ngưng sau 4 tuần nữa**.

Điều trị HCTH tái phát thường xuyên lệ thuộc corticoide:

- Prednisone 2 mg/kg/ngày cho đến khi đạm niệu âm tính 3 ngày liên tiếp
- Sau đó vẫn chuyển Prednisone **cách ngày và giảm liều**:

Đối với trường hợp lệ thuộc corticoide **liều thấp** (tái phát khi giảm liều prednisone $\leq 0.5\text{mg/kg/cách ngày}$): tiếp tục **giữ prednisone liều thấp từ 0.1 – 0.5 mg/ kg/ cách ngày trong 6 - 12 tháng**.

Đối với trường hợp lệ thuộc corticoide **liều cao** (tái phát ở liều prednisone $\geq 1\text{mg/kg/cách ngày}$): **phối hợp thêm thuốc thứ hai** nhằm tránh độc tính của corticoide khi phải điều trị liều cao kéo dài.

Các thuốc có thể dùng thêm thuốc thứ hai: levamisole, cyclophosphamide, mycophenolate morfetil, cyclosporine, tacrolimus, rituximab.

Đối với trường hợp lệ thuộc corticoide **liều trung bình** (tái phát ở liều Prednisone 0.5 – 1 mg/kg/cách ngày)

- Nếu bệnh nhân có biểu hiện của độc tính corticoide hay có yếu tố nguy cơ (lùn, tiểu đường, Cushing nặng, đục thủy tinh thể... hay bé tái phát trong bệnh cảnh nặng như sốc giảm thể tích, tắc mạch...) thì sẽ **phối hợp thêm thuốc thứ hai**

Điều trị thận hư **kháng corticoide**:

- Sau khi điều trị tấn công corticoide có khoảng 10 % **kháng corticoide**. Đối với các trường hợp **kháng corticoide**, cần tiến hành **sinh thiết thận trước** và **tầm soát đột biến gene**. (chú ý làm tầm soát các chỉ định tầm soát gene ở trên khi có điều kiện)

9.1.3 Các trường hợp HCTH kháng corticoide

Các trường hợp HCTH **kháng corticoide** sẽ được bắt đầu điều trị với **cyclosporin** (hay **tacrolimus**) **phối hợp với prednisone liều thấp và theo dõi trong 6 tháng**. Liều cyclosporine: 3-8 mg/kg/ngày, để đạt nồng độ cyclosporine/máu: 100 – 250 mg/L. Thời gian điều trị cyclosporine hay tacrolimus bao lâu vẫn chưa rõ, theo hướng dẫn của KDIGO là **ít nhất 12 tháng và có thể tiếp tục đến 24 tháng**. Nếu **sau 6 tháng không đạt được lui bệnh có thể đây là trường hợp kháng cyclosporine**.

Cyclophosphamide không có bằng chứng có hiệu quả trong điều trị HCTH **kháng corticoide**. Hiệu quả của mycophenolate morfetil trong điều trị thận hư **kháng corticoide** cũng thấp, nên thường được dùng trong trường hợp có độc tính của cyclosporine.

Ngoài cyclosporine, tacrolimus, mycophenolate morfetil, một số thuốc **kháng** cũng được dùng cho các trường hợp HCTH **kháng thuốc** như: rituximab, ACTH, Abatacept, Adalimumab ...

9.2. Điều trị triệu chứng:

9.2.1 Điều trị giảm phù:

Ba phương pháp để điều trị phù cho bệnh nhân HCTH: chế độ ăn giảm muối, sử dụng lợi tiểu và truyền albumin. Chiến lược điều trị giảm phù tốt nhất sẽ tùy đánh giá từng bệnh nhân cụ thể để hạn chế các tác dụng phụ của lợi tiểu và tối ưu hóa việc truyền albumin, tránh việc sử dụng albumin khi chưa cần thiết.

Phác đồ điều trị giảm phù của Hội Thận Nhi Italia dựa vào mức độ phù:

- Phù nhẹ (tăng cân < 7 - 10% trọng lượng cơ thể): điều trị đặc hiệu HCTH với corticoide, cho bệnh nhân ăn nhạt.
- Phù trung bình (tăng cân 7 – 10%): nếu bệnh nhân không có dấu hiệu giảm thể tích, ói, tiêu chảy: có thể sử dụng lợi tiểu: furosemide 1-2 mg/kg/ngày, phối hợp thêm nhóm lợi tiểu giữ kali: spironolactone liều 1-3 mg/kg/ngày khi sử dụng furosemide kéo dài. Cần thận trọng, và đánh giá tình trạng giảm thể tích.
- Phù nhiều (tăng trên 10% trọng lượng), không đáp ứng với điều trị lợi tiểu, phù gây ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày của bệnh nhân: albumin 20% liều 0.5 – 1 g/kg truyền tĩnh mạch trong 4 giờ, kết hợp tiêm furosemide 1-2 mg/kg 1 liều khi truyền được ½ lượng albumin và 1 liều khi truyền xong.

9.2.2 Điều chỉnh rối loạn lipid máu:

HCTH trẻ em phần lớn sẽ đáp ứng với điều trị corticoide. Tình trạng tăng lipid máu sẽ hết khi bệnh nhân đạt được lui bệnh. Chính vì vậy, không có chỉ định sử dụng thuốc giảm mỡ máu thường qui cho các trường hợp HCTH trẻ em.

9.2.3 Giảm đạm niệu:

Các thuốc ức chế men chuyển và ức chế thụ thể không có chỉ định sử dụng thường qui cho HCTH vì đa phần các trường hợp sẽ lui bệnh, hết tiểu đạm khi tấn công với corticoide.

Có thể sử dụng trong trường hợp HCTH kháng thuốc để kiểm soát đạm niệu:

Enalapril liều 0.1-1 mg/kg/ ngày (ngày 1 hay 2 lần), liều tối đa: 40 mg/ngày

9.2.4 Chế độ ăn:

Trẻ cần ăn nhạt khi đang phù. Chế độ ăn với lượng calorie bình thường, hạn chế ăn các chất béo bão hòa, giảm ngọt, lượng protein nhập như bình thường.

10. THEO DÕI

Trong tháng đầu: đánh giá đáp ứng với điều trị, biến chứng và tác dụng phụ của thuốc.

- Theo dõi cân nặng, lượng nước tiểu mỗi ngày. Thử que nhúng đánh giá đạm niệu từ ngày thứ 5 sau điều trị trở đi cho đến khi đạm niệu âm tính 3 ngày liên tiếp.
- Theo dõi các triệu chứng sốt, đau bụng, sung nề đỏ da...

Các tháng sau: đánh giá tái phát, biến chứng, tác dụng phụ khi điều trị corticoide lâu dài.

- Thử đạm bằng que nhúng mỗi tuần 1-2 lần
- Ngoài lịch tái khám định kỳ, dặn bệnh nhân khám lại ngay khi có dấu hiệu tái phát: phù lại, que nhúng có đạm 2+ trở lên 3 ngày liên tiếp hay có dấu hiệu biến chứng: sốt cao, đau bụng...
- Khi bé tái khám, đánh giá các tác dụng phụ của thuốc.

11. CHĂM SÓC SỨC KHỎE BAN ĐẦU:

Hội chứng thận hư là hội chứng rất hay gặp ở trẻ em. Đây là một bệnh cầu thận mạn tính, diễn tiến thường kéo dài nhiều năm với các đợt tái phát. Nhìn chung HCTH trẻ em có tiên lượng tốt, đa số khỏi hoàn toàn không dẫn đến suy thận mạn.

Trong điều trị hội chứng thận hư trẻ em, rất cần sự hợp tác, tuân thủ điều trị của gia đình bệnh nhi. Chính vì vậy, khi điều trị hội chứng thận hư trẻ em cần giải thích, giáo dục cho thân nhân bệnh nhi kỹ càng về bệnh, diễn tiến, các triệu chứng của tái phát, cách điều trị và theo dõi tại nhà, lợi ích của việc tuân thủ điều trị cũng như những tác dụng phụ có thể có khi điều trị, giúp gia đình bệnh nhi hiểu đúng về bệnh, cách điều trị để hợp tác tốt, tránh việc không tuân thủ điều trị, hay tự ý dùng thêm các loại thuốc gia truyền, thực phẩm chức năng không cần thiết khác.

Cần huấn luyện, thống nhất phác đồ xử trí thận hư đáp ứng với corticoide ở các địa phương, để các trường hợp thận hư lần đầu, các trường hợp đáp ứng với corticoide có thể điều trị và theo dõi ngay tại bệnh viện địa phương, chỉ chuyển lên tuyến trung ương những trường hợp khó: kháng corticoide, có biến chứng.

12. KẾT LUẬN

Hội chứng thận hư là một bệnh lý thận thường gặp ở trẻ em. Việc chẩn đoán thường không khó. Điều trị thường kéo dài vì trẻ hay tái phát, đôi khi khó khăn ở các trường hợp lệ thuộc corticoide và kháng corticoide gây tâm lý bi quan nơi thân nhân bệnh nhi. Tuy nhiên, nhìn chung, kết quả lâu dài thường tốt, khoảng 90% các trường hợp sẽ không tái phát khi đến tuổi dậy thì, rất ít khi dẫn đến suy thận mạn.

❖ TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vũ Huy Trụ. Hội chứng thận hư. Bài giảng Nhi Khoa Đại Học 2006.
2. Patrick Niaudet and Olivia Boyer. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. Pediatric Nephrology 7th edition, 2016, Springer, 839-882.
3. Priya Pais and Ellis D. Avner. Nephrotic syndrome. Nelson Textbook of Pediatrics 20th edition, 2016, Elsevier, 2521-2527.