

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

PGS.TS. VŨ HUY TRỤ

HCTH rất phổ biến ở thận nhi.



Trên lâm sàng sẽ gặp những em bé như này: phù nhiều, mắt sưng phù, chân phù, phù bìu, bụng chướng.

Mục tiêu học tập:

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

NỘI DUNG

- ❖ Lịch sử
- ❖ Định nghĩa
- ❖ Phân loại
- ❖ Dịch tễ học
- ❖ Sinh lý bệnh
- ❖ Giải phẫu bệnh
- ❖ Lâm sàng
- ❖ Cận lâm sàng
- ❖ Chẩn đoán
- ❖ Biến chứng
- ❖ Điều trị
- ❖ Diễn tiến và tiên lượng
- ❖ Theo dõi và giáo dục sức khỏe

I. LỊCH SỬ

Thầy hông giảng gì hết.

2. ĐỊNH NGHĨA

Hội chứng thận hư (HCTH) là một hội chứng lâm sàng bao gồm:

- Tiểu đạm > 50mg/kg/ngày hay > 1g/m²/ngày (hay > 40mg/m²/giờ) hay protein/creatinine > 2 mg/mg
- Albumine máu < 25g/l, đạm máu < 55g/l
- (Phụ)
- (Tăng lipid máu (cholesterol > 2,2g/l).)

Ngày trước phải có đủ 4 tiêu chuẩn nhưng hiện nay 2 tiêu chuẩn dưới không có cũng được. Nhưng đối với trẻ em thì phần lớn là có đủ. Tiêu chuẩn quan trọng nhất là tiểu đạm trên ngưỡng thận hư.

ĐỊNH NGHĨA

- **Đáp ứng với corticoid:** Trong vòng 4 tuần tấn công corticoid, đạm niệu về bình thường.
- **Giảm bệnh:** Khi thử giấy thử âm tính (hay vết) hay đạm niệu < 4mg/m²/giờ trong 3 ngày liên tiếp. 3 ngày là do que test nhanh người đọc chứ k phải máy đọc
- **Tái phát:** Sau khi giảm bệnh, thử giấy nhúng có đạm ≥ 2+ hay đạm niệu > 1g/m²/ngày trong 3 ngày liên tiếp.
- ♦ **Tái phát xa, không thường xuyên:** < 2 lần trong 6 tháng sau 1 đợt điều trị tấn công có đáp ứng (hay < 4 lần/12 tháng).
- ♦ **Tái phát thường xuyên:** ≥ 2 lần trong 6 tháng sau 1 đợt điều trị tấn công có đáp ứng (hay ≥ 4 lần/12 tháng).

ĐỊNH NGHĨA

- **Lệ thuộc corticoid:** Tái phát 2 lần trong lúc đổi liều corticoid hay trong vòng 14 ngày sau khi ngưng corticoid.
- **Kháng corticoid:** Điều trị tấn công corticoid 4-6 tuần, đạm niệu vẫn còn sách 8 tuần
- **Kháng cyclosporine :** 6 th

Hiện giờ định nghĩa kháng cor là 4 tuần nhưng có thể thử thêm 2 tuần nữa, do đó mốc tgian dao động 4 – 6 tuần.

3. PHÂN LOẠI :

NGUYÊN PHÁT

THỨ PHÁT

TE > 90%

NL 75 %

PHÂN LOẠI :

1. NGUYÊN PHÁT , THỨ PHÁT :

2. THEO ĐÁP ỨNG CORTIROID :

3. THEO TUỔI :

- 1t – 12 t

- > 12 t

- < 1t :

< 3 th

3th – 12th

4. THEO GIẢI PHẪU BỆNH :

Trên lâm sàng, ở trẻ em, thường HCTH chia theo tuổi.

NGUYÊN PHÁT

THỨ PHÁT

TE > 90%

NL 75 %

Ở trẻ em, HCTH phần lớn là nguyên phát, phần lớn là tối thiểu.

PHÂN LOẠI

1. NGUYÊN PHÁT, THỨ PHÁT :

Hội chứng thận hư nguyên phát:

- Sang thương tối thiểu (MCNS: Minimal- Change Nephrotic Syndrome)
- Xơ hóa cầu thận cục bộ từng phần (FSGS: Focal Segmental Glomerulosclerosis)
- Tăng sinh trung mô .

PHÂN LOẠI

Hội chứng thận hư thứ phát :

Henoch

- **Bệnh miễn dịch hệ thống:** Lupus, Viêm mạch máu Ig A ...
- **Nhiễm trùng :** Viêm gan B , C
- **Thuốc:** Vàng, thủy ngân, kim loại nặng, Penicillamine, kháng viêm non-steroid
- **U bướu:** Hodgkin , lymphoma
- **Bệnh di truyền, chuyển hóa:** Đái tháo đường , hội chứng thận hư gia đình
- **Nguyên nhân khác:** Dị ứng, nọc độc

Thứ phát: HCTH nằm trong 1 bệnh nền khác.

Hội chứng thận hư < 1 t :

HCTH < 3 th (congenital)

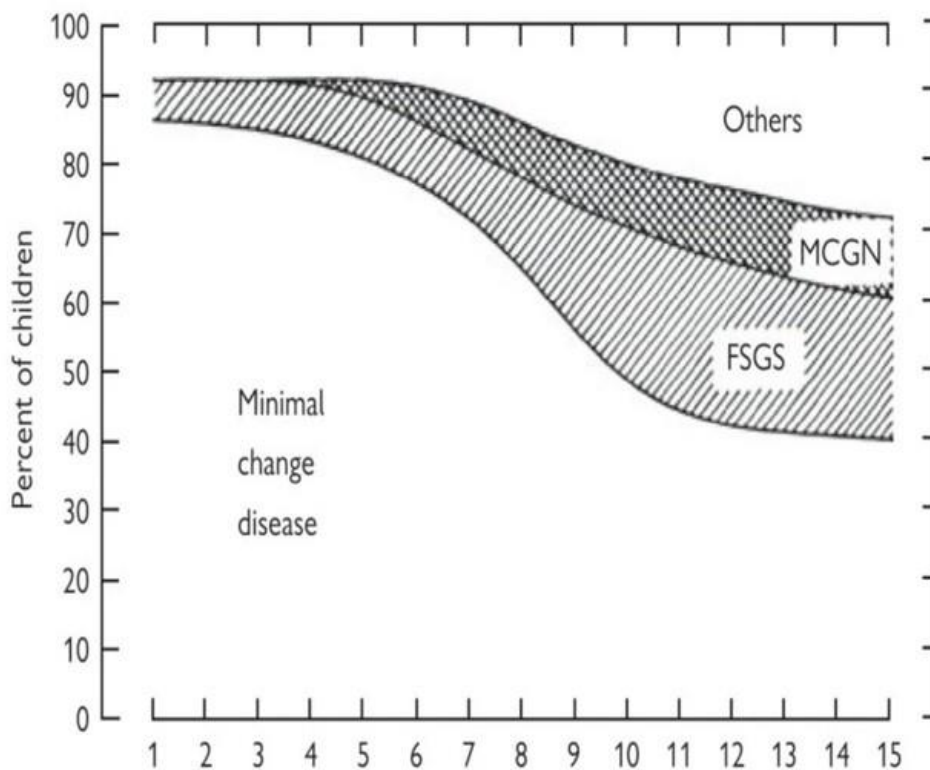
HCTH 3- 12 th (infantile)

- thường do genetic mutation .
- dự hậu xấu

Dưới 1 tuổi thì rắc rối hơn từ 1 – 12 tuổi.

Nếu < 3 tháng: HCTH bẩm sinh. Từ 3 – 12 tháng: HCTH nhũ nhi.

Phần lớn do gen mà hiện nay gen chưa chữa được cho nên dự hậu xấu.



Từ 1 – 12 tuổi: phần lớn là thể tối thiểu (MCD), do đó nếu em bé trong độ tuổi này bị HCTH thì khả năng là thể tối thiểu rất cao (cũng có thể là những thể khác nhưng sẽ ít hơn).

Focal segmental glomerulosclerosis – FSGS: Xơ chai cầu thận khu trú từng vùng.

Mesangiocapillary glomerulonephritis – MCGN: Viêm cầu thận tăng sinh màng.

Khi trẻ trên 12 tuổi thì sẽ giống người lớn: thể tối thiểu ít đi, các thể khác tăng lên.

HỘI CHỨNG THẬN HƯ NGUYÊN PHÁT

Từ đây trở đi thầy chỉ nói về HCTH nguyên phát.

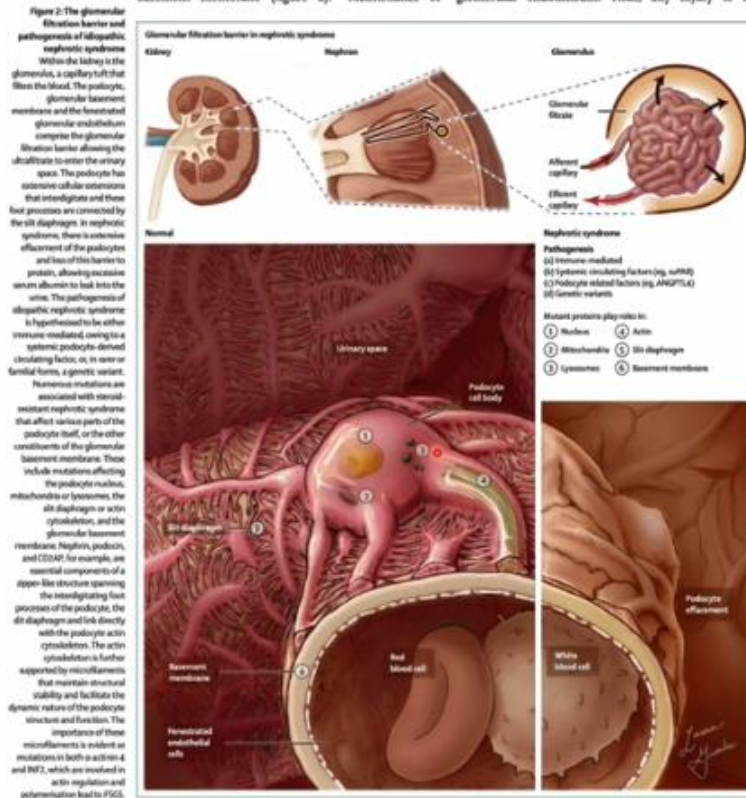
I. DỊCH TỄ HỌC

Tần suất:

Tại Hoa Kỳ, HCTH tiên phát có tỉ suất mới mắc hàng năm là 2-7/ 100.000, tỉ lệ hiện mắc hàng năm 16/100.000 trẻ dưới 16 tuổi

Viện nhi Hà Nội: 1981 – 1999 có 1414 bệnh nhân HCTH chiếm 46,6% tổng số bệnh nhân khoa thận, trong đó 96% là HCTH tiên phát, 4% HCTH thứ phát chủ yếu sau Lupus đỏ và Henoch – Schonlein

Bệnh viện Nhi Đồng I hàng năm tiếp nhận trên dưới 300 trẻ HCTH chiếm 0,67% số trẻ điều trị nội trú tại bệnh viện



3. SINH LÝ BỆNH

Tiểu đạm:

tăng tính thấm thành mao quản cầu thận dẫn đến **tiểu đạm nhiều**

Giảm Albumin máu:

Chủ yếu do **mất protein qua nước tiểu**

Phù:

Cơ chế gây phù hiện vẫn chưa rõ. 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 của **cytokines...** gây nên sự giữ muối nước

Phù hiện nay có 2 cơ chế: underfill và overfill hoạt động xen kẽ với nhau – coi trong sách.

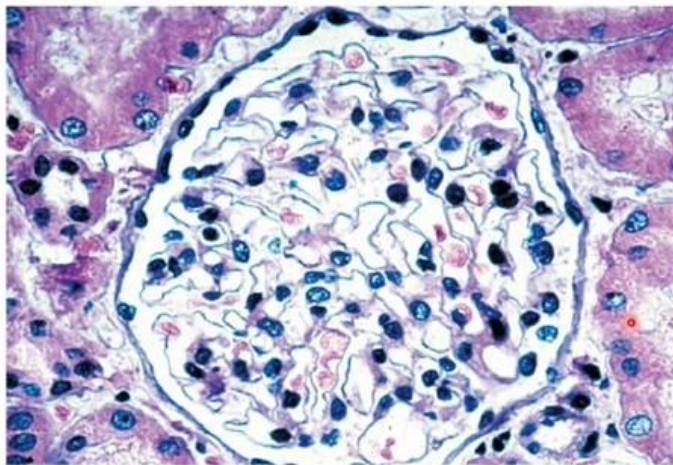
SINH LÝ BỆNH

Tăng lipid máu:

- Giảm albumin máu kích thích tổng hợp protein gan nói chung, bao gồm tổng hợp lipoprotein.
- Giảm thoái biến lipid.
- Giảm thụ thể của LDL.
- Tăng mất HDL qua nước tiểu

4. GIẢI PHẪU BỆNH

MCNS

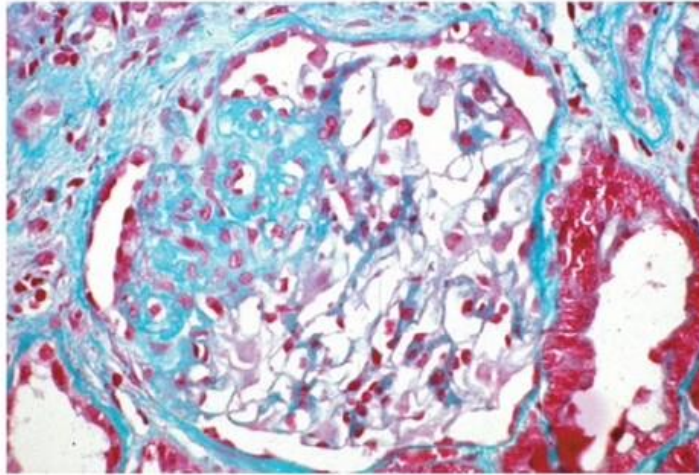


Sang thương tối thiểu

HCTH nguyên phát thường có 3 thể chính được đề cập bên dưới.

GIẢI PHẪU BỆNH

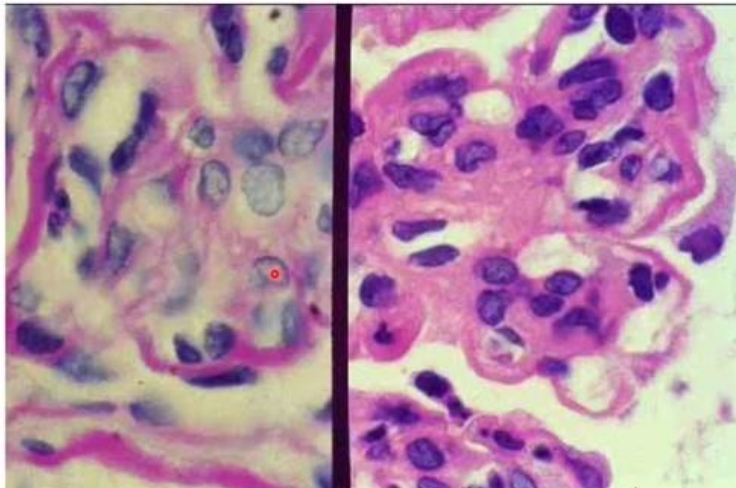
FSGS



Xơ hóa cầu thận cục bộ từng phần

Xơ hóa dưới 50% cầu thận thì gọi là xơ hóa cầu thận cục bộ.

GIẢI PHẪU BỆNH



tăng sinh trung mô

5. LÂM SÀNG

- ♦ **Phù:** Khởi đầu thường là phù nhẹ quanh 2 mắt và chi dưới. Sau đó phù trở nên nhiều lan ra toàn thân, phát triển thành ascites, tràn dịch màng phổi, phù cơ quan sinh dục
- ♦ **Tiểu** ít , bọt , hơi đục



Ascite: báng bụng.

Vì bệnh thường là nguyên phát và tối thiểu nên những triệu chứng như tiểu máu, HA cao, suy thận thường ít gặp.

6. CẬN LÂM SÀNG

Xét nghiệm giúp chẩn đoán xác định:

Định lượng đạm máu toàn phần, điện di đạm máu:

- Giảm đạm máu : < 55 g/l
- Albumin máu < 25 g/l - Tăng α_2 -Globulin > 10%.

Cholesterol máu:

- Tăng > 2,2 g/l.

Nước tiểu:

- Đạm niệu/ 24 giờ: > 50 mg/kg/ ngày (> 40mg/m²/giờ), hay
- Protein niệu/ Creatinine niệu : Upr / Ucr > 2(mg/mg)

CẬN LÂM SÀNG

- Bổ thể C₃ huyết thanh
- Kháng thể kháng nhân huyết thanh
- HBsAg

Anh Trí: C3,4, vgB, vgC,

Để loại những nguyên nhân thứ phát.

CẬN LÂM SÀNG

- Công thức máu, hematocrit
- Ion đồ
- Creatinin huyết thanh, BUN (Blood Urea Nitrogen).

CẬN LÂM SÀNG

Sinh thiết thận:

Đa số HCTH có sang thương tối thiểu và đáp ứng corticoid, nên việc sinh thiết thận chỉ thực hiện khi:

Trước khi điều trị:

- Khởi bệnh trước 6 tháng tuổi
- Tiểu máu, cao huyết áp, suy thận và C_3 giảm
- Có thể thực hiện ở tuổi khởi bệnh: 6 – 12 tháng, lớn hơn 12 tuổi

Sau khi điều trị:

- Kháng corticoid
- Tái phát thường xuyên (còn bàn cãi)

7. CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán xác định:

- ♦ Đạm niệu/ 24 giờ : $> 50 \text{ mg/kg/ ngày}$, hay Protein niệu/ Creatinine niệu $> 2 \text{ (mg/mg)}$.
- ♦ Đạm máu $\downarrow < 55 \text{ g/l}$, Albumin máu $\downarrow < 25 \text{ g/l}$
- ♦ (Phù)
- ♦ (Cholesterol máu $\uparrow > 2,2 \text{ g/l}$)

2 tiêu chuẩn dưới không bắt buộc.

- 2. THỨ PHÁT?
- 3. THỂ TỐI THIỂU ?

Phải loại trừ những nguyên nhân thứ phát thường gặp.

Có phải thể tối thiểu hay không là quan trọng nhất.

NGHI TỐI THIỂU :

- -TUỔI : 1t – 12 t
- -KHÔNG :
 - TIỂU MÁU ĐẠI THỂ
 - HA CAO
 - SUY THẬN
- -BỔ THỂ bt
- -KHÔNG NGOÀI THẬN : MALAR RASH or PURPURA

Khi em bé đủ những tiêu chuẩn này thì chẩn đoán là: HCTH nghi nguyên phát, nghi tối thiểu.

CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN



Trong quá trình điều trị sẽ có những em bé đáp ứng/không đáp ứng/kháng corticoid thì khi đó sẽ chẩn đoán thêm là: lần đầu / tái phát (thường xuyên) / lệ thuộc / kháng corticoid (sớm/muộn)...

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán phân biệt:

Biểu hiện phù:



Phân biệt với phù do tim, gan mật, nội tiết, suy dinh dưỡng, dị ứng...

8. BIẾN CHỨNG

NS-Related Complications

- Infection
- Acute Kidney Injury
- Thromboembolism
- Treatment-related
- Endocrine Abnormalities
- Hypertension
- Anemia
- Malnutrition
- Impaired Growth



NATIONWIDE CHILDREN'S
When your child needs a hospital, everything matters.



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE

Biến chứng

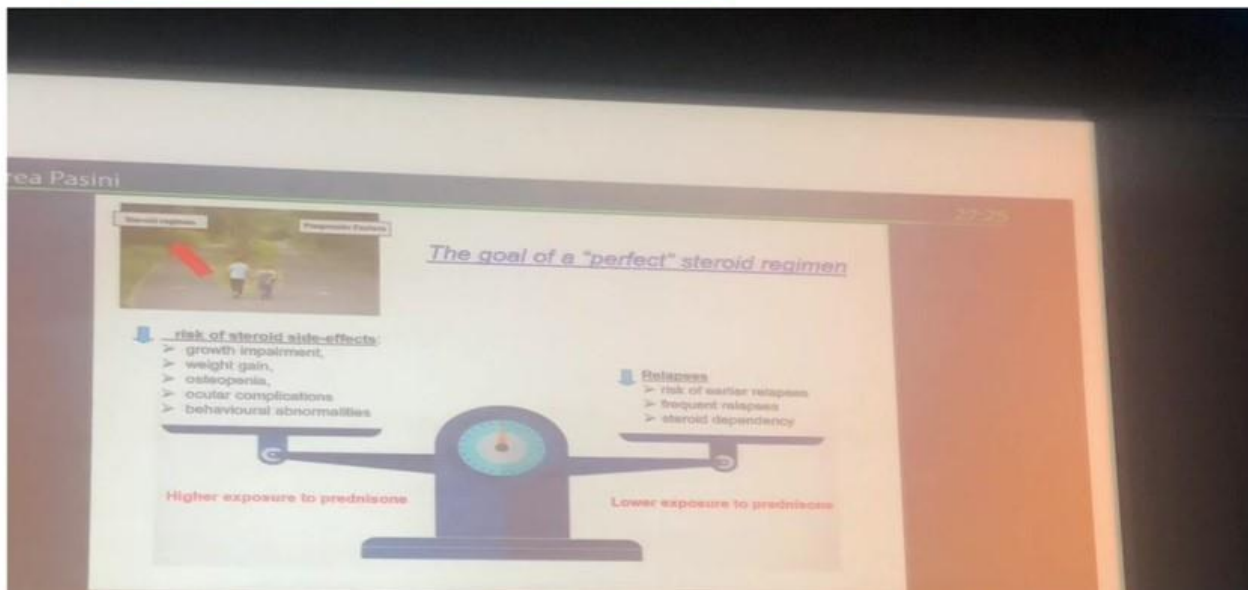
- Thường gặp nhất: nhiễm trùng.
- Tổn thương thận cấp
- Tăng đông
- Biến chứng do điều trị (do corticoid, cyclosporine, MMF...)
- Biến chứng nội tiết
- Tăng huyết áp
- Thiếu máu
- Suy dinh dưỡng
- Chậm phát triển

9. ĐIỀU TRỊ:

- ĐT MIỄN DỊCH
- ĐT KHÔNG MIỄN DỊCH

Khi điều trị luôn phải đưa lên bàn cân, dùng thuốc này thì lợi cái gì và hại cái gì.

9.1 ĐIỀU TRỊ MIỄN DỊCH :



Khi dùng corticoid liều cao, dài ngày thì sẽ giảm bớt tỉ lệ tái phát nhưng lại bị tác dụng phụ corticoid, do đó phải cân nhắc liều nào và thời gian bao lâu.

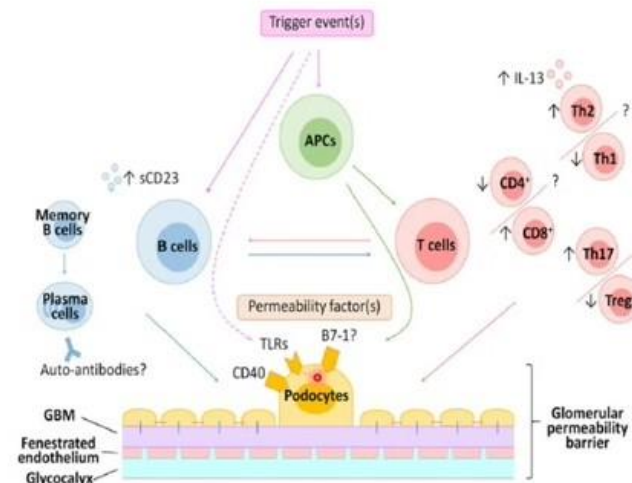


Fig. 1 Pathogenic mechanisms responsible for the disruption of the glomerular permeability barrier in idiopathic nephrotic syndrome (INS). Trigger events, such as infections, vaccination or allergens, can stimulate antigen-presenting cells (APCs) and B cells, which in turn can activate T cells by antigen presentation and cytokine production. Several T-cell alterations have been described in INS: a reduction of CD4⁺ T helper (Th) cells associated with a prevalence of CD8⁺ cytotoxic T cells, an imbalance between Th2 and Th1 cells with an increase in the production of the Th2-specific interleukin-13 (IL-13) and a reduced frequency and function of regulatory T cells (Tregs) opposed to an increased activity of Th17 cells. B-cell alterations have also been observed: an increased release of the soluble form of CD23 (sCD23—the immunoglobulin E receptor), a correlation between memory B-cell recovery and relapse after rituximab

treatment and the presence of circulating anti-CD40 autoantibodies. In addition to the leukocyte-produced soluble factors, such as cytokines and autoantibodies, other circulating permeability proteins (i.e. hemopexin, the soluble form of the urokinase-type plasminogen activator receptor, the cardiotrophin-like cytokine factor 1, and a hyposialylated form of the angiotensin-like-4 glycoprotein) can directly affect podocytes, leading to foot process effacement and disruption of the glomerular permeability barrier. Furthermore, podocytes can also sense microbial products by specific toll-like receptors (TLRs) and can express costimulatory molecules, such as CD40 and B7-1 which are able to induce activation of T cells. APCs Antigen-presenting cells, TLRs Toll-like receptors, GBM glomerular basement membrane

Những thuốc sử dụng tác động lên tb B, tb T và tb podocyte. Xem trong những slide dưới và trong sách.

Table 1 Effects of the current immunosuppressive therapy of idiopathic nephrotic syndrome on different cells

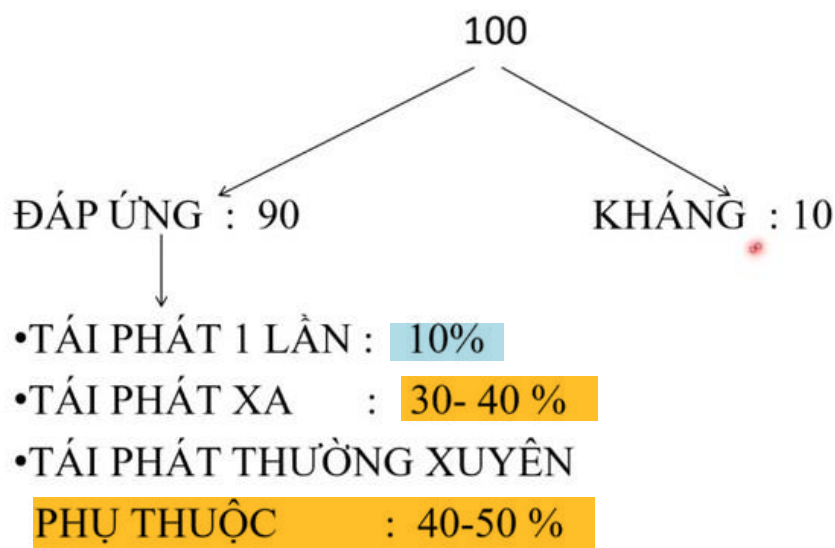
Immunosuppressive treatment	Effects	References
Corticosteroids		
T cells	Apoptosis (in vitro and in vivo) Inhibition of activation and cytokine production (in vitro and in vivo), also by inhibiting NF-κB activation (in vivo and in vitro) Inhibition of migration into inflamed tissues (in vitro and in vivo) Distinct steroid sensitivity in different Th cell subsets Indirect induction of regulatory T cells by generation of tolerogenic dendritic cells and myeloid-derived suppressor cells (in vitro and in vivo)	[82, 83] [82, 84, 85] [82] [86] [87, 88]
B cells	Apoptosis (in vitro and in vivo) Suppression of early activation and proliferation (in vitro) Partial effect of high-dose treatment on T-cell-dependent antibody production from plasma cells (in vivo)	[89, 90] [91] [83, 90]
Podocytes	Induction of actin filament stability (in vitro) Reduction of apoptosis (in vitro) Inhibition of VEGF and IL-6 cytokine production (in vitro)	[92, 93] [92, 94] [64, 92]
Cyclophosphamide		
T cells	No effect on total T cells (in vivo) Impairment of regulatory T cell expansion and function (in vivo)	[95] [96]
B cells	Reduction of total B cells (in vivo) No effect on circulating memory B cells or plasma cells (in vivo) Inhibition of splenic short-lived plasma cell differentiation (in vivo)	[95] [95] [97]
Podocytes	Preservation of podocyte structure (in vivo)	[98]
Calcineurin inhibitors		
T cells	Inhibition of activation and cytokine production by inhibiting NFAT and NF-κB activity (in vitro and in vivo)	[99–101]

Calcineurin inhibitors		
T cells	Inhibition of activation and cytokine production by inhibiting NFAT and NF- κ B activity (in vitro and in vivo)	[99–101]
	Impairment of regulatory T cell expansion (in vitro and in vivo)	[102]
B cells	Inhibition of naïve but not total B cell proliferation and plasma cell differentiation (in vitro)	[103]
	Inhibition of T cell-dependent immunoglobulin production (in vitro and in vivo)	[90, 104, 105]
Podocytes	Induction of actin filament stability (in vitro and in vivo)	[92, 106, 107]
	Inhibition of calcium influx TRPC-6-mediated (in vitro)	[108]
	Protection against mitochondria-dependent apoptosis by inhibiting MAPK signaling pathway (in vitro)	[107]
Antiproliferative agents		
T cells	Inhibition of proliferation and migration into inflamed tissues (in vitro and in vivo)	[109]
	No effect on the frequency of total and regulatory T cells (in vitro and in vivo)	[95, 102]
B cells	Inhibition of naïve and memory B cell proliferation (in vitro)	[90, 109, 110]
	Inhibition of plasma cell differentiation (in vitro and in vivo)	[90, 95, 105, 109, 110]
	No effect on antibody production from plasma cells (in vitro)	[110]
Podocytes	Reduction of podocyte hypertrophy and apoptosis (in vitro and in vivo)	[111]
Rituximab		
T cells	Indirect modulation of T-cell homeostasis by impairment of B–T cell crosstalk (hypothesis and in vivo)	[112, 113]
	Potential direct depletion of CD20 ⁺ T cells (in vivo)	[114]
	Inhibition of Th17 response (in vivo)	[115]
	Restoration of regulatory T cell number and function (in vivo)	[116]
B cells	Induction of apoptosis, antibody-dependent cellular cytotoxicity and complement-mediated cytotoxicity (in vitro and in vivo)	[117]
	Depletion of all differentiation stages of B cells, excluding lymphoid precursors and plasma cells (in vivo)	[118]
	Delay of recovery of memory B cells (in vivo)	[51]
	Controversial results about the effect on antibody production from plasma cells	[118]

Table 1 (continued)

Immunosuppressive treatment	Effects	References
Podocytes	Induction of actin filament stability and reduction of apoptosis by binding and preventing SMPDL-3b downregulation (in vitro)	[53]
	Inhibition of proteinuria in an animal model of xenotransplantation by binding SMPDL-3b (in vivo)	[54]

NF- κ B, Nuclear factor-kappaB; Th cells, T helper cells; VEGF, vascular endothelial growth factor; IL, interleukin; NFAT, nuclear factor of activated T-cells; TRPC-6, transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6; MAPK, mitogen-activated protein kinase; SMPDL-3b, sphingomyelin phosphodiesterase acid-like 3B



Tỉ lệ khi điều trị HCTH trẻ em nguyên phát, tối thiểu.

HCTH ở trẻ em gần như chắc chắn là tái phát, trong đó tái phát thường xuyên và phụ thuộc khoảng một nửa.

	International Study of Kidney Disease in Children (ISKDC) ¹⁰	Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Nephrologie (APN) ¹	Haute Autorité de Santé (France) ²¹	Italian Society for Pediatric Nephrology (SINePe) ²²	KDIGO Glomerulonephritis Guidelines ¹	Hospital for Sick Children (Toronto, Canada) ²³
Year of publication	1970	1988	2008	2017	2012	2016
Initial presentation						
Initial dose and duration	60 mg/m ² per day × 4 weeks	60 mg/m ² per day × 6 weeks (maximum dose 80 mg)	60 mg/m ² per day × 4 weeks (maximum dose 60 mg)	60 mg/m ² per day × 6 weeks (maximum 60 mg in single or 2 divided doses)	60 mg/m ² per day or 2 mg/kg per day × 4–6 weeks (maximum 60 mg)	60 mg/m ² per day × 6 weeks (maximum 60 mg in single morning dose)
Subsequent dose and tapering	4 weeks of 40 mg/m ² per alternate day but given on 3 consecutive days out of a week	40 mg/m ² per alternate day × 6 weeks (maximum dose 60 mg)	60 mg/m ² per alternate day × 8 weeks (maximum 60 mg) followed by a 15 mg/m ² per alternate day × 15 days and continue to wean. In addition, 3 methylprednisolone pulses if proteinuria persists after 1 month of daily prednisone therapy	40 mg/m ² per alternate day × 6 weeks (single dose; maximum 40 mg) without tapering	40 mg/m ² per alternate day or 1.5 mg/kg/alternate day (maximum 40 mg) × 6–8 weeks (at least 12 weeks) and continued for 2–5 months with tapering	40 mg/m ² per alternate day × 6 weeks (maximum 60 mg), 30 mg/m ² per alternate day × 8 days (maximum 30 mg), 20 mg/m ² per alternate day × 8 days (maximum 20 mg), 10 mg/m ² per alternate day × 12 days (maximum 10 mg)
Relapses						
Starting dose and duration	–	–	60 mg/m ² per day until urine protein is negative for 6 days	60 mg/m ² (max 60 mg in a single or 2 divided doses) until urine protein is negative for 5 days	60 mg/m ² per day or 2.0 mg/kg per day (maximum of 60 mg/day) until urine is negative for 3 days	60 mg/m ² per day until urinary protein is trace or negative for 5 consecutive days
Follow-up dose and duration	–	–	60 mg/m ² per alternate day × 4 weeks, 45 mg/m ² per alternate day × 4 weeks, 30 mg/m ² per alternate day × 4 weeks, 15 mg/m ² per alternate day × 4 weeks	40 mg/m ² per alternate day (max 40 mg) × 4 weeks	40 mg/m ² or 1.5 mg/kg/alternate day (maximum 40 mg) × 4 weeks (minimum)	60 mg/m ² per alternate day × 8 days (maximum 60 mg/day), 50 mg/m ² per alternate day × 8 days (maximum 50 mg/day), 40 mg/m ² per alternate day × 8 days (maximum 40 mg/day), 30 mg/m ² per alternate day × 8 days (maximum 30 mg/day), 20 mg/m ² /alternate day × 8 days (maximum 20 mg/day), 10 mg/m ² per alternate day × 8 days (maximum 10 mg/day)
Frequent relapses	–	–	–	–	60 mg/m ² per day or 2.0 mg/kg per day (maximum of 60 mg/day) until urine is negative for 3 days followed by alternate-day prednisone for at least 3 months; use the lowest dose to maintain remission without major adverse effects and daily if alternate day is ineffective	–

Table: Published protocols for steroid treatment (prednisone or prednisolone) for initial presentation of idiopathic nephrotic syndrome

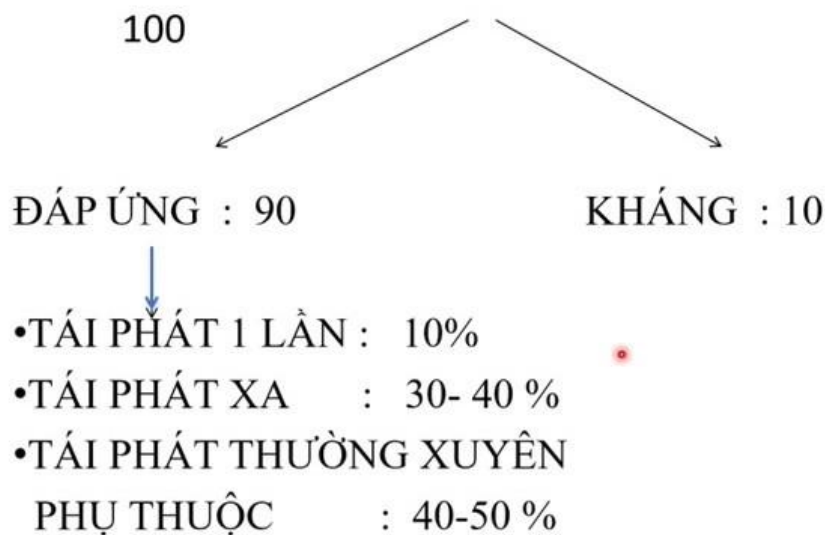
Hiện nay trên thế giới có rất nhiều phác đồ điều trị lần đầu.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị lần đầu: Phác đồ 4-6 6

- ♦ 4- 6 tuần tấn công: Prednisone 2mg/kg/ngày, tối đa 60mg/ngày
- ♦ 6 tuần cách ngày : Prednisone 1,5 mg/kg/ cách ngày
Uống 1 lần duy nhất vào buổi sáng sau ăn.

Xu hướng hiện nay: 6 tuần tấn công – 6 tuần duy trì.



Khi đáp ứng (90%) thì phải theo dõi xem có tái phát hay không, nếu có tái phát thì có tái phát thường xuyên / phụ thuộc hay không.

9.1.2. ĐIỀU TRỊ TÁI PHÁT

Tái phát lần đầu:

Prednisone 2mg/kg/ngày cho đến khi đạm niệu (-) 3 ngày liên tiếp, tối thiểu 14 ngày .

Sau đó: Prednisone 1,5 mg/kg/cách ngày, trong 4 tuần.

Sau đđdo : giảm dần : + -

Giảm dần + - : nghĩa là cuối cùng giảm dần liều hay ngưng ngay thì tùy mỗi người.

ĐIỀU TRỊ TÁI PHÁT

Tái phát thường xuyên, hoặc lệ thuộc corticoid:

Prednisone 2mg/kg/ngày cho đến khi đạm niệu (-) 3 ngày liên tiếp

Sau đó : Prednisone 1,5 mg/kg/ cách ngày, trong 4 tuần

Tiếp theo giảm liều dần, rồi duy trì: 0,1- 0,5mg/kg/cách ngày trong 3-12th

TPTX : 3-6th

Phụ thuộc : 9-12th

Cho đến nay vẫn chưa có phác đồ chuẩn cho tái phát thường xuyên / kháng.

Thường là giảm dần và giữ ở mức trên liều mà trẻ tái phát, ít khi có thể duy trì ở liều thấp 0.1 – 0.5 mg/kg/cách ngày.

Effective steroid sparing agents for SSNS

Cyclophosphamide	2 mg/kg/day	8-12 weeks
Chlorambucil	0.1-0.2 mg/kg/day	8-12 weeks
Levamisole	2.5 mg/kg on alt days	12 months or more
Cyclosporin*	4-5 mg/kg/day in 2 doses	12 months or more
Tacrolimus*	0.1 mg/kg/day in 2 doses	12 months or more
Mycophenolate mofetil	1200 mg/m ² /day in 2 doses	12 months or more
Rituximab 	375 mg/m ² per dose	?once /once yearly as required

* Starting dose; monitor levels

Khi xài corticoid không được thì phải cân nhắc thuốc thứ hai kèm theo.

Hiện nay ở VN chỉ có cyclosporin, tacrolimus hay MMF, còn cyclophosphamide thì không nên xài. Rituximab thì hiện đang bắt đầu sử dụng nhưng vì giá cao nên chưa phổ biến lắm.

9.1.3. ĐIỀU TRỊ KHÁNG CORTICOID:




LÚC NÀO KHÁNG ?



10 – 20% HCTH nguyên phát tối thiểu sẽ kháng corticoid.

NGUYÊN NHÂN KHÁNG CORTI :

- MOST : KHÔNG
- $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$: 
GENETIC MUTATION : 1 hay 2 .. ? : 75
HỘI CHỨNG

Hiện chưa biết rõ nguyên nhân là gì.

Khoảng $\frac{1}{4}$ đến $\frac{1}{3}$ những bé kháng có gen đột biến, hoặc trong những hội chứng.

<i>NPIS1</i>	Nephrin	19q13.12	AR	CNS, SRNS	Slit membrane	1998
<i>NPIS2</i>	Podocin	1q25.2	AR	CNS, SRNS	Slit membrane	2000
<i>NPIS3</i>	PLCε1	10q23.33	AR	DMS, SRNS	Slit membrane	2006
<i>CDAP</i>	CD2-associated protein	6p12.3	AD/AR	FSGS	Slit membrane	1999
<i>TRPC6</i>	Transient receptor potential cation channel, subfamily C, member 6	11q22.1	AD	FSGS	Slit membrane	2005
<i>WT1</i>	WT1	11p13	AD/AR	Frasier, Denys-Drash, SRNS	Nucleus	1991, 1998
<i>LMX1B</i>	Lim homeobox transcription factor 1β	9q33.3	AD	Nail-Patella syndrome	Nucleus	1998
<i>SMARCAL1</i>	SMARCA-like protein	2q35	AR	Schimke immuno-osseous dysplasia	Nucleus	2002
<i>ACTN4</i>	α-Actinin-4	19q13.2	AD	FSGS, adult onset	Actin binding protein	2000
<i>ARHGAP24</i>	Arhgap24	4q20	AD	FSGS	Actin regulation	2011
<i>MyoIE</i>	Non-muscle class I myosin 1e	15q22.2	AR	FSGS	Actin binding protein	2011
<i>INF2</i>	Inverted formin 2	14q32.33	AD	Charcot-Marie-Tooth, FSGS	Actin binding protein	2010
<i>LAMB2</i>	Laminin β2	3p21.31	AR	Pierson, FSGS	Integrin/laminin	2004
<i>MTTL1</i>	Transfer RNA-leucine	Mitochondria	Mitochondrial	MELAS syndrome	Mitochondria	1998
<i>COQ6</i>	COQ6	14q24.3	AR	Sensorineural deafness, SRNS	Mitochondria	2011
<i>COQ2</i>	Parahydroxybenzoate propionyltransferase	4q21.23	AR	SRNS	Mitochondria	2007
<i>PDSS2</i>	Phenyl diphosphate synthase subunit 2	6q21	AR	Leigh syndrome	Mitochondria	2006
<i>SCARB2</i>	Lysosomal integral membrane protein type 2	4q21.1	AR	Progressive myoclonic epilepsy with renal failure	Lysosome	2008
<i>ZMPSTE24</i>	Zinc metalloproteinase stc24	1p34.2	AR	Mandibuloacral dysplasia	Other	2006
<i>WDR73</i>	WDR73	15q25.2	AR	Galloway-Mowat syndrome	Other	1993
<i>PMM2</i>	Phosphomannomutase 2	16p13.2	AR	Congenital disorder of glycosylation	Other	1996
<i>ALG1</i>	β1 4-Mannosyltransferase	16p13.3	AR	Congenital disorder of glycosylation	Other	2004
<i>PTPRO</i>	GLEPP1	12p12.3	AR	MCD, FSGS	Integrin/laminin	2011
<i>GPC5</i>	Glypican-5	13q13.3	AR	FSGS	Other	2011
<i>APOL1</i>	Apolipoprotein L1	22q12.3	Not known	FSGS	Other	2008
<i>MYH9</i>	NMMHC-A	22q12.3	Not known	FSGS	Actin binding protein	2008
<i>ITGA3</i>	Alpha 3 beta 1 integrin	17q21	AR	Interstitial lung disease, nephrotic syndrome, epidermolysis bullosa	Integrin/laminin	2012
<i>CFH</i>	Complement factor 2	1q31.3	AR	FSGS	Other	2012
<i>CUBN</i>	Cubilin	10p13	AR	Megaloblastic anemia, proteinuria	Other	2011
<i>NEIL1</i>	Endonuclease VIII-like 1	15q24.2	AR	SRNS	Other	2011
<i>EMP2</i>	Epithelial membrane protein-2	16p13.13	AR	SSNS	Integrin/laminin	2014
<i>ARHGDI3</i>	RHO GDP dissociation inhibitor α	17q25.3	AR	SRNS, DMS	Actin regulation	2013
<i>ADCK4</i>	ADCK4	19q13.2	AR	SRNS, DMS, collapsing glomerulopathy	Mitochondria	2013
<i>DGKE</i>	Diacylglycerol kinase-epsilon	17q22	AR	MPGN	Other	2013
<i>PMX2</i>	Paired box protein 2	10q24.31	AD	Adult onset FSGS	Transcription factor	2014
<i>ANLN</i>	Anilin	7p14.2	AD	Adult onset FSGS	Actin binding protein	2014
<i>COL4A3</i>	Alpha 3 collagen chain of type IV collagen	2q36-37	AR/AD	FSGS	Basement membrane	2014
<i>COL4A4</i>	Alpha 4 collagen chain of type IV collagen	2q36-37	AR/AD	FSGS	Basement membrane	2014
<i>CRB2</i>	Drosophila crumbs	9q33.3	AR	FSGS	Slit membrane	2015

Hiện nay người ta tìm được khoảng trên 60 gen liên quan, và khi có gen đột biến thì không dùng ức chế miễn dịch nữa mà mình chờ khi nào điều trị gen thì điều trị.

Genetic forms of syndromic steroid-resistant nephrotic syndrome

Syndrome	Gene	Protein	Function	Transmission	Age at onset of proteinuria	Histology	Associated features
Denys-Drash syndrome	<i>WT1</i>	Wilms tumor protein	Podocyte development	AD	0 to 10 years	DMS	Male pseudohermaphroditism, Wilms tumor
Frasier syndrome	<i>WT1</i>	Wilms tumor protein	Podocyte development	AD	1 to 30 years	FSGS	Male pseudohermaphroditism, gonadoblastoma
Pierson syndrome	<i>LAMB2</i>	Laminin beta-2	Links GBM to podocyte cytoskeleton	AR	0 to 6 years	DMS	Microcoria, abnormal lens
Schimke syndrome	<i>SMARCAL1</i>	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A-like protein 1	Chromatin bundling and gene transcription	AR	2 to 12 years	FSGS	Bone dysplasia, immune deficiency, ischemic cerebral lesions
Nail-patella syndrome	<i>LMX1B</i>	LM homeodomain transcription factor 1, beta	Podocyte and GBM development	AD	10 to 70 years	FSGS	Hypoplastic nails and patellae, iliac horns
Charcot-Marie-Tooth disease	<i>INF2</i>	Inverted formin 2	Actin regulation	AD	10 to 45 years	FSGS	Neuropathy, deafness
Galloway-Mowat	<i>WDR73</i>	WD40 repeat	Unknown	AR	5 to 15 years	FSGS	Microcephaly, intellectual

Những hội chứng liên quan: hc Denys-Drash, hc Frasier...

		transcription factor 1, beta	development				petellae, iliac horns
Charcot-Marie-Tooth disease	INP2	Inverted formin 2	Actin regulation	AD	10 to 45 years	FSGS	Neuropathy, deafness
Galloway-Mowat syndrome	WDR73	WD40 repeat-containing protein	Unknown	AR	5 to 15 years	FSGS	Microcephaly, intellectual disability, hiatal hernia, optic atrophy
Mitochondrial respiratory-chain disease	MTTL1	Mitochondrial tRNA leucine 1	Mitochondrial tRNA	Maternal	5 to 50 years	FSGS	HELAS (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like symptoms); diabetes mellitus; deafness
	COQ2	Polyprenyltransferase	Coenzyme Q10 biosynthesis	AR	0 to 2 years	FSGS	Encephalomyopathy, hypotonia, seizures, lactate acidosis
	COQ6	Ubiquinone biosynthesis monooxygenase COQ6	Coenzyme Q10 biosynthesis	AR	0 to 6 years	FSGS	Sensorineural deafness
	PDSS2	Decaprenyl diphosphate synthase, subunit 2	Coenzyme Q10 biosynthesis	AR	0 to 2 years	FSGS	Encephalomyopathy, hypotonia, seizures, lactate acidosis

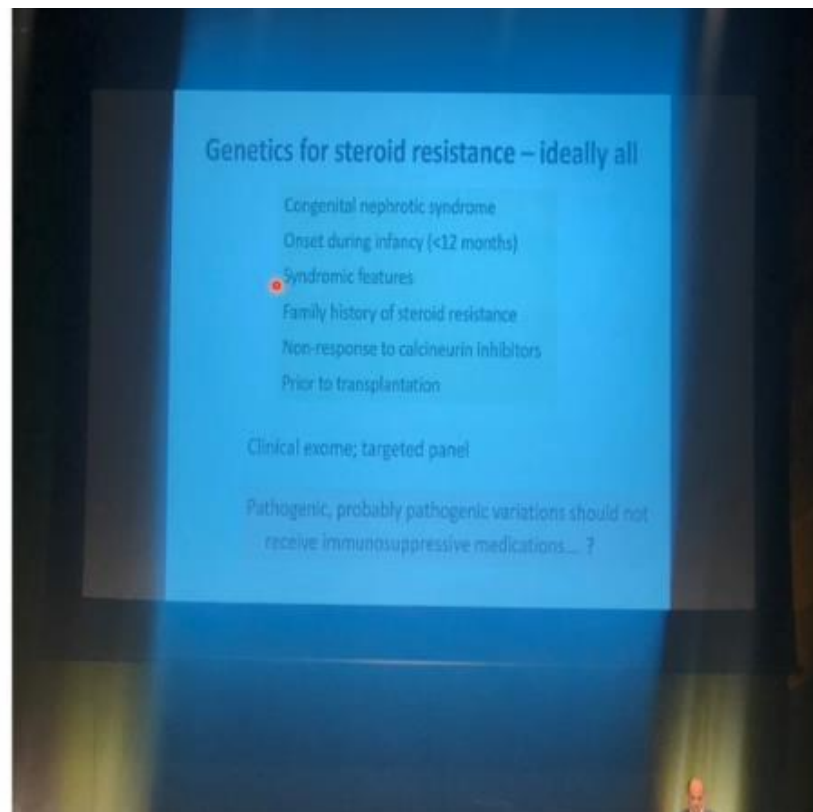
AD: autosomal dominant; DHS: diffuse mesangial sclerosis; FSGS: focal segmental glomerulosclerosis; AR: autosomal recessive; GBM: glomerular basement membrane.

... đây là những vấn đề chưa điều trị được.

GENETIC TESTING :

- In **our center**, we perform genetic testing for **all patients** with SRNS because screening is readily available in our research laboratory.
- For other settings in which genetic testing is **not readily available**, we suggest screening should be performed for **all patients** with
 1. a **familial history** of SRNS,
 2. patients whose parents are **consanguineous**,
 3. children **less than one year** who present with SRNS,
 4. and in **all patients** with **syndromic SRNS**.
 5. For the **remaining patients** with SRNS, we consider the utility of performing genetic screening based on the **histology and age of the patient**.

Do tỉ lệ nguyên nhân kháng corticoid do gen cao, nên ở các nước người ta khuyên rằng khi kháng corticoid thì nên làm xét nghiệm gen trước, tìm có đột biến gen không, nếu không có đột biến gen thì mới tăng thêm thuốc ức chế miễn dịch.



- Patients in whom there is a strong suspicion for a genetic etiology, a step-wise screening approach is warranted given the number of different gene defects [5.44]. The order of testing is determined by the likelihood of involvement of a specific gene as follows:
 1. ● of Age of Presentation - For Patients with the NS of congenital, screening for Mutations for *NPHS1* Should the BE Performed first, Followed by testing for *NPHS2* Mutations.
Older children for, screening Should the begin with Identifying *NPHS2* Mutations.
 1. ● Presence of extrarenal abnormalities - *LAMB2* screening for Patients with ocular abnormalities, and of *WT1* screening for Those with ambiguous genitalia.
 2. ● the Type of histologic lesions - of *WT1* or *LAMB2* screening for Patients with a histologic diagnosis of the diffuse mesangial sclerosis.

ĐIỀU TRỊ THỂ KHÁNG CORTICOID :

Thể kháng corticoid:

Gene

Sinh thiết thận . Sau đó tùy vào dạng sang thương.

Nếu nguyên nhân không phải do gen thì lúc đó chúng ta sinh thiết.

MCNS, MESP-GN, FSGS :

Cylosporine: 5mg/kg/ngày
hay Tacrolimus 0,15 mg /kg chia 2

+ Prednisone:

1mg/kg/ng 1 th
1mg/kg/cách ngày x 5 tháng

Prednisone tổng cộng 6 tháng rồi thường ngưng.

Not promising yet,

ACTH: Effective in membranous nephropathy, FSGS

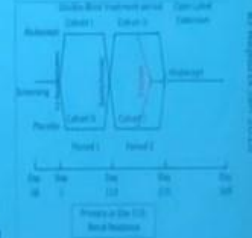
ATLANTIS (NCT02132195) CIASN 2018; 13 (12): 1859-65

RCT (China, NCT02972346); 3-12 yr for SDNS/SRNS

Abatacept (CTLA-4-Ig) Binds to CD80; inhibits T cell activation

Remission (Yu 2013); not replicated in 24/25

RCT; n=90 MCD, FSGS (NCT02592798)



Adalimumab: TNF- α monoclonal

FONT I: 4/10 had 50% reduced proteinuria

FONT II: 0/7 any reduction in proteinuria

BMC Nephrol 2015

Hiện nay có những bé khi điều trị với cyclosporin hay tacrolimus vẫn kháng, do đó phải dùng những loại thuốc khác, vd như abatacept, adalimumab...

9.2. ĐIỀU TRỊ TRIỆU CHỨNG HỘI CHỨNG THẬN HƯ

9.2.1 NHIỄM TRÙNG :



Phần lớn nhiễm trùng là viêm da tế bào, viêm mô tế bào, viêm phúc mạc nguyên phát, viêm phổi, nhiễm trùng tiểu...

Điều trị tùy theo vị trí nhiễm trùng.

MỌI NƠI :

- VPM nguyên phát
- Viêm phổi
- NTT
- NTH
- Viêm mô tế bào
-



VIÊM PHÚC MẠC NGUYÊN PHÁT :

- Strepto .pneumonia
- Gr -

• Cephalosporine 3 (4) + Aminoglycoside

9.2.2.PHÙ :

- Hạn chế muối
- Lợi tiểu

NS Complications: Thromboembolism

- Deep Vein Thrombosis:

- Poorly Functioning Catheters
- Edematous extremity
- Warm / painful extremity
- Plethoric extremity



- Pulmonary Embolism:

- Cough, SOB, Hemoptysis
- Tachycardia



- Renal Vein Thrombosis:

- Flank Pain
- Macroscopic Hematuria
- AKI (bilateral RVT)



NATIONWIDE CHILDREN'S
Where your child needs a hospital, everything matters.



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE

Biến chứng tăng đông

Treatment Goals

- Prevent thrombus growth
- Prevent embolization
- Restore unobstructed blood flow; rapidly if needed:
 - Life-threatening massive pulmonary embolism
 - Limb-threatening DVT w/ compartment syndrome
- Minimize long-term sequelae:
 - Post-thrombotic syndrome
 - Recurrent VTE
 - Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)



NATIONWIDE CHILDREN'S
Where your child needs a hospital, everything matters.



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE

Treatment-Related Side Effects

- Corticosteroids
 - Hypertension
 - Increased sensitivity to vasoconstrictors
 - Modest mineralocorticoid activity
 - Growth impairment
 - Prepubertal linear growth and adult height affected
 - More effect on growth if diagnosed at <3.5 years
 - Bone demineralization (↑ BMI → ↓ risk)
 - Cataracts
 - Hyperlipidemia
 - Avascular necrosis of the femoral head



NATIONWIDE CHILDREN'S
Where your child needs a hospital, everything means.



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE

Biến chứng corticoid: tăng huyết áp, chậm phát triển...

Treatment-Related Side Effects

- Alkylating Agents Cylophosphamide
 - Hemorrhagic cystitis (Cytos only)
 - ↑ risk for infections (Chlor > Cytos; 6.8% vs. 1.5%)
 - Seizures (Chlor > Cytos; 3.4% vs. 0%)
 - Leukopenia (Chlor = Cytos; 33%)
 - Nausea
 - Thinning of hair
 - Dose-related oligo- or azoospermia => vô sinh
 - Increased risk for malignancies
 - Lymphomas / Bladder cancer



NATIONWIDE CHILDREN'S
Where your child needs a hospital, everything means.



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE

Biến chứng cyclophosphamide

Treatment-Related Side Effects

- **Cyclosporine / Tacrolimus**
 - Irreversible **Interstitial Fibrosis** (35-79%)
 - Increases with increased time on therapy
 - Mild ↑ in serum **creatinine**
 - **Hyperkalemia**
 - **Hypertension**
 - Nausea / Vomiting
 - Headaches / Seizures
 - Gingival Overgrowth
 - Hypertrichosis
 - Diabetes ? (Tacro, but not reported for SRNS yet)



NATIONWIDE CHILDREN'S
When your child needs a hospital, everything matters.



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE

Treatment-Related Side Effects

- **Mycophenolate Mofetil**
 - **Abdominal pain** (25%)
 - **Vomiting**
 - **Diarrhea**
 - **Dose-dependent leukopenia**
 - Usually managed with dose manipulation, rather than discontinuation
- **Rituximab**
 - **Infusion-related hypotension**
 - **Infusion-related fever and rigors**



NATIONWIDE CHILDREN'S
When your child needs a hospital, everything matters.



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE

Other NS Complications

- **Cardiovascular Disease**
 - ↑ relative risk for MI (5.5) and death (2.8) in adults
- **Endocrine Abnormalities**
 - Loss of hormone binding proteins in urine (Vit D / T₄)
- **Anemia**
 - Loss of EPO and transferrin in urine
- **Hypertension**
 - Treatment-induced / Development of CKD



NATIONWIDE CHILDREN'S
"When your child needs a hospital, everything means."



THE OHIO STATE UNIVERSITY
COLLEGE OF MEDICINE

Một số biến chứng khác.

10. DIỄN TIẾN VÀ TIÊN LƯỢNG

- Hầu hết HCTH ở trẻ em đều đáp ứng với steroids.
- 90% nhạy với steroid có 50% tái phát thường xuyên và lệ thuộc steroids, 12 – 25% bệnh nhân có thể tiếp tục tái phát 10 -15 năm sau khởi phát.
- Nguy cơ tiến triển sang suy thận mãn là rất thấp.
- Bệnh nhân kháng steroids :
 - suy thận giai đoạn cuối.

Khi đã kháng corticoid thì chỉ có 40% đáp ứng các loại thuốc khác, 60% còn lại sẽ dần tiến vào suy thận gđ cuối.

Long term renal outcomes of idiopathic nephrotic syndrome

- Adult course
 - SSNS persists into adult life in 27-42% of children with frequently relapsing or steroid dependent course.
 - Risk factors for relapses as adult:
 - younger age at onset,
 - frequent relapses,
 - use of alkylating agents and cyclosporin
- End stage kidney disease
 - SSNS with minimal change < 1%
 - SRNS with FSGS/IgM nephropathy 12-40%

Với những bé đáp ứng corticoid thì tới khi lớn có 27 – 42% vẫn còn HCTH tái phát/phụ thuộc corticoid.

II. THEO DÕI VÀ GIÁO DỤC SỨC KHỎE

Trong bệnh viện:

- ♦ Giải thích cho gia đình rõ bản chất và diễn tiến bệnh, để họ an tâm và hợp tác điều trị.
- ♦ Theo dõi cân nặng, tình trạng phù, sinh hiệu, số lượng và tính chất nước tiểu mỗi ngày.
- ♦ Theo dõi những dấu hiệu của biến chứng.
- ♦ Chế độ ăn:
 - Hạn chế muối: 2g/ngày
 - Ít béo
 - Đạm: 2-4 g/kg/ngày.

Giải thích điều trị – biến chứng corticoid.

THEO DÕI VÀ GIÁO DỤC SỨC KHỎE

Khi ra viện

Dặn dò:

- Uống thuốc đúng thời gian và đủ liều, không được tự ý ngưng thuốc.
- Tái khám đúng hẹn

Hướng dẫn:

- Cách sử dụng que thử nước tiểu. Thử đạm niệu mỗi ngày bắt đầu từ ngày thứ 5 sau khi điều trị cho đến khi (-) 3 ngày liên tiếp. Sau đó thử 2 lần mỗi tuần. Những tháng sau thử 1 lần/ tuần.
- Cách phát hiện triệu chứng tái phát, biến chứng.
- Theo dõi tác dụng phụ của thuốc corticoid

Do tỉ lệ tái phát cao nên cần theo dõi kĩ.

