

ĐIỀU TRỊ VIÊM THẬN DO LUPUS

ThS. BS. Huỳnh Ngọc Phương Thảo
Trưởng Khoa Nội Thận - Thận nhân tạo

I. PHẠM VI ÁP DỤNG

- Phác đồ điều trị này được áp dụng cho người lớn được chẩn đoán viêm thận do Lupus có chẩn đoán giải phẫu bệnh, điều trị tại Phòng khám Nội Thận và Khoa Nội Thận - Thận nhân tạo Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM.

II. ĐẠI CƯƠNG

- Lupus đỏ hệ thống là bệnh lý phức tạp, gây tổn thương nhiều cơ quan, trong đó tổn thương thận chiếm 50-60% các trường hợp, là một trong những bệnh cảnh nặng nề, có tỷ lệ tử vong và tỷ lệ bệnh phối hợp cao; không chỉ do những biến chứng trực tiếp của bệnh mà còn do những tác dụng phụ của thuốc điều trị. Ngoài ra, viêm thận do Lupus còn là một trong những bệnh lý diễn tiến nhanh đến suy thận mạn giai đoạn cuối, để lại gánh nặng cho gia đình và xã hội.

III. DỊCH TỄ HỌC

- Lupus đỏ hệ thống là bệnh gặp nhiều ở phụ nữ lứa tuổi sinh đẻ, với tỷ lệ nữ trên nam là 10/1, trong đó 85% gặp ở lứa tuổi dưới 55. Về chủng tộc, gặp nhiều ở người Mỹ da đen, người Hispanic, người châu Á. Tỷ suất mới mắc là 1,8-7,6 ca/100 000 dân, tỷ lệ bệnh lưu hành là 40-250/100000 dân. Viêm thận do Lupus xảy ra 25-50% các trường hợp lúc mới khởi phát Lupus, nhưng trên 60% các trường hợp bệnh thận phát sinh trong quá trình diễn tiến Lupus.

IV. YẾU TỐ NGUY CƠ

- **Di truyền:** gặp ở những cặp sinh đôi cùng trứng, mẹ con, có một số kiểu gen HLA nhạy cảm bệnh Lupus.
- **Nội tiết tố:** bệnh thường biểu hiện ở lứa tuổi sinh đẻ, tăng nguy cơ khi có thai, hoặc ngay sau sinh, tuổi mãn kinh có sử dụng thuốc nội tiết tố thay thế.
- **Môi trường:** nhiễm trùng, nhiễm siêu vi, tiếp xúc với ánh sáng mặt trời, tia cực tím, một số loại thuốc.

V. CHẨN ĐOÁN

1. Tiêu chuẩn chẩn đoán Lupus đỏ hệ thống

- Chẩn đoán Lupus đỏ hệ thống dựa vào Tiêu chuẩn chẩn đoán năm 1982 của Hiệp hội thấp khớp Hoa kỳ (ACR: American College of Rheumatology) được cải biên năm 1997, khi đáp ứng đủ 4/11 tiêu chuẩn trong bảng chẩn đoán dưới đây: Hồng ban cánh bướm, hồng ban dạng đĩa, Sang thương da nhạy cảm ánh sáng, loét miệng, viêm khớp không tổn thương mặt khớp, viêm màng phổi hoặc viêm màng ngoài tim, tổn thương thận, tổn thương thần kinh, tổn thương hệ máu, rối loạn miễn dịch, kháng thể kháng nhân dương tính.

2. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm thận do Lupus

- Bệnh nhân đã được chẩn đoán Lupus đỏ hệ thống theo Hiệp hội thấp khớp Hoa Kỳ kèm các biểu hiện sau:
 - Đạm niệu > 0,5g/24 giờ hoặc >3+ trên que nhúng nếu không định lượng được.
 - HOẶC Hiện diện trụ tế bào (trụ hồng cầu, trụ hemoglobin, trụ hạt, trụ ống thận hoặc trụ hỗn hợp).
- ❖ Lưu ý: Một số trường hợp bệnh nhân có sang thương màng hoặc tăng sinh trung mô có thể khởi phát bằng tổn thương thận mà không có biểu hiện ở các cơ quan khác nên không thỏa 4/11 tiêu chuẩn nêu trên. Trong trường hợp này, chẩn đoán dựa vào bệnh cảnh lâm sàng kết hợp những hình ảnh giải phẫu bệnh ủng hộ chẩn đoán viêm thận do Lupus.

3. Bảng xếp loại giải phẫu bệnh của viêm thận do Lupus (ISN/RPS 2003)

Nhóm I	Viêm thận do Lupus tổn thương trung mô tối thiểu
Nhóm II	Viêm thận do Lupus tăng sinh trung mô.
Nhóm III	Viêm thận do Lupus tăng sinh khu trú (<50% số cầu thận quan sát được) III (A): sang thương hoạt động III (A/C): sang thương hoạt động và mạn tính III (C): Sang thương mạn tính
Nhóm IV	Viêm thận do Lupus sang thương tăng sinh lan tỏa ($\geq 50\%$ số cầu thận quan sát được) (IV-S): tăng sinh khu trú, chỉ một phần trong cầu thận (IV-G): tăng sinh toàn bộ cầu thận nếu tính riêng từng cầu thận III (A): sang thương hoạt động III (A/C): sang thương hoạt động và mạn tính III (C): Sang thương mạn tính
Nhóm V	Viêm thận do Lupus sang thương màng
Nhóm VI	Viêm thận do Lupus xơ chai tiến triển ($\geq 90\%$ số cầu thận quan sát được bị xơ hóa toàn bộ, không còn tổn thương có tính hoạt động)

VI. PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị

- Đạt được lui bệnh, tránh tái phát, giảm tác dụng phụ của thuốc

2. Điều trị triệu chứng và biến chứng: xem phác đồ điều trị hội chứng thận hư

3. Điều trị ức chế miễn dịch

* Điều trị chung

- Tất cả các bệnh nhân viêm thận do Lupus, nên được điều trị với hydroxychloroquine (liều tối đa 6-6,5mg/kg/ngày) trừ phi có chống chỉ định.

* Viêm thận do Lupus nhóm I

- Sử dụng thuốc ức chế miễn dịch tùy theo triệu chứng ngoài thận của Lupus

*** Viêm thận do Lupus nhóm II**

- Nếu đạm niệu <3g/ngày, sử dụng thuốc ức chế miễn dịch tùy theo triệu chứng ngoài thận của Lupus.
- Nếu đạm niệu >3g/ngày, bệnh nhân được điều trị Corticoid, hoặc ức chế Calcineurin giống như sang thương tối thiểu (xem phác đồ điều trị hội chứng thận hư sang thương tối thiểu).

*** Viêm thận do Lupus nhóm III và nhóm IV**

- Điều trị tấn công bằng corticoid kết hợp với cyclophosphamide hoặc Mycophenolate mofetil (MMF).
- Nếu bệnh nhân diễn tiến không thuận lợi sau 03 tháng điều trị (Creatinine máu, đạm niệu tăng lên), nên xem xét đổi thuốc ức chế miễn dịch (từ cyclophosphamide sang MMF hoặc ngược lại) hoặc sinh thiết thận lại để hướng dẫn điều trị tiếp theo.
- Sau thời gian điều trị tấn công khoảng 06 tháng, bệnh nhân được tiếp tục điều trị duy trì bằng azathioprine (1,5-2,5mg/kg/ngày) hoặc MMF (1-2g/ngày) và corticoid liều thấp (≤ 10 mg/ngày).
- Đối với bệnh nhân không dung nạp MMF và azathioprine, có thể sử dụng ức chế calcineurine kết hợp corticoid liều thấp.
- Sau khi lui bệnh hoàn toàn, nên tiếp tục điều trị duy trì 01 năm, mới xem xét giảm liều và ngưng thuốc.
- Nếu sau 12 tháng điều trị duy trì, không đạt được lui bệnh hoàn toàn, nên sinh thiết thận lại để xem xét thay đổi điều trị.
- Nếu trong thời gian giảm liều, bệnh nhân có chức năng thận và/hoặc đạm niệu xấu hơn, nên tăng liều ức chế miễn dịch lên mức trước đó có thể kiểm soát được bệnh.

*** Viêm thận do Lupus nhóm V**

- Nếu bệnh nhân có chức năng thận bình thường, tiểu đạm dưới ngưỡng thận hư, điều trị hạ áp và các thuốc làm giảm đạm niệu (ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II), chỉ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch tùy theo các biểu hiện ngoài thận.
- Nếu bệnh nhân có sang thương màng đơn thuần và tiểu đạm ngưỡng thận hư, nên điều trị corticoid kết hợp với thuốc ức chế miễn dịch: cyclophosphamide, hoặc ức chế calcineurin, hoặc MMF, hoặc azathioprine.

*** Viêm thận do Lupus nhóm VI**

- Chỉ nên sử dụng thuốc ức chế miễn dịch theo các biểu hiện ngoài thận.

*** Liều thuốc**

- Corticoid: Prednisone 1mg/kg/ngày, giảm liều tùy theo đáp ứng lâm sàng trong 06-12 tháng. Bolus Methylprednisolone 0,5-1g/ngày trong 03 ngày, trong các trường hợp nặng.
- Cyclophosphamide:
 - Phác đồ NIH: IV Cyclophosphamide 0,5-1g/m² mỗi tháng trong 06 tháng.
 - Phác đồ Euro-Lupus: IV Cyclophosphamide 500mg, mỗi 02 tuần trong 03 tháng.
 - Cyclophosphamide đường uống 1-1,5mg/kg/ngày trong 02-04 tháng.

- MMF: 1-2 g/ngày trong 06 tháng. Thuốc dạng Acid mycophenolic cũng có tác dụng tương tự MMF.
- Azathioprine: 1,5-2,5mg/kg/ngày.
- Cyclosporine: 4-5mg/kg/ngày chia 02 lần, tấn công trong 09 tháng, sau đó giảm liều dần trong 09 tháng kế tiếp.
- Tacrolimus 0,1-0,2mg/kg/ngày (nồng độ C0 5-10 ng/mL), MMF 1g/ngày kết hợp với Corticoide uống.

*** Điều trị viêm thận do Lupus kháng trị**

- Nếu sau khi điều trị tấn công, bệnh nhân có Creatinine máu và/hoặc đạm niệu xấu hơn, nên sinh thiết thận lại để phân biệt do Lupus hoạt động hay do di chứng.
- Nếu sau khi thay đổi thuốc ức chế miễn dịch, bệnh nhân vẫn không đáp ứng, có thể xem xét điều trị bằng rituximab, Immunoglobulin IV hoặc ức chế calcineurin.

*** Điều trị viêm thận do Lupus kết hợp thuyên tắc vi mạch huyết khối**

- Ngoài các phác đồ ức chế miễn dịch kể trên, nên phối hợp thay huyết tương.
- Nếu có kết hợp hội chứng kháng phospho lipid nên dùng phối hợp kháng đông với mục tiêu INR 2-3.

*** Điều trị viêm thận do Lupus tái phát**

- Tiêu chuẩn chẩn đoán và phân loại viêm thận do Lupus tái phát:

Tái phát nhẹ	Tái phát Trung bình	Tái phát nặng
Tăng tiểu máu kiểu cầu thận từ <5 lên >15 HC/QT40, kèm ≥ 2 acanthocytes Và/hoặc Tái phát ≥ 1 trụ HC, 1 trụ BC (không có nhiễm trùng), hoặc cả hai	Nếu mức creatinine nền: <2mg/dL tăng lên 0,2-1mg/dL ≥ 2 mg/dL tăng lên 0,4-1,5mg/dL Và/hoặc Nếu tỉ lệ Protein/creatinine nền: -<500mg/g tăng lên ≥ 1000 mg/g -500-1000mg/g tăng lên ≥ 2000 mg/g, nhưng <5000mg/g ->1000mg/g, tăng lên gấp 2 lần nhưng <5000mg/g	Nếu mức creatinine nền: -<2mg/dL tăng lên >1mg/dL ->2mg/dL tăng lên >1.5mg/dL Và/hoặc Tỉ lệ protein/creatinine >5000mg/g

- Nếu trong quá trình điều trị duy trì, bệnh nhân bị tái phát sau khi đạt được lui bệnh hoàn toàn hay một phần, có thể sử dụng lại phác đồ tấn công trước đó, nhưng nếu sử dụng Cyclophosphamide đã quá liều độc thì nên chuyển sang phác đồ tấn công không có cyclophosphamide.
- Có thể xem xét việc sinh thiết thận lại nếu nghi ngờ chuyển nhóm mô học hoặc không biết diễn tiến xấu này là do hoạt tính lupus hay do di chứng để lại.

4. Theo dõi bệnh nhân

- Theo dõi diễn tiến viêm thận: Creatinine máu, đạm niệu, cặn lắng nước tiểu.
- Theo dõi độ hoạt động Lupus: bổ thể C3, C4, anti-ds DNA.
- Tần suất theo dõi.

	Huyết áp	Cặn lắng NT	Protein/creatinine	Creatinine máu	C3,C4	Anti ds DNA
Viêm thận hoạt động	1	1	1	1	2	3
Trước đây hoạt động, hiện đã ngưng	3	3	3	3	3	6
Có thai và viêm thận hoạt động hiện hoạt động	1	1	1	1	1	1
Có thai, viêm thận hoạt động trước đây, hiện không hoạt động	1	1	3	3	3	3
Không có viêm thận	3	6	6	6	6	6
Các số liệu kể trên tính theo đơn vị tháng, cho thấy khoảng thời gian tối thiểu cần theo dõi.						

- Theo dõi tác dụng phụ của thuốc

- Corticoide: hội chứng Cushing, tăng huyết áp, tăng đường huyết, tăng nhiễm trùng, suy tuyến thượng thận, loãng xương, hoại tử vô trùng đầu xương đùi.
- Nhóm Alkyl (Cyclophosphamide): ức chế tủy gây giảm bạch cầu, nhiễm trùng nặng, viêm bàng quang xuất huyết, viêm gan, suy tuyến sinh dục, gây ung thư. Xét nghiệm công thức máu sau 10-14 ngày trong tháng đầu tiên, sau đó mỗi tháng sau cho Bạch cầu luôn $>3000/\mu\text{L}$. Nếu eGFR 25-50mL/phút/1,73m² da, giảm liều cyclophosphamide 20%; nếu eGFR 10-25mL/phút/1,73m² da, giảm liều cyclophosphamide 30%.
- Nhóm chống chuyển hóa (Azathioprine, MMF): ức chế tủy gây giảm bạch cầu, tăng nhiễm trùng, viêm gan, rối loạn tiêu hóa.
- Nhóm ức chế calcineurine (Cyclosporin, Tacrolimus): suy thận cấp do co tiểu động mạch vào, tăng huyết áp, tăng cholesterol, xơ hóa ống thận mô kẽ, tương tác thuốc.

VII. TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ

- Đáp ứng hoàn toàn:** Creatinine máu trở về mức cơ bản trước đó và tỉ lệ protein/creatinine $<500\text{mg/g}$.
- Đáp ứng một phần:** Creatinine máu ổn định ($\pm 25\%$) hoặc có cải thiện nhưng chưa về mức bình thường và tỉ lệ protein/creatinine niệu giảm trên 50%. Nếu tiểu đạm ở ngưỡng thận hư, cải thiện có nghĩa là đạm niệu giảm trên 50% và tỉ lệ protein/creatinine $<3000\text{mg/g}$.
- Diễn tiến nặng hơn:** Creatinine máu tăng 25% kéo dài.

VIII. TIỀN LƯỢNG

- Tiên lượng bệnh thay đổi tùy thuộc vào tổn thương thận ban đầu, chức năng thận, đáp ứng với điều trị, tác dụng phụ của thuốc, biến chứng của bệnh, biểu hiện ngoài thận, sự chuyển dạng mô học trong quá trình theo dõi và điều trị.
 - Nhóm I, II: tiên lượng tùy theo biểu hiện ngoài thận.
 - Nhóm III, IV: tiên lượng nặng.
 - Nhóm V: tiên lượng tốt hơn nhóm IV.
 - Nhóm VI: thường bệnh nhân có suy thận giai đoạn cuối.

IX. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh về thận – tiết niệu (Ban hành kèm theo quyết định số 3931/QĐ-BYT ngày 21/09/2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế).
2. American College of Rheumatology Guidelines for Screening, Treatment, and Management of Lupus Nephritis (2012), Arthritis Care & Research, Vol 64, No 6, pp. 797-808.
3. Appel GB, Radhakrishnan J., D'Agati V. (2012). “Chapter 32: Secondary Glomerular Disease: Systemic Lupus Erythematosus”. In: Brenner & Rector's The Kidney 9th edition, Volume I, Elsevier Saunders, pp. 1193-1206.
4. Falk R.J., Dall'Era M. UpToDate 2018.
5. Goldberg S., Coyne D. (2014), “Chapter 13: Renal Diseases”, in: The Washington Manual of Medical Therapeutics”, 34th edition, Lippincott Williams & Wilkins.
6. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis (2012), Kidney International Supplements, vol 2 (2), pp. 221-232.

TRƯỞNG KHOA