

HỘI CHỨNG THẬN HƯ Ở TRẺ EM

BS TRẦN NGUYỄN NHƯ UYÊN

Sub by Khuê – Tổ 9 Y13B





HỘI CHỨNG THẬN HƯ

Mục tiêu:

1. Định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán HCTH
2. Đặc điểm dịch tễ học HCTH tiên phát TE
3. Trình bày được đặc điểm thể mô bệnh học chủ yếu của HCTH TE
4. Trình bày dấu hiệu LS và XN chẩn đoán HCTH tiên phát ở TE
5. Định nghĩa: tái phát, tái phát thường xuyên, lệ thuộc corticoide, kháng corticoide
6. Nêu các biến chứng của HCTH tiên phát trẻ em
7. Nguyên tắc điều trị
8. Biết cách giáo dục bà mẹ có con bị HCTH

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

ĐỊNH NGHĨA: là một hội chứng LS:

- Phù
- ***Tiểu đạm $\geq 50\text{mg/kg/ngày}$***
- Giảm đạm máu $<5,5\text{g/dl}$; albumin $<2,5\text{g/dl}$
- Lipid máu tăng: cholesterol, triglyceride

Đạm máu giảm \rightarrow Cơ thể bù trừ bằng
tăng tổng hợp lipid máu: tăng Cholesterol
và Triglycerid \rightarrow Lâu dài gây Thận nhiễm
mỡ

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

ĐẶC ĐIỂM:

- Là một trong 3 bệnh thận thường gặp nhất
- Thường nguyên phát 80-90 %
- Đa số có sang thương tối thiểu, đa số đáp ứng với corticoide (90 %)
- Diễn tiến mãn tính với các đợt tái phát, tái phát thường xuyên 40 %, hiếm khi suy thận mạn.

-Tiên lượng bệnh thận phụ thuộc vào nguy cơ có dẫn tới suy thận mạn hay không.

-HCTH trẻ em hiếm khi gây STM vì:

+80-90% là HCTH nguyên phát (thứ phát thường không điều trị được , mãn tính, hoặc thể Lupus → Tổn thương đa cơ quan...)

+Trong nhóm NP 90% sang thương tối thiểu (sang thương nhỏ nhất, nhẹ nhất, 90% đáp ứng với Corticoid)

-HCTH trẻ em tuy điều trị hết nhưng hay tái phát

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

PHÂN LOẠI:

- HCTH nguyên phát
- HCTH thứ phát: sau nhiễm trùng, bệnh hệ thống, bệnh ung thư, và nguyên nhân khác (do thuốc, chủng ngừa, độc tố ong...)
- HCTH ở trẻ nhỏ <1 tuổi
- HCTH đáp ứng hay kháng corticoide

HCTH có 3 cách phân loại:

-Theo nguyên nhân:

+NP (đa số)

+TP: nhiễm trùng, bệnh hệ thống,
ác tính, khác(thuốc, độc chất)

-Đáp ứng điều trị:

+Có đáp ứng

+Kháng thuốc

-Tuổi:

+<1t: Thận hư nhũ nhi

+>1t.

HỘI CHỨNG THẬN HƯ NGUYÊN PHÁT

Có 5 loại sang thương:

- Sang thương tối thiểu
- Xơ hóa cục bộ từng phần
- Tăng sinh trung mô
- Bệnh cầu thận màng
- Viêm cầu thận tăng sinh màng

→ Thường gặp ở trẻ em là sang thương tối thiểu và xơ hóa cục bộ từng phần. (2 sang thương này chiếm ~95% nên tập trung 2 nguyên nhân này)

HỘI CHỨNG THẬN HƯ NGUYÊN PHÁT

Sang thương tối thiểu:

- Chiếm 80%
- KHV quang học: cầu thận bình thường, tăng sinh nhẹ tb trung mô
- KHV MDHQ: âm tính
- KHV điện tử: các tế bào chân bì dẹt xuống
- Đa số đáp ứng corticoide.

→ Nếu là sang thương tối thiểu, nguyên nhân là do tế bào ngoại bì bất thường (quan sát được dưới kính hiển vi điện tử)

-Trước đây mô thận được sinh thiết sẽ được quan sát qua 3 công đoạn:

- +Kính hiển vi quang học (1)
- +Nhuộm MDHQuang (2)
- +KHV điện tử → Hiện tại không còn khảo sát. Chỉ còn làm 2 phương pháp trên.

-Đối với sang thương tối thiểu, quan sát với (1) và (2) gần như bình thường hoặc ghi nhận được những tăng sinh rất nhỏ → Kết luận GPB gần như bình thường (nên mới gọi là sang thương tối thiểu). Tuy nhiên GPB này không phù hợp với lâm sàng bệnh nhân phù, tiểu đạm nhiều.... → Dùng KHV điện tử mới quan sát thấy podocyte dẹp xuống → Thay đổi màng lọc cầu thận → Tiểu đạm. Sang thương này đa số đáp ứng với Corticoid.

HỘI CHỨNG THẬN HƯ NGUYÊN PHÁT

Xơ hóa cục bộ từng phần:

- Chiếm 7-10%
- KHV quang học: đa số cầu thận bình thường, một số CT ở gần tủy xơ hóa từng phần.
- KHV MDHQ: có lắng đọng IgM và bổ thể
- 20-30% đáp ứng với corticoide

HỘI CHỨNG THẬN HƯ' NGUYÊN PHÁT

Tăng sinh trung mô:

- Chiếm khoảng 5%
- KHV quang học: tăng sinh tế bào trung mô.
- KHV MDHQ: có lắng đọng IgM, IgG và bổ thể C3

HỘI CHỨNG THẬN HƯ' NGUYÊN PHÁT

Bệnh cầu thận màng:

- Chiếm khoảng 12%
- KHV quang học: dày màng đáy, không có tăng sinh tế bào.
- KHV MDHQ và điện tử: có phức hợp miễn dịch lúc đầu ở dưới tb biểu bì sau ở giữ màng đáy.

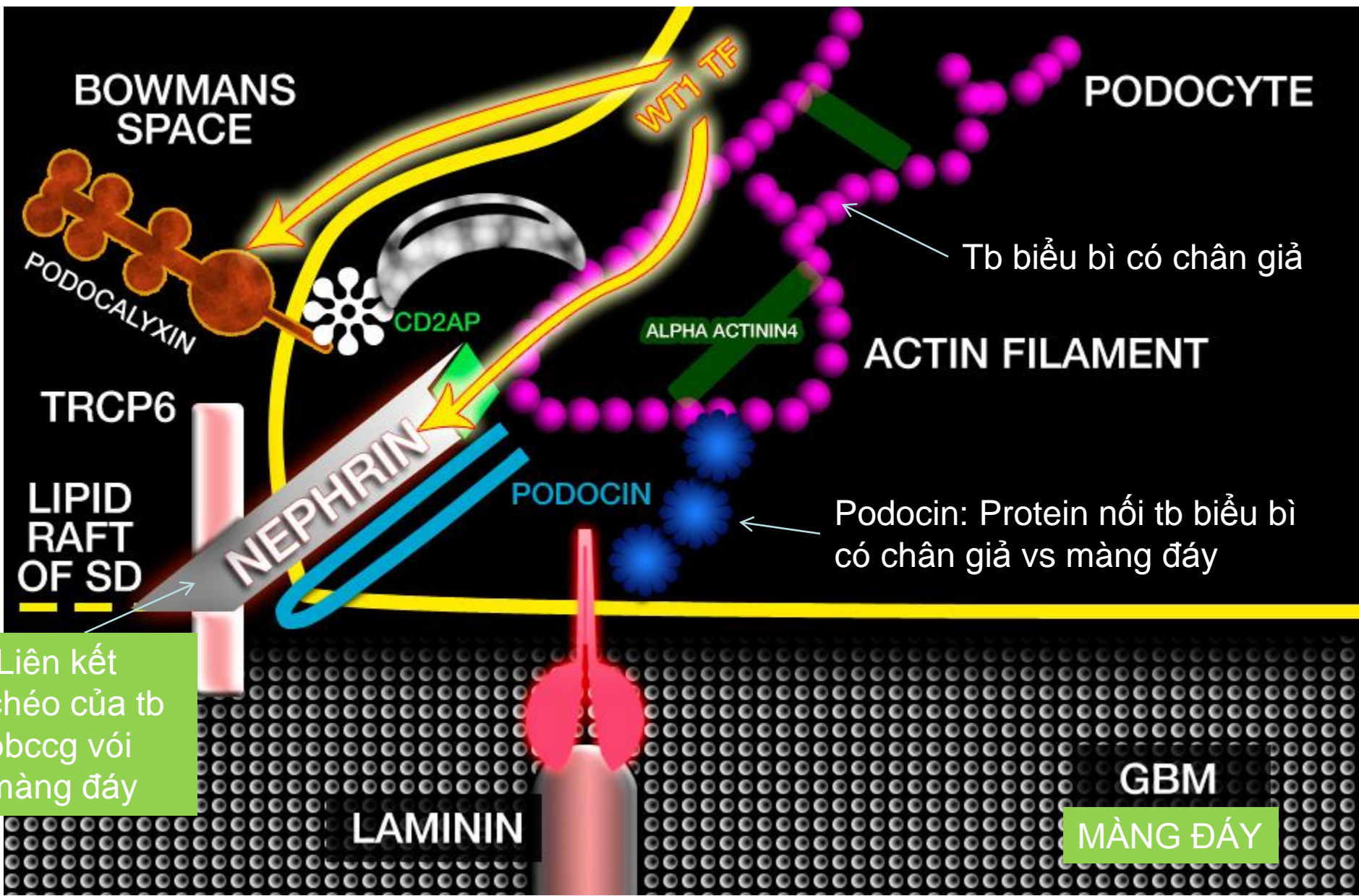
HỘI CHỨNG THẬN HƯ' NGUYÊN PHÁT

Viêm cầu thận tăng sinh màng:

- Chiếm khoảng 8%
- GPB có 2 thể I và II tùy tính chất và vị trí lắng đọng miễn dịch.
- 95% kháng corticoide.

Nguyên nhân

- Do cơ chế miễn dịch: là bệnh lý MD, nhưng cơ chế chính xác vẫn chưa rõ, có bằng chứng do sự bất thường lympho T dẫn đến SX yếu tố gây tăng tính thấm thành mạch
- Do các yếu tố tăng tính thấm và các yếu tố ngăn tăng tính thấm
- Bất thường podocyte
- Do khiếm khuyết ở cầu thận: liên quan đến đột biến gene: NPHS 1, NPHS 2, ACTN 4



-Đột biến gen sẽ làm biến đổi các protein liên kết tế bào biểu bì có chân giả với màng đáy → Khiếm khuyết tổng hợp các protein đó → Màng lọc cầu thận lỏng lẻo → Tiểu đạm.

CÁC GENE CÓ LIÊN QUAN TRONG HCTH

Gene	Protein	Function of protein
<i>NPHS1</i>	Nephrin	Structural protein of slit diaphragm
<i>NPHS2</i>	Podocin	Scaffold protein interacts with nephrin
<i>PLCE1/ NPHS3</i>	PLC ϵ 1	Phospholipase involved in cell growth & differentiation
<i>CD2AP</i>	CD2AP	Structural protein interacts with nephrin
<i>WT1</i>	Transcription factor	Regulates other gene expression by binding to DNA
<i>Lamb2</i>	Laminin β 2	Cross links podocyte to GBM
<i>TRPC6</i>	TRPC6	Calcium channel regulating sensor at slit diaphragm
<i>ACTN4</i>	α -actinin-4	Cytoskeleton
<i>INF2</i>	Actin regulating protein	Cytoskeleton

SINH LÝ BỆNH

- Tiểu đạm chọn lọc: mất điện tích âm ở tế bào nội bì và màng đáy cầu thận
- Giảm đạm máu
- Phù: cơ chế vẫn chưa rõ, do 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 giữ muối và nước
- Tăng lipid máu: tăng tổng hợp lipid và lipoprotein ở gan,giảm thoái biến lipid.

-Nếu phù đơn thuần do giảm áp lực keo thì thể tích nội mạch sẽ luôn luôn giảm. Nhưng trên thực tế nghiên cứu, thể tích nội mạch có lúc thấp lúc cao → Phù do giảm áp lực keo + sự tham gia của nhiều yếu tố khác nữa:

- +Tăng hoạt aldosterol và vasopressin gây giữ nước và Natri

- +Giảm yếu tố bài niệu: tiểu ít → Giữ nước lại

- +Cytokin: trực tiếp gây giữ muối nước.

=>Cân nhắc điều trị trên lâm sàng : truyền albumin hay lợi tiểu.

MỨC ĐẠM BÌNH THƯỜNG TRONG NƯỚC TIỂU TRẺ EM

Đạm niệu 24 giờ:

Trẻ non tháng	$< 200 \text{ mg/m}^2$
0 – 2 tháng	$< 150 \text{ mg/m}^2$
2 tháng - 14 tuổi	$< 100 \text{ mg/m}^2$

Đạm/Creatinin niệu (mg/mg) :

6 tháng - 2 tuổi	< 0.5
> 2 tuổi	< 0.25

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

Đặc điểm dịch tễ học: hàng năm có 300 bệnh nhân HCTH nhập viện.

- Tuổi khởi bệnh: 2,5-6 tuổi
- 75% nhỏ hơn 6 tuổi
- Khởi bệnh trên 10 tuổi: 50% sang thương tối thiểu.
- Nam nữ: 2/1

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

Triệu chứng lâm sàng:

- Phù: ở mặt sau đó lan toàn thân. Phù mềm, trắng, ấn lõm, không đau. Phù ở những nơi mô liên kết lỏng lẻo: phù bìu, tràn dịch màng phổi, màng bụng...
- Tiểu ít
- Trễ mệt mỏi, có khi khó thở khi phù nhiều
- Hiếm khi có cao huyết áp và tiểu máu

- Khó thở khi TDMP, TDMB lượng nhiều.
- Sang thương tối thiểu: 3 không: không tiểu máu, không THA, không suy thận

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

Triệu chứng lâm sàng khác:

- Tiểu máu: ít xảy ra, tùy thuộc sang thương. 3-4% sang thương tối thiểu có tiểu máu đại thể
- Huyết áp cao: thể tối thiểu có 5-7% cao HA, thường gặp ở thể xơ hóa cục bộ

Dipstick



Để tầm soát tiểu đạm

Tetrabromophenol \rightarrow albumin / màu
vàng \rightarrow xanh

Kết quả:

- (-) 10mg/dl
- (vết) 10 -20mg/dl
- (+) 30mg/dl
- (++) 100mg/dl
- (+++) 300mg/dl
- (+++++) 1000mg/dl

Kết quả (+)gia?

pH> 8, nhúng quá lâu, nc tiểu đặc, có máu,
iode cản quang, mủ, penicillin, tolbutamide,
sulfonamide, pyridium, antiseptic

Kết quả (-)gia?

nc tiểu loãng, đạm không phải albumin (
chuỗi nhẹ kappa, lambda)

Để chẩn đoán đầu tiên phải tầm soát bằng que nhúng Dipstick:

.Phản ứng bán định lượng

.HCTH: thường đạm niệu $\geq 3+$.

→ Nhưng khi đạm máu quá thấp → Đạm niệu thấp => Nhớ so sánh giữa đạm niệu và đạm máu.

→ Nếu đã nghĩ đến HCTH → Làm bộ biland thận hư:

.Máu: Pro máu tp, điện di đạm máu, định lượng albumin máu, biland lipid máu.

.Nước tiểu: đạm niệu 24h. Nếu không lấy được nước tiểu 24h → Lấy nước tiểu 1 thời điểm làm:

(1) Định lượng đạm niệu

(2) Định lượng crea niệu và lập tỉ số.

Tỉ lệ đạm/creatinin niệu tại 1 thời điểm hay đạm niệu 24g ?

Table 2. Advantages of 24-h urine versus "spot" urine testing in monitoring chronic kidney disease (the column containing the dot indicates the advantage)

	24-h Urine	"Spot" urine
Convenience		•
Accuracy of proteinuria rate estimate	•	
Estimate of nutrient intake		
sodium	•	
protein	•	
water	•	
potassium	•	
Detects change in urine creatinine	•	
Proven to predict kidney disease progression	•	
Cost ^a		

^a At most laboratories the charge is the same for analysis of a spot or 24-h urine specimen.

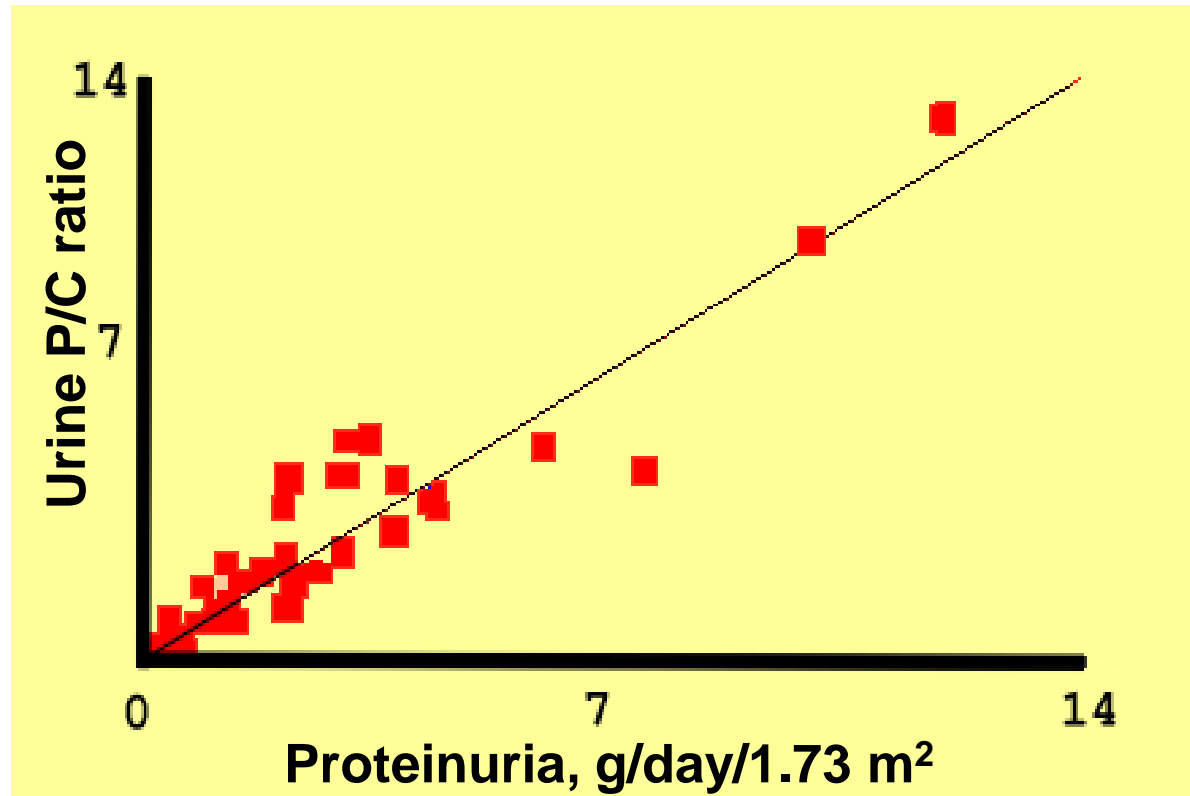


WILLIAM A. WILMER,* BRAD H. ROVIN,* CHRISTOPHER J. HEBERT,[†] SUNIL V. RAO,[‡] KAREN KUMOR,[§] and LEE A. HEBERT*

*Department of Internal Medicine, The Ohio State University Medical Center, Columbus, Ohio; [†]Case Western Reserve University, Louis Stokes VA Medical Center, Cleveland, Ohio; [‡]Department of Medicine, Duke University, Durham, North Carolina; and [§]Alexion Pharmaceuticals, Inc., Cheshire, Connecticut.

J Am Soc Nephrol 14: 3217–3232, 2003

Tỉ lệ đạm niệu/creatinin tại 1 thời điểm hay đạm niệu 24g ?



Adapted from Ginsberg *et al.*, NEJM, 309:1543, 1983.

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

Xét nghiệm cận lâm sàng:

- Xét nghiệm nước tiểu:
 - Thử que nhúng thường 3+ hay 4+
 - Đạm niệu 24h: $>50\text{mg/kg/ngày}$ hay $>1\text{g/m}^2/\text{ngày}$
 - Tỷ số đạm/creatinin niệu cùng lúc >2 (mg/mg)

HỘI CHỨNG THẬN HƯ

Xét nghiệm cận lâm sàng:

- Xét nghiệm máu:
 - Đạm máu toàn phần, albumin máu
 - Bilan lipid máu: cholesterol, triglyceride
 - Xét nghiệm tìm nguyên nhân: HBsAg, ANA, C3, C4

CHỈ ĐỊNH SINH THIẾT THẬN ?

- Thứ phát
- Không phải sang thương tối thiểu

-Trước khi điều trị, cần nhắc xem (1) Có phải thứ phát hay không? (2) Có chỉ định sinh thiết không? (sinh thiết khi có 1 trong các đặc điểm slide 30 hoặc có bằng chứng của thận hư thứ phát: bổ thể giảm, bệnh MD hệ thống, Lupus...)

-Hai chỉ định sinh thiết thận trong VCTC: (1) Không phải hậu nhiễm, không biết nguyên nhân. (2) VCT tiến triển nhanh / ST cấp tiến triển

ĐẶC ĐIỂM SANG THƯƠNG TỐI THIỂU (MCD)

- Khởi phát từ 18 tháng – 6 tuổi (75 % nhỏ hơn 6 tuổi)
- Thuần túy: không tăng huyết áp, không tiểu máu đại thể, không suy thận (khoảng 30 % có tiểu máu vi thể trong những ngày đầu)
- Đáp ứng với corticoide (90%)

SINH THIẾT THẬN

Chỉ định sinh thiết thận:

- Trước điều trị: khởi bệnh trước 6 tháng tuổi, tiểu máu, cao HA, suy thận, C3 giảm, có thể thực hiện khi trẻ khởi bệnh 6-12 tháng tuổi hay >12 tuổi
- Sau điều trị: kháng corticoide, tái phát thường xuyên

ĐIỀU TRỊ

Điều trị HCTH lần đầu:

- Corticoide: Prednisone 2mg/kg/ngày trong 4 tuần, sau đó chuyển sang cách ngày/8 tuần, sau đó giảm liều trong 6 tuần.
Khuyến cáo của KDIGO 2015: thời gian điều trị có thể 3 tháng (4-4-4)
- Các thuốc ức chế miễn dịch khác: cyclosporin A, cyclophosphamide...

-Điều trị với Corticoid qua 3 giai đoạn:

+GD1: tấn công, liều 2mn/kg/ngày
uống trong 4 tuần

+GD2: duy trì, uống cách ngày trong 8
tuần

+GD3: giảm liều trong 6 tuần.

DIỄN TIẾN

Một số định nghĩa:

- Đáp ứng corticoide
- Kháng corticoide
- Tái phát
- Tái phát thường xuyên
- Lệ thuộc corticoide

- Lui bệnh hoàn toàn: sau 4 tuần tấn công với Corticoid bệnh nhân hết phù, đạm niệu < 1+ trong 3 lần liên tiếp
- Nếu sau 4w không đạt → Thử thách thêm 4w nữa
- Kháng corticoid: không đạt lui bệnh hoàn toàn sau 8w điều trị
- Tái phát: +xa: 1 lần/6 tháng hoặc 1-3 lần/12 tháng.
 +gần: 2 lần/6 tháng hoặc 4 lần/12 tháng.
- Lệ thuộc (không ngưng corticoid được): tái phát 2 lần trở lên trong quá trình uống corticoid hoặc bị lại trong 14 ngày ngưng thuốc.

Classification	Definitions used in childhood idiopathic nephrotic syndrome
Nephrotic syndrome	Oedema, UP/C ≥ 200 mg/mmol or $\geq 3+$ protein on dipstick, Albumin ≤ 25 g/L
Complete remission	UP/C < 20 mg/mmol or $< 1+$ of protein on dipstick for 3 consecutive days
Partial remission	UP/C between 20-200 mg/mmol or 2-3+ protein on dipstick
No remission	UP/C > 200 mg/mmol or 3-4+ protein on dipstick
Initial responder	Complete remission with 4 weeks of prednisone
Steroid resistance	No complete remission after 8 weeks of prednisone
Relapse	UP/C ≥ 200 mg/mmol or $\geq 3+$ protein for 3 consecutive days
Infrequent relapse	One relapse within 6 months of initial response or 1-3 relapses in any 12 month period
Frequent relapse	≥ 2 relapses within 6 months of initial response or ≥ 4 in any 12 months
Steroid dependence	2 consecutive relapses during prednisone or within 14 days of ceasing therapy
Late steroid resistance	Persistent proteinuria during ≥ 4 wks of prednisone after ≥ 1 remissions

BIẾN CHỨNG

- Nhiễm trùng: viêm phúc mạc nguyên phát, viêm phổi, viêm mô tế bào...vi trùng thường gặp: phế cầu, vi trùng Gr(-).
- Tăng đông
- Giảm thể tích máu có thể gây sốc giảm thể tích

1)HCTH chủ yếu chết vì nhiễm trùng (dễ bị nhiễm trùng hơn và điều trị khó khăn hơn do: dùng Corticoid ức chế miễn dịch mất sức đề kháng và thận hư là giảm 2 hệ thống miễn dịch cả dịch thể và tế bào)

-Các nhiễm trùng thường gặp: phổi → VPMNKNP (do gram âm phế cầu) → NT da → Viêm mô tế bào → VMN → NTT

2)Tăng đông: tạo huyết khối và thuyên tắc (phổi, não, chi, mạc treo...)

3)Giảm thể tích: do điều trị lợi tiểu. Giảm thể tích tạo thuận lợi cho tăng đông do tăng độ nhớt máu.

4)RLDG: Na giảm, K giảm do tác dụng phụ của corticoid hoặc tăng do suy thận + Ca giảm

5)Suy dinh dưỡng

6)Suy thận cấp

7)Biến chứng do thuốc điều trị

*) 3 câu hỏi có thể cho thi:1. Tại sao tăng đông?

- 2.Tại sao dễ nhiễm trùng khoang thứ 3?
- 3.Cơ chế giảm Na, giảm Ca.

BIẾN CHỨNG

- Rối loạn điện giải
- Suy dinh dưỡng
- Suy thận cấp
- Biến chứng do dùng thuốc điều trị: viêm loét dạ dày, loãng xương, chậm phát triển chiều cao, Cushingnoide, cao huyết áp, rối loạn tâm thần...

THEO DÕI

- Cân nặng mỗi ngày
- M, nhiệt độ, HA, lượng nước tiểu mỗi ngày
- Triệu chứng: phù, sốt, đau bụng
- Triệu chứng của biến chứng: sốc, nhiễm trùng, tắc mạch

-Theo dõi tại bệnh viện: có 3 mục tiêu

1.Có đáp ứng không? → Phù giảm? → Cân nặng mỗi ngày, lượng nước tiểu mỗi ngày. Kiểm tra nước tiểu tại các mốc cần đánh giá.

2.Có biến chứng không? → Sốt? Đau bụng? Huyết áp?

3.Có tác dụng phụ của thuốc không? Dung nạp với liệu pháp điều trị không?

THEO DÕI

- Đáp ứng điều trị: thử đạm niệu bằng que nhúng từ N5 sau điều trị cho đến khi âm tính 3 lần liên tiếp, sau đó thử 2 lần mỗi tuần

CHĂM SÓC SỨC KHỎE BAN ĐẦU

Cần giáo dục thân nhân:

- Triệu chứng lâm sàng chính, triệu chứng tái phát, triệu chứng của biến chứng để đưa bé đi khám bệnh ngay
- Cách điều trị, chế độ ăn lặt

CHĂM SÓC SỨC KHỎE BAN ĐẦU

- Tuân thủ điều trị : Cần giải thích với thân nhân bệnh nhi:HCTH ở trẻ em có tiên lượng tốt, 90% đáp ứng với corticoide, thường diễn tiến với nhiều đợt tái phát nhưng hiếm khi dẫn đến suy thận mạn nếu được điều trị và theo dõi tốt