

ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG THẬN HƯ

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 hội chứng thận hư đang điều trị tại Phòng khám Nội Thận và Khoa Nội Thận - Thận nhân tạo Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

II. ĐẠI CƯƠNG

- Hội chứng thận hư là một tập hợp các triệu chứng của bệnh cầu thận mạn tính được đặc trưng bằng tình trạng tiểu đạm lượng nhiều lớn hơn hoặc bằng $3.5\text{g}/1.73\text{m}^2$ da/24 giờ, giảm protein máu dưới 60g/L , giảm albumin máu dưới 30g/L , phù, tăng lipid máu và những rối loạn chuyển hóa khác

III. NGUYÊN NHÂN GÂY BỆNH

- Hội chứng thận hư được gây ra bởi nhiều bệnh lý khác nhau làm tổn thương màng đáy cầu thận.

1. Nguyên phát

- Chiếm tỉ lệ trên 90%, bệnh không tìm thấy nguyên nhân và thường được cho là bệnh tự miễn, được mô tả bằng các tổn thương mô học :
 - Bệnh cầu thận sang thương tối thiểu (Minimal Change Glomerulopathy).
 - Xơ hóa cầu thận khu trú từng vùng (Focal Segmental Glomerulosclerosis)
 - Bệnh cầu thận màng (Membranous Glomerulopathy).
 - Viêm cầu thận tăng sinh màng *(Membranoproliferative Glomerulonephritis).
 - Viêm cầu thận tăng sinh gian mạch * (Mesangioproliferative Glomerulonephritis).
 - Viêm cầu thận tơ huyết và dạng miễn dịch (Fibrillary and Immunotactoid Glomerulonephritis).
 - Viêm cầu thận tiến triển nhanh và viêm cầu thận liềm * (Rapidly progressive Glomerulonephritis and Crescentic Glomerulonephritis).

(*) Các bệnh lý này có thể biểu hiện hội chứng thận hư kết hợp hội chứng viêm thận.

2. Thứ phát

a. Do thuốc

- Muối vàng, thủy ngân, penicillamine, bucillamine, heroin, probenecid, captopril, kháng viêm non-steroid, lithium, interferon alfa, chlorpropamide, rifampin, pamidronate, paramethadione, trimethadione, mephentyoin, warfarin, thuốc cản quang... Trong đó thuốc kháng viêm non-steroid thường gặp nhất do tỉ lệ kê toa cao.

b. Dị ứng

- Phản hoa, côn trùng đốt, rắn cắn, sau chích ngừa, sau chích kháng độc tố (serum sickness).

c. Nhiễm trùng

- Nhiễm vi trùng: Viêm cầu thận hậu nhiễm liên cầu trùng, viêm nội tâm mạc nhiễm trùng, « viêm thận sau nhiễm trùng luồng thông », giang mai, phong, lao, nhiễm mycoplasma...

- Nhiễm virus: viêm gan siêu vi B, viêm gan siêu vi C, nhiễm HIV, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Herpes zoster...
- Nhiễm ký sinh trùng: sốt rét, toxoplasma, schistosomiasis, trypanosomiasis, filariasis...

d. Bệnh hệ thống

- Lupus ban đỏ hệ thống, bệnh mô liên kết, viêm da cơ tự miễn, viêm khớp dạng thấp, hội chứng Good Pasture, viêm mạch máu hệ thống (bao gồm u hạt Wegener), ban xuất huyết Henoch-Schönlein, viêm động mạch Takayasu, thoái biến dạng bột (nguyên phát và thứ phát), cryoglobulinemia, bệnh chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, hội chứng Sjögren, Sarcoidosis...

e. Ung thư

- Hội chứng thận hư có thể xảy ra một năm trước khi có biểu hiện lâm sàng của ung thư. Bướu đặc (carcinoma và sarcoma) như ung thư phổi, đại tràng, dạ dày, vú, cổ tử cung, buồng trứng, thận, tuyến giáp, melanoma, pheochromocytoma, tuyến thượng thận, tiền liệt tuyến, hầu họng. Ung thư máu và lymphoma như bệnh Hodgkin, bạch cầu mãn dòng lympho, đa u tủy, lymphoma, Waldenström macroglobulinemia, thải ghép sau ghép tủy...

f. Bệnh di truyền và chuyển hóa

- Đái tháo đường, nhược giáp, thoái biến dạng bột, hội chứng Alport, hội chứng thận hư bẩm sinh...

g. Các nguyên nhân khác

- Liên quan thai kỳ (tiền sản giật), xơ hóa thận ác tính hay tiến triển, tăng áp Động mạch thận, hẹp động mạch thận, thải ghép mãn...

IV. CHẨN ĐOÁN

1. Chẩn đoán xác định

a. Lâm sàng:

- Phù toàn thân, phù mềm, trắng, ấn lõm, không đau, đối xứng hai bên, có thể có tràn dịch đa màng. Cần đánh giá mức độ phù và theo dõi cân nặng hàng ngày.
- Tiểu ít, nước tiểu có nhiều bọt do có nhiều đạm.
- Tiểu máu và tăng huyết áp: ít gặp
- Triệu chứng toàn thân có thể gặp như mệt mỏi, chán ăn. Có thể khám thấy dấu hiệu của bệnh lý gốc như hồng ban cánh bướm, hồng ban dạng đĩa trong Lupus ban đỏ, ban xuất huyết trong hội chứng Henoch Schonlein, bệnh vông mạc do đái tháo đường.

b. Cận lâm sàng

- **Bilan xét nghiệm thường quy:** công thức máu, chức năng thận, Ion đồ, Điện tâm đồ.
- **Bilan xét nghiệm chẩn đoán:**
 - Tổng phân tích nước tiểu: tiểu đạm lượng nhiều, có thể kèm theo tiểu máu, tiểu bạch cầu trong hội chứng thận hư không thuần túy. Có thể gây tiểu glucose nếu tổn thương ống thận mô kẽ kèm theo.
 - Cận lắng nước tiểu có thể gặp trụ hồng cầu, hạt mỡ, trụ mỡ, thể mỡ, tinh thể cholesterol, trụ hyalin.
 - Đạm niệu 24 giờ: $\geq 3.5g/1,73m^2$ da/24 giờ.
 - Đạm máu toàn phần $< 60g/L$, Albumin máu $< 30g/L$, Điện di đạm máu ghi nhận albumin giảm, α_2 globulin tăng, β -globulin tăng, γ -globulin giảm hoặc bình thường. Ngược lại, nếu đạm huyết tăng cao và điện di đạm có thành phần γ -globulin tăng phải nghĩ đến bệnh đa u tủy.
 - Lipid máu toàn phần, cholesterol toàn phần và LDL Cholesterol tăng, HDL-cholesterol không đổi hoặc giảm, triglyceride tăng.

- **Bilan xét nghiệm tìm nguyên nhân:**
 - Việc **chọn lựa xét nghiệm** nào tùy thuộc vào tuổi, giới tính, đặc điểm lâm sàng: ANA, Anti-ds DNA, ASO, HBs Ag, Anti-HCV, Anti HIV, Bỏ thể C3, C4, anti-GBM, ANCA, yếu tố thấp, cryoglobulin, XQ phổi, các marker chẩn đoán ung thư.
 - **Siêu âm thận**
 - **Sinh thiết thận:** cần thiết để chẩn đoán, điều trị, cũng như tiên lượng bệnh. Tuy nhiên, không có chỉ định sinh thiết thận trong những trường hợp sau: ở trẻ em có hội chứng thận hư thuần túy và đáp ứng tốt với corticoid, ở bệnh nhân đái tháo đường lâu năm kèm biến chứng mạch máu nhỏ và không kèm tiểu máu, ở người lớn nghi ngờ thoái biến dạng bột khi xét nghiệm tuyền nước bọt đã xác định chẩn đoán, viêm cầu thận cấp hậu nhiễm liên cầu trùng.
- c. Chẩn đoán phân biệt**
- Các nguyên nhân gây phù toàn thân khác: Suy tim, xơ gan, suy dinh dưỡng, phù do thuốc, bệnh lý tuyền giáp.
- d. Chẩn đoán biến chứng:**
 - Biến chứng cấp: suy thận cấp, tắc mạch, nhiễm trùng.
 - Biến chứng mạn: tim mạch, suy thận mạn, suy dinh dưỡng

V. 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:

- Điều trị phù và giảm đạm niệu
 - Tiết chế muối dưới 6g/ngày, tiết chế nước nhập tùy theo nhu cầu và tùy theo lượng nước tiểu.
 - Tiết chế đạm: protein nhập bằng 0,8g/kg/ngày cộng thêm lượng protein niệu 24 giờ.
 - Hạn chế vận động nặng.
 - Dùng thuốc ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II.
- Kiểm soát huyết áp đạt hiệu quả tối ưu, ưu tiên ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II.
- Dùng thuốc lợi tiểu, nên cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ. Mục tiêu giảm cân nặng từ 0,5-1 kg/ngày.
- Điều trị giảm albumin máu: cần cân nhắc, chỉ truyền albumin tạm thời khi bệnh nhân phù nhiều kháng với lợi tiểu liều cao truyền tĩnh mạch, hoặc tụt huyết áp do giảm thể tích lưu thông.
- Điều trị giảm lipid máu: Dùng statin. Tuy nhiên, không cần dùng nếu bệnh nhân có hội chứng thận hư sang thương tối thiểu, đáp ứng tốt với điều trị.
- Điều trị tăng đông máu:
 - Trong trường hợp bị thuyên tắc tĩnh mạch chi dưới, thuyên tắc não, thuyên tắc tĩnh mạch thận, thuyên tắc phổi, điều trị bằng Heparin, tiếp theo bằng anti-vitamin K sao cho INR đạt giá trị 2-3. Thời gian điều trị đến khi nào hội chứng thận hư lui bệnh hẳn.
 - Các trường hợp có albumin máu giảm thấp dưới 20g/L, kết hợp một trong các yếu tố nguy cơ sau đây: tiểu đạm >10g/L, BMI >35, tiền sử gia đình có huyết khối thuyên tắc, suy tim sung huyết độ III-IV theo NYHA, mới phẫu thuật bụng, hoặc phẫu thuật chỉnh hình gần đây, bất động kéo dài và không có chống chỉ định thuốc kháng đông, cần cân nhắc sử dụng để phòng tránh huyết khối thuyên tắc.

3. Điều trị hội chứng thận hư nguyên phát

* SANG THƯƠNG TỐI THIỂU

- **Điều trị ban đầu:** Prednisone 1mg/kg/ngày (tối đa 80mg), trong ít nhất 4 tuần nếu bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, nếu không đáp ứng có thể kéo dài tối đa 16 tuần. Nếu bệnh nhân có đáp ứng, giảm liều dần, kéo dài ít nhất 6 tháng.
- Nếu bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp corticoid liều cao (đái tháo đường không kiểm soát, rối loạn tâm thần, loãng xương nặng), có thể sử dụng ức chế calcineurin
- **Đối với trường hợp tái phát không thường xuyên**, có thể lặp lại liều corticoid ban đầu.
- **Đối với trường hợp tái phát thường xuyên hoặc lệ thuộc corticoid**, có các phác đồ sau đây để chọn lựa:
 - Cyclophosphamide 2-2,5mg/kg/ngày trong 8 tuần.
 - Ức chế calcineurin (cyclosporine 3-5mg/kg/ngày hay tacrolimus 0,05-0,1mg/kg/ngày chia hai lần trong ngày) trong 1-2 năm.
 - MMF 500-1000mg hai lần một ngày, hoặc acid mycophenolic liều tương đương trong 1-2 năm.
- **Trong trường hợp kháng corticoid**, cần tìm nguyên nhân khác hoặc sinh thiết lại để tìm kiếm sang thương xơ chai cầu thận khu trú từng vùng, hoặc sang thương màng bị bỏ sót.

* XƠ CHAI CẦU THẬN KHU TRÚ TỪNG VÙNG

- **Điều trị ban đầu** với corticoid giống như trường hợp sang thương tối thiểu.
- Có thể sử dụng ức chế calcineurin điều trị ban đầu nếu bệnh nhân có chống chỉ định hoặc không dung nạp corticoid liều cao (Đái tháo đường không kiểm soát được, rối loạn tâm thần, loãng xương, hoại tử vô mạch chỏm xương đùi...)
- **Đối với các trường hợp kháng corticoid**, có thể sử dụng cyclosporine 3-5mg/kg/ngày, ít nhất 4-6 tháng, nếu có đáp ứng, tiếp tục 1 năm, sau đó giảm liều dần khoảng 25% mỗi 2 tháng. Nếu sau 6 tháng dùng cyclosporine không đáp ứng, có thể ngưng. Hoặc Tacrolimus 0,1-0,2mg/kg/ngày (nồng độ C0 5-10 ng/mL) kết hợp với Prednisone 0,15mg/kg/ngày trong 4-6 tháng, sau đó giảm liều dần.
- Nếu bệnh nhân kháng corticoid mà không dung nạp cyclosporine có thể dùng phối hợp MMF và liều cao dexamethasone.

* SANG THƯƠNG MÀNG

- Bệnh cầu thận màng nguyên phát diễn tiến theo nguyên tắc “một phần ba”: 1/3 bệnh nhân hồi phục tự nhiên sau 3-5 năm; 1/3 hồi phục một phần, tiểu đạm dưới 2g/ngày và chức năng thận bình thường; 1/3 diễn tiến đến suy thận mạn giai đoạn cuối.
- **Điều trị triệu chứng**, ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II trong 6 tháng, đánh giá lại để quyết định có điều trị ức chế miễn dịch không.
- **Điều trị ức chế miễn dịch** đối với bệnh nhân hội chứng thận hư kèm một trong các điều kiện sau:
 - Đạm niệu >4g/ngày, luôn vượt 50% giá trị đạm niệu ban đầu, không thấy cải thiện dần trong 6 tháng theo dõi chỉ điều trị hạ áp và giảm đạm niệu.
 - Có biểu hiện biến chứng hoặc triệu chứng nặng do hội chứng thận hư.
 - Creatinine máu tăng 30% trong 6-12 tháng kể từ thời điểm chẩn đoán nhưng eGFR >30mL/phút/1,73m² da và sự thay đổi này không do biến chứng hoặc nguyên nhân khác đi kèm.

- Không dùng thuốc ức chế miễn dịch nếu creatinine máu luôn lớn hơn 3,5mg/dL hoặc eGFR luôn nhỏ hơn 30mL/phút, thận teo trên siêu âm, hoặc có tình trạng nhiễm trùng, bệnh nặng phối hợp đe dọa tính mạng.
- Có ba phác đồ ức chế miễn dịch chọn lựa:
 - Cyclophosphamide 1-2mg/kg/ngày phối hợp prednisone 0,5mg/kg/ngày, kéo dài 06 tháng.
 - Dùng xen kẽ 01 tháng với chlorambucil 0,1-0,2mg/kg/ngày hoặc cyclophosphamide 1-2mg/kg/ngày; tháng sau dùng Methylprednisolone 1g/ngày trong 3 ngày, sau đó prednisone 0,5mg/kg/ngày trong 27 ngày tiếp theo. Thời gian điều trị 06 tháng.
 - Cyclosporine 3-5mg/kg/ngày trong 1-2 năm hoặc Tacrolimus 0,1-0,2 mg/kg/ngày (nồng độ C0 5-10 ng/mL).
- Nếu bệnh nhân vẫn không đáp ứng với các phác đồ trên, có thể dùng các biện pháp điều trị khác như immunoglobuline truyền tĩnh mạch, MMF hoặc rituximab.

*** VIÊM CẦU THẬN TĂNG SINH MÀNG**

- Nên tìm nguyên nhân thứ phát trước khi quyết định điều trị ức chế miễn dịch:
 - Nhiễm trùng mạn (đặc biệt viêm gan siêu vi C)
 - Bệnh tự miễn (Viêm thận do Lupus)
 - Bệnh kháng thể đơn dòng (Bệnh lắng đọng chuỗi nhẹ)
 - Bệnh lý liên quan đến hệ thống bổ thể (thiếu yếu tố H)
 - Thuyên tắc vi mạch huyết tán
- Nếu viêm cầu thận tăng sinh màng có biểu hiện hội chứng thận hư kèm suy thận tiến triển nên điều trị corticoid kết hợp với cyclophosphamide đường uống hoặc MMF trong 0 tháng.

*** BỆNH THẬN IGA**

- Nên tìm nguyên nhân thứ phát của bệnh thận IgA trước khi quyết định điều trị.
- Điều trị lâu dài bằng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II khi đạm niệu >0,5g/ngày, chỉnh liều tùy theo huyết áp, với mục tiêu huyết áp < 130/80mmHg.
- Nếu tiểu đạm >1g/ngày kéo dài sau 3-6 tháng điều trị hạ áp tối ưu bằng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II, GFR >50mL/phút/1,73m² da, nên cho một liệu trình corticoid 6 tháng. Có 2 phác đồ:
 - Pozzi C.: Bolus tĩnh mạch Methylprednisolone 1g/ngày trong 03 ngày tháng 1, 3, 5 sau đó prednisone 0,5mg/kg/ngày trong 06 tháng.
 - Manno C.: Prednisone 1 mg/kg/ngày trong 02 tháng, sau đó giảm liều 0,2mg/kg/ngày mỗi tháng trong 04 tháng kế tiếp.
- Có thể bổ sung dầu cá 3g/ngày khi đạm niệu >1g/ngày sau khi điều trị tối ưu bằng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II.
- Nếu bệnh nhân có sang thương tối thiểu kèm lắng đọng IgA trong khoảng gian mạch, điều trị giống sang thương tối thiểu.
- Nếu bệnh thận IgA có kèm sang thương liềm trên 50% số cầu thận, suy thận tiến triển nhanh, có thể điều trị corticoid kết hợp cyclophosphamide.

*** TRONG ĐIỀU KIỆN KHÔNG THỂ SINH THIẾT THẬN**

- **Corticoides:** Liều tấn công Prednisolone 1-2mg/kg/ngày trong 1-2 tháng, không vượt quá 80mg mỗi ngày. Liều củng cố bắt đầu khi protein niệu âm tính, prednisolone 0,5mg/kg/ngày kéo dài 4-6 tháng.
- **Nếu đáp ứng kém Corticoides, không đáp ứng, hay tái phát, có suy thận kèm theo, hoặc không dung nạp Corticoides** thì nên xem xét phối hợp thêm một trong số các thuốc ức chế miễn dịch dưới đây:

- **Cyclophosphamide:** 2-2,5mg/kg/ngày tần công 4-8 tuần. Khi protein niệu âm tính thì duy trì 50mg/ngày trong thời gian 4-8 tuần.
- **Azathioprine:** 1-2 mg/kg/ngày
- **Cyclosporine A:** 3-5 mg/kg/ngày
- **Mycophenolate mofetil:** 1-2 g/ngày hoặc **Acid mycophenolic** 720-1440mg/ngày trong 6-12 tháng.

4. Theo dõi bệnh nhân

- Theo dõi diễn tiến về thận: Creatinine máu, đạm niệu, cặn lắng nước tiểu
- Theo dõi tình trạng phù, cân nặng, thể tích nước tiểu.
- Theo dõi tác dụng phụ của thuốc
 - Corticoid: 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. Theo dõi Bạch cầu sau 10-14 ngày trong tháng đầu tiên, sau đó mỗi tháng một lần sao cho số lượng bạch cầu luôn $> 3000/\mu\text{L}$. Nên giảm liều cyclophosphamide 20% khi GFR 25-50mL/phút, giảm 30% khi GFR 10-25mL/phút.
 - 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.

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

1. **Đáp ứng hoàn toàn:** Đạm niệu $< 300\text{mg}/24\text{giờ}$ hoặc tỉ lệ protein/creatinine $< 300\text{mg/g}$.
2. **Đáp ứng một phần:** Đạm niệu $< 3,5\text{g/ngày}$ và giảm trên 50% so với giá trị cao nhất.
3. **Đề kháng steroid:** không hồi phục tiểu đạm sau 16 tuần.
4. **Tái phát thường xuyên:** Bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn khi dùng prednisone nhưng tái phát lại trên 2 lần trong 6 tháng hoặc 6 lần trong 18 tháng.
5. **Tái phát không thường xuyên:** Bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, hết tiểu đạm khi dùng corticoid nhưng tái phát lại dưới 2 lần trong 6 tháng.
6. **Lệ thuộc steroid:** Bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn khi dùng corticoid nhưng tái phát khi giảm liều hoặc khi ngưng corticoid trong vòng 2 tuần.

VII. TIÊN LƯỢNG

- Tiên lượng bệnh thay đổi tùy thuộc vào tổn thương giải phẫu bệnh và nguyên nhân gây hội chứng thận hư, mức độ tiểu đạm, huyết áp và chức năng thận. Ngoài ra, còn tùy thuộc vào biến chứng xảy ra trong quá trình bệnh cũng như tác dụng phụ của thuốc điều trị.

VIII. 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. Trần Thị Bích Hương (2012), “Điều trị hội chứng thận hư”, trong: Điều trị học Nội khoa, chủ biên Châu Ngọc Hoa, Nhà xuất bản Y học, chi nhánh TP Hồ Chí Minh, tr. 358-367.
3. Huỳnh Ngọc Phương Thảo, Nguyễn Thị Ngọc Linh (2012), “Hội chứng thận hư”, trong: Bệnh học Nội khoa, chủ biên Châu Ngọc Hoa, Nhà xuất bản Y học, chi nhánh TP Hồ Chí Minh, tr. 369-386.
4. Emmett M, Fenves AZ, Schwartz JC (2012). “Chapter 24: Approach to the Patient with Kidney Disease”. In: Brenner& Rector’s The Kidney 9th edition, Volume I, Elsevier Saunders, pp. 850-853.
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).
7. Nachman PH, Jennette JC, Falk RJ (2012). “Chapter 31: Primary Glomerular Disease”. In: Brenner& Rector’s The Kidney 9th edition, Volume I, Elsevier Saunders, pp. 1103-1151.
8. Cattran D.C., Appel G.B. UptoDate 2018

TRƯỜNG KHOA