

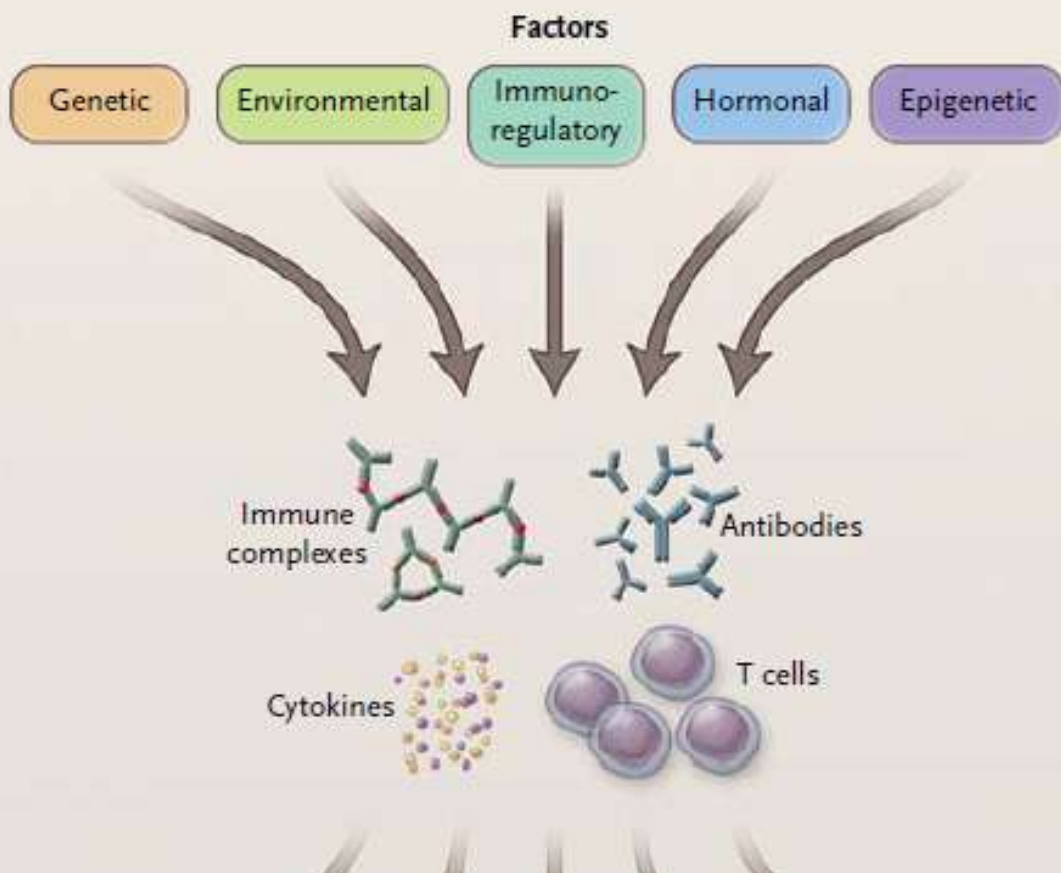
Viêm thận lupus

chẩn đoán và điều trị

PGS TS BS Trần Thị Bích Hương
Bộ Môn Nội, Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Định nghĩa lupus đỏ hệ thống

- ▶ Lupus đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus , SLE), hoặc lupus là 1 bệnh tự miễn xảy ra khi hệ thống miễn dịch của cơ thể phản ứng bệnh lý với chính mô của bệnh nhân.
- ▶ Chẩn đoán lupus dựa vào đánh giá theo tiêu chuẩn lâm sàng, sau khi đã loại trừ các chẩn đoán phân biệt

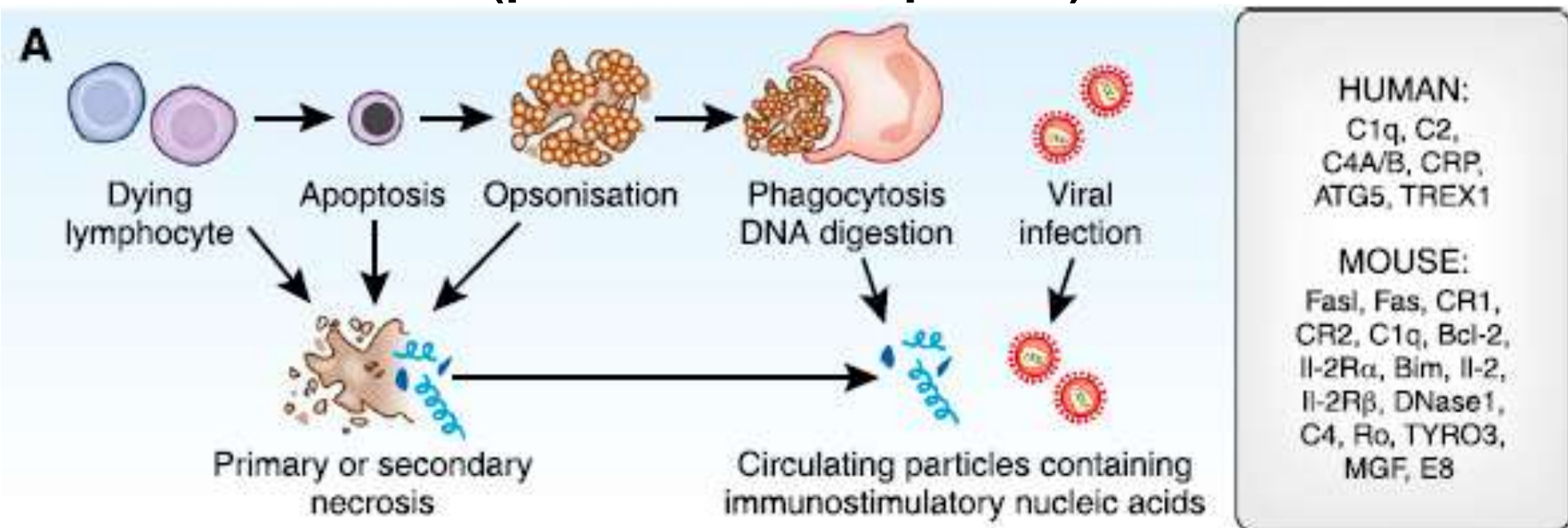


Sinh bệnh học SLE

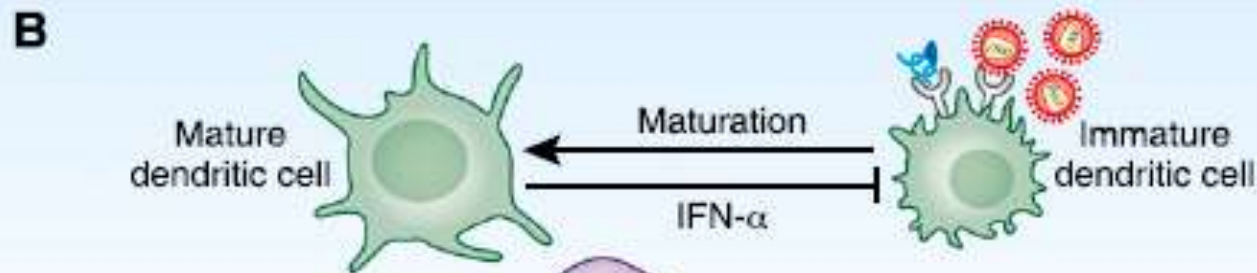
SLE is a chronic autoimmune disease characterized by

- Loss of tolerance against nuclear autoantigens
- Lymphoproliferation
- Polyclonal autoantibody production
- Immune complex disease

Lupus và tổn thương cơ chế làm sạch tế bào chết (poor “waste disposal”)

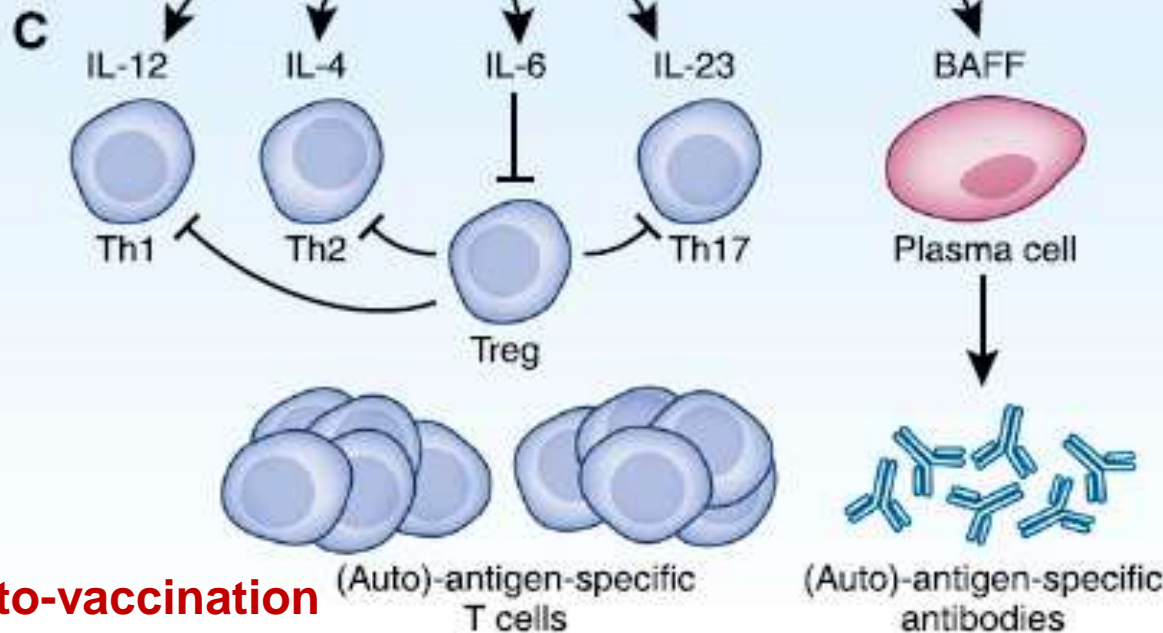


- Bất thường (về gene) trong khâu phá hủy tế bào và nhân tế bào
- Bất thường (về gene) trong QT methyl hóa DNA và RNA để không bị nhận diện bởi các receptors (Toll like receptors, dùng phát hiện và hủy diệt virus).



HUMAN:
FcGR2A/3A/3B,
HLA-DR2/DR3, IRAK-1,
IRF-5, STAT-4, ITGAM,
TNFAIP3

MOUSE:
CD154, Zfp-36, Il-4,
IFN- γ , MHC1, MHCII,
TNF, TLR7, SIGIRR,
IRAK-MIRF4,
STAT4, IRF-1



HUMAN:
BANK1, BLK, ETS1,
IKZF1, LYN, ATG5,
STAT-1, STAT-4,
PTPN22, PTTG1,
RASGRP3,
TNFSF4, TNIP1

MOUSE:
DC40, Fc γ RII, Lyn,
CD22, CD19, TACI,
BAFF/BLyS,
CD31, CTLA-4, PD-1,
Gadd45 α / β / γ ,
PTPN22, STAT-4,
PDCD-1, IRAK-1,
RASGRP3

Auto-vaccination

Đáp ứng miễn dịch với các tự kháng nguyên là nhân tố bào (pseudo)antiviral immune response

Tiêu chuẩn chẩn đoán SLE theo ACR (American College of Rheumatology (1982, updated 1997))

Table 1 The American Rheumatology Association (ARA) criteria

<i>ARA criteria 1982 (updated 1997)</i>	<i>Detail</i>
Photosensitivity	Photosensitive skin rash
Malar rash	Flat or raised fixed erythema
Discoid rash	Raised with plugging/scarring/scaling
Oral ulcers	Usually painless
Arthritis	Non-erosive, 2+ peripheral joints
Serositis	Pleural or cardiac
Renal disorder	Proteinuria or cellular casts
Neurological disorder	Convulsions or psychosis without other cause
Haematological disorder	Haemolysis, cytopenia
"Immunological disorder" (modified 1997)	Anti-dsDNA, anti-Sm, antiphospholipid antibodies (ACAs, LA, or FP VDRL)
Antinuclear antibody (ANA)	"Abnormal titre" ANA at any time point by IIF or equivalent assay

ACA, anticardiolipin antibody; ANA, antinuclear antigen; dsDNA, double stranded DNA; FP VDRL, false positive venereal disease reference laboratory test; IIF, immunofluorescence; LA, lupus anticoagulant.

Chẩn đoán lupus đỏ hệ thống: những khó khăn thường gặp

- ▶ Chẩn đoán dựa vào **số lượng** tiêu chuẩn theo ARC: $\geq 4/11$ tiêu chuẩn, 3 tiêu chuẩn: nghi ngờ
- ▶ Các tiêu chuẩn chẩn đoán **không đặc hiệu**, có thể do nhiều bệnh lý khác gây ra.
- ▶ Các tự kháng thể có thể **dương tính giả**
- ▶ **Số lượng** cơ quan tổn thương và tự kháng thể **xuất hiện tăng dần theo thời gian**

Autoantibodies xuất hiện trước khi lupus được chẩn đoán trên lâm sàng

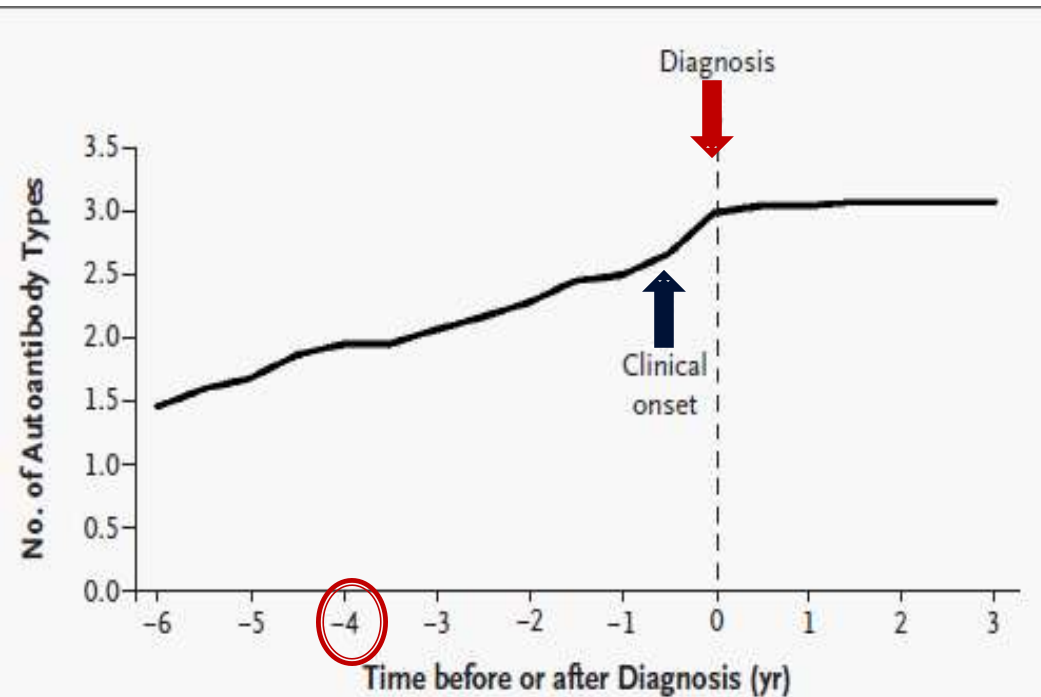


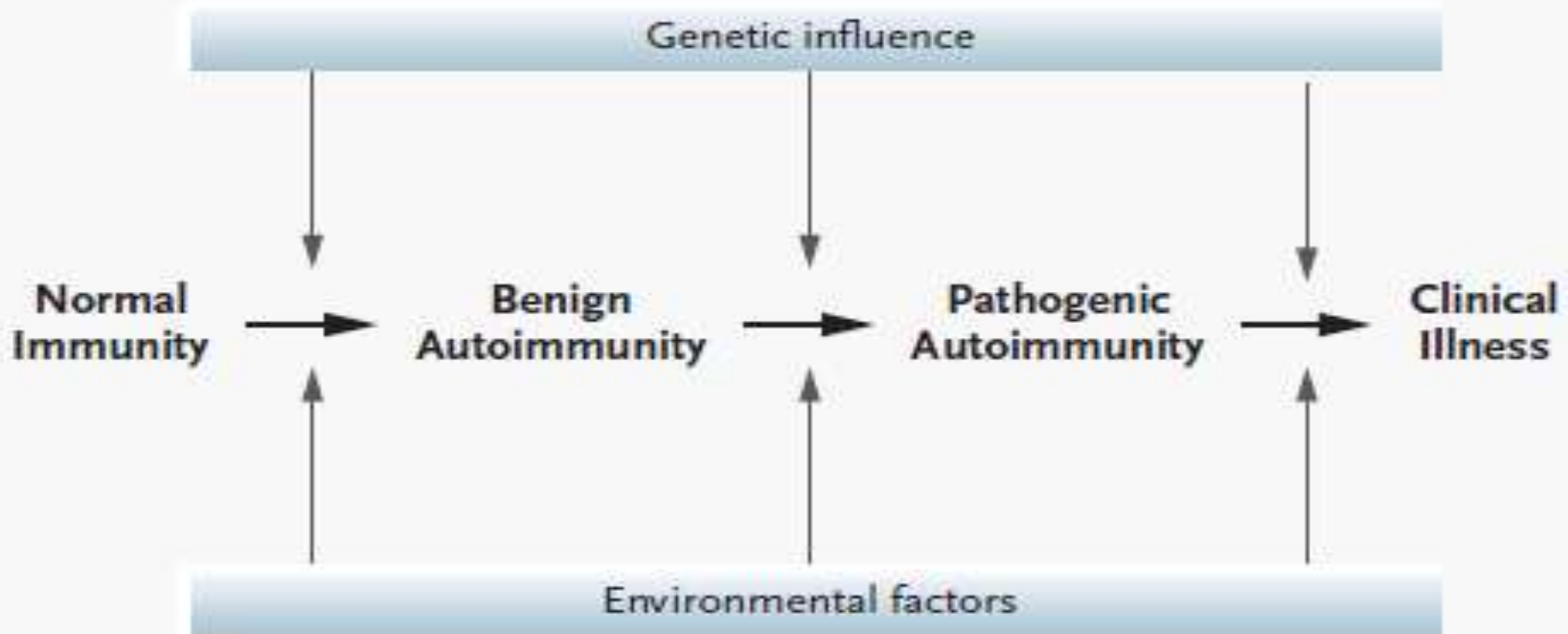
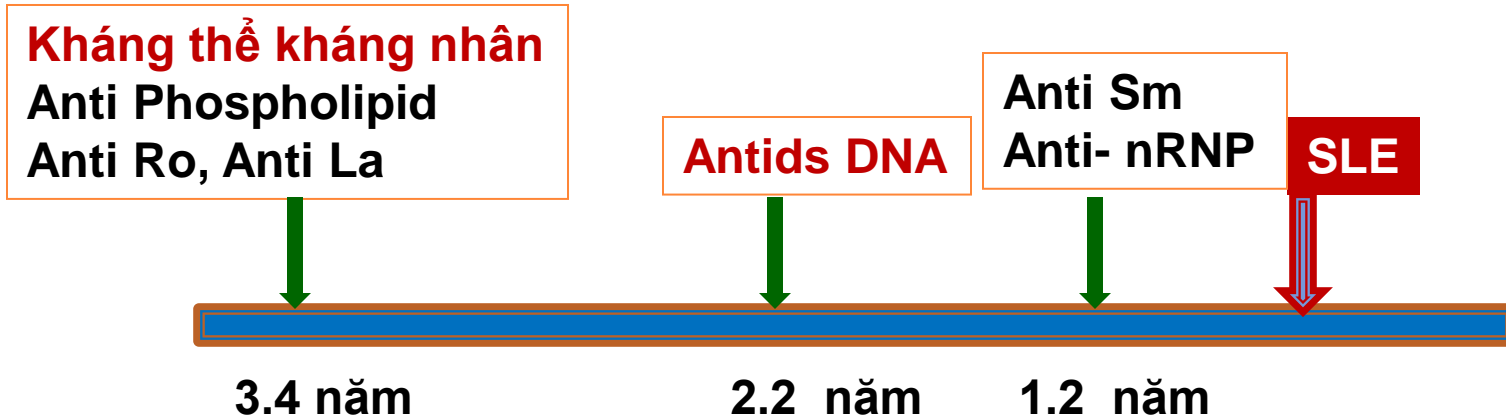
Figure 2. Accumulation of Systemic Lupus Erythematosus Autoantibodies.

Số lượng autoantibodies tăng dần theo thời gian

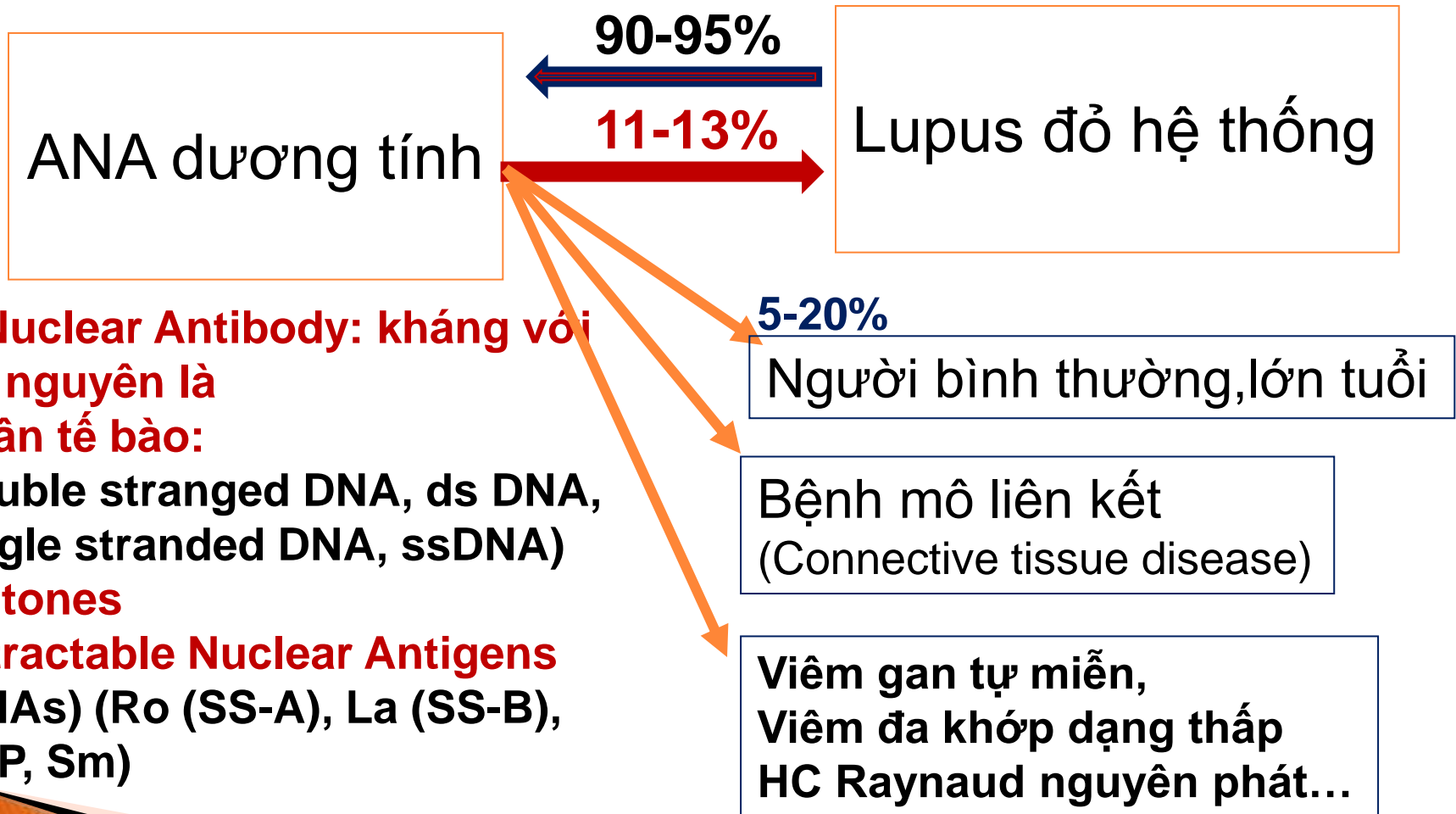
Autoantibody	Positive Test before Diagnosis no. (%)
Antinuclear antibodies	101 (78)
Anti-Ro antibodies	61 (47)
Anti-La antibodies	44 (34)
Antiphospholipid antibodies	24 (18)
Anti-double-stranded DNA antibodies	72 (55)
Anti-Sm antibodies	41 (32)
Anti-nuclear ribonucleo-protein antibodies	34 (26)

130 SLE/ 5 triệu quân nhân Mỹ

Autoantibodies xuất hiện trước chẩn đoán SLE



Kháng thể kháng nhân (AntiNuclear Antibody)



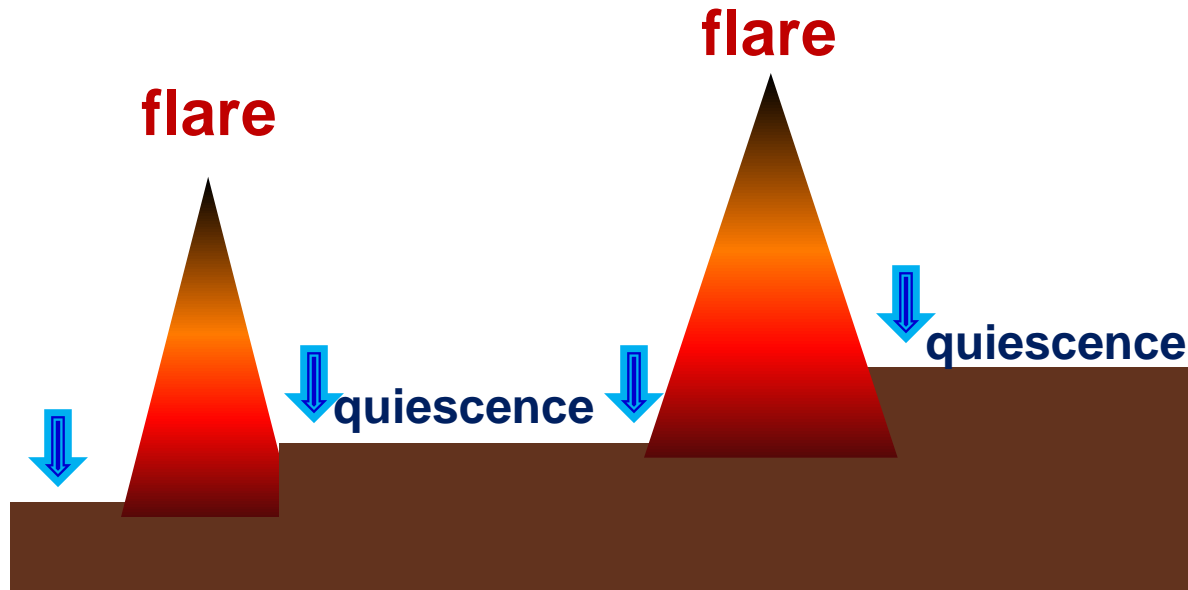
Đánh giá hoạt tính của bệnh

SLE có những giai đoạn sau dựa vào bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm miễn dịch và xét nghiệm đặc hiệu cơ quan tổn thương

- Các đợt bùng phát bệnh (Lupus flares)
- Bệnh hoạt động mạn tính (Chronically active disease)
- Bệnh trong giai đoạn yên lặng (Quiescent disease)

Diễn tiến tự nhiên của SLE

flare



- **Flare:** tình trạng **tăng hoạt động** của bệnh và cần điều trị ức chế miễn dịch tích cực

Phân loại lupus Flare và điều trị

Flare	Lâm sàng	Điều trị
Nhẹ (Mild Flare)	Sốt nhẹ, hồng ban cánh bướm, đau khớp, mệt mỏi Giảm bạch cầu nhẹ	Điều trị triệu chứng Hydroxychloroquine hoặc prednisone $\leq 7.5\text{mg}$
Trung bình (Moderate flare)	Đau ngực kiểu màng phổi, viêm khớp . XQuangTràn dịch màng phổi	Prednisone $> 7.5\text{mg/ngày}$ \pm azathioprine 1-2mg/Kg/ng
Nặng (severe flare)	Suy thận tiến triển nhanh, suy thận cấp, tiểu protein Tăng antidsDNA, giảm C3, C4	Prednisone 1-2mg/Kg/ngày \pm Pulse steroid \pm IV Cyclophosphamide

Những điểm cần lưu ý khi dùng tiêu chuẩn chẩn đoán lupus của ACR 1997

- ▶ Tiêu chuẩn **tổn thương da** chiếm 4/11
- ▶ Tổn thương da **cấp tính** được **tính 2 lần**, (HB cánh bướm và sang thương nhạy cảm ánh sáng)
- ▶ Giảm bạch cầu **không** là tiêu chuẩn chẩn đoán
- ▶ **Không thể dùng để tính ca mới mắc** lupus: cần nhiều năm, từ lúc có biểu hiện đầu tiên đến khi có đủ 4 tiêu chuẩn.
- ▶ Các tiêu chuẩn **chưa được kiểm định (validate)** với **các dân số, chủng tộc khác nhau**, và ngay cả trong sửa đổi năm 1997



Tiêu chuẩn chẩn đoán lupus của SLICC 2012
Systemic Lupus International Collaborating Clinics

Phân loại Systemic Lupus International Collaborating Clinics SLICC 2012- Tiêu chuẩn lâm sàng

1. Tổn thương da cấp/ **bán cấp tính**
2. Tổn thương da mạn tính (discoid lupus)
3. Loét miệng/ mũi
4. **Rụng tóc không dễ sọ (tóc thưa lan toả hoặc tóc dễ rụng)** khi không có nguyên nhân khác như hói, do thuốc, thiếu sắt hoặc hói do androgen
5. Viêm khớp
 - A -Viêm màng hoạt dịch khớp do BS ghi nhận có phù ít nhất 2 khớp hoặc
 - B- Đau khớp kèm cứng khớp buổi sáng
- 6- Viêm các màng
- 7 - Viêm thận
 - A- Tỷ lệ protein/creatinine** (or Protein 24h) $\geq 0,5g$
 - B- Trụ Hồng cầu**
- 8- Thần kinh: Co giật, rối loạn tâm thần, **viêm đơn dây thần kinh, viêm tủy, bệnh thần kinh ngoại biên hoặc TK sọ, viêm não**
9. Thiếu máu tán huyết
10. A. Giảm bạch cầu ($<4,000/mm^3$ trong ít nhất 1 lần thử) OR
 - B. Giảm lymphocyte ($<1,000/mm^3$ ít nhất 1 lần thử)
11. Giảm tiểu cầu ($<100,000/mm^3$ ít nhất 1 lần thử)

Phân loại Systemic Lupus International Collaborating Clinics SLICC 2012- Tiêu chuẩn miễn dịch

1. Kháng thể kháng nhân: hiệu giá cao hơn bình thường
2. Anti dsDNA : **hiệu giá gấp 2 bình thường với kỹ thuật ELISA**
3. Anti- Sm Antibody
4. **Antiphospholipid Antibody** dương tính nếu dương tính 1 trong các xét nghiệm sau
 - A- Lupus anticoagulant dương tính
 - B- VDRL dương tính giả
 - C- Anticardiolipin Ab (**IgA**, IgG, IgM) tăng gấp 2 bình thường
 - D- Anti β 2 glycoprotein I dương tính (**IgA**, IgG, IgM)
- 5- **Giảm bổ thể:**
 - A- **Giảm C3**
 - B- **Giảm C4**
 - C- **Giảm CH50**
- 6- **Coombs test trực tiếp dương tính khi không có thiếu máu tán huyết**

Chẩn đoán lupus nếu có 4 tiêu chuẩn dương tính, trong đó phải có ít nhất 1 tiêu chuẩn lâm sàng và 1 tiêu chuẩn miễn dịch

So sánh SLICC 2012 với ARC 1997

	Dân số		ACR 1997	SLICC 2012
Deprivation (1)	N=702	Sensitivity	86 %	94%
		Specificity	93 %	92%
Validation (1)	N=690	Sensitivity	83%	97%
		Specificity	96%	84%
Validation (2)	N= 243	Sensitivity	90%	94%
		Specificity	92%	74%
		Positive predictive Value	93%	79%
		Negative predictive Value	87%	92%

Tiêu chuẩn **SLICC nhạy hơn**, Tiêu chuẩn ACR 97 **đặc hiệu hơn**

(1) Petri M et al, Arthritis and Rheumatism, 2012, 64 (8), 2677–2686

(2) Ighe et al. Arthritis Research & Therapy (2015) 17:3

Viêm thận lupus

- ▶ Tổn thương bệnh học đặc trưng do bệnh lý phức hợp miễn dịch (Immune Complex, IC) tại thận
- ▶ Phân biệt với các bệnh thận do IC khác như viêm nội tâm mạc bán cấp, Bệnh thận do HIV, Hep C, VCT hậu nhiễm streptococcus.
- ▶ Có thể có sự chồng lấp giữa class này với class khác do không đủ số cầu thận (ít nhất 25)
- ▶ Sự chuyển dịch giữa các class: thuyên giảm, nặng lên, tăng độ mạn tính (không đáp ứng UCMD)

Chẩn đoán viêm thận lupus

1- ACR 1997

Bn đã được chẩn đoán lupus (4/11 tiêu chuẩn)

- Tiểu protein 24g kéo dài >0,5g/ngày
- Trục niệu bất thường

2- SLICC 2012

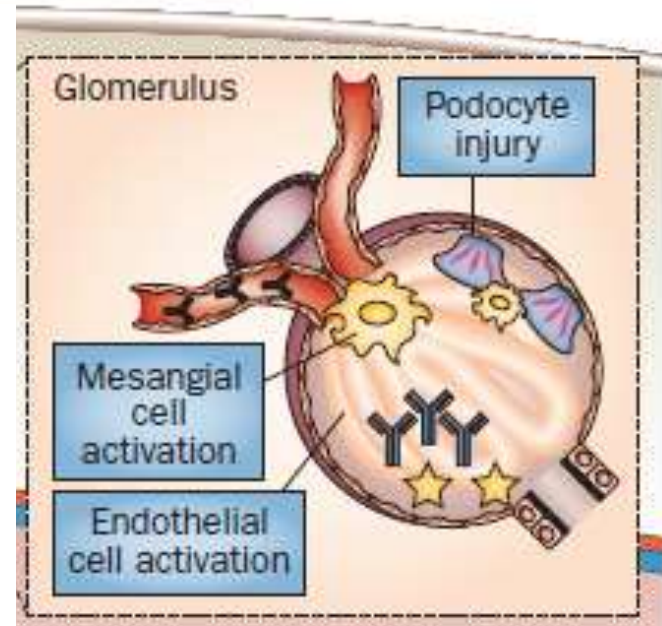
Bn được chẩn đoán lupus (4/ 17 tiêu chuẩn: \geq (1LS + 1MD)

- Tỷ lệ protein/ creatinine >0,5 hoặc protein niệu >0,5g/24h
- Trục hồng cầu

3- SLICC: Thận là cơ quan độc nhất bị tổn thương để chẩn đoán lupus (“stand alone” clinical criterion)

- Sinh thiết thận: Viêm thận lupus
- AntidsDNA (+) (hiệu giá x2) hoặc ANA (+)

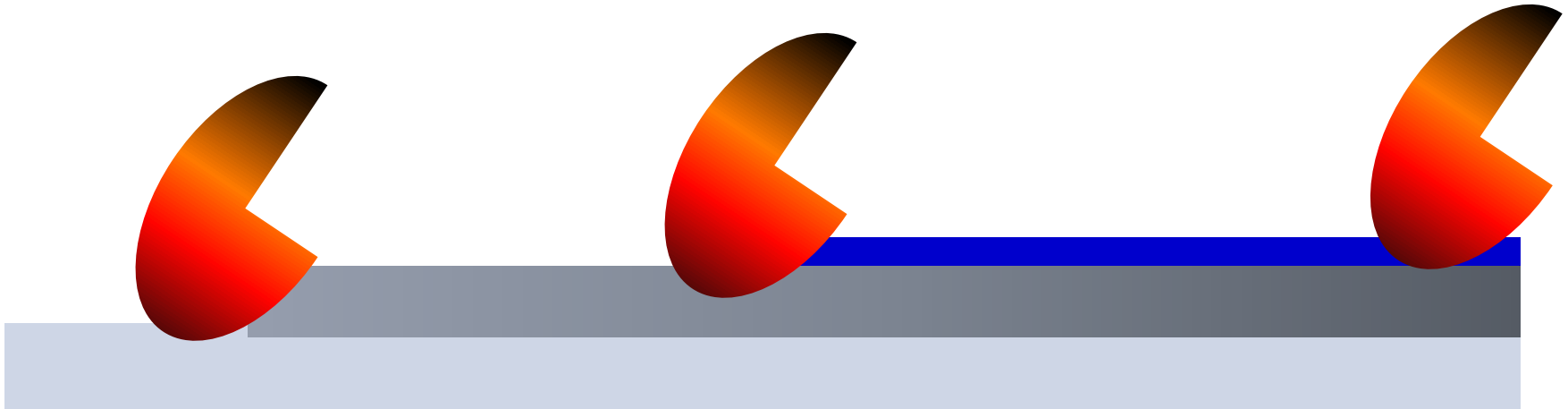
Sinh bệnh học của viêm thận lupus



Phân biệt **Lupus flare** với **Renal Flare**

- **Lupus flare (extrarenal flare):** Tăng hoạt tính của bệnh lupus biểu hiện bằng **thêm 1 hoặc nhiều cơ quan** bị tổn thương và cần thay đổi điều trị

Diễn tiến tự nhiên của viêm thận



- ▶ Đặc trưng bằng các đợt **viêm thận bùng phát (renal flare)**
- ▶ Tần suất renal flare **27-66%** ở bn lupus
- ▶ **UCMD giúp hồi phục** các tổn thương **viêm cấp**: Viêm cầu thận, viêm mạch máu thận, phù mô kẽ, viêm OT Mô kẽ cấp
- ▶ **UCMD Không hồi phục** các tổn thương **mạn** như xơ hóa mô kẽ, teo ống thận

Phân loại renal flare

Phân Loại	Định nghĩa
Proteinuria flare (Flare tiểu protein)	Tăng protein niệu kéo dài (>0,5-1g/ngày) sau khi bn đã đáp ứng hoàn toàn Tăng protein niệu lên gấp 2 (>1g/ngày) sau khi bn đã đáp ứng 1 phần
Nephritic flare (Flare viêm thận)	Tăng hoặc tái xuất hiện lại hồng cầu trong nước tiểu (± trụ niệu),kèm hoặc không kèm tăng protein niệu Thường kèm theo giảm chức năng thận
Severe nephritic flare (Flare viêm thận nặng)	Tăng hoặc tái xuất hiện căn lắng hoạt động, kèm creatinine HT tăng $\geq 25\%$ giá trị nền

- Sinh thiết thận lại là “**Tiêu chuẩn vàng**” để đánh giá renal flare
- Creatinine tăng **gấp 2** ở **64%** Nephritic Flare, **0%** Proteinuria Flare

Phân loại theo ISN/RPS 2003

International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society

Class I: Minimal mesangial LN

Class II: Mesangial proliferative LN

Class III : Focal LN (<50% of glomeruli)

III-A: Active lesion

III-A/C: Active and Chronic lesion

III C: Chronic lesion

Class IV: Diffuse LN ($\geq 50\%$ of glomeruli)

Diffuse segmental (IV- S) or Global (IV-g)

IV –A; Active lesion

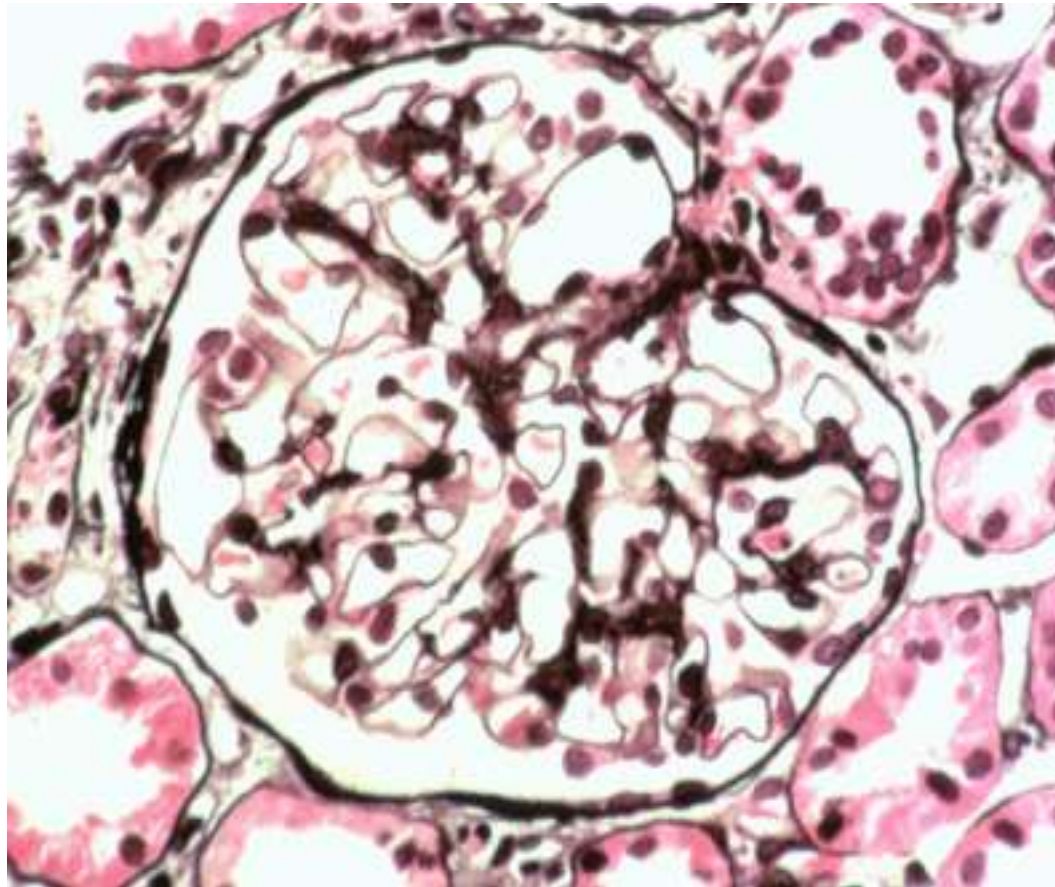
IV- A/C: Active and Chronic lesion

IV Chronic lesion

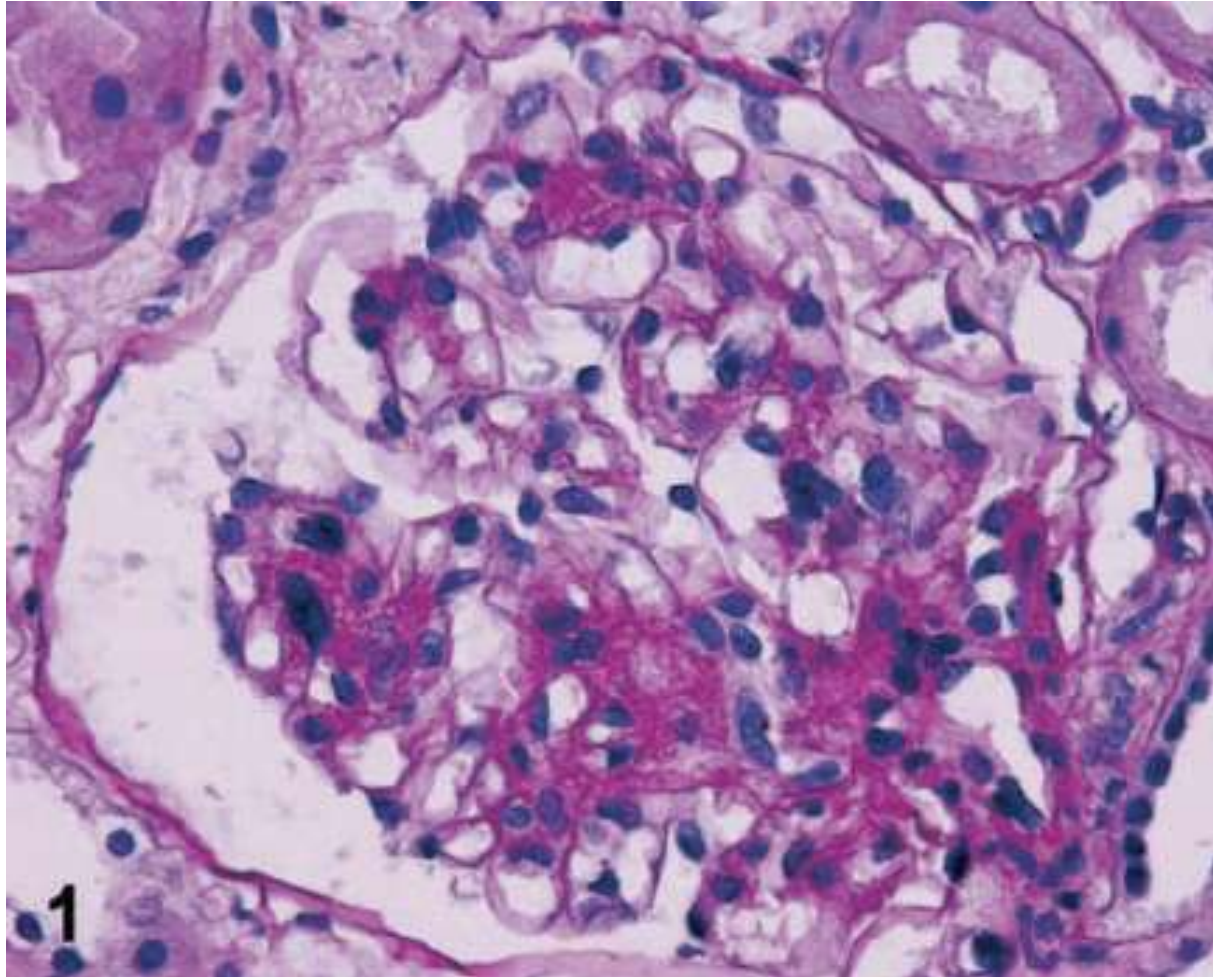
Class V: Membranous LN

Class VI: Advanced sclerosing LN ($\geq 90\%$ global sclerosed glomeruli
without residual activity)

Lupus nephritis Class I (ISN/RPS 2003)

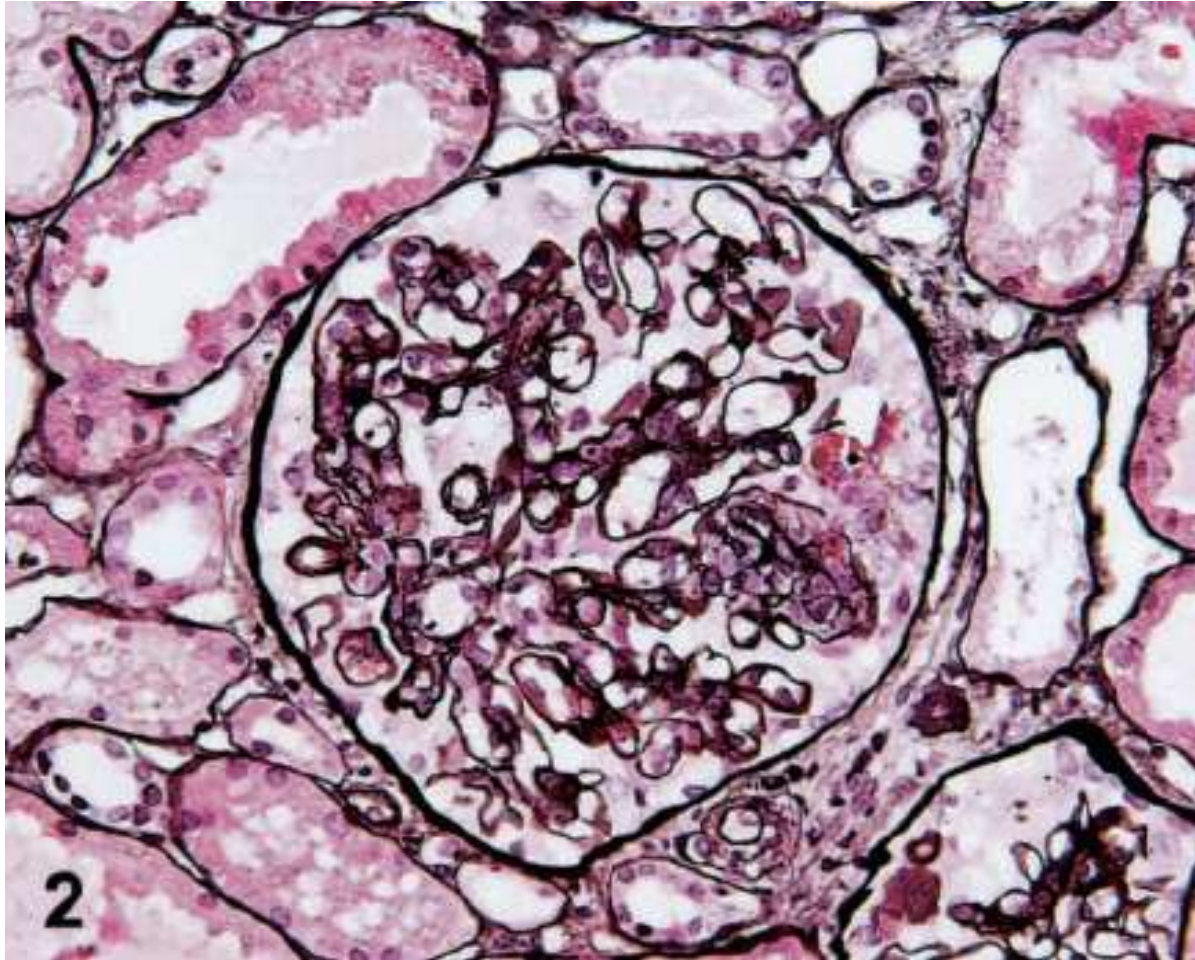


Lupus nephritis class II (ISN/RPS 2003)



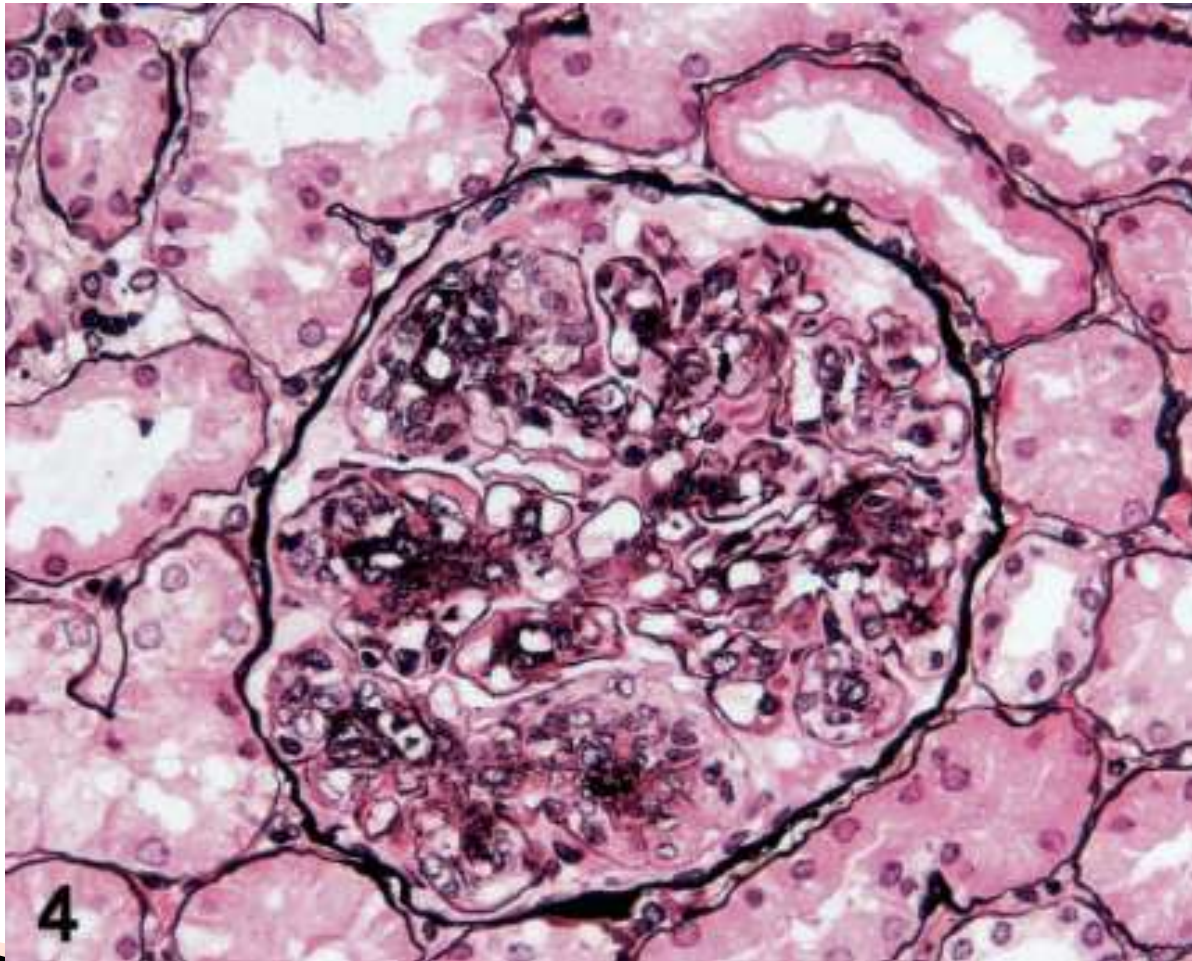
VCT tăng sinh trung mô

Lupus nephritis class III-A (ISN/RPS 2003)



VCT tăng sinh tế bào nội mô, tăng sinh trung mô, dày thành mao mạch

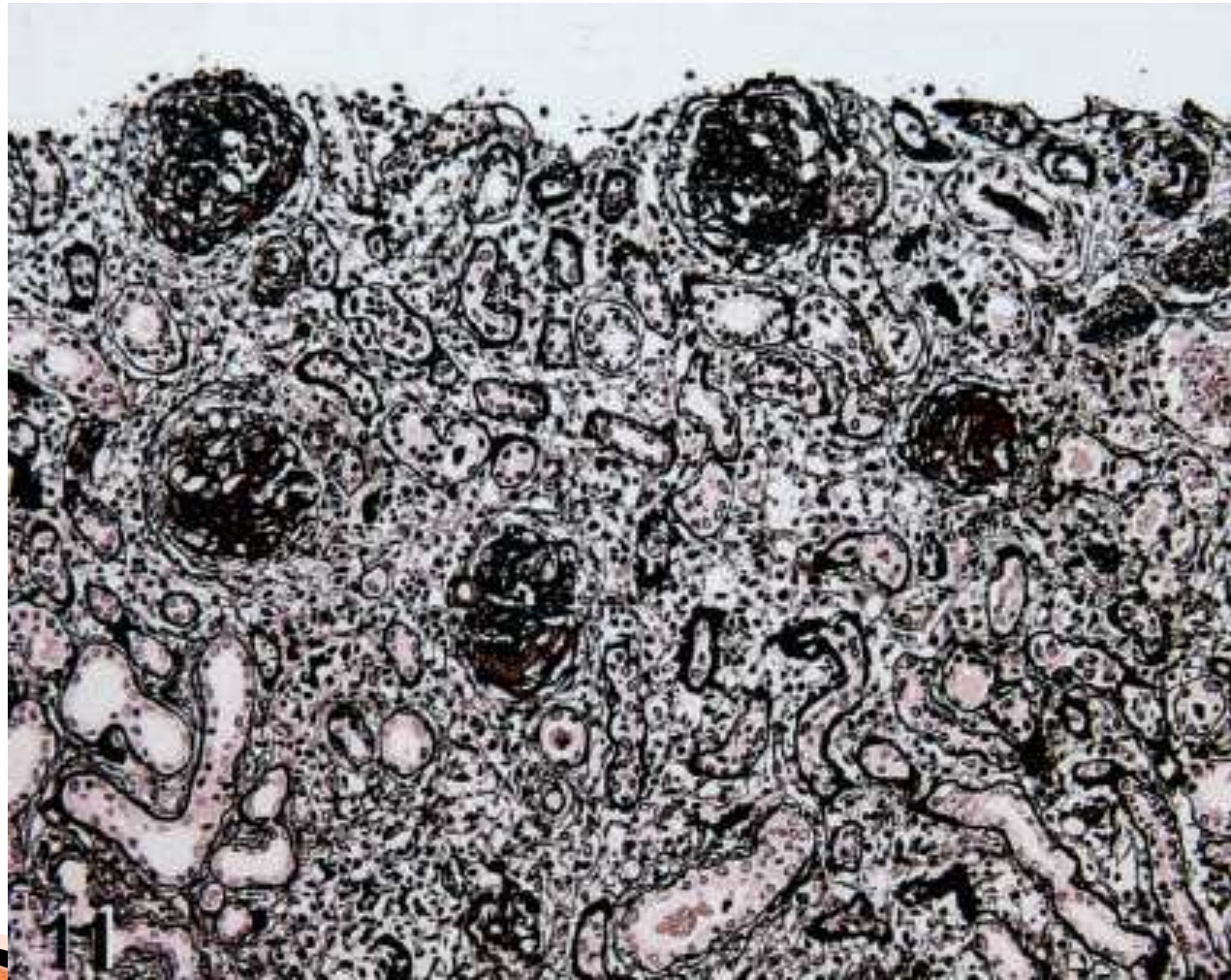
Lupus nephritis class IV-G(A) (ISN/RPS 2003)



Lupus nephritis class V (ISN/RPS 2003)



Lupus nephritis class VI (ISN/RPS 2003)



Yếu tố nguy cơ của renal flare ở bn SLE

- Khởi bệnh lupus trước 30 tuổi
- Giới nam
- Người da đen (Mỹ gốc châu Phi)
- Trì hoãn điều trị lupus
- Cần thời gian dài mới đạt được hồi phục
- Ở thời điểm hồi phục, bổ thể C4 vẫn còn giảm thấp
- Chỉ đáp ứng 1 phần sau điều trị tấn công
- Chỉ số hoạt động (activity score) cao trên STT
- Kèm tăng huyết áp
- Những dấu hiệu của SLE nặng (tổn thương thần kinh trung ương và giảm bạch cầu
- Điều trị ức chế miễn dịch liều thấp

Mục tiêu điều trị viêm thận lupus

1. Giai đoạn hoạt động (đợt bùng phát):

- ▶ Giảm thiểu tổn thương viêm cấp tại nephron
- ▶ Bảo tồn nephron

1. Induction therapy: Ức chế miễn dịch dẫn nhập

- Pulse steroid
- Cyclophosphamide pIV
- Mycophenolate mofetil

Pulse steroid (liều tải steroid)

- NC quan sát, không có chứng, chưa có NC RCT về liều dùng
- Liều **0.5- 1g/ngày x 3 ngày**, Truyền Tĩnh mạch 2-3h

- Không nhiễm trùng tiến triển.
- HA kiểm soát tốt
- Các XN bình thường: bạch cầu máu, neutro, đường máu, Ion đồ.
- Urea, creatinine huyết thanh



PULSE STEROID:
Methylprednisolone

Dùng liều rất cao steroid, (big shot)
“suprapharmacological” dose
▪ Liều 0.5- 1g/ngày x 3 ngày



- Theo dõi nhịp tim, hô hấp, huyết áp mỗi 15-30 ph
- Nếu có loạn nhịp tim, ngưng truyền Steroid, Đo ECG, Ion đồ
- Tầm soát sự xuất hiện hoặc nặng thêm của nhiễm trùng
- Theo dõi đường huyết và điện giải cách ngày sau đó

Chỉ định và chống chỉ định pulse steroid

- ▶ **Tác dụng phụ** nhiều: nhiễm trùng, đặc biệt ở những bn giảm albumine máu.



Nếu hiệu quả đã có ở liều thấp (0,25-0,5g/ngày x 3 ng),
không nhất thiết phải dùng liều cao (1g/ng x 3 ngày)

Điều trị viêm thận lupus theo mô bệnh học

Class	Đặc điểm lâm sàng	Chọn lựa điều trị
Class I (Minimal mesangial LN)	CN thận bình thường Protein niệu <1g/24h	Điều trị theo tổn thương ngoài thận
Class II (Mesangial proliferative LN)	Tiểu máu Protein niệu <1g/24h CN thận bình thường,	Điều trị theo tổn thương ngoài thận
	Protein niệu > 3g/24h (ít gặp)	Steroid or CsA
Class III (Focal LN)	Protein niệu 2->3g/24h, Tiểu máu với trụ HC Tăng huyết áp Suy thận nhẹ đến nặng	Tấn công: Pulse steroid 1- (CYC IV)/ tháng x 6 tháng + Pred ≤ 10mg 2- MMF 2-3g+ Pred ≤ 10mg 3- CsA + Pred ≤ 10mg
Class IV (diffuse LN)	Protein niệu >3g Tiểu máu, suy thận diễn tiến nhanh, suy thận nặng Tăng dsDNA, giảm C3, C4	Duy trì 1- CYC IV mỗi 3 tháng x 2 năm 2- MMF 1-2g + steroid 3- Aza 1,5-2,5mg/Kg+ steroid

Điều trị viêm thận lupus

Class	Đặc điểm lâm sàng	Chọn lựa điều trị
Class V	CN thận bình thường Protein < 1g/24h Tiểu máu nhẹ	Điều trị bảo tồn chức năng thận, Điều trị theo tổn thương ngoài thận
	Protein > 3g/24h	1- Steroid + CYC 2- Steroid + CsA 3- Steroid + MMF
Class VI	Suy thận nặng STM giai đoạn cuối Tiểu protein Cặn lắng bình thường	Điều trị theo tổn thương ngoài thận

Chưa có XN sinh hóa, miễn dịch nào có thể thay thế thông tin GPB trong hướng dẫn điều trị UCMD ở bn LN

4 tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng sau điều trị tấn công

STT	Tiêu chuẩn đánh giá	Định nghĩa
1	Chức năng thận	Creatinine HT từ đó tính eGFR (MDRD), eClcr (Cockcroft Gault)
2	Protein niệu	Tỷ lệ Protein/creatinine niệu Protein 24h
3	Cận lằng nước tiểu	Bệnh đang hoạt động: HC> 5/QT40, BC> 5/QT40 hoặc Trụ tế bào ≥ 1
		Bệnh không hoạt động: HC<5, BC < 5/ QT40, không trụ tế bào
4	Tác dụng phụ của thuốc UCMD	Đánh giá dựa vào loại UCMD đang dùng

Đánh giá đáp ứng điều trị tấn công

Đánh giá hồi phục	Protein niệu	Cặn lắng	eGFR
Hồi phục hoàn toàn (complete remission)	$\leq 0,2\text{g/ngày}$	Không hoạt động	Bình thường or giao động 10% eGFR nền
Hồi phục một phần (partial remission)	$\leq 0,5\text{g/ngày}$	Không hoạt động	eGFR > 90 or ổn định (dao động < 10% eGFR nền)
Không hồi phục (Nonresponse or failure)	Không giảm Tăng 100%	Đang hoạt động	eGFR giảm > 25%

Tỷ lệ sống 10 năm tùy thuộc loại đáp ứng điều trị

- Hồi phục hoàn toàn: **94%**
- Hồi phục 1 phần: **45%**
- Không đáp ứng **20%**

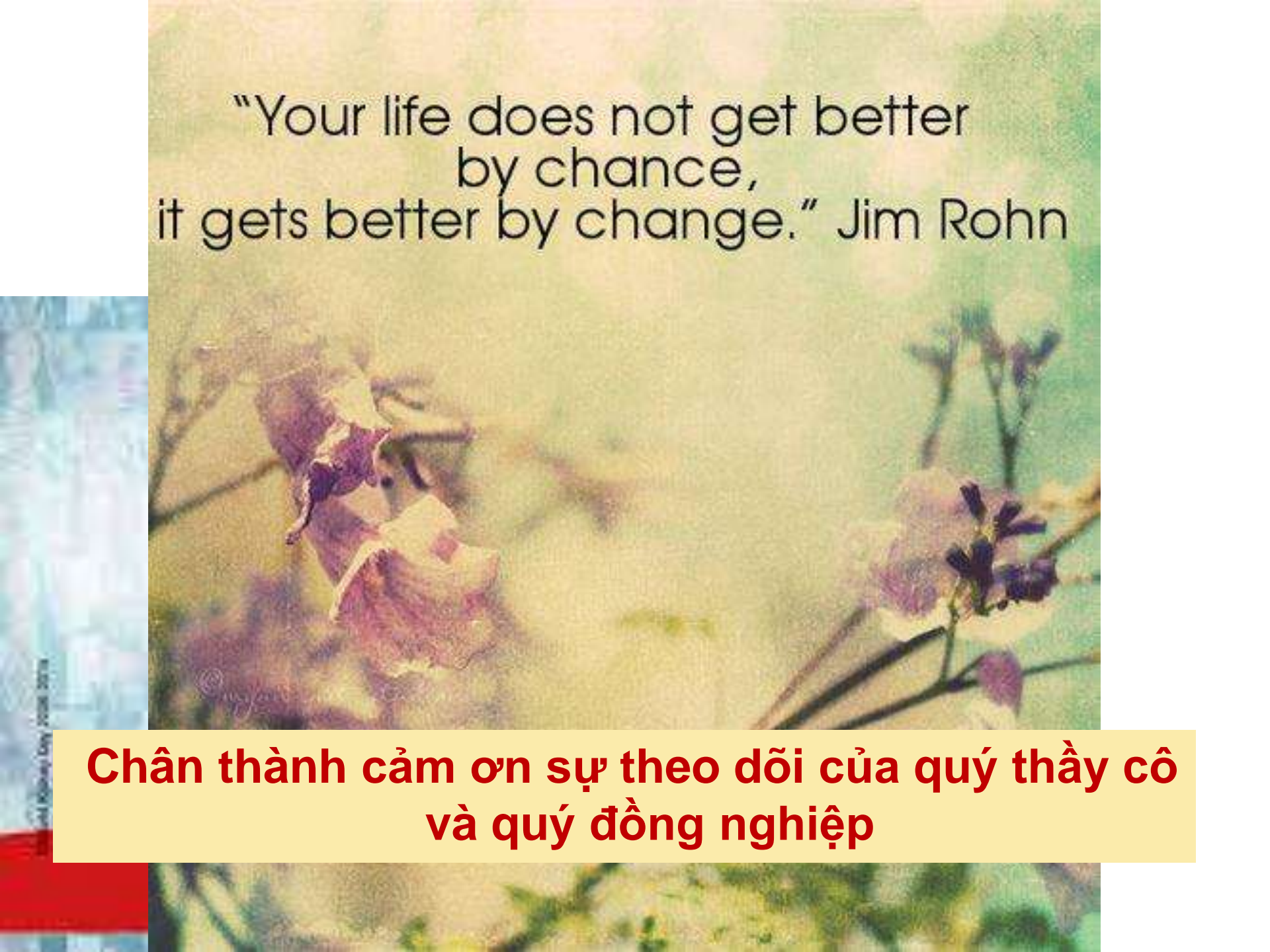
Đánh giá toàn diện bn lupus

Cần cân nhắc **mọi triệu chứng mới xuất hiện** ở bn lupus

- ▶ Có phải là **chỉ điểm của flare?** giai đoạn hoạt động

Kết luận

- ▶ Viêm thận lupus là bệnh thường gặp ở bn lupus, là yếu tố tiên lượng nặng và tử vong của SLE
- ▶ Cần đánh giá toàn diện viêm thận lupus (chẩn đoán renal flare, chẩn đoán mô bệnh học, chẩn đoán phân biệt)
- ▶ Chọn lựa phác đồ ức chế miễn dịch phù hợp với mức độ tổn thương thận và hạn chế các biến chứng do UCMD quá mức

A soft-focus photograph of purple flowers, likely orchids, with a quote overlay. The background is a light, hazy green and yellow. The quote is in a black, sans-serif font, centered in the upper half of the image. The flowers are in the foreground, slightly out of focus, with some showing more detail than others. The overall mood is gentle and contemplative.

"Your life does not get better
by chance,
it gets better by change." Jim Rohn

**Chân thành cảm ơn sự theo dõi của quý thầy cô
và quý đồng nghiệp**