



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

# HỘI NGHỊ KHOA HỌC NHI KHOA NĂM 2020

## HỘI CHỨNG ALPORT Ở TRẺ EM - BỆNH VIÊM THẬN DI TRUYỀN CÓ THỂ BỎ SÓT CHẨN ĐOÁN: KINH NGHIỆM TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1.

Nguyễn Đức Quang, Hoàng Vĩnh An, Trần Minh Dung, Thân Thị Thúy Hiền  
Bệnh viện Nhi Đồng 1



# NỘI DUNG

- 1 Đặt vấn đề
- 2 Mục tiêu nghiên cứu
- 3 Phương pháp nghiên cứu
- 4 Kết quả & bàn luận
- 5 Kết luận & kiến nghị

## ❖ Hội chứng Alport:

- đột biến một trong các gen COL4A3, COL4A4, COL4A5 mã hóa các chuỗi  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  của collagen nhóm IV
  - COL4A3 và COL4A4: thể lặn hoặc trội trên NST số 2 (ít gặp)
  - COL4A5: thể trội liên kết NST-X (thường gặp)
- tiểu máu có tính gia đình, tiểu đạm và tiến triển đến ESRD  $\pm$  biểu hiện ngoài thận (điếc thần kinh, bất thường ở mắt và các khối u cơ trơn ở thực quản...)
- chẩn đoán xác định: lâm sàng, dữ liệu phả hệ, sinh thiết da, **sinh thiết thận** và **xét nghiệm gen**.
  - giải trình tự trực tiếp gen COL4A5: phát hiện đột biến 80 - 90% BN nam XLAS.
  - giải trình tự thể hệ mới phân tích cùng lúc các đột biến trong COL4A3, COL4A4, và COL4A5.

## ❖ Hội chứng Alport:

- tỷ lệ mắc toàn bộ ước đoán ở Mỹ là 1:5000, chiếm 2,3% dân số ghép thận ở Mỹ và 1-2% ESRD ở châu Âu.
- chưa có báo cáo về hội chứng Alport ở trẻ em Việt Nam
  - chẩn đoán lầm với một bệnh cầu thận khác, đặc biệt là các trường hợp không ghi nhận tiền sử gia đình.



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

# MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

- ❖ Khảo sát các đặc trưng kiểu hình, kiểu gen và đáp ứng điều trị của hội chứng Alport ở trẻ em.



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

# PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả loạt ca
- Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các trường hợp có chẩn đoán hội chứng Alport dựa trên phát hiện đột biến gây bệnh một trong các gen COL4A3, COL4A4 và COL4A5 được điều trị tại khoa Thận bệnh viện Nhi Đồng 1 từ tháng 01/2013 đến tháng 03/2020.
- Các số liệu nghiên cứu được thu thập theo mẫu thu thập số liệu soạn trước để bảo đảm tính thống nhất của các biến số.
- Số liệu thu thập được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS version 20.0.



# PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Xét nghiệm phân tích di truyền:
  - Trước năm 2018: Viện y học trẻ em, Đại học quốc gia Singapore
    - (1) hội chứng thận hư bẩm sinh hoặc nhũ nhi, hoặc
    - (2) hội chứng thận hư kháng steroid khởi phát trước 25 tuổi hoặc
    - (3) tiểu đạm dưới ngưỡng thận hư kéo dài kèm khởi phát trước 3 tuổi hoặc các dị dạng ngoài thận phù hợp (điếc, thủy tinh thể hình nón), hoặc tiền sử gia đình đồng huyết thống.
    - Giải trình tự thể hệ mới gen mục tiêu (144 gen, bao gồm cả ba gen COL4A3, COL4A4, COL4A5) sử dụng SeqCap EZ Choice, NimbleGen Roche
  - Từ năm 2019: Viện di truyền y học Việt Nam
    - nghi ngờ hội chứng Alport: tiểu máu  $\pm$  tiểu đạm kèm các biểu hiện ngoài thận như điếc, bất thường ở mắt hoặc tiền sử gia đình gợi ý.
    - Giải trình tự thể hệ mới 28 gen mục tiêu (bao gồm cả 3 gen COL4A3, COL4A4, COL4A5) có liên quan đến hội chứng thận hư.

# KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

## Các đặc điểm lâm sàng và sinh thiết thận lúc khởi phát bệnh

Biến số	Tần suất (số ca: 10)	Tỷ lệ (%)
Tuổi khởi phát (năm)	12 (3 - 15 tuổi)	
≤ 2 tuổi	0	0
2 - ≤ 10 tuổi	4	40
> 10 tuổi	6	60
Giới nam	9	90
Tiểu máu vi thể	10	100
Tiểu máu vi thể + đại thể	3	30
Tiểu đạm ngưỡng thận hư	5	50
Hội chứng thận hư	5	50
Cao huyết áp	3	30
eGFR (ml/phút/1,73m <sup>2</sup> )		
≥ 90	3	30
≥ 60 - < 90	7	70
Điếc	1	10
Bất thường mắt	0	0
Tiền sử gia đình gợi ý hội chứng Alport	6	60
Sinh thiết thận		
MCD	2	20
FSGS	6	60
MPGN I	1	10
Bệnh thận IgA	1	10



## KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

- Gubler và CS: 58 trẻ (42 nam, 16 nữ) được chẩn đoán hội chứng Alport
  - 74% trường hợp được chẩn đoán trước 6 tuổi.
  - tiểu máu vi thể kéo dài hoặc từng đợt 100%, tiểu máu đại thể từng đợt 55,2%, tiểu đạm là một dấu hiệu không hằng định nhưng thường gặp.
  - tiểu đạm tăng dần và hằng định, có hoặc không HCTH gợi ý tiên lượng xấu.
  - mất thính lực ở 37 bệnh nhân, được phát hiện từ 5 - 15 tuổi.
  - các bất thường về mắt, thấu kính hình nón trước và hoặc các thay đổi hoàng điểm hiện diện ở 18 trẻ.

*Gubler M(1981). Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. The American Journal of Medicine, 70: 493-505.*

## KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

- Chúng tôi: 3 BN có biểu hiện điếc thần kinh: lúc khởi bệnh ở 1 bệnh nhân (13 tuổi), khởi phát sau đó ở 2 bệnh nhân (11 tuổi và 14 tuổi).
  - Khả năng mất thính lực lúc 15 tuổi là 50%, lúc 25 tuổi là 75%, lúc 40 tuổi là 90% ở bệnh nhân nam XLAS và lúc 40 tuổi là 10%, lúc 60 tuổi là 20% ở bệnh nhân nữ XLAS.

*Rheault MN (2016). Inherited glomerular disease. Pediatric Nephrology, 7th ed, pp.777 - 803.*

- Chúng tôi: các tổn thương mắt không được ghi nhận (không cho khám mắt thường quy những bệnh nhân không có than phiền lâm sàng)
  - Thủy tinh thể hình nón trước thường không có triệu chứng lâm sàng.

*Rheault MN (2016). Inherited glomerular disease. Pediatric Nephrology, 7th ed, pp.777 - 803*



Thầy thuốc tận tâm - Chăm sóc đất nước

# KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

- Chúng tôi: 40% trường hợp không ghi nhận tiền sử gia đình.
  - Khoảng 10 - 15% các đột biến của COL4A5 xuất hiện một cách tự phát, vì vậy có thể không ghi nhận tiền sử gia đình bệnh thận.

*Jais JP et al. (2000). X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and Genotype-Phenotype Correlations in Males. J Am Soc Nephrol, 11: 649-657.*

# KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

- Chúng tôi: 100% STT có chẩn đoán làm với một bệnh cầu thận nguyên phát khác.
  - Sinh thiết thận
    - kính hiển vi quang học không đặc hiệu, gồm giãn rộng chất gian mạch và tăng sinh tế bào gian mạch và cuối cùng là xơ hóa cầu thận khu trú từng phần.
    - nhuộm miễn dịch đặc hiệu cho các chuỗi  $\alpha$  của collagen nhóm IV mới có thể giúp chẩn đoán và phân biệt các thể XLAS và ARAS.
    - kính hiển vi điện tử có thể thấy những thay đổi đặc trưng của bệnh.
- Tỷ lệ phát hiện đột biến là 80 - 90% bệnh nhân nam XLAS khi sử dụng giải trình tự trực tiếp gen COL4A5.

*Rheault MN (2016). Inherited glomerular disease. Pediatric Nephrology, 7th ed, pp.777 - 803.*

*Rheault MN (2016). Inherited glomerular disease. Pediatric Nephrology, 7th ed, pp.777 - 803.*

# KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

## Đặc điểm các đột biến gen của bệnh nhân

BN	Gen	Kiểu di truyền	Loại đột biến	Exon	Thay đổi nucleotide	Thay đổi aminoacid
1	COL4A5	Liên kết NST X	Sai nghĩa	41	c.3713G>A	p.GLy1238Asp
2	COL4A5	Liên kết NST X	Sai nghĩa	11	c.625C>A, c.629G>A	p.Pro209Thr, p.Gly210Glu
3	COL4A5	Liên kết NST X	Sai nghĩa	35	c.3026G>T	p.GLy1009Val
4	COL4A5	Liên kết NST X	Sai nghĩa	25	c.1913G>A	p.Gly638Asp
5	COL4A5	Liên kết NST X	Sai nghĩa	39	c.3536G>T	p.Gly1179Val
6	COL4A5	Liên kết NST X	Sai nghĩa	28	c.C2215G	p.P739A
7	COL4A4 COL4A1	NST thường, lặn NST thường, trội	Sai nghĩa Sai nghĩa	46 50	c.T4349C c.G4717A	p.I1450T p.G1573R
8	COL4A5	Liên kết NST X	Vô nghĩa	20	c.G1210T	p.E404X
9	COL4A5	Liên kết NST X	Lệch khung	49	c.4731-4734del	p.H1577fs
10	COL4A5	Liên kết NST X	Lệch khung	25	c.1797delG	p.K599fs

# KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

- Chúng tôi: 90% là thể XLAS (8 nam và 1 nữ) và 10% là thể ARAS (1 nam)
  - HC Alport di truyền theo 3 thể:
    - XLAS (80%) đột biến trong gen COL4A5: các bệnh nhân nam mang một allele COL4A5 đột biến, các bệnh nhân nữ mang một allele bình thường và một allele đột biến.
    - ARAS (15%) do các đột biến trong cả hai allele của COL4A3 hoặc COL4A4, có thể đồng hợp tử hoặc dị hợp tử kép do các đột biến khác nhau được di truyền trong các gen bị ảnh hưởng từ cha mẹ.
    - ADAS (5%) do các đột biến dị hợp tử trong các gen COL4A3 hoặc COL4A4.

*Rheault MN (2016). Inherited glomerular disease. Pediatric Nephrology, 7th ed, pp.777 - 803.*



# KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

- Chúng tôi:
  - 1 đột biến vô nghĩa (BN 8), 2 đột biến mất nucleotide làm lệch khung đọc (BN 9 và 10) và 6 đột biến sai nghĩa trên gen COL4A5.
  - cả 3 BN có đột biến gen nặng đều có biểu hiện hội chứng thận hư, là một dấu hiệu tiên lượng nặng cho tiến triển đến ESRD.
- Jais JP: 401 bệnh nhân nam thuộc 195 gia đình với đột biến COL4A5
  - các mất đoạn lớn, các đột biến vô nghĩa, hoặc các đột biến nhỏ làm thay đổi khung đọc làm các bệnh nhân nam bị ảnh hưởng có 90% khả năng phát triển ESRD trước 30 tuổi
  - nguy cơ tương tự lần lượt là 50 và 70% ở những bệnh nhân có đột biến sai nghĩa hoặc vị trí cắt.

*Jais JP et al. (2000). X-linked Alport syndrome: Natural history in 195 families and Genotype-Phenotype Correlations in Males. J Am Soc Nephrol, 11: 649-657.*

# KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

## Kết cục thận của bệnh nhân ở lần tái khám sau cùng

BN	Điều trị	Phù	Cao HA	Tiểu đạm	GFR ml/ph/1,73m <sup>2</sup>	Thời gian theo dõi (tháng)
1	Enalapril	không	không	627 mg/mmol	-	1
2	Pred*, Enalapril	không	không	7,7 g/1,73m <sup>2</sup> /24h	130,3	33
3	Enalapril	không	không	0,9 g/1,73m <sup>2</sup> /24h	138,3	3
4	Enalapril	không	không	293 mg/mmol	59	2
5	Enalapril	không	không	82 mg/mmol	150,7	14
6	Pred, CsA*, Tac*, MMF, Enalapril, Losartan	không	không	385 mg/mmol	54,8	47
7	Pred*, CsA*, Tac*, MMF*, CYC*, Enalapril	có	có	142 mg/mmol	34,3	80
8	Pred, CsA, Enalapril	không	không	133,4 mg/mmol	123,9	31
9	Pred, CsA*, Tac, Enalapril	không	không	177 mg/mmol	75,3	74
10	Pred, Enalapril	không	có	13,1 g/1,73m <sup>2</sup> /24h	143,9	4 (mất theo dõi)

\*: đã ngưng thuốc lần tái khám sau cùng. Pred: prednisone; CsA: cyclosporine A; Tac: tacrolimus; MMF: mycophenolate mofetil; CYC: cyclophosphamide.

# KẾT QUẢ & BÀN LUẬN

Pediatr Nephrol (2010) 25:1269–1275  
DOI 10.1007/s00467-010-1484-3

ORIGINAL ARTICLE

## Cyclosporine A treatment in patients with Alport syndrome: a single-center experience

Laura Massella • Andrea Onetti Muda •  
Antonia Legato • Giacomo Di Zazzo •  
Kostas Giannakakis • Francesco Emma

Pediatr Nephrol (2007) 22:57–63  
DOI 10.1007/s00467-006-0227-y

ORIGINAL ARTICLE

## Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome

Marina Charbit • Marie-Claire Gubler •  
Michèle Dechaux • Marie-France Gagnadoux •  
Jean-Pierre Grünfeld • Patrick Niaudet

- Cyclosporine A
  - giảm đạm niệu ở bệnh nhân có hội chứng Alport, nhưng hiệu quả này chỉ tạm thời.
  - có thể liên quan tới độc thận, vì vậy không sử dụng lâu dài
  - không hỗ trợ sử dụng CsA cho các bệnh nhân Alport có tiểu đạm, đặc biệt nếu có suy thận mạn.

## Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy

Oliver Gross<sup>1</sup>, Christoph Licht<sup>2</sup>, Hans J. Anders<sup>3</sup>, Bernd Hoppe<sup>4</sup>, Bodo Beck<sup>4</sup>, Burkhard Tönshoff<sup>5</sup>,

- HC Alport có thể được điều trị bằng ACEI càng sớm càng tốt để làm chậm suy thận và cải thiện thời gian sống.
- Chẩn đoán sớm và điều trị bảo vệ thận sớm ở những bệnh nhân có ít triệu chứng

Pediatr Nephrol (2013) 28:5–11  
DOI 10.1007/s00467-012-2138-4

## REVIEW

### **Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome: a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative**

Clifford E. Kashtan • Jie Ding • Martin Gregory •

- ACEI là chọn lựa hàng đầu
- Thuốc thay thế hàng thứ hai là ARB hoặc ức chế Aldosteron
- Kết hợp ACEI với một thuốc ARB liều thấp hoặc Aldosteron có thể làm giảm đạm niệu nhiều hơn có ý nghĩa so với dùng một thuốc đơn độc mà không làm thay đổi có ý nghĩa huyết áp hoặc độ lọc cầu thận.

# KẾT LUẬN & KIẾN NGHỊ

- Báo cáo đầu tiên về hội chứng Alport ở trẻ em Việt Nam được chứng minh bằng hiện diện đột biến một trong các gen COL4A3, COL4A4, và COL4A5.
- Cần chỉ định xét nghiệm di truyền:
  - tiểu máu cầu thận kèm các biểu hiện ngoài thận như điếc thần kinh và/hoặc có tiền sử gia đình gợi ý hội chứng Alport hoặc
  - hội chứng thận hư kháng steroid sớm, đặc biệt các trường hợp không đáp ứng với thuốc ức chế calcineurine.
- Chẩn đoán sớm hội chứng Alport
  - tránh điều trị thuốc ức chế miễn dịch không cần thiết,
  - điều trị sớm ngay từ giai đoạn tiểu albumine vi thể ở những trẻ Alport có nguy cơ cao bằng các thuốc ACEI và/hoặc ARB.



# CẢM ƠN

**BS Nguyễn Đức Quang và cộng sự**

**Bệnh viện Nhi Đồng 1**

☎ 0908106434 ✉ drquang73@yahoo.com