**HỘI CHỨNG THẬN HƯ**

**I. Đại cương**

**A. Dịch tễ HCTH NP**

**1) Tần suất**

- Là 1 trong 3 bệnh thận hay gặp ở trẻ em (cùng với VCT cấp và NTT)

- Trẻ < 16t ở Hoa Kỳ: Prevalance: 16/100.000, Incidence 2-7/100.000

- Viện Nhi Hà Nội (1981-1999):

+ 1414 HCTH, chiếm 46.6% bệnh thận

+ NN: NP (96%), thứ phát (4%), chủ yếu sau SLE và HSP

- BN NĐ1: 300 HCTH/y, chiếm 0.67% trẻ nằm viện và 7% tổng số bệnh thận

**2) Tuổi:**

- <5t: 70%, < 6t: 75%

- Tuổi khởi bệnh của sang thương tối thiểu, FSGS là 2,5 và 6t

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Sang thương tối thiểu | FSGS | VCT tăng sinh màng |
| Khởi bệnh < 5t | 90% | 7% | 1-2% |
| Khởi bệnh > 10t | 50% |  | 30% |

**3) Giới:**

- < 8t: nam/nữ = 2/1 hoặc 3/2

- > 8t: nam = nữ

**B. ĐN:** Là HCLS gồm:

- Phù

- Tiểu đạm ≥50 mg/kg/d HOẶC >1 g/m2/d (>40 mg/m2/h)HOẶC PCR >2 mg/mg

- Giảm đạm máu <5.5 g/dl, albumin máu <2.5 g/dl, α2-globulin > 10%

- Tăng lipid máu (C >2.2 g/L, LDL, VLDL, TG): tăng kéo dài 1-3m sau khi tiểu đạm mất

**C. Đặc điểm**

- Thường NP (80-90%):

+ Đa số là sang thương tối thiểu (80%)

+ Đa số đáp ứng corticoid (90%)

- Tái phát thường xuyên 40-50%, tái phát xa 30-40%, không biết khi nào hết tái phát (có thể >11-12t giảm tái phát)

- Hiếm khi CKD (5%)

**II. NN**

**A. HCTH NP**

**1) Sang thương tối thiểu** (80%)

- GPB:

+ KHV quang học: cầu thận BT, tăng sinh nhẹ TB trung mô

+ IF: (-)

+ KHV điện tử: các TB chân bì dẹt xuống => Tiểu đạm

- Đa số đáp ứng corticoid (> 95%)

**2) Xơ chai cầu thận khu trú từng vùng** (FSGS) (7-10%)

- Đặc điểm:

+ Khu trú: <50% cầu thận bị tổn thương (thường ở cầu thận cận tuỷ)

+ Từng vùng: tổn thương chỉ ở một vùng của mỗi cầu thận

- LS giống sang thương tối thiểu:

+ Thể gặp ở trẻ kháng corticoid lần đầu => Gây CKD

+ Thể gặp ở trẻ tái phát nhiều lần

- GPB:

+ KHV quang học: đa số BT, một số cầu thận cận tuỷ xơ hoá từng vùng (có thể nhầm với sang thương tối thiểu)

+ IF: lắng đọng IgM và C3

+ KHV điện tử: các TB chân bì dẹt xuống => Tiểu đạm

- 20-30% đáp ứng corticoid

**3) Tăng sinh trung mô** (5%)

GPB:

- KHV quang học: tăng sinh TB trung mô

- IF: không hoặc ít lắng đọng IgM, IgG, C3

- KHV điện tử: đám đọng ở trung mô

**4) Bệnh cầu thận màng** (1-2%)

GPB

- KHV quang học: màng đáy dày, không tăng sinh TB

- IF: đám đọng hạt lan toả IgG dọc thành mạch

- KHV điện tử: đám đọng dưới lớp TB biểu mô

**5) Viêm cầu thận tăng sinh màng** (8%)

- GPB gồm 2 thể:

+ KHV quang học: màng đáy dày tăng sinh trung mô

+ IF: đám đọng lan toả C3, đôi khi IgG, IgM

+ KHV điện tử: đám đọng dưới lớp TB nội mô hoặc trong màng đáy

- 95% kháng corticoid

**B. Thứ phát**

- NT: HBV, HCV, HIV, giang mai, SR

- Bệnh hệ thống: SLE, HSP (bệnh mạch máu MD), amyloidosis

- K: Hodgkin’s lymphoma

- Thuốc: Au, Hg, kim loại nặng, PNC, NSAIDs

- Bệnh di truyền, CH: ĐTĐ, HCTH GĐ

- Khác: chủng ngừa, độc tố, dị ứng

**C. HCTH < 1t** (đặc biệt < 3m đầu đời)

**1) Bẩm sinh do di truyền**

- HCTH bẩm sinh type Phần Lan

- Thể xơ hoá trung mô lan toả

**2) Bẩm sinh kèm dị dạng:**

- HC Denys-Drash

- HC Gallowey-Mowat

**3) HCTH do nhiễm từ mẹ sang con:** TORCH, HIV

**III. Cơ chế**

- MD: bất thường lympho T => Sản xuất yếu tố gây tăng tính thấm thành mạch

- Rối loạn cân bằng các yếu tố gây tăng và ngăn tăng tính thấm

- Khiếm khuyết ở cầu thận: liên quan đến đột biến gene

+ NPHS 1: ảnh hưởng protein Nephrin

+ NPHS 2: ảnh hưởng protein Podocin (thường thể FSGS)

+ ACTN 4: ảnh hưởng α-actinin-4 (thường thể FSGS)

+ WT1: gene ức chế bướu Wilm

**IV. Sinh lý bệnh**

**A. Tiểu đạm cầu thận**

- Lượng đạm niệu phụ thuộc đạm máu

- Bất thường nền: tăng tính thấm thành mao quản cầu thận

- Tiểu đạm nhiều: thể sang thương tối thiểu và bệnh cầu thận màng

- Tiểu đạm chọc lọc: thể sang thương tối thiểu

**B. Giảm đạm máu:** do tiểu đạm vượt quá khả năng tổng hợp bù trừ của gan

**C. Phù**

- Giảm áp lực keo

- Tăng hoạt aldosterone và ADH

- Giảm hoạt ANF

- Cytokines giữ muối, nước

**D. Tăng lipid máu**

- Tăng tổng hợp lipid và lipoprotein bù trừ ở gan do giảm albumin máu

- Giảm thoái biến lipoprotein do giảm hoạt tính lipoprotein lipase

- Giảm thụ thể của LDL

- Tăng mất HDL qua nước tiểu

**E. HA cao: ít gặp**

- V lòng mạch giảm (ở thể sang thương tối thiểu) => Kích thích giao cảm gây tăng HR (HA cao giảm khi truyền Albumin)

- V lòng mạch BT hoặc tăng (trẻ lớn)

- Renin BT hoặc tăng => Có vai trò quan trọng nhưng không phải cơ chế chính

- Cytokine co mạch: NN chính gây THA

**V. LS**

**A. Phù**

- Là TC chính

- Thường xảy ra sau NT HH trên

- Vị trí:

+ Khởi đầu: mô liên kết lỏng lẻp (quanh 2 mắt, chi dưới)

+ Lan toàn thân, kể cả BB, TDMP, CQSD

+ Thể sang thương tối thiểu phù nhiều nhất

**B. Tiểu ít**

**C. TC khác**

**1) THA**

- Có THA (cùng với suy thận) khi có tổn thương TB nội bì (giống cơ chế VCT cấp)

- Thể:

+ Thường gặp ở thể FSGS

+ Nặng nhất ở thể VCT tăng sinh màng

+ Sang thương tối thiểu: 5-7% có THA

**2) Tiểu máu**

- Có tiểu máu khi tổn thương TB gian mao mạch

- Đại thể:

+ Sang thương tối thiểu: 3-7% có

+ VCT tăng sinh màng: thường có

- Vi thể:

+ Sang thương tối thiểu: 20-30% có (thường chỉ ở những ngày đầu)

+ FSGS thường có trong 66%

+ Bệnh cầu thận màng: 80% có

+ VCT tăng sinh màng: 80-100% có

**3) Phù nề thành ruột:** giảm khi điều trị tốt phù

- Chán ăn

- Kích thích

- Buồn nôn và nôn

- Đau bụng

- Tiêu chảy

**4) TC chung**

- Mệt mỏi

- Khó thở nếu phù nhiều

**VI. CLS**

**A. Chẩn đoán xác định**

**1) Nước tiểu**

- Đạm niệu 24h

- PCR

- TPTNT:

**2) Máu**

- Đạm máu

- Bilan lipid

- NN: HBsAg, ANA, C3, C4 (Bổ thể BT trừ VCT tăng sinh màng)

**B. XN giúp điều trị**

**1) CTM, Hct**

**2) Ion đồ: Ca2 toàn phần giảm do giảm albumin**

**3) CO2 máu**

**4) Acid uric máu**

**5) CN thận:**

- Giảm trong 5% sang thương tối thiểu do giảm V máu, trở về BT khi tiểu nhiều

- CN thận giảm nhiều kéo dài ở các thể khác

**C. CĐ sinh thiết thận**

**1) Trước điều trị:**

- Khởi bệnh < 6m

- HCTH không thuần tuý: kèm tiểu máu, THA, suy thận

- C3 giảm

**2) Sau điều trị:**

- Kháng corticoid

- Tái phát thường xuyên

**VII. Biến chứng**

**A. NT**

**1) Vị trí:**

- Da (Viêm mô TB): Streptococcus nhóm A, S.aureus

- VP

- VPMNKNP:

+ Tác nhân: phế cầu, Gr (-)

+ LS:

\* Đau bụng

\* Sốt

\* Phản ứng thành bụng

\* BC tăng

- NTT

**2) Cơ chế:**

- Mất Ig

- Giảm khả năng diệt khuẩn của BC hạt

- Mất yếu tố beta properdin

- Dùng UCMD

- Phù

**B. Tăng đông, tắc mạch**

- Do:

+ Giảm V máu

+ Bất thường hệ đông máu:

\* Tăng: yếu tố V, VII, VIII, X, Fibrinogen, vWF

\* Giảm: IX, XII, Antithrombin III

- Có thể huyết khối ĐM hoặc TM, thường là TM thận

**C. Rối loạn nước-điện giải**

- Giảm V máu

- Hạ Ca2+ máu:

+ Tự do (ion hoá): là thành phần nếu giảm gây TC

+ Kết hợp với protein: là thành phần giảm trong HCTH => Ca2+ toàn phần giảm

**D. SDD:** do tiểu đạm nhiều

**E. ADR của thuốc**

- Corticoid:

+ THA

+ Thay đổi hành vi

+ Tăng ICP lành tính do ngưng corticoid

- CNI: viêm ống thận mô kẽ

- Cyclophosphamide: vô sinh, K

**F. Khác**

- STC: ít gặp ở thể sang thương tối thiểu

- Viêm OTMK:

+ Thường ở thể FSGS, ít gặp ở thể sang thương tối thiểu

+ Thường có đường và acid amin trong nước tiểu

- Rối loạn HH

**VIII. Điều trị**

**A. CĐ NV**

- Xác định chẩn đoán HCTH

- Có biến chứng

**B. Các khái niệm**

**1) Giảm bệnh**

- Giảm bệnh hoàn toàn: tất cả về BT

- Giảm bệnh về nước tiểu: đạm niệu về BT (giấy thử ≤ vết HOẶC đạm niệu <1 g/m2/d trong 3d liên tiếp), Albumin và Lipid máu còn bất thường

**2) Nhạy corticoid:** đạt giảm bệnh sau 4w tấn công với Prednisone liều 2 mg/kg/d

**3) Kháng Corticoid:** không đạt lui bệnh hoàn toàn sau 8w tấn công với Prednisone (có thể thử lại bằng 3 liều MPS để thực sự đảm bảo nồng độ Corticoid trong máu trước khi kết luận kháng Corticoid)

**4) Tái phát:** sau khi đã giảm bệnh, đạm niệu ≥2+ hoặc >1 g/m2/d trong 3d liên tiếp

- Tái phát thường xuyên: ≥2 đợt tái phát/6m sau 1 đợt điều trị tấn công hoặc ≥4 đợt/12m bất kỳ

- Tái phát xa, không thường xuyên: không thoả tiêu chuẩn tái phát thường xuyên

**5) Lệ thuộc Corticoid:** ≥2 đợt tái phát trong lúc giảm liều HOẶC trong vòng 14d kể từ khi ngừng Prednisone

**6) Đề kháng Cyclosporine A:** không giảm bệnh sau 6m điều trị

**7) Ổn định:** không tái phát trong vòng 2-3y sau khi ngưng điều trị

**C. Các thuốc điều trị HCTH**

**1) Corticoid:** Prednisone

- ADR: HC Cushing, suy thượng thận

- Dùng 1 lần/ngày vào 8h sáng (hạn chế biến chứng suy thượng thận), sau ăn (tránh biến chứng viêm loét dạ dày)

**2) Thuốc khác**

**a) Levamisol:** khuyến cáo hàng đầu nhưng hiện không có

**b) Cyclophosphamide (Endoxan)**

- Liều: 2 mg/kg/d

- Tổng liều cho phép: <168 mg/kg/đợt điều trị

- ADR: vô sinh, sinh ung

- Ưu điểm: hiệu quả, rẻ

**c) Mycophenolate mofetil MMF (Cellcept)**

- Liều: 1200 mg/m2 chia 2 lần/d

- Tác dụng tương đương Cyclophosphamide

- ADR (ít gặp hơn): rối loạn dạ dày-ruột, giảm BC hạt

- Nhược điểm: chi phí cao, dùng kéo dài

**d) CNI:** Cyclosporine A, Tacrolimus

- Liều CsA: 4-6 mg/kg/d

- Ưu tiên cho kháng corticoid

- ADR: viêm ống thận mô kẽ => Cần GPB trước khi sử dụng

**D. Phác đồ:**

**1) HCTH lần đầu:** chỉ dùng Corticoid

**a) GĐ tấn công (4w đầu):** Prednisone 2 mg/kg/d (tối đa 60 mg/d) chia 2 sáng và trưa sau ăn

- Nếu sau 4w đạt lui bệnh hoàn toàn: Đáp ứng lần đầu => Chuyển sang GĐ cách nhật

- Nếu sau 4w không đạt lui bệnh hoàn toàn => Tấn công thêm 4w:

+ Nếu sau tổng 8w đạt lui bệnh hoàn toàn: Đáp ứng => Chuyển sang GĐ cách nhật

+ Nếu sau tổng 8w không đạt lui bệnh hoàn toàn: Kháng Corticoid => Sinh thiết thận

**b) GĐ cách nhật hoặc củng cố (8w hoặc 4w theo phác đồ mới):** Prednisone 1.5 mg/kg/cách ngày uống 1 lần buổi sáng sau ăn

**c) GĐ giảm liều (6w hoặc 4w theo phác đồ mới):** giảm liều Prednisone 0.5 mg/kg/cách ngày/q2w uống 1 lần buổi sáng sau ăn => Sau tổng 6w ngưng

**2) HCTH tái phát lần 1:** vẫn dùng Corticoid đơn thuần

**a) GĐ tấn công:** Predisone 2 mg/kg/d đến khi lui bệnh hoàn toàn

- Nếu đạt lui bệnh hoàn toàn trong vòng 2w: chờ đủ 2w rồi chuyển qua GĐ cách nhật

- Nếu đạt lui bệnh hoàn toàn sau 2-8w: chuyển qua GĐ cách nhật khi đủ 3d liên tiếp

- Nếu không đạt lui bệnh hoàn toàn sau 8w: Kháng Corticoid => Sinh thiết

**b) GĐ cách nhật hay củng cố (8w hoặc 4w theo phác đồ mới):** Prednisone 1.5 mg/kg/cách ngày

**c) GĐ giảm liều (6w hoặc 4w theo phác đồ mới):** giảm liều Prednisone 0.5 mg/kg/cách ngày/q2w => Sau tổng 6w ngưng

**3) HCTH tái phát từ lần 2 trở đi**

**a) Không thường xuyên:** điều trị như tái phát lần 1

**b) Thường xuyên/Lệ thuộc Corticoid:**

*- Lệ thuộc liều thấp (0.1-0.5 mg/kg/cách ngày)*

+ GĐ tấn công: làm lại từ đầu

+ GĐ cách nhật: như BT

+ GĐ giảm liều: dừng ở mức không gây tái phát trong vòng 6-12m (do gần liều sinh lý)

*- Lệ thuộc liều TB (>0.5 mg/kg/cách ngày)*

+ Nếu không có ADR của Corticoid:

\* GĐ tấn công: làm lại từ đầu

\* GĐ cách nhật: thêm Levamisole 2.5 mg/kg/cách ngày trong 4-12m

\* GĐ giảm liều: giảm liều Corticoid theo lộ trình

+ Nếu có ADR của Corticoid (HC Cushing, THA, đục T3, chậm PT) hoặc có YTNC (lùn, ĐTĐ, thường tái phát trong bệnh cảnh nặng)

\* GĐ tấn công: làm lại từ đầu

\* GĐ cách nhật: thêm Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d trong 8-12w HOẶC Cyclosporin 5 mg/kg/d trong 1y HOẶC Tacrolimus HOẶC MMF

\* GĐ giảm liều: giảm liều Corticoid theo lộ trình

*- Lệ thuộc liều cao (>1 mg/kg/cách ngày)*

\* GĐ tấn công: làm lại từ đầu

\* GĐ cách nhật: thêm Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d trong 8-12w

\* GĐ giảm liều: giảm liều Corticoid theo lộ trình

**4) HCTH kháng Corticoid**

a) Dùng thử MPS 1 g/1.73m2 da/cách ngày x 3 để đảm bảo nồng độ Corticoid trong cơ thể trước khi kết luận kháng

b) Điều trị phụ thuộc kết quả sinh thiết

- Sang thương tối thiểu, FSGS, VCT tăng sinh trung mô:

+ Cyclosporine 5 mg/kg/d HOẶC Cyclophosphamide 2.5 mg/kg/d trong 12w

+ Prednisone 1 mg/kg/d trong 1m => 1 mg/kg/cách ngày trong 5m

- Sang thương tối thiểu hoặc tăng sinh trung mô lan toả: Cyclophosphamide + Prednisone

**E. Điều trị biến chứng:**

**1) VPMNKNP:** Phế cầu, Gr (-) => Cefotaxime liều tối đa 200 mg/kg/d chia 4 cữ (TMC) ± Gentamycin 5 mg/kg/d (TB)

- Thời gian điều trị: 10ds

- Phòng ngừa: chủng ngừa phế cầu khi

+ Ngưng Corticoid được ≥ 6w HOẶC

+ Giảm liều Corticoid được <0.5 mg/kg/cách ngày

**2) Viêm mô TB:** Streptococcus nhóm A, S.aureus

- Oxacillin 150 mg/kg/d chia 3 (TMC) trong 14-21d

- Vancomycin 60 mg/kg/d chia 4 (pha với D5 tỉ lệ 5mg : 1ml) TTM trong 1h

**3) Shock giảm thể tích:** Truyền Albumin

- CĐ: phù nhiều, cản trở HH

- Giảm nguy cơ OAP bằng cách:

+ Truyền chậm trong 4h

+ Chích Lasix tại thời điểm 2h, 4h

**IX. Theo dõi**

**A. Đáp ứng điều trị**

- Phù

- Đạm niệu

**B. ADR Corticoid**

- HA

- ĐH

- Cân nặng, chiều cao

- Kiểu hình Cushing

- TC dạ dày, ruột

- Khám mắt

- Đo mật độ xương DEXA

**X. Tiên lượng phụ thuộc:** Đáp ứng Corticoid > GPB