ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHI VIÊM THẬN LUPUS KÈM HUYẾT KHỐI VI MẠCH TẠI THẬN, BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Lương Thị Mỹ Tín[1], Nguyễn Thị Vân Anh[1]
Bùi Trung Hiếu[1], Trần Nguyễn Minh Phúc[1]; Huỳnh Thị Vũ Quỳnh[1,2]
1. Khoa Thận -Nội tiết, Bệnh viện Nhi Đồng 2, TP. Hồ Chí Minh
2. Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: *Ở bệnh nhi viêm thận Lupus, huyết khối vi mạch (TMA) tại thận là một trong những tổn thương mạch máu có thể làm nặng thêm bệnh cảnh lâm sàng, trong đó có bệnh thận mạn giai đoạn cuối. Mục tiêu của nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhi viêm thận Lupus kèm huyết khối vi mạch tại thận tại Bệnh viện Nhi Đồng 2.* ***Phương pháp nghiên cứu:*** *Mô tả loạt ca.* ***Kết quả:*** *Trong 91 bệnh nhi viêm thận Lupus, 13 bệnh nhi có TMA tại thận (14,3%). Suy thận gặp ở 7 bệnh nhi trong nhóm TMA và 11 bệnh nhi trong nhóm không TMA (53,8% so với 14,1%, P = 0,003). Sau 6 tháng điều trị đầu tiên, có 3 bệnh nhân tử vong đều thuộc nhóm không TMA. Trong nhóm TMA, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần và không đáp ứng lần lượt là 53,8%; 30,7% và 15,5% so với nhóm không TMA còn sống là 89,3%; 8% và 2,7% (P = 0,004).* ***Kết luận:*** *Bệnh nhi viêm thận Lupus kèm TMA có tỷ lệ suy thận và kém đáp ứng sau 6 tháng điều trị cao hơn so với nhóm không kèm TMA.*

Từ khóa: *Huyết khối vi mạch, viêm thận Lupus*

ABSTRACT

THE CHARACTERISTICS OF LUPUS NEPHRITIS WITH RENAL THROMBOTIC MICROANGIOPATHY IN CHILDREN'S HOSPITAL 2

Background: Renal thrombotic microangiopathy is one of vascular lesions that may exacerbate clinical manifestations, including end stage renal disease, for children with lupus nephritis. The aim of our study was to describe clinical, paraclinical features and the results of treatment for chilren with lupus nephritis with renal thrombotic microangiopathy in Children's hospital 2.

Methods: A case series study

Results: There were 13 patients who had renal TMA among 91 children diagnosed with lupus nephritis. Kidney failure was seen in 7 TMA patients and 11 non-TMA patients (53.8% vs 14.1%; P=0.003). After 6 months of initial treatment, the proportion of complete response, partial response and no kidney response were 53.8%; 30,7% and 15.5% for TMA group compared with 89.3%; 8% and 2.7% for non-TMA group (P = 0.004).

Conclusions: Patients with lupus nephritis with TMA had higher rates of kidney failure and poorer response after 6 months of initial treatment compared to the group without TMA.

Keywords: Thrombotic microangiopathy, lupus nephritis.

Nhận bài: 20-9-2022; Chấp nhận: 15-10-2022
Người chịu trách nhiệm chính: Lương Thị Mỹ Tín
Địa chỉ: ĐT: 0989278350; Email: luongthimytin@gmail.com

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống là bệnh viêm tự miễn mạn tính, trong đó khoảng 10 - 20% trường hợp khởi phát ở trẻ em [3]. Bệnh có thể gây tổn thương đến nhiều hệ cơ quan của cơ thể, trong đó viêm thận Lupus chiếm 40% [3]. Ngoài cầu thận, tổn thương mạch máu là một trong những yếu tố góp phần tiên lượng xấu đến chức năng thận, trong đó có huyết khối vi mạch (TMA). Đây là một trong những tổn thương lớp nội mô mạch máu được ghi nhận ở 1 - 4% bệnh nhân viêm thận lupus [10]. Đặc điểm và ảnh hưởng của TMA ở bệnh nhân viêm thận Lupus được nghiên cứu nhiều trên thế giới trong thời gian gần đây nhưng đa phần ở người lớn [2], [6], [9] mà chưa tìm thấy các nghiên cứu tương tự ở bệnh nhi tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm: Mô tả đặc điểm của bệnh nhi viêm thận Lupus có kèm TMA tại thận và kết quả điều trị trên thận sau giai đoạn điều trị tấn công.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhi dưới 16 tuổi, viêm thận Lupus đang theo dõi nội trú và ngoại trú tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 đến tháng 8/2022.

Tiêu chuẩn nhận vào

- Chẩn đoán xác định Lupus (thỏa 1 trong 3 tiêu chuẩn ACR 1997 hoặc SLICC 2012 hoặc EULAR/ACR 2019).

- Kết quả giải phẫu bệnh thận xác định chẩn đoán viêm thận Lupus, có hoặc không có hình ảnh vi huyết khối trong các tiểu động mạch thận hoặc mao mạch.

Tiêu chuẩn loại ra: Ngưng tái khám trước 6 tháng hoặc chưa đủ 6 tháng điều trị tính từ khi được chẩn đoán viêm thận Lupus lần đầu (trừ trường hợp tử vong).

Cách tiến hành

Tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nhận mẫu được ghi nhận các đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, giải phẫu bệnh thận, điều trị và đáp ứng điều trị. Số liệu được nhập bằng phần mềm Excel 2013 và xử lý bằng phần mềm R i386 3.5.0.

3. KẾT QUẢ

Có 91 bệnh nhi viêm thận Lupus thỏa tiêu chuẩn vào nghiên cứu, trong đó có 13 kèm TMA (14,3%) và 78 không kèm TMA (85,7%). Tỷ số nam/nữ không có sự khác biệt giữa nhóm TMA và không TMA (1/12 với 14/64).

Bảng 1. Đặc điểm tuổi và thời gian bệnh

Đặc điểm	TMA Trung vị (khoảng tứ phân vị)	Không TMA Trung vị (khoảng tứ phân vị)	P*
Tuổi hiện tại	15 (12; 15)	14 (12; 15)	0,57
Thời gian bệnh	10,93 (8,67; 17,03)	35,22 (17,18; 50,96)	0,001
Tuổi khởi bệnh	12,44 (10,44; 14,52)	10,71 (9,04; 12,48)	0,01

** t.test*

Một trường hợp nhóm TMA biến chứng thận khởi phát sau chẩn đoán lupus 6 tháng, còn lại đều được chẩn đoán ngay khi khởi phát Lupus. Phần lớn nhóm không TMA biến chứng thận ngay khi khởi bệnh lupus, còn lại 8 trường hợp khởi phát sau chẩn đoán bệnh Lupus từ 1 đến 41 tháng.

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương cơ quan ngoài thận tại thời điểm chẩn đoán viêm thận Lupus

Đặc điểm	TMA (n=13)	Không TMA (n=78)	P*
Huyết học			
Giảm bạch cầu (n %)	3 (23,1)	18 (23,1)	1
Thiếu máu (n %)	13 (100)	45 (57,7)	0,003
Giảm tiểu cầu (n %)	4 (30,8)	32 (41)	1
Thiếu máu + giảm tiểu cầu (n %)	4 (30,8)	29 (37,2)	1
Tổng phân tích nước tiểu ban đầu			
Tiểu đạm (n %)	2 (15,4)	18 (23,1)	0,72
Tiểu máu (n%)	11 (84,6)	60 (76,9)	0,72
Tiểu đạm + tiểu máu (n%)	11 (84,6)	60 (76,9)	0,72
Tiểu đạm ngưỡng thận hư (n %)	10 (76,9)	42 (53,8)	0,14
Suy thận (n %)	7 (53,8)	11 (14,1)	0,003
Tăng huyết áp (n%)	11 (84,6)	47 (60,2)	$3x10^{-5}$

** fisher.test*

Về miễn dịch học, hai nhóm bệnh nhi viêm thận Lupus có TMA và không TMA không có sự khác biệt về xét nghiệm Coombs, bổ thể và kháng thể kháng phospholipid.

Bảng 3. Đặc điểm về hoạt tính miễn dịch

Đặc điểm		TMA (n=13)	Không TMA (n=78)	P**
Coombs	Cả hai âm	5	28	1
	Một hoặc cả hai dương	8	50	
Kháng thể kháng phospholipid	Âm tính	9	64	0,3
	Dương tính*	4	14	
Bổ thể	Không giảm	1	3	0,2
	Một hoặc cả hai giảm	12	75	

**Một trong ba loại anticardiolipin, Lupus anticoagulant hoặc β2-glycoprotein-I dương tính.*

*** fisher.test*

Về đặc điểm giải phẫu bệnh, trong khi tăng sinh tế bào và chỉ số mạn tính ở nhóm TMA đều cao hơn thì chỉ số hoạt động lại không khác biệt giữa hai nhóm.

Bảng 4. Đặc điểm giải phẫu bệnh thận

Đặc điểm	TMA (n=13)	Không TMA (n=78)	Tổng (n=91)
Nhóm II (n %)	0 (0)	4 (5,1)	4 (4,4)
Nhóm III (n %)	2 (15,4)	31 (39,7)	33 (36,2)
Nhóm IV (n %)	9 (69,2)	29 (37,2)	38 (41,7)
Nhóm III/V (n %)	0 (0)	4 (5,1)	4 (4,4)
Nhóm IV/V (n %)	2 (15,4)	7 (9)	9 (9,9)
Nhóm V (n %)	0 (0)	3 (3,8)	3 (3,3)
Chỉ số hoạt động (trung bình ± độ lệch chuẩn)	16,8 ± 1,9	15,7 ± 3,5	P*= 0,13
Chỉ số mạn tính (trung bình ± độ lệch chuẩn)	3,8 ± 1,6	1,2 ± 1,5	P= $2,1x10^{-7}$
Xơ hóa (%)	0,1	0,3	P= 0,11

Tăng sinh gian mao mạch (%)	91,8	83,6	P= 0,01
Tăng sinh trong mao mạch (%)	63,8	45,2	P= 0,006
Xâm nhập bạch cầu (%)	88,4	78,2	P= 0,04
Vỡ nhân (%)	58,6	46,1	P= 0,01
Wire - loop (%)	53,7	42,3	P= 0,01
Hoại tử fibrin (%)	27,7	5,7	P= $1,3x10^{-5}$
Lắng đọng hyaline (%)	54,1	42,8	P= 0,01
Xơ hyaline (%)	16	7,8	P= 0,003
Màng đáy (%)			
Hyaline thrombin (%)	28,1	1,2	P= $7,4x10^{-22}$
Liềm tế bào (%)	5,4	7,2	P= 0,34
Teo ống thận + xơ hóa mô kẽ (%)	22,9	16	P= $1,1x10^{-5}$

**t-test*

Ngoài điều trị nền tảng là hydroxycloroquin được dùng cho tất cả bệnh nhi, thì methyprednisolone và cyclophosphamide dạng tĩnh mạch được dùng nhiều ở nhóm TMA hơn.

Bảng 5. Đặc điểm điều trị cho bệnh nhi viêm thận Lupus

Điều trị	TMA n=13	Không TMA n=78	P*
HCQ	13 (100)	78 (100)	1
Methylprednisolone			0,03
0 liều (n %)	0 (0)	4 (5,1%)	
1 liều (n %)	0 (0)	12 (15,4)	
2 liều (n %)	0 (0)	7 (9)	
3 liều (n %)	2 (15,4)	17 (21,8)	
4 liều (n %)	0 (0)	11 (14,1)	
5 liều (n %)	2 (15,4)	1 (1,3)	
6 liều (n %)	9 (69,2)	26 (33,3)	
Cyclophosphamide tĩnh mạch (n %)	5 (38,5)	9 (11,5)	0,01
Mycophenolate mofetil (n (%)	10 (77)	70 (89,7)	1
Cyclosporin (n %)	0 (0)	10 (12,8)	0,34
Thay huyết tương (n %)	5 (38,5)	6 (7,7)	0,008
IVIG (n %)	0 (0)	4 (5,1)	1
Chạy thận nhân tạo (n %)	5 (38,5)	4 (5,1)	0,002
Kháng đông (n %)	7 (53,8)	3 (3,8)	$2x10^{-5}$

**fisher.test*

Sau mỗi 3 tháng và 6 tháng điều trị tấn công, tỷ lệ bệnh nhi đáp ứng ở nhóm không TMA cao hơn so với nhóm TMA (P=0,009 và P=0,005). Trong nhóm TMA, tỷ lệ bệnh nhi đáp ứng sau 3 tháng và 6 tháng không có sự khác biệt (P=0,4). Trong nhóm không TMA, tỷ lệ bệnh nhi đáp ứng sau 6 tháng cao hơn so với 3 tháng (P=0,004).

Bảng 6. Bảng đánh giá đáp ứng trên thận sau 3 tháng và 6 tháng tấn công

Đáp ứng điều trị	Sau 3 tháng		Sau 6 tháng	
	TMA n (%)	Không TMA n (%)	TMA n (%)	Không TMA n (%)
Đáp ứng hoàn toàn	4 (30,8)	53 (68)	7 (53,8)	67 (89,3)
Đáp ứng một phần	4 (30,8)	17 (21,8)	4 (30,7)	6 (8)
Không đáp ứng	5 (38,4)	8 (10,2)	2 (15,5)	2 (2,7)
Tổng	13 (100)	78 (100)	13 (100)	75 (100)

4. BÀN LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhi viêm thận Lupus có kèm TMA tại thận là 14,3%, cao hơn so với các nghiên cứu khác (4%) nhưng gần bằng các thống kê trên người lớn (0,5% đến 10%, có nghiên cứu đến 24,3%) [1], [8]. Điều này có thể do chúng tôi xếp nhóm TMA chỉ dựa trên giải phẫu bệnh mà không bắt buộc kèm theo thiếu máu hay giảm tiểu cầu. Tuổi khởi bệnh của nhóm TMA sớm hơn nhưng thời gian theo dõi bệnh lại ngắn hơn trong khi tuổi hiện tại không có sự khác biệt. Điều đó đặt ra giả thuyết có thể nhóm TMA có thời gian sống ngắn hơn nên không tiếp tục theo dõi tái khám và do đó không được đưa vào mẫu nghiên cứu lần này.

Tỷ lệ bệnh nhi có tăng huyết áp, suy thận và thiếu máu cao hơn ở nhóm TMA so với nhóm TMA, tương tự các nghiên cứu khác [3], [5]. Trong khi đó, mặc dù tỷ lệ tiểu đạm ngưỡng thận hư ở nhóm TMA cao hơn nhưng không có sự khác biệt với nhóm TMA. Tương tự giảm tiểu cầu và tiểu máu cũng không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không ghi nhận sự khác biệt về thay đổi Coombs, bổ thể và kháng thể kháng phospholipid, như trong các nghiên cứu khác [8]. Riêng đối với bổ thể, sự không tương đồng này có thể nhờ vào việc đi sâu hơn các thành phần dưới lớp bổ thể mà chưa thể được tiến hành trong nghiên cứu của chúng tôi lần này.

Về mặt giải phẫu bệnh thận, tuy không có sự khác biệt về số cầu thận bị xơ hóa và số liềm tế bào trung bình giữa nhóm TMA và không TMA, nhưng tỷ lệ tăng sinh gian mao mạch, tăng sinh trong mao mạch, xâm nhập bạch cầu, vỡ nhân, wire-loop, hoại tử fibrin, lắng đọng hyaline, xơ hyaline và hyaline thrombin trung bình ở nhóm TMA đều cao hơn so với nhóm không TMA, tương tự như các nghiên cứu khác [8]. Mặc dù vậy, so với nhóm không TMA, nhóm TMA có chỉ số mạn tính trung bình cao hơn nhưng không có sự khác biệt về chỉ số hoạt động trung bình. Điều này có thể sai số từ cỡ mẫu còn nhỏ.

Tỷ lệ bệnh nhi được điều trị bằng truyền methylprednisolone và cyclophosphamide, cũng như chạy thận nhân tạo, thay huyết tương và dùng khác đông nhiều hơn ở nhóm TMA nhưng kết quả điều trị kém hơn so với nhóm không TMA ở cả hai thời điểm 3 tháng và 6 tháng tấn công. Điều này tương tự như kết quả ghi nhận trong các nghiên cứu khác, mặc dù có những nghiên cứu đánh giá vào thời điểm xa hơn sau điều trị so với nghiên cứu của chúng tôi [4]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong và đáp ứng hoàn toàn chung trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu trước đây trên cùng dân số [7].

5. KẾT LUẬN

Bệnh nhi viêm thận Lupus kèm theo TMA tại thận có tỷ lệ suy thận, tăng huyết áp, thiếu máu và chỉ số mạn tính trung bình cao hơn so với nhóm không TMA. Mặc dù được điều trị với nhiều thuốc và phương tiện hỗ trợ khác nhưng đáp ứng trong 6 tháng điều trị tấn công cũng kém hơn ở nhóm TMA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Brocklebank V, Wood KM, and Kavanagh D (2018), "Thrombotic Microangiopathy and the Kidney", Clin J Am Soc Nephrol, 13(2), pp. 300 - 317.

2. Chen X, Chen W, Wang G, et al. (2021), "Clinical Characteristics and Prognosis of Renal Thrombotic Microangiopathy in Lupus Nephritis", Iran J Kidney Dis, 15 (3), pp.169-176.

3. Deborah ML (2020), "Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Clinical manifestations and diagnosis", from https://www.uptodate.com, accessed 13/1/2022.

4. International Society of Nephrology (2021), "Chapter 10: Lupus nephritis", KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases, Elsevier, pp. S207-230.

5. James NG and Carla N (2021), "Diagnostic approach to suspected TTP, HUS, or other thrombotic microangiopathy (TMA)", from https://www.uptodate.com, accessed 13/1/2022.

6. Li C, Chan G, Wen YB, et al. (2019), "Clinical Outcomes and Clinico-pathological Correlations in Lupus Nephritis with Kidney Biopsy Showing Thrombotic Microangiopathy", J Rheumatol, 46 (11), pp.1478-1484.

7. Nguyễn Huỳnh Trọng Thi, Trần Thị Mộng Hiệp và Hoàng Thị Diễm Thúy (2010), "Kết quả điều trị viêm thận Lupus tại Bệnh viện Nhi Đồng 2", Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, tập 14 (4), tr.61-65.

8. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. (2013), "The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis", Arthritis Res Ther, 15 (1), p. R12.

9. Song D, Wu LH, Wang FM, et al. (2013), "The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis", Arthritis Res Ther, 15 (1), p. R12.

10. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, et al. (2020), "A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus - associated thrombotic microangiopathy", BMC Nephrol, 21 (1), p. 245.