

ĐẶC ĐIỂM VIÊM CẦU THẬN MÀNG DO LUPUS TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG I

Trần Hữu Minh Quân*, Phạm Nam Phương*, Huỳnh Thoại Loan*

* Khoa Thận, Bệnh viện Nhi Đồng 1

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị của bệnh nhi chẩn đoán viêm cầu thận màng do lupus ở khoa Thận, Bệnh viện Nhi Đồng I từ tháng 01-1-2012 đến 31-12-2014.

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả hàng loạt ca.

Kết quả: 8 trường hợp được chẩn đoán viêm cầu thận màng đơn thuần do lupus tại Bệnh viện Nhi Đồng 1. Tuổi trung bình $10,5 \pm 3,4$ tuổi. Tất cả bệnh nhân là nữ. Lâm sàng thường gặp hồng ban cánh bướm (75%), nhạy cảm ánh sáng (75%), viêm khớp (62,5%). 37,5% bệnh nhi tiểu đạm ngưỡng thận hư. Phần lớn bệnh nhân có albumin máu bình thường ($2,749 \pm 0,87$ g/dl), cholesterol máu cao ($7,75 \pm 1,4$ mmol/l), 62,5% bổ thể trong giới hạn bình thường, 42,86% ANA dương tính và 50% anti-dsDNA dương tính. 75% (6/8 trường hợp) được điều trị với mycophenolate mofetil đạt lui bệnh 83,3% (5/6 trường hợp) sau 3 tháng, 100% (5/5 trường hợp) sau 6 tháng và 100% (3/3 trường hợp) sau 12 tháng. 25% (2/8 trường hợp) còn lại được điều trị prednisone đơn thuần đạt lui bệnh hoàn toàn 100% sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

Kết luận: Mặc dù số lượng bệnh nhi còn ít, mycophenolate mofetil phối hợp với steroid tỏ ra có hiệu quả trong điều trị viêm cầu thận màng do lupus.

Từ khóa: Lupus ban đỏ hệ thống, viêm cầu thận, bệnh cầu thận màng, mycophenolate mofetil

ABSTRACT

THE CHARACTERISTICS OF MEMBRANOUS LUPUS NEPHRITIS AT CHILDREN'S HOSPITAL 1

Objective: To describe the epidemiology, clinical, laboratory manifestations and treatment response of membranous lupus nephritis at Department of Nephrology in Children's hospital 1 from January, 2012 to December, 2014.

Study design: Retrospective, case series and descriptive study.

Results: From January 2011 to December 2013, there were 8 patients diagnosed pure membranous lupus nephritis collected at Children's Hospital 1. The mean age was 10.5 ± 3.4 SD years. All patients were girls. The most common clinical manifestations were malar rash, photo sensitivity, arthritis with the percentage of 75%, 75%, 62.5%, respectively. The renal biopsy indication was significant proteinuria, 3/8 patients in nephrotic syndrome range proteinuria. Albuminemia was in normal range (2.749 ± 0.87 g/dl) in almost cases whereas hypercholesterolemia was noticed in 100% patients. The immunology markers for SLE diagnosis were just positive in nearly a half with 42.68% and 50% for ANA and anti-dsDNA, respectively. More than a third of patients had serum complements depletion. All patient showed good response to the combination treatment of mycophenolate mofetil and prednisone (6 patients) or prednisone alone (2 patients) after 12 months. **Conclusions:** These promising results suggest that mycophenolate mofetil combination with prednisone seemed to be effective and warrant further study in the management of pure membranous lupus nephritis.

Key words: Systemic lupus erythematosus, glomerulonephritis, membranous nephropathy, mycophenolate mofetil.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm cầu thận màng đơn thuần do lupus (nhóm V theo phân loại của WHO 1964 và ISN/RPS 2003) là tổn thương thận tương đối hiếm gặp, chiếm khoảng 8-20% các ca sinh thiết thận lần đầu trong viêm thận lupus ở trẻ em[22]. Do thiếu các nghiên cứu thử nghiệm đối chứng, hướng dẫn điều trị trên nhóm viêm cầu thận màng do lupus ở trẻ em vẫn còn nhiều tranh cãi và chủ yếu được ngoại suy từ dân số người lớn và từ các nghiên cứu trên nhóm viêm cầu thận màng vô căn.

Tại Việt Nam, cho đến thời điểm hiện tại chưa có công trình nghiên cứu nào về lupus V ở trẻ em. Ở Bệnh viện Nhi Đồng I, do bệnh ít gặp nên cũng chưa có phác đồ điều trị cụ thể cho nhóm này. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị của bệnh nhi viêm cầu thận màng do lupus trong thời gian 3 năm từ 2012 đến 2014. Qua đó, chúng tôi muốn góp phần nhận xét và mong muốn xây dựng hoàn chỉnh hơn phác đồ điều trị lupus hiện tại.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu tổng quát

Mô tả các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị của bệnh nhi viêm cầu thận màng do lupus trong thời gian 3 năm từ 2012 đến 2014.

Mục tiêu chuyên biệt

1. Xác định tỷ lệ phân bố bệnh theo tuổi, giới
2. Xác định tỷ lệ các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhi viêm cầu thận màng do lupus.
3. Xác định đáp ứng điều trị ở thời điểm 3 tháng và 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị của bệnh nhi viêm cầu thận màng do lupus.

3. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả dọc hàng loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chí chọn bệnh

Tất cả bệnh nhi nhập khoa Thận, Bệnh viện Nhi Đồng I thỏa các tiêu chuẩn chọn mẫu sau:

1. Chẩn đoán lupus phù hợp tiêu chuẩn của Hiệp hội Thấp học Hoa Kỳ (ACR) 1982 (cập nhật

năm 1997)[16], khi có ít nhất 4 trong 11 tiêu chuẩn sau: hồng ban cánh bướm ở mặt, hồng ban dạng đĩa, nhạy cảm ánh sáng, loét họng, viêm khớp, viêm màng thanh dịch, tổn thương thận, rối loạn thần kinh, rối loạn huyết học, rối loạn miễn dịch, kháng thể kháng nhân.

2. Giải phẫu bệnh mô sinh thiết thận lần đầu trước khi điều trị thuộc nhóm V theo Hiệp hội Thận quốc tế ISN/RPS 2003[31]: kính hiển vi quang học và miễn dịch huỳnh quang hoặc kính hiển vi điện tử có nhiều lắng đọng phức hợp miễn dịch dưới biểu mô từng phần hoặc toàn phần hoặc di chứng hình thái có hoặc không có thay đổi trung mô. Có thể xảy ra kết hợp với nhóm III hoặc nhóm IV. Có thể thấy xơ hóa tiến triển.

Tiêu chí loại ra

- Giải phẫu bệnh mô sinh thiết thận trước khi điều trị thuộc nhóm V kèm thêm nhóm III hoặc IV.
- Giải phẫu bệnh mô sinh thiết thận chuyển dạng thành nhóm V sau khi dùng thuốc ức chế miễn dịch (Mycophenolate mofetil, cyclophosphamide,...).

Cỡ mẫu

Tất cả những bệnh nhi thỏa tiêu chí chọn mẫu đều được đưa vào lô nghiên cứu.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Phương pháp thu thập số liệu

Giải phẫu bệnh thận: Phân loại tổn thương giải phẫu bệnh theo Hiệp hội Thận quốc tế ISN/RPS 2003. Mẫu sinh thiết được nhuộm periodic acid-Schiff, trichrome, bạc, nhuộm hematoxylin và eosin, miễn dịch huỳnh quang với các thành phần IgA, IgG, IgM, C3, C1q.

Sau khi có kết quả giải phẫu bệnh, bệnh nhân sẽ được điều trị theo phác đồ tấn công bằng mycophenolate mofetil (MMF) như sau: Methylprednisolone 1g/1,73m² da/liều (tối đa 1g) truyền tĩnh mạch trong 1 giờ/ ngày × 3 ngày liên tiếp sau đó dùng MMF 1,2 g/m²/ngày chia 2 lần uống.

Ở thời điểm 3 tháng, 6 tháng sau sinh thiết bệnh nhân sẽ được đánh giá đáp ứng điều trị: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và chưa đáp ứng dựa vào những tiêu chuẩn sau[30]:

- Lui bệnh hay đáp ứng hoàn toàn khi bệnh nhân đạt được tất cả 3 tiêu chuẩn sau:
 - + Cận lắng nước tiểu không hoạt tính: ≤ 5 hồng cầu /quang trường cao độ và không có trụ tế bào hoặc ≤ 1+ qua tổng phân tích nước tiểu.

+ Creatinin máu $\leq 1,4$ mg/dl ($124 \mu\text{mol/l}$) hoặc creatinin máu và thanh thải creatinin không quá 15% giá trị bình thường.

+ Protein niệu $< 0,3$ g/24 giờ (< 100 mg/m² da/ngày) hoặc ≤ 1 + qua tổng phân tích nước tiểu.

- Lui bệnh một phần khi bệnh nhân đạt được tất cả 3 tiêu chuẩn sau:

+ Creatinine máu ổn định hoặc cải thiện

+ Giảm tiểu đạm:

+ Nếu khởi đầu tiểu đạm ngưỡng thận hư thì lượng đạm niệu giảm $> 50\%$ và < 50 mg/kg/ngày.

• Nếu khởi đầu đạm niệu $<$ ngưỡng thận hư thì lượng đạm niệu giảm $< 50\%$ so với ban đầu nhưng > 100 mg/m² da/ngày.

• Cận lắng nước tiểu có cải thiện so với ban đầu. Những bệnh nhân này có thể có tiểu đạm, tiểu máu hoặc cả hai.

- Chưa đáp ứng: khi có một trong các tiêu chuẩn sau.

+ Creatinine máu tăng dần đã loại trừ những nguyên nhân khác (nhiễm trùng huyết, sử dụng những thuốc độc thận, thuyên tắc tĩnh mạch thận).

+ Gia tăng tiểu đạm hoặc giảm tiểu đạm nhưng không đủ tiêu chuẩn đáp ứng một phần hoặc tồn tại trụ trong nước tiểu.

Xử lý số liệu:

Toàn bộ dữ liệu được lưu trữ và xử lý bằng phần mềm IBM SPSS Statistics 22.0.

4. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong ba năm từ tháng 1-2012 đến tháng 12-2014, tại khoa Thận Bệnh viện Nhi Đồng I, chúng tôi ghi nhận có 8 trường hợp viêm cầu thận màng đơn thuần do lupus (nhóm V theo phân loại của WHO 1964 và ISN/RPS 2003) thỏa tiêu chí đưa vào nghiên cứu trên tổng số 147 bệnh nhân lupus có chỉ định sinh thiết thận, chiếm tỷ lệ 5,4 %. Tất cả bệnh nhân đều được theo dõi đáp ứng điều trị sau sinh thiết đủ 3 tháng. 6 tháng sau sinh thiết có 1 trường hợp quá tuổi trẻ em nên phải chuyển bệnh viện người lớn. Đến 12 tháng chúng tôi đánh giá đáp ứng được 5 bệnh nhân, có thêm 1 bệnh nhi về địa phương điều trị và 1 bệnh nhi chưa đủ 12 tháng, không có trường hợp tử vong.

4.1. Đặc điểm dịch tễ

Tuổi trung bình đến thời điểm chẩn đoán lupus

trong nghiên cứu của chúng tôi là $10,5 \pm 3,4$ tuổi, nhỏ nhất 3 tuổi, lớn nhất 14 tuổi với tất cả đều là nữ. Tất cả bệnh nhân đều cư trú ở tỉnh.

4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đa số bệnh nhi được chẩn đoán sau $3,8 \pm 1$ tháng. Biểu hiện lâm sàng nhiều nhất là biểu hiện da niêm (75%, gồm hồng ban cánh bướm, nhạy cảm ánh sáng), khớp (62,5%) và thận (37,5%, phù). Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 75% đạt trên 4 tiêu chuẩn theo Hiệp hội thấp học Hoa Kỳ (ACR). Chúng tôi ghi nhận trong nghiên cứu nồng độ bổ thể bình thường chiếm 62,5% (5/8 trường hợp) và tỷ lệ anti-dsDNA dương tính chỉ chiếm 50% (3/6 trường hợp), ANA dương tính chỉ 42,86% (3/7 trường hợp). Trong nghiên cứu của chúng tôi tiểu đạm ngưỡng thận hư chỉ chiếm có 37,5% (3/8 trường hợp) và 100% (6/6 trường hợp) đều có tăng nồng độ cholesterol toàn phần trong máu.

4.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Với số lượng cầu thận trung bình là $23,3 \pm 11,5$ cầu thận (tối thiểu 14 cầu thận và tối đa 41 cầu thận) chúng tôi ghi nhận 100% trường hợp có màng đáy cầu thận dày, có viền đôi, có gai, có lỗ, lắng đọng nhiều loại kháng thể dưới miễn dịch huỳnh quang với IgG và C1q dương tính mạnh. Chỉ số hoạt động và mạn tính trong nghiên cứu của chúng tôi là lần lượt là $6,43 \pm 1,6$ và $1,86 \pm 0,38$.

4.4. Điều trị và đáp ứng

Trong nghiên cứu này, 75% (6/8 trường hợp) được phối hợp điều trị với MMF và 25% (2/8 trường hợp) còn lại được điều trị prednisone đơn thuần. Trong nhóm điều trị với MMF có 4 bệnh nhi được truyền tĩnh mạch 3 liều methylprednisolone. Liều MMF trung bình $1030 \pm 231,65$ mg/m²/ngày.

Kết quả điều trị như sau: Nhóm dùng MMF đạt lui bệnh 83,3% (5/6 trường hợp) sau 3 tháng, 100% (5/5 trường hợp) sau 6 tháng và 100% (3/3 trường hợp) sau 12 tháng (do có 1 bệnh nhi đạt lui bệnh một phần sau 3 tháng được chuyển bệnh viện người lớn do quá tuổi nhi đồng, đến 12 tháng có 2 bệnh nhân đạt lui bệnh hoàn toàn lúc 6 tháng nhưng chưa đủ thời gian). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp sau sinh thiết thận do đạm niệu có xu hướng cải thiện khi dùng prednisone nên được tiếp tục điều trị như cũ, không phối hợp thuốc ức chế miễn dịch thứ hai. Nhóm này đạt lui bệnh hoàn toàn 100% sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

Bảng 1. Đáp ứng điều trị với MMF

Số ca	Đáp ứng điều trị với MMF sau 3 tháng	Đáp ứng điều trị với MMF sau 6 tháng	Đáp ứng điều trị với MMF sau 12 tháng
chưa đáp ứng	1	0	0
không theo dõi được	0	1	3
lui bệnh hoàn toàn	1	4	3
lui bệnh một phần	4	1	0
Tổng	6	5	3

5. BÀN LUẬN

5.1. Đặc điểm dịch tễ

Tuổi trung bình đến thời điểm chẩn đoán lupus trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Dung [12] tại khoa Thận, Bệnh viện Nhi Đồng I là trung bình $12 \pm 2,5$ tuổi, Hoàng Thị Diễm Thúy [29] tại Bệnh viện Nhi Đồng II là $12,6 \pm 2,03$ và Dương Minh Điền tại hai Bệnh viện Nhi Đồng là $12,86 \pm 2,2$ tuổi [10], cũng như nghiên cứu của các tác giả ngoài nước. Y văn cũng ghi nhận lupus ở trẻ em hầu hết được chẩn đoán trong độ tuổi từ 12 tuổi đến 14 tuổi và rất hiếm khi trước 5 tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp khởi phát lupus từ 3 tuổi. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy khởi bệnh sớm hơn không phải là yếu tố tiên lượng chức năng thận xấu [5]. Thực tế chúng tôi cũng ghi nhận đáp ứng điều trị của bệnh nhi này tốt, đạt lui bệnh hoàn toàn sau 3 tháng và 6 tháng.

Tất cả bệnh nhi trong nghiên cứu này là nữ, khác với nghiên cứu của Trần Hữu Minh Quân [27], Nguyễn Thị Ngọc Dung [12] và nhiều nghiên cứu khác [18] với tỷ lệ nam: nữ khoảng từ 1:4 đến 1:5. Có lẽ do cỡ mẫu của chúng tôi khá ít, nhưng cũng cho thấy lupus thường gặp ở bé gái nhiều hơn bé trai. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy trong viêm thận do lupus, giới nam có tiên lượng xấu hơn và tỷ lệ sống còn thấp hơn so với nữ [25]. Nghiên cứu của chúng tôi là viêm cầu thận màng do lupus nên tiên lượng tốt hơn nhóm viêm cầu thận tăng sinh, do đó có lẽ cũng ít gặp ở bé trai hơn.

Do cỡ mẫu chúng tôi nhỏ nên tất cả bệnh nhân đều cư trú ở tỉnh, phản ánh xu hướng tương tự so

với nghiên cứu về lupus ở Bệnh viện Nhi Đồng I (72,2%) [27] và II (79%) [29].

5.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận đa số bệnh nhi được chẩn đoán sau $3,8 \pm 1$ tháng, lâu hơn so với nghiên cứu về viêm cầu thận tăng sinh do lupus của Trần Hữu Minh Quân (30 ngày) [27], Nguyễn Thị Ngọc Dung ($11,1 \pm 16,4$ tuần) [12], Hoàng Thị Diễm Thúy ($25,3 \pm 10$ ngày) [29]. Theo chúng tôi do đối tượng nghiên cứu của các tác giả trên có diễn tiến nhanh hơn và tiên lượng xấu hơn nên biểu hiện triệu chứng sớm hơn.

Về biểu hiện lâm sàng trong nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận không có khác biệt nhiều so với các nghiên cứu về viêm cầu thận tăng sinh do lupus cũng như trong y văn [27]. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào cao huyết áp, khác với các nghiên cứu ở nhóm viêm cầu thận tăng sinh, tỷ lệ cao huyết áp khá thường gặp (Trần Hữu Minh Quân: 38,9% [27], Nguyễn Thị Ngọc Dung: 34,7% [12]). Điều này có thể do viêm cầu thận màng có diễn tiến ít cấp tính và nặng nề hơn. Y văn cũng ghi nhận tăng huyết áp là biểu hiện không thường gặp trong nhóm viêm cầu thận màng đơn thuần do lupus, tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi [4].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 75% đạt trên 4 tiêu chuẩn theo Hiệp hội Thấp học Hoa Kỳ (ACR), tương tự nghiên cứu ở nhóm viêm cầu thận tăng sinh (Trần Hữu Minh Quân, 69,4% [27]) hơi thấp hơn so với y văn (90-95%). Kết quả này cho thấy viêm cầu thận màng hay tăng sinh do lupus thì đều biểu hiện đủ theo tiêu chuẩn ACR. Các tiêu chuẩn ACR thường gặp nhất là hồng ban

cánh bướm (75%), nhạy cảm ánh sáng (75%), tổn thương huyết học (75%), viêm khớp (62,5%), phù (37,5%), loét họng (37,5%). Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu trên viêm cầu thận tăng sinh do lupus của Trần Hữu Minh Quân [27], Dương Minh Điền [9].

Kết quả nghiên cứu về nồng độ bổ thể, anti-dsDNA và ANA phù hợp với nghiên cứu của Mok và cộng sự [21]. Y văn cũng ghi nhận bổ thể và anti-dsDNA thường bình thường trong viêm cầu thận màng do lupus, khoảng 58% trường hợp, trái ngược với viêm cầu thận tăng sinh do lupus [22]. Do đó đôi khi bệnh nhân bị chẩn đoán nhầm là viêm cầu thận màng vô căn mặc dù quan sát mô học rất gợi ý cơ chế qua trung gian miễn dịch, cho đến khi biểu hiện đầy đủ triệu chứng lâm sàng theo tiêu chuẩn ACR của lupus vài tháng hay vài năm sau tổn thương thận.

Y văn thế giới từ lâu đã ghi nhận các trường hợp viêm thận do lupus thâm lặn, trong đó mặc dù bệnh nhân chỉ tiểu đạm ít dưới ngưỡng thận hư nhưng trên mô học đã tổn thương thận nặng dạng tăng sinh. Theo nghiên cứu hồi cứu vào năm 2007 trên 21 bệnh nhân bị lupus với tiểu đạm thấp thì khi sinh thiết tổn thương thận dạng tăng sinh chiếm đến 57%[7]. Kết quả đó cho thấy tổn thương mô học của viêm thận lupus không hoàn toàn tương quan với mức độ tiểu đạm. Do đó tại Bệnh viện Nhi Đồng I, bệnh nhân được cho chỉ định sinh thiết thận khá sớm khi có tiểu đạm dai dẳng không đáp ứng prednisone. Tuy nhiên, y văn cũng ghi nhận tỷ lệ tiểu đạm ngưỡng thận hư thay đổi từ 31% đến 100% tùy đối tượng là viêm cầu thận màng có kèm tăng sinh hay không[22]. Do tỷ lệ tiểu đạm ngưỡng thận hư không cao nên 75% (6/8 trường hợp) bệnh nhi có albumin máu bình thường ($2,749 \pm 0,87$ g/dl).

Trong nghiên cứu này chỉ có một trường hợp suy thận cấp thoáng qua, 87,5% trường hợp có chức năng thận bình thường. Kết quả này phù hợp với diễn tiến chậm của bệnh ghi nhận trong y văn với 90,4% có chức năng thận bình thường và hầu hết (85,4%) sẽ tiếp tục bình thường [4].

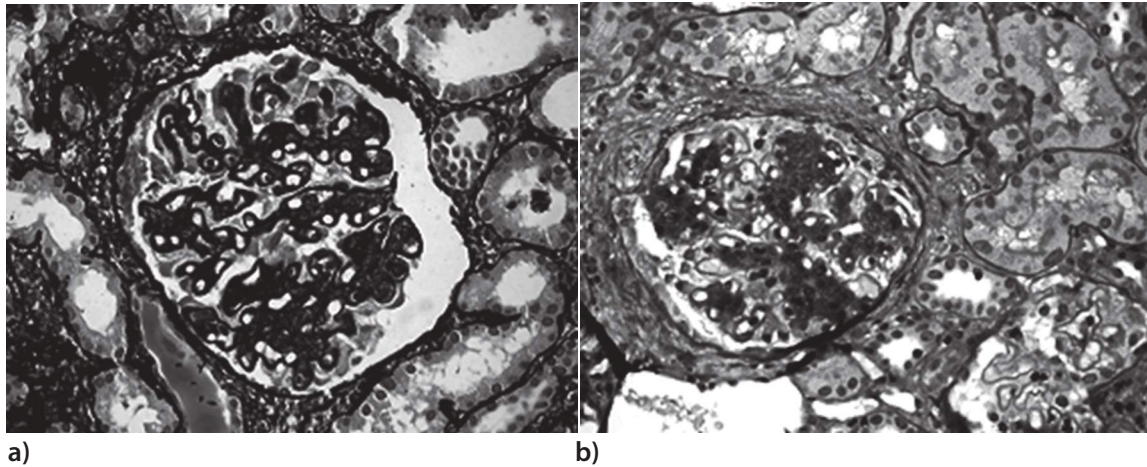
Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận mặc dù tỉ lệ tiểu đạm ngưỡng thận hư không cao (37,5%) nhưng 100% (6/6 trường hợp) đều có

tăng nồng độ cholesterol toàn phần trong máu. Cơ chế tăng lipid trong bệnh cầu thận màng còn nhiều bàn cãi nhưng tăng lipid máu là biến chứng thường gặp của bệnh cầu thận màng[4] và có liên quan đến tiểu đạm. Có bằng chứng cho thấy tăng lipid máu có thể góp phần làm tăng nguy cơ tổn thương thận tiến triển cũng như nguy cơ bệnh mạch vành [22].

5.3. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Về mặt mô học, viêm cầu thận màng đặc trưng bởi lắng đọng phức hợp miễn dịch lan toả dưới biểu mô. Tuy nhiên, khác với viêm cầu thận màng vô căn, viêm cầu thận màng do lupus còn có lắng đọng và tăng sinh trong trung mô hoặc dưới nội mô trên kính hiển vi quang học, hình ảnh lắng đọng nhiều loại globulin miễn dịch dưới kính hiển vi huỳnh quang (IgG với ưu thế IgG1, IgG2 và IgG3; IgA; IgM, C3 và đặc biệt C1q), thể vùi dạng lưới ống trong tế bào nội mô dưới kính hiển vi điện tử[17].

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ khảo sát mô học dưới kính hiển vi quang học và miễn dịch huỳnh quang và kết quả phù hợp với y văn. Chỉ số hoạt động và chỉ số mạn tính trong nghiên cứu này thấp hơn so với chỉ số của nghiên cứu trên viêm cầu thận tăng sinh do lupus của tác giả Trần Hữu Minh Quân[27] (chỉ số hoạt động và mạn tính lần lượt là $10 \pm 2,9$ và $3 \pm 1,1$), phù hợp với viêm cầu thận màng là bệnh diễn tiến ít cấp tính hơn so với tăng sinh. Trong nghiên cứu ở người lớn, chỉ số hoạt động và chỉ số mạn tính trên giải phẫu bệnh, dựa trên nhóm NIH, được chấp nhận là dấu ấn có giá trị tiên lượng thận [3]. Tuy nhiên, tính hữu dụng của nó còn tranh cãi, không chỉ trong nghiên cứu ở người lớn mà cả ở trẻ em [28]. Theo các tác giả tại Malaysia, hai chỉ số trên không liên quan đến diễn tiến suy thận sau này nhưng giúp bác sĩ lâm sàng điều trị thuốc tích cực hơn nếu chỉ số hoạt động cao [19]. Chỉ số hoạt động sẽ dần giảm đi theo thời gian nếu điều trị thích hợp. Ngoài ra, chỉ số hoạt động và mạn tính có tính chất chủ quan và thay đổi giữa các bác sĩ giải phẫu bệnh [28]. Do đó, nếu được dùng trong tiên lượng chức năng thận chúng có thể gây sai lầm.



Hình 1. Đặc điểm mô học viêm cầu thận màng đơn thuần do lupus trên bệnh nhân nghiên cứu
Chú thích: a) màng đáy cầu thận dày, có viền đôi, có gai, có lỗ (nhuộm bạc), b) tăng sinh gian mao mạch, không có hình ảnh tăng sinh trong mao mạch (nhuộm PAS)

5.4. Điều trị và đáp ứng

Trước kia, nhiều ý kiến cho rằng viêm cầu thận màng do lupus không tiến triển nhanh như các dạng viêm thận tăng sinh nên không cần điều trị ngoại trừ điều trị các biểu hiện ngoài thận [6], [14], [24]. Tuy nhiên, các nghiên cứu theo dõi kéo dài nhiều năm đã cho thấy nếu không điều trị, đạm niệu kéo dài 7-10 năm sẽ làm khoảng 25% bệnh nhân viêm cầu thận màng do lupus tiến triển đến suy thận mạn giai đoạn cuối [20]. Cơ chế gây tiến triển đến suy thận mạn có thể do độc tính của đạm niệu [15], nhưng cũng có thể do chuyển dạng giải phẫu bệnh sang tăng sinh. Các nguy cơ khác của viêm cầu thận màng do lupus không điều trị là đạm niệu nặng kéo dài dẫn đến tăng lipid máu và xơ vữa động mạch, tăng đông và huyết khối [1].

Do đó, hiện nay phần lớn tác giả đồng thuận rằng viêm cầu thận màng đơn thuần do lupus kèm với suy thận, đạm niệu kéo dài hoặc không đáp ứng với thuốc ức chế hệ angiotensin là có chỉ định điều trị ức chế miễn dịch [22]. Glucocorticoids (steroids) là thuốc lựa chọn đầu tiên để điều trị viêm cầu thận màng do lupus [6]. Tuy nhiên, chỉ có khoảng 35% bệnh nhân đạt lui bệnh chỉ với steroids [23]. Điều đó gợi ý cần phối hợp sớm thuốc ức chế miễn dịch khác để đạt và duy trì lui đạm niệu ở những bệnh nhân này [2], [4]. Lựa chọn thuốc ức chế miễn dịch thứ hai cũng lại là vấn đề chưa thống nhất, một phần cũng do số

lượng bệnh nhân trong các nghiên cứu thường ít.

Về cơ chế bệnh sinh, mycophenolate mofetil (MMF) ức chế sản sinh các cytokine của tế bào T giúp đỡ loại 2, do đó ngăn chặn sự lắng đọng kháng thể và hoạt hoá bổ thể [26].

Về lâm sàng, MMF có vẻ ưu thế hơn so với các thuốc ức chế miễn dịch thứ hai khác về mặt an toàn và hiệu quả. MMF đặc biệt ít tác dụng phụ hơn so với nhóm tác nhân alkyl hóa và tác dụng ức chế miễn dịch tốt hơn azathioprine mà không làm tăng độc tính. MMF cũng không gây độc thận như cyclosporine. Theo nghiên cứu của Spetie và cộng sự, mặc dù không phải là nghiên cứu đối chứng, gợi ý rằng MMF liều trung bình phối hợp với steroids và thuốc ức chế hệ angiotensin tỏ ra an toàn và hiệu quả trong điều trị tấn công và duy trì lui đạm niệu ở bệnh nhân viêm cầu thận màng do lupus [8].

Qua kết quả nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy mặc dù số ca còn ít nhưng tỷ lệ lui bệnh khá tốt với tỷ lệ đạt lui bệnh hoàn toàn cao. Mặc dù tiểu đạm có thể tự hết trong diễn tiến tự nhiên của bệnh nhưng thường xảy ra với tỷ lệ nhỏ và phải mất vài năm [11]. Tương tự như vậy, theo nghiên cứu Praga, thuốc ức chế men chuyển mặc dù hiệu quả nhưng cũng làm giảm đạm niệu chậm và chỉ đạt một phần sau 2 năm [8]. Ngoài ra, như đã nói ở trên, dùng steroid đơn độc theo một số nghiên cứu không đạt được tỷ lệ lui bệnh cao. Do đó, theo

Spetie và cộng sự [8], MMF giữ vai trò chính giúp đạt lui bệnh cao như vậy. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, do số lượng bệnh nhi ít và còn được truyền tĩnh mạch methylprednisolone nên cũng chưa thể ngoại suy vai trò của MMF như trong nghiên cứu của Spetie. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ cho thấy phác đồ phối hợp MMF và steroid tỏ ra có hiệu quả tốt nhưng cần theo dõi lâu hơn nữa cũng như trên nhiều ca hơn.

Bệnh nhân viêm cầu thận màng do lupus nên được điều trị sớm với thuốc ức chế hệ angiotensin để làm giảm đạm niệu, gián tiếp làm giảm biến chứng tăng lipid máu từ đó giảm nguy cơ tiến triển thành suy thận mạn và bệnh mạch vành[22]. Trong nghiên cứu của chúng tôi 75% bệnh nhân được sử dụng enalapril và được dùng sớm sau khi có chẩn đoán. Mặc dù chưa có thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về vai trò của thuốc ức chế hệ angiotensin ở trẻ em nhưng có một vài bằng chứng ngoại suy từ người lớn. Gansevoort và cộng sự báo cáo giảm 30% đạm niệu ở bệnh nhân viêm cầu thận màng, đặc biệt ở cả những bệnh nhân có đạm niệu thấp[13].

Nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào tử vong.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 8 trường hợp viêm cầu thận màng đơn thuần do lupus tại khoa Thận Bệnh viện Nhi Đồng 1, Tp Hồ Chí Minh từ 1-2011 đến 12-2013 chúng tôi nhận thấy đáp ứng điều trị tốt khi dùng phối hợp MMF và steroid, tương tự một số nghiên cứu khác.

Do số bệnh nhi trong nghiên cứu của chúng tôi còn quá ít và thời gian theo dõi ngắn nên chúng tôi kiến nghị cần tập hợp nhiều bệnh nhi hơn nữa và theo dõi trong thời gian dài để đánh giá chính xác hơn hiệu quả điều trị với phác đồ này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Asanuma, Y. et al. (2003). "Premature coronary - artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus". *New England Journal of Medicine*. 349: pp. 2407-2415.
2. Austin, H. A., vaughan, e. M. & Balow, J. e. (2000). "Lupus membranous nephropathy:

randomized controlled trial of prednisone, cyclosporine and cyclophosphamide". *J. Am. Soc. Nephrol.* 11: pp. 81A.

3. Austin, HA 3rd, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE (1994). "Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data.". *Kidney Int.* 45: pp. 544-550.

4. Austin HA, Illei GG (2005). "Membranous lupus nephritis". *Lupus.* 14: pp. 65-71.

5. Bahabri, Sultan, Esam Al sabban, et al (1997). "Juvenile systemic lupus erythematosus in 60 Saudi children.". *Ann Saudi Med.* 17(6): pp. 612-615.

6. Cameron JS, Turner DR, OGG CS, et al (1979). "Systemic lupus with nephritis:A long-term study". *QJ Med* 48: pp. 1-24.

7. Christopher-Stine, L. et al. (2007). "Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria". *J. Rheumatol.* 34: pp. 332-335.

8. Dan N. Spetie, Yuxiao Tang, Brad H. Rovin, Tibor Nadasdy, Gyongyi Nadasdy, Todd E. Pesavento, and Lee A. Hebert. (2004). "Mycophenolate therapy of SLE membranous nephropathy". *Kidney International.* 66: pp. 2411-2415.

9. Dương Minh Điền. Đặc điểm bệnh lupus đỏ hệ thống tại Bệnh viện Nhi Đồng 1 và 2, 2003, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, chuyên ngành Nhi, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh: 2003.

10. Dương Minh Điền, Vũ Huy Trụ, Lê Thị Ngọc Dung (2004). "Tổn thương thận trong lupus đỏ hệ thống ở trẻ em". *Y học TP. Hồ Chí Minh* 8(1): tr. 65-72.

11. Donadio JV, JR., Burgess JH, Holley Ke (1977). "Membranous lupus nephropathy: A clinicopathologic study". *Medicine* 56: pp. 527-536.

12. Nguyễn Thị Ngọc Dung, Huỳnh Thoại Loan, Lê Khánh Diệu (2011). "Đánh giá mức độ hoạt tính của bệnh lupus đỏ hệ thống ở trẻ em theo thang điểm SLEDAI và ECLAM.". *Tạp chí Y học Tp Hồ Chí Minh.* 15(3): tr. 39-40.

13. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R, de Zeeuw D, de Jong PE (1992). "Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy". *Nephrol Dial Transplant.* 7: pp. 91-96.

14. **The Southwest Pediatric Nephrology Study Group** (1986). "Comparison of idiopathic and systemic lupus erythematosus-associated membranous glomerulopathy in children". *Am J Kidney Dis* 7: pp. 115–124.
15. **Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, et al** (2001). "Renoprotection: One or many therapies?". *Kidney Int.* 59: pp. 1484–1490.
16. **Hochberg, MC** (1997). "Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus". *Arthritis Rheumatology.* 40: pp. 1725.
17. **Hong Ma, PhD, DanaG.Sandor, MD, and LaurenceH. BeckJr, MD, PhD** (2013). "The Role of Complement in Membranous Nephropathy". *Seminars in Nephrology.* 33(6): pp. 531-542.
18. **Huang, JL, KW Yeh, TC Yao, YL Huang, HT Chung, LS Ou, WI Lee and LC Chen** "Pediatric lupus in Asia". *Lupus*, 2010. 19, 1414–1418.
19. **Khoo, JJ, S Pee, B Thevarajah, YC Yap and CK Chin.** (2005). "Lupus nephritis in children in Malaysia.". *J. Paediatr. Child Health.* 41: pp. 31-35.
20. **Mercadal L, Tezenas Du Montcel S, Nochy D, et al, And The Groupe D'etudes Nephrologiques En Ile De France** (2002). "Factors affecting outcome and prognosis in membranous lupus nephropathy". *Nephrol Dial Transplant* 17: pp. 1771–1778.
21. **Mok, C. C. et al.** (2004). "Treatment of pure membranous lupus nephropathy with prednisone and azathioprine: an open-label trial". *Am. J. Kidney Dis.* 43: pp. 269-276.
22. **Mok, Chi Chiu** (2009). "Membranous nephropathy in systemic lupus erythematosus: a therapeutic enigma". *Nat. Rev. Nephrol.* 5: pp. 212–220.
23. **Moroni G, Maccario M, Banfi G, et al** (1998). "Treatment of membranous lupus nephritis". *Am J Kidney Dis.* 31: pp. 681–686.
24. **Nanra RS, Kincaid-Smith P** (1973). "Lupus nephritis: Clinical course in relation to treatment", *Glomerulonephritis, Morphology, Natural History and Treatment.* JohnWiley. pp. 1193–1210.
25. **Niaudet, Patrick, Re´mi Salomon** (2009). "Systemic Lupus Erythematosus", *Pediatric Nephrology* 2009. pp. 1127 - 1153.
26. **Penny MJ, Boyd RA, Hall BM** (1998). "Mycophenolate mofetil prevents the induction of active Heymann nephritis: association with Th2 cytokine inhibition.". *J Am Soc Nephrol.* 9: pp. 2272–2282.
27. **Trần Hữu Minh Quân.** Đặc điểm các trường hợp lupus ban đỏ hệ thống có tổn thương thận được điều trị tấn công với mycophenolic acid tại Bệnh viện Nhi Đồng I, 2013, Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, chuyên ngành Nhi, Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh.
28. **Schwartz, MM, Lan SP, Bernstein J, Hill GS, Holley K, Lewis EJ** (1992). "Role of pathology indices in the management of severe lupus glomerulonephritis. Lupus Nephritis Collaborative Study Group.". *Kidney Int.* 42: pp. 743–748.
29. **Nguyễn Huỳnh Trọng Thi, Trần Thị Mộng Hiệp, Hoàng Thị Diễm Thúy** (2010). "Kết quả điều trị viêm thận lupus tại Bệnh viện Nhi Đồng 2". *Y học thành phố Hồ Chí Minh.* 14(4): tr. 61-65.
30. **Wang, L. C., Y. H. Yang, M. Y. Lu, B. L. Chiang** (2004). "Retrospective analysis of the renal outcome of pediatric lupus nephritis". *Clin Reumatol* 23: pp. 318 – 323.
31. **Weening, Jan J., Vivette D. D'agati, Melvin M. Schwartz, Surya V. Seshan, Charles E. Alpers, Gerald B. Appel, James E. Balow, Jan A. Bruijn, Terence Cook, Franco Ferrario, Agnes B. Fogo, Ellen M. Ginzler, Lee Hebert, Gary Hill, Prue Hill, J. Charles Jennette, Norella C. Kong, Philippe Lesavre, Michael Lockshin, Lai-Meng Looi, Hirofumi Makino, Luiz A. Moura, and Michio Nagata** on behalf of the International Society of Nephrology and Renal Pathology Society Working Group on the classification of lupus nephritis (2004). "The Classification of Glomerulonephritis in Systemic Lupus Erythematosus Revisited". *Journal of the American Society of Nephrology.* 15: pp. 241–250.