

## VIÊM THẬN LUPUS Ở TRẺ EM

### I. ĐẠI CƯƠNG:

#### 1. Định nghĩa:

Bệnh lupus đỏ hệ thống (SLE: systemic lupus erythematosus) là bệnh tự miễn gây tổn thương đa cơ quan, đặc trưng bởi phản ứng viêm lan rộng ở mạch máu và mô liên kết với sự hiện diện của các tự kháng thể kháng các thành phần của nhân tế bào. Tổn thương thận chiếm khoảng 2/3 trường hợp

### II. LÂM SÀNG

#### 1. Hỏi bệnh sử

<b>Tổng trạng</b>	Sốt Giảm cân, gầy mòn Mệt mỏi, ớn lạnh, lừ đừ Chán ăn, buồn nôn, ói Giảm tập trung khi học
<b>Da niêm</b>	Hồng ban đĩa, hồng ban cánh bướm, hồng ban dát sẩn Rụng tóc, rụng đầu ngón Loét họng
<b>Thần kinh</b>	Nhức đầu, chứng đau nửa đầu Thay đổi tri giác Cơ giật, đột quy, múa vờn, giảm thị lực đột ngột, mù mắt, điếc
<b>Tiêu hóa</b>	Tiêu chảy không rõ nguyên nhân, xen kẽ táo bón, đau bụng mơ hồ
<b>Cơ xương khớp</b>	Đau cơ, đau khớp
<b>Tim mạch- hô hấp</b>	Khó thở, đau kiểu màng phổi, màng tim Đau ngực từng đợt Viêm mạch máu Viêm mạch máu dưới da Hội chứng Raynaud Thuyên tắc phổi
<b>Thận</b>	Phù, tiểu máu, tiểu ít, cao huyết áp

#### 2. Tiền sử bản thân-gia đình

- Tiền sử bản thân

+ Yếu tố khởi phát bệnh như tình trạng nhiễm trùng trước đó, có tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, tình trạng stress

- + Các thuốc sử dụng trước khi bệnh như thuốc kháng sinh nhóm sulfonamides, kháng lao isoniazide, thuốc hạ áp Hydralazin, thuốc chống động kinh...
- + Các bệnh trước đó như xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết miễn dịch, các bệnh thận như viêm cầu thận cấp, hội chứng thận hư...
- Tiền căn gia đình  
 Gia đình anh chị em, cha mẹ có ai bệnh lupus, bệnh lý miễn dịch khác như xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết miễn dịch, bướu giáp, tiểu đường ...

### 3. Thăm khám, đánh giá tổn thương các cơ quan

<b>Tổng quát</b>	Dấu hiệu sinh tồn: mạch nhanh, sốt, HA theo tuổi giới, chiều cao Cân nặng, chiều cao
<b>Hệ võng nội mô</b>	Gan lách hạch to
<b>Da niêm mạc</b>	Hồng ban dát sẩn, hồng ban đĩa, cánh bướm, hồng ban quanh móng Rụng tóc, Phù mạch, viêm mô tế bào Lắng đọng calcium, livedo reticularis Lóet niêm mạc miệng, vòm khẩu cái Móng tay màu nâu
<b>Cơ - xương khớp</b>	Viêm cơ Viêm gân cơ, viêm khớp Biến dạng, co rút khớp, hoại tử xương vô trùng
<b>Thần kinh</b>	Lú lẫn, mê sảng, loạn tâm thần. Rối loạn tri giác Co giật, đột quy, múa vờn, mất cân bằng, Bệnh lý thần kinh ngoại biên Viêm tủy cắt ngang
<b>Tim mạch- Hô hấp</b>	Suy tim, viêm cơ tim Tiếng cọ màng tim, màng phổi
<b>Viêm mạch máu</b>	Hiện tượng Raynaud, ban xuất huyết, nề đay, viêm mạch máu ở ngón tay, livedo reticularis, nốt Osler
<b>Thận</b>	Phù, cao huyết áp, tiểu ít, tiểu máu

### III. CẬN LÂM SÀNG:

**Bảng 3. Các xét nghiệm trong SLE**

<b>Xét nghiệm</b>	
<b>Phản ứng viêm</b>	VS tăng, điện di đạm máu tăng gammaglobulin.
<b>Bất thường huyết học</b>	Huyết đồ: thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, giảm lympho bào Phết máu ngoại vi, hồng cầu lưới

	Tâm soát về chức năng đông máu: Fibrinogene, D-Dimers, Antithrombine III Chức năng đông máu.
<b>Xét nghiệm sinh hóa</b>	Chức năng thận, ion đồ (Na, K, Cl, Ca, Mg, P), Chức năng gan, đạm máu, albumin máu Amylase và lipase nếu nghi ngờ viêm tụy, Haptoglobin nếu nghi ngờ thiếu máu tán huyết
<b>Dấu ấn miễn dịch</b>	ANA, tế bào LE, C3, C4/máu, VDRL, kháng thể kháng Ds DNA, anti cardiolipin (antiphospholipid), lupus anticoagulant Anti LKM nếu tổn thương gan Test Coombs
<b>Xét nghiệm đánh giá tổn thương ngoài thận</b>	X quang phổi, siêu âm tim CPK, ECG, điện cơ đồ nếu nghi ngờ viêm cơ Điện não đồ, chọc dò tủy sống, MRI khi có tổn thương thần kinh. Soi đáy mắt khi cao huyết áp hay biểu hiện thần kinh.
<b>Xét nghiệm đánh giá tổn thương thận</b>	Tổng phân tích nước tiểu, cặn lắng nước tiểu, đạm niệu 24 giờ hay tỉ lệ đạm/creatinin niệu một mẫu buổi sáng Ion đồ niệu, HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> nếu nghi ngờ bất thường ống thận Sinh thiết thận khi có biểu hiện tổn thương ở thận: hồng cầu niệu, protein niệu, cao huyết áp, suy thận ...kèm miễn dịch huỳnh quang

**Bảng 4. Tổn thương giải phẫu bệnh của viêm thận do lupus: theo phân loại của hiệp hội Thận quốc tế 2003**

Nhóm	Phân loại
Nhóm I	Viêm cầu thận trung mô nhẹ
Nhóm II	Viêm cầu thận tăng sinh trung mô
Nhóm III	Viêm cầu thận khu trú
Nhóm IV	Viêm cầu thận lan tỏa
Nhóm V	Viêm cầu thận màng
Nhóm VI	Viêm cầu thận xơ hóa tiến triển

#### IV. CHẨN ĐOÁN:

##### 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán

**Bảng 5. Tiêu chuẩn chẩn đoán SLE năm 1982 (cập nhật năm 1997) của Hiệp hội thấp Hoa Kỳ**

Tiêu chuẩn	Định nghĩa
1. Hồng ban cánh bướm	Hồng ban cố định, phẳng hay nhô lên, phủ 2 bên má, có xu hướng lan rộng nhưng cách nếp mũi má.
2. Hồng ban dạng đĩa	Mảng hồng ban nhô lên với sẹo sừng dính và thâm nhiễm nang

- lông, tạo sẹo ở sang thương cũ.
3. Nhạy cảm ánh sáng Hồng ban ở da là do phản ứng với ánh sáng mặt trời khai thác qua hỏi bệnh sử hay khám lâm sàng
4. Loét họng Loét họng hay mũi hầu, không đau, do thầy thuốc khám
5. Viêm khớp Viêm không bào mòn khớp ở 2 khớp ngoại vi, với đau, sưng, hay tràn dịch khớp
6. Viêm màng thanh mạc - Viêm màng phổi: đau kiểu màng phổi hoặc khám có tiếng cọ màng phổi hoặc có tràn dịch màng phổi. Hoặc:  
- Viêm màng ngoài tim, phát hiện bằng ECG hoặc có tiếng cọ màng tim hoặc có bằng chứng tràn dịch màng tim.
7. Tổn thương thận - Tiểu đạm kéo dài > 0,5g/24 giờ hay > 3+ nếu không định lượng được. Hoặc:  
- Trụ tế bào: trụ hồng cầu, hemoglobin, hạt, ống thận, hay hỗn hợp
8. Tổn thương thần kinh - Co giật đã loại trừ các nguyên nhân do thuốc, rối loạn chuyển hóa như nhiễm ketone, hội chứng urea huyết cao, rối loạn điện giải.  
Hoặc  
- Rối loạn tâm thần kinh mà không do rối loạn chuyển hóa, thuốc...
9. Bất thường huyết học - Thiếu máu tán huyết, tăng hồng cầu lưới. Hoặc:  
- Giảm bạch cầu nhỏ hơn  $4000/\text{mm}^3$  sau  $\geq 2$  lần thử. Hoặc  
- Giảm tế bào lympho nhỏ hơn  $1500/\text{mm}^3$   $\geq 2$  lần thử. Hoặc  
- d. Giảm tiểu cầu nhỏ hơn  $100.000/\text{mm}^3$ , không do thuốc
10. Rối loại miễn dịch - Tế bào LE dương tính hoặc có kháng thể kháng cardiolipin hay kháng thể kháng đông. Hoặc:  
- Kháng thể kháng DNA tự nhiên dương tính. Hoặc:  
- Kháng thể kháng Smith dương tính. Hoặc:  
- Huyết thanh chẩn đoán giang mai dương tính giả ít nhất 6 tháng và xác định bằng các phương pháp thụ huỳnh quang hay hay cố định Treponema pallidum âm tính.
11. Kháng thể kháng nhân Kháng thể kháng nhân dương tính với hiệu giá bất thường phát hiện bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang hay phương pháp tương đương

---

**Chẩn đoán SLE:** khi  $\geq 4/11$  tiêu chuẩn.  
có thể:  $\geq 2-3/11$  tiêu chuẩn.

## V. TIÊU CHUẨN NHẬP VIỆN

- Lupus lần đầu
- Lupus tái phát

## VI. ĐIỀU TRỊ

**1. Đáp ứng hoàn toàn:** khi thỏa đủ 3 tiêu chuẩn sau

- Creatinine máu trở về mức bình thường theo tuổi hoặc giảm  $\geq 25\%$  so với trước điều trị
- Đạm niệu <  $100\text{mg}/\text{m}^2/24$  giờ

- Trụ tế bào âm tính, hồng cầu niệu < 10/HPF

## 2. Đáp ứng không hoàn toàn

- Creatinine máu không tăng thêm nhưng không cải thiện
- Đạm niệu giảm 50% so với ban đầu nhưng vẫn còn > 100mg/m<sup>2</sup>/24 giờ
- Không thỏa đủ 3 tiêu chuẩn trên

## 3. Không đáp ứng: không nằm trong 2 định nghĩa trên

## 4. Đợt tái phát: khi có 1 trong 2 biểu hiện sau

- Tái xuất hiện đạm niệu ở mức thận hư (50 mg/kg/24 giờ) hoặc đạm niệu tăng hơn giá trị cũ
- Tăng creatinine máu > 50% mức bình thường
- Tái xuất hiện trụ tế bào hoặc hồng cầu niệu

## 5. Bệnh thận mạn: di chứng suy thận hoặc đạm niệu > 3 tháng

- Biện pháp chung

Nghỉ ngơi, dùng màn chắn nắng, kem chống nắng, giáo dục và tư vấn tình trạng bệnh, chủng ngừa, điều trị nhiễm trùng.

- Tồn thương thận do lupus

+ *Nguyên tắc điều trị*: dựa vào kết quả sang thương giải phẫu bệnh và/ hoặc lâm sàng (do tình trạng lâm sàng nặng chưa sinh thiết thận được)

+ *Điều trị khởi đầu (induction)*: mục đích làm giảm độ hoạt động của bệnh, hạn chế tổn thương lan tỏa và di chứng cho các cơ quan. Thuốc dùng là Methylprednisolone, phối hợp với Cyclophosphamide hoặc Mycophenolate Mofetil hay Immunoglobulin trong trường hợp bất thường huyết học đi kèm.

+ *Điều trị duy trì (maintenance)*: mục đích làm giảm đạm niệu, ngừa tiến triển thành bệnh thận mạn tính và tránh tái phát. Thời gian điều trị thường kéo dài, thông thường vài năm (có tác giả đưa ra con số 5 năm). Thuốc dùng có thể là Azathioprine hay Mycophenolate Mofetil và Prednisone. Prednisone được duy trì liều thấp nhất và có hiệu quả (thường 0.1- 0.3 mg/kg/ng)

**Bảng 7. Điều trị tổn thương thận đợt đầu**

Sang thương giải phẫu bệnh	Điều trị
Nhóm I	Điều trị triệu chứng ngoài thận
Nhóm II	Khởi đầu: Prednisone liều cao Duy trì: Prednisone liều thấp. Phối hợp với Azathioprine
Nhóm III với < 40% cầu thận bị tổn thương	Khởi đầu: Prednisone liều cao phối hợp với Cyclophosphamide uống, Azathioprine hay MMF. Duy trì: Prednisone liều thấp và Azathioprine hay MMF
Nhóm III với > 40% cầu thận bị tổn thương	Điều trị như nhóm IV.
Nhóm IV	<b>Khởi đầu</b> - Methylprednisolone 1g/1,73 m <sup>2</sup> /liều TTM 3 ngày

liên tiếp, sau đó chuyển sang Prednisone

+ 1.5 mg/kg/ng \* 4–6 tuần

+ 1 mg/kg/ng\* 2 tuần

+ Giảm 5 mg mỗi 2 tuần ( $< 0.3\text{mg/kg/4tuần}$ )  
đến 0.5mg/kg/ng

+ Giảm 2.5 mg mỗi 4 tuần đến liều thấp nhất có hiệu quả, thường 0.1-0.3 mg/kg/ng (5-10mg) trong ít nhất 4-5 năm

- Cyclophosphamide TTM  $500 \text{ /m}^2\text{da/liều/tháng}$ , trong 6 tháng hoặc

- Mycophenolate mofetil ( Cellcept, Myfortic)  $1200\text{mg/m}^2$  uống ngày 2 lần trong ít nhất 2 năm

**Duy trì:** Đánh giá lại độ hoạt động và sinh thiết thận lại sau 6 đợt Cyclophosphamide TTM

#### **Cải thiện tốt**

- Azathioprine (Imuren) 2,5 mg/kg/ngày hay mycophenolate mofetil (MMF)  $800\text{--}1200 \text{ mg/m}^2$  /ngày, tối đa 2000 mg )12-18 tháng

- Giảm liều prednisone dần còn 0,1-0,2mg/kg/ngày trong ít nhất 4-5 năm

#### **Không cải thiện**

- *Cải thiện một phần:* tiếp tục truyền Cyclophosphamide mỗi 3 tháng cho đủ thời gian điều trị 36 tháng, duy trì MMF thời gian này

- Không điều trị đặc hiệu nếu xơ hóa cầu thận

#### Nhóm V:

Đơn thuần

Prednisone 2 mg/kg/ngày ÷ cyclosporin 5 mg/kg/ngày duy trì nồng độ To CSA 90-110 ng/l

Phối hợp với nhóm III hay IV

Điều trị như nhóm IV.

#### Nhóm VI

Không điều trị đặc hiệu

**Chú ý:** tác dụng phụ của cyclophosphamide như viêm bàng quang xuất huyết, giảm bạch cầu, nôn, buồn nôn, rụng tóc, nhiễm trùng... 10-14 ngày sau truyền cyclophosphamide nên thử lại huyết đồ, chức năng gan. Nếu bạch cầu  $< 2000/\text{mm}^3$  hay bạch cầu hạt  $< 1000/\text{mm}^3$  thì liều truyền giảm  $125\text{mg/m}^2$ .

- Điều trị tổn thương thận ở các đợt tái phát

+ Cần sinh thiết thận lại để đánh giá sang thương mới, chỉ số hoạt động và chỉ số mạn tính của bệnh từ đó quyết định điều trị

+ Hầu hết do bệnh nhân tự ngưng thuốc

+ Phác đồ điều trị thay đổi tùy trường hợp thường cần phải điều trị với Methylprednisolone phối hợp với các biện pháp tích cực khác.

+ Cyclophosphamide có thể được sử dụng lại nhưng số lần ít hơn đợt đầu

## 6. Điều trị tổn thương ngoài thận

- Chỉ định điều trị

**Bảng 6. Điều trị tổn thương ngoài thận.**

Cơ quan tổn thương	Điều trị
Tổn thương da, niêm	Hydroxychloroquin 4-6 mg/kg/ngày, tối đa 200 mg hay chloroquine 4mg/kg/ngày (*). Thời gian 3 tháng/đợt. Khám mắt toàn diện trước khi dùng thuốc và định kỳ mỗi 6 tháng
Viêm khớp, viêm cơ nhẹ	Aspirine 70-100 mg/kg/day (chia 4 lần) hay Naproxen 20 mg/kg/ngày (chia 2 lần), tấn công 2-4 tuần, sau đó giảm liều nếu đáp ứng (*). Thời gian: 2-3 tháng.
Viêm khớp kháng trị Viêm đa màng thanh mạc Tổn thương thần kinh nhẹ Thiếu máu tán huyết miễn dịch trung bình, nhẹ	Prednisone 1-2 mg/kg/ngày trong 4-6 tuần, sau đó giảm liều ( <i>giảm liều prednisone không quá 10% trong 1 tuần.</i> )
Tổn thương nội tạng nặng: - Thiếu máu tán huyết nặng - Giảm tiểu cầu nặng < 10.000/ mm <sup>3</sup> - Xuất huyết phổi - Tổn thương thần kinh trung ương do viêm mạch máu - Viêm cơ tim nặng. - Suy thận tiến triển nhanh, liềm thể hơn 75%	- <i>Methylprednisolone 30 mg/kg/ngày 3-5 ngày sau đó chuyển sang prednisone uống 2 mg/kg/ngày. Giảm liều dần đến 0.5 mg/kg sau 6 tháng (giảm liều prednisone không quá 10% trong 1 tuần).</i> - <i>Cyclophosphamide truyền tĩnh mạch 500mg / m<sup>2</sup> mỗi tháng</i> - <i>Thay huyết tương</i> - <i>IVIG 1g/kg/ ngày x 2 ngày</i> - <i>Rituximab: 375 mg/ m<sup>2</sup>/lần</i> khi không hiệu quả sau 3 liều Methylprednisolone
- Thời gian điều trị: kéo dài nhiều năm, sau khi giảm liều dần duy trì liều prednisone 0.25-0.5 mg/kg/ngày (10-20mg/ngày).	

### SỬ DỤNG RITUXIMAB

- Chuẩn bị bệnh nhân: thực hiện tại phòng sản sóc đặc biệt, monitor mạch, thở, huyết áp, spO<sub>2</sub>.
- Methylprednisolone 2mg/kg IV trước Rituximab + antihistamine TM
- Liều thuốc: 375 mg/ m<sup>2</sup>/lần
  - + Pha loãng với Glucose 5% đạt nồng độ 4mg/ml TTM
  - + 50mg/ giờ 30 phút đầu
  - + 100mg/ giờ 30 phút kế
  - + 150mg/ giờ 30 phút kế
  - + 200mg/ giờ còn lại
  - + Ở những lần sau, 100mg/ giờ 30 phút đầu

- + 200mg/ giờ còn lại
- Theo dõi: sinh hiệu mỗi 10 phút trong 1 giờ đầu, sau đó mỗi 30 phút
- Biến chứng và xử trí:
  - + Ngưng ngay thuốc khi khó thở, tụt huyết áp
  - + Tác dụng phụ: phản vệ, tái hoạt viêm gan B, giảm Immunoglobuline máu, giảm bạch cầu, tăng đường huyết, rối loạn đông máu...

## VII. TIÊU CHUẨN XUẤT VIỆN

Không còn các biểu hiện hoạt hóa của lupus

## VIII. THEO DÕI ĐIỀU TRỊ

Ít nhất mỗi 3 tháng ở mỗi lần tái khám, phải đánh giá đầy đủ các vấn đề sau:

- Khám lâm sàng toàn diện, chiều cao, cân nặng
- Huyết áp
- TPTNT, đạm/creatinin niệu một mẫu, hay đạm niệu 24 giờ
- Xét nghiệm máu:
  - + Công thức máu
  - + Chức năng thận, điện giải đồ
  - + Chức năng gan
  - + DsDNA, C3, C4

*Mỗi năm nên đánh giá:*

- Mật độ xương
- Lipid máu
- Tình trạng dậy thì