

CẬP NHẬT CÁC KHUYẾN CÁO THỰC HÀNH CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG THẬN HƯ TRẺ EM THEO KDIGO 2021

KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases

Tháng 10 năm 2021

Lược dịch BS Nguyễn Ngọc Tường Vy

HỘI CHỨNG THẬN HƯ TRẺ EM

Các khuyến cáo sau đây được áp dụng cho trẻ hội chứng thận hư từ 1-18 tuổi.

I. KHUYẾN CÁO VỀ CHẨN ĐOÁN

Các định nghĩa liên quan với chẩn đoán hội chứng thận hư (HCTH) ở trẻ em dựa vào các đặc điểm lâm sàng:

- Tiểu đạm ngưỡng thận hư:** tỉ lệ protein/creatinine nước tiểu buổi sáng ≥ 2 g/g (hoặc 200 mg/mmol hoặc $\geq 3+$ trên que thử) hoặc đạm niệu 24 giờ ≥ 1000 mg/m²/ngày .
- Hội chứng thận hư** (Nephrotic syndrome: NS): tiểu đạm ngưỡng thận hư và giảm albumin máu (albumin máu < 30 g/l (3 g/dl)) hoặc phù (khi không đo được albumin máu).
- Lui bệnh hoàn toàn:** protein/creatinin niệu $\leq 0,2$ g/g (hoặc 20 mg/mmol) hoặc đạm niệu trên que thử vết hoặc âm tính ≥ 3 lần liên tiếp.
- Lui bệnh một phần:** protein/creatinin niệu 0,2 - 2 g/g (hoặc 20-200 mg/mmol) và albumin máu ≥ 30 g/l nếu có thể đo được.
- Tái phát:** tái lại tiểu đạm ngưỡng thận hư. Ở trẻ em, tái phát thường được đánh giá bằng que thử và được xác định khi đạm niệu trên que thử $\geq 3+$ trong 3 ngày liên tiếp.

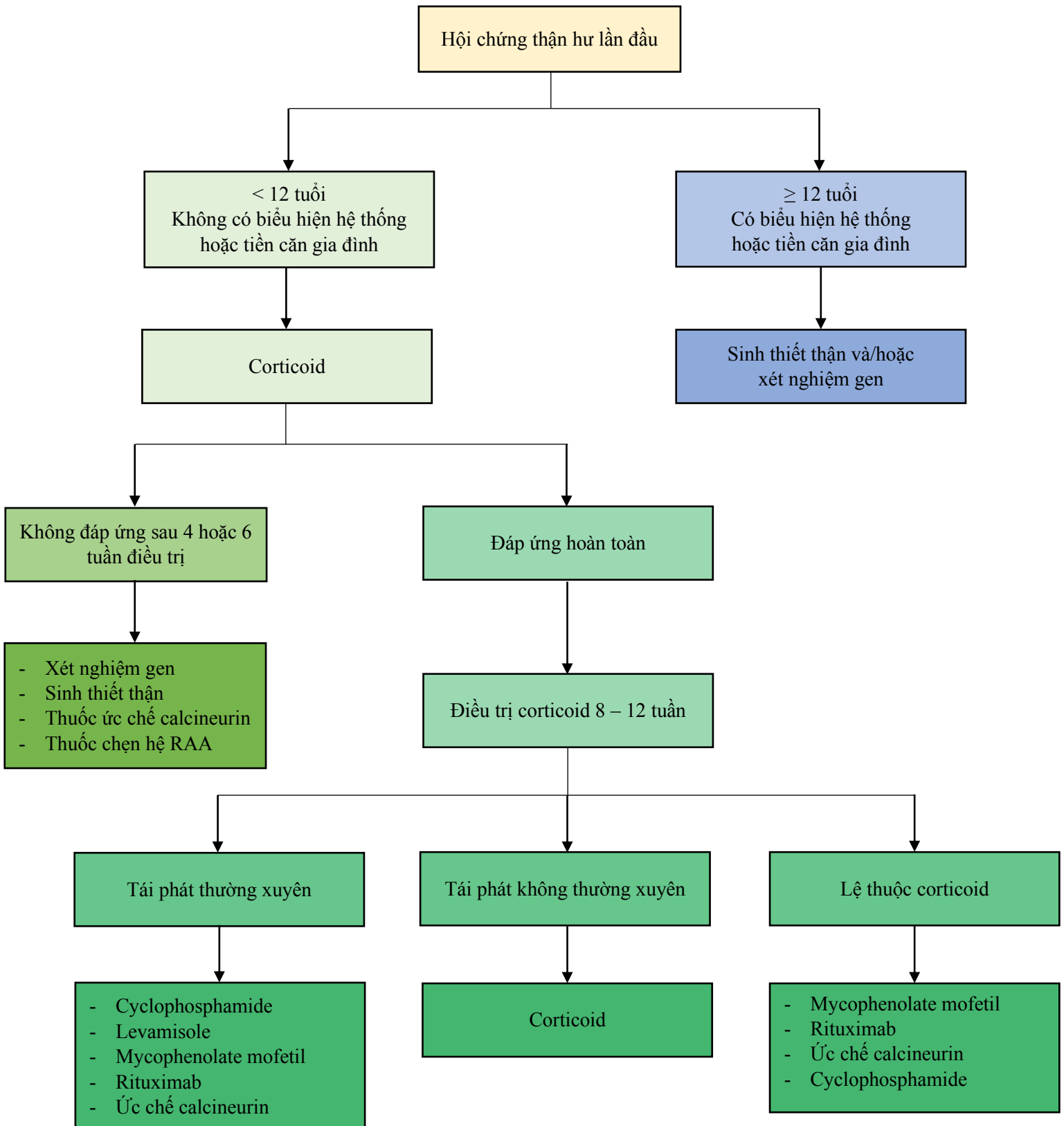
Kết quả trên que thử được biểu thị bán định lượng như sau:

- Âm tính: 0 - < 15 mg/dl
 - Vết : 15 - < 30 mg/dl
 - 1+ : 30 - < 100 mg/dl
 - 2+ : 100 - < 300 mg/dl
 - 3+ : 300 - < 1000 mg/dl
 - 4+ : ≥ 1000 mg/dl
- HCTH nhạy corticoid** (Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: SSNS): lui bệnh hoàn toàn sau 4 tuần điều trị prednisone hoặc prednisolone ở liều chuẩn.

7. **HCTH tái phát không thường xuyên** (Infrequent relapsing NS): tái phát < 2 lần trong vòng 6 tháng kể từ khi khởi phát bệnh hoặc tái phát < 4 lần trong vòng 12 tháng bất kỳ sau đó.
8. **HCTH tái phát thường xuyên** (Frequent relapsing NS): tái phát ≥ 2 lần trong vòng 6 tháng kể từ khi khởi phát bệnh hoặc tái phát ≥ 4 lần trong vòng 12 tháng bất kỳ sau đó.
9. **HCTH lệ thuộc corticoid** (Steroid-dependent NS): 2 lần tái phát liên tục trong khi điều trị với prednisone hoặc prednisolone (liều đầy đủ hay giảm liều) hoặc trong vòng 15 ngày sau khi ngưng corticoid.
10. **HCTH kháng corticoid** (Steroid Resistant Nephrotic Syndrome: SRNS): không lui bệnh hoàn toàn sau 4 tuần điều trị với prednisone hoặc prednisolone liều chuẩn mỗi ngày.
11. **Đáp ứng muộn** (Late responder): lui bệnh hoàn toàn sau 6 tuần điều trị.
12. **HCTH kháng corticoid – nhạy thuốc ức chế calcineurin** (Calcineurin inhibitor-responsive SRNS): lui bệnh một phần sau 6 tháng điều trị và/hoặc lui bệnh hoàn toàn sau 12 tháng điều trị với thuốc ức chế calcineurin ở liều và/hoặc nồng độ thuốc đủ.
13. **HCTH kháng corticoid – kháng thuốc ức chế calcineurin** (Calcineurin inhibitor-resistant SRNS): không lui bệnh một phần sau ít nhất 6 tháng điều trị với thuốc ức chế calcineurin ở liều và/hoặc nồng độ thuốc đủ.
14. **HCTH kháng corticoid – kháng nhiều thuốc** (Multi-drug resistant SRNS): không lui bệnh hoàn toàn sau 12 tháng điều trị với 2 thuốc thay thế corticoid có cơ chế khác nhau ở liều chuẩn.
15. **HCTH kháng corticoid thứ phát** (secondary SRNS): BN HCTH nhạy corticoid ngay lúc khởi phát bệnh nhưng không đạt được lui bệnh hoàn toàn sau 4 tuần điều trị với prednisone hoặc với prednisolone liều chuẩn mỗi ngày ở lần tái phát tiếp theo.

II. KHUYẾN CÁO ĐIỀU TRỊ

Lưu đồ điều trị hội chứng thận hư lần đầu ở trẻ em



1. Điều trị ban đầu HCTH trẻ em

- **Khuyến cáo:** Khuyến cáo điều trị corticoid đường uống trong 8 tuần (4 tuần mỗi ngày sau đó 4 tuần cách ngày) hoặc trong 12 tuần (6 tuần mỗi ngày sau đó 6 tuần cách ngày) (1B).
- **Thực hành điều trị:**
Liều chuẩn cho điều trị ban đầu HCTH là prednisone/prednisolone liều 60 mg/m²/ngày hoặc 2 mg/kg/ngày (tối đa 60 mg/ngày) uống mỗi ngày trong 4 tuần, sau đó prednisone/prednisolone uống cách ngày liều 40 mg/m² hoặc 1.5 mg/kg (tối đa 50 mg) trong 4 tuần kế tiếp; hoặc prednisone/prednisolone liều 60 mg/m²/ngày hoặc 2 mg/kg/ngày (tối đa 60 mg/ngày) uống mỗi ngày trong 6 tuần, sau đó prednisone/prednisolone uống cách ngày liều 40 mg/m² hoặc 1.5 mg/kg (tối đa 50 mg) trong 6 tuần kế tiếp.

2. Phòng ngừa và điều trị HCTH tái phát

- **Khuyến cáo 1:** Đối với HCTH tái phát thường xuyên và HCTH lệ thuộc corticoid, đang điều trị corticoid cách ngày hoặc đã ngưng corticoid, khuyến cáo điều trị corticoid liều 0.5mg/kg/ngày trong 5 – 7 ngày đối với trẻ đang nhiễm trùng hô hấp trên/nhiễm trùng khác để giảm nguy cơ tái phát (1C).
- **Thực hành điều trị 1:** Điều trị ban đầu với HCTH tái phát nên dùng prednisone/prednisolone uống với liều duy nhất 60 mg/m²/ngày hoặc 2 mg/kg/ngày (tối đa 60 mg/ngày) cho đến khi trẻ lui bệnh hoàn toàn trong ≥ 3 ngày.
- **Thực hành điều trị 2:** Sau khi lui bệnh hoàn toàn, giảm liều prednisone/prednisolone còn 40 mg/m² hoặc 1.5 mg/kg (tối đa 50 mg) uống cách ngày trong ≥ 4 tuần.
- **Thực hành điều trị 3:** Đối với HCTH tái phát thường xuyên hoặc HCTH lệ thuộc corticoid không kèm ngộ độc corticoid, có thể điều trị liệu trình tương tự trong lần tái phát kế tiếp.
- **Thực hành điều trị 4:** Đối với HCTH tái phát thường xuyên không có tác dụng phụ nghiêm trọng của corticoid, có thể dùng liều thấp cách ngày prednisone/prednisolone (tối ưu ≤ 0.5 mg/kg/ngày) để phòng ngừa tái phát.
- **Khuyến cáo 2:** Đối với HCTH tái phát thường xuyên kèm theo tác dụng phụ nghiêm trọng do dùng corticoid và tất cả trẻ em HCTH lệ thuộc corticoid, khuyến cáo dùng thuốc thay thế corticoid (glucocorticoid-sparing agents) thay vì không điều trị hoặc tiếp tục dùng đơn độc corticoid.
- **Thực hành điều trị 5:** Lý tưởng nhất là bệnh nhân nên đạt được lui bệnh bằng corticoid trước khi bắt đầu sử dụng các thuốc thay thế corticoid đường uống như Cyclophosphamide, Levamisole, Mycophenolate mofetil (MMF), Rituximab,

hoặc thuốc ức chế calcineurin (CNI). Điều trị đồng thời corticoid được khuyến cáo ≥ 2 tuần sau khi bắt đầu điều trị thuốc thay thế corticoid.

- **Thực hành điều trị 6:** Lựa chọn thuốc thay thế corticoid đường uống thích hợp nhất trong các thuốc Cyclophosphamide, Levamisole, MMF, rituximab và CNI là một quyết định đòi hỏi phải cân nhắc cẩn thận các vấn đề liên quan đến bệnh nhân cụ thể như nguồn lực, sự tuân thủ, tác dụng phụ và ưu tiên của bệnh nhân. Cyclophosphamide và Levamisole đường uống có thể là những liệu pháp thay thế corticoid ưu tiên hơn trong hội chứng thận hư tái phát thường xuyên. MMF, Rituximab, CNI và Cyclophosphamide đường uống có thể thích hợp hơn ở trẻ em hội chứng thận hư lệ thuộc corticoid.

❖ **Bảng 1: Liệu pháp thuốc thay thế corticoid trên HCTH tái phát thường xuyên kèm theo tác dụng phụ nghiêm trọng do dùng corticoid và tất cả trẻ em HCTH lệ thuộc corticoid**

Điều trị	Liều dùng	Kinh nghiệm
Lựa chọn hàng đầu		
Cyclophosphamide uống	2 mg/kg/ngày trong 12 tuần (tổng liều tối đa 168 mg/kg)	Cyclophosphamide không nên dùng cho đến khi trẻ đạt lui bệnh với corticoid. Và không nên điều trị lần 2 cyclophosphamide. Kiểm tra công thức máu mỗi tuần được khuyến cáo trong quá trình điều trị để đánh giá tình trạng giảm bạch cầu nặng hoặc ức chế tủy xương hoàn toàn, qua đó giảm liều hoặc ngưng điều trị.
Levamisole uống	2.5 mg/kg cách ngày, liều tối đa 150mg	Theo dõi công thức máu mỗi 2-3 tháng và AST, ALT mỗi 3-6 tháng trong quá trình điều trị Levamisole. Đánh giá ANCA mỗi 6 tháng nếu có thể, và ngưng điều trị khi ANCA (+), phát ban hoặc giảm bạch cầu. Duy trì corticoid liều thấp cách ngày trong những ngày không dùng Levamisole có thể hiệu quả ở một vài bệnh nhân. Levamisole nên được điều trị trong ít nhất 12 tháng.
Lựa chọn thay thế		
Mycophenolate mofetil	Liều khởi đầu: 1200 mg/m ² /ngày (chia 2 lần)	Mục tiêu diện tích dưới đường cong > 50µg/ml. MMF điều trị tối thiểu 12 tháng do nhiều trẻ tái phát khi ngưng thuốc. Đối với trẻ đau bụng nhiều khi dùng MMF, có thể sử dụng sodium mycophenolic với liều tương đương (360 mg sodium mycophenolic tương đương 500 mg MMF)
Rituximab	375 mg/m ² TTM x	Rituximab có thể được dùng để điều trị HCTH

	1 – 4 liều	nhạy corticoid ở những trẻ tái phát thường xuyên dù đã phối hợp corticoid và thuốc thay thế corticoid và/hoặc có tác dụng phụ đáng kể khi điều trị. Các thử nghiệm hiện nay báo cáo dùng 1-4 liều Rituximab. Không có dữ liệu khuyến cáo sử dụng số liều cụ thể. Nếu có thể, nên theo dõi nồng độ CD20, HBsAg, HBcAb và QuantiFERON nên được kiểm tra trước khi dùng Rituximab. Theo dõi nồng độ IgG trước và sau điều trị Rituximab có thể cho phép xác định sớm hơn nguy cơ nhiễm trùng tiến triển và xác định bệnh nhân có thể có lợi từ việc điều trị thay thế immunoglobulin.
Ức chế calcineurin		CNI nên điều trị ít nhất 12 tháng do nhiều trẻ tái phát khi ngưng thuốc. Theo dõi nồng độ CNI trong quá trình điều trị để hạn chế độc tính.
Cyclosporine	4-5 mg/kg/ngày (liều khởi đầu) chia 2 lần	Cyclosporine thích hợp trên bệnh nhân có nguy cơ biến chứng đái tháo đường. Nồng độ đáy 12 giờ mục tiêu đạt 60-150 ng/ml (50-125nmol/l) nhằm liều dùng tối thiểu để duy trì lui bệnh và tránh ngộ độc.
Tacrolimus	0.1 mg/kg/ngày (liều khởi đầu) chia 2 lần	Tacrolimus thích hợp hơn Cyclosporine trên bệnh nhân bị tác dụng phụ về thẩm mỹ do dùng Cyclosporine. Nồng độ đáy 12 giờ mục tiêu đạt 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l) nhằm liều dùng tối thiểu để duy trì lui bệnh và tránh ngộ độc.

Ghi chú: Thuốc ức chế calcineurin thường được dùng 2 lần/ngày, có thể dùng 1 lần/ngày tùy từng bệnh nhân. Trẻ em < 6 tuổi, liều dùng hàng ngày Cyclosporin có thể chia 3 lần/ngày (mỗi 8 giờ) để duy trì nồng độ ổn định trong máu. Nồng độ CNI trong máu không cung cấp thông tin về nồng độ CNI trong tế bào. Ngưỡng mục tiêu cho CNI được dựa trên tài liệu cấy ghép. KDIGO thừa nhận rằng các ngưỡng mục tiêu CNI trên các bệnh cầu thận chưa được biết đến. Hầu hết các bác sĩ lâm sàng kiểm tra nồng độ này để xác minh sự tuân thủ và phòng tránh nhiễm độc CNI. Hiện tại, liều lượng hợp lý nhất của CNI có thể được chuẩn độ trên từng bệnh nhân để đạt được hiệu quả trên protein niệu, sự cân bằng giữa tăng liều so với creatinin huyết thanh và giảm liều nếu creatinin huyết thanh tăng nhưng không ổn định hoặc tăng trên 30%. Nếu nồng độ creatinin huyết thanh không giảm sau khi giảm liều, nên ngừng điều trị CNI.

3. Điều trị HCTH kháng corticoid

- **Khuyến cáo:** Khuyến cáo dùng Cyclosporine hoặc Tacrolimus là liệu pháp hàng thứ 2 khởi đầu trên trẻ HCTH kháng corticoid (1C).

❖ **Bảng 2: Liều lượng và cách sử dụng thuốc trên trẻ HCTH kháng corticoid**

Điều trị	Liều dùng	Kinh nghiệm
Ức chế calcineurin	<p>Cyclosporin uống: 5 mg/kg/ngày chia 2 lần. Nồng độ đáy 12 giờ đạt 60-150 ng/ml (50-125nmol/l) với liều dùng tối thiểu để duy trì lui bệnh và tránh ngộ độc</p> <p>Tacrolimus uống: 0.1 mg/kg/ngày (liều khởi đầu) chia 2 lần trong tối thiểu 6 tháng. Nồng độ đáy 12 giờ đạt 5-10 ng/ml (6-12 nmol/l) với liều dùng tối thiểu để duy trì lui bệnh và tránh ngộ độc.</p>	<p>CNI nên điều trị ít nhất 12 tháng do 70% trẻ lui bệnh hoàn toàn hoặc một phần sẽ tái phát khi ngưng thuốc. Không nên ngưng thuốc trên trẻ không đạt được ít nhất lui bệnh một phần trong 6 tháng.</p> <p>Tacrolimus thích hợp hơn Cyclosporine trên bệnh nhân bị tác dụng phụ về thẩm mỹ do dùng Cyclosporine. Cyclosporine thích hợp trên bệnh nhân có nguy cơ biến chứng đái tháo đường. Không có nghiên cứu đánh giá sự khác nhau về kết cục lâu dài trên HCTH kháng corticoid. Thời gian trung bình để đạt lui bệnh hoàn toàn hoặc một phần rất thay đổi. Lui bệnh có thể đạt được sau 6 tháng sau khi khởi đầu điều trị. Nên đo nồng độ đáy để phòng tránh độc thận.</p>
Corticoid	<p>Methylprednisolone TTM Bolus 500 mg/m²/ngày trong 3 ngày trước khi khởi đầu CNI. Sau đó giảm liều: prednisolone cách ngày, giảm liều dần trong 6 tháng. Liều thấp prednisone (< 0.25 mg/kg/ngày cách ngày)</p>	<p>Phần lớn các thử nghiệm lâm sàng và nghiên cứu quan sát về phối hợp liều thấp corticoid và CNI. Không có thử nghiệm so sánh kết cục giữa điều trị CNI đơn độc và phối hợp corticoid liều thấp.</p>
Cyclophosphamide	Không khuyến cáo	<p>2 thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng cho thấy không có lợi ích khi dùng Cyclophosphamide điều trị HCTH kháng corticoid. Tuy nhiên, ở các nước không có sẵn CNI thì Cyclophosphamide có thể được xem xét sử dụng.</p>
Mycophenolate mofetil	Liều khởi đầu 1200 mg/m ² /ngày (chia 2 lần) trong vòng 1 năm	<p>MMF có thể dùng trên trẻ em đã đạt được lui bệnh ổn định khi dùng CNI, để duy trì lui bệnh mà không gây độc thận.</p>
Rituximab	375 mg/m ² TTM	<p>TTM 2 lần (vào ngày 1 và ngày 8) với liều trên thích hợp khi có tiêu</p>

		đạm ngưỡng thận hư để đạt được ức chế tế bào B hoàn toàn. Nên kiểm tra viêm gan B trước khi dùng thuốc. Theo dõi nồng độ IgG trước và sau điều trị Rituximab có thể cho phép xác định sớm hơn nguy cơ nhiễm trùng tiến triển và xác định bệnh nhân có thể có lợi từ việc điều trị thay thế immunoglobulin.
--	--	--

4. Trường hợp đặc biệt

- **Thực hành điều trị: nguyên tắc cơ bản trong điều trị HCTH**

Chỉ định sinh thiết thận	<ul style="list-style-type: none"> - HCTH ở trẻ ≥ 12 tuổi - HCTH kháng corticoid hoặc không đáp ứng corticoid trên bệnh nhân HCTH nhạy corticoid trước đó (HCTH kháng corticoid thứ phát) - Triệu chứng chỉ điểm một tình trạng bệnh lý khác (tiểu máu đại thể, triệu chứng toàn thân của viêm mạch máu, giảm bạch cầu, ...) - Khởi phát với suy thận không liên quan giảm thể tích. Sau đó, suy giảm chức năng thận ở trẻ điều trị thuốc ức chế calcineurin hoặc dùng calcineurin kéo dài (2 – 3 năm).
Chỉ định Xét nghiệm gen	<ul style="list-style-type: none"> - HCTH kháng corticoid - HCTH bẩm sinh và nữ nhi (< 1 tuổi) - HCTH kèm các biểu hiện hội chứng - Tiền căn gia đình HCTH kháng corticoid hoặc viêm cầu thận xơ hóa khu trú từng phần
Vitamin D/Calci	Trên BN HCTH nhạy corticoid và có nồng độ Vitamin D bình thường, không cần bổ sung Vitamin D/Calci. Tuy nhiên, trên HCTH tái phát thường xuyên hoặc HCTH lệ thuộc corticoid hoặc có bằng chứng thiếu hụt Vitamin D, có thể phòng ngừa loãng xương bằng cách bổ sung Vitamin D và Canxi đường uống
Phòng ngừa bệnh lý dạ dày	Không có bằng chứng cho thấy rằng điều trị dự phòng thuốc ức chế bơm proton là có hiệu quả trên trẻ em HCTH không có nguy cơ mắc các bệnh lý dạ dày.