

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

TRẦN HIỆP ĐỨC THẮNG

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC
VÀ MIỄN DỊCH HUỖNH QUANG CỦA TỔN THƯƠNG THẬN
Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN TIẾN TRIỂN NHANH

NGÀNH: GIẢI PHẪU BỆNH PHÁP Y

MÃ SỐ: 62720105

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- GS.TS. NGUYỄN SÀO TRUNG
- PGS.TS. TRẦN THỊ BÍCH HƯƠNG

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, Năm 2023

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi, các kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố ở bất kỳ nơi nào.

Tác giả luận án

Trần Hiệp Đức Thắng

MỤC LỤC

	Trang
Lời cam đoan	i
Danh mục các chữ viết tắt	iii
Danh mục các bảng, biểu và sơ đồ.....	vii
Danh mục các hình	x
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1 KHÁI NIỆM VỀ SUY THẬN TIẾN TRIỂN NHANH	3
1.2 VIÊM CẦU THẬN TIẾN TRIỂN NHANH – VIÊM CẦU THẬN LIỀM	6
1.3 BỆNH LÝ GÂY THUYÊN TẮC MẠCH MÁU.....	30
1.4 BỆNH LÝ Ở ỐNG THẬN VÀ MÔ KẾ	33
1.5 CÁC NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VỀ SUY THẬN TIẾN TRIỂN NHANH.....	36
1.5 CÁC NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VỀ SUY THẬN TIẾN TRIỂN NHANH	37
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
Chương 3. KẾT QUẢ	50
3.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG	50
3.2 ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC	51
3.3 ĐẶC ĐIỂM MIỄN DỊCH HUỖNH QUANG.....	77
Chương 4. BÀN LUẬN	89
4.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG	89
4.2 ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC	89
4.3 ĐẶC ĐIỂM MIỄN DỊCH HUỖNH QUANG.....	119
KẾT LUẬN	127
KIẾN NGHỊ	129
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Từ Viết tắt tiếng Việt

Từ viết tắt	Từ nguyên mẫu
BC	Bạch cầu
BN	Bệnh nhân
BTC	Bệnh thận cấp
BTM	Bệnh thận mạn
CT	Cầu thận
ĐM	Động mạch
HCTH	Hội chứng thận hư
HD	Hoạt động
KT	Kháng thể
MD	Miễn dịch
MK	Mô kẽ
MDHQ	Miễn dịch huỳnh quang
OT	Ống thận
STT	Sinh thiết thận
STC	Suy thận cấp
STTTN	Suy thận tiến triển nhanh
TB	Tế bào
TH	Trường hợp
THA	Tăng huyết áp
TS	Tăng sinh
TTOTC	Tổn thương ống thận cấp
TTTC	Tổn thương thận cấp
TTVMHK	Thuyên tắc vi mạch huyết khối
VCT	Viêm cầu thận
VMK	Viêm mô kẽ
XHKTTP	Xơ hóa cầu thận khu trú từng phần
XHMK	Xơ hóa mô kẽ
XHTB	Xơ hóa toàn bộ
XHTP	Xơ hóa từng phần

Từ Viết tắt tiếng Anh

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ANCA	Antineutrophil Cytoplasmic Antibody	Kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính
ATIN	Acute tubulointerstitial nephritis	Viêm ống thận mô kẽ cấp
CGN	Crescentic glomerulonephritis	Viêm cầu thận liềm
eGFR	Estimated Glomerular Filtration Rate	Độ lọc cầu thận ước tính
GFR	Glomerular Filtration Rate	Độ lọc cầu thận
IgAN	IgA nephropathy	Bệnh thận IgA
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes	Tổ chức bệnh thận: cải thiện tiên lượng toàn cầu
ISN/RPS	International Society of Nephrology / Renal Pathology Society	Hội thận học quốc tế / Hội giải phẫu bệnh thận
NKD	No kidney disease	Không bệnh thận
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics	Liên hiệp các phòng khám quốc tế về lupus hệ thống

BẢNG ĐỐI CHIẾU THUẬT NGỮ VIỆT ANH

Từ tiếng Việt	Từ tiếng Anh
bệnh lắng đọng KT đơn dòng	monoclonal immunoglobulin deposition disease
Bệnh thận cấp	Acute kidney disease or disorder - AKD
Bệnh thận do trụ	Cast nephropathy
Bệnh thận giai đoạn cuối	End-stage kidney disease -ESKD
Bệnh thận mạn	Chronic kidney disease - CKD
Cầu hyaline trong lòng mao mạch	Luminal hyaline globule
Cầu thận thiếu máu cục bộ	Ischemic glomeruli
Chỉ số hoạt động	Activity indexes - AI
Chỉ số mạn tính	Chronicity indexes - CI
Hiện vi quang học	Light microscopy
Hội chứng kháng phospholipid	Antiphospholipid syndrome - APS
Hội thập khớp Hoa Kỳ	American College of Rheumatology - ACR
Kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính	Antineutrophil cytoplasmic antibody
Kháng thể kháng màng đáy cầu thận	Anti-Glomerular basement membrane Antibody
Kháng thể lạnh	Cryoglobulin
Khoảng tích tụ dịch cạnh cầu thận	Paraglomerular fluid-fill space
Liềm chứa protein	Proteinaceous crescent
Liềm do chất căn bản	Matrix crescent
Liềm sợi tế bào	Fibrocellular crescent
Liềm tế bào	Cellular crescent
Liềm toàn bộ	Circumferential crescent
Liềm từng phần	Segmental crescent
Liên Hiệp các phòng khám quốc tế về Lupus đỏ hệ thống	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
Nhuộm toàn bộ với các kháng thể	Full - house
Màng đáy ống thận	Tubular basement membrane - TBM
Quanh nhân	Perinuclear
Siêu cấu trúc	Electron microscopy
Suy thận tiến triển nhanh	Rapidly progressive renal failure
Tăng sinh tế bào ngoài mao mạch	Extracapillary proliferation
Tăng số lượng tế bào gian mạch	Mesangial hypercellularity
Tăng số lượng tế bào nội mô	Endocapillary hypercellularity
Tế bào biểu mô thành	Parietal epithelial cells

Thuộc bào tương	Cytoplasmic
Thuyên tắc vi mạch huyết khối	Thrombotic microangiopathy
Tiêu bạch cầu	Leukocytoclasia
Tổn thương ống thận cấp	Acute tubular injury - ATI
Tổn thương thận bán cấp	Subacute Kidney Injury, s-AKI
Tổn thương thận cấp	Acute kidney injury – AKI
Tổn thương xuất tiết	Insudative lesion
Viêm cầu thận do kháng thể kháng màng đáy cầu thận	anti-glomerular basement membrane antibody glomerulonephritis
Viêm cầu thận liềm	Crescentic glomerulonephritis
Viêm cầu thận liềm do phức hợp miễn dịch	Immune complex-associated crescentic glomerulonephritis
Viêm cầu thận liềm nghèo miễn dịch	Pauci-immune crescentic glomerulonephritis
Viêm cầu thận tiến triển nhanh	Rapidly progressive glomerulonephritis
Viêm đa động mạch tạo u hạt	Granulomatosis with polyangiitis
Viêm đa động mạch vi thể	Microscopic polyangiitis
Viêm đa động mạch với u hạt giàu bạch cầu ái toan	Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
Viêm mạch máu hoại tử tiêu bạch cầu	Necrotizing leukocytoclastic angiitis
Vỡ nhân tế bào	Karyorrhexis
Xơ hóa cầu thận từng phần	Segmental glomerulosclerosis
Xơ hóa cầu thận khu trú từng phần	Focal segmental glomerulo sclerosis

DANH MỤC CÁC BẢNG

	Trang
Bảng 1.1 Các định nghĩa theo KDIGO 2012	3
Bảng 1.2 Tần suất các loại VCT liên tại Bắc Carolina.....	7
Bảng 1.3 Thuật ngữ và định nghĩa của viêm mạch hệ thống theo Chapel Hill	15
Bảng 2.1 Các biến số trong nghiên cứu.	40
Bảng 2.2 Các phương pháp nhuộm và ứng dụng.....	45
Bảng 2.3 Quy trình nhuộm MDHQ trên mẫu mô ngấm paraffin	46
Bảng 3.1 Tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu	50
Bảng 3.2 Phân bố BN theo chẩn đoán lâm sàng trước sinh thiết thận	51
Bảng 3.3 Phân loại căn nguyên của 184 ca STTTN.....	52
Bảng 3.4 So sánh giữa chẩn đoán trước và sau sinh thiết thận	53
Bảng 3.5 Tóm tắt một số loại tổn thương mô học theo các nhóm căn nguyên.....	54
Bảng 3.6 Tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ theo nhóm lupus và không lupus.....	56
Bảng 3.7 Tỷ lệ cầu thận xơ hóa từng phần theo nhóm lupus và không lupus	57
Bảng 3.8 Tỷ lệ cầu thận tổn thương liên theo nhóm lupus và không lupus.....	58
Bảng 3.9 Phân tầng tỷ lệ liên tế bào theo nhóm Lupus và không lupus	59
Bảng 3.10 Phân tầng tỷ lệ liên sợi theo nhóm Lupus và không lupus	60
Bảng 3.11 Phân tầng tỷ lệ liên sợi tế bào theo nhóm Lupus và không lupus	62
Bảng 3.12 Căn nguyên của 24 ca viêm cầu thận liên.....	62
Bảng 3.13 Tỷ lệ tổn thương ống thận cấp theo nhóm lupus và không lupus.....	63
Bảng 3.14 Phân tầng viêm mô kẽ cấp theo nhóm lupus và không lupus	63
Bảng 3.15 Tỷ lệ các loại TTVMHK theo nhóm lupus và không lupus.....	64
Bảng 3.16 Tỷ lệ các loại TTVMHK theo nhóm bệnh căn nguyên.....	65
Bảng 3.17 Phân bố theo tỷ lệ % cầu thận thiếu máu cục bộ của 51 TH	66
Bảng 3.18 TTVMHK và cầu thận thiếu máu cục bộ	67
Bảng 3.19 TTVMHK và thuyên tắc trong lòng mao mạch	67
Bảng 3.20 Phân loại viêm thận lupus trong STTTN theo ISN/RPS.	69
Bảng 3.21 So sánh hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK.....	70

Bảng 3.22 Đặc điểm mô bệnh học theo Oxford của 38 ca bệnh thận IgA.....	71
Bảng 3.23 So sánh đặc điểm mô bệnh học của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có tổn thương liên hoạt động.....	72
Bảng 3.24 So sánh đặc điểm mô bệnh học của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có TTVMHK.	73
Bảng 3.25 Một số đặc điểm của 2 trường hợp VCT do KT kháng màng đáy	74
Bảng 3.26 Một số đặc điểm của 7 trường hợp XHCTKTTP.....	75
Bảng 3.27 Một số đặc điểm của 3 trường hợp VCT nghèo miễn dịch.....	76
Bảng 3.28 Một số đặc điểm của 2 trường hợp bệnh thận do trụ	76
Bảng 3.29 Trường hợp VCT tăng sinh lan tỏa và 1 ca VCT màng.....	77
Bảng 3.30 Kết quả và tỷ lệ nhuộm dương tính với miễn dịch huỳnh quang theo các nhóm căn nguyên chính	78
Bảng 3.31 Kết quả miễn dịch huỳnh quang của 115 ca viêm thận lupus	79
Bảng 3.32 So sánh đặc điểm nhuộm MDHQ giữa hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK	80
Bảng 3.33 So sánh đặc điểm mô bệnh học và MDHQ của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có tổn thương liên hoạt động.....	83
Bảng 3.34 So sánh đặc điểm mô bệnh học và MDHQ của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có TTVMHK	84
Bảng 4.1 Phân loại căn nguyên của STTTN theo các tác giả.....	90
Bảng 4.2 Nguyên nhân các loại viêm cầu thận liên ở các nghiên cứu.....	99
Bảng 4.3 Phân nhóm viêm thận lupus theo các nghiên cứu	105
Bảng 4.4 Kết quả đặc điểm mô bệnh học theo Oxford so với một số tác giả	111
Bảng 4.5 Tỷ lệ tổn thương liên của bệnh thận IgA	112
Bảng 4.6 Tỷ lệ TTVMHK và bệnh thận IgA qua các nghiên cứu.	115
Bảng 4.7 Kết quả nhuộm MDHQ của các TH lupus so với một số tác giả	119
Bảng 4.8 Tỷ lệ nhuộm toàn bộ MDHQ “full house” qua các NC	122

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1 Phân bố số lượng cầu thận có trong mẫu sinh thiết thận	55
--	----

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1 Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán phân biệt các loại VCT liên	12
Sơ đồ 2.1 Quy trình nghiên cứu	44

DANH MỤC CÁC HÌNH

	Trang
Hình 1.1 Liên quan giữa TTTC, BTC và BTM theo KDIGO 2012.....	4
Hình 1.2 Cơ chế tạo liềm ở cầu thận.....	10
Hình 1.3 Sinh bệnh học của viêm hoại tử mạch máu do ANCA	13
Hình 1.4 Viêm cầu thận liềm nghèo miễn dịch	19
Hình 1.5 Viêm cầu thận liềm do KT kháng màng đáy cầu thận	24
Hình 1.6 Thuyên tắc vi mạch huyết khối.....	32
Hình 1.7 Bệnh thận do trụ	34
Hình 1.8 Viêm ống thận mô kẽ cấp	35
Hình 1.9 Tổn thương ống thận cấp	36
Hình 2.1 Cường độ, các kiểu và vị trí bắt huỳnh quang ở cầu thận	47
Hình 2.2 Nhuộm huỳnh quang các vị trí khác ở nhu mô thận.....	48
Hình 3.1 Cầu thận xơ hóa toàn bộ và cầu thận xơ hóa từng phần.....	57
Hình 3.2 Tổn thương liềm ở cầu thận	61
Hình 3.3 Tổn thương ống thận và mô kẽ	64
Hình 3.4 Tổn thương ở cầu thận trong TTVMHK	68
Hình 3.5 Viêm thận lupus và các phân nhóm.....	69
Hình 3.6 Viêm thận lupus nhóm IV	81
Hình 3.7 TTVMHK cấp ở bệnh nhân viêm thận lupus nhóm IV.....	82
Hình 3.8 Trường hợp VCT liềm ở bệnh thận IgA	83
Hình 3.9 TTVMHK mạn tính hoạt động ở bệnh nhân bệnh thận IgA	85
Hình 3.10 Viêm cầu thận do kháng thể kháng màng đáy.....	85
Hình 3.11 Viêm cầu thận do kháng thể kháng màng đáy kèm bệnh thận IgA	86
Hình 3.12 Trường hợp viêm cầu thận nghèo miễn dịch	87
Hình 3.13 Trường hợp bệnh thận do trụ	88
Hình 3.14 Trường hợp lắng đọng Amyloid	88

ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy thận tiến triển nhanh là một hội chứng lâm sàng, biểu hiện bằng tình trạng suy giảm chức năng thận nhanh chóng, giảm trên 50% độ lọc cầu thận trong khoảng thời gian ngắn từ trên 7 ngày đến dưới ba tháng. Tốc độ xảy ra chậm hơn so với suy thận cấp hoặc tổn thương thận cấp, là tình trạng giảm nhanh hơn 50% độ lọc cầu thận trong vòng vài giờ đến vài ngày. Đây được xem là một tình trạng khẩn cấp trong thận học vì nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, suy thận tiến triển nhanh (STTTN) sẽ dẫn đến suy thận mạn giai đoạn cuối không hồi phục¹⁻³.

Cho đến nay, thuật ngữ “suy thận tiến triển nhanh” vẫn chưa được thống nhất. Năm 2012, tổ chức bệnh thận: cải thiện tiên lượng toàn cầu (KDIGO) đã hướng dẫn sử dụng thuật ngữ “Bệnh thận cấp” (BTC) để làm tên gọi thay cho STTTN sau khi đã loại trừ tổn thương thận cấp (TTTC) và bệnh thận mạn (BTM)^{1,4-6}. Fujii T và Bellomo R⁷ năm 2013 đã đề nghị thay tên STTTN bằng "tổn thương thận bán cấp". Tỷ lệ BTC từ 1,1% theo Fujii đến 3,8% theo James M⁸. STTTN cần phân biệt với viêm cầu thận tiến triển nhanh hay “viêm cầu thận liềm”, là một chẩn đoán mô bệnh học mà nhiều tác giả như Volhard và Fahr đã mô tả và sau đó là Ellis đã xác định là căn nguyên của STTTN^{4,9}.

Ở các nước Âu Mỹ đã phát triển, việc tiếp cận STTTN từ mô bệnh học thận dễ dàng nên đã có nhiều báo cáo về VCT tiến triển nhanh. Jennet JC¹⁰ qua tổng kết tại Đại học North Carolina ghi nhận tần suất viêm cầu thận (VCT) liềm ở tuổi trưởng thành đa số do bệnh nghèo miễn dịch, tiếp theo là VCT do phức hợp miễn dịch rồi đến bệnh kháng thể kháng màng đáy cầu thận. Còn lại là các VCT do nguyên nhân khác bao gồm bệnh vi mạch huyết khối, bệnh thận đái tháo đường. Ở các nước đang phát triển với sự hạn chế về ngành giải phẫu bệnh thận, việc tiếp cận chẩn đoán và điều trị STTTN chủ yếu vẫn từ lâm sàng. Sharma¹¹ năm 2016 tại Ấn độ qua báo cáo 80 trường hợp có biểu hiện lâm sàng STTTN cho thấy nguyên nhân thường gặp nhất là viêm thận lupus (37,5%) và bệnh thận IgA (25%), theo sau là bệnh nghèo miễn dịch (10%). Các báo cáo khác về STTTN được tìm thấy là các báo cáo ca lâm sàng¹²⁻¹⁷ hoặc một phần nhỏ của một nghiên cứu khác^{5,18}. Dựa vào nguyên nhân của VCT

tiến triển nhanh, các bác sĩ lâm sàng sẽ quyết định phương thức điều trị phù hợp như chọn lựa loại thuốc ức chế miễn dịch kèm hoặc không kèm thay huyết tương hoặc các điều trị khác nhằm hồi phục chức năng thận ¹⁹.

Tại Việt Nam, năm 2014 - 2018, qua nghiên cứu "chẩn đoán và điều trị hồi phục chức năng thận ở BN suy thận tiến triển nhanh" ở 125 bệnh nhân STTTN tại bệnh viện Chợ Rẫy của Trần Thị Bích Hương và cộng sự ^{2,6,20}, tác giả cho thấy hiệu quả của việc quyết định điều trị ức chế miễn dịch hoặc điều trị khác như thay huyết tương dựa vào kết quả mô bệnh học thận. Có đến 50% (64/125) BN STTTN nặng cần chạy thận nhân tạo và trên 50% số BN này hồi phục chức năng thận trong 10 tháng theo dõi sau đó sau khi điều trị bệnh căn nguyên dựa trên kết quả sinh thiết thận.

Như vậy, việc cung cấp kết quả về tổn thương mô bệnh học của STTTN là bước chẩn đoán quan trọng thứ 2, sau chẩn đoán lâm sàng STTTN. Chẩn đoán mô bệnh học xác định nguyên nhân của STTTN thuộc vào nhóm nào, đồng thời cho biết mức độ tổn thương mạn tính của tiến trình bệnh từ đó giúp BS lâm sàng ra quyết định nên chọn lựa phương thức điều trị thích hợp để hồi phục chức năng thận ở nhóm BN này.

Là thành viên của nhóm nghiên cứu này, chúng tôi tham gia công đoạn chẩn đoán mô bệnh học của các trường hợp STTTN. Ngoài ra, trong thời gian nghiên cứu chúng tôi cũng nhận được nhiều mẫu thận gửi đến từ các bệnh viện khác với chẩn đoán STTTN. Chúng tôi nhận thấy cần phải tiến hành nghiên cứu để có thể hiểu rõ hơn về Hội chứng này. Nghiên cứu của chúng tôi nhằm trả lời câu hỏi nghiên cứu: Đặc điểm mô bệnh học và miễn dịch huỳnh quang của tổn thương thận trong suy thận tiến triển nhanh như thế nào?

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU:

1. Mô tả đặc điểm mô bệnh học các trường hợp có chẩn đoán lâm sàng suy thận tiến triển nhanh.

2. Mô tả đặc điểm miễn dịch huỳnh quang các trường hợp chẩn đoán suy thận tiến triển nhanh tương ứng với các nhóm căn nguyên.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

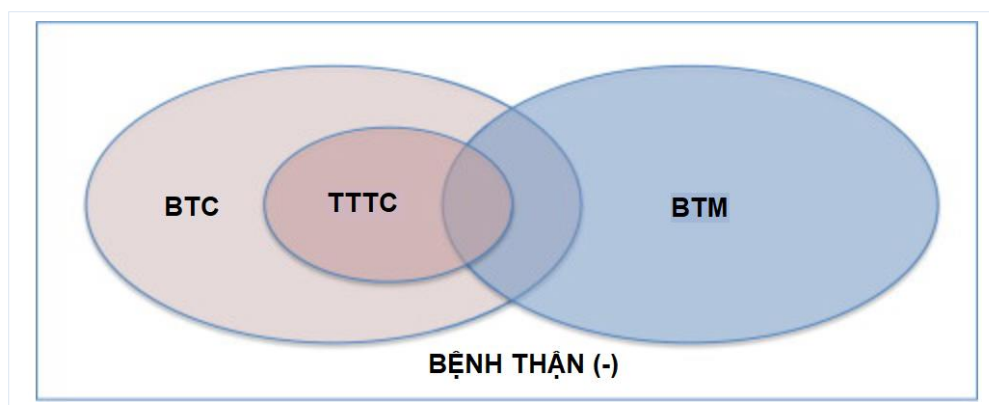
1.1. KHÁI NIỆM VỀ SUY THẬN TIỀN TRIỂN NHANH:

Ở người bình thường vẫn có giảm chức năng thận sinh lý do quá trình xơ hóa cầu thận từ sau năm 30-40 tuổi, với tốc độ mất là 1ml/ph/năm. Với khởi đầu độ lọc cầu thận (GFR) bình thường khoảng 100-120ml/ph/1,73 m² da, đến năm 60 tuổi, độ lọc cầu thận có thể giảm còn 60-80ml/ph/1,73 m² da. Điều này khiến thận của người lớn tuổi dễ bị tổn thương thận cấp do thuốc, độc chất. Năm 2012, Hội Thận học Quốc Tế đã đưa ra những hướng dẫn thống nhất toàn cầu về các phân loại liên quan đến suy thận trong hướng dẫn của KDIGO. Trong đó, dựa vào tốc độ mất độ lọc cầu thận, KDIGO chia thành 3 loại: bệnh thận mạn (thuật ngữ cũ là suy thận mạn), tổn thương thận cấp (thuật ngữ cũ là suy thận cấp) và bệnh thận cấp (là thể trung gian). Các khái niệm tổn thương thận cấp (TTTC), bệnh thận cấp (BTC) và bệnh thận mạn (BTM) theo KDIGO 2012 được tóm tắt trong bảng 1.1. Mỗi liên hệ giữa 3 loại tổn thương này chồng lấp lẫn nhau (Hình 1.1).

Bảng 1.1 Các định nghĩa theo KDIGO 2012.

Định nghĩa	Tiêu chuẩn về chức năng	Tiêu chuẩn về cấu trúc
Tổn thương thận cấp	-Tăng creatinine huyết tương (SCr) hơn 50% trong vòng 7 ngày HOẶC - Tăng SCr hơn 0,3mg/dl (26,5µmol/l) trong 48 giờ, HOẶC - Thiểu niệu < 0.5 ml/kg/h trong 6 giờ.	Không tiêu chuẩn
Bệnh thận mạn	GFR < 60ml/ph/1,73cm ² da trên 3 tháng	Tổn thương thận > 3 tháng
Bệnh thận cấp	-Tổn thương thận cấp HOẶC - GFR < 60ml/ph/1,73cm ² da dưới 3 tháng, HOẶC Thiểu niệu	Tổn thương thận < 3 tháng
Không bệnh thận.	GFR > 60ml/ph/1,73cm ² da SCr ổn định	Không tổn thương thận

“Nguồn: Bedford M, 2012”³.



Hình 1.1 Liên quan giữa TTTTC, BTC và BTM theo KDIGO 2012

“Nguồn: Bedford M, 2012”³.

TTTTC là một nhóm nhỏ của BTC. Cả TTTTC và BTC mà không có kèm TTTTC có thể xảy ra trên nền BTM. Cá thể nào không có TTTTC, BTC hay BTM là cá thể không có bệnh thận - BỆNH THẬN (-).

Theo KDIGO năm 2012, Bệnh thận mạn được định nghĩa là hội chứng lâm sàng đặc trưng bằng giảm chậm độ lọc cầu thận trong hơn ít nhất là 3 tháng đến nhiều năm đến bệnh thận giai đoạn cuối. Trong bệnh thận mạn, tốc độ mất GFR được gọi là “nhanh” khi mất trên 5ml/ph mỗi năm, nghĩa là nhanh gấp 5 lần tốc độ mất sinh lý của GFR ở người lớn tuổi. Bệnh thận giai đoạn cuối (còn được gọi là suy thận giai đoạn cuối) đặc trưng bằng độ lọc cầu thận < 15ml/ph/1,73 m² và bệnh nhân (BN) chỉ sống tiếp nếu được điều trị thay thế thận (bao gồm thận nhân tạo, lọc màng bụng hoặc ghép thận). Do vậy, từ lúc mắc bệnh đến lúc vào suy thận mạn giai đoạn cuối sẽ mất từ 10-20 năm.

Khác với bệnh thận mạn, tổn thương thận cấp là 1 hội chứng lâm sàng đặc trưng bằng tốc độ mất GFR nhanh theo giờ (mất 50% GFR trong 48h đến dưới 7 ngày) đến bệnh thận giai đoạn cuối.

Còn suy thận tiến triển nhanh (STTTN) là hội chứng lâm sàng trung gian giữa tổn thương thận cấp và bệnh thận mạn. STTTN đặc trưng bằng giảm nhanh trên 50% độ lọc cầu thận (GFR) trong vòng 7 ngày đến dưới 3 tháng đến bệnh thận giai đoạn cuối.

Về thuật ngữ, suy thận tiến triển nhanh (STTTN) trước đây còn được gọi là suy thận bán cấp. Tuy nhiên thuật ngữ này không làm gọi lên sự nguy hiểm của bệnh về khả năng gây mất chức năng thận vĩnh viễn, nên hội chứng này được đổi tên thành STTTN⁵. KDIGO 2012^{1,4-6} đồng nghĩa STTTN với "Bệnh thận cấp" (AKD) sau khi đã loại trừ tổn thương thận cấp (AKI) và bệnh thận mạn (CKD). Các dấu hiệu chỉ điểm có bệnh thận cấp là chức năng thận giảm, xét nghiệm nước tiểu có bất thường và kích thước 2 thận bình thường²¹. Năm 2013, Fujii T và Bellomo R⁷ nghiên cứu những TH có tăng creatinine không trong 48 giờ như tổn thương thận cấp, nhưng chậm hơn 7 ngày và dưới 90 ngày và đề nghị một thuật ngữ khác là "tổn thương thận bán cấp" (s-AKI).

Dựa vào biểu đồ định nghĩa của KDIGO về bệnh thận cấp, bệnh thận cấp sẽ bao gồm 4 nhóm nhỏ là (1) BTC đơn độc, (2) BTC kèm tổn thương thận cấp, và (3) BTC kèm bệnh thận mạn, và (4) BTC kèm tổn thương thận cấp trên nền bệnh thận mạn. Do vậy, chúng tôi chọn thuật ngữ "suy thận tiến triển nhanh" tuy là thuật ngữ cũ, nhưng sẽ chủ yếu tập trung mô tả 1 trong 4 dạng của bệnh thận cấp, là nhóm bệnh thận cấp đơn độc. Do vậy, suy thận tiến triển nhanh được chẩn đoán dựa vào tốc độ mất nhanh độ lọc cầu thận và trên cơ sở loại trừ tổn thương thận cấp và bệnh thận mạn^{5, 1}.

Khó tìm được tần suất mắc toàn bộ do các nghiên cứu về STTTN chủ yếu là các báo cáo từng ca lâm sàng hoặc hàng loạt ca. Fujii T và Bellomo R⁷ qua tra cứu hồi cứu hồ sơ 56.567 bệnh nhân nhập viện tại 1 BV tại Tokyo từ 2008 đến 2011 cho thấy tần suất của tổn thương thận bán cấp (TTTBC) chỉ bằng 1/10 tần suất của TTTC (1,1% so với 11%). Tỷ lệ tử vong của bệnh nhân (BN) TTTBC tăng dần theo mức độ nặng của phân loại; tuy nhiên, tử vong (8%) vẫn thấp hơn nhóm TTTC (17,5%). Tỷ lệ điều trị thay thế thận của TTTBC (0,17%) thấp hơn so với TTTC (2,16%). Ngược lại, nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu tất cả cư dân trưởng thành trong hệ thống chăm sóc sức khỏe toàn dân ở Alberta, Canada, từ năm 2008 đến năm 2016 của James M⁸ cho thấy tỷ lệ mắc BTC không có TTTC khá phổ biến tới 3,8 trên 100 người lớn được kiểm tra, BTC ít phổ biến hơn so với BTM (10,6 trên 100 người lớn được xét nghiệm)

nhưng phổ biến hơn TTTC (1,4 trên 100 người lớn được xét nghiệm). So với những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn, bệnh nhân có BTC không TTTC lớn tuổi hơn, có độ lọc cầu thận thấp hơn và có nhiều bệnh đi kèm hơn những bệnh nhân không có bệnh thận. Đa số (67,9% TH) bệnh nhân TTTC được phát hiện ở BN nội trú hoặc tại khoa cấp cứu, trong khi đa số bệnh nhân BTC (77,0%) được phát hiện ở BN ngoại trú. Tương tự như BTM và TTTC, BTC liên quan đến tăng nguy cơ tử vong, thường xuyên tiến triển đến bệnh thận mạn và tăng nguy cơ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối so với bệnh nhân không có bệnh thận sau 6 năm ⁸.

Theo Bhowmik D ⁴, có rất nhiều nguyên nhân gây ra STTTN và có thể được chia làm hai nhóm chính: (1) Các bệnh lý tại thận gồm: (a) Bệnh ở cầu thận như các bệnh viêm cầu thận (VCT) tăng sinh, bệnh thận IgA, VCT nghèo miễn dịch mà tổn thương mô bệnh học hay gặp là VCT liềm. (b) Bệnh ở ống thận và mô kẽ với tổn thương mô bệnh học thường thấy là tổn thương hoặc hoại tử ống thận cấp, viêm mô kẽ thận cấp. (c) Bệnh ở mạch máu thận với tổn thương mô bệnh học hay gặp là thuyên tắc mạch máu thận do huyết khối, do mảng xơ vữa hay cholesterol. (2) Các bệnh toàn thân ảnh hưởng lên thận và cũng có thể gây ra những tổn thương mô bệnh học tương tự gồm (a) Bệnh viêm mạch máu hệ thống (U hạt Wegener, HC Churg-Strauss, HC Goodpasture, ban xuất huyết Henoch Schölein, bệnh kháng thể lạnh), (b) Bệnh đa u tủy, (c) Bệnh lupus đỏ hệ thống (Viêm thận lupus nhóm 4, hội chứng kháng phospholipid). (d) Thuyên tắc vi mạch huyết khối. (e) Các bệnh lý nhiễm trùng (viêm nội tâm mạc, viêm gan C).

1.2. VIÊM CẦU THẬN TIẾN TRIỂN NHANH – VIÊM CẦU THẬN LIỀM

1.2.1. Định nghĩa

Viêm cầu thận liềm là tổn thương thận đặc trưng bởi sự hiện diện liềm trong cầu thận, là một tổn thương tăng sinh (TS) tế bào ngoài mao mạch cầu thận làm lấp một phần hoặc hoàn toàn khoảng lọc của cầu thận (khoảng Bowman) ²². Tổn thương liềm được định nghĩa là tập hợp của ít nhất 2 lớp tế bào biểu mô thành của bao Bowman tăng sinh chiếm ít nhất 10% chu vi bên trong của bao Bowman. Định nghĩa này giúp phân biệt tổn thương liềm với tổn thương gây ra do tăng sinh tế bào biểu mô tạng

thường gặp ở những cầu thận có tổn thương xơ hóa từng phần^{22,23}. Liềm có thể gặp trong nhiều loại bệnh lý cầu thận khác nhau. Từ VCT liềm được sử dụng khi số tổn thương liềm nhiều hơn 50% số cầu thận trên mẫu sinh thiết. Nếu số cầu thận có tổn thương liềm <50%, tổn thương chính được gọi tên kèm theo tỷ lệ phần trăm cầu thận có liềm^{10,22}. Ví dụ trường hợp viêm cầu thận do kháng thể (KT) kháng màng đáy có 70% cầu thận có liềm sẽ chẩn đoán là VCT liềm do KT kháng màng đáy, nếu mẫu sinh thiết có 35% số cầu thận có tổn thương liềm sẽ được chẩn đoán là VCT do KT kháng màng đáy với 35% liềm. Tuy nhiên, do việc đọc kết quả sinh thiết thận còn tùy thuộc vào số lượng cầu thận ngẫu nhiên sinh thiết được nên sự hiện diện bất kỳ tổn thương liềm nào trong mẫu sinh thiết thận phải được lưu ý vì đều có tiềm năng gây suy thận tiến triển nhanh.

1.2.2. Tần suất

Bảng 1.2 Tần suất các loại VCT liềm tại Bắc Carolina

Tuổi	n	VCT liềm do KT kháng màng đáy (%)	VCT liềm do PHMD (%)	VCT liềm do nghèo MD (%)	VCT liềm nguyên nhân khác (%)
Tổng	632	15	24	60	1
1-20	73	12	45	42	0
21-60	303	15	35	48	3
61-100	256	15	6	79	0

“Nguồn: Jennette JC, 2003”¹⁰

VCT liềm là một thực thể đa dạng về hình thái và bệnh nguyên. Bằng việc kết hợp mô học, miễn dịch huỳnh quang và huyết thanh học người ta phân chia VCT liềm thành ba loại gồm: (1) VCT do kháng thể kháng màng đáy hay còn được gọi là VCT liềm type 1, (2) VCT liềm do phức hợp miễn dịch (PHMD) hay là VCT liềm type 2, và (3) VCT liềm nghèo miễn dịch (MD), hay VCT liềm type 3^{24,25}. Tần suất mỗi loại tùy thuộc theo tuổi. Kết quả sinh thiết thận tại phòng xét nghiệm giải phẫu bệnh thận của Đại Học Bắc California (Bảng 1.2) cho thấy VCT liềm nghèo miễn dịch hay gặp

nhất (60%) và là tổn thương chủ yếu ở BN lớn tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh viêm cầu thận nghèo miễn dịch, có hoặc không có viêm mạch máu nhỏ, ở Hoa Kỳ là 3,1 trường hợp mỗi triệu dân một năm, với tỷ lệ cao hơn đáng kể ở người da trắng, nam giới và BN trên 65 tuổi, trong khi 95% trường hợp dương tính với kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính tại thời điểm sinh thiết. Ở dân số Châu Âu, tỷ lệ mắc bệnh được báo cáo là 1–2 trường hợp trong 100.000, với xu hướng gia tăng trong những năm gần đây ²⁶. VCT do KT kháng màng đáy không thường gặp ở mọi lứa tuổi, chiếm khoảng 15% VCT liềm. Ở bệnh nhân dưới 20 tuổi, VCT liềm do PHMD thường gặp hơn ¹⁰. Khoảng 80%-90% BN VCT liềm nghèo miễn dịch có kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đa nhân trung tính trong huyết thanh ^{9,10}.

1.2.3. Giả thuyết về cơ chế thành lập liềm

Về cơ bản, cấu tạo mô học của cầu thận gồm các thành phần chính sau (1) Thành phần nội mô mao mạch và (2) Gian mạch ngăn cách với (3) Thành phần ngoài mao mạch gồm chủ yếu tế bào chân giả bởi (4) Màng đáy cầu thận (GBM), (5) Khoảng Bowman là vùng giữa lớp tế bào biểu mô thành của nang Bowman và tế bào chân giả bên ngoài màng đáy cầu thận. Thành phần nội mô thuộc hệ thống mao mạch nên cũng chia sẻ những hình ảnh bệnh học với những giường mao mạch nơi khác (quá trình viêm, quá trình lành vết thương). Ngược lại thành phần ngoài mao mạch là độc nhất chỉ có ở cầu thận và điều này xuyên suốt trong các quá trình bệnh học xảy ra tại thành phần này. Khi bệnh cầu thận còn giới hạn trong thành phần nội mô mao mạch, tổn thương có thể tái sửa chữa và phục hồi ngay cả với những tổn thương nặng. Khi tổn thương ra đến phần ngoài mao mạch sẽ ảnh hưởng đến hàng rào lọc và sự tách biệt giữa cuộn mao mạch và vách Bowman dẫn đến hình thành những tổn thương dính tại chỗ của cuộn mao mạch vào vách Bowman hoặc bít tắc toàn bộ khoảng Bowman ²⁷.

Quá trình tạo liềm bắt đầu bằng sự hư hủy lớp nội mô mao mạch cầu thận và màng đáy qua trung gian kháng thể kháng màng đáy, phức hợp miễn dịch và / hoặc kháng thể kháng bào tương của bạch cầu đa nhân trung tính trong huyết thanh - ANCA. Hậu quả là fibrin, các mảnh vỡ hoại tử, các yếu tố tăng trưởng và các thành phần protein của huyết tương khác đi vào khoảng Bowman và kích thích sự tăng sinh

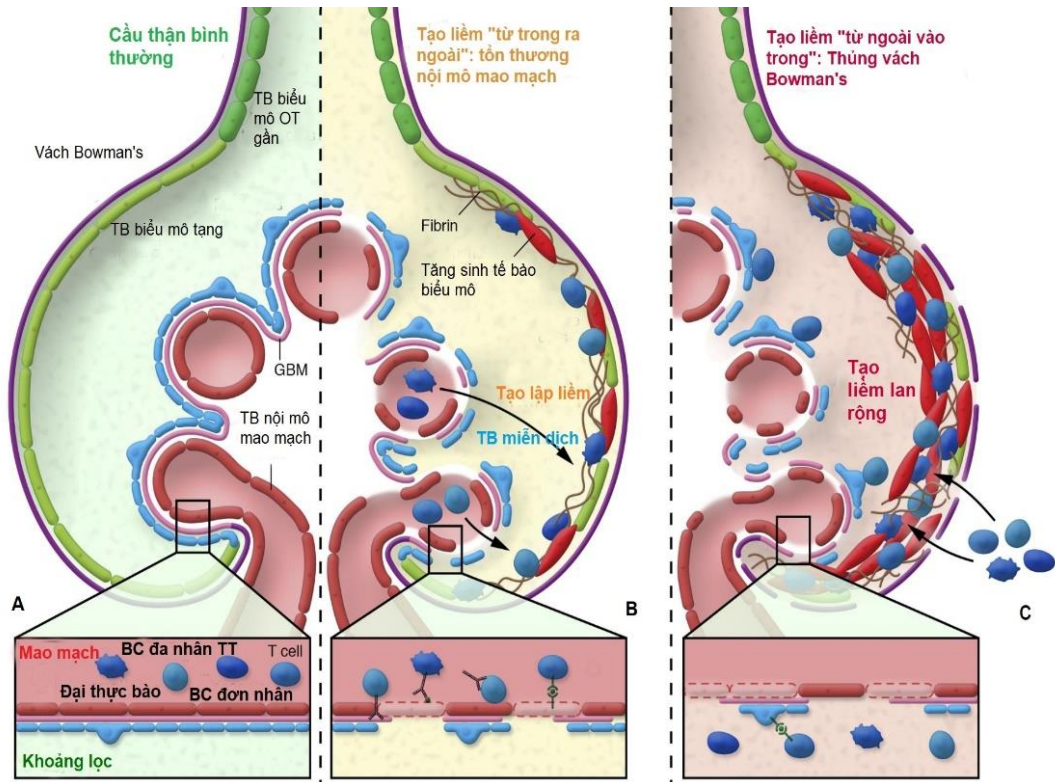
của tế bào biểu mô tạng cũng như tế bào biểu mô thành cũng như huyết động các tế bào viêm, đặc biệt là lympho T và đại thực bào. Các tế bào viêm phóng thích các cytokines gây viêm và các yếu tố đông máu trong huyết tương, các yếu tố mô, tiếp xúc với các hoạt chất gây đông dẫn đến sự hoạt hóa của dòng thác đông máu tạo thành huyết khối các mao mạch và fibrin ở ngoài mạch máu vùng hoại tử tạo thành hoại tử fibrin. Liềm tạo ra có thể rất nhiều tế bào và bao quanh toàn bộ cuộn mao mạch cầu thận. Theo thời gian, tổn thương liềm có thể biến mất hoàn toàn hoặc bị thay thế dần bởi mô sợi. Những vùng tổn thương hoại tử có thể hình thành sẹo (vùng xơ hóa) có dạng một vùng đông đặc với nhiều chất nền collagen và ít tế bào. Các vùng xơ hóa này có thể dính vào vách Bowman hoặc liềm sợi kế cận²². Ngoài ra, các tế bào viêm bên ngoài cầu thận cũng sẽ di chuyển từ mô kẽ quanh cầu thận vào khoảng niệu qua vách Bowman bị phá hủy và cùng với vai trò của tế bào chân giả như là tế bào trình diện kháng nguyên, cũng góp phần làm gia tăng sự thành lập tổn thương liềm (Hình 1.2).

1.2.4. Phân loại mô học của tổn thương liềm: Liềm có thể phân loại theo kích thước hoặc theo thành phần cấu tạo của liềm.

1.2.4.1. Về kích thước, liềm được chia thành (1) Liềm nhỏ - Liềm chiếm 10-50% chu vi cầu thận. (2) Liềm trung bình - Liềm chiếm 50-80% chu vi cầu thận. (3) Liềm lớn: Liềm chiếm trên 80% chu vi cầu thận²⁸. Có tác giả lại chia liềm thành hai loại theo phạm vi: liềm từng phần và liềm toàn bộ. Liềm từng phần là tổn thương liềm chiếm < 50% chu vi cầu thận và liềm toàn bộ là tổn thương liềm chiếm > 50% chu vi vách Bowman²⁹.

1.2.4.2. Theo thành phần cấu tạo liềm^{28,30}:

a. Liềm tế bào: Là tổn thương tăng sinh tế bào ngoài mao mạch ít nhất 02 lớp tế bào chiếm một phần hoặc lấp toàn bộ khoảng Bowman. Liềm thường hay kèm với hoại tử dạng fibrin - bắt màu đỏ khi nhuộm với Trichrome - với thành phần tế bào và fibrin chiếm > 75% và chất nền dạng sợi < 25%. Liềm thường thâm nhập tế bào viêm kèm đứt gãy màng đáy (Hình 1.4 A).



Hình 1.2 Cơ chế tạo liềm ở cầu thận.

A. Cấu trúc cơ bản của cầu thận bình thường B. Tổn thương nội mô mao mạch do viêm cầu thận và sự tạo liềm giai đoạn sớm. C. Cơ chế bên ngoài kết hợp làm nặng thêm tổn thương liềm. “Nguồn: Kitching AR, 2018”³¹.

b. Liềm sợi tế bào: tổn thương gần giống như liềm tế bào nhưng thành phần tế bào và fibrin chiếm 25% - 75% và còn lại là chất nền và chất dạng sợi (Hình 1.4 B). Chất nền và chất dạng sợi này có thể giống như màng đáy hoặc sợi collagen, nổi bật khi nhuộm đặc biệt Trichrome hoặc nhuộm bạc.

c. Liềm sợi: là tổn thương cấu tạo chủ yếu bởi mô sợi collagen (>75%) nằm trong khoang Bowman và chiếm > 10% chu vi cầu thận (Hình 1.4 C). Tổn thương này được xem là vết tích hoặc sẹo của tổn thương liềm tế bào hoặc liềm sợi tế bào và cũng được đánh giá mức độ bằng cách sử dụng phương pháp nhuộm Trichrome hoặc PAS.

d. Ngoài ra còn có dạng trên cùng một cầu thận có hai hay nhiều loại liềm khác nhau ví dụ như một cầu thận vừa có liềm tế bào, vừa có liềm sợi tế bào hoặc liềm sợi hoặc hỗn hợp vừa liềm tế bào vừa liềm chứa protein.

1.2.5. Sự tiến triển của tổn thương liềm:

Tổn thương liềm sớm chứa chủ yếu tế bào biểu mô. Một tỷ lệ đáng kể tế bào biểu mô của liềm bắt nguồn từ tế bào chân giả mà trong suốt quá trình dịch chuyển và tăng sinh đã mất tất cả các dấu ấn đặc hiệu của tế bào chân giả. Thành phần tế bào biểu mô còn lại bắt nguồn từ sự tăng sinh tế bào biểu mô thành. Các tế bào biểu mô thành tăng trưởng có thể đi kèm với một thay đổi giống như chuyển tiếp từ biểu mô sang trung mô, tế bào mất phân cực và phóng thích các chất căn bản ngoại bào ra mọi hướng, dẫn đến sự mất dần các tế bào của liềm và thay bằng chất căn bản ngoại bào trong khoảng Bowman tạo ra liềm sợi tế bào rồi đến liềm sợi. Cấu trúc này không thể đảo ngược để phục hồi độ lọc của cầu thận, cầu thận cuối cùng teo đi và được thực bào dọn dẹp theo sau là xơ hóa mô kẽ và teo ống thận. Đại thực bào là thành phần kế tiếp trong tổn thương liềm. Lúc đầu, đại thực bào xuất hiện trong mô kẽ bao quanh bên ngoài cầu thận nơi có tổn thương liềm và ngăn cách với liềm bởi vách Bowman. Sau đó chúng xuyên qua màng đáy Bowman và hòa vào tế bào biểu mô của liềm²⁷.

Hậu quả của liềm là làm giảm độ lọc cầu thận do sự gia tăng khối lượng tế bào trong cầu thận, làm xẹp các quai mao mạch cầu thận và bít cực ống thận, cầu thận không còn khả năng lọc³⁰.

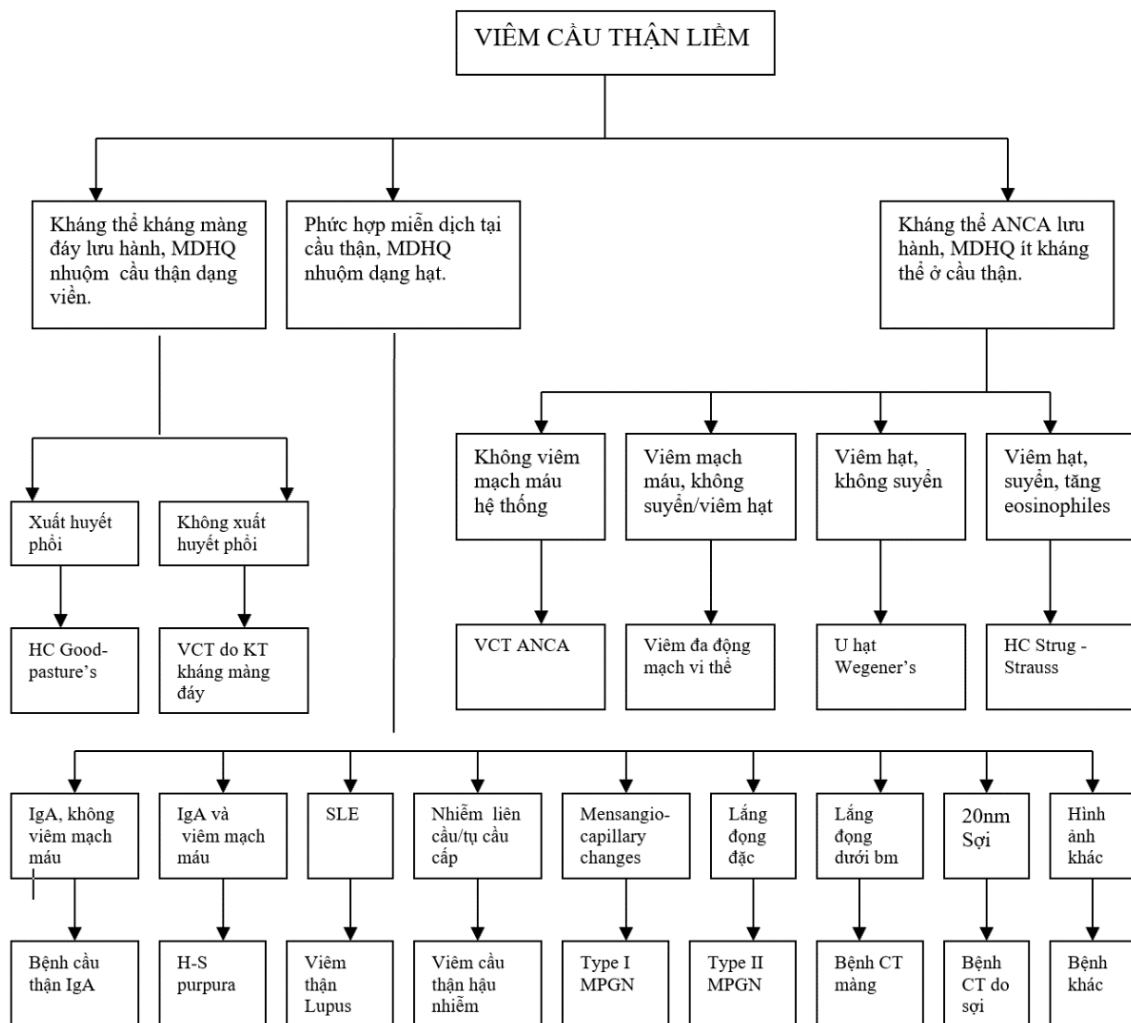
Tổn thương cầu thận sẽ dẫn đến tổn thương ống thận và mô kẽ. Cơ chế gây ra tổn thương này là do tổn thương cầu thận làm thoát protein vào dịch lọc dẫn đến sự tăng hoạt động quá mức của tế bào biểu mô ống thận để tái hấp thu protein gây tổn thương ống thận mô kẽ. Sự tổn thương ống thận còn do tác động trực tiếp của tổn thương liềm lên vùng tiếp nối cầu thận và ống thận. Ngoài ra, sự thoát protein và thoát dịch lọc trong tổn thương liềm chứa protein vào mô kẽ bên ngoài màng đáy vách Bowman hoặc giữa màng đáy vách Bowman và tế bào biểu mô thành và lan rộng đến giữa màng đáy ống thận và tế bào biểu mô ống thận cũng làm thoái hóa và teo ống thận³⁰. Hiện tượng viêm quanh cầu thận được khởi phát bởi các yếu tố trung gian tiền viêm phóng thích từ tế bào biểu mô tạng hoạt hóa đi xuyên qua vách Bowman. Tổn thương viêm nặng sẽ phá vỡ vách Bowman, vốn được xem là tấm khiên che chắn cho cầu thận, làm cho tế bào miễn dịch quanh cầu thận đi vào cầu thận góp phần vào

thành phần các tế bào của liềm và quá trình xơ hóa của liềm tạo thành tổn thương không hồi phục ³².

1.2.6. Tiếp cận chẩn đoán viêm cầu thận liềm: Trước mỗi bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng của viêm cầu thận tiến triển nhanh, việc tiếp cận chẩn đoán VCT liềm thực hiện bằng cách phối hợp kết quả sinh thiết thận dưới kính hiển vi quang học với miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) cùng các dữ kiện lâm sàng, sinh hóa và miễn dịch học ⁹. Việc chẩn đoán VCT liềm tập trung xác định 3 hình thái tổn thương chính, đó là VCT liềm do kháng thể kháng màng đáy, VCT liềm do phức hợp miễn dịch và VCT liềm nghèo miễn dịch hay VCT liềm do ANCA (Sơ đồ 1.1).

Sơ đồ 1.1 Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán phân biệt các loại viêm cầu thận liềm.

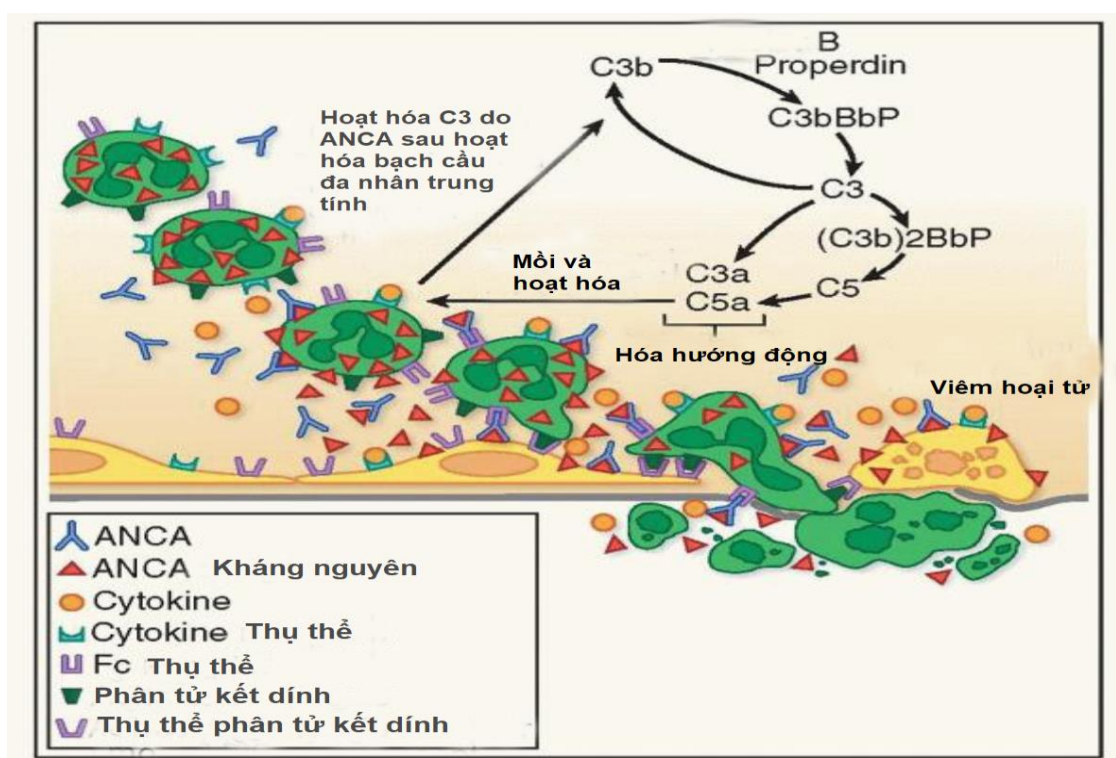
“Nguồn: Jennet JC, 2001” ⁹



1.2.7. Viêm cầu thận liềm nghèo miễn dịch:

Theo Jennet JC và cộng sự, VCT liềm nghèo miễn dịch là nguyên nhân hay gặp nhất của viêm cầu thận liềm, chiếm 50-60% các TH. Bệnh đặc biệt phổ biến ở bệnh nhân lớn tuổi, chiếm 79% các TH VCT liềm ở bệnh nhân trên 60 tuổi, chiếm 42 - 48% các TH viêm cầu thận liềm ở bệnh nhân < 60 tuổi. Khoảng 75% bệnh nhân đồng thời có viêm mạch máu nhỏ hệ thống với các triệu chứng của hô hấp trên và dưới như nốt hoặc hang ở phổi, xuất huyết phổi ho ra máu; tổn thương thần kinh thị giác; bệnh thần kinh ngoại biên ^{10,33}.

Sinh bệnh học liên quan đến sự hiện diện kháng thể kháng bào tương bạch cầu đa nhân trung tính - ANCA - trong máu của bệnh nhân và sự tạo viêm hạt. (Hình 1.3).



Hình 1.3 Sinh bệnh học của viêm mạch máu hoại tử do ANCA

IgG làm cho bạch cầu đa nhân trung tính gây viêm mạch máu và hoại tử. “Nguồn: Jennette JC, 2015” ³⁴.

ANCA là kháng thể tạo ra từ tương bào dưới tác động của các tác nhân như nhiễm trùng hoặc thuốc (propothiouracil, hydralazine, penicillamine, minocycline)

^{35,36}. Có hai loại ANCA, ANCA thuộc bào tương hay c-ANCA nhắm vào protease 3 (PR3) và ANCA quanh nhân hay p-ANCA chủ yếu nhắm vào myeloperoxidase (MPO), là các protein trong các hạt bào tương của bạch cầu đa nhân trung tính và mô bào khi các hạt này di chuyển ra màng tế bào trong quá trình viêm dưới tác động của interleukin 1 (IL-1) và yếu tố hoại tử bướu (TNF α). Hệ quả là bạch cầu đa nhân trung tính gắn vào nội mô mạch máu, xâm nhập vào thành mạch máu, vỡ các hạt và phóng thích các chất oxy hoạt hóa làm tổn thương thêm môi trường xung quanh và phóng thích thêm các yếu tố tiền viêm thúc đẩy thêm quá trình viêm. Interleukin 12 và interferon γ thúc đẩy hoạt hóa T Helper thành T helper 1 thúc đẩy đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào, hoạt hóa và huy động tế bào đơn nhân và đại thực bào đến vùng mạch máu nơi đang xảy ra quá trình viêm và hình thành mô viêm hạt. Trong viêm đa động mạch với u hạt giàu bạch cầu ái toan, bạch cầu ái toan đóng vai trò lớn. Sự hoạt hóa của tế bào nội mô mạch máu cũng đóng một vai trò then chốt trong cơ chế sinh bệnh học của viêm mạch máu ANCA. Các tế bào nội mô hoạt hóa sẽ bộc lộ các thụ thể để các tế bào miễn dịch (bạch cầu đa nhân và tế bào đơn nhân) gắn vào. Ngoài ra chúng còn tiết ra IL8, kích thích các tế bào này xâm nhập qua thành mạch máu làm viêm mạch máu. Chu kỳ này cứ tiếp tục và cơn bệnh cấp tính làm các tế bào đơn nhân và đại thực bào tiết ra IL-1 và TNF- α tiếp tục kích thích bộc lộ PR-3 và MPO ở bạch cầu đa nhân.

Như vậy sinh bệnh học của viêm mạch máu ANCA bao gồm các yếu tố liên quan sau: yếu tố khởi phát thường là nhiễm trùng, hoạt hóa tế bào (TB) B và sự sản xuất kháng thể ANCA, đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T tạo viêm hạt, cũng như qua các bạch cầu đa nhân ái toan trong viêm hạt ái toan; và sự hoạt hóa tế bào nội mô mạch máu thúc đẩy thêm sự viêm mạch máu ³⁷.

Viêm mạch máu do ANCA thường có khuynh hướng ảnh hưởng các mạch máu kích thước nhỏ và mạch máu kích thước trung bình ³³. Có 3 loại viêm mạch máu do ANCA (Bảng 1.3) là (1) Viêm đa động mạch vi thể, (2) Viêm hạt Wegener với viêm đa động mạch tạo u hạt và (3) Viêm đa động mạch với u hạt giàu bạch cầu ái toan hay hội chứng Strugstrawss ^{33,36}.

Bảng 1.3 Thuật ngữ và định nghĩa của viêm mạch hệ thống theo Chapel Hill

Viêm mạch máu lớn	
Viêm động mạch (ĐM) TB khổng lồ	Viêm hạt ở ĐM chủ và các nhánh ĐM chính, ưu thế ở các nhánh ngoài sọ của ĐM cảnh, thường liên quan ĐM thái dương. Bệnh nhân thường > 50t và thường kèm với đau cơ dạng thấp.
Viêm động mạch Takayasu	Viêm hạt ở ĐM chủ và các nhánh ĐM chính, Bệnh nhân thường < 50t.
Viêm mạch máu kích thước trung bình	
Viêm đa động mạch dạng nốt	Viêm hoại tử động mạch kích thước trung bình và nhỏ và không viêm cầu thận hay viêm tiểu động mạch, mao mạch và tiểu tĩnh mạch.
Bệnh Kawasaki	Viêm ĐM lớn, trung bình và nhỏ và đi kèm hội chứng hạch bạch huyết da niêm. Thường bị ở ĐM vành. Có thể bị ở ĐM chủ và tĩnh mạch. Thường xảy ra ở trẻ em.
Viêm mạch máu kích thước nhỏ	
Viêm hạt Wegener	Viêm hạt ở đường hô hấp, viêm hoại tử mạch máu nhỏ và trung bình như mao mạch, tiểu ĐM, tiểu TM, và ĐM. Thường có viêm hoại tử cầu thận.
Hội chứng Churg-Strauss	Viêm hạt giàu BC ái toan ở đường hô hấp và viêm hoại tử mạch máu nhỏ và trung bình và đi kèm với suyễn và tăng BC ái toan máu.
Viêm đa động mạch vi thể	Viêm hoại tử mạch máu nhỏ như mao mạch, tiểu TM, tiểu ĐM với ít hoặc không có miễn dịch. Có thể viêm ĐM nhỏ hoặc trung bình. Viêm hoại tử cầu thận rất phổ biến. Thường có viêm mao mạch phổi.
Ban xuất huyết Henoch-Schonlein	Viêm mạch máu nhỏ như mao mạch, tiểu TM, tiểu ĐM với lắng đọng nổi bật IgA. Thường xảy ra ở da, ruột, cầu thận, kèm đau khớp/viêm khớp.
Viêm mạch máu do Kháng thể lạnh	Viêm mạch máu nhỏ như mao mạch, tiểu TM, tiểu ĐM; thường xảy ra ở da và cầu thận; với lắng đọng KT lạnh kèm KT lạnh trong huyết thanh.
Viêm mạch máu tiêu bạch cầu ở da	Viêm mạch máu tiêu bạch cầu ở da khu trú, không có viêm cầu thận.

“Nguồn: Jennette JC, 2013” [66]

1.2.7.1. Đặc điểm mô bệnh học:

a. *Cầu thận*: Viêm cầu thận là sang thương thận hay gặp nhất trong viêm mạch máu nghèo miễn dịch. Tổn thương mô học đầu tiên ở cầu thận là hoại tử dạng fibrin từng phần với ly giải khu trú màng đáy và chất nền gian mạch. Mức độ tổn thương liềm ở cầu thận rất thay đổi, dễ thấy nhất trên nhuộm PAS và nhuộm bạc. Thường gặp bạch cầu đa nhân trung tính còn nguyên vẹn hoặc mảnh vỡ nhân và thuyên tắc do fibrin trong mao mạch của cầu thận bị tổn thương. Khi tổn thương tiến triển, bạch cầu đơn nhân thâm nhập chủ yếu bao gồm đại thực bào. Thâm nhập bạch cầu và thuyên tắc lòng mao mạch cầu thận có thể hiện diện ở phần quai mao mạch còn nguyên vẹn kế cận vùng mao mạch cầu thận hoại tử. Những tổn thương hoại tử nặng làm phá vỡ vách Bowman (thấy rõ trên nhuộm bạc) dẫn đến phản ứng viêm mô kẽ (VMK) quanh cầu thận nặng và có thể có hình ảnh viêm hạt với tế bào dạng biểu mô và đại bào đa nhân. Hình ảnh này không đặc hiệu và có thể gặp trong bất kỳ dạng nào của viêm mạch máu nhỏ nghèo miễn dịch, VCT do KT kháng màng đáy (Hình 1.5B). Ngoài vùng tổn thương, không thấy sự tăng sinh tế bào nội mô điển hình cũng như dày màng đáy ở các quai mao mạch³⁵. Khác với VCT qua trung gian PHMD điển hình có sự tăng sinh tế bào nội mô và dày thành mao mạch ở những vùng kế cận vùng hoại tử từng phần và ở những cầu thận không có hoại tử (Hình 1.4 D). Tổn thương hoại tử ở VCT do PHMD thường có vỡ nhân bạch cầu, trong khi hoại tử ở VCT do nghèo miễn dịch thường có nhiều chất dạng fibrin hơn³⁸. Đôi khi có bạch cầu bám vách mạch nhưng các thành phần khác của cầu thận bình thường. Quanh cầu thận thâm nhập tế bào viêm do vách Bowman bị hư hỏng. Tổn thương liềm gặp ở 90% bệnh nhân VCT nghèo miễn dịch. Tất cả các giai đoạn của liềm có thể hiện diện trên cùng một mẫu sinh thiết: liềm tế bào, liềm sợi tế bào và liềm sợi, phản ánh bản chất tính hằng định hoặc tái phát của bệnh. Kích thước liềm thay đổi từ liềm nhỏ đến lớn có thể chiếm toàn bộ bao Bowman và có thể làm xẹp các quai mao mạch ở nhiều mức độ. Tổn thương hoại tử và liềm tiến triển thành các tổn thương liềm sợi với xơ hóa cầu thận và xơ hóa quanh vách Bowman, xơ hóa cầu thận từng phần hoặc toàn bộ với những chỗ dính vào vách Bowman. Nhuộm đặc biệt có thể giúp thấy được sự đứt gãy

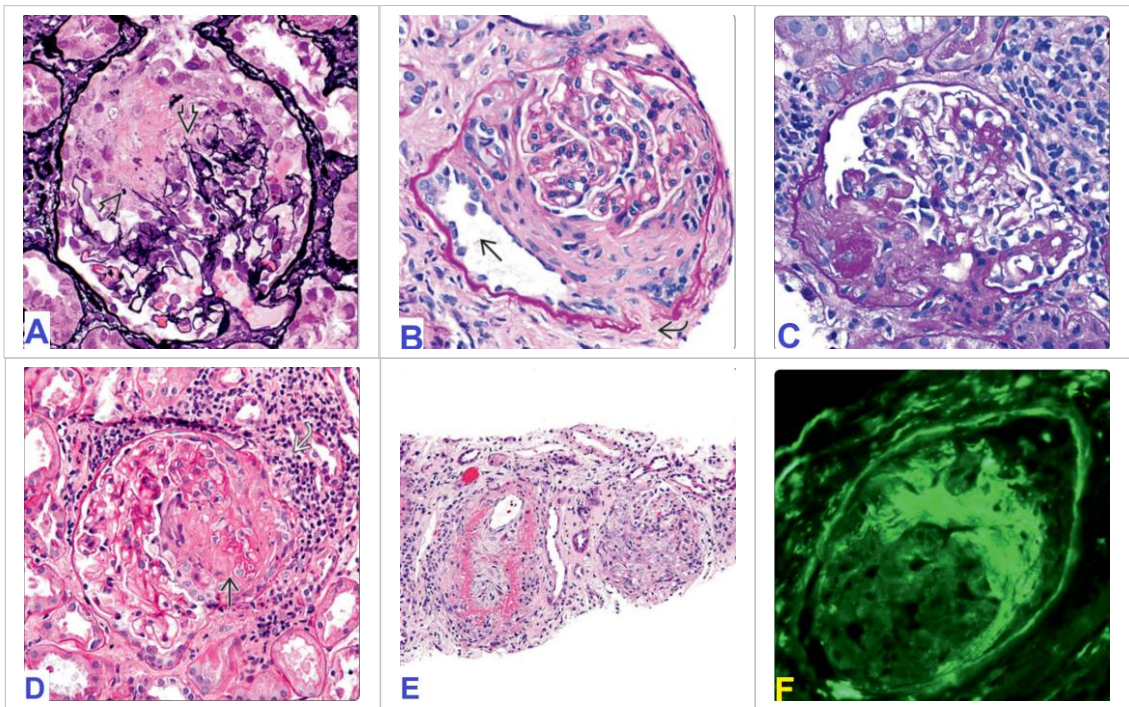
của màng đáy cầu thận ở trong sẹo collagen của cầu thận khác với màng đáy nhân nhéo nhưng liên tục ở cầu thận xơ hóa toàn bộ không do nguyên nhân hoại tử^{22,36}.

b. Ống thận và mô kẽ: Mô kẽ thấm nhập tế bào viêm với mức độ thay đổi từ nhẹ đến nặng, chủ yếu gồm tế bào lympho, mô bào, tương bào, và đôi khi nhiều bạch cầu đa nhân ái toan. Mức độ viêm ống thận mô kẽ, đặc biệt là viêm ống thận trong VCT liềm nghèo miễn dịch thường nặng hơn trong VCT liềm do PHMD có lẽ do vỡ nhiều mao mạch cầu thận và vách Bowman làm thoát các chất trung gian gây viêm vào trong lòng ống thận và trong mô kẽ²². Đôi khi có viêm hạt với hoại tử kèm thấm nhập bạch cầu đa nhân và tập trung mô bào xếp dạng hàng rào ở ngoại biên. Hình ảnh viêm hạt hoại tử kèm thêm ở phổi gợi ý viêm hạt Wegener, trong khi tiền sử hen suyễn và tình trạng tăng cao eosinophil máu gặp ở bệnh nhân hội chứng Churg-Strauss⁹. Tổn thương ống thận thường có hình ảnh giống hoại tử ống thận cấp với lòng ống giãn rộng, tế bào biểu mô ống thận thấp và mỏng đi. Ngoài ra có thể thấy trụ hồng cầu trong ống thận, viêm ống thận, viêm mao mạch quanh ống thận. Các hình ảnh khác gồm ổ xuất huyết nhỏ khu trú trong mô kẽ, teo ống thận và xơ hóa mô kẽ tương ứng với vùng cầu thận xơ hóa^{22,36}.

c. Mạch máu: 10-20% trường hợp có kèm theo viêm mạch máu hệ thống. Viêm mạch máu có thể ở các tiểu động mạch, động mạch hay tĩnh mạch trong vùng tủy và thường thấy nhất ở các động mạch vùng gian tiểu thùy và đặc trưng với hoại tử dạng fibrin từng phần hoặc toàn bộ chu vi mạch máu (Hình 1.4 E) kèm thấm nhập tế bào viêm gồm bạch cầu đa nhân, đôi khi kèm với bạch cầu đa nhân ái toan hoặc bạch cầu đơn nhân. Trong giai đoạn cấp thường thấy tiêu bạch cầu. Trong vài ngày, các tế bào viêm thấm nhập chủ yếu là bạch cầu đơn nhân, thường kèm với đại thực bào. Ở quanh các mạch máu trong mô kẽ có sự thấm nhập nổi bật bạch cầu đơn nhân, bạch cầu đa nhân trung tính, và cầu đa nhân ái toan. Chẩn đoán hội chứng Churg-Strauss không thể dựa trên viêm mạch máu hiện diện nhiều bạch cầu đa nhân ái toan ái toan mà dựa vào lịch sử hen suyễn và tăng bạch cầu ái toan ái toan trong máu^{35,39}. Một số trường hợp bắt gặp viêm hạt ở các mạch máu. Viêm mạch máu cuối cùng sẽ dẫn đến xơ hóa nhu mô và xơ hóa quanh mạch không đều. Viêm mạch máu hoại tử

tiêu bạch cầu của hệ mạch thẳng trong vùng tủy thận cũng là đặc trưng của VCT nghèo miễn dịch với hình ảnh tiêu bạch cầu và xuất huyết trong. Viêm mạch máu vùng tủy có thể kèm với viêm ống thận và bạch cầu nằm trong lòng ống thận và cần tránh lầm với viêm đài bể thận. Viêm mạch máu vùng tủy nặng có thể làm hoại tử núu thận. Bảng 1.3 cũng tóm tắt một số điểm chính giúp phân biệt giữa 3 loại viêm mạch máu nhỏ thường gặp: viêm đa động mạch vi thể và viêm đa động mạch tạo u hạt cũng như trong viêm đa động mạch với u hạt giàu bạch cầu ái toan hay hội chứng Churg-Strauss. Khoảng 70% bệnh nhân mắc hội chứng Churg-Strauss có ANCA dương tính, phổ biến nhất là MPO-ANCA, và 10% có tăng bạch cầu ái toan trong máu ngoại vi. Bệnh ở thận thường ít xảy ra hơn và ít nghiêm trọng hơn bệnh thần kinh và bệnh tim (viêm động mạch vành và viêm cơ tim chiếm 50% số ca tử vong). Phần lớn bệnh nhân có ANCA dương có nhiều khả năng bị viêm cầu thận, trong khi những bệnh nhân thiếu ANCA có nhiều khả năng bị bệnh tim^{26,35}.

1.2.7.2. Miễn dịch huỳnh quang: Có ít hoặc không bắt kháng thể và bổ thể ở cầu thận khi nhuộm MDHQ. Nghèo miễn dịch ám chỉ về cường độ và không có nghĩa là tổn thương không qua cơ chế miễn dịch. Hầu hết các trường hợp VCT do ANCA có kết quả nhuộm KT với cường độ <2+. Bệnh nhân VCT có lắng đọng PHMD cũng có thể có ANCA dương tính, đặc biệt nếu có tổn thương liềm hay hoại tử trong khi kiểu hình miễn dịch tại chỗ không gây ra tổn thương hoại tử hay tổn thương liềm đáng kể. Ví dụ như bệnh nhân có lắng đọng nhiều ở gian mạch hoặc lắng đọng nhiều dưới biểu mô phù hợp với bệnh thận IgA hoặc bệnh cầu thận màng và có tổn thương hoại tử hoặc liềm đáng kể thì có nhiều khả năng ANCA dương tính hơn ở bệnh nhân không có tổn thương hoại tử hoặc liềm. Sự có mặt của ANCA có thể tác động cùng với PHMD làm tổn thương nghiêm trọng hơn so với bệnh nhân chỉ có tổn thương do PHMD³⁹. Fibrin thường nhuộm ở vùng tổn thương hoại tử hoặc tổn thương liềm hoạt động ở cầu thận hoặc tổn thương viêm mạch máu và hoại tử dạng fibrin ở ngoài cầu thận (Hình 1.4F). Nhuộm fibrin thường âm tính ở liềm sợi.



Hình 1.4 Viêm cầu thận liên nghèo miễn dịch

A (Bacx400) Cầu thận với tổn thương hoại tử dạng fibrin từng phần với vùng bị phá vỡ màng đáy (mũi tên) và tích tụ chất hoại tử dạng fibrin bao quanh bởi tổn thương liên tế bào. B (PASx600). Tổn thương liên sợi tế bào ở bệnh nhân VCT liên do ANCA với vùng hư hủy vách Bowman (mũi tên cong) và tế bào biểu mô tái tạo lòng ống trong liên. C (PASx400) Tổn thương liên sợi ở bệnh nhân viêm đa động mạch vi thể với MPO ANCA +, tiểu máu và tiểu đạm vi thể. Cầu thận có vùng xơ hóa từng phần kèm tổn thương liên sợi nhỏ và chỗ dính cuộn mao mạch vào vách Bowman. D (HEx400) Cầu thận bị phá hủy một phần kèm hoại tử dạng fibrin (mũi tên thẳng) trong VCT do ANCA với một phần cầu thận không tổn thương bên trái. Vùng quanh cầu thận (mũi tên cong) thâm nhập nhiều tế bào viêm. E (Trichromex200). Động mạch gian tiểu thùy hoại tử dạng fibrin toàn bộ chu vi (bắt màu đỏ) và bao quanh bởi tế bào viêm thâm nhập xuyên thành mạch ở bệnh nhân viêm mạch máu với hiệu giá MPO-ANCA cao kèm một cầu thận kế cận có tổn thương liên tế bào lớn làm ép xẹp các quai mao mạch. F (Fibrinogenx400) Cầu thận ở bệnh nhân viêm cầu thận liên nghèo miễn dịch. Nhuộm MDHQ dương tính mạnh với fibrin ở vùng hoại tử trong liên. “Nguồn: Sheehan SV, 2016”³⁶.

Giống như bất kỳ dạng viêm cầu thận, có sự lắng đọng không đều và không đặc hiệu của các kháng thể (IgM), bổ thể và các protein huyết thanh ở những vùng hoại tử và xơ hóa, vì vậy để khẳng định VCT nghèo miễn dịch, cần đánh giá cường độ bất kháng thể ở những vùng mao mạch cầu thận còn nguyên vẹn, nơi mà thường không nhuộm với các kháng thể trong VCT liền nghèo miễn dịch.

1.2.7.3. Chẩn đoán phân biệt: VCT do KT kháng màng đáy: Dựa vào MDHQ. VCT do KT kháng màng đáy nhuộm KT dạng đường mạnh (Hình 1.8B), còn với VCT liền nghèo miễn dịch nhuộm rất ít hoặc không nhuộm với KT. VCT liền qua trung gian PHMD: Dựa vào có tăng sinh tế bào trong mao mạch, dày quai mao mạch ở vùng không hoại tử và vùng không xơ hóa. Tuy nhiên cần phải chứng tỏ có PHMD bằng MDHQ hoặc siêu cấu trúc²². Nếu VCT do PHMD có tổn thương liền hoặc hoại tử fibrin nhiều, hoặc có kèm viêm mạch máu; cần phải nghĩ đến khả năng đồng thời có bệnh do ANCA. Ví dụ bệnh cầu thận màng hoặc bệnh thận IgA nhưng lại có nhiều tổn thương liền và hoại tử nặng, cần làm xét nghiệm ANCA³⁹. Viêm đa động mạch dạng nốt và bệnh Kawasaki: Không ảnh hưởng tiêu động mạch, mao mạch hay và tiểu tĩnh mạch như mao mạch cầu thận, mao mạch phổi, tiểu tĩnh mạch ở lớp bì. Một số đặc điểm chính giúp tiếp cận giải quyết các trường hợp chẩn đoán khó này được trình bày trong bảng 1.3^{36,39}. Thuyên tắc mạch do mảng xơ vữa: mảng xơ vữa, tinh thể cholesterol. Thuyên tắc vi mạch huyết khối: Huyết khối kèm fibrin và viêm không đáng kể^{22,36}.

1.2.7.4. Diễn tiến và tiên lượng: VCT liền nghèo miễn dịch và viêm mạch máu do ANCA là bệnh nặng với 80% tử vong trong năm đầu. Với điều trị, 75% bệnh nhân sống và thận sống sót 5 năm. Bệnh nhân đáp ứng với điều trị hoặc thuyên giảm bệnh thường tái phát. Bệnh nhân có KT kháng PR3 tỷ lệ tái phát cao gấp 3 lần (>50%) so với bệnh nhân có KT kháng MPO³⁹.

1.2.8. Viêm cầu thận liền do kháng thể kháng màng đáy cầu thận:

VCT liền do kháng thể (KT) kháng màng đáy được định nghĩa là viêm cầu thận với liền > 50% số cầu thận và MDHQ bất dạng đường mức độ vừa trở lên với IgG. Bệnh đặc trưng bằng sự hiện hữu kháng thể kháng màng đáy cầu thận và kèm theo

lắng đọng IgG hoặc hiếm hơn là IgA dọc theo màng đáy cầu thận. Kháng thể này có thể được phân lập từ mô cũng như tồn tại ở dạng lưu thông trong máu sẽ gắn vào kháng nguyên của sợi collagen type IV. Bệnh kháng thể kháng màng đáy có thể chỉ giới hạn tổn thương tại thận, gọi là viêm cầu thận do kháng thể kháng màng đáy cầu thận, nhưng cũng có thể biểu hiện bằng hội chứng phổi-thận (hội chứng Goodpasture)²². Tên gọi này xuất phát từ sự kiện sau khi Ernest Goodpasture báo cáo (năm 1919) một ca bệnh nhân nam 18 tuổi phát bệnh ho ra máu và suy thận cấp sau một đợt bệnh giống cúm. Bệnh nhân tử vong và tử thiết thấy xuất huyết phổi nặng và viêm cầu thận với xuất tiết nhiều tơ huyết trong khoang Bowman, viêm mạch máu hoại tử ở lách và ruột. Sau đó 40 năm, Stanton và Tange dùng tên Hội chứng Goodpasture cho trường hợp phổi hợp xuất huyết phổi và viêm cầu thận. Tên gọi này lúc đầu dùng cho bất kỳ dạng nào của viêm cầu thận kết hợp với xuất huyết phổi. Hiện nay tên gọi này chỉ nên giới hạn cho những trường hợp hội chứng phổi thận gây ra bởi kháng thể kháng màng đáy cầu thận. Martinez và Kohler đã đề nghị tên gọi hội chứng Goodpasture nên chỉ sử dụng cho bệnh nhân có hội chứng viêm mạch máu phổi thận qua trung gian KT kháng màng đáy. Viêm cầu thận do KT kháng màng đáy xảy ra mà không có biểu hiện ở phổi thì nên được chẩn đoán là hội chứng viêm cầu thận do kháng thể kháng màng đáy. **Bệnh kháng thể kháng màng đáy** là từ dùng cho bất kỳ bệnh biểu hiện lâm sàng gây ra bởi kháng thể kháng màng đáy và bao gồm hội chứng Goodpasture, viêm cầu thận do kháng thể kháng màng đáy đơn độc, xuất huyết phổi do KT kháng màng đáy đơn độc¹⁹.

Bệnh KT kháng màng đáy cầu thận hiếm gặp với tần suất vào khoảng 1/1,000,000 (ít hơn so với bệnh do ANCA 1/100,000), tỷ lệ như nhau ở nam và nữ. Bệnh chiếm khoảng 10-20% bệnh viêm cầu thận tiến triển nhanh hoặc viêm cầu thận liềm.

Bệnh hay gặp ở hai đỉnh tuổi, một ở trẻ lớn và người lớn trẻ và nhóm còn lại trên 60 tuổi. Trong nhóm bệnh nhân trẻ, nam mắc bệnh nhiều hơn nữ còn ở nhóm lớn tuổi, nữ mắc nhiều hơn nam. Bệnh ảnh hưởng người da trắng nhiều hơn 9 lần so với người Mỹ gốc Phi. Gần 50% bệnh nhân bệnh KT kháng màng đáy biểu hiện chỉ viêm

cầu thận, trong khi <5% biểu hiện viêm mao mạch và xuất huyết chỉ ở phổi và 45% có biểu hiện HC Goodpasture. Nam giới trẻ nhiều khả năng bệnh có liên quan đến phổi hơn phụ nữ lớn tuổi. Đây là một dạng VCT tấn công nhất với tần suất suy thận cao nhất và tần suất hình thành tổn thương liềm cao nhất tại thời điểm chẩn đoán. Hầu hết bệnh nhân có triệu chứng thận nặng hoặc triệu chứng phổi nặng hoặc cả hai. Hiếm khi bệnh nhân có triệu chứng tiểu máu hay tiểu đạm mà không có suy thận hoặc xuất huyết phổi. Bệnh nhân có bệnh thận thường biểu hiện viêm cầu thận tiến triển nhanh, tiểu máu và tiểu protein không phải ngưỡng thận hư^{19 22}.

Quyết định kháng nguyên chính của KT kháng màng đáy nằm ở thành phần không collagen (vùng NC1) của chuỗi $\alpha 3$ của collagen type IV cấu tạo nên màng đáy. Bình thường các quyết định kháng nguyên được che lấp. Các tác nhân trong khối thuốc lá, các hydrocarbon khác hay nhiễm trùng hô hấp có thể làm phơi bày các quyết định kháng nguyên với các KT sẵn có và từ đó làm tổn thương màng đáy cầu thận và màng đáy phế nang trung gian miễn dịch. Tổn thương mạch máu có thể do qua trung gian TB lympho T và đại thực bào. Mối liên hệ chặt chẽ giữa KN hệ HLA DR và DQ và bệnh KT kháng màng đáy gợi ý rằng sự phát triển và hình thành bệnh KT kháng màng đáy có khả năng bị ảnh hưởng bởi yếu tố di truyền¹⁹.

1.2.8.1. Đặc điểm mô bệnh học:

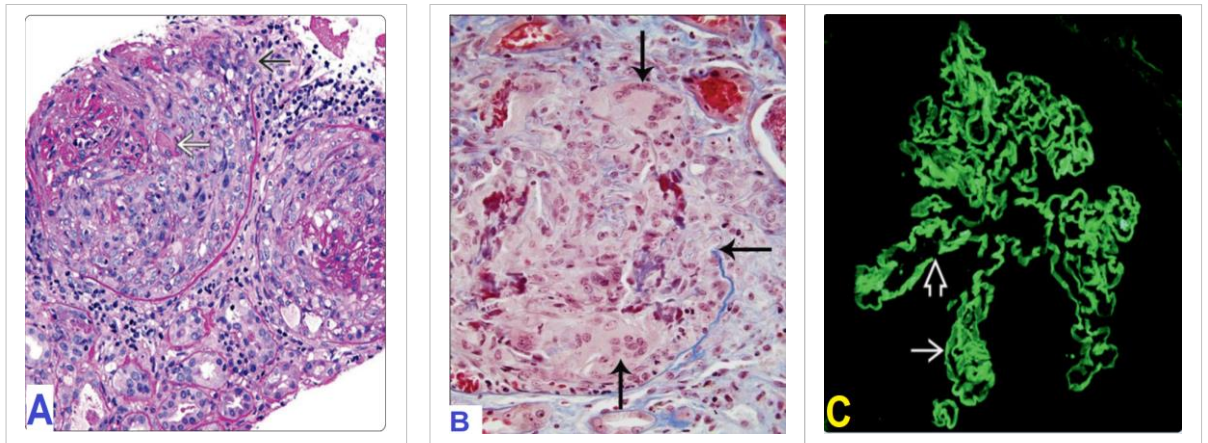
a. Cầu thận: Tại thời điểm chẩn đoán, gần như tất cả các trường hợp viêm cầu thận do KT kháng màng đáy có tổn thương liềm chiếm trên 50% số cầu thận của mẫu sinh thiết (> 80% bệnh nhân). Tổn thương liềm có thể nhỏ chỉ một phần khoan Bowman hoặc chiếm toàn bộ chu vi khoảng Bowman và chèn ép các mao mạch cầu thận (Hình 1.5 A). Tổn thương liềm cũng có thể làm hư hủy vách Bowman làm liềm chui vào mô kẽ quanh cầu thận, kích thích tập trung các tế bào viêm quanh cầu thận và tạo phản ứng viêm hạt. Có thể thấy đại bào kèm theo liềm (Hình 1.5 B) hoặc dọc màng đáy ống thận. Theo thời gian, liềm sẽ tiến triển thành liềm sợi tế bào hoặc liềm sợi. Có thể thấy hiện tượng mô hóa ống thận ở khoang Bowman. Vùng hoại tử từng phần trong cầu thận sẽ thành những vùng xơ hóa từng phần thấy rõ trên tiêu bản nhuộm Trichrome và nhuộm bạc¹⁹.

b. Ống thận và mô kẽ: Trong giai đoạn sớm hoạt động, sẽ thấy hồng cầu, trụ hồng cầu và trụ sắc tố do phá hủy hồng cầu trong lòng ống thận. Thay đổi ở ống thận kèm phù nề mô kẽ và viêm mô kẽ ở nhiều mức độ. Mô kẽ chủ yếu thấm nhập tế bào viêm đơn nhân, có thể rải rác BC đa nhân trung tính hoặc BC đa nhân ái toan. Suy thận nặng có thể đi kèm với mỏng dẹt tế bào biểu mô ống thận. Khi bệnh tiến triển thêm, các thay đổi này sẽ tiến triển thành xơ hóa mô kẽ và teo ống thận.

c. Mạch máu: Viêm mạch máu hiếm gặp trong VCT do KT kháng màng đáy, thường gặp ở bệnh nhân đồng thời có ANCA. Do đó tất cả các bệnh nhân VCT liềm hoặc bệnh nhân STTTN nên làm xét nghiệm cả ANCA và KT kháng màng đáy trong huyết thanh. Bệnh nhân có cả hai loại bệnh thường lớn tuổi hơn và đáp ứng điều trị tốt hơn so với bệnh nhân VCT liềm do KT kháng màng đáy.

1.2.8.2. Miễn dịch huỳnh quang:

Hình ảnh đặc trưng để chẩn đoán VCT do KT kháng màng đáy là hình ảnh nhuộm dạng đường lan tỏa với kháng thể toàn bộ màng đáy cầu thận. Ngoài ra có thể thấy nhuộm dạng đường ở màng đáy ống thận màng đáy ống thận xa từ 10% – 20%. Kháng thể thường là IgG (Hình 1.5 C), đôi khi có thể nhuộm với IgM và IgA với mức độ yếu hơn. Có thể thấy nhuộm dạng hạt hoặc dạng đường không liên tục với C3 và các bổ thể khác. Một ít trường hợp báo cáo VCT do KT kháng màng đáy với IgA nổi bật. Kiểu hình nhuộm có thể bị gián đoạn ở những vùng hư hủy màng đáy do viêm cầu thận hoại tử. Hình ảnh nhuộm có thể khó phân biệt với nhuộm dạng đường không đặc hiệu của màng đáy cầu thận trong bệnh thận do ĐTĐ, người lớn tuổi, và các mẫu tử thiết. Nếu nghi ngờ, chẩn đoán VCT do KT kháng màng đáy cần phải liên hệ với các đặc điểm lâm sàng và kết quả xét nghiệm có KT kháng màng đáy lưu hành trong huyết thanh. Fibrin nhuộm ở những vùng hoại tử ở cầu thận, tổn thương liềm, và vùng mô kẽ quanh cầu thận bị phá vỡ vách Bowman. Có thể thấy nhuộm màng đáy phế nang với IgG và C3 nếu bệnh nhân có biểu hiện bệnh ở phổi, tuy nhiên việc diễn giải kết quả nhuộm MDHQ ở phổi có thể khó khăn và cần có kinh nghiệm⁴⁰.



Hình 1.5 Viêm cầu thận liềm do KT kháng màng đáy cầu thận

A. (PASx200) Liềm tế bào lớn chiếm hầu hết các cầu thận ở một trường hợp sinh thiết thận của bệnh nhân bệnh KT kháng màng đáy. Những vùng hoại tử dạng fibrin khu trú (mũi tên trắng) và vùng phá vỡ vách Bowman (mũi tên) với thâm nhập tế bào viêm trong mô kẽ⁴⁰. B. (Trichromex600) Cầu thận ở bệnh nhân VCT do KT kháng màng đáy có tổn thương liềm tế bào lớn với đại bào đa nhân (mũi tên ngang) liên tục với tế bào viêm bên ngoài cầu thận qua chỗ hư hỏng vách Bowman bắt đầu từ chỗ mũi tên đứng nơi vách sợi nhuộm màu xanh với Trichrome bị gián đoạn¹⁹. C (IgGx400) Màng đáy nhuộm mạnh dạng đường với IgG đặc trưng cho VCT liềm do KT kháng màng đáy. Các quai mao mạch bị đè ép bởi tổn thương liềm (không hiển thị) và chỗ gián đoạn của màng đáy (đầu mũi tên). Kháng nguyên là thành phần chuỗi $\alpha 3$ của collagen typ 4 ở màng đáy nhưng thường không thể hiện ở vách Bowman. “Nguồn: Chang A, 2015”⁴⁰.

1.2.8.3. Chẩn đoán phân biệt: Hình ảnh quang học của VCT liềm do KT kháng màng đáy cần chẩn đoán phân biệt với VCT liềm nghèo miễn dịch hay VCT kèm ANCA và VCT liềm do PHMD. Đa số (55%) bệnh nhân có biểu hiện kết hợp hội chứng mạch máu phổi và thận, 8% có cùng lúc bệnh KT kháng màng đáy và viêm mạch máu do ANCA. Bệnh viêm mạch máu phổi và thận qua trung gian PHMD hiếm gặp. Viêm mạch máu nhỏ thường xuyên xảy ra hơn với VCT liềm nghèo miễn dịch, đặc biệt là khi bệnh nhân có ANCAs. Vì vậy, sự hiện diện viêm mạch máu hoại tử ở các động mạch vùng vỏ thận, tiểu động mạch hoặc hệ mạch thẳng ở vùng tủy trong

mẫu sinh thiết thận làm tăng khả năng của VCT kèm kèm ANCA dương tính ⁴¹. Miễn dịch huỳnh quang và nếu có thể kết hợp thêm kính hiển vi điện tử mới có thể phân loại VCT liên thành các bệnh kháng màng đáy, VCT do phức hợp miễn dịch hoặc VCT nghèo miễn dịch một cách tối ưu ⁴¹.

VCT do KT kháng màng đáy, tương tự như VCT nghèo miễn dịch thường hoại tử nhiều hơn và tăng sinh tế bào nội mô ít hơn VCT qua trung gian PHMD. Bệnh nhân VCT do KT kháng màng đáy có thể đồng thời có bệnh do ANCA hoặc qua trung gian PHMD. Vì vậy, cần thiết làm xét nghiệm huyết thanh KT kháng màng đáy ở bệnh nhân viêm cầu thận do ANCA hoặc VCT qua trung gian PHMD. Hình ảnh nhuộm KT dạng đường với KT của màng đáy có thể gặp ở bệnh nhân bệnh thận do ĐTD hoặc bệnh lắng đọng KT đơn dòng (monoclonal immunoglobulin deposition disease). Hai bệnh lý này có hình ảnh vi thể và biểu hiện lâm sàng riêng.

1.2.8.4. Diễn tiến và tiên lượng:

VCT liên do KT kháng màng đáy có kèm hoặc không kèm bệnh ở phổi ở bệnh nhân Hội chứng Goodpasture là bệnh nặng nguy hiểm. Điều trị chủ yếu là phải nhanh chóng dùng ức chế miễn dịch thường là corticoid liều cao và thuốc độc tế bào như cyclophosphamide. Lọc huyết tương đóng vai trò lớn trong điều trị. Ở bệnh nhân có creatinine dưới 5.7mg%, lọc huyết tương và sử dụng ức chế miễn dịch cho kết quả 100% bệnh nhân và 95% thận sống sau 1 năm. Bệnh nhân đã chạy thận, 68% bệnh nhân sống sót và chỉ có 8% thận sống sau 1 năm. Vì vậy, chẩn đoán nhanh và điều trị kịp thời có thể có hiệu quả ngoạn mục cho tỷ lệ bệnh nhân sống và bảo tồn chức năng thận. Tiên lượng của VCT liên do KT kháng màng đáy kém hơn so với VCT liên do ANCA và VCT liên do PHMD. Bệnh nhân đã đáp ứng điều trị có thể tái phát sau nhiều năm. Bệnh nhân được ghép thận, bệnh có thể tái phát ở thận ghép, tuy nhiên nếu trước ghép bệnh nhân không có KT kháng màng đáy trong huyết tương tại thời điểm ghép, bệnh rất hiếm khi xảy ra.

1.2.9. Viêm cầu thận liên qua trung gian phức hợp miễn dịch:

Tổn thương liên có thể gặp trong tất cả các loại VCT qua trung gian PHMD như VCT do lupus, bệnh thận IgA, viêm cầu thận hậu nhiễm, viêm cầu thận tăng sinh

màng có lắng đọng miễn dịch... Ngoài ra, có những trường hợp được xếp vào nhóm VCT qua trung gian PHMD vô căn. Đây là những trường hợp không có kiểu hình chẩn đoán nhất định. Tỷ lệ % tương đối của viêm thay đổi đáng kể và nhìn chung khi có tổn thương viêm, số lượng cầu thận bị viêm ít hơn trong VCT do KT kháng màng đáy và VCT do nghèo miễn dịch. VCT viêm do PHMD cũng cho thấy mức độ hoại tử cầu thận và đứt gãy vách Bowman cũng ít hơn dẫn đến viêm quanh cầu thận mức độ nhẹ hơn so với VCT do KT kháng màng đáy và VCT do nghèo miễn dịch hoặc VCT kèm với ANCA²². Điều này gợi ý rằng các cơ chế gây bệnh khởi đầu do KT kháng màng đáy và ANCAs tạo ra nhiều tổn thương ly giải hơn so với tổn thương bắt đầu qua cơ chế phức hợp miễn dịch.

Việc đánh giá bằng kính hiển vi quang học đơn thuần không thể xác định một cách chính xác loại VCT viêm, tuy nhiên có một số đặc điểm mô học giúp gợi ý chẩn đoán. Nói chung, VCT viêm do phức hợp miễn dịch thường có tăng sinh tế bào nội mô mao mạch và dày thành mao mạch hơn so với VCT viêm do KT kháng màng đáy hoặc VCT nghèo miễn dịch. Những thay đổi về cấu trúc này không chỉ do sự hiện diện của các phức hợp miễn dịch tích tụ trong thành mao mạch và gian mạch, mà còn do những thay đổi tăng sinh tế bào ở gian mạch và nội mô và thâm nhập bạch cầu gây ra bởi các phức hợp miễn dịch²².

1.2.9.1. Đặc điểm mô bệnh học: Mỗi loại bệnh qua trung gian PHMD có những hình ảnh quang học của cầu thận đặc trưng. Khảo sát những cầu thận không bị tổn thương viêm hoặc hoại tử nặng (nghĩa là cầu thận còn được bảo tồn nhiều nhất) có thể cho phép nhận diện kiểu hình tổn thương mô bệnh học cho bệnh lý chuyên biệt ví dụ như hình ảnh đường ray của màng đáy trong viêm cầu thận tăng sinh màng, hình ảnh gai của màng đáy trong bệnh cầu thận màng, hình ảnh tăng sinh nội mô mao mạch lan tỏa với dày thành mao mạch trong viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa do lupus và hình ảnh nhuộm dạng hạt đều khắp các quai mao mạch với IgG gập trong bệnh cầu thận màng.

1.2.9.2. Miễn dịch huỳnh quang: Đặc trưng theo bệnh do PHMD nền. Ví dụ IgA nổi bật ở gian mạch hoặc cùng nổi bật với các KT khác trong bệnh thận IgA,

hình ảnh nhuộm toàn bộ với các KT (full - house) trong viêm cầu thận do lupus và nhuộm dạng hạt đồng đều ở các quai mao mạch với IgG trong bệnh cầu thận màng.

1.2.9.3. *Diễn tiến và tiên lượng:* Điều trị VCT liên qua trung gian PHMD tùy vào bệnh nền. Tổn thương liên là dấu hiệu của bệnh nặng và cần phải điều trị mạnh tay. Tổn thương liên có thể phản ánh một bệnh do ANCA đi kèm. Vì vậy những bệnh nhân VCT liên do PHMD cần phải làm xét nghiệm tìm ANCA trong huyết thanh.

1.2.9.4. *Chẩn đoán viêm thận lupus:*

Lupus đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn phức tạp với biểu hiện lâm sàng đa dạng. Viêm thận lupus hay gặp trong lupus đỏ hệ thống và thường có bệnh suýt và tỷ lệ tử vong cao. Chẩn đoán viêm thận lupus chủ yếu dựa vào lâm sàng với ít nhất 4/11 tiêu chuẩn của Hiệp Hội Thấp Hoa Kỳ năm 1982, cập nhật 1997 kèm tổn thương thận xác định bằng xét nghiệm có protein niệu > 0,5g/24h kèm hoặc không kèm trụ niệu bất thường⁴² hoặc 4/17 tiêu chuẩn của Liên Hiệp các phòng khám quốc tế về Lupus đỏ hệ thống – SLICC năm 2012⁴³.

Viêm thận lupus có tổn thương mô bệnh học phức tạp với cơ chế sinh bệnh học là do lắng đọng PHMD. Đặc điểm mô học đặc hiệu cho viêm thận lupus là lắng đọng hiện diện nhiều nơi trong các thành phần của thận, lắng đọng ở gian mạch, dưới nội mô, dưới biểu mô, lắng đọng ở cầu thận, màng đáy ống thận, mô kẽ và mạch máu. Đặc điểm này có thể thấy được trên quang học và kỹ thuật MDHQ. Hình ảnh nhuộm toàn bộ với các kháng thể trên MDHQ rất đặc hiệu cho viêm thận lupus. Phân loại viêm thận lupus cũng được xây dựng trên các kiểu tổn thương mô bệnh học trên. Hệ thống phân loại viêm thận do lupus hiện đang được sử dụng phổ biến nhất là phân loại của Hội thận học Thế giới và Hội Giải Phẫu Bệnh Thận (ISN/RPS) năm 2004⁴⁴ sửa đổi năm 2018^{45,46}.

➤ ***Đánh giá tổn thương hoạt động và mạn tính:***

- Các tổn thương hoạt động trong viêm thận lupus được đánh giá dựa trên mức độ tăng số lượng tế bào nội mô, sự hiện diện của tổn thương liên hoạt động gồm liên tế bào hoặc liên sợi tế bào, hoại tử dạng fibrin, thâm nhập bạch cầu và vỡ nhân tế

bào ở mao mạch cầu thận, lắng đọng PHMD trong cầu thận hay mạch máu hay ống thận, cũng như thâm nhập tế bào viêm trong mô kẽ.

- Tổn thương mạn tính gồm xơ hóa cầu thận toàn bộ và hoặc xơ hóa cầu thận từng phần, tổn thương liềm sợi và xơ hóa mô kẽ hoặc teo ống thận.

- Các trường hợp viêm thận lupus nhóm III và nhóm IV của phân loại ISN / RPS (phụ lục 2) đều được tính điểm số hoạt động (AI) và điểm số mạn tính (CI). Điểm số hoạt động AI là tổng cộng điểm số của tất cả các tổn thương đã nêu ở trên, trong đó mỗi đặc điểm tổn thương hoạt động được cho điểm bằng cách bán định lượng theo mức độ từ 0 điểm – mức độ nhẹ đến 3 điểm – mức độ nặng. Điểm số của tổn thương hoại tử dạng fibrin và tổn thương liềm hoạt động sẽ được nhân đôi. Điểm số mạn tính CI cũng bằng tổng điểm của xơ hóa cầu thận toàn bộ và hoặc xơ hóa cầu thận từng phần, tổn thương liềm sợi và xơ hóa mô kẽ hoặc teo ống thận. Tương tự mỗi đặc điểm cũng được đánh giá bán định lượng từ 0 điểm đến 3 điểm tương ứng với mức độ từ không đến nặng ^{44,46}.

➤ **Một số điểm lưu ý:**

- Tăng số lượng tế bào nội mô là sự tăng số lượng tế bào trong lòng các mao mạch cầu thận, có thể là tế bào viêm hoặc tế bào nội mô làm hẹp lòng mạch, xảy ra ở một phần mao mạch cầu thận hay toàn bộ cầu thận ^{47,48-50}. Theo phân loại viêm thận lupus ISN/RPS 2004 sửa đổi năm 2018, sung phòng tế bào nội mô không phải là tăng số lượng tế bào nội mô ⁴⁶.

- Vỡ nhân tế bào là sự hiện diện của nhân tế bào chết theo chương trình, nhân đông và hạt nhân phân mảnh.

- Hoại tử dạng fibrin là tổn thương được đặc trưng bởi sự phân mảnh của các hạt nhân hoặc phá vỡ màng đáy cầu thận kèm với sự hiện diện nhiều fibrin.

- Tỷ lệ cầu thận bị ảnh hưởng tính trên số cầu thận gồm các cầu thận bị xơ hóa toàn bộ do viêm thận lupus và loại trừ cầu thận xơ hóa do thiếu tưới máu cục bộ ⁴⁴.

- Vị trí cầu thận xơ hóa toàn bộ có thể khu trú ở bất cứ đâu. Lưu ý các cầu thận xơ hóa toàn bộ ở vùng dưới vỏ bao có thể hay gặp và số lượng có thể không đại diện

cho tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ của thận và thường liên quan đến bệnh lão hóa, tăng huyết áp và xơ hóa không đặc hiệu⁵¹.

- Xơ hóa cầu thận từng phần được sử dụng như trong phân loại Oxford bao gồm tất cả các tổn thương sẹo từng phần và cả những tổn thương dính cuộn mạch vào vách Bowman^{47,49}.

1.2.9.5. Chẩn đoán bệnh thận IgA:

Chẩn đoán xác định bệnh thận IgA dựa vào mô bệnh học với bằng chứng lắng đọng IgA ở khoảng gian mạch cầu thận trên MDHQ.

Phân loại Bệnh thận IgA (*MEST*) dựa theo tiêu chuẩn Oxford năm 2009⁵⁰ và bổ sung (*MEST-C*) năm 2016⁴⁹. M0 hoặc M1 nếu cầu thận không hoặc có tăng sinh tế bào khoảng gian mạch. E0 hoặc E1 tùy theo không hoặc có tăng số lượng tế bào nội mô mao mạch. S0 hoặc S1 nếu không hoặc có cầu thận xơ hóa từng phần. Xơ hóa mô kẽ hoặc teo ống thận < 25% mẫu thận, từ 25% - 50% mẫu thận và $\geq 50\%$ mẫu thận tương ứng với T0, T1 và T2. Điểm C0, C1 và C2 tương ứng với tổn thương liên hoạt động = 0, < 25% số cầu thận và $\geq 25\%$ số cầu thận.

Đánh giá tăng sinh tế bào và chất nền khoảng gian mạch bằng tiêu bản nhuộm PAS và cần lưu ý tránh vùng quanh cực mạch máu của cầu thận^{46,50}. Khoảng gian mạch gọi là có tăng sinh tế bào nếu có ≥ 4 tế bào mỗi khoảng gian mạch trên lát cắt dày 3 microns, thường kèm theo tăng sinh chất nền khoảng gian mạch. Mức độ tăng sinh khoảng gian mạch được cho điểm từ 0 (< 4 tế bào gian mạch), 1 (4-5 tế bào gian mạch), 2 (6-7 tế bào gian mạch) đến 3 (≥ 8 tế bào gian mạch). Điểm tăng sinh gian mạch ký hiệu là M được tính bằng điểm trung bình cộng của điểm tăng sinh gian mạch của tất cả các cầu thận. Nếu điểm số này $\leq 0,5$ ta có M0 (không có tăng sinh tế bào gian mạch) và nếu điểm số $> 0,5$ ta có M1 (có tăng sinh gian mạch). Thực tế theo nhóm Oxford, không cần thiết đếm tất cả các khoảng gian mạch của tất cả các cầu thận mà chỉ cần đếm trong một cầu thận nếu có $> 50\%$ khoảng gian mạch ≥ 4 tế bào thì ta có M1^{50,52,53}.

- Cầu thận xơ hóa toàn bộ và cầu thận xơ hóa từng phần được xác định tương tự trong viêm thận lupus. Đặc điểm cầu thận xơ hóa toàn bộ không được đề cập trong

bảng phân loại Oxford, tuy nhiên các nghiên cứu trước đây đã chứng minh tỷ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ tỷ lệ nghịch với tiên lượng bệnh nhân. Bệnh nhân bệnh thận IgA (IgAN) có cầu thận xơ hóa toàn bộ > 25% có tiên lượng xấu ⁵³.

1.3. BỆNH LÝ GÂY THUYỀN TẮC MẠCH MÁU:

Ngoài các tổn thương ở cầu thận, các tổn thương ở các mạch máu cũng có thể gây STTTN như Thuyên tắc vi mạch huyết khối (Hội chứng tán huyết ure huyết cao, Huyết khối giảm tiêu cầu, Tăng huyết áp, Xơ cứng hệ thống), tắc mạch trong hội chứng kháng phospholipid, tắc mạch do Cholesterol...⁴. Tổn thương có thể xảy ra ở bất kỳ mạch máu nào của thận. Các mạch máu hay gặp tổn thương gồm:

- **Mao mạch cầu thận:** Là đơn vị mạch máu nhỏ nhất ở thận, nằm ở các búi mao mạch của cầu thận.
- **Tiểu động mạch:** Là các mạch máu có kích thước nhỏ, dưới 1/3 đường kính của cầu thận, thành mạch máu cấu tạo gồm < 2 lớp tế bào cơ trơn và không có hoặc không thấy rõ lớp sợi đàn hồi của lớp áo trong và áo ngoài ⁵⁴.
- **Động mạch:** Là các mạch máu có kích thước lớn, hơn 1/3 đường kính của cầu thận, thành mạch máu cấu tạo trên 2 lớp tế bào cơ trơn và thấy rõ lớp sợi đàn hồi (sợi chun) của lớp áo trong và màng ngăn chun ngoài ^{54,55}

1.3.1. Thuyên tắc vi mạch huyết khối: Thuyên tắc vi mạch huyết khối là tình trạng bít tắc do huyết khối tại các mạch máu nhỏ gồm động mạch nhỏ, tiểu động mạch, mao mạch. Thuyên tắc vi mạch huyết khối ở thận thường xảy ra ở các động mạch gian tiểu thùy, tiểu động mạch và các mao mạch của cầu thận. Thuyên tắc vi mạch huyết khối thận được xác định khi ít nhất 1 động mạch (ĐM) hoặc 1 tiểu ĐM hoặc mao mạch cầu thận bị thuyên tắc do huyết khối ⁵⁶. Trước đây, người ta nghĩ TTVMHK hiếm gặp và hầu như chỉ gặp những trường hợp TTVMHK cấp. Tuy nhiên gần đây, người ta thấy TTVMHK ở thận thường gặp và thường đi kèm các bệnh lý có biểu hiện lâm sàng nặng như tổn thương thận cấp hoặc suy thận tiến triển nhanh ⁵⁷. Mặc dù TTVMHK có thể do nhiều nguyên nhân gây ra ^{58,59}, các hình ảnh mô học hầu như giống nhau và các hình ảnh này thay đổi theo thời gian. Ở giai đoạn sớm ta gặp TTVMHK cấp. Khi bệnh diễn tiến đến giai đoạn trễ, TTVMHK sẽ thành mạn tính

hay *TTVMHK mạn tính*. Các trường hợp bệnh tái diễn, chúng ta sẽ thấy vừa có tổn thương thuyên tắc cấp tính, vừa có tổn thương mạn tính gọi là *TTVMHK mạn tính hoạt động* ^{56,57,60,61}.

1.3.1.1. *TTVMHK cấp*: Ít nhất 1 ĐM hoặc 1 tiểu ĐM hoặc mao mạch cầu thận bị thuyên tắc do huyết khối.

a. Cầu thận: Các hình ảnh có thể thấy ở cầu thận bao gồm ^{22,62}:

➤ Dày thành mao mạch, tạo đường không đều của thành mao mạch cầu thận, được nhìn thấy rõ nhất trên tiêu bản nhuộm bạc hoặc nhuộm PAS.

➤ Sự sưng phù nội mạc và giãn rộng nội mô làm tắc lòng mao mạch.

➤ Các mao mạch sung huyết hoặc bít tắc, tạo thành hình ảnh cầu thận không có máu đặc trưng.

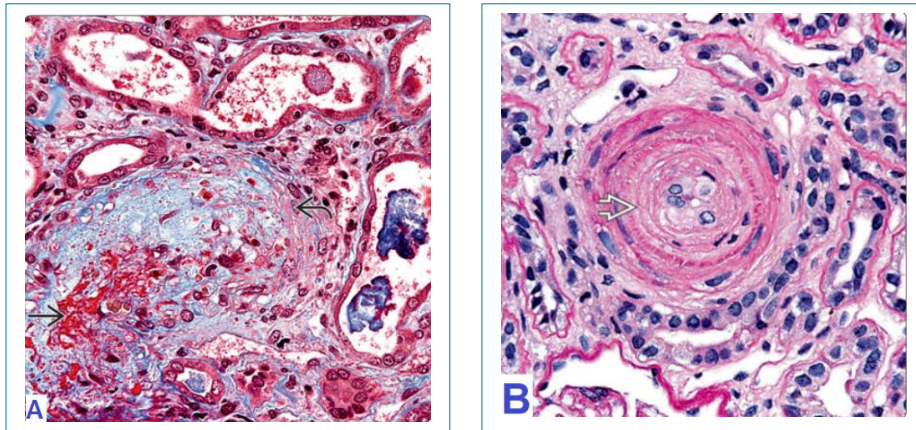
➤ Huyết khối mao mạch cầu thận, kèm fibrin và mảnh vỡ hồng cầu dưới nội mô và trong gian mạch.

➤ Cầu thận kiểu thiếu máu cục bộ, đặc trưng bởi sự xếp các mao mạch cầu thận, dày và nhăn nhúm của màng đáy mao mạch.

➤ Tế bào gian mạch thường sưng phồng, ly giải gian mạch một phần hoặc hoàn toàn làm cho bắt màu kém với nhuộm bạc.

b. Ống thận và mô kẽ: *Hồng cầu hoặc trụ hyalin hoặc trụ hồng cầu, tổn thương ống thận cấp hoặc hoại tử ống thận cấp, trường hợp nặng có thể thấy hoại tử một phần hoặc nhồi máu toàn bộ vỏ thận. Mô kẽ phù nề và có thể thâm nhiễm các tế bào đơn nhân mức độ nhẹ và có hồng cầu trong vùng hoại tử* ^{62,63}.

c. Mạch máu: *Sưng phồng tế bào nội mô và giãn rộng dưới nội mô kèm theo phù nề dạng nhày lớp áo trong và áo giữa của các tiểu động mạch. Các động mạch gian tiểu thùy và động mạch cung cũng có những thay đổi tương tự. Lòng mạch có thể có huyết khối kèm fibrin và các mảnh vỡ hồng cầu tẩm nhuận ở dưới nội mô và lớp áo trong, có thể có cả lớp áo giữa của thành mạch máu (hình 1.6 A).*



Hình 1.6 Thuyên tắc vi mạch huyết khối

A. (Trichromex400) TTVMHK cấp với huyết khối và phù nề lớp áo trong ở động mạch gian tiểu thụ. Fibrin trong huyết khối nhuộm màu đỏ với Tricrome. **B.** (PASx400) TTVMHK mạn tính. Bệnh nhân nữ 36 tuổi bệnh mô liên kết và xơ cứng hệ thống với biểu hiện Tăng huyết áp ác tính và tiểu đái mức thận hư. Huyết khối trong lòng mạch và dày đồng tâm lớp áo trong ở động mạch gian tiểu thụ. “Nguồn: Kambham N, 2015”⁶⁴.

1.3.1.2. TTVMHK mạn tính:

a. Cầu thận: Khi sự ly giải gian mạch tiếp tục, màng đáy cầu thận không còn được gắn vào khối gian mạch đang hòa tan bên dưới, dẫn đến các mao mạch bị giãn rộng tạo vi phình mạch. Hiện tượng tách nội mô ra khỏi màng đáy bên dưới và tạo ra vật chất giống màng đáy mới bởi tạo thành màng đáy đôi. Đôi khi có tăng tế bào giống hình ảnh của viêm cầu thận tăng sinh màng. Giai đoạn tiến triển, cầu thận thiếu máu cục bộ mạn tính làm thành các mao mạch dày lên và nhẵn nheo, xếp các quai mao mạch cầu thận và xơ hóa từng phần hoặc xơ hóa toàn bộ ^{62,63}.

b. Ống thận và mô kẽ: Trong các giai đoạn sau, có thể thấy teo ống thận và xơ hóa mô kẽ tương ứng với các vùng bị vỏ thận bị hoại tử hoặc nhồi máu và thường kết hợp với thâm nhiễm tế bào đơn nhân mức độ nhẹ ⁶².

c. Mạch máu: Các tiểu động mạch hoặc động mạch liên quan có hiện tượng hyalin hóa và hoặc xơ hóa gây hẹp lòng mạch (Hình 1.6B). Sự xơ hóa lớp áo trong cùng với sự tạo lớp mỏng đồng tâm tạo nên hình ảnh vỏ hành ⁶².

1.3.1.3. TTVMHK mạn tính hoạt động (Chronic active TMA): Tổn thương hỗn hợp vừa có tổn thương cấp tính vừa có tổn thương mạn tính. Các thay đổi mạn tính có thể thấy trong vòng vài ngày kể từ khi khởi phát TMA cấp tính.

1.3.1.4. Miễn dịch huỳnh quang: Hình ảnh thường gặp là sự hiện diện của fibrinogen trong huyết khối ở các quai mao mạch, tiểu động mạch và động mạch nhỏ. Đôi khi fibrin cũng được tìm thấy trong gian mạch và trong thành mạch máu. Sự bất giữ không đặc hiệu của C3 và IgM ở phần cầu thận xơ hóa cũng thường gặp. Nếu bệnh kết hợp với lupus đỏ, bệnh thận IgA, phức hợp miễn dịch khác như IgA, IgG, C3 và C1q sẽ dương tính ở gian mạch và các quai mao mạch ⁶³.

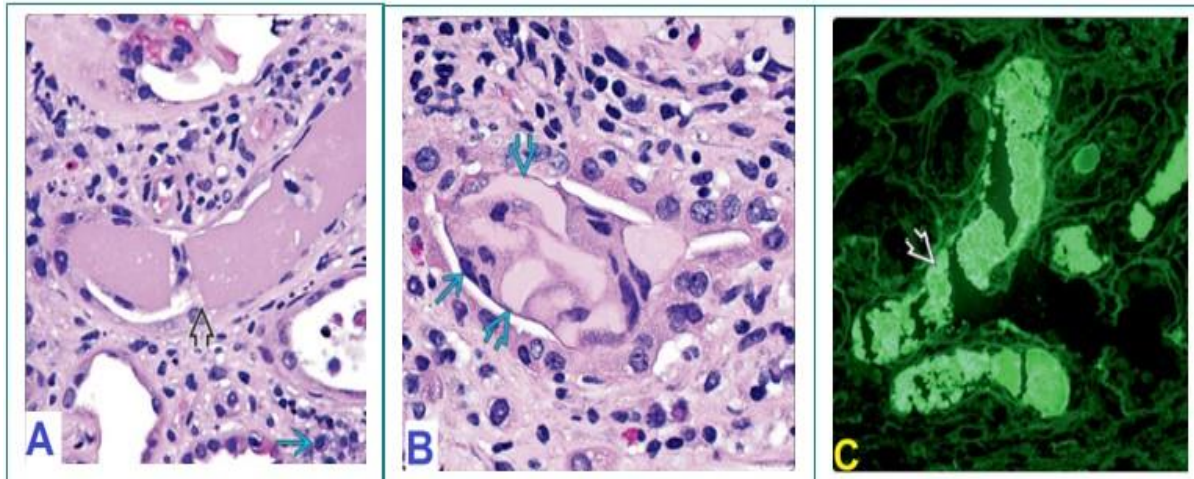
1.3.2. Các bệnh lý khác gây thuyên tắc mạch máu: Hẹp động mạch thận do mảng xơ vữa và thuyên tắc mạch thận do cholesterol là hai tình trạng thường liên quan với nhau và là nguyên nhân dẫn đến thiếu máu thận dẫn đến suy thận bán cấp. Bệnh thuyên tắc mạch máu thận do cholesterol có thể xảy ra sau khi có tác động lên động mạch chủ ví dụ như chụp hình động mạch, tạo hình mạch máu, và phẫu thuật mạch máu. Đôi khi bệnh có thể xảy ra tự nhiên trên bệnh nhân có xơ vữa động mạch nặng. Trên mẫu sinh thiết thận có thể thấy các tinh thể cholesterol (dạng khe) nằm trong lòng các mạch máu có kích thước trung bình với phản ứng tế bào bao quanh và tái tạo lòng mạch máu ⁴.

1.4. BỆNH LÝ Ở ÓNG THẬN VÀ MÔ KẼ:

Các bệnh lý ở ống thận mô kẽ cũng có thể gây STTTN như hoại tử ống thận cấp, viêm ống thận mô kẽ cấp, tắc nghẽn ống thận trong Đa u tủy.

1.4.1. Bệnh đa u tủy: Đôi khi Đa u tủy lại có biểu hiện đầu tiên trên lâm sàng là STTTN mà không có triệu chứng điển hình khởi đầu nào. Vì vậy, khi lâm sàng có suy thận kèm tăng calci máu, tăng acid uric máu và gia tăng globulin huyết thanh, chẩn đoán phải nghĩ nhiều đến đa u tủy. Chẩn đoán đa u tủy cần điện di protein huyết thanh; nước tiểu và sinh thiết tủy xương. Tổn thương thận do bệnh đa u tủy còn gọi là bệnh thận do trụ. Hình ảnh đặc trưng của tổn thương thận trong bệnh đa u tủy là tổn thương ống thận mô kẽ với các ống thận tắc nghẽn do trụ tế bào. Các trụ này có hình dạng của trụ cứng và bắt hai màu khi nhuộm Trichrome hoặc trụ hyaline với

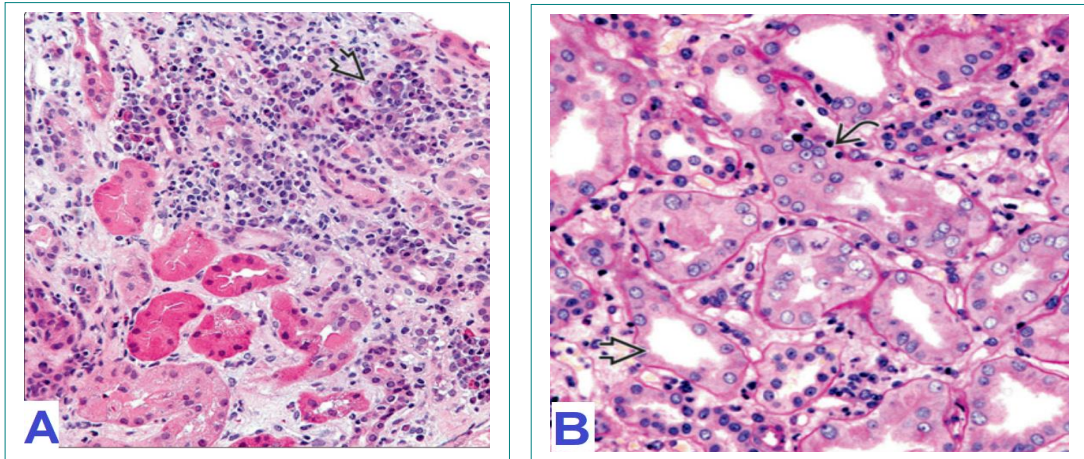
phản ứng tế bào bao quanh (Hình 1.7) gồm bạch cầu đơn nhân, đại bào đa nhân và bạch cầu đa nhân trung tính ⁶⁵.



Hình 1.7 Bệnh thận do trụ.

A (HE x 400), Trụ trong lòng ống thận, trụ cứng, gãy đôi với đường gãy thẳng thấy trên sinh thiết thận ở bệnh nhân đa u tủy có bệnh thận do trụ. Mô kẽ thâm nhập tế bào viêm. B (HE x 400), trụ trong lòng các ống thận với phản ứng tế bào bao quanh gồm bạch cầu đa nhân, đơn nhân và đại bào nhiều nhân. C (Lambda x 400), trụ trong lòng ống thận nhuộm mạnh với chuỗi nhẹ Lambda và âm tính với nhuộm Kappa. “Nguồn: Chang A, 2015” ⁶⁵.

1.4.2. Viêm ống thận mô kẽ cấp: Khoảng 50% trường hợp viêm ống thận mô kẽ cấp là do thuốc. Các nguyên nhân khác bao gồm nhiễm trùng, các bệnh lý ác tính và sarcoidosis. Hình ảnh mô học của viêm ống thận mô kẽ cấp bao gồm mô kẽ phù nề kèm thâm nhập tế bào viêm như tế bào lympho, tương bào, mô bào, bạch cầu đa nhân hoặc bạch cầu đa nhân ái toan. Các tế bào viêm có thể thâm nhập qua thành ống thận (Hình 1.8) và nếu nặng có thể phá vỡ màng đáy ống thận. Lòng ống thận có thể có mảnh vỡ tế bào hoặc trụ hạt, nếu có trụ bạch cầu thì nhiều khả năng viêm ống thận mô kẽ do nhiễm trùng ngược dòng (viêm đài bể thận cấp).



Hình 1.8 Viêm ống thận mô kẽ cấp

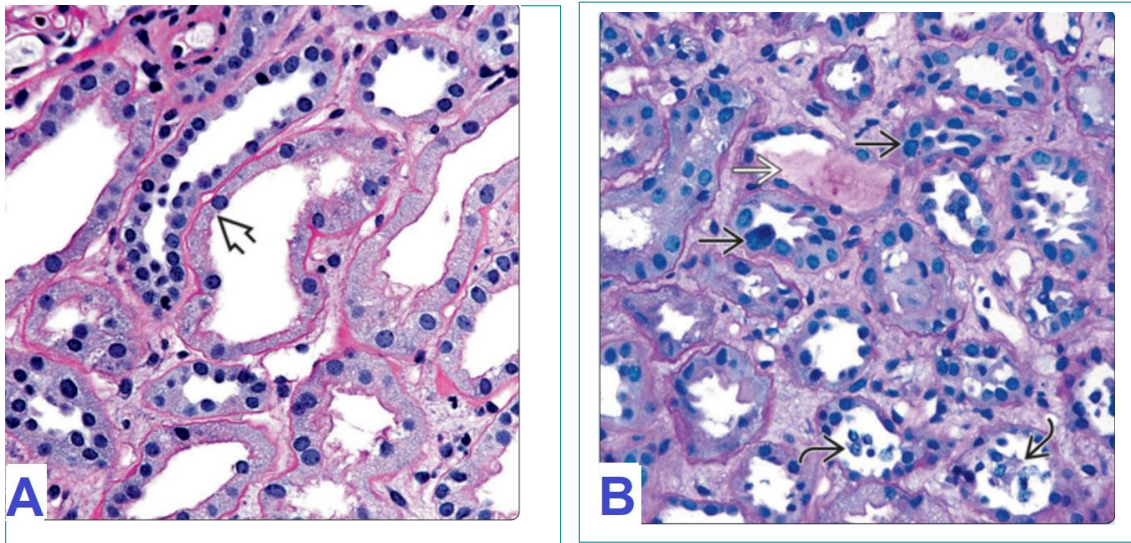
A (HEx400), Viêm mô kẽ cấp ở bệnh nhân dùng nhiều thuốc độc thận. Mô kẽ thâm nhập nhiều tế bào viêm đơn nhân chủ yếu tương bào, lympho bào và ít bạch cầu đa nhân ái toan. **B** (PASx400), Viêm ống thận cấp kèm viêm mô kẽ cấp. Thâm nhập tế bào lympho trong lớp biểu mô một số ống thận không teo. Kèm theo có tổn thương ống thận cấp với mất bờ bàn chải. “Nguồn: Cornell LD, 2015”⁶⁶.

1.4.3. Tổn thương ống thận cấp:

Tổn thương ống thận cấp (TTOTC) thường ảnh hưởng đến ống lượn gần, có thể có nhiều hình ảnh khác nhau^{67,68} tùy theo mức độ từ nhẹ đến nặng:

- Lòng các ống thận giãn rộng lót bởi tế bào biểu mô phẳng hoặc dẹp.
- Tế bào biểu mô ống thận gần mất hoặc mỏng đi viền bàn chải.
- Tế bào biểu mô phòng lên thoái hóa, tạo các giọt bào tương ở đỉnh và các không bào trong bào tương.
- Vô hóa trong tế bào biểu mô, tế bào có nhân đông (apoptosis).
- Tế bào biểu mô ống thận hoại tử, bong tróc rơi vào lòng ống thận.
- Vỡ màng đáy ống thận, phù nề tế bào ống thận.
- Tổn thương lan tỏa khi ảnh hưởng trên 50% chủ mô thận⁵.

Ngoài ra còn có thể thấy ống thận có trụ dạng hạt, trụ hyalin, trụ sắc tố đặc biệt là ở các ống tuyến xa và ống góp và trụ Tamm-Horsfall protein, phân bào ở các tế bào biểu mô ống thận, viêm mô kẽ nhẹ với tế bào lympho rải rác, đại thực bào và bạch cầu trung tính và bạch cầu ái toan hiếm gặp (Hình 1.9).



Hình 1.9 Tổn thương ống thận cấp

A (PASx400), TTOTC do điều trị NSAID, các ống thận gần giãn rộng, lót bằng lớp tế bào biểu mô mỏng bờ bàn chải, mô kẽ viêm nhẹ rải rác. **B** (PASx400), TTOTC do ngộ độc Cisplatin, lòng ống thận chứa mảnh vỡ tế bào (mũi tên cong), lòng ống thận xa có trụ (mũi tên trắng) và biến đổi tái tạo không điển hình tế bào biểu mô ống thận (mũi tên đen). “Nguồn: Cornell LD, 2015”⁶⁶.

1.5. CÁC NGHIÊN CỨU TRÊN THẾ GIỚI VỀ SUY THẬN TIẾN TRIỂN NHANH:

Suy thận tiến triển nhanh (STTTN) tuy là 1 hội chứng lâm sàng kinh điển, nhưng khá ít nghiên cứu về mô bệnh học của hội chứng này. Cho đến nay, hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều tập trung vào 1 loại sang thương đặc hiệu của STTTN là viêm cầu thận tiến triển nhanh hoặc viêm cầu thận liềm. Các nghiên cứu khác về STTTN chủ yếu là các nghiên cứu về lâm sàng^{10,69-71}. Năm 1991 Tsukamoto Y đã báo cáo một ca STTTN ở một bệnh nhân có bệnh lý hạch tăng sản nang lympho mạch máu (Angiofollicular lymph node hyperplasia – Bệnh Castleman), bệnh nhân cần phải điều trị khởi đầu bằng lọc máu và sau đó đáp ứng tốt với steroid¹⁶. Năm 2006, Aisling E Courtney đã báo cáo một trường hợp STTTN trên bệnh nhân béo phì và ĐTĐ typ 2¹². Năm 2009, Venkatesh Moger đã báo cáo nghiên cứu về lâm sàng và bệnh học của 26 TH STTTN trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2¹⁵. Năm 2011 Anupma Kaul đã báo cáo

1 TH STTTN ở bệnh nhân bệnh viêm hạt trong mô kẽ do nhiễm lao kèm lao hạch và tiêu đạm ngưỡng thận hư trên lâm sàng¹⁴. Một trường hợp viêm thận lupus có biểu hiện lâm sàng là STTTN cũng được Manish R Balwani báo cáo năm 2018¹⁷. Trong nghiên cứu về đặc điểm mô bệnh học của các mẫu sinh thiết thận ở bệnh nhân lớn tuổi (>65 tuổi) thực hiện tại Ấn Độ năm 2012 đến 2017 của Beniwal P, STTTN là chỉ định để STT thường gặp đứng hàng thứ hai (20,9%) sau Hội chứng thận hư (49,6%)⁷⁰. Tương tự của Palav Gupta⁶⁹ và của Shoumita Bagchi và cộng sự⁷² cũng với khảo sát hồi cứu các mẫu sinh thiết thận bệnh nhân ≥ 60 tuổi cho thấy chẩn đoán lâm sàng hội chứng thận hư (HCTH) thường gặp nhất (37,4% - 39,5%), tiếp theo là STTTN (20,6% - 24,2%).

Trong khi STTTN chỉ chiếm 11,7% các chỉ định sinh thiết thận trong nghiên cứu phân tích hồi cứu 231 sinh thiết thận từ những bệnh nhân trên 60 tuổi của của Koshy sau tất cả các chẩn đoán lâm sàng: HCTH (30,4%), suy thận cấp tính trên bệnh thận mạn từ trước (CKD) (23%), hội chứng viêm thận (19,1%) và tổn thương thận cấp (AKI) (15,7%)⁷³. Ngược lại chẩn đoán lâm sàng STTTN / STC chiếm nhiều nhất (73%) trong nghiên cứu tiền cứu của Kohli⁷¹ thực hiện trên 210 ca sinh thiết thận với 24 mẫu được thực hiện ở bệnh nhân lớn tuổi (61-78 tuổi), theo sau là HCTH (27%).

Năm 2016, Sharma M, tại Ấn Độ trình bày các đặc điểm lâm sàng của 80 BN được chẩn đoán STTTN được biểu hiện bao gồm: các triệu chứng toàn thân như sốt và khó chịu của bệnh nhân (80%), phù bàn chân ở 70% bệnh nhân, tăng huyết áp ở 65%, thiếu niệu ở 56,25%, tiểu máu 37,5% và đau khớp là 32,5%¹¹. Theo tác giả, nguyên nhân thường gặp nhất là viêm thận lupus (37,5%), bệnh thận IgA (25%), bệnh nghèo miễn dịch (10%), viêm cầu thận hậu nhiễm (8,7%), đa u tủy (7,5%), viêm ống thận mô kẽ cấp (5%).

1.6. CÁC NGHIÊN CỨU TRONG NƯỚC VỀ SUY THẬN TIẾN TRIỂN NHANH

Cho đến thời điểm chúng tôi tiến hành nghiên cứu, các báo cáo chúng tôi tìm thấy chủ yếu là các nghiên cứu về lâm sàng hoặc nghiên cứu về mô bệnh học nhưng chỉ tập trung ở các bệnh lý cầu thận (viêm cầu thận, HCTH)⁷⁴⁻⁷⁶.

Năm 2011, Phan Thanh Nhựt và Trần Thị Bích Hương, tại Bệnh viện Chợ Rẫy, báo cáo ca lâm sàng STTTN ở BN viêm cầu thận do lupus. BN được chỉ định lọc máu sớm và sinh thiết thận được tiến hành để xác định chẩn đoán nguyên nhân của viêm cầu thận cấp. Kết quả giải phẫu bệnh cho thấy viêm cầu thận cấp nặng do nhiễm trùng với thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính vào cầu thận, tăng sinh tế bào trong mao mạch và ngoài mao mạch, kèm tạo liềm tế bào và phá hủy bao Bowman. Miễn dịch huỳnh quang có lắng đọng dạng hạt ở gian mạch với IgG, IgA, Fibrinogen, C3, C1q. Việc dùng liều cao steroid ở những trường hợp này sẽ làm gia tăng nặng nhiễm trùng và tử vong. Với kết quả với chẩn đoán mô bệnh học như trên, BN đã được dùng kháng sinh đặc hiệu và kèm giảm liều corticosteroid. Tuy không hồi phục chức năng thận, nhưng tính mạng được bảo tồn ⁷⁷.

Năm 2012, Trần thị Bích Hương và CS ⁷⁸ công bố kết quả và tính an toàn việc sinh thiết thận qua da dưới hướng dẫn bằng siêu âm của 14 BN suy thận nặng đang chạy thận nhân tạo, trong đó có 9 BN chẩn đoán STTTN. Tất cả 14 BN đều có kích thước thận bình thường trên siêu âm và được sinh thiết thận giữa 2 chu kỳ chạy thận nhân tạo. Kết quả mô bệnh học của 9 BN Suy thận tiến triển nhanh bao gồm 8 Viêm thận lupus nhóm IV, 1 Viêm cầu thận nhiễm trùng trên BN viêm thận Lupus.

Năm 2013, Huỳnh Ngọc Phương Thảo và CS ⁷⁵ báo cáo kết quả Sinh thiết thận ở 75 BN tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định. Trong đó có 48 ca HCTH, 21 ca viêm thận lupus, 2 ca viêm cầu thận mạn và 4 ca suy thận cấp do nguyên nhân cầu thận. Không có trường hợp nào chạy thận nhân tạo. Bốn ca Suy thận cấp có kết quả sinh thiết thận là 1 Viêm thận do Lupus Class IV, 1 viêm cầu thận tăng sinh màng, 1 viêm ống thận mô kẽ cấp, 1 xơ hóa cầu thận khu trú từng vùng kèm viêm ống thận mô kẽ cấp.

Do vậy, đến thời điểm nghiên cứu, chúng tôi chưa tìm được báo cáo nào trong nước về đề tài STTTN với số lượng lớn bệnh nhân.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU:

* **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Tất cả các bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng suy thận tiến triển nhanh được sinh thiết thận. Các bệnh nhân đến từ các Bệnh viện trong thành phố gồm Bệnh viện Chợ Rẫy, Bệnh viện Đại Học Y Dược, Bệnh viện Nhân Dân 115, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, Bệnh viện Bình Dân và Bệnh viện Xuyên Á trong thời gian từ tháng 01 / 2015 đến tháng 12 / 2020. Nghiên cứu thực hiện trên các bệnh phẩm sinh thiết và tất cả các trường hợp đều được chính nghiên cứu sinh cùng hai người hướng dẫn đọc kết quả.

* **Các tiêu chí loại trừ:** Mẫu thận được xử lý kỹ thuật cố định, khử nước và ngâm parafin không đúng tiêu chuẩn. Mẫu không đủ số cầu thận (dưới 6 cầu thận) ⁵¹.

2.2 PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

* THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hàng loạt ca.

* THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU:

- Thời gian Từ tháng 01 / 2015 đến tháng 12 / 2021.

- Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định, Thành phố Hồ Chí Minh.

* CỐ MẪU NGHIÊN CỨU:

Do cho đến hiện tại, chúng tôi chưa tìm được đề tài nghiên cứu nào công bố về tần suất mắc toàn bộ của suy thận tiến triển nhanh nên chúng tôi sẽ lấy toàn bộ mẫu sinh thiết thận với chẩn đoán suy thận tiến triển nhanh gửi về trong thời gian nghiên cứu từ năm 2015-2020. Đây là nghiên cứu tiếp nối với nghiên cứu của tác giả Trần Thị Bích Hương ⁶. Trong thời gian 4 năm từ 2014-2018, tại khoa Nội Thận Bệnh Viện Chợ Rẫy, tác giả ghi nhận có 123 ca suy thận tiến triển nhanh. Do vậy, trung bình mỗi năm có khoảng 25-30 ca suy thận tiến triển nhanh. Bằng cách lấy mẫu thuận tiện từ tháng 01 / 2015 đến tháng 12 / 2020, chúng tôi có trên 150 ca suy thận tiến triển nhanh, đạt yêu cầu về số lượng mẫu.

2.3 CÁC BIẾN SỐ TRONG NGHIÊN CỨU:

Bảng 2.1 Các biến số trong nghiên cứu

Biến số	Loại	Định nghĩa / Giá trị
Tuổi	Liên tục	Năm
Nhóm tuổi	Định danh	Tỷ lệ %
Giới	Nhị phân	Nam, Nữ
Chẩn đoán lâm sàng	Định danh	Lupus, không lupus
Số mẫu thận khảo sát theo năm	Liên tục	Số ca STTTN nhân được mỗi năm
Số cầu thận	Liên tục	Toàn bộ số cầu thận trên mẫu sinh thiết
Cầu thận xơ hóa toàn bộ	Liên tục	Số lượng và tỷ lệ % trên tổng số cầu thận
Phân tầng % CT XHTB	Định danh	Tỷ lệ %
Cầu thận quan sát được	Liên tục	Số cầu thận – cầu thận xơ hóa toàn bộ
Cầu thận xơ hóa từng phần	Liên tục	Số lượng và tỷ lệ % trên cầu thận quan sát được
Phân tầng % CT XHTP	Định danh	Tỷ lệ %
Số Cầu thận có liềm	Liên tục	Tất cả 3 loại tổn thương liềm
Phân tầng % CT có liềm	Định danh	Tỷ lệ %
Liềm tế bào	Liên tục	Số lượng và tỷ lệ % trên cầu thận quan sát được
Phân tầng % CT có liềm TB	Định danh	Tỷ lệ %
Liềm sợi	Liên tục	Số lượng và tỷ lệ % trên cầu thận quan sát được
Phân tầng % CT có liềm sợi	Định danh	Tỷ lệ %
Liềm sợi tế bào	Liên tục	Số lượng và tỷ lệ % trên cầu thận quan sát được
Phân tầng % CT có liềm sợi TB	Định danh	Tỷ lệ %
Cầu thận thiếu máu cục bộ	Liên tục	Số lượng và tỷ lệ % trên cầu thận quan sát được
Cầu thận hoại tử	Liên tục	Số lượng và tỷ lệ % trên cầu thận quan sát được
Thuyên tắc lòng mao mạch	Nhị phân	Có, không
TTVMHK	Định danh	TTVMHK cấp, mạn, mạn tính hoạt động
Tổn thương ống thận cấp	Nhị phân	Có, không
Viêm ống thận mô kẽ	Định danh	Không, nhẹ, vừa, nặng
Xơ hóa mô kẽ	Định danh	Không, nhẹ, vừa, nặng
Teo ống thận	Định danh	Không, nhẹ, vừa, nặng

Bảng 2.1 (tt) Các biến số trong nghiên cứu

Biến số	Loại	Định nghĩa / Giá trị
Xơ vữa động mạch	Định danh	Không, nhẹ, vừa, nặng
Hyaline hóa tiểu động mạch	Định danh	Không, nhẹ, vừa, nặng
M (tăng sinh gian mạch)	Định danh	M0, M1 ^(*)
E (tăng sinh nội mô)	Định danh	E0, E1 ^(*)
S (xơ hóa từng phần)	Định danh	S0, S1 ^(*)
T (teo ống thận)	Định danh	T0, T1, T2 ^(*)
C (liềm hoạt động)	Định danh	C0, C1, C2 ^(*)
Nhuộm IgA	Định danh	Dương tính, âm tính
Nhuộm IgG	Định danh	Dương tính, âm tính
Nhuộm IgM	Định danh	Dương tính, âm tính
Fibrinogen	Định danh	Dương tính, âm tính
C3	Định danh	Dương tính, âm tính
C1q	Định danh	Dương tính, âm tính
IgG ở lòng mao mạch cầu thận	Định danh	Dương tính, âm tính
IgG ở màng đáy ống thận	Định danh	Dương tính, âm tính
IgG ở lòng tiểu động mạch	Định danh	Dương tính, âm tính
IgM ở lòng tiểu động mạch	Định danh	Dương tính, âm tính
Fibrinogen ở lòng tiểu động mạch	Định danh	Dương tính, âm tính
C1q ở lòng tiểu động mạch	Định danh	Dương tính, âm tính
C1q ở màng đáy ống thận	Định danh	Dương tính, âm tính
C1q ở thành tiểu động mạch	Định danh	Dương tính, âm tính

* Ghi chú: (*): phụ lục 2

* **Cầu thận xơ hóa toàn bộ:** Cầu thận xơ hóa toàn bộ được xác định một cách đơn giản dựa vào hình ảnh cầu thận có các quai mao mạch bị bít tắc và không có tế bào (nguyên nhân do bệnh cầu thận qua trung gian miễn dịch, bệnh cầu thận vô căn, thiếu máu, THA, tia xạ, tắc nghẽn niệu quản...⁷⁹). Vị trí cầu thận xơ hóa toàn bộ có thể khu trú ở bất cứ đâu trên mẫu sinh thiết. Tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ được tính

bằng số cầu thận xơ hóa toàn bộ chia cho tổng số cầu thận quan sát được trong mẫu sinh thiết.

* **Cầu thận xơ hóa từng phần:** Xác định dựa vào hình ảnh xơ hóa đông đặc một phần cuộn mao mạch cầu thận, thường kèm theo dính một phần cuộn mao mạch vào vách Bowman và thường kèm theo thâm nhập bọt bào và tăng sinh tế bào biểu mô tạng. Không thấy lắng đọng phức hợp miễn dịch đặc hiệu trên nhuộm MDHQ⁴⁷. Tỷ lệ cầu thận xơ hóa từng phần được tính bằng số cầu thận xơ hóa từng phần chia cho tổng số cầu thận quan sát được trong mẫu sinh thiết^{47,49}.

* **Cầu thận thiếu máu cục bộ:** Là cầu thận thiếu máu nuôi, thường do tắc nghẽn mạch máu đến cầu thận do nhiều nguyên nhân. Dưới kính hiển vi quang học, cầu thận có các đặc điểm như xơ hóa quanh cầu thận, dày vách Bowman và nhả nhúm các quai mao mạch nhưng không xơ hóa các quai mao mạch⁸⁰.

* **Cầu thận hoại tử:** Là cầu thận có tổn thương đứt gãy màng đáy kèm xuất tiết fibrin, có thể kèm theo ly giải khoảng gian mạch và vỡ nhân tế bào. Hoại tử cầu thận có thể đi kèm với tăng sinh hoặc không tăng sinh tế bào hoặc kèm theo tổn thương liềm⁴⁶.

* **Xơ hóa mô kẽ và teo ống thận:** Là vùng mô kẽ tăng sinh mô sợi collagen với các ống thận teo nhỏ, thành ống thận dày lên và không đều, thường kèm theo thâm nhập tế bào viêm đơn nhân gồm tế bào lymph, mô bào và tương bào. Mức độ xơ hóa mô kẽ teo ống thận được chia từ: không - tỷ lệ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận < 10% mẫu thận, nhẹ - tỷ lệ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận $\geq 10\%$ và < 25% mẫu thận, vừa - tỷ lệ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận $\geq 25\%$ và < 50% mẫu thận, nặng - tỷ lệ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận $\geq 50\%$ mẫu thận^{44,49,55}.

* **Tăng sinh nội mô:** Tăng số lượng tế bào trong lòng các mao mạch cầu thận, có thể là tế bào viêm hoặc tế bào nội mô làm hẹp lòng mạch, xảy ra ở một phần mao mạch cầu thận hay toàn bộ cầu thận⁴⁷.

* **Mức độ viêm ống thận mô kẽ:** Được đánh giá tùy theo tỷ lệ thâm nhập tế bào viêm trong mô kẽ: không - mô kẽ thâm nhập tế bào viêm < 10% vỏ thận, nhẹ - mô kẽ thâm nhập tế bào viêm $\geq 10\%$ và < 25% vỏ thận, vừa - mô kẽ thâm nhập tế bào viêm

$\geq 25\%$ và $< 50\%$ vỏ thận, nặng - mô kẽ thâm nhập tế bào viêm $\geq 50\%$ vỏ thận^{44,46,55}. Tổn thương lan tỏa khi có ít nhất 50% mô thận có viêm ống thận mô kẽ và dưới 25% xơ hóa mô kẽ⁵.

* **Tổn thương liền hoạt động:** Gồm liền tế bào và liền sợi tế bào.

* **Tổn thương liền sợi:** Tỷ lệ % cầu thận có liền sợi là số liền sợi trên tổng số cầu thận^{44,46}.

* **Xơ vữa áo trong của động mạch:** Mức độ được phân chia từ không đến nặng: không xơ vữa; xơ vữa nhẹ – dày và xơ hóa lớp áo trong động mạch và làm hẹp $<25\%$ diện tích lòng mạch; xơ vữa trung bình – dày và xơ hóa lớp áo trong động mạch làm hẹp 25 – $<50\%$ diện tích lòng mạch; xơ vữa nặng – dày và xơ hóa lớp áo trong động mạch làm hẹp $>50\%$ diện tích lòng mạch⁵⁵.

* **Hyaline hóa áo trong tiểu động mạch:** Mức độ được phân chia từ không đến nặng: không hyaline hóa; hyaline hóa nhẹ - không tắc lòng mạch; hyaline hóa trung bình - bít tắc một phần lòng mạch; và hyaline hóa nặng - tắc nghẽn nặng tiểu động mạch^{55,81}.

* **Cầu thận hoại tử:** là cầu thận có tổn thương được đặc trưng bởi sự phân mảnh của các hạt nhân hoặc phá vỡ màng đáy cầu thận, thường đi kèm với sự hiện diện nhiều fibrin.

* **Thuyên tắc hyaline ở mao mạch cầu thận:** Chất bắt màu ái toan nằm trong lòng mao mạch có mật độ đồng nhất và có hình ảnh phù hợp với PHMD trên miễn dịch huỳnh quang.

* **Phân loại mô bệnh học của viêm thận lupus và bệnh thận IgA**

Với viêm thận lupus, chúng tôi dựa vào phân loại ISN/RPS 2018 (xem phụ lục 2).

Với bệnh thận IgA, chúng tôi dựa vào phân loại Oxford 2016 (xem phụ lục 2).

2.4 PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU:

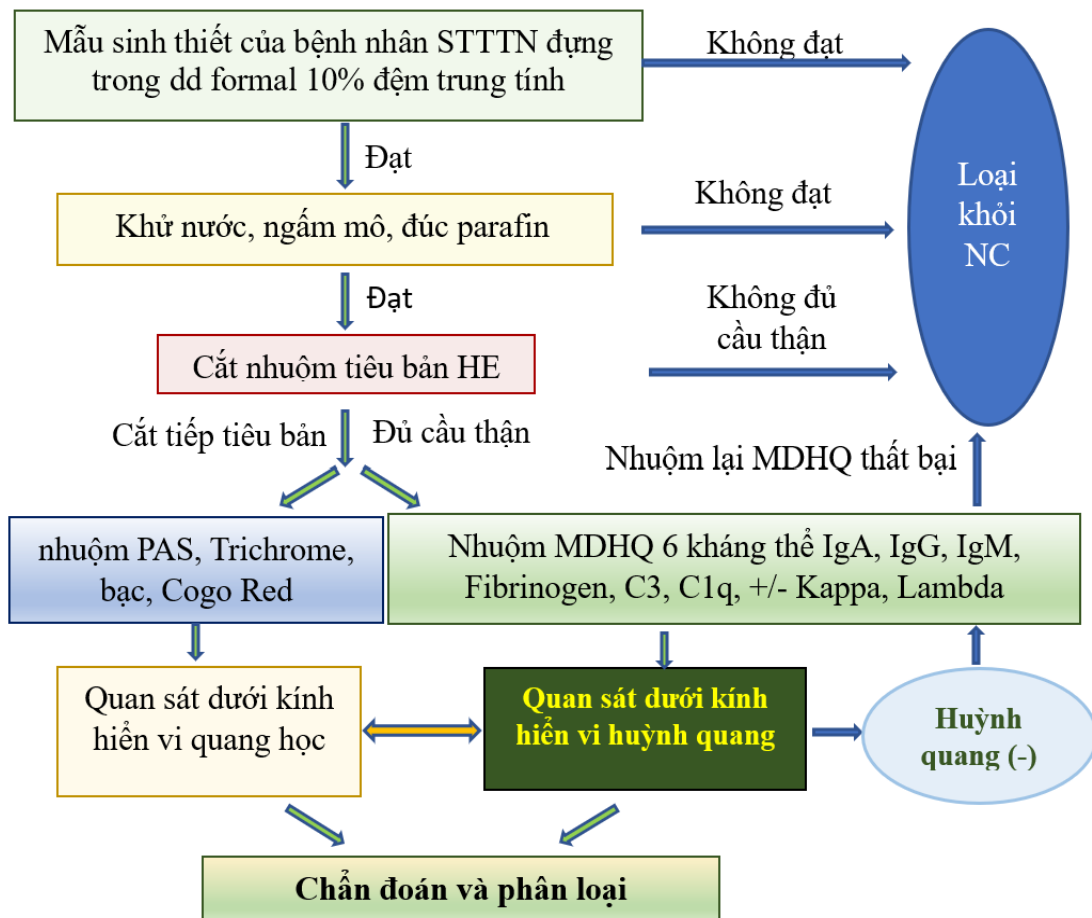
Tất cả các bệnh nhân được sinh thiết thận được thu thập số liệu thống nhất theo mẫu thu thập thông tin nghiên cứu ở phụ lục 1, gồm các phần sau:

❖ Một số đặc điểm cơ bản của đối tượng nghiên cứu gồm: tuổi, giới tính, chẩn đoán lâm sàng, dựa vào thông tin ghi trên phiếu gửi xét nghiệm.

❖ Các đặc điểm mô bệnh học dựa vào kết quả quan sát dưới kính hiển vi quang học khảo sát tất cả 04 thành phần gồm cầu thận, ống thận, mô kẽ, mạch máu thận.

❖ Đặc điểm miễn dịch huỳnh quang dựa vào kết quả quan sát tiêu bản nhuộm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp dưới kính hiển vi huỳnh quang.

2.5 QUY TRÌNH NGHIÊN CỨU (Sơ đồ 2.1):



Sơ đồ 2.1 Quy trình nghiên cứu

* Khảo sát mô bệnh học thận dưới kính hiển vi quang học:

Mẫu thận sau khi được sinh thiết tại khoa lâm sàng, được cố định ngay bằng dung dịch formaldehyde 10% (formalin) đậm trung tính và để ở nhiệt độ phòng⁸². Dung dịch này do chính khoa Giải phẫu bệnh cung cấp cho các khoa lâm sàng để đảm bảo dung dịch cố định bệnh phẩm đúng tiêu chuẩn. Bệnh phẩm phải được đem ngay

đến khoa GPB BV ND Gia Định, càng sớm càng tốt để đảm bảo thời gian cố định mô sinh thiết trong khoảng thời gian tối đa 2 – 3 giờ.

Thực hiện giai đoạn khử nước và ngấm parafin nhanh trong vòng 3 giờ. Tiếp theo mô thận sẽ được bỏ vào khuôn để đúc thành khối mô và parafin. Khối mô đã ngấm parafin này sau đó sẽ được cắt thành các tiêu bản có độ dày 1 – 2 microns và được đặt ít nhất hai lát cắt trên mỗi tiêu bản.

Các tiêu bản được nhuộm trước tiên với Hematoxyline Eosin (HE) để đánh giá sơ bộ, nếu thấy có đủ mô thận hoặc có đủ cầu thận, sẽ tiếp tục nhuộm các tiêu bản với Periodic acid Schiff (PAS), Trichrome và nhuộm bạc Trường hợp nghi ngờ có lắng đọng Amyloid sẽ nhuộm thêm tiêu bản với Congo Red.

Đánh giá màu sắc tiêu bản nhuộm HE, PAS, Trichrome và bạc đạt yêu cầu dựa vào đáp ứng mục đích của mỗi phương pháp nhuộm (bảng 2.2) ⁸². Quy trình nhuộm tuân thủ theo quy trình nhuộm mẫu thận tại khoa giải phẫu bệnh bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

Bảng 2.2 Các phương pháp nhuộm và ứng dụng

Phương pháp nhuộm	Ứng dụng
Hematoxylin and Eosin (H&E)	Đánh giá chung, số lượng cầu thận, đặc điểm tế bào, loại phản ứng viêm
Periodic Acid – Schiff (PAS)	Số lượng tế bào cầu thận, màng đáy, gian mạch, màng đáy ống thận, hyaline (màu đỏ tím)
Nhuộm bạc (Jones Methenamine Silver)	Màng đáy, gian mạch (màu đen) Lắng đọng: màu đỏ nâu
Masson's Trichrome	Chất nền ngoại bào, màng đáy ống thận (màu xanh dương hoặc xanh lục) Lắng đọng: màu đỏ Hoại tử: màu đỏ, hyaline màu xanh
Congo Red	Lắng đọng Amyloid, màu đỏ cam hoặc đỏ gạch với chiết quang màu xanh lục khi quan sát dưới ánh sáng phân cực.

“Nguồn: Agarwal SK, 2013” ⁸²

*** Khảo sát Miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) trực tiếp:**

Các tiêu bản nhuộm miễn dịch huỳnh quang trực tiếp với kháng thể Immunoglobuline (Ig)A (IgA), IgG, IgM, Fibrin, C3c và C1q, Kappa và Lambda do công ty DAKO cung cấp. Quy trình nhuộm ⁸³ theo hướng dẫn của nhà sản xuất được tóm tắt trong bảng 2.3.

Bảng 2.3 Quy trình nhuộm miễn dịch huỳnh quang trên mẫu paraffin.

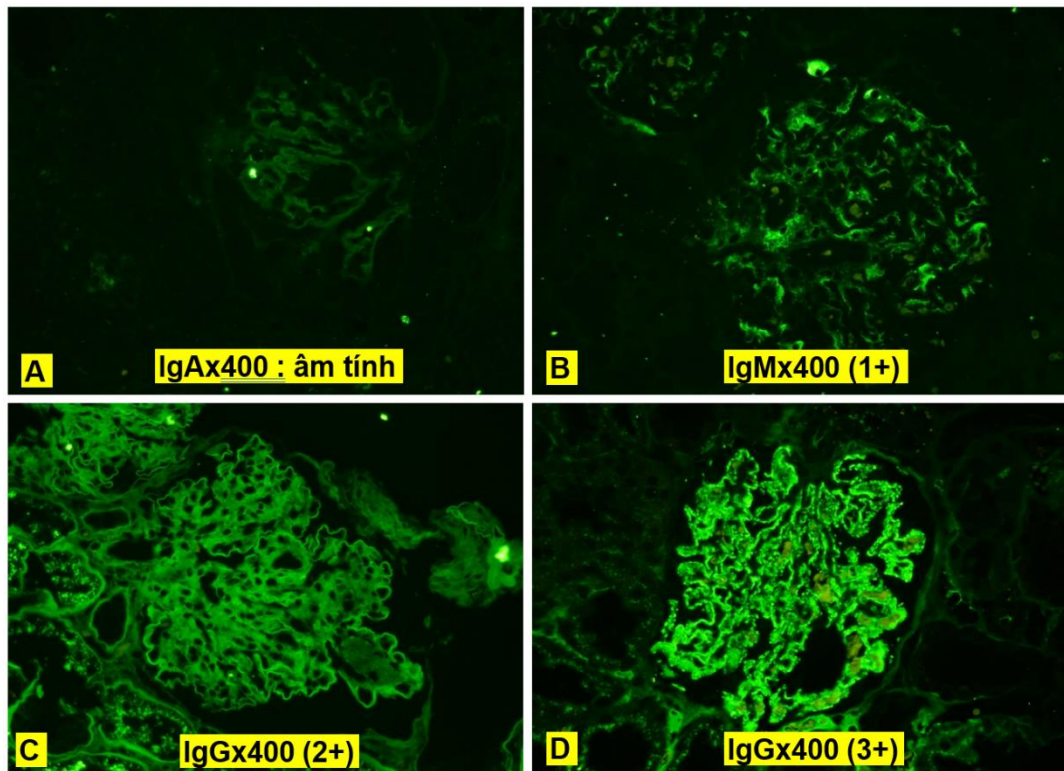
1. Cắt mô ngấm paraffin cố định bằng formalin ở độ dày 3 μ trên các lam tráng poly-L-Lysine
2. Làm tan paraffin khỏi tiêu bản bằng tủ ấm (60°C).
3. Loại bỏ paraffin bằng xylen và qua alcohol giảm dần nồng độ đến nước cất.
4. Phủ tiêu bản trong Tris Buffer EDTA pH 9 trong 30 phút ở nhiệt độ phòng
5. Thực hiện phân hủy bằng enzym với proteinase K 1,25 mg / mL (Sigma Aldrich, Hoa Kỳ) ở nhiệt độ phòng trong 30 phút.
6. Ngừng phân hủy bằng cách ngấm trong Tris EDTA ở 4 ° C trong 40 phút.
7. Rửa lại bằng PBS trong 10 phút.
8. Nhỏ các kháng thể thô đa dòng có gắn chất phát huỳnh quang với tỷ lệ pha loãng IgA 1:50, IgG 1:60, IgM 1:60, Fibrin 1:50, C3 1:30, C1q 1:30, kappa 1:25, và lambda 1:40 (Dako Denmark). Ủ 30ph trong buồng ủ ấm trong bóng tối.
9. Rửa sạch bằng PBS.
10. Phủ tiêu bản và dán lam kính bằng glycerine.
11. Kiểm tra các tiêu bản dưới kính hiển vi huỳnh quang.

“Nguồn: Singh G, 2016” ⁸³

Không cần chọn mẫu chứng dương do mỗi loại kháng thể đều có những kiểu hình nhuộm riêng cho tiêu bản mô thận bình thường nên có thể dùng nội chứng khi nhuộm MDHQ. Kết quả nhuộm âm tính giả sẽ được nhuộm lại lần 2, lần 3. Lỗi kỹ thuật trong quy trình nhuộm MDHQ thường sẽ được nhận biết và sẽ được khắc phục ở lần nhuộm sau. Các trường hợp có lỗi ở các khâu kỹ thuật khác, như loại dung dịch cố định, yếu tố thời gian và nhiệt độ không đảm bảo ở giai đoạn cố định mô và ngấm paraffin thường không khắc phục được và kết quả nhuộm lại lần 2, lần 3 vẫn âm tính

⁸⁴ sẽ bị loại khỏi nghiên cứu. Chọn mẫu chứng âm: Sử dụng chính tiêu bản của từng trường hợp sinh thiết trong mỗi lần nhuộm MDHQ với anti Albumin để làm tiêu bản chứng âm. Mục đích để loại trừ các hình ảnh dương tính giả đặc biệt là khi nhuộm với IgG.

Kết quả MDHQ trực tiếp (Hình 2.1 và 2.2) được mô tả dựa vào 4 phần sau:



Hình 2.1 Cường độ, các kiểu, và vị trí bắt huỳnh quang ở cầu thận.

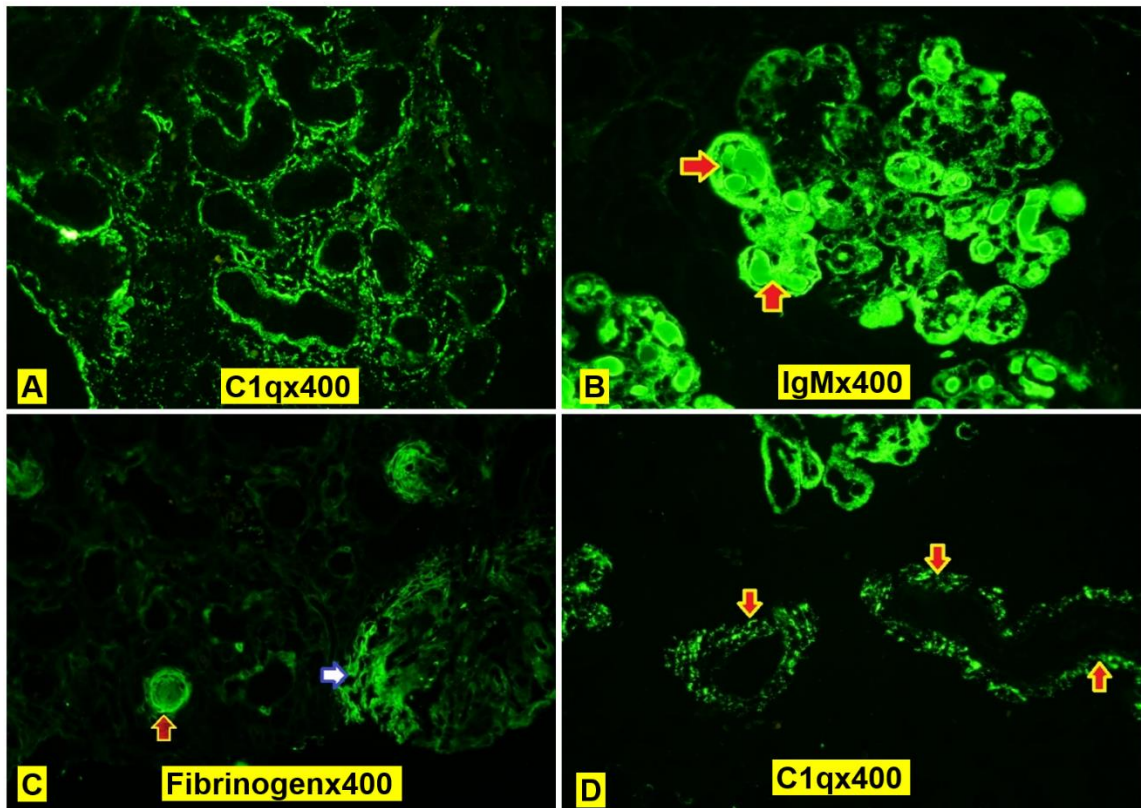
A. (IgAx400), nhuộm miễn dịch huỳnh quang âm tính. **B.** (IgMx400), nhuộm mức độ yếu (1+) dạng hạt ở các khoảng gian mạch. **C.** (IgGx400), nhuộm mức độ vừa (2+) dạng đường ở các quai mao mạch. **D.** (IgGx400), nhuộm mức độ mạnh (3+) dạng hạt ở các quai mao mạch.

(1) Loại kháng thể âm hoặc dương tính.

(2) Vị trí bắt huỳnh quang với (a) Vị trí đặc hiệu nếu ở cầu thận (gian mạch, quai mao mạch, lòng mao mạch), màng đáy ống thận, lòng tiểu động mạch và (b) Vị trí không đặc hiệu: nội mô mạch máu hoặc áo trong mạch máu, tế bào biểu mô tạng, tế bào biểu mô ống thận.

(3) Kiểu bắt huỳnh quang là dạng hạt hoặc dạng đường.

(4) Cường độ bắt huỳnh quang: bán định lượng từ 0 (không bắt) đến 3+ (bắt màu mạnh nhất ^{51,83}).



Hình 2.2 Nhuộm huỳnh quang các vị trí khác ở nhu mô thận.

A. (C1qx400), nhuộm C1q ở màng đáy ống thận. B. (IgMx400), nhuộm IgM ở lòng mao mạch cầu thận. C. (Fibrinogenx400), nhuộm fibrin ở tổn thương liềm (mũi tên trắng) và ở lòng tiểu động mạch (mũi tên đỏ). D. (C1qx400), nhuộm C1q ở thành các mạch máu.

*** Trả lời kết quả bao gồm các bước:**

- (1) Mô tả đại thể mẫu và số lượng mẫu thận.
- (2) Mô tả vi thể: (a) Đánh giá tính đạt yêu cầu của bệnh phẩm; (b) Mô tả một cách hệ thống những đặc điểm hình thái học của các thành phần cầu thận, ống thận, mô kẽ và mạch máu với hình vi thể dưới độ phóng đại x40, x100, x200, x400.

- (3) Kết quả miễn dịch huỳnh quang (MDHQ) với hình vi thể dưới độ phóng đại x200, x400. Mô tả vị trí bắt huỳnh quang, kiểu bắt huỳnh quang dạng hạt hay dạng đường, cường độ bắt huỳnh quang với từng loại kháng thể.
- (4) Ghi kết luận chẩn đoán và phân loại.

2.6 PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH DỮ LIỆU:

Số liệu được thu thập theo bảng thu thập thông tin nghiên cứu (phụ lục 1). Số liệu được nhập và lưu trữ bằng phần mềm Microsoft Excel 2010 và được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

Các dữ liệu về tuổi, số cầu thận, số cầu thận xơ hóa toàn bộ, số cầu thận xơ hóa từng phần, số tổn thương liềm ... được kiểm tra phân phối với kiểm định Kolmogorov – Smirnov. Các biến số định lượng có phân phối chuẩn được biểu thị dưới dạng trung bình (mean) \pm độ lệch chuẩn. Các biến số định lượng không theo phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị (median) \pm khoảng tứ phân vị. Các biến số định tính như giới tính, hoặc biến định danh được trình bày ở dạng tỷ lệ N (%). Kiểm định Chi-square được sử dụng để so sánh các biến định tính. Trường hợp tần suất kỳ vọng của biến số quan sát được trong ít nhất một ô < 5 sẽ dùng kiểm định Fisher's exact. Giá trị P nhỏ hơn 0,05 (bằng thử nghiệm hai phía) được coi là có ý nghĩa thống kê. ⁸⁵

2.7 VẤN ĐỀ Y ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU:

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội Đồng Y Đức. Nghiên cứu chúng tôi được thực hiện theo phương pháp hồi cứu, thu thập số liệu từ phiếu gửi xét nghiệm giải phẫu bệnh và kết quả khảo sát mô bệnh học và miễn dịch huỳnh quang trên mẫu bệnh phẩm sinh thiết thận. Chúng tôi không tiếp xúc với người tham gia nghiên cứu và không làm ảnh hưởng đến quá trình chẩn đoán và điều trị của bệnh nhân tại bệnh viện. Tất cả thông tin cá nhân, của người tham gia nghiên cứu được lưu trong bảng thu thập số liệu và được bảo mật.

Trong nghiên cứu đề tài cấp Sở Khoa Học Công Nghệ của tác giả Trần Thị Bích Hương, có 20 BN được cấp kinh phí đọc giải phẫu bệnh. Các Bệnh nhân khác tự chi trả chi phí kết quả giải phẫu bệnh thận.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2015 đến tháng 10/2020, sau khi loại bỏ 2 trường hợp mô thận không đủ cầu thận để khảo sát, chúng tôi có 184 mô thận từ 184 bệnh nhân suy thận tiến triển nhanh. Qua kiểm định Kolmogorov-Smirnow, các biến số liên tục không có phân phối chuẩn (tuổi, số cầu thận, số cầu thận xơ hóa toàn bộ...), nên chúng tôi chọn trình bày ở dạng trung vị và tứ phân vị.

3.1 ĐẶC ĐIỂM CHUNG:

3.1.1 Số mẫu thận khảo sát theo năm:

Số bệnh nhân suy thận tiến triển nhanh được sinh thiết thận dao động từ 30-35 trường hợp 1 năm. Ngoại trừ năm 2020, do dịch bệnh nên số mẫu thận gửi ít hơn những năm trước và 76% mẫu thận nhận từ BV Chợ Rẫy.

3.1.2 Tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu:

Phân bố theo nhóm tuổi và giới tính của các bệnh nhân suy thận tiến triển nhanh được trình bày trong bảng 3.1.

Bảng 3.1 Tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu

	Chung (N= 184)	Nam (N= 64)	Nữ (N= 120)	p
Trung vị (tứ phân vị)	28 (22; 36)	28.5 (22;33,5)	27,5 (21,5;36)	0,765
(min, max)	[16, 70]	[16, 59]	[16, 70]	
Phân tầng theo nhóm tuổi và giới (N, %)				
10-19 tuổi	26 (14,1)	7 (10,9)	19 (15,8)	
20-29 tuổi	76 (41,3)	26 (40,6)	50 (41,7)	
30-39 tuổi	45 (24,5)	18 (28,1)	27 (22,5)	
40-49 tuổi	19 (10,3)	7 (10,9)	12 (10)	
50-59 tuổi	15 (8,2)	6 (9,4)	9 (7,5)	
60-70 tuổi	3 (1,6)	0	3 (2,5)	

Nhận xét: Số bệnh nhân nữ gần gấp 2 số bệnh nhân nam. Nhóm gặp nhiều nhất là nhóm tuổi 20-39 tuổi, trong cả 2 giới. Không có mối liên hệ giữa tỷ lệ của các nhóm tuổi với giới tính ($p = 0,765$, phép kiểm Fisher's exact hai bên).

3.1.3 Chẩn đoán lâm sàng trước sinh thiết thận:

Bảng 3.2 Phân bố BN theo chẩn đoán lâm sàng trước sinh thiết thận

STT	Chẩn đoán lâm sàng trước sinh thiết thận	Chung (N, %)	Nữ (N, %)	Nam (N, %)
1	Viêm thận lupus	119 (64,7%)	98 (81,6%)	21 (32,8%)
2	Bệnh thận IgA	18 (9,8%)	1 (0,8%)	17 (26,6%)
3	Hội chứng thận hư nguyên phát	10 (5,4%)	5 (4,2%)	5 (7,8%)
4	Bệnh vi mạch huyết khối	6 (3,8%)	3 (2,5%)	3 (4,7%)
5	Bệnh nghèo miễn dịch	3 (1,6%)	0 (0%)	3 (4,7%)
6	Viêm cầu thận liềm	2 (1,1%)	0 (0%)	2 (3,1%)
7	Bệnh thận/ đái tháo đường	2 (1,1%)	2 (1,7%)	0 (0%)
8	Hội chứng Goodpasture	1 (0,5%)	1 (0,8%)	0 (0%)
9	Bệnh thận do lắng đọng trụ	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,6%)
10	Viêm ống thận mô kẽ	1 (0,5%)	0 (0%)	1 (1,6%)
11	Bệnh thận khác	21 (11%)	10 (8,4%)	11 (17,1%)
		184 (100%)	120 (100%)	64 (100%)

Ghi chú: Tỷ lệ % theo cột hoặc theo giới

Nhận xét: Nữ giới có gần 82% do viêm thận lupus, trong khi bệnh thận IgA chỉ chiếm <1%. Tỷ lệ viêm thận lupus ở nam giới tuy ít hơn nữ nhưng vẫn cao nhất trong các nguyên nhân (32,8%), tiếp theo là bệnh thận IgA chiếm 26,6%.

3.2 ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC:

Khi khảo sát mô bệnh học, chúng tôi khảo sát từng thành phần trên mô thận bao gồm: cầu thận, ống thận, mô kẽ, thận và mạch máu thận. Với mỗi thành phần trên, chúng tôi khảo sát chi tiết các tổn thương đặc trưng có thể ảnh hưởng lên chức năng thận (ví dụ với cầu thận là tổn thương liềm, xơ hóa cầu thận toàn bộ), với ống thận (viêm ống thận mô kẽ, tổn thương ống thận cấp), với mạch máu thận (thuyên tắc vi

mạch huyết khối). Chúng tôi trình bày các đặc điểm mô bệnh học theo các nhóm bệnh căn nguyên và sau cùng, chúng tôi trình bày đặc điểm khảo sát mô bệnh học của 2 nhóm BN nhiều nhất trong dân số là viêm thận lupus và bệnh thận IgA.

3.2.1 Các bệnh căn nguyên của 184 ca STTTN:

Có 161 TH VCT do PHMD, trong đó có 115 TH VCT do lupus, 38 TH bệnh thận IgA và 8 TH khác trong đó có 7 TH VCT tăng sinh lan tỏa với 2 TH VCT liềm và 1 TH bệnh cầu thận màng. Còn lại nhiều tổn thương khác với tần suất thấp hơn và có loại chỉ có 1 đến 2 trường hợp. Kết quả phân loại mô bệnh học của 184 ca STTTN được trình bày tóm tắt trong bảng 3.3.

Bảng 3.3 Phân loại căn nguyên của 184 ca STTTN

STT	Phân loại tổn thương mô học	Chung N (%)	Nữ N (%)	Nam N (%)
1	VCT do PHMD	161 (87,5)	111 (92,5)	50 (78,1)
	1a. Viêm thận lupus	115 (62,5)	94(78,3)	21(32,8)
	1b. Bệnh thận IgA	38 (20,7)	12(10)	26(40,6)
	1c. VCT khác do PHMD (#)	8 (4,3)	5 (4,2)	3 (4,7)
	- VCT tăng sinh lan tỏa	5 (2,7)	4 (3,3)	1 (1,6)
	- VCT liềm	2 (1,1)	2 (1,6)	0 (0)
	- Bệnh cầu thận màng	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0)
2	Xơ hóa khu trú từng phần	7 (3,8)	3(2,5)	4(6,2)
3	VCT nghèo MD	3 (1,6)	0 (0)	3 (4,7)
4	VCT do KT kháng màng đáy	2 (1,1)	1 (0,8)	1 (1,6)
5	TTVMHK đơn thuần	6 (3,3)	4 (3,3)	2 (3,1)
6	Bệnh thận do trụ	2 (1,1)	0 (0)	2 (3,1)
7	Tổn thương ống thận cấp	1 (0,5)	0 (0)	1 (1,6)
8	Viêm mô kẽ cấp	1 (0,5)	1 (0,8)	0 (0)
9	Bệnh lắng đọng amyloid	1 (0,5)	0 (0)	1 (1,6)
	Tổng	184 (100)	120 (100)	64 (100)

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột, (#) 8 TH gồm 5 TH VCT tăng sinh lan tỏa trong đó có 3 TH VCT tăng sinh màng, 2 TH VCT liềm nhưng MDHQ không đặc hiệu và 1 TH VCT màng.

Nhận xét: Viêm thận lupus chiếm tỷ lệ cao nhất, kế tiếp là bệnh thận IgA ở dân số chung và ở nữ giới, tuy nhiên ở nam giới tỷ lệ bệnh thận IgA chiếm tỷ lệ cao nhất.

Kết quả so sánh giữa chẩn đoán trước và sau khi sinh thiết thận (Bảng 3.4).

Bảng 3.4 So sánh giữa chẩn đoán trước và sau sinh thiết thận

Chẩn đoán trước sinh thiết thận	Chẩn đoán sau sinh thiết thận		Tổng
	Viêm thận lupus	Viêm thận không lupus	
Viêm thận lupus	115	4	119
Viêm thận không lupus	0	65	65
Tổng	115	69	184

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân không có chẩn đoán lâm sàng viêm thận lupus (ghi trên phiếu gửi mẫu sinh thiết thận) đều có kết quả mô bệnh học của tổn thương không liên quan lupus. Có 4 bệnh nhân chẩn đoán lâm sàng là viêm thận lupus tổn thương mô bệnh học không phù hợp viêm thận lupus bao gồm:

1. Bệnh nhân T.T.A.T, sinh năm 1990, mã số: S 3695-15. Chẩn đoán trước sinh thiết thận (STT): viêm thận lupus, suy thận tiến triển nhanh (STTTN), theo dõi thuyên tắc vi mạch huyết khối (TTVMHK), tăng huyết áp ác tính. Chẩn đoán sau STT: TTVMHK mạn tính nghi liên quan đến tăng huyết áp.

2. Bệnh nhân N.T.N.H, sinh năm 1983, mã số: S 39-19. Chẩn đoán trước STT: viêm thận lupus, STTTN. Chẩn đoán sau STT: tổn thương ống thận cấp trên nền xơ hóa cầu thận khu trú từng phần.

3. Bệnh nhân Đ.N.H, sinh năm 1960, mã số: S 77-19 Chẩn đoán trước STT: lupus, STTTN. Chẩn đoán sau STT: Viêm cầu thận tăng sinh màng trên BN tổn thương cầu thận do đái tháo đường.

4. Bệnh nhân P.T.H.P, sinh năm 1991, mã số: S 438-19. Chẩn đoán trước STT: viêm thận lupus, STTTN, theo dõi TTVMHK. Chẩn đoán sau STT: TTVMHK mạn tính.

Từ đây, chúng tôi sẽ phân tích chi tiết của các kết quả mô bệnh học dựa trên chẩn đoán mô bệnh học.

3.2.2 Các đặc điểm khảo sát ở chủ mô thận:

Chúng tôi tóm tắt một số loại tổn thương liên cũng như một số tổn thương mô học theo từng nhóm bệnh căn nguyên như sau (Bảng 3.5)

Bảng 3.5 Tóm tắt một số loại tổn thương mô học theo các nhóm căn nguyên

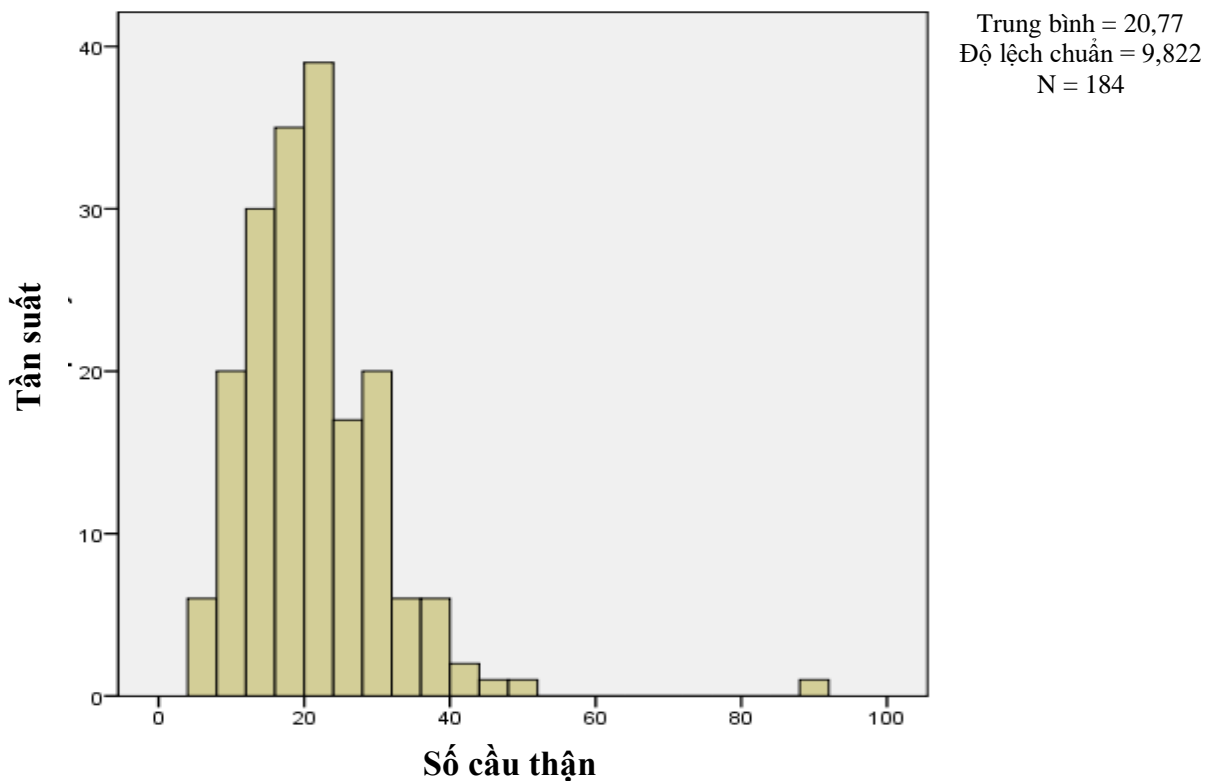
Đặc điểm	VCT do lupus	Bệnh thận IgA	XHKTTP	VCT khác do PHMD (a)	VCT ít MD	VCT do KT kháng MD	Khác (b)
N	115	38	7	8	3	2	11
Nữ : Nam	4,47 : 1	1 : 2,17	1 : 1,33	1,67 : 1	0 : 3	1 : 1	1 : 1,2
Tuổi [#]	26 (22; 33)	30,5 (21,75; 34,25)	22 (19; 28,5)	59 (50; 63,5)	47 (36; 52)	37 (28; 46)	38 (30; 47,5)
Không liên N (%)	32 (27,8%)	26 (68,4%)	6 (85,7%)	4 (50%)	0 (0)	0 (0)	10 (90,9%)
Bất kỳ liên N (%)	83 (72,2%)	12 (31,6%)	1 (14,3%)	4 (50%)	3 (100%)	2 (100%)	1 (9,1%)
Liên ≥50% N (%)	15 (13,0%)	4 (10,5%)	1 (14,3%)	2 (25%)	1 (33%)	1 (50%)	0 (0%)
Liên HĐ N (%)	73 (63,5%)	12 (31,6%)	1 (14,3%)	4 (50%)	3 (100%)	2 (100%)	0 (0%)
Liên không HĐ N (%)	29 (25,2%)	1 (2,6%)	1 (14,3%)	0 (0)	2 (66,7%)	1 (50%)	1 (9,1%)
CT hoại tử [#]	5,88 (0; 11,76)	0 (0; 7,69)	0 (0;0)	4,88 (0; 28,03)	6,67 (6,11; 7,18)	27,88% (25; 30,77)	0 (0%)
CT hoại tử N (%)	70 (60,9)	11 (28,9)	0 (0)	4 (50)	3 (100)	2 (100)	0 (0)
CT xơ hóa toàn bộ [#]	10,53% (1,32; 20,83)	44,58% (30; 65,52)	55,56% (38,5; 70,88)	11,02% (2,17; 28,52)	25% (21,88; 26,79)	0%	11,36% (0,0; 51,39)
CT xơ hóa từng phần [#]	57,14 (28,57; 73,03)	82,14% (66,67; 100)	75% (66,67; 91,67)	10,98% (0; 67,04)	26,67% (21,67; 58,21)	26,92% (0; 53,85)	0 (0; 0)
Viêm MK ^Ω (0-3Đ)	1,45	1,84	1,14	1,25	2	2	1,36
XHMK/OT ^Ω (0-3Đ)	0,58	1,84	2	0,5	0	0	1,45

Ghi chú: (#) Trung vị và tứ phân vị, (Ω) Trung bình, (a) 8 TH gồm 6 TH VCT tăng sinh lan tỏa; 1 VCT liên nhưng MDHQ không đặc hiệu và 1 TH VCT màng, (b) 11 TH gồm 6 TH TTVMHK đơn thuần; 2 TH bệnh thận do trụ; 1 TH lắng đọng Amyloid; 1 TH TTOT cấp và 1 TH Viêm mô kẽ cấp.

3.2.2.1 Khảo sát về cầu thận:

❖ Số cầu cầu thận:

Khảo sát 184 mẫu sinh thiết thận, chúng tôi có trung vị 20 cầu thận (14; 25), Số cầu thận nhiều nhất là 88. Phân bố của số lượng cầu thận trong mẫu sinh thiết thận minh họa bằng biểu đồ 3.1



Biểu đồ 3.1 Phân bố của số lượng cầu thận có trong mẫu sinh thiết thận

❖ Cầu thận xơ hóa toàn bộ:

Trên số cầu thận quan sát được của 184 mẫu thận, có 40 ca không có cầu thận xơ hóa toàn bộ (minh họa trong hình 3.1A), còn lại 144 ca có cầu thận xơ hóa toàn bộ phân bố như bảng 3.7 với trung vị 3 cầu thận và tứ phân vị (1, 6) cầu thận xơ hóa toàn bộ. Trên tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ trên số cầu thận quan sát được, chúng tôi có trung vị 17,4% cầu thận xơ hóa toàn bộ, và tứ phân vị (4,3%, 36,1%).

Bảng 3.6 Tỷ lệ cầu thận XHTB theo nhóm lupus và không lupus

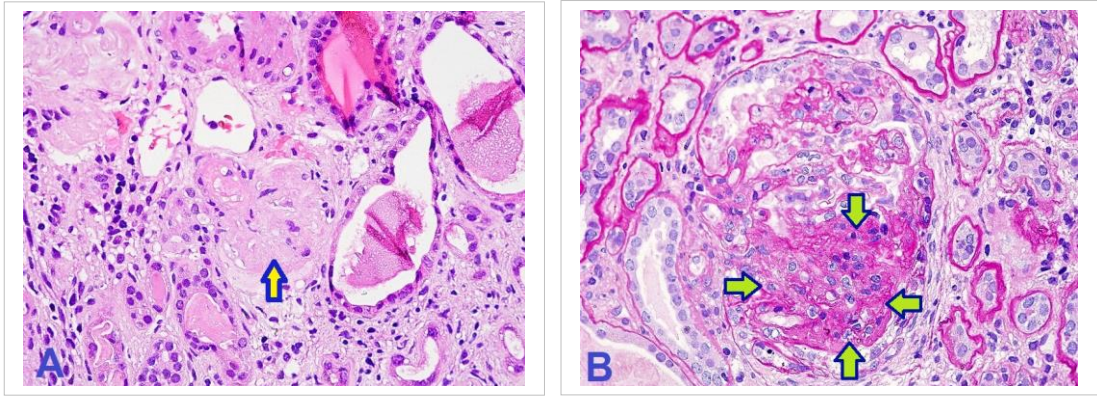
Phân tầng % cầu thận xơ hóa toàn bộ	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	p
0-<25	120 ^(*) (65,2)	96 (83,5)	24 (34,8)	< 0,001
25-<50	32 (17,4)	14 (12,2)	18 (26,1)	
50-<75	23 (12,5)	3 (2,6)	20 (29,0)	
75-100	9 (4,9)	2 (1,7)	7 (10,1)	
Tổng	184 (100)	115 (100)	69 (100)	

Ghi chú: tỷ lệ phân trăm theo cột. () gồm 40 ca không có cầu thận xơ hóa toàn bộ và 80 ca có tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ <25%.*

Nhận xét: Trong nhóm viêm thận lupus, hầu hết (83,5%) các BN có tỷ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ dưới 25%. Trong nhóm viêm thận không do lupus, có 55,1% BN có tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ trong nhóm từ 25%-<75%. Tỷ lệ phân nhóm cầu thận xơ hóa toàn bộ 0-25% trong nhóm lupus nhiều hơn so với nhóm không do lupus. Ngược lại, nhóm không do lupus có tỷ lệ phân nhóm cầu thận xơ hóa 25-50%, 50-<75%, ≥ 75% nhiều hơn so với nhóm lupus. Có mối liên quan giữa tỷ lệ % cầu thận xơ hóa toàn bộ với phân nhóm lupus hoặc không lupus ($p < 0,001$, phép kiểm Fisher's exact 2 bên). Tuy nhiên mối quan hệ giữa hai biến này là yếu với hệ số Carmer's V thấp (<0,001).

❖ **Cầu thận xơ hóa từng phần:**

Trên số cầu thận quan sát được của 184 mẫu thận, chúng tôi có 19 ca không có cầu thận xơ hóa từng phần (cầu thận có phần xơ hóa chiếm <50% diện tích cuộn mao mạch cầu thận – hình 3.1 B). Còn lại 165 ca có phân bố số cầu thận xơ hóa như bảng 3.7. Trung vị cầu thận xơ hóa từng phần là 6,5 (3,2; 11). Về tỷ lệ cầu thận xơ hóa từng phần trên số cầu thận quan sát được, chúng tôi có trung vị 62,3% (27,4%; 79,1%) cầu thận xơ hóa từng phần.



Hình 3.1. Cầu thận xơ hóa toàn bộ và cầu thận xơ hóa từng phần

A. (HEx400), Cầu thận xơ hóa toàn bộ (mũi tên) ở bệnh nhân nam 26 tuổi bệnh thận IgA kèm TTMHK mạn tính (S 260 -19). **B.** (PASx400), Cầu thận xơ hóa từng phần với vùng các quai mao mạch đông đặc (mũi tên) và dính vào vách Bowman ở bệnh nhân nữ 27 tuổi với chẩn đoán FSGS kèm xơ hóa mô kẽ teo ống thận nặng (S 336 - 19).

Bảng 3.7 Tỷ lệ cầu thận xơ hóa từng phần theo nhóm lupus và không lupus

Phân tầng % cầu thận xơ hóa từng phần	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	p
0-<25	37 ^(*) (20,1)	19(16,4)	18(26,1)	< 0,001
25-<50	33(18)	28(24,3)	5(7,2)	
50-<75	54(29,3)	40(34,8)	14(20,3)	
75%-100%	60(32,6)	28(24,4)	32(46,4)	
Tổng	184(100)	115(100)	69(100)	

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột. (*) gồm 19 ca không có cầu thận xơ hóa từng phần và 18 ca có tỷ lệ cầu thận xơ hóa từng phần <25%.

Nhận xét: Trong nhóm viêm thận lupus, tỷ lệ cầu thận xơ hóa từng phần ưu thế là nhóm 50-75%. Ngược lại trong nhóm không do lupus, tỷ lệ cầu thận xơ hóa từng phần, phần lớn rơi vào nhóm từ 75-100%. Nhóm lupus có phân nhóm cầu thận xơ hóa từng phần 25-<50% và 50 - < 75% nhiều hơn so với nhóm không lupus. Nhóm không lupus có tỷ lệ phân nhóm cầu thận xơ hóa 75-100% nhiều hơn so với nhóm lupus. Có mối liên quan giữa tỷ lệ % cầu thận xơ hóa từng phần với phân nhóm lupus

hoặc không lupus ($p < 0,001$, phép kiểm Chi bình phương hai bên). Tuy nhiên mối quan hệ giữa hai biến này là yếu với hệ số Carmer's V thấp ($<0,001$).

❖ **Tổn thương liềm tại cầu thận:**

➤ **Nhận xét chung về tổn thương liềm tại cầu thận:**

Trong 184 trường hợp, có 78 ca (42,4%) không có cầu thận liềm. Dựa trên số cầu thận quan sát được của 184 mẫu thận, chúng tôi có trung vị 4 (2 ; 7) cầu thận liềm. Về tỷ lệ cầu thận liềm quan sát được, chúng tôi có trung vị 25,32% (14,1%; 45,2%) cầu thận liềm. Bảng 3.8 trình bày phân nhóm tỷ lệ liềm và tổn thương giải phẫu bệnh lupus và không lupus.

Bảng 3.8 Tỷ lệ cầu thận tổn thương liềm theo nhóm lupus và không lupus

Phân tầng % cầu thận tổn thương liềm	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	p
Không liềm	78 (42,4)	32 (27,8)	46 (66,7)	$< 0,001$
Có liềm <25%	49 (26,6)	43 (37,4)	6 (8,7)	
25-<50	33(17,9)	25(21,7)	8(11,6)	
50-<75	17(9,2)	12(10,4)	5(7,2)	
75-100	7(3,9)	3(2,7)	4(5,8)	
Tổng	184(100)	115(100)	69(100)	

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột.

Nhận xét: Trong phân nhóm không lupus nhiều nhất là nhóm không có liềm. Trong phân nhóm có liềm <75%, nhóm không lupus có tỷ lệ phần trăm theo phân nhóm đều ít hơn nhóm lupus. Đối với nhóm không liềm, nhóm không lupus nhiều hơn so với nhóm lupus. Riêng nhóm > 75%, cầu thận liềm, nhóm lupus chỉ có 2,6%, trong khi nhóm không lupus có 5,8%. Có mối liên quan giữa tỷ lệ % cầu thận có tổn thương liềm với phân nhóm lupus hoặc không lupus ($p < 0,001$, phép kiểm Fisher's exact hai

bên). Tuy nhiên mối quan hệ giữa tỷ lệ liềm và phân nhóm viêm thận lupus hoặc không lupus là yếu với hệ số Carmer's V thấp ($<0,001$).

➤ **Đặc điểm phân bố của 3 loại tổn thương liềm tại cầu thận:**

Tổn thương liềm tại cầu thận được phân thành 3 loại: Liềm tế bào, liềm sợi, và liềm sợi tế bào.

• **Đặc điểm phân bố của liềm tế bào:**

Dựa trên 106 mẫu thận có cầu thận liềm quan sát được, chúng tôi có 72(67,9%) ca có liềm tế bào và 34 (32,1%) ca không có liềm tế bào (Minh họa liềm tế bào trong hình 3.2A). Trung vị 1,5 (0; 4) cầu thận liềm tế bào. Về tỷ lệ cầu thận liềm quan sát được, chúng tôi có trung vị 9,3% (0%; 22,2%) cầu thận liềm tế bào. Phân bố tổn thương liềm tế bào theo hai nhóm nguyên nhân lupus và không lupus được trình bày trong bảng 3.9

Bảng 3.9 Phân tầng tỷ lệ liềm tế bào theo nhóm Lupus và không lupus

Phân tầng % cầu thận tổn thương liềm tế bào	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	p
Không liềm	112 (60,9)	62 (53,9)	50 (72,5)	0,027
Có liềm<25%	49 (26,6)	38 (33,0)	11 (15,9)	
25-<50	16(8,7)	12(10,4)	4(5,8)	
50-<75	5(2,7)	2(1,7)	3(4,3)	
75-100	2(1,1)	1(1,0)	1(1,5)	
Tổng	184(100)	115(100)	69(100)	

Ghi chú: Tỷ lệ phân trăm theo cột.

Nhận xét: Trong cả hai phân nhóm lupus và không lupus nhóm không có liềm tế bào gặp nhiều nhất. Tỷ lệ không tổn thương liềm trong nhóm không lupus cao hơn so với tỷ lệ không có tổn thương liềm trong nhóm lupus. Trong phân nhóm có liềm <25% và 25-50%, nhóm lupus có tỷ lệ liềm cao hơn nhóm không lupus. Tỷ lệ tổn thương liềm nhóm 50-75% cầu thận liềm và nhóm > 75% ở nhóm không lupus cao hơn so

với nhóm lupus. Có mối liên quan giữa tỷ lệ % cầu thận có tổn thương liềm tế bào với phân nhóm lupus hoặc không lupus ($p = 0,027$, phép kiểm Fisher's exact hai bên). Tuy nhiên mối quan hệ giữa tỷ lệ liềm tế bào và phân nhóm viêm thận lupus hoặc không lupus là yếu với hệ số Carmer's V thấp (0,051).

• **Đặc điểm phân bố của liềm sợi:**

Dựa trên 106 mẫu thận có cầu thận liềm quan sát được, chúng tôi có 35 ca (33%) có liềm sợi và 71 ca (67%) không có tổn thương liềm sợi ở cầu thận với trung vị của tổn thương liềm sợi là 0 (0; 1). Về tỷ lệ cầu thận có liềm sợi quan sát được, chúng tôi có trung vị 0% (0%; 6,3%) cầu thận có liềm sợi. Phân bố tổn thương liềm sợi theo hai nhóm nguyên nhân lupus và không lupus được trình bày trong bảng 3.10

Bảng 3.10 Phân tầng tỷ lệ liềm sợi theo nhóm Lupus và không lupus

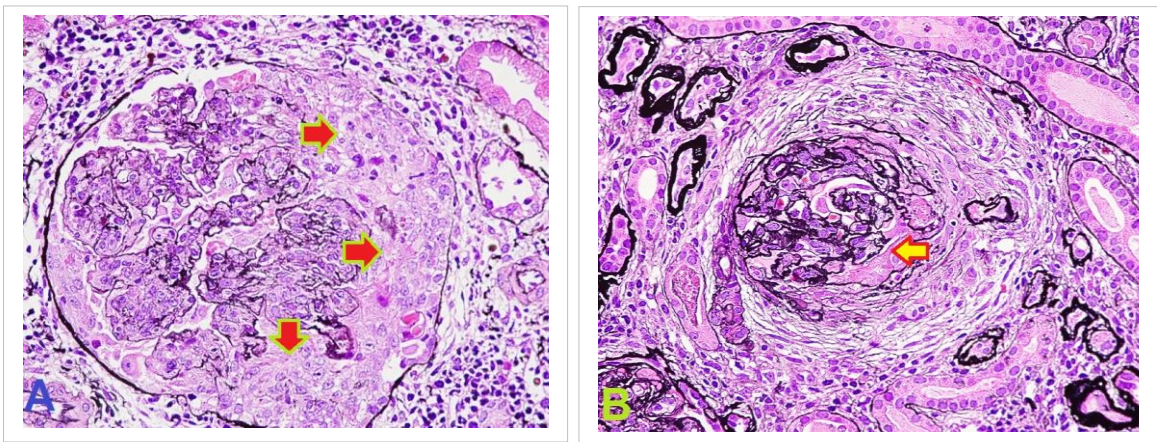
Phân tầng % cầu thận có liềm sợi	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	p
Không liềm	149 (81,0)	86 (74,8)	63 (91,3)	0,027
Có liềm<25%	29 (15,8)	27 (23,5)	2 (2,9)	
25-<50	5(2,7)	2(1,7)	3(4,3)	
75-100	1(0,5)	0(0)	1(1,5)	
Tổng	184(100)	115(100)	69(100)	

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột.

Nhận xét: Không có trường hợp nào có tỷ lệ số cầu thận có liềm sợi trong nhóm 50-75%. Hầu hết cả 2 nhóm đều có ít liềm sợi (tỷ lệ liềm sợi từ 0-<25%). Tỷ lệ không liềm sợi ở nhóm không lupus cao hơn so với tỷ lệ không liềm sợi ở nhóm lupus, Tỷ lệ phân nhóm liềm <25% ở nhóm lupus cao hơn tỷ lệ phân nhóm liềm <25% của nhóm không lupus. Tỷ lệ phân nhóm liềm 25-50% và 75-100% ở nhóm không lupus cao hơn so với ở nhóm lupus. Có mối liên quan giữa tỷ lệ % cầu thận có tổn thương liềm sợi với phân nhóm lupus hoặc không lupus ($p = 0,027$, phép kiểm Fisher's exact hai bên) với hệ số Carmer's V thấp (0,039).

➤ **Đặc điểm phân bố của liềm sợi tế bào:**

Dựa trên 106 mẫu thận có cầu thận liềm quan sát được, chúng tôi có 75 (71%) ca có liềm sợi tế bào (Minh họa bằng hình 3.2 B) và 31 (29%) ca không có cầu thận có liềm sợi tế bào. Trung vị 1 (0; 3) cầu thận liềm sợi tế bào. Về tỷ lệ cầu thận liềm sợi tế bào quan sát được, chúng tôi có trung vị 9,3% (0%; 18,6%) cầu thận liềm sợi tế bào. Phân bố tổn thương liềm sợi tế bào theo hai nhóm nguyên nhân lupus và không lupus được trình bày trong bảng 3.11.



Hình 3.2 Tổn thương liềm ở cầu thận

A. (Bạcx400) Viêm thận lupus nhóm IV với cầu thận tăng sinh tế bào nội mô kèm tổn thương liềm tế bào (S 80 -18). **B.** (Bạcx400), Cầu thận tổn thương liềm sợi tế bào với vùng nhỏ hoại tử dạng fibrin (mũi tên vàng) ở bệnh nhân nữ 34 tuổi với chẩn đoán Viêm thận lupus nhóm IV (S 146 - 20).

➤ **Viêm cầu thận liềm:**

Viêm cầu thận liềm (tỷ lệ liềm > 50%) chỉ có 24 TH chiếm tỷ lệ 13% trên tổng số 184 trường hợp, trong đó có 15 / 115 TH viêm thận lupus chiếm tỷ lệ 13% và 9 / 69 TH không lupus chiếm tỷ lệ 13%.

Chúng tôi phân loại các TH VCT liềm do phức hợp miễn dịch bao gồm viêm thận lupus (n = 15), bệnh thận IgA (n = 4), viêm cầu thận tăng sinh khác do PHMD (n = 2). Phân loại các TH VCT liềm được trình bày trong bảng 3.12.

Bảng 3.11 Phân tầng tỷ lệ liềm sợi tế bào theo nhóm Lupus và không lupus

Phân tầng % cầu thận có liềm sợi tế bào	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	p
Không liềm	109 (59,2)	55 (47,8)	54 (78,3)	< 0,001
Có liềm<25%	57 (31,0)	47 (40,9)	10 (14,5)	
25-<50	15(8,2)	13(11,3)	2(2,9)	
50-<75	3(1,6)	0(0)	3(4,3)	
Tổng	184(100)	115(100)	69(100)	

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột.

Nhận xét: Tỷ lệ không liềm sợi tế bào và liềm 50-75% ở nhóm không lupus cao hơn so với tỷ lệ không liềm sợi tế bào ở nhóm lupus. Tỷ lệ liềm phân nhóm <50% cao hơn ở nhóm lupus. Có mối liên quan giữa tỷ lệ % cầu thận có tổn thương liềm sợi tế bào với phân nhóm lupus hoặc không lupus ($p < 0,001$, phép kiểm Fisher's exact hai bên) với hệ số Carmer's V thấp (<0,001).

Bảng 3.12 Căn nguyên của 24 ca VCT liềm

STT	Bệnh căn nguyên	Chung N (%*)	Nam N (%*)	Nữ N (%*)
1	VCT do PHMD	21 (87,5)	6 (85,7)	15 (88,2)
	1a. Viêm thận lupus	15 (62,5)	2 (28,6)	13 (76,5)
	1b. Bệnh thận IgA	4 (16,67)	2 (28,6)	2 (11,8)
	1c. VCT khác do PHMD (a)	2 (8,3)	2 (28,6)	0 (0)
2	Xơ hóa khu trú từng phần	1 (4,2)	0 (0)	1 (5,9)
5	VCT Liềm nghèo MD	1 (4,2)	1 (14,3)	0 (0)
6	VCT liềm do KT kháng màng đáy	1 (4,2)	0 (0)	1 (5,9)
	Tổng	24 (100)	7 (100)	17 (100)

Ghi chú: (): Tỷ lệ phần trăm theo cột. (a): 2 TH có tổn thương mô học là VCT tăng sinh lan tỏa với tổn thương liềm trên 50% số cầu thận và miễn dịch huỳnh quang không đặc hiệu.*

Nhận xét: VCT liềm do PHMD chiếm tỷ lệ cao nhất và gần giống nhau ở 2 giới. VCT liềm do lupus gặp nhiều nhất, tiếp theo là bệnh thận IgA. Tỷ lệ VCT liềm do lupus cao hơn ở nữ giới trong khi tỷ lệ VCT liềm do bệnh thận IgA và VCT liềm khác do PHMD lại cao hơn ở nam giới.

3.2.2.2 Khảo sát ống thận và mô kẽ:

❖ Tổn thương ống thận cấp:

Trong 184 mẫu thận, chúng tôi có 25 ca (13,6%) có tổn thương ống thận cấp (minh họa bằng hình 3.3A). Phân bố tổn thương ống thận cấp như sau: (bảng 3.13)

Bảng 3.13 Tỷ lệ tổn thương ống thận cấp theo nhóm Lupus và không lupus.

Tổn thương ống thận cấp	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	p
Không	159(86,4%)	103(89,6 %)	56(81,2%)	0,123
Có	25(13,6%)	12(10,4%)	13(18,8%)	
Tổng	184(100%)	115(100%)	69(100%)	

Ghi chú: tỷ lệ phần trăm theo cột.

Nhận xét: Nhóm viêm thận do lupus có tỷ lệ tổn thương ống thận cấp thấp hơn không có ý nghĩa so với nhóm không lupus (Phép kiểm Chi bình phương hai bên).

❖ Viêm ống thận mô kẽ cấp (Hình 3.3):

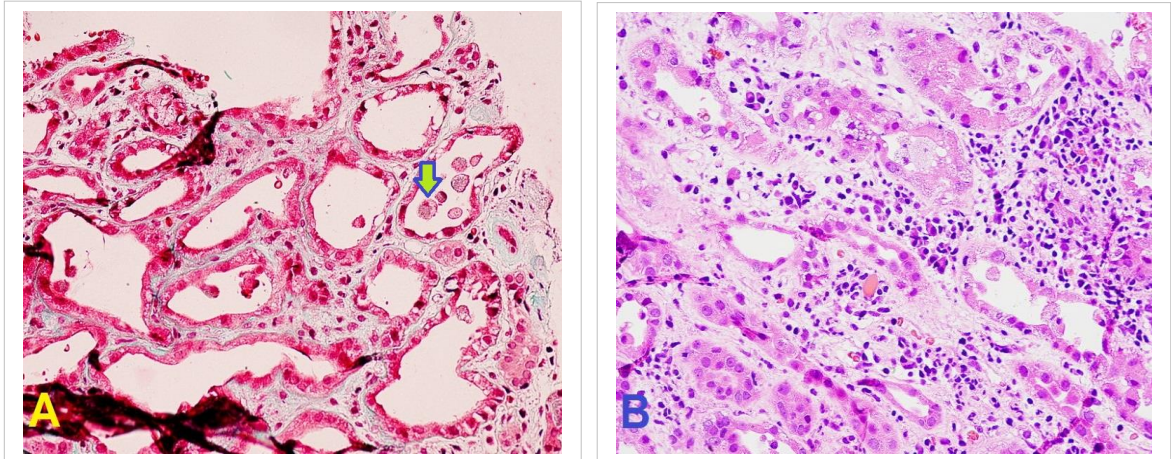
Chúng tôi có 152 ca (82,6%) có viêm mô kẽ cấp từ mức độ nhẹ đến nặng.

Bảng 3.14 Phân tầng viêm mô kẽ cấp theo nhóm lupus và không lupus

Phân tầng viêm mô kẽ (%)	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	p
0-<5%	32(17,4)	20(17,4)	12(17,4)	0,334
5-<25%	50(27,2)	35(30,4)	15(21,7)	
25-<50%	77(41,8)	48(41,7)	29(42,0)	
50-100%	25(13,6)	12(10,5)	13(18,9)	
Tổng	184(100)	115(100)	69(100)	

Ghi chú: tỷ lệ phần trăm theo cột.

Nhận xét: Tỷ lệ viêm mô kẽ mức độ nhẹ (5% - 25%) ở nhóm viêm thận do lupus cao hơn ở nhóm không do lupus. Tỷ lệ viêm mô kẽ mức độ nặng (>50%) ở nhóm viêm thận do lupus thấp hơn không có ý nghĩa so với ở nhóm không lupus (p=0,334, phép kiểm chi bình phương hai bên).



Hình 3.3 Tổn thương ống thận và mô kẽ

A. (Trichromex400), Tổn thương ống thận cấp ở bệnh nhân bệnh thận IgA (S 232 -17), ống thận giãn rộng, lòng chứa mảnh vỡ tế bào (mũi tên). **B.** (HEx400), Viêm cầu thận do kháng thể kháng màng đáy kèm viêm ống thận mô kẽ nặng với thâm nhập tế bào viêm gồm lympho bào, tương bào, bạch cầu đa nhân và ít bọt bào (S 390 - 17).

3.2.2.3 Tổn thương ở mạch máu thận:

Trong 184 mẫu thận, chúng tôi có 69 (37,5%) ca được chẩn đoán TTVMHK với các tổn thương ở mạch máu đặc trưng. Tùy thuộc vào loại tổn thương TTVMHK, chúng tôi phân thành TTTVMHK cấp tính, TTVMHK mạn tính, và TTVMHK mạn tính hoạt động.

❖ Phân loại TTVMHK theo nhóm lupus và không lupus:

Bảng 3.15 Tỷ lệ các loại TTVMHK theo nhóm lupus và không lupus

Phân loại TTVMHK	Chung N (%)	Lupus N (%)	Không lupus N (%)	P
Không TTVMHK	115 (62.5)	72 (62,6)	43 (62,3)	0,334
TTVMHK Cấp tính	14 (7.6)	14 (12,2)	0 (0)	
TTVMHK Mạn tính	28 (15.2)	12 (10,4)	16 (23,2)	
TTVMHK Mạn hoạt động	27 (14.7)	17 (14,8)	10 (14.5)	
Tổng	184 (100)	115(100)	69(100)	

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột, p phép kiểm chi bình phương hai bên.

Nhận xét: Về tổng thể, TTVMHK mạn tính chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là TTVMHK mạn tính hoạt động. TTVMHK cấp chiếm tỷ lệ thấp nhất chỉ với 7,6% và chỉ gặp ở BN viêm thận lupus. Trong nhóm viêm thận lupus, TTVMHK mạn tính hoạt động hay gặp nhất, tiếp theo là TTVMHK cấp và sau cùng là TTVMHK mạn tính. Trong nhóm không viêm thận lupus, TTVMHK mạn tính cũng gặp nhiều nhất, tiếp theo là TTVMHK mạn tính hoạt động và không thấy có TTVMHK cấp. TTVMHK mạn tính gặp ở BN không viêm thận lupus nhiều hơn so với BN viêm thận lupus. Không có mối liên quan giữa tỷ lệ các loại TTVMHK với phân nhóm lupus hoặc không lupus ($p = 0,334$, phép kiểm Chi bình phương hai bên).

❖ **Phân loại TTVMHK theo các nhóm bệnh căn nguyên:**

Cụ thể theo từng nhóm bệnh căn nguyên, kết quả phân loại TTVMHK chúng tôi có kết quả như sau: (bảng 3.16)

Bảng 3.16 Tỷ lệ các loại TTVMHK theo nhóm bệnh căn nguyên

	Chung N (%)	TTVMHK			
		Cấp N (%)	Mạn N (%)	Mạn HĐ N (%)	Không N (%)
VCT lupus	115 (62,5)	14 (100)	12 (42,9)	17 (63)	72 (62,6)
Bệnh thận IgA	38 (20,7)	0 (0)	9 (32,1)	7 (25,9)	22 (19,1)
Xơ hóa khu trú từng phần	7 (3,8)	0 (0)	2 (7,1)	2 (7,4)	3 (2,6)
VCT khác do PHMD (#)	8 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (7,0)
VCT nghèo MD	3 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (2,6)
VCT KT kháng màng đáy	2 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1,7)
Khác (b)	11 (6,0)	0 (0)	5 (17,9)	1 (3,7)	5 (4,4)
Tổng	184 (100)	14 (100)	28 (100)	27 (100)	115 (100)

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột, (#) 8 TH gồm 5 TH VCT tăng sinh lan tỏa với 3 TH VCT tăng sinh màng, 2 TH VCT liềm nhưng MDHQ không đặc hiệu và 1 TH VCT màng. (b) 11 TH gồm 6 TH TTVMHK đơn thuần, 2 TH bệnh thận do trụ, 1 TH lắng đọng Amyloid, 1 TH TTOT cấp và 1 TH Viêm mô kẽ cấp.

Nhận xét: TTVMHK chủ yếu gặp ở viêm thận lupus và bệnh thận IgA. TTVMHK kèm viêm thận lupus có cả 3 dạng cấp tính, mạn tính và mạn tính hoạt động. Bệnh thận IgA kèm TTVMHK mạn là 23,7% và TTVMHK mạn hoạt động là 18,4% (Tỷ lệ % tính trong 38 TH bệnh thận IgA). TTVMHK ngoài ở viêm thận lupus và bệnh thận IgA còn lại gặp ở 6 TH TTVMHK đơn thuần (gồm 5 TH TTVMHK mạn tính và 1 TH TTVMHK mạn tính hoạt động) và 4 TH XHKTTP (gồm 2 TH TTVMHK mạn tính và 2 TH TTVMHK mạn tính hoạt động).

❖ **Các hình ảnh đi kèm TTVMHK thường gặp:**

Ngoài hình ảnh tổn thương đặc trưng ở các mạch máu, chúng tôi ghi nhận các hình ảnh hay gặp đi kèm với TTVMHK và có thể liên quan đến TTVMHK bao gồm cầu thận thiếu máu cục bộ và cầu hyaline trong lòng mao mạch.

➤ **Cầu thận thiếu máu cục bộ:**

Có 133 (72,3%) mẫu thận có cầu thận thiếu máu cục bộ (Hình 3.4 A). Phân tầng của tỷ lệ % cầu thận thiếu máu cục bộ trên mẫu sinh thiết như sau:

Bảng 3.17 Phân bố theo tỷ lệ % cầu thận thiếu máu cục bộ của 51 TH

Tỷ lệ % cầu thận thiếu máu cục bộ	Số trường hợp (N=51)	Tỷ lệ phần trăm
<10%	8	15,7
11-20%	19	37,2
21-30%	5	9,8
31-40%	8	15,7
41-50%	4	7,8
51-60%	1	2,1
61-70%	2	3,9
71-100%	4	7,8

Nhận xét: Nhóm có tỷ lệ phần trăm cầu thận thiếu máu từ 10 – 20% chiếm tỷ lệ cao nhất. Nhóm có tỷ lệ cầu thận thiếu máu 51 – 60% chiếm tỷ lệ thấp nhất (2%). Tỷ lệ cầu thận thiếu máu cục bộ cao nhất > 70% có 4 TH (7,8%). Nhóm có tỷ lệ cầu thận thiếu máu cục bộ < 10% và 31 – 40% chiếm tỷ lệ tương đương (15,7%).

Mối tương quan giữa tổn thương cầu thận thiếu máu cục bộ và TTVMHK chúng tôi có kết quả như sau (bảng 3.18):

Bảng 3.18 TTVMHK và cầu thận thiếu máu cục bộ

		TTVMHK		Tổng n (%)
		Có n (%)	Không n (%)	
Cầu thận thiếu máu cục bộ	Có	39 (56,5)	12 (10,4)	51 (27,7)
	Không	30 (43,5)	103 (89,6)	133 (72,3)
		69 (100)	115 (100)	184 (100)

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột.

Nhận xét: Trong các TTVMHK, 56,5% bệnh nhân có cầu thận thiếu máu cục bộ. 89,6% bệnh nhân không có hình ảnh cầu thận thiếu máu cục bộ không có chẩn đoán TTVMHK. Tỷ lệ % TH có cầu thận thiếu máu cục bộ ở các ca có TTVMHK cao hơn tỷ lệ ở các ca không có TTVMHK, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$, phép kiểm chi bình phương 2 bên).

➤ **Cầu hyaline trong lòng mao mạch:**

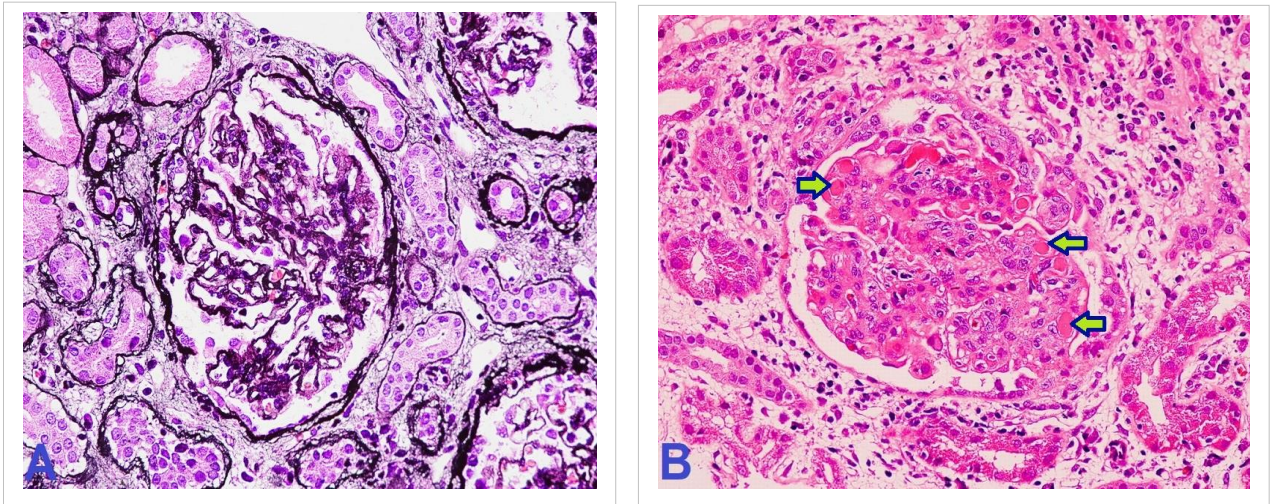
Trên 184 mẫu thận, chúng tôi ghi nhận có 14 (7,6 %) mẫu thận hình ảnh thuyên tắc trong lòng mao mạch (Hình 3.4 B). Sự tương quan giữa thuyên tắc trong lòng mao mạch và TTVMHK được trình bày trong bảng 3.19.

Bảng 3.19 TTVMHK và thuyên tắc trong lòng mao mạch

		TTVMHK		Tổng
		Không	Có	
Thuyên tắc lòng mao mạch	Không	113 (98,3%)	57 (82,6%)	170 (92,4%)
	Có	2 (1,7%)	12 (17,4%)	14 (7,6%)
Tổng		115 (100%)	69 (100%)	184 (100%)

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm theo cột.

Nhận xét: Trong các TTVMHK, 17,4% bệnh nhân có thuyên tắc lòng mao mạch. Nếu mẫu thận có thuyên tắc trong lòng mao mạch, xác suất có TTVMHK cao. Khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$, phép kiểm chi bình phương 2 bên).



Hình 3.4. Tổn thương ở cầu thận trong TTVMHK

A. (Bacx400), Cầu thận thiếu máu cục bộ ở bệnh nhân nữ 22 tuổi, chẩn đoán Viêm thận lupus nhóm IV kèm TTVMHK mạn tính hoạt động (S 23 -18). **B.** (HEx400), Cầu thận thuyên tắc nhiều quai mao mạch (mũi tên) ở bệnh nhân nam 22 tuổi với chẩn đoán viêm thận lupus nhóm IV kèm TTVMHK cấp (S 298 - 17).

3.2.3 Đặc điểm của 115 ca viêm thận lupus:

3.2.3.1 Kết quả phân loại viêm thận lupus theo ISN/RPS

Đặc điểm mô bệnh học của các trường hợp viêm thận do lupus được mô tả và phân loại theo tiêu chuẩn của hệ thống phân loại của Hội Thận Học Thế Giới và Hội Bệnh Học Thận ISN/RPS 2003, bổ sung sửa đổi năm 2018. Kết quả trình bày trong bảng 3.20. Hình 3.5 minh họa một số trường hợp viêm thận lupus được phân loại mô bệnh học theo tiêu chuẩn của hệ thống phân loại trên.

3.2.3.2 So sánh giữa hai nhóm có và không có TTVMHK

Có 43 trường hợp viêm thận lupus có kèm theo TTVMHK xác định bằng mô bệnh học. Hình 3.4 B minh họa một trường hợp viêm thận lupus có TTVMHK cấp kèm theo.

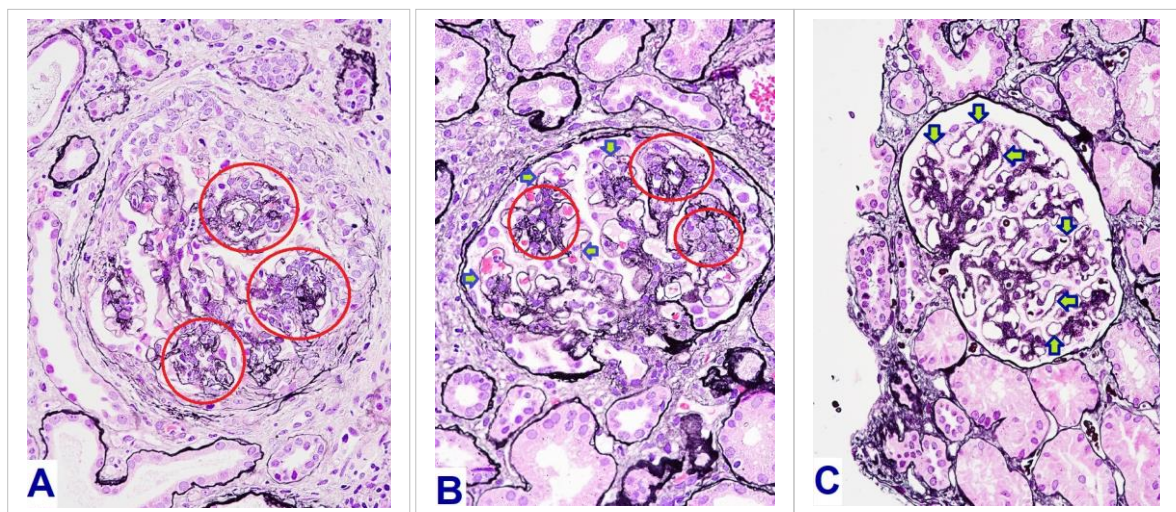
Kết quả so sánh một số đặc điểm mô bệnh học giữa hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK kèm theo được liệt kê trong bảng 3.21.

Bảng 3.20 Phân loại viêm thận lupus trong STTTN theo ISN/RPS

Nhóm Viêm thận lupus	Tần suất	Tỷ lệ %
Nhóm II	1	0,9
Nhóm III	3	2,6
Nhóm IV	101	87,8
Nhóm V	2	1,7
Nhóm III – V	1	0,9
Nhóm IV – V	7	6,1
Tổng	115	100

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm tính trên tổng số 115 ca có chẩn đoán mô bệnh học là viêm thận lupus.

Nhân xét: Viêm thận lupus nhóm IV chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là nhóm kết hợp IV và V. Nhóm kết hợp III và V hiếm gặp chỉ với 0,9%. Một ca thuộc phân loại nhóm II cũng chiếm tỷ lệ 0,9%.

**Hình 3.5 Viêm thận lupus và các phân nhóm**

A. (Bạcx400) Trường hợp viêm cầu thận lupus IV với cầu thận tổn thương tăng sinh toàn bộ các tế bào nội mô mao mạch kèm tổn thương liềm tế bào và nhiều chỗ dính cuộn mạch vào vách Bowman (S 91-19). B. (Bạcx400) Cầu thận tổn thương tăng sinh tế bào kèm biến đổi màng đáy (mũi tên) ở hầu hết các quai mao mạch ở một ca viêm thận lupus nhóm hỗn hợp IV - V kèm thuyên tắc vi mạch huyết khối mạn tính hoạt động (S 47-20). C. (Bạcx400) Cầu thận lắng đọng dưới biểu mô kèm biến đổi màng đáy (mũi tên) ở tất cả các quai mao mạch ở một ca viêm thận lupus nhóm V (S 88-18).

Bảng 3.21 So sánh hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK

	Lupus có TTVMHK	Lupus không TTVMHK	p
N	43	72	
Nhóm hỗn hợp ^a (%)	5 (11,6)	3 (4,2)	0,202 ^b
Nhóm III (%)	1 (2,3)	2 (2,8)	
Nhóm IV (%)	36 (83,7)	65 (90,3)	
Nhóm V (%)	1 (2,3)	1 (1,4)	
AI (mean ± SD)	11,69 ± 3,2	11,16 ± 2,71	0,34 ^c
AI 2018 (mean ± SD)	11,64 ± 3,98	11,5 ± 3,44	0,84 ^c
Tăng sinh nội mô (mean ± SD)	2,93 ± 0,26	2,93 ± 0,31	1,00 ^c
Liềm tế bào (mean ± SD)	1,43 ± 1,61	1,37 ± 1,58	0,85 ^c
Liềm 2018 (mean ± SD)	2,1 ± 1,92	2,14 ± 1,93	0,9 ^c
Vỡ nhân/hoại tử fibrin (mean ± SD)	2,1 ± 0,98	1,83 ± 0,81	0,12 ^c
Hoại tử fibrin 2018 (mean ± SD)	1,38 ± 1,43	1,4 ± 1,09	0,93 ^c
Lắng đọng hyaline dưới nội mô (mean ± SD)	2,07 ± 0,94	2,16 ± 0,82	0,61 ^c
Viêm mô kẽ (mean ± SD)	1,64 ± 0,85	1,46 ± 0,86	0,27 ^c
Thấm nhập BC trong cầu thận (mean ± SD)	1,52 ± 0,74	1,41 ± 0,71	0,43 ^c
CI score (mean ± SD)	2,64 ± 2,28	2,1 ± 1,98	0,20 ^c
CI score 2018 (mean ± SD)	4,14 ± 2,24	3,7 ± 1,94	0,29 ^c
Xơ hóa cầu thận (mean ± SD)	0,98 ± 0,78	0,86 ± 0,62	0,37 ^c
Xơ hóa cầu thận 2018 (mean ± SD)	2,6 ± 0,74	2,53 ± 0,70	0,62 ^c
Liềm sợi (mean ± SD)	0,24 ± 0,43	0,3 ± 0,49	0,5 ^c
Teo ống thận (mean ± SD)	0,71 ± 0,86	0,47 ± 0,65	0,12 ^c
Xơ hóa mô kẽ (mean ± SD)	0,71 ± 0,86	0,47 ± 0,65	0,12 ^c

Ghi chú: (a): Nhóm hỗn hợp gồm nhóm III kết hợp nhóm V hoặc nhóm IV kết hợp nhóm V; (b): p của phép kiểm Fisher's exact hai bên; (c) p của phép kiểm T hai mẫu độc lập.

Nhận xét: Tỷ lệ của các phân nhóm viêm thận lupus không khác biệt giữa hai nhóm. Các điểm số hoạt động AI, tăng sinh tế bào nội mao mạch, lắng đọng hyalin dưới nội mô, viêm mô kẽ, thấm nhập bạch cầu ở mao mạch cầu thận, tổn thương liềm, teo ống

thận và xơ hóa mô kẽ, và điểm số mạn tính CI tương đồng giữa hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK.

3.2.4 Đặc điểm mô bệnh học của 38 ca bệnh thận IgA:

3.2.4.1 Kết quả phân loại mô bệnh học theo Oxford:

Chúng tôi phân loại các ca bệnh thận IgA theo bảng phân loại Oxford năm 2016, kết quả tóm tắt trong bảng 3.22.

Bảng 3.22 Đặc điểm mô bệnh học theo Oxford của 38 ca bệnh thận IgA

Điểm	Tăng sinh gian mạch - M N (%)	Xơ hóa từng phần - S N (%)	Tăng sinh nội mô - E N (%)	Xơ mô kẽ teo ống thận - T N (%)	Liềm - C* N (%)
0	1(2,6%)	1(2,6%)	8(21,1%)	10(26,3%)	26(68,4%)
1	37(97,4%)	37(97,4%)	30(78,9%)	23(60,5%)	3(7,9%)
2				5(13,2%)	9(23,7%)
Tổng	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)	38 (100)

Ghi chú: Tỷ lệ % theo cột, () tổn thương liềm hoạt động bao gồm liềm tế bào và liềm sợi tế bào.*

Nhận xét: Sang thương tăng sinh gian mạch và xơ hóa cầu thận từng phần chiếm tỷ lệ cao nhất (97,4%) ở các trường hợp bệnh thận IgA. Sang thương tăng sinh nội mô chiếm tỷ lệ thấp hơn (78,9%). Xơ hóa mô kẽ và teo ống thận từ mức độ trung bình trở lên ($T \geq 1$) có tổng cộng 28 trường hợp chiếm tỷ lệ 73,7%. Tỷ lệ các trường hợp có tổn thương liềm hoạt động từ bất kỳ số cầu thận có liềm ($C \geq 1$) chiếm tỷ lệ thấp hơn với tổng cộng 12 trường hợp chiếm 31,6%.

3.2.4.2 Bệnh thận IgA và tổn thương liềm hoạt động:

Trong 38 ca bệnh thận IgA chúng tôi có 12 ca có tổn thương liềm hoạt động. So sánh đặc điểm mô bệnh học của các TH bệnh thận IgA có tổn thương liềm và không có tổn thương liềm hoạt động, chúng tôi có kết quả như sau: (Bảng 3.23)

Bảng 3.23 So sánh đặc điểm mô bệnh học của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có tổn thương liền hoạt động

	IgAN có liền hoạt động	IgAN không liền hoạt động	p
N	12	26	
M1 n (%)	12 (100)	24 (96)	1,00 ^a
E1 n (%)	12 (100)	18 (68)	0,036 ^a
TTVMHK ở tiểu động mạch n (%)	3 (25)	13(52)	0,166 ^b
cầu thận xơ hóa từng phần n (%)	12 (100)	24 (96)	1,00 ^a
cầu thận xơ hóa toàn bộ $\geq 25\%$ n (%)	8 (66,7)	22 (88)	0,183 ^a
Cầu thận hoại tử n (%)	8 (66,7)	3 (11,5)	0,001 ^a
Cầu thận thiếu máu n (%)	0 (0)	4 (16)	0,282 ^a
Viêm mô kẽ trung bình nặng n (%)	10 (83,3)	17 (68)	0,445 ^a
Xơ hóa mô kẽ trung bình nặng n (%)	6 (50)	22 (88)	0,036 ^a
Teo OT trung bình nặng (T1/T2) n (%)	6 (50)	22 (88)	0,036 ^a

Ghi chú: (a): p của phép kiểm Fisher's exact hai bên, (b): p của phép kiểm chi bình phương hai bên.

Nhận xét: Tỷ lệ có tăng sinh gian mạch và tỷ lệ có tổn thương cầu thận xơ hóa từng phần tương tự ở hai nhóm bệnh thận IgA có và không có tổn thương liền hoạt động. Tỷ lệ có TTVMHK ở tiểu động mạch và cầu thận thiếu máu trong nhóm bệnh nhân không có liền hoạt động cao hơn trong nhóm có tổn thương liền hoạt động, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (với lần lượt $p = 0,166$, $p = 1,00$ và $p = 0,166$). Tỷ lệ có xơ hóa cầu thận toàn bộ và tỷ lệ có viêm mô kẽ trung bình đến nặng ở nhóm có tổn thương liền hoạt động khác biệt không có ý nghĩa so với nhóm không có tổn thương liền hoạt động ($p = 0,183$ và $p = 0,445$). Tỷ lệ các TH có tăng sinh tế bào nội mô mao mạch, tổn thương hoại tử ở cầu thận ở nhóm có tổn thương liền hoạt động cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có tổn thương liền hoạt động với $p = 0,036$

và $p = 0,001$. Tỷ lệ các TH có xơ hóa mô kẽ và teo ống thận mức độ trung bình nặng ở nhóm không có tổn thương liên hoạt động cao hơn nhóm có tổn thương liên và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,036$.

3.2.4.3 Bệnh thận IgA và TTVMHK:

Trong 38 TH bệnh thận IgA, có 16 TH có tổn thương TTVMHK kèm theo.

So sánh đặc điểm mô bệnh học của các TH bệnh thận IgA có tổn thương TTVMHK và không có tổn thương TTVMHK chúng tôi có bảng sau:

Bảng 3.24 So sánh đặc điểm mô bệnh học của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có TTVMHK

	IgAN có TTVMHK	IgAN không TTVMHK	p
N	16	22	
M1 n (%)	16 (100)	20 (95,2)	1,00 ^a
E1 n (%)	12 (75)	18 (81)	0,705 ^a
Cầu thận xơ hóa từng phần n (%)	16 (100)	20 (95,2)	1,00 ^a
Cầu thận xơ hóa toàn bộ $\geq 25\%$ n (%)	16 (100)	14 (66,7)	0,012 ^a
Tổn thương liên hoạt động C1/C2 n (%)	3 (18,8)	9 (42,9)	0,166 ^b
Cầu thận hoại tử n (%)	2 (12,5)	9 (42,9)	0,071 ^a
Cầu thận thiếu máu (%)	4 (25)	0 (0)	0,028 ^a
Viêm mô kẽ trung bình nặng n (%)	11 (68,8)	16 (76,2)	0,716 ^a
Xơ hóa mô kẽ trung bình nặng n (%)	15 (93,8)	13 (61,9)	0,05 ^a
Teo ống thận trung bình nặng (T1/T2) n (%)	15 (93,8)	13 (61,9)	0,05 ^a
Xơ vữa động mạch TB nặng n (%)	4 (25)	0 (0)	0,028 ^a

Ghi chú: (a): p của phép kiểm Fisher's exact hai bên, (b): p của phép kiểm chi bình phương hai bên.

Nhận xét: Tỷ lệ có tăng sinh gian mạch, tăng sinh tế bào nội mô và tỷ lệ có cầu thận xơ hóa từng phần tương tự nhau giữa hai nhóm bệnh thận IgA có và không có

TTVMHK. Tỷ lệ có tổn thương liên hoạt động, tổn thương hoại tử ở cầu thận và tỷ lệ có viêm mô kẽ trung bình đến nặng ở nhóm không có TTVMHK cao hơn nhưng không có ý nghĩa so với nhóm có TTVMHK (với lần lượt $p = 0,166$, $p = 0,071$ và $p=0,716$). Tỷ lệ có xơ hóa cầu thận toàn bộ trên 25%, tỷ lệ có cầu thận thiếu máu cục bộ, tỷ lệ có xơ hóa mô kẽ teo ống thận mức độ trung bình nặng và tỷ lệ xơ vữa động mạch mức độ trung bình đến nặng ở nhóm bệnh thận IgA có TTVMHK cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có TTVMHK (với lần lượt $p= 0,012$, $p = 0,028$, $p = 0,05$, $p = 0,05$ và $p = 0,028$).

3.2.5 Đặc điểm của các trường hợp khác:

3.2.5.1 Hai trường hợp VCT do kháng thể kháng màng đáy cầu thận:

Có hai trường hợp viêm cầu thận do KT kháng màng đáy cầu thận với một số đặc điểm chính được trình bày trong bảng 3.25.

Bảng 3.25 Một số đặc điểm của 2 trường hợp VCT do KT kháng màng đáy

STT	Giới	Tuổi	TTVMHK	Xơ hóa MK / teo OT	TTOT Cấp	VMK cấp	TS nội mô	liềm (+)
1	Nam	28	(-)	0	(+)	60%	(+)	23%
2	Nữ	46	(-)	0	(+)	20%	(+)	100%

Nhận xét: Cả hai TH đều không có TTVMHK và xơ hóa mô kẽ và teo ống thận không đáng kể. Cả hai TH đều có tổn thương ống thận cấp và tăng sinh tế bào nội mô. Hai TH đều có tổn thương liềm với tỷ lệ liềm là 23% và 100% số cầu thận. TH VCT liềm có viêm mô kẽ cấp mức độ nhẹ. TH có 23% số cầu thận liềm có viêm mô kẽ cấp mức độ nặng.

- Trường hợp thứ nhất: Bệnh nhân nam 28 tuổi, đã phát hiện bị HCTH cách đó 7 tháng và bị STTTN 2 tháng trước. Bệnh nhân nhập BV Chợ Rẫy, được điều trị kháng sinh và chạy thận nhân tạo, sau đó được làm sinh thiết thận. Kết quả mô bệnh học cho thấy một viêm cầu thận tăng sinh nội mô lan tỏa với tổn thương liềm 23% kèm viêm mô kẽ nặng.

- Trường hợp thứ hai: Bệnh nhân nữ 46 tuổi nhập BV 115 với biểu hiện lâm sàng STTTN, tiểu máu và ho ra máu, theo dõi HC Good Pasture. Kết quả mô bệnh học là VCT kèm tăng sinh nội mô mao mạch.

3.2.5.2 Các trường hợp xơ hóa cầu thận khu trú từng phần:

Có 7 trường hợp tổn thương mô bệnh học là xơ hóa cầu thận khu trú từng phần. Các đặc điểm chính của 7 ca này tóm tắt trong bảng 3.26.

Bảng 3.26 Một số đặc điểm của 7 trường hợp XHKTTT

STT	Giới	Tuổi	TTVMHK	TTOT Cấp	VMK cấp	Xơ hóa MK teo OT	Liềm
1	Nữ	36	(-)	(+)	0%	0%	0%
2	Nam	16	(-)	(-)	10%	40%	0%
3	Nam	27	(-)	(-)	1%	60%	0%
4	Nam	19	mạn	(-)	10%	40%	0%
5	Nữ	30	mạn HĐ	(-)	60%	30%	83%
6	Nam	22	mạn	(-)	60%	40%	0%
7	Nữ	19	mạn HĐ	(-)	0%	60%	0%

Nhận xét: Chỉ có 1 TH tổn thương ống thận cấp, TH này viêm mô kẽ cũng như xơ hóa mô kẽ và teo ống thận không đáng kể. 6 TH khác đều có xơ hóa mô kẽ và teo ống thận mức độ trung bình đến nặng, trong đó có 2 TH có TTVMHK mạn và 2 TH có TTVMHK mạn tính hoạt động. TH có TTVMHK mạn hoạt động có thêm tổn thương liềm sợi và liềm sợi tế bào (50% số cầu thận) và liềm sợi (33% số cầu thận). TH này kèm theo viêm mô kẽ cấp nặng.

3.2.5.3 Trường hợp VCT nghèo miễn dịch:

Có 3 trường hợp VCT nghèo miễn dịch, đều là 3 bệnh nhân nam giới người lớn. Cả 3 TH đều có tổn thương liềm nhưng chỉ 1 TH có VCT liềm với tỷ lệ liềm 53,3% kèm viêm mô kẽ cấp nặng. Có 2 TH có xét nghiệm ANCA (+). Các đặc điểm chính của 3 ca này tóm tắt trong bảng 3.27.

Bảng 3.27 Một số đặc điểm của 3 trường hợp VCT nghèo miễn dịch

STT	Giới	Tuổi	TTVMHK	TTOT Cấp	VMK cấp	Xơ hóa MK teo OT	Liềm	AN CA
1	M	57	(-)	(-)	20%	1%	25,6%	(+)
2	M	25	(-)	(-)	20%	30%	11,1%	NA
3	M	47	(-)	(-)	60%	30%	53,3%	(+)

Nhận xét: Không có TH nào có TTOT cấp hay TTVMHK. Cả 3 TH đều có tổn thương liềm nhưng chỉ 1 TH có VCT liềm với tỷ lệ liềm 53,3% kèm viêm mô kẽ cấp nặng.

3.2.5.4 Hai trường hợp bệnh thận do trụ:

Có hai trường hợp bệnh thận do trụ. Trường hợp thứ 1 là một bệnh nhân nam đã được chẩn đoán STTTN trên bệnh nhân Đa U tủy trên lâm sàng. Kết quả sinh thiết thận có hình ảnh đặc hiệu của bệnh thận do trụ. Ca thứ hai cũng trên một bệnh nhân nam, biểu hiện lâm sàng là STTTN và kết quả xét nghiệm máu có tăng cao bất thường chuỗi nhẹ Lambda. Kết quả mô bệnh học phù hợp với bệnh thận do trụ. Tóm tắt một số đặc điểm mô bệnh học của hai TH bệnh thận do trụ trong bảng 3.28.

Bảng 3.28 Một số đặc điểm của 2 trường hợp bệnh thận do trụ

STT	Giới	Tuổi	TTVMHK	Xơ hóa MK / teo OT	TTOT Cấp	VMK cấp	liềm +
1	Nam	49	(-)	20%	(+)	20%	0%
2	Nam	34	(-)	1%	(+)	50%	0%

Nhận xét: Cả 2 TH đều là nam giới. Cả 2 TH đều có tổn thương ống thận cấp và viêm mô kẽ cấp. Không có TH nào có TTVMHK hay tổn thương liềm. Xơ hóa mô kẽ và teo ống thận chỉ ở mức độ nhẹ 1 TH.

3.2.5.5 Trường hợp viêm cầu thận tăng sinh lan tỏa:

Trong 8 trường hợp VCT khác do PHMD, chúng tôi có 2 trường hợp VCT liềm, 5 trường hợp VCT tăng sinh lan tỏa, ca còn lại là VCT màng. Một số đặc điểm chính của 5 trường hợp VCT tăng sinh lan tỏa và ca VCT màng được trình bày trong bảng 3.29.

Bảng 3.29 Trường hợp VCT tăng sinh lan tỏa và 1 ca VCT màng

STT	Giới	Tuổi	TTVMHK	Xơ hóa MK / teo OT	TTOT Cấp	VMK cấp	liềm +
1	Nữ	60	(-)	1%	(+)	30%	17,7%
2	Nam	59	(-)	5%	(-)	1%	0
3	Nữ	67	(-)	1%	(-)	1%	0
4	Nữ	70	(-)	1%	(+)	30%	39%
5	Nữ	59	(-)	20%	(-)	1%	0
6*	Nữ	59	(-)	40%	(-)	40%	0

Ghi chú: () trường hợp VCT màng.*

Nhận xét: Tất cả các trường hợp đều ở BN lớn tuổi (≥ 59 tuổi). Chỉ 1 ca là nam giới. Không ca nào có TTVMHK. Có 2 ca có TTOT cấp và 2 ca này đều có kèm tổn thương liềm và viêm mô kẽ cấp mức độ trung bình. Ba ca không thấy có tổn thương nào đáng kể, dù đơn thuần hay kết hợp. Trường hợp VCT màng ghi nhận có viêm mô kẽ thận cấp mức độ trung bình.

3.2.5.6 Trường hợp bệnh thận do lắng đọng Amyloid:

Một TH BN nam giới nhập viện với chẩn đoán suy thận tiến triển nhanh. Khảo sát mô sinh thiết thận cho thấy lắng đọng chất vô định hình ở cầu thận, rải rác trong mô kẽ và trong thành các mạch máu. Chất này bắt màu đỏ với nhuộm Congo Red và có chiết quang màu xanh tảo đặc trưng của Amyloid dưới ánh sáng phân cực. Mô kẽ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận mức độ trung bình.

3.3 ĐẶC ĐIỂM MIỄN DỊCH HUỖNH QUANG:

3.3.1 Kết quả miễn dịch huỳnh quang chung:

Tất cả các mẫu thận đều được khảo sát mô thận dưới kính hiển vi huỳnh quang và kết quả được phân theo nhóm. Kết quả và tỷ lệ nhuộm dương tính với các kháng thể theo các nhóm căn nguyên được trình bày trong bảng 3.30.

Bảng 3.30 Kết quả và tỷ lệ nhuộm dương tính với miễn dịch huỳnh quang theo các nhóm căn nguyên chính

Đặc điểm	Viêm thận lupus N (%)	Bệnh thận IgA N (%)	XHKT-TP N (%)	TTVMHK (*) N (%)	VCT nghèo MD N (%)	VCT KT kháng MĐ N (%)
N	115	38	7	6	3	2
IgA (+)	57 (49,6)	38 (100)	0 (0)	1 (16,7)	1 (33,3)	1 (50)
IgG (+)	114(99,1)	9 (23,7)	1 (14,3)	1 (16,7)	1 (33,3)	2 (100)
IgM (+)	103 (89,6)	35 (92,1)	6 (85,7)	4 (66,7)	2 (66,6)	2 (100)
C3 (+)	54 (47)	20 (50,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
C1q (+)	113 (98,3)	29 (76,3)	5 (71,4)	5 (83,3)	2 (66,6)	2 (100)
Fibrinogen (+)	85 (73,9)	25 (65,8)	5 (71,4)	2 (33,3)	2 (66,6)	2 (100)
Nhuộm toàn bộ	28 (24,3)	2 (5,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)

Nhận xét: Có 28 ca viêm thận lupus có kết quả nhuộm toàn bộ “full - house” với các kháng thể, đặc điểm này còn gặp ở 2 ca bệnh thận IgA và 1 ca VCT do kháng thể kháng màng đáy cầu thận. Ca VCT do kháng thể kháng màng đáy này có kèm theo bệnh thận IgA nên nhuộm miễn dịch huỳnh quang dương tính với IgA ở khoảng gian mạch. Các ca (*) nằm trong nhóm 11 ca khác, trong đó có 6 ca TTVMHK mạn đơn thuần, 2 ca bệnh thận do trụ, 1 ca lắng đọng amyloid, 1 ca TTOT cấp và 1 ca viêm ống thận mô kẽ cấp. Một ca VCT ít miễn dịch nhuộm yếu với IgA ở ít khoảng gian mạch, tuy nhiên cường độ nhuộm yếu và không rõ nét nên không đủ để chẩn đoán bệnh cầu thận IgA.

Về miễn dịch huỳnh quang, do có 2 nhóm có số lượng bệnh nhân nhiều nhất và miễn dịch huỳnh quang giúp nhiều trong chẩn đoán bệnh nên chúng tôi khảo sát

riêng biệt đặc điểm miễn dịch huỳnh quang đối với nhóm viêm thận lupus và bệnh thận IgA.

3.3.2 Đặc điểm MDHQ của 115 ca viêm thận lupus:

3.3.2.1 Tỷ lệ bất huỳnh quang ở cầu thận và màng đáy ống thận:

Bảng 3.31 Kết quả miễn dịch huỳnh quang của 115 ca viêm thận lupus:

Kháng thể	N (%)
IgA (+)	57 (49,6)
IgG (+)	114(99,1)
IgM (+)	103 (89,6)
C3 (+)	54 (47)
C1q (+)	113 (98,3)
Fibrinogen (+)	85 (73,9)
Nhuộm toàn bộ “Full - house”	28 (24,3)
Nhuộm ít nhất IgA, IgG và IgM	56 (48,6)
IgG+ và C1q(+)	50 (43,5)
C1q (+) / màng đáy ống thận	49 (42,6)
IgG (+) / màng đáy ống thận	6 (5,2)

Nhận xét: Tỷ lệ nhuộm dương tính với IgG và C1q cao nhất đến khoảng 99% các trường hợp. Theo kinh điển, đặc điểm nhuộm miễn dịch huỳnh quang “full - house” (nhuộm dương tính với tất cả các kháng thể) là đặc trưng của viêm thận lupus (Hình 3.6). Kết quả cho thấy “full - house” chỉ gặp trong 28 trường hợp (24,3%) các ca viêm thận lupus có STTTN. Tỷ lệ nhuộm ít nhất cả ba loại IgA; IgG và IgM là 48,6% (56/115), cao hơn tỷ lệ nhuộm cả hai loại kháng thể IgG và C1q (43,5%). Gần 90% BN viêm thận lupus có kết quả MDHQ dương tính với IgG, IgM và C1q. Tỷ lệ nhuộm màng đáy dạng hạt với IgG chỉ 5,2% nhưng khá cao với C1q (42,6%).

3.3.2.2 So sánh hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK

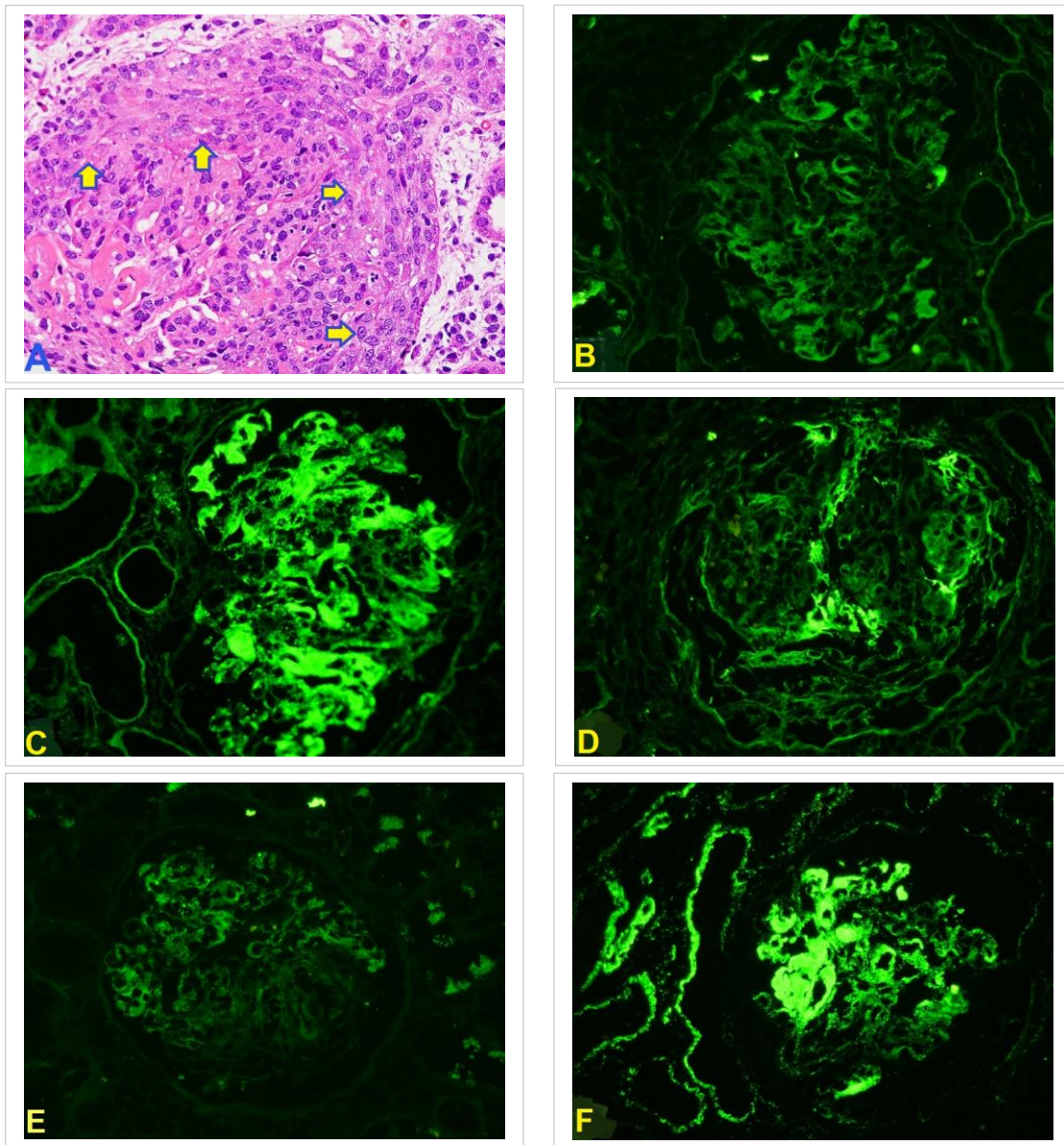
Kết quả so sánh các đặc điểm mô bệnh học và MDHQ giữa hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK (Hình 3.7) được liệt kê trong bảng 3.32.

Bảng 3.32 So sánh đặc điểm nhuộm miễn dịch huỳnh quang giữa hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK

	Lupus có TTVMHK	Lupus không TTVMHK	p
N	43	72	
IgA (+) (%)	51,2	50	0,90 ^b
IgG (+) (%)	97,7	100	0,374 ^c
IgG màng đáy ống thận (%)	4,7	5,6	1,00 ^c
IgG lòng mao mạch cầu thận (+) (%)	7,0	6,9	1,00 ^c
IgG lòng tiểu động mạch (+) (%)	4,7	0	0,138 ^c
IgM (+) (%)	88,4	93,1	0,497 ^c
IgM lòng mao mạch cầu thận (+) (%)	2,3	2,8	1,00 ^c
IgM lòng tiểu động mạch (+) (%)	41,9	2,8	<0,001 ^b
Fibrin (+) (%)	88,4	70,8	0,038 ^b
Fibrin lòng mao mạch cầu thận (+) (%)	2,3	0	0,374 ^c
Fibrin lòng tiểu động mạch (+) (%)	44,2	2,8	<0,001 ^b
C3 (+) (%)	53,5	40,3	0,181 ^b
C1q (+) (%)	100	97,2	0,528 ^c
C1q màng đáy ống thận (%)	53,5	34,7	0,054 ^b
C1q lòng mao mạch cầu thận (+) (%)	7,0	5,6	1,00 ^c
C1q lòng tiểu động mạch (+) (%)	25,6	2,8	<0,001 ^c
C1q thành tiểu động mạch (+) (%)	11,6	0,0	0,006 ^c

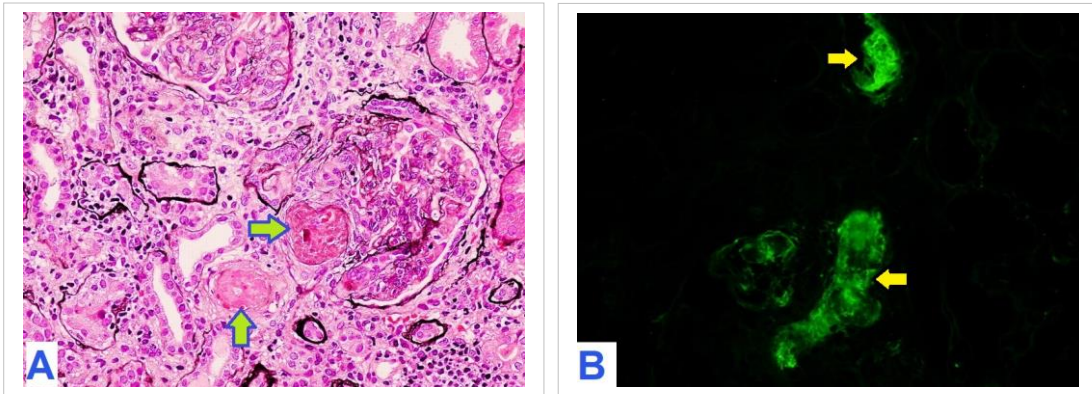
Ghi chú: (b), p của phép kiểm chi bình phương hai bên; (c) p của phép kiểm Fihser exact hai bên.

Nhân xét: Tỷ lệ bắt huỳnh quang với IgA, IgG, IgM, C3 và C1q ở mao mạch cầu thận, C1q ở màng đáy ống thận, tương đồng giữa hai nhóm lupus không có TTVMHK và có TTVMHK. Tuy nhiên tỷ lệ nhuộm fibrin ở mao mạch cầu thận, nhuộm lòng tiểu động mạch với IgM; fibrin; C1q và nhuộm thành tiểu động mạch với C1q giữa hai nhóm lupus trên khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,038, <0,001, <0,001, <0,001, và 0,006.



Hình 3.6 Viêm thận lupus nhóm IV

Trường hợp viêm thận lupus nhóm IV ở bệnh nhân nữ 30 tuổi (S 185 -20) với tổn thương liên hoạt động khoảng 30% số cầu thận và kết quả nhuộm “full - house” trên miễn dịch huỳnh quang. A. (HEx400), Cầu thận có tổn thương liên tế bào lớn với hoại tử dạng fibrin. B. (IgAx400), Nhuộm MDHQ bắt yếu IgA ở quai mao mạch. C. (IgGx400) IgG bắt mạnh dạng hạt ở các khoảng gian mạch và quai mao mạch. D. (Fibrinogen x400) Fibrinogen bắt mạnh ở những vùng hoại tử. E (C3qx400) C3 bắt yếu một số quai mao mạch. F (C1qx400) C1q bắt mạnh dạng hạt ở các khoảng gian mạch, quai mao mạch và nhuộm mạnh dạng hạt màng đáy nhiều ống thận.



Hình 3.7 TTVMHK cấp ở bệnh nhân viêm thận lupus nhóm IV

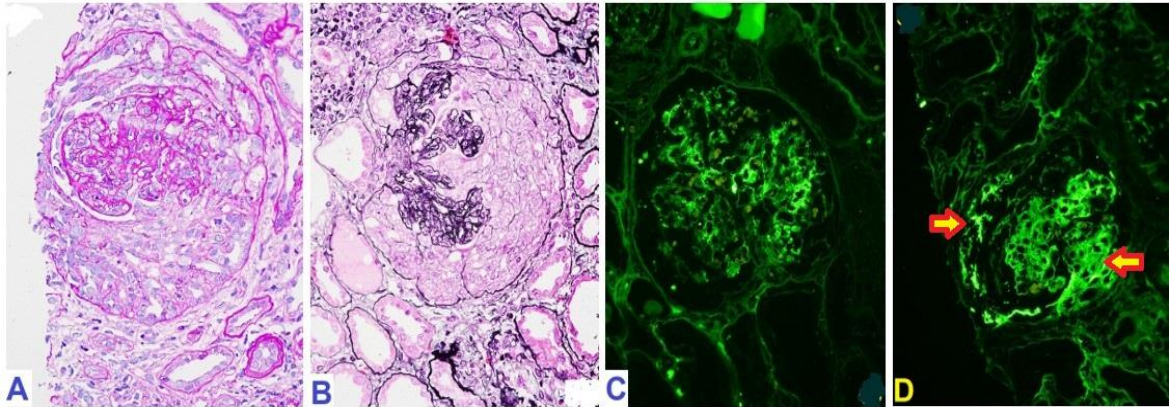
Viêm thận lupus nhóm IV kèm TTVMHK cấp ở bệnh nhân nam 26 tuổi. A. (Bạcx400), Cầu thận tổn thương tăng sinh tế bào nội mô lan tỏa kèm tổn thương liền sợi tế bào với chỗ dính và hư hủy vách Bowman. Tiểu động mạch ở cực mạch máu (mũi tên xanh) bít tắc do huyết khối gồm hồng cầu, fibrin và mảnh vỡ hồng cầu. Thấm nhập nhiều tế bào viêm trong mô kẽ. B. (Fibrinogen x400), Lòng một số tiểu động mạch (mũi tên vàng) nhuộm với fibrinogen (S 298 - 17).

3.3.3 Đặc điểm miễn dịch huỳnh quang của 38 ca bệnh thận IgA:

Kết quả nhuộm MDHQ của các trường hợp bệnh thận IgA trong nghiên cứu đã được tóm tắt trong bảng 3.32. MDHQ dương tính nổi bật với IgA vùng gian mạch (Hình 3.8 C) là đặc trưng trong mọi trường hợp bệnh thận IgA. Đặc điểm “full - house” cũng gặp ở bệnh thận IgA nhưng với tỷ lệ thấp (5,3% TH).

3.3.3.1 So sánh đặc điểm MDHQ của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có tổn thương liên hoạt động:

Hình 3.8 minh họa trường hợp bệnh thận IgA kèm tổn thương liên hoạt động, nhuộm MDHQ với IgA (hình C) và Fibrinogen (hình D). So sánh đặc điểm MDHQ của các trường hợp bệnh thận IgA có tổn thương liên và không có tổn thương liên chúng tôi có kết quả trong bảng 3.33.



Hình 3.8 Trường hợp VCT liên ở bệnh nhân bệnh thận IgA

Bệnh nhân nữ 23 tuổi bệnh thận IgA có biểu hiện lâm sàng STTTN. **A** (PASx400), Cầu thận tăng kích thước với tổn thương liên tế bào lớn chèn ép các quai mao mạch. **B** (Bacx400), tổn thương liên tế bào lớn ở cầu thận chèn ép các quai mao mạch, một số quai mao mạch còn quang sát được có tăng sinh tế bào nội mô. Mô kẽ thâm nhập tế bào viêm. **C** (IgA x400), nhuộm MDHQ các khoảng gian mạch, cận gian mạch và nhiều quai mao mạch bắt mạnh dạng hạt với IgA. **D** (Fibrinogen x 400) Các khoảng gian mạch, quai mao mạch và tổn thương liên (mũi tên) nhuộm dương tính với fibrinogen (Mã số tiêu bản S 411 - 18).

Bảng 3.33 So sánh đặc điểm MDHQ của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có tổn thương liên hoạt động

	IgAN có liên hoạt động	IgAN không liên hoạt động	p
N	12	26	
Nhuộm IgM lòng tiểu động mạch	2 (16,7)	5 (19,2)	1,00
Nhuộm Fibrin lòng tiểu động mạch	2 (16,7)	4 (15,4)	1,00
Nhuộm C1q lòng tiểu động mạch	1 (8,3)	4 (15,4)	1,00

Nhận xét: Tỷ lệ nhuộm dương tính với fibrin ở lòng tiểu động mạch tương tự ở hai nhóm bệnh thận IgA có và không có tổn thương liên hoạt động. Tỷ lệ nhuộm IgM và C1q ở lòng tiểu động mạch không khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân có và không có liên hoạt động ($p = 1,00$ - phép kiểm Fisher's exact hai bên).

3.3.3.2 So sánh đặc điểm MDHQ giữa hai nhóm Bệnh thận IgA có và không có TTVMHK:

So sánh đặc điểm MDHQ của các TH bệnh thận IgA có tổn thương TTVMHK (Hình 3.9) và không có tổn thương TTVMHK chúng tôi có bảng sau: (Bảng 3.34)

Bảng 3.34 So sánh đặc điểm MDHQ của hai nhóm bệnh thận IgA có và không có TTVMHK

	IgAN có TTVMHK	IgAN không TTVMHK	p
N	16	22	
Nhuộm IgM lòng tiểu động mạch	7 (43,8)	0 (0)	0,001
Nhuộm Fibrin lòng tiểu động mạch	6 (37,5)	0 (0)	0,003
Nhuộm C1q lòng tiểu động mạch	5 (31,2)	0 (0)	0,01

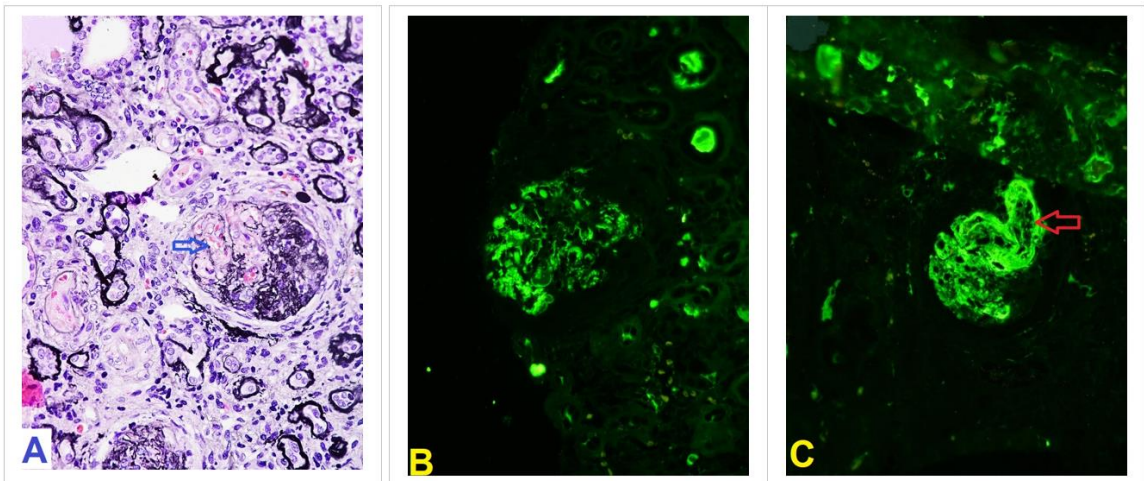
Nhận xét: Tỷ lệ các trường hợp nhuộm MDHQ với IgM, Fibrin và C1q ở lòng tiểu động mạch ở nhóm bệnh thận IgA có TTVMHK cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có TTVMHK (với lần lượt $p = 0,001$, $p = 0,003$, và $p = 0,01$). (phép kiểm Fisher's exact hai bên).

3.3.4 Đặc điểm MDHQ của các trường hợp khác:

3.3.4.1 Hai trường hợp VCT do KT kháng màng đáy cầu thận:

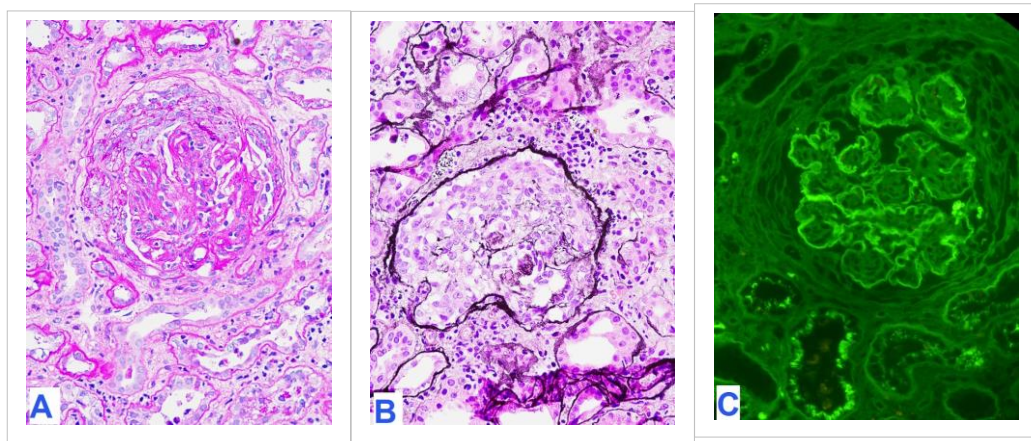
- Trường hợp thứ nhất: MDHQ nhuộm dạng đường các quai mao mạch với IgG, Kappa và Lambda gợi ý VCT do kháng thể kháng màng đáy cầu thận (Hình 3.10).

- Trường hợp thứ hai: Miễn dịch huỳnh quang ngoài hình ảnh bắt dạng đường với IgG, Kappa, Lambda ở các quai mao mạch; còn ghi nhận bắt mạnh với IgA dạng hạt ở các khoảng gian mạch và nhuộm mạnh với fibrin ở liềm, phù hợp với một VCT do KT kháng màng đáy cầu thận kèm bệnh thận IgA. (Hình 3.11).



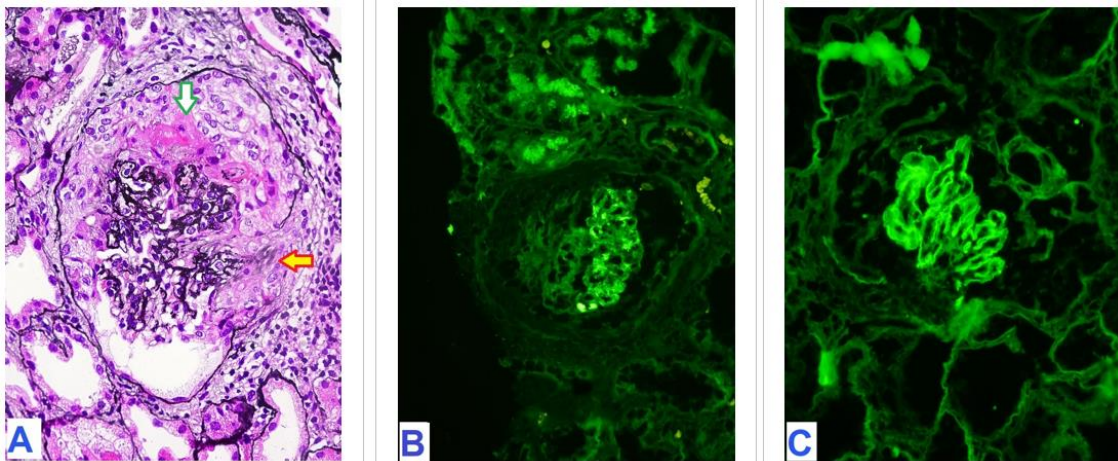
Hình 3.9 TTVMHK mạn tính hoạt động ở bệnh nhân bệnh thận IgA

Bệnh nhân nam 21 tuổi có biểu hiện lâm sàng STTTN. Sinh thiết thận có đặc điểm mô bệnh học của bệnh thận IgA kèm TTVMHK mạn tính hoạt động (S 461 -18). **A.** (Bạcx400), Cầu thận xơ hóa từng phần nặng kèm bít tắc các quai mao mạch và tiểu động mạch do fibrin và mảnh vỡ hồng cầu (mũi tên xanh). **B** (IgAx400) Nhuộm MDHQ bắt mạnh IgA dạng hạt ở các khoảng gian mạch và một số quai mao mạch. **C** (Fibrinogenx400), Lòng tiểu động mạch ở một cực mạch máu một cầu thận bị thuyên tắc và bắt nhuộm với fibrinogen (mũi tên đỏ).



Hình 3.10 TH viêm cầu thận do KT kháng màng đáy

A. (PASx400) Cầu thận tổn thương liềm tế bào lớn. Ngoài vùng tổn thương liềm, tăng sinh từng phần tế bào trong mao mạch. **B.** (Bạcx400), cầu thận có tổn thương liềm tế bào lớn với ít quai mao mạch bị đứt gãy, thấm nhập tế bào viêm đơn nhân trong mô kẽ xung quanh. **C.** (IgGx400) Nhuộm miễn dịch huỳnh quang lắng đọng dạng đường với IgG ở các quai mao mạch (S 390 -17).



Hình 3.11 Viêm cầu thận do KT kháng màng đáy kèm bệnh thận IgA

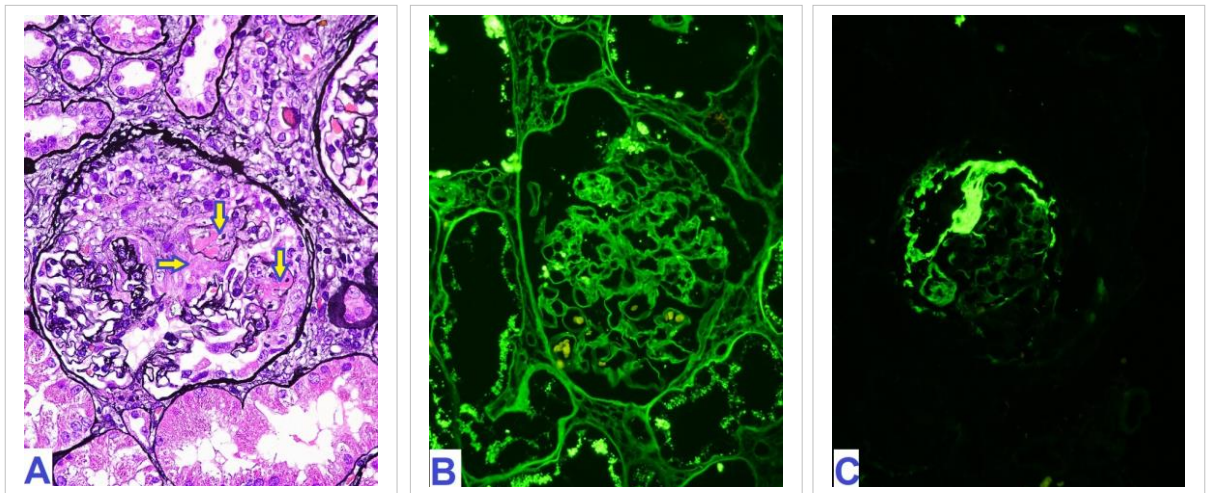
Bệnh nhân có chẩn đoán lâm sàng STTTN, theo dõi HC Good Pasture (S 421 -19). A. (Bacx400) Cầu thận tổn thương liềm tế bào lớn với vùng hoại tử dạng fibrin (mũi tên xanh) và vùng mất vỏ bao Bowman (mũi tên vàng) và thâm nhập tế bào viêm đơn nhân quanh cầu thận. Các quai mao mạch bị chèn ép, vài nơi có tăng sinh tế bào nội mô. B. (IgAx400), Nhuộm MDHQ bắt dạng hạt với IgA ở khoảng gian mạch, cận gian mạch và các quai mao mạch. C. (IgGx400) Nhuộm MDHQ lắng đọng mức độ mạnh dạng đường với IgG ở các quai mao mạch.

3.3.4.2 Các trường hợp xơ hóa cầu thận khu trú từng phần:

Kết quả nhuộm MDHQ của 7 trường hợp xơ hóa cầu thận khu trú từng phần không đặc hiệu. Từ bảng 3.32, chúng ta có 1 ca nhuộm dương tính không đặc hiệu ở cầu thận với IgG, 6 ca dương tính với IgM, 5 ca dương tính với Fibrinogen và 5 ca dương tính với C1q.

3.3.4.3 Trường hợp VCT nghèo miễn dịch:

Kết quả nhuộm MDHQ của 3 trường hợp VCT nghèo miễn dịch từ bảng 3.32 cho thấy có 1 ca bắt IgA, 1 ca bắt IgG, 2 ca nhuộm với IgM, 2 ca nhuộm với C1q và 2 ca nhuộm fibrinogen (Hình 3.12).



Hình 3.12 Trường hợp viêm cầu thận nghèo miễn dịch

Bệnh nhân nam 57 tuổi, sinh thiết thận (S 201 -19) vì có biểu hiện lâm sàng STTTN.

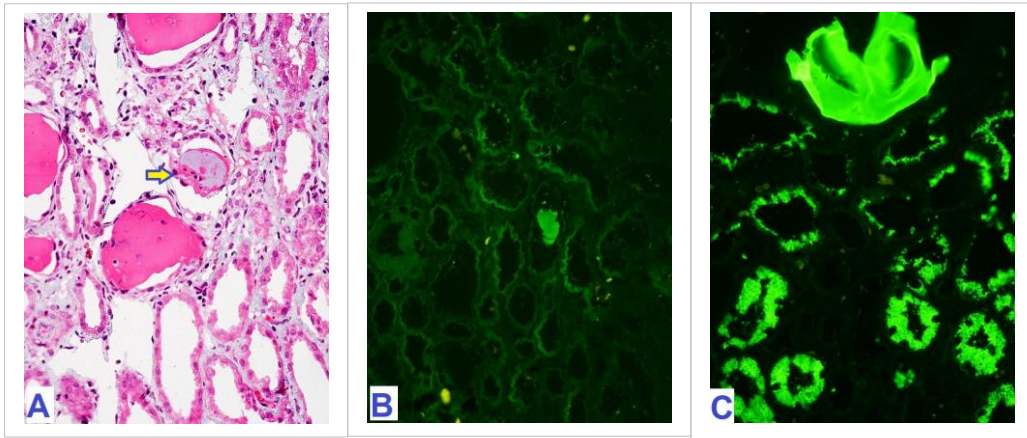
A. (Bạcx400) Cầu thận tổn thương liên tế bào với vùng hoại tử dạng fibrin và ít mảnh vỡ tế bào (mũi tên vàng). Vùng ngoài tổn thương các quai mao mạch còn nguyên vẹn và không thấy tăng sinh tế bào. B. (IgGx400), Nhuộm MDHQ bắt không đặc hiệu với IgG ở khoảng gian mạch và các quai mao mạch. IgG cũng nhuộm không đặc hiệu ở màng đáy ống thận và tế bào biểu mô ống thận. C. (Fibrinogenx400) Nhuộm mạnh fibrin ở vùng tổn thương liên.

3.3.4.4 Hai trường hợp bệnh thận do trụ:

Kết quả nhuộm MDHQ của hai ca bệnh thận do trụ theo bảng Bảng 3.34 cho thấy cả hai trường hợp đều cho kết quả nhuộm âm tính với IgA, IgM, Fibrinogen, C3 và C1q. Nhuộm IgG dương tính ở cả hai trường hợp. Cả hai trường hợp bệnh thận do trụ đều cho thấy có sự khác biệt khi nhuộm MDHQ với hai chuỗi nhẹ Kappa và Lambda. Trường hợp TH thứ 1 kết quả nhuộm MDHQ dương tính với một chuỗi nhẹ Kappa ở các trụ trong lòng các ống thận. Ngược lại trường hợp thứ 2 nhuộm dương tính với một chuỗi nhẹ Lambda ở các trụ trong lòng ống thận và tế bào biểu mô ống thận (Hình 3.13)

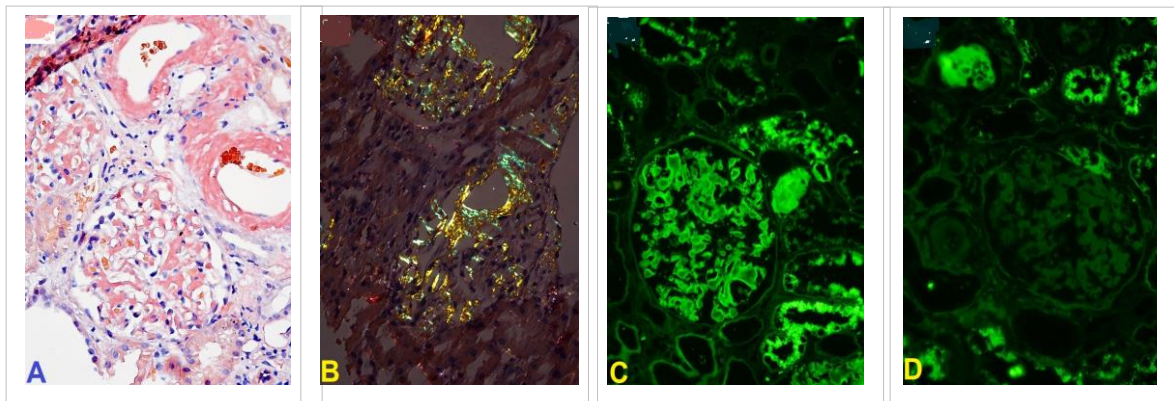
3.3.4.5 Trường hợp bệnh thận do lắng đọng Amyloid:

MDHQ nhuộm các lắng đọng ở cầu thận và mạch máu với một chuỗi nhẹ Kappa, phù hợp AL Amyloid, bắt nguồn từ chuỗi nhẹ Kappa (Hình 3.14).



Hình 3.13 TH bệnh thận do trụ.

Bệnh nhân STTTN có tăng cao chuỗi nhẹ Lambda (S 292 -19). **A** (Trichromex400) Tổn thương ống thận cấp với các ống thận giãn rộng và lót bằng tế bào biểu mô trụ thấp. Lòng một số ống thận chứa trụ cứng hoặc trụ nhuộm hai màu với ít phản ứng tế bào bao quanh (mũi tên vàng). **B** (Kappax400), nhuộm MDHQ âm tính với chuỗi nhẹ Kappa. **C**. (Lambdax400) nhuộm MDHQ bắt mạnh Lambda ở các trụ và tế bào biểu mô ống thận.



Hình 3.14 Trường hợp lắng đọng Amyloid

Bệnh nhân nữ 59 tuổi (S 375-18) sinh thiết thận vì STTTN. **A, B** (Congo Redx400), Lắng đọng chất dạng vô định hình ở gian mạch cầu thận và các mạch máu. **C** (Kappa x400), Nhuộm MDHQ các khoảng gian mạch, cận gian mạch và nhiều quai mao mạch bắt mạnh với Kappa. **D** (Lambda x400), các khoảng gian mạch, cận gian mạch âm tính với nhuộm chuỗi nhẹ Lambda.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG:

4.1.1. Đặc điểm tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu:

Về độ tuổi mắc bệnh, chúng tôi ghi nhận nhóm tuổi từ 20 đến <40 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất. Đặc điểm này tương tự trong một nghiên cứu trên 80 bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng là STTTN của Sharma M, được thực hiện tại Khoa Thận, Trường Cao đẳng Y tế và Bệnh viện Gauhati trong thời gian 2 năm từ 2013 - 2015. Hầu hết các bệnh nhân ở đây cũng trong nhóm tuổi từ 21 đến 30 tuổi (47,5%), tiếp theo là nhóm 31- 40 tuổi (20%). Tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm ưu thế so với bệnh nhân nam (1,85:1) trong nghiên cứu của chúng tôi, khác với của Sharma với tỷ lệ nam : nữ là 1,35 : 1¹¹. Sự khác biệt về tỷ lệ giới tính này chỉ có thể được giải thích dựa trên sự khác nhau về chủng tộc, vùng địa lý, điều kiện kinh tế xã hội và chỉ định sinh thiết thận. Trong nghiên cứu của Sharma, chỉ định sinh thiết thận là tất cả các trường hợp lâm sàng STTTN nhưng loại trừ tất cả các trường hợp bệnh nhân có tiền sử tăng huyết áp, đái tháo đường và các bệnh thận quan trọng khác¹¹.

4.1.2. Chẩn đoán suy thận tiến triển nhanh:

Chẩn đoán suy thận tiến triển nhanh (STTTN) là chẩn đoán lâm sàng. Cho đến nay, các nghiên cứu về STTTN cũng chủ yếu là các báo cáo từng ca lâm sàng hoặc hàng loạt ca. Hiện vẫn có rất ít nghiên cứu về liên hệ giữa chẩn đoán AKI hoặc AKD trên lâm sàng với những thay đổi mô bệnh học trên sinh thiết thận vì trong nhiều trường hợp lâm sàng AKI hoặc AKD nhưng không có thông tin về kết quả sinh thiết thận. Fujii T và Bellomo R qua tra cứu hồi cứu hồ sơ 56.567 bệnh nhân nhập viện tại 1 BV tại Tokyo từ 2008 đến 2011 cho thấy tỷ lệ tổn thương thận cấp (AKI) 11%, trong khi tỷ lệ s-AKI thấp hơn nhiều chỉ gặp ở 1,1% bệnh nhân⁷.

4.2. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC:

4.2.1. Các bệnh căn nguyên của 184 ca STTTN (Bảng 4.1)

Chẩn đoán nguyên nhân trong nghiên cứu hồi cứu các TH s-AKI của Fujii T và Bellomo R⁷ bao gồm bệnh thận do bệnh lý tim mạch, hóa trị, sau phẫu thuật, dùng thuốc cản quang, bệnh lý ống thận mô kẽ. Tuy nhiên các chẩn đoán này lại dựa trên

lâm sàng và không sinh thiết thận. Khác với Fujii, chúng tôi chẩn đoán nguyên nhân dựa vào phối hợp lâm sàng và sinh thiết thận nên kết quả bệnh căn nguyên chủ yếu là viêm thận lupus và bệnh thận IgA.

Bảng 4.1 Phân loại căn nguyên của STTTN theo các tác giả

	Beniwal P và cs ⁷⁰	Koshy và cs ⁷³	Gupta và cs ⁶⁹	Bagchi và cs ⁷²	Sharma và cs ¹¹	NC này
N	230	231	109	124	80	184
Thời gian	2012-2017	2010-2016	2011-2014	2010-2014	2013-2015	2015-2020
Tuổi	64,02±7,87	64±6,03	67,7±6,4	64,9±4,9	21-30 47,5%	28 (22;36) (*)
Nam : nữ	2,34:1	1,92:1	3:01	1,75:1	1,35:1	1:1,875
Chỉ định LS	HCTH (49,6) STTTN (20,9%) AKI (15,7%)	HCTH (30,4%) HC viêm thận (19,1%) AKI (15,7%)	HCTH (37,4%) STTTN (20,6%) HC viêm thận (15%)	HCTH (39,5%) AKI/VCT TTN (24,32%)	STTTN	STTTN
Mô bệnh học STTTN/AKI/HC viêm thận	VCT liên (35,4%) Bệnh thận do trụ (14,6%)	VCT hậu nhiễm trùng (29,6%)	VCT liên nghèo MD (54,5%) Bệnh thận do trụ (27,3%) MPGN (13,6%) VCT do KT kháng màng đáy (4,5%)	VCT liên nghèo MD (28,2%)	VCT lupus (37,5%) IgAN (25%) VCT liên nghèo MD (10%) Bệnh thận do trụ (6,75%) AIN (5%) MPGN (5%) Amyloidosis (1,25%)	VCT lupus (62,5%) IgAN (20,7%) VCT liên nghèo MD (0,5%) Bệnh thận do trụ (1,1%) AIN (0,5%) MPGN [#] (1,6%) Amyloidosis (0,5%)

Ghi chú: (): Trung vị và tứ phân vị, (#) Nằm trong nhóm VCT tăng sinh lan tỏa do PHMD.*

Kết quả nghiên cứu của Sharma M trên 80 bệnh nhân STTTN từ 2013 - 2015 cho thấy tổn thương mô bệnh học phổ biến nhất, 37,5% (30 BN) là viêm thận lupus. Chẩn đoán mô học phổ biến tiếp theo là bệnh thận IgA ở 20 BN (25%) với 9 TH có tổn thương liên. 10% (8 TH) VCT nghèo miễn dịch và 8,75% (7 BN) VCT hậu nhiễm trùng. Đa u tủy chiếm 7,5% TH (6 BN) với 5 TH bệnh thận do trụ và 1 TH bệnh

amyloidosis. Có 5% (4 TH) viêm mô kẽ thận cấp tính (AIN) và 5% (4 TH) VCT tăng sinh màng (MPGN) ¹¹.

Theo Beniwal P, VCT liền (35,4%) và bệnh thận do trụ (14,6%) là nguyên nhân phổ biến nhất của STTTN ⁷⁰. Cụ thể hơn, Gupta P Khảo sát hồi cứu các mẫu sinh thiết thận bệnh nhân ≥ 60 tuổi từ năm 2011 đến năm 2014, VCT liền nghèo miễn dịch (54,5%) là chẩn đoán mô bệnh học thường gặp nhất ở những bệnh nhân STTTN, tiếp theo là bệnh thận do trụ (27,3%), sau cùng là VCT tăng sinh màng (13,6%) và Bệnh thận do KT kháng màng đáy (4,5%) ⁶⁹. Tương tự, VCT liền nghèo miễn dịch (28,2%) là nguyên nhân hàng đầu của AKI / VCT tiến triển nhanh trong nghiên cứu của Bagchi S ⁷². Koshy trong nghiên cứu phân tích hồi cứu 231 sinh thiết thận từ những bệnh nhân trên 60 tuổi chỉ kết luận VCT hậu nhiễm (29,6%) là nguyên nhân hàng đầu gây suy thận tiến triển nhanh ⁷³. Trong 24 TH sinh thiết thận ở bệnh nhân lớn tuổi của Kohli, có 7 TH STTTN không có tương quan giữa bệnh học và lâm sàng bao gồm 1 TH bệnh amyloidosis, 2 TH bệnh thận do trụ, 2 TH viêm ống thận mô kẽ mạn tính, 2 TH xơ hóa cầu thận tiến triển. Tuy nhiên tác giả không nói rõ cụ thể kết quả mô bệnh học của tất cả 24 TH sinh thiết ⁷¹. So sánh kết quả của nghiên cứu với của một số tác giả (bảng 4.1), chúng tôi nhận thấy kết quả nghiên cứu này khá tương đồng với kết quả của Sharma mặc dù các tỷ lệ VCT liền nghèo MD, VCT tăng sinh màng, bệnh thận do trụ, viêm mô kẽ thận cấp của chúng tôi đều thấp hơn của Sharma.

4.2.2. Các đặc điểm khảo sát ở chủ mô thận:

4.2.2.1. Khảo sát về cầu thận:

- **Số cầu thận khảo sát:**

Để thu được mẫu sinh thiết thận đạt tiêu chuẩn, cần phải lưu ý rằng đường kính kim sinh thiết có tác động rất lớn lên mẫu thận thu được. Kim kích thước 18 hoặc 19 sẽ cho các mẫu rất nhỏ, hẹp và thường có thể không có đủ các mạch máu đại diện. Đối với các tổn thương khu trú liên quan đến số lượng cầu thận nhỏ, 25 cầu thận có thể cần thiết để khảo sát quang học với cơ hội phát hiện những tổn thương đó lớn hơn 95%. Kích thước mẫu thận nhỏ nhất cần để chẩn đoán thay đổi rất nhiều tùy theo chẩn đoán cụ thể; ví dụ bệnh viêm cầu thận màng có thể được chẩn đoán với một cầu

thận duy nhất. Đối với hầu hết các đánh giá bằng kính hiển vi quang học để đánh giá đầy đủ mức độ nghiêm trọng và sự phân bố của các tổn thương, cần 8 đến 10 cầu thận⁵¹. Theo Agawal, mẫu sinh thiết thận để khảo sát bệnh cầu thận cần có tối thiểu 05 cầu thận, để khảo sát bệnh ống thận mô kẽ cần tối ưu 6 - 10 cầu thận trở lên⁸².

- **Cầu thận xơ hóa toàn bộ:**

Cầu thận xơ hóa toàn bộ có thể là từ kết quả của quá trình sinh lý lão hóa bình thường hoặc từ quá trình xơ hóa của cầu thận tổn thương do bệnh lý. Thường rất khó phân biệt trên thực tế khi khảo sát mô bệnh học. Đặc điểm gợi ý cầu thận xơ hóa toàn bộ sinh lý là những cầu thận này thường nằm ở vùng dưới vỏ bao và kèm theo vùng mô kẽ xơ hóa và ống thận teo kể cận trong vùng dưới vỏ bao. Kết quả nghiên cứu của Smith trên 40 quả thận bình thường của người da đỏ và người da trắng Mỹ qua mổ pháp y cho thấy tỷ lệ trung bình đối với cầu thận xơ hóa toàn bộ là dưới 3% ở bất kỳ nhóm tuổi nào dưới 56 tuổi. Phát hiện này phù hợp với kết quả của các nghiên cứu tương tự, nhưng về cơ bản thấp hơn nhiều so với các số liệu được trích dẫn khác và không có sự khác biệt liên quan đến sắc tộc hoặc giới tính được thấy ở bất kỳ nhóm tuổi nào⁸⁶. Các nhà giải phẫu bệnh thận sử dụng một công thức ($[\text{tuổi} / 2] - 10$) để ước đoán tỷ lệ của cầu thận xơ hóa toàn bộ dự kiến "bình thường" có trong mẫu sinh thiết⁸⁷. Số lượng cầu thận xơ hóa toàn bộ trong mẫu sinh thiết thận vượt quá ngưỡng này cho thấy tổn thương bệnh lý mãn tính đã làm số cầu thận xơ hóa toàn bộ vượt quá mức số lượng dự kiến do lão hóa bình thường⁸⁸. Nhiều nghiên cứu khẳng định tần suất cầu thận xơ hóa do lão hóa tăng dần theo tuổi, ngay cả ở những người hiến thận còn sống cũng có tăng tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ trên sinh thiết thận trong suốt độ tuổi, cụ thể từ 19%, 38%, 47%, 65%, 76% và 82% tương ứng với các nhóm tuổi 18- đến 29, 30- 39, 40- 49, 50 đến 59, 60- 69, và 70 đến 77. Xơ hóa cầu thận do lão hóa có biểu hiện thiếu máu cục bộ với xếp bụi mao mạch và xơ hóa trong vách Bowman, gợi ý tổn thương có nguồn gốc chính từ mạch máu. Một số cầu thận còn chức năng cũng có hình ảnh thiếu máu cục bộ làm nhẵn các bụi mao mạch, dày màng đáy, và xơ hóa khoảng Bowman nhẹ, tất cả đều là tiền đề cho xơ hóa cầu thận. Theo thời gian, sự co rút của các bụi mao mạch cầu thận về phía cực mạch máu và cùng

với sự xơ hóa và lắng đọng collagen cuối cùng lấp đầy khoảng Bowman. Bên cạnh xơ hóa cầu thận, ta còn thấy xơ vữa động mạch với tăng sản lớp áo trong, phì đại lớp áo giữa và hyalin hóa tiểu động mạch xảy ra kèm với sự lão hóa cũng như xơ hóa mô kẽ và teo ống thận. Tất cả những đặc điểm này gộp lại thành xơ hóa thận đặc trưng cho thận lão hóa^{89,90}. Theo nhiều tác giả, tại thời điểm chẩn đoán các trường hợp VCT mãn, mức độ xơ hóa cầu thận toàn bộ là yếu tố tiên đoán cho khả năng sống sót thận kém²⁵.

Trong khảo sát mẫu sinh thiết thận ở bệnh nhân viêm thận lupus, rất khó phân biệt cầu thận xơ hóa toàn bộ do biến chứng của viêm thận lupus hoạt động (nhóm III / IV) hay do nguyên nhân khác không phải lupus. Các đặc điểm gợi ý cầu thận xơ hóa toàn bộ do lupus hoạt động như: búi mao mạch cầu thận bị phân mảnh bởi mô sợi xung quanh, sự phá vỡ rộng rãi của vách Bowman. Lắng đọng khác ngoài IgM và C3 ví dụ như IgA, IgG trên MDHQ hiện diện trong các cầu thận xơ hóa toàn bộ. Các cầu thận xơ hóa toàn bộ không nên được xem là hệ quả của lupus nếu chúng có đặc điểm điển hình kiểu xơ vữa động mạch, ví dụ như các cầu thận xơ hóa toàn bộ dưới vỏ bao với các quai mao mạch bị xẹp và thiếu máu cục bộ và bao quanh bởi sợi collagen trong khoang Bowman. Việc tính gộp cả những cầu thận xơ hóa này có thể sẽ làm cho kết quả đánh giá chỉ số lupus mạn tính quá cao. Cần nhấn mạnh rằng trong bệnh viêm thận lupus thuật ngữ xơ hóa toàn bộ được sử dụng cho những cầu thận bị xơ hóa hoàn toàn và bất kỳ dạng khác của bệnh xơ hóa cầu thận nên được coi là xơ hóa từng phần⁴⁶.

Quan sát của Gupta Anubha trên 215 TH VCT mãn cho thấy tỷ lệ trung bình cầu thận xơ hóa toàn bộ là 20% không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ giữa các nhóm VCT mãn²⁵. Heuer và cộng sự phát hiện tỷ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ là 12% ở 31 TH VCT mãn liên quan đến viêm mạch máu do ANCA và tỷ lệ này tăng lên 39% trong sinh thiết thận khi bệnh tái phát sau theo dõi một khoảng thời gian trung bình 31 tháng⁹¹.

Peng W và cộng sự khi nghiên cứu giá trị tiên đoán của tổn thương xơ hóa cầu thận toàn bộ trên 1328 bệnh nhân bệnh thận IgA đã xác định rằng tỷ lệ cầu thận xơ

hóa toàn bộ > 25% có tương quan chặt chẽ với sự sống còn của thận, cụ thể dự báo gấp hơn 2 lần khả năng dẫn đến tiên lượng thận kém (giảm 50% eGFR và bệnh thận giai đoạn cuối) so với các trường hợp có cầu thận xơ hóa toàn bộ <25%. Điều này gợi ý rằng điều trị tích cực bằng corticosteroid và thuốc ức chế miễn dịch có thể không thích hợp ở những bệnh nhân có tỷ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ > 25%⁵³.

Trong nhóm nghiên cứu, tỷ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ <25% cao hơn ở nhóm lupus ngược lại tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ >25% lại cao hơn có ý nghĩa ở nhóm không lupus, điều này có thể do viêm thận lupus phần lớn bệnh nhân đến ở giai đoạn sớm, còn các bệnh nhân không lupus, phần lớn bệnh nhân vào giai đoạn trễ, với tỷ lệ số cầu thận xơ hóa toàn bộ cao.

- **Cầu thận xơ hóa từng phần:**

Xơ hóa cầu thận từng phần đặc trưng bởi sự gia tăng từng phần chất nền cầu thận với sự bít tắc lòng các mao mạch. Tổn thương có thể đơn thuần hoặc phối hợp với bệnh lý khác và có thể gặp trong nhiều bệnh lý cầu thận liên quan đến lắng đọng Ig, bao gồm cả viêm thận lupus và bệnh thận IgA, và hình thái cầu thận có thể gần giống FSGS nguyên phát. Đây là một tổn thương phổ biến trong IgAN, với ít nhất có 01 cầu thận xơ hóa từng phần trong 76% mẫu sinh thiết trong một nghiên cứu đoàn hệ về phân loại ở Oxford⁹². Tổn thương xơ hóa từng phần có thể là hệ quả của sự tổ chức hóa và chữa lành từ tổn thương hoại tử từng phần hoặc tăng sinh nội mao mạch. Tuy nhiên, trong nghiên cứu đoàn hệ của Oxford, không có mối tương quan đáng kể giữa mức độ của xơ hóa từng phần và hoại tử hoặc tăng sinh tế bào nội mao mạch. Hill và cộng sự đã cung cấp bằng chứng cho thấy một tỷ lệ đáng kể FSGS kết hợp với bệnh thận IgA có tổn thương tế bào chân giả tương tự như trong FSGS nguyên phát và lưu ý rằng tổn thương dính không kèm viêm ở cuộn mao mạch thường gặp ở FSGS nguyên phát (69%) sau đó là bệnh thận IgA (41%)⁴⁷.

Ngoài ra, xơ hóa từng phần ở bệnh thận IgA có thể phản ánh khả năng thích ứng thay đổi huyết động hoặc tổn thương tế bào chân giả (bệnh tế bào chân giả) tương tự như trong FSGS nguyên phát. Xơ hóa cầu thận từng phần là một yếu tố tiên lượng bất lợi ở bệnh thận IgA. Nghiên cứu phân loại của Oxford đã chứng minh rằng sự

hiện diện của xơ hóa cầu thận từng phần (S) là một dấu hiệu tiên lượng độc lập ngoài tăng sinh tế bào gian mạch (M), tăng tế bào nội mao mạch (E), và teo ống thận / xơ hóa mô kẽ (T). Sự hiện diện của Xơ hóa cầu thận từng phần hoặc tổn thương dính (S1) trong ít nhất 1 cầu thận tương quan với mức độ protein niệu cao hơn tại thời điểm sinh thiết, ngoài ra còn dẫn đến mất chức năng thận nhanh hơn và khả năng sống sót của thận kém hơn⁹². Việc phân biệt cầu thận xơ hóa từng phần là hệ quả của tổn thương viêm thận như lupus hay bệnh thận IgA với xơ hóa từng phần do các nguyên nhân khác (ví dụ, xơ hóa từng phần sau thay đổi thích nghi) cũng dựa vào các đặc điểm tương tự như phân biệt cầu thận xơ hóa toàn bộ ở trên⁴⁶.

Trong phân loại Oxford, tổn thương dính cuộn mạch vào vách Bowman đặc trưng bởi có sự liên tục chất nền của cuộn mao mạch và của vách Bowman được xem là tổn thương xơ hóa từng phần của cầu thận, tuy nhiên trong phân loại viêm thận lupus của ISN/RPS 2004, 2018, tổn thương dính cuộn mạch này nếu không có tổn thương xơ hóa rõ của cuộn mao mạch bên dưới thì không được xem là tổn thương cầu thận xơ hóa từng phần hoặc tổn thương liền^{46,49}. Kauroi và cộng sự đã dựa vào một số đặc điểm hình thái học để chẩn đoán tổn thương xơ hóa từng phần của cầu thận thể NOS, là tổn thương sẹo xơ dính cuộn mạch vào vách Bowman kèm theo tăng sinh tế bào biểu mô hoặc tổn thương hyaline hóa⁴⁷.

- **Tổn thương liền tại cầu thận:**

- ❖ ***Viêm cầu thận liền:***

Trong nghiên cứu này, VCT liền chiếm 13% tổng số sinh thiết thận với biểu hiện lâm sàng STTTN được tiến hành trong khoảng thời gian 5 năm. Kết quả này khá tương đồng với kết quả của Schena ở Italia báo cáo tỷ lệ VCT liền chiếm 14,1% các TH sinh thiết thận vì tổn thương thận cấp⁹³. Tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ VCT liền trên số TH sinh thiết thận thường đã báo cáo trước đây của một số tác giả từ Ấn Độ^{25,94} nhưng thấp hơn tỷ lệ VCT liền được báo cáo bởi một số tác giả khác như Lopez và cộng sự báo cáo tỷ lệ VCT liền có hoặc không kèm viêm mạch máu ở Tây Ban Nha chiếm khoảng 1/3 số sinh thiết thận (34,2%) và càng nổi bật (42,2%) ở bệnh

nhân lớn tuổi (>65 tuổi) ^{95,96} hay Uezono và cộng sự ở Nhật Bản báo cáo tỷ lệ VCT liềm chiếm 31% các TH sinh thiết thận vì tổn thương thận cấp hoặc STTTN ¹⁸.

Chúng tôi cũng phân loại VCT liềm theo căn nguyên là VCT liềm nghèo miễn dịch, VCT liềm do kháng thể kháng màng đáy và VCT liềm qua trung gian miễn dịch và đánh giá tương quan của phân loại này với một số đặc điểm: Tuổi, giới, các đặc điểm mô bệnh học như tỷ lệ tổn thương liềm, % các loại tổn thương liềm, tổn thương hoại tử, tăng sinh nội mô, tăng sinh gian mạch, xơ hóa cầu thận toàn bộ và từng phần, xơ hóa mô kẽ và teo ống thận.... Trong bảng tóm tắt các loại tổn thương liềm với từng loại mô bệnh học của các TH STTTN (bảng 3.6) của chúng tôi cho thấy 2 TH VCT do KT kháng màng đáy và 3 TH VCT thận nghèo MD đều có tổn thương liềm (tỷ lệ TH có tổn thương liềm là 100%) tiếp theo là 72,2% TH VCT lupus có tổn thương liềm. Tỷ lệ có tổn thương liềm ở các TH bệnh thận IgA là 31,6%. Tỷ lệ viêm cầu thận liềm ở bệnh nhân bệnh KT kháng màng đáy, bệnh nghèo miễn dịch, VCT lupus và bệnh thận IgA lần lượt là 50%, 33%, 13% và 10,2%. Theo y văn, viêm cầu thận do KT kháng màng đáy là dạng viêm cầu thận tấn công nhất, với tần suất suy thận cao nhất và tần suất hình thành liềm cao nhất tại thời điểm chẩn đoán. Jennet dẫn chứng hơn 95% bệnh nhân bị VCT liềm do KT kháng màng đáy có tổn thương liềm tại thời điểm sinh thiết, và khoảng 85% có trên 50% số cầu thận có tổn thương liềm. Viêm cầu thận nghèo miễn dịch hay viêm cầu thận ANCA đứng khá gần ở vị trí thứ hai với khoảng 90% bệnh nhân có tổn thương liềm tại thời điểm chẩn đoán và khoảng 50% có trên 50% số cầu thận có liềm (50% số bệnh nhân bị VCT liềm). Ngược lại, tất cả các loại VCT do phức hợp miễn dịch có tần suất tạo liềm thấp hơn nhiều và khi có tổn thương liềm, chúng hiếm khi ảnh hưởng đến 50% hoặc nhiều hơn 50% các cầu thận ^{10,19}.

Các Kết quả nghiên cứu ở phương Tây cho thấy VCT nghèo miễn dịch là căn nguyên phổ biến nhất (60% - 67%) của VCT liềm, tiếp theo là VCT do phức hợp miễn dịch (~ 20% - 24%) và bệnh kháng màng đáy (~ 12% - 15%) ^{10,95}. Jennett C ¹⁰ nghiên cứu về tần suất phân bố theo nguyên nhân và theo tuổi của VCT liềm tại Carolina dựa trên 632 kết quả sinh thiết thận. Tác giả ghi nhận ở nhóm trẻ em và

người trẻ từ 1 đến 20 tuổi (73 TH) nguyên nhân thường gặp nhất là VCT do PHMD 45% (33 TH), kế đến là VCT nghèo miễn dịch (31 TH, 42%), VCT do kháng thể kháng màng đáy chiếm 12% (9TH). Trong khi nhóm người trưởng thành từ 21 đến 60 tuổi (303 TH), nguyên nhân thường gặp nhất là nhóm VCT nghèo miễn dịch chiếm 48%, ít hơn là VCT do PHMD chiếm 35%, VCT liền do KT kháng màng đáy là 15% và các bệnh cầu thận khác 3%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, với 106 mẫu STT có liền, nhưng chỉ 24/106 TH có $\geq 50\%$ liền, đồng nghĩa 24 VCT liền. Nếu so sánh với Jennett C, phân bố nguyên nhân của chúng tôi tương tự với nhóm người trẻ của Jennett C. Chúng tôi có chủ yếu VCT liền type 2 21/24 TH (87,5%) (15 TH viêm thận lupus, 4 TH Bệnh thận IgA) và 2/17 TH VCT liền tăng sinh lan tỏa có MDHQ không đặc hiệu; 1/24 TH VCT liền thuộc type 1 (4,2%), và 1/24 TH VCT liền thuộc type 3 (4,2%).

Các tác giả ở Ấn Độ, Hàn Quốc và hầu hết ở Trung Quốc báo cáo tỷ lệ mắc VCT liền qua trung gian phức hợp miễn dịch chiếm tỷ lệ cao nhất trong ba loại VCT liền^{94,97,98}. Điều này được cho là do tỷ lệ nhiễm trùng các chủng vi khuẩn gây viêm thận cao ở những vùng này. Từ Trung Quốc, Chen và cộng sự báo cáo VCT liền do phức hợp miễn dịch gặp phổ biến nhất (62,7%), tiếp theo là VCT nghèo miễn dịch (25,8%) và VCT do kháng thể kháng màng đáy (11,6%)⁹⁹. Kết quả này tương tự với phát hiện của Gupta²⁵ với nghiên cứu từ Nam Ấn Độ cũng cho thấy VCT liền do phức hợp miễn dịch là căn nguyên phổ biến nhất (n = 31; 77,5%), tiếp theo là viêm cầu thận nghèo miễn dịch (n = 8; 20%) và VCT liền do kháng thể kháng màng đáy cầu thận (n = 1; 2,5%)⁹⁸. Trong một nghiên cứu khác trên 49 bệnh nhân bị VCT liền từ Khoa thận của Bệnh viện Xiangya thuộc Đại học Trung Nam Trung Quốc, Wu T và cộng sự tìm thấy tỷ lệ như nhau của VCT liền qua trung gian miễn dịch và VCT liền nghèo miễn dịch (38,78%)⁸⁵. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng khá tương đồng với kết quả của các tác giả Ấn Độ, Trung quốc và Hàn Quốc với VCT liền qua trung gian phức hợp miễn dịch là nguyên nhân chiếm hầu hết của VCT liền (87,47%). Cả VCT liền do KT kháng màng đáy và VCT liền nghèo miễn dịch đều ít gặp với tỷ lệ chỉ 4,2%.

Cũng theo các tác giả Trung Quốc và Ấn Độ, lý do gia tăng tỷ lệ mắc VCT liên do PHMD ở các bệnh nhân châu Á là do sự gia tăng tỷ lệ mắc các bệnh nhiễm trùng và bệnh thận IgA. Kết quả phân bố các bệnh căn nguyên trong VCT liên do PHMD của chúng tôi cũng tương tự như của một số tác giả vùng Nam Á hoặc Trung quốc với VCT do lupus hay gặp nhất (62,5%) tiếp theo là bệnh thận IgA (16,67%). Alexander báo cáo Viêm thận lupus là nguyên nhân phổ biến nhất (45%) của VCT liên do PHMD ở các TH VCT liên ở Nam châu Á, tiếp theo là VCT liên quan đến nhiễm trùng (24%) và bệnh thận IgA (23%)⁹⁴. Tương tự như một trong những đánh giá lớn nhất của VCT liên từ Trung Quốc của Chen và cộng sự với bệnh viêm thận lupus (34%) là nguyên nhân phổ biến nhất của VCT liên do PHMD⁹⁹. Dữ liệu từ 36 TH VCT liên Bắc Ấn Độ của Shina cũng chứng minh Viêm thận lupus phổ biến nhất trong nhóm VCT liên do PHMD, tiếp theo là VCT liên do hậu nhiễm trùng rồi đến bệnh thận IgA¹⁰⁰. Một số tác giả khác lại báo cáo bệnh thận IgA chiếm xuất độ cao ở châu Á trong các bệnh lý cầu thận gây VCT liên do PHMD. Wu và cộng sự công bố kết quả bệnh thận IgA chiếm 42,11% và viêm thận lupus chiếm 21,05% VCT liên⁸⁵. Tương tự với kết quả nghiên cứu của Rampelli với bệnh thận IgA chiếm 27,5% và viêm thận lupus chiếm 17,5% VCT liên⁹⁸. Mayer và cộng sự nghiên cứu trên VCT liên trên 60 TH VCT liên ở trẻ em cũng có kết quả tương tự với bệnh thận IgA chiếm 31,67% và viêm thận lupus chiếm 16,67% VCT liên¹⁰¹.

Sự khác nhau về chủng tộc và sắc dân có thể giải thích cho sự khác biệt về kết quả phân bố của ba loại VCT liên. Nghiên cứu của Jennet và Lopez-Gomez thực hiện trên dân số ở Mỹ và Châu Âu, khác với dân số nghiên cứu của chúng tôi và của các tác giả khác thực hiện trên người châu Á. Tỷ lệ VCT liên do PHMD trong nghiên cứu của chúng tôi cao nhất so với các tác giả và tỷ lệ VCT liên nghèo miễn dịch của chúng tôi cũng thấp nhất trong số các tác giả trên. Nguyên nhân có thể do sự khác nhau về số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu. Số ca VCT liên của chúng tôi thấp nhất chỉ 24 ca. Ngoài ra, yếu tố địa lý, điều kiện kinh tế xã hội có thể là nguyên nhân của sự khác biệt lớn này. Nước ta vẫn là một nước đang phát triển, điều kiện kinh tế xã hội còn thấp được biết là nguyên nhân của tỷ lệ lớn các bệnh nhiễm trùng dẫn đến

tỷ lệ cao của các loại VCT qua trung gian PHMD. Kết quả phân bố nguyên nhân của VCT liên từ các vùng địa lý khác nhau trên thế giới được trình bày tóm tắt trong bảng 4.2.

❖ **Sự khác biệt về giới tính trong VCT liên:**

VCT liên đã được các tác giả ở Trung Quốc báo cáo gặp thường xuyên hơn ở nữ giới so với nam giới⁹⁹. Một nghiên cứu từ Ấn Độ đã cho thấy tỷ lệ mắc bệnh gần như bằng nhau ở cả hai giới (tỷ lệ nam và nữ là 0,9: 1) với sự ưu thế đáng kể ở phụ nữ trong VCT liên qua trung gian phức hợp miễn dịch (tỷ lệ nữ : nam = 5,5 : 1¹⁰². Trong nghiên cứu của Gupta A, tỷ lệ mắc VCT cao hơn ở nam giới (tỷ lệ nam:nữ = 1,7:1), tuy nhiên, điều này có thể là do các đối tượng chọn mẫu trong nghiên cứu không đại diện cho toàn bộ dân số²⁵. Trong 24 TH VCT liên của chúng tôi, số bệnh nhân nữ chiếm ưu thế hơn số bệnh nhân nam với tỷ lệ nữ : nam = 2,43 : 1.

Bảng 4.2 Nguyên nhân các loại viêm cầu thận liên ở các nghiên cứu

Tác giả	Năm	Thời gian	Quốc gia	N	VCT do KT kháng MD	VCT do PHMD	VCT nghèo MD
Jennet JC ¹⁰	2003		USA	632	92 (15)	154 (24)	377 (60)
Lopez-Gomez ⁹⁵	2008	12 năm	Spain	761	12,5%	20,2%	67,2%
Tang Z, et al ⁹⁷	2003	16 năm	China	172	15 (8,7)	118 (68,6)	39 (22,7)
Wu T, et al ⁸⁵	2019	6 năm	China	49	11 (22,45)	19(38,78)	19 (38,78)
Rampelli SK ⁹⁸	2016	4 năm	India	40	1 (2,5)	31 (77,5)	8 (20)
Chen S, et al ⁹⁹	2016	10 năm	China	528	61 (11,6)	331 (62,7)	136 (25,8)
Gupta ²⁵	2019	9 năm	India	215	11 (5,2)	135 (62,8)	69 (32)
Alexander, et al ⁹⁴	2021	10 năm	India	200	31 (15,5)	96 (46,5)	73 (38)
NC này	2015	5 năm	VN	24	1 (4,2)	21 (87,5)	1 (4,2)

❖ **Đặc điểm phân bố của 3 loại tổn thương liên tại cầu thận:**

Nghiên cứu của Wu và cộng sự về VCT liên có kết quả tỷ lệ liên chung và liên tế bào cao nhất ở VCT liên do KT kháng màng đáy, còn tỷ lệ phần trăm cầu thận tổn thương liên trong VCT liên do PHMD sấp xỉ với tỷ lệ trong VCT liên nghèo MD⁸⁵. Gupta A báo cáo tỷ lệ phần trăm cầu thận có tổn thương liên sợi tế bào

cao nhất trong ba loại tổn thương liềm ở cả ba loại VCT liềm. Alexander cũng trình bày tổn thương liềm sợi tế bào hay gặp nhất trong cả ba loại viêm cầu thận^{25,94}. Kết quả của Rampelli lại cho thấy tỷ lệ cầu thận có tổn thương liềm sợi tế bào thấp hơn so với tỷ lệ cầu thận có tổn thương liềm tế bào ở hai nhóm VCT liềm do PHMD và VCT liềm nghèo MD⁹⁸. Trong nghiên cứu giá trị tiên đoán của tổn thương liềm hoạt động trên 1328 bệnh nhân bệnh thận IgA, Peng W và cộng sự đã xác định rằng bệnh nhân có tỷ lệ liềm hoạt động càng cao thì mức độ bệnh càng nặng với độ lọc cầu thận thấp, giảm albumin máu nặng, đạm niệu cao và tăng tỷ lệ các thay đổi mô học như tăng sinh gian mạch, tăng số lượng tế bào nội mô và xơ hóa cầu thận từng phần. Tỷ lệ tổn thương liềm hoạt động $\geq 25\%$ dự báo khả năng dẫn đến giảm 50% eGFR và bệnh thận giai đoạn cuối gấp hơn 2 lần so với các trường hợp có tổn thương liềm $<25\%$ hoặc không có tổn thương liềm. Những kết quả này cũng gợi ý rằng bệnh đang tiến triển tấn công và cần khởi động điều trị tích cực bằng corticosteroid và thuốc ức chế miễn dịch⁵³. Từ nghiên cứu trên 123 TH bệnh thận do KT kháng màng đáy, Daalen và cộng sự cho thấy tỷ lệ tổn thương liềm tế bào trên 100% hoặc cầu thận xơ hóa toàn bộ trên 50% không cải thiện với những phương pháp điều trị mạnh tay vì vậy cần tránh sử dụng các điều trị ức chế miễn dịch không cần thiết mà thay bằng điều trị bảo tồn¹⁰³. Trong nghiên cứu của chúng tôi, cả 3 TH VCT nghèo MD và 2 TH VCT do KT kháng màng đáy đều có tổn thương liềm hoạt động (gồm liềm tế bào và liềm sợi tế bào), Viêm thận lupus có tỷ lệ liềm hoạt động thấp hơn (63,5%), theo sau là VCT do PHMD (50%) và bệnh thận IgA (31,6%). Ngoài ra chúng tôi còn ghi nhận tỷ lệ tổn thương liềm sợi (liềm không hoạt động) cũng cao hơn ở VCT nghèo MD (66,7%) và giảm dần theo thứ tự VCT do KT kháng màng đáy (50%), VCT lupus (25,2%), và bệnh thận IgA (2,6%). Chúng tôi sẽ bàn luận thêm về tổn thương liềm và viêm thận lupus, bệnh thận IgA trong phần bàn luận các TH viêm thận lupus và bệnh thận IgA.

❖ **Các tổn thương khác:**

➤ **Về tổn thương hoại tử dạng fibrin ở cầu thận:** Y văn và các tác giả cùng ghi nhận tổn thương này gặp nhiều nhất ở VCT do KT kháng màng đáy, theo sau là

ở VCT nghèo miễn dịch và sau cùng là ở VCT do PHMD^{25,94}. Theo Lionaki, hoại tử dạng fibrin cùng với tổn thương liềm là hai đặc điểm nổi bật của VCT nghèo MD và chúng xảy ra với cùng tần suất cho dù có kèm theo viêm mạch máu hay không²⁶. Tỷ lệ các TH hoại tử cầu thận của chúng tôi cũng phù hợp với các tác giả. Cả hai TH VCT do KT kháng màng đáy của chúng tôi đều có tổn thương hoại tử cầu thận với trung vị tỷ lệ phần trăm cầu thận hoại tử là 27,88%, của VCT nghèo MD là 6,67%. Tỷ lệ của các loại VCT do PHMD như lupus, IgA và VCT khác đều thấp hơn từ 0 đến 5,88%.

➤ *Về tỷ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ*: Alexander báo cáo số lượng cầu thận xơ hóa toàn bộ thấp nhất ở VCT liềm do KT kháng màng đáy⁹⁴. Gupta A và Rampelli cho thấy tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ cao nhất ở VCT liềm do PHMD và họ đã lý giải rằng bệnh nhân VCT do PHMD như viêm thận lupus hoặc bệnh thận IgA có thời gian bệnh im lặng kéo dài^{25,98}. Kết quả của chúng tôi cũng ghi nhận cả hai TH VCT do KT kháng màng đáy đều không có cầu thận xơ hóa toàn bộ (0%). Các TH xơ hóa cầu thận từng phần có tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ cao nhất (55,56%), tiếp theo là bệnh thận IgA (44,58%). Trong khi VCT lupus lại có tỷ lệ % cầu thận xơ hóa toàn bộ thấp (10,53%).

➤ *Về xơ hóa mô kẽ và teo ống thận*: Tỷ lệ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận mức độ trung bình và nặng ở VCT liềm do KT kháng màng đáy cao hơn có ý nghĩa so với ở các nhóm VCT còn lại theo Alexander⁹⁴ nhưng lại không thấy có sự khác biệt giữa các nhóm viêm thận theo Gupta A và Rampelli^{25,98}. Kết quả khảo sát mô học 184 TH STTTN của chúng tôi nhận thấy mức độ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận nặng nhất ở các TH xơ hóa cầu thận khu trú từng phần, tiếp theo là bệnh thận IgA. Mức độ xơ hóa mô kẽ và teo ống thận ở viêm thận lupus ở mức độ nhẹ và hầu như không đáng kể ở các TH VCT do KT kháng màng đáy và VCT nghèo MD. Điều này có thể phù hợp với giải thích dựa vào diễn tiến lâm sàng của bệnh. Bệnh thận IgA và xơ hóa cầu thận khu trú từng phần có quá trình bệnh tiềm ẩn hoặc bệnh nhẹ kéo dài và chủ yếu diễn tiến đến bệnh thận mạn^{104 101} trong khi bệnh do KT kháng màng đáy hoặc VCT nghèo

MD thường có thời gian mắc bệnh ngắn, bệnh có các triệu chứng râm rộ và diễn tiến nhanh đến suy thận ²⁶.

4.2.2.2. Tổn thương ở mạch máu thận - Thuyên tắc vi mạch huyết khối:

- **Các giai đoạn TTVMHK và các bệnh căn nguyên:**

- Các trường hợp TTVMHK cấp chúng tôi chẩn đoán chủ yếu dựa vào hình ảnh bít tắc lòng mạch do huyết khối với hồng cầu, fibrin và mảnh vỡ hồng cầu. Hình ảnh phồng tế bào nội mô và ly giải khoảng gian mạch mô tả trong y văn thực sự khó đánh giá vì chất lượng tiêu bản cũng như thiếu kính hiển vi điện tử.

- Các trường hợp TTVMHK giai đoạn trễ, ngoài tổn thương tại mạch máu, còn có những biến đổi tại (1) cầu thận (như màng đáy đôi làm cho cầu thận có hình ảnh giống như trong viêm cầu thận tăng sinh màng. Cầu thận có thể có vùng xơ hóa từng phần hoặc bị xơ hóa toàn bộ). (2) Mô kẽ xơ hóa và ống thận teo từng vùng tương ứng với những cầu thận bị xơ hóa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do bệnh nhân có bệnh cầu thận đi kèm, nên việc chẩn đoán TTVMHK mạn tính chủ yếu dựa vào tổn thương của mạch máu. Trong các TH TTVMHK mạn tính kèm với bệnh thận IgA và xơ hóa khu trú từng phần, chúng tôi không thấy hình ảnh màng đáy đôi giống như trong viêm cầu thận tăng sinh màng. Với các trường hợp viêm thận do lupus, chúng tôi cũng không chẩn đoán TTVMHK mạn tính dựa vào tiêu chuẩn màng đáy đôi vì hình ảnh này đặc biệt phổ biến trong viêm cầu thận lupus nhóm III – IV ở giai đoạn mạn tính mà không có TTVMHK đi kèm ^{44,60}. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 69 trường hợp được chẩn đoán có TTVMHK dựa trên các hình ảnh mô bệnh học như kính hiển. Tùy thuộc vào giai đoạn tổn thương, chúng tôi phân chia thành TTTVMHK cấp tính, TTVMHK mạn tính, và TTVMHK mạn tính hoạt động. Các trường hợp TTVMHK cấp tính trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp ở các ca viêm thận lupus, TTVMHK mạn tính gặp ở những ca viêm thận không lupus (trong số này có bệnh thận IgA) nhiều hơn có ý nghĩa thống kê so với viêm thận lupus.

- **Các hình ảnh đi kèm TTVMHK thường gặp:**

Một đặc điểm ít gặp cũng như khó quan sát thấy trong TTVMHK thận là tổn thương bít tắc lòng mao mạch do mao mạch cầu thận có kích thước nhỏ và tổn thương

có thể chỉ hiện diện trên một vài lát cắt tiêu bản khi khảo sát mô học và miễn dịch huỳnh quang. Tổn thương bít tắc lòng mao mạch có thể do huyết khối hoặc do cầu hyaline trong lòng mao mạch. Cầu hyaline là từ dùng để miêu tả các khối hình cầu giống như hyaline, ái toan và bắt màu nhuộm PAS trong lòng mao mạch cầu thận. Cầu hyaline hay thuyên tắc hyaline là hình ảnh đặc trưng của kháng thể lạnh đóng lại trong mao mạch cầu thận nhưng cũng có thể gặp trong các trường hợp khác như hội chứng kháng phospholipid, thuyên tắc mao mạch hoặc khi các lắng đọng phức hợp miễn dịch quá nhiều và quá lớn làm bít tắc lòng mao mạch và thường thỉnh thoảng gặp trong viêm thận do lupus^{64,105}. Chúng tôi ghi nhận có 14 (7,6 %) mẫu thận có thuyên tắc trong lòng mao mạch và có sự khác biệt về tỷ lệ có bít tắc mao mạch cầu thận giữa các TH có và không có TTVMHK với $p < 0,001$.

Ngoài các đặc điểm tổn thương đặc trưng ở mao mạch cầu thận, tiểu động mạch và động mạch, chúng tôi còn ghi nhận hình ảnh hay gặp đi kèm là cầu thận thiếu máu cục bộ. Cầu thận thiếu máu cục bộ là cầu thận bị giảm tưới máu do có sự bít tắc mạch máu thường là từ tiểu động mạch hoặc động mạch. Khi quan sát dưới kính hiển vi quang học, cầu thận có các quai mao mạch nhẵn nhúm là đặc điểm chủ yếu⁶⁰. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) về tỷ lệ có cầu thận thiếu máu cục bộ giữa các TH có và không có TTVMHK.

4.2.3. Đặc điểm của 115 ca viêm thận lupus:

4.2.3.1. Phân loại viêm thận lupus theo ISN/RPS:

Phân loại viêm thận lupus theo ISN/RPS 2004 là phân loại tương quan giữa lâm sàng và mô bệnh học. Mức độ tổn thương càng nặng thì mức phân loại càng cao từ phân loại V. Hệ thống phân loại này dựa trên cơ sở vị trí các phức hợp miễn dịch tích tụ trong cầu thận, sự hiện diện hay không của tăng sinh tế bào gian mạch hoặc tăng sinh tế bào nội mao mạch, phạm vi tổng thể của cầu thận bị tổn thương khu trú hoặc lan tỏa và tổn thương ở toàn bộ cầu hay một phần cầu thận, và liệu tổn thương cầu thận là hoạt động (viêm) hoặc mạn tính (xơ hóa) Một cách tổng quát, các phân nhóm ISN / RPS hướng dẫn các quyết định điều trị. Bệnh nhân viêm thận lupus giới hạn ở vùng gian mạch (nhóm II) nói chung không cần điều trị cụ thể nhưng có thể cần điều

trị ức chế miễn dịch đối với các biểu hiện lupus đỏ ngoài thận. Bệnh nhân chủ yếu tổn thương mạn tính (bất kỳ lớp nào) hoặc tổn thương ở giai đoạn cuối (nhóm VI) cũng không cần điều trị bằng ức chế miễn dịch, nhưng có thể được hưởng lợi ích từ việc điều trị giảm đạm niệu và bảo vệ thận. Tổn thương tăng sinh tế bào nhóm (III và IV) thường được điều trị bằng ức chế miễn dịch mạnh, trong khi viêm thận màng do lupus không tăng sinh (nhóm V) có thể được điều trị bảo tồn bằng liệu pháp giảm protein niệu nếu bệnh nhân có protein niệu dưới ngưỡng thận hư, hoặc bị ức chế miễn dịch nếu bệnh nhân có protein niệu mức độ thận hư⁴⁵.

Tất cả 94 TH VCT liên do Tang Z và cộng sự nghiên cứu đều là VCT lupus lan tỏa (nhóm IV). Tương tự nghiên cứu của Chen S. và cộng sự về tổn thương liên của 120 TH VCT liên trên 520 bệnh nhân viêm thận lupus đều thuộc nhóm IV⁹⁹. 30 TH VCT lupus ở bệnh nhân STTTN của Shama đa số thuộc nhóm IV (53,3%) và theo sau là nhóm kết hợp III – V (26,7%) và 20% nhóm III¹¹.

Kết quả phân nhóm mô học của 115 TH viêm thận lupus có biểu hiện lâm sàng STTTN của chúng tôi cho thấy viêm thận lupus lan tỏa (nhóm IV) chiếm chủ yếu, các nhóm II, III, V và nhóm kết hợp IV với V hoặc III với V đều ít gặp. Kết quả của nhiều tác giả khác khi nghiên cứu về VCT liên trên bệnh nhân lupus cũng có kết quả tương tự (Bảng 4.3).

Nghiên cứu của Chen S. và cộng sự cho thấy 120 TH VCT liên ở 520 bệnh nhân viêm thận lupus đều thuộc nhóm IV¹⁰⁶. 30 TH VCT lupus ở bệnh nhân STTTN của Shama đa số thuộc nhóm IV (53,3%) và theo sau là nhóm kết hợp III – V (26,7%) và 20% nhóm III¹¹. Đối tượng của Chen S là các bệnh nhân viêm cầu thận liên trên các bệnh nhân viêm thận lupus, là các trường hợp có bệnh cảnh nặng nhất của viêm thận lupus với trên 50% số cầu thận có tổn thương liên, điều này đồng nghĩa với kết quả toàn bộ bệnh nhân có phân loại IV. Tỷ lệ nhóm IV của Shamar thấp hơn đáng kể với tất cả các kết quả nghiên cứu khác, có thể do sự khác biệt về chủng tộc. Ngoài ra thời điểm sinh thiết thận cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả phân loại. Có khả năng thời điểm sinh thiết thận của các bệnh nhân ở Việt nam khác so với thời điểm sinh

thiết ở các nước khác. Do nhân lực y tế không đủ cũng như điều kiện trang thiết bị y tế còn thiếu thốn có thể làm trì hoãn thời điểm sinh thiết thận.

Bảng 4.3 Phân nhóm viêm thận lupus theo các nghiên cứu

Nghiên cứu	Chen S ¹⁰⁶	Shamar ¹¹	Chúng tôi
Cỡ mẫu	120	30	115
Năm	2013	2015	2020
Nhóm II (%)	0	0	0,9
Nhóm III (%)	0	20	2,6
Nhóm IV (%)	100	53,3	87,8
Nhóm III/IV- V (%)	0	26,7	7,0
Nhóm V (%)	0	0	1,7

4.2.3.2. TTVMHK trong viêm thận lupus:

Sự kết hợp của TTVMHK và viêm thận lupus đã được đề cập trong một số báo cáo. Tỷ lệ TTVMHK kèm với viêm thận lupus thay đổi đáng kể, từ 0,5% đến 24%¹⁰⁷. Năm 2013, Di Song báo cáo tỷ lệ TTVMHK là 24,3% trong nhóm viêm thận lupus⁵⁶. Park dẫn chứng TTVMHK phát triển trên 17,5% bệnh nhân viêm thận lupus nhóm V với tiến triển bệnh vi mạch máu thiếu máu tán huyết, giảm tiểu cầu và suy thận tiến triển không đáp ứng với điều trị corticoid liều cao, liệu pháp điều hòa miễn dịch tích cực (cyclophosphamide, thuốc ức chế calcineuric, azathioprine, rituximab, mycophenolate mofetil), và thay huyết tương¹⁰⁸. Tỷ lệ TTVMHK trong nhóm viêm thận lupus của chúng tôi (37,4%) và của Nguyễn Ngọc Lan Anh¹⁰⁹ cao hơn so với các nghiên cứu khác. Điều này có thể do chẩn đoán của chúng tôi dựa trên các tiêu chuẩn mô bệnh học nghiêm ngặt, mà không chỉ dựa vào đánh giá lâm sàng, điều này có thể làm tăng tỉ lệ chẩn đoán TTVMHK. Trên thực tế, chẩn đoán TTVMHK trong lupus đôi khi rất khó vì hai rối loạn này có chung các đặc điểm lâm sàng, bao gồm thiếu máu, giảm tiểu cầu, ảnh hưởng thần kinh, các tổn thương liên quan đến thận và sốt. Do đó, các tiêu chuẩn mô bệnh học bệnh lý nên được coi là “tiêu chuẩn vàng” để

chẩn đoán TTVMHK ở những bệnh nhân bị lupus⁵⁶. Cũng có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân lupus nặng, có biểu hiện STTTN trên lâm sàng.

Lupus và TTVMHK có thể phát triển đồng thời trong một số ít các trường hợp nhưng trong hầu hết các trường hợp, lupus phát triển trước TTVMHK. Chen MH. nghiên cứu trên 25 TH TTVMHK ở các bệnh nhân viêm thận lupus ở Bắc Đài Loan báo cáo 92% TTVMHK xảy ra sau khi đã có chẩn đoán Lupus trên lâm sàng¹⁰⁷. Tỷ lệ tử vong rất cao ở bệnh nhân lupus có TTVMHK. Một báo cáo loạt ca cho thấy 33,3% bệnh nhân đồng thời biểu hiện lupus và TTVMHK tử vong và tỷ lệ tử vong cao hơn rõ rệt (40,5%) ở những người bị TTVMHK trước đó bị lupus. Một nghiên cứu khác cho kết quả tỷ lệ tử vong của của các bệnh nhân TTVMHK trước đó bị lupus là 43% (13/30), trong khi đó của các bệnh nhân TTVMHK đồng thời bị lupus là 20% (1/5). Ngược lại, Di Song xác định tỷ lệ tử vong cao ở cả bệnh nhân TTVMHK trước đó bị lupus 57,1% (12/21) và bệnh nhân TTVMHK đồng thời bị lupus 75% (6/8)⁵⁶.

Bệnh học của TTVMHK đặc trưng bởi sự tắc các vi mạch do huyết khối giàu tiểu cầu và vỡ hồng cầu. Các nghiên cứu trước đây đã báo cáo hầu hết các hội chứng TTVMHK phát triển sau sự xuất hiện của lupus. Ngoài hoạt tính của bệnh lupus và mức ADAMTS13 thấp⁵⁹, TTVMHK còn có thể gây ra bởi các kháng thể kháng phospholipid, bệnh xơ cứng bì, tăng huyết áp ác tính, nhiễm trùng, và độc tính của chất ức chế calcineurin ở bệnh nhân lupus¹⁰⁷. Nghiên cứu của Di Song trên 21 bệnh nhân TTVMHK trước đó đã chẩn đoán lupus, 28,6% bệnh nhân trước đó đã được chẩn đoán là có HC kháng phospholipid (APS). APS được chẩn đoán nếu đáp ứng các tiêu chí lâm sàng và xét nghiệm sau: huyết khối tĩnh mạch được xác nhận; huyết khối động mạch; huyết khối mạch máu nhỏ; tử vong sản khoa, bao gồm cả thiếu năng bánh nhau hoặc sinh non; và sự hiện diện của kháng thể kháng phospholipid hằng định đo trên hai lần riêng biệt cách nhau 12 tuần. Kháng thể kháng phospholipid có thể vẫn tồn tại ở những bệnh nhân được chẩn đoán trước đó là mắc APS. Kháng thể kháng phospholipid có thể làm hư hủy các tế bào nội mô mạch máu từ đó bắt đầu chuỗi các hoạt động dẫn đến hậu quả TTVMHK; do đó, người ta cho rằng những

kháng thể này có thể liên quan đến sự phát triển của TTVMHK trong nhóm bệnh nhân lupus^{56,105}.

So sánh các đặc điểm mô bệnh học giữa hai nhóm viêm thận lupus có TTVMHK và không có TTVMHK, Di Song và cộng sự thấy rằng: Tỷ lệ viêm thận lupus nhóm IV cao hơn đáng kể trong ở nhóm bệnh nhân có TTVMHK ở thận so với nhóm không có TTVMHK ở thận (83,3% so với 58,0%, $P = 0,006$). Cũng ở nhóm bệnh nhân có TTVMHK thận, các đặc điểm AI ($P < 0,001$), tăng tế bào nội mao mạch ($P < 0,001$), lắng đọng hyalin dưới nội mô ($P = 0,003$), viêm mô kẽ ($P = 0,005$), thâm nhập bạch cầu trong cầu thận ($P = 0,006$), tổng điểm mạn tính CI ($P = 0,033$), teo ống thận ($P = 0,004$) và xơ hóa mô kẽ ($P = 0,018$), cao hơn đáng kể so với nhóm không có TTVMHK thận. Ngoài ra, kết quả cho thấy bệnh nhân có TTVMHK có nhiều tổn thương hoạt động và mạn tính hơn nhóm không có TTVMHK thận⁵⁶. Tất cả các đặc điểm mô bệnh học tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi gồm tỷ lệ các phân nhóm viêm thận lupus; các điểm số hoạt động AI; tăng sinh tế bào nội mao mạch; lắng đọng hyalin dưới nội mô; viêm mô kẽ; thâm nhập bạch cầu ở mao mạch cầu thận; tổn thương liền; teo ống thận và xơ hóa mô kẽ; và điểm số mạn tính CI tương đồng giữa hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK. Sự khác biệt về kết quả này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân lupus dù không có TTVMHK nhưng cũng là những bệnh nhân lupus nặng, có biểu hiện STTTN, khác với nhóm bệnh nhân lupus không có TTVMHK trong nghiên cứu của Di Song.

4.2.3.3. Các tổn thương khác trong viêm thận lupus:

- **Các tổn thương liền và hoại tử:**

Khoảng 30 – 80% BN lupus đỏ bị VCT với một số kiểu hình khác nhau. Theo Tao J. và CS, tổn thương liền có ở 50,7% BN viêm thận lupus tại thời điểm sinh thiết với tỷ lệ VCT liền là 9,7%¹¹⁰. Zhang báo cáo kết quả tương tự với tổn thương liền có ở 51,5% BN viêm thận lupus. Trung vị tỷ lệ % cầu thận liền tế bào hoặc liền sợi tế bào là 21,8% (9,0 ; 37,6%). Các TH có tổn thương liền có biểu hiện lâm sàng nặng hơn: độ lọc cầu thận ước tính thấp hơn (eGFR), protein niệu nhiều hơn, tiểu máu vi thể nghiêm trọng hơn và điểm bệnh lý cao hơn cho cả chỉ số hoạt động (AI) và chỉ số

mãn tính (CI). Ở BN lupus có tổn thương liềm, tỷ lệ sống sót của BN giảm đi có ý nghĩa cùng với sự gia tăng tỷ lệ liềm (liềm <10%, < 20%, và < 50%, $p = 0,008$). BN VCT liềm do lupus có tỷ lệ sống sót 78,9% sau 5 năm và 52,6% sau 10 năm ¹¹¹. Tỷ lệ BN viêm thận lupus có tổn thương liềm trong nhóm NC của chúng tôi cũng khá cao 72,3% (83/115TH) nhưng với liềm hoạt động (gồm liềm tế bào và liềm sợi tế bào) chiếm tỷ lệ thấp hơn là 63,5% (73/115 TH).

VCT liềm trong viêm thận lupus khá thường gặp và theo Yu Feng, chiếm 10,1% tổng số viêm thận lupus có sinh thiết thận và 21,7% viêm thận lupus nhóm IV ¹¹². Trong tài liệu, Sumethkul V và CS cho thấy viêm thận lupus với VCT liềm chiếm 51,6% (32/62) tổng số BN VCT liềm được sinh thiết thận ¹¹³. Tương tự kết quả của chúng tôi với VCT liềm do lupus chiếm 62,5% (15/24) các TH VCT liềm và 13% (15/115) các TH viêm thận lupus. Chen S. và CS đã chứng minh VCT do lupus là nguyên nhân phổ biến nhất của VCT liềm ở BN Trung Quốc, xảy ra ở 33,9% TH VCT liềm và chiếm 54,6% VCT liềm loại II (VCT liềm do phức hợp miễn dịch) ¹⁰⁶.

Theo Chen và CS, tỷ lệ phần trăm cầu thận có tổn thương hoại tử tăng theo mức độ tổn thương liềm, từ 19,8% đối với TH có < 10% tổn thương liềm và lên đến 59,2% các TH có tổn thương liềm trên 50% số cầu thận ⁹⁹. Tỷ lệ cầu thận có tổn thương hoại tử trong NC của chúng tôi khá thấp, chỉ 5,88% các TH viêm thận do lupus, tương tự như kết quả của Yu và CS chỉ 3% các TH VCT liềm do lupus. Điều này có thể do: (1) tổn thương hoại tử trong viêm thận lupus không phải nằm lan tỏa mà khu trú và vì vậy số lượng tổn thương hoại tử sẽ thay đổi qua các lát cắt khảo sát mô bệnh học. Số lượng lát cắt tiêu bản càng nhiều thì tỷ lệ tổn thương hoại tử càng cao. Mẫu sinh thiết có kích thước nhỏ ở BN VCT liềm có thể làm cho tỷ lệ cầu thận có hoại tử dạng fibrin quan sát được có tỷ lệ thấp.

- ***Viêm ống thận mô kẽ:***

Tỷ lệ viêm mô kẽ trong các ca viêm thận lupus của chúng tôi từ mức độ nhẹ, trung bình đến nặng khá cao (82,6%). Yu Feng thấy rằng có điểm số viêm mô kẽ, chỉ số hoạt động, teo ống thận, xơ hóa mô kẽ và chỉ số mạn tính (CI) ở những ca bị VCT liềm cao hơn đáng kể so với người không bị VCT liềm ¹¹².

- **Tổn thương ống thận cấp:**

Trong nhiều thập kỷ, TTOT cấp đồng nghĩa với hoại tử ống thận cấp (HTOTC). Tuy nhiên, hoại tử biểu mô ống thận chỉ là một trong nhiều dạng mô học quan sát được trong tổn thương ống thận cấp trên lâm sàng và có thể phản ánh một căn nguyên cụ thể nào đó hoặc mức độ nghiêm trọng của tổn thương. Những thay đổi mô bệnh học đa dạng và thay đổi theo thời gian và có thể khác nhau tùy theo thời điểm STT và bệnh căn nguyên^{67,68}. TTOT cấp hay hoại tử ống thận cấp thường gây suy thận cấp trên BN viêm thận lupus. Henry báo cáo 4 TH STTTN trên BN viêm thận lupus có tổn thương cầu thận thay đổi nhưng tất cả đều có hoại tử ống thận cấp và đều ra khỏi lọc máu sau đó¹¹⁴. Không có sự khác biệt về mô học của TTOT cấp giữa các mẫu STT tự nhiên với STT ghép hay từ mẫu tử thiết, dựa trên thời điểm sinh thiết hoặc giữa các bệnh nguyên khác nhau⁶⁸.

4.2.4. Đặc điểm mô bệnh học của 38 ca bệnh thận IgA:

4.2.4.1. Phân loại Oxford và bệnh thận IgA:

Phân loại Oxford được xuất bản lần đầu tiên vào năm 2009 nhằm xác định những đặc điểm mô học trên mẫu STT có thể dự đoán diễn tiến xấu hơn ở bệnh nhân bệnh thận IgA. Phân loại này đã và đang được sử dụng rộng rãi và giá trị tiên đoán của nó đã được chứng minh qua nhiều NC^{50,115}. Các đặc điểm của thang điểm MEST score bao gồm: Tăng sinh tế bào gian mạch (M), xơ hóa cầu thận từng phần (S) và xơ hóa mô kẽ hoặc teo ống thận (T) có liên quan đến sự tiến triển thành bệnh thận mạn, trong khi tăng số lượng tế bào nội mao mạch (E) trước tiên có liên quan đến sự suy giảm chức năng ở BN điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch và sau đó là đến tiên lượng thận xấu hơn. Bảng phân loại Oxford cập nhật năm 2017⁴⁹ đã bổ sung đặc điểm tổn thương liềm (C) với liềm tế bào hoặc liềm sợi tế bào như một dấu hiệu dự đoán tiên lượng thận xấu của bệnh (MEST-C score). Sự cập nhật này chủ yếu dựa trên một nghiên cứu đa trung tâm với số lượng lớn bệnh nhân và mở rộng cả nhóm bệnh nhân giảm mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) và bệnh nhân có bệnh thận tiến triển nhanh¹¹⁶.

Chen và CS NC trên 388 ca IgA kết luận bệnh nhân IgA có tổn thương liềm có tỷ lệ tăng sinh tế bào nội mô (E1), xơ hóa cầu thận từng phần (S1) và xơ hóa mô kẽ, teo ống thận (T1/T2) cao hơn. Tỷ lệ tổn thương liềm trong bệnh thận IgA là 18% và chỉ 4 (8,9%) BN có VCT liềm ($\geq 50\%$)¹¹⁷. NC của Peng đánh giá liên quan tổn thương liềm và xơ hóa cầu thận toàn bộ với các đặc điểm mô học khác theo bảng phân loại Oxford nhận thấy tỷ lệ tổn thương liềm cao (C2) và tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ cao liên quan đến giảm độ lọc cầu thận, tăng cao creatinin và đạm niệu cao. Tỷ lệ C2 còn liên quan có ý nghĩa đến tỷ lệ tăng sinh gian mạch (M1) và tăng số lượng tế bào nội mô (E1) và tỷ lệ có tổn thương cầu thận xơ hóa từng phần (S1) cao. Tương tự, tỷ lệ tỷ lệ xơ hóa cầu thận toàn bộ cao (G2) liên quan có ý nghĩa với tỷ lệ cao của tăng sinh gian mạch (M1), xơ hóa mô kẽ và teo ống thận đáng kể (T1/T2) và xơ hóa cầu thận từng phần (S1)⁵³. Trong 38 TH bệnh thận IgA chúng tôi NC, tỷ lệ các TH có tăng sinh tế bào gian mạch (M1), tăng sinh tế bào nội mô (E1), xơ hóa cầu thận từng phần (S1), xơ hóa mô kẽ và teo ống thận từ mức độ trung bình đến nặng (T1/T2) lần lượt là 97,4%, 97,4%, 78,9% và 73,7%, cao hơn nhiều so với của các tác giả khác. Tỷ lệ các TH có tổn thương liềm của chúng tôi cũng cao hơn so với hầu hết các tác giả, chỉ đứng sau của Huang và CS báo cáo trong NC trên 275 TH bệnh thận IgA tại Trung Quốc năm 2015¹¹⁵. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể do số lượng bệnh nhân của chúng tôi thấp hơn nhiều so với của các tác giả. Ngoài ra, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân IgA nhưng có biểu hiện lâm sàng nặng, tương ứng với mức độ tổn thương mô học nặng. Trong khi đối tượng nghiên cứu của các tác giả là tất cả các BN bệnh thận được sinh thiết và có kết quả bệnh thận IgA (Bảng 4.4).

4.2.4.2. Bệnh thận IgA và tổn thương liềm hoạt động:

Bệnh thận IgA tiến triển nhanh và VCT liềm do bệnh thận IgA hiếm gặp. Bệnh thận IgA và STTTN cho đến nay chỉ thấy báo cáo ở dạng ca lâm sàng như TH VCT liềm IgA trên BN bệnh Crohn của Choi¹¹⁸ hay TH VCT liềm IgA kèm theo viêm thận lupus của Patel¹¹⁹ hoặc trường hợp bệnh IgA kèm theo STTTN ở một bệnh nhân lớn tuổi của Heras¹³ hay một nghiên cứu về VCT liềm ở trên 50 bệnh nhân bệnh thận IgA của Hogg²⁸. Một nghiên cứu khác với quy mô lớn bệnh nhân tại Hàn Quốc cũng

đã khẳng định tầm quan trọng của tổn thương niêm trong bệnh thận IgA và xác định các giá trị ngưỡng của tổn thương niêm ¹²⁰. Nhìn chung, tỷ lệ có tổn thương niêm trong bệnh thận IgA theo các tác giả khảo sát trong khoảng 20% -21,4%.^{28,120}.

Bảng 4.4 Kết quả đặc điểm mô học theo Oxford so với một số tác giả

Đặc điểm	Chen và Cs. ¹²¹	Huang và Cs. ¹¹⁵	Neves và Cs. ¹²²	Peng W. và Cs. ⁵³	Chúng tôi
Bệnh thận IgA (N)	388	275(*)	118	1328	38
Lâm sàng	Mọi bệnh nhân bệnh thận IgA không suy thận				STTTN
Quốc gia	Italia	China	Brazil	China	Việt Nam
Thời gian	2003 - 2013	2004 - 2015	2000-2018	2008 -2015	2015 - 2020
M1 n (%)	141 (36,3)	41 (14,9)	94 (79,6)	1043 (78,5)	37 (97,4)
E1 n (%)	62 (16)	82 (29,8)	42 (35,6)	64 (4,8)	37 (97,4)
S1 n (%)	47 (12,1)	149 (54,2)	83 (70,3)	675 (50,8)	30 (78,9)
T1/T2 n (%)	56 (14,4)	8 (2,9)	45 (38,3)	328 (24,7)	28 (73,7)
C1/C2 n (%)	45 (11,6)	176 (64)	34 (28,8)	335 (25,2)	12 (31,6)

Ghi chú: (): Các BN bệnh thận IgA kèm viêm mạch máu (Bệnh Henoch Scholein)*

Kết quả của nghiên cứu đoàn hệ từ một số lượng lớn trên 3000 bệnh nhân ở Hàn Quốc cũng đã khẳng định sự nghiêm trọng của tổn thương niêm trong bệnh thận IgA và cho thấy tỷ lệ các trường hợp có tổn thương niêm hoạt động trên mẫu thận ở bệnh thận IgA là 21,4%. Các mức độ teo ống thận và xơ hóa mô kẽ nghiêm trọng hơn ở bệnh nhân có điểm C cao hơn tức có nhiều tổn thương niêm hoạt động hơn. Từ nghiên cứu (NC) này Park và CS cũng chứng minh rằng tổn thương niêm dưới 10% số cầu thận trên mẫu thận liên quan đáng kể đến tiên lượng thận xấu. Điều này đã khuyến cáo các bác sĩ lâm sàng chú ý đến khả năng suy giảm chức năng thận ở BN bệnh thận IgA ngay cả khi chỉ có một tổn thương niêm tế bào hoặc niêm sợi tế bào trong mẫu STT ¹²⁰. Phân tích hồi cứu một nhóm 12 BN IgA ở Bệnh viện Đại học ở Atlanta Hoa Kỳ, Tumlin có kết luận rằng sự hiện diện của tổn thương niêm hoặc tăng sinh nội mạch từ 10% trở lên có liên quan đến kết quả lâm sàng kém và giảm nhanh đến bệnh thận giai đoạn cuối với tỷ lệ đến 40% trong vòng 3 năm ¹²³. Nhiều tác giả cũng đã chứng minh các ngưỡng tỷ lệ tổn thương niêm dự đoán được kết quả bất lợi của BN

IgAN trong các NC trước đây là 10%, 25% và 30% ¹²⁴. Abe và CS [24] đã báo cáo có sự tăng nguy cơ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối cùng với sự tăng tỷ lệ tổn thương liềm trên mẫu sinh thiết ban đầu; tỷ lệ sống sót sau 10 năm của bệnh nhân IgAN có tỷ lệ liềm 25% đến 50% là 80% và giảm xuống chỉ còn 20% đối với ca có 50% tổn thương liềm. Theo Zhang ¹²⁴, mỗi lần tăng 5% tỷ lệ tổn thương liềm mang lại nguy cơ độc lập đến tiên lượng kém. Tỷ lệ số ca có tổn thương liềm hoạt động trong 38 trường hợp bệnh thận IgA của NC này là 31,6% (12/38), trong đó 7,9% TH có liềm < 25% số cầu thận trên mẫu thận và 23,7% TH có liềm > 25% số cầu thận trên mẫu thận. Bảng so sánh (bảng 4.5) cho thấy tỷ lệ các ca có tổn thương liềm và tỷ lệ các ca có trên 25% liềm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hết so với nhiều tác giả. Điều này có thể một lần nữa được giải thích do các ca bệnh thận IgA trong nghiên cứu của chúng tôi có bệnh cảnh lâm sàng nặng hơn các trường hợp IgA trong nghiên cứu của các tác giả trên. Một nghiên cứu của trên 15 TH bệnh thận IgA có bệnh cảnh lâm sàng nặng khác là kèm theo tổn thương thận cấp cho thấy tỷ lệ các TH có tổn thương liềm cũng cao đến 40% ¹²⁵.

Bảng 4.5 Tỷ lệ tổn thương liềm của bệnh thận IgA

	Zhang W. và Cs. ¹²⁴	Park và Cs. ¹²⁰	Bitencourt-Dias ¹²⁶	Chen và Cs ¹²¹	Chúng tôi
Bệnh thận IgA (N)	2318	3380	144	388	38
Thời gian	2000 - 2011	NA	1980 - 2001	2003 -2013	2015 - 2020
Quốc gia	Trung Quốc	Hàn Quốc	Brazil	Đài Loan	Việt Nam
TH có liềm N (%)	721 (31,1)	724 (21,4)	26 (18)	45 (11,6)	16 (42,1)
Liềm > 25% N (%)	43 (1,85) *	60 (1,8)	NA	NA	9 (23,7)

Ghi chú: () Số TH có trên 25% liềm trên mẫu thận trong số 538 TH có liềm được theo dõi.*

Tổn thương liềm có liên quan chặt chẽ với tổn thương tăng sinh nội mô mao mạch trong phân loại Oxford của bệnh thận IgA. Lee tìm thấy tỷ lệ các ca tổn thương liềm cao hơn ở những ca có tổn thương tăng số lượng tế bào nội mô với $p < 0,001$ khi NC trên 245 ca bệnh thận IgA từ năm 2011 đến 2018 ở Bệnh viện Cheonan Hàn Quốc ¹²⁷. Một NC khác từ Trung Quốc báo cáo rằng tổn thương liềm phổ biến hơn ở những

ca bệnh thận IgA có tăng sinh tế bào nội mô (điểm E1 theo Oxford). Họ cũng báo cáo mối liên hệ đáng kể giữa điểm E và C trong phân loại Oxford⁵³. NC đoàn hệ của Lee¹²⁷ cũng cho thấy BN có tăng sinh tế bào nội mô (E1) có nhiều protein niệu hơn những người không tăng sinh (E0) bất kể có tổn thương liềm hay không (điểm C). Lee cũng đã giải thích cơ chế hình thành các tổn thương liềm do tổn thương nghiêm trọng ở thành mao mạch cầu thận làm hoại tử và phá vỡ các thành mao mạch dẫn đến rò rỉ các yếu tố gây viêm trong huyết tương vào khoang Bowman và sự tăng tế bào nội mô mao mạch có thể trước khi hình thành tổn thương liềm¹²⁷. Tỷ lệ tổn thương tăng sinh tế bào nội mô trong nhóm bệnh thận IgA có liềm hoạt động của chúng tôi là 100%, khác biệt có ý nghĩa so với nhóm bệnh thận IgA không có liềm hoạt động (69,2%) với $p = 0,03$. Tổn thương liềm hầu như luôn đi kèm tổn thương hoại tử mao mạch cầu thận và hoại tử là tổn thương khởi đầu của tổn thương liềm. Tổn thương hoại tử không phổ biến ở bệnh thận IgA nguyên phát, nhưng thường thấy ở BN ban xuất huyết Henoch-Schonlein. Các tổn thương hoạt động về mặt mô học vẫn chưa được đánh giá một cách kỹ lưỡng, đặc biệt là hoại tử mao mạch cầu thận. Hoại tử cầu thận không được đề cập đến trong bảng phân loại bệnh IgA, mặc dù người ta đã thấy rõ tổn thương liềm và hoại tử trong hầu hết các loại VCT tăng sinh nặng do phức hợp miễn dịch. Trong bệnh thận IgA, tổn thương liềm phản ánh một thay đổi cấp tính đặc biệt liên quan ở mạch máu đi kèm với hoại tử mao mạch cầu thận có kèm theo hoặc không tổn thương tăng sinh đáng kể khoảng gian mạch¹²⁸. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ TH có tổn thương hoại tử là 11/38 TH (29%). Chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ có tổn thương hoại tử cầu thận ở các TH có tổn thương liềm hoạt động (66,7%) cao hơn có ý nghĩa ($p=0,001$) so với của nhóm không có tổn thương liềm hoạt động (12%).

Lắng đọng các phức hợp miễn dịch ở vùng gian mạch dẫn đến tăng sinh các tế bào gian mạch, do đó ảnh hưởng đến các tế bào khác trong cầu thận gồm tế bào chân giả và các tế bào biểu mô ống thận. Tổn thương tế bào chân giả dẫn đến sự tách rời; phì đại và mất chân của các tế bào này. Các NC trước đây đã chỉ ra rằng bệnh gây ra bởi sự mất tế bào chân giả tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh trong IgAN dẫn đến xơ hóa từng phần và tiến triển bệnh¹²⁷. Kết quả của chúng tôi không cho

thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ cầu thận xơ hóa từng phần cũng như tỷ lệ cầu thận xơ hóa toàn bộ giữa hai nhóm bệnh thận IgA có và không có tổn thương liên hoạt động. Tỷ lệ các TH có xơ hóa mô kẽ và teo ống thận của nhóm không có tổn thương liên hoạt động (88%) lại cao hơn có ý nghĩa ($p = 0,036$) so với nhóm có tổn thương liên hoạt động (50%).

4.2.4.3. Bệnh thận IgA và TTVMHK:

Các thay đổi ở mạch máu đã không được đề cập trong phân loại Oxford vì lúc đó người ta không nghĩ chúng liên quan đến kết quả xấu hơn ở bệnh nhân IgAN. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây ⁶¹ đã xem xét vai trò của các thay đổi mạch máu và mối liên hệ của chúng với kết quả của bệnh nhân IgAN. Chúng tôi nhận thấy TTVMHK là một tổn thương thường gặp trong bệnh thận IgA.

Tỷ lệ TTVMHK trong bệnh thận IgA từ 2% đến 53% tùy theo các tác giả ^{61,129}. Sự khác biệt về tần suất TTVMHK được cho là do sự khác biệt giữa các quần thể khác nhau trong các nghiên cứu cũng như việc áp dụng khác nhau các tiêu chuẩn mô bệnh học để chẩn đoán và kỹ thuật chẩn đoán như dùng kính hiển vi quang học, kính hiển vi điện tử và nhuộm hóa mô miễn dịch ¹²². Haas và cộng sự đã tìm thấy 2,2% TTVMHK trên 2290 bệnh nhân bệnh thận IgAN ở dựa trên khảo sát bằng kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử ¹³⁰. El Karoui và cộng sự đã chẩn đoán 68 (53,15%) trên 128 bệnh nhân bệnh thận IgA dựa vào kính hiển vi quang học và nhuộm hóa mô miễn dịch với CD61. Chỉ 8 trong số 68 bệnh nhân có thay đổi mô học TMA trên sinh thiết thận có bằng chứng xét nghiệm của TTVMHK trên lâm sàng ⁶¹. Cai và cộng sự ¹³¹ đã nghiên cứu 944 bệnh nhân mắc bệnh IgAN từ một trung tâm duy nhất ở Trung Quốc và phát hiện 194 bệnh nhân (20,6%) có bằng chứng mô học của TTVMHK dựa trên kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử. Nghiên cứu của Neves đã tìm thấy bằng chứng mô học của TTVMHK ở 17,8% trong số 118 bệnh nhân bệnh thận IgA. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chẩn đoán TTVMHK dựa vào các đặc điểm mô bệnh học trên kính hiển vi quang học đặc trưng. Tỷ lệ TTVMHK trong 38 TH bệnh thận IgA của chúng tôi là 42,1%, khá cao và chỉ đứng sau của Karoui. Sự khác biệt về tỷ lệ này có thể giải thích dựa trên sự khác nhau về đối tượng

ngiên cứu. Ở các tác giả khác, đối tượng là tất cả các bệnh nhân bệnh thận IgA. Trong khi các bệnh nhân bệnh thận IgA trong nghiên cứu của chúng tôi là các bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng nặng, STTTN, dẫn đến tổn thương mô học nặng hơn, tỷ lệ có TTVMHK cao hơn. Có thể do việc áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán về mô học kèm dựa vào kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch với CD61 đã làm tỷ lệ chẩn đoán TTVMHK của Karoui tăng cao. Kết quả so sánh tỷ lệ TTVMHK với các tác giả tóm tắt trong bảng 4.6.

Bảng 4.6 Tỷ lệ TTVMHK và bệnh thận IgA qua các nghiên cứu

	Bệnh thận IgA (N)	Phương pháp	TTVMHK n(%)	Quốc gia	Thời gian
Oruc M. và Cs. ¹²⁵	15	LM	3 (20)	Turkey	2012 - 2015
Neves và Cs. ¹²²	118	LM	21 (17,8)	Brazil	2000-2018
Karoui và Cs. ⁶¹	128	LM, IHC	68 (53,1)	Pháp	2002 - 2008
Chang và Cs. ¹³²	435	LM, EM	10 (2,3)	Trung Quốc	1998 -2004
Cai và Cs. ¹³¹	944	LM, EM	194 (20,6)	Trung Quốc	-
Chua và Cs. ⁸¹	128	LM, IHC	26(20)	Hà Lan	2003 - 2013
Narsi và Cs. ¹³³	102	LM	2(2)	Iran	-
Hass và Mirocha ¹³⁰	2290	LM, EM	49 (2,2)	Mỹ	2010 -2017
Chúng tôi	38	LM, IF	16 (42,1)	Việt Nam	2015 - 2020

Tương tự trong viêm thận lupus, đặc điểm mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán TTVMHK trong bệnh thận IgA. Chỉ 8 trong số 68 bệnh nhân TTVMHK trong nghiên cứu của Karoui có thay đổi mô học TTVMHK trên sinh thiết thận có bằng chứng xét nghiệm của TTVMHK trên lâm sàng ⁶¹. Chỉ 2 trong số 49 bệnh nhân TTVMHK trong nghiên cứu của Hass ¹³⁰ có các thay đổi toàn thân của TTVMHK (thiếu máu tán huyết và giảm tiểu cầu). Trong 38 ca bệnh thận IgA của nghiên cứu này, chúng tôi có 9 ca chẩn đoán theo dõi TTVMHK trên lâm sàng chiếm tỷ lệ 20.4%.

Nghiên cứu đánh giá tiên lượng của bệnh nhân bệnh thận IgA có TTVMHK, Neves nhận thấy những bệnh nhân có IgAN và bằng chứng mô học của TTVMHK có chức năng thận xấu hơn về mặt lâm sàng, tăng huyết áp và tiểu máu nhiều hơn, tỷ lệ lớn hơn của C3 huyết thanh thấp khi sinh thiết thận, và tỷ lệ lớn hơn các TH có tăng số lượng tế bào nội mô mao mạch (E1). Bằng chứng mô học của TTVMHK là một dấu hiệu độc lập khi so sánh với các yếu tố dự báo mô học khác trong Phân loại Oxford dự báo sự tiến triển thường xuyên hơn và nhanh chóng hơn đến bệnh thận mạn so với những người không có TTVMHK ¹²².

Trong 38 TH bệnh thận IgA của nghiên cứu này, chúng tôi còn ghi nhận có sự chênh lệch có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tổn thương mạn tính mức độ trung bình đến nặng của xơ hóa mô kẽ và teo ống thận ở nhóm có TTVMHK (93,8%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có TTVMHK (61,9%) với $p = 0,05$. Tỷ lệ xơ vừa động mạch mức độ trung bình đến nặng giữa ở nhóm có TTVMHK (25%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có TTVMHK (0%) với $p = 0,028$ (Phép kiểm Fisher's exact hai bên).

➤ **Vị trí TTVMHK và giai đoạn:**

Kauroi báo cáo 128 TH bệnh thận IgA kèm TTTVMHK hầu như chỉ thấy TTVMHK ở vị trí động mạch và tiểu động mạch, trong đó 53% TH có tổn thương TTVMHK cấp hoặc tổ chức hóa trong động mạch và / hoặc tiểu động mạch, chỉ có hai trường hợp có huyết khối fibrin cầu thận và không tìm thấy trường hợp nào có tổn thương sung phòng nội mô mao mạch cầu thận; màng đáy đôi; hoặc ly giải khoảng gian mạch ⁶¹. Trong 21 (17,8%) bệnh nhân có bằng chứng mô học TTTVMHK, Neves quan sát thấy các tổn thương cấp tính cũng như tổn thương mạn tính đều chiếm ưu thế ở tiểu động mạch so với ở cầu thận. Các tổn thương cấp tính thường gặp hơn trong tiểu động mạch là tắc nghẽn fibrin trong thành mạch (33,3%) và hoại tử tế bào cơ trơn (23,3%) trong khi lắng đọng hyaline (90,5%) và xơ hóa kèm dày đồng tâm (100%) lớp áo trong của mạch máu là tổn thương mạn tính phổ biến nhất. Thành phần cầu thận thường thấy các tổn thương mạn tính như hình ảnh màng đáy đôi với chèn

gian mạch (38,1% bệnh nhân) hơn là các dấu hiệu cấp tính như phù nề hoặc bong tróc nội mô (14,3%) và tiêu ly giải gian mạch (14,3%)¹²².

Trong nghiên cứu của Hass và Mirocha, tổn thương TTVMHK liên quan đến cầu thận, tiểu động mạch và động mạch theo tỷ lệ phần trăm bằng nhau và chỉ chiếm 10% tổng thể. Tổn thương mô học phổ biến nhất là huyết khối kèm fibrin ở động mạch, hiện diện ở 24 bệnh nhân trên tổng số 49 ca được sinh thiết. Thay đổi ở cầu thận của TTVMHK ở mức độ siêu cấu trúc dưới kính hiển vi điện tử thấy được ở 67% trường hợp¹³⁰.

Trong các ca TTVMHK của Chua báo cáo, 14% ở cầu thận, 81% ở tiểu động mạch và 4% cả cầu thận và tiểu động mạch. TTVMHK hoạt động ở 35% trường hợp và TTVMHK mạn tính trong 65% TH⁸¹.

Trong 16 ca TTVMHK kèm bệnh thận IgA của chúng tôi, chỉ có một ca có tổn thương thuyên tắc ở mao mạch cầu thận, 2 ca có tổn thương ở động mạch, cả 16 trường hợp đều thấy tổn thương thuyên tắc ở tiểu động mạch bao gồm sự dày lên, phù nề kèm thoái hóa nhầy lớp áo trong hoặc xơ hóa nặng lớp áo trong của tiểu động mạch và làm hẹp lòng mạch, kèm theo lắng đọng fibrin. Đa số (62,5%) là TTVMHK mạn tính, còn lại là mạn tính hoạt động (37,5%), không có trường hợp nào TTVMHK cấp. Có thể việc trì hoãn sinh thiết thận hoặc do bệnh nhân đến khám trễ là nguyên nhân hầu hết các tổn thương thấy được trên mẫu thận đều ở giai đoạn muộn với xơ hóa mô kẽ và teo ống thận cũng như xơ hóa mạch máu nặng. Tỷ lệ các ca có xơ hóa mô kẽ và teo ống thận từ mức độ trung bình đến nặng trong nghiên cứu của chúng tôi (73,7%) cao hơn nhiều so với của các tác giả khác.

4.2.5. Đặc điểm một số trường hợp khác:

4.2.5.1. Viêm cầu thận do kháng thể kháng màng đáy:

Hầu hết các trường hợp cho thấy VCT hoại tử và tạo liềm lan tỏa dưới kính hiển vi quang học. Trong một NC trên 105 BN từ phòng thí nghiệm Thận học của Đại học Bắc Carolina, 97,1% các ca viêm thận do kháng màng đáy có tổn thương liềm, và khoảng 85% ca cho thấy tổn thương liềm ảnh hưởng > 50% số cầu thận¹⁰. Ở những

cầu thận không có tổn thương liềm, thường không có bất thường đáng kể trên quang học, không có tăng sinh tế bào gian mạch hoặc tế bào nội mao mạch ¹³⁴.

Trên một NC hồi cứu 176 BN VCT liềm từ năm 1998 – 2008 tại Đại Học Bắc Kinh, so sánh hai nhóm BN VCT do KT kháng màng đáy (80 ca) có biểu hiện ở phổi và VCT do KT kháng màng đáy đơn thuần (96 ca) Cui Zhao đã ghi nhận ở ca HC Goodpasture có sự khác biệt nổi bật có ý nghĩa về giới tính nam tiền sử hút thuốc lá, nồng độ thấp hơn của Hemoglobin máu, so với ở các ca VCT liềm do KT kháng màng đáy đơn thuần. Tỷ lệ ANCA + ở các ca bệnh là 22,2%. Bệnh nhân VCT liềm do KT kháng màng đáy có ANCA + có độ tuổi trung bình cao hơn, thời gian chẩn đoán muộn hơn, tỷ lệ bị ảnh hưởng hệ thống nhiều hơn, tiểu đạm thấp hơn, và tỷ lệ sống sót sau 1 năm thấp hơn so với BN có ANCA -. Không thấy sự khác biệt về tỷ lệ xuất huyết phổi giữa hai nhóm VCT liềm có và không có ANCA ⁴⁸.

Trong hai ca VCT do KT kháng màng đáy của chúng tôi, một ca chỉ có 23% tổn thương liềm trên mẫu thận và ca còn lại có 100% tổn thương liềm. Ngoài ra, cả hai ca đều ghi nhận tổn thương tăng sinh tế bào nội mô mao mạch ở các cầu thận. Một bệnh nhân được làm xét nghiệm ANCA-MPO và ANCA-PR3 đều âm tính. Do tình hình hiện tại, chưa triển khai xét nghiệm tìm kháng thể kháng màng đáy cầu thận tại TP Hồ Chí Minh, nên cả 2 ca bệnh của chúng tôi đều không được làm xét nghiệm này.

4.2.5.2. Bệnh thận do trụ:

Đây là tổn thương thận do bất tác trụ protein tại ống thận gặp ở BN đa u tủy. Khoảng 20% BN đa u tủy phát triển suy thận tiến triển trong quá trình bệnh. Tuy nhiên do hầu hết chẩn đoán đa u tủy dựa vào tủy đồ và điện di miễn dịch huyết thanh, nên hiếm khi BN có chỉ định sinh thiết thận. Hai TH của chúng tôi, được chẩn đoán dựa trên các đặc điểm gồm TTOT cấp và hình ảnh rất gợi ý của trụ cứng hoặc trụ hai màu, có phản ứng tế bào trong lòng các ống thận. Trong NC trên bệnh nhân đa u tủy của Prakash J và CS, Suy thận cấp với thiếu niệu ở 73% bệnh nhân. STT ở 9 bệnh nhân cho thấy 4 ca bệnh thận do trụ, 3 ca amyloidosis, 1 ca VCT tăng sinh và 1 ca bệnh do trụ kèm với viêm thận mô kẽ mạn tính kèm thâm nhiễm tương bào ¹³⁵. Trong

nghiên cứu của Sharma, trong số 6 bệnh nhân đa u tủy, 5 ca bệnh thận do trụ và 1 ca A amyloidosis ¹¹.

4.3. ĐẶC ĐIỂM MIỄN DỊCH HUỖNH QUANG:

Khảo sát các đặc điểm MDHQ luôn được thực hiện ngay sau khi khảo sát các đặc điểm mô bệnh học đối với tất cả các mẫu sinh thiết thận. Phối hợp kết quả huỳnh quang với kết quả mô bệnh học mới có thể giúp phân loại bệnh một cách đầy đủ nhất, đặc biệt là trong tình trạng thiếu kính hiển vi điện tử. Dựa trên các đặc điểm quan sát, chúng tôi phân loại được viêm thận lupus chiếm đa số (115 trường hợp), tiếp theo là bệnh thận IgA (38 trường hợp). Các trường hợp còn lại chiếm tỷ lệ thấp.

4.3.1. MDHQ trong các trường hợp viêm thận lupus:

So sánh kết quả nhuộm MDHQ của chúng tôi với một số tác giả khác (Bảng 4.7), chúng tôi nhận thấy tỷ lệ bắt IgA và C3 của chúng tôi thấp hơn nhiều so với của các tác giả Gomma và Nossent.

Bảng 4.7 Kết quả nhuộm MDHQ của các TH lupus so với một số tác giả

Kháng thể	Chúng tôi	Gomma và Cs ¹³⁶	Nossent và Cs ¹³⁷
N	115	148	69%
IgA (+)	49,6%	82%	84%
IgG (+)	99,1%	98,4%	78%
IgM (+)	89,6%	90,3%	88%
C3 (+)	47%	97,6%	93%
C1q (+)	98%	88%	74%
Fibrin (+)	73,9%	32%	33%
Full - house. 6KT	24,3%	-	-
Full - house. 3KT	48,6%	-	67%

Sự khác biệt về đặc điểm này trong nghiên cứu của chúng tôi có thể được giải thích như sau: Kỹ thuật nhuộm miễn dịch huỳnh quang của chúng tôi thực hiện trên mẫu mô đã ngâm paraffin, đã được báo cáo là phương pháp cho kết quả nhuộm C3 cũng như IgG ở màng đáy cầu thận yếu hơn đáng kể so với nhuộm miễn dịch huỳnh quang trên mẫu cắt lạnh ¹³⁸ nên rất có thể đây là lý do tỷ lệ nhuộm C3 và IgA của

chúng tôi thấp hơn so với của các tác giả khác đã sử dụng kỹ thuật nhuộm miễn dịch huỳnh quang trên mẫu mô cắt lạnh. Singh nghiên cứu so sánh kết quả khi thực hiện miễn dịch huỳnh quang trên các mẫu STT ngấm paraffin và mẫu cắt lạnh thường quy nhận thấy một số TH không đem lại kết quả như mong đợi mặc dù đã thực hiện bước bộc lộ kháng nguyên trên tiêu bản cắt paraffin một cách tối ưu. Đây là những ca âm tính giả với miễn dịch huỳnh quang vì chúng đã được chứng minh có lắng đọng miễn dịch bằng kính hiển vi điện tử. Đặc điểm này là hạn chế của phương pháp nhuộm miễn dịch huỳnh quang trên mẫu ngấm paraffin vì kết quả bộc lộ kháng nguyên phụ thuộc vào thời gian cố định mẫu thử trong formalin ¹³⁶.

Ngược lại tỷ lệ bất fibrin của chúng tôi (73,9%) khá cao so với hai tác giả Gomma và Nossent, có thể do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân nặng, có nhiều tổn thương hoại tử dạng fibrin hơn so với các bệnh nhân bị viêm thận lupus nói chung tương ứng với tỷ lệ hoại tử dạng fibrin trên mô học của chúng tôi cũng khá cao (60,9%).

Một đặc điểm điển hình của viêm thận lupus là kiểu nhuộm toàn bộ “full - house” trên miễn dịch huỳnh quang, nghĩa là nhuộm dương tính đồng thời cho IgA, IgG, IgM, và hai thành phần của hệ thống bổ thể C3 và C1q trong mô thận. Cầu thận luôn là vị trí lắng đọng, đôi khi lắng đọng xảy ra ở ống thận và mạch máu. Các đặc điểm mô bệnh học dưới kính hiển vi quang học có thể thay đổi rất khác nhau ¹³⁹. Theo Nossent, “full - house” khi có 3 kháng thể dương tính (IgA, IgG và IgM) và tác giả ghi nhận 67% viêm thận lupus có “full - house”. Nếu sử dụng cùng tiêu chuẩn 3 kháng thể dương tính như Nossent, tỷ lệ nhuộm “full - house” của chúng tôi là 48,6%, cao hơn nếu dùng tiêu chuẩn 6 kháng thể dương tính (24,3%) ¹³⁷. Ở một ca bệnh có các dấu hiệu và triệu chứng lupus đỏ hệ thống ngoài thận và STT có các đặc điểm mô học xác định viêm thận, đồng thời kết quả nhuộm miễn dịch huỳnh quang có đặc điểm “full - house” có thể giúp chẩn đoán xác định viêm thận lupus. Trên thực tế bệnh nhân viêm thận lupus có các tổn thương mô bệnh học thay đổi rất khác nhau, việc chẩn đoán viêm thận lupus dựa vào đặc tính “full - house” đôi khi gặp khó khăn ở những trường hợp không có tự kháng thể và không đủ các triệu chứng hoặc dấu hiệu lâm

sàng để chẩn đoán lupus đỏ. Theo SLICC 2012, tổn thương mô bệnh học của thận tương ứng với viêm thận lupus kèm sự hiện diện kháng thể ANA hoặc anti dsDNA đủ để xác định viêm thận lupus⁴³. Không chỉ viêm thận lupus, đặc điểm “full - house” cũng được mô tả trong các bệnh khác như bệnh cầu thận liên quan tới nhiễm trùng (vi rút viêm gan C hoặc HIV), bệnh do kháng thể lạnh, ban xuất huyết Henoch-Schönlein, và ở các dạng vô căn. Ojemakinde và Cs. đã tìm thấy tỷ lệ bất “full - house” miễn dịch huỳnh quang ở 20% BN bệnh kháng thể lạnh cryoglobulinemia. Một số nghiên cứu gần đây, các tác giả đã phân loại những ca bệnh có kiểu nhuộm “full - house” MDHQ mà không có bất kỳ bệnh lý liên quan là “bệnh thận full - house” không lupus. Wen và CS nghiên cứu trên 24 BN người lớn có “bệnh thận full - house” không lupus nhận thấy 2 (8,3%) BN phát triển bệnh lupus trong 24 tháng theo dõi. Trong 22 BN còn lại, có 9 TH bệnh cầu thận màng (41%); 1 TH bệnh cầu thận màng liên quan đến virus viêm gan B (4,5%); 4 TH bệnh thận IgA (18,2%); 3 TH VCT tăng sinh màng (13,6); 3 TH VCT hậu nhiễm trùng (13,6%); 1 TH bệnh cầu thận C1q (4,5%); và 1 TH bệnh cầu thận chưa được phân loại (4,5%)¹⁴⁰. Trong một NC gần đây, Rijnink và Cs. cũng đã mô tả 32 TH “bệnh thận full - house” không lupus gồm 12 TH “bệnh thận full -house” không lupus thứ phát và 20 TH “bệnh thận full - house” không lupus vô căn¹⁴¹.

Dias CB và Cs. nghiên cứu trên 367 mẫu STT có đặc tính “full - house” đã báo cáo tỷ lệ bệnh thận “full - house” không lupus là 5,5% với các tổn thương mô bệnh học như sau: VCT tăng sinh màng (45%); bệnh cầu thận màng (30%); VCT tăng sinh gian mạch (10%); VCT lan tỏa (5%); viêm mạch máu do KT lạnh (5%); và VCT liềm (5%)¹³⁹.

Trong 33 trường hợp có đặc điểm MDHQ “full - house” của chúng tôi, viêm thận lupus chiếm 84,8%. Còn lại 5 ca “full - house” không lupus (15,2%) gồm 2 ca bệnh thận IgA, 1 ca VCT do KT kháng màng đáy, 2 ca VCT tăng sinh lan tỏa trong đó có 1 VCT liềm. Cả 5 trường hợp này đều không có chẩn đoán viêm thận lupus trên lâm sàng. Ca VCT do KT kháng màng đáy có hội chứng Good Pasture trên lâm sàng, mặc dù MDHQ “full - house” nhưng có những đặc trưng của bệnh do KT kháng màng

đáy cầu thận, đó là nhuộm dạng đường với các kháng thể ở các quai mao mạch. Ngoài ra TH này còn kèm theo lắng đọng IgA ở gian mạch phù hợp với bệnh thận IgA kèm theo. Đến nay chỉ có một số ít các báo cáo VCT do KT kháng màng đáy đi kèm với bệnh thận IgA và VCT do PHMD khác như bệnh ban xuất huyết Henoch – Schönlein và VCT màng ¹⁴². Hai TH bệnh thận IgA và 2 TH VCT tăng sinh lan tỏa đều có biểu hiện lâm sàng STTTN và hoặc không hội chứng thận hư. Tóm tắt kết quả so sánh các ca nhuộm MDHQ toàn bộ “full - house” không lupus của chúng tôi và một số tác giả được trình bày trong bảng 4.8.

Bảng 4.8 Tỷ lệ nhuộm toàn bộ MDHQ “full - house” qua các nghiên cứu

	Dias và Cs. 139	Rijnink và Cs. 141	Wen và Cs. ¹⁴⁰	Chúng tôi
Nhuộm toàn bộ MDHQ (N)	367	149	-	33
Viêm thận lupus (N)	347	117	-	28
Không lupus (N)	20	32	22	5
Bệnh thận IgA (%)	0	12,5%	18,2%	40%
VCT TS/MPGN/PIGN (%)	50%	15,6%	27,3%	40%
VCT màng (%)	30%	25%	45,5%	0
VCT KT kháng MĐ (%)	0	0	0	20%
VCT ANCA (%)	0	6,25%	0	0
Khác (%)	20% ^(a)	40,65% ^(b)	9% ^(c)	0

Ghi chú: Tỷ lệ % tính trên tổng số ca không lupus. (a) 20% gồm 10% VCT tăng sinh gian mạch; 5% VCT do KT lạnh; 5% VCT liềm. (b) 13 TH gồm 1 FSGS; 1 VCT tăng sinh gian mạch; 5 VCT tăng sinh khu trú; 2 VCT liềm và 4 TH không phân loại. (c) 2 TH gồm 1 bệnh cầu thận C1q và 1 TH không phân loại. MPGN VCT tăng sinh màng, PIGN Viêm CT hậu nhiễm.

Tổn thương ống thận và mô kẽ trong viêm thận lupus còn thể hiện qua lắng đọng PHMD ở ống thận và mô kẽ. Park tìm thấy lắng đọng PHMD ở ống thận và mô kẽ ở bệnh nhân viêm thận lupus với tỷ lệ 33% trên nhuộm MDHQ và 23% trên kính hiển vi điện tử, nhưng không thấy có mối liên hệ giữa tần suất lắng đọng này với tần suất cũng như độ nặng của viêm mô kẽ thận. Điều này gợi ý viêm mô kẽ thận không nhất thiết phải có lắng đọng PHMD trong mô kẽ hay ống thận và do cơ chế bệnh học khác

liên quan ¹⁴³. Tỷ lệ lắng đọng PHMD ở màng đáy ống thận của chúng tôi là 43,5% (thể hiện qua lắng đọng IgG và hoặc C1q ở màng đáy ống thận), chỉ chiếm gần phân nửa tỷ lệ số TH có viêm mô kẽ mức độ nhẹ đến nặng.

Khi so sánh các đặc điểm MDHQ giữa hai nhóm viêm thận lupus có TTVMHK và không có TTVMHK, Di Song cho biết các trường hợp viêm thận lupus có TTVMHK có nhiều tổn thương hoạt động hơn và nhiều lắng đọng hyaline dưới nội mô hơn các ca viêm thận lupus không có TTVMHK. Chúng tôi nhận thấy tỷ lệ nhuộm nhuộm MDHQ ở mao mạch cầu thận với IgA; IgG; IgM; C3; C1q tương đồng giữa hai nhóm viêm thận lupus có và không có TTVMHK. Sự khác biệt về kết quả này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân lupus dù không có TTVMHK nhưng cũng là những bệnh nhân lupus nặng, có biểu hiện STTTN, khác với nhóm bệnh nhân lupus không có TTVMHK trong nghiên cứu của Di Song. Tuy nhiên cũng khi so sánh kết quả nhuộm MDHQ giữa hai nhóm, chúng tôi tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của tỷ lệ nhuộm huỳnh quang với fibrin ở mao mạch cầu thận, nhuộm IgM; fibrin; C1q ở lòng các tiểu động mạch và tỷ lệ nhuộm C1q ở thành mạch máu (tiểu động mạch).

4.3.2. MDHQ trong các trường hợp bệnh thận IgA:

MDHQ dương tính nổi bật với IgA vùng gian mạch là đặc trưng trong mọi trường hợp bệnh thận IgA. Chẩn đoán bệnh thận IgA chỉ có thể dựa vào đặc điểm này chứng minh được trên nhuộm MDHQ hoặc hóa mô miễn dịch hoặc dùng kỹ thuật với kính hiển vi điện tử. Trong các ca bệnh thận IgA Neves nghiên cứu, không có bệnh nhân nào bị TTVMHK có lắng đọng IgG hoặc C1q, trong khi 10,3% bệnh nhân không có TTVMHK có lắng đọng IgG và 7,3% C1q. Ngoài xu hướng ảnh hưởng của các globulin miễn dịch và các yếu tố bổ thể xảy ra ở gian mạch, bệnh nhân IgA cũng sản xuất kháng thể chống lại tế bào nội mô, do đó gây ra tổn thương nội mô làm ly giải nội mô và màng đáy cầu thận, kích hoạt hệ thống miễn dịch (cytokine, tế bào viêm, hệ thống bổ thể) và dòng thác đông máu, tạo ra huyết khối tại chỗ ở cầu thận. Mặt khác, hệ thống bổ thể có thể được kích hoạt thông qua con đường lectin dưới dạng IgA1 được hypoglycosyl hóa, liên kết với các tế bào nội mô. Điều này được chứng

minh bằng sự hiện diện nổi trội C4d trong khi không có lắng đọng C1q ở bệnh nhân IgAN có TTVMHK. Drachenberg và cộng sự¹⁴⁴ cho thấy nhuộm gian mạch ở 13 TH và nhuộm quai mao mạch ở 9 TH trong số 34 bệnh nhân IgAN. Đặc điểm nhuộm ở gian mạch không tương quan với bất kỳ điểm nào của Oxford trong khi nhuộm thành mao mạch tương quan với đặc điểm tăng số lượng tế bào nội mô E1¹²².

Tipu HN nghiên cứu trên 39 TH bệnh thận IgA ghi nhận 72% TH lắng đọng IgA cùng với IgM / IgG và C3, trong khi lắng đọng chỉ IgA đơn thuần chỉ thấy trong 2 TH (5%). Lắng đọng đồng thời IgG / IgM với IgA trong 33 TH (84,6%). Lắng đọng đồng thời C3 với IgA trong 32 TH (82,1%). Các lắng đọng IgA này chủ yếu được tích lũy trong các vùng gian mạch của cầu thận, đôi khi lắng đọng khu trú ở vùng cận gian mạch hoặc lan xuống dưới nội mô. Khả năng IgA kích hoạt bổ thể vẫn là một chủ đề còn gây tranh cãi. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng glycosylated IgA1 trong bệnh thận IgA có khả năng kích hoạt con đường thay thế (không phải con đường cổ điển) dẫn đến tạo thành lắng đọng C3 trong gian mạch cùng với globulin miễn dịch¹⁴⁵. Trong 38 TH chẩn đoán bệnh thận IgA của chúng tôi, chỉ có 13 TH (34%) lâm sàng chẩn đoán bệnh thận IgA. Tỷ lệ nhuộm huỳnh quang với IgM và C1q khá cao lần lượt là 92,1% và 76,3%. Tỷ lệ nhuộm với IgG thấp nhất trong các kháng thể (23,7%). Đặc điểm “full - house” cũng gặp ở bệnh thận IgA nhưng với tỷ lệ thấp (5,3% TH). Tuy nhiên đặc điểm nhuộm huỳnh quang với IgM và C1q trong các TH bệnh thận IgA chúng tôi ghi nhận không đặc hiệu và không liên quan đến lắng đọng PHMD mà chủ yếu là nhuộm huyết tương ở những vùng xơ hóa từng phần tương ứng với có tổn thương xơ hóa từng phần S1 trong phân loại Oxford. Ngoài ra, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa tỷ lệ nhuộm lòng tiểu động mạch ở nhóm có và không có TTVMHK với với IgM ($p=0,001$), Fibrin ($p=0,003$) và C1q ($p= 0,01$).

4.3.3. MDHQ trong các trường hợp khác:

4.3.3.1. Các trường hợp TTVMHK:

Ngoại trừ những trường hợp TTVMHK đi kèm các bệnh lý khác như viêm thận lupus, bệnh thận IgA, viêm cầu thận tăng sinh màng ... miễn dịch huỳnh quang nhuộm không đặc hiệu với các kháng thể IgA, IgG, IgM, C3. Nếu lát cắt nhuộm

Fibrin hiện diện các mạch máu thuyên tắc (thường là giai đoạn sớm), sẽ thấy nhuộm fibrin những vùng bị thuyên tắc ⁶⁰. Trong 69 trường hợp có TTVMHK, chúng tôi chỉ có 1 ca (1,4%) viêm thận lupus nhuộm fibrin trong lòng mao mạch nhưng có tới 29 ca (42%) nhuộm với fibrin ở lòng tiểu động mạch, trong đó 19 ca viêm thận do lupus (27,5%) và 6 ca bệnh thận IgA (8,7%).

4.3.3.2. Hai trường hợp VCT do KT kháng màng đáy:

Hình ảnh MDHQ đặc trưng của VCT do KT kháng màng đáy cầu thận là nhuộm mạnh dạng đường của màng đáy cầu thận với IgG. Nhuộm dạng đường từng phần màng đáy của ống lượn xa xảy ra ở 50% đến 79% trường hợp.

Trong 1 nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và bệnh học ở 20 bệnh nhân VCT do KT kháng thể kháng màng đáy không điển hình, Nasr SH ghi nhận các đặc điểm nhuộm màng đáy dạng đường với các globulin miễn dịch nhưng không có tổn thương liềm lan tỏa. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang bắt màng đáy cầu thận dạng đường với IgG ở 17 TH, IgM ở 2 TH và IgA ở 1 TH ¹³⁴. Tương tự hai TH VCT do KT kháng màng đáy của chúng tôi đều có đặc điểm nhuộm mạnh dạng đường với IgG trên MDHQ.

4.3.3.3. Trường hợp bệnh thận do trụ:

Cả 2 ca bệnh thận do trụ trong nghiên cứu đều có đặc điểm nhuộm đơn dòng với một loại chuỗi nhẹ Kappa hoặc Lambda trên MDHQ, phù hợp với bệnh cảnh đa u tủy mô tả trong các nghiên cứu trước đây ¹³⁵.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Chẩn đoán của chúng tôi chỉ dựa vào khảo sát mô bệnh học bằng kính hiển vi quang học và kính hiển vi huỳnh quang. Chúng tôi không có kính hiển vi điện tử nên có khả năng sẽ bỏ sót như những TH có lắng đọng PHMD quá nhỏ và quá ít hoặc những TH TTVMHK giai đoạn sớm hoặc có tổn thương khu trú mà kỹ thuật quang học và MDHQ không phát hiện được.

Đây là nghiên cứu chỉ tập trung vào các đặc điểm mô bệnh học trên các bệnh nhân được chẩn đoán STTTN. Chúng tôi không khảo sát tương quan giữa đặc điểm mô bệnh học với lâm sàng như mức độ nặng của lâm sàng và diễn tiến của bệnh.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 184 trường hợp STTTN chúng tôi có những kết quả sau:

1. ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC:

- VCT liền chỉ 24 trường hợp, chiếm 13%.
- Chủ yếu là VCT do PHMD chiếm 87,5% với Viêm thận lupus chiếm đa số 115 TH (62,5%), tiếp theo là bệnh thận IgA 38 TH (20,7%).
- Các tổn thương mô bệnh học khác chiếm tỷ lệ thấp:
 - VCT nghèo miễn dịch 3 TH (1,6%),
 - Bệnh thận do trụ 2 TH (1,1 %),
 - VCT do KT kháng màng đáy 2 TH (1,1%),
 - Lắng đọng Amyloid 1 TH (0,5%),
- Thuyên tắc vi mạch huyết khối thường gặp (37,5%):
 - TTVMHK cấp: chủ yếu ở viêm thận lupus, TTVMHK mạn tính chủ yếu ở bệnh thận IgA. Ngoài đặc điểm tổn thương ở các động mạch và tiểu động mạch đặc trưng, đặc điểm hay gặp còn có:
 - Cầu thận thiếu máu cục bộ chiếm tỷ lệ 56,5%.
 - Thuyên tắc lòng mao mạch chiếm tỷ lệ 17,4%.

2. ĐẶC ĐIỂM MIỄN DỊCH HUỖNH QUANG:

- Trong viêm thận lupus:
 - Lắng đọng IgG và C1q 98% - 99%, tỷ lệ nhuộm toàn bộ “full - house” chỉ 24,3%.
 - Nhóm lupus có TTVMHK có khác biệt có ý nghĩa với nhóm không có TTVMHK về:
 - * Fibrinogen dương tính ở mao mạch cầu thận.
 - * IgM, fibrinogen, C1q dương tính ở lòng tiểu động mạch.
 - * C1q dương tính ở thành tiểu động mạch.
- Trong Bệnh thận IgA:
 - 100% có lắng đọng IgA.

▪ Bệnh thận IgA có TTVMHK khác biệt có ý nghĩa với nhóm không có TTVMHK:

* Fibrinogen dương tính ở lòng tiểu động mạch.

* IgM, C1q dương tính ở lòng tiểu động mạch.

- Kết quả miễn dịch huỳnh quang với lắng đọng ít ở các bệnh lý ống thận.

KIẾN NGHỊ

Cần phải thực hiện sinh thiết thận để khảo sát mô bệnh học và nhuộm miễn dịch huỳnh quang cho tất cả các trường hợp có chẩn đoán lâm sàng là suy thận tiến triển nhanh.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

1. Trần Hiệp Đức Thắng, Trần Thị Bích Hương, Nguyễn Sào Trung (2019), “Chẩn đoán thuyên tắc vi mạch huyết khối ở thận bằng mô bệnh học ở bệnh nhân suy thận tiến triển nhanh”, *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản 23(3), tr 300-308.
2. Trần Hiệp Đức Thắng, Trần Thị Bích Hương, Nguyễn Sào Trung (2019), “Đặc điểm mô bệnh học thận của 132 trường hợp suy thận tiến triển nhanh” *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Phụ bản 23 (5), tr 206-215.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical practice*. 2012;120(4):c179-84.
2. Trần Thị Bích Hương, Trần Hiệp Đức Thắng, Nguyễn Ngọc Lan Anh, et al. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học thận của suy thận tiến triển nhanh ở người trưởng thành tại Bệnh viện Chợ Rẫy. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2015;19(Phụ bản 4):474 - 482.
3. Bedford M, Farmer C, Levin A, et al. Acute kidney injury and CKD: chicken or egg? *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Apr 2012;59(4):485-91.
4. Bhowmik D, Sinha S, Gupta A, et al. Clinical approach to rapidly progressive renal failure. *The Journal of the Association of Physicians of India*. Jan 2011;59:38-41.
5. Chu R, Li C, Wang S, et al. Assessment of KDIGO definitions in patients with histopathologic evidence of acute renal disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Jul 2014;9(7):1175-82.
6. Trần Thị Bích Hương, Trần Văn Vũ, Nguyễn Minh Tuấn, et al. Chẩn đoán nguyên nhân của 123 bệnh nhân suy thận tiến triển nhanh tại Bệnh viện Chợ Rẫy. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2018;25(2):55 - 62.
7. Fujii T, Uchino S, Takinami M, et al. Subacute kidney injury in hospitalized patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2014;9(3):457-461.
8. James MT, Levey AS, Tonelli M, et al. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Network Open*. 2019;2(4):e191795-e191795.
9. Jennette JC, Thomas DB. Crescentic glomerulonephritis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16 Suppl 6:80-2.
10. Jennette JC. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney international*. Mar 2003;63(3):1164-77.
11. Manjuri S. Histopathological Pattern in Patients Presenting with Rapidly Progressive Renal Failure: A Single Centre Study. *International Journal of Medical Research Professionals*. 2016;2(2):150-153.
12. Courtney AE, O'Rourke DM, Maxwell AP. Rapidly progressive renal failure associated with successful pharmacotherapy for obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2006;22(2):621-623.
13. Heras M, Saiz A, Pardo J, et al. [Rapidly progressive renal failure as the onset of an IgA nephropathy in an elderly patient]. *Nefrologia*. 2011;31(2):234-6.
14. Kaul A, K. Sharma R, Krishnasamy J, et al. Rapidly progressive renal failure—a rare presentation of granulomatous interstitial nephritis due to tuberculosis—case report and review of literature. *NDT Plus*. 2011;4(6):383-385.
15. Moger V, Kumar SK, Sakhuja V, et al. Rapidly progressive renal failure in type 2 diabetes in the tropical environment: a clinico-pathological study. *Renal failure*. 2005;27(5):595-600.
16. Tsukamoto Y, Hanada N, Nomura Y, et al. Rapidly progressive renal failure associated with angiofollicular lymph node hyperplasia. *American journal of nephrology*. 1991;11(5):430-6.
17. Balwani MR, Bawankule C, Khetan P, et al. An uncommon cause of rapidly progressive renal failure in a lupus patient: Pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation*. Jul-Aug 2018;29(4):989-992.

18. Uezono S, Hara S, Sato Y, et al. Renal biopsy in elderly patients: a clinicopathological analysis. *Renal failure*. 2006;28(7):549-55.
19. Jennette JC, Nikelete V. Anti-Glomerular Basement Membrane Glomerulonephritis and Goodpasture Syndrome. *Heptinstall Pathology of the Kidney*, 7ed. 2015:chap 1195-1251.
20. Nguyễn Ngọc Lan Anh, Trần Thị Bích Hương. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học của bệnh thận cấp ở bệnh nhân viêm thận lupus tại Bệnh viện Chợ Rẫy. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2021;25(2)
21. Nguyễn Ngọc Lan Anh, Trần Thị Bích Hương. Bệnh Thận Cấp, Tiếp Cận Chẩn Đoán và Điều Trị *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2021;25(2):1 - 8.
22. Satoskar A, Nadasdy T. Glomerular Diseases Associated with Crescentic Glomerulonephritis (Rapidly Progressive Glomerulonephritis). In: Nadasdy T, D'Agati VD, Zhou XJ, et al, eds. *Silva's Diagnostic Renal Pathology*. 2 ed. Cambridge University Press; 2017:243-264.
23. Hogg RJ. A clinico-pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney international*. Feb 1985;27(2):450-8.
24. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney international*. Nov 1996;50(5):1753-66.
25. Gupta A, Agrawal V, Kaul A, et al. Etiological Spectrum and Clinical Features in 215 Patients of Crescentic Glomerulonephritis: Is it Different in India? *Indian J Nephrol*. Mar-Apr 2021;31(2):157-162.
26. Lionaki S, Boletis JN. The Prevalence and Management of Pauci-Immune Glomerulonephritis and Vasculitis in Western Countries. *Kidney Dis (Basel)*. 2016;1(4):224-234.
27. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney international*. Feb 2005;67(2):404-19.
28. Hogg RJ. A clinico-pathologic study of crescentic glomerulonephritis in 50 children. *J Kidney international*. 1985;27 (2):450-8.
29. Cai F, Han F, Wang H, et al. The Crescentic Implication of Renal Outcomes in Proliferative Lupus Nephritis. *The Journal of rheumatology*. Apr 2018;45(4):513-520.
30. Anguiano L, Kain R, Anders HJ. The glomerular crescent: triggers, evolution, resolution, and implications for therapy. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. 2020;29(3)
31. Kitching AR, Alikhan MA. CD8+ cells and glomerular crescent formation: outside-in as well as inside-out. *The Journal of clinical investigation*. Aug 1 2018;128(8):3231-3233.
32. Chen A, Lee K, D'Agati VD, et al. Bowman's capsule provides a protective niche for podocytes from cytotoxic CD8+ T cells. *The Journal of clinical investigation*. Aug 1 2018;128(8):3413-3424.
33. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis & Rheumatism*. 2013/01/01 2013;65(1):1-11.
34. Jennette JC, Thomas DB. Pauci-Immune and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Mediated Crescentic Glomerulonephritis and Vasculitis. *Heptinstall Pathology of the Kidney*. 7 ed. 2015:1254 -1312:chap 17.
35. Smith ML. Pathology of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Pulmonary and Renal Disease. *Archives of pathology & laboratory medicine*. Feb 2017;141(2):223-231.

36. Shehan SV. *ANCA-related Glomerulonephritis* vol 3. Diagnostic pathology, Kidney Diseases 2016.
37. Wilde B, van Paassen P, Witzke O, et al. New pathophysiological insights and treatment of ANCA-associated vasculitis. *Kidney international*. 2011/03/02/ 2011;79(6):599-612.
38. Fogo AB, Lusco MA, Najafian B, et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Pauci-immune Necrotizing Crescentic Glomerulonephritis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Nov 2016;68(5):e31-e32.
39. Jennette JC, Thomas DB. *Pauci-Immune and Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Mediated Crescentic Glomerulonephritis and Vasculitis*. 7 ed. Heptinstall Pathology of the Kidney 2015.
40. Chang A. Anti-GBM glomerulonephritis, section 2, Glomerular Disease. In: Colvin R.B, ed. *Diagnostic pathology, Kidney Diseases*. 2 ed. Elsevier; 2015:180 -187.
41. Harris AA, Falk RJ, Jennette JC. Crescentic glomerulonephritis with a paucity of glomerular immunoglobulin localization. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jul 1998;32(1):179-84.
42. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. Nov 1982;25(11):1271-7.
43. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus.
44. Weening JJ, Van der Woude FJ, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Feb 2004;15(2):241-50.
45. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. May 8 2017;12(5):825-835.
46. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney international*. Apr 2018;93(4):789-796.
47. El Karoui K, Hill GS, Karras A, et al. Focal segmental glomerulosclerosis plays a major role in the progression of IgA nephropathy. II. Light microscopic and clinical studies. *Kidney international*. Mar 2011;79(6):643-6.
48. Cui Z, Zhao J, Jia X, et al. Anti-Glomerular Basement Membrane Disease: Outcomes of Different Therapeutic Regimens in a Large Single-Center Chinese Cohort Study. *Medicine*. 2011;90(5)
49. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney international*. May 2017;91(5):1014-1021.
50. Cattran DC, Coppo R, Cook HT, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification. *Kidney international*. Sep 2009;76(5):534-45.
51. Fogo AB. Approach to renal biopsy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Oct 2003;42(4):826-36.
52. Tan J, Xu Y, Jiang Z, et al. Global Glomerulosclerosis and Segmental Glomerulosclerosis Could Serve as Effective Markers for Prognosis and Treatment of IgA Vasculitis With Nephritis. Original Research. 2020-October-23 2020;7(704).

53. Peng W, Tang Y, Tan L, et al. Crescents and Global Glomerulosclerosis in Chinese IgA Nephropathy Patients: A Five-Year Follow-Up. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2019;44(1):103-112.
54. Bellamy CO, Randhawa PS. Arteriolitis in renal transplant biopsies is associated with poor graft outcome. *Histopathology*. Jun 2000;36(6):488-92.
55. Roufosse C, Simmonds N, Clahsen-van GM, et al. A 2018 Reference Guide to the Banff Classification of Renal Allograft Pathology. *Transplantation*. 2018;102(11)
56. Song D, Wu L, Wang F, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(1):R12-R12.
57. Brocklebank V, Wood KM, Kavanagh D. Thrombotic Microangiopathy and the Kidney. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. Feb 7 2018;13(2):300-317.
58. Bommer M, Wölfle-Guter M, Bohl S, et al. The Differential Diagnosis and Treatment of Thrombotic Microangiopathies. *Deutsches Arzteblatt international*. May 11 2018;115(19):327-334.
59. Keir L, Coward RJ. Advances in our understanding of the pathogenesis of glomerular thrombotic microangiopathy. *Pediatric nephrology (Berlin)*. Apr 2011;26(4):523-33.
60. Lusco MA, Fogo AB, Najafian B, et al. AJKD Atlas of Renal Pathology: Thrombotic Microangiopathy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Dec 2016;68(6):e33-e34.
61. El Karoui K, Hill GS, Karras A, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jan 2012;23(1):137-48.
62. Laszik ZG, Silva FG. Hemolytic Uremic Syndrome, Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, and Other Thrombotic Microangiopathies. *Hepinstall's Pathology of the Kidney*. 6 ed. 2014:702 – 764.
63. Kambham N. Thrombotic microangiopathies. *Diagnostic Pathology, Kidney Diseases*. Elsevier; 2016:chap 518 - 544.
64. Kambham N. Thrombotic microangiopathy *Diagnostic Pathology: Kidney Disease*. 2 ed. Elsevier; 2015:528 - 539.
65. Chang A. Light Chain Cast Nephropathy, Monoclonal Immunoglobulin diseases, Section 2, Glomerular Diseases. In: R.B C, ed. *Diagnostic Pathology, Kidney Disease*. Elsevier; 2015:218 - 223.
66. Cornell LD. Tubulointerstitial Diseases. In: B CR, ed. *Diagnostic Pathology, Kidney Disease*. Elsevier; 2015:594 - 740.
67. Hanif MO, Bali A, Ramphul K. Acute Renal Tubular Necrosis. *StatPearls*. StatPearls Publishing
68. Wen Y, Yang C, Menez SP, et al. A Systematic Review of Clinical Characteristics and Histologic Descriptions of Acute Tubular Injury. *Kidney International Reports*. 2020/11/01/ 2020;5(11):1993-2001.
69. Gupta P, Rana DS. Importance of renal biopsy in patients aged 60 years and older: Experience from a tertiary care hospital. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation, Saudi Arabia*. Jan-Feb 2018;29(1):140-144.
70. Beniwal P, Singh SK, Malhotra V, et al. Gerontolizing Nephrology: Spectrum of Histopathological Findings of Kidney Biopsy in the Elderly. *Indian J Nephrol*. Jul-Aug 2020;30(4):264-269.
71. Kohli HS, Jairam A, Bhat A, et al. Safety of kidney biopsy in elderly: a prospective study. *International urology and nephrology*. 2006;38(3-4):815-20.

72. Bagchi S, Mittal P, Singh G, et al. Pattern of biopsy-proven kidney disease in the elderly in a tertiary care hospital in India: a clinicopathological study. *International urology and nephrology*. Apr 2016;48(4):553-60.
73. Koshy PJ, Parthasarathy R, Mathew M, et al. Interpretation of Kidney Biopsy in Indian Patients Older than 60 Years: A Tertiary Care Experience. *Indian J Nephrol*. 2018;28(3):198-202.
74. Phạm Văn Bùi, Nguyễn Thanh Hiệp. Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của viêm thận do lupus. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2010;14(2):111 - 117.
75. Huỳnh Ngọc Phương Thảo, Nguyễn Thị Thu Thảo. Sinh thiết thận tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2013;7(6):65-73.
76. Trần Hiệp Đức Thắng, Sử NT. Căn nguyên của Hội chứng thận hư. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2011;15(2):131-137.
77. Phan Thanh Nhứt, Trần Thị Bích Hương. Nhân một trường hợp viêm cầu thận hậu nhiễm Staphylococcus aureus kháng Methicycllin trên bệnh nhân viêm thận lupus. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2011;15(4):278-286.
78. Trần Thị Bích Hương, Lê Thanh Toàn. Sinh thiết thận qua da bằng súng tự động dưới hướng dẫn siêu âm cho một số bệnh thận đặc biệt. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2012;16(3):161-169.
79. Kaplan C, Pasternack B, Shah H, et al. Age-related incidence of sclerotic glomeruli in human kidneys. *The American journal of pathology*. Aug 1975;80(2):227-34.
80. Denic A, Ricaurte L, Lopez CL, et al. Glomerular Volume and Glomerulosclerosis at Different Depths within the Human Kidney. *JASN*. 2019;30(8):1471-1480.
81. Chua JS, Zandbergen M, Wolterbeek R, et al. Complement-mediated microangiopathy in IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. Jul 2019;32(8):1147-1157.
82. Agarwal SK, Sethi S, Dinda AK. Basics of kidney biopsy: A nephrologist's perspective. *Indian J Nephrol*. 2013;23(4):243-252.
83. Singh G, Singh L, Ghosh R, et al. Immunofluorescence on paraffin embedded renal biopsies: Experience of a tertiary care center with review of literature. *World J Nephrol*. 2016;5(5):461-470.
84. JF M. *Renal Biopsy Collection and Handling in Australia*. 2011.
85. Wu T, Peng J, Meng T, et al. Clinicopathological features and prognostic analysis of 49 cases with crescentic glomerulonephritis. *Exp Ther Med*. 2019;18(5):3984-3990.
86. Smith SM, Hoy WE, Cobb L. Low incidence of glomerulosclerosis in normal kidneys. *Archives of pathology & laboratory medicine*. Nov 1989;113(11):1253-5.
87. Hodgin JB, Bitzer M, Wickman L, et al. Glomerular Aging and Focal Global Glomerulosclerosis: A Podometric Perspective. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Dec 2015;26(12):3162-78.
88. Kremers WK, Denic A, Lieske JC, et al. Distinguishing age-related from disease-related glomerulosclerosis on kidney biopsy: the Aging Kidney Anatomy study. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2015;30(12):2034-2039.
89. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney international*. 2012;82(3):270-277.
90. Glasscock RJ, Rule AD. Aging and the Kidneys: Anatomy, Physiology and Consequences for Defining Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2016;134(1):25-29.

91. Hauer HA, Bajema IM, Hagen EC, et al. Long-term renal injury in ANCA-associated vasculitis: an analysis of 31 patients with follow-up biopsies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Apr 2002;17(4):587-96.
92. Bellur SS, Lepeyre F, Vorobyeva O, et al. Evidence from the Oxford Classification cohort supports the clinical value of subclassification of focal segmental glomerulosclerosis in IgA nephropathy. *Kidney international*. Jan 2017;91(1):235-243.
93. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Mar 1997;12(3):418-26.
94. Alexander S, Yusuf S, Rajan G, et al. Crescentic glomerulonephritis: what's different in South Asia? A single center observational cohort study. *Wellcome Open Res*. 2020;5:164-164.
95. López-Gómez JM, Rivera F. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. May 2008;3(3):674-81.
96. Rivera F, López-Gómez JM, Pérez-García R. Clinicopathologic correlations of renal pathology in Spain. *Kidney international*. Sep 2004;66(3):898-904.
97. Tang Z, Wu Y, Wang Q, et al. Clinical spectrum of diffuse crescentic glomerulonephritis in Chinese patients. *Chinese medical journal*. Nov 2003;116(11):1737-40.
98. Rampelli SK, Rajesh NG, Srinivas BH, et al. Clinical spectrum and outcomes of crescentic glomerulonephritis: A single center experience. *Indian J Nephrol*. Jul-Aug 2016;26(4):252-6.
99. Chen S, Tang Z, Xiang H, et al. Etiology and Outcome of Crescentic Glomerulonephritis From a Single Center in China: A 10-Year Review. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Mar 2016;67(3):376-83.
100. Sinha A, Puri K, Hari P, et al. Etiology and outcome of crescentic glomerulonephritis. *Indian pediatrics*. Mar 2013;50(3):283-8.
101. Mayer U, Schmitz J, Bräsen JH, et al. Crescentic glomerulonephritis in children. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*. May 2020;35(5):829-842.
102. Gupta R, Singh L, Sharma A, et al. Crescentic glomerulonephritis: a clinical and histomorphological analysis of 46 cases. *Indian journal of pathology & microbiology*. Jul-Sep 2011;54(3):497-500.
103. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, et al. Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2018;13(1):63-72.
104. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;12(4):677.
105. Daugas E, Nochy D, Huong DLT, et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in systemic lupus erythematosus. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Jan 2002;13(1):42-52.
106. Chen S, Tang Z, Zhang Y, et al. Significance of Histological Crescent Formation in Patients with Diffuse Proliferative Lupus Nephritis. *American journal of nephrology*. 2013;38(6):445-452. doi:10.1159/000356184

107. Chen MH, Chen MH, Chen WS, et al. Thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus: a cohort study in North Taiwan. *Rheumatology (Oxford, England)*. Apr 2011;50(4):768-75.
108. Park MH, Caselman N, Ulmer S, et al. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Advances*. 2018;2(16):2090-2094.
109. Nguyễn Ngọc Lan Anh, Trần Thị Bích Hương. Tương quan giữa lâm sàng và mô bệnh học của 42 trường hợp bệnh vi mạch huyết khối trên bệnh nhân viêm thận lupus. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 2022;26(1):51 - 59.
110. Tao J, Wang H, Wang SX, et al. The predictive value of crescents in the disease progression of lupus nephritis based on the 2018 International Society of Nephrology/Renal Pathology Society Revision System: a large cohort study from China. *Renal failure*. 2020;42(1):166-172.
111. Zhang W, Yuan M, Hong L, et al. Clinical outcomes of lupus nephritis patients with different proportions of crescents. *Lupus*. Dec 2016;25(14):1532-1541.
112. Yu F, Tan Y, Liu G, et al. Clinicopathological characteristics and outcomes of patients with crescentic lupus nephritis. *Kidney international*. Aug 2009;76(3):307-17.
113. Sumethkul V, Chalermpanyakorn P, Changsirikulchai S, et al. Lupus nephritis: a challenging cause of rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Lupus*. 2000/07/01 2000;9(6):424-428.
114. Henry R, Williams AV, McFadden NR, et al. Histopathologic evaluation of lupus patients with transient renal failure. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Dec 1986;8(6):417-21.
115. Huang X, Ma L, Ren P. Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Diagnostic Pathology*. 2019/05/10 2019;14(1):40.
116. Haas M, Verhave JC, Liu ZH, et al. A Multicenter Study of the Predictive Value of Crescents in IgA Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. Feb 2017;28(2):691-701.
117. Chen WC, Ko PS, Wang HY, et al. Difference in thrombotic microangiopathy between concurrently and previously diagnosed systemic lupus erythematosus. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2020;83(8)
118. Choi JY, Yu CH, Jung HY, et al. A case of rapidly progressive IgA nephropathy in a patient with exacerbation of Crohn's disease. *BMC Nephrology*. 2012/08/06 2012;13(1):84.
119. Patel AM, Karam LR, Rojas SF, et al. Rapidly Progressive Glomerulonephritis Secondary to IgA Nephropathy in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *Case Reports in Nephrology*. 2019/03/05 2019;2019:8354823.
120. Park S, Baek CH, Park SK, et al. Clinical Significance of Crescent Formation in IgA Nephropathy – a Multicenter Validation Study. *Kidney and Blood Pressure Research*. 2019;44(1):22-32.
121. Chen CH, Wu MJ, Wen MC, et al. Crescents formations are independently associated with higher mortality in biopsy-confirmed immunoglobulin A nephropathy. *PloS one*. 2020;15(7):e0237075.
122. Neves P, Souza RA, Torres FM, et al. Evidences of histologic thrombotic microangiopathy and the impact in renal outcomes of patients with IgA nephropathy. *PloS one*. 2020;15(11):e0233199.

123. Tumlin JA, Lohavichan V, Hennigar R. Crescentic, proliferative IgA nephropathy: clinical and histological response to methylprednisolone and intravenous cyclophosphamide. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2003;18(7):1321-1329.
124. Zhang W, Zhou Q, Hong L, et al. Clinical outcomes of IgA nephropathy patients with different proportions of crescents. *Medicine (Baltimore)*. Mar 2017;96(11):1-6.
125. Oruc M, Durak H, Yalin SF, et al. A Rare Presentation of Immunoglobulin A Nephropathy: Acute Kidney Injury. *Nephron*. 2017;137(1):8-14.
126. Bitencourt-Dias C, Bahiense-Oliveira M, Saldanha LB, et al. Comparative study of IgA nephropathy with and without crescents. *Brazilian journal of medical and biological research* Sep 2004;37(9):1373-7.
127. Lee JH, Jang SH, Cho NJ, et al. Severity of foot process effacement is associated with proteinuria in patients with IgA nephropathy. *Kidney research and clinical practice*. Sep 30 2020;39(3):295-304.
128. Jabur WL. Necrotic crescentic glomerulonephritis and IGA nephropathy: Lee-Haas classification revisited. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation, Saudi Arabia*. Jul 2011;22(4):784-7.
129. Haas M. Histologic subclassification of IgA nephropathy: a clinicopathologic study of 244 cases. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Jun 1997;29(6):829-42.
130. Trimarchi H, Coppo R. Glomerular endothelial activation, C4d deposits and microangiopathy in immunoglobulin A nephropathy. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. Mar 29 2021;36(4):581-586.
131. Cai Q, Shi S, Wang S, et al. Microangiopathic Lesions in IgA Nephropathy: A Cohort Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. Nov 2019;74(5):629-639.
132. Chang A, Kowalewska J, Smith KD, et al. A clinicopathologic study of thrombotic microangiopathy in the setting of IgA nephropathy. *Clinical nephrology*. 2006;66(6):397-404.
133. Nasri H. Thrombotic microangiopathy in IgA nephropathy. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(12):e10234-e10234.
134. Nasr SH, Collins AB, Alexander MP, et al. The clinicopathologic characteristics and outcome of atypical anti-glomerular basement membrane nephritis. *Kidney international*. Apr 2016;89(4):897-908.
135. Prakash J, Niwas SS, Parekh A, et al. Multiple myeloma--presenting as acute kidney injury. *The Journal of the Association of Physicians of India*. Jan 2009;57:23-6.
136. Gomaa W, Bahlas S, Habhab W, et al. Clinicopathological characteristics of lupus nephritis in Western region of Saudi Arabia: An experience from two tertiary medical centres. *Journal of Microscopy and Ultrastructure*. 2014/03/01/ 2014;2(1):12-19.
137. Nossent H, Berden J, Swaak T. Renal immunofluorescence and the prediction of renal outcome in patients with proliferative lupus nephritis. *Lupus*. 2000;9(7):504-10.
138. Messias NC, Walker PD, Larsen CP. Paraffin immunofluorescence in the renal pathology laboratory: more than a salvage technique. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. Jun 2015;28(6):854-60.
139. Dias C, Barbosa L, Testagrossa L, et al. Clinicopathological Study of Non-Lupus Full-House Nephropathy. *Journal of Nephrology & Therapeutics*. 01/01 2018;08.

140. Wen YK, Chen ML. Clinicopathological study of originally non-lupus "full-house" nephropathy. *Renal failure*. 2010;32(9):1025-30.
141. Rijnink EC, Teng YK, Kraaij T, et al. Idiopathic non-lupus full-house nephropathy is associated with poor renal outcome. *Nephrology, dialysis, transplantation. European Renal Association*. Apr 1 2017;32(4):654-662.
142. Xu D, Wu J, Wu J, et al. Novel therapy for anti-glomerular basement membrane disease with IgA nephropathy: A case report. *Exp Ther Med*. May 2016;11(5):1889-1892.
143. Park MH, D'Agati V, Appel GB, et al. Tubulointerstitial disease in lupus nephritis: relationship to immune deposits, interstitial inflammation, glomerular changes, renal function, and prognosis. *Nephron*. 1986;44(4):309-19.
144. Drachenberg CB, Papadimitriou JC, Chandra P, et al. Epidemiology and Pathophysiology of Glomerular C4d Staining in Native Kidney Biopsies. *Kidney international reports*. 2019;4(11):1555-1567.
145. Tipu HN, Ahmed TA, Bashir MM. Clinical, Histopathological and Immunofluorescent Findings of IgA Nephropathy. *Iranian Journal of Immunology*. 2011;8(2):104-110.

PHỤ LỤC 1

BẢNG THU THẬP THÔNG TIN NGHIÊN CỨU “ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ MIỄN DỊCH HUỖNH QUANG CỦA TỖN THƯƠNG THẬN Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN TIẾN TRIỂN NHANH”

Mã số nghiên cứu:

Mã số Giải phẫu bệnh:

Họ và tên Bệnh nhân:

Năm sinh:

Giới tính: Nam / nữ

Ngày sinh thiết thận:

Nơi gửi mẫu thận:

Đặc điểm mô bệnh học:

Số cầu thận:

Số CT XHTB:

% CT XHTB:

Số CT XHTP:

% CT XHTP:

Số CT quan sát được:

% CT quan sát được:

Tổn thương liềm

Tổng số liềm:

% liềm:

Số liềm tế bào:

% liềm tế bào:

Số liềm sợi:

% liềm sợi:

Số liềm sợi tế bào:

% liềm sợi tế bào:

CT thiếu máu

Số CT thiếu máu:

% CT thiếu máu:

CT hoại tử

Số CT hoại tử:

% CT hoại tử:

Tăng sinh gian mạch Tăng sinh nội mô Thuyên tắc lòng mao mạch TTVMHK Cấp Mạn Mạn hoạt động Tổn thương ống thận cấp

Viêm mô kẽ:

Điểm

%

Viêm ống thận:

Điểm

%

Trụ trong ống thận Hồng cầu Heme Hyaline Tế bào

Xơ hóa mô kẽ:

Điểm

%

Teo ống thận:

Điểm

%

Xơ vữa động mạch

Nhẹ Trung bình Nặng

Đặc điểm Miễn dịch huỳnh quang:

Kháng thể	Cường độ	Dạng	Vị trí				
			Gian mạch	Quai mao mạch	Lòng mao mạch	Lòng tiểu ĐM	Màng đáy OT
IgA							
IgG							
IgM							
Fibrinogen							
C3							
C1q							
Kappa							
Lambda							

Điểm hoạt động và mạn tính cho các TH Viêm thận lupus nhóm III -IV:

Các chỉ số hoạt động theo NIH (0-24)	Điểm	Các chỉ số hoạt động sửa đổi 2018 (0-24)	Điểm
Tăng sinh tế bào nội mô		Tăng số lượng tế bào nội mô mao mạch cầu thận	
Thấm nhập bạch cầu		Bạch cầu đa nhân trung tính +/- vỡ nhân tế bào	
Lắng đọng hyaline dưới nội mô		Tổn thương “wire loop” hoặc thuyên tắc hyaline	
Hoại tử dạng fibrin / vỡ nhân tế bào		Hoại tử dạng fibrin	
Liềm tế bào		Liềm tế bào +/- Liềm sợi tế bào	
Viêm mô kẽ		Thấm nhập bạch cầu trong mô kẽ	
Các chỉ số mạn tính theo NIH (0-24)	Điểm	Các chỉ số mạn tính sửa đổi 2018 (0-24)	Điểm
Xơ hóa cầu thận		Tổng số cầu thận xơ hóa toàn bộ +/- từng phần	
Liềm sợi		Liềm sợi	
Teo ống thận		Teo ống thận	
Xơ hóa mô kẽ		Xơ hóa mô kẽ	

Điểm MEST,C trong phân loại Oxford cho các trường hợp bệnh thận IgA:

Tổn thương	Ký hiệu	Điểm
Tăng sinh gian mạch	M	
Tăng sinh nội mô	E	
Xơ hóa cầu thận từng phần	S	
Xơ hóa mô kẽ / teo ống thận	T	
Tổn thương liên hoạt động	C	

Chẩn đoán Giải phẫu bệnh:

PHỤ LỤC 2

BẢNG PHÂN LOẠI VIÊM THẬN LUPUS THEO ISN/RPS 2004

<p>Nhóm I: Viêm thận lupus gian mạch tối thiểu</p> <p>Cầu thận bình thường trên LM, lắng đọng MD ở gian mạch trên IF</p>
<p>Nhóm II: Viêm thận lupus tăng sinh gian mạch</p> <p>Tăng sinh TB gian mạch bất kỳ mức độ hoặc tăng sinh chất nền gian mạch trên LM, với lắng đọng ở gian mạch. Có thể có lắng đọng đơn độc dưới biểu mô hoặc dưới nội mô trên IF hoặc EM nhưng không thấy trên LM.</p>
<p>Nhóm III: Viêm thận lupus khu trú</p> <p>Tổn thương hoạt động hoặc xơ hóa khu trú, tăng sinh toàn bộ / từng phần tế bào nội mô hoặc tế bào ngoài mao mạch ở < 50% số cầu thận, đặc trưng với lắng đọng MD khu trú dưới nội mô +/- thay đổi ở gian mạch.</p> <p>III(A): Tổn thương hoạt động: Viêm thận lupus tăng sinh khu trú</p> <p>III(A/C): Tổn thương hoạt động và mạn tính: Viêm thận lupus tăng sinh và xơ hóa khu trú</p> <p>III(C): Tổn thương không hoạt động, xơ hóa với sẹo xơ ở cầu thận: Viêm thận lupus xơ hóa khu trú</p>
<p>Nhóm IV: Viêm thận lupus lan tỏa</p> <p>Tổn thương hoạt động hoặc xơ hóa lan tỏa, tăng sinh toàn bộ / từng phần tế bào nội mô hoặc tế bào ngoài mao mạch ở > 50% số cầu thận, đặc trưng với lắng đọng MD lan tỏa dưới nội mô +/- thay đổi ở gian mạch.</p> <p>Nhóm này chia thành lan tỏa từng phần (IV – S) khi tổn thương từng phần >50% số cầu thận và lan tỏa toàn bộ (IV – G) khi tổn thương toàn bộ > 50% số cầu thận. Tổn thương từng phần là tổn thương ở cầu thận chiếm < 50% cuộn mao mạch cầu thận.</p> <p>IV S(A) / IV G(A): Chỉ tổn thương hoạt động: Viêm thận lupus tăng sinh lan tỏa từng phần hoặc toàn bộ</p> <p>IV S(A/C) / IV G(A/C): Tổn thương hoạt động và mạn tính: Viêm thận lupus tăng sinh và xơ hóa lan tỏa từng phần hoặc toàn bộ</p> <p>IV S(C) / IV G(C): Tổn thương không hoạt động, xơ hóa với sẹo xơ ở cầu thận: Viêm thận lupus xơ hóa lan tỏa từng phần hoặc toàn bộ</p>
<p>Viêm cầu thận màng do lupus - Nhóm V</p> <p>Lắng đọng miễn dịch dưới biểu mô từng phần hoặc toàn bộ hoặc những thay đổi hình thái học do lắng đọng miễn dịch, thấy được trên quang học, MDHQ hoặc EM. Có thể kèm theo biến đổi ở gian mạch.</p>
<p>Viêm thận lupus xơ hóa tiến xa - Nhóm IV</p> <p>Trên 90% cầu thận xơ hóa toàn bộ, không còn hoạt động nào.</p>

BẢNG PHÂN LOẠI BỆNH THẬN IgA THEO OXFORD 2016

T	Tiếng Anh	Viết tắt	Điểm		
			0	1	2
Tăng sinh gian mạch	Mesangial hyperplasia	M	<50%	≥ 50%	
Tăng sinh nội mô	Endothelial hyperplasia	E	Không	Có	
Xơ hóa từng phần	Segmental Sclerosis	S	Không	Có	
Xơ hóa mô kẽ teo ống thận	Tubular atrophy	T	< 25%	25% - 50%	≥ 50%
Liên hoạt động	Active Crescent	C	Không	<25%	≥ 25%

ĐỊNH NGHĨA CÁC TỔN THƯƠNG

Lan tỏa: Tổn thương ảnh hưởng hầu hết (≥50%) cầu thận

Khu trú: Tổn thương ảnh hưởng <50% cầu thận

Toàn bộ: Tổn thương ảnh hưởng nhiều hơn ½ cuộn mao mạch cầu thận

Từng phần: Tổn thương ảnh hưởng ít hơn ½ cuộn mao mạch cầu thận

Tăng số lượng tế bào gian mạch: Ít nhất 3 TB gian mạch trên mỗi khoảng gian mạch trên lát cắt dày 3µm

Tăng sinh tế bào nội mô: Tăng sinh tế bào nội mô mao mạch do tăng số lượng TB gian mạch, TB nội mô, thâm nhập bạch cầu đơn nhân làm hẹp lòng mao mạch cầu thận

Tăng sinh tế bào ngoài mao mạch hay liên tế bào: Tăng sinh tế bào ngoài mao mạch trên 2 lớp TB chiếm > ¼ chu vi khoảng Bowman's

Vỡ nhân tế bào: Sự hiện diện các TB chết theo lập trình, nhân đông, và mảnh vỡ nhân

Hoại tử: Tổn thương đặc trưng bằng sự phân mảnh của nhân hay vỡ màng đáy cầu thận, thường kèm với chất giàu fibrin

Thuyên tắc hyaline: Chất ái toan nằm trong lòng mao mạch có mật độ đồng nhất bất kháng thể trên MDHQ

Tỷ lệ cầu thận bị ảnh hưởng: Tỷ lệ của toàn bộ cầu thận bị ảnh hưởng bởi viêm thận do lupus gồm cầu thận xơ hóa do lupus, nhưng loại trừ cầu thận thiếu máu do không đủ tưới máu do bệnh mạch máu khác với viêm thận do lupus.