

# Nephrology Consultant

Am. J. Nephrol. 4: 58–65 (1984)

© 1984 S. Karger AG, Basel  
0250-8095/84/0041-0058\$2.75/0

## Metabolic Acidosis in a Young Woman<sup>1,2</sup>

Về [Mục lục](#) | 1

Editor: *Richard J. Glasscock*<sup>a</sup>; Moderator: *Eben I. Feinstein*<sup>b</sup>

Participants: *Richard Tannen*<sup>c</sup>, *Richard Blau*<sup>d</sup>, *Michael Koss*<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Professor of Medicine, Chairman of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, University of California, School of Medicine;

<sup>b</sup> Assistant Professor of Medicine, Division of Nephrology, University of Southern California, School of Medicine;

<sup>c</sup> Professor of Medicine, Chief, Division of Nephrology, University of Michigan, School of Medicine;

<sup>d</sup> Fellow, Division of Rheumatology, University of Southern California, School of Medicine;

<sup>e</sup> Associate Professor of Pathology, University of Southern California, School of Medicine, Calif., USA

### Mục lục

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Ghi chú .....                                                                    | 2  |
| Toan Chuyển hóa ở một Phụ nữ trẻ tuổi.....                                       | 3  |
| Toan hóa ống thận – Nhắc lại.....                                                | 19 |
| Bình thường - Ống lượn gần .....                                                 | 19 |
| Toan hóa ống thận do ống lượn gần (RTA type 2) .....                             | 20 |
| Bình thường - Ống lượn xa, ống góp .....                                         | 21 |
| Toan hóa ống thận do ống lượn xa và ống góp (RTA type 1).....                    | 22 |
| Toan hóa ống thận liên quan đến suy giảm chức năng Aldosteron (RTA type 4) ..... | 22 |
| Tóm tắt .....                                                                    | 22 |
| Toan chuyển hóa không tăng Anion Gap .....                                       | 23 |
| Chẩn đoán.....                                                                   | 23 |
| Nguyên nhân.....                                                                 | 24 |
| Tìm kiếm nguyên nhân .....                                                       | 25 |
| Điều trị .....                                                                   | 30 |
| Giải quyết nguyên nhân gốc rễ .....                                              | 30 |
| Cần điều trị NAGMA hay không? .....                                              | 30 |
| Tổng quan về điều trị NAGMA .....                                                | 32 |
| Tổng quan về điều trị NAGMA .....                                                | 32 |
| Trị liệu bicarbonate.....                                                        | 33 |
| Lưu ý .....                                                                      | 35 |
| Óng lượn xa và Óng góp.....                                                      | 36 |
| Tóm tắt .....                                                                    | 37 |
| Cấu trúc Macula densa và thể cạnh cầu thận .....                                 | 39 |
| Óng lượn xa (DCT).....                                                           | 41 |
| Óng nối.....                                                                     | 45 |
| Óng góp .....                                                                    | 46 |
| Tế bào Chen-giữa .....                                                           | 48 |

## Ghi chú

This work contains four beautiful papers.

"Metabolic Acidosis in a Young Woman." was written by authors I haven't even known as a dozen huge others. I found the keyword "Metabolic Acidosis" and "Young Woman" because my colleague faced the same situation, then I got what I needed from PubMed.

The first paper was challenging for me as lots of other aspects of critical care, so it drove me to the next, which I rewrote from a YouTube video (link in the footnote) to fill the gaps.

The third was exciting. Because the way authors of the Internet Book of Critical Care (IBCC) write their reviews always makes me easy to bite pieces of their content and even reasonable for the application to the actual scenario.

The final always contains massive knowledge, links, and details. The way the author, Alex Yartsev, writes his blog makes me feel that website itself is a beautiful creature in the "medicine jungle."

If you read all this work and feel hard to remember or even understand single words, don't worry. Though I spent time translating the four papers, I need to reread those again and anew.

*(This English Note wrote with the support of Grammarly App)*

Bài dịch này gồm bốn bài nhỏ.

“Toan hóa ở một bệnh nhân nữ trẻ tuổi” được viết bởi các tác giả mà mình chưa từng gặp như rất nhiều tác giả lớn khác. Mình đã tìm kiếm thuật ngữ “toan hóa” và “nữ trẻ” bởi một người bạn của mình đã gặp một tình huống tương tự, rồi mình tìm được bài như ý muốn từ PubMed.

Bài đầu này có nội dung khó nhằn, cũng như các khía cạnh khác của mảng ngành hồi sức tích cực, vì vậy, sau bài đầu này làm mình phải tiếp tục xem thêm và ghi chép lại một bài liên quan ở kênh YouTube (mà mình có đề nguồn) để bù tiếp phần nội dung mình đang thấy cần có.

Bài thứ ba mình cho rằng hay. Bởi cách mà các tác giả của cuốn IBCC đã dùng cho website của họ làm mình cảm thấy mọi thứ trở nên dễ tiếp nhận hơn từng ít một, và cũng dễ để ứng dụng trong những tình huống thực tế.

Bài cuối cùng chứa một lượng lớn kiến thức, trích dẫn, lẫn các chi tiết khác. Các mà anh Alex Yartsev viết bài có cái gì đấy làm mình thấy bản thân website của anh là một sinh vật đẹp lộng lẫy trong “khoảng rừng y khoa rậm rạp.”

Nếu đọc hết toàn bộ phần bài này và bạn cảm thấy khó nhớ, thậm chí khó hiểu, đừng lo lắng. Dù mình đã bỏ thời gian để hoàn thành bốn bản dịch này, nhưng mình vẫn cần phải đọc lại liên tục để hình dung tốt hơn cho nội dung của bài dịch lẫn lượng kiến thức liên quan.

*(Phần Ghi chú bằng tiếng Anh, ở bên cột trái trong trang này, được mình viết dưới sự hỗ trợ của ứng dụng Grammarly, mình mua gói một năm, khoảng 3.5 triệu VNĐ hồi ôn thi IELTS khoảng 6/2022)*

Nguyễn Đức Thanh Liêm

Việt-nam, Sài-gòn, 29/01/2023

# Toan Chuyển hóa ở một Phụ nữ trẻ tuổi<sup>1</sup>

Editor: *Richard J. Glassock*<sup>a</sup>; Moderator: *Eben I. Feinstein*<sup>b</sup>

Participants: *Richard Tannen*<sup>c</sup>, *Richard Blau*<sup>d</sup>, *Michael Koss*<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Professor of Medicine, Chairman of Medicine, Harbor-UCLA Medical Center, University of California, School of Medicine;

<sup>b</sup> Assistant Professor of Medicine, Division of Nephrology, University of Southern California, School of Medicine;

<sup>c</sup> Professor of Medicine, Chief, Division of Nephrology, University of Michigan, School of Medicine;

<sup>d</sup> Fellow, Division of Rheumatology, University of Southern California, School of Medicine;

<sup>e</sup> Associate Professor of Pathology, University of Southern California, School of Medicine, Calif., USA

về [Mục lục](#) | 3

---

<sup>1</sup> Glassock RJ, Feinstein EI, Tannen R, Blau R, Koss M. Metabolic acidosis in a young woman. *Am J Nephrol.* 1984;4(1):58-65. doi: 10.1159/000166777. PMID: 6508870. Người dịch: Nguyễn Đức Thanh Liêm. Việt-nam, Huế. 20-22/01/2023. Sài-gòn, 28-29/01/2023

*Bác sĩ (BS) Feinstein*

*Chào đón các bạn đến với Khoa Thận-niệu. Lần này chúng ta sẽ thảo luận về một trường hợp bệnh nhân nữ trẻ tuổi nhiễm toan chuyển hóa. Chẩn đoán tình trạng toan hóa này sẽ giúp chúng ta đi đến được rối loạn gốc rễ mà bệnh nhân mắc phải.*

Một phụ-nữ-34-tuổi người Phi-luật-tân nhập vào Trung tâm Y tế Nam California của Học viện Los Angeles County do buồn nôn và mửa trong vòng 3 tuần trước nhập viện. Bốn năm trước bệnh nhân cũng nhập viện với bối cảnh tương tự là một đợt mửa liên tục mà không có được kết luận cuối cùng. Ba năm trước, khi ở Phi-luật-tân, ở bệnh nhân xuất hiện tình trạng liệt, và được phát hiện bởi tình trạng hạ kali máu, được bù Kali. Bệnh nhân ngưng dùng Kali ba tuần trước khi nhập viện lần này. Trong ba năm qua, bệnh nhân uống tám ly rượu mỗi ngày.

Sáu tuần trước nhập viện, bệnh nhân ho có đàm vàng và vì lý do này cô ấy dùng Tetracycline kèm các thuốc chống sung huyết. Lúc khởi phát tình trạng buồn nôn và ói mửa như hiện tại, bệnh nhân cảm thấy chán ăn và rồi đau bụng vùng phần tư trên bên phải. Cảm giác đau đớn này tăng lên khi ăn. Sau cùng ở bệnh nhân xuất hiện tình trạng nôn mửa sau mỗi lần ăn. Kết cục là bệnh nhân đã mất 20-pound cân nặng (khoảng 9kg). Bệnh nhân cũng cảm giác đau nhức xương ở hai chân trong khoảng một tháng nay. Cô ấy đi khám bác sĩ và được ghi thuốc cimetidine, nhưng sự đau đớn vẫn tiếp tục. Bệnh nhân không đi tiêu phân đen, không tiêu chảy, không nôn ra máu, cũng không thay đổi màu sắc của phân hoặc nước tiểu.

Bệnh nhân đã không còn răng sau khi sinh con đầu. Không có tiền căn nổi mẩn trên da, sung khớp, chứng Raynaud, khó nuốt hoặc khô mắt.

Khám lâm sàng thấy bệnh nhân có tổng trạng chung là một cô gái phát triển đầy đủ, hoàn thiện, nhưng kém dinh dưỡng, ốm và hơi bứt rứt. Huyết áp 100/70mmHg ở tư thế nằm ngửa, mạch 80/phút, tần số thở 24/phút, thân nhiệt (hậu môn) 37 độ C (100.6 độ F). Da lạnh khô không ban. Không có loét giác mạc hoặc vàng kết mạc mắt.

Ổ miệng không còn răng. Tuyến giáp không lớn. Nghe phổi và tim bình thường. Ấn chẩn vùng phần trên bên phải của bụng đau nhẹ nhưng không gây đau khi làm phản ứng dội. Không sờ thấy tạng nào lớn trong ổ bụng. Có giảm sức cơ toàn thân. Không phản xạ bệnh lý.

Kết quả xét nghiệm gồm: Nước tiểu pH 6.5, Protein 2+, không trụ. Hemoglobin (Hgb) 12 g/dL; bạch cầu 16,300/mm<sup>3</sup>, với tế bào chưa trưởng thành (bands) 8, tế bào đa nhân 82, và 7 lymphs. Natri máu 144 mEq/L, kali 2.3 mEq/L, chloride 128 mEq/L, bicarbonate 9 mEq/L, calcium 8.9mg/dL, phosphate 3.5mg/dL, glucose 127 mg/dL, urea nitrogen 59 mg/dL, uric acid 5.6 mg/dL, creatinine 4.0 mg/dL, protein toàn phần 9.3 g/dL, albumin 3.8 g/dL, alkaline phosphatase 384 IU, creatinine phosphokinase 76 IU, bilirubin 0.7 mg/dL, SGPT 33 IU, SGOT 28 IU, amylase 556 IU. Khí máu động mạch pH 7.15, pO<sub>2</sub> 123 mmHg, pCO<sub>2</sub> 15 mmHg, HCO<sub>3</sub> 5 mEq/L. Xquang ngực thẳng thấy thâm nhiễm vùng phân thùy lưỡi phổi. Phim bụng đứng thấy calcium hóa thận hai bên. Hình ảnh học đường tiêu hóa trên thấy giãn nở các quai và phù nề các nếp gấp tá tràng.

Bệnh nhân được nhập vào khoa hồi sức ngoại. Truyền natri bicarbonate. Các ngày tiếp theo bệnh nhân xuất hiện tình trạng co rút chân tay. Natri máu 164 mEq/L, bicarbonate 20 mEq/L, Kali máu 3.7 mEq/L, calcium 7.2 mg/dL, phosphate 0.5 mg/dL, urea nitrogen 35 mg/dL và creatinine 3.0 mg/dL. Bệnh nhân được bổ sung Calcium gluconate.

Ba ngày sau nhập viện, bệnh nhân cải thiện. Natri máu 145 mEq/L, kali 3.7 mEq/L, bicarbonate 17 mEq/L, calcium 7.4 mg/dL và phosphate 3.4 mg/dL. Bệnh nhân được truyền dung dịch Shohl (Sodium Citrate and Citric Acid).

*Dr. Feinstein*

Welcome to Renal Grand Rounds. Our discussion today will concern a young woman with metabolic acidosis. The diagnosis of the metabolic acidosis led to the discovery of her underlying disorder.

A 34-year-old Filipino woman was admitted to Los Angeles County-University of Southern California Medical Center with a chief complaint of nausea and vomiting for 3 weeks. 4 years prior to admission, she had an episode of persistent vomiting for which no diagnosis was made. 3 years ago, in the Philippines, the patient developed paralysis, was found to have hypokalemia, and was placed on potassium supplementation. She stopped taking potassium 3 weeks before her current admission to the hospital. For 3 years, she has been drinking eight glasses of water daily.

6 weeks before admission, she had a productive cough with yellow sputum for which she took tetracycline and decongestant medication. At the onset of her present illness, she noted anorexia and then right upper quadrant abdominal pain. The pain was aggravated by eating. She subsequently developed vomiting after eating. As a result, there was a 20-pound weight loss. She had bone pain in both lower extremities for about 1 month. She saw a physician who prescribed cimetidine, but her pain persisted. There was no history of melena, diarrhea, hematemesis, jaundice, change in color of stool or urine.

The patient lost all her teeth after the birth of her first child. There was no history of skin rash, joint swelling, Raynaud's phenomenon, dysphagia, or dry eyes.

Physical examination revealed a well-developed, poorly nourished, thin woman in moderate distress. The blood pressure was 100/70 mm Hg supine, pulse 80/min, respirations 24/min, temperature 100.6° (rectal). The skin was cool and dry, and no rash. There were no corneal ulcerations or conjunctival icterus. The oral cavity was edentulous. No thyroid enlargement was present. Auscultation of the lungs and heart was normal. Moderate right upper quadrant abdominal tenderness but no rebound tenderness was present. No abdominal organs or masses were palpable. There was a generalized decrease in muscle strength. No pathologic reflexes were present.

Laboratory tests revealed the following data: urine: pH 6.5, protein 2+, no sediment. The hemoglobin was 12 g/dl; the leukocyte count 16,300/mm<sup>3</sup>, with a differential of 11 bands, 82 segmented cells, and 7 lymphs. The serum sodium was 144 mEq/l, potassium 2.3 mEq/l, chloride 128 mEq/l, bicarbonate 9 mEq/l, calcium 8.9 mg/dl, phosphate 3.5 mg/dl, glucose 127 mg/dl, urea nitrogen 59 mg/dl, uric acid 5.6 mg/dl, creatinine 4.0 mg/dl, total protein 9.3 g/dl, albumin 3.8 g/dl alkaline phosphatase 384 IU, creatine phosphokinase 76 IU, bilirubin 0.7 mg/dl, SGPT 33 IU, SGOT 28 IU, amylase 556 IU. The arterial blood gases were pH 7.15, pO<sub>2</sub> 123 mm Hg, pCO<sub>2</sub> 15 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 5 mEq/l. A chest roentgenogram revealed a small lingular infiltrate. An abdominal plain film showed bilateral nephrocalcinosis. Upper gastrointestinal series showed a widened duodenal loop and edematous duodenal folds.

The patient was admitted to the surgical intensive care unit. Sodium bicarbonate infusion was started. The following day carpopedal spasm developed. The serum sodium was 164 mEq/l, bicarbonate 20 mEq/l, potassium

<sup>1</sup> An edited transcript of Renal Grand Round held on November 11, 1982, at the Division of Nephrology of the Los Angeles County-University of Southern California School of Medicine.

<sup>2</sup> Authors who wish to cite a section of the conference and specifically indicate its author can use this example for the form of reference: Tannen, R.J.: Discussion, pp. ■■■■; in Glasscock, R.J., Feinstein, E.I., Metabolic acidosis in a young woman. *Am. J. Nephrol.* 4: 58-65 (1984).

3.7 mEq/l, calcium 7.2 mg/dl, phosphate 0.5 mg/dl, urea nitrogen 35 mg/dl and creatinine 3.0 mg/dl. Calcium gluconate was given.

3 days after admission, the patient was improved. The serum sodium was 145 mEq/l, potassium 3.7 mEq/l, bicarbonate 17 mEq/l, calcium 7.4 mg/dl, and phosphate 3.4 mg/dl. Shohl's solution was given. Further diagnostic workup disclosed a 24-hour protein excretion of 1.6 g, antinuclear antibody titre of 1:160 (nucleolar and speckled pattern). Serum complement levels were C3 72 mg/dl and C4 30 mg/dl (normal range: C3 100–206 mg/dl and C4 20–75 mg/dl). The latex fixation titre was 1:2,560. Serum IgG was 2,260 mg/dl, IgA 817 mg/dl, IgM 124 mg/dl. HLA phenotype was A11, B7, BW 60 CW 3. The results of a Schirmer test were 4–5 mm in the right and left eyes.

*Dr. Tannen will now discuss the differential diagnosis of the electrolyte and acid-base disturbances in this patient and her underlying disease.*

*Dr. Tannen*

The differential diagnosis in this case can be pursued by focusing initially on the two major electrolyte disturbances, hypokalemia and metabolic acidosis. It seems reasonable to assume that the hypokalemia is a reflection of actual potassium depletion, in view of its persistence and the absence of any evidence to incriminate hypokalemia secondary to transcellular redistribution. The factors which can result in hypokalemia by a shift of potassium into the intracellular compartment are listed in table I [1]. This patient was not alkalotic, had not ingested drugs or toxins, and did not manifest the family history or recurrent paralytic episodes typical of hypokalemic periodic paralysis.

Most etiologies of potassium depletion are associated with a normal acid-base status or with metabolic alkalosis, which may be either of modest or severe degree. Therefore, the differential diagnosis of potassium depletion in association with metabolic acidosis includes relatively few entities, which are listed in table II.

Differentiation between the disorders enumerated in table II can be aided by an assessment of urinary potassium excretion. When potassium depletion results from extrarenal causes, the kidney responds by decreasing potassium excretion. Several mechanisms may be responsible for the potassium-conserving response including a decrease in aldosterone secretion, diminished delivery of sodium and fluid to distal nephron sites, an increase in renal ammonia production and excretion, and a fall in the

**Table I.** Hypokalemia secondary to transcellular shift

|                             |
|-----------------------------|
| Alkalemia                   |
| Insulin excess              |
| β-Adrenergic agonists       |
| Barium intoxication         |
| Toluene ingestion           |
| Familial periodic paralysis |

**Table II.** Potassium depletion with metabolic acidosis

|                                  |
|----------------------------------|
| 1) Diarrhea                      |
| 2) Villous adenoma               |
| 3) Ketoacidosis                  |
| a) Diabetic                      |
| b) Fasting                       |
| 4) Ureterosigmoidostomy          |
| 5) Renal tubular acidosis        |
| a) Proximal (type 2)             |
| b) Distal (type 1)               |
| c) Carbonic anhydrase inhibitors |

plasma potassium level [2–4]. Recent studies from our laboratory indicate that an intrinsic renal adaptive mechanism, which is independent of all these other factors, also plays an important role [5]. Appropriate renal conservation is usually reflected by the excretion of less than 20 mEq of potassium per day. Determination of the potassium concentration in a spot urine sample can be misleading, since polyuria is a recognized complication of potassium depletion. Hence, a relatively low potassium concentration could still reflect a significant excretion rate. Measurements of fractional potassium excretion (<6%) or potassium concentration factored by creatinine excretion (<20 mEq/g) should provide more useful guidelines of appropriate potassium conservation with a random urine collection.

In the present case, a measurement of urinary potassium is not provided; however, there is no history to suggest diarrhea. Villous adenoma of the rectum can be less obvious by history and can present with either metabolic acidosis or alkalosis [6]. Nevertheless, additional information in this case, to be discussed subsequently, strongly points to an alternative diagnosis. Ketacidosis of either the diabetic or fasting variety can be excluded from consideration for several reasons including the fact that the metabolic acidosis is hyperchloremic with a normal anion gap.

The final category in table II is renal tubular acidosis (RTA) of either the proximal (type 2) or distal (type 1) variety. Also included for completeness in the ingestion

Các xét nghiệm chẩn đoán khác gồm: mức thanh thải protein 24-giờ 1.6 g, kháng thể kháng nhân (Anti-nuclear antibody, ANA) 1:160. Bỏ thể máu (serum complement level) của C3 là 72 mg/dL và C4 là 30mg/dL. **Xét nghiệm cố định latex hiệu chỉnh là 1:2,560.** IgG máu 2,260 mg/dL, IgA 817 mg/dL, IgM 124 mg/dL. **HLA phenotype A11, B7, BW60 CW3<sup>2</sup>.** Kết quả đo độ tiết lệ của mắt (Schirmer test) là 4-5mm ở mắt phải và trái.<sup>3</sup>

*BS. Tannen bây giờ sẽ thảo luận các chẩn đoán phân biệt (the differential diagnosis, DDX) của sự rối loạn kiểm soát ở bệnh nhân này cũng như nguyên nhân gốc rễ.*

**BS. Tannen**

Chẩn đoán phân biệt ở bệnh nhân này có thể tìm được khi bước đầu tập trung vào hai rối loạn chủ đạo: hạ kali máu và toan chuyển hóa. Sẽ là hợp lý khi cho rằng tình trạng hạ kali máu phản ánh sự cạn kiệt nguồn Kali thực tế trong cơ thể, khi nhìn vào sự thiếu hụt lâu dài cũng như thiếu vắng của bất cứ bằng chứng nào khác gây hạ kali thứ phát gây ra sự di chuyển (tái phân bố) kali ra vào tế bào. Các yếu tố gây hạ kali máu gây ra do sự chuyển dịch Kali vào trong khoang nội bào được liệt kê ở **Bảng I**. Bệnh nhân này không có tình trạng kiềm hóa, không uống các thuốc hoặc chất độc, cũng không có tiền căn gia đình hoặc các đợt liệt tái diễn mà gợi ý cho chẩn đoán liệt cách hồi do hạ kali máu (hypokalemic periodic paralysis).

Các bệnh nguyên hay gặp nhất gây cạn kiệt kali trong khi tình trạng toan kiềm bình thường hoặc kiềm chuyển hóa có thể hoặc là rất nhẹ, hoặc là quá nặng. Do đó, các DDx của thiếu hụt kali máu liên quan đến toan chuyển hóa với một vài chẩn đoán được liệt kê ở **Bảng II**.

Về [Mục lục](#) | 7

**Bảng I. Hạ kali máu thứ phát do sự dịch chuyển giữa tế bào và máu**

- Kiểm hóa máu
- Dùng insulin
- Chất đồng vận beta-adrenergic
- Uống nước Toluene
- Liệt giãn cách di truyền

**Bảng II. Cạn kiệt kali trong bối cảnh toan chuyển hóa**

- 1) Tiêu chảy
- 2) Adenoma vi mao
- 3) Nhiễm toan keton
- Tiểu đường
- Nhịn đói
- 4) Phẫu thuật tạo hình bàng quang từ trực tràng sigmoid.
- 5) Toan hóa ống thận
- Ống lượn gần (type 2)
- Ống lượn xa (type 1)
- Do thuốc ức chế carbonic anhydrase.

Có thể phân định các rối loạn liệt kê ở **Bảng II** thông qua việc đánh giá lượng kali tiết ra trong nước tiểu. Khi thiếu hụt kali trong cơ thể bởi nguyên nhân không phải từ thận, thận giảm thải kali. Một vài cơ chế có thể thông qua các đáp ứng giúp bảo tồn lượng kali trong cơ thể như giảm tiết aldosteron, ngưng giải phóng muối nước đến ống lượn xa, tăng tạo và thải ammoniac ở thận, và giảm lượng kali trong huyết thanh. Các nghiên cứu hiện tại<sup>4</sup> từ phòng xét nghiệm chỉ ra rằng cơ chế thích nghi của thận độc lập với các cơ chế khác, đóng một vai trò quan trọng trong quá trình tìm đến điểm cân bằng này. Thận bình thường thải ít hơn 20 mEq kali mỗi ngày. Định lượng kali trong nước tiểu có thể có sai sót, bởi vì đa niệu là biến chứng của tình trạng cạn kiệt kali. Do vậy, nồng độ kali tương đối thấp có thể vẫn phản ánh được tỉ lệ bài tiết kali. Tỉ lệ tiết này (<6%) hoặc nồng độ kali: tỉ lệ thải creatinine (<20 mEq/g) là một thông số hữu ích để cho biết rằng chức năng thận với việc giữ lại kali vẫn ổn, khi dùng một mẫu xét nghiệm nước tiểu bất kỳ.

<sup>2</sup> Kết quả âm tính khi protein niệu <0.2 gm/ngày [Proteinuria in Adults: A Diagnostic Approach | AAFP](#).

ANA âm tính khi đạt giá trị 1:40; 1:160 được xem dương tính (độ đặc hiệu cao, độ nhạy thấp) [Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals - PubMed \(nih.gov\)](#).

Ở độ tuổi 34 của bệnh nhân này, nồng độ các Immunoglobulin G, A và M mức bình thường theo thứ tự là 767 – 1590, 61 – 356, 37 – 286 (mg/dL). Vậy bệnh nhân có tăng IgG và IgA. [Immunoglobulins \(IgG, IgA, and IgM\), Serum - Mayo Clinic Laboratories | Neurology Catalog \(testcatalog.org\)](#).

C3 75 – 175 mg/dL, C4 16 – 48 mg/dL. [Complement C3 \(Blood\) - Health Encyclopedia - University of Rochester Medical Center](#), [Complement C4 \(Blood\) - Health Encyclopedia - University of Rochester Medical Center](#)

<sup>3</sup> Schirmer's Test: sau 5 phút làm test, lượng nước mắt thấm >15mm que thử gợi ý tình trạng tiết nước mắt bình thường; giảm nhẹ: 10-15 mm; giảm trung bình: 5-10 mm; và nặng khi <5mm. [https://youtu.be/HAZ5vAI\\_PLY](https://youtu.be/HAZ5vAI_PLY)

<sup>4</sup> Bài viết này được công bố vào 1984!

Trong tình huống bệnh nhân của chúng ta, không có xét nghiệm định lượng kali niệu; tuy nhiên, không có bệnh sử nào cho thấy bệnh nhân có ỉa lỏng. U nhú trực tràng (villous adenoma) có thể gây ra hoặc là kiềm hoặc là toan chuyển hóa, nhưng có thể ít nghĩ đến bởi bệnh sử không gợi ý. Thêm nữa, dựa vào các thông tin bổ sung, chỉ ra rằng có thể một chẩn đoán khác sẽ phù hợp hơn để lý giải cho tình huống của bệnh nhân này. Có thể loại trừ tình trạng nhiễm toan do keton hoặc của đái tháo đường, hoặc do nhịn đói ở bệnh nhân bởi một vài lập luận trong đó có một sự thật rằng ở bệnh nhân có toan chuyển hóa tăng chlore máu với một khoảng trống Anion bình thường.

Ở các chẩn đoán cuối cùng nơi **Bảng II**, toan hóa ống thận (renal tubular acidosis, RTA) hoặc do ống lượn gần (type 2) hoặc từ ống lượn xa (type 1). Cũng trong nhóm này có nguyên nhân dùng Carbonic anhydrase inhibitors, gây ra tình trạng RTA do thuốc trong đó kết hợp hai đặc điểm bệnh của RTA type 1 và 2. Cả hai loại RTA này đều gây toan chuyển hóa tăng chlore máu và thiếu hụt kali máu, gây ra bởi việc mất kali qua nước tiểu. Tuy nhiên, cơ chế bên dưới làm mất kali qua thận là rất khác biệt trong hai nhóm tình huống này.

**Với Toan hóa ống thận do ống lượn gần (type 2)**, có đặc điểm do bất thường tái hấp thu bicarbonate ở ống lượn gần, trong khi việc vận chuyển  $H^+$  ở ống lượn xa vẫn bình thường. Kali máu có thể bình thường hoặc hơi giảm ở các bệnh nhân không được điều trị. Tuy nhiên, tình trạng mất kali qua thận thường xảy ra trong quá trình điều trị truyền  $NaHCO_3$ . Kiểm hóa máu gây tăng lượng bicarbonate và do đó làm tăng lượng bicarbonate được lọc nơi cầu thận. Ống lượn gần của cầu thận bị quá tải và không hấp thụ được hết lượng bicarbonate trong dịch lọc, lượng này được gửi tới ống lượn xa với một nồng độ cao hơn bình thường làm kéo theo cả natri lẫn lượng nước bên trong ống thận. Các sự kiện này làm tăng sự đào thải kali, đặc biệt khi có thêm nồng độ cao của aldosterone mà thường thấy ở bệnh nhân có bệnh lý RTA type 2. Nồng độ aldosterone máu cao xuất hiện hoặc do tình trạng giảm thể tích máu thứ phát sau (1) sự tái hấp thu  $NaHCO_3$  bất thường ở ống lượn gần và/hoặc (2) do sự kích động của tình

trạng toan hóa lên quá trình tiết aldosterone. Sự giảm tái hấp thu kali từ ống lượn gần có đóng vai trò quan trọng trong sự mất kali trong bối cảnh RTA type 2 hay không thì hiện tại chưa được xác định rõ ràng.

**Toan hóa ống lượn xa (RTA type 1)** xảy ra do tình trạng bất thường vận chuyển  $H^+$  ở ống lượn xa. Đến từ (1) hoặc do sự bất toàn của khả năng vận chuyển của bơm  $H^+$  từ tế bào biểu mô vào lòng ống lượn; hoặc do (2) sự suy giảm tính thấm đối với  $H^+$  từ tế bào biểu mô vào máu làm ứ  $H^+$  trong tế bào biểu mô ống lượn xa. Không giống như RTA type 2 (tổn thương ở ống lượn gần), tình trạng cạn kiệt kali sẽ hay gặp hơn ở các bệnh nhân không được điều trị. Có vài yếu tố gây ra tình trạng mất kali ở thận. Toan hóa ức chế sự tái hấp thu natri ở ống lượn gần. Việc này làm tăng thải natri và nước đến ống lượn xa và cùng với việc kém hấp thu natri ở ống lượn xa, natri trở nên cạn kiệt ở bệnh nhân RTA type 1. Cũng giống như trong RTA type 2, tình trạng giảm thể tích và dường như thêm tình trạng toan hóa đã đưa đến sự kích tiết aldosterone. Do vậy, nếu tình trạng RTA type 2 không được điều trị, tỉ lệ natri và nước được gửi đến ống lượn xa sẽ tăng lên cùng với mức aldosterone cao trong máu. Các kích thích làm tiết kali này có thể trở nên nặng nề hơn bởi sự bất hoạt tiết  $H^+$  như bình thường ở ống lượn xa. Ngược lại với RTA type 2, điều trị tình trạng toan với  $NaHCO_3$  giúp giảm bớt tình trạng mất  $K^+$  ở đa số bệnh nhân RTA type 1. Tuy nhiên, ở một vài bệnh nhân, vì một lý do nào đó không rõ ràng,  $K^+$  vẫn mất liên tục ngay cả khi tình trạng toan hóa đã được điều chỉnh.

of carbonic anhydrase inhibitors, which cause a drug-induced form of RTA with combined proximal and distal features. Both the proximal and distal forms of RTA result in hyperchloremic acidosis and a potassium deficiency, which is the result of renal potassium wasting. However, the mechanisms underlying the renal  $K^+$  loss are distinctly different with these two conditions.

Proximal RTA is characterized by an abnormality in bicarbonate reabsorption by the proximal nephron, while  $H^+$  transport by the distal nephron is normal. Serum potassium levels may be normal or slightly reduced in untreated cases [7]. However, marked renal potassium wasting commonly occurs during treatment with  $NaHCO_3$  [8]. Alkali therapy increases plasma bicarbonate concentration and thereby results in an increased filtered load of bicarbonate. In view of the constrained capacity of the proximal nephron to reabsorb bicarbonate, bicarbonate delivery to the distal nephron is increased substantially along with an increase in sodium and fluid delivery. These events all promote enhanced potassium excretion, especially in the presence of high aldosterone levels, which are frequently found in patients with proximal RTA [8]. The high aldosterone could result from either volume contraction secondary to abnormal  $NaHCO_3$  reabsorption by the proximal tubule and/or to a stimulatory effect of metabolic acidosis on aldosterone secretion [9]. Whether diminished  $K^+$  reabsorption by the proximal nephron also plays a role in the  $K^+$  wasting with proximal RTA has not been determined.

Distal renal tubular acidosis results from an abnormality in  $H^+$  transport at distal nephron sites. Either a specific defect in the transport capacity of the proton pump or a reduction in the permeability barrier to  $H^+$  resulting in increased backflux of  $H^+$  across the tubular epithelium can account for the abnormalities found in distal RTA [7]. Unlike proximal RTA, severe  $K^+$  depletion occurs commonly in untreated patients. Several factors appear to account for renal  $K^+$  wasting. Acidosis inhibits sodium reabsorption by the proximal tubule [10]. This results in enhanced delivery of sodium and fluid to the distal nephron and along with a defect in sodium reabsorption at distal nephron sites, probably plays a role in the development of sodium depletion in patients with distal RTA [10–12]. Similar to proximal RTA, both volume depletion and perhaps acidosis account for elevated rates of aldosterone secretion [12]. Hence in the untreated patient with distal RTA, there are increased rates of sodium and fluid delivery to the distal nephron in the presence of high aldosterone levels. These stimuli for potassium secretion may be enhanced further by the

inability to secrete  $H^+$  normally at distal nephron sites [8, 12]. In contrast to patients with proximal RTA, correction of the acidosis with  $NaHCO_3$  therapy alleviates the  $K^+$  wasting tendency in most patients with distal RTA [8, 12]. Nevertheless, in some patients, for reasons which are not clear,  $K^+$  wasting persists even after correction of the acidotic state [13].

Although we have no measurement of urinary  $K^+$ , the combination of hyperchloremic acidosis and hypokalemia without a history of diarrhea strongly points toward a diagnosis of renal tubular acidosis. The features which distinguish the proximal from the distal forms of RTA are listed in table III. A variety of findings implicate a distal defect in the present case. As already discussed, the severity of the potassium depletion in the untreated condition points toward a distal defect as does the severity of the reduction in plasma bicarbonate concentration. Since nephrocalcinosis is a hallmark of distal rather than proximal RTA, the existence of a distal defect is a virtual certainty. The random urine pH of 6.5 concurrent with a very low plasma  $HCO_3^-$  concentration (5–9 mEq/l) is also consistent with and highly suggestive of a distal defect. In response to sufficiently severe acidosis, the urine pH will decrease to low levels with proximal RTA, but it remains abnormally high with a distal defect regardless of the degree of acidosis. Theoretically, if this patient had proximal RTA with a renal  $HCO_3^-$  threshold in the range of 5 mEq/l, a high urine pH might occur, but this seems unlikely. When the degree of spontaneous acidosis is very severe, as in the present case, a random urine pH provides a reasonable assessment of the ability of the distal nephron to establish a normal transtubular  $H^+$  gradient. However, when the acidosis is less severe, i.e., plasma  $HCO_3^-$  concentration greater than 10 mEq/l, the pH response to an acute acidifying stimulus ( $NH_4Cl$  or  $CaCl_2$ ) is necessary in order to be confident of the presence of a distal defect.

Another test to differentiate between proximal and distal RTA is an assessment of the  $pCO_2$  gradient between urine and blood (U-B  $pCO_2$ ) under conditions where urinary bicarbonate excretion is high. Because of the delayed dehydration of carbonic acid generated at distal nephron sites, the degree of elevation in urinary  $pCO_2$  provides an indirect assessment of  $H^+$  secretion by this segment of the nephron. With distal RTA U-B  $pCO_2$  is less than 10 mm Hg; while with proximal RTA it is greater than 30 mm Hg [14]. An additional clue to distinguish between the two forms of RTA can be provided by the measurement of urinary citrate excretion, which is low with distal RTA, but normal or high with proximal

Dù chúng ta không đo được  $K^+$  niệu (ở bệnh nhân này), sự xuất hiện của tình trạng toan hóa tăng chlore và hạ kali máu mà không kèm một bệnh sử tiêu chảy giúp hướng đến chẩn đoán toan hóa ống thận. Các đặc điểm giúp phân biệt giữa toan hóa ống thận type 2 so với type 1 được liệt kê ở **Bảng III**. Các dữ kiện có được chỉ ra tình trạng thương tổn nơi ống lượn xa trong trường hợp bệnh nhân này. Như đã thảo luận trước đó, độ nặng của tình trạng thiếu hụt kali với tổn thương ở ống lượn xa tương ứng với mức độ sụt giảm của nồng độ bicarbonate máu. Bởi tình trạng calcium hóa thận là điểm nhấn của RTA type 1 hơn là của type 2, nên rõ ràng thương tổn ở ống lượn xa là vấn đề có ở bệnh nhân này. Mẫu xét nghiệm nước tiểu bất kỳ của bệnh nhân có pH 6.5 đi kèm với nồng độ  $HCO_3^-$  máu thấp (5-9 mEq/L) cũng tiếp tục gợi ý cho thương tổn ở ống lượn xa. Để đáp ứng với tình trạng toan hóa nặng, pH nước tiểu sẽ giảm thấp trong RTA type 2, nhưng vẫn cao một cách bất thường trong RTA type 1 dù toan đến thế nào. Trên lý thuyết, nếu bệnh nhân có RTA type 2 kèm một ngưỡng  $HCO_3^-$  thận ở mức 5 mEq/L, pH nước tiểu có thể cao, nhưng dường như điều này khó có thể xảy ra. Trong tình huống mức toan tự phát trở nên cực kỳ nặng, như trường hợp bệnh nhân này, pH nước tiểu lấy ở thời điểm bất kỳ sẽ giúp chúng ta đánh giá được khả năng điều chỉnh của ống lượn xa đối với mức chênh áp  $H^+$  bình thường giữa tế bào và dịch lọc. Tuy nhiên, nếu tình trạng toan hóa ít nghiêm trọng hơn, ví dụ, khi nồng độ  $HCO_3^-$  lớn hơn 10 mEq/L, đáp ứng pH với các yếu tố kích thích có tính toan hóa ( $NH_4Cl$  hoặc  $CaCl_2$ ) là cần thiết để khẳng định rằng có tổn thương ở ống lượn xa.

Một xét nghiệm khác để phân biệt giữa toan hóa ống lượn gần (RTA type 2) với toan hóa ống lượn xa (RTA type 1) là đánh giá độ chênh biệt  $pCO_2$  giữa nước tiểu và máu (U-B  $pCO_2$ ) ở các tình huống mà trong đó lượng  $HCO_3^-$  được thải nhiều trong nước tiểu. Do tình trạng tách nước khỏi acid carbonic bị trì hoãn ở ống lượn xa, nên mức độ  $pCO_2$  trong nước tiểu tăng lên giúp gián tiếp đánh giá được sự giải phóng  $H^+$  ở vị trí này của cầu thận. Trong RTA type 1, U-B  $pCO_2 < 10$  mmHg; trong khi RTA type 2 con số này  $> 30$  mmHg.

Một bằng chứng thêm nữa để phân biệt giữa hai dạng RTA là mức độ đào thải citrate trong nước tiểu, mà sẽ thấp ở RTA type 1, nhưng bình thường hoặc cao ở RTA type 2. Cuối cùng, sự tồn tại của tổn thương ống lượn gần có thể xác định bằng nghiên cứu điều chỉnh  $HCO_3^-$  cổ điển và do lượn tỉ lệ tái hấp thu  $HCO_3^-$ . Thông số này có thể thấp với RTA type 2 và bình thường với RTA type 1. Nếu cùng xảy ra cả hai loại tổn thương, đây có thể là phương pháp duy nhất để chỉ ra được một cách chính xác tình trạng tổn thương của ống lượn gần.

Cũng có thể nghi ngờ tình trạng tổn thương ống lượn gần thông qua nhu cầu  $NaHCO_3$  để duy trì sự cân bằng toan kiềm sau khi lượng bicarbonate thiếu đã được điều chỉnh. Ở người lớn trưởng thành chỉ bị RTA do tổn thương ống lượn xa đơn thuần, lượng nhập  $HCO_3^-$  ít hơn 2-3 mEq/kg/ngày luôn đủ để giữ được tình trạng thăng bằng kiềm toan, trong khi với tổn thương ở ống gần luôn cần một lượng bù bicarbonate theo đường uống 3-4 mEq/kg/ngày.

Bảng III. Các đặc điểm của RTA

|                                          | RTA type 2<br><i>ống xa, góp</i> | RTA type 1<br><i>ống lượn gần</i>         |
|------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------|
| $K^+$ máu                                | Thường/ giảm nhẹ                 | Giảm nặng                                 |
| $HCO_3^-$ máu                            | Giảm nhẹ<br>( $>10$ mEq/L)       | Giảm tùy mức độ,<br>nhưng có thể rất nặng |
| Thâm nhiễm calcium<br>ở thận và sỏi thận | Không có                         | Thường gặp                                |
| Hội chứng Fanconi                        | Thường gặp                       | Không có                                  |
| pH nước tiểu                             | $<5.5$                           | $>5.5$                                    |
| U-B $pCO_2$                              | $>30$ mmHg                       | $<10$ mmHg                                |
| FE $HCO_3^-$                             | $>15\%$                          | $<5\%$                                    |
| Tm $HCO_3^-$                             | Giảm                             | Thường                                    |
| Citrate niệu                             | Thường/ cao                      | Thấp                                      |
| $NaHCO_3$ cần dùng                       | $<2-3$<br>mEq/kg/ngày            | $>3-4$<br>mEq/kg/ngày                     |

U-B = niệu – máu; FE = tỉ suất tiết; Tm = độ tái hấp thu tối đa của ống thận

**Table III.** Features of RTA

|                                      | Proximal RTA                       | Distal RTA                                       |
|--------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Plasma K <sup>+</sup>                | normal or slightly↓                | severely↓                                        |
| Plasma HCO <sub>3</sub>              | moderate reduction<br>(> 10 mEq/l) | variable reduction,<br>but can be very<br>severe |
| Nephrocalcinosis<br>and renal stones | absent                             | common                                           |
| Fanconi syndrome                     | common                             | absent                                           |
| Urine pH                             | < 5.5                              | > 5.5                                            |
| U-B pCO <sub>2</sub>                 | > 30 mm Hg                         | < 10 mm Hg                                       |
| FE HCO <sub>3</sub>                  | > 15%                              | < 5%                                             |
| Tm HCO <sub>3</sub>                  | reduced                            | normal                                           |
| Urinary citrate                      | normal or high                     | low                                              |
| NaHCO <sub>3</sub> requirement       | < 2-3 mEq/kg/day                   | > 3-4 mEq/kg/day                                 |

U-B = Urine-blood; FE = fractional excretion; Tm = maximum tubular reabsorption.

RTA [15]. Finally, the presence of a proximal defect can be demonstrated by performing a classic HCO<sub>3</sub> titration study and measuring the HCO<sub>3</sub> reabsorption rate. It will be low with proximal RTA and normal with a distal defect. If concurrent defects in both proximal and distal nephron function coexist, this may be the only way to precisely uncover the proximal defect.

The presence of a proximal defect can also be suspected by the requirement for NaHCO<sub>3</sub> in order to sustain normal acid-base balance after the original bicarbonate deficit has been repaired. In adults with pure distal RTA, HCO<sub>3</sub> ingestion less than 2-3 mEq/kg/day is usually sufficient to maintain a normal acid-base condition, while with a proximal defect large oral doses exceeding 3-4 mEq/kg/day are needed.

Finally, proximal RTA is often associated with other defects in proximal tubule function which comprise the Fanconi syndrome. I assume glycosuria was absent in this case; and the uric acid level of 5.6 suggests a normal uric acid clearance, although one can be misled in the face of concurrent abnormal renal function. There is no measurement of amino acid excretion. The phosphate level was low for the level of renal function; however, without knowledge of urinary phosphate excretion it is not possible to implicate renal wasting as the cause. It should be mentioned that severe phosphate depletion per se can cause abnormalities in both proximal and distal nephron acidification. In addition, outdated tetracycline can cause proximal tubular injury. In the present case hypokalemia preceded ingestion of the drug, so there is no reason to suspect it was of etiologic significance.

**Table IV.** Etiology of distal renal tubular acidosis

|                                           |
|-------------------------------------------|
| Primary                                   |
| Infantile                                 |
| Adult                                     |
| Genetic abnormality of carbonic anhydrase |
| Nephrocalcinosis of various causes        |
| Medullary sponge kidney                   |
| Hypergammaglobulinemic states             |
| Hepatic cirrhosis                         |
| Phosphate depletion                       |
| Drug induced                              |
| Amphotericin β                            |
| Vitamin D                                 |
| Toluene                                   |
| Lithium                                   |
| Analgesics                                |
| Carbonic anhydrase inhibitors             |

To summarize, at this point it seems clear that this patient has the distal form of RTA, although it is not possible to rule out a concurrent defect in proximal nephron function. Next, it is pertinent to address potential etiologies for the development of this syndrome.

Table IV includes a list of the etiologies for the hypokalemic form of distal RTA. Since nephrocalcinosis is a hallmark of RTA as well as a predisposing cause, this can sometimes pose a diagnostic problem. In our case, however, the striking hypergammaglobulinemia (5.5 g/dl) focuses attention on the entities under this diagnostic category.

The list of hypergammaglobulinemic entities associated with RTA is given in table V. Sjögren's syndrome accounts for more than one-half of the causes of distal RTA and hypergammaglobulinemia, which have been reported [16]. Furthermore, a variety of the other hypergammaglobulinemic syndromes detailed in table V are often associated with Sjögren's syndrome. In the present case the positive ANA, positive rheumatoid factor, and positive Schirmer test are virtually diagnostic of Sjögren's syndrome. There are not features to suggest that the Sjögren's syndrome is related to some other systemic disorder, but I would caution that the possibility of SLE cannot be excluded with absolute confidence.

Of interest is how hyperglobulinemic states and Sjögren's syndrome in particular lead to RTA. The Sjögren's syndrome is characterized by dry eyes (keratoconjunctivitis sicca), a dry mouth (xerostomia) and the presence of arthritis in about one-half of the patients. The ocular and oral manifestations result from a lymphocytic infiltrate in

Cuối cùng, RTA type 2 thường liên quan đến thương tổn khác của chức năng ống lượn gần trong hội chứng Fanconi. Tôi giả định rằng ở bệnh nhân này không có đường trong nước tiểu; và mức acid uric là 5.6 gợi ý một mức thanh thải acid uric bình thường, dù rằng một người có thể nhận định sai khi đối diện với một tình huống chức năng thận bất thường xảy ra đồng thời. Không có xét nghiệm nào đo lường mức độ bài tiết amino acid. Lượng phosphate thấp tương đồng với chức năng thận; tuy nhiên, nếu không đo được lượng phosphate niệu thì không thể biết được liệu có mất qua thận hay không cũng như do nguyên nhân gì. Cũng cần phải nhắc rằng bản thân sự cạn kiệt nghiêm trọng phosphate có thể gây ra các bất thường liên quan đến sự toan hóa của cả ống lượn gần lẫn ống lượn xa. Thêm vào đó, tetracycline hết hạn sử dụng có thể gây ra tổn thương ống lượn gần. Ở trường hợp hạ kali máu xuất hiện trước khi dùng thuốc thì không có lý do gì phải nghi ngờ rằng nguyên nhân toan hóa là do thuốc.

Tóm lại, đến hiện tại, dường như bệnh nhân toan hóa là do tổn thương ở ống lượn xa, dù không thể loại trừ việc có hay không tình trạng tổn thương đồng thời chức năng của ống lượn gần. Tiếp theo, chúng ta cần xác định được các nguyên nhân khả dĩ gây xuất hiện hội chứng này (RTA type 1). **Bảng IV** liệt kê các nguyên nhân gây ra hạ kali máu do RTA do tổn thương ống lượn xa cũng như các nguyên nhân kích hoạt, đôi khi cũng chính là nguyên nhân trực tiếp gây bệnh. Tuy nhiên, ở trường hợp bệnh nhân này, mức độ gammaglobulin máu cao (5.5 g/dL) giúp ta tập trung vào các nguyên nhân tương ứng trong danh sách các chẩn đoán khả dĩ.

**Bảng IV. Bệnh nguyên của tình trạng Toan hóa ống lượn xa**

|                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tiền phát                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Sơ sinh</li> <li>Người lớn</li> <li>Bất thường gene liên quan đến men carbonic anhydrase</li> </ul>                                         |
| Thâm nhiễm calcium ở thận do các nguyên nhân khác nhau                                                                                                                             |
| Thận xẹp (tủy) thận                                                                                                                                                                |
| Các tình trạng làm tăng gammaglobulin máu                                                                                                                                          |
| Xơ gan                                                                                                                                                                             |
| Cạn kiệt phosphate                                                                                                                                                                 |
| Do thuốc                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Amphotericine beta</li> <li>Vitamin D</li> <li>Toluene</li> <li>Lithium</li> <li>Thuốc gây mê</li> <li>Ức chế carbonic anhydrase</li> </ul> |

Về [Mục lục](#) | 12

Nhóm các nguyên nhân làm tăng gammaglobulin máu gây ra RTA được liệt kê ở **Bảng V**. Hội chứng Sjogren chiếm một nửa các trường hợp gây RTA type 1 và tăng gammaglobulin máu đã được công bố. Hơn nữa, các hội chứng còn lại thường có liên quan đến hội chứng Sjogren. Bệnh nhân có xét nghiệm miễn dịch ANA dương tính, yếu tố thấp dương tính và test Schirmer dương tính giúp đưa đến chẩn đoán xác định là hội chứng Sjogren. Không có dấu chứng nào gợi ý rằng hội chứng Sjogren ở bệnh nhân liên quan đến các rối loạn mang tính hệ thống, nhưng tôi xin nhấn mạnh rằng không thể loại trừ hoàn toàn khả năng bệnh nhân mắc Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erythematosus, SLE) một cách chắc chắn.

**Bảng V. RTA kèm tăng gammaglobulin máu**

| Hội chứng Sjogren hoặc bệnh lý liên quan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Bệnh khác                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Hội chứng Sjogren</li> <li>SLE</li> <li>Xơ gan mật tiên phát</li> <li>Viêm gan mạn hoạt động</li> <li>Viêm phế nang xơ hóa</li> <li>Bệnh tự miễn tuyến giáp</li> <li>Xuất huyết tăng globulin máu</li> <li>Tăng gamma globulin máu vô căn</li> <li>Bệnh lý macroglobulin máu</li> <li>Cryptoglobulin máu</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Lao</li> <li>Sarcoidosis</li> <li>Coccidioidomycosis</li> <li>Bệnh lý Hodgkin</li> <li>Đa u tủy</li> </ul> |

Table V. RTA with hyperglobulinemia

| Sjögren's syndrome or associated diseases                      | Others                    |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Sjögren's syndrome [17–23, 33, 36–38]                          | tuberculosis [36]         |
| SLE [28, 37, 39]                                               | sarcoidosis [36]          |
| Primary biliary cirrhosis [27, 40–42]                          | coccidioidomycosis [36]   |
| Chronic active hepatitis [25, 27, 36, 37, 40–44]               | Hodgkin's disease [36]    |
| Fibrosing alveolitis [40]                                      | multiple myeloma [47, 48] |
| Autoimmune thyroid disease [45]                                |                           |
| Hyperglobulinemic purpura [26]                                 |                           |
| Idiopathic hypergammaglobulinemia [18, 19, 21, 22, 24, 29, 36] |                           |
| Macroglobulinemia [36]                                         |                           |
| Cryoglobulinemia [46]                                          |                           |

the lacrimal and salivary glands, which impairs their secretory function. A similar lymphocytic infiltrate in the kidneys has been found in almost all the cases of Sjögren's syndrome associated with RTA in which renal pathology has been examined [17–23]. The most convincing evidence that this represents a meaningful pathologic-functional correlation was reported by *Shioji et al.* [23]. 3 of 4 cases of Sjögren's syndrome with RTA manifested renal interstitial infiltrates and the fourth had interstitial fibrosis, while all 4 cases without RTA had normal renal pathology.

A similar pathologic picture is found with other kinds of hyperglobulinemia and RTA. Renal interstitial infiltrates have been described in cases of RTA associated with idiopathic hypergammaglobulinemia, hypergammaglobulinemic purpura, chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, and SLE [18, 21, 22, 24–29]. Whether the renal findings in these diseases are limited solely to patients with abnormalities in urine acidification has not been delineated. Renal pathologic examination is not available for the cases of RTA associated with the other hyperglobulinemic entities listed in table V, but most of these diseases can cause renal tubular injury and/or an interstitial nephritis. In addition, the immunologically mediated interstitial infiltrate which occurs with the transplant rejection process can be accompanied by RTA [30].

Although these data suggest that the renal lymphocytic infiltrate and the development of RTA are interrelated in patients with Sjögren's syndrome and perhaps with other forms of hyperglobulinemic RTA, the nature of this relationship is unclear. The infiltrate could be a response to a primary insult of the tubular epithelium or alternatively could be a reflection of an immunologically mediated

process that alters tubular function [16]. How these processes impair  $H^+$  transport by the distal nephron has not been delineated.

It should be emphasized that with Sjögren's syndrome, the nephron site as well as the nature of the tubular dysfunction may not be selectively limited to distal nephron hydrogen ion transport. Abnormalities in the urine concentrating mechanism have also been described in Sjögren's syndrome [17, 31]. However, since both distal RTA and hypokalemia can impair the concentrating mechanism; it is not clear whether this represents a direct effect of the interstitial process or is secondary to RTA and/or hypokalemia. In addition, although reported less frequently than distal RTA, proximal renal tubular acidosis as well as other manifestations of proximal tubule dysfunction, i.e., the Fanconi syndrome, have been described with Sjögren's syndrome [17, 32, 33]. Hence, although the renal pathologic process appears to have a predilection for the distal nephron, it can also involve the more proximal portion of the tubule.

I would like to conclude by emphasizing the value of aggressive alkali administration in the therapy of patients with distal renal tubular acidosis. *McSherry and Morris* [34] have recently shown a substantial improvement in growth by children with RTA treated with adequate amounts of alkali and it is probably also helpful for the bone disease, which occurs in adults.

In addition, the data suggest that alkali therapy may diminish stone formation and be beneficial for nephrocalcinosis [35]. The latter two effects may result from the enhanced citrate and diminished calcium excretion, which accompany alkali therapy.

Although there are no specific reports of the benefits of alkali therapy in patients with Sjögren's syndrome as a cause of distal RTA, it would seem prudent to treat them in similar fashion.

*Dr. Feinstein*

*Dr. Richard Blau of the Division of Rheumatology will now give us an overview of some of the nonrenal manifestations of Sjögren's syndrome.*

*Dr. Blau*

This patient's illness illustrates a number of the characteristic features of Sjögren's syndrome. For purposes of classification, Sjögren's syndrome is usually separated into a primary and secondary form. In both, the sicca complex (xerophthalmia and xerostomia) is present, but the secondary type of sicca complex is associated with a systemic rheumatic disease such as rheumatoid arthritis.

Điểm đáng quan tâm là cách mà tình trạng tăng globulin máu và hội chứng Sjogren lại gây ra tình trạng RTA. Phần nửa bệnh nhân có hội chứng Sjogren đặc trưng bởi tình trạng khô mắt, khô miệng và viêm khớp. Các triệu chứng ở mắt và miệng gây ra do sự thâm nhiễm tế bào lympho ở tuyến nước bọt và tuyến lệ, từ đó làm tổn thương chức năng bài tiết. Tình trạng thâm nhiễm lympho đó cũng tương tự ở thận trong đại đa số các trường hợp có hội chứng Sjogren gây RTA khi thận được xem xét qua góc nhìn giải phẫu bệnh. Phần lớn các bằng chứng cho thấy mối tương quan giữa chức năng- và sinh lý bệnh rõ rệt được công bố bởi Shioji và cộng sự. Ba trong bốn trường hợp hội chứng Sjogren gây RTA có thâm nhiễm kẽ thận và bệnh nhân thứ tư có tình trạng xơ hóa kẽ, trong khi cả bốn trường hợp không có RTA lại có cấu trúc thận bình thường.

Hình ảnh sinh lý bệnh học cũng tương tự ở các bối cảnh tăng globulin máu và RTA khác. Sự thâm nhiễm mô kẽ thận được mô tả ở các trường hợp RTA kèm tăng gammaglobulin máu vô căn, ban xuất huyết tăng gammaglobulin máu, viêm gan mạn hoạt động, xơ gan mật tiên phát, và SLE. Trong khi các tổn thương thấy ở thận ở các bệnh này chỉ giới hạn ở các bệnh nhân có bất thường độ acid hóa nước tiểu lại không được công bố (Whether the renal findings in these diseases are limited solely to patients with abnormalities in urine acidification has not been delineated). Không có các bằng chứng thông qua thăm khám, xét nghiệm liên quan sinh lý bệnh của thận ở các trường hợp có RTA liên quan đến các nguyên nhân gây khác gây tăng globulin máu đã được liệt kê ở Bảng V, nhưng đa số các bệnh lý này có thể gây tổn thương ống thận và/hoặc viêm thận kẽ. Thêm nữa, tình trạng thâm nhiễm kẽ thận do các chất trung gian miễn dịch xảy ra do quá trình thải ghép có thể đi cùng với RTA.

Dù các dữ liệu gợi ý rằng có tình trạng thâm nhiễm tế bào lympho ở thận và sự xuất hiện của RTA là có liên quan với nhau ở bệnh nhân có hội chứng Sjogren và có lẽ ở cả các bệnh nhân có hội chứng RTA tăng globulin máu, nhưng mối liên quan tự nhiên này cũng không rõ ràng. Sự thâm nhiễm có thể là nguyên nhân chính gây hư hại tế

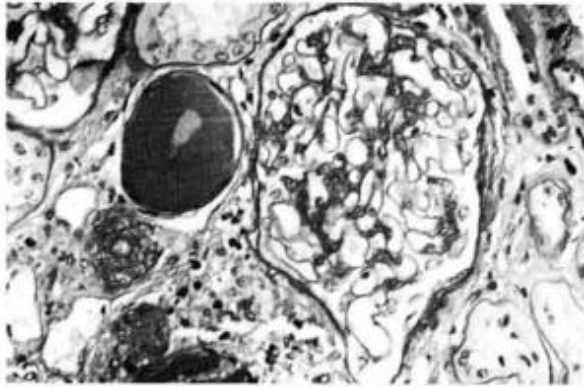
bào thượng bì ống thận hoặc nói cách khác có thể phản ánh quá trình các chất trung gian miễn dịch thay đổi chức năng của ống thận. Các mà quá trình này làm hư hại sự vận chuyển của ion  $H^+$  ở ống lượn xa hiện chưa được mô tả rõ ràng.

Cần nhấn mạnh rằng ở hội chứng Sjogren, ống thận cũng như rối loạn chức năng của ống thận có thể không giới hạn ở sự vận chuyển  $H^+$  nơi ống lượn xa không thôi. Các bất thường ở cơ chế cô đặc nước tiểu cũng được mô tả trong hội chứng này. Tuy nhiên, bởi cả RTA type 1 và tình trạng hạ kali máu có thể gây ảnh hưởng đến cơ chế cô đặc; nên không rõ liệu có hay không điều này gây phản ánh tác dụng trực tiếp của tình trạng tổn thương mô kẽ thận hay nó là tình trạng thứ phát gây ra RTA và/hoặc hạ kali máu. Thêm nữa, dù ít được báo cáo hơn so với RTA type 1, toan hóa ống lượn gần cũng như các nguyên nhân khác gây rối loạn chức năng ống lượn gần, như hội chứng Fanconi, cũng được mô tả cùng với hội chứng Sjogren. Do đó, dù quá trình bệnh học thận trông có vẻ rất liên quan đến tổn thương ống lượn xa, nhưng nó cũng có thể kèm cả tổn thương ống lượn gần.

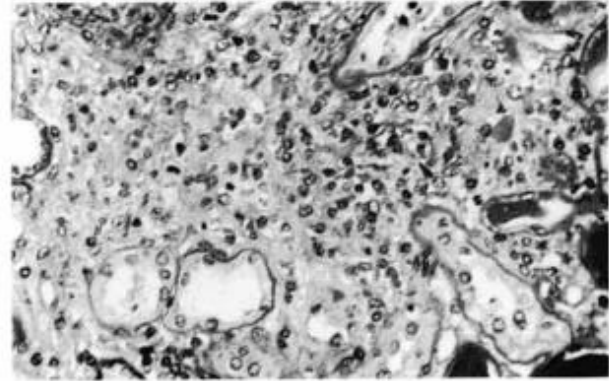
Tôi xin kết luận bằng cách nhấn mạnh giá trị của việc truyền bù bicarbonate tích cực ở các bệnh nhân toan hóa ống lượn xa. Các tác giả McSherry và Morris mới đây đã cho thấy sự cải thiện rõ rệt trong sự phát triển của trẻ em mắc RTA được điều trị với một lượng kiềm đủ và có thể sẽ có ích trong việc điều trị bệnh lý xương ở người trưởng thành.

Ngoài ra, các dữ liệu cũng gợi ý rằng liệu pháp kiềm hóa có thể giúp hạn chế sự hình thành sỏi thận và có lợi đối với tình trạng thâm nhiễm calci ở thận. Hai tác dụng này có thể mang lại do việc tăng thải citrate và giảm thải calci khi áp dụng trị liệu kiềm hóa máu.

Dù không có các báo cáo cụ thể về lợi ích của kiềm hóa máu ở bệnh nhân có hội chứng Sjogren mà gây ra RTA ống lượn xa, nhưng phương pháp này dường như có tiềm năng trong việc điều trị các rối loạn tương tự trong tương lai.



**Fig. 1.** Glomerulus showing mild segmental increase in mesangial matrix. Note also adjacent tubule with cast and mild interstitial cellular infiltrate. Periodic acid-Schiff.  $\times 430$ .



**Fig. 2.** Chronic tubulointerstitial nephritis. There is tubular dilation and atrophy, and an infiltrate of lymphocytes, plasma cells and fibroblasts in the interstitium. Periodic acid-Schiff.  $\times 430$ .

progressive systemic sclerosis, or systemic lupus erythematosus. In addition to the salivary and lacrimal glands, other exocrine glands may be involved, such as the mucosal glands of the upper and lower respiratory tract, the pancreas, and the female genital organs [49].

The symptoms of the sicca complex are due to the decrease in tear and saliva production. Destruction of the corneal epithelium may occur leading to pain and redness in the eyes and photosensitivity [50]. In today's case, xerophthalmia was demonstrated by the Schirmer test. The consequences of xerostomia include dysphagia, ulceration of the labial and buccal mucosa, and atrophy of the tongue. Severe dental caries may be present and loss of dentition may result, as this patient demonstrates [50].

The pathologic finding in the glands is an inflammatory process consisting of lymphocytes and plasma cells which surround the glandular ducts and infiltrate the acinar tissue resulting in acinar atrophy. Hypertrophy of the ductal epithelium and the myoepithelial cells leads to the formation of myoepithelial islands [51]. Immunofluorescent findings include deposition of IgG, IgA and IgM and rheumatoid factor within and around plasma cell infiltrates [52].

In addition to the sicca complex, this patient showed a number of serologic abnormalities. The antinuclear antibody titre was elevated, a finding seen in 37–75% of patients with Sjögren's syndrome. The presence of rheumatoid factor is also a frequent feature (52–98% of patients) [51, 53]. Other associated immunologic abnormalities include a positive Coomb's test [51], mixed IgG-IgM cryoglobulinemia [50], and polyclonal hypergammaglobulinemia [53]. Antibodies against smooth muscle, gastric parietal cells, thyroid microsomes and thyroglobu-

lin have been described [53]. Decreased C3 concentration as in today's patient, suggests the presence of vasculitis. HLA typing of patients with secondary Sjögren's syndrome has demonstrated an increased prevalence of HLA-B8 and HLA-Dw3 [54]. Our patient, however, did not have these HLA antigens. Other features of this patient's illness which may be related to Sjögren's syndrome include the nausea and vomiting which were her admitting complaints. In view of the elevated serum amylase, the patient may have had pancreatitis as part of the Sjögren's syndrome. Pulmonary infiltrates may also be seen as a manifestation of the disease involving the lower respiratory tract [53].

In summary, today's patient has primary Sjögren's syndrome with involvement of the kidneys leading to distal renal tubular acidosis. The associated immunologic findings are compatible with Sjögren's syndrome but, as Dr. Tannen mentioned systemic lupus erythematosus cannot be ruled out.

*Dr. Feinstein*

*Dr. Koss would you please present the findings from the renal biopsy.*

*Dr. Koss*

The biopsy was adequate, with eight glomeruli present in fragments of cortex and medulla. Four of the glomeruli were sclerotic and the remainder showed mild focal and segmental mesangial hypercellularity and increased mesangial matrix (fig. 1). The most striking finding was the presence of tubulointerstitial nephritis, consisting of focal collections of lymphocytes and plasma cells bordering mildly dilated proximal tubules (fig. 2). Numerous casts

BS. Feinstein

*Bây giờ BS. Richard Blau của phân khoa Thấp-học sẽ cho chúng ta một cái nhìn chung về các biểu hiện ngoài thận của hội chứng Sjogren.*

BS. Blau

Bối cảnh bệnh nhân này cho thấy các điểm đặc trưng của hội chứng Sjogren. Với mục tiêu phân loại, hội chứng này thường được chia ra thành hai dạng, tiên phát và thứ phát. Cả hai dạng, đều có tình trạng khô mắt- miệng, nhưng dạng thứ phát thì liên quan đến bệnh lý thấp có tính hệ thống, ví dụ viêm khớp dạng thấp, xơ cứng hệ thống tiến triển hoặc Lupus ban đỏ hệ thống. Ngoài tuyến nước bọt và tuyến lệ bị ảnh hưởng, các tuyến ngoại tiết khác có thể cũng không bình thường như tuyến tiết chất nhờn của đường hô hấp trên và dưới, tụy và cơ quan sinh dục ở nữ.

Các triệu chứng tiết của mắt và nước bọt gây ra bởi sự giảm sút tiết nước mắt và nước bọt. Sự phá hủy của thượng bì giác mạc có thể đưa đến đau, đỏ mắt và nhạy cảm với ánh sáng. Ở bệnh nhân này, tình trạng khô giác mạc được xác định qua Schirmer test. Hậu quả của khô miệng là nuốt khó, loét ở môi và niêm mạc trong của má, teo lưỡi. Sâu răng nặng có thể đưa đến tình trạng mất răng, như ở bệnh nhân này.

Các dấu hiệu bệnh lý ở tuyến là diễn tiến viêm kèm với tình trạng thâm nhiễm bạch cầu, tế bào máu quanh ống tuyến và thâm nhiễm vào các tế bào chức năng ngoại tiết đưa đến tình trạng teo các tế bào này. Phi đại tế bào thượng bì ống tuyến và lớp tế bào biểu mô tuyến gây ra sự hình thành các đảo tế bào biểu mô tuyến. Nhuộm miễn dịch huỳnh quang thấy có sự thâm nhiễm IgG, IgA và IgM cũng như yếu tố thấp bên trong và chung quanh vị trí thâm nhiễm của các tế bào máu.

Cùng với các bất thường nói trên, bệnh nhân còn có các rối loạn về huyết thanh. Kháng thể kháng nhân tăng, thấy trong 37-35% bệnh nhân có hội chứng Sjogren. Yếu tố thấp cũng thường gặp (52-98% bệnh nhân). Các bất thường miễn dịch liên quan khác gồm test Coomb dương tính, phức hợp miễn dịch IgG-IgM máu, tăng gammaglobulin máu đa dòng. Các kháng thể kháng cơ trơn, tế bào

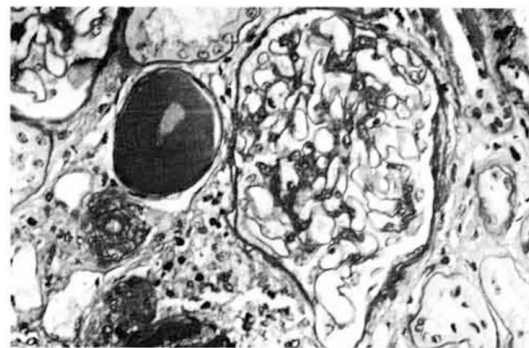
thành dạ dày, microsome tuyến giáp, thyroglobulin cũng đã được nhắc đến. Giảm nồng độ C3 cũng gặp ở bệnh nhân này, gợi ý tình trạng viêm mạch. HLA của bệnh nhân có Sjogren thứ phát được xác định qua tình trạng tăng HLA-B8 và HLA-Dw3. Tuy nhiên, bệnh nhân chúng ta không có kháng nguyên HLA. Các đặc điểm khác của bệnh nhân mà có thể liên quan đến Sjogren là buồn nôn, mửa làm bệnh nhân phải nhập viện. Sự kiện tăng amylase máu gợi ý bệnh nhân có thể viêm tụy như là một phần của hội chứng Sjogren. Thâm nhiễm phổi có thể như là một biểu hiện của bệnh liên quan đến đường hô hấp dưới.

Tóm lại, bệnh nhân mắc hội chứng Sjogren tiên phát với tổn thương ở thận đưa đến toan hóa ống thận. Các dấu hiệu miễn dịch đi kèm là biểu hiện xuất hiện trong bối cảnh của hội chứng này, nhưng như BS. Tannen đã nói, không thể loại trừ được bệnh lupus ban đỏ ở bệnh nhân này.

BS. Feinstein

*BS. Koss sẽ trình bày các biểu hiện tìm thấy ở kết quả sinh thiết thận.*

BS. Koss

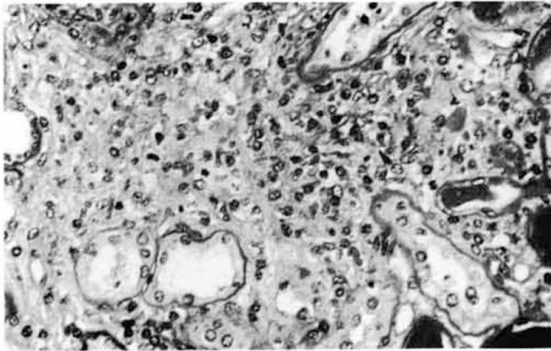


**Fig. 1.** Glomerulus showing mild segmental increase in mesangial matrix. Note also adjacent tubule with cast and mild interstitial cellular infiltrate. Periodic acid-Schiff.  $\times 430$ .

*Hình 1. Cầu thận có các chất ở tế bào cạnh mao mạch cầu thận gia tăng. Có các trụ lẫn thâm nhiễm nhẹ gian tế bào.*

Kết quả sinh thiết thận đủ, với tám cấu trúc cầu thận với cấu trúc tủy vỏ rõ ràng. Bốn cấu trúc cầu thận bị xơ hóa và phần còn lại cho thấy sự tăng sinh tại chỗ từng đoạn của tế bào gian mao mạch cầu thận (mesangial hypercellularity) lẫn mô kẽ của cấu trúc này (**Hình 1**). Dấu hiệu thấy rõ nhất

là hình ảnh viêm thận mô kẽ ống thận, gồm sự tụ tập của bạch cầu và tế bào máu nằm sát các ống lượn gần bị giãn nở (**Hình 2**). Rất nhiều trụ hiện diện ở ống lượn xa và có sự xơ hóa quanh ống thận vùng tủy của cầu thận. Động mạch gian thùy thể hiện tình trạng xơ hóa ở lớp giữa. Hình ảnh dưới kính hiển vi qua nhuộm miễn dịch huỳnh quang (immuno-fluorescence, IF) cho thấy 1-2+ IgG, IgA, và IgM ở mô kẽ thận, thể hiện rõ tình trạng viêm tế bào. Không có sự lắng đọng phức hợp nào ở cầu thận và ống thận, nhưng chỉ có 2 cầu thận ở hình ảnh này.



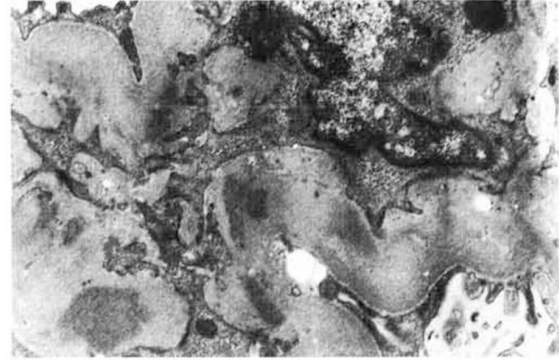
**Fig. 2.** Chronic tubulointerstitial nephritis. There is tubular dilatation and atrophy, and an infiltrate of lymphocytes, plasma cells and fibroblasts in the interstitium. Periodic acid-Schiff. X 430.

Hình 2. Viêm cầu thận ống thận mô kẽ mạn tính. Có tình trạng giãn và teo ống thận, cũng như sự thâm nhiễm tế bào lympho, tế bào plasma (máu) và tình trạng xơ hóa mô kẽ.

Ở kính hiển vi điện tử, chúng ta nhận thấy có sự thâm nhiễm mô kẽ thận bởi bạch cầu, nguyên bào lympho, tế bào máu và một lượng lớn collagen. Không thấy có sự lắng đọng với mật độ điện tử cao ở cả mô kẽ lẫn màng đáy của ống thận, nhưng ở cầu thận có một vài sự lắng đọng ở tế bào gian mạch cạnh cầu thận (**Hình 3**). Màng đáy cầu thận, ngược lại, không thấy có sự lắng đọng và các cấu trúc chân của lớp thượng bì bọc bên ngoài các mao mạch cầu thận (visceral epithelial foot processes) nhìn chung không bị ảnh hưởng gì. Cũng không thấy các cấu trúc giống myxovirus, hoặc các hình ảnh 'dấu vân tay'. Tóm lại, trên sinh thiết thận thể hiện hình ảnh viêm mô kẽ ống thận mạn tính kèm tăng viêm cầu thận tăng sinh từng vùng của tế bào cạnh mao mạch cầu thận cùng với sự lắng đọng điện tích trên các tế bào này. Sự thiếu vắng các chất nhuộm miễn dịch ở cầu thận thật khó để lý giải: có thể có sự phân phối khu trú

và từng phần của các chất lắng đọng thấy trên kính hiển vi điện tử và sự gián đoạn của cầu thận hiện diện trên hình ảnh hiển vi huỳnh quang miễn dịch đưa ra một nỗ lực để giải thích cho điều này. Ở bất cứ tình huống nào, thì các dấu hiệu giải phẫu bệnh thấy được đều tương đồng các trường hợp bệnh nhân có hội chứng Sjogren.

Về [Mục lục](#) | 17

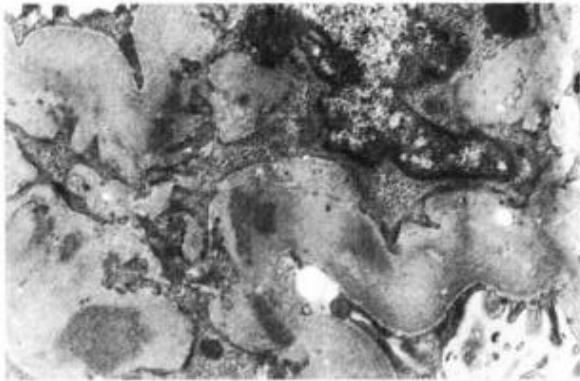


**Fig. 3.** Electron micrograph of a glomerular mesangial region. Note presence of discrete electron-dense deposits adjacent to mesangial cell cytoplasm.

Hình 3. Hình ảnh điện tử cho thấy các vùng cạnh mao mạch cầu thận. Lưu ý có sự hiện diện của phwucs hợp lắng đọng ở tế bào chất của các tế bào cạnh mao mạch cầu thận.

### BS. Feinstein

*Tôi muốn cảm ơn tất cả các bạn đồng nghiệp đã tham gia buổi thảo luận về một tình huống đặc biệt như thế này.*



**Fig. 3.** Electron micrograph of a glomerular mesangial region. Note presence of discrete electron-dense deposits adjacent to mesangial cell cytoplasm.

were present in the distal tubules, and the medulla showed peritubular fibrosis. An interlobular artery demonstrated moderate subintimal sclerosis. The immunofluorescence (IF) microscopy showed 1–2+ staining for IgG, IgA and IgM in the renal interstitium, apparently within inflammatory cells. No tubular or glomerular granular deposits were seen, but only 2 glomeruli were examined.

An interstitial infiltrate of lymphocytes, lymphoblasts and plasma cells and abundant interstitial collagen was also found by electron microscopy. No unequivocal electron-dense deposits were seen in either interstitium or tubular basement membranes, but glomeruli showed a few segmented mesangial electron-dense deposits (fig. 3). The glomerular basement membranes, by contrast showed no deposits and the visceral epithelial foot processes were generally well preserved. Myxovirus-like structures were not seen, nor were 'fingerprints' identified. In summary, the renal biopsy showed chronic tubulointerstitial nephritis with segmented mesangioproliferative glomerulonephritis and mesangial electron-dense deposits. The lack of immunoreactants in glomeruli is perplexing; perhaps the focal and segmental distribution of the deposits seen by electron microscopy and the paucity of glomeruli available for study in the IF microscopy preparation afford an explanation. In any case, the renal pathologic findings are in accord with those reported in Sjögren's syndrome.

*Dr. Feinstein*

*I would like to thank all of the participants for an excellent discussion of this very interesting case.*

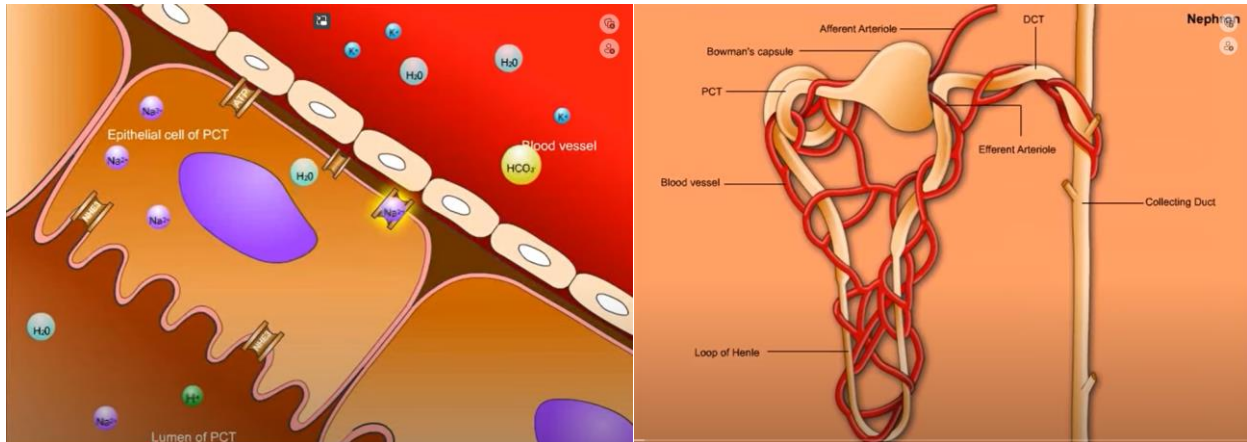
## Acknowledgement

The authors wish to thank Ms. Joann Little and Jamie Jimenez for their secretarial assistance in the preparation of this manuscript.

## References

- 1 Tannen, R.L.: Potassium metabolism; in Gonick. Current nephrology, vol. 6, pp. 151–186 (Wiley, New York 1983).
- 2 Linas, S.L.; Peterson, L.N.; Anderson, R.J.; Aisenbrey, G.A.; Simon, F.R.; Berl, T.: Mechanism of renal potassium conservation in the rat. *Kidney int.* 15: 601–611 (1979).
- 3 Sastrasiñh, S.; Tannen, R.L.: Mechanism by which enhanced ammonia production reduces urinary potassium excretion. *Kidney int.* 20: 326–331 (1981).
- 4 Stanton, B.; Giebisch, G.: Mechanism of urinary potassium excretion. *Mineral Electrolyte Metab.* 5: 100–120 (1981).
- 5 Ornt, D.B.; Tannen, R.L.: Demonstration of an intrinsic renal adaptation for potassium conservation in short term K<sup>+</sup> depletion. *Am. J. Physiol.* (in press).
- 6 Babior, B.M.: Villous adenoma of the colon. Study of a patient with severe fluid and electrolyte disturbances. *Am. J. Med.* 41: 615–621 (1966).
- 7 Gennari, F.J.; Cohen, J.J.: Renal tubular acidosis. *A. Rev. Med.* 29: 521–541 (1978).
- 8 Sebastian, A.; McSherry, E.; Morris, R.C., Jr.: On the mechanism of renal potassium wasting in renal tubular acidosis associated with the Fanconi syndrome (type 2 rta). *J. clin. Invest.* 50: 231–243 (1971).
- 9 Perez, G.O.; Kem, D.C.; Oster, J.R.; Vaamonde, C.A.: Effect of acute metabolic acidosis on the renin-aldosterone system. *J. Lab. clin. Med.* 96: 371–378 (1980).
- 10 Rodriguez-Soriano, J.; Vallo, A.; Castillo, G.; Oliveros, R.: Renal handling of water and sodium in children with proximal and distal renal tubular acidosis. *Nephron* 25: 193–198 (1980).
- 11 Sebastian, A.; McSherry, E.; Morris, R.C., Jr.: Impaired renal conservation of sodium and chloride during sustained correction of systemic acidosis in patients with type I, classic renal tubular acidosis. *J. clin. Invest.* 58: 454–469 (1976).
- 12 Gill, J.R., Jr.; Bell, N.H.; Bartter, F.C.: Impaired conservation of sodium and potassium in renal tubular acidosis and its correction by buffer anions. *Clin. Sci.* 33: 577–592 (1967).
- 13 Sebastian, A.; McSherry, E.; Morris, R.C., Jr.: Renal potassium wasting in renal tubular acidosis (rta). Its occurrence in types I and 2 rta despite sustained correction of systemic acidosis. *J. clin. Invest.* 50: 667–678 (1971).
- 14 Halperin, M.L.; Goldstein, M.B.; Haig, A.; Johnson, M.D.; Stinebaugh, B.J.: Studies on the pathogenesis of type I (distal) renal tubular acidosis as revealed by urinary pCO<sub>2</sub> tensions. *J. clin. Invest.* 53: 669–677 (1974).
- 15 Norman, M.E.; Feldman, N.I.; Cohn, R.M.; Roth, K.S.; McCurdy, D.K.: Urinary citrate excretion in the diagnosis of distal renal tubular acidosis. *J. Pediatr.* 92: 394–400 (1978).
- 16 Talal, N.: Sjögren's syndrome, lymphoproliferation, and renal tubular acidosis. *Ann. intern. Med.* 74: 633–634 (1971).
- 17 Shearn, M.A.; Tu, W.H.: Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjögren's syndrome. *Am. J. Med.* 39: 312–318 (1965).

## Toan hóa ống thận – Nhắc lại<sup>5</sup>



về [Mục lục](#) | 19

### Bình thường - Ống lượn gần

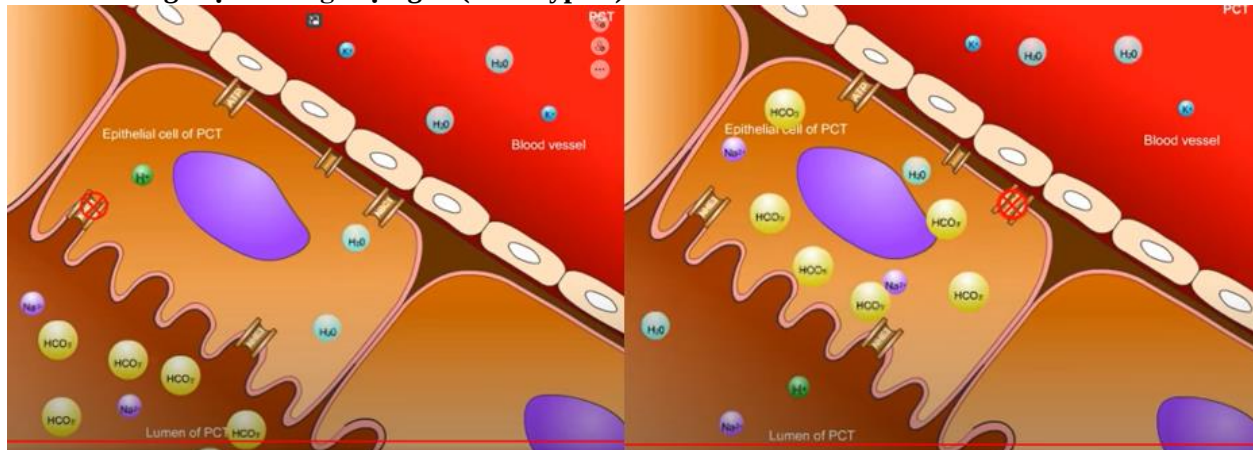
Tại tế bào thượng bì của ống lượn gần (epithelial cell of proximal convoluted tubule), có kênh Sodium-hydrogen Exchanger 3 (Sodium-hydrogen Antiporter, **NHE3**) nằm trên bờ bàn chải (vi mao) hướng vào lòng ống, và kênh sodium-potassium ATP pump (hoặc **Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase** hoặc Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> Pump) nối kết giữa tế bào sát với mạch máu.

Các chất điện giải được vận chuyển từ lòng ống (trong dịch lọc) vào tế bào thượng bì này trong đó có Natri, Chlore, Kali và HCO<sub>3</sub>.

- **Kênh NHE3** đưa 1 Na<sup>+</sup> vào tế bào và đẩy 1 H<sup>+</sup> vào trong dịch lọc ở lòng ống lượn gần.
- HCO<sub>3</sub> không thể di chuyển trực tiếp xuyên màng để vào trong tế bào được.
  - Mà nó phải kết hợp với H<sup>+</sup> để tạo thành H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, chất này dưới tác dụng của men Carbonic Anhydrase IV (CA IV) tại bờ bàn chải tạo thành CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O và khuếch tán dễ dàng vào trong tế bào. Bên trong tế bào, CA II giúp kết hợp CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O để tạo thành H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> rồi từ đó phân tách thành H<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.
  - H<sup>+</sup> trở lại vòng lặp của nó, đi ra khỏi tế bào qua kênh NHE3 để đổi 1 Na<sup>+</sup> từ dịch lọc vào tế bào. Còn HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cùng Na<sup>+</sup> đi qua kênh Sodium-bicarbonate Co-transporter 1 (NBC1, nằm ở đáy tế bào tiếp giáp với mạch máu) để được tái hấp thu vào máu.
- Vậy với 1 H<sup>+</sup> được thải vào dịch lọc nơi lòng ống lượn gần sẽ có 1 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được hấp thu vào máu.
- Na<sup>+</sup> được trao đổi với K<sup>+</sup> thông qua bơm Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase ở đáy tế bào. Bản thân K<sup>+</sup> di chuyển từ tế bào vào máu một cách tự do tùy theo chênh áp nồng độ thông qua 1 kênh giành riêng cho Kali.

<sup>5</sup> USMLE Step 1 High Yield: Nephrology: Renal Tubular Acidosis. Kaplan Medical <https://youtu.be/yuDDy2KxG7M>  
Người ghi chép: Nguyễn Đức Thanh Liêm

## Toan hóa ống thận do ống lượn gần (RTA type 2)

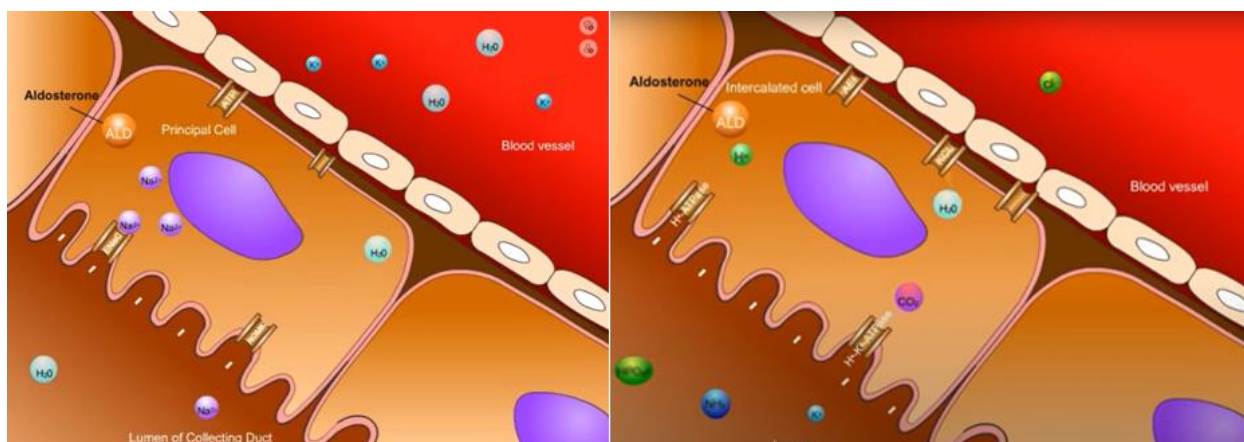


Về [Mục lục](#) | 20

Hình. Rối loạn trong RTA type 2

Xảy ra do sự bất thường hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  trở lại từ dịch lọc vào tế bào thượng bì lót lòng ống lượn gần, đưa đến sự đào thải quá mức  $\text{HCO}_3^-$  ra nước tiểu.

- Nếu xảy ra sự bất hoạt động của NHE3, Na sẽ không được tái hấp thu, và  $\text{H}^+$  sẽ không có cơ hội được thải từ tế bào thượng bì lót ống vào dịch lọc bên trong lòng ống. Sự sụt giảm  $\text{H}^+$  đi vào lòng ống kéo theo tình trạng giảm sinh tạo  $\text{H}_2\text{CO}_3$  nên  $\text{HCO}_3^-$  không được hấp thu vào tế bào mà bị thải theo dịch lọc.
- Trong trường hợp NBC1 bất hoạt, từ  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$  dưới tác dụng của CA II sẽ tạo được  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , và rồi tạo thành  $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ , do kênh NBC1 bất hoạt, nên  $\text{HCO}_3^-$  không được chuyển vào máu, từ đó làm ứ đọng  $\text{HCO}_3^-$  ở trong tế bào trong khi thiếu  $\text{HCO}_3^-$  trong máu, và gây ra toan chuyển hóa.  $\text{H}^+$  được tạo ra được giải phóng vào lòng ống khi được trao đổi với  $\text{Na}^+$  đi vào tế bào qua kênh NHE3.



### Bình thường - Ống lượn xa, ống góp

Lòng ống góp được lót bởi tế bào chính (principal cell, PC) và tế bào chen-giữa (intercalated cell, IC).

- **Ở tế bào chính (PC)**

- Thông thường Aldosteron (ALD) trong tế bào chính sẽ kích động **ENaC** (Epithelial sodium channel, kênh natri ở thượng bì/bờ bàn chải) để vận chuyển chủ động  $\text{Na}^+$  vào trong tế bào, gây ra tình trạng tích điện âm ở lòng ống góp.
- ALD cũng kích động kênh  **$\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase** để đẩy  $\text{Na}^+$  từ tế bào vào máu và đổi lấy  $\text{K}^+$  vào trong tế bào chính này.
- Lượng Kali này bị thu hút bởi tình trạng tích điện âm ở lòng ống góp nên thoát ra khỏi tế bào - đi vào lòng ống thông qua kênh **ROMK** (the renal outer medullary potassium channel, là một kênh vận chuyển Kali cần sử dụng năng lượng ATP).

- **Ở tế bào chen-giữa (IC)**

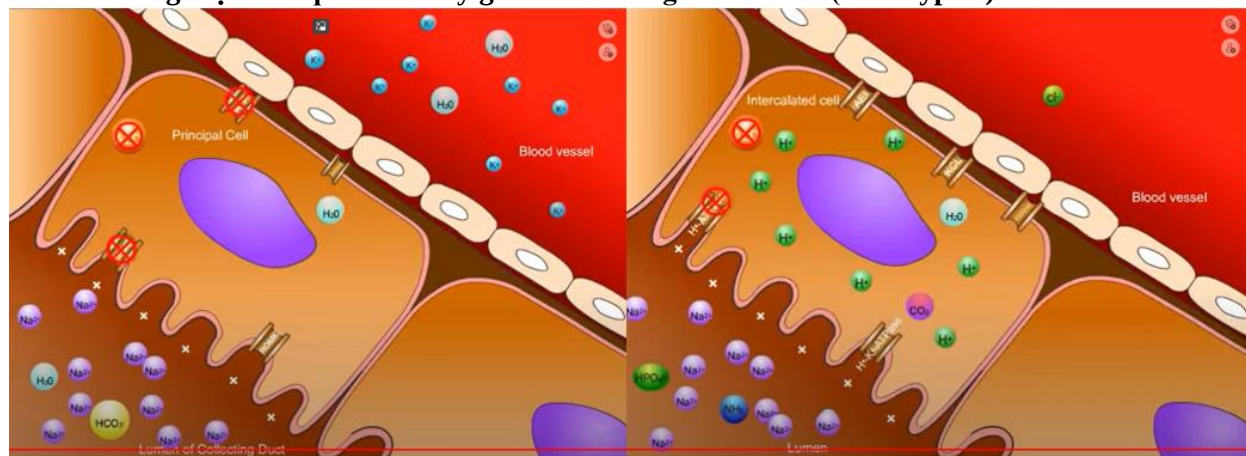
- ALD kích động kênh  **$\text{H}^+$ ATPase** và cùng với tình trạng tích điện âm ở ống góp, đẩy  $\text{H}^+$  ra khỏi tế bào qua kênh  $\text{H}^+$ ATPase.
- Cũng bên trong tế bào,  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}_2\text{O}$  kết hợp nhau dưới tác dụng của enzyme CA II tạo thành  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , rồi chất này tách thành  $\text{HCO}_3^-$  và  $\text{H}^+$ .
  - $\text{H}^+$  được trao đổi vào lòng ống góp thông qua kênh  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPase để đổi lấy 1  $\text{K}^+$  từ lòng ống góp vào tế bào.
  - $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu vào máu thông qua kênh AE1 (anion exchanger 1, hoặc tên khác Bicarbonate-Chloride Exchanger) đổi lấy Chlore vào tế bào.
  - Bản thân các ion  $\text{Cl}^-$  này có thể tái hấp thu theo lối khuếch tán thụ động theo nồng độ để đi ngược lại vào máu, hoặc được vận chuyển chủ động cùng với Kali để vào máu thông qua bơm KCl (kali-chlore pump).
- Trong lòng ống góp,  $\text{H}^+$  kết hợp với  $\text{HPO}_4^{3-}$  và  $\text{NH}_3^-$  để tạo thành  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  và  $\text{NH}_4^+$  rồi thải ra ngoài theo nước tiểu.

### Toan hóa ống thận do ống lượn xa và ống góp (RTA type 1)

- Thường gặp nhất gây ra bởi sự bất hoạt của kênh  $H^+ATPase$ <sup>6</sup> ở tế bào chen-giữa, ngoài ra, còn có thể do sự bất hoạt của  $H^+/K^+ ATPase$ . Sự bất hoạt của hai kênh này làm ứ đọng  $H^+$  bên trong tế bào IC này và không thải vào dịch lọc gây ra toan chuyển hóa.
- Với trường hợp bất hoạt kênh  $H^+/K^+ ATPase$ , kali không được tái hấp thu và do đó gây hạ kali máu. Với trường hợp kênh AE1 không hoạt động,  $HCO_3^-$  ở tế bào chen-giữa không được tái hấp thu vào máu gây giảm  $HCO_3^-$ , từ đó gây toan hóa máu.

về [Mục lục](#) | 22

### Toan hóa ống thận liên quan đến suy giảm chức năng Aldosteron (RTA type 4)<sup>7</sup>



Liên quan đến tình trạng thiếu hụt Aldosteron hoặc cơ thể không nhạy cảm với tác dụng của ALD.

- **Trong tế bào chính**
  - Sự thiếu hụt ALD hoặc xảy ra sự đề kháng của ALD trên ENaC ở tế bào chính lót trong lòng ống góp làm  $Na^+$  không vào được tế bào, do đó gây tăng điện tích dương ở dịch lọc lòng ống góp.
  - Thiếu vắng tác dụng của ALD cũng làm kênh  $Na^+/K^+ ATPase$  kém hoạt động, do đó làm  $K^+$  không được thải từ máu vào tế bào chính, từ đó gây hiện tượng tăng kali máu.
- **Trong tế bào chen-giữa**
  - Sự thiếu hụt ALD máu làm gia tăng điện tích dương ở dịch lòng ống góp (và cũng làm ức chế kênh  $H^+ATPase$ ) từ đó làm giảm thải  $H^+$  từ tế bào chen giữa (IC) vào dịch lọc trong lòng ống, và đưa đến tình trạng toan chuyển hóa.

### Tóm tắt<sup>8</sup>

|                  | K    | Ca     | pH urine | Nephrolithiasis |
|------------------|------|--------|----------|-----------------|
| 2 – proximal     | Low  | Normal | <5.5     | No              |
| 1 (odd) – distal | Low  | High   | >5.5     | Yes             |
| 4 – collecting   | More | Normal | <5.5     | No              |

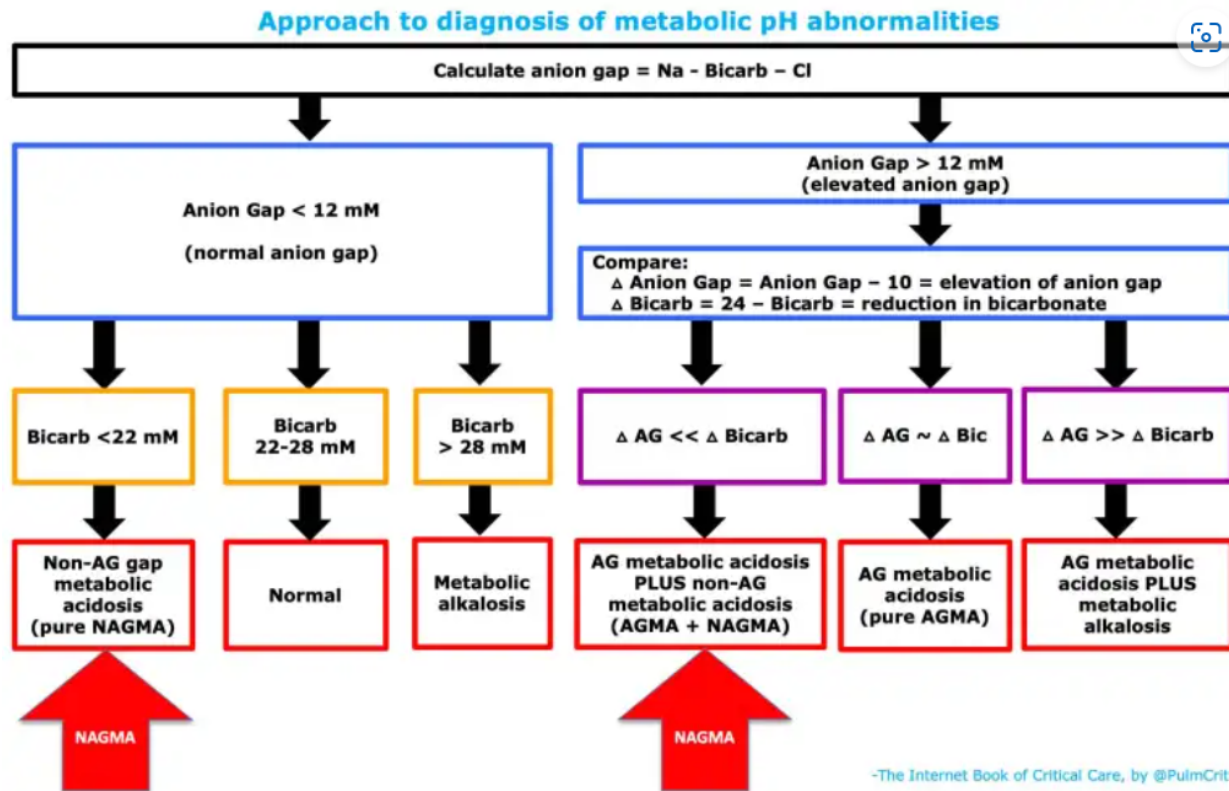
<sup>6</sup> Mà có nguyên nhân gốc rễ do đột biến gene, hoặc các bệnh lý tự miễn như hội chứng Sjogren.

<sup>7</sup> RTA type 3, là tình trạng trong đó nguyên nhân nằm cả ở ống lượn gần, xa và ống góp. Tình huống này rất hiếm gặp.

<sup>8</sup> Renal Tubular Acidosis. Dirty Medicine. <https://youtu.be/RPi5aoGgjMQ>

## Toan chuyển hóa không tăng Anion Gap<sup>9</sup>

### Chẩn đoán



về [Mục lục](#) | 23

The diagnosis of NAGMA may be made in one of two ways (red arrows above)

Có thể chẩn đoán tình trạng Toan chuyển hóa không tăng Anion Gap (Non-anion-gap metabolic acidosis, NAGMA) bằng một trong hai cách sau (mũi tên đỏ trên hình)

- Patient has normal anion gap with metabolic acidosis (bicarbonate < 22 mM).
- Patient has an anion gap metabolic acidosis, but the decrease in bicarbonate is much greater than the elevation in anion gap (indicating the combination of an anion-gap metabolic acidosis plus a non-anion-gap metabolic acidosis).
- Bệnh nhân có toan chuyển hóa với khoảng trống Anion bình thường (bicarbonate < 22mM).
- Bệnh nhân có toan chuyển hóa tăng khoảng trống anion, nhưng tình trạng sụt giảm bicarbonate lớn hơn nhiều so với khoảng trống anion này (ám chỉ tình huống có kết hợp giữa toan chuyển hóa tăng anion-gap KÈM THÊM toan chuyển hóa không tăng anion-gap).

<sup>9</sup> Non-anion-gap metabolic acidosis (NAGMA) September 19, 2019 by Josh Farkas [Non-anion-gap metabolic acidosis \(NAGMA\) - EMCrit Project](#)  
 Người dịch: Nguyễn Đức Thanh Liêm

## Nguyên nhân

### Common causes of NAGMA

- Normal saline infusion
- Resolving diabetic ketoacidosis (discussed further here)
- Gastrointestinal bicarbonate loss
  - Diarrhea (especially secretory)
  - High-output fistulas, pancreatic/biliary drainage
- Ureteroileostomy or ureterosigmoidostomy
- Renal insufficiency (typically when GFR is between 20-50 ml/min)
- Exogenous acid (e.g. total parenteral nutrition, calcium chloride)
- Chronic hyperventilation (extremely rare)
- Renal tubular acidosis (RTA) – Numerous causes shown on the table below

Các nguyên nhân hay gặp nhất gây NAGMA

- Truyền nhiều nước muối sinh lý (normal saline, NS)
- Toan keton đái đường đang cải thiện<sup>10</sup>
- Mất bicarbonate qua đường dạ dày ruột
  - Tiêu chảy (đặc biệt ở dạng mất dịch tiết)
  - Rò đường thông nối ống tiêu hóa với lượng dịch mất lớn, dẫn lưu mật/tụy
- Phẫu thuật tạo hình bàng quang từ dạ dày hoặc đại tràng sigma
- Suy chức năng thận (đặc biệt khi GFR 20-50 ml/phút)
- Có sự hiện diện của các acid ngoại sinh (ví dụ, truyền dinh dưỡng tĩnh mạch, calcium chloride)
- Thông khí quá mức lâu dài (trường hợp này cực kỳ hiếm gặp)
- Toan hóa ống thận (Renal Tubular acidosis, RTA) - rất nhiều bệnh nguyên gây ra tình trạng này sẽ được nhắc ở bảng bên dưới.

Về [Mục lục](#) | 24

|                              | RTA-1<br>(Generalized distal)                                                                                                                                                                           | RTA-2<br>(Proximal)                                                                                                                                                                                                                             | RTA-4<br>(Aldosterone resistance or deficiency)                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lab findings</b>          |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                       |
| Typical severity of acidosis | Bicarb ~10-20 mM                                                                                                                                                                                        | Bicarb ~12-20 mM                                                                                                                                                                                                                                | Mild (Bicarb >17 mM)                                                                                                                                                                                                  |
| Potassium                    | ↓↓                                                                                                                                                                                                      | ↓                                                                                                                                                                                                                                               | ↑ (often primary manifestation)                                                                                                                                                                                       |
| Other electrolytes           |                                                                                                                                                                                                         | In generalized prox tubule dysfunx:<br>↓ Ca, ↓ Mg, ↓ Phos, ↓ Uric acid                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |
| Glucosuria                   | -                                                                                                                                                                                                       | +                                                                                                                                                                                                                                               | -                                                                                                                                                                                                                     |
| Urine pH <sup>1</sup>        | >5.3                                                                                                                                                                                                    | Variable                                                                                                                                                                                                                                        | Usually <5.5                                                                                                                                                                                                          |
| Urine osmolar gap            | < 150 mOsm                                                                                                                                                                                              | >150 mOsm                                                                                                                                                                                                                                       | < 150 mOsm                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Causes</b>                |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                       |
| Medications                  | Amphotericin<br>NSAIDs<br>Lithium<br>Ifosfamide<br>Foscarnet                                                                                                                                            | Carbonic anhydrase inhibitors<br>- Acetazolamide<br>- Topiramate<br>- Mafenide acetate<br>Generalized defect<br>- Aminoglycosides<br>- Tenofovir, anti-retrovirals<br>- Valproic acid<br>- Chemotherapeutics (e.g. platinum agents, ifosfamide) | Trimethoprim, pentamidine<br>Amiloride, triamterene<br>Spironolactone, eplerenone<br>ACE-i, ARB, renin inhibitors<br>NSAIDs, beta-blockers<br>Cyclosporine, tacrolimus<br>Heparin                                     |
| Genetic disorders            | Wilson's disease<br>Sickle cell anemia<br>Ehlers-Danlos, Marfan's                                                                                                                                       | Wilson's disease                                                                                                                                                                                                                                | Sickle cell anemia                                                                                                                                                                                                    |
| Metabolic disorders          | Hypercalciuria<br>Hyperthyroidism<br>Hyperparathyroidism<br>Vitamin D intoxication                                                                                                                      | Hypocalcemia<br>Hyperparathyroidism<br>Vitamin D deficiency                                                                                                                                                                                     | Adrenal insufficiency                                                                                                                                                                                                 |
| Other                        | SLE, RA, Sjogren's, Thyroiditis<br>Primary Biliary Cirrhosis<br>Cryoglobulinemia<br>HIV-associated nephropathy<br>Obstructive nephropathy<br>Renal transplant rejection<br>Amyloidosis<br>Toluene abuse | Multiple myeloma, monoclonal gammopathy<br>SLE, Sjogren's<br>Renal transplant rejection<br>Amyloidosis<br>Nephrotic syndrome<br>Lead/Cadmium/Mercury poisoning<br>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                           | Diabetic nephropathy<br>Hypertensive nephropathy<br>Multiple myeloma, monoclonal gammopathy<br>SLE, glomerulonephritis<br>Renal transplant rejection<br>Amyloidosis<br>Obstructive nephropathy<br>Sickle cell disease |

(1) Dipstick measurement of pH isn't sufficiently accurate. For a reliable measurement, fresh urine should be evaluated with a pH meter.

-The Internet Book of Critical Care, by @PulmCrit

<sup>10</sup> Xem thêm thảo luận ở bài: [PulmCrit- Dominating the Acidosis in DKA](https://emcrit.org/pulmcrit/bicarbonate-dka/), Josh Farkas, 2016. <https://emcrit.org/pulmcrit/bicarbonate-dka/>

## Tìm kiếm nguyên nhân

### (1) Is there a clear cause based on clinical history?

- The cause of NAGMA is often fairly clear, based on a review of clinical history and medications.
- The potassium level may be used as an early clue to the etiology of NAGMA (table below).
  - This isn't 100% accurate but may help point out the right direction.
  - Will be more helpful if the potassium is markedly abnormal. Also, may be more helpful in patients with fewer active medical problems (who are more likely to have a single unifying diagnosis).
- If a likely cause is present, this may simply be treated. Additional diagnostic evaluation may not be needed (unless the patient fails to respond to therapy).

### (1) Có nguyên nhân nào rõ ràng tìm được từ bệnh sử hay không?

- Nguyên nhân của NAGMA thường tương đối rõ ràng, dựa vào bệnh sử và các thuốc đã sử dụng trước đó.
- Kali có thể dùng như là một bằng chứng để định nguyên nhân của NAGMA (xem bảng dưới, "Using potassium as a clue to etiology in NAGMA")
  - Lễ đương nhiên, bảng gợi ý này không đúng 100%, nhưng nó giúp nhà lâm sàng đi đúng hướng.
  - Nếu nồng độ kali bất thường, bảng phân loại có thể trở nên hữu ích hơn. tương tự, với bệnh nhân ít bệnh nền thì việc định hướng nguyên nhân sẽ trở nên dễ dàng hơn (bệnh nhân nhiều khả năng chỉ có một nguyên nhân đang bị ẩn giấu gây NAGMA)
- Nếu định được nguyên nhân khả dĩ, có thể điều trị bệnh nhân ngay. Dùng thêm các test chẩn đoán đôi khi sẽ không cần thiết (trừ khi bệnh nhân không đáp ứng với lượt điều trị đầu tiên).

Về [Mục lục](#) | 25

## Using potassium as a clue to etiology in NAGMA

| High or normal potassium         | Hypokalemia                                |
|----------------------------------|--------------------------------------------|
| Normal saline infusion           | Gastrointestinal bicarb loss               |
| Exogenous acid administration    | - Diarrhea                                 |
| - total parenteral nutrition     | - Intestinal fistulae                      |
| RTA type-4 (causes listed below) | Ureteroileostomy                           |
| Chronic renal insufficiency      | RTA type-1 or type-2 (causes listed below) |
|                                  | D-lactic acidosis                          |

-The Internet Book of Critical Care

### (2) Laboratory workup of NAGMA

- Complete electrolytes (including Ca/Mg/Phos)
- Urinalysis
- Urine chemistries:
  - Urine sodium, potassium, glucose, urea, osmolality
  - Urine pH (Measure accurately with a pH meter).

### (2) Xét nghiệm trong NAGMA

- Điện giải đồ (gồm cả Ca/Mg/Phos)
- Phân tích nước tiểu
- Xét nghiệm phân tích nước tiểu
  - Natri, kali, glucose, urea, độ thẩm thấu nước tiểu
  - pH nước tiểu (đo chính xác với máy đo pH)

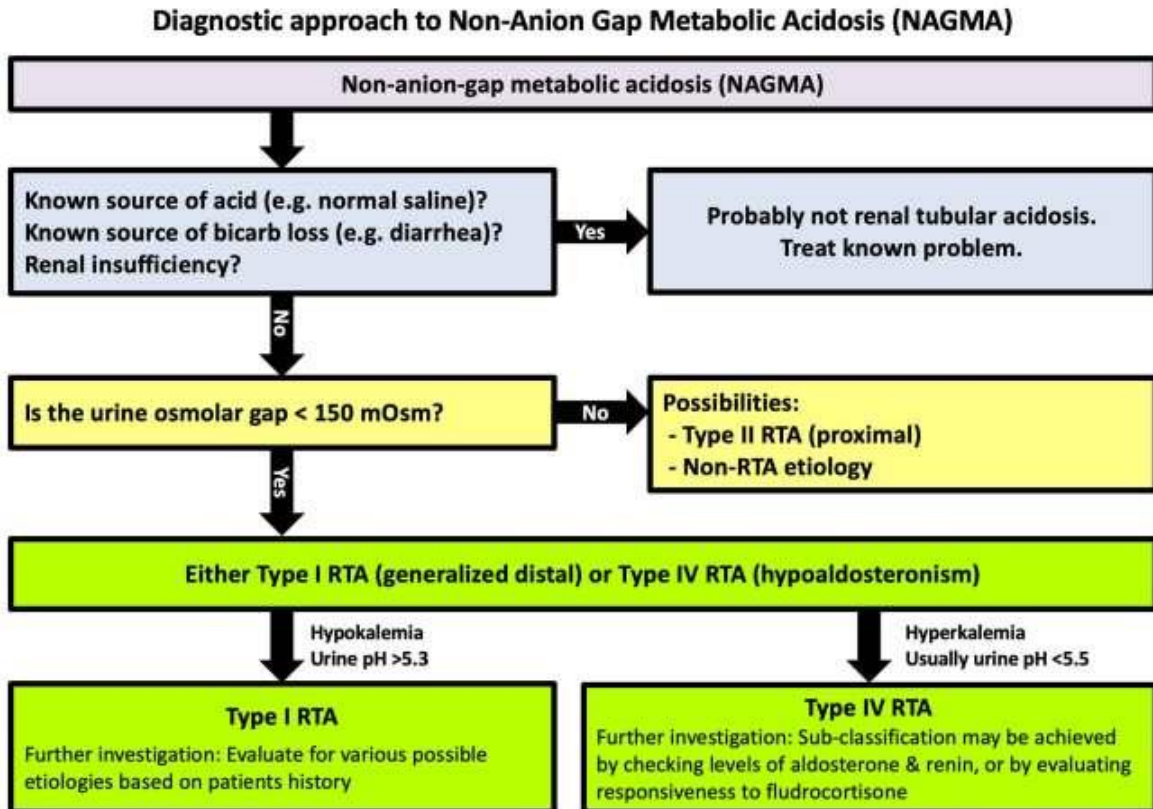
### (3) Calculate the urine osmolar gap to diagnose type I or type IV RTA

- Urine osmolar gap may be calculated based on the urine sodium, potassium, glucose, urea, and osmolarity.
  - $\text{Osmolar Gap} = \text{Urine osmolarity} - 2(\text{sodium} + \text{potassium}) - \text{Glucose (in mg/dL)}/18 - \text{Urea (in mg/dL)}/28$ .
  - You can do this using this calculator from QXmD (it's designed for serum osmolal gap, but it works for urine too).
- The osmolar gap is an indirect measurement of the ammonium (i.e., acid) excreted by the distal nephron. For a patient with acidosis:
  - Osmolar gap  $>150$  mOsm indicates appropriate ammonium excretion (excluding RTA type I or IV)
  - Osmolar gap  $<150$  mOsm indicates inadequate ammonium excretion (suggests RTA type I or IV)
- Type II (proximal) RTA may secrete normal amounts of ammonium (and thus their urine osmolar gap may be appropriately elevated) (29344509).
- Previously the urinary anion gap has been used for this purpose, but it has numerous limitations. (24403272). Specifically, the urinary anion gap may be unreliable due to polyuria, urine pH  $> 6.5$ , or the presence of unusual anions such as ketoacids or penicillins.(29344509)

### (3) Tính khoảng trống độ thẩm thấu nước tiểu để chẩn đoán phân biệt giữa RTA type 1 hay 4

- Khoảng trống độ thẩm thấu (OsmGap) được tính dựa vào thông số các chất trong nước tiểu:
  - **Osmolar Gap = Urine osmolarity – 2(sodium + potassium) – Glucose (in mg/dL)/18 – Urea (in mg/dL)/28.**
  - Có thể dùng công cụ trực tuyến của QXmD<sup>11</sup>
- OsmGap này gián tiếp đo được ammonium (ví dụ, acid) tiết vào dịch lọc (nước tiểu) ở ống lượn xa. Với bệnh nhân có toan hóa thì:
  - OsmGap  $> 150$  mOsm chỉ ra sự bài tiết ammonium là bình thường (loại trừ được RTA type 1 và 4)
  - OsmGap  $< 150$  mOsm chỉ ra sự bài tiết ammonium là bất thường (gợi ý bệnh nhân có RTA type 1 hoặc 4)
- Trong RTA type 2 (rối loạn chức năng ống lượn gần), sự bài tiết ammonium bình thường (và do đó OsmGap nước tiểu tăng bình thường).
- Trước đây, khoảng trống anion nước tiểu (Urine-AG) đã từng dùng cho mục tiêu phân biệt này, nhưng bản thân nó có các giới hạn. Đặc biệt, Urine-AG có thể không chính xác khi bệnh nhân có đa niệu, pH niệu  $> 6.5$ , hoặc có sự xuất hiện của các anion không hay gặp như ketonacid hoặc penicillins.

<sup>11</sup> Được thiết kế để đo độ khoảng trống độ thẩm thấu máu, nhưng dùng được cho nước tiểu [https://qxmd.com/calculate/calculator\\_171/osmolal-gap](https://qxmd.com/calculate/calculator_171/osmolal-gap)



**(4) which type of RTA?**

- The table below summarizes lab findings & causes of RTA.
- Unfortunately, complex ICU patients with numerous electrolyte derangements may defy simple classification.
- Urine pH isn't well validated in critically ill patients, so this shouldn't be relied upon.(31418093)

**(4) RTA type nào?**

- Bảng dưới đây tóm tắt các xét nghiệm lần nguyên nhân của RTA.
- Nhưng không may là ở các bệnh nhân ICU, sự rối loạn điện giải vô cùng phức tạp và do đó có thể khó để đơn giản hóa bước tìm nguyên nhân này.
- pH nước tiểu không phải là giá trị đáng tin ở bệnh nhân hồi sức, do đó nên thận trọng.

Về [Mục lục](#) | 28

|                              | <b>RTA-1<br/>(Generalized distal)</b>                                                                                                                                                                   | <b>RTA-2<br/>(Proximal)</b>                                                                                                                                                                                                                     | <b>RTA-4<br/>(Aldosterone resistance or deficiency)</b>                                                                                                                                                               |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lab findings</b>          |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                       |
| Typical severity of acidosis | Bicarb ~10-20 mM                                                                                                                                                                                        | Bicarb ~12-20 mM                                                                                                                                                                                                                                | Mild (Bicarb >17 mM)                                                                                                                                                                                                  |
| Potassium                    | ↓↓                                                                                                                                                                                                      | ↓                                                                                                                                                                                                                                               | ↑ (often primary manifestation)                                                                                                                                                                                       |
| Other electrolytes           |                                                                                                                                                                                                         | In generalized prox tubule dysfunx:<br>↓ Ca, ↓ Mg, ↓ Phos, ↓ Uric acid                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |
| Glucosuria                   | -                                                                                                                                                                                                       | +                                                                                                                                                                                                                                               | -                                                                                                                                                                                                                     |
| Urine pH <sup>1</sup>        | >5.3                                                                                                                                                                                                    | Variable                                                                                                                                                                                                                                        | Usually <5.5                                                                                                                                                                                                          |
| Urine osmolar gap            | < 150 mOsm                                                                                                                                                                                              | >150 mOsm                                                                                                                                                                                                                                       | < 150 mOsm                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Causes</b>                |                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                       |
| Medications                  | Amphotericin<br>NSAIDs<br>Lithium<br>Ifosfamide<br>Foscarnet                                                                                                                                            | Carbonic anhydrase inhibitors<br>- Acetazolamide<br>- Topiramate<br>- Mafenide acetate<br>Generalized defect<br>- Aminoglycosides<br>- Tenofovir, anti-retrovirals<br>- Valproic acid<br>- Chemotherapeutics (e.g. platinum agents, ifosfamide) | Trimethoprim, pentamidine<br>Amiloride, triamterene<br>Spironolactone, eplerenone<br>ACE-i, ARB, renin inhibitors<br>NSAIDs, beta-blockers<br>Cyclosporine, tacrolimus<br>Heparin                                     |
| Genetic disorders            | Wilson's disease<br>Sickle cell anemia<br>Ehlers-Danlos, Marfan's                                                                                                                                       | Wilson's disease                                                                                                                                                                                                                                | Sickle cell anemia                                                                                                                                                                                                    |
| Metabolic disorders          | Hypercalciuria<br>Hyperthyroidism<br>Hyperparathyroidism<br>Vitamin D intoxication                                                                                                                      | Hypocalcemia<br>Hyperparathyroidism<br>Vitamin D deficiency                                                                                                                                                                                     | Adrenal insufficiency                                                                                                                                                                                                 |
| Other                        | SLE, RA, Sjogren's, Thyroiditis<br>Primary Biliary Cirrhosis<br>Cryoglobulinemia<br>HIV-associated nephropathy<br>Obstructive nephropathy<br>Renal transplant rejection<br>Amyloidosis<br>Toluene abuse | Multiple myeloma, monoclonal gammopathy<br>SLE, Sjogren's<br>Renal transplant rejection<br>Amyloidosis<br>Nephrotic syndrome<br>Lead/Cadmium/Mercury poisoning<br>Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria                                           | Diabetic nephropathy<br>Hypertensive nephropathy<br>Multiple myeloma, monoclonal gammopathy<br>SLE, glomerulonephritis<br>Renal transplant rejection<br>Amyloidosis<br>Obstructive nephropathy<br>Sickle cell disease |

(1) Dipstick measurement of pH isn't sufficiently accurate. For a reliable measurement, fresh urine should be evaluated with a pH meter.

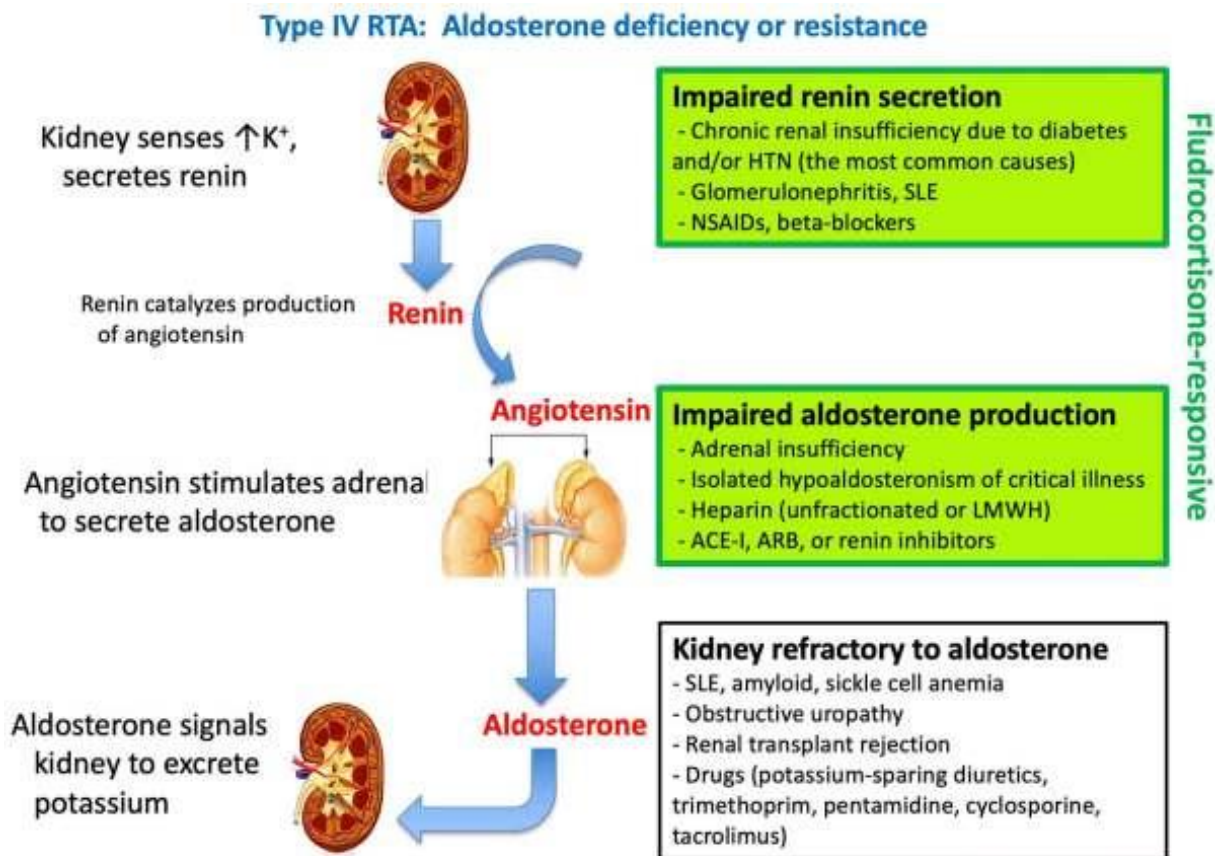
### (5) investigation of type IV RTA

- Causes of Type IV RTA are listed above.
- Measurement of renin, aldosterone, and cortisol levels may be helpful (however these will take some time to return).
- Empiric fludrocortisone challenge (e.g. 0.2 mg) might be considered while awaiting laboratory studies. Mineralocorticoid deficiency (green boxes above) is suggested if fludrocortisone induces an increase in the urinary trans-tubular potassium gradient (TTKG) after four hours with a subsequent reduction in serum potassium.(24259739, 18216310)

### (5) Nguyên nhân của RTA type 4

- Các nguyên nhân gây RTA type 4 được liệt kê ở trên
- Đo nồng độ Renin, aldosterone, và cortisol có thể sẽ hữu ích cho chẩn đoán (tuy nhiên, có thể sẽ mất thời gian để chờ kết quả).
- Có thể cân nhắc sử dụng test Fludro-cortisone theo kinh nghiệm (ví dụ, 0.2mg) trong khi chờ kết quả xét nghiệm. Có thể nghĩ đến các nguyên nhân trong bảng xanh thể hiện sự thiếu hụt các chất mineralocorticoid (được tiết từ vỏ thượng thận như aldosterone, cortisol) nếu xảy ra sự kiện gia tăng chênh lệch nồng độ kali xuyên lòng ống thận (trans-tubular potassium gradient, TTKG) dưới tác động của fludro-cortisone 5 giờ sau tiêm kèm với sự sụt giảm kali máu.

Về [Mục lục](#) | 29



## Điều trị

### Resolution of underlying cause

- Whenever possible, the underlying cause should be identified and corrected. For example:
  - Causative drugs should be discontinued if possible.
  - Fludrocortisone may be effective in some patients with type IV RTA due to aldosterone deficiency (discussed right above).
- Unfortunately, treatment of the cause is often insufficient to cause rapid resolution (e.g. in patients with moderate kidney injury). In most cases, further treatment is required as described below.

### Should NAGMA be treated?

- It is controversial whether NAGMA requires treatment. Although NAGMA frequently correlates with poor outcomes, it's unclear to what extent it may cause harm.
- The rationale for treatment include the following includes:
  - 1) Hyperchloremic metabolic acidosis may increase the risk of renal injury.(24335444, 22580944, 29485926)
  - 2) Hyperchloremic metabolic acidosis appears to cause systemic inflammation.(17035425, 24335444, 21645639, 29435315)
  - 3) Metabolic acidosis will increase the work of breathing (by triggering a compensatory respiratory alkalosis). This may be particularly detrimental in patients with limited respiratory reserve (e.g. patients at risk for intubation, or patients who are struggling to be liberated from the ventilator).
  - 4) Acidosis increases insulin resistance, which may increase risk of recurrent DKA (among patients with resolving DKA in the process of coming off the insulin infusion).

### Giải quyết nguyên nhân gốc rễ

- Nếu có thể, cần xác định và giải quyết các nguyên nhân gốc rễ, ví dụ
  - Ngưng các thuốc gây NAGMA,
  - Fludro-cortisone có thể hiệu quả ở một vài bệnh nhân RTA type 4 gây ra bởi tình trạng thiếu hụt aldosterone (vừa đề cập ở trên).
- Nhưng không may là việc điều trị nguyên nhân thường không đủ để tạo ra một đáp ứng nhanh chóng (ví dụ, bệnh nhân có tổn thương thận mức độ trung bình). Ở đa số các trường hợp, cần điều trị thêm như mô tả dưới đây.

Về [Mục lục](#) | 30

### Cần điều trị NAGMA hay không?

- Vẫn còn nhiều tranh cãi về câu hỏi này. Dù NAGMA thường tương quan với dự hậu không mấy tốt đẹp, nhưng vẫn không rõ là liệu tình trạng này có thể gây hại hay không.
- Ý nghĩa quan trọng của điều trị gồm các điểm sau:
  - 1) Toan chuyển hóa tăng chlore có thể làm tăng nguy cơ tổn thương thận.
  - 2) Toan chuyển hóa tăng chlore hiện diện như một tình trạng gây viêm hệ thống.
  - 3) Toan chuyển hóa làm tăng công hô hấp (bằng việc khởi phát đáp ứng tạo ra kiềm hô hấp bù trừ). Điều này đặc biệt bất lợi ở bệnh nhân đang không thật ổn về hô hấp (ví dụ, bệnh nhân đang có nguy cơ phải đặt nội khí quản, hoặc bệnh nhân đang cần cai máy).
  - 4) Toan hóa làm tăng sự đề kháng insulin, tình trạng này làm tăng nguy cơ tái xuất hiện Toan chuyển hóa tăng keton máu ở bệnh nhân đái đường (Diabetic Ketoacidosis, DKA) (trong nhóm các bệnh nhân đang cải thiện DKA mà ngưng truyền insulin đột ngột).

- Reasonable indications to treat NAGMA with alkali might include:
  - The bicarbonate is below ~ 16-18 mEq/L.
  - Threshold for treatment may be lower for patients at increased risk of harm from metabolic acidosis (e.g. acute kidney injury or resolving diabetic ketoacidosis).
- Chỉ định hợp lý cho việc điều trị NAGMA bằng kiềm có thể gồm các điểm sau:
  - Bicarbonate dưới mức ~ 16-18 mEq/L
  - Ngưỡng điều trị có thể thấp hơn (tức là trên mức 18 mEq/L) ở các bệnh nhân có gia tăng nguy cơ khi nhiễm toan chuyển hóa (ví dụ, ở bệnh nhân có tổn thương thận cấp hoặc đang cải thiện tình trạng toan keton máu do đái đường).

#### Optimal treatment of NAGMA depends on sodium & water balance

|              | Hyponatremia                                                                                                                     | Normonatremia                                                                                                          | Hypernatremia                                                                                 |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hypovolemia  | - Isotonic bicarbonate is mainstay of treatment.<br>(May add some hypertonic bicarbonate if hyponatremia or acidosis are severe) | - Isotonic bicarbonate                                                                                                 | - Isotonic bicarbonate &<br>- Free water                                                      |
| Euvolemia    | - Hypertonic bicarbonate (initially, until the sodium concentration increases)                                                   | - Isotonic bicarbonate &<br>- Diuresis (loop diuretic +/- thiazide)<br><br>(or, limited use of hypertonic bicarbonate) | - Isotonic bicarbonate &<br>- Diuresis (loop diuretic <u>plus</u> thiazide) &<br>- Free water |
| Hypervolemia | - Diuresis with <i>only</i> a loop diuretic<br><br>(May add some hypertonic bicarbonate if hyponatremia or acidosis are severe)  | - Diuresis (loop diuretic +/- thiazide)<br><br>(or, limited use of hypertonic bicarbonate)                             | - Diuresis (loop diuretic <u>plus</u> thiazide) &<br>- Free water                             |

**NAGMA may be treated in a holistic fashion, allowing multiple problems to be managed simultaneously.** Further clarification of the interventions listed above:

- Isotonic bicarbonate: 150 mEq/L solution of sodium bicarbonate (typically 3 amps bicarb in a liter of D5W)
- Hypertonic bicarbonate: 1 mEq/ml solution of sodium bicarbonate (concentrated ampules of bicarbonate)
- Loop diuretic: Intravenous furosemide or bumetanide
- Thiazide diuretic: Usually oral metolazone or indapamide as an adjunctive diuretic to enhance sodium excretion. In more severe cases, IV chlorothiazide may be useful.

-The Internet Book of Critical Care

*Bảng, Tổng quan điều trị NAGMA – Tối ưu hóa trị liệu NAGMA tùy vào cân bằng muối nước*

## Tổng quan về điều trị NAGMA

### Overview of NAGMA treatment

- NAGMA fundamentally represents an imbalance between sodium chloride and sodium bicarbonate. Treatment therefore may involve addition of sodium bicarbonate and/or removal of sodium chloride. The optimal approach depends on volume status, for example:
  - Hypovolemia → Add sodium bicarbonate.
  - Euvolemia → Add sodium bicarbonate and remove sodium chloride simultaneously. The goal here is to replace bicarbonate with chloride, without shifting the volume status.
  - Hypervolemia → Remove sodium chloride via diuresis.
- This gets a bit more complicated, because different treatments will affect the sodium concentration (which is fundamentally a reflection of the free water balance). For example:
  - Hypertonic bicarbonate will increase the sodium concentration.
  - Diuresis using only a loop diuretic (e.g. furosemide) will increase the sodium concentration.
  - Diuresis using both a loop diuretic plus a thiazide may facilitate removal of sodium chloride without causing hyponatremia (more on this here).
- The optimal treatment will simultaneously address the NAGMA, the volume status, and the sodium concentration. For example, in a patient with hyponatremia and NAGMA, the use of hypertonic bicarbonate may simultaneously treat both problems.

## Tổng quan về điều trị NAGMA

- NAGMA có nền tảng là tình trạng mất cân bằng giữa natri chloride với natri bicarbonate. Nên việc điều trị có thể liên quan đến việc bù natri bicarbonate và/hoặc loại bỏ natri chloride. Phương thức tiếp cận tối ưu tùy vào tình trạng cân bằng dịch (volume status) của người bệnh, ví dụ:
  - Giảm thể tích (thiếu dịch) > truyền bù natri bicarbonate.
  - Đẳng tích > truyền bù natri bicarbonate và đồng thời loại bỏ natri chloride. Mục tiêu lúc này là thay thế chloride bằng bicarbonate trong khi vẫn không thay đổi tình trạng dịch của cơ thể.
  - Thể tích dư thừa (dư dịch) > loại bỏ sodium chloride bằng lợi tiểu.
- Việc này sẽ hơi phức tạp đôi chút, bởi các phương thức điều trị khác nhau sẽ ảnh hưởng đến nồng độ của natri máu (mà về bản chất là phản ánh tình trạng cân bằng của lượng nước tự do trong cơ thể). Ví dụ:
  - Dịch ưu trương bicarbonate sẽ làm tăng nồng độ natri.
  - Thuốc lợi tiểu quai đơn độc (ví dụ, furosemide) sẽ làm tăng nồng độ Natri.
  - Lợi tiểu sử dụng cả lợi tiểu quai lẫn thiazide có thể giúp loại bỏ natri chloride mà không gây tăng natri máu<sup>12</sup>.
- Trị liệu tối ưu sẽ là vừa giải quyết được NAGMA, vừa kiểm soát được tình trạng dịch, và vừa điều chỉnh được nồng độ natri. Ví dụ, bệnh nhân có hạ natri máu kèm NAGMA, việc sử dụng bicarbonate ưu trương có thể cùng lúc giải quyết được hai vấn đề có ở người bệnh.

về [Mục lục](#) | 32

<sup>12</sup> Xem thêm bài: PulmCrit- Overcoming occult diuretic resistance: Achieving diuresis without dehydration <https://emcrit.org/pulmcrit/occult-diuretic-resistance/>

## Trị liệu bicarbonate

### Bicarbonate therapy

- When repleting bicarbonate it is useful to calculate the patient's bicarbonate deficit, for example with this calculator from MDCalc. This isn't 100% accurate, but it provides a general concept of the amount of bicarbonate required.
- The use of IV bicarbonate is explored in greater detail here. Some brief comments on various forms:

#### (1) Hypertonic bicarbonate

- May be preferred for patients with hyponatremia (will treat both NAGMA and hyponatremia).
- May be used in limited quantities in patients with normonatremia (excessive doses will cause hypernatremia).
- Contraindicated in patients with hypernatremia (will aggravate this).

#### (2) Isotonic bicarbonate

- May be preferred for patients with hypovolemia (because it involves a substantial volume load, which will fix both NAGMA and hypovolemia).

#### (3) Oral alkali

- This takes longer to work, is overall less effective, and may tend to cause hypernatremia.
- May be useful in cases of mild NAGMA or in patients with ongoing bicarbonate loss (as a maintenance therapy).
- Sodium bicarbonate may be given orally in tablet form (1300 mg = 15 mEq bicarbonate).

## Trị liệu bicarbonate

- Khi bù bicarbonate, sẽ có lợi hơn nếu tính toán được mức thiếu hụt bicarbonate của bệnh nhân, ví dụ, có thể tính dựa vào ứng dụng MDCalc. Đương nhiên điều này không chính xác 100%, nhưng con số này giúp nhà lâm sàng có một khái niệm chung về lượng bicarbonate cần sử dụng.
- Truyền tĩnh mạch bicarbonate được mô tả kỹ ở phần này<sup>13</sup>. Một vài ghi chú ngắn gọn tùy vào dạng bicarbonate như sau:

#### 1) Bicarbonate ưu trương

- Có thể thích hợp ở bệnh nhân hạ natri máu (sẽ giúp điều trị được NAGMA lẫn tình trạng hạ natri máu)
- Có thể dùng với lượng giới hạn ở bệnh nhân có mức natri máu bình thường (tránh lượng cao gây tăng natri máu).
- Chống chỉ định ở bệnh nhân có tăng natri máu (vì sẽ làm nặng thêm tình trạng tăng natri máu có sẵn này).

#### 2) Bicarbonate đẳng trương

- Có thể phù hợp ở bệnh nhân có thể tích máu sụt giảm (bởi loại này được chuẩn bị với một lượng thể tích lớn, từ đó giúp điều chỉnh cả NAGMA và tình trạng giảm thể tích máu).

#### 3) Kiềm uống

- Sẽ mất nhiều thời gian để đạt được hiệu quả, và nhìn chung thì không mạnh, và có xu hướng làm tăng natri máu.
- Có thể hữu dụng ở các trường hợp NAGMA hoặc bệnh nhân đang mất bicarbonate (như một phương thức điều trị duy trì việc bổ sung phần bicarbonate mất mát).
- Sodium bicarbonate có thể dùng theo dạng viên uống (1300mg = 15 mEq bicarbonate).

<sup>13</sup> Fluid selection & pH-guided fluid resuscitation > Hypertonic & Isotonic Bicarbonate. [https://emcrit.org/ibcc/fluid/#hypertonic\\_&\\_isotonic\\_bicarbonate](https://emcrit.org/ibcc/fluid/#hypertonic_&_isotonic_bicarbonate)

- Sodium citrate liquid is an alternative to sodium bicarbonate (citrate is rapidly metabolized to bicarbonate).
  - Most formulations (e.g. BICITRA) contains the biologic equivalent of 1 mEq/ml sodium bicarbonate.
  - This may be logistically easier to give than sodium bicarbonate tablets (e.g. 30 ml q6hr provides 120 mEq of alkali daily. This is equivalent to sixteen 650-mg tablets of sodium bicarbonate).
- Potassium citrate solution (e.g., POLYCITRA-K) might be useful in NAGMA with hypokalemia. POLYCITRA-K is twice as concentrated as sodium citrate solution (with 2 mEq/ml potassium and generation of 2 mEq alkali per ml).
- Sodium citrate loại dung dịch là dạng thay thế cho natri bicarbonate (citrate mau chóng chuyển hóa thành bicarbonate).
  - Các dạng thường dùng nhất (ví dụ, BICITRA) chứa lượng 1 mEq/L sodium bicarbonate.
  - Có thể tính toán dễ dàng hơn khi dùng viên uống sodium bicarbonate (ví dụ, 30mL mỗi 6 giờ cung cấp 120 mEq kiềm mỗi ngày). Liều này tương đương với 16 viên sodium bicarbonate 650mg.
- Dung dịch potassium citrate (ví dụ, POLYCITRA-K) có thể có ích trong NAGMA có hạ kali máu. POLYCITRA-K có nồng độ cao gấp đôi dung dịch sodium citrate (2mEq/mL kali và có 2mEq kiềm mỗi mL).

|                                | Isotonic Bicarbonate (150 mEq/L)                                                                                                                                                       | Hypertonic bicarbonate (1 mEq/mL)                                                                                                                                                                |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| % NaHCO <sub>3</sub> by weight | ~1.3% NaHCO <sub>3</sub>                                                                                                                                                               | 8.4% NaHCO <sub>3</sub>                                                                                                                                                                          |
| Tonicity                       | 300 mOsm                                                                                                                                                                               | 2,000 mOsm                                                                                                                                                                                       |
| General properties             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doesn't cause hypernatremia</li> <li>- Large volume required to increase bicarb.</li> <li>- Will decrease potassium concentration.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Doesn't cause significant volume load</li> <li>- Will increase sodium concentration</li> <li>- Doesn't affect potassium concentration</li> </ul>        |
| Use                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Volume resuscitation in patient with acidosis</li> <li>- Hyperkalemia</li> </ul>                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Metabolic acidosis in patient with euvolemia</li> <li>- Emergency treatment of hyponatremia</li> <li>- Emergency treatment of cerebral edema</li> </ul> |
| Cautions                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excess may cause volume overload and hypokalemia</li> </ul>                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excess will cause hypernatremia</li> <li>- Administer slowly to avoid significant pCO<sub>2</sub> rise</li> </ul>                                       |

## Lưu ý

- Failure to treat: NAGMA can generally be treated in a supportive fashion (e.g. with IV bicarbonate), even if the precise etiology is unknown. Patients with substantial acidosis should be treated while investigation is ongoing.
- Thất bại điều trị: Nhìn chung có thể điều trị thành công tình trạng NAGMA bằng phương thức trị liệu hỗ trợ (ví dụ, với truyền tĩnh mạch bicarbonate), ngay cả khi không biết nguyên nhân đích xác. Nên điều trị bệnh nhân có toan chuyển hóa thực sự đồng thời tìm nguyên nhân của tình trạng này.
- Use of urine anion gap may be misleading. This should generally be avoided, with urine osmolar gap used instead (both of these tests are designed to evaluate for ammonium).
- Sử dụng khoảng trống anion niệu có thể gây lầm đường lạc lối. Do đó nên tránh sử dụng thông số này, và nên dùng khoảng trống thẩm thấu niệu thay thế (cả hai thông số này đều được thiết kế để đánh giá lượng ammonium).

- 17035425 Kellum JA, Song M, Almasri E. Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest*. 2006 Oct;130(4):962-7. doi: 10.1378/chest.130.4.962 [PubMed]
- 18216310 Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar;19(3):424-6. doi: 10.1681/ASN.2007091017 [PubMed]
- 21645639 Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, Smith B, Banks PA, Conwell DL. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Aug;9(8):710-717.e1. doi: 10.1016/j.cgh.2011.04.026 [PubMed]
- 22403272 Kraut JA, Madias NE. Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012 Apr;7(4):671-9. doi: 10.2215/CJN.09450911 [PubMed]
- 22580944 Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012 Jul;256(1):18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72 [PubMed]
- 24259739 Cho R, Leclaire M, Kempainen R. Heparin-induced hyperkalemia in a patient diagnosed with thyroid storm. *Ann Pharmacother*. 2013 Sep;47(9):1213-7. doi: 10.1177/1060028013503130 [PubMed]
- 24335444 Zhou F, Peng ZY, Bishop JV, Cove ME, Singbartl K, Kellum JA. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis\*. *Crit Care Med*. 2014 Apr;42(4):e270-8. doi: 10.1097/CCM.000000000000145. [PubMed]
- 29344509 Berend K. Review of the Diagnostic Evaluation of Normal Anion Gap Metabolic Acidosis. *Kidney Dis (Basel)*. 2017 Dec;3(4):149-159. doi: 10.1159/000479279. [PubMed]
- 29435315 de-Madaria E, Herrera-Marante I, González-Camacho V, Bonjoch L, Quesada-Vázquez N, Almenta-Saavedra I, Miralles-Maciá C, Acevedo-Piedra NG, Roger-Ibáñez M, Sánchez-Marin C, Osuna-Ligero R, Gracia Á, Llorens P, Zapater P, Singh VK, Moreu-Martín R, Closa D. Fluid resuscitation with lactated Ringer's solution vs normal saline in acute pancreatitis: A triple-blind, randomized, controlled trial. *United European Gastroenterol J*. 2018 Feb;6(1):63-72. doi: 10.1177/2050640617707864 [PubMed]
- 29485926 Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, Slovis CM, Lindsell CJ, Ehrenfeld JM, Siew ED, Shaw AD, Bernard GR, Rice TW; SALT-ED Investigators. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):819-828. doi: 10.1056/NEJMoa1711586 [PubMed]
- 31418093 Jung B, Martinez M, Claessens YE, Darmon M, Klouche K, Lautrette A, Levraut J, Maury E, Oberlin M, Terzi N, Viglino D, Yordanov Y, Claret PG, Bigé N; Société de Réanimation de Langue Française (SRLF); Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). Diagnosis and management of metabolic acidosis: guidelines from a French expert panel. *Ann Intensive Care*. 2019 Aug 15;9(1):92. doi: 10.1186/s13613-019-0563-2 [PubMed]

## Ổng lượn xa và Ổng góp<sup>14</sup>

Chương này sẽ có ích để giải quyết được Section H1(ii) ở 2017 CICM Primary Syllabus, đòi hỏi người học "mô tả về việc quá trình lọc của cầu thận và chức năng của ống thận". Những câu hỏi chuyên biệt cho từng vùng của cầu thận (ví dụ, "điều gì xảy ra ở ống thận riêng biệt này") rõ ràng không được đề cập đến trong phần đầu của bài kiểm tra CICM, và do đó các bạn học có thể bỏ qua toàn bộ chương này. Các nội dung được nhắc đến dưới đây chỉ bởi người viết (**Alex Yartsev**) tiện làm cho đầy đủ.

về [Mục lục](#) | 36

This chapter seems relevant to the aims of Section H1(ii) from the 2017 CICM Primary Syllabus, which expects the exam candidate to "describe glomerular filtration and tubular function". Regionally specific questions about the nephron (eg. "what happens in this specific tubule") are virtually unknown in the CICM First Part exam, which means the trainees can safely ignore this entire chapter. It is made available here mainly for completeness.

---

<sup>14</sup> [Distal tubule and collecting duct | Deranged Physiology](#). Người dịch: Nguyễn Đức Thanh Liêm. Việt-nam, Huế, 25/01/2023.

## Tóm tắt

- Nhánh lên dày của quai Henle
  - Chứa cấu trúc Macula densa, mà:
    - Giải quyết các phản hồi của cầu-và-ống thận (tăng lượng muối được vận chuyển đưa đến phản xạ giảm lưu lượng máu nơi cầu thận).
    - Điều chỉnh tình trạng tiết renin từ các tế bào cạnh cầu thận, khi lượng muối vận chuyển đến giảm xuống.
- Ống lượn xa
  - Được xác định khi có sự hiện diện của protein đồng vận chuyển có tên NCC, đồng vận chuyển natri và chloride (nhạy cảm với thiazide) (the thiazide-sensitive sodium and chloride co-transporter)
  - Việc tái hấp thu muối được thực hiện bởi kênh  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$  ở màng đáy tế bào lót lòng ống thận (tiếp xúc với mạch máu)
  - Tiết kali để tạo ra cân bằng điện tích khi có sự tái hấp thu natri (đây là nguồn căn của tình trạng hạ kali máu gây ra bởi furosemide)
- Ống nối
  - Đặc trưng bởi sự hiện diện của các kênh vận chuyển calcium ở đỉnh tế bào (hướng vào lòng ống góp)
  - Phần còn lại giống như cấu trúc của ống góp
- Ống góp
  - Đặc trưng bởi sự nhạy cảm với aldosterone và vasopressin
  - Aldosterone làm tăng sự hoạt động của kênh ENaC
    - Điều này giúp tăng hấp thu natri
    - Hấp thu natri đưa đến tăng tiết kali
    - Vị trí này là đích tác dụng của spironolactone và amiloride
  - Vasopressin tăng sự hiện diện và hoạt động của aquaporins và kênh UT1-3
    - Aquaporins giúp tái hấp thu nước trong dịch lọc dễ dàng hơn
    - UT transporter giúp tái hấp thu ure trong vòng tuần hoàn urea ở thận, và quá trình này cần thiết để duy trì được cơ chế cô đặc nước tiểu<sup>15</sup>
- Tế bào chen-giữa
  - Liên quan đến quá trình cân bằng toan kiềm
  - Tiết ra ammoniac và  $\text{H}^+$ , giúp tạo thành ammonium trong ống thận
  - Bài tiết chloride giúp cân bằng điện tích với cationic ammonium
  - Sự hủy hoại chức năng tế bào này gây ra tình trạng Toan hóa ống thận type 1.

về [Mục lục](#) | 37

Bài viết hay nhất cho chủ đề liên quan đến Ống lượn xa (DCT) và ống góp - và trong trường hợp một mối hơn - là cho cả cấu trúc và chức năng thận - thì bài viết "Structural organisation of the mammalian kidney" của tác giả Kriz & Kaissling. Nếu phải tập trung vào DCT, không bài nào có thể xuất sắc hơn Subramanya & Ellison (2014), và để hiểu hơn về hoạt động của tế bào chen-giữa (intercalated cells), có thể đọc Roy et al (2015). Vì CICM không bao giờ hỏi sâu hơn, nên đương nhiên nội dung tóm tắt dưới đây có lẽ đã đủ dùng.

<sup>15</sup> Countercurrent multiplier mechanism, [https://en.wikipedia.org/wiki/Countercurrent\\_multiplier\\_mechanism](https://en.wikipedia.org/wiki/Countercurrent_multiplier_mechanism)

### In summary:

- Thick ascending limb of the Loop of Henle
  - Contains macula densa, which
    - Mediates tubuloglomerular feedback (increased salt delivery results in a reflexive downregulation of glomerular blood flow)
    - Mediates the secretion of renin from juxtaglomerular cells, in response to decreased salt delivery
- Distal convoluted tubule
  - Defined by the expression of the NCC, the thiazide-sensitive sodium and chloride co-transporter
  - Reabsorption of sodium is driven by basolateral Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase
  - Secretes potassium to electrically balance reabsorption of sodium (this is the source of frusemide-induced hypokalemia)
- Connecting tubule
  - Characterised by the presence of an apical calcium transporter
  - Otherwise similar to the collecting duct
- Collecting duct
  - Characterised by aldosterone and vasopressin sensitivity
  - Aldosterone increases the expression of ENaC channels
    - This increases the absorption of sodium
    - Absorption of sodium results in increased potassium secretion
    - This is the drug target of spironolactone and amiloride
  - Vasopressin increases the expression of aquaporins and UT1-3 channels
    - Aquaporins facilitate the reabsorption of filtered water
    - UT transporters facilitate the reabsorption of urea for intrarenal urea recycling, which is necessary for the maintenance of the countercurrent multiplier mechanism
- Intercalated cells
  - Involved in acid-base balance
  - Secrete ammonia and hydrogen ions, which combine to form ammonium in the tubule
  - Secrete chloride to electrically balance the cationic ammonium
  - A breakdown of these functions leads to a Type 1 renal tubular acidosis

The best article for this, and - for that matter<sup>16</sup> - for all of the structure and function of the kidney - is "Structural organisation of the mammalian kidney" by Kriz & Kaissling<sup>17</sup>. For something that deals specifically with the DCT, one cannot go past Subramanya & Ellison (2014)<sup>18</sup>, and for a clear explanation of what intercalated cells do, one can read Roy et al (2015)<sup>19</sup>. It is of course pointless to do any of that, because CICM have never asked for this much detail.

<sup>16</sup> "For that matter". Used in a negative situation, usually. For emphasis. I can't come up with another phrase to help you understand. Perhaps these examples will help. I have trouble remembering my friend's birthday. I have trouble remembering my wife's, for that matter. I don't like most of her cooking. I don't like any of it, for that matter. [For That Matter? \(englishforums.com\)](http://ForThatMatter.com)

<sup>17</sup> Kriz, Wilhelm and Brigitte Kaissling. "CHAPTER 20 – Structural Organization of the Mammalian Kidney." (2008).

<sup>18</sup> Subramanya, Arohan R. and David H. Ellison. "Renal Physiology Distal Convoluted Tubule." (2014).

<sup>19</sup> Roy, Ankita, Mohammad M. Al-bataineh and Nûria M. Pastor-Soler. "Collecting duct intercalated cell function and regulation." *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 10 2 (2015): 305-24 .

## Cấu trúc Macula densa và thể cạnh cầu thận

Ở phần cuối ống lượn xa của quai Henle (khi phần ống quay trở lại vào vỏ thận nơi chứa phần cuộn của ống thận, sau khi đã lặn ngụp ở phần túy thận) có lớp tế bào lót trong lòng ống đã dày sần ở nhánh lên (quai Henle) đoạn gần sát với điểm bắt đầu từ cầu thận. Hình ảnh nổi tiếng nhất của vùng này xuất hiện từ bài báo của Kriz & Kaissling năm 1992; với mặt cắt, đặc biệt may mắn có được, ngang qua đúng đoạn gốc mạch máu của cầu thận, và một phần hình ảnh đó đã được cắt ghép lại như hình bên dưới đây (xin xem hình ở trang tiếp theo).

về [Mục lục](#) | 39

Chúng là các thụ cảm có chức năng phát hiện sự gia tăng lượng muối được chuyển đến lòng ống lượn xa và dùng tín hiệu này để phối hợp một loạt các đáp ứng tại chỗ lẫn toàn thân với mục tiêu làm giảm lượng muối được chuyển đến này. Bản thân cơ chế này<sup>20</sup> cực kỳ phức tạp, và bạn đọc nào thích thì có thể tìm hiểu chi tiết ở bài viết của tác giả Bell cùng cộng sự (2003)<sup>21</sup>. Nhưng nói ngắn gọn là:

- Natri và chloride được chuyển đến phần dày nhánh lên quai Henle (và nồng độ của một trong hai không nên quá lớn, bởi độ thẩm thấu ở phần ống này cần tầm khoảng 100 mOsm/kg, ví dụ, bạn sẽ may mắn khi có được 40-50 mmol/L natri ở đoạn này).
- Natri, kali và chloride sau đó vào trong tế bào macula-densa thông qua protein đồng vận Na/K/2Cl co-transporter.
- Chloride rời khỏi tế bào qua một kênh khác ở vùng đáy tế bào.
- Tổng điện tích dương có được qua quá trình trên giúp khử cực được tế bào macula-densa.
- Lúc này, thông qua cơ chế vận hành bởi calcium làm tín hiệu, đưa đến sự giải phóng ATP vào trong vùng dịch gian mạch máu ở khu vực mạch máu vào/(đến) và ra/(đi) của ống thận.
- ATP sau đó kích hoạt hoặc là các thụ thể đặc hiệu cho purine ở tiểu động mạch đến, hoặc được chuyển thành adenosine (mà sau này sẽ kích hoạt A1-adenosine receptors).
- Hiệu quả cuối cùng là sự tăng lượng muối vận chuyển đến cầu thận sẽ gây ra sự sụt giảm lưu lượng máu vào cầu thận, từ đó giảm lượng muối được vận chuyển đến thận (và ống thận) (ví dụ, đây là cơ chế hồi đáp/feedbake ngược).

Những điểm trên là những điểm cơ bản của sự hồi đáp của cầu thận- ống thận, và sẽ được mô tả kỹ hơn bởi bài viết xuất sắc của Volker Vallon (2003)<sup>22</sup> và trong chương viết về dòng máu tới thận<sup>23</sup>.

Cấu trúc Macula densa cũng chịu tác động của sự điều hòa huyết áp bởi hormone, thông qua sự điều hòa tiết renin thông qua một vài cơ chế không được biết rõ<sup>24</sup> qua đó sự sụt giảm lượng muối hấp thụ sẽ giúp giải phóng renin, và ngược lại. Với chương bài được trình bày theo hướng cấu trúc-kèm-chức năng như ở đây có lẽ sẽ đủ để nói rằng cấu trúc quan trọng nhất quyết định chức năng toàn bộ phần nhánh lên quai Henle này nằm ở phần gần cuối của nhánh lên-dày, ngay trước khi quai Henle bẻ gấp và đột ngột chuyển thành ống lượn xa.

<sup>20</sup> Sensor-effector, thụ cảm- gây ra tác động- đưa đến ảnh-hưởng

<sup>21</sup> Bell PD, Lapointe JY, Peti-Peterdi J. Macula densa cell signaling. *Annu Rev Physiol.* 2003;65:481-500. doi: 10.1146/annurev.physiol.65.050102.085730. Epub 2003 Jan 9. PMID: 12524458.

<sup>22</sup> <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/nips.01442.2003>

<sup>23</sup> <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/cardiovascular-system/Chapter%20477/renal-blood-flow>

<sup>24</sup> Kurtz A. Pflügers Archiv historical article-a new category of papers in Pflügers Archiv-European Journal of Physiology. *Pflügers Arch.* 2016 Jul;468(7):1113. doi: 10.1007/s00424-016-1855-0. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27343011.

## Macula densa and the juxtaglomerular apparatus

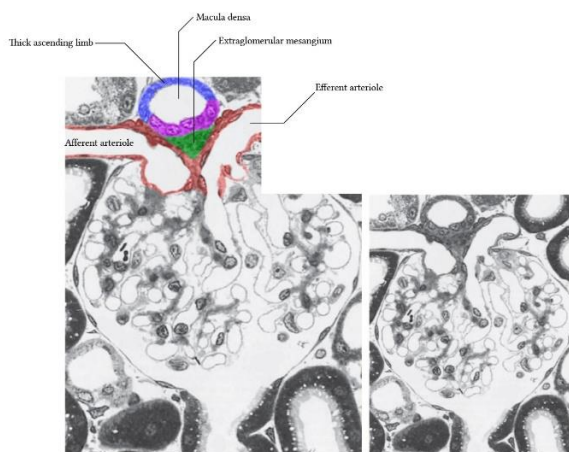
At the distal end of the loop of Henle, as it reenters the cortical labyrinth after touring the pickled hell of the inner medulla, a mural "plaque" of cells is usually seen, which thickens the already thick ascending limb where it comes close to its glomerulus of origin. The most famous image of this area comes from a 1992 paper by Kriz & Kaissling; it is a particularly lucky section through the vascular root of a glomerulus, a version of which has been vandalised below:

về [Mục lục](#) | 40

These are basically sensors that detect increased salt delivery to the distal tubule and use that signal to coordinate a series of regional and systemic responses which aim to decrease the aforementioned salt delivery. The sensor-effector mechanism itself is hellishly complex, and those who are interested are directed to a detailed overview in Bell et al (2003). To cut a long story short:

- Sodium and chloride are delivered to the thick ascending limb (and the concentration for either of them should not be especially great, as the osmolality at this part of the tubule should be something like 100 mOsm/kg, i.e. you'd be lucky to have 40-50 mmol/L of sodium here).
- Sodium potassium and chloride then enter the macula densa cells via a Na/K/2Cl cotransporter
- Chloride leaves the cell via a basolateral channel
- The net gain in positive charge depolarises the macula densa cell
- This, by a calcium-mediated mechanism, results in the release of ATP into the perivascular spaces in the vicinity of the afferent and efferent tubules
- The ATP then either activates specific purine receptors on the afferent arteriole, or is converted to adenosine (which then acts on A1-adenosine receptors).
- The net effect is that increased salt delivery to the nephron results in decreased glomerular blood flow, which decreases salt delivery (i.e. this is a negative feedback mechanism)

That is the basis of tubuloglomerular feedback, which is described better in an excellent paper by Volker Vallon (2003) and in the chapter on renal blood flow. The macula densa is also implicated in the humoral control of blood pressure, by mediating the release of renin through some apparently unknown mechanisms, where decreased salt intake produces the release of renin, and vice versa. For this structure-and-function-oriented chapter, it will suffice to say that this functionally important structure caps the topmost end of the thick ascending limb of the loop of Henle, just before it abruptly turns into the distal convoluted tubule.



*"The most famous image of this area comes from a 1992 paper by Kriz & Kaissling"*

*Thick ascending limb: nhánh lên dày của quai Henle; Macula densa; Extra-glomerular mesangium: cấu trúc màng nâng cuộn mao mạch ngoài cầu thận; afferent/ efferent arteriole: tiểu động mạch đến/đi cầu thận*

## Ống lượn xa (DCT)

Mặc dù ống này cuộn xoắn, nhưng nó tương đối ngắn. (Và) ngay cả khi kéo dài ra, thì theo Crayen & Thoenes (1978)<sup>25</sup>, ống lượn xa cũng chỉ dài khoảng 1mm. Thành ống này thậm chí còn dày hơn cả nhánh lên của quai Henle, được lót bởi các tế bào hình lục giác chứa đầy những ti thể - nhà máy sản xuất năng lượng của tế bào. Cũng giống phần dày nhánh lên quai Henle và ống thận gần, lớp đáy của các tế bào này chứa các cấu trúc kết nối (ví dụ, các kênh vận chuyển giữa tế bào và mô kẽ, mạch máu) cực kỳ phức tạp. Có ít nhất khoảng 4 loại tế bào khác nhau và chúng rải rác ở vùng này, làm cho khó để phân biệt ranh giới giữa chúng trên mô tế bào. Các nhà nghiên cứu gần đây mô tả sự trải dài của ống lượn xa theo kiểu "không khẳng định"; ví dụ, ống lượn xa là bất kỳ phần ống nào nằm giữa cấu trúc Macula Densa và phần ống tiếp theo.

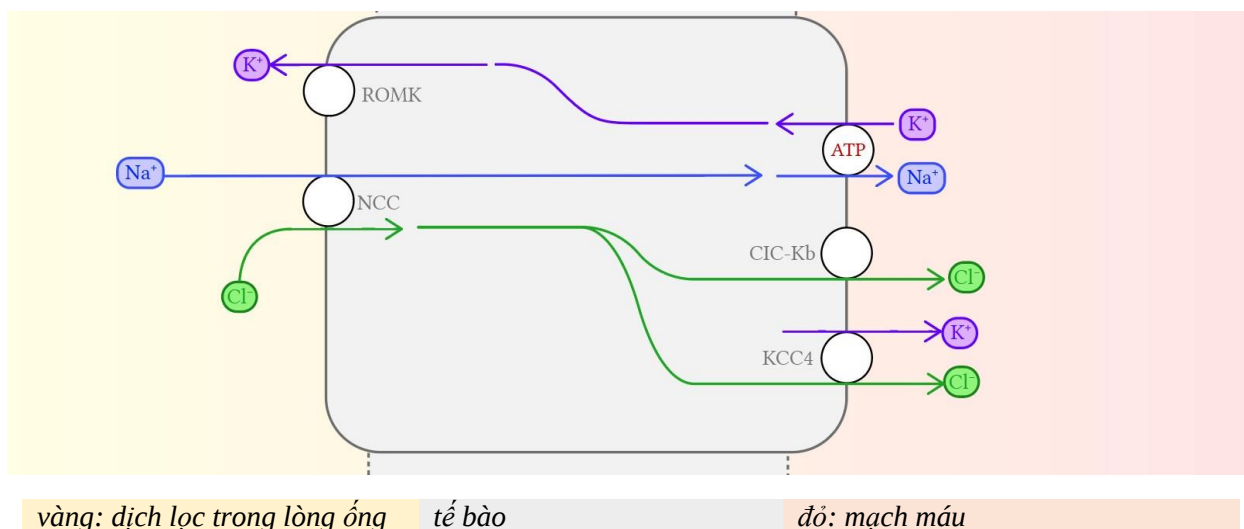
về [Mục lục](#) | 41

Đặc trưng chính của phần này là cách mà nó kiểm soát thành phần dịch lọc, và đã được mô tả kỹ ở bài viết của tác giả Subramanya & Ellison (2014)<sup>26</sup>.

- **Nước:** Thượng bì của ống lượn xa không tái hấp thu nước. Ở phần tận của ống lượn xa, đoạn này đôi khi được gọi là "ống nối" (với ống góp), có chứa một vài kênh Aquaporins, giống như ở ống góp, nhưng phần đầu của DCT được xem như hoàn toàn không thấm nước. Điều này có nghĩa rằng phần dịch đã được hòa loãng ở đoạn dày nhánh lên quai Henle sẽ vẫn giữ được tình trạng hòa loãng ở phần lớn suốt chiều dài của ống lượn xa. Điểm này được củng cố bởi các dữ liệu thử nghiệm của hai tác giả Clapp & Robinson (1966) thông qua việc thu lượm được lượng dịch ở phần này trên chó và xác định được độ thẩm thấu của dịch lọc ở DCT là nhược trương khi so sánh với huyết tương, đầu đó ở mức 60-120 mOsm/kg.
- **Natri và Chloride:** Kênh vận chuyển muối ở đoạn này rất khác biệt; chúng tái hấp thu 5-10% lượng muối được đưa vào dịch lọc, nhưng NKCC2 (kênh này là đích của các thuốc lợi tiểu quai) được thay thế bởi NCC, một loại kênh đồng vận natri-chloride nhạy cảm với Thiazide. Thực tế thì ở các định nghĩa sau này về ống lượn xa, nơi bắt đầu và kết thúc của phần ống có sự hiện diện của NCC được tính là ranh giới tạo nên phần ống lượn xa. Ngoài ra, phần xa của ống lượn xa cũng có kênh ENaC, giống như ở ống góp.
- **Kali:** đã bị hấp thu gần như hoàn toàn khi chúng đến được đây (phần ống lượn gần, phần dày nhánh lên quai Henle cũng dự phần tái hấp thu gần hết Kali trong dịch lọc), nên chỉ còn khoảng 10% kali được lọc ở cầu thận là đến được ống lượn xa. Rồi thì nồng độ của Kali ở lòng ống tăng lên khi nó đi qua DCT bởi một lượng Kali bị rò rỉ qua kênh ROMK (Renal Outer Medulla Potassium), sự rò rỉ này là cơ chế phụ thuộc điện tích. Càng nhiều natri được hấp thu vào tế bào lót lòng ống (và rồi vào máu), thì càng nhiều Kali được rò rỉ vào dịch lọc để bảo tồn sự quân bình điện tích.
- **Cần thiết cho sự vận chuyển Magnesium (Mg<sup>2+</sup>):** Ống lượn xa là nơi hiện diện cơ chế tái hấp thu chủ động Mg<sup>2+</sup> qua màng tế bào, và nói chung lượng này là nhiều nhất giúp xác định được nồng độ Mg<sup>2+</sup> trong nước tiểu.
- **Cần thiết cho sự vận chuyển Calcium (Ca<sup>2+</sup>):** cùng với kênh Calcium ở ống góp, phần ống lượn xa góp phần tạo lên tổng lượng calcium mà thận phải xử lý.

<sup>25</sup> Crayen ML, Thoenes W. Architecture and cell structures in the distal nephron of the rat kidney. *Cytobiologie*. 1978 Jun;17(1):197-211. PMID: 689251.

<sup>26</sup> Subramanya, Arohan R. and David H. Ellison. "Renal Physiology Distal Convolutd Tubule." (2014).



Vùng này (ống lượn xa) là nơi mà nhiều thuốc nổi tiếng nhắm vào, và điều đó đóng vai trò quan trọng về những điểm lâm sàng liên quan ICU mà giúp chương này trở nên khó quên.

- **Là đích nhắm đến của thuốc lợi tiểu nhóm Thiazide:** các ảnh hưởng lên muối và nước của thiazide xảy ra thông qua sự ức chế kênh NCC. Sự ngăn trở tái hấp thu natri ở đây dần dần sẽ tạo ra tình trạng Hạ natri máu.
- **Tác dụng hạ-kali-máu do Frusemide:** gây ra bởi sự vận chuyển natri và kali của ống lượn xa. Khi natri càng tăng cao trong dịch lọc của lòng ống, thì kênh NCC càng làm việc cật lực qua đó càng hấp thu nhiều natri từ dịch lọc trong lòng ống. Sự hiện diện của kênh ENaC ở phần xa của lòng ống cũng giúp tăng tái hấp thu natri. Điểm này làm tăng lượng tổng điện tích dương trong lòng tế bào (khi  $\text{Na}^+$  đi vào tế bào), qua đó đẩy nhiều Kali hơn ra khỏi tế bào qua kênh ROMK vào trong dịch lọc. Và bởi lý do đó, bất cứ nguyên nhân nào gây tăng sự tổng xuất Natri vào dịch lọc và đến ống lượn xa sẽ làm tăng sự đào thải kali do sự điều hòa điện tích kiểu này. Có vài nguyên nhân gây tăng thải Natri vào dịch lọc ở phần này của ống thận, nhưng quan trọng nhất (để cho việc học thi) là bởi việc sử dụng thuốc lợi tiểu. Khi kênh đồng vận NKCC2 bị chặn bởi Frusemide, kênh này không thể hấp thu được natri, và ống lượn xa theo đó tiếp nhận một dịch lọc đặc quánh Natri, từ đó làm thất thoát một lượng lớn kali gây hạ kali máu. Trong khi đó, sự tái hấp thu natri vẫn không thay đổi. Đây là một trong các lý do tại sao bệnh nhân dùng frusemide lại xuất hiện tăng natri máu và hạ kali máu.

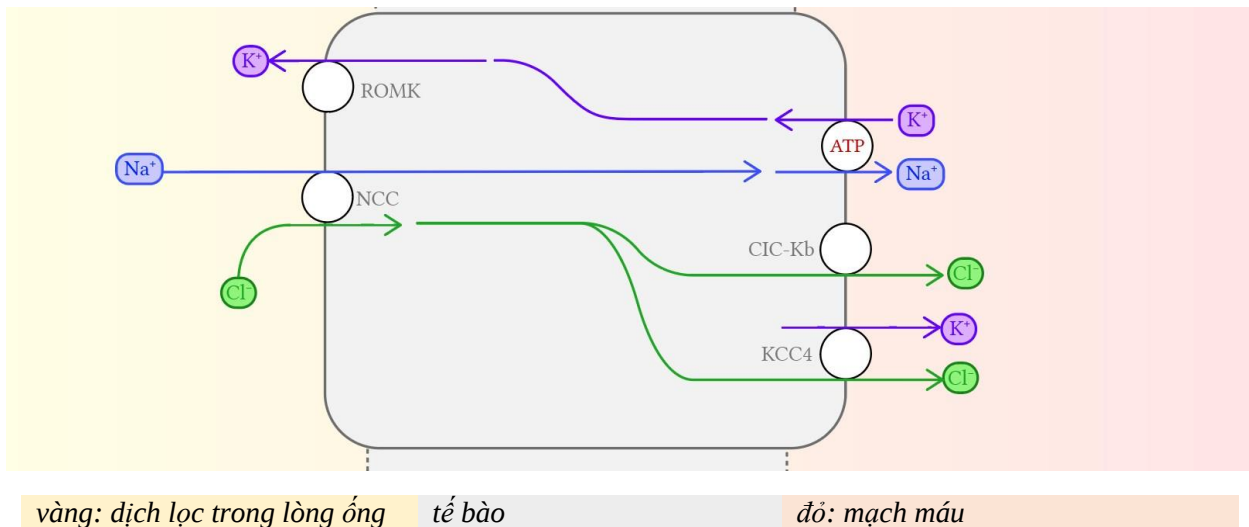
## Distal convoluted tubule (DCT)

This thing, though convoluted, is quite short. Even unfurled, Crayen & Thoenes (1978) got it to stretch about 1mm. The walls are even thicker than the thick ascending limb, made up of tall cuboidal cells full of mitochondria. Like the thick ascending limb and the proximal tubule, the basolateral part of these cells is topographically very complex, with multiple interdigitations. There's probably at least four different types of cells and they appear variably scattered in this segment, making it quite difficult to describe its boundaries histologically. Most early researchers described the extent of the distal convoluted tubule in terms of what it is not; i.e. it is whatever tubule is seen between the macula densa and whatever the next tubule is.

về [Mục lục](#) | 43

The main characteristic features of how this segment manages the tubule contents are explained systematically in an excellent review by Subramanya & Ellison (2014).

- **Water:** the epithelium of the distal convoluted tubule does not reabsorb water. Towards the most distal end of the distal tubule, the bit which is sometimes referred to as the "connecting tubule" can also express aquaporins, similar to the collecting duct, but the proximal DCT is supposed to be completely water-impermeable. This means the dilute product of the thick ascending limb should remain dilute for most of the length of the distal convoluted tubule. This appears to be supported by experimental data: Clapp & Robinson (1966) micropunctured dog tubules and determined that the osmolality of DCT fluid remained hypotonic in relation to plasma for its entire length, somewhere around 60-120 mOsm/kg.
- **Sodium and chloride:** the main salt transporter is different; this tubule reabsorbs 5-10% of the total filtered salt load, but the NKCC2 (the target of loop diuretics) is replaced by the NCC, the thiazide-sensitive sodium chloride cotransporter. In fact, in the modern definition of the distal convoluted tubule, the beginning and end of NCC expression define the boundaries of this tubule segment. Additionally, the distal part of the distal convoluted tubule can express the ENaC channels, like the collecting duct.
- **Potassium** is almost completely reabsorbed by the time it gets here (the proximal tubule and the thick ascending limb of the loop of Henle have taken care of that), so only about 10% of the filtered potassium load ends up at the distal convoluted tubule. Then the concentration of potassium in the tubular lumen increases over its transit through the DCT because it leaks out via the ROMK (Renal Outer Medulla Potassium) channels, driven probably by a voltage-dependent mechanism. The more sodium is reabsorbed, the more potassium needs to leak out, to maintain electroneutrality.
- **Essential to magnesium transport:** this is where active transcellular mechanism reabsorb the magnesium, and it is generally thought that this part of the nephron is the most important in determining the final magnesium concentration in the urine
- **Essential to calcium transport:** together with the calcium channels in the collecting duct, the distal tubule contributes to the total renal calcium handling.



This area has some notable drug targets, which brings a bit of ICU-related clinical relevance to an otherwise forgettable chapter.

- **Thiazide diuretic drug target:** the water and sodium-dumping effects of thiazides are mediated by the blockade of the NCC channel. The loss of sodium reabsorption here gradually produces hyponatremia.
- **Hypokalemic side-effects of frusemide** are due to the way potassium and sodium are handled in the distal convoluted tubule. As sodium delivery is increased to this tubule, the NCC channel works harder, and more sodium ends up being reabsorbed. The presence of ENaC channels in the distal portion of the tubule also increases the absorption of sodium. This increases the net positive charge inside the cell, which pushes more potassium out via the ROMK channel. Ergo, anything that increases the delivery of sodium to the distal convoluted tubule will increase the voltage-mediated secretion of potassium. There are several possible reasons for an increase in the delivery of sodium to this part of the tubule, but the most important for exam purposes is the use of loop diuretics. When the NKCC2 cotransporter is blocked by frusemide, it cannot absorb sodium, and so the distal tubule ends up receiving a vast unexpected amount of it, which leads to a vigorous potassium leak and hypokalemia. At the same time, sodium reabsorption is maintained. This is one of the reasons why frusemide-treated patients end up hypernatremic and hypokalemic.

## Ống nối

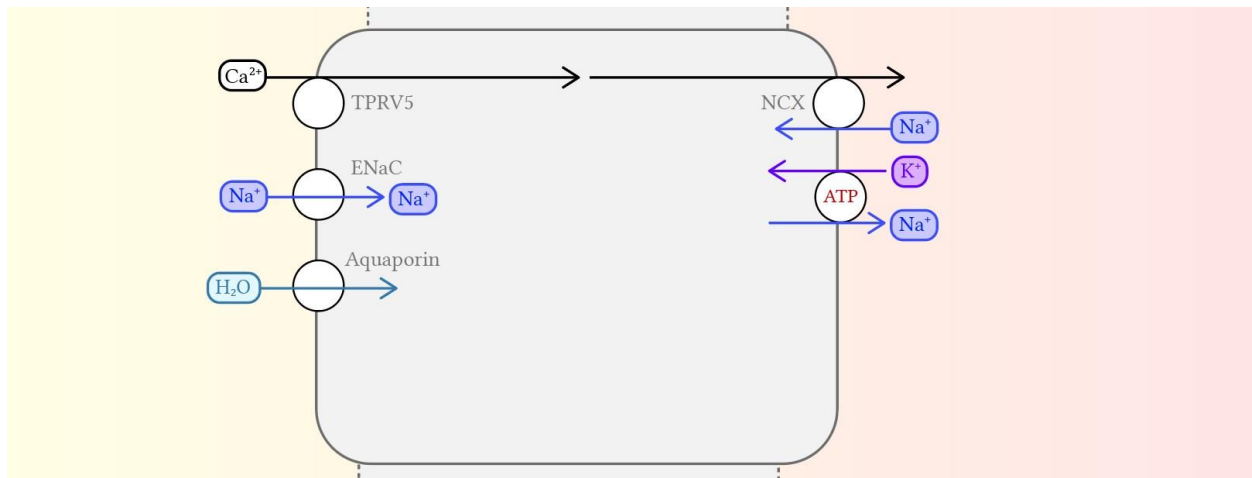
Phần này bị lãng quên và hiểu lầm trong cấu trúc của cầu thận là nơi cuối cùng xảy ra sự hấp thu calcium. Hiện nay, phần ống này được định nghĩa qua các protein nằm trộn lẫn trên thành tế bào lót lòng ống. Nếu có kênh TPRV5 Calcium và kênh ENaC ở-tế-bào-thượng-bì-chịu-ảnh-hưởng aldosterone, mà đã có ở phần tận của ống lượn xa, nhưng hiện tại cũng có thêm aquaporins phụ thuộc vasopressin- loại kênh chủ yếu ở ống góp nằm trong phần vỏ thận.

về [Mục lục](#) | 45

**Tái hấp thu calcium** xảy ra ở ống góp nhờ vào kênh TPRV5, và điều này chịu ảnh hưởng của hormone cận giáp cũng như 1,25-dihydroxy-vitamin D3. Điều này không xảy ra ở ống góp, và chính nó làm cho ống nối trở nên phần nào đặc biệt.

Natri, kali và nước được xử lý ở phần này cũng tương tự như ở ống góp, và sẽ được mô tả chung trong nội dung "aldosterone và phần xa của cầu thận chịu sự điều hòa của vasopressin".

*Channels in the connecting tubule- Các kênh vận chuyển trên ống Nối.*



vàng: dịch lọc trong lòng ống

tế bào

đỏ: mạch máu

## Connecting tubule

This forgotten and misunderstood segment of the nephron is a place where the last of the calcium absorption occurs. In this day and age, its extent is defined by an overlap of apical proteins. There is the presence of the TPRV5 calcium channel and the aldosterone-regulated epithelial channel ENaC, which are already present in the distal part of the distal convoluted tubule, but there's now also the presence of vasopressin-mediated aquaporins which are present mainly in the cortical collecting duct.

Calcium reabsorption happens here by means of the TPRV5 channel, the expression of which is regulated by parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D3. This does not happen in the collecting duct, which is the only thing that makes the connecting tubule somewhat unique.

The sodium potassium and water handling by this part of the tubule is so similar to what happens in the collecting duct that it would be better to discuss them all together as "aldosterone and vasopressin-regulated distal nephron".

## Ống góp

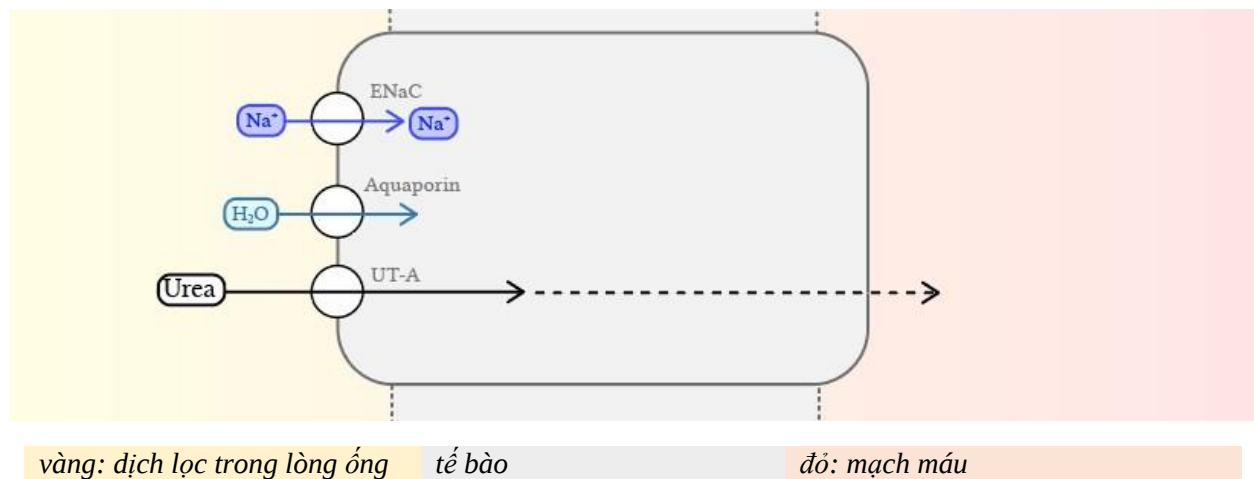
Ở đây không có bộ máy vận chuyển calcium (chủ yếu là các kênh TPRV5 trên đỉnh tế bào và các kênh vận chuyển trao đổi NCX ở phần đáy tế bào) truyền tín hiệu vận chuyển của ống nối vào trong ống góp. Phần ống góp này được chia thành hai phần nhỏ hơn có vị trí giải phẫu cũng như chức năng hoàn toàn khác nhau:

- Phần ống góp trong vỏ thận, nằm ở vỏ thận và không thấm với urea.
- Phần ống góp nằm ở trong và ngoài tủy thận, rất thấm urea và đây là nơi sự tái hấp thu urea tạo thành cơ chế luân chuyển xoay vòng urea trong thận qua đó giữ được nồng độ urea cao ở khu vực bên trong tủy thận.

về [Mục lục](#) | 46

Phần này được đặc trưng về chức năng bởi tính nhạy cảm của nó với aldosterone và vasopressin, giúp điều hòa sự tái hấp thu muối, nước và urea:

### *Urea and water transport in the terminal collecting duct*



- **Tái hấp thu muối** ở đoạn này được thực hiện triệt để dù còn bao nhiêu sau khi đã được rút cạn ở ống lượn gần, đoạn lên dày của quai Henle và ống lượn xa. Giai đoạn này sự tái hấp thu muối nước được điều hòa bởi kênh ENaC dưới tác dụng của Aldosterone. Đây là nơi mà các thuốc spironolactone (chặn sự tác động của aldosterone lên kênh ENaC) và amiloride (bất hoạt trực tiếp kênh ENaC).
- **Tiết Kali** ở ống góp cũng được điều phối bởi kênh ROMK, và cũng giống ở những đoạn khác trong ống xa của cầu thận, kali ở đây được tổng vào dịch lọc theo chênh áp điện tích. Nếu có một sự tái hấp thu natri lớn dưới tác động của aldosterone, sự bài tiết kali sẽ tăng lên để bảo tồn được thế cân bằng điện tích trong tế bào (lẫn trong dịch lọc), và cuối cùng là kali được thải cùng nước tiểu. Kết cục của sự kiện này đưa đến tình trạng tăng natri máu và hạ kali máu, thấy trong bối cảnh cường aldosterone<sup>27</sup>, cũng như gây ra tình huống hạ natri máu, tăng kali máu khi sử dụng spironolactone.

<sup>27</sup> <https://derangedphysiology.com/main/required-reading/electrolytes-and-fluids/Chapter%201.2.1/characteristic-patterns-electrolyte-derangement>

- **Tái hấp thu nước và urea** ở ống góp được điều hòa bởi vasopressin. Chất này kích hoạt sự gắn kết của aquaporin và kênh UT1-3 vào lớp màng hướng vào lòng ống. Kênh Aquaporin hiện diện rất nhiều ở ống nằm trong phần vỏ, cho phép urea tập trung với nồng độ cao, và kênh UT1-3 rất nhiều ở phần ống nằm ở sâu trong tủy thận, giúp urea tái hấp thu vào trong tủy thận theo chênh áp nồng độ. Cơ chế tuần hoàn của urea này cần cho việc giữ được nồng độ thẩm thấu trong tủy thận, qua đó giúp tái hấp thu nước từ dịch lọc trong ống thận. Nhiều điều hơn sẽ được trình bày trong các nội dung ở các bài khác<sup>28</sup>.

## Collecting duct

The disappearance of calcium transport machinery (mainly the apical TPRV5 channel and the basolateral NCX exchange transporter) signals the transition of the connecting tubule into the collecting duct. This part of the tubule has couple of subdivisions, which have both geographical and functional differences:

- Cortical collecting duct is in the cortex (obviously), and is also quite urea-impermeable
- Outer and inner medullary collecting duct, which is highly urea-permeable and where the reabsorption of urea contributes to the mechanism of intrarenal urea recycling that maintains a high inner medullary urea concentration.

This part of the tubule is functionally characterised by its sensitivity to aldosterone and vasopressin, which regulate the sodium, water and urea reabsorption here:

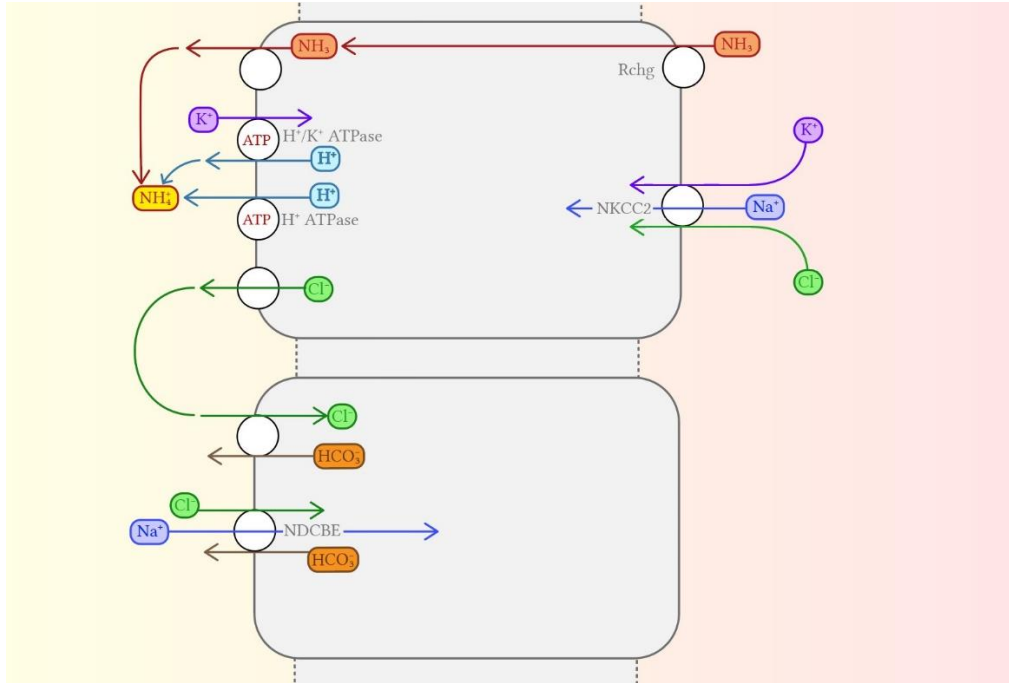
- **Sodium reabsorption** here mops up whatever is left behind after the proximal tubule, the thick ascending limb and DCT are done with the tubular fluid. This final stage is mediated by the ENaC channel, expression of which is controlled by aldosterone. This is the drug target of spironolactone (which blocks aforementioned aldosterone mediated expression) and amiloride (which directly blocks this channel).
- **Potassium secretion** in the collecting duct is also mediated by the ROMK channel, and like everywhere else in the distal nephron the potassium here is being pushed around by voltage gradients. If there is a significant aldosterone-mediated sodium reabsorption, potassium excretion is increased to maintain electroneutrality, and as the consequence potassium ends up being dumped along with the urine. The upshot of this is the association between hyponatremia and hypokalemia seen in hyperaldosteronism, and the association between hyponatremia and hyperkalemia seen in spironolactone use.
- **Water and urea reabsorption** in the collecting ducts is regulated by vasopressin, which activates the insertion of aquaporin and UT1-3 channels into the apical membrane. The former are prevalent in the cortical duct, which allows the urea to be massively concentrated, and the latter are abundant in the innermost medullary sections of the duct, allowing urea to be reabsorbed into the inner medulla along the concentration gradient. This mechanism of urea recycling is essential for the maintenance of the medullary osmotic concentration gradient which is used to reclaim water from the tubule. More on this can be found in the chapters on renal handling of water, renal handling of urea, and the countercurrent exchange/multiplier mechanisms.

<sup>28</sup><https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/renal-system/Chapter%20012/renal-handling-water>;  
<https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/renal-system/Chapter%20017/renal-handling-urea-and-glucose>;  
<https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/renal-system/Chapter%20006/counter-current-mechanisms-kidney>

### Tế bào Chen-giữa

Thuật ngữ "*intercalated*", có nghĩa là "*lèn điều gì đấy một cách rõ ràng vào giữa những điều khác*", đã mô tả rất rõ về các tế bào này. Các tế bào chen-giữa này nằm giữa các tế bào thượng bì trông có vẻ bình thường tạo nên phần ống gọi là "nhảy cảm với aldosterone" (phần xa của D2 ống lượn, ống nối và ống góp). Chúng có cấu trúc khác biệt rõ rệt với các tế bào còn lại, và thực hiện chức năng chủ yếu liên quan đến ammonia, kali và cân bằng toan-kiềm. Chi tiết sâu hơn được viết bởi tác giả Roy và cộng sự (2015)<sup>29</sup>, nhưng với bạn đọc muốn ngắn gọn, hình dưới đây có lẽ đủ dùng:

Về [Mục lục](#) | 48



Hoặc, nói cách khác, các tế bào này:

- **Tiết ammonium** (là chất gắn kết trường tồn [bẫy] của hydrogen ion [H<sup>+</sup>] trong ống). NH<sub>4</sub><sup>+</sup> là sự kết hợp của NH<sub>3</sub> và H<sup>+</sup>, nằm ở dịch lọc trong lòng ống (bị giam cầm bởi sự tích điện dương của chính nó).
- **Tiết Chloride**. Theo cơ chế thụ động chủ yếu được vận hành bởi cơ chế điện tích; sự tích điện dương của ammonium có trong lòng dịch tạo ra một chênh áp điện tích theo đó kéo chloride vào (dịch lọc trong lòng ống). Bản thân Chloride có thể bị kéo ngược vào lại tế bào qua kênh trao đổi Chloride-bicarbonate, nhưng protein này (kênh trao đổi Chloride-bicarbonate) chỉ hoạt động khi pH trong tế bào ổn định ở một mức cao.

Chức năng thăng bằng toan kiềm này đóng vai trò quan trọng sinh bệnh học của Toan hóa ống thận type 1<sup>30</sup> (do tổn thương ống lượn xa), khi mà sự bài tiết H<sup>+</sup> nhờ vào năng lượng (ATP-powered H<sup>+</sup> secretion) bị hư hoại, mà thông thường nhờ quá trình này giúp điều chỉnh tính acid. Khi pH giảm, theo lý thuyết hoạt động của protein giúp tiết H<sup>+</sup> này phải gia tăng, và do đó làm tăng khả năng bắt giữ ammonium ở ống thận cũng như tăng thải chloride. Ở bối cảnh RTA (đặc biệt ở thể gene lặn), các protein tiết H<sup>+</sup> này có thể trở nên kém hoặc bất hoạt ngay cả khi pH máu thấp.

<sup>29</sup> [Collecting Duct Intercalated Cell Function and Regulation : Clinical Journal of the American Society of Nephrology \(lwjw.com\)](#)

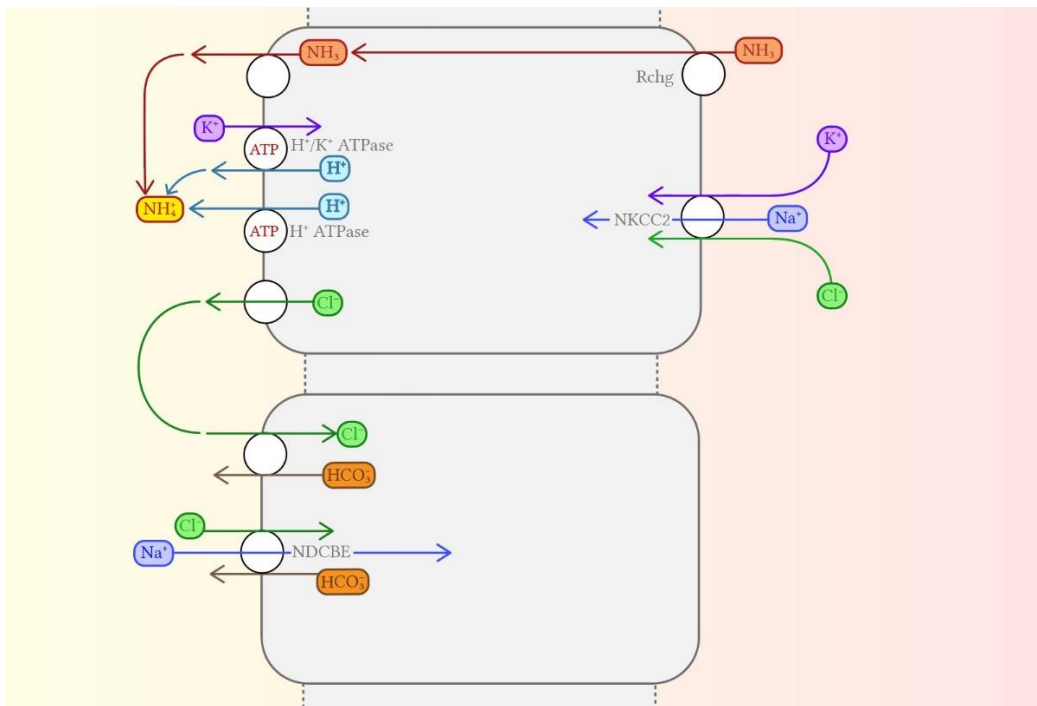
<sup>30</sup> [Type 1 \(distal\) renal tubular acidosis | Deranged Physiology](#)

## Intercalated cells

The term "intercalated", meaning "shoved conspicuously in the middle of something else", describes these cells very well. They appear amid more normal-looking epithelia in the so-called "aldosterone sensitive tubule" segments (the distal D2 part of the convoluted tubule, the connecting tubule and the collecting duct). They are clearly different morphologically to all the other cell types, and perform roles mainly related to the handling of ammonia, potassium and acid-base balance. For more detail, one could always read the review by Roy et al (2015), but a less interested person would probably be satisfied with the following stylised pictograph:

về [Mục lục](#) | 49

### *Intercalated cells of the collecting duct*



Or, in the form of words, the intercalated cells:

- **Secrete ammonium** (which traps hydrogen ions in the tubule). The ionized  $\text{NH}_4^+$ , the combination of excreted  $\text{NH}_3$  and  $\text{H}^+$ , remains in the lumen of the tubule (where it is trapped by its charge).
- **Secrete chloride**. This is a passive mechanism which is mainly driven by voltage; the positive charge of secreted ammonium creates a gradient for the removal of chloride. It can be reclaimed again by the activity of a chloride-bicarbonate exchanger, but this protein is only active if the intracellular pH is suitably high.

This acid-base function has importance in the pathogenesis of Type 1 (distal) tubular acidosis, where there is a problem with ATP-powered  $\text{H}^+$  secretion, normally an acidity-regulated process. As pH drops, so the activity of this protein should increase, thus increasing the capacity for tubular ammonium trapping and chloride excretion. In distal RTA (particularly the recessive variant) the activity of this protein can remain sluggish even at a low systemic pH.

## References

- Madsen et al - Anatomy of the Kidney; in: Brenner and Rector's The Kidney, 8th ed. (Chapter 2)
- Bell, P. Darwin, Jean Yves Lapointe, and János Peti-Peterdi. "Macula densa cell signaling." Annual review of physiology 65.1 (2003): 481-500.
- Kriz, Wilhelm, and Brigitte Kaissling. "Structural organization of the mammalian kidney." The kidney: physiology and pathophysiology 3 (1992): 587-654.
- Vallon, Volker. "Tubuloglomerular feedback and the control of glomerular filtration rate." Physiology 18.4 (2003): 169-174.
- Crayen, M. L., and W. Thoenes. "Architecture and cell structures in the distal nephron of the rat kidney." Cytobiologie 17.1 (1978): 197-211.
- Reilly, Robert F., and David H. Ellison. "Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy." Physiological reviews 80.1 (2000): 277-313.
- Subramanya, Arohan R., and David H. Ellison. "Distal convoluted tubule." Clinical Journal of the American Society of Nephrology 9.12 (2014): 2147-2163.
- Roy, Ankita, Mohammad M. Al-bataineh, and Núria M. Pastor-Soler. "Collecting duct intercalated cell function and regulation." Clinical Journal of the American Society of Nephrology 10.2 (2015): 305-324.
- Clapp, J. Ro, and R. R. Robinson. "Osmolality of distal tubular fluid in the dog." The Journal of clinical investigation 45.12 (1966): 1847-1853.