

6 Điều trị Viêm Thận Lupus ở Trẻ em

Resontoc LP, Teo S, Lau PYW, Ng KH and Yap HK

A. Giới thiệu

- Lupus ban đỏ hệ thống có tỉ lệ mắc trung bình hàng năm ước tính ở trẻ em là 0.36 đến 0.9 trên 100000 trẻ.
- SLE là bệnh tự miễn mạn tính đặc trưng với phản ứng viêm đa cơ quan và sự hiện diện của kháng thể trong tuần hoàn trực tiếp tấn công kháng nguyên tự thân.
- Khởi phát bệnh có xu hướng cấp tính và nặng nề hơn ở trẻ, với tỉ lệ tổn thương cơ quan cao hơn, đặc biệt là viêm thận lupus (LN).
- 60–80% trẻ đặc trưng với tổn thương thận ở thời điểm khởi phát.

B. Biểu hiện lâm sàng

- Bệnh nhân SLE có bằng chứng tổn thương thận:

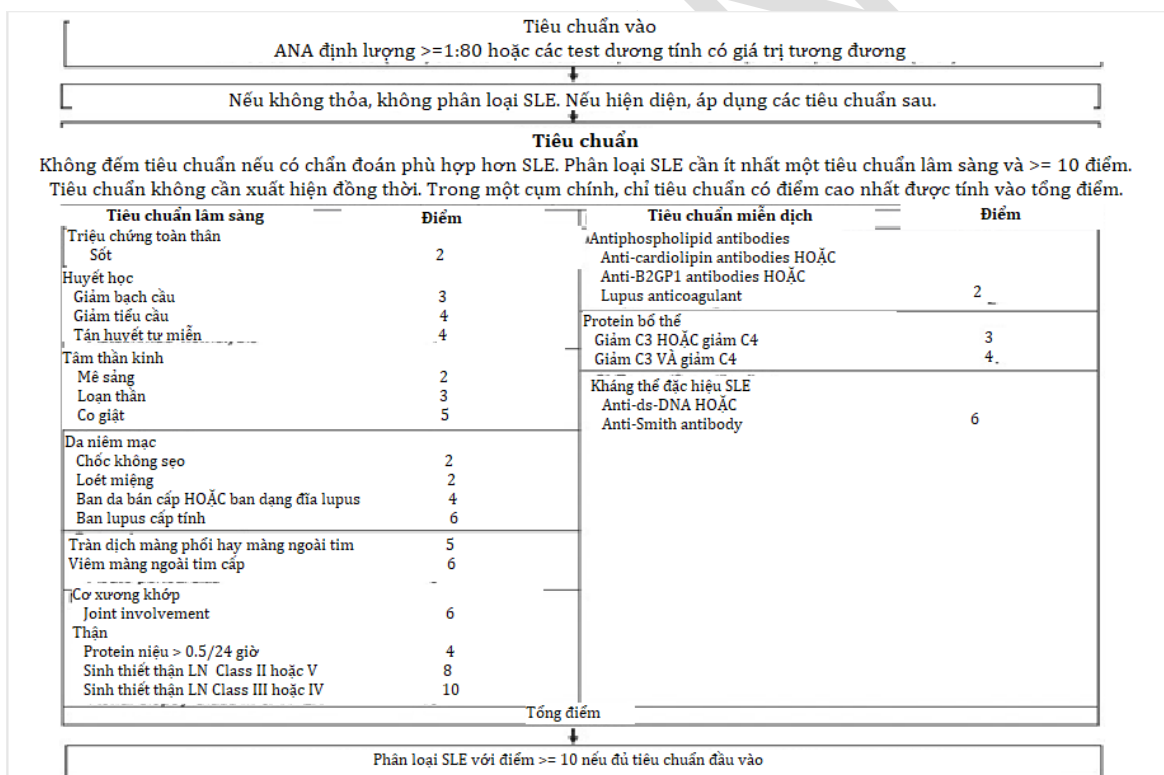
| Biểu hiện lâm sàng | Tỉ lệ |
|--|-------|
| Hội chứng thận hư: Protein niệu ≥ 3 g/ngày/1.73m ² Pro/Cre niệu ≥ 0.2 g/mmol | 55% |
| Tiểu đạm dưới ngưỡng thận hư: Protein niệu ≥ 0.3 g/day/1.73m ² Pro/Cre niệu ≥ 0.02 g/mmol | 43% |
| Tiểu máu đại thể | 1.4% |
| Active urinary sediment: >5 hồng cầu (RBC)/hpf >5 bạch cầu (WBC)/hpf dù không có nhiễm trùng Mảnh vỡ hồng cầu hoặc bạch cầu | 79% |

(Continued)

| | |
|---|------|
| Tăng huyết áp | 40% |
| Giảm eGFR (eGFR <80 ml/phút/1.73 m ²) | 50% |
| Tổn thương thận cấp | 1.4% |

2. Nghi ngờ viêm thận lupus (LB) ở bệnh nhân có biểu hiện bệnh lý cầu thận có hoặc không có bằng chứng SLE trong huyết thanh, nhưng mẫu sinh thiết thận cho thấy viêm cầu thận trung gian phức hợp miễn dịch toàn bộ hay “full-house” trên miễn dịch huỳnh quang (IMF).

C. Tiêu chuẩn phân loại SLE theo EULAR/ACR 2019



*<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6827566/pdf/nihms-1029532.pdf> for the SLE classification criteria.

D. Xét nghiệm ban đầu

I. Mục đích:

1. Đưa ra chẩn đoán.
2. Đánh giá mức độ tổn thương cơ quan.

II. Xét nghiệm:

1. Chẩn đoán:
 - a. SLE panel:
 - i. Bổ thể C3.
 - ii. Bổ thể C4.
 - iii. Anti-double-stranded (ds) DNA antibody.
 - Độ đặc hiệu cao 95%, độ nhạy 75%.
 - Liên quan với viêm thận lupus (LN).
 - b. Anti-nuclear antibodies (ANAs)
 - c. Sàng lọc anti-phospholipid:
 - i. Prothrombin time (PT).
 - ii. Partial thromboplastin time (aPTT).
 - iii. Kháng thể kháng đông lupus.
 - iv. Anti-cardiolipin IgG và IgM.
 - v. Anti- β 2 glycoprotein-1 IgG và IgM.
 - d. Anti-ENA (extractable nuclear antigens) panel:
 - i. Anti-Ro (SSA):
 - Được tìm thấy trong hội chứng Sjögren và 10–60% bệnh nhân SLE.
 - Liên quan đến giảm bạch cầu lympho, nhạy cảm ánh sáng, lupus da bán cấp, viêm máu da (ban xuất huyết), bệnh phổi kẽ, lupus sơ sinh, và block tim bẩm sinh.
 - ii. Anti-La (SSB):
 - Được tìm thấy trong hội chứng Sjögren và 10–35% các trường hợp SLE.
 - iii. Anti-Smith hay Sm:
 - Độ đặc hiệu cao 55–100%, độ nhạy 25%.

- Vẫn ở mức cao khi nồng độ kháng thể Ds-DNA về mức bình thường.
 - iv. Anti-RNP (U1 RNP) hay ribonuclear protein:
 - Được tìm thấy chủ yếu trong bệnh lý mô liên kết hỗn hợp (MCTD), và chỉ gặp ở 3-69% bệnh nhân SLE.
 - Liên quan đến viêm cơ, hiện tượng Raynaud, và bệnh lupus.
 - v. Anti-SCL70 (anti-topoisomerase-1):
 - Được tìm thấy trong bệnh lý xơ hệ thống.
 - Liên quan đến xơ phổi.
 - vi. Anti-Jo1:
 - Kháng thể đặc hiệu cho viêm cơ được tìm thấy trong viêm da cơ hoặc viêm đa cơ.
 - Liên quan đến bệnh phổi kẽ, viêm khớp, hiện tượng Raynaud, và mechanic's hand (anti-synthetase syndrome).
2. Tồn thương cơ quan:
- Công thức máu.
 - Hồng cầu lưới.
 - Phết máu ngoại biên.
 - Coomb's trực tiếp.
 - Tốc độ máu lắng (ESR).
 - C-reactive protein (CRP).
 - Soi nước tiểu.
 - Pro/Cre niệu hoặc protein niệu 24 giờ.
 - Độ thanh thải creatinine
 - Ure, cre, Na, K, Cl, HCO₃⁻ trong máu
 - Ca, P, ALP
 - Uric acid.
 - Chức năng gan: Protein toàn phần, albumin, ALT, AST, bilirubin.
 - Cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein (LDL)-cholesterol, high-density lipoprotein (HDL)-cholesterol huyết thanh.
 - Xquang nếu có chỉ định.
 - Siêu âm tim 2-D.
 - Sinh thiết thận.

E. Đánh giá mức độ hoạt động của viêm thận lupus

I. Đánh giá lâm sàng mức độ hoạt động SLE: SLEDAI

| Điểm | Mô tả | Định nghĩa |
|------|------------------------|---|
| 8 | Co giật | Khởi phát gần đây, loại trừ nguyên nhân chuyển hóa, nhiễm trùng hoặc thuốc. |
| 8 | Loạn thần | Thay đổi khả năng hoạt động bình thường do rối loạn nhận thức thực tại mức độ nặng. Bao gồm hoang tưởng, nói nhảm... Loại trừ các nguyên nhân tăng ure máu và do thuốc. |
| 8 | Hội chứng não thực thể | Thay đổi chức năng thần kinh: mất khả năng định hướng, ghi nhớ, hoặc chức năng trí tuệ khác, khởi phát nhanh chóng và biểu hiện lâm sàng đa dạng, mất khả năng tập trung chú ý, cộng với ít nhất 2 trong các vấn đề sau: Perceptual disturbances, nói chuyện không mạch lạc, mất ngủ hoặc ngủ ngày... Loại trừ các nguyên nhân tăng ure máu và do thuốc. |
| 8 | Nhìn mờ | Thay đổi võng mạc trong SLE: Bao gồm các thể cytoïd, xuất huyết võng mạc, xuất tiết thanh dịch hoặc xuất huyết màng mạch, hoặc viêm thị thần kinh. Loại trừ tăng huyết áp, nhiễm trùng và nguyên nhân do thuốc. |
| 8 | Bệnh lý thần kinh sọ | Triệu chứng liên quan đến thần kinh cảm giác hoặc vận động mới khởi phát. |
| 8 | Đau đầu lupus | Đau đầu dữ dội, dai dẳng, có thể giống migraine, nhưng không đáp ứng với các thuốc giảm đau narcotic. |
| 8 | Tai biến mạch máu não | Biến cố mạch máu não mới khởi phát. Loại trừ xơ vữa động mạch. |

(Continued)

| Điểm | Mô tả | Định nghĩa |
|------|---------------------|---|
| 8 | Viêm mạch máu | Loét, hoại thư, các nốt ấn đau ở ngón tay, nhồi máu quanh móng, xuất huyết móng, sinh thiết hoặc chụp mạch có bằng chứng viêm mạch. |
| 4 | Viêm khớp | ≥2 khớp đau và biểu hiện viêm: Ấn đau, sưng hoặc tràn dịch. |
| 4 | Viêm cơ | Đau/yếu cơ gốc chi, liên quan đến tăng CK hoặc aldolase hoặc thay đổi trên điện cơ hoặc sinh thiết cho thấy viêm cơ. |
| 4 | Mảnh vỡ nước tiểu | Heme-granular hoặc red blood cell casts. |
| 4 | Tiểu máu | >5 RBC/hpf. Loại trừ sỏi, nhiễm trùng hay các nguyên nhân khác. |
| 4 | Tiểu đạm | >0.5 g/24 giờ. |
| 4 | Tiểu mủ | >5 WBC/hpf. Loại trừ nhiễm trùng. |
| 2 | Ban da | Ban dạng viêm. |
| 2 | Rụng tóc | Rụng từng mảng, hoặc lan tỏa, bất thường. |
| 2 | Loét niêm mạc | Loét mũi hoặc miệng. |
| 2 | Viêm màng phổi | Đau ngực kiểu màng phổi với tiếng cọ màng phổi hoặc tràn dịch, hoặc dày màng phổi. |
| 2 | Viêm màng ngoài tim | Đau trước tim với ít nhất 1 trong các biểu hiện: tiếng cọ, tràn dịch, hoặc siêu âm tim hoặc điện tim xác nhận. |
| 2 | Giảm bổ thể | Giảm CH50, C3, hoặc C4 dưới ngưỡng bình thường. |
| 2 | Tăng DNAbinding | Tăng DNA binding qua Farr Assay trên giới hạn bình thường. |
| 1 | Sốt | >38°C. Loại trừ nguyên nhân nhiễm trùng. |
| 1 | Giảm tiểu cầu | PLT <100 × 10 ⁹ /L. Loại trừ nguyên nhân do thuốc. |
| 1 | Giảm bạch cầu | WBC <3 × 10 ⁹ /L. Loại trừ nguyên nhân do thuốc. |

II. Đánh giá mức độ viêm cầu thận

1. Biểu hiện lâm sàng:
 - Sự hiện diện của hội chứng thận hư.
 - Kiểm soát huyết áp.
2. Sự hiện diện của cặn lắng nước tiểu:
 - Tiểu máu >5 RBC/hpf.
 - Tiểu mủ không nhiễm trùng >5 WBC/hpf.
 - Trụ RBC hoặc WBC.
3. Mức độ tiểu đạm:
 - Tỷ lệ pro/cre niệu.
 - Protein niệu 24-giờ.
4. Chức năng thận:
 - Ước tính độ lọc cầu thận (GFR).

III. Sinh thiết thận

1. Mục đích:
 - a. Phân loại bệnh cầu thận để định hướng điều trị và đánh giá tiên lượng.
 - b. Đánh giá mức độ hoạt động và tính mạn tính, sự thay đổi ống thận và mạch máu.
 - c. Xác định các nguyên nhân khác gây ra bệnh thận, như hoại tử ống thận liên quan đến thuốc, giảm thể tích hoặc tụt huyết áp.
2. Chỉ định:
 - a. Tất cả bệnh nhân chưa được điều trị trước đó có bằng chứng lâm sàng LB hoạt động nên được sinh thiết thận trừ khi có các chống chỉ định:
 - Tăng creatinine huyết thanh mà không tìm được nguyên nhân lý giải như nhiễm trùng huyết, giảm thể tích hoặc do thuốc.
 - Protein niệu ≥ 1.0 g/ngày/ 1.73m^2 .
 - Protein niệu ≥ 0.5 g/day/ 1.73m^2 và ≥ 5 RBC/hpf hoặc mảnh vỡ tế bào.
 - b. Protein niệu dai dẳng >0.3 đến 1 g/ngày/ 1.73m^2 sau khi bắt đầu điều trị SLE thể hoạt động.

3. Chỉ số hoạt động và tính mạn tính theo NIH (2018):

| Chỉ số hoạt động | Định nghĩa (theo % cầu thận hoặc vỏ thận tổn thương) | | | Điểm |
|--|--|--------|------|-----------|
| | <25% | 25-50% | >50% | |
| Tăng sinh nội mô mao mạch | 1 | 2 | 3 | 0-3 |
| Neutrophils/Karyorrhexis | 1 | 2 | 3 | 0-3 |
| Hoại tử fibrinoid | 1 | 2 | 3 | (0-3) × 2 |
| Tích tụ hyaline (tổn thương wireloop và/hoặc huyết khối hyaline) | 1 | 2 | 2 | 0-3 |
| Tế bào liềm thể/fibrocellular crescents | 1 | 2 | 3 | (0-3) × 2 |
| Viêm kẽ | 1 | 2 | 3 | 0-3 |
| <i>Tổng</i> | | | | 0-24 |
| Chỉ số mạn tính | | | | |
| Tổng điểm xơ chai cầu thận (xơ chai toàn bộ và/hoặc xơ chai từng vùng) | 1 | 2 | 3 | 0-3 |
| Fibrous crescents | 1 | 2 | 3 | 0-3 |
| Teo ống thận | 1 | 2 | 3 | 0-3 |
| Xơ kẽ | 1 | 2 | 3 | 0-3 |
| <i>Tổng</i> | | | | 0-12 |

4. Phân loại viêm thận Lupus theo ISN/RPS 2018:

| | |
|---------|--|
| Nhóm I | Minimal mesangial LN Cầu thận bình thường, phức hợp miễn dịch tích tụ ở gian mạch. |
| Nhóm II | LN tăng biệt hóa gian mạch Sự hiện diện > 4 nhân được bao quanh hoàn toàn bằng chất nền ở vùng gian mạch không bao gồm rốn thận. Có thể có một vài sự tích tụ dưới tế bào biểu mô hoặc dưới tế bào nội mô đơn độc được tìm thấy bằng MD huỳnh quang hoặc EM, nhưng không thấy qua LM. |

(Continued)

(Continued)

| | | |
|----------|--|--|
| Nhóm III | LN khu trú | <ul style="list-style-type: none"> • Tăng sinh nội mô mao mạch (tăng tế bào gian mạch, nội mô mao mạch, và/hoặc các vị trí ngoài mao mạch). • Liềm thể được dùng cho các tổn thương bao gồm tăng sinh ngoài mao mạch, hỗn hợp các tế bào khác nhau. Hỗn hợp fibrin và fibrous có thể hiện diện; ảnh hưởng $\geq 10\%$ chu vi bao Bowman. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tế bào liềm thể: $\geq 75\%$ tế bào và fibrin, dưới 25% là hỗn hợp fibrous. ▪ Liềm thể fibrous: $\geq 75\%$ hỗn hợp fibrous và dưới 25% tế bào và fibrin. ▪ Liềm thể fibrocellular: 25–75% tế bào và fibrin, còn lại là hỗn hợp fibrous. • Vùng kết dính: Vùng liên tục biệt lập của chất nền ngoại bào giữa búi cầu thận và bao capsule. • Hoại tử fibrinoid: Fibrin liên quan tới sự phá hủy màng đáy cầu thận và/hoặc ly giải chất nền gian mạch; tổn thương này không cần sự hiện diện của karyorrhexis. • Viêm cầu thận tăng sinh màng (MPGN) được xếp vào nhóm III và nhóm IV vì gây tổn thương nội mô mao mạch. • Light microscopy thấy tích tụ phức hợp miễn dịch dưới nội mô (ie, wire loops) và hyaline masses bên trong lòng mao mạch (i.e., huyết khối hyaline) là tổn thương chỉ điểm nhóm III hoặc nhóm IV. |
| Nhóm IV | LN lan tỏa | |
| Nhóm V | LN màng Tích tụ phức hợp miễn dịch dưới tế bào biểu mô toàn bộ hoặc khu trú hoặc di chứng hình thái được tìm thấy qua LM và IMF hoặc EM, \pm thay đổi gian mạch. Có thể xuất hiện kết hợp với nhóm III hoặc IV, khi đó cả hai sẽ được chẩn đoán. Có thể cho thấy xơ hóa tiến triển. | |
| Nhóm VI | LN xơ hóa tiến triển $\geq 90\%$ cầu thận bị xơ hóa không còn hoạt động. | |

- LM: light microscopy; IMF: immunofluorescence; EM: electron microscopy.
 - Chỉ điểm và phân độ (nhẹ, vừa, nặng) mức độ teo ống thận, viêm kẽ và xơ hóa, mức độ xơ chai mạch máu hoặc các tổn thương mạch máu khác.
5. Các phân nhóm mô học khác:
- a. Lupus podocytopathy:
 - Các đặc điểm sang thương tối thiểu với sự xóa chân các tế bào podocyte và không có sự lắng đọng phức hợp miễn dịch chính.
 - b. Huyết khối vi mạch (TMA):
 - Sự hiện diện huyết khối cầu thận và mạch máu.
 - Liên quan đến kháng thể antiphospholipid hoặc kháng thể chống lại men von Willebrand factor convertase.
 - c. Viêm thận kẽ:
 - Biểu hiện tăng creatinine huyết tương và phân tích nước tiểu bình thường hoặc hồng cầu niệu và/hoặc bạch cầu niệu tối thiểu.
 - Liên quan đến dấu hiệu rối loạn ống thận như toan ống thận type 1, tăng kali máu do mất khả năng tiết kali ống lượn xa, hoặc hạ kali máu do mất muối và cường aldosterone thứ phát.
 - Liên quan đến kháng thể tự miễn trực tiếp tấn công các tế bào xen kẽ (intercalated) tiết acid ở ống góp.

F. Điều trị ức chế miễn dịch

1. Nguyên tắc điều trị ức chế miễn dịch trong viêm thận lupus

1. Pha tấn công:
 - Sử dụng phối hợp các thuốc ức chế miễn dịch để đạt được đáp ứng miễn dịch và lâm sàng giúp phục hồi chức năng thận.
2. Pha duy trì:
 - Điều trị ức chế miễn dịch giảm liều hơn trong giai đoạn lâu dài để ngăn ngừa tái phát bệnh tự miễn toàn thân và giảm protein để ngăn ngừa tiến triển CKD.

II. Điều trị ISN/RPS Nhóm I

1. Glucocorticoids (GC):
 - Prednisolone liều thấp (PNL) < 0.5 mg/kg/ngày có thể được xem xét.
2. Nếu bệnh ảnh hưởng đến các hệ cơ quan khác, lựa chọn điều trị định hướng dựa vào các biểu hiện lâm sàng khác.

III. Điều trị ISN/RPS Nhóm II:

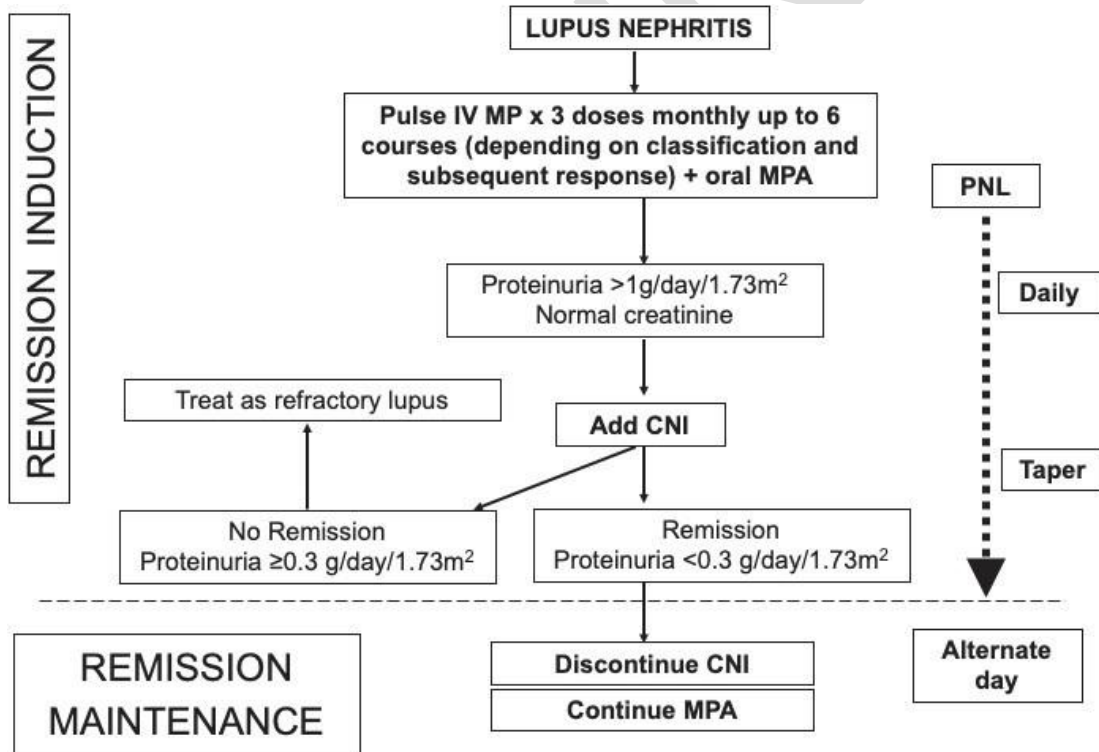
1. GC:
 - a. Bắt đầu PNL liều 0.25–0.5 mg/kg/ngày, tối đa 30mg/ngày.
 - b. Giảm dần trong 3-6 tháng.
2. Mycophenolic acid (MPA) hoặc Azathioprine (AZA):
 - a. Có thể xem xét nếu tiểu đạm dai dẳng và/hoặc prednisolone không thể giảm liều trong 3 tháng.
 - b. Có thể thêm vào để kiểm soát các tổn thương ngoài thận.
 - c. Liều thuốc:
 - i. Mycophenolate mofetil (MMF): 600 mg/m²/liều mỗi 12 giờ (15–23 mg/kg/liều mỗi 12 giờ).
 - Liều tối đa ở người lớn: 1–1.5 g mỗi 12 giờ.
 - ii. Myfortic®: 400 mg/m²/liều mỗi 12 giờ
 - Liều tối đa ở người lớn: 720 mg mỗi 12 giờ.
 - iii. AZA: 2 mg/kg/ngày.
 - Để xác định bệnh nhân nguy cơ nhiễm độc: Kiểm tra thiopurinemethyltransferase (TPMT).
 - d. Theo dõi công thức máu hàng tháng.
 - Ngừng thuốc nếu số lượng bạch cầu tuyệt đối < 1.5 × 10⁹/L.

IV. Điều trị ISN/RPS Nhóm III/IV và V:

1. Multi-targeted MPA-calcineurin inhibitor (CNI):
 - a. GC:
 - i. Truyền methylprednisolone hàng tháng 10–30 mg/kg/liều (tối đa 1 g) trong 3 days × 6 liệu trình.

- ii. PNL đường uống khởi đầu liều 0.5–1.0 mg/kg (tối đa 30 mg) hàng ngày, và giảm dần 5 mg hàng tháng sau liệu trình bolus methylprednisolone, dựa vào mức độ hoạt động của bệnh.
 - iii. Giảm liều PNL đường uống nên được tiếp tục hàng tháng trong 6-12 tháng, và có thể chuyển sang điều trị cách ngày khi protein niệu giảm <0.3 g/ngày/1.73m² và đạt được lui bệnh trên xét nghiệm huyết thanh học (được định nghĩa là bình thường hóa nồng độ bổ thể C3 và C4).
- b. Mycophenolate mofetil (MMF):
- i. MMF đường uống khởi đầu cùng với methylprednisolone TM trong điều trị tấn công.
 - ii. Liều MMF: 600 mg/m²/liều mỗi 12 giờ (15–23 mg/kg/liều mỗi 12 giờ). Liều tối đa: 1g mỗi 12 giờ.
 - iii. Theo dõi công thức máu hàng tháng.
 - Ngừng nếu bạch cầu tuyệt đối $<1.5 \times 10^9/L$.
 - iv. Đo MPA huyết thanh khi xuất hiện tác dụng phụ.
 - Nồng độ đáy 2 đến 4 mg/L.
 - v. Ước tính AUC của MPA:
 - AUC đích của MPA 30–60 mg*h/L.
 - vi. Do tác dụng phụ lên đường tiêu hóa, bắt đầu điều trị famotidine dự phòng liều 0.5–1 mg/kg/ngày dùng 1 lần về đêm hoặc chia liều mỗi 12 giờ (tối đa 40 mg), hoặc rabeprazole 0.5-1.0 mg/kg một liều về đêm hoặc chia hai lần mỗi 12 giờ (tối đa 40 mg).
 - vii. Xem xét đổi sang Myfortic[®] nếu tác dụng phụ đường tiêu hóa dai dẳng. Myfortic[®]: 180 mg = 250 mg (quy đổi liều tương đương với Cellcept[®]).
360 mg = 500 mg (liều tương đương Cellcept[®]).
- c. CNI:
- i. Các loại CNI:
 - Cyclosporine (CsA).
 - Tacrolimus (Tac).
 - ii. Thêm CNI đường uống nếu tiểu đạm lượng vừa dai dẳng (được định nghĩa là protein niệu > 1 g/ngày/1.73m²) sau 3 tháng điều trị, với điều kiện creatinin hoặc eGFR bình thường.
 - iii. Liều:
 - CsA: 3–6 mg/kg/ngày chia 2 liều để đạt nồng độ đáy CsA trong máu từ 150–200 µg/L.

- Tac: 0.2 mg/kg/ngày chia 2 liều để đạt nồng độ đáy của Tac trong máu từ 8–10 $\mu\text{g/L}$.
- iv. Dùng diltiazem 15–30 mg mỗi 8–12 giờ để tăng nồng độ CNI, tăng dần 15 mg/liều cho đến khi đạt liều tối đa 60 mg mỗi 8-12 giờ.
- v. Theo dõi:
 - Nồng độ đáy của CNI mỗi 4–6 tuần sau khi đạt được nồng độ đích.
 - Creatinine huyết thanh mỗi 4-6 tuần, và nếu nó tăng 25%, giảm liều CNI xuống 20% để xác định xem liệu có phải do độc tính CNI lên thận.
 - Nồng độ đường máu ở tuần 4-6, sau đó là mỗi 3 tháng nếu dùng Tac.
 - Đo HbA1c mỗi 6 tháng nếu dùng Tac.
- vi. Tiếp tục dùng CNI trong 3-6 tháng và ngừng khi đạt được lui bệnh hoàn toàn.



2. Cyclophosphamide (CYC) liều thấp đường TM:
 - a. GC:
 - i. Bolus methylprednisolone TM liều 10–30 mg/kg/liều (tối đa 1 g) trong 3 ngày.
 - ii. Khởi đầu PNL đường uống liều 0.5–1.0 mg/kg (tối đa 60 mg) hàng ngày sau bolus methylpred, và giảm dần 5 mg hàng tháng dựa vào mức độ hoạt động của bệnh, và sau đó giảm về liều tối thiểu cần thiết để kiểm soát bệnh.
 - b. CYC 500 mg/m² TM một lần mỗi 2 tuần, dùng 6 liều, sau đó:
 - i. AZA đường uống 2 mg/kg hàng ngày HOẶC
 - ii. MMF đường uống 600 mg/m²/liều mỗi 12 giờ (tối đa liều 1g mỗi 12 giờ).

V. Điều trị lupus podocytopathy:

1. GC:
 - a. Truyền methylpred TM hàng tháng liều 10–30 mg/kg/liều (tối đa 1 g) trong 3 ngày, tối đa 3 liệu trình.
 - b. PNL đường uống khởi đầu với liều 0.5–1.0 mg/kg (tối đa 30 mg) hàng ngày, và giảm dần 5 mg sau mỗi lần bolus hàng tháng HOẶC mỗi 2 tuần nếu bệnh nhân lui bệnh, được hiểu là protein niệu giảm <0.3 g/ngày/1.73m² và lui bệnh trên huyết thanh học (định nghĩa là bình thường hóa bổ thể C3 và C4 huyết thanh).
2. Tiếp tục MMF liều 600 mg/m²/liều mỗi 12 giờ.
3. CNI:
 - a. Xem xét thêm CNI nếu bệnh nhân không đạt được lui bệnh hoàn toàn hoặc tiếp tục tái phát sau 1-3 tháng, nồng độ đích điều trị:
 - CsA 150–200 µg/L.
 - Tac 8–10 µg/L.
 - b. Giảm dần CNI khi PNL giảm dần hoặc về liều cơ bản và bệnh nhân vẫn lui bệnh.
4. Xem xét rituximab TM (2-4 liều) 375 mg/m² nếu bệnh nhân hội chứng thận hư tái phát nhiều lần.

VI. Tiêu chuẩn đáp ứng:

1. Lui bệnh hoàn toàn: Sự hiện diện của tất cả các tiêu chuẩn sau (hai lần xác định cách nhau 1 tháng):
 - a. SLEDAI ≤ 2 .
 - b. Bình thường hóa nồng độ bổ thể C3 và C4.
 - c. Bình thường hóa chức năng thận (eGFR ≥ 90 ml/phút/1.73m²).
 - d. Không có tiểu máu (≤ 5 RBC/hpf).
 - e. Protein niệu ≤ 0.3 g/ngày/1.73m².
2. Lui bệnh một phần:
 - a. 50% cải thiện creatinine huyết thanh và/hoặc protein niệu.
 - b. Cải thiện nồng độ bổ thể huyết thanh.
 - c. Cải thiện điểm số SLEDAI.

VII. Viêm thận lupus kháng trị:

1. Định nghĩa:
 - a. Viêm thận nặng hơn trong 3 tháng VÀ/HOẶC
 - b. Không đạt được lui bệnh hoàn toàn trên lâm sàng sau liệu pháp miễn dịch tấn công trong 6 tháng.
 - c. Loại trừ:
 - i. Các nguyên nhân tổn thương thận không do miễn dịch: TMA và FSGS thứ phát.
 - ii. Không tuân thủ thuốc.
 - iii. Liều không đủ: Kiểm tra nồng độ thuốc.
2. Điều trị kháng thể đơn dòng Anti-CD20 (Rituximab®):
 - a. Liều: 375 mg/m² TM hàng tuần (4 liều) hoặc 750 mg/m² mỗi 2 tuần (2 liều).
 - b. Dự phòng Pneumocystis jirovecii.
3. Lọc huyết tương:
 - a. Được chỉ định trên những bệnh nhân có biểu hiện TMA hoặc xuất huyết phổi.
 - b. Liều: 5–10 liệu trình tùy thuộc vào đáp ứng:
 - Sự thuyên giảm về huyết học trong thiếu máu tán huyết vi mạch (MAHA).

- Mức độ hoạt động của SLE.
 - Khả năng phục hồi chức năng thận.
- c. Lọc huyết tương nên được thực hiện đồng thời cùng với các phác đồ ức chế miễn dịch đã chọn.

G. Điều trị hỗ trợ trong LN

1. Hydroxychloroquine:
 - a. Liều: 6.5 mg/kg/ngày (tối đa 400 mg).
 - b. Tránh dùng trên những bệnh nhân thiếu men G6PD do tăng nguy cơ tán huyết cấp.
 - c. Lợi ích được thể hiện trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng:
 - Giảm tỉ lệ bùng phát lupus.
 - Giảm tỉ lệ tổn thương đặc biệt là tổn thương thận.
 - Giảm nguy cơ các biến cố huyết khối trên những bệnh nhân hội chứng antiphospholipid.
 - d. Cần khám mắt hàng năm để sàng lọc bệnh lý võng mạc do hydroxychloroquine:
 - Biểu hiện nhìn màu sắc bất thường, rối loạn thị giác, nhìn mờ, sợ ánh sáng và điểm tối trung tâm.
 - Bệnh võng mạc sắc tố có thể phục hồi được nếu phát hiện sớm.
2. Kiểm soát tiểu đái:
 - a. Bệnh nhân tiểu đái ≥ 0.5 g/ngày/ 1.73m^2 nên được điều trị với UCMC và/hoặc UCTT.
 - b. Lợi ích của các thuốc ức chế hệ RAA:
 - Giảm 30% protein niệu.
 - Làm chậm đáng kể việc tăng gấp đôi creatinine huyết thanh và chậm tiến triển suy thận.
 - Chống chỉ định ở phụ nữ mang thai.
3. Kiểm soát huyết áp:
 - a. Kiểm soát huyết áp tốt là cần thiết để làm chậm tiến triển bệnh thận mạn (CKD).
 - b. Đích kiểm soát huyết áp:
 - Dưới 13 tuổi: dưới bách phân vị 90th (clinic BP)
 - ≥ 13 tuổi: $<130/80$ mmHg (clinic BP)

- Huyết áp trung bình 24-giờ < bách phân vị 50th bằng cách theo dõi huyết áp lưu động (ambulatory).
4. Tăng lipid máu:
 - a. SLE và CKD giai đoạn 3 là các yếu tố nguy cơ độc lập tăng tốc độ hình thành xơ vữa.
 - b. Nên bắt đầu điều trị statin trên những bệnh nhân có LDL-cholesterol >3.36 mmol/L.
 5. Điều trị hội chứng anti-phospholipid:
 - a. Chẩn đoán:
 - Sự hiện diện của ít nhất một type kháng thể kháng phospholipid trong huyết thanh VÀ
 - Xuất hiện huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch và/hoặc trong quá trình mang thai.
 - b. Điều trị:
 - i. Đối với biến cố huyết khối cấp tính, điều trị đầu tay là heparin không phân đoạn hoặc heparin trọng lượng phân tử thấp.
 - ii. Heparin không phân đoạn được ưu tiên hơn heparin trọng lượng phân tử thấp trong bệnh cảnh xuất huyết, hiếm khi xảy ra, khi kháng thể prothrombin hiện diện.
 - iii. Ưu điểm heparin không phân đoạn là đảo ngược tiến triển bệnh nhanh chóng với protamine.
 - iv. Warfarin là điều trị chuẩn về lâu dài trong hội chứng kháng phospholipid ở bệnh nhân không mang thai.
 - Warfarin chống chỉ định ở phụ nữ mang thai.
 - v. Warfarin nên được bắt đầu 4-5 ngày trước khi ngưng heparin, mục đích INR từ 2.0-3.0 trong 2 ngày liên tiếp.
 - Liều tải:
 - Ngày 1: 0.2 mg/kg (liều tối đa 10 mg).
 - Ngày 2–4: Nếu INR = 1.1–1.3, lặp lại liều tải ban đầu.
 - Nếu INR = 1.4–1.9, cho 50% liều tải ban đầu.
 - Nếu INR = 2–3, cho 50% liều tải ban đầu.
 - Nếu INR = 3.1–3.5, cho 25% liều tải ban đầu.
 - Nếu INR >3.5, ngưng warfarin và kiểm tra INR hàng ngày cho đến khi INR < 3.5, bắt đầu lại với 50% liều trước đó.
 - Liều duy trì (Ngày thứ 5 trở đi):

- Nếu INR = 1.1–1.4, tăng liều lên 20% liều trước đó.
 Nếu INR = 1.5–1.9, tăng liều lên 10% liều trước đó.
 Nếu INR = 2–3, không đổi liều.
 Nếu INR = 3.1–3.5, giảm 10% liều trước đó.
 Nếu INR >3, ngưng warfarin và kiểm tra INR cho đến khi INR < 3.5, bắt đầu lại 50% liều trước đó.
- vi. Nếu khó duy trì INR trong khoảng điều trị, bệnh nhân có thể điều trị với heparin trọng lượng phân tử thấp, hoặc warfarin liều thấp hơn kết hợp aspirin.
- c. Thuốc kháng tiểu cầu dự phòng:
- i. Aspirin (5 mg/kg/liều, tối đa 100 mg) nên được cho dự phòng để làm giảm nguy cơ huyết khối trên những bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid.
 - ii. Xem xét đổi từ warfarin sang aspirin trên những bệnh nhân có tiền sử huyết khối, âm tính với kháng thể kháng phospholipid.
- d. Khuyến không dùng thuốc tránh thai đường uống, đặc biệt những loại chứa nồng độ estrogen cao trên bệnh nhân có kháng thể kháng phospholipid.
6. Tránh dùng NSAIDs nếu chức năng thận giảm (eGFR <80 ml/phút/1.73m²).

Recommended Reading

1. Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A. (2010) Efficacy and adverse effects of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis. Systematic review and meta-analysis. *Medicine* 89:227–235.
2. Aragon E, Chan YH, Ng KH, Lau YW, Tan PH, Yap HK. (2010) Good outcomes with mycophenolate-cyclosporine-based induction protocol in children with severe proliferative lupus nephritis. *Lupus* 19:965–973.
3. Groot N, de Graeff N, Marks SD, Brogan P, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman BM, Kone-Paut I, Lahdenne P, McCann L, Özen S, Pilkington CA, Ravelli A, Royen-Kerkhof AV, Uziel Y, Vastert BJ, Wulfraat NM, Ceresford MW, Kamphuis S. (2017) European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis* 76:1965–1973.
4. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, D'Agati VD, Ferrario F, Haas M, Jennette JC, Joh K, Nast CC, Noël LH, Rijnink EC, Roberts ISD,

- Seshan SV, Sethi S, Fogo AB. (2018) Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: Clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 93:789–796.
5. Erkan D, Ortel TL. (2018, updated) Treatment of antiphospholipid syndrome. Edited by Pisetsky DS, Curtis MR, Tirnauer JS. *UpToDate ONLINE*. <http://www.uptodateonline.com>.
 6. Yo JH, Barbour TD, Nicholls K. (2019) Management of refractory lupus nephritis: Challenges and solutions. *Open Access Rheumatol* 11:179–188.
 7. Aringer M, Costenbader KH, Daikh D. *et al.* (2019) 2019 EULAR/ACR Classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 71:1400–1412.
 8. Klein-Gitelman M. (2019, updated) Systemic lupus erythematosus in children: Treatment, complications, and prognosis. Edited by Sundel R, TePas E. *UpToDate ONLINE*. <http://www.uptodateonline.com>.
 9. Levy DM. (2020, updated) Childhood-onset systemic lupus erythematosus (SLE): Children: Clinical manifestations and diagnosis. Edited by Klein-Gitelman M, TePas E. *UpToDate ONLINE*. <http://www.uptodateonline.com>.