

HỘI CHỨNG BARTTER VÀ GITELMAN Ở TRẺ EM

GIỚI THIỆU

Các bệnh lý ống thận di truyền gây mất muối hạ kali máu, bao gồm hội chứng Bartter và Gitelman, là những rối loạn mất khả năng tái hấp thu muối (ie, natri) cần cho cân bằng nội môi. Những rối loạn này là biến thể gây bệnh do gen ảnh hưởng đến các protein điều hòa tái hấp thu natri và clo. Các protein này nằm ở đoạn dày nhánh lên (TAL), ống lượn xa và ống góp. Biểu hiện lâm sàng khác nhau phụ thuộc vào protein chịu ảnh hưởng.

THUẬT NGỮ

Tái hấp thu ở ống thận là một lượng lớn các chất siêu lọc ở thận trong quá trình bài tiết sản phẩm thải được tái hấp thu tại ống thận. Nước và nhiều chất tan được tái hấp thu trở về máu thông qua các kênh, transporter và con đường cận tế bào dọc theo ống thận, để duy trì cân bằng nội môi. Tái hấp thu ở ống thận cần nhiều năng lượng, đó là lý do tại sao thận phải match với tim vì có mức tiêu hao chuyển hóa cao nhất khi nghỉ ngơi (khoảng 440 kcal/kg/ngày) [1].

- Bệnh lý ống thận (Tubulopathy) được định nghĩa là rối loạn chức năng ống thận, thường gây ra các khiếm khuyết trong quá trình tái hấp thu ; có thể do di truyền hoặc mắc phải.
- Bệnh lý mất muối (salt-wasting) là những rối loạn mất khả năng tái hấp thu muối (ie, natri), gây bài tiết muối quá mức cần cho cân bằng nội môi.
- Hội chứng Bartter là bệnh lý di truyền gây khiếm khuyết các phân tử ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu natri chloride ở đoạn dày nhánh lên của quai Henle ở vùng vỏ và vùng tủy.
- Hội chứng Gitelman là bệnh lý di truyền gây khiếm khuyết tái hấp thu natri chloride ở đoạn ống lượn xa.

PHÂN LOẠI

Trước khi các khiếm khuyết di truyền được phát hiện, một danh pháp cùng tên được sử dụng để mô tả bệnh lý ống thận mất muối hạ kali máu là hội chứng Bartter hoặc Gitelman. Với việc phát hiện ra các gen chịu trách nhiệm cho những rối loạn này, rõ ràng là các đột biến trong cùng một gen có thể tạo ra sự đa dạng đáng kể về mặt kiểu hình giữa các cá thể khác nhau và sự chồng chéo giữa hai hội chứng được đặt tên. Kết quả là, bệnh lý ống thận gây hạ kali máu di truyền được mô tả tốt hơn về mặt kiểu hình như hội chứng giống Bartter và hội chứng giống Gitelman.

Hội chứng Bartter - Hội chứng Bartter (BS) biểu hiện bằng cách kiểu gen đặc hiệu điển hình do rối loạn chức năng protein gây mất khả năng tái hấp thu natri chloride ở đoạn dày nhánh lên (TAL - thick ascending limb) quai Henle vùng vỏ và vùng tủy. Hội chứng Bartter được chia thành nhiều types dựa vào các gen gây bệnh.

- BS type 1 - SLC12A1 mã hóa cho kênh đồng vận chuyển Na-K-2Cl (NKCC2). Khiếm khuyết chức năng NKCC2 tác động giống với lợi tiểu quai, khóa trực tiếp con đường này.
- BS type 2 - KCNJ1 mã hóa cho kênh kali KCNJ1 (còn được gọi là ROMK). Khiếm khuyết chức năng KCNJ1 ức chế tái hấp thu natri chloride dọc theo TAL vì kali phải được recycle từ tế bào vào trong lòng ống để duy trì hoạt động của NKCC2. Kênh này còn tham gia vào sự bài tiết kali dưới tác động của aldosterone ở ống lượn xa gây hạ kali máu ít nặng hơn so với các type khác của BS.

Các gen sau mã hóa protein là thành phần của kênh đẩy chloride ở TAL (exit pathways). Chloride được tái hấp thu qua NKCC2 ra khỏi tế bào ở phía basolateral chủ yếu qua kênh chloride ClC-Kb. Barttin là tiểu đơn vị cần thiết cho cả kênh ClC-Kb và ClC-Ka. Các biểu hiện bệnh lý của gen này cản trở dòng chloride ra khỏi tế bào và vào trong máu.

- BS type 3 - CLCNKB mã hóa cho ClC-Kb. ClC-Kb cũng là trung gian vận chuyển chloride ở basolateral đoạn ống lượn xa (DCT), và điều này có thể giải thích sự chồng lấp kiểu hình giữa bệnh nhân BS type 3 và những trẻ mắc hội chứng giống Gitelman.
- BS type 4a - BSND mã hóa cho barttin. Khiếm khuyết chức năng barttin gây hội chứng Bartter tiền sản nặng và liên quan đến điếc thần kinh.
- BS type 4b do kết hợp các thể bệnh lý CLCNKA mã hóa cho ClC-Ka và CLCNKB.
- BS type 5 - Biến thể gen MAGED2 mã hóa cho MAGE-D2 (melanoma-associated antigen) làm gián đoạn quá trình vận chuyển NKCC2 và NCC ở màng apical các tế bào tại TAL và DCT, mặc dù cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được hiểu rõ. Bệnh nhân chịu ảnh hưởng biểu hiện hội chứng Bartter nặng trước sinh, khởi sau sinh, chậm nhất là trong vòng 2 năm.

Hội chứng Gitelman — Hội chứng Gitelman (GS) gây ra do rối loạn chức năng protein ảnh hưởng đến kênh tái hấp thu natri clorid tại đoạn ống lượn xa (DCT). GS thể cổ điển do các biến thể gây bệnh song song của gen SLC12A3 mã hóa cho kênh đồng vận chuyển natri clorid NCC ở màng apical đoạn ống lượn xa. Các biến thể gen khác đã được xác định ở những người mắc hội chứng giống Gitelman bao gồm KCNJ10 (mã hóa cho KCNJ10 còn được gọi là Kir4.1 gây hội chứng EAST) và CLCNKB (mã hóa ClC-Kb, được tìm thấy ở cả DCT và TAL).

DỊCH TỄ

Tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành của BS và GS vẫn chưa được xác định.

- BS - Tỷ lệ lưu hành tổng thể tất cả các type của BS ở Bắc Mỹ và các nước Tây Âu ước tính từ 1/40,000 đến 50,000.
- GS - Tỷ lệ lưu hành được báo cáo của GS được ước tính là từ 1 đến 10/40,000, do đó GS khả năng là bệnh lý ống thận di truyền thường gặp hơn.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG: HỘI CHỨNG BARTTER

Tổng quan - Thuật ngữ BS bao gồm một tập hợp các rối loạn mất muối di truyền với suy giảm khả năng tái hấp thu natri clorid tại đoạn TAL của quai Henle biểu hiện kèm chuyển hóa hạ kali máu với huyết áp bình thường hoặc thấp dù nồng độ renin và aldosterone cao.

Biểu hiện lâm sàng - Các triệu chứng điển hình sau đây ở trẻ BS. Độ tuổi biểu hiện và sự hiện diện/mức độ nặng của triệu chứng đa dạng tùy vào khiếm khuyết di truyền gây ra.

- Đa nôi và đẻ non
- Đa niệu, uống nhiều
- Biểu hiện lâm sàng của giảm thể tích
- Chậm lớn
- Chậm phát triển

Triệu chứng theo thời điểm biểu hiện :

- **Biểu hiện trước sinh** - Đa ối là biểu hiện thường gặp trong mang thai từ tuần 22 đến tuần 25 của thai kỳ. Khởi phát và mức độ nặng của đa ối tùy thuộc vào thể BS. Ở thai nhi, các biến thể BSND hay MAGED2 (BS type 4 và 5, tương ứng), đa ối thường gặp ở giai đoạn sớm trong mang thai hơn là BS type 1 (SLC12A2) và BS type 2 (KCNJ1). Mức độ đa ối nặng nề nhất với BS type 4 và 5, trong khi BS type 3 (CLCNKB) tình trạng đa ối gần như không có hoặc biểu hiện nhẹ.

Mặc dù thai nhi BS type 5 là dạng gây đa ối nặng nhất, nhưng đa niệu tự khởi sau sinh trong vòng vài tuần và chậm nhất là trong 2 năm đầu.

- **Biểu hiện sơ sinh** - Tất cả các thể BS trừ BS type 3 thường biểu hiện ở giai đoạn sơ sinh với sinh non (tuổi thai trung bình từ 29 đến 33 tuần), và đa niệu (thường trên 10 mL/kg/giờ) bắt đầu từ ngày 1 với sụt cân nhanh chóng và bằng chứng của giảm thể tích. Ngược lại, trẻ BS type 3 thường sinh đủ tháng và không có biểu hiện của tiểu quá nhiều và giảm thể tích trong giai đoạn sơ sinh.

Trẻ BS type 4a và 4b cũng có diéc thần kinh.

- **Trẻ nhỏ** - Trẻ BS type 3 thường biểu hiện sau 1 tuổi với chậm lớn, đa niệu/uống nhiều. Các triệu chứng ít gặp hơn liên quan đến giảm thể tích và mất muối bao gồm táo bón, khát dai dẳng, thèm muối, sốt không rõ nguyên nhân, giảm trương lực và nôn ói tái diễn.
- **Trẻ lớn và trẻ vị thành niên** - Mặc dù không thường gặp, nhưng BS ban đầu biểu hiện ở trẻ lớn và trẻ vị thành niên chủ yếu là type 3. Triệu chứng có thể tương tự như được tìm thấy trong GS, bao gồm yếu cơ, mệt mỏi, thèm muối, khát, tiểu về đêm, chuột rút, và táo bón. Ở trẻ trước dậy thì, có bằng chứng chậm lớn và dậy thì muộn.
- **Bệnh nhân không triệu chứng** - Biểu hiện ngẫu nhiên ở một người không triệu chứng là hiếm gặp nhưng có thể xuất hiện khi các xét nghiệm bất thường cho thấy kèm chuyển hóa hạ kali máu ở trẻ có huyết áp bình thường, hình ảnh vôi hóa thận, hoặc sau khi sàng lọc dựa vào tiền sử gia đình có người mắc bệnh.

Kết quả xét nghiệm – Kết quả xét nghiệm trong BS bao gồm :

- Kiểm chuyển hóa hạ clo máu là biểu hiện thường gặp ở trẻ BS. Tuy nhiên, trẻ sơ sinh BS type 2 thường có toan thoáng qua, và mức độ kiềm nhẹ ở trẻ BS type 2 so với các BS type khác. Nhìn chung, bệnh nhân BS type 3 có nồng độ clo huyết tương thấp nhất (trung bình là 87) sau đó là BS type 4 (trung bình là 94) và nhiễm kiềm rõ rệt nhất.
- Hạ kali máu là đặc điểm chẩn đoán với nồng độ kali dưới 3 mEq/L ở hầu hết bệnh nhân. Tuy nhiên, trẻ sơ sinh BS type 2 thường có tăng kali máu thoáng qua sau sinh vì mất chức năng KCNJ1 gây suy bài tiết kali ở ống góp. Sau sinh, tăng kali máu phát triển khả năng do biểu hiện kênh kali thay thế bù trừ trong rối loạn chức năng KCNJ1.
- Tăng nồng độ renin và aldosterone do giảm natri clorid đến macula densa, kích thích sản xuất renin. Mặc dù hoạt hóa hệ thống renin-angiotensin, nhưng bệnh nhân BS có huyết áp bình thường hoặc thấp do giảm thể tích mạn tính.
- Giảm áp suất thẩm thấu hiệu do mất khả năng cô đặc là mất chốt trong xét nghiệm của BS. Bệnh nhân thường có giá trị áp suất thẩm thấu niệu cân bằng hoặc không bao giờ vượt quá áp suất thẩm thấu huyết tương. Khiếm khuyết khả năng cô đặc chủ yếu do mất cơ chế vận chuyển natri TAL gây mất tăng trương lực khoáng kẽ ở túy thận và osmotic driving force cho quá trình tái hấp thu nước ở ống góp gây pha loãng nước tiểu (đa niệu) và giảm thể tích.

Calci niệu khác nhau tùy thuộc vào các type BS và gen gây bệnh.

- Tăng calci niệu – Bệnh nhân BS type 1 và 2 có tăng calci niệu. Đối với những trẻ này, vôi hóa thận thường phát hiện sau 1 hoặc 2 tháng tuổi. Tăng calci niệu cũng có thể gặp ở trẻ sơ sinh BS type 5 nhưng do bản chất thoáng qua của bệnh, nó có thể mất dần theo thời gian.
- Calci bình thường – Bệnh nhân với BS type 3 và 4 thường có calci niệu bình thường, mặc dù tăng calci niệu được mô tả trong một số case reports. Ngoài ra, hạ calci niệu cũng được báo cáo ở những bệnh nhân BS type 3 như được tìm thấy ở bệnh nhân mắc hội chứng Gitelman.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG: HỘI CHỨNG GITELMAN

GS là bệnh lý di truyền gen lặn trên NST thường biểu hiện hạ kali máu, kiềm chuyển hóa, giảm canxi niệu, giảm magie niệu, bình thường hoặc hơi giảm huyết áp với tăng renin và aldosterone.

Biểu hiện lâm sàng – GS biểu hiện chủ yếu ở trẻ vị thành niên và người lớn với các triệu chứng sau:

- Yếu cơ và chuột rút thường sau gắng sức, có thể hạn chế chơi thể thao hoặc sức chịu đựng
- Mệt mỏi
- Thèm muối
- Khát nước và uống nhiều

Các biểu hiện khác ít gặp hơn bao gồm:

- Trẻ nhỏ - Mặc dù không thường gặp, GS có thể biểu hiện ở trẻ nhỏ, bao gồm trẻ sơ sinh. Ngoài các biểu hiện trên, chậm lớn với tầm vóc thấp và dày thì muộn có thể được tìm thấy ở trẻ tiền dậy thì.
- Đánh trống ngực - Ở một số bệnh nhân GS, đánh trống ngực được cho là do kéo dài QT do hạ kali máu và hạ magie máu.
- Bệnh nhân không triệu chứng - GS cũng có thể được nghi ngờ sau khi tình cờ xét nghiệm ra kiểm chuyển hóa có hạ kali máu.

Xét nghiệm

- Kiểm chuyển hóa hạ kali máu mạn tính (<3.5 mEq/L) kèm theo mất kali qua nước tiểu không thích hợp được phát hiện bằng tỉ lệ kali/cre > 13 mEq/g (> 1.5 mEq/mmol).
- Tăng renin và aldosterone - Giảm thể tích dịch ngoại bào do mất natri clorid kích thích hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Mặc dù tăng renin và aldosterone, nhưng bệnh nhân GS có huyết áp bình thường hoặc thấp do giảm thể tích mạn tính.
- Bài tiết clo niệu cao - Phân suất bài tiết clo $> 0.5\%$.
- Hạ magie máu (<1.70 mg/dL [0.7 mmol/L]) kèm theo mất magie qua nước tiểu không thích hợp (phân suất bài tiết magie $> 4\%$)
- Hạ calci niệu - Giảm tỉ lệ canxi/cre < 0.05 mg/mg [0.15 mmol/mmol].

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán BS hoặc GS nghi ngờ về mặt lâm sàng khi nhận ra các điểm đặc trưng của chúng nhưng cần test gen để xác định. Test gen cũng sẽ phân biệt giữa các loại BS khác nhau, mặc dù các types BS khác nhau và GS có thể phân biệt dựa vào lâm sàng.

Chẩn đoán trước sinh: Hội chứng Bartter - Phát hiện đa ối bắt đầu ở tam cá nguyệt thứ hai lâm tăng nghi ngờ lâm sàng. Có hai lựa chọn để xác định chẩn đoán: test gen trước sinh và phân tích sinh hóa dịch ối. Tuy nhiên, cả hai phương pháp đều xâm lấn và mang lại nguy cơ biến chứng liên quan đến thủ thuật, bao gồm sảy thai. Vì thế, chúng tôi không thực hiện thường quy các xét nghiệm này và chờ đợi test gen sau sinh để xác định chẩn đoán.

Có thể có những tình huống lâm sàng mà việc đưa ra chẩn đoán BS hữu ích trong tham vấn các cặp vợ chồng và thảo luận về các biện pháp điều trị khả thi. Bất cứ khi nào cần chẩn đoán trước sinh, test gen vẫn là phương pháp đáng tin cậy nhất. Nếu không thể test gen, xét nghiệm sinh hóa đo nồng độ protein toàn phần và alpha-fetoprotein trong dịch ối có thể được dùng để tính chỉ số Bartter (protein toàn phần x alpha-fetoprotein), được cho là hữu ích trong dự đoán chẩn đoán BS (độ nhạy 86% và độ đặc hiệu 84%). Ngược lại, các thành phần sinh hóa khác của dịch ối như điện giải (tăng clo máu) và/hoặc aldosterone không hữu ích trong phân biệt BS với các nguyên nhân gây đa ối khác.

Chẩn đoán sau sinh

Khi nghi ngờ hội chứng Bartter hay Gitelman - Hai bệnh lý ống thận di truyền gây mất muối hạ kali máu, BS và GS nghi ngờ lâm sàng trên những cá thể biểu hiện kiểm chuyển hóa hạ clo máu hạ kali máu, tăng bài tiết clo qua nước tiểu, huyết áp bình thường hoặc thấp dù tăng renin và aldosterone.

Đặc điểm lâm sàng phân biệt giữa hai bệnh lý trên :

- Biểu hiện trẻ sơ sinh với bằng chứng giảm thể tích do tiểu nhiều phù hợp với chẩn đoán lâm sàng của BS type 1, 2, 4a và 4b nhưng không phù hợp với GS hoặc BS type 3. Đặc biệt, mất khả năng cô đặc nước tiểu trong BS nhưng bình thường trong GS.
- Giảm bài tiết canxi qua nước tiểu được tìm thấy trong GS trong khi bài tiết canxi niệu bình thường hoặc tăng được tìm thấy trong hầu hết các phân nhóm của BS. Đặc biệt, tăng canxi niệu gặp ở bệnh nhân BS type 1 và 2, có thể gây vôi hóa thận ở 1 hoặc 3 tháng tuổi.
- Mất magie qua nước tiểu gây hạ magie máu là đặc điểm nổi bật trong GS nhưng hiếm gặp trong BS, trừ khi bệnh nhân BS type 3.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị trước sinh - Mặc dù có vài case reports thành công về việc chọc ối nhiều lần và cho người mẹ dùng thuốc NSAIDs để điều trị đa ối do hội chứng Bartter, nhưng vẫn chưa chắc chắn cách tiếp cận này mang lại đủ lợi ích vượt qua các tác dụng phụ tiềm ẩn, bao gồm sẩy thai.

Điều trị sau sinh - Điều trị sau sinh bao gồm bổ sung và duy trì dịch, NaCl và kali. Bởi vì mất NaCl và kali qua nước tiểu liên tục, việc bổ sung nên được chỉ định thường xuyên trong ngày. Trong những trường hợp nặng, có thể cần dùng thuốc NSAIDs.

NaCl - Đủ NaCl tiêu thụ hàng ngày để giải quyết tình trạng mất qua ống thận là một trong những biện pháp chính trong quản lý BS và GS.

- BS - Đối với hầu hết bệnh nhân BS, bổ sung NaCl ít nhất 5-10 mEq/kg/ngày (mmol/kg/ngày) là cần thiết để bù trừ mất qua nước tiểu.
- GS - Đối với GS, tăng lượng muối tiêu thụ hàng ngày thường đủ để bù trừ cho lượng mất qua ống thận.

Bổ sung kali - Hạ kali máu là đặc điểm gặp trong cả BS và GS. Ở cả hai bệnh lý này, triệu chứng do hạ kali máu thường gặp và trong một số trường hợp, hạ kali máu dẫn đến các biến chứng nặng nề (eg, yếu cơ và liệt, kéo dài QT và rối loạn nhịp tim). Tuy nhiên, bổ sung lượng lớn kali cũng liên quan đến các tác dụng phụ nghiêm trọng bao gồm loét dạ dày, nôn ói và tiêu chảy. Vì thế, mục tiêu điều trị không phải để bình thường hóa nồng độ kali mà để đạt được mục tiêu ≥ 3 mEq/L (mmol/L), giảm bớt các triệu chứng liên quan đến hạ kali máu.

Bổ sung kali nên được cho dưới dạng KCl vì chloride là anion chính bị mất qua nước tiểu. Kali citrate và kali acetate nên tránh vì chúng nó sẽ làm trầm trọng tình trạng kiềm hóa liên quan đến bệnh lý này. Ở trung tâm của chúng tôi, bổ sung KCl đường uống với liều khởi đầu 1-2

mEq/kg/ngày (mmol/kg/ngày) chia nhiều lần. Liều có thể được điều chỉnh để duy trì đích kali ≥ 3 mEq/L (mmol/L). Giống với bổ sung NaCl, bổ sung kali nên được chia thành nhiều lần nếu có thể.

Bổ sung magie - Hạ magie (<1.70 mg/dL [0.7 mmol/L]) là đặc điểm thường gặp trong GS cũng như BS type 3. Bổ sung magie đường uống có thể cần thiết để đạt được đích điều trị là 1.46 mg/dL (0.6 mmol/L). Đối với bệnh nhân cần bổ sung magie, muối magie hữu cơ đường uống được khuyến cáo (eg, aspartate, citrate, lactate) vì sinh khả dụng cao so với magie oxide hoặc hydroxide. Điều trị hạ magie máu cũng hỗ trợ bổ sung kali vì hạ magie làm trầm trọng tình trạng hạ kali. Liều magie cần được cá thể hóa nhưng liều khởi đầu hàng ngày ở trẻ là 5 mg/kg (0.2 mmol/kg) chia thành 3-4 liều.

Nonsteroidal antiinflammatory drugs — (NSAIDs) — Điều trị BS với NSAIDs dựa vào quan sát thấy tăng sản xuất PGE₂, góp phần gây tăng mất NaCl qua nước tiểu. Dựa vào bằng chứng quan sát cho thấy lợi ích từ NSAIDs, chúng tôi đề xuất NSAIDs được dùng trên bệnh nhân có triệu chứng (eg, chậm lớn hoặc giảm thể tích tái phát) dù đã bổ sung muối và dịch.

- Lựa chọn và chỉ định NSAIDs - Không có dữ liệu cho thấy một loại NSAID nào hiệu quả hơn so với những loại khác trong điều trị BS. Loại thường dùng trong BS bao gồm indomethacin (liều hàng ngày 1-3 mg/kg/ngày chia 2-4 liều), ibuprofen (liều hàng ngày 15-30 mg/kg chia 3 liều), và celecoxib, ức chế COX-2 có chọn lọc (liều hàng ngày 2-10 mg/kg chia thành 2 liều).

Các xem xét điều trị khác

- Hỗ trợ dinh dưỡng - Chậm tăng cân và chậm phát triển là biến chứng thường gặp trong BS. Hỗ trợ dinh dưỡng tập trung vào tối đa lượng calo nạp. Ở trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ, tube feeding có thể hữu ích để tối ưu hóa lượng calo nạp vào cũng như bổ sung muối và dịch.
- Hormone tăng trưởng (!)
- Lợi tiểu giữ kali, ức chế men chuyển và ức chế thụ thể được xem xét trong cả BS và GS có biểu hiện triệu chứng hạ kali máu dai dẳng khi bổ sung không đủ dù tuân thủ hoặc khi có tác dụng phụ hoặc cả hai. Tuy nhiên các thuốc này có thể làm bùng phát mất muối và tăng tình trạng tiểu nhiều gây giảm thể tích nặng nề, đặc biệt ở bệnh nhân BS. Vì thế, chúng tôi đề xuất các thuốc này không nên được dùng thường quy và chỉ xem xét ở những cá nhân có triệu chứng nặng nề do hạ kali máu dù đã tối đa hóa điều trị bổ sung NaCl và kali, và NSAIDs trong BS.

Theo dõi - Theo dõi bệnh nhân BS và GS dựa theo tuổi, mức độ nặng của triệu chứng và can thiệp điều trị.