

Tìm hiểu mối liên quan giữa suPAR niệu và mức độ đáp ứng điều trị ở hội chứng thận hư trẻ em

Lê Thy Phương Anh¹, Hoàng Thị Thủy Yên¹, Trần Kiêm Hào², Phan Thị Minh Phương³

(1) Bộ môn Nhi, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

(2) Bệnh viện Trung ương Huế

(3) Bộ môn Miễn dịch - Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ suPAR niệu (soluble urokinase plasminogen activator) trước điều trị với mức độ đáp ứng điều trị giai đoạn sớm ở hội chứng thận hư (HCTH) tiên phát lần đầu ở trẻ em. **Phương pháp:** Nghiên cứu theo dõi dọc các trường hợp bệnh. **Kết quả:** Nghiên cứu trên 30 trẻ em được chẩn đoán HCTH lần đầu có theo dõi tại Trung tâm Nhi, Bệnh viện Trung ương Huế và Khoa Nhi tổng hợp, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế thấy nồng độ suPAR/creatinin niệu 2712 ± 2217 pg/mg (605 - 11443 pg/mg), nồng độ suPAR niệu/creatinin niệu ở nhóm bệnh nhi 1-6 tuổi cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhi 7-15 tuổi, không có sự khác biệt giữa nhóm có đái máu và không đái máu. Nồng độ suPAR niệu/creatinin niệu không mối liên quan có ý nghĩa với albumin máu, mức lọc cầu thận và protein niệu. Sau giai đoạn tấn công, 100% bệnh nhi đáp ứng hoàn toàn với điều trị. Sau 6 tháng theo dõi và điều trị, nồng độ suPAR niệu không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm không tái phát (67,8%), tái phát không thường xuyên (25%) và tái phát thường xuyên (7,2%) ($p= 0,33$). **Kết luận:** Nồng độ suPAR niệu/creatinin niệu trước điều trị chưa cho thấy giá trị tiên đoán khả năng đáp ứng điều trị giai đoạn sớm. Cần nhiều nghiên cứu hơn để hiểu thêm về vai trò của suPAR niệu ở HCTH trẻ em.

Từ khóa: Soluble urokinase plasminogen activator, suPAR niệu, hội chứng thận hư trẻ em.

Abstract

The relationship between urinary suPAR and treatment responsiveness in pediatric nephrotic syndrome

Le Thy Phuong Anh¹, Hoang Thi Thuy Yen¹, Tran Kiem Hao², Phan Thi Minh Phuong³

(1) Dept. of Pediatrics, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Hue Central Hospital

(3) Dept. of Immunology&Pathophysiology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Objectives: To investigate the relationship between the concentration of urinary soluble urokinase plasminogen activator (suPAR) pretreatment with the treatment responsiveness in children with primary nephrotic syndrome. **Methods:** Longitudinal follow-up study. **Results:** A study of 30 children diagnosed with the initial nephrotic syndrome was followed up at Hue Pediatric Center of Hue Central Hospital and Pediatrics Department of Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital. Urinary suPAR/creatinine ratio was 2712 ± 2217 pg/mg (605 - 11443 pg/mg), urinary suPAR/creatinine ratio in children 1-6 years old was significantly higher than that in group 7-15 years old, there was no significant difference about urinary suPAR between hematuria and non-hematuria group. Urinary suPAR/creatinine ratio was not significantly associated with serum albumin, glomerular filtration rate and proteinuria. After 2 months of steroid treatment, 100% patients was completely remission. Following- up 28 patients after 6 months of steroid treatment: the rate of completely remission, infrequent relapse and frequent relapse were 67.8%, 25% and 7.2% respectively, there was no significant difference about urinary suPAR/creatinine ratio among three groups. **Conclusions:** Pre-treatment urinary suPAR/creatinine ratio do not help predict the ability of steroid responsiveness in the early period of treatment. More research is needed to understand more the role of urinary suPAR in pediatric nephrotic syndrome.

Keywords: soluble urokinase plasminogen activator, urinary suPAR, childhood nephrotic syndrome

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng thận hư (HCTH) là một bệnh cầu thận mạn tính, hay tái phát, điều trị dai dẳng. Tổn thương chủ yếu của HCTH trẻ em là tổn thương tối thiểu (MCD: minimal change disease) và bệnh cầu thận xơ hóa cục bộ (FSGS: focal segmental glomerulosclerosis), trong bệnh FSGS thường đề kháng và đa phần tiến triển đến suy thận giai đoạn cuối [6]. Các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới gần đây nói lên vai trò của chất hoạt hóa urokinase plasminogen hòa tan trong nước tiểu (hay còn gọi là suPAR niệu) trong chẩn đoán FSGS cũng như khả năng đáp ứng điều trị [2], [3]. Segarra (2014) [1], Palacios (2013) [5, 9], Huang (2014) [7] nhận xét rằng suPAR niệu tăng đặc hiệu ở nhóm FSGS tiên phát và có liên quan đến mức độ nặng của bệnh. Nồng độ suPAR huyết thanh và nước tiểu là một chỉ số hữu ích giúp đánh giá đáp ứng điều trị ở bệnh nhân HCTH tiên phát, giúp phân biệt MCD và FSGS ở giai đoạn sau điều trị. Ngoài ra suPAR huyết thanh và nước tiểu có liên quan với đáp ứng điều trị lâu dài ở HCTH tiên phát [4].

Nghiên cứu suPAR niệu có những lợi điểm hơn so với suPAR huyết thanh như sau: (1) suPAR niệu được đánh giá dựa vào chỉ số suPAR niệu/creatinin niệu nên nó giảm ảnh hưởng của việc giảm mức lọc cầu thận lên nồng độ suPAR. (2) Nghiên cứu của Wei và Chang nêu ra suPAR có thể được sản xuất bởi tủy bào bị tổn thương nên xét nghiệm suPAR niệu sẽ bao gồm cả suPAR huyết thanh và suPAR từ tủy bào. Điều này giúp tách biệt tổn thương FSGS rõ hơn các bệnh lý ngoài thận khác. (3) Các dạng đơn vị của suPAR muốn gây tổn thương cầu thận phải qua được màng lọc cầu thận, nên việc định lượng suPAR niệu sẽ phản ánh rõ ràng hơn mối liên quan giữa suPAR và tổn thương cầu thận. (4) Ảnh hưởng của suPAR lên cầu thận tùy thuộc vào ngưỡng nồng độ suPAR nên việc định lượng suPAR niệu sẽ tránh được sự chồng chéo lên nhau của suPAR huyết thanh và giúp cho việc phân tách tổn thương FSGS rõ ràng hơn [8], [7], [5], [3].

Vì vậy nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành với mục đích tìm hiểu mối liên quan giữa suPAR niệu với mức độ đáp ứng điều trị bằng cách đánh giá nồng độ suPAR trong nước tiểu bệnh nhân HCTH trước điều trị với mức độ đáp ứng với liệu pháp corticoid của bệnh nhân.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả theo dõi dọc 30 bệnh nhi được chẩn đoán và điều trị HCTH tại phòng Nhi Thận-Nội Tiết-Thần Kinh, Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Trung

ương Huế và Khoa Nhi tổng hợp, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

2.1. Thời gian nghiên cứu:

Từ tháng 3/2019 đến tháng 3/2020.

2.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Bệnh nhi được chẩn đoán HCTH theo tiêu chuẩn:
 - Protein niệu ≥ 50 mg/kg/24 giờ hoặc tỷ lệ protein/creatinine niệu > 200 mg/mmol
 - Albumin máu giảm < 25 g/L. [10]
 - Mắc bệnh lần đầu. Không có các biểu hiện lâm sàng ngoài thận như ban cánh bướm, ban vòng, ban xuất huyết dạng nốt, đau khớp...

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.
 - Bệnh nhân HCTH không điều trị theo đúng phác đồ.

2.4. Các bước tiến hành

Bệnh nhi được làm xét nghiệm suPAR nước tiểu khi chẩn đoán lần đầu và trước khi điều trị.

Xét nghiệm suPAR niệu, protein niệu, creatinin niệu được thực hiện trên cùng 1 mẫu nước tiểu trước điều trị của bệnh nhân. suPAR niệu định lượng bằng phương pháp ELISA tại phòng xét nghiệm của Khoa Sinh lý bệnh - Miễn dịch tại Trường Đại học Y - Dược Huế.

Theo dõi dọc đáp ứng điều trị của bệnh nhân sau 6 tuần điều trị tấn công với prednisolone 2mg/kg/ ngày.

Định nghĩa đáp ứng điều trị:

- *Đáp ứng hoàn toàn*: protein/creatinin niệu < 20 mg/mmol, hoặc que thử ở dạng vết trong 3 ngày liên tục.

- *Đáp ứng 1 phần*: protein niệu giảm hơn 50% so với giá trị ban đầu và protein/creatinin niệu ở khoảng 20-200mg/mmol.

- *Không đáp ứng*: protein niệu không giảm hơn 50% so với giá trị ban đầu hoặc protein niệu dai dẳng > 200 mg/mmol.

HCTH tái phát: Protein niệu/creatinin niệu > 200 mg/mmol hoặc > 50 mg/kg/ngày hoặc Albustix $\geq 3+$ trong 3 ngày liên tiếp, hoặc phù toàn kèm albumin máu < 25 g/l ở bệnh nhân đã được chẩn đoán HCTH trước đó.

HCTH tái phát thường xuyên: ≥ 2 lần tái phát trong 6 tháng hoặc ≥ 4 lần tái phát trong 1 năm [10].

2.5. Xử lý số liệu:

bằng phần mềm SPSS. Sử dụng kiểm định để xác định mối liên quan giữa nồng độ suPAR/creatinin niệu với các biến nhóm tuổi, mức độ đáp ứng điều trị. Nếu số mẫu $n \leq 20$ hoặc có kì vọng < 5 sẽ hiệu chỉnh sang test chính xác Fisher. $p < 0,05$: khác biệt có ý nghĩa thống kê. Khảo sát sự tương quan giữa suPAR/creatinin niệu với nồng độ albumin máu, mức lọc cầu thận, protein niệu bằng cách sử dụng hệ số tương quan Spearman.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tỷ lệ nam mắc HCTH nhiều hơn so với nữ với tỷ lệ 2/1. Nhóm tuổi phát hiện HCTH nhiều nhất là 1-6 tuổi, chiếm 66,7%, nhóm 7-10 tuổi là 13,3%, nhóm 11-15 tuổi là 20%. Tuổi trung bình phát hiện bị HCTH là 5,0 ± 2,9 tuổi; nhỏ nhất là 2 tuổi và lớn nhất là 15 tuổi.

Đái máu gặp 2/30 bệnh nhân (6,7%). Nồng độ protein niệu/creatinin niệu 0,76 ± 0,79 (0,23-3,10) mg/mmol. Nồng độ Albumin máu 15,6 ± 4,4 g/l. Nồng độ creatinin máu là 33,5 ± 18,5 (16-109) μmol/l. Sau 6 tuần điều trị tấn công, 100% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Sau 6 tháng điều trị: 67,8% không tái phát, 25% tái phát không thường xuyên và 7,2% tái phát thường xuyên.

3.2. Nồng độ suPAR ở bệnh nhi HCTH trước điều trị

Bảng 1. Nồng độ suPAR nước tiểu bệnh nhân HCTH lần đầu.

	Nồng độ suPAR niệu		
	Trung bình	Min	Max
Nồng độ suPAR niệu (pg/ml)	12300 ± 3200	5724	18084
Nồng độ suPAR/creatinin niệu (pg/mg)	2712 ± 2217	605	11443

Nhận xét: Nồng độ suPAR niệu trước điều trị là 12300 ± 3200 pg/ml, tỉ số suPAR/creatinin niệu là 2712±2217 (pg/mg).

3.3. Mối liên quan giữa suPAR/creatinin niệu với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 2. Mối liên quan giữa suPAR/creatinin niệu với một số đặc điểm lâm sàng

Nhóm tuổi	Đái máu	suPAR/creatinin niệu (pg/mg)	p
1-6	Có n=0	0	p = 0,03
	Không n=20	3284 ± 2504 (710 - 11443)	
7-15	Có n=2	1549 ± 705 (605 - 2681)	
	Không n=8	1636 ± 567 (1235 - 2038)	

Nhận xét: Nồng độ suPAR/creatinin niệu ở nhóm 1-6 tuổi cao hơn có ý nghĩa so với nhóm 7-15 tuổi (p<0,05). Nồng độ suPAR/creatinin niệu ở nhóm đái máu không khác biệt nhiều so với nhóm không đái máu.

Bảng 3. Mối liên quan giữa suPAR/creatinin niệu với một số đặc điểm cận lâm sàng

Cận lâm sàng	suPAR/creatinin niệu (pg/mg)
Nồng độ albumin máu (g/l)	rs= -0,105, p=0,579
Mức lọc cầu thận (ml/phút)	rs=-0,259, p=0,213
Nồng độ protein niệu (g/l)	rs= -0,106, p=0,413

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa nồng độ suPAR/creatinin niệu với albumin máu, mức lọc cầu thận và nồng độ protein niệu (p>0,05).

3.4. Mối liên quan giữa suPAR niệu với đáp ứng điều trị

Bảng 4. Mối liên quan giữa suPAR niệu với đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	suPAR/creatinin niệu (pg/mg)	p	
Sau 6 tuần n=30	Đáp ứng hoàn toàn n=30	2712 ± 2217	
	Đáp ứng 1 phần n=0	0	
	Không đáp ứng n= 0	0	
Sau 6 tháng n=28	Không tái phát n=19	2965 ± 2351	
	Tái phát không thường xuyên n=7	1853 ± 1046	0,33
	Tái phát thường xuyên n=2	2768 ± 2264	

4. BÀN LUẬN

Đây là một nghiên cứu tiến cứu, thực hiện định lượng nồng độ suPAR niệu ở bệnh nhi ở Việt nam mắc HCTH lần đầu, chưa điều trị. Thực tế ở trẻ em, thể giải phẫu bệnh hay gặp của HCTH là MCD (đa số) và FSGS. Về lâm sàng và cận lâm sàng, hai thể bệnh này lúc khởi bệnh khá giống nhau, chỉ khác về đáp ứng lâu dài và tiên lượng suy thận mạn về sau. Với mục đích tìm hiểu liệu có yếu tố miễn dịch nào có thể giúp phân biệt hai nhóm thể giải phẫu bệnh và dự đoán đáp ứng điều trị ngay từ đầu hay không, chúng tôi đã tiến hành xét nghiệm nồng độ suPAR niệu của bệnh nhân lúc khởi bệnh, sau đó theo dõi dọc đáp ứng điều trị để xem liệu nồng độ suPAR ban đầu có giá trị khác biệt để tiên đoán đáp ứng điều trị về sau.

Hiện nay, các báo cáo về suPAR ở HCTH trẻ em khá ít. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Nồng độ suPAR niệu trung bình 12300 ± 3200 pg/ml ($5724-18084$ pg/ml). Nồng độ suPAR/creatinin niệu 2712 ± 2217 pg/mg. Kết quả này có thấp hơn so với nghiên cứu của Fujimoto là 3194 ($2395-4347$)pg/mg creatinin niệu [4]. Tuy nhiên, nghiên cứu này được thực hiện ở người lớn, nơi mà tổn thương xơ hóa cầu thận gặp khá cao.

Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân tăng huyết áp và suy thận, có 2 bệnh nhân có triệu chứng đái máu. Về mối tương quan giữa suPAR niệu và đái máu, chúng tôi nhận thấy suPAR niệu không có khác biệt giữa những bệnh nhi có trên 6 tuổi có hay không có biểu hiện đái máu, điều đặc biệt là suPAR niệu ở bệnh nhi dưới 6 tuổi, không đái máu (tuổi hay gặp của thể MCD) lại cao hơn có ý nghĩa so với nhóm trẻ trên 6 tuổi. Điều này có vẻ mâu thuẫn với các nghiên cứu ở trên khi nhấn mạnh rằng suPAR niệu có thể là chỉ điểm giúp xác định thể FSGS. Hoặc do nhóm nghiên cứu của chúng tôi ở trẻ em, tỉ lệ FSGS không cao nên không có sự khác biệt.

Về mối tương quan giữa suPAR niệu với các yếu tố cận lâm sàng, chúng tôi nhận thấy suPAR niệu không có mối tương quan với mức lọc cầu thận ($r_s = -0,259, p = 0,213$), albumin máu ($r_s = -0,105, p = 0,579$) và protein niệu ($r_s = -0,106, p = 0,413$). Nghiên cứu của Fujimoto thấy suPAR niệu có mối tương quan thuận với protein niệu ($r_s = 0,5, p = 0,003$), và không có mối tương quan với mức lọc cầu thận [4]. Huang và các cộng sự công bố rằng suPAR niệu có mối liên quan thuận với protein niệu ($r_s = 0,287, p = 0,024$), liên quan

ngược với albumin máu ($r_s = -0,269, p = 0,034$) ở bệnh nhân FSGS tiên phát nhưng không liên quan ở bệnh nhân tổn thương tối thiểu ($r_s = 0,192, p = 0,529$), bệnh cầu thận màng ($r_s = -0,189, p = 0,399$), bệnh FSGS thứ phát ($r_s = -0,264, p = 0,384$). Cũng không có mối liên quan giữa mức lọc cầu thận và suPAR niệu.[7].

Đánh giá suPAR niệu với mức độ đáp ứng điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng, sau giai đoạn tấn công (6 tuần) 100% đáp ứng hoàn toàn với liệu pháp corticoid. Sau 6 tháng điều trị, có 67,8% không tái phát, 25% tái phát không thường xuyên và 7,2% tái phát thường xuyên, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ của suPAR niệu ở 3 nhóm trên ($p = 0,33$). Trong nghiên cứu của Fujimoto và cộng sự, họ thấy rằng suPAR niệu trước điều trị tăng cao nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm FSGS, MCD và bệnh cầu thận màng. Tuy nhiên, suPAR niệu chỉ giảm sau điều trị ở nhóm HCTH đáp ứng điều trị và nhóm MCD, không giảm ở nhóm FSGS hay bệnh cầu thận màng. Họ kết luận rằng suPAR niệu trước điều trị không giúp ích tiên đoán đáp ứng điều trị cũng như phân biệt FSGS và MCD [4]. Huang và cộng sự nghiên cứu ở 16 bệnh nhân trong khoảng thời gian trung bình 80 tuần, thấy rằng nồng độ suPAR niệu ban đầu không khác biệt giữa nhóm đáp ứng điều trị hoàn toàn và không đáp ứng hoàn toàn. Ở nhóm đáp ứng hoàn toàn, suPAR niệu sau thời gian theo dõi giảm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,017$, và tăng có ý nghĩa ở nhóm không đáp ứng hoàn toàn, FSGS với $p = 0,031$ [7].

Vậy nồng độ suPAR ban đầu không có ý nghĩa tiên lượng đáp ứng điều trị ở HCTH trẻ em. Kết luận này đặt ra cho chúng tôi một câu hỏi mới là liệu có phải suPAR niệu là chất chỉ điểm cho FSGS tiên phát hay không? Hay nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi đều là MCD hoặc thời gian theo dõi của nhóm chúng tôi còn khá ngắn. Trong các nghiên cứu của Huang và Fujimoto đều gợi ý suPAR niệu có thể là chất chỉ điểm giúp chẩn đoán FSGS vậy thì thời điểm xét nghiệm để có giá trị chẩn đoán là vào thời điểm nào sẽ có giá trị nhất?

Chúng tôi nghĩ cần có nhiều nghiên cứu hơn về suPAR niệu ở HCTH trẻ em trong tương lai.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ suPAR niệu/creatinin niệu trước điều trị chưa cho thấy giá trị tiên đoán khả năng đáp ứng điều trị giai đoạn sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Segarra A., et al. (2014), Diagnostic value of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor serum levels in adults with idiopathic nephrotic syndrome. *Nefrologia*. **34**(1): 46-52.
2. Davin J. C.(2016), The glomerular permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. **31**(2): 207-15.
3. Wei C., et al. (2011), Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med*. **17**(8): 952-60.
4. Fujimoto K., et al.(2015), Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese. *Clin Exp Nephrol*. **19**(5): 804-14.
5. Franco Palacios C. R., et al.(2013), Urine but not serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates. *Transplantation*. **96**(4): 394-9.
6. Hjorten R., Z. Anwar, and K. J. Reidy(2016), Long-term Outcomes of Childhood Onset Nephrotic Syndrome. *Front Pediatr*. **4**: 53.
7. Huang Jing, et al.(2014), Urinary soluble urokinase receptor levels are elevated and pathogenic in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Medicine*. **12**(1): 81.
8. Fujimoto Keiji, et al.(2020), P0221soluble urokinase receptor (supar) is a predictor of disease state and renal prognosis in primary nephrotic syndrome. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **35**(Supplement_3).
9. Carlos R Franco Palacios, et al.(2013), Urine but not serum soluble urokinase receptor (suPAR) may identify cases of recurrent FSGS in kidney transplant candidates. *Transplantation*. **96**(4): 394.
10. Gordillo RobertoandAdrian Spitzer(2009), The Nephrotic Syndrome. *Pediatrics in Review*. **30**(3): 94-105.