

Overview

Hemolytic Uremic Syndrom (HUS)

Tran Dinh Long^{1*}, Nguyen Thu Huong²

¹*Vietnam Pediatric Uro-Nephrology, Hemodialysis and Transplantation Association,
18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

²*Vietnam National Children's Hospital, 18/879 La Thanh, Dong Da, Hanoi, Vietnam*

Received 15 February 2022

Revised 25 March 2022; Accepted 30 March 2022

Abstract

The hemolytic uremic syndrome (HUS) is defined by the simultaneous occurrence of microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia, and acute kidney injury. It is one of the main causes of acute kidney injury in children. Although all pediatric cases exhibit the classic triad of findings that define HUS, there are a number of various etiologies of HUS that result in differences in presentation, management, and outcome. This topic will provide an overview of the different causes, evaluation, and initial management of HUS in children

* Corresponding author.

E-mail address: trandinhlonggs@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.389>

Hội chứng huyết tán ure máu cao ở trẻ em

Trần Đình Long^{1*}, Nguyễn Thu Hương²

¹Hội Thân - Tiết niệu, Lọc máu và Ghép tạng Trẻ em Việt Nam,
18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Nhi Trung ương, 18/879 La Thành, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 15 tháng 2 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 25 tháng 3 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 30 tháng 3 năm 2022

Tóm tắt

Hội chứng huyết tán ure máu cao được định nghĩa bởi sự xuất hiện đồng thời thiếu máu tan máu vi mạch, giảm tiểu cầu, suy giảm chức năng thận.

HUS là một trong các nguyên nhân chính gây tổn thương thận cấp ở trẻ em. Mặc dù hầu hết các trường hợp HUS ở trẻ em đều biểu hiện đầy đủ tam chứng theo định nghĩa kinh điển của HUS, nhưng vẫn còn rất nhiều nguyên nhân gây ra HUS dẫn đến có các biểu hiện lâm sàng, phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau. Bài này chúng tôi sẽ trình bày tổng quan về các căn nguyên, chẩn đoán, điều trị ban đầu của HUS.

I. Đại cương

Hội chứng huyết tán ure huyết cao (HUS) là hội chứng lâm sàng có tam chứng: suy thận cấp, thiếu máu huyết tán vi mạch huyết sắt tố < 10g/l, giảm tiểu cầu < 150.000 TC/mm³.

HUS là nguyên nhân chính gây suy thận cấp ở trẻ em trong đó HUS do Ecoli sinh độc tố Shiga là hay gặp nhất chiếm 90% các các HUS ở trẻ em

II. Phân loại

2.1. Phân loại lâm sàng

D+HUS	HUS có ỉa chảy, cổ điển hay HUS điển hình, gián tiếp bởi độc tố Shiga (Stx). Bệnh nhân có biểu hiện tiêu chảy trong 2 tuần trước khi xuất hiện triệu chứng HUS
P-HUS	HUS thứ phát sau nhiễm phế cầu, bệnh gián tiếp qua neuraminidase với sự hiện diện của các nhiễm trùng do Streptococcus pneumonia.
D-HUS hay HUS không điển hình	HUS không kết hợp ỉa chảy, gián tiếp bởi sự bất thường của hệ thống bổ thể hoặc các yếu tố di truyền khác. Bệnh thường diễn biến từng đợt với các giai đoạn bình thường về huyết học và chức năng thận, thường có yếu tố gia đình và liên quan đến đột biến gen.

* Tác giả liên hệ

E-mail address: trandinhlonggs@yahoo.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.389>

2.2. Phân loại bệnh nguyên

2.2.1. Nguyên nhân tiên phát hoặc do đột biến gen

- Rối loạn điều hòa bổ thể:
 - + Đột biến gen điều hòa bổ thể có yếu tố gia đình và tản phát gồm: đột biến CFH, CFI, C3, MCP, THBD, CFB, CFHR1-5.
 - + Rối loạn mắc phải trong điều hòa bổ thể: kháng thể anti-CFH phối hợp với thiếu thụ thể CFHR1.
 - Đột biến gen khác: rối loạn chuyển hóa cobalamin (B12): đột biến gen MMACHC gây ra thiếu cobalamin C (cbIC) đơn thuần hoặc phối hợp với đột biến CFH. Đột biến diacylglycerol kinase (DGKE) di truyền lặn. Đột biến PLG.

2.2.2. Nguyên nhân thứ phát

- Do nhiễm trùng:
 - + Vi khuẩn sản xuất độc tố Shiga và Shiga-like (>90% trường hợp HUS): vi khuẩn E.Coli ruột gây xuất huyết (EHEC), phổ biến nhất O157:H7, O26, O103:H2, O123; vi khuẩn lỵ loại 1; vi khuẩn Citrobacter freundii bài tiết Stx2.
 - + Do vi khuẩn phế cầu, sản xuất neuraminidase tuần hoàn.
 - + Do virus HIV.
- Do khiếm khuyết ADAMTS13 hoặc von Willebrand.
 - Do lupus ban đỏ hệ thống hoặc hội chứng kháng thể anti-phospholipid.
 - Do thuốc Quinine.
 - Nguyên nhân mắc phải phối hợp với điều hòa bổ thể như mang thai, HELLP, thuốc, ghép tạng, ung thư.

III. Lâm sàng

3.1. Bệnh sử

- Bệnh nhân D + HUS thường phối hợp với tiêu chảy phân có máu 1-2 tuần trước khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng.
 - HUS không kết hợp với tiêu chảy (D-HUS và P-HUS) có thể xảy ra sau một căn bệnh hô hấp, đặc biệt khi gây ra bởi S pneumoniae hoặc không có triệu chứng tiền triệu.
 - D-HUS do đột biến gen điều hòa bổ thể thường xuất hiện sớm, có thể trong năm đầu tiên cuộc sống.

3.2. Triệu chứng chung của HUS bao gồm tam chứng

- Thiếu máu tan máu vi mạch với thiếu máu Hb<10g/l, không có Hb niệu và có mảnh vỡ hồng cầu.
- Giảm tiểu cầu biểu hiện chấm nốt xuất huyết, mảng bầm tím và tiểu cầu <150.000 TC/mm³.
- Suy thận cấp biểu hiện với thiếu vô niệu và tăng các sản phẩm chuyển hóa trong máu, bệnh nhân có thể tăng huyết áp, tổn thương thận.
- Ngoài ra còn có các biểu hiện về thần kinh trung ương, tiêu hóa, tổn thương tụy và bệnh cơ tim và viêm cơ tim.

IV. Xét nghiệm

4.1. Huyết học

- Thiếu máu <10g/l và giảm tiểu cầu <150.000TC/mm³, hồng cầu phân mảnh (ví dụ, schistocytes, các tế bào mũ...).
- Schistocytes và hồng cầu mảnh do tan máu.
 - Test coombs âm tính, ngoại trừ với S pneumoniae-kết hợp HUS.
 - Hồng cầu lưới tăng.
 - Thời gian prothrombin (PT) và activate partial thrombin (aPTT) bình thường.

- Sản phẩm phân hủy fibrin tăng lên.
- Nồng độ fibrinogen tăng lên hoặc trong phạm vi tham chiếu.

4.2. Sinh hóa máu

- Nồng độ haptoglobin huyết thanh giảm.
- BUN và creatinin tăng.
- Acid uric có thể tăng lên do suy thận cấp tính, mất nước, và vỡ tế bào.
- Protein và albumin có thể giảm nhẹ.
- Bilirubin và aminotransferase thường cao đặc biệt.
- Lactate dehydrogenase (LDH) tăng.

4.3. Tổng phân tích nước tiểu

Protein, Bilirubin, Hồng cầu (dysmorphic), bạch cầu, Casts – Cellular, dạng hạt, nhuộm màu, hyaline có thể có trong nước tiểu.

4.4. Các xét nghiệm khác

- Xét nghiệm phát hiện kháng thể trong huyết thanh để xác định STEC 0157: H7.
- Bỏ thể C3 có thể giảm ở bệnh nhân với các hình thức di truyền của HUS.
- Xét nghiệm di truyền cho những đột biến hoặc bất thường yếu tố bỏ thể có thể mất vài tuần hoặc vài tháng nên chỉ có giá trị tiện lợi hơn là chẩn đoán.

V. Chẩn đoán

5.1. Chẩn đoán xác định HUS

Dựa vào tam chứng: thiếu máu do tan máu vi mạch, giảm tiểu cầu, suy thận cấp.

5.2. Chẩn đoán dưới nhóm của HUS

	EHEC	Shigella dysenteria 1	Phế cầu	Nguyên nhân khác
Tuổi	1-5 tuổi	3 tuổi	<2 tuổi	<6 tháng và >5 tuổi
Khởi phát HUS	4-7 ngày sau khi khởi phát tiêu chảy có máu	Sau 7 ngày	7-9 ngày (3-13 ngày) sau viêm phổi phế cầu	Có thể cấp ngưng thường bán cấp (>10 ngày) sau khi trẻ bị ốm nhẹ
Biểu hiện ngoài thận	Biểu hiện thần kinh thường gặp (25%)	Biểu hiện thần kinh thường gặp	Tràn dịch màng phổi Biểu hiện thần kinh hiếm gặp	Biểu hiện thần kinh hiếm gặp
Bệnh đông máu khi khởi phát	Không	Có nếu nhiễm khuẩn máu	Có nếu nhiễm khuẩn máu	Không
Đánh giá sâu hơn	Cấy phân Tìm các chủng dưới nhóm: Test nhanh, PCR...	Cấy phân	Chụp X-Quang Cấy máu Cấy dịch phế quản, dịch não tủy	Đánh giá đầy đủ về các nguyên nhân HUS khác.

VI. Điều trị

6.1. Điều trị hỗ trợ

6.1.1 Hồi phục lưu lượng tuần hoàn và điều chỉnh rối loạn điện giải và toan kiềm

- Nồng độ kali máu cao nên theo dõi chặt chẽ vì thường tăng dần dần khi có tan máu và truyền máu.

- Chỉ định lọc máu khi ure máu > 40 mmol/l, tăng kali máu, nhiễm toan hoặc quá tải dịch nặng.

6.1.2 Truyền máu và các sản phẩm của máu

- Truyền khối hồng cầu:

+ Khi Hb \leq 7g%.

+ Trong HUS do viêm phổi phế cầu, khối hồng cầu nên rửa trước khi truyền để tránh đưa thêm vào kháng thể kháng kháng nguyên T.

- Truyền khối tiểu cầu: nên hạn chế trong HUS để dự phòng biến chứng tạo huyết khối vi mạch sau này. Chỉ chỉ định trong trường hợp:

+ Có chảy máu trên lâm sàng.

+ Can thiệp thủ thuật nguy cơ chảy máu cao.

+ Tiểu cầu < 10x10⁹/L.

6.1.3 Điều trị kháng sinh

- Tránh điều trị kháng sinh trong HUS do EHEC vì kháng sinh gây vỡ màng vi khuẩn và ly giải độc tố dạng shiga.

- Kháng sinh được chỉ định trong HUS do ly trực trùng, HUS do phế cầu.

6.1.4 Điều trị khác

- Điều trị tăng huyết áp.

- Điều trị biến chứng thần kinh.

- Hỗ trợ hô hấp trong HUS do phế cầu.

6.2. Điều trị thay huyết tương (plasmapheresis)

- Không chỉ định trong HUS do phế cầu vì sẽ đưa vào kháng thể kháng kháng nguyên T.

- Điều trị ban đầu trong HUS không điển hình.

- Giảm tỷ lệ tử vong từ 50% xuống còn 25%.

6.2.1. Truyền huyết tương

- Thay thế thành phần bổ thể bị khiếm khuyết và các yếu tố điều hòa với protein chức năng.

- Chỉ định trong trường hợp thiếu ADAMTS 13 bẩm sinh.

- Trong HUS không điển hình, truyền huyết tương chỉ định khi tổn thương thận nhẹ còn nước tiểu.

- Liều 20-30ml/kg hàng ngày nhưng cần hạn chế vì có thể gây tăng huyết áp và suy thận.

- Nếu điều trị truyền huyết tương hiệu quả trong thiếu máu huyết tán vi mạch, liều lượng và tần xuất nên giảm xuống hàng tuần, mỗi 2 tuần.

6.2.2. Trao đổi huyết tương (plasmapheresis hoặc plasma exchange)

- Chỉ định trong trường hợp HUS không điển hình gây ra bởi rối loạn điều hòa bổ thể qua trung gian các yếu tố hòa tan.

- Không chỉ định trong HUS không điển hình do CD46, MCP vì nó là yếu tố xuyên màng, không hòa tan.

- Trao đổi huyết tương nên chỉ định càng sớm càng tốt để hồi phục chức năng thận.

- Chỉ định:

+ Phác đồ: hàng ngày trong 5 ngày, sau đó 5 lần/tuần trong 2 tuần, rồi 3 lần/tuần trong 2 tuần.

+ Thể tích trao đổi huyết tương: 1,5 lần thể tích huyết tương hoặc 60-75% ml/kg ở trẻ nhỏ.

+ Huyết tương tươi đông lạnh nên được sử dụng như điều trị thay thế.

- Liều dùng:

Cân nặng (kg)	Liều tấn công	Liều duy trì
≥40	900mg hàng tuần X 4	1200 mg tuần 5; sau đó 1200 mg mỗi 2 tuần
30-<40	600 mg hàng tuần X 2	900 mg tuần 3; sau đó 900 mg mỗi 2 tuần
20-<30	600 mg hàng tuần X 2	600 mg tuần 3; sau đó 600 mg mỗi 2 tuần
10-<20	600 mg hàng tuần X 1	300 mg tuần 2; sau đó 300 mg mỗi 2 tuần
5-<10	600 mg hàng tuần X 1	300 mg tuần 2; sau đó 300 mg mỗi 3 tuần

- Tác dụng phụ chính là tăng nguy cơ nhiễm trùng các vi khuẩn có vỏ hoặc vi khuẩn gram (-), đặc biệt phế cầu, não mô cầu, hemophilus influenzae.

+ Bệnh nhân nên tiêm phòng vaccin chống lại các vi khuẩn trên 2 tuần trước khi dùng eculizumab.

VII. Tiên lượng

Hầu hết các trẻ mắc HUS điển hình hồi phục hoàn toàn và tiên lượng tốt.

HUS không điển hình nếu được điều trị Eculizumab chức năng thận tốt và tỷ lệ TMA rất thấp.

VIII. Ghép tạng

- Chỉ định: HUS không điển hình, thường là ghép gan thận để tránh tái phát bệnh sau ghép.

- Chống chỉ định:

+ Ghép thận đơn thuần không khuyến cáo trong HUS không điển hình vì nguy cơ tái phát bệnh sau ghép thận rất cao.

+ Ngoại trừ bệnh nhân mang đột biến gen CD46 có nguy cơ tái phát bệnh sau ghép thấp, các đột biến khác trong HUS không điển hình

+ Trao đổi huyết tương nên ngừng khi bệnh nhân có sự hồi phục về huyết tán.

6.2.3. Eculizimab

- Chỉ định: HUS không điển hình qua trung gian bổ thể, bệnh kháng thể kháng anti-CFH.

như đột biến gen CFH, CFI, CFB, C3 và kháng thể tự miễn anti-CFH nguy cơ rất cao.

+ Không nên ghép gan thận ở người cùng huyết thống trong HUS không điển hình.

IX. Phòng bệnh

- Không ăn thịt sống hoặc chưa nấu chín, sữa và pho mát không được tiệt trùng.

- Rửa tay sau khi chạm vào vật nuôi, thú trong nông trang hoặc vườn bách thú.

- Không dùng các thuốc cầm ỉa hoặc giảm nhu động ruột.

- Không dùng thuốc kháng sinh cho bệnh nhân tiêu chảy, trừ khi có chỉ định.

- Khám bác sĩ ngay khi có dấu hiệu ỉa chảy phân có máu.

- Tránh dùng kháng sinh điều trị các bệnh nhân có thể có GI E coli 0157: H7 lây nhiễm, trừ khi các dấu hiệu lâm sàng khác yêu cầu điều trị.

- Truyền khối lượng dịch lớn trong đó chủ yếu là nước muối đẳng trương 9% ở bệnh nhân bị nghi ngờ là lây nhiễm E coli 0157: H7.

Tài liệu tham khảo

- [1] Ake JA, Jelacic S, Ciol MA, et al. Relative nephroprotection during *Escherichia coli* O157:H7 infections: association with intravenous volume expansion. *Pediatrics* 2005;115(6):e673-80. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-2236>.
- [2] Audrey JT, Mark AS. Hemolytic Uremic Syndrome in Emergency Medicine, Medscape, updated Sept 26, 2011 <http://emedicine.medscape.com/article/779218-overview>
- [3] Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher* 2002;6(4):320-328. <https://doi.org/10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x>.
- [4] Chantal Loirat, C. Mark Taylor. Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology* 2004;47: 887-915.
- [5] Delvaeye M, Noris M, De Vriese A et al. Thrombomodulin mutations in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009;361(4):345-357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810739>.
- [6] Ariceta G, Besbas N, Johnson S et al. Guideline for the investigation and initial therapy of diarrhea-negative hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24(4):687-696. <https://doi.org/10.1007/s00467-008-0964-1>
- [7] Lu L, Resontoc LP, Qader MA. Hemolytic Uremic Syndrome. *Pediatric Nephrology On-The-Go* 4rd edition 2021:434-459.