

ÁP DỤNG PHÂN LOẠI OXFORD 2016 TRÊN MẪU SINH THIẾT THẬN TRONG CHẨN ĐOÁN VIÊM THẬN BAN XUẤT HUYẾT HENOCH - SCHONLEIN TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Phó Hồng Điệp¹, Trịnh Tuấn Dũng², Hoàng Ngọc Thạch¹, Nguyễn Thu Hương¹

1. Bệnh viện Nhi Trung ương

2. Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội

TÓM TẮT

Ban xuất huyết Henoch - Schonlein (Henoch Schonlein purpura-HSP) là bệnh viêm mạch hệ thống có lắng đọng IgA gây tổn thương trên nhiều cơ quan, trong đó tổn thương thận có thể tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối. Trong 5 năm trở lại đây (2016-2020), khoa Giải phẫu bệnh chúng tôi đã chẩn đoán cho hơn 70 trường hợp viêm thận HSP sinh thiết trong tổng số gần 500 mẫu sinh thiết thận. Mục đích của nghiên cứu này là nhằm tìm hiểu đặc điểm mô bệnh học theo phân loại Oxford cập nhật 2016 trên các mẫu sinh thiết thận trong viêm thận HSP tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu ở 70 trẻ viêm thận HSP, tuổi ≤ 15 được sinh thiết thận tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong 5 năm (2016-2020). Các đặc điểm mô bệnh học tổn thương thận được đánh giá trên các tiêu bản sinh thiết theo tiêu chuẩn phân loại Oxford cập nhật 2016. Kết quả: Trong nghiên cứu có 49 trẻ nam và 21 trẻ nữ, tỷ lệ nam: nữ là 2,3: 1. Tuổi trung bình của trẻ được sinh thiết thận là $9,58 \pm 3,05$ tuổi, nhóm từ 6-10 tuổi gặp nhiều nhất (55,7%). Theo phân loại Oxford cập nhật 2016, tỷ lệ các loại tổn thương tăng sinh gian mạch (M1), tăng sinh nội mạch (E1), xơ/ dính cầu thận cục bộ (S1), teo ống thận/ xơ mô kẽ (T1, T2) và liềm (C1, C2) lần lượt là 34 (48,6%), 32 (45,7%), 43 (61,4%), 3 (4,3% và 0%) và 47 (51,4% và 15,7%). Kết luận: Phân loại Oxford áp dụng cho chẩn đoán mô bệnh học viêm thận HSP giúp đánh giá toàn diện các chỉ số tổn thương cầu thận (M, E, S, C) và ống thận, mô kẽ (T), từ đó định hướng điều trị và tiên lượng bệnh.

Từ khóa: Ban xuất huyết Henoch - Schonlein, viêm thận HSP, trẻ em.

ABSTRACT

APPLICATION OF THE 2016 OXFORD CLASSIFICATION ON RENAL BIOPSY IN DIAGNOSIS OF HENOCH SCHONLEIN PURPURA NEPHRITIS AT THE NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Pho Hong Diep¹, Trinh Tuan Dung², Hoang Ngoc Thach¹, Nguyen Thu Huong¹

1. National Children's Hospital; 2. Tam Anh General Hospital, Hanoi, Vietnam

Introduction and Objective: Henoch-Schonlein purpura (Henoch-Schonlein purpura-HSP) is a systemic inflammatory vasculitis with IgA deposition causing damage to multiple organ systems in which kidney damage can progress to end-stage renal disease. In the last 5 years (2016-2020), our

 Nhận bài: 15-11-2021; Chấp nhận: 5-12-2021
 Người chịu trách nhiệm chính: Phó Hồng Điệp
 Địa chỉ: Email: hd2121182@yahoo.com

Pathology Department has diagnosed more than 70 cases of HSP nephritis biopsied in a total of nearly 500 renal biopsy samples. The aim of this study was to evaluate histopathological characteristics according to the updated 2016 Oxford classification on renal biopsy specimens in HSP nephritis at the National Children's Hospital.

Subjects and methods: Retrospective study in 70 children with HSP nephritis, age ≤ 15 years old who had kidney biopsy at the National Children's Hospital for 5 years (2016-2020). Histopathological features of kidney injury were evaluated on biopsy specimens and classified according to the updated 2016 Oxford classification criteria.

Results: In the study with 49 boys and 21 girls, the male: female ratio was 2.3: 1. The mean age of patients who underwent kidney biopsy was 9.58 ± 3.05 years old, the age group 6-10 years old was the most common (55,7%). According to the updated 2016 Oxford classification, the rates of mesangial hypercellularity (M1), endocapillary proliferation (E1), segmental glomerulosclerosis/adhesion (S1), tubular atrophy/ interstitial fibrosis (T1, T2) and crescent (C1, C2) are 34 (48.6%), 32 (45.7%), 43 (61.4%), 3 (4.3% and 0%) and 47 (51,4% and 15.7%).

Conclusion: The Oxford classification applied to the histopathological diagnosis of HSP nephritis helps to comprehensively assess the glomerular injury scores (M, E, S, C) and tubules, interstitial tissue (T), thereby treatment orientation and disease prognosis.

Key words: Henoch-Schonlein purpura, HSP nephritis, children.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ban xuất huyết Henoch-Schonlein (Henoch-Schonlein Purpura - HSP) hay bệnh viêm mạch IgA (IgA vasculitis - IgAV) là bệnh viêm mạch hệ thống có lắng đọng IgA hay gặp nhất ở trẻ em với tần suất 3-26,7/100.000 trẻ mỗi năm. [1-3] Bệnh gây tổn thương trên hệ thống nhiều cơ quan gồm da, khớp, đường tiêu hóa và thận, trong đó tổn thương thận là một yếu tố tiên lượng quan trọng nhất của HSP. [4] Theo Narchi H, tỷ lệ trẻ tổn thương thận trong HSP dao động từ 20-60%, nếu không được chẩn đoán có thể dẫn tới suy thận mạn, bệnh thận giai đoạn cuối. [5] Có khoảng 7-23% trẻ em và 10-27% người lớn mắc viêm thận HSP sẽ tiến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối. [6], [7] Do đó, việc đánh giá các triệu

chứng mô bệnh học liên quan đến tổn thương thận và áp dụng phân loại mô bệnh học mới cần được thực hiện trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng bệnh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu hồi cứu ở 70 trẻ được chẩn đoán viêm thận HSP, tuổi ≤ 15 được sinh thiết thận tại Bệnh viện Nhi Trung ương trong 5 năm (01/2016-12/2020). Đặc điểm mô bệnh học tổn thương thận được đánh giá trên các tiêu bản sinh thiết sử dụng phân loại Oxford cập nhật 2016 cho bệnh thận IgA (2016) [8] (bảng 1). Phân tích thống kê sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Bảng 1. Phân loại mô bệnh học viêm thận HSP theo Oxford cập nhật 2016

Hình thái tổn thương	Mức độ tổn thương
M: Tăng sinh gian mạch – TSGM (Mesangial hypercellularity)	M0 < 50% số cầu thận thấy TSGM M1 ≥ 50% số cầu thận thấy TSGM
E: Tăng sinh nội mạch (Endocapillary hypercellularity)	E0 không có E1 có
S: Xơ/ dính cầu thận cục bộ (Segmental glomerulosclerosis/ adhesion)	S0 không có S1 có (có hay không thấy phồng tế bào có chân/ tổn thương chóp cầu thận).
T: Teo ống thận/ xơ mô kẽ (Tubular atrophy/ interstitial fibrosis)	T0 ≤ 25% vùng vỏ ảnh hưởng bởi teo ống thận hoặc xơ mô kẽ T1 26-50%; T2 > 50%.
C: Liềm tế bào/ xơ tế bào (Cellular/ fibrocellular crescents)	C0 không có C1 có ở ít nhất 1 cầu thận C2 có ở > 25% số cầu thận

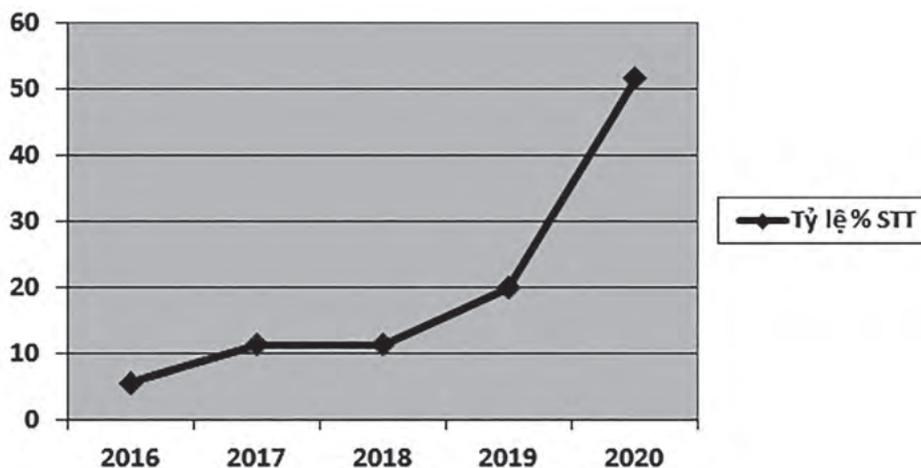
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Trong thời gian nghiên cứu 5 năm (2016-2020), tổng số 70 trường hợp sinh thiết thận ≤ 15 tuổi có 49 trẻ nam và 21 trẻ nữ. Tỷ lệ nam trên nữ là 2,3: 1; trẻ nam mắc viêm thận HSP cao hơn trẻ nữ (p<0,01, Chi-Square Test). Tuổi trung bình sinh

thiết thận là 9,58 ± 3.05 tuổi, nhóm tuổi 6-10 tuổi gặp nhiều nhất (55,7%).

Tỷ lệ trẻ nhập viện với chẩn đoán ban xuất huyết Henoch-Schonlein cao nhất vào tháng 11 (18,6%) và mùa thu- đông (62,9%); thấp nhất vào tháng 5 (2,9%). Số lượng bệnh nhân được sinh thiết tăng theo năm, nhiều nhất vào năm 2020, chiếm 51,5% tổng số bệnh nhân nghiên cứu (biểu đồ).



Biểu đồ 1. Phân bố tỷ lệ bệnh nhân HSP sinh thiết thận (STT) theo năm

3.2. Đặc điểm mô bệnh học thận theo phân loại Oxford cập nhật 2016

Số lượng cầu thận trung bình trên các mẫu sinh thiết thận là 30,5 ± 15,4 cầu thận; tối thiểu thấy 7

cầu thận, tối đa có trường hợp thấy 70 cầu thận.

Toàn bộ bệnh nhân có tăng sinh gian mạch (M), gặp nhiều ở nhóm tăng sinh ổ cục bộ (51,4%). Tỷ lệ tăng sinh nội mạch (E) và xơ cầu thận (S) ở

cục bộ khá cao (45,7% và 52,8%) (bảng 2). Tổn thương teo ống thận/ xơ mô kẽ (T) thường ít gặp và mức độ nhẹ. Liềm cầu thận (C) hay gặp, chủ yếu $\leq 25\%$ số lượng cầu thận (51,4%) (bảng 3).

Tỷ lệ xâm nhập BC đa nhân cầu thận khá cao (68,6%). Hầu hết trẻ viêm thận HSP không có hoại tử cầu thận (90%). Tỷ lệ có trụ hồng cầu và viêm mô kẽ cao (77,1%) (bảng 4).

Bảng 2. Phân bố tỷ lệ các tổn thương thận M, E, S (phân loại Oxford cập nhật 2016)

Tổn thương thận	TS gian mạch (M)		TS nội mạch (E)		Xơ cầu thận (S)	
Không	M0	0 (0,0%)	E0	38 (54,3%)	S0	27 (38,6%)
Ổ - Cục bộ	M0	36 (51,4%)	E1	20 (28,6%)	S1	37 (52,8%)
Ổ - Toàn bộ	M0	0 (0,0%)	E1	10 (14,3%)	S1	6 (8,6%)
Lan tỏa - Cục bộ	M1	15 (21,4%)	E1	1 (1,4%)	S1	0 (0,0%)
Lan tỏa - Toàn bộ	M1	19 (27,1%)	E1	1 (1,4%)	S1	0 (0,0%)

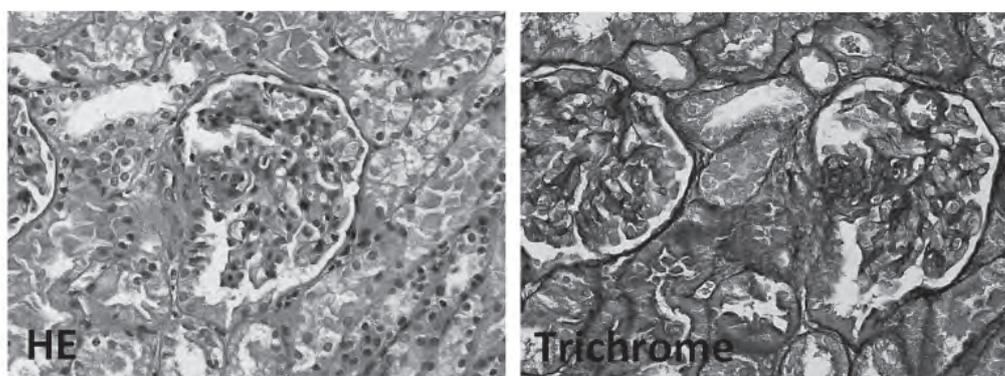
Bảng 3. Phân bố tỷ lệ các tổn thương thận T, C (phân loại Oxford cập nhật 2016)

Tổn thương thận	Teo ống thận/ xơ mô kẽ (T)		Liềm (C)	
Không	T0	47 (67,1%)	C0	23 (32,9%)
$\leq 25\%$	T0	20 (28,6%)	C1	36 (51,4%)
26 - 50%	T1	3 (4,3%)	C2	9 (12,9%)
50 - 75%	T2	0 (0,0%)	C2	2 (2,9%)
$> 75\%$	T2	0 (0,0%)	C2	0 (0,0%)

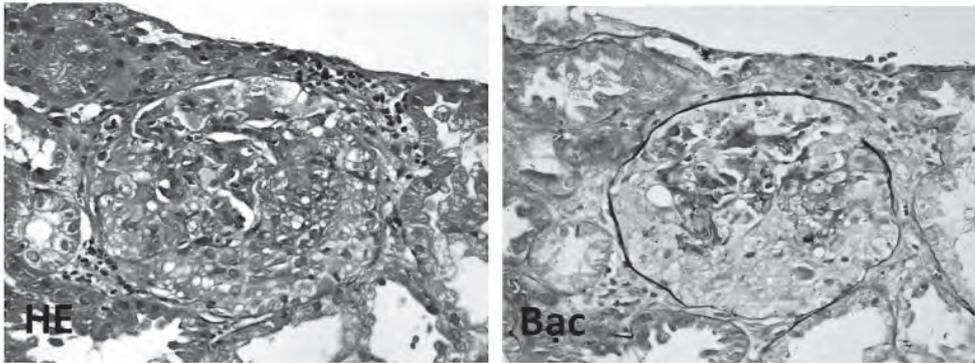
Bảng 4. Phân bố tỷ lệ các tổn thương thận khác

Tổn thương thận	BC đa nhân cầu thận	Hoại tử cầu thận	Trụ hồng cầu	Viêm mô kẽ
Không	22 (31,4%)	63 (90,0%)	16 (22,9%)	16 (22,9%)
Có	48 (68,6%)	7 (10,0%)	54 (77,1%)	54 (77,1%)

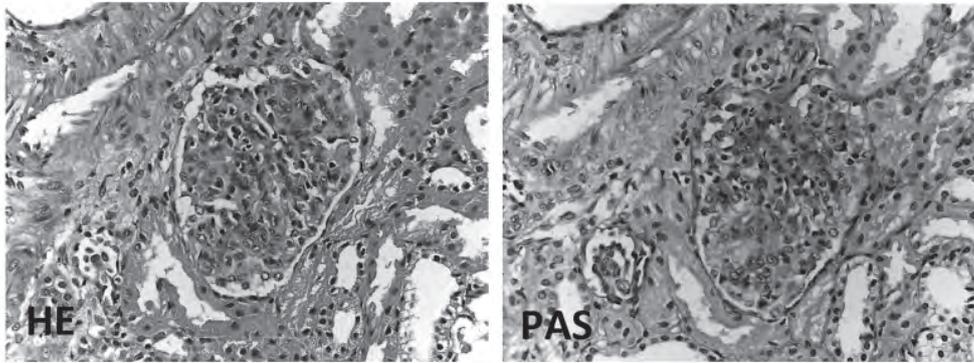
Như vậy, theo phân loại Oxford cập nhật 2016, các chỉ số M0, E0, S1, C1 là tổn thương cầu thận hay gặp hơn cả. Tổn thương ống thận và xơ mô kẽ $\leq 25\%$ (T0) có tỷ lệ rất cao (95,7%).



Hình 1. Hình ảnh xơ dính cục bộ, tăng sinh nội mạch và tăng sinh gian mạch (Mã GPB: 2777/20)



Hình 2. Hình ảnh liềm tế bào chiếm gần toàn bộ cầu thận
(Mã GPB: 18751/16)



Hình 3. Hình ảnh tăng sinh tế bào, xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính trong cầu thận (Mã GPB: 5217/20)

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dịch tễ học

Nhìn chung, nghiên cứu này cũng như nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước khác đều chỉ ra rằng nam giới mắc HSP nhiều hơn nữ giới [9–11]. Trong khi đó tuổi trung bình của bệnh nhân viêm thận HSP được sinh thiết thận trong nghiên cứu của chúng tôi có xu hướng hơi cao hơn các nghiên cứu khác. Lứa tuổi khi được sinh thiết thận cao hơn lứa tuổi khởi phát HSP. Do đó, nhóm 6-10 tuổi gặp nhiều nhất, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán HSP thấp hơn tỷ lệ tại thời điểm sinh thiết thận (52,9% và 55,7%).

Trong thời gian nghiên cứu 5 năm (2016–2020), số bệnh nhân viêm thận HSP được sinh thiết thận

gửi tới khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện Nhi Trung ương có xu hướng tăng rõ rệt. Năm 2020 có tới 36 BN sinh thiết thận với chẩn đoán viêm thận HSP, chiếm 51,5% tổng số bệnh nhân nghiên cứu.

4.2. Đặc điểm mô bệnh học và phân loại

Phân loại Oxford cho bệnh thận IgA được sử dụng đánh giá đặc điểm mô bệnh học của viêm thận HSP do bệnh thận IgA có nhiều điểm tương đồng về lâm sàng, miễn dịch học và đặc điểm mô học.¹² Do đó, chúng tôi đã và đang áp dụng phân loại này theo hệ thống điểm MEST-C để đánh giá các tổn thương trên mẫu sinh thiết thận ở bệnh nhân viêm thận HSP. Nhìn chung, các điểm M0, E0, S1, T0, C1 hay gặp trên mẫu sinh thiết ở các trẻ viêm thận HSP trong nghiên cứu.

Bảng 5. So sánh điểm MEST-C theo phân loại Oxford cập nhật 2016 [8]

Tác giả	PH Điệp (2021) (N=70)	Wang M (2021) (N=877) [13]	Huang X (2019) (N=275) [14]	Kim CH (2014) (N=61) [15]
Tuổi	≤ 15 tuổi	< 18 tuổi	≥ 14 tuổi	≥ 16 tuổi
M1	48,6%	38,5%	14,9%	15,0%
E1	45,7%	35,1%	29,8%	15,0%
S1	61,4%	30,1%	54,2%	34,0%
T1, T2	4,3%	3,0%	2,9%	13,0%
C1	51,4%	46,9%	51,3%	20,0%
C2	15,7%	9,1%	12,7%	33,0%

Đối chiếu với kết quả của một số nghiên cứu khác trên thế giới, chúng tôi cũng thấy các điểm M0, E0, T0 và C1, C2 có tỷ lệ xuất hiện trên các mẫu sinh thiết cao hơn cả (bảng 5). Điều này có thể do đối tượng được đưa vào các nghiên cứu trên có tuổi cao hơn, có nghiên cứu lựa chọn phần lớn là người lớn trong khi nghiên cứu của chúng tôi chỉ thực hiện với trẻ ≤ 15 tuổi, vì thế có thể mức độ tổn thương thận ở trẻ em biểu hiện nặng nề hơn, trẻ có phản ứng mạnh hơn với những lắng đọng vi mạch trong viêm thận HSP.

Khi đánh giá các yếu tố tiên lượng bệnh, nghiên cứu của Huang X. và cộng sự năm 2019 đã ghi nhận: [14], [16] Tổn thương S là yếu tố nguy cơ độc lập, khi hiện diện có thể dự đoán cho kết quả không tốt trong điều trị viêm thận HSP, biểu hiện mạn tính và tổn thương thận giai đoạn muộn. Tổn thương ống thận và mô kẽ (T) cũng được coi là các yếu tố nguy cơ độc lập, tuy nhiên do số lượng bệnh nhân hiếm gặp nên kết quả đánh giá còn hạn chế. Mặc dù tổn thương M đã được xác nhận là một yếu tố dự đoán trong bệnh thận IgA, giá trị của nó trong viêm thận HSP vẫn còn chưa được khẳng định. Bệnh nhân có biểu hiện tăng tế bào nội mạch (E) có lượng bài tiết protein qua nước tiểu lớn hơn trong 24 giờ. Tế bào nội mô cầu thận là thành phần quan trọng của hàng rào lọc của thận và khi tổn thương có thể làm hỏng hàng rào

lọc để protein rò rỉ vào nước tiểu, do đó làm tăng lượng protein bài tiết ra nước tiểu. Đồng thời, tổn thương E được coi là một tổn thương cấp tính liên quan đến viêm, có thể hồi phục bằng các loại thuốc ức chế miễn dịch hoặc liệu pháp steroid, vì vậy ảnh hưởng mạn tính đối với mức lọc cầu thận có thể được giới hạn.

5. KẾT LUẬN

Phân loại Oxford áp dụng cho chẩn đoán mô bệnh học viêm thận HSP giúp đánh giá toàn diện các chỉ số tổn thương cầu thận (M, E, S, C) và ống thận, mô kẽ (T), từ đó định hướng điều trị và tiên lượng bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yang YH, Hung CF, Hsu CR, et al. A nationwide survey on epidemiological characteristics of childhood Henoch-Schonlein purpura in Taiwan. *Rheumatol Oxf Engl.* 2005;44(5):618-622. doi:10.1093/rheumatology/keh544.
2. Gardner-Medwin JMM, Dolezalova P, et al. Incidence of Henoch-Schonlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet Lond Engl.* 2002; 360(9341): 1197-1202. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11279-7.

3. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schonlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):171-178. doi:10.1097/BOR.0b013e32835d8e2a.
4. Brogan P, Bagga A. Leukocytoclastic Vasculitis. In: *Textbook of Pediatric Rheumatology.* Elsevier; 2016:452-461.e4. doi:10.1016/B978-0-323-24145-8.00033-8.
5. Narchi H. Risk of long term renal impairment and duration of follow up recommended for Henoch-Schonlein purpura with normal or minimal urinary findings: a systematic review. *Arch Dis Child.* 2005;90(9):916-920. doi:10.1136/adc.2005.074641.
6. Butani L, Morgenstern BZ. Long-term outcome in children after Henoch-Schonlein purpura nephritis. *Clin Pediatr (Phila).* 2007;46(6):505-511. doi: 10.1177/0009922806298896.
7. Shrestha S, Sumingan N, Tan J, et al. Henoch Schonlein purpura with nephritis in adults: adverse prognostic indicators in a UK population. *QJM Mon J Assoc Physicians.* 2006;99(4):253-265. doi:10.1093/qjmed/hcl034.
8. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, et al. Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017;91(5):1014-1021. doi:10.1016/j.kint.2017.02.003.
9. Lê Thị Thảo. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và tổn thương mô bệnh học ở trẻ mắc bệnh thận Schonlein - Henoch. Published online 2020.
10. Ghrahani R, Ledika MA, Sapartini G, et al. Age of onset as a risk factor of renal involvement in Henoch-Schonlein purpura. *Asia Pac Allergy.* 2014;4(1):42. doi:10.5415/apallergy.2014.4.1.42.
11. Feng D, Huang WY, Hao S, et al. A single-center analysis of Henoch-Schonlein purpura nephritis with nephrotic proteinuria in children. *Pediatr Rheumatol.* 2017;15(1):15. doi:10.1186/s12969-017-0146-4.
12. Davin JC, Ten Berge IJ, Weening JJ. What is the difference between IgA nephropathy and Henoch-Schönlein purpura nephritis? *Kidney Int.* 2001; 59(3): 823-834. doi:10.1046/j. 1523-1755.2001.059003823.x.
13. Wang M, Wang R, He X, et al. Using MEST-C Scores and the International Study of Kidney Disease in Children Classification to Predict Outcomes of Henoch-Schönlein Purpura Nephritis in Children. *Front Pediatr.* 2021;9:658845. doi:10.3389/fped.2021.658845.
14. Huang X, Ma L, Ren P, et al. Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Diagn Pathol.* 2019;14(1):40. doi:10.1186/s13000-019-0818-0.
15. Kim CH, Lim BJ, Bae YS, et al. Using the Oxford classification of IgA nephropathy to predict long-term outcomes of Henoch-Schönlein purpura nephritis in adults. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2014; 27(7): 972-982. doi: 10.1038/modpathol.2013.222.
16. Huang X, Ma L, Ren P, et al. Updated Oxford classification and the international study of kidney disease in children classification: application in predicting outcome of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Diagn Pathol.* 2019; 14(1): 40. doi: 10.1186/s13000-019-0818-0.