**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ THAY ĐỔI DI TRUYỀN TRÊN EXON 2, EXON 3 CỦA GEN *NPHS2* Ở TRẺ MẮC HỘI CHỨNG THẬN HƯ TIÊN PHÁT KHÁNG THUỐC STEROID**

**Phạm Văn Đếm\*, Vũ Thị Thơm\*, Nguyễn Thu Hương\*\*, Vũ Vân Nga\***, **Đinh Đoàn Long\*, Nguyễn Thị Quỳnh Hương\*\*\***

\*Khoa Y Dược, ĐHQGHN, \*\* Khoa Thận-Lọc máu BV Nhi TƯ

\*\*\* Bộ môn Nhi, trường Đại học Y Hà Nội.

**TÓM TẮT**

***Mục tiêu nghiên cứu***: Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và những thay đổi di truyền trên 02 exon 2 và 3 của gen *NPHS2* ở trẻ mắc hội chứng thận hư tiên phát kháng thuốc steroid. ***Đối tượng nghiên cứu:*** 68 trẻ mắc HCTHTP kháng thuốc steroid nhập viện điều trị tại Khoa Thận-Lọc máu, bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 6 năm 2015. ***Phương pháp nghiên cứu***: Mô tả tiến cứu. ***Kết quả***: 42 bệnh nhân (62,7%) kháng thuốc sớm, 37,3% kháng thuốc muộn. Triệu chứng lâm sàng phổ biến nhất khi đến viện là phù 100%, suy thận 19,2 %, đái máu 13,2 %, cao huyết áp 11,8 %. Sinh thiết thận 24 bệnh nhân cho thấy: 70,8% tổn thương thể xơ hóa khu trú từng phần, 25% tổn thương tối thiểu, 4,2% xơ hóa lan tỏa. Kết quả giải trình tự exon 2, exon 3 gen *NPHS2* cho thấy 13/68 (19,2%) bệnh nhân có thay đổi trật tự di truyền trên gen NPHS2, chủ yếu trên exon 2 (12/13 bệnh nhân, phát hiện 1 đột biến lệch khung, đa số những thay đổi trật tự di truyền ở dạng dị hợp tử. Nhóm bênh nhân có thay đổi trật tự di truyền gen NHPS2 có tỷ lệ suy thận mạn cao hơn. ***Kết luận***: Biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân mắc HCTH kháng thuốc steroid nặng nề, tỷ lệ thấy có sự thay đổi trật tự di truyền trên exon 2 gặp tỷ lệ khá cao.

***Từ khóa***: Hội chứng thận hư kháng thuốc steroid, đột biến exon2,3 gen NPHS2.

1. **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hội chứng thận hư tiên phát (HCTHTP) là bệnh cầu thận phổ biến nhất trong các bệnh về thận ở trẻ em. Theo P.Niaudet [1], 20% bệnh nhân HCTHTP bị kháng với thuốc steroid và các thuốc ức chế miễn dịch khác, những bệnh nhân này dễ tiến triển đến suy thận mạn hoặc bệnh thận giai đoạn cuối gây ảnh hưởng rất lớn đến sức khỏe và cuộc sống của trẻ cũng như gia đình bệnh nhi. Gần đây, các nhà nghiên cứu đã tìm thấy 3 protein nằm trong tế bào podocyte của cấu trúc màng lọc cầu thận có liên quan đến đáp ứng các thuốc điều trị, đó là nephrin, CD2AP và podocin. Tuy nhiên, chức năng của CD2AP chưa được chứng minh rõ ràng; nephrin là protein được mã hóa từ *NPHS1* thì được chứng minh đóng vai trò chủ yếu trong HCTH bẩm sinh. Podocin đã được chứng minh có vai trò quan trọng nhất trong điều hòa đáp ứng thuốc ở bệnh nhân mắc HCTHTP thể kháng steroid [2]. Gen mã hóa podocin là *NPHS2*, gen có 8 exon nằm trên trên cánh dài của nhiễm sắc thể số 1 ở người (1q25-q31) [2]. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về những thay đổi di truyền của gen *NPHS2* ở trẻ mắc HCTHTP kháng thuốc steroid được thực hiện, thông qua đó các nhà khoa học đã phát hiện thấy nhiều thay trong trật tự di truyền của gen này bao gồm cả đột biến trên toàn bộ 8 exon trong đó có cả exon 2 và exon 3 của gen. Tại Việt Nam, các nghiên cứu trước đây mới chỉ dừng lại ở việc mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chưa có nghiên cứu nào về những thay đổi di truyền của gen *NPHS2* trên trẻ mắc HCTHTP kháng steroid được thực hiện. Lần đầu tiên đề tài thực hiện nhằm: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phát hiện sự thay đổi di truyền trên exon 2,3 của gen *NHPS2* ở trẻ mắc HCTHTP kháng steriod.

1. **ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.**
2. ***Đối tượng nghiên cứu.***

- Gồm 68 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc HCTHTP kháng thuốc steroid tại khoa Thận – Lọc máu, bệnh viện Nhi Trung ương, nhập viện từ 01/01/2015 đến 30/06/2015.

- Chẩn đoán HCTHTP theo tiêu chuẩn của KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) năm 2012 [3]: Protein niệu ≥ 50mg/kg/24 giờ hoặc Protein niệu/Creatinin niệu ≥ 200mg/mmol, Albumin máu ≤ 25g/lít, Protid máu ≤ 56g/lít.

- Chẩn đoán HCTHTP kháng steroid khi bệnh nhân không đạt được thuyên giảm (Protein niệu ≥ 50mg/kg/24 giờ hoặc Protein niệu/Creatinin niệu ≥ 200mg/mmol, Albumin máu ≤ 25g/lít, Protid máu ≤ 56g/lít) sau khi được điều trị bằng một trong 3 phác đồ sau:

+ Sau 6 tuần điều trị bằng prednisolon liều tấn công 2mg/kg/ngày mỗi ngày liên tục; Hoặc 4 tuần điều trị bằng prednisolon liều tấn công 2mg/kg/ngày mỗi ngày liên tục và 4 tuần điều trị bằng prednisolon liều 2mg/kg/ngày, cách ngày; Hoặc sau 4 tuần điều trị bằng prednisolon liều tấn công 2mg/kg/ngày mỗi ngày liên tục và 3 liều truyền Methylprednisolon bolus 1000 mg/1,73 m2 cơ thể/48 giờ.

- Phác đồ điều trị HCTHTP kháng thuốc: Prednisone liều 1 mg/kg/cách nhật, kết hợp thuốc ức chế miễn dịch khác:

+ Cyclosporin là thuốc được ưu tiên nhất, liều 5 mg/kg/ngày. Luôn giữ nồng độ thuốc từ 70-140ng/dl, phác đồ này có 2 thuốc.

+ Sau 3 tháng không thuyên giảm, chuyển thuốc ức chế miễn dịch khác cellcept.

+ Nếu 3 tháng điều trị bằng cellcept vẫn không thuyên giảm thì dùng phối hợp cellcept và cyclosporin, phác đồ này có 3 thuốc.

- Kháng thuốc sớm: Kháng steroid ngay trong liệu trình điều trị đầu tiên.

- Kháng thuốc muộn: Có đáp ứng steroid trong đợt đầu tiên hoặc nhiều đợt sau đó, nhưng kháng thuốc steroid trong các đợt tái phát.

- HCTHTP ở trẻ nhỏ khi tuổi khởi phát bệnh > 3 tháng nhưng < 12 tháng. HCTHTP ở trẻ lớn khi tuổi khởi phát > 10 tuổi.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu hoặc bỏ điều trị.

**2. Phương pháp nghiên cứu**

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả. Theo dõi tiến triển của bệnh cũng như đáp ứng với thuốc ít nhất trong 06 tháng khi điều trị bằng các thuốc ức chế miễn dịch cho bệnh nhân kháng thuốc steroid. Mỗi bệnh nhân được làm một bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất.

2.2. Cỡ mẫu: Lấy mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Sinh thiết thận được thực hiện khi có sự đồng ý của người đại diện của trẻ có ký giấy cam kết chấp nhận sinh thiết. Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức lần 1 tại Hội đồng chấm Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Hà Nội và lần 2 tại Hội đồng đạo đức viện Nghiên cứu Sức Trẻ em, Bệnh viện Nhi Trung ương.

2.4. Các chỉ số, biến số nghiên cứu lâm sàng, cận lâm sàng.

* *Các đặc điểm chung***:** Tuổi, giới, tiền sử, gia đình, bản thân, bệnh kèm theo.
* *Các triệu chứng lâm sàng:*

+ Phù khi vào viện (nặng: phù to toàn thân, tăng cân > 20% trọng lượng kèm tràn dịch đa màng; Vừa: tăng 10% - 20% tọng lượng, không có tràn dịch đa màng; Phù nhẹ: tăng cân < 10% trọng lượng cơ thể. phù kín đáo ở mặt hoặc chận khám mới thấy); Đo huyết áp và dựa vào bảng trị số huyết áp theo tuổi, chẩn đoán tăng huyết áp thực sự khi trị số huyết áp đo 2 lần liên tiếp cao > 99 bách phân vị so tuổi + 5 mmHg; Đánh giá đái máu: đại thể nhìn mắt thường thấy nước tiểu xẫm màu, đỏ, vi thể soi cặn Adis trên vật kính 400 trên 10 hồng cầu /vi trường, 2 lần liên tiếp [3].

+ Theo dõi tiến triển của bệnh và đáp ứng với thuốc sau khi điều trị các thuốc ức chế miễn dịch ít nhất trong 6 tháng.

*\* Đánh giá với đáp ứng điều trị steroid và các thuốc ức chế miễn dịch:*

- Đánh giá chức năng thận dựa vào mức lọc cầu thận tính (MLCT) theo công thức Swcharzt cải tiến:

 h(cm)\*k

Mức lọc cầu thận =

 Cre máu(µmol/l)

-Các xét nghiệm sinh hóa, nước tiểu, sinh thiết thận, thực hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Xét nghiệm phân tích gen *NHPS2* trên mẫu máu ngoại vi và được thực hiện tại Khoa Y Dược, ĐHQGHN.

-Theo KDIGO [3], dựa vào lâm sàng và protein niệu 24 giờ hoặc chỉ số protein niệu/creatinin niệu, protein máu, albumin máu lúc nhập viện và sau 6 tháng để đánh giá kết quả điều trị: Thuyên giảm hoàn toàn: hết phù, Protein niệu âm tính hoặc Protein niệu/Creatinin niệu < 200mg/mmol hoặc <1+ qua tổng phân tích 3 ngày liên tiếp; Albumin máu ≥ 25g/lít; Protid máu ≥ 56g/lít.

+ Thuyên giảm một phần: protein niệu/creatin niệu >200 mg/mmol và giảm được 50% protein niệu so với ban đầu.

+ Không thuyên giảm: Protein niệu/Creatinin niệu ≥ 200mg/mmol; Albumin máu < 25g/lít; Protid máu < 56g/lít.

-Suy thận mạn: MLCT < 90ml/phút kéo dài trên 3 tháng; Bệnh thận mạn giai đoạn cuối: Suy thận mạn nặng phải lọc máu ngoài thận (MLCT <15ml/phút).

-Giải trình tự các đoạn được khuếch đại trên gen *NPHS2* bằng phương pháp giải trình tự trực tiếp từ sản phẩm PCR trên máy giải trình tự tự động ABI 3100 Bio System (Mỹ). Phân tích kết quả giải trình tự và so sánh với trình tự gen *NPHS2* đã được công bố trên Ensemble bằng phần mềm BioEdit để tìm đột biến.

2.5. Xử lý số liệu bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0, và phần mềm sinh học phân tủ BioEdit.

**III. KẾT QUẢ**

1. ***Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.***

-Tuổi phát bệnh trung bình là 4,8 ± 3,3 năm, thấp nhất là 4 tháng, lớn nhất 14 tuổi.

- Trẻ trai gặp nhiều hơn với tỷ lệ 44/68 (64,7%), tỷ lệ trẻ trai/trẻ gái: 1.84/1. Tiền sử gia đình có 03 bệnh nhân trong gia đình có anh em ruột cùng mắc hội chứng thận hư, còn lại, 63 bệnh nhân không có tiền sử gia đình người mắc HCTH. Tỷ lệ kháng thuốc sớm 63,7%, kháng muộn là 37,3%.

- Theo dõi tiến triển của bệnh sau 6 tháng chúng tôi thấy tỷ lệ suy thận mạn là 29,4 % (20/68).

***Biểu đồ 1: Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi.***

***Nhận xét:*** 1/3 trẻ mắc HCTHTP thuộc nhóm có nguy cơ cao trên 10 và dưới 1 tuổi.

***Bảng 1: Triệu chứng lâm sàng của HCTHTP kháng thuốc khi nhập viện.***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  **Bệnh nhân****Triệu chứn**g | **Số bệnh nhân****(n=68)** | **Tỷ lệ %** | **Tổng**  |
| **Phù** | Nặng | 44 | 64,7 | **100%** |
| Vừa | 23 | 33,8 |
| Nhẹ | 1 | 71,5 |
| ***Triệu chứng kết hợp*** | Suy thận mạn | 6 | 8,8 | **29,5%** |
| Đái máu | 6 | 8,8 |
| Tăng huyết áp | 1 | 1,5 |
| Suy thận + Cao huyết áp | 4 | 5,9 |
| Đái máu + suy thận + cao huyết áp | 3 | 4,5 |
| **Tái phát** | 46 | 67,6 | **100%** |
| **Khởi phát** | 22 | 32,4 |

***Nhận xét***: 100% bệnh nhân có phù khi đến khám, phù nặng chiếm 64,7%. Gần 1/3 bệnh nhân có các triệu chứng không đơn thuần, số bệnh nhân tái phát là chủ yếu (67,6%).

*Kết quả sinh thiết thận*

***Biểu đồ 2:*** . ***Kết quả sinh thiết thận***

***Nhận xét***: Bệnh nhân có tổn thương thể xơ hóa cục bộ từng phần chiếm tỷ lệ khá cao (70,8%), thể tổn thương tối thiểu chỉ gặp 25%.

***2. Kết quả phân tích gen:***

Bước đầu giải trình tự exon 2 và exon 3 của gen *NPHS2* trên bệnh nhân thông qua các sản phẩm PCR của gen cho thấy, trong số 68 bệnh nhân, tỷ lệ thấy có sự thay đổi trật tự di truyền của gen *NPHS2* là 13 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 19,2%, trong đó exon 2 là chủ yếu 12/13 bệnh nhân. Kiểu thay đổi di truyền chủ yếu là dị hợp thay thế 1 nucleotide này bằng 1 nucleotid khác, có 1 đột biến nặng (đột biến lệch khung) trên exon 2.

 ***Bảng 2: Mối tương quan giữa thay đổi di truyền trên gen và tiến triển bệnh***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  **Suy thận** **Đột biến gen** | ***Có suy thận*** | ***Không suy thận*** | **Tổng** |
| ***Có đột biến gen*** | 8 | 5 | **13** |
| ***Không có đột biến*** | 12 | 43 | **55** |
| **Tổng** | **20** | **48** | **68 *(χ2 = 0,008*)** |

***Nhận xét:*** Nhóm bệnh nhân có biến đổi trật tự di truyền gen *NPHS2* có tỷ lệ tiến triển thành suy thận cao hơn nhóm không có đột biến gen, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với χ2 = 0,008.

***Bảng 3: Mối tương quan giữa thay đổi di truyền trên gen và thể mô bệnh học.***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  **Thể mô bệnh học** **Đột biến gen** | ***Thể FSGS*** | ***Thể MCD*** | **Tổng** |
| ***Có đột biến gen*** | 4 | 2 | **6** |
| ***Không có đột biến*** | 13 | 4 | **17** |
| **Tổng** | **17** | **6** | **23 *(χ2 = 0,48*)** |

FSGS: Focal and segmental glomerulosclerosis: Xơ hóa cầu thận khu trú từng vùng (ổ).

MCD: Minimal change disease: tổn thương tối thiểu.

***Nhận xét:*** Không có sự khác biệt về tổn thương mô bệnh học giữa hai nhóm bệnh nhân có thay đổi trật tự di truyền gen *NPHS2* với χ2 = 0,48.

**IV.BÀN LUẬN**

1. ***Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng và cận lâm sàng***

Tuổi phát bệnh trung bình là 4,8 ± 3,3 năm, lớn nhất 14 tuổi bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 4 tháng. Phân bố nhóm tuổi trên biểu đồ 2 cho thấy gần 1/3 bệnh nhân thuộc nhóm có nguy cơ cao là trên 10 tuổi và dưới 1 tuổi. So với nghiên cứu của Roy trên 32 bệnh nhân mắc HCTH TP kháng thuốc steroid tại Banglades tuổi trung bình gặp cao hơn 9,2 [4], nghiên cứu này chúng tôi cũng gặp 1 bệnh nhân phát bệnh rất sớm khi được 4 tháng tuổi. Các nghiên của trên thế giới đều chỉ ra rằng bệnh nhân phát bệnh dưới 12 tháng hoặc trên 10 tuổi thì có nguy cơ kháng thuốc cao và cũng hay gặp thay đổi di truyền của các gen.

 Giới: đa số gặp trẻ trai, tỷ lệ trẻ trai/gái là 1,84/1, tỷ lệ này cũng gần với kết quả nghiên cứu của Roy 1,4/1 [6] thấp hơn Trần Hữu Minh Quân 2/1 [5].

 Triệu chứng lâm sàng trong bảng 1 cho thấy triệu chứng gặp nhất của bệnh nhân HCTHTP kháng thuốc vẫn là phù (100%) đặc biệt phù nặng gặp 64.7%, ngoài ra còn gặp các triệu chứng không đơn thuần khác như đái máu 13,2% (9/68), suy thận 19,2% (13/68), cao huyết áp gặp 11,8% (8/68). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của Trần Hữu Minh Quân như phù chỉ gặp 68,7%, không gặp đái máu [5], Đoàn Thị Thắm phù gặp 100%, cao huyết áp 15% [6]. Triệu chứng cao huyết áp của chúng tôi thấp hơn của tác giả Roy 40,63% [4], Đoàn Thị Thắm 15% [6]. Có thể do bệnh viện Nhi Trung ương là tuyến cao nhất nhận bệnh nhân kháng thuốc chuyển từ tuyến dưới chuyển lên nên trước đó bệnh nhân đã được dùng thuốc ức chế men chuyển (thuốc điều trị huyết áp có tác dụng làm giảm protein niệu) nên chúng tôi không ghi nhận được trị số huyết áp ngay từ đầu. Khi theo dõi bệnh nhân sau 6 tháng chúng tôi thấy tỷ lệ suy thận mạn gặp khá cao 29,4 % (20/68), tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu khác như của Roy 12,5%, Đoàn Thị Thắm 1,7%, Trần Hữu Minh Quân không gặp bệnh nhân suy thận. Như vậy các triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc rất thay đổi đặc biệt triệu phù, cao huyết áp và suy thận.

Chúng tôi chỉ tiến hành sinh thiết được 24 bệnh nhân kháng thuốc, kết quả trên biểu đồ 2 cho thấy 70,84% (17/24) gặp thể xơ hóa cục bộ từng phần (focal and segmental glomerulosclerois: FSGS), 25% (6/24) bệnh nhân gặp thể tổn thương tối thiểu (minimal change disease: MCD), 4,16% (1/24) gặp thể xơ hóa lan tỏa. Kết quả này cũng rất khác so với nghiên cứu của nghiên cứu của Trần Hữu Minh Quân FSGS 24,8%, MCD 64,2%, 7,4% là thể khác [5], nghiên cứu của tác giả Roy FSGS 12,5%, MCD 18,75% [4]. Nhưng kết quả này của chúng tôi lại khá tương đồng với tác giả Alberto nghiên cứu tại Brazil FSGS 64%, MCD 30% [6]. Theo P.Niaudet [1], trên mô bệnh học bệnh nhân mắc HCTHTP thể nhạy cảm steroid thì 90% tổn thương thể MCD, 7% -10% thể FSGS còn lại các thể khác, nhưng bệnh nhân kháng thuốc steroid thì tỷ lệ này đảo ngược với trên 70% gặp FSGS và dưới 10% gặp MCD. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có nhiều khác biệt so với y văn đã mô tả. Hơn nữa trong nghiên cứu của tác giả Quân là kết quả sinh thiết lần đầu nên có thể đó chưa phải là thể tổn thương cuối cùng do chúng tôi sinh thiết lần 2 cho một số bệnh nhân thấy có 3 bệnh nhân kết quả sinh thiết lần 1 có tổn thương dạng MCD nhưng lần 2 chuyển dạng thành FSGS. Hiện tượng này đã được thông báo trên nhiều nghiên cứu trên thế giới đặc biệt trong nghiên cứu của Alberto cũng đã gặp 5/6 bệnh nhân có chuyển dạng tổn thương trên giải phẫu bệnh từ MCD sang FSGS sau 2 lần sinh thiết. Có nhiều giả thuyết được đưa ra trong trường hợp này nhưng đa số đều ủng hộ giả thuyết là ở những bệnh nhân kháng thuốc thì tổn thương thận sẽ tiến triển nặng dần theo thời gian, điều đó lý giải 50% bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc steroid sẽ triến triển thành bệnh thận giai đoạn cuối sau 10 năm.

Kết quả bước đầu giải trình tự exon 2 và exon 3 của gen NPHS2 cho thấy có 13 bệnh nhân (19,2%) có thay đổi trật tự di truyền nhưng tập chung chủ yếu trên exon 2 (12/13 trường hợp), có 1 đột biến nặng (đột biến lệch khung) hầu hết ở thể dị hợp. Những thay đổi trật tự di truyền của gen NPHS2 rất khác nhau trên từng quần thể. N.Boute người Pháp năm 2000 [2] là người đầu tiên thông báo phát hiện ra đột biến gen NPHS2 trên 10/14 bệnh nhân có yếu tố gia đình mắc HCTHTP kháng thuốc steroid trong đó có 1 đột biến lệch khung và 1 đột biến sai nghĩa. Nghiên cứu ở Ấn Độ [8] phát hiện thấy 18% bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc có đột biến gen này, nghiên cứu ở Iran [9] tỷ lệ này khoảng 30%, ở Chile 21% [10], Thổ Nhĩ Kỳ 24,5% [11], Indonesia 22% [12]. Vị trí đột biến trên các gen cũng rất khác nhau, trong nghiên cứu này chúng tôi mới đọc trình tự trên exon 2 và 3 nên chưa đối chiếu và so sánh một cách đầy đủ với các nghiên cứu khác. Nhưng kết quả ban đầu cho thấy tỷ lệ thấy những thay đổi trong trật tự di truyền của gen NPHS2 đặc biệt trên exon 2 khá cao.

 Đối chiếu với lâm sàng, cận lâm sàng và thay đổi di truyền cho thấy nhóm bệnh nhân có thay đổi di truyền của gen cho tỷ lệ tiến triển thành suy thận mạn cao hơn nhóm không có đột biến gen (40% và 10%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p < 0,05). Kết quả này cũng giống nghiên cứu của Berdeli A . Không thấy có sự khác biệt về thể tổn thương trên mô bệnh học giữa hai nhóm có thay đổi về gen và không có thay đổi về gen.

**V. KẾT LUẬN**

Qua nghiên cứu 68 bệnh nhân mắc HCTHTP kháng thuốc steroid được theo dõi dọc trong 6 tháng chúng tôi nhận thấy:

1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của bệnh nhân kháng thuốc steroid nặng nề: phù mức độ nặng 74,07%, suy thận mạn 24,07%, đái máu 18,54%, cao huyết áp 8,14%, mô bệnh học 70,84% thể xơ hóa cục bộ từng phần.
2. Kết quả giải trình tự exon 2 và exon 3 của gen NPHS2 cho thấy 19,2% tìm thấy có thay đổi trật tự di truyền trên 2 exon này nhưng chủ yếu trên exon 2. Nhóm có thay đổi di truyền cho tỷ lệ tiến triển thành suy thận mạn cao hơn (p = 0,008).

**SUMMARY**

 **Clinical and preclinical characteristics and polymorphisms in exon 2, exon 3 of NPHS2 gene in children with steroid resistant primary nephrotic syndrome in National Hospital of Pediatric.**

Phạm Văn Đếm\*, Nguyễn Thu Hương\*\*, Thái Thiên Nam\*\*, Đinh Đoàn Long\*, Vũ Thị Thơm\*, Vũ Vân Nga\*, Nguyễn Thị Quỳnh Hương**\*\*\***.

\*School of Medicine and Pharmacy, Hanoi National University; \*\* Department of Nephrology-Dialysis, National Hospital of Pediatrics; \*\*\* Department of Pediatrics, Hanoi Medical University.

***Aims***: Describe the clinical, preclinical features and sequencing exon 2, exon of NPHS2 gene to detect polymorphisms of NPHS2 gene. ***Methods***: Description prospective study enrolled 68 children with steroid resistant primary nephrotic syndrome, hospitalized in the Department of Nephrology-Dialysis, Hospital of Paediatrics from January 2015 to June 2015. ***Results***: Steroid resistant results expressed 63,7% patients with early resistance and 37,3% patients with late resistance. The most common clinical symptoms were 100% edema, renal failure 19,2%, 13,2% hematuria, 11,8% hypertension. Renal biopsy showed that 70.8% focal and segmental glomerulosclerois (FSGS), minimal change disease (MCD) 25%, and diffuse fibrosis of 4.2%. In Vietnam, this is the first study to mutational analysis exon 2, exon3 of *NPHS2* gene in children with steroid resistant primary nephrotic syndrome was carried out. Two exons of *NPHS2* were analyzed using PCR and DNA sequencing, the polymorphisms detection rate was 19,2 % for all patients. We detected one heterozygous frame-shifting mutation. The rate of chronic kidney disease (CKD) in among patients with polymorphisms (40%) was significantly higher than in those without polymorphisms (10%). ***Conclusion***: steroid resistant nephrotic syndrome in children had expressed very severe clinical symptoms. , The polymorphisms detection rate in exon 2 of *NPHS2* gene was high.

***Key words***: steroid resistant nephrotic syndrome, *NPHS2* exon 2,3 mutations.

**Lời cảm ơn**

*Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn đề tài khoa học công nghệ cấp ĐHQGHN năm 2016, mã số QG.16.23 đã hỗ trợ một phần kinh phí để thực hiện nghiên cứu này.*

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

[1] Patrick Niaudet et al, Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children.www.uptodate.com, (2014), 1.

[2] Nicolas Boute et al, NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid resistant nephritic syndrome, *Nature genetics*, 134, (2000), 349.

[3] Robecca M. Lombel, Elisabeth M. Hodson, Debbie S. Gipson, Treatment of steroid-resistant nephrotic syndrome in children: new guidelaines from KDIGO, *Pediatr Nephrol*, 2304 (8), (2012), 1.

[4] Roy RR et al, Steroid resistant nephrotic syndrome in children: Clinical presentation, renal histology, complications, treatment and outcome a Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh*, IOSR Journal Of Pharmacy*, 4 (11), (2014), 1.

[5] Trần Hữu Minh Quân, Huỳnh Thoại Loan, Nguyễn Ðức Quang và cộng sự, Đặc điểm hội chứng thận hư kháng steroid tại bệnh viện Nhi Đồng I, *Hội nghị Nhi Khoa năm 2014 tại bệnh viện Nhi đồng I"*, (2014), 2.

[6] Đoàn Thị Thắm, *Nhận xét kết quả điều trị hội chứng thận hư tiên phát kháng corticosteroid tại khoa Thận - tiết niệu bệnh viện Nhi trung ương*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại Học Y Hà Nội, (2011).

[7] Alberto Zagury et al, Steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome in children: long-term follow-up and risk factors for end-stage renal disease *J. Bras. Nefrol*, 35 (3), (2013), 191.

[8] [Dhandapani MC](http://europepmc.org/search;jsessionid=eqvgShCietFuwnQoHadU.9?page=1&query=AUTH:%22Dhandapani+MC%22) , [Venkatesan V](http://europepmc.org/search;jsessionid=eqvgShCietFuwnQoHadU.9?page=1&query=AUTH:%22Venkatesan+V%22) , [Rengaswamy NB](http://europepmc.org/search;jsessionid=eqvgShCietFuwnQoHadU.9?page=1&query=AUTH:%22Rengaswamy+NB%22) et al, Report of novel genetic variation in NPHS2 gene associated with idiopathic nephrotic syndrome in South Indian children, *Clinical and experimental Nephrology*, (2016), 1.

[9] Babak Behnam, Farzaneh Vali, Nakysa Hooman, Genetic Study of Nephrotic Syndrome in Iranian Children- Systematic Review, *Journal of Pediatric Nephrology*, 4 (2), (2016), 51.

[10] [Azocar M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Azocar%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26455708), [Vega Á](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Vega%20%C3%81%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26455708), [Farfán M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Farf%C3%A1n%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26455708), [Cano F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Cano%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26455708), NPHS2 Mutation analysis study in children with steroid-resistant nephrotic syndrome, *Rev Chil Pediatr*, 87 (1), (2016), 31.

[11] Afig Berdeli, Sevgi Mi, Onder Yavascan, et al, NPHS2 (podicin) mutations in Turkish children with idiopathic nephrotic syndrome*, Pediatr Nephrol*, (2016), 2022.

[12] Bedi Rachmadi, Ani Melani, Monnens, NPHS2 gene mutation and polymorphisms in Indonesian children with steroid – resistant nephrotic syndrome, *Open Journal of Pediatrics*, 5, (2015) 27.