

Case Report

CR1 Gene Mutation in Pediatric C3 Glomerulopathy:
A Case Report

Nguyen Ngoc Huy^{1,2*}, Nguyen Thi Ngoc², Nguyen Thi Kien², Truong Manh Tu²,
Luong Thi Phuong^{1,2}, Nguyen Thu Huong²

¹ Hanoi Medical University, 1 Ton That Tung, Dong Da, Hanoi, Vietnam

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

Received 10 February 2022

Revised 25 February 2022; Accepted 16 March 2022

Abstract

C3 glomerulopathy (C3 glomerulopathy) is a rare complement-mediated glomerulopathy disease, difficult to treat, has a high risk of end-stage kidney disease and a high relapse rate after transplantation. The mechanism of the disease is due to dysregulation of the alternative pathway of complement, which may be caused by mutations in components that regulate this pathway. We report a case of a 13-year-old female child presenting to the hospital with end-stage renal failure. Clinical manifestations of edema, hypertension and laboratory findings showed a severe decrease in glomerular filtration rate (GFR), continuous decrease in C3, normal C4, and on renal biopsy showed C3 deposition with Ig and C1q (immunofluorescence) should initially be diagnosed and treated in the direction of systemic lupus erythematosus. However, because there was no match between clinical and laboratory tests, the patient was further tested for genes and found to have CR1 gene mutations. Combining clinical, serological, pathology and genetic testing, we diagnosed end-stage chronic renal failure on the background of C3 glomerular disease. Children treated with corticosteroids at a dose of 1mg/kg/day along with renal replacement therapy, after 6 weeks of treatment, the patient improved in both clinical and laboratory parameters but C3 was still low.

Keywords: C3 glomerulonephritis, dense deposit disease, gene CR1

* Corresponding author.

E-mail address: ngochuy.0125@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.403>

Đột biến gene CR1 ở trẻ mắc bệnh cầu thận C3: Báo cáo ca bệnh

Nguyễn Ngọc Huy^{1,2*}, Nguyễn Thị Ngọc², Nguyễn Thị Kiên², Trương Mạnh Tú²,
Lương Thị Phượng^{1,2}, Nguyễn Thu Hương²

¹Trường Đại học Y Hà Nội, Số 1 Tôn Thất Tùng, Đống Đa, Hà Nội, Việt Nam

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

Nhận ngày 10 tháng 2 năm 2022

Chỉnh sửa ngày 25 tháng 2 năm 2022; Chấp nhận đăng ngày 16 tháng 3 năm 2022

Tóm tắt

Bệnh cầu thận C3 (C3 glomerulopathy) là một bệnh cầu thận qua trung gian bổ thể hiếm gặp, điều trị còn gặp nhiều khó khăn, nguy cơ dẫn đến suy thận mạn giai đoạn cuối và tỉ lệ tái phát sau ghép còn cao. Cơ chế của bệnh là do rối loạn điều hòa con đường thay thế của bổ thể mà nguyên nhân có thể do đột biến các thành phần điều hòa con đường này. Chúng tôi báo cáo 1 trường hợp trẻ nữ, 13 tuổi, đến viện vì biểu hiện của suy thận mạn giai đoạn cuối. Lâm sàng biểu hiện phù, tăng huyết áp và xét nghiệm thấy mức lọc cầu thận (GFR) giảm nặng, C3 giảm liên tục, C4 bình thường và trên sinh thiết thận có biểu hiện lắng đọng C3 kèm theo Ig và C1q (kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang) nên ban đầu trẻ được chẩn đoán và điều trị theo hướng Lupus ban đỏ hệ thống. Tuy nhiên, vì không có sự tương xứng giữa lâm sàng và xét nghiệm, bệnh nhân được làm thêm xét nghiệm gene và phát hiện có đột biến gene CR1. Kết hợp lâm sàng, huyết thanh học cùng với giải phẫu bệnh và xét nghiệm di truyền, chúng tôi chẩn đoán suy thận mạn giai đoạn cuối trên nền bệnh cầu thận C3. Trẻ được điều trị corticosteroid liều 1mg/kg/ngày cùng với điều trị thay thế thận, sau 6 tuần điều trị, bệnh nhân có cải thiện về cả lâm sàng và xét nghiệm nhưng C3 bổ thể vẫn thấp.

Từ khóa: Bệnh cầu thận C3, gene CR1, trẻ em

I. Đặt vấn đề

Bệnh cầu thận C3 (C3GP: C3 glomerulopathy) là bệnh lý cầu thận qua trung gian miễn dịch hiếm gặp, bệnh có thể khởi phát ở lứa tuổi trẻ em hoặc người trưởng thành với tỷ lệ 1-2 ca trên 1 triệu người [1]. Bệnh cầu thận C3 bao gồm 2 thể bệnh là bệnh lắng

đọng dày đặc (dense deposit disease - DDD) và viêm cầu thận C3 (C3 glomerulonephritis - C3GN).

Sinh bệnh học chính của bệnh cầu thận C3 liên quan đến hoạt hóa bổ thể theo con đường thay thế. Những bất thường của con đường này, do di truyền hoặc mắc phải đều có thể đóng góp vào cơ chế bệnh sinh của DDD và C3GN. Thụ thể bổ thể 1 (Complement receptor 1- CR1) có vai trò điều hòa hoạt động của C3 và C5 convertase, ngoài ra

* Tác giả liên hệ

E-mail address: ngochuy.0125@gmail.com

<https://doi.org/10.47973/jprp.v6i2.403>

CR1 còn có vai trò là cofactor của yếu tố I (Complement factor I - CFI) trong việc giáng hóa C3b và C4b [2]. Đột biến gene CR1 đã được báo cáo ở một số trường hợp mắc DDD, tuy nhiên cơ chế phân tử trong những trường hợp này vẫn chưa được lý giải đầy đủ [3].

Chẩn đoán C3GP dựa chủ yếu vào sinh thiết thận. Tiêu chuẩn chẩn đoán trên kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang (immunofluorescence - IF) là nhuộm ưu thế với C3 trong đó duy nhất C3 dương tính hoặc với các chất khác (IgA, IgG, IgM) nhưng C3 mạnh hơn ít nhất 2+ [4].

Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhi đến viện với tình trạng suy thận giai đoạn cuối, được chẩn đoán ban đầu là theo dõi viêm thận Lupus. Kết hợp giữa lâm sàng, giải phẫu bệnh và các xét nghiệm cùng với phân tích gene có phát hiện đột biến gene CR1. Bệnh nhân được chẩn đoán suy thận mạn giai đoạn cuối trên nền bệnh cầu thận C3 và điều trị thay thế thận bằng phương pháp lọc máu trong khi chờ ghép thận.

II. Giới thiệu ca bệnh

Bệnh nhân nữ, 13 tuổi, biểu hiện khởi đầu phù mức độ nhẹ, tăng huyết áp (150/100mmHg), thiếu niệu, không có đái máu đại thể. Trẻ không sốt, không đau khớp, không có xuất huyết dưới da, tiền sử không có dấu hiệu của nhiễm khuẩn hô hấp hay nhiễm khuẩn da trước đó. Kết quả một số xét nghiệm ban đầu của bệnh nhân: Ure 41 mmol/l, creatinin 1560 umol/l, kali 6.1 mmol/l, PTH 414 ng/l, ALP 91IU/l, phospho 2.26 mmol/l, Calci toàn phần giảm nhẹ (2.21mmol/l), protid - albumin máu và transaminase (AST - ALT) trong giới hạn bình thường, Bệnh nhân được làm một số xét nghiệm để chẩn đoán phân biệt với viêm cầu thận cấp: kháng thể kháng liên cầu ASLO (Antistreptolysin O) cho kết

quả âm tính, các xét nghiệm miễn dịch C3 giảm (0.34g/l), C4 bình thường (0.13g/l). Xét nghiệm nước tiểu có biểu hiện tổn thương cầu thận: hồng cầu niệu 3+, tỷ số protein niệu/creatinin niệu (protein - creatinine ratio - PCR) là 217mg/mmol. Bệnh nhân có tình trạng thiếu máu mức độ nhẹ, thiếu máu đẳng sắc hồng cầu bình thường: Hb 84g/l, MCV 87fl, MCH 29.4. Siêu âm thận tiết niệu có hình ảnh thận nhỏ 2 bên, nhu mô tăng âm, mất phân biệt tủy vỏ. Khai thác lại tiền sử, trẻ đã được chẩn đoán thiếu máu chưa rõ nguyên nhân và xét nghiệm có creatinine máu tăng (124umol/l) một năm trước đợt bệnh này.

Bệnh nhân được thực hiện thêm các xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân suy thận. Kháng thể kháng nhân (Antinuclear antibodies - ANA) bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang âm tính, kháng thể kháng DNA chuỗi kép (anti - dsDNA: double-stranded DNA antibodies) dương tính (36.5 IU), chụp bàng quang ngược dòng không có bất thường. Mặc dù bệnh nhân có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh thận mạn giai đoạn cuối, tuy nhiên trên cận lâm sàng cho thấy C3 giảm liên tục và bệnh nhân có thêm 2 tiêu chuẩn về tổn thương thận và kháng thể dsDNA dương tính khiến chẩn đoán Lupus chưa được loại trừ. Chính vì thế, chúng tôi quyết định sinh thiết thận cho bệnh nhân. Bệnh nhân được tiến hành sinh thiết thận để đánh giá mô bệnh học của thận bằng phương pháp nhuộm hematoxylin - eosin (HE) và miễn dịch huỳnh quang cho kết quả là tổn thương xơ nổi trội, nhuộm C3c dương tính 2+ trong khi IgA âm tính, IgG và IgM dương tính 1+, C1q dương tính 3+. Chẩn đoán giải phẫu bệnh được đưa ra là Lupus class VI.

Dựa vào những thông tin lâm sàng và cận lâm sàng, chúng tôi chẩn đoán trẻ mắc bệnh thận mạn giai đoạn cuối trên nền viêm

thận Lupus class VI. Bệnh nhân được điều trị thay thế thận bằng phương pháp lọc máu chu kì 3 lần/tuần, bổ sung erythropoietin, calci, vitamin D. Vì chẩn đoán là Lupus class VI nên bệnh nhân được điều trị bằng Prednisolon liều 1mg/kg/ngày. Trong quá trình điều trị xét nghiệm điện giải của bệnh nhân trở về bình thường, tình trạng thiếu máu cải thiện, tuy nhiên các xét nghiệm miễn dịch vẫn cho thấy mức C3 giảm liên tục (0.34g/l) và C4 ở giới hạn bình thường. Ở trường hợp này, dsDNA dương tính yếu và C4 luôn trong giới hạn bình thường và các biểu hiện lâm sàng của Lupus rất nghèo nàn. Cùng với kế hoạch ghép thận, bệnh nhân được làm xét nghiệm gene (whole exome sequencing - WES) để tìm những đột biến gene có thể là nguyên nhân của một bệnh lý tiềm ẩn hay có thể ảnh hưởng đến chức năng thận sau ghép, kết quả cho thấy bệnh nhân có đột biến gene CR1 dạng dị hợp tử ở vị trí chr1 207552816, đây là dạng đột biến intron và có thể liên quan đến bệnh cảnh DDD, một dạng bệnh cầu thận C3.

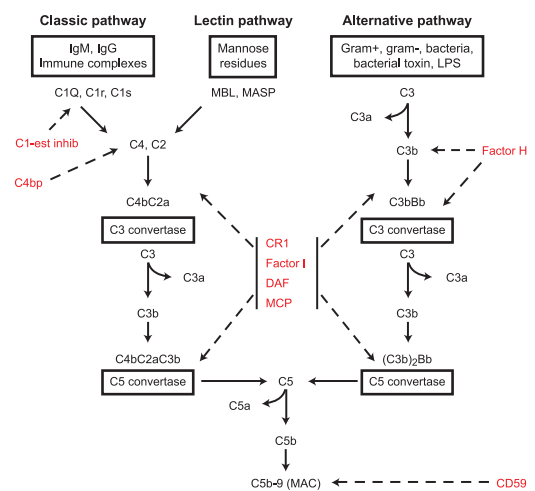
III. Bàn luận

Bệnh viêm cầu thận tăng sinh màng (Membranoproliferative or mesangiocapillary glomerulonephritis - MPGN) được phân loại một cách cổ điển dựa trên kính hiển vi quang học và kính hiển vi điện tử thành 3 type, trong đó type 2 đặc trưng bởi sự lắng đọng của C3 ở gian mạch và màng đáy với mật độ điện tử cao mà ngày nay được phân loại là DDD. Tháng 8 năm 2012, hội nghị đồng thuận về Bệnh cầu thận C3 (C3GP) được tổ chức tại Cambridge, Vương quốc Anh đã đưa ra khái niệm và phân loại C3GP là bệnh cầu thận qua trung gian bổ thể để phân biệt với bệnh cầu thận tăng sinh màng qua trung gian kháng thể (MPGN caused by immune complexes: IC-MPGN) [1]. Bệnh cầu thận C3 bao gồm 2

phân nhóm chính: DDD đặc trưng bởi sự lắng đọng vật liệu điện tử dày đặc ở gian mạch và màng đáy cầu thận trong khi C3GN dựa trên sự hiện diện của lớp vật liệu điện tử ít dày đặc hơn ở dưới nội mô, gian mạch và dưới biểu mô. Tiên lượng bệnh nói chung là xấu, có tới 50% bệnh nhân có biểu hiện suy thận giai đoạn cuối sau 10 năm [1].

Hệ thống bổ thể là thành phần đầu tiên trong hệ thống miễn dịch bẩm sinh, khi xuất hiện những yếu tố nhiễm trùng khác nhau, hệ thống này tạo ra sự phân giải các tác nhân thông qua việc tạo ra phức hợp tấn công màng (membrane attack complex - MAC). Hệ thống bổ thể được kích hoạt qua 3 con đường khác nhau được trình bày trong hình 1 [5]. Khiếm khuyết cơ bản trong cơ chế bệnh sinh của DDD và C3GN là kích hoạt quá mức con đường thay thế (Alternative pathway - AP), điều này dẫn đến sự lắng đọng các thành phần bổ thể trong cầu thận và có thể liên quan đến hóa ứng động bạch cầu và tác dụng phân giải màng tế bào của MAC [5].

Complement activation pathways



Hình 1. Các con đường bổ thể

Thông thường hoạt động của con đường bổ thể được điều chỉnh chặt chẽ và liên quan trực tiếp đến hoạt động của C3 convertases.

Yếu tố bổ thể H điều chỉnh hoạt động của con đường thay thế bằng cách trực tiếp thúc đẩy sự phân hủy của C3 convertase và C5 convertases. Yếu tố H cũng kết hợp với chất điều hòa là yếu tố I để nhanh chóng bất hoạt C3b tự do. Con đường thay thế cũng được điều chỉnh chặt chẽ trên bề mặt tế bào bởi protein cofactor màng (membrane cofactor protein-MCP), thụ thể bổ thể 1 (complement receptor 1-CR1) và yếu tố tăng tốc phân rã bổ thể (decay accelerating factor-DAF). CR1 liên kết và hỗ trợ yếu tố I trong quá trình dị hóa C3b. Do đó, khi một trong các thành phần trên xảy ra sự thay đổi, do đột biến hay bị tác động bởi các yếu tố mắc phải khác, sẽ có thể kích hoạt quá mức con đường thay thế, tăng lắng đọng các thành phần bổ thể trong con đường này tại thận và gây ra các biểu hiện lâm sàng.

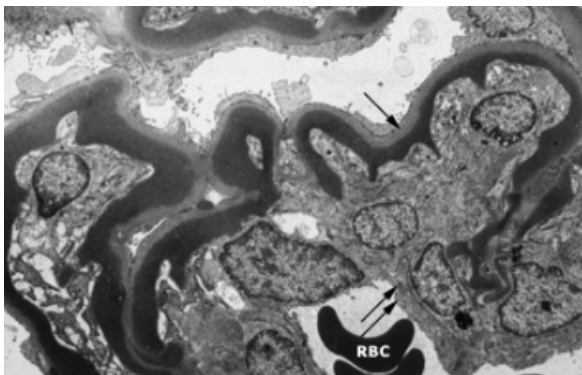
Mối liên quan của di truyền trong DDD hay C3GP đã được báo cáo trong rất nhiều nghiên cứu. Trong đó điển hình là đột biến liên quan đến yếu tố bổ thể H (Complement factor H - CFH). Các nghiên cứu bổ sung đã tìm được những gene khác nhau ở DDD, bao gồm C3aR1, C5aR1, CR1 và ADAM19. Đột biến gene CR1 được cho là gây ra rối loạn điều hòa C3 convertase và C5 convertase đồng thời gây giảm hoạt động giáng hóa C3b của CFI, tuy nhiên cơ chế phân tử để gây ra tác động của các đột biến này vẫn đang được tiếp tục nghiên cứu [6].

C3GP có biểu hiện lâm sàng thay đổi, từ đái máu không triệu chứng đến hội chứng thận hư và tổn thương thận cấp tính nên có thể nhầm lẫn với nhiều bệnh khác. Điển hình ở ca bệnh này, chẩn đoán đầu tiên cần được loại trừ là viêm cầu thận cấp khi trên lâm sàng bệnh nhân có biểu hiện phù và tăng huyết áp cùng với hồng cầu niệu vi thể. Tuy nhiên chẩn đoán này được loại trừ khi khai

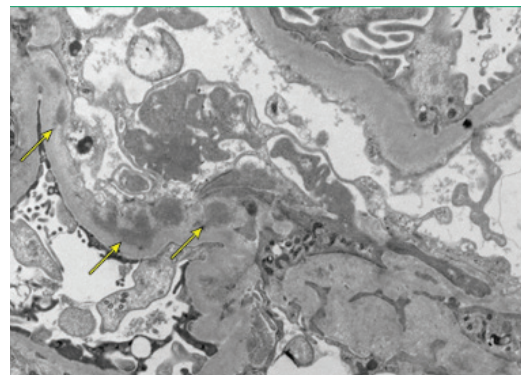
thác kỹ yếu tố về tiền sử và các cận lâm sàng hỗ trợ. Cách tiếp cận chẩn đoán C3GP là phối hợp thông tin từ sinh thiết thận cùng với đánh giá lâm sàng, huyết thanh và di truyền. Kính hiển vi quang học (Light microscopy - LM) không đủ độ đặc hiệu để chẩn đoán C3GP, việc chẩn đoán C3GP cần phải dựa vào phương pháp nhuộm miễn dịch huỳnh quang (immunofluorescence - IF) và kính hiển vi điện tử (Electron microscopy - EM). Ở ca bệnh này, kết quả nhuộm miễn dịch huỳnh quang cho thấy có C3 dương tính tuy nhiên C3 không phải duy nhất và các chất lắng đọng khác như C1q dương tính 3+ ưu thế hơn C3. Điều này không phù hợp với tiêu chuẩn chẩn đoán C3GP là nhuộm ưu thế với C3 trong đó duy nhất C3 dương tính hoặc với các chất khác (IgA, IgG, IgM) nhưng C3 mạnh hơn và ít nhất 2+ [4]. Kết quả giải phẫu bệnh trả về định hướng bác sĩ đến bệnh cảnh Lupus và gây ra khó khăn trong chẩn đoán cho các bác sĩ lâm sàng. Lâm sàng và xét nghiệm không điển hình của tổn thương trong Lupus, đặc biệt là dsDNA dương tính yếu và C3 giảm. Nguyên nhân của khó khăn trong chẩn đoán là do tổn thương thận kéo dài, suy thận mạn giai đoạn cuối nên xơ hóa trong cầu thận chiếm ưu thế và có thể che lấp mất những hình ảnh tổn thương điển hình. Khai thác lại tiền sử, một năm trước đợt bệnh này, bệnh nhân đã đi khám vì thiếu máu và có xét nghiệm creatinine tăng (124 μ mol/l). Tuy nhiên bệnh nhân đi khám ở cơ sở khám chữa bệnh đa khoa mà bệnh nhân chủ yếu là người trưởng thành, ngưỡng creatinin vẫn chưa được điều chỉnh tương ứng so với tuổi cùng với việc bệnh nhân chưa được theo dõi sát sao dẫn đến việc quá trình bệnh diễn biến kéo dài, cho đến khi xuất hiện những triệu chứng của suy thận (phù, tăng huyết áp).

Hình ảnh trên kính hiển vi điện tử của DDD đặc trưng bởi sự tập trung dày đặc các vật liệu điện tử chủ yếu ở màng đáy cầu thận và một số vị trí khác như gian mạch, màng đáy ống thận, bao Bowman và các thành mạch máu nhỏ (hình 2). Thay vào đó, hình ảnh trên kính hiển vi điện tử của C3GN lại là sự lắng đọng dưới nội mô, gian mạch và dưới biểu mô với cường độ thấp hơn (hình 3) [5]. Tuy nhiên không phải tất cả các trường hợp chúng

ta đều có thể phân biệt được rõ ràng là DDD hay C3GN vì sự chồng chéo của những siêu cấu trúc, với những trường hợp này, việc chẩn đoán phải dựa trên sự chiếm ưu thế của những cấu trúc đó. Bệnh nhân này đến với chúng tôi trong tình trạng suy thận mạn giai đoạn cuối nên việc chẩn đoán còn gặp nhiều khó khăn, bên cạnh đó việc chưa tiếp cận được với kính hiển vi điện tử cũng gây ra khó khăn trong việc phân loại thể bệnh là DDD hay C3GN.



Hình 2. Biểu hiện trên kính hiển vi điện tử trong DDD



Hình 3. Biểu hiện trên kính hiển vi điện tử của C3GN

Hiện nay, chưa có sự đồng thuận về phác đồ điều trị tốt nhất cho bệnh nhân C3GP, chưa có những thử nghiệm lâm sàng lớn cùng với việc dựa vào những báo cáo ca bệnh, loạt ca bệnh, những nghiên cứu hồi cứu khiến cho sức thuyết phục về hiệu quả của các phương pháp điều trị còn chưa cao. Các thuốc điều trị cơ bản là ức chế các yếu tố hoạt hóa con đường bổ thể bằng Corticosteroids (CS), thuốc ức chế tăng sinh (MMF, cyclosporin A), kháng thể đơn dòng Rituximab, ức chế bổ thể (Eculizumab). Một số tác giả khuyến cáo điều trị Corticosteroid kết hợp MMF được coi là điều trị chuẩn hiện nay trước khi có những bằng chứng rõ ràng về lợi ích của những phương pháp điều trị khác [5]. Với chẩn đoán theo dõi Lupus ban đỏ hệ thống có tổn thương thận và kết quả sinh thiết thận

gợi ý nhiều đến tổn thương do Lupus class VI, bệnh nhân chưa được điều trị theo hướng C3GP, chúng tôi tiến hành điều trị thay thế thận cho bệnh nhân bằng phương pháp lọc máu chu kỳ, bổ sung sắt, erythropoietin, calci, vitamin D và có kế hoạch tiến hành ghép thận. Trong trường hợp này, xét nghiệm gene không được làm ngay từ đầu và thời gian chờ kéo dài dẫn đến việc chẩn đoán chậm, hơn nữa bệnh nhân đến viện đã là giai đoạn cuối nên điều trị muộn. Sau 6 tuần điều trị, lâm sàng và xét nghiệm đã cải thiện với điều trị thay thế thận nhưng mức C3 huyết thanh vẫn còn thấp.

IV. Kết luận

Bệnh cầu thận C3 là một bệnh hiếm gặp ở trẻ em, chẩn đoán dựa vào sinh thiết thận phổi

hợp với lâm sàng huyết thanh học và phân tích di truyền. Điều trị bệnh cầu thận C3 còn gặp nhiều khó khăn và tiên lượng xa xấu. Tỷ lệ tái phát sau ghép khá cao, xét nghiệm gene nên được thực hiện để có thể hỗ trợ chẩn đoán và tiên lượng lâu dài cho bệnh nhân. Các bác sĩ nhi khoa cần nghĩ đến và chẩn đoán với những trường hợp có biểu hiện tổn thương thận với hồng cầu niệu, protein niệu và giảm C3 bổ thể khi đã loại trừ những nguyên nhân thường gặp khác.

Tài liệu tham khảo

- [1] F. P. Schena, P. Esposito và M. Rossini (2020). A narrative review on C3 glomerulopathy: A rare renal disease. *International journal of molecular sciences*, 21(2), 525.
- [2] Y. Zhang, C. M. Nester, D. G. Holanda và cộng sự (2013). Soluble CR1 therapy improves complement regulation in C3 glomerulopathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 24(11), 1820-1829.
- [3] R. J. Smith, C. L. Harris và M. C. Pickering (2011). Dense deposit disease. *Molecular immunology*, 48(14), 1604-1610.
- [4] J. Hou, G. S. Markowitz, A. S. Bomback và cộng sự (2014). Toward a working definition of C3 glomerulopathy by immunofluorescence. *Kidney international*, 85(2), 450-456.
- [5] T. Kopel, D. J. Salant và F. C. Fervenza (2015). C3 glomerulopathies: Dense deposit disease and C3 glomerulonephritis. Editors: Glassock RJ, Fervenza FC. UpToDate,
- [6] M. A. Abrera-Abeleda, C. Nishimura, K. Frees và cộng sự (2011). Allelic variants of complement genes associated with dense deposit disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 22(8), 1551-1559.