Research Paper

Nephrocalcinosis in Children: Causes and Impacts on Renal Function and Growth

Nguyen Thi Ngoc^{*}, Nguyen Thu Huong

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

Received 17 July 2019

Revised 10 August 2020; Accepted 21 August 2020

Abstract

Purpose: To evaluate effect of Nephrocalcinosis on growth index, kidney function and its aetiology of children at Vietnam National Children's Hospital.

Methods: A case series prospective study, 34 patients from 1/07/2013 to 30/06/2019.

Results: 58,8% cases were male. Common symptoms were failure to develop height and weight for 64,7% and 73,5%, respectively. Ultrasound examinations reveal a higher degree, stage 2b and 3 were the most frequent according to Hoyer's grading. Mean GFR was $101,2 \pm 27,5$ ml/min/1,73 m² in presentation. There were 35,3% patients with hypercalciuria and 38,2% cases had sterile pyuria. During a median follow – up of 30 months in 24 patients, growth index improved more than -2SD in 40%, mean GFR $105,2 \pm 22$ ml/min/1,73 m² in follow - up. The most common leading cause to NC was renal tubular acidosis in 50% followed by primary hypercalciuria and the cause of NC remained unknown (14,7%). Other causes included vitamin D excess, Bartter's syndrome, nephrocalcinosis - hypercalciuria - hypomagiemia, hypophosphomia ricket.

Conclusions: Nephrocalcinosis is a rare disease, and clinical signs are atypical. Growth retardation was the most common clinical manifestation and the most popular cause of this condition in our study is renal tubular acidosis. There was significant increase in height and weight from the first to last observation. GFR remained stable within a long - term.

Keywords: Nephrocalcinosis, tubulopathy, ultrasound.

^{*} Corresponding author.

E-mail address: nguyennngoc20483@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/jprp.v4i4.216>

Vôi hóa thận ở trẻ em: nguyên nhân, ảnh hưởng chức năng thận và sự phát triển thể chất

Nguyễn Thị Ngọc*, Nguyễn Thu Hương

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

Nhận ngày 17 tháng 7 năm 2019

Chỉnh sửa ngày 10 tháng 8 năm 2020; Chấp nhận đăng ngày 21 tháng 8 năm 2020

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự phát triển thể chất, chức năng thận và nguyên nhân gây vôi hóa thận của trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả tiến cứu hàng loạt ca bệnh, 34 bệnh nhân từ 1/07/2013 đến 30/06/2019.

Kết quả: Tỷ lệ trẻ nam 58,8%. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là chậm tăng trưởng chiều cao và cân nặng (64,7% và 73,5%). Mức độ vôi hóa trên siêu âm chủ yếu là 2b và 3 theo phân loại của Hoyer. GFR trung bình $101,2 \pm 27,5$ ml/phút/1,73 m² tại thời điểm chẩn đoán. Tăng canxi niệu chiếm tỷ lệ 35,3% và 38,2% bệnh nhân có bạch cầu niệu vô khuẩn. Thời gian theo dõi trung bình 30 tháng, trong 24 bệnh nhân theo dõi, 40% bệnh nhân có chiều cao và cân nặng cải thiện trên -2SD, GFR trung bình $105,2 \pm 22$ ml/phút/1,73 m² tại thời điểm theo dõi. Nguyên nhân vôi hóa thận chủ yếu là nhiễm toan ống thận (50%), đứng thứ hai là tăng canxi niệu nguyên phát và không rõ nguyên nhân (14,8%), một số nguyên nhân khác là ngộ độc vitamin D, hội chứng Bartter, vôi hóa thận - tăng canxi niệu - hạ magie máu, còi xương hạ phospho máu.

Kết luận: Vôi hóa thận là bệnh hiếm, triệu chứng lâm sàng ở trẻ em không điển hình, biểu hiện chính chậm phát triển về thể chất. Nguyên nhân hay gặp là toan ống thận. Sự cải thiện rõ về chiều cao và cân nặng sau thời gian theo dõi, mức lọc cầu thận duy trì ổn định.

Từ khóa: Vôi hóa thận, bệnh lý ống thận, siêu âm.

1. Đặt vấn đề

Vôi hóa thận là sự lắng đọng các tinh thể canxi trong nhu mô thận và ống thận [1,2]. Vôi hóa thận có nhiều nguyên nhân gây ra, có thể là bệnh lý ống thận, hay do rối loạn chuyển hóa hoặc do nguyên nhân thứ phát. Triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu nhưng biến chứng có thể gây tổn

thương thận cấp, tổn thương thận mạn hoặc các vấn đề tăng trưởng của cơ thể. Ngày nay, siêu âm là kỹ thuật thường quy, sử dụng rộng rãi, làm cho tỷ lệ vôi hóa thận được chẩn đoán ngày càng nhiều. Mặc dù là bệnh hiếm gặp và dễ bị bỏ sót ở trẻ em nhưng nếu được chẩn đoán và điều trị kịp thời sẽ tránh được các biến chứng trên. Ở Việt Nam còn rất ít nghiên cứu về vấn đề này. Để góp phần đánh giá ảnh hưởng lâu dài của vôi hóa thận, chúng tôi tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của vôi hóa thận trên phát

* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: nguyennngoc20483@gmail.com

<https://doi.org/10.25073/jprp.v4i4.216>

triển thể chất và chức năng thận của trẻ bị vôi hóa thận ở Bệnh viện Nhi Trung ương.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu loạt ca bệnh, 34 bệnh nhân được chẩn đoán vôi hóa thận trong thời gian từ 01/07/2013 đến 30/06/2019 tại Khoa thận - Lọc máu Bệnh viện Nhi Trung ương.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Tất cả các bệnh nhân siêu âm có hình ảnh vôi hóa thận, người giám hộ đồng ý tham gia nghiên cứu, được thu thập thông tin theo mẫu bệnh án được thiết kế riêng cho nghiên cứu.

Tiêu chẩn đoán nguyên nhân của vôi hóa thận:

- Nhiễm toan ống thận xa: nhiễm toan chuyển hóa, khoảng chống anion máu bình thường, tăng Clo máu, khoảng chống anion niệu dương, Ph niệu > 5,5.

- Hội chứng Bartter: kiềm chuyển hóa, hạ kali máu và Clo máu, huyết áp bình thường, và mất kali, Clo niệu.

- Ngộ độc vitamin D: tăng canxi máu, tăng canxi niệu, PTH giảm, nồng độ vitamin D tăng.

- Vôi hóa thận - tăng canxi niệu - hạ magie máu: vôi hóa thận, tăng canxi niệu và hạ magie máu.

- Tăng canxi niệu nguyên phát: tăng canxi niệu và loại trừ các nguyên nhân khác.

- Còi xương hạ phospho máu: còi xương, giảm phospho và ALP tăng.

Mức lọc cầu thận theo công thức Schwartz [3] và giá trị thay đổi tùy theo lứa tuổi. Cân nặng và chiều cao được so sánh với bảng chuẩn Z - scores theo tuổi và giới của WHO 2007. Đánh giá tình trạng dinh dưỡng dựa trên phương pháp đánh giá, phân loại của viện dinh dưỡng quốc gia năm 2014.

3. Kết quả

Đặc điểm dịch tễ lâm sàng: Trong 34 bệnh nhân vôi hóa thận đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, có 58,8% bệnh nhân nam. Tuổi trung vị của đối tượng nghiên cứu là 6,5 tháng, nhóm bệnh nhân dưới 1 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (55,9%).

Đặc điểm lâm sàng phổ biến nhất là chậm tăng trưởng chiều cao (64,7%) và cân nặng (73,5%), tiếp đó là đa niệu, giảm trương lực cơ, mất nước, suy hô hấp, và chỉ có 1 trường hợp tăng huyết áp.

Đặc điểm cận lâm sàng: Mức lọc cầu thận (GFR) trung bình của đối tượng nghiên cứu là $101,2 \pm 27,5$ ml/phút/1,73m²; có khoảng 11,8% bệnh nhân có mức lọc cầu thận giảm và 2,9% bệnh nhân mức lọc cầu thận giai đoạn cuối. Có 38,2% bệnh nhân có bạch cầu niệu dương tính, 35,3% bệnh nhân có tỷ lệ canxi niệu tăng. Tỷ lệ bệnh nhân bạch cầu niệu dương tính cao hơn ở nhóm tăng canxi niệu. Chỉ có 8,8% bệnh nhân có protein niệu. Tất cả đối tượng nghiên cứu đều có vôi hóa từ độ 2b; bệnh nhân vôi hóa mức độ 2b chiếm đa số (88,2%).

Nguyên nhân vôi hóa thận nhiều nhất là nhiễm toan ống thận chiếm 50% bệnh nhân, tiếp đó tăng canxi niệu nguyên phát (14,7%), ngộ độc vitamin D, vôi hóa thận - tăng canxi niệu - hạ magie máu, hội chứng Bartter, còi xương hạ phospho máu, và có 14,7% bệnh nhân không rõ nguyên nhân (Bảng 1, Bảng 2).

Trong quá trình theo dõi bệnh nhân, có 24 bệnh nhân đủ điều kiện theo dõi, cân nặng < -2SD là 62,5% và 41,7%, < -3SD là 20,8% và 8,3% tại thời điểm ban đầu và cuối thời điểm theo dõi tương ứng. Chiều cao < -2SD là 62,5 % và 41,7%, < -3SD là 20,8% và 8,3% tại thời điểm ban đầu và cuối thời điểm theo dõi tương ứng. Mức lọc cầu thận của 24 bệnh nhân theo dõi là $95,0 \pm 28,5$ ml/phút/1,73m² tại thời điểm chẩn đoán đầu và $105,2 \pm 22$ ml/phút/1,73m² tại cuối thời điểm theo dõi.

Bảng 1. Nguyên nhân gây vôi hóa thận của các đối tượng nghiên cứu

Nguyên nhân	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nhiễm toan ống thận	17	50,0
Tăng canxi niệu nguyên phát	5	14,7
Ngộ độc Vitamin D	3	8,9
Vôi hóa thận - tăng canxi niệu - hạ magie máu	2	5,9
Hội chứng Bartter	1	2,9
Còi xương hạ phospho máu	1	2,9
Không rõ nguyên nhân	5	14,7
Tổng	34	100

Bảng 2. Theo dõi bệnh nhân về chức năng thận và chiều cao, cân nặng

Bệnh nhân		Tổng BN	Theo dõi	
		Ban đầu N=34	Ban đầu N= 24	Sau 30 tháng N = 24
Cân nặng	-2 SD $\leq$ CN $\leq$ 2 SD	26,5 % (9)	16,7% (4)	50,0% (12)
	-3 SD $\leq$ CN < -2SD	47 % (16)	62,5% (15)	41,7% (10)
	CN < -3SD	26,5 % (9)	20,8 % (5)	8,3% (2)
Chiều cao	-2 SD $\leq$ CC $\leq$ 2SD	35,5 % (12)	16,7 % (4)	50,0% (12)
	-3SD $\leq$ CC < -2 SD	38,5 % (13)	62,5% (15)	41,7% (10)
	CC < - 3 SD	26,5 % (9)	20,8% (5)	8,3% (2)
Mức lọc cầu thận (ml/phút/1,73)		101, 2 $\pm$ 27,5	95,0 $\pm$ 28,5	105,2 $\pm$ 22

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ gặp trẻ nam cao hơn trẻ nữ, với tỷ lệ nam/nữ là 1,4/1. Kết quả nghiên cứu này tương tự với tác giả Al - Bderat J.T [4] với tỷ lệ nam/nữ là 1,25/1, nhưng tác giả Giorgina Barbara Picocoli [5] lại cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn. Như vậy, từ những kết quả của các nghiên cứu này, có thể giải thích, tỷ lệ gặp bệnh nhân nam và nữ là do ngẫu nhiên và không có sự khác biệt về giới tính của bệnh. Chủ yếu nhóm

bệnh dưới 1 tuổi, trẻ nhỏ nhất 20 ngày tuổi, trẻ lớn nhất 13 tuổi. Kết quả này tương tự với một nghiên cứu của Al - Bderat J.T và cộng sự khi nghiên cứu 63 trẻ trong 15 năm (từ 2000 tới 2015) thì thấy tuổi trung bình có triệu chứng là 42 tháng, chủ yếu tuổi xuất hiện bệnh là trước 1 tuổi. Trong nghiên cứu của Ammenti A và cộng sự, thấy tuổi trung bình là 15 tháng. Điều đó cho thấy rằng, vôi hóa thận có thể là những bệnh lý ống thận di truyền, hoặc những sai sót bẩm

sinh của chuyển hóa, vì vậy nó ảnh hưởng ngay từ những ngày đầu cuộc sống của trẻ.

Triệu chứng lâm sàng thường gặp của vôi hóa thận là chậm tăng trưởng chiều cao và cân nặng, dấu hiệu tiếp theo là đa niệu, chiếm 26,5%, giảm trương lực cơ chiếm 23,5%, do hậu quả của giảm kali máu, dấu hiệu mất nước chiếm 20,6%, mất nước chủ yếu do bệnh nhân nôn và tiểu nhiều nhưng không được bù dịch thích hợp ở nhà. Trong nghiên cứu của Al - Bderate J.T và cộng sự ở 63 bệnh nhân, thì có 68% bệnh nhân chậm tăng trưởng, một nghiên cứu khác của Ammenti A [6] ở 41 bệnh nhân, thấy có 41% trẻ chậm phát triển thể chất ở giai đoạn trước 1 tuổi. Chậm phát triển thể chất do nhiều yếu tố như giảm kali mạn, acid chuyển hóa, còi xương và bệnh thận mạn.

Mức lọc cầu thận trung bình $101,2 \pm 27,5$ ml/phút/1,73m²; phần lớn là trong giới hạn bình thường theo lứa tuổi, GFR trên 90 ml/phút/1,73m² chiếm 64,7%, GFR trong khoảng 60-89, chiếm tỷ lệ 20,6%. GFR 30-59 ml/phút/1,73m², có 4 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 11,8% và GFR dưới 15 ml/phút/1,73m², có 1 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 2,9%. Nghiên cứu khác của Dogan và cộng sự, khi nghiên cứu 27 bệnh nhân cũng thấy GFR trung bình là 114,9 ml/phút/1,73m². Trong nghiên cứu của Mantan M và cộng sự ở 40 bệnh nhân vôi hóa thận tại Ấn Độ, có 83% bệnh nhân có GFR trên 90 ml/phút/1,73m².

Nguyên nhân gây vôi hóa thận chiếm tỷ lệ lớn nhất là nhiễm toan ống thận (50%), tiếp theo tăng canxi niệu nguyên phát (14,7%), nhóm bệnh lý ống thận khác như vôi hóa thận- tăng canxi niệu - hạ magie máu, còi xương hạ phospho máu và hội chứng Bartter, có 8,9% bệnh nhân do ngộ độc vitamin D, có 14,7% không rõ nguyên nhân. Tương tự với nghiên cứu của Pournasiri Z, khi nghiên cứu hồi cứu 30 bệnh nhân, tác giả cũng thấy tỷ lệ bệnh

nhân nhiễm toan ống thận chiếm tỷ lệ cao nhất (34%), kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu của các tác giả khác ở Thổ Nhĩ Kỳ, Ý, Ấn Độ. Nhưng trong nghiên cứu của Ronnefarth G thấy tỷ lệ bệnh nhân tăng canxi niệu nguyên phát chiếm tỷ lệ cao nhất. Trong nghiên cứu của tác giả Ammenti thấy nguyên nhân do bệnh lý ống thận di truyền chiếm tỷ lệ cao nhất. Như vậy, giữa các quốc gia khác nhau thì thấy nguyên nhân chiếm chủ yếu gây ra vôi hóa thận cũng khác nhau, điều này có thể giải thích do nguồn gốc chủng tộc, do mang gen đột biến khác nhau gây ra.

Chúng tôi theo dõi được 24 bệnh nhân (24/34), thời gian trung bình là 30 tháng (12 tháng tới 50 tháng), trong đó có 13 trẻ nam và 11 trẻ nữ. Những bệnh nhân khác đã chuyển tới vùng khác hoặc bỏ theo dõi và chúng tôi không liên lạc lại được và có 1 bệnh nhân hội chứng Bartter bị tử vong do nhiễm trùng. Mức lọc cầu thận của những bệnh nhân này vẫn được giữ mức ổn định, chỉ có một bệnh nhân có GFR giảm. Kết quả này cũng tương tự như của tác giả Lidvana khi theo dõi 13 bệnh nhân bị vôi hóa thận trong thời gian 99 tháng, nhưng với tác giả Ammenti khi theo dõi 28/41 bệnh nhân trong thời gian 48 tháng thì thấy mức lọc cầu thận cải thiện rõ rệt, từ 35% tại thời điểm ban đầu, xuống còn 17% tại thời điểm theo dõi, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân ngộ độc vitamin D. Sự duy trì mức lọc cầu thận ổn định của nhóm bệnh nhân trong theo dõi nghiên cứu của chúng tôi có thể do bệnh nhân được chẩn đoán sớm, tuân thủ điều trị, mặt khác thời gian theo dõi có thể chưa đủ dài. Về mặt phát triển thể chất của trẻ, chiều cao và cân nặng của bệnh nhân được cải thiện trong suốt quá trình theo dõi, cân nặng và chiều cao dưới -2SD từ 62,5% xuống còn 41,7 %, dưới -3 SD từ 20,8 % xuống còn 8,3 %. Nhóm bệnh nhân bị ảnh hưởng cân nặng và chiều cao chủ yếu nhóm

nhễm toan ống thận và ngộ độc vitamin D. Những bệnh nhân nhiễm toan ống thận này sau khi được cung cấp đủ kali và bù kiềm, tình trạng toan hóa máu cải thiện, bệnh nhân tăng cân và chiều cao tốt hơn. Ở nhóm bệnh nhân ngộ độc vitamin D, sau khi trẻ ngừng vitamin D, trẻ ăn tốt hơn, hết nôn, không mất nước, trẻ cải thiện được triệu chứng lâm sàng, phát triển thể chất tăng kịp lại. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của tác giả Ammenti từ 58% chiều cao < 2SD xuống còn 22% tại cuối thời điểm theo dõi, và một nghiên cứu ở Thổ Nhĩ Kỳ chiều cao dưới -2SD là 50% xuống còn 25% tại cuối thời kỳ theo dõi.

5. Kết luận

Vôi hóa thận là bệnh hiếm, nguyên nhân gây bệnh thường gặp nhất trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là bệnh lý ống thận, triệu chứng thường gặp là chậm tăng trưởng. Mức lọc cầu thận được duy trì ổn định sau 30 tháng theo dõi. Có sự cải thiện đáng kể về phát triển thể chất khi bệnh nhân được chẩn đoán đúng và điều trị theo nguyên nhân.

Tài liệu tham khảo

- [1] Alon US, Scagliotti D, Garola RE. Nephrocalcinosis and nephrolithiasis in infants with congestive heart failure treated with furosemide. *The Journal of pediatrics*, 1994;125(1):149-151. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(94\)70143-1](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(94)70143-1)
- [2] Davison AM, Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford University Press; 2005.
- [3] Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatric clinics of North America* 1987;34(3):571-590. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)36251-4](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36251-4)
- [4] Al-Bderat, JT, Mardinie R, Salaita GM et al. Nephrocalcinosis among children at king hussein medical center: Causes and outcome. *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation* 2017;28(5):1064-1068.
- [5] Piccoli GB, Pascale AD, Randone O et al. Revisiting nephrocalcinosis: A single-centre perspective. A northern Italian experience. *Nephrology* 2016;21(2):97-107. <https://doi.org/10.1111/nep.12535>
- [6] Ammenti A, Pelizzoni A, Cecconi et al. Nephrocalcinosis in children: a retrospective multi-centre study. *Acta Paediatr* 2009. 98(10):1628-1631. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2009.01401.x>