

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ GHEP THẬN Ở BỆNH NHÂN SUY THẬN MẠN CÓ KHÁNG THỂ KHÁNG HLA DƯƠNG TÍNH CAO

Nguyễn Đình Vũ¹, Phạm Như Hiệp¹,
Phạm Trung Hiếu¹, Đặng Ngọc Tuấn Anh¹, Trần Duy Phúc¹

TÓM TẮT

Đại cương: Ghép thận ở bệnh nhân suy thận mạn có kháng thể kháng HLA dương tính cao là những trường hợp khó, rất dễ xảy ra biến chứng thải ghép cấp. Do vậy đòi hỏi cần phải có phác đồ điều trị ức chế miễn dịch mạnh ở trước, trong và sau khi ghép.

Mục tiêu: 1. Đánh giá kết quả bệnh nhân ghép thận ở bệnh nhân có kháng thể kháng HLA cao. 2. Đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị dẫn nhập.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Gồm 3 bệnh nhân có kháng thể kháng HLA cao, 62%, 89% và 97%, tương hợp HLA 2/6, 3/6, 3/6, cùng nhóm máu, trong đó một bệnh nhân đã ghép thận lần thứ nhất, 2 bệnh nhân còn lại có tiền sử truyền máu nhiều lần. Cả 3 bệnh nhân đã được ghép thận tại Bệnh viện Trung ương Huế từ năm 2015-2017. Phương pháp nghiên cứu: hồi cứu.

Kết quả: Cả 3 bệnh nhân đều được ghép thận thành công, có một bệnh nhân thải ghép cấp sau ghép phải điều trị chống thải ghép cấp và lọc máu 12 lần; một bệnh nhân biến chứng thiếu máu phải điều trị bằng EPO. Cả 3 bệnh nhân ra viện với chứng năng thận bình thường, lâm sàng ổn định.

Kết luận: Kháng thể kháng-HLA dương tính cao, có thể ghép thận được với tỷ lệ thành công nhất định. Tuy nhiên, cần thiết phải có phác đồ điều trị thuốc ức chế miễn dịch mạnh, đặc biệt sử dụng ATG trong điều trị dẫn nhập.

Từ khóa: ghép thận, kháng thể kháng HLA, thuốc ức chế miễn dịch

ABSTRACT

PRELIMINARY EVALUATION OF KIDNEY TRANSPLANTATION IN PATIENTS WITH HIGH LEVEL OF ANTI HLA ANTIBODIES

Nguyen Dinh Vu¹, Pham Nhu Hiep¹,
Pham Trung Hieu¹, Dang Ngoc Tuan Anh¹, Tran Duy Phuc¹

Background: Kidney transplantation in chronic renal failure patients with high anti-HLA antibodies is very difficult, very likely to occur acute rejection, Thus, it requires to have strong immunosuppressive regimens for pre-transplantation and post-transplantation.

Objectives: 1. Evaluate the results of kidney transplant in patients with high level of anti HLA antibodies. 2. Evaluate the effectiveness of the introduction therapy.

Patients and methods: There were 3 patients with high anti-HLA antibodies: 62%, 89% and 97%, HLA matching 2/6, 3/6 and 3/6, respectively, in the same blood group. A patient had a first kidney transplant (chronic rejection), 2 patients had a history of transfusion. All of them have had kidney transplantation at

1. Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 19/9/2019; Ngày phản biện (Revised): 25/9/2019
- Ngày đăng bài (Accepted): 10/10/2019
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Đình Vũ
- Email: dr.dinhvu@gmail.com; ĐT: 0983 820 127

Bệnh viện Trung ương Huế

Hue Central Hospital from 2015 to 2017.

Results: All three patients received a successful kidney transplantation. There was one post-transplant acute rejection patient must be treated by acute rejection therapy and dialysis in 12 times; an anemic patient must be treated by EPO. All three patients discharge from hospital with normal renal function, clinical stability.

Conclusion: With high positive Anti HLA antibodies, kidney transplantation with can by tanssplanted with certain success rate. However, it is necessary to have strong immunosuppressive regimens, especially using induction therapy of ATG

Keyword: renal transplantation, anti HLA antibodies, immunosuppressive regimens

I. ĐẠI CƯƠNG

Ghép thận là một tiến bộ lớn của y học ngày nay đem lại chất lượng cuộc sống cho các bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối. Kể từ ca ghép thận đầu tiên năm 2001, cho đến cuối năm 2017, đã có 497 bệnh nhân được ghép thận tại bệnh viện Trung ương Huế.

Những trường hợp Bệnh nhân có tỉ lệ kháng thể kháng-HLA cao là những trường hợp phức tạp nhất, đòi hỏi có phác đồ điều trị theo dõi trước ghép, và sau ghép hết sức thận trọng.

Trong số 497 Bệnh nhân đã ghép, có hơn 10 bệnh nhân có kháng thể kháng-HLA dương tính cao. Nguyên nhân chủ yếu là do đã ghép thận một lần và truyền máu trước đó.

Y văn thế giới ghi nhận hơn một nửa số bệnh nhân trên danh sách chờ đợi cấy ghép thận có kháng thể kháng HLA trong huyết thanh của họ. Cấy ghép thận ở những bệnh nhân này nên được thực hiện với độ tương thích HLA tối đa với liệu pháp ức chế miễn dịch mạnh. Do vậy cần tìm một

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Hồi cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3
Tuổi	42	43	56
Giới	Nữ	Nữ	Nam
Nhóm máu bệnh nhân	AB (+)	A (+)	O (+)
Nhóm máu người hiến	AB (+)	A (+)	O (+)
Tương hợp HLA	3/6 A*02, B*15, DRB1*12	2/6 A*33, DRB1*09	3/6 A*02, B*40, DRB1*12

thận ghép có kháng nguyên HLA không phản ứng định danh với kháng thể kháng-HLA của bệnh nhân. Sau khi cấy ghép, những bệnh nhân này có tỷ lệ thải ghép cấp cao và tỷ lệ sống còn của thận ghép kém hơn so với bệnh nhân có kháng thể kháng HLA âm tính. Vì vậy, điều quan trọng là phải tính đến ở bệnh nhân này một liệu pháp điều trị nhằm loại bỏ kháng thể kháng HLA trước ghép [1].

Mục tiêu nghiên cứu

1.1. Đánh giá kết quả bệnh nhân ghép thận ở bệnh nhân có kháng thể kháng HLA cao. 1.2. Đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị dẫn nhập.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 3 bệnh nhân suy thận mạn giai đoạn cuối ghép thận tại bệnh viện Trung ương Huế, có kháng thể kháng HLA cao.

Bước đầu đánh giá ghép thận ở bệnh nhân suy thận mạn...

Tỷ lệ kháng thể kháng HLA	62%	89%	97%
Nguyên nhân tăng kháng thể	Truyền 04 đơn vị hồng cầu	Truyền 10 đơn vị hồng cầu	Đã ghép thận một lần cách 14 năm
Năm ghép thận	2017	2015	2018

Bệnh nhân tăng kháng thể kháng HLA do truyền máu, đã ghép thận.

Bảng 3.2. Thuốc dẫn nhập lúc mổ

Loại thuốc	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3
ATG (Thymogram)	750 mg	500 mg	ATG (GrafaLon) 200 mg
Prograf	8 mg	8 mg	8 mg
Cellcept	1000 mg	1000 mg	1000 mg
Solumedrol	J0: 500mg	J0: 500 mg	J0: 500 mg
Rituximab	0	0	0
Lọc huyết tương	Không	Không	Không

ATG được sử dụng trong thuốc dẫn nhập. Chúng tôi không tiến hành lọc huyết tương và không dùng Rituximab.

Bảng 3.3. Thuốc điều trị sau ghép

Loại thuốc	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3
ATG (Thymogram)	750 mg /ngày x 4 ngày	500 mg /ngày x 4 ngày	ATG (GrafaLon) 200 mg /ngày x 4 ngày
Prograf	8 mg/ngày	-J1-J2: 0 -J3: 8 mg/ngày và tiếp tục sau đó đến J35	8 mg/ngày
Cellcept	2000 mg/ngày	2000 mg/ngày	2000 mg/ngày
Solumedrol	J1: 250 mg J2: 125 mg J3: 80 mg J4: 40 mg J5: 20 mg	J1: 250 mg J2: 125 mg J3: 80 mg J4: 40 mg J5: 20 mg	J1: 250 mg J2: 125 mg J3: 80 mg J4: 40 mg J5: 20 mg

ATG sử dụng trong 4 ngày.

Bảng 3.4. Kết quả điều trị sau ghép

Đặc điểm	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3
Nước tiểu sau ghép	J1: 4700 ml/24h J3: 5200 ml/24h J7: 4500 ml/24h J30: 3200 ml/24h	J1: 4900 ml/24h J3 giảm dần J6-7: vô niệu J30: 2000 ml/24h	J1: 5200 ml/24h J3: 5300 ml/24h J7: 4800 ml/24h J30: 2100 ml/24h
Créatinin	J1: 465 µmol/l J3: 230 µmol/l J7: 99 µmol/l	J1: 350 µmol/l J3: 415 µmol/l J7: 850 µmol/l J35: 112 µmol/l	J1: 275 µmol/l J3: 105 µmol/l J7: 65 µmol/l

Bệnh viện Trung ương Huế

Lọc máu sau ghép	Không	Lọc 12 lần	Không
Siêu âm thận ghép sau ghép	-	RI tăng (0,9)	-
Biến chứng sau ghép	không	TD thải ghép cấp	Thiếu máu nặng (Hb 5g/dl)
Chức năng thận khi ra viện	Bình thường	Hồi phục hoàn toàn (sau 35 ngày)	Bình thường (HC: 4,5, Hb:12,4)

Nhận xét: Sau ghép cả 3 trường hợp đều có diễn biến tốt. Có 2 biến chứng, tuy nhiên đều được điều trị có kết quả tốt.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nguyên nhân tăng kháng thể kháng-HLA

Trong 3 bệnh nhân ở nhóm nghiên cứu, có hai bệnh nhân tăng kháng thể kháng-HLA do truyền máu. Một bệnh nhân còn lại do đã ghép thận một lần. Bệnh nhân có truyền máu, nồng độ kháng thể kháng-HLA: 62% và 89%. Bệnh nhân đã ghép thận một lần có nồng độ kháng thể kháng-HLA: 97%.

Nghiên cứu của Pérez-Flores I. và cs năm 2013 trên 190 bệnh nhân ghép thận tại bệnh viện San Carlos, Tây Ban Nha cho thấy: tỷ lệ kháng thể kháng-HLA ở bệnh nhân ghép thận là 12% (23/190)[2].

Nghiên cứu của Campos É.F. và cs năm 2006 trên 512 bệnh nhân ghép thận thấy có tỉ lệ kháng thể kháng-HLA là 17,8% [3].

Theo tác giả Glotz D. [1], chỉ định ghép thận trên bệnh nhân có kháng thể kháng HLA cao như sau:

-Kháng thể kháng-HLA < 85%, HLA tương hợp cao thì có thể ghép thận

-Kháng thể kháng-HLA 100%, độ tương hợp HLA thấp, khả năng ghép thận thất bại

-Kháng thể kháng-HLA < 100% nhưng tương hợp HLA cao, mặc dù có kháng thể đặc hiệu chống HLA của người cho thì có thể ghép được

-Kháng thể kháng-HLA < 100%, độ tương hợp HLA thấp, khả năng ghép thận thất bại

4.2. Phác đồ điều trị dẫn nhập

Ở các bệnh nhân này, chúng tôi dùng phác đồ điều trị dẫn nhập với: ATG, Solumedrol, Prograf, Cellcept, không dùng Rituximab trước ghép cũng như không lọc huyết tương trước ghép.

Hiện nay, có nhiều phác đồ điều trị loại bỏ kháng thể trong máu bệnh nhân dựa vào immunoglobulins intravenous (Ig-IV), Rituximab, có thể kết hợp với

lọc huyết tương.

Nghiên cứu của Glotz D. sử dụng Ig-IV đơn thuần, liều 1 g/kg trong 2 ngày, cần thiết thì lặp lại ở ngày 21 và ngày 42, liệu trình điều trị ít nhất 2 - 3 lần để đạt hiệu quả tốt nhất. Kết quả nghiên cứu của Glotz D. và cs trên 15 bệnh nhân, kết quả cho thấy 80% số bệnh nhân giảm 50% kháng thể kháng-HLA [5]. Tác giả Jordan S.C. cũng có kết quả tương tự giảm 50% kháng thể kháng HLA ở 35/42 bệnh nhân nghiên cứu [6].

Nghiên cứu của Dau P.C. cho thấy: Ig-IV kết hợp với lọc huyết tương cho phép ngăn ngừa sự tăng kháng thể trở lại tốt hơn so với lọc huyết tương đơn thuần [4], [7].

Theo tác giả Viera C.A. (2004) nghiên cứu trên 9 bệnh nhân dùng Rituximab đơn thuần, kết quả cho thấy không làm giảm tỷ lệ kháng thể [9]. Phần lớn, người ta dùng Rituximab kết hợp với protocol ức chế miễn dịch là cần thiết cho ghép thận.

Nghiên cứu Mayo Clinic dùng kết hợp 4 buổi lọc huyết tương và Ig-IV 0,1g/kg cuối buổi lọc, trước đó có dùng Rituximab và 2-3 buổi lọc huyết tương sau ghép thận, thành công 27/32 bệnh nhân với tỷ lệ 84% [8].

Một protocol khác của Vol AA năm 2004, điều trị Ig-IV liều cao 2 lần kết hợp 2 liều Rituximab trên 20 bệnh nhân có hiệu quả 80%, tốt hơn dùng Ig-IV đơn độc.

4.3. Các biến chứng sau ghép

Trong 3 bệnh nhân của chúng tôi, có một bệnh nhân sau ghép có nước tiểu 3200ml/18 giờ, và ngừng prograf ở ngày J1 và J2 nên có biểu hiện thải ghép cấp, sau đó tiếp tục dùng lại prograf. Sau 1 tháng điều trị bằng lọc máu và dùng ức chế miễn

dịch (prograf, cellcept, prednisolone), bệnh nhân được cải thiện hoàn toàn chức năng thận.

Một bệnh nhân khác đã ghép thận một lần có biểu hiện thiếu máu trước ghép Hb: 4,5/dl phải truyền 4 đơn vị hồng cầu rửa. Sau ghép Hb vẫn giảm 5g/dl không có biểu hiện xuất huyết. Chúng tôi ngưng thuốc ATG, phối hợp thêm Recormon, nồng độ Hb có cải thiện: 8,1 g/dl sau 2 tuần.

Nghiên cứu của Pérez-Flores I. cho thấy tỷ lệ thải ghép cấp ở nhóm bệnh nhân có kháng thể kháng-HLA cao là 57%, cao hơn nhóm không có kháng thể kháng-HLA (33%) [2].

4.4. Kết quả điều trị sau ghép

Cả ba bệnh nhân đều có chức năng thận bình thường khi ra viện.

Vì thời gian theo dõi ngắn, chúng tôi chưa có thể đưa ra tỷ lệ sống còn của thận ghép trên các bệnh

nhân này.

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống còn của thận ghép ở nhóm có kháng thể kháng-HLA thấp hơn so với nhóm không có kháng thể kháng-HLA.

Nghiên cứu của Pérez-Flores I. và cs trên 190 bệnh nhân ghép thận tại bệnh viện San Carlos, Madrid cho thấy tiên lượng sống còn của thận ghép sau 1 năm ở nhóm không có kháng thể kháng-HLA là 96%, còn nhóm có kháng thể kháng-HLA là 78% [2].

V. KẾT LUẬN

Kháng thể kháng-HLA dương tính cao, có thể ghép thận được với tỷ lệ thành công nhất định. Tuy nhiên, cần thiết phải có phác đồ điều trị thuốc ức chế miễn dịch mạnh, đặc biệt sử dụng ATG trong điều trị dẫn nhập.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Glotz D., Antoine C., Haymann J., Julia P., Duboust A. Bariety J. (2000), "Transplantation rénale de patients immunisés dans le système HLA et immunoglobulines intraveineuses", *Transplantation rénale de patients immunisés*, pp125-135.
2. Pérez-Flores I., Skhángago J.L., Calvo-Romero N., Barrientos-Guzmán A., Sánchez-Fructuoso A.I. (2013), "Different Impact of Pretransplant Kháng-HLA Khángbodies Detected by Luminex in Highly Sensitized Renal Transplanted Patients", *BioMed Research International*, Volume 2013, Article ID 738404, pp.1-5. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/738404>
3. Campos É.F., Tedesco-Silva H., Machado P.G., Franco M., Medina-Pestana, Gerbase-DeLima M. (2006), "Post-Transplant Anti-HLA Class II Antibodies as Risk Factor for Late Kidney Allograft Failure", *American Journal of Transplantation*; (6), pp.2316–2320.
4. Dau P.C. (1995), "Increased antibody production in peripheral blood mononuclear cells after plasma exchange therapy in multiple sclerosis", *J Neuroimmunol*, (62), pp.197-200.
5. Glotz D., Antoine C., Julia P. (2002), "Desensitization and subsequent kidney transplantation of patients using intravenous immunoglobulins (IVIg).", *Am J Transplant*, pp.758-760.
6. Jordan S.C., Vo A., Bunnapradist S. et al (2003), "Intravenous immune globulin treatment inhibits crossmatch positivity and allows for successful transplantation of incompatible organs in living-donor and cadaver recipients", *Transplantation*, (76), pp.631-636.
7. Slatinska J., Honsova E., Burgelova M et al (2009), "Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience", *Therapeutic Apheresis Dialysis*, (13), pp.108–112.
8. Stegall M.D., Gloor J., Winters J.L. et al (2006), "A Comparison of Plasmapheresis Versus High Dose IVIG Desensitization in Renal Allograft Recipients with High Levels of Donor Specific Alloantibody", *Am J Transplant*, (6), pp. 346-351. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2005.01178.x>.
9. Viera C.A., Agarwal A., Book B.K. et al (2004), "Rituximab for reduction of anti-HLA antibodies in patients awaiting renal transplantation: 1. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics", *Transplantation*, Feb 27;77(4), pp.542-8.