

BÁO CÁO CA BỆNH CÓ ĐỢT HOẠT ĐỘNG THẢI GHÉP DỊCH THỂ MẠN TÍNH ĐỒNG NHIỄM VIRUS VIÊM GAN B VÀ C

Lê Tài Thế¹, Đặng Thái Trà², Nguyễn Thùy Linh²
Diêm Thị Vân², Lê Việt Thắng²

TÓM TẮT

Thải ghép qua trung gian kháng thể mạn tính hoạt động được phân loại từ Banff (2017) và là kết quả của sự tương tác giữa kháng thể kháng nguyên đặc hiệu của người hiến tạng (DSA) với tế bào nội mô mao mạch cầu thận hoặc mao mạch quanh ống thận. Đây là một trong những nguyên nhân gây suy giảm chức năng thận ghép dẫn đến mất chức năng thận ghép. Bệnh nhân (BN) trong báo cáo là nữ, 34 tuổi, ghép thận từ người cho sống cách đây 9 năm, vào viện vì tăng huyết áp, tăng creatinin máu. Kết quả chẩn đoán dựa vào lâm sàng và cận lâm sàng phù hợp với thải ghép dịch thể mạn tính hoạt động.

Từ khóa: Thận ghép; Thải ghép dịch thể mạn tính hoạt động.

Case Report: the Chronic Active Antibody - Mediated in Recipient Infected with B and C Hepatitis Virus

Summary

The chronic active antibody- mediated rejection was classified from Banff (2017). It is the result of an interaction between donor - specific antigen (DSA) and endothelial cells of glomerular capillaries and/or peritubular capillaries. This is one of the causes of kidney transplant failure leading to loss of renal allograft function. The patient in our report is a female, 34 years old. She had kidney transplantation from a living donor for 9 years. She was hospitalized because of hypertension and increasing blood creatinine. The clinical and subclinical findings were consistent with chronic active antibody- mediated rejection.

* *Keywords: Renal allograft; Chronic active antibody - mediated rejection.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Thải ghép qua trung gian kháng thể (Antibody- Mediated Rejection- ABMR) là nguyên nhân phổ biến nhất của suy chức năng thận sau ghép [1, 2, 3]. Từ phân loại

Banff (2017), đến nay là phân loại Banff (2019), sửa đổi về thải ghép qua trung gian kháng thể bao gồm ABMR hoạt động (trước đây gọi là cấp tính) và mạn tính hoạt động được chẩn đoán khi có các tiêu chuẩn cụ thể, trong đó bằng chứng mô học

¹Viện 69, Bộ Tư lệnh Bảo vệ Lăng

²Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Lê Tài Thế (bsthelt07@gmail.com)

Ngày nhận bài: 26/11/2021

Ngày được chấp nhận đăng: 10/12/2021

về tổn thương cấp tính và mạn tính kết hợp với bằng chứng về sự tương tác của kháng thể hiện tại hoặc gần đây với nội mô mạch máu và bằng chứng huyết thanh học về kháng thể đặc hiệu cho người hiến tạng (DSA) với kháng nguyên bạch cầu người (HLA) hoặc kháng nguyên không phải HLA [4].

Con đường tế bào và phân tử điều chỉnh ABMR vẫn đang được nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều bằng chứng cho thấy sự hoạt hóa tế bào B và tế bào huyết tương dẫn đến việc tạo ra các DSA, liên kết với các phân tử HLA hoặc không phải HLA biểu hiện trên các tế bào nội mô trong ống thận [5, 6]. Trong ABMR hoạt động, các kháng thể liên kết với nội mô thận ghép và kích hoạt các cơ chế phụ thuộc và không phụ thuộc vào bổ thể như thu nạp các tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), bạch cầu đa nhân trung tính, tiểu cầu và đại thực bào, góp phần gây viêm mao mạch phúc mạc, viêm cầu thận, hoại tử tế bào, bệnh vi mạch huyết khối và sự suy giảm tương đối nhanh chóng chức năng thận ghép [6].

Mặt khác, ABMR mạn tính là quá trình sinh lý bệnh khác biệt, xuất phát từ một mô hình lặp đi lặp lại của các biến cố huyết khối và các thay đổi viêm dẫn đến tổn thương tế bào nội mô và tái cấu trúc

chất nền cầu thận [7]. Nó biểu hiện về mặt mô học như bệnh cầu thận ghép dẫn đến suy giảm chức năng thận chậm và tiến triển [8].

CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 34 tuổi, được ghép thận từ mẹ đẻ năm 2012, sau ghép chức năng thận ghép ổn định. Năm 2019, có 1 đợt thải ghép dịch thể hoạt động (chẩn đoán qua sinh thiết thận ghép) được điều trị bằng corticoid liều xung, thay thế huyết tương (PEX) 5 lần, bệnh ổn định, nồng độ creatinin thời điểm xuất viện là 130 $\mu\text{mol/L}$, tiếp tục duy trì corticosteroid 4 mg/ngày, tacrolimus 3 mg/ngày (duy trì nồng độ Co 5,0 - 8,0 ng/ml), MPA 1,5 g/ngày. Sau đó, creatinin huyết thanh tăng dần, ngày 09/7/2021 nồng độ creatinin là 363 $\mu\text{mol/L}$, tuy nhiên do ảnh hưởng của dịch COVID-19 nên không đi khám, chỉ duy trì thuốc theo đơn. Đến ngày 22/9/2021, BN thấy tiểu ít (khoảng 500 mL/ngày), phù chân, tăng 1,5 kg, điều trị bằng furosemide tại nhà không đỡ, vào Khoa Thận - Lọc máu, Bệnh viện Quân y 103 khám và điều trị.

Tình trạng BN khi vào viện:

- Lâm sàng: Tỉnh, tiếp xúc tốt, da và niêm mạc nhợt, phù 2 chân, không sốt, M: 92 chu kỳ/phút, huyết áp: 140/80 mmHg, thận ghép không đau, không phát hiện bất thường ở các cơ quan khác.

- Kết quả xét nghiệm:

+ Sinh hóa máu: ure 128 U/L, creatinin 682 $\mu\text{mol/L}$, acid uric 814, tacrolimus 3,1 ng/mL (đang dùng prograf 3 mg/ngày), GOT/GPT/SGPT 17/07/16,4 U/L.

+ Nước tiểu 10 chỉ tiêu: protein 5 g/L, hồng cầu niệu 50 tế bào/ mm^3 .

+ Protein niệu 24 giờ: 1,904 g/24 giờ.

+ Công thức máu: Bạch cầu 3,7 G/L, NEU 83,0%; hồng cầu 1,7 T/L, Hb 49 g/L, hồng cầu lưới 4,52%, Coombs trực tiếp và gián tiếp âm tính, tiểu cầu 132 G/L.

+ Siêu âm thận ghép: Nhu mô thận tăng âm, tăng chỉ số trở kháng động mạch thận ghép.

+ Siêu âm ổ bụng: Gan không to, tĩnh mạch cửa không giãn, ít dịch tự do trong ổ bụng.

+ Tiền miễn cảm: Trước ghép: âm tính, hiện tại: dương tính, lớp I: 0%, lớp II: 23,0% tại các điểm DRB1*07, DRB1*09 (không trùng HLA người hiến), DQB1, DQA1 (không khảo sát được ở người hiến).

+ Tình trạng sắt: Sắt huyết thanh 12,83 $\mu\text{mol/L}$, ferritin 101,7 ng/mL.

+ Vi sinh vật: HBsAg (+), HBV-DNA: $8,06 \times 10^6$ copies/mL, anti HCV (-), HCV-RNA: $> 10^8$ copies/mL, BK máu: $1,49 \times 10^2$ iu/mL, BK nước tiểu $6,01 \times 10^2$ iu/mL, CMV (-).

+ Mô bệnh học: Mảnh sinh thiết lõi kim dài 2 cm, lấy vào vùng vỏ thận, tủy thận và vỏ bao thận, lấy được 16 cầu thận,

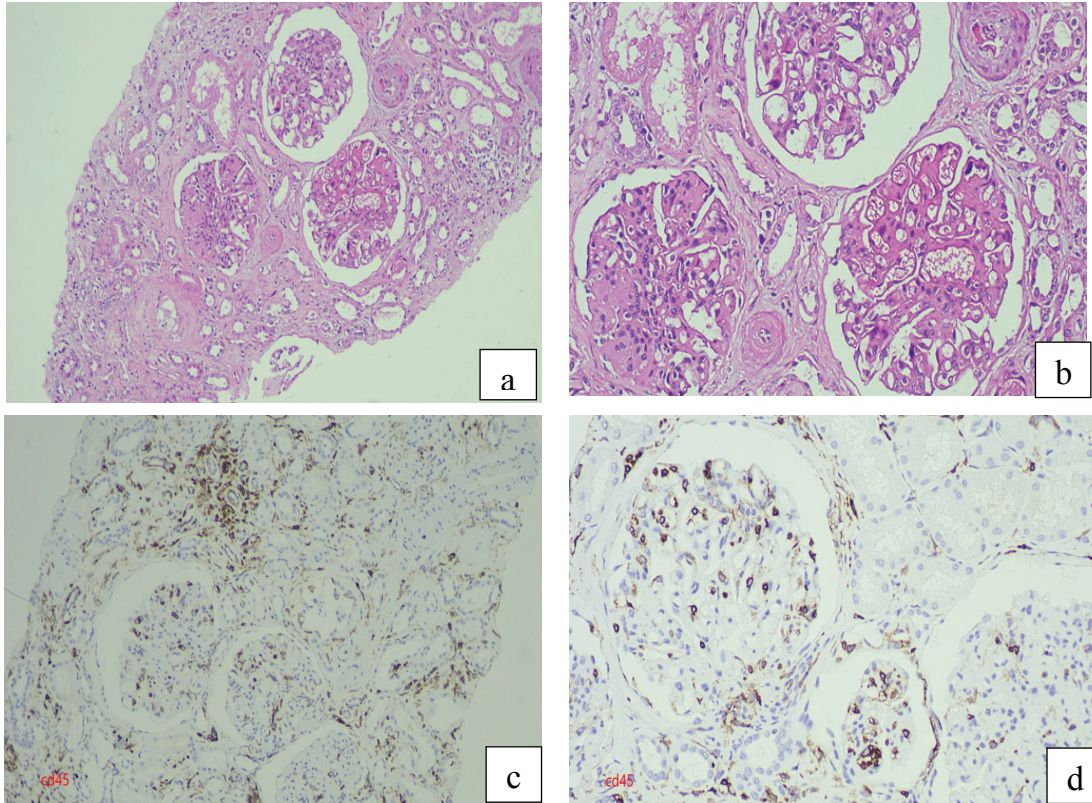
2 động mạch trung bình, 5 tiểu động mạch. Trong đó 4 cầu thận bị xơ hóa toàn bộ, có tổn thương viêm cầu thận ghép và bệnh cầu thận trên thận ghép (g2, cg2), màng đáy mao mạch cầu thận dày và có hình ảnh bờ đôi. Tăng sinh chất nền gian mạch mức độ nhẹ (mm0). Teo ống thận chiếm 25,0% số ống thận vùng vỏ (ct1), không có viêm ống thận (t0). Viêm mô kẽ mức độ rất nhẹ (i1), xơ hóa mô kẽ nhẹ (ci0). Dày lớp áo trong động mạch gây hẹp $> 30\%$ lòng mạch (cv2), không viêm hay hyalin hóa tiểu động mạch (v0, ah0). Có viêm mao mạch quanh ống thận với > 10 tế bào viêm/mao mạch (ptc3).

+ Hóa mô miễn dịch: CD45 (+) ở các tế bào viêm ở cầu thận và mao mạch quanh ống, C4d (3+) ở các mao mạch quanh ống thận và mao mạch cầu thận, C3d (+) lan tỏa ở các mao mạch quanh ống và mao mạch cầu thận, SV40 (-), CMV (-).

- Tiền sử: Trước ghép không có nhiễm virus viêm gan B, C.

- Chẩn đoán: Thải ghép dịch thể mạn tính hoạt động/nhiễm virus viêm gan B, C mạn tính/bệnh thận mạn tính sau ghép thận năm thứ 9. Được điều trị bằng chuyển đổi huyết tương 3 lần, tuy nhiên không thể áp dụng điều trị thuốc ức chế miễn dịch (rituximab) do đang có virus viêm gan B, C hoạt động. Do đó, bệnh tiến triển chậm, nồng độ creatinin huyết thanh của BN khi ra viện ở mức 600 $\mu\text{mol/L}$.

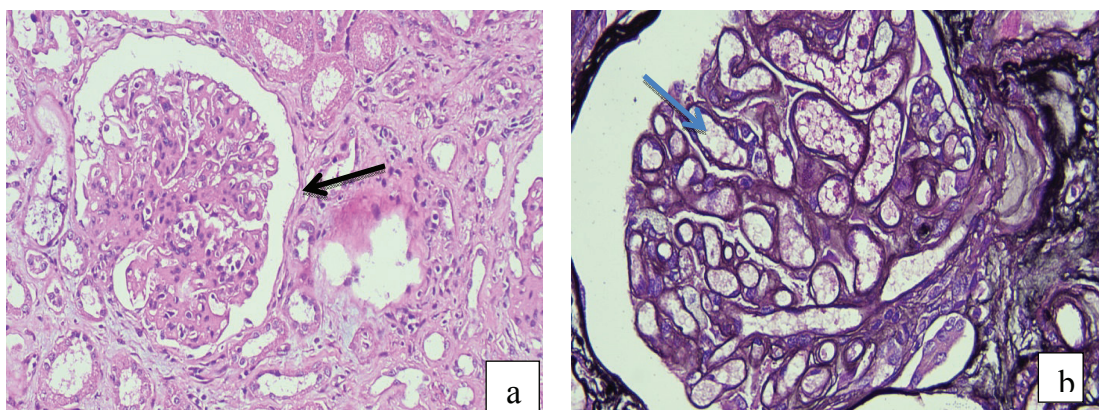
* Hình ảnh mô bệnh học:



Hình 1: Hình ảnh viêm cầu thận ghép.

a,b - Tiêu bản nhuộm H&E, vật kính 10x và 20x

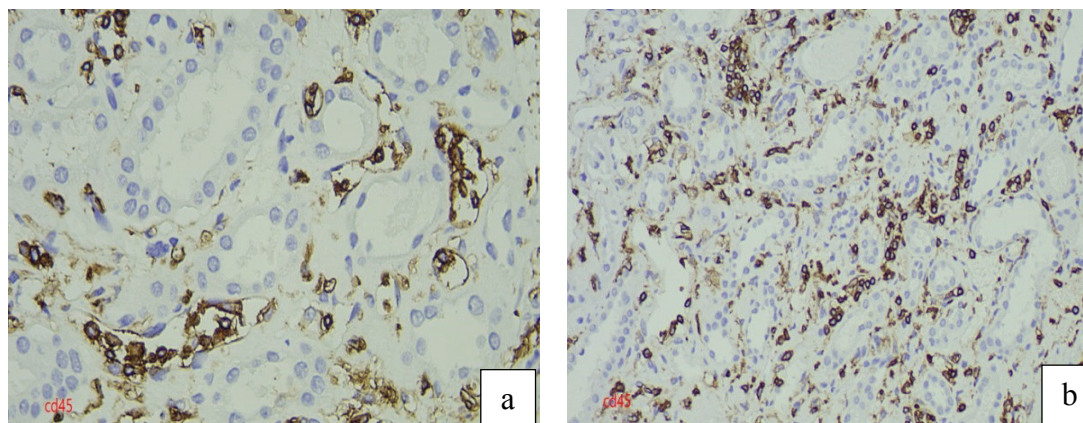
c,d - Tiêu bản nhuộm hóa mô miễn dịch với CD45, vật kính 10x và 20x



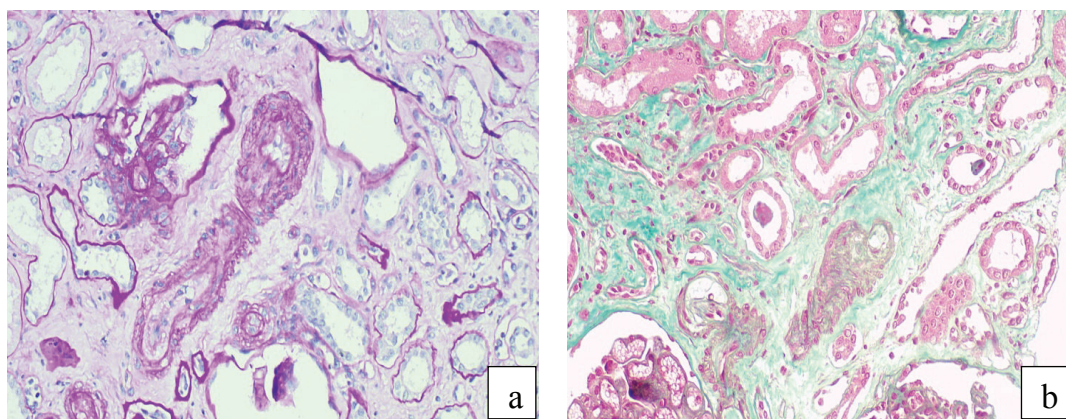
Hình 2: Hình ảnh màng đáy cầu thận dày, hình ảnh “bờ đôi”.

a - Tiêu bản nhuộm H&E

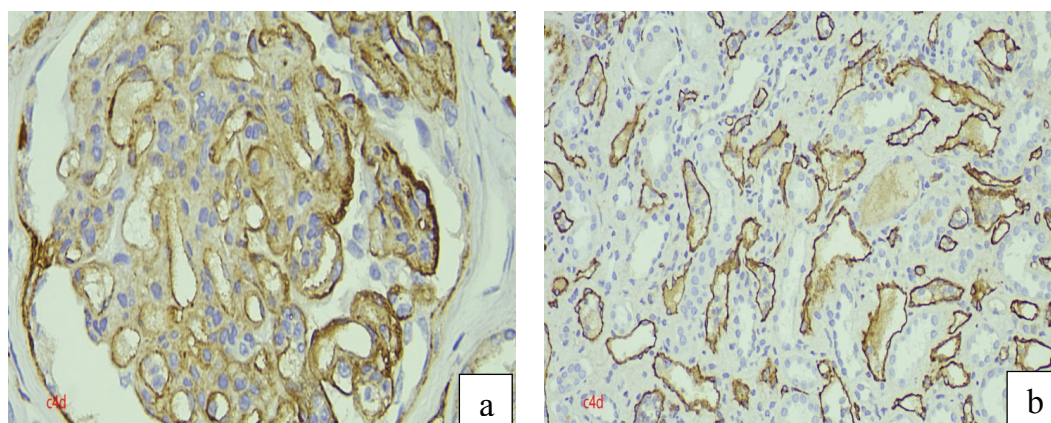
b - Tiêu bản nhuộm bạc



Hình 3: Hình ảnh viêm mao mạch quanh ống (CD45 (+) với tế bào viêm, bắt màu vàng nâu)
a - Vật kính 20x; b - Vật kính 10x



Hình 4: Hình ảnh dày thành động mạch gây hẹp lòng mạch.
a - Nhuộm PAS, vật kính 10x; b - Nhuộm 3 màu Masson, vật kính 10x



Hình 5: Hình ảnh C4d (+) dạng vòng ở mao mạch cầu thận và mao mạch quanh ống thận.
a - Dương tính ở mao mạch cầu thận; b - Dương tính ở mao mạch quanh ống thận

BÀN LUẬN

Thải ghép mạn tính (Chronic rejection - CR) là mất dần chức năng thận với biểu hiện tăng huyết áp và protein niệu nhiều hơn ở thời điểm 3 tháng sau ghép thận, đây là nguyên nhân hàng đầu gây mất chức năng thận ghép [7]. Thải ghép mạn tính gồm 2 loại: Thải ghép mạn tính qua trung gian kháng thể (đặc điểm hình thái điển hình là hình ảnh màng đôi của màng đáy cầu thận) và thải ghép mạn tính qua trung gian tế bào (đặc điểm là hình ảnh viêm động mạch ở các mức độ).

Cả 2 loại thải ghép dịch thể trên đều gồm thể hoạt động và thể không hoạt động. Theo phân loại Banff (2019), chẩn đoán thải ghép dịch thể mạn tính hoạt động gồm 3 tiêu chuẩn: (1) có bằng chứng hình thái của tổn thương mô mạn tính (gồm ít nhất 1 tổn thương sau: có bệnh cầu thận sau ghép, dày màng đáy mao mạch quanh ống thận nặng, xơ hóa áo trong động mạch); (2) bằng chứng hiện nay hoặc gần đây về sự tương tác giữa kháng thể với nội mô mạch máu (C4d (+) ở mao mạch quanh ống và/hoặc mao mạch cầu thận, viêm vi mạch ít nhất ở mức độ trung bình [g+ptc] ≥ 2); (3) có sự lưu hành kháng thể đặc hiệu cho người hiến tạng (DSA) với kháng nguyên bạch cầu người (HLA) hoặc kháng nguyên không phải HLA. Tuy nhiên, trong thải ghép dịch thể mạn tính, tiêu chuẩn 3 không bắt buộc phải có [4]. Ở BN này, các tiêu chuẩn về mô bệnh học và hóa mô miễn dịch phù hợp với chẩn đoán thải ghép thể dịch mạn tính hoạt động với tổn thương viêm cầu thận ghép và bệnh cầu thận trên thận ghép (g2, cg2), màng đáy mao mạch cầu thận dày và có hình ảnh

bờ đôi, dày lớp áo trong động mạch gây hẹp > 30% lòng mạch (cv2), C4d (3+) ở các mao mạch quanh ống thận và mao mạch cầu thận.

Về bằng chứng của sự lưu hành kháng thể kháng kháng nguyên của người hiến, xét nghiệm tiền miễn cảm dương tính lớp I: 0%, lớp II: 23% tại các điểm DRB1*07, DRB1*09 (không trùng HLA người hiến), DQB1, DQA1 (không khảo sát được ở người hiến). Kết hợp các bằng chứng lâm sàng và cận lâm sàng cho thấy chẩn đoán thải ghép dịch thể mạn tính hoạt động ở BN nghiên cứu hoàn toàn phù hợp.

Về điều trị, BN được chuyển đổi huyết tương (PEX) 3 lần và không có chỉ định dùng thuốc ức chế miễn dịch (rituximab) do đang có nhiễm virus viêm gan B và C với tải lượng HBV-DNA: $8,06 \times 10^6$ copies/mL và tải lượng HCV-RNA: $> 10^8$ copies/mL. Đây là một khó khăn khiến kết quả điều trị gặp nhiều hạn chế. Nồng độ creatinin huyết thanh khi ra viện của BN ở ngưỡng 600 $\mu\text{mol/L}$, tiền lượng điều trị khó khăn, thậm chí nguy cơ mất chức năng thận ghép rất lớn. Hiện BN vẫn được kiểm soát chặt chẽ các chỉ số về chức năng thận ghép và duy trì thuốc theo phác đồ.

KẾT LUẬN

Thải ghép dịch thể mạn tính thể hoạt động là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây mất chức năng tạng ghép nói chung và thận ghép nói riêng. Ca bệnh của chúng tôi khá điển hình về mô bệnh học cho chẩn đoán thải ghép dịch thể mạn tính hoạt động. Tuy nhiên, BN có bệnh kèm theo là nhiễm virus viêm gan B, C đợt hoạt động, do vậy gây nhiều khó khăn và ảnh hưởng đến kết quả điều

trị. Đây là ca bệnh, giúp chúng tôi có thêm nhiều kinh nghiệm trong quá trình chẩn đoán giải phẫu bệnh cũng như định hướng cho bác sĩ lâm sàng lựa chọn liệu pháp điều trị phù hợp cho BN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. C Wiebe. Evolution and clinical pathologic correlations of de novo donor-specific HLA antibody post kidney transplant. *Am J Transplant* 2012; 12(5):1157-1167.

2. J Sellarés. Understanding the causes of kidney transplant failure: The dominant role of antibody-mediated rejection and nonadherence. *Am J Transplant* 2012; 12(2):388-399.

3. ZM El-Zoghby. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am J Transplant* 2009; 9(3):527-535.

4. A Loupy, M Haas, C Roufosse. The Banff 2019 Kidney Meeting Report (I):

Updates on and clarification of criteria for T cell- and antibody-mediated rejection 2020; 20(9):2318-2331.

5. Evan A Farkash, Robert B Colvin. Diagnostic challenges in chronic antibody-mediated rejection. *Nature reviews. Nephrology* 2012; 8(5):255-257.

6. B Sis, PF Halloran. Endothelial transcripts uncover a previously unknown phenotype: C4d-negative antibody-mediated rejection. *Curr Opin Organ Transplant* 2010; 15(1):42-48.

7. S Mauiyyedi. Chronic humoral rejection: Identification of antibody-mediated chronic renal allograft rejection by C4d deposits in peritubular capillaries. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(3):574-582.

8. CB Drachenberg, JC Papadimitriou. Endothelial injury in renal antibody-mediated allograft rejection: A schematic view based on pathogenesis. *Transplantation* 2013; 95(9):1073-1083.