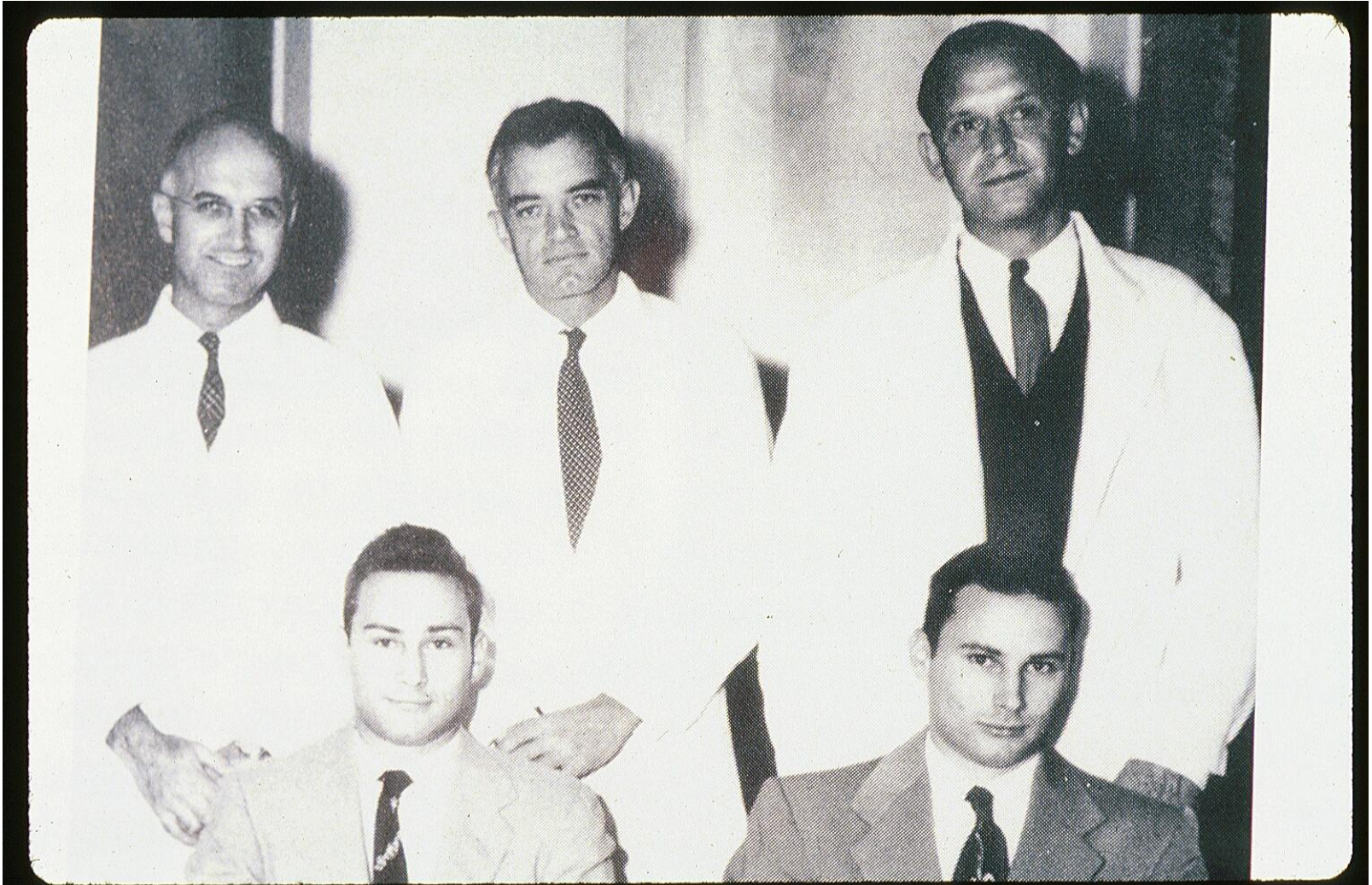


Ghép thận: **Một số khái niệm cơ bản**

PGS TS BS Trần Thị Bích Hương
Bộ Môn Nội Đại Học Y Dược Tp Hồ Chí Minh

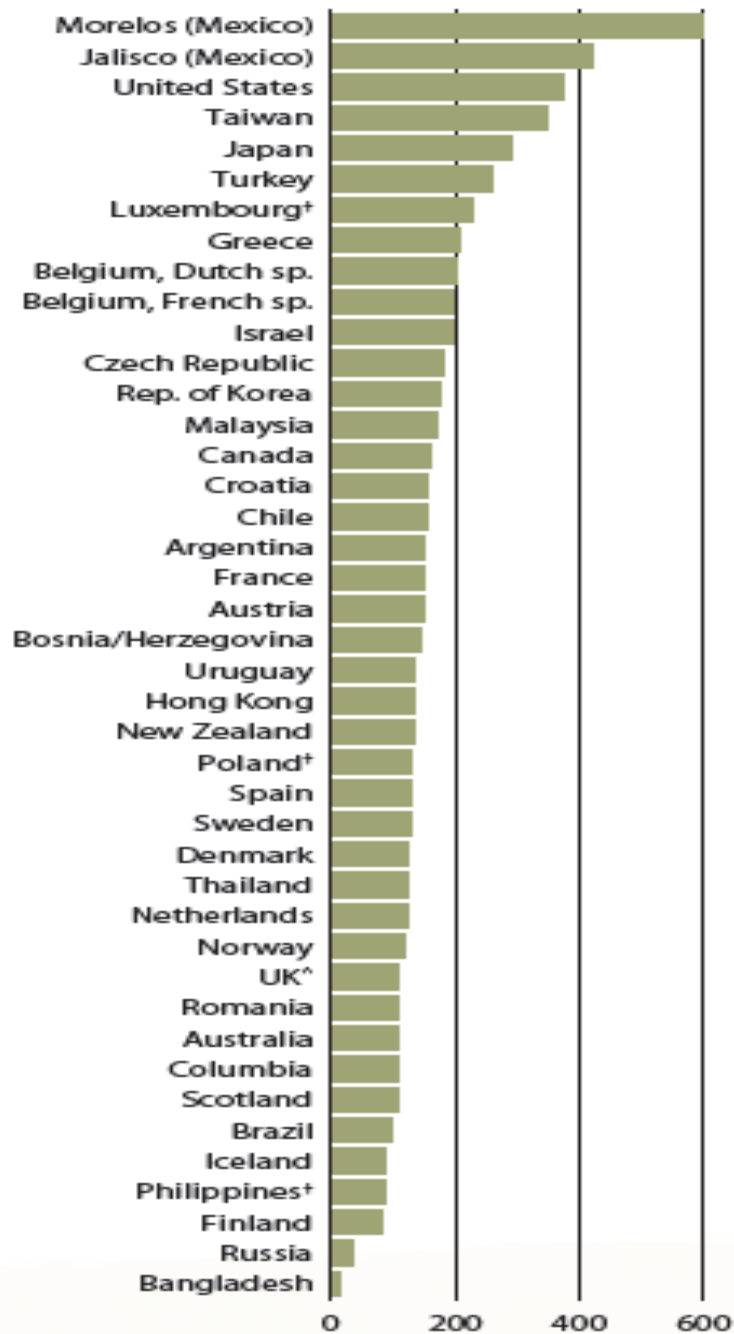
Trường hợp ghép thận thành công đầu tiên trên thế giới năm 1954

Joseph Murray: Nobel lecture, December 6, 1990



12
3ii

Incidence of
ESRD, 2009



**Ghép thận
tại các nước
trên thế giới**

USRDS 2011

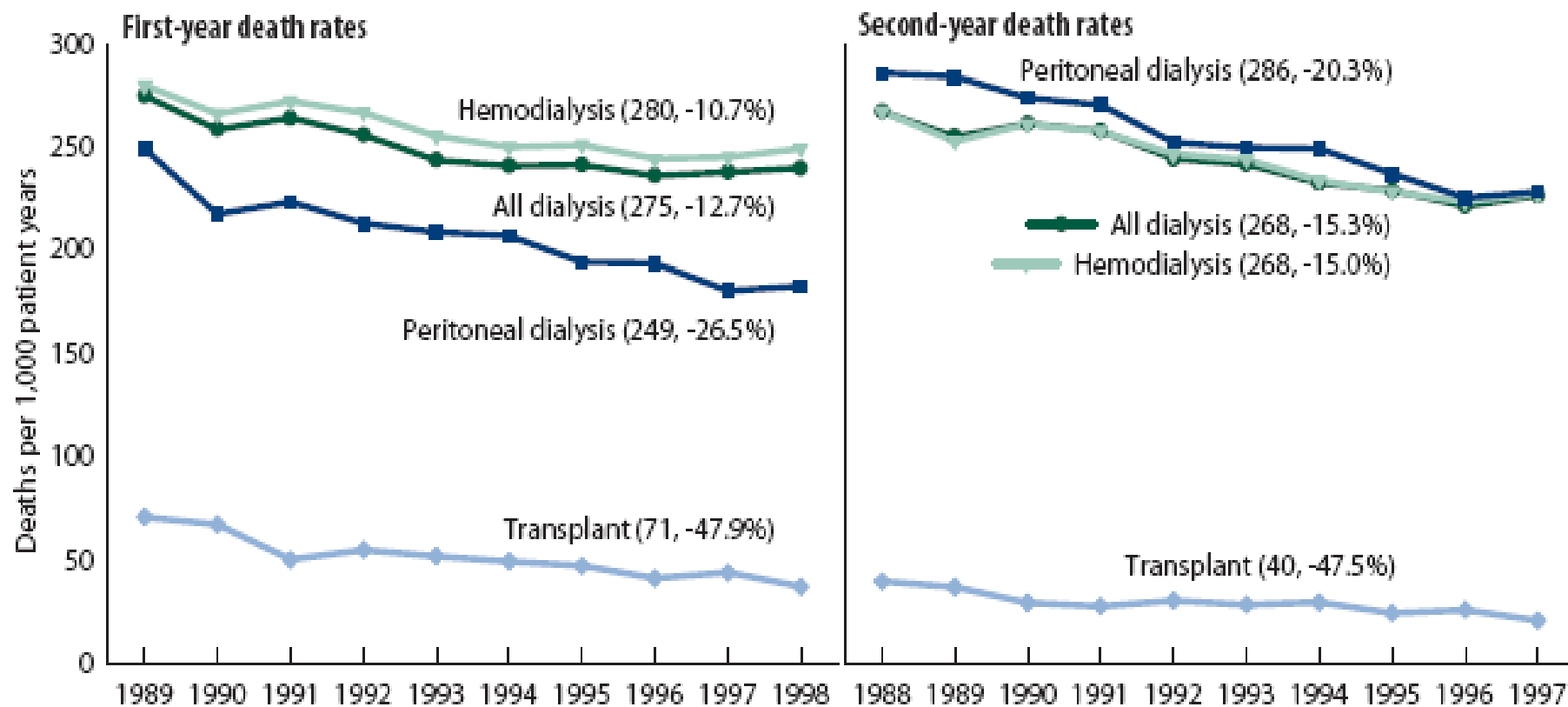
Tỷ lệ sống sót của tạng ghép (%)

Cơ quan ghép	1 năm	3 năm	5 năm
Thận (CD)	88	74	65
Thận (LD)	94	86	78
Gan	80	69	65
Tim	85	75	68
Phổi	74	56	42
Tụy	77	45	35
Ghép tụy-thận	84	73	66

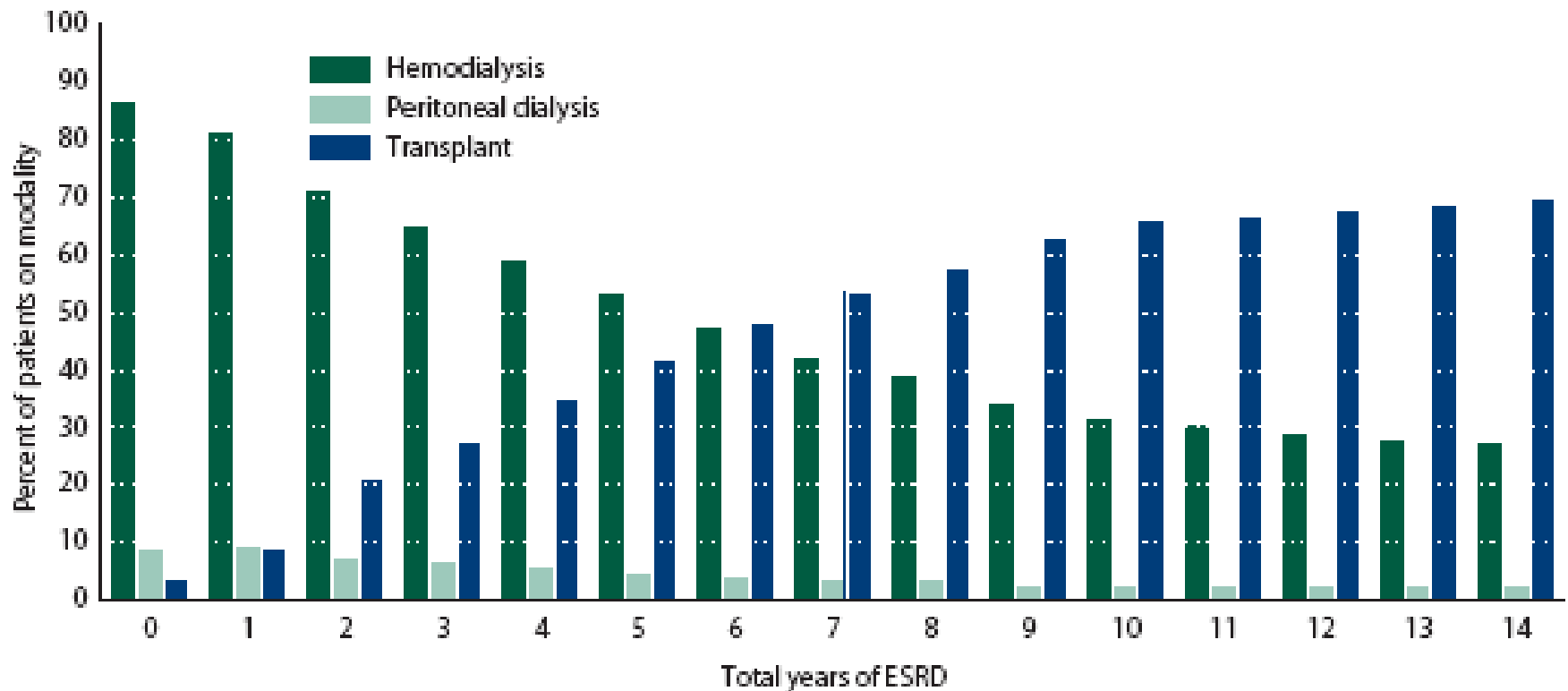
CÁC KIỂU THẬN GHÉP

- **Graft** : thận ghép
- **Native kidney**: thận gốc của bệnh nhân
- **Syngraft transplantation**: từ anh em sinh đôi cùng trứng.
- **Allograft transplantation**: cùng một loài, người sang người
- **Zenotransplantation** : thận ghép từ hai loài khác nhau
thú vật sang cho người
- **Living allograft transplantation** : Thận ghép từ người sống
 - **Living- related donor**: có liên hệ huyết thống
 - **Living- unrelated donor** : không liên hệ huyết thống
- **Cadaveric allograft transplantation**: Thận ghép từ người chết

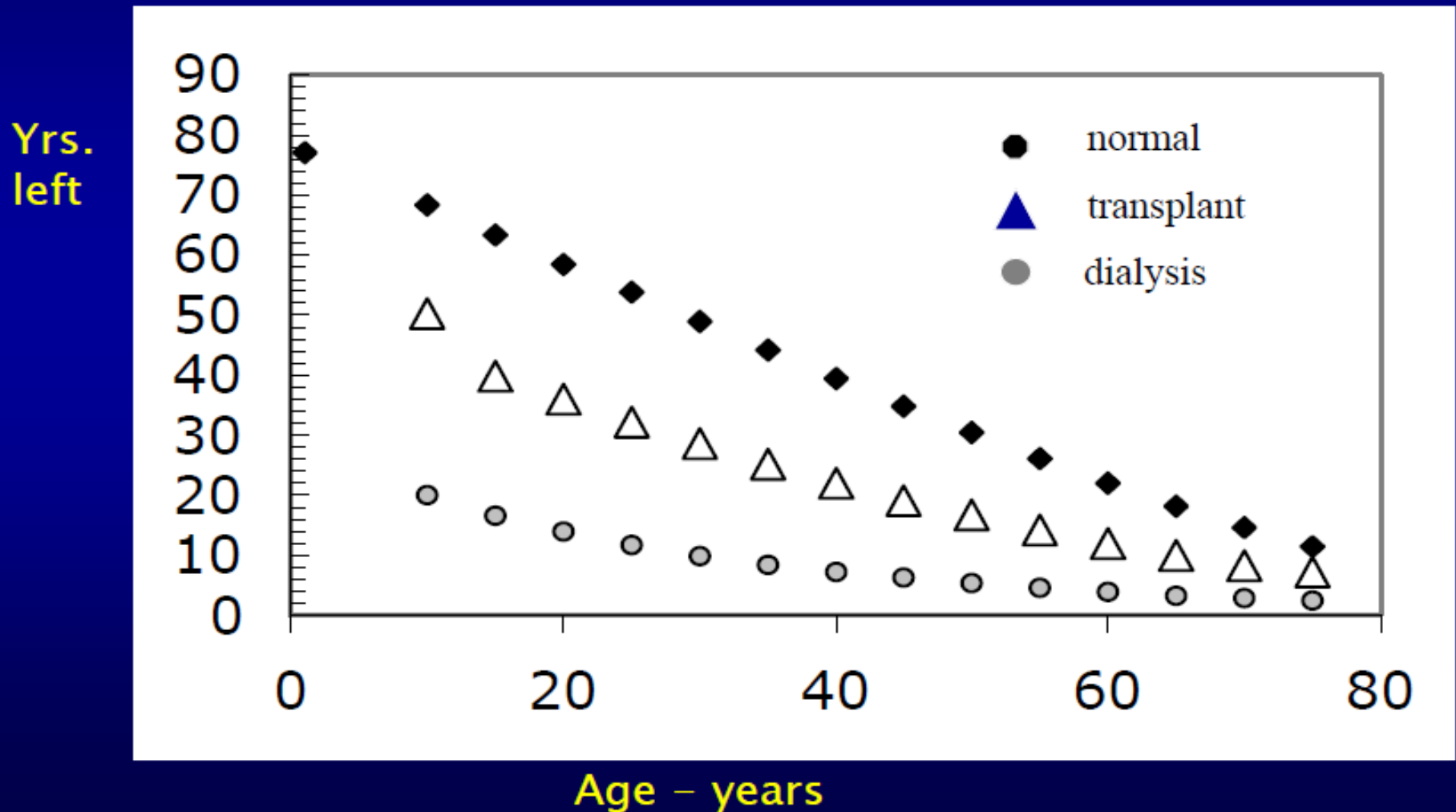
Tử vong của bn STMGD Cuối theo biện pháp điều trị thay thế thận (mỗi 1000 bn/năm)



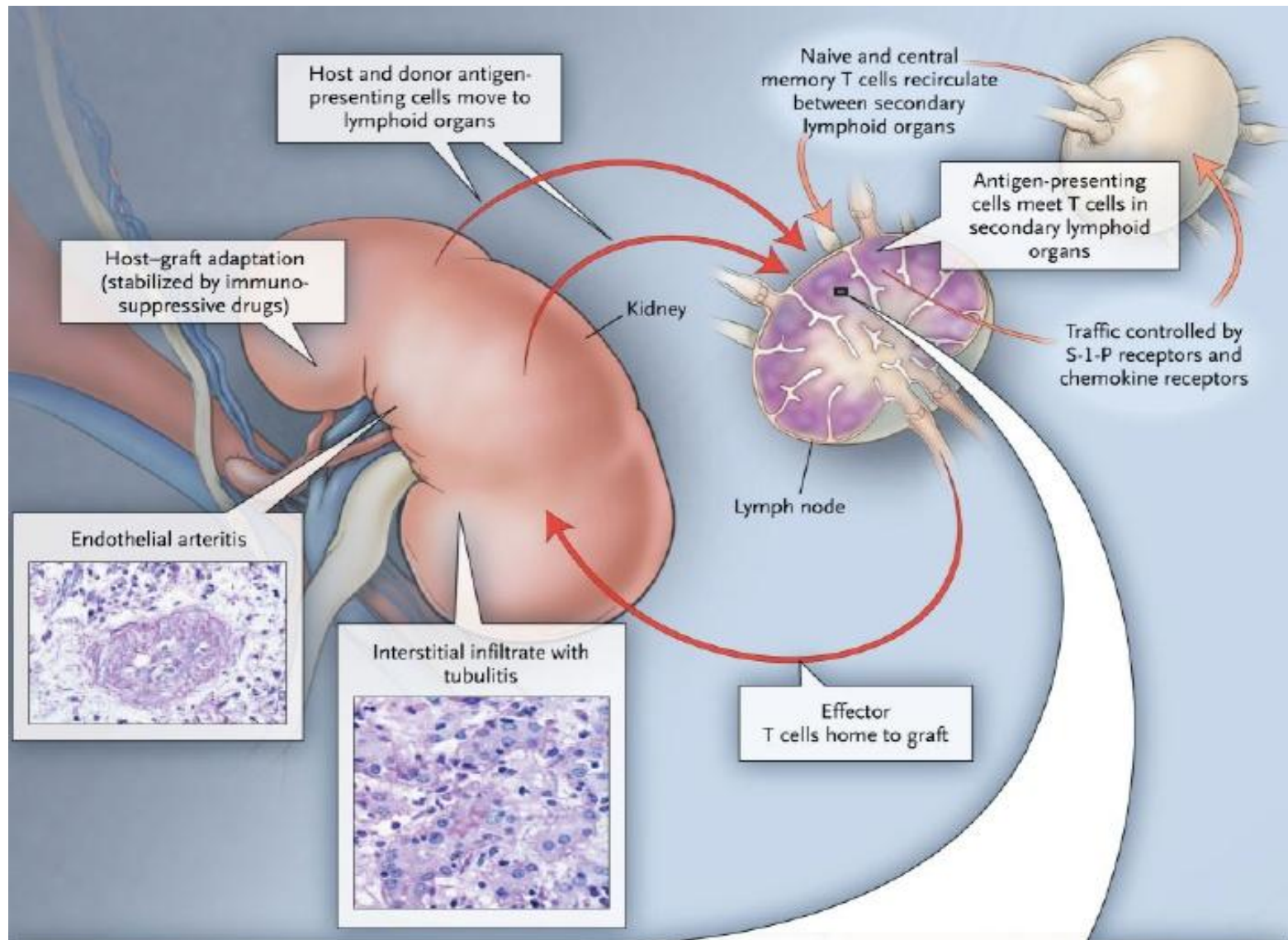
Tỷ lệ bn STMGD cuối theo biện pháp điều trị thay thế thận



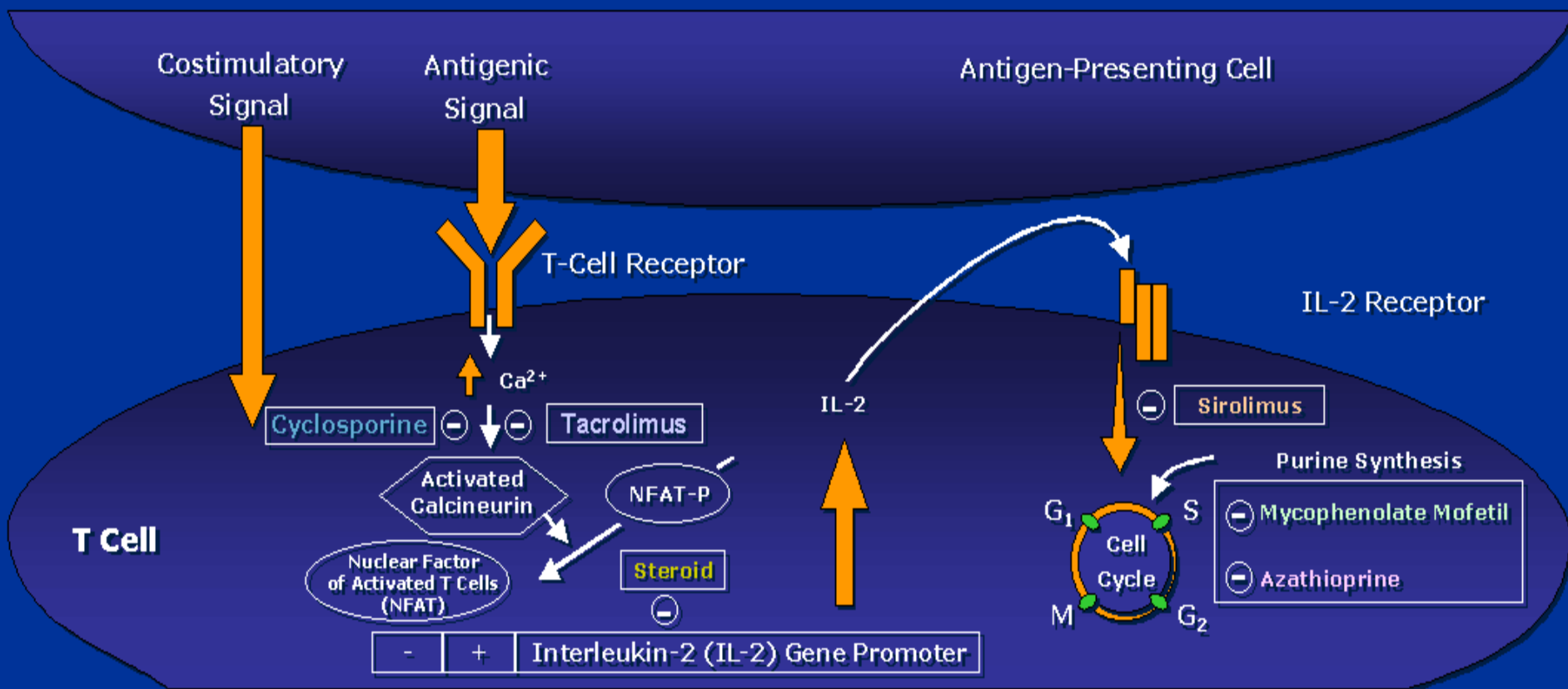
Tuổi thọ của người bình thường, bn TNT và ghép thận theo tuổi hiện hành



Đáp ứng miễn dịch gây thải ghép



Targets for Immunosuppressant Drugs



TRƯỚC GHÉP: NGƯỜI NHẬN THẬN

Hỏi bệnh sử và khám LS

- Tuổi bn: không giới hạn tuyệt đối tuổi, cần trọng ở những bn trên 60 tuổi
- Nguyên nhân gây suy thận mạn
- Nhiễm trùng (NTT, lao. CMV...)
- Đánh giá nguy cơ bệnh mạch vành
- Bệnh lý ác tính trước đó (ung thư da, phổi...)
- Bệnh hô hấp (VP, VPQ, lao phổi), tiêu hóa (viêm túi mật, viêm túi thừa, loét DDTT...)
- Tiền căn truyền máu, hoặc mang thai
- Đánh giá về tâm thần kinh

TRƯỚC GHÉP: NGƯỜI NHẬN THẬN

Xét nghiệm tầm soát

- Anti- HIV,viêm gan siêu vi B, C, nhiễm cytomegalovirus (CMV), nhiễm virus Epteins Barr, lao, giang mai (VDRL)
- Đánh giá chức năng gan
- Đánh giá chuyển hoá Calcium và Phosphate
- Cấy nước tiểu:tầm soát khả năng NTT mãn,và khả năng bài tiết nước tiểu của bàng quang
- X Quang lồng ngực, X Quang bụng không sửa soạn,
- Siêu âm bụng tổng quát

TRƯỚC GHÉP: NGƯỜI NHẬN THẬN

Đánh giá về miễn dịch học:

- Nhóm máu và Nhóm phù hợp tổ chức (HLA)
- Tầm soát kháng thể kháng HLA và tự kháng thể
- Phản ứng chéo trước ghép (crossmatch

TRƯỚC GHÉP: NGƯỜI NHẬN THẬN

Khả năng bệnh thận cơ bản tái phát sau ghép

- Bệnh do kháng thể kháng màng đáy cầu thận (25%)
- VCT tăng sinh màng loại I (membranoproliferative glomerulonephritis) (20-30%), loại II (80%)
- Bệnh cầu thận màng (membranous nephropathy) (10-25%)
- Xơ chai cầu thận khu trú từng vùng (10-30%).
Nếu bn ghép lại thì tỷ lệ tái phát là 40-50%.
- Lupus do hệ thống biến chứng thận (1%)

TRƯỚC GHÉP: NGƯỜI CHO THẬN

1-Bệnh sử:

- Loại trừ bệnh thận bẩm sinh hoặc di truyền
- Loại trừ dị dạng đường tiểu
- Loại trừ nhiễm trùng tiểu mãn

2- Khám lâm sàng:

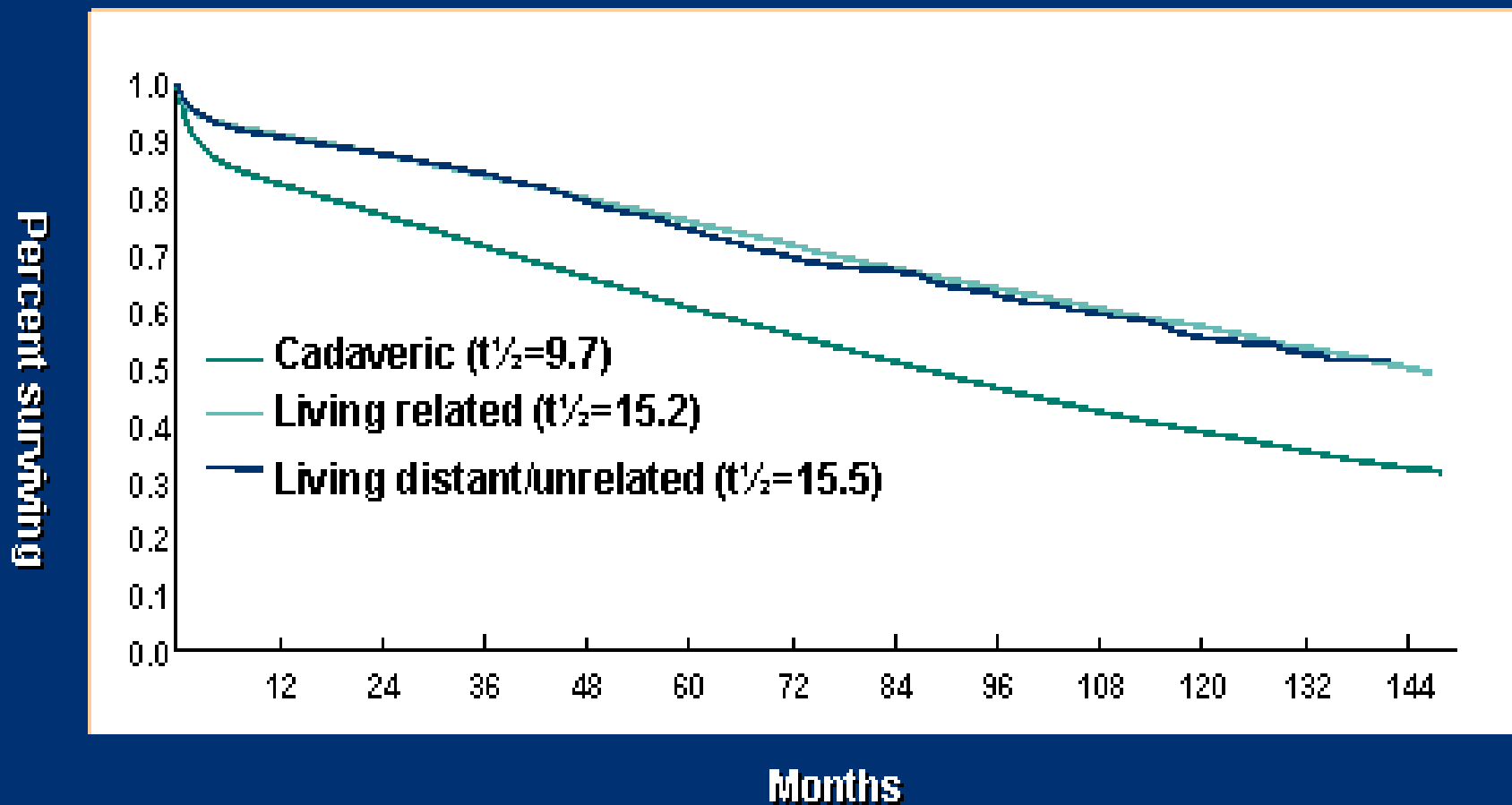
- Đánh giá huyết áp, phù, bệnh lý nội khoa khác

3- Cận lâm sàng:

- Đánh giá chức năng thận
- Nhóm máu ABO, và định danh nhóm HLA
- Tổng phân tích nước tiểu (tìm đạm và đường, cặn lắng)
- Cấy nước tiểu

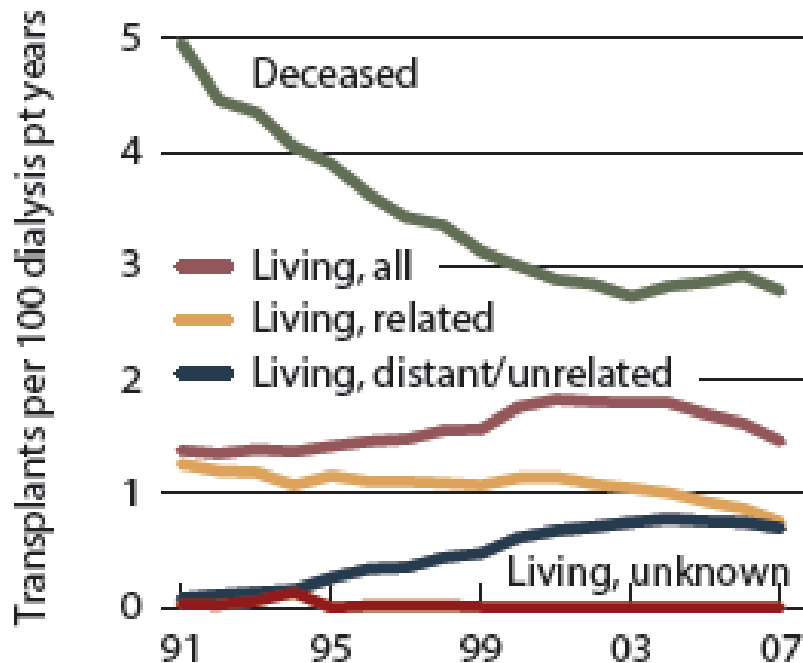
4- Khảo sát hình ảnh: UIV, chụp động mạch thận có cản quang, hoặc chụp cắt lớp động mạch

Graft Survival : Donor type (first transplant recipients, 1988–1998)

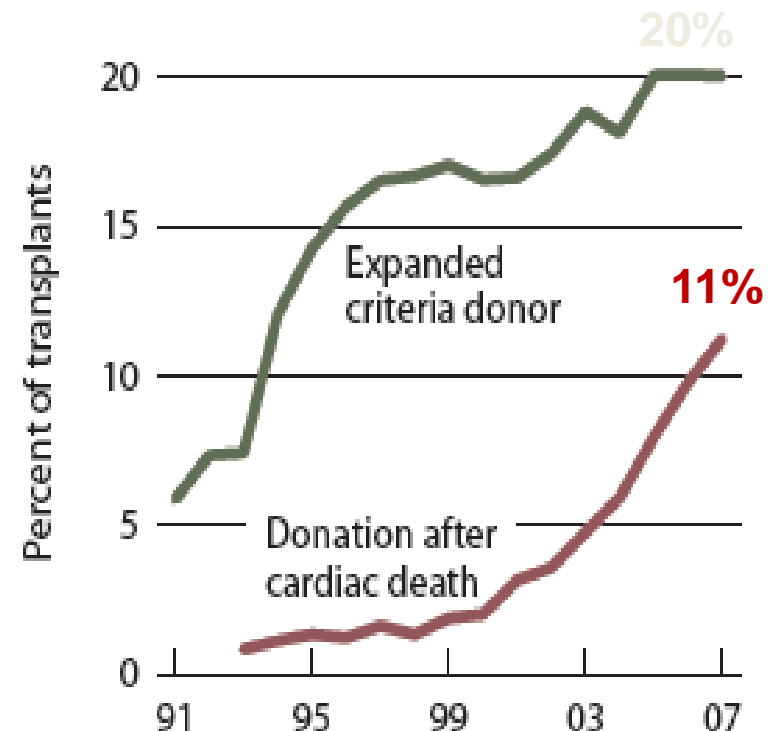


Ghép thận từ người hiến tạng đã chết

19ⁱⁱ Unadjusted transplant rates, by donor type



20ⁱⁱ Deceased donor transplants from ECD & DCD donors

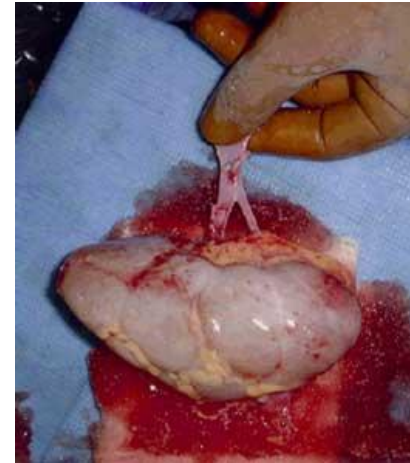
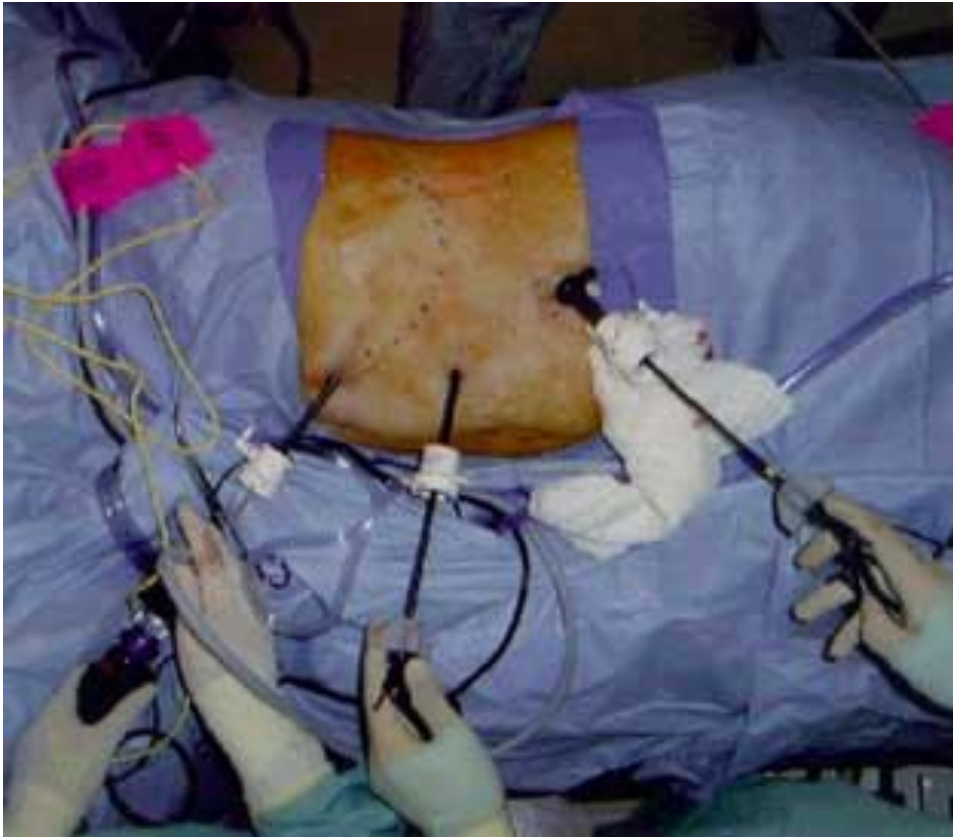


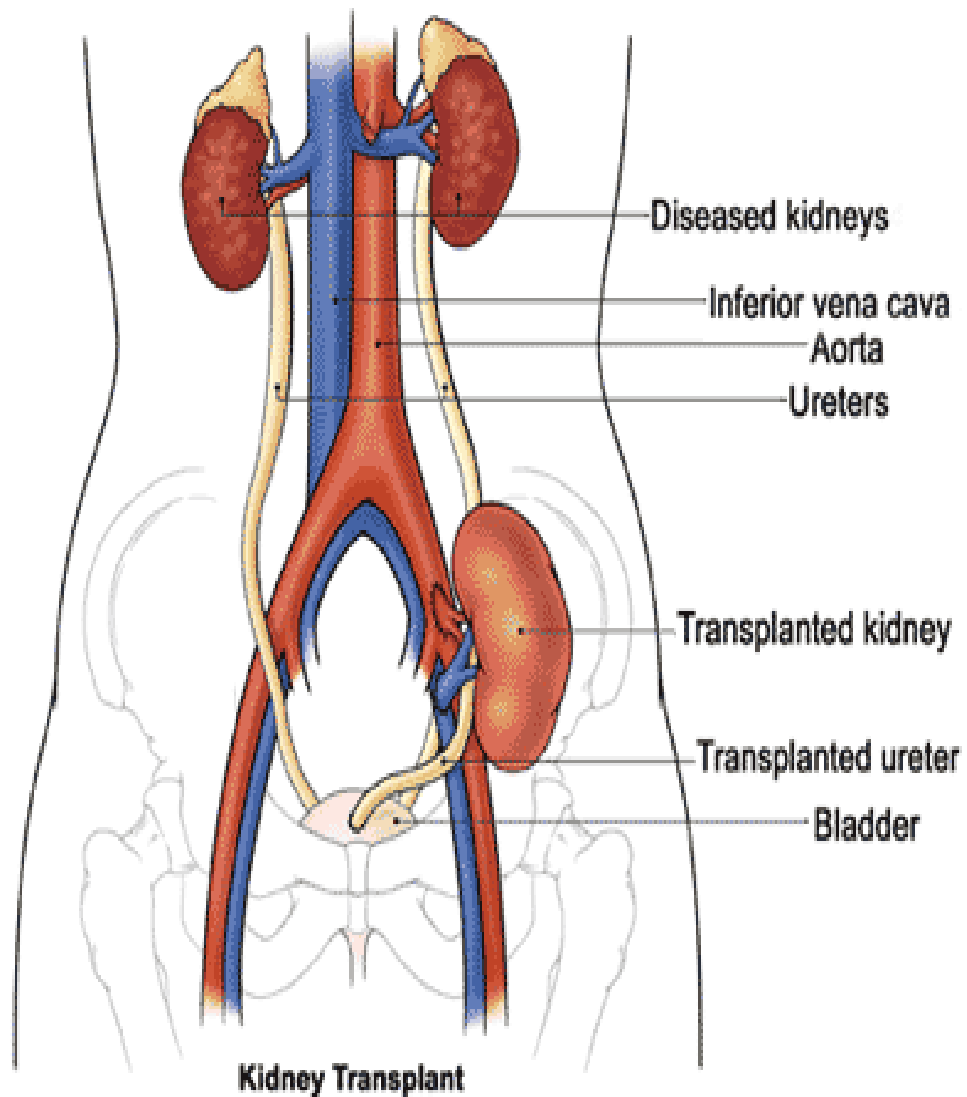
Đến năm 2007, 17.513 người được ghép thận tại Mỹ

MỔ GHÉP THẬN



LẤY THẬN GHÉP QUA NỘI SOI

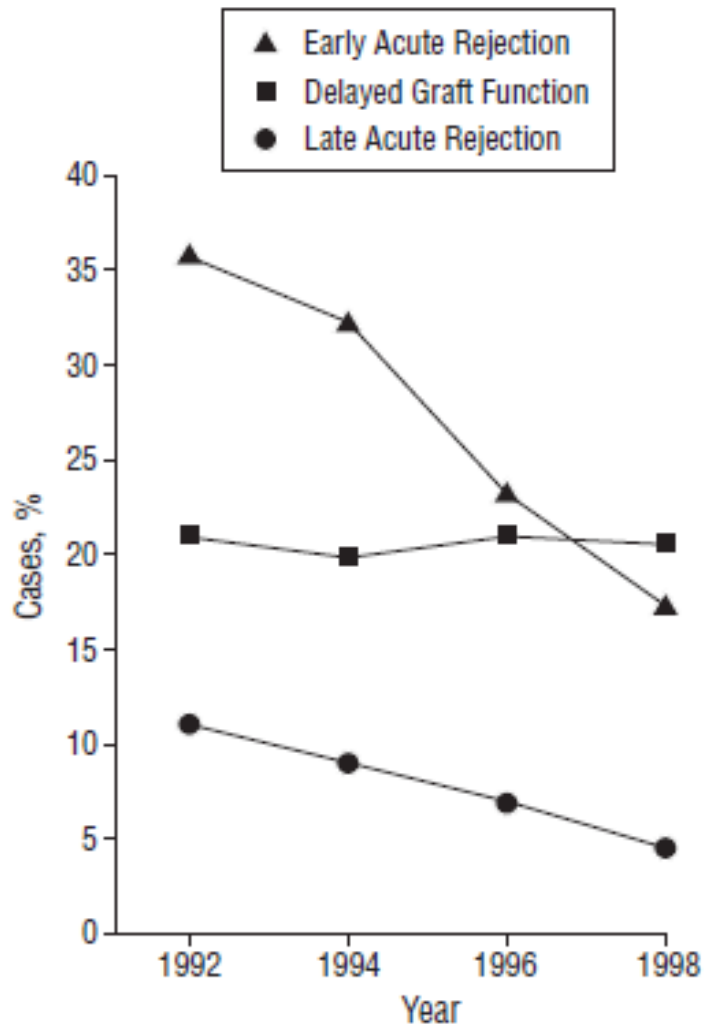




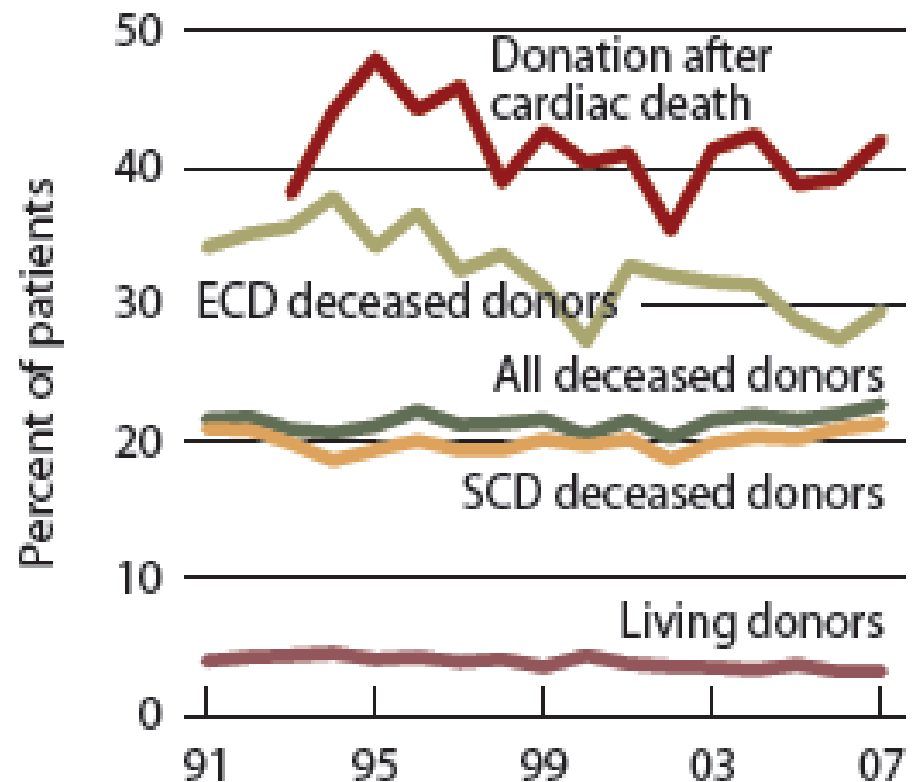
Các loại kết quả ngay sau ghép thận

- **Immediate graft function**
- **Primary non- functioning** (mất chức năng thận ghép nguyên phát): thận ghép không hoạt động ngay từ khi ghép vào
- **Slow graft function** (SGF: chậm chức năng thận ghép): Créatinin không giảm $<3\text{mg/dL}$ trong tuần đầu, nhưng bn không cần chạy TNT
- **Delayed graft function** (DGF: trì hoãn chức năng thận ghép): suy thận cấp mà cần chạy TNT trong 1 tuần đầu tiên sau ghép thận

Tỷ lệ DGF không thay đổi theo thời gian



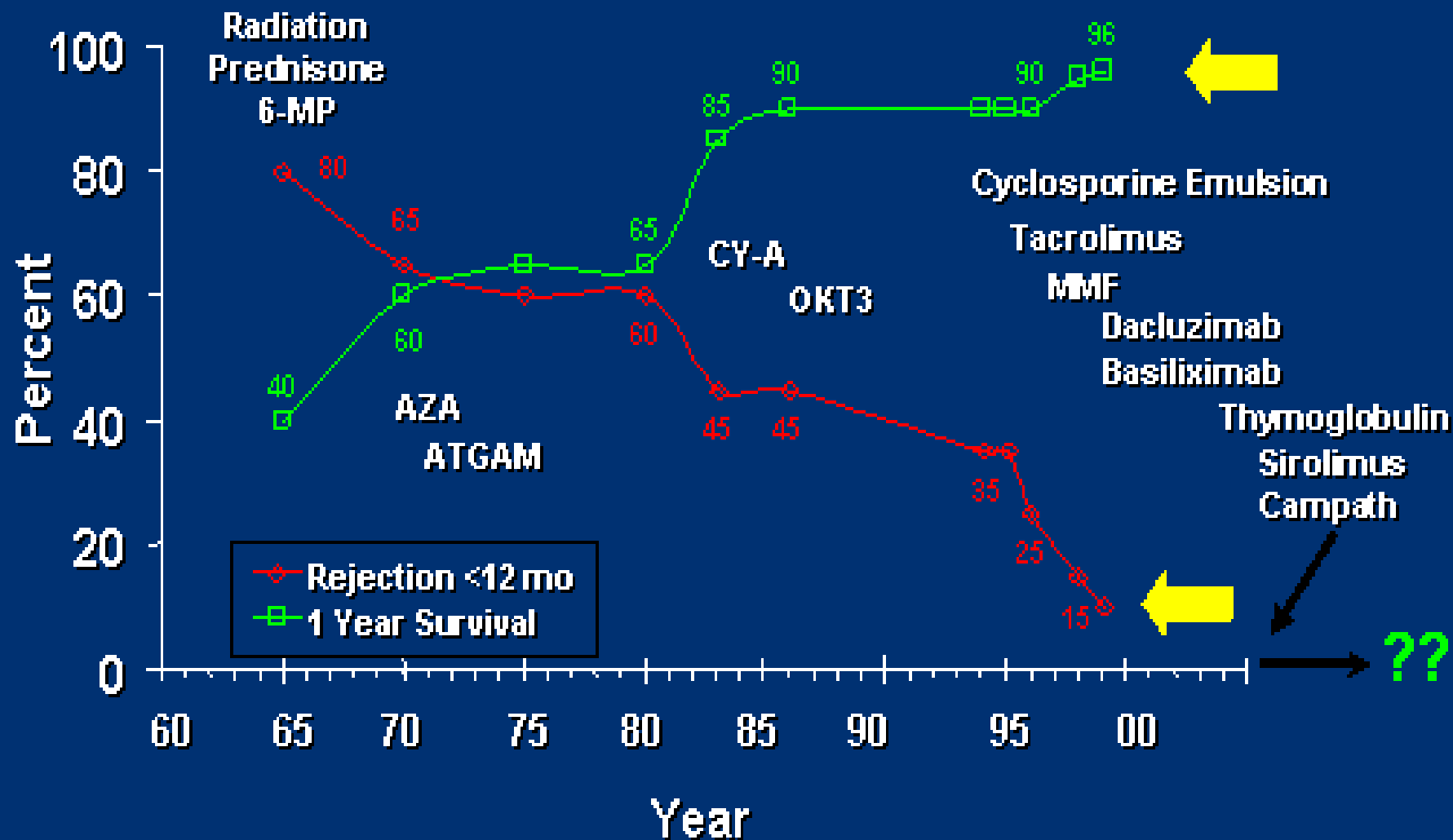
727 ii Transplants with delayed graft function, by donor type



SĂN SÓC HẬU PHẪU GHÉP THẬN

- Theo dõi sau ghép: vết thương, ống dẫn lưu, ống thông niệu quản, đường tĩnh mạch trung tâm, chế độ ăn và chế độ điều dưỡng.
- Nhóm theo dõi bn sau ghép: Phẫu thuật viên, BS thận học, Điều dưỡng, Dược sĩ, nhân viên hoạt động XH
- Bn được giáo dục về cách sử dụng và tác dụng phụ của thuốc ức chế miễn dịch, và được chuẩn bị theo dõi ngoại trú định kỳ.

thuốc UCMD và tỷ lệ thận ghép còn hoạt động sau năm đầu tiên ghép thận



Adapted from Stewart F, *Organ Transplantation*, 1999

Các thuốc ức chế miễn dịch

IMMUNOSUPPRESSIVE AGENT	PERIOD OF INTRODUCTION INTO TRANSPLANTATION PROTOCOLS	MECHANISMS OF ACTION
Corticosteroids	1960	Blockade of cytokine-gene transcription in various types of cells (lymphocytes, macrophages, and other antigen-presenting cells such as dendritic cells)
Azathioprine	1962	Blockade of purine synthesis (by DNA and RNA inhibition) in bone marrow myelocytes and in leukocytes
Polyclonal antilymphocyte antibodies	Late 1960s	Opsonization of lymphocytes, clearance of lymphocytes, or both and complement-mediated lysis
Cyclosporine	Early 1980s	Inhibition of interleukin-2 synthesis by means of calcineurin blockade in T cells; stimulation of TGF- β production in various cells
Muromonab-CD3 (OKT3 monoclonal antibody)	Early 1980s	Binding to the CD3 molecular complex on T cells, resulting in opsonization and sequestration; modulation of the T-cell receptor
Tacrolimus	Early 1990s	Inhibition of interleukin-2 synthesis by means of calcineurin blockade in T cells
Mycophenolate mofetil	Late 1990s	Blockade of the de novo pathway of purine synthesis by inhibition of the enzyme IMPDH; more selective for lymphocytes than azathioprine
Sirolimus	Late 1990s	Inhibition of interleukin-2-mediated signal transduction and resultant blocking of cell-cycle progression and cell proliferation
Monoclonal antibodies against the interleukin-2 receptor	Late 1990s	Binding to the alpha subunit of the interleukin-2 receptor on activated lymphocytes and resultant prevention of interleukin-2-mediated responses

Ức chế miễn dịch trong ghép thận

- ỨCMD dẫn nhập (induction therapy)
- ỨCMD duy trì (maintenance therapy)
 - Giai đoạn sớm
 - Giai đoạn trễ
- ỨCMD chống thải ghép (antirejection therapy)

Ưc chế miễn dịch dẫn nhập

- **Mục tiêu:** dùng ỨCMD liều cao ngay khi nguy cơ thải ghép là cao nhất, ngay sau ghép.
- **Thời điểm:** trong phòng mổ, ngay sau mổ, và trong từ 3-14 ngày sau ghép.
- **Ưu tiên** trên bn nguy cơ cao và ước đoán đời sống thận ghép ngắn như
 - Bn có kháng thể PRA cao
 - Bn đã từng ghép thận
 - Bn có số HLA mismatch cao,
 - Thận ghép có CIT kéo dài, hoặc từ người cho lớn tuổi

Các phác đồ UCMD dẫn nhập

1- UCMD dẫn nhập chuẩn (Standard induction)

- Corticosteroids
- Cyclosporin A or FK506
- Azathioprine or Mycophenolate/Myfortic

2- UCMD bằng kháng thể (Antibody induction)

- Depletional antibodies
 - OKT3
 - Thymoglobulin
 - Alemtuzumab (Campath- 1H)
- Non depleted antibodies: IL-2 receptor antibodies (Anti CD25 antibody): Daclizumab, basilisimab

ỨC CHẾ MIỄN DỊCH DUY TRÌ TRONG GHÉP THẬN

- Phối hợp 2-3 thuốc thuộc nhóm khác nhau
- Nền tảng vẫn là Steroid và nhóm ức chế calcineurine.
- Phác đồ chuẩn hiện nay trong ghép thận là CsA (hoặc FK506) + Prednisone + Azathioprine (hoặc Mycophenolate mofetil).

THUỐC ỨC CHẾ MIỄN DỊCH SAU GHÉP THẬN



Ước chế miễn dịch như thế nào là đủ?



Cần điều chỉnh theo từng bệnh nhân dựa vào

- Đánh giá nguy cơ thải ghép
- Phác đồ ước chế miễn dịch dẫn nhập và duy trì đã dùng
- Bệnh lý đi kèm
- Tác dụng phụ của thuốc

Những yếu tố ảnh hưởng lên chọn lựa thuốc UCMD trong ghép thận

➤ Nguy cơ miễn dịch

- Ghép thận lần 2
- Bn miễn cảm cao (high sensitized)
- Người Mỹ da đen

➤ Các tác dụng ngoại ý của thuốc UCMD

- Nguy cơ đái tháo đường sau ghép
- Bệnh đồng mắc (bệnh mạch vành, HCV, ghép đa tạng, TC ung thư, rối loạn lipid máu)
- Yếu tố nguy cơ tim mạch

Chiến lược dùng UCMD là không làm tổn thương hệ thống miễn dịch kèm giảm thiểu tối đa tác dụng phụ trên bn

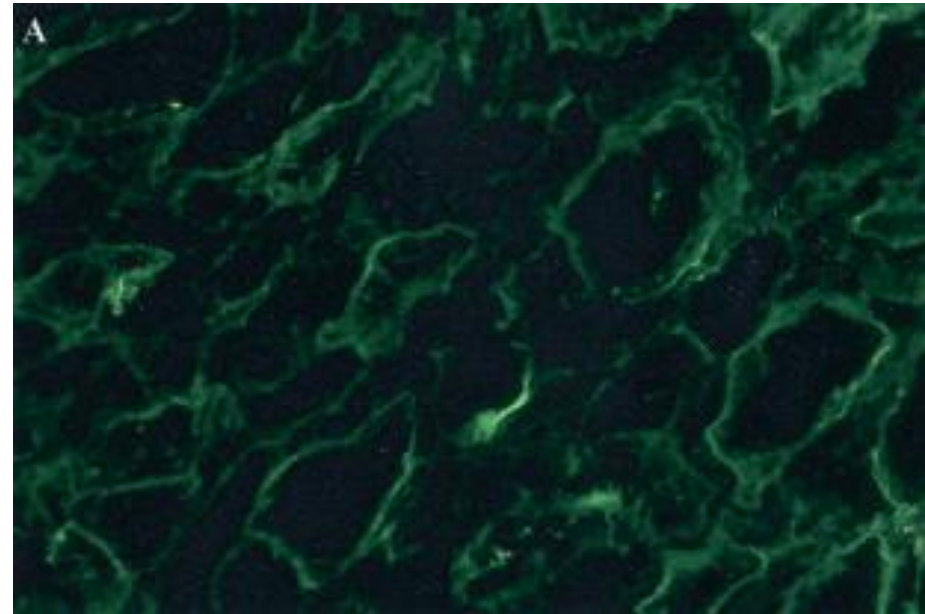
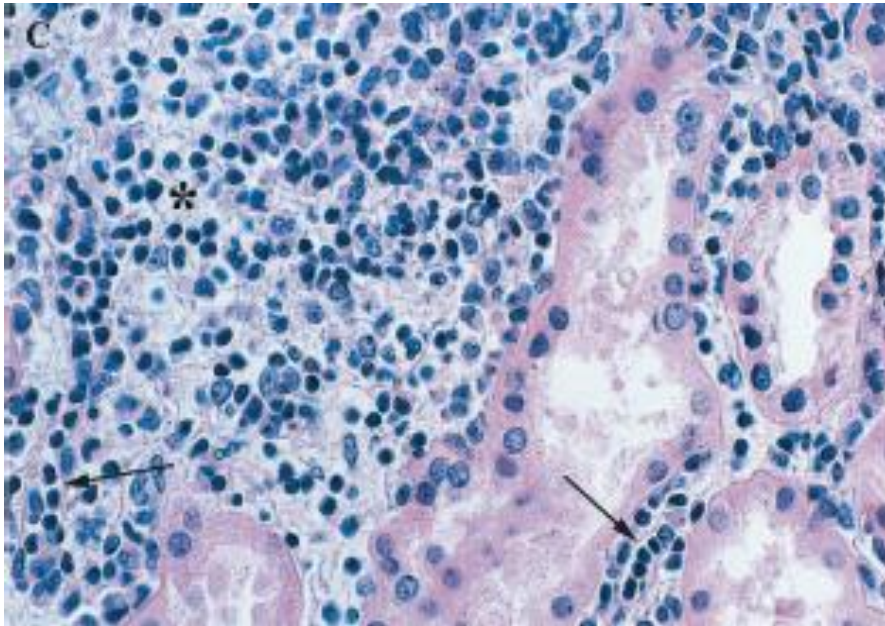
Đặc điểm các loại thải ghép thận

	Thải ghép		
	Tối cấp	Cấp	Mạn
Thời điểm khởi phát sau ghép	Vài phút- vài giờ	Vài ngày đến vài tháng	Nhiều tháng- nhiều năm
Tổn thương bệnh học	<ul style="list-style-type: none"> •Huyết khối trong lòng mạch •Thâm nhiễm neutrophils •Phù mô kẽ thận •Nhồi máu vỏ thận 	<ul style="list-style-type: none"> •Thâm nhiễm BC đơn nhân vào ống thận và mạch máu thận 	<ul style="list-style-type: none"> •Thâm nhiễm BC đơn nhân •Xơ hóa mô kẽ thận •Xơ hóa áo trong mạch máu thận •Tăng sinh sợi cơ ĐM •Xơ hóa cầu thận

Đặc điểm các loại thải ghép thận

	Thải ghép		
	Tối cấp	Cấp	Mạn
Cơ chế tham gia	Kháng thể kháng HLA, kháng ABO gắn vào tế bào nội mô và hoạt hóa bổ thể và chuỗi đông máu	Đáp ứng miễn dịch tế bào và dịch thể với HLA lạ từ thận ghép	<ul style="list-style-type: none"> •Đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào với HLA lạ • NN không miễn dịch như THA, bất tương hợp nephron
Diễn tiến suy chức năng thận ghép	<ul style="list-style-type: none"> •Trong vài phút-vài giờ 	<ul style="list-style-type: none"> •Vài ngày đến tuần 	<ul style="list-style-type: none"> •Nhiều tháng-nhiều năm
Khả năng hồi phục chức năng thận	<ul style="list-style-type: none"> •Không hồi phục 	<ul style="list-style-type: none"> •Có thể hồi phục 	<ul style="list-style-type: none"> • Không hồi phục

Thải ghép cấp tế bào (Acute cellular rejection)

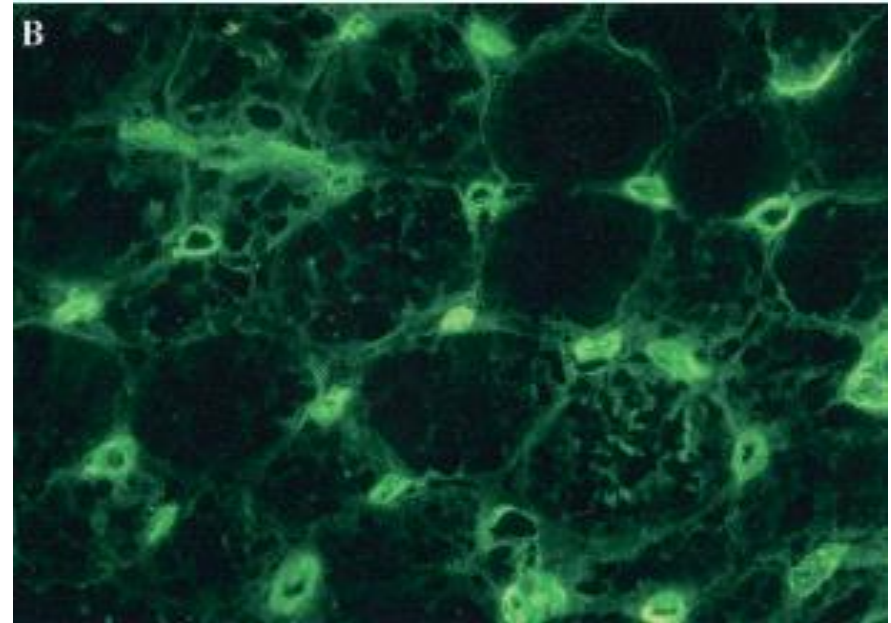
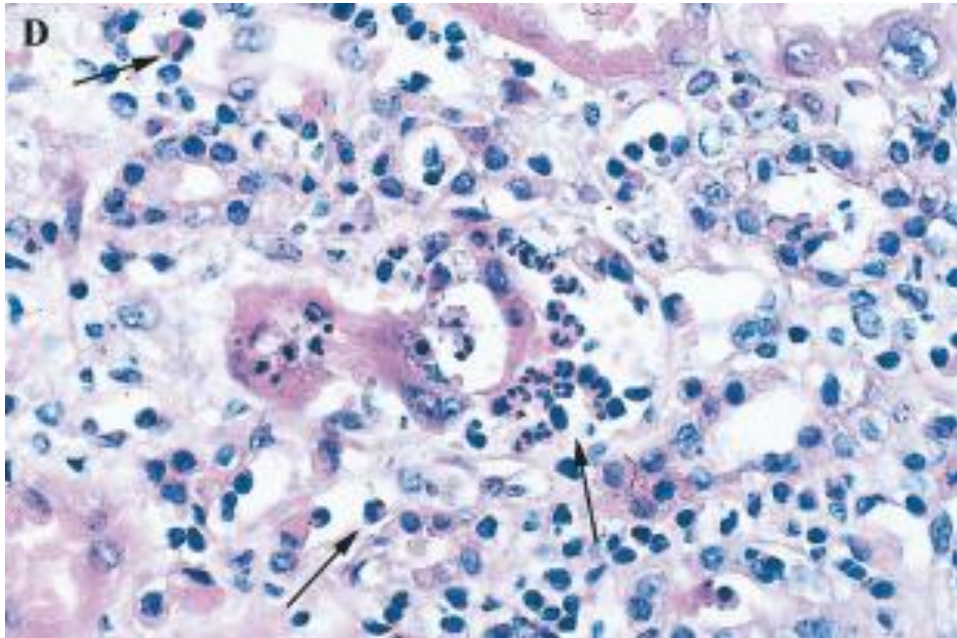


C4d staining: negative

Điều trị: Pulse steroid
Antithymocyte globuline

Thải ghép cấp dịch thể

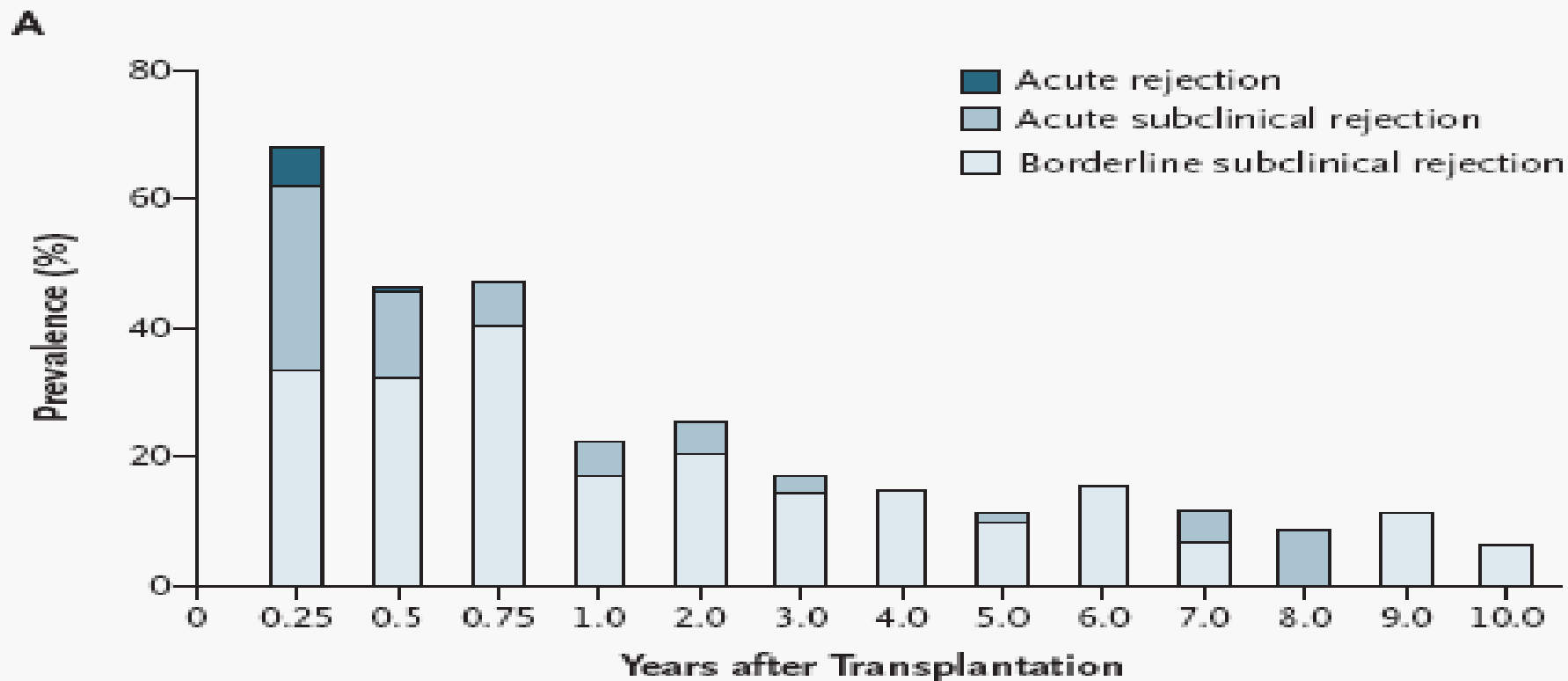
(Acute humoral rejection)



C4d staining: positive

Điều trị: Pulse steroid
IV Immunoglobuline
Rituximab
Plasmapheresis

Thải ghép cấp & Thải ghép dưới ngưỡng lâm sàng



SUY THẬN CẤP SAU GHÉP

- Thải ghép cấp
- Ngộ độc cyclosporine A hoặc Tacrolimus
- Dùng kèm các thuốc khác gây độc cho thận (kháng viêm nonsteroid, TMP-SMZ, acyclovir, ganciclovir)
- Mất nước (do đa niệu thẩm thấu sau ghép)
- Viêm thận bể thận cấp
- Hoại tử ống thận cấp
- Phản ứng tăng nhạy cảm với các kháng sinh dùng sau ghép

Phân biệt lâm sàng thải ghép cấp với ngộ độc CIN

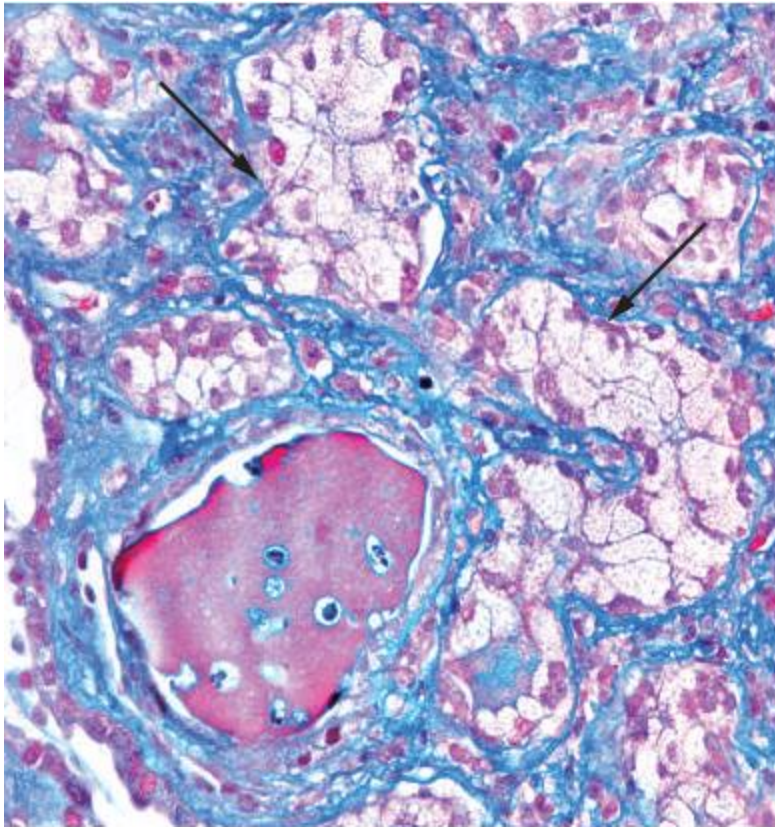
Thải ghép cấp

- Sốt nhẹ
- Đau vùng thận ghép
- Tăng nhanh créatinine HT
- Nồng độ CsA không cao
- Sinh thiết thận
- Đáp ứng với điều trị chống thải ghép

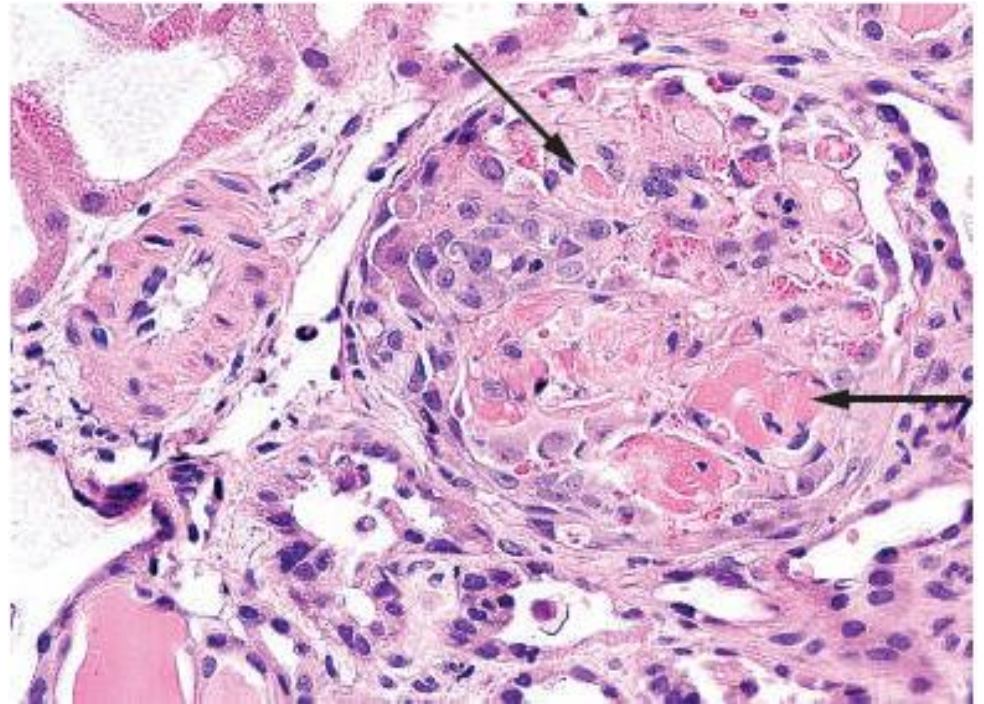
Ngộ độc cấp CIN

- Triệu chứng ngộ độc TK
- Không sốt và đau thận ghép
- Tăng nhanh créatinine
- Nồng độ CsA $>350\text{ng/ml}$
- Nồng độ FK $> 20\text{ng/ml}$
- Sinh thiết thận

Ngộ độc cấp Calcineurin Inhibitor (CIN)



Ngộ độc CIN cấp
Không bào hóa ống thận



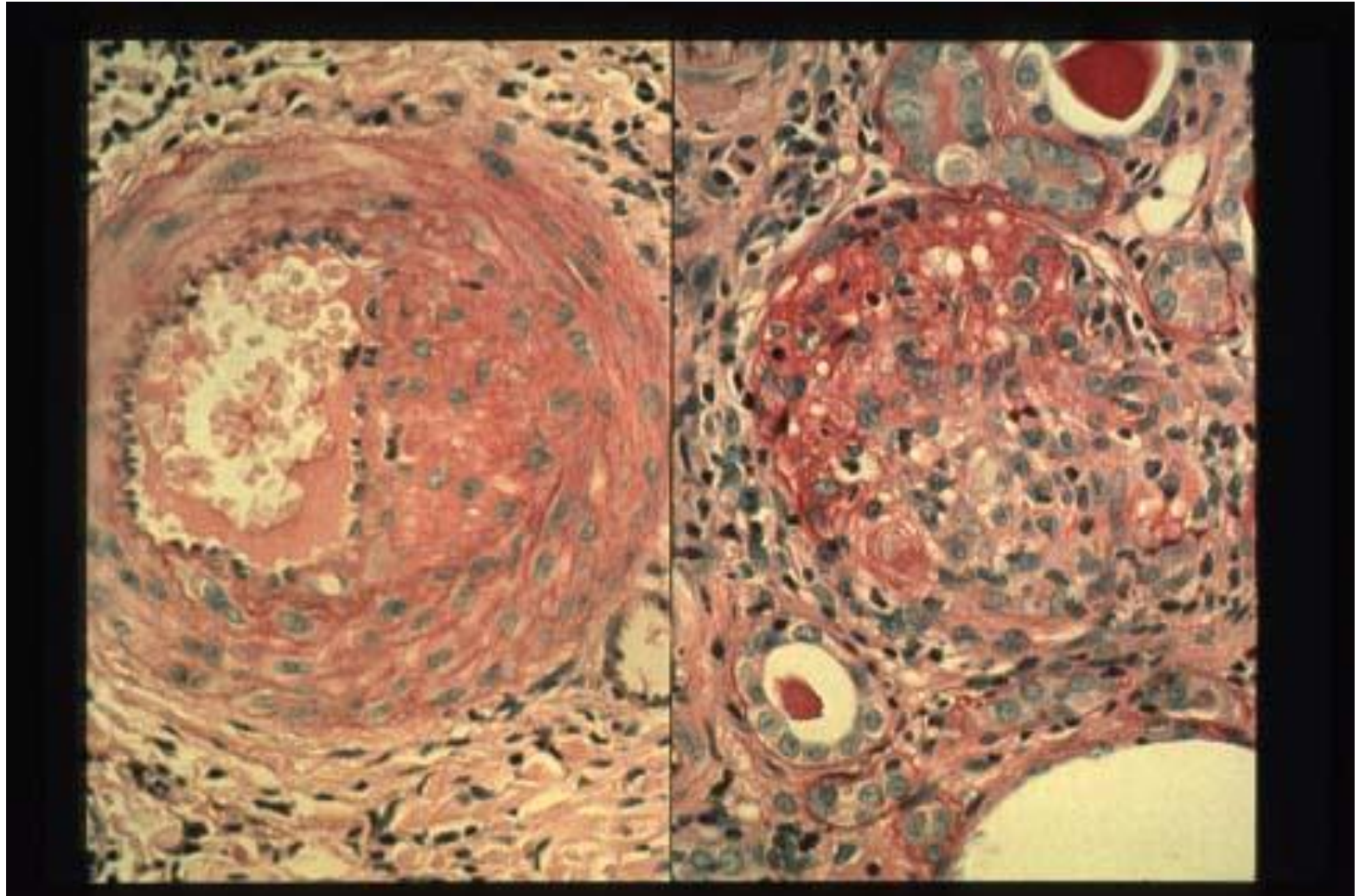
CIN gây huyết khối vi mạch thận
(CsA 14%, FK 1-5%)

Thải ghép mạn

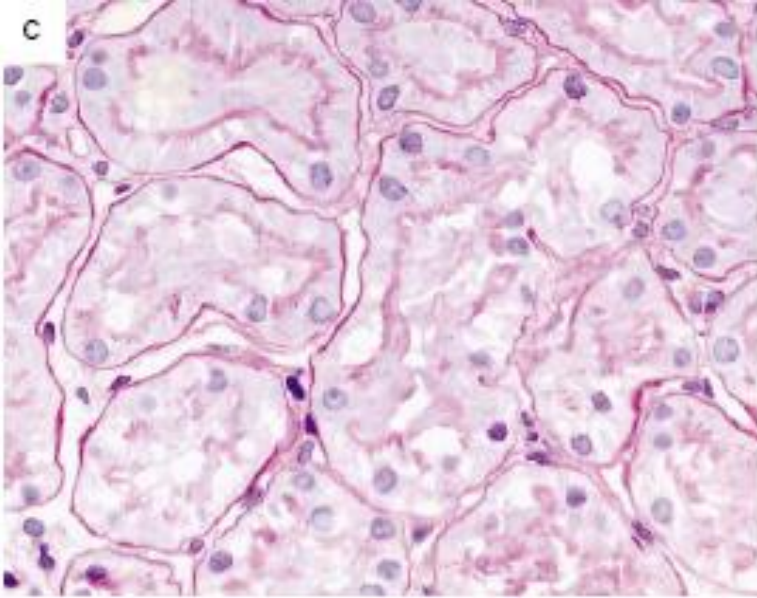
3- Thải ghép mạn (*chronic rejection*)

- Giảm CN thận ghép mạn tính 6 tháng sau ghép
- Biểu hiện: suy giảm chức năng thận mạn tính
- Tổn thương bệnh học: bệnh mạch máu với tổn thương nội mạc, phì đại lớp cơ trơn và sau đó là xơ hoá mạch máu, có thể có qua mao mạch cầu thận phì đại và gây tiểu đạm nhiều.
- Phân biệt với giảm chức năng thận ghép mạn do NN khác:
 - Tăng áp lực lọc và siêu lọc do chỉ có một thận
 - Thiếu số nephron có chức năng tốt sau ghép
 - Thận đã bị tổn thương trước đó do bệnh lý khác
 - Bệnh thận cơ bản tái phát

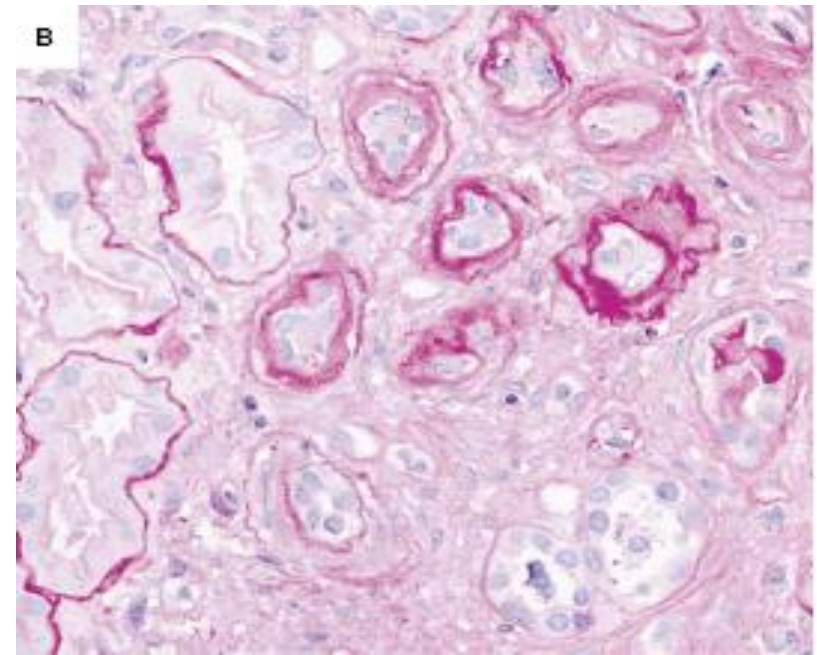
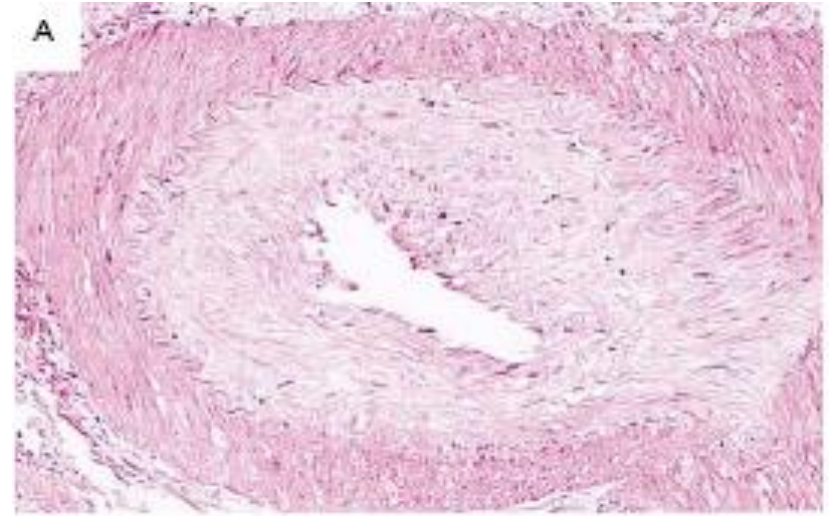
Thả ghép mạn



THẢI GHÉP MẠN



Thận bình thường



Nguyên nhân không tuân thủ điều trị

- ❖ Khoảng 22% bn ghép thận không tuân thủ điều trị
- ❖ Tăng gấp 7 lần nguy cơ suy chức năng thận ghép
- ❖ Đặc điểm của những đối tượng này
 - Trẻ tuổi, Công chức,
 - Thận ghép từ người cho sống
 - Không đái tháo đường
 - Tiền căn nhiễm trùng
 - Ghép thận lâu năm
 - Có vấn đề về tâm thần kinh, hay quên
 - Hoàn cảnh kinh tế xã hội, chi phí thuốc cao
- ❖ Những bn này tin rằng
 - Có thể trì hoãn việc uống thuốc
 - Không cần thuốc khi thận còn hoạt động tốt
 - Thuốc vẫn còn kéo dài tác dụng sau 24h

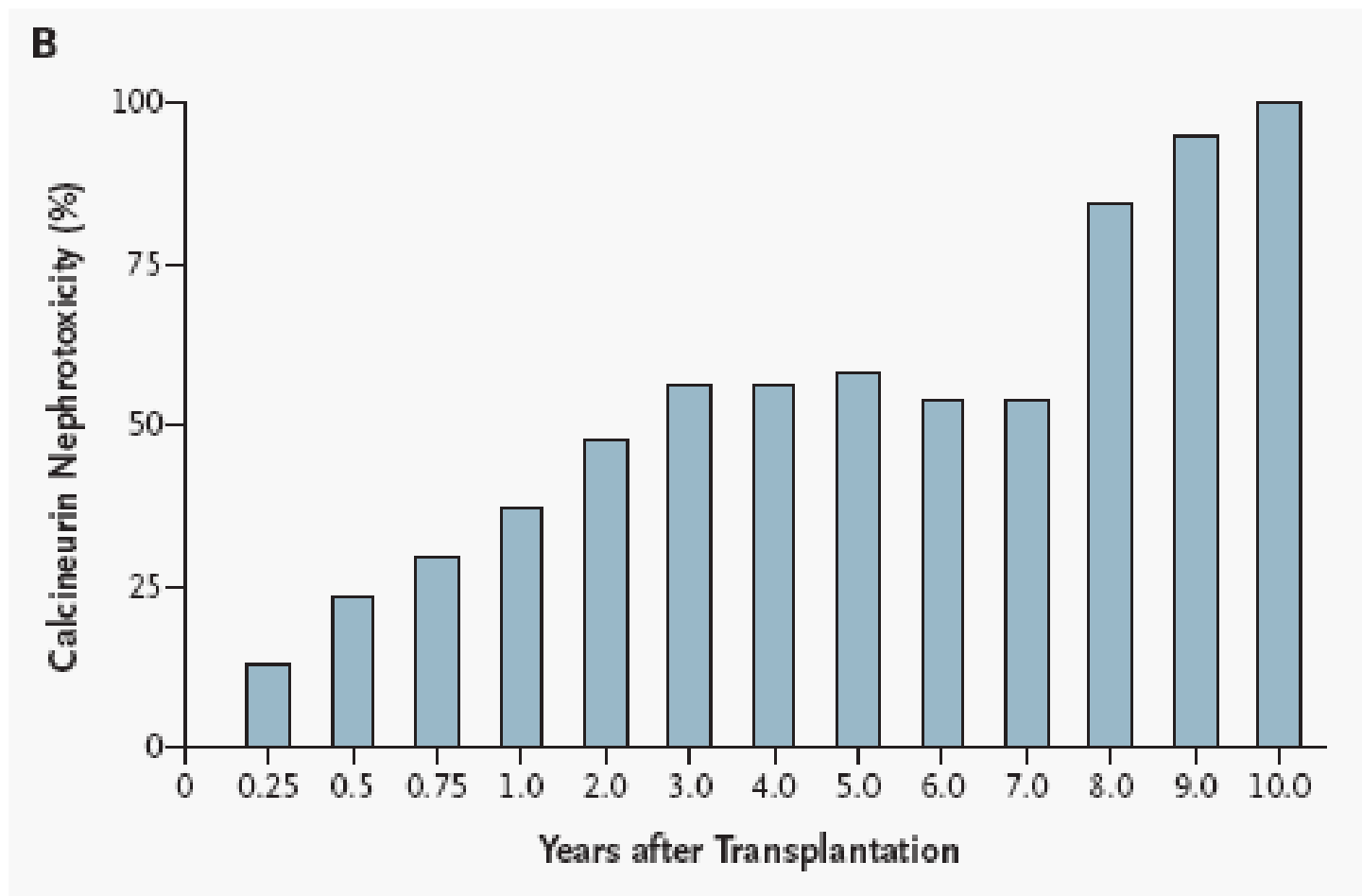
Các biện pháp đánh giá không tuân thủ thuốc

- Bệnh nhân tự báo cáo về thuốc đang uống
- Người thân, bạn bè, người chăm sóc báo cáo về việc dùng thuốc của bn
- Nhật ký của bn
- Bảng câu hỏi
- Xét nghiệm đo nồng độ thuốc và các sản phẩm chuyển hóa thuốc
- Hồi cứu các báo cáo, kết quả điều trị
- Số lần bn đến nhà thuốc để lấy thuốc khi hết thuốc
- Theo dõi đếm số thuốc đã uống
- Dụng cụ điện tử theo dõi thuốc đã uống

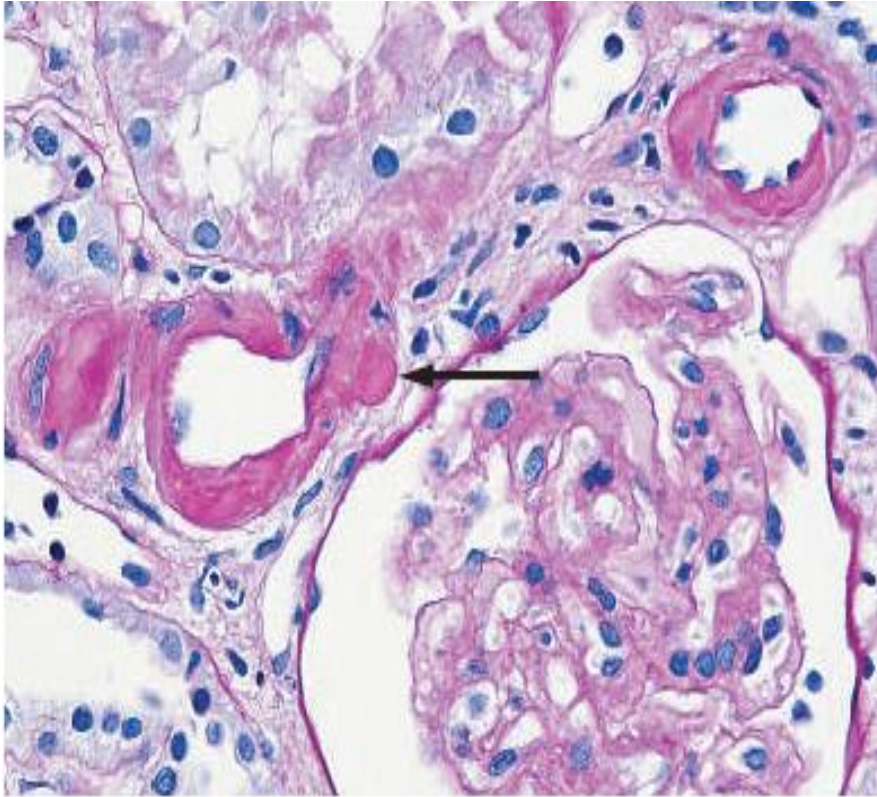
Yếu tố nguy cơ của không tuân thủ điều trị

- Thái độ không tuân thủ điều trị trước ghép trong TNT
- Bệnh tâm thần
- Cá tính của bn bất thường
- Bn không được hỗ trợ của xã hội
- Dùng chất gây nghiện hoặc có những hành vi nguy hiểm
- Trẻ vị thành niên
- Người có học thức cao
- Thời gian từ lúc ghép thận
- Không được các chuyên gia về ghép theo dõi
- Huấn luyện trước ghép không đầy đủ
- Bn có nhiều tác dụng phụ của thuốc
- Phác đồ thuốc phức tạp

Tần suất bệnh thận do CsA theo thời gian ghép



Ngộ độc mạn CIN

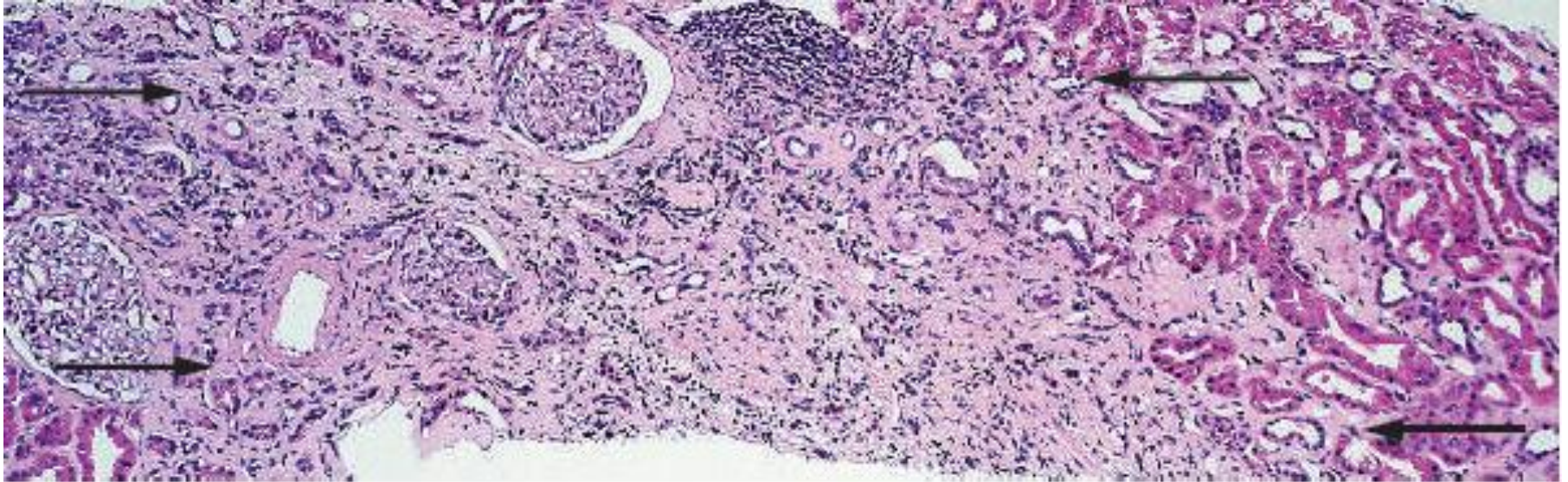


Beaded medial hyalinosis in
afferent arterioles
(Periodic Acid Schiff)



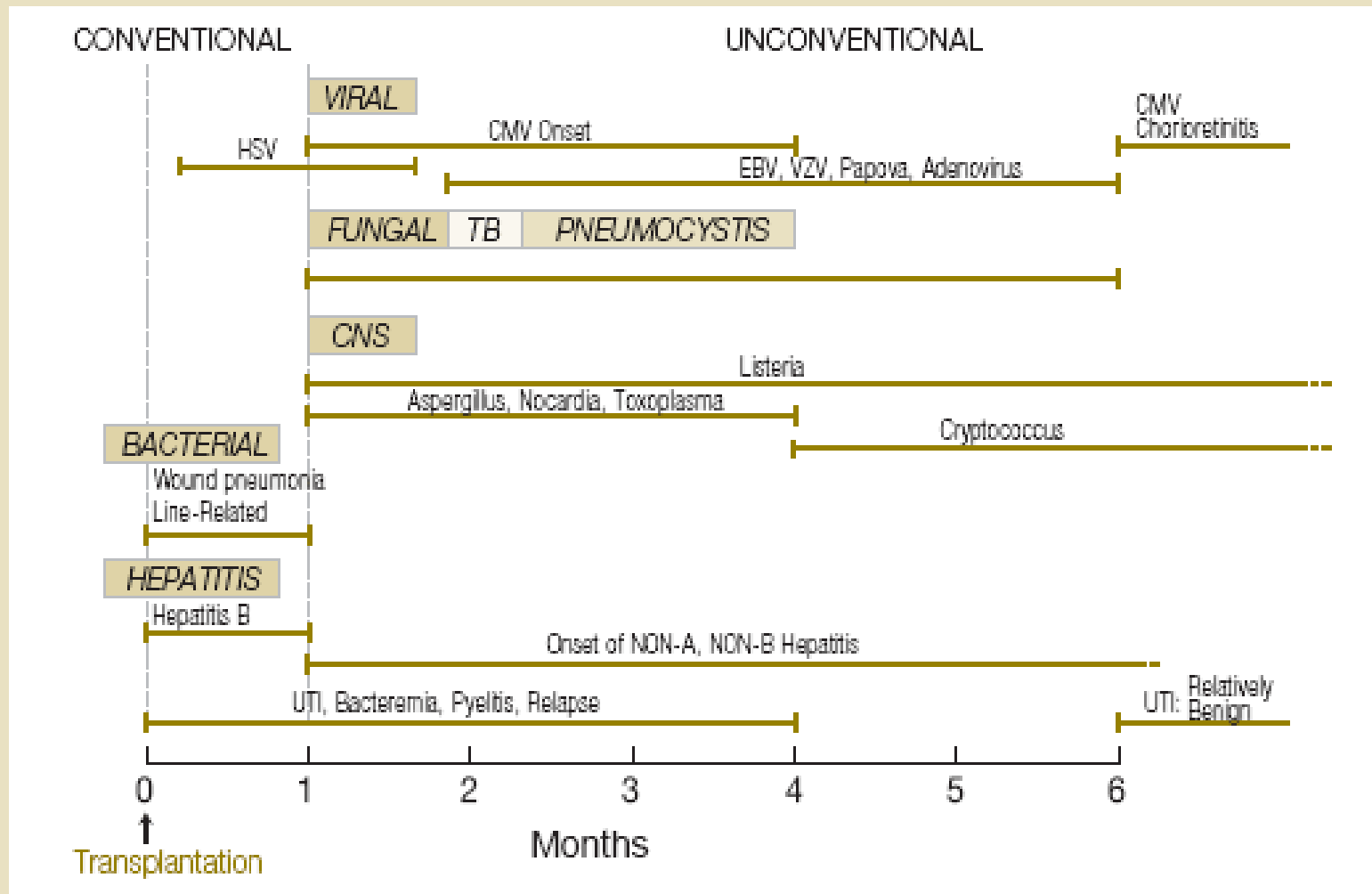
Hyaline arteriopathy
(subendothelial)
(electron microscopy)

Ngộ độc mạn CIN



Xơ hóa mô kẽ, teo ống thận trong tổn thương thận mạn do CIN
Interstitial fibrosis and tubular atrophy in a band-like pattern

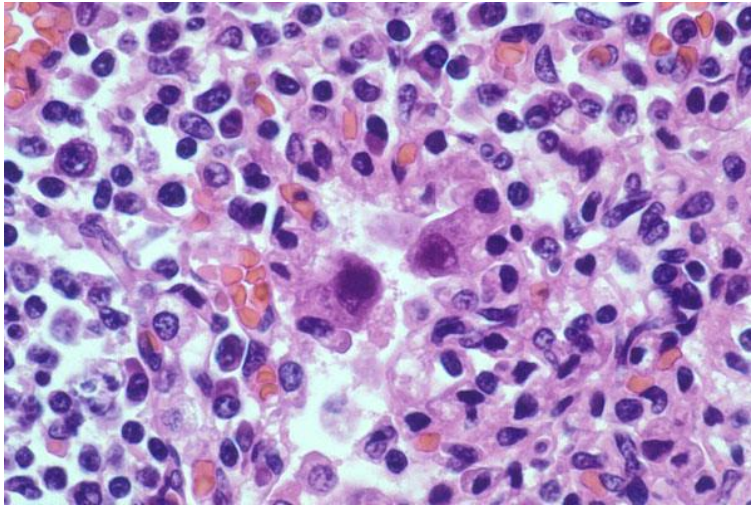
Timetable of Posttransplant Infection⁶



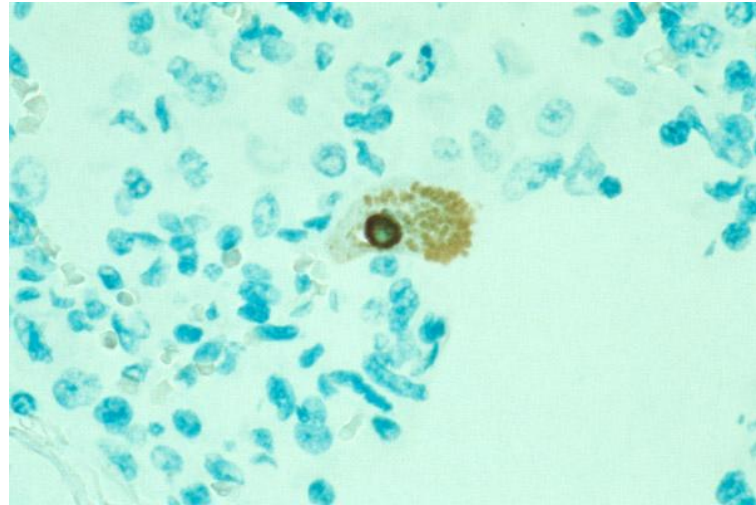
HSV = herpes simplex virus; CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barr virus; VZV = varicella-zoster virus; TB = tuberculosis; CNS = central nervous system; UTI = urinary tract infection.

Reprinted with permission from Rubin RH et al. *Transpl Infect Dis.* 1999;1:29-39.

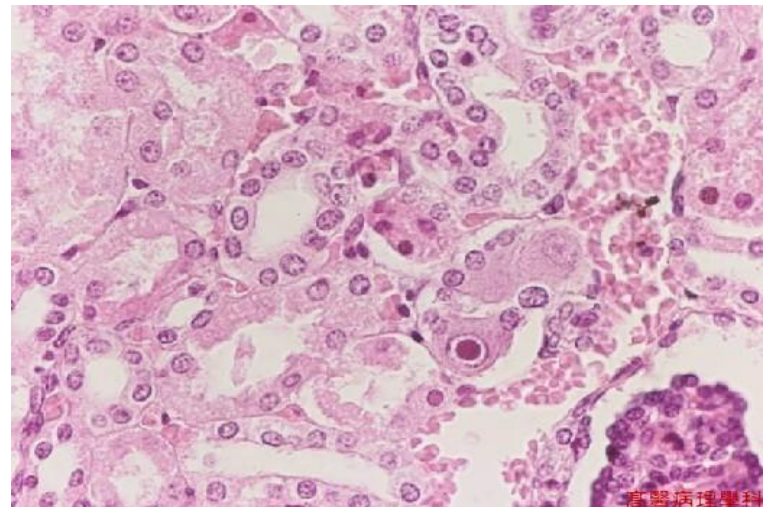
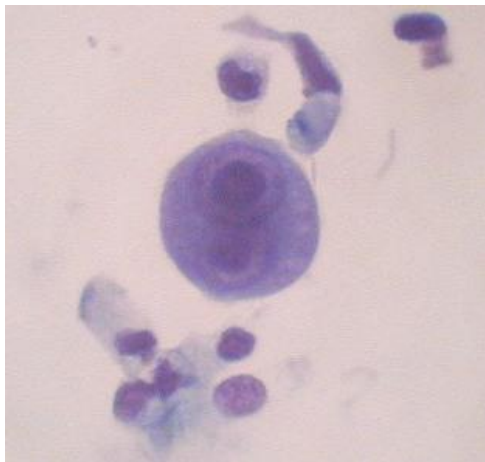
Nhiễm CMV sau ghép thận



Dịch rửa phế quản



Phổi



Thận

UNG THƯ DA SAU GHÉP



Basal cell carcinoma



Squameous cell carcinoma



Melanoma (4%)

Skin Cancers after Organ Transplantation

Sylvie Euvrard, M.D., Jean Kanitakis, M.D., and Alain Claudy, M.D.



Squamous cell carcinoma post organ transplantation

Ung thư da nonmelanoma thường gặp nhất trong các loại ung thư sau ghép

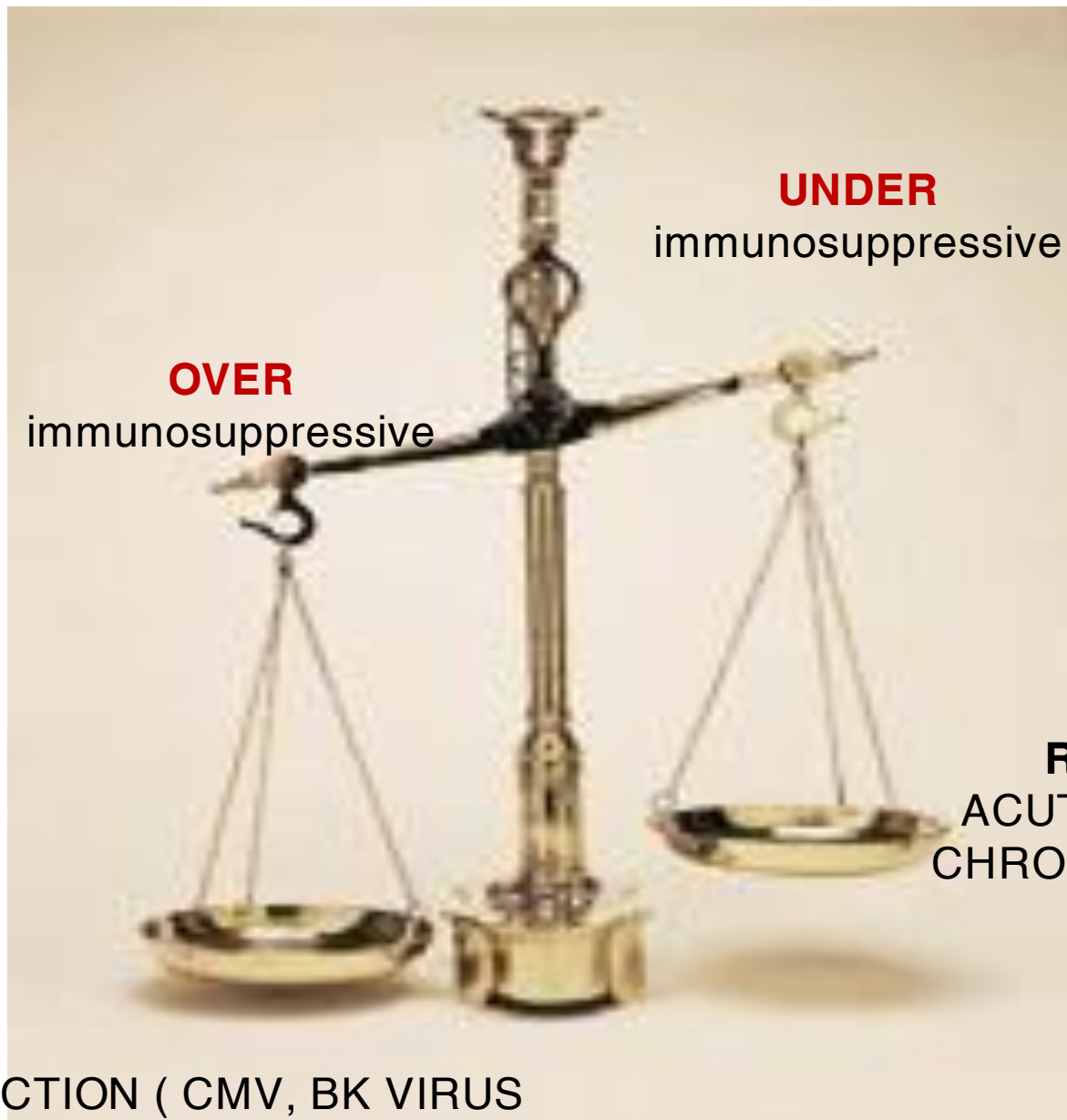
Euvard S, et al, *N Engl J Med*, 348, 1681-91, 2003

Tăng sinh lympho bào ác tính sau ghép

Types of PTLD^{3,87,88}

Type	Features
Lymphoid hyperplasia	Common; usually polyclonal, often regresses with reduced immunosuppression
Polymorphic	Common (monoclonal); wide range of B-cell malfunction, destructive lesions; some response to reduction in immunosuppression
Lymphomatous or monomorphic	Monoclonal; mostly diffuse large B-cell lymphoma, but also Burkitt-like and mucosa-associated lymphoma; no response to reduction in immunosuppression
Other	Plasmacytoma, myeloma, T-cell-rich/Hodgkin's disease-like large B-cell lymphoma; chronically aggressive

PTLD = posttransplant lymphoproliferative disease.



OVER
immunosuppressive

UNDER
immunosuppressive

REJECTION
ACUTE REJECTION
CHRONIC REJECTION

- INFECTION (CMV, BK VIRUS
- POSTTRANSPLANT LYMPHOPROLIFERATIVE DISEASE
- CANCER