

NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN SUY GIẢM CHỨC NĂNG THẬN GHÉP CÓ SỬ DỤNG THUỐC ỨC CHẾ CALCINEURIN

Đặng Thái Trà¹, Nguyễn Thùy Linh¹, Nguyễn Mạnh Hùng¹
Phạm Văn Thịnh¹, Trần Ngọc Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học (MBH) ở bệnh nhân (BN) suy giảm chức năng thận ghép (CNTG) có ngộ độc cấp thuốc ức chế calcineurin (calcineurin inhibitor - CNI). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 81 BN suy giảm CNTG được sinh thiết thận tại các thời điểm khác nhau, trong đó tập trung vào BN được chẩn đoán có biểu hiện ngộ độc cấp tính thuốc CNI trên MBH tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 5/2019 đến hết tháng 12/2020. Nhận xét đặc điểm tuổi, giới tính, cận lâm sàng và các tổn thương MBH trên mảnh sinh thiết thận sau ghép của BN ngộ độc thuốc CNI cấp trong quá trình điều trị. **Kết quả:** Trong số BN nghiên cứu, BN nam chiếm chủ yếu (80,2%). Nguyên nhân chủ yếu của giảm CNTG là thải ghép cấp, 7/81 BN (8,64%) có biểu hiện ngộ độc cấp CNI trên MBH. Tất cả BN ngộ độc CNI đều điều trị bằng tacrolimus và có đến 71,43% BN có nồng độ tacrolimus huyết thanh trong giới hạn bình thường ở thời điểm sinh thiết thận ghép. Biểu hiện ngộ độc cấp tính CNI trên MBH chủ yếu là hiện tượng xuất hiện không bào trong bào tương tế bào biểu mô ống lượn gần (100%), trong khi không bào trong bào tương tế bào cơ trơn động mạch chỉ chiếm 14,29%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số cận lâm sàng ở nhóm BN ngộ độc cấp tính CNI đơn thuần và nhóm có kết hợp thải ghép. **Kết luận:** Biểu hiện tổn thương trên MBH với sự xuất hiện các không bào trong bào tương tế bào biểu mô ống thận gặp ở 100% số BN có ngộ độc cấp tính CNI trong nghiên cứu.

* **Từ khóa:** Ngộ độc cấp thuốc ức chế calcineurin; Ghép thận; Suy giảm CNTG.

Comments on some Clinical, Subclinical, Histopathological Features of Post Kidney Transplant Dysfunction Patients Used Calcineurin Inhibitor

Summary

Objectives: To comment some clinical, subclinical, histopathological features of post kidney transplant dysfunction patients diagnosed as acute calcineurin inhibitor (CNI) nephrotoxicity. **Subjects and methods:** A cross-sectional descriptive study on 81 patients with impaired kidney transplant function who had biopsy at different times, in which the study focused on patients

¹Bộ môn - Khoa Giải phẫu Bệnh, Bệnh Viện Quân y 103, Học viện Quân y

Người phản hồi: Đặng Thái Trà (dangthaitra0502hvqy@gmail.com)

Ngày nhận bài: 23/2/2021

Ngày bài báo được đăng: 17/3/2021

diagnosed as acute CNI nephrotoxicity on histopathology at Military Hospital 103 from 5/2019 to 12/2020. Remark on age, gender, combined lesions, subclinical and histopathological features on post-transplant kidney biopsy pieces of patients. **Results:** Most patients were males (80.2%). Acute rejection was the most reason for graft loss, there were 7 out of 81 patients (8.64%) diagnosed with acute CNI nephrotoxicity on histopathology. 100% of those patients were treated by tacrolimus and 71.43% of patients had serum tacrolimus concentration within normal limits at the time of kidney transplant biopsy. Expression of acute CNI nephrotoxicity on histopathology is mainly the appearance of vacuoles in the cytoplasm of the proximal tubular epithelium (100%) whereas the vacuole in the arterial smooth muscle cell cytoplasm accounts for 14.29%. There was no significant difference in subclinical indicators in the group of patients diagnosed with acute CNI nephrotoxicity alone and those with combined rejection. **Conclusion:** The vacuoles in the tubular epithelial cytoplasm is the most common in patients with acute CNI nephrotoxicity.

* **Keywords:** Acute calcineurin inhibitor nephrotoxicity; Kidney transplant; Impaired kidney transplant function.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Độc tính trên thận liên quan đến các chất ức chế calcineurin (CNI) ở BN sau ghép thận là một vấn đề lâm sàng đáng quan tâm. Cho đến nay, không có các yếu tố lâm sàng đáng tin cậy nào để dự đoán trước những người có nguy cơ đó. Độc tính trên thận của CNI được kiểm soát bằng cách giảm liều CNI và trong những trường hợp nghiêm trọng, BN chỉ được chỉ định ngưng dùng CNI. Về chẩn đoán MBH, độc tính cấp tính của CNI trên thận dựa vào 3 tổn thương chính bao gồm: Sự xuất hiện của không bào trong bào tương biểu mô ống lượn gần, bệnh lý động mạch nhỏ cấp tính (những tổn thương mất lớp cơ trơn của mạch máu, xuất hiện không bào trong bào tương cơ trơn...) và huyết khối tắc mạch (TMA) chủ yếu liên quan đến các tiểu động mạch và tiểu cầu thận. Trên thế giới và ở Việt Nam có nhiều công trình nghiên cứu về các yếu tố tiên lượng và những biến đổi thường gặp sau ghép thận; tuy nhiên ở

Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về độc tính của các CNI trên thận cả cấp và mạn tính. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và MBH của các BN có suy giảm CNTG liên quan đến ngộ độc cấp tính thuốc CNI.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

81 BN ghép thận được sinh thiết thận sau ghép tại các thời điểm, trong đó nghiên cứu tập trung vào các BN được chẩn đoán có biểu hiện ngộ độc cấp tính thuốc CNI trên MBH tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 5/2019 đến hết tháng 12/2020.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn BN:*

- Bệnh nhân có suy giảm CNTG ở cả 2 giới.
- Bệnh nhân dùng thuốc CNI sau ghép.
- Đủ điều kiện tiến hành sinh thiết thận để làm xét nghiệm MBH.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân mắc một số bệnh lý mạn tính: Đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa lipid máu, có sử dụng thuốc lợi tiểu thẩm thấu, tăng huyết áp vô căn.

- Bệnh nhân bị phình động mạch thận, hẹp động mạch thận, có kích thước thận < 60% trên siêu âm.

- Bệnh nhân có bệnh lý rối loạn đông, chảy máu.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, cắt ngang

* *Nội dung nghiên cứu:*

- Các BN được lấy thông tin về tuổi, giới, các tổn thương kết hợp và các xét nghiệm cận lâm sàng (nồng độ thuốc CNI huyết thanh thời điểm sinh thiết thận ghép, nồng độ creatinin máu, ure máu, kali máu).

- Mảnh bệnh phẩm sinh thiết thận được đánh giá trên kính hiển vi quang học trên các tiêu bản nhuộm H.E, nhuộm đặc biệt gồm nhuộm PAS, nhuộm ba màu Masson, nhuộm bạc và nhuộm hóa mô miễn dịch.

* *Xử lý số liệu:* Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 xác định và so sánh tỷ lệ phần trăm, giá trị trung bình.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Một số đặc điểm lâm sàng chung (n = 81).

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	65	80,2
Nữ	16	19,8
Tuổi trung bình	37,01 ± 10,33	
Nguyên nhân gây giảm CNTG		
1. Thải ghép cấp		
Dịch thể	9	11,11
Trung gian tế bào	22	27,16
Kết hợp cả 2	7	8,64
2. Thải ghép mạn tính		
Dịch thể	0	0
Trung gian tế bào	1	1,23
3. Ngộ độc CNIs		
	7	8,64
4. Nguyên nhân khác		
	35	43,22

Trong 81 BN ghép thận được sinh thiết thận ghép, có 80,2% BN là nam; tuổi trung bình của các BN trong nghiên cứu là 37,01 ± 10,33. Nguyên nhân gây giảm CNTG gồm thải ghép cấp chiếm tỷ lệ cao nhất (46,91%); trong đó: 7/81 ca (8,64%) có ngộ độc thuốc CNIs cấp tính.

TẠP CHÍ Y DƯỢC HỌC QUÂN SỰ SỐ 6-2021

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng nhóm ngộ độc cấp CNIs ($n_1 = 7$).

Đặc điểm	Số lượng (n_1)	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	5	71,43
Nữ	2	28,57
Tổn thương kết hợp		
Không có	3	42,86
Thải ghép	4	57,14
Thời gian sinh thiết thận sau ghép		
≤ 01 tháng	6	85,71
> 01 tháng	1	14,29

Các BN trong nhóm có ngộ độc cấp tính CNIs chủ yếu là nam giới (71,43%). 57,14% BN có tổn thương thải ghép kết hợp và đa phần được sinh thiết thận ghép trong vòng 01 tháng sau ghép (85,71%). Có 01 trường hợp mà thời điểm sinh thiết thận sau ghép cách xa nhất thời điểm ghép thận với thời gian là 04 tháng.

Bảng 3: Một số chỉ tiêu cận lâm sàng khác thời điểm sinh thiết thận.

Chỉ số	Nhóm không kết hợp thải ghép ($n = 3$)	Nhóm kết hợp thải ghép ($n = 4$)	p
Ure (mmol/l)	23,04 \pm 6,69	26,7 \pm 4,19	$> 0,05$
Creatinin ($\mu\text{mol/l}$)	406,79 \pm 165,52	446,55 \pm 131,45	$> 0,05$
Kali (mmol/l)	3,51 \pm 0,37	4,29 \pm 0,79	$> 0,05$
Hồng cầu (T/l)	3,21 \pm 0,35	3,19 \pm 0,19	$> 0,05$
Huyết sắc tố (g/l)	95,67 \pm 8,33	93,25 \pm 9,29	$> 0,05$

Nồng độ ure, creatinin và kali huyết thanh trung bình ở nhóm BN có kết hợp thải ghép cao hơn trong khi lượng hồng cầu và huyết sắc tố thấp hơn ở nhóm không có kết hợp thải ghép, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4: Tỷ lệ BN trong nhóm ngộ độc CNIs theo nồng độ tacrolimus huyết thanh thời điểm sinh thiết thận ($n_1 = 7$).

Nồng độ tacrolimus	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
< 8 ng/ml	3	42,86
8 - 10 ng/ml	2	28,57
> 10 ng/ml	2	28,57

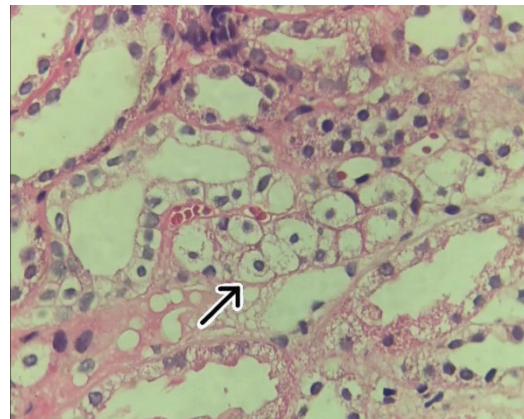
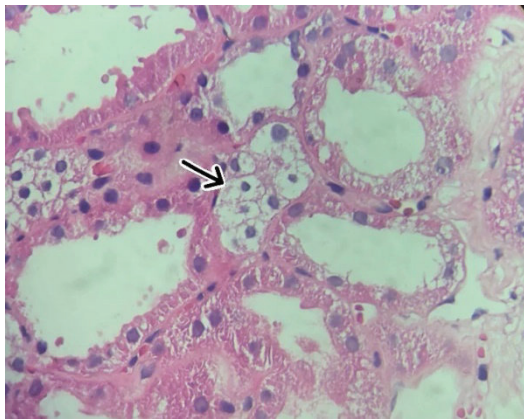
Nồng độ tacrolimus huyết thanh thời điểm BN sinh thiết thận chủ yếu nằm trong giới hạn bình thường (< 10 ng/ml), chiếm 71,43%. Chỉ có 2/7 BN có nồng độ tacrolimus huyết thanh cao hơn giới hạn khuyến cáo.

Bảng 5: Một số đặc điểm tổn thương MBH ở nhóm ngộ độc cấp CNI ($n_1 = 7$).

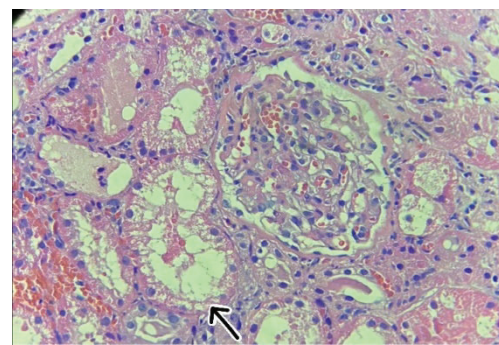
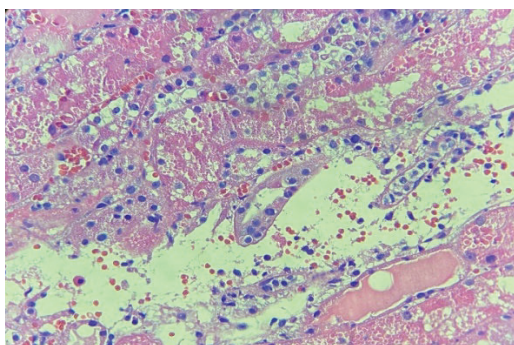
Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Không bào trong bào tương tế bào biểu mô ống lượn gần	7	100,00
Không bào trong bào tương tế bào cơ trơn động mạch	1	14,29
Huyết khối mạch máu nhỏ	0	0,00

Cả 07/07 BN (100% BN) trên mảnh sinh thiết thận sau ghép xuất hiện không bào trong bào tương tế bào biểu mô ống lượn gần và có 01/07 BN (14,29%) có tổn thương bệnh lý động mạch nhỏ, cấp tính với biểu hiện xuất hiện không bào trong bào tương tế bào cơ trơn động mạch. Không ghi nhận trường hợp nào có huyết khối mạch máu nhỏ và tiểu cầu thận.

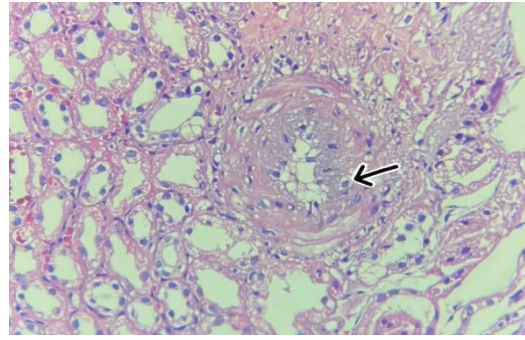
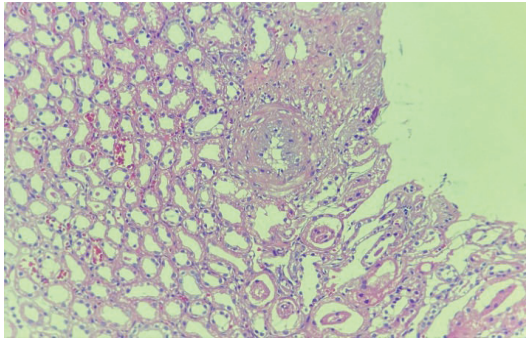
Một số hình ảnh MBH của BN trong nghiên cứu:



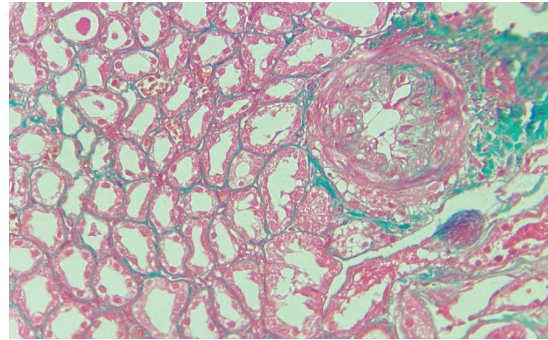
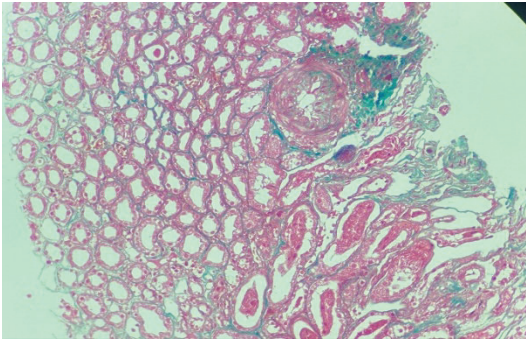
Ảnh 1, 2: Hình ảnh không bào trong bào tương tế bào biểu mô ống thận (HE, 4x và 10x).
(MS: 203856)



Ảnh 3, 4: Hình ảnh không bào trong bào tương tế bào ống thận ở một trường hợp có kết hợp thải ghép cấp dịch thể. (MS: 206639)



Ảnh 5, 6: Hình ảnh không bào trong bào tương tế bào cơ trơn động mạch (HE, 4x và 10x).
(MS: 207334)



Ảnh 7, 8: Hình ảnh không bào trong bào tương tế bào cơ trơn động mạch (Masson, 4x và 10x).
(MS: 207334)

BÀN LUẬN

Sự ra đời và sử dụng CNI mà đầu tiên là cyclosporin vào cuối những năm 1970 và tacrolimus vào năm 1984 đã tạo ra cuộc cách mạng trong lĩnh vực cấy ghép tạng trên người. Cho đến nay, 94% BN sau ghép được điều trị bằng nhóm CNI. Độc tính trên thận liên quan trực tiếp đến CNI là một trong những vấn đề lâm sàng đã và đang được quan tâm. Độc tính trên thận cấp tính xảy ra ở 17 - 50% người ghép thận có sử dụng CNI [1]. Tuy nhiên, những ước tính này rất khác nhau, do sự khác biệt về thời gian theo dõi, loại thuốc

CNI được sử dụng, số lượng đối tượng nghiên cứu và nồng độ CNI mục tiêu trong máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 81 trường hợp BN được sinh thiết thận ghép từ tháng 5/2019 đến hết tháng 12/2020 do có biểu hiện suy giảm CNTG trên lâm sàng, số BN nam chiếm chủ yếu (80,2%). Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $37,01 \pm 10,33$. Kết quả này cũng tương tự như các nghiên cứu của các tác giả trên thế giới và trong nước, như trong nghiên cứu của Mojgan J. và CS, có đến 61,4% BN là nam giới và tuổi trung bình của các BN là $34,87 \pm 12,96$ [2].

Nguyên nhân gây suy giảm CNTG gồm thải ghép cấp dịch thể, thải ghép cấp qua trung gian tế bào, thải ghép mạn tính, ngộ độc thuốc CNIs, huyết tắc mạch và các bệnh lý thận nội sau ghép... Trong nghiên cứu này, nguyên nhân chủ yếu gây giảm chức năng thận sau ghép là do thải ghép cấp, chiếm 46,91%, kết quả này cao hơn so với kết quả nghiên cứu của Katsuma Ai và CS: chỉ có 6,2% BN sau ghép có giảm CNTG do thải ghép cấp và số liệu này trong nghiên cứu của Kim J. là 25,93% [3, 4]. Điều này được giải thích là do nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là BN sau ghép thận < 1 năm trong khi nghiên cứu của các tác giả khác có thời gian theo dõi dài hơn. Trong nghiên cứu này, có 7 BN (8,2%) biểu hiện ngộ độc thuốc CNI cấp tính trên MBH và tất cả BN này đều được sử dụng tacrolimus. Theo nghiên cứu của Jacobson P.A. và CS, tỷ lệ gặp ngộ độc CNI trên thận ở nhóm BN có sử dụng cyclosporin (22,6%) cao hơn nhóm có sử dụng tacrolimus (19,8%) [1]. Không phải tất cả BN sử dụng CNI đều có biểu hiện độc tính trên thận. Cho đến nay, không có các dấu hiệu lâm sàng đáng tin cậy nào để dự đoán trước những người có nguy cơ này. Độc tính trên thận của CNI được kiểm soát bằng cách giảm liều CNI và trong những trường hợp nghiêm trọng, BN được chỉ định ngưng dùng CNI. Tuy nhiên, sự giảm liều CNI liên quan đến việc tăng nguy cơ thải ghép cấp tính và tổn thương miễn dịch tiềm tàng dưới lâm sàng. Trong nhóm BN sau ghép có ngộ độc cấp CNI, nam giới cũng chiếm chủ yếu (71,43%), đa phần BN được sinh thiết thận trong vòng 01 tháng sau ghép, chỉ có duy nhất 01 BN có thời điểm sinh thiết thận ghép cho kết quả ngộ độc cấp CNI là sau 4 tháng kể từ ngày ghép thận.

Nồng độ tacrolimus trong huyết thanh của các BN thời điểm sinh thiết thận ghép phần lớn ≤ 10 ng/ml (71,43%). Theo nghiên cứu của Lusco M.A. trên BN tổn thương thận, điều này được giải thích là do tác dụng của CNI có thể không liên quan đến liều lượng [5].

Nồng độ ure và creatinin huyết thanh của các BN trong nhóm có ngộ độc CNI đều ở mức cao, giá trị trung vị lần lượt là 25,01 mmol/l và 398,07 μ mol/l, cao hơn trong nghiên cứu của Jacobson P.M. và CS (giá trị trung vị của nồng độ creatinin huyết thanh là 188 μ mol/l (149,6 - 220 μ mol/l) [1]. Trong số các BN này, có 4/7 BN (57,14%) có tổn thương thải ghép kết hợp trên mảnh sinh thiết thận sau ghép. Nồng độ ure và creatinin huyết thanh trung bình của nhóm có kết hợp thải ghép cao hơn nhóm còn lại nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Các nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra biểu hiện tổn thương cấp tính do ngộ độc CNI trên thận bao gồm biểu hiện bệnh động mạch nhỏ cấp tính, tổn thương tế bào biểu mô ống thận với việc xuất hiện các không bào trong bào tương và huyết khối vi mạch [5, 3, 6]. Một trong những tổn thương MBH của bệnh động mạch nhỏ cấp tính là sự xuất hiện các không bào trong bào tương tế bào cơ trơn lớp áo giữa của các động mạch, điều này đã lần đầu tiên được Murray chứng minh năm 1985 [7]. Cơ chế gây ra các tổn thương này là do CNI gây giải phóng các chất co mạch, bao gồm endothelin, gây tổn thương thiếu máu cục bộ. Sự co thắt mạch ở các tiểu động mạch làm phát sinh độc tính CNI chức năng, mà không có thay đổi về mặt hình thái [5]. CNI cũng có thể gây độc trực tiếp cho tế bào nội mô

mạch máu, tế bào cơ trơn mạch máu và tế bào biểu mô ống thận. Huyết khối vi mạch được cho là do tổn thương nội mạc mạch máu thứ phát liên quan đến cơ mạch, ngoài ra còn do thuốc CNI gây tăng kết tập tiểu cầu và kích hoạt prothrombotic. Các cơ chế này được Ponticelli nghiên cứu từ 2007 [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% BN ngộ độc CNI cấp tính trên mẫu sinh thiết có xuất hiện không bào trong bào tương tế bào biểu mô ống thận và 1/7 BN (14,29%) xuất hiện không bào trong bào tương tế bào cơ trơn thành động mạch (một trong những biểu hiện của bệnh lý động mạch nhỏ cấp tính). Trong các nghiên cứu khác về tổn thương ống thận, các không bào trong bào tương là biểu hiện trên MBH tương đối phổ biến và dễ dàng nhận biết ở các BN có ngộ độc cấp CNI [6]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chưa ghi nhận trường hợp BN nào có tổn thương huyết khối ở vi mạch trên mảnh sinh thiết thận ghép. Điều này được giải thích là do đa số BN trong nghiên cứu này có ngộ độc CNI trên MBH với biểu hiện giảm CNTG sớm, được sinh thiết thận ghép trong khoảng 01 tháng sau ghép nên sẽ hiếm gặp tổn thương huyết khối vi mạch. Theo nghiên cứu Schwimm S. và CS, huyết khối vi mạch gặp ở 3 - 14% BN có sử dụng thuốc CNI [9].

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 81 BN suy giảm CNTG được sinh thiết thận; trong đó, 07 BN (8,64%) được chẩn đoán có tổn thương thận do ngộ độc cấp tính thuốc ức chế calcineurin (CNI): Tổn thương ở ống thận với các không bào trong bào tương tế bào biểu mô ống thận chiếm tỷ lệ cao nhất (100%) ở những BN có ngộ độc cấp

tính CNI. Nồng độ tacrolimus huyết thanh thời điểm sinh thiết thận ghép của các BN chủ yếu trong giới hạn bình thường. Các chỉ số cận lâm sàng ở nhóm có và không có tổn thương thải ghép kết hợp tuy có sự khác nhau nhưng không có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pamala A. Jacobson. Genetic and clinical determinants of early, acute calcineurin inhibitor-related nephrotoxicity: Results from a kidney transplant consortium. *Transplantation* 2012; 93(6):624-631.
2. J.R. Chapman. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant* 2011; 11(4):693-697.
3. Ai Katsuma. Histopathological findings in transplanted kidneys. *Renal Replacement Therapy* 2017; 3.
4. J. Kim. Causes of graft loss after kidney transplantation following rabbit-antithymocyte globulin induction and steroid-sparing maintenance. Abstract# 2922, *Transplantation* 2014; 98:146.
5. M.A. Lusco. AJKD atlas of renal pathology: Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2017; 69(5):e21-e22.
6. M. Naesens, D.R. Kuypers M. Sarwal. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(2):481-508.
7. B.M. Murray, M.S. Paller T.F. Ferris. Effect of cyclosporine administration on renal hemodynamics in conscious rats. *Kidney Int* 1985; 28(5):767-774.
8. C. Ponticelli. De novo thrombotic microangiopathy. An underrated complication of renal transplantation. *Clin Nephrol* 2007; 67(6):335-340.
9. J. Schwimmer. De novo thrombotic microangiopathy in renal transplant recipients: A comparison of hemolytic uremic syndrome with localized renal thrombotic microangiopathy. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(2):471-479.