

DOI: 10.59715/pntjimp.2.2.1

Tương hợp kháng nguyên bạch cầu người (HLA) nhóm II quyết định tiên lượng dài hạn trong ghép thận trẻ em

Hoàng Thị Diễm Thúy¹, Trương Thị Phương Uyên¹, Phạm Ngọc Thạch²

¹Bộ môn Nhi - Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

²Bệnh Viện Nhi Đồng 2

Tóm tắt

Ghép thận là phương pháp điều trị tối ưu trong suy thận giai đoạn cuối cho cả người lớn và trẻ em. Đối với trẻ em, do tuổi thọ kì vọng sau ghép dài hơn nên việc xác định tiêu chuẩn cặp cho - nhận cần phải chặt chẽ hơn, nhằm đảm bảo sự sống còn tối ưu cho thận ghép. Vấn đề tương hợp kháng nguyên bạch cầu người (Human Leucocyte Antigen - HLA) tối ưu, đặc biệt tương hợp HLA nhóm II sẽ có tác dụng giúp bảo đảm sống còn dài hạn cho thận ghép.

Từ khóa: Ghép thận trẻ em, sống còn thận ghép, bất tương hợp HLA.

Abstract

HLA matching determined long - term prognosis in pediatric kidney transplantation

Kidney transplantation is the best choice for treating end-stage renal disease in adults and children. In children, due to their longer expected - longevity, the determined criteriae for selecting the donor - recipient should be stricter in order to offer a better graft survival. An optimal matching of HLA especially class II is an important criterion to assure the long - term graft survival.

Key words: Pediatric kidney transplantation, graft survival, HLA mismatch.

Ngày nhận bài:

05/12/2022

Ngày phản biện:

13/01/2023

Ngày đăng bài:

20/4/2023

Tác giả liên hệ:

Hoàng Thị Diễm Thúy

Email: thuydiemhoanglp

@gmail.com

ĐT: 0908235287

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép thận là phương pháp điều trị tối ưu trong suy thận giai đoạn cuối cho cả người lớn và trẻ em. Theo dữ liệu từ NAPRTCS [1], 80% trẻ ghép thận là trên 6 tuổi, khoảng 25% trẻ được ghép đón đầu tiên lọc máu. Đối với trẻ em, do tuổi thọ kì vọng sau ghép còn dài, nên việc quy định tiêu chuẩn cặp cho - nhận cần phải chặt chẽ hơn, nhằm đảm bảo sống còn tối ưu cho thận ghép. Tỷ lệ sống còn ở trẻ ghép thận sau 5 và 10 năm là 96% và 85% với người cho sống; 70,5% và 42% với người cho chết não theo thống kê từUSRDS [2]. Thời gian sống trung bình của thận ghép trẻ em là $119,4 \pm 8,38$ tháng. Có nhiều yếu tố góp phần vào việc tăng tỉ lệ sống còn thận ghép như chuẩn bị trước ghép, cải thiện kỹ thuật mổ, điều trị tốt nhiễm trùng

cơ hội, và giảm thiểu tối đa số HLA bất tương hợp để giảm tỉ lệ thải ghép. Kinh nghiệm từ việc không tuân thủ sự tương hợp HLA cho thấy sẽ kéo theo việc tăng cường thuốc ức chế miễn dịch, từ đó dẫn đến nhiễm trùng cơ hội, trong đó đáng quan tâm nhất là bệnh tăng sinh lympho sau ghép (post - transplant lymphoproliferative disorder PTLD). Trong bài này sẽ tổng quan y văn thế giới về mối liên quan giữa kết quả sống còn của thận ghép ở trẻ em với số lượng HLA bất tương hợp và các yếu tố liên quan khác.

2. TỔNG QUAN

Bài học về sự bất tương hợp HLA từ các dữ liệu dịch tễ học

Do đặc điểm địa lý, thận người cho chết não chuyển từ các nước châu Âu khác đến

nước Anh thường có thời gian thiếu máu lạnh kéo dài, vì vậy ngành y tế Anh phải tối ưu các tiêu chuẩn khác nhằm cải thiện chức năng thận ghép, trong đó ưu tiên tương hợp HLA. Nghiên cứu đa trung tâm từ 38 quốc gia châu Âu cho thấy sự quan tâm của Anh và 5 nước Bắc Âu (Đan mạch, Phần Lan, Na - uy, Thụy điển, Iceland) trong việc phân phối thận hiến cho trẻ em. Đối với người nhận dưới 18 tuổi, sẽ không chấp nhận bất tương hợp nhóm

DR và không nhiều hơn một bất tương hợp nhóm I. Trẻ em dưới 16 tuổi phải nhận thận từ người cho dưới 40 tuổi, hoàn toàn tương hợp HLA DR, không quá hai bất tương hợp A hoặc B [3].

Tổng kết từ nhiều nghiên cứu trên trẻ em Bảng 1 cũng chứng minh mối liên quan giữa số lượng HLA bất tương hợp với tỉ lệ sống còn trung hạn của thận ghép, từ đó tác động sâu sắc đến các chiến lược chọn cặp ghép [4], [2].

Bảng 1: Các nghiên cứu thể hiện số HLA bất tương hợp và nguy cơ mất thận ghép.

Tác giả	Năm, số bệnh nhân	Kết quả
Friedersdorff F [2]	1998 - 2007, 9209 < 18 tuổi	HLA BTH làm tăng nguy cơ mất mảnh ghép dù có thuốc UCMD hiện đại. PTLD có liên quan đến HLA - DR BTH.
Foster (2013), USRD [1]	1994 - 2004, 2009 9358 < 21 tuổi	HLA BTH và tuổi người cho liên quan SCMG
Opelz (2017), CTS [7]	2000 - 2015, 3627 < 18 tuổi	4 - 6 HLA BTH liên quan SCMG dù là NCS, xấu hơn so với 0 - 1 HLA BTH của NCC
Williams (2018), USRD [5]	1987 - 2016, 18,602 < 18 tuổi	0 - 3 BTH NCC = 4 - 6 BTH NCS
Trnka (2018) [8] ANZDATA	1990 - 2015, 1134 < 20 tuổi	Số HLA BTH liên quan SCMG theo bậc

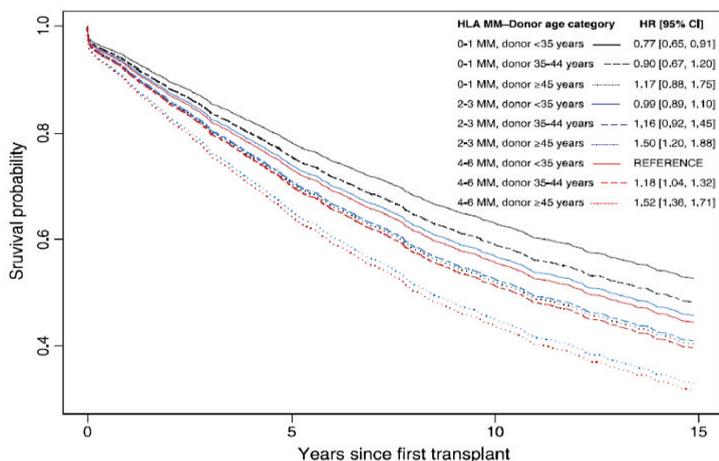
HLA - Human Leukocyte Antigen: Kháng nguyên bạch cầu người; PTLD - Post - transplant lymphoproliferative disorder: bệnh tăng sinh lympho sau ghép.

UCMD: ức chế miễn dịch; BTH: bất tương hợp; NCS: người cho sống; NCC: người cho chết; SCMG: sống còn mô ghép;

Kết quả từ ANZDATA (Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) [8] từ 1990 - 2015 trên 1134 bệnh nhi cho thấy nguy cơ mất thận ghép tăng 20% cho mỗi bất tương hợp HLA.

Dưới đây là kết quả từ một nghiên cứu đoàn hệ trên người dưới 21 tuổi từ UNOS (United Network for Organ Sharing) [9]. Nghiên cứu được thực hiện qua hai thời kỳ 1987 - 1998 (11 năm) trên 8422 bệnh nhân và 1994 - 2004 (10

năm) trên 9358 bệnh nhân. Yếu tố nguy cơ làm giảm tỉ lệ sống còn thận ghép bao gồm người cho chết, tuổi người cho trên 45 đối với người cho chết, tuổi người nhận, bệnh nền, chế độ thuốc ức chế miễn dịch và số lượng bất tương hợp HLA. Các yếu tố nguy cơ này có sự tương tác trong việc tác động lên sự sống còn của thận ghép. Ở người cho chết, cứ 1 bất tương hợp HLA làm tăng 16% nguy cơ mất thận ghép; trong khi đó, nguy cơ này là 56 - 62% khi có 5 - 6 bất tương hợp HLA. Nguy cơ thải ghép ở thận người cho chết cao hơn người cho sống do thời gian thiếu máu lạnh làm tăng thể tích các phân tử HLA nhóm II và các phân tử dính trên bề mặt tế bào biểu mô và tế bào ống thận [10]. Hình 1 cho thấy tuổi người cho dưới 35 kèm 0 - 1 bất tương hợp HLA có kết quả tốt nhất.



Hình 1: Tuổi người cho dưới 35 kèm 0 - 1 bất tương hợp HLA có kết quả tốt nhất [1].

Một nghiên cứu đoàn hệ khác CTS (The Collaborative Transplant Study) từ 1988 đến 2007 tại 42 quốc gia trên 9209 bệnh nhân dưới 18 tuổi cũng cho kết quả tương tự. Các bệnh nhi có 4 - 6 bất tương hợp HLA sẽ có nguy cơ mất thận ghép cao hơn nhóm có 0 - 3 bất tương hợp HLA (HR = 1,19 CI 1,08 - 1,32) [7], [5].

Nghiên cứu của Marlais 2016 [11] trên 3627 cặp ghép từ người cho sống cho thấy nguy cơ mất thận ghép tăng 2,2 lần (HR = 1,39 - 3,49) ở nhóm 1 - 3 bất tương hợp HLA; và 3,9 lần ở nhóm có 4 - 6 bất tương hợp HLA (HR = 2,37 - 6,45).

Cho đến hiện nay, các trẻ em được ghép thận trên thế giới có tỉ lệ sống còn chung và sống còn thận ghép ngắn hạn tốt, nhưng theo thời gian, tỉ lệ sống còn thận ghép càng giảm rõ theo số bất tương hợp HLA. Nghiên cứu trên hơn 17 ngàn trẻ ghép thận từ UNOS cho thấy tác động của sự tương hợp HLA lên sống còn thận ghép sẽ thể hiện rõ từ năm thứ 5, ngày càng khác biệt từ trên 15 năm [9]. Thời gian sống còn trung bình ở trẻ không có bất tương hợp HLA là 25 năm so với một bất tương hợp HLA là 20 năm; 18 năm cho hai bất tương hợp HLA; 15 năm cho 3 bất tương hợp HLA; 12 năm cho số bất tương hợp HLA cao hơn 3 [5].

Đặc điểm hệ miễn dịch trẻ em so với người lớn - So sánh giữa HLA nhóm I và HLA nhóm II

Từ lúc sinh ra đến lúc trưởng thành, hệ miễn dịch có sự biến đổi về số lượng các tế bào lympho T và B, tăng dần các phản ứng dị thể (alloreactivity) đạt đỉnh cao nhất ở tuổi trưởng thành sau đó giảm dần. Tuyến ức thoái hóa dần

ở tuổi trưởng thành làm cho tế bào T nguyên thủy chuyển thành tế bào T nhớ. Tuy nhiên ở trẻ em, có sự giảm thể hiện bộ liên kết đồng kích thích CD40, đáp ứng cytokine từ tế bào T hỗ trợ (T helper) nhóm Th2 cao hơn nhóm Th1, nhiều tế bào gai dung nạp hơn và ít kháng thể kháng HLA trước ghép hơn người lớn [6]

Thải ghép thể dịch chiếm tỉ lệ cao nhất là 36,5% trong tổng số các nguyên nhân gây mất thận ghép trung hạn và dài hạn, có liên quan chặt chẽ đến sự bất tương hợp HLA nhóm II. Nghiên cứu trên mẫu sinh thiết thận có hiện tượng thải ghép thể dịch cho thấy tình trạng tăng thể hiện các phân tử MHC nhóm II trên mô thận ghép, từ đó gây viêm quanh mạch máu và ống thận. Ngoài ra, trên các mô thận ghép bị thải ghép thể dịch, sự hiện diện của kháng thể kháng HLA nhóm II là 76% trong khi HLA nhóm I chỉ có 24% [12].

Các yếu tố nguy cơ khác gây mất thận ghép ở trẻ em và người trẻ.

Một nghiên cứu đoàn hệ tại Anh trên 5121 bệnh nhân dưới 30 tuổi [13] cho thấy yếu tố nguy cơ liên quan mất thận ghép quan trọng nhất là tuân thủ điều trị, mà điều này là kém nhất ở nhóm người nhận tuổi vị thành niên. Ngoài ra các yếu tố nguy cơ khác liên quan để sống còn thận ghép bao gồm: không tuân thủ điều trị, mức sống, giới nữ, bệnh cầu thận, tuổi người cho, cân nặng và tuổi người nhận. Theo Min Cho [14], sống còn thận ghép ở trẻ em còn bị tác động bởi các yếu tố như: dị tật bẩm sinh hệ niệu nặng, tuổi người cho (lý tưởng dưới 45), cân nặng và tuổi người nhận. Bệnh tăng sinh lympho sau ghép theo nhiều tác giả cũng là yếu tố làm giảm

tỉ lệ sống còn thận ghép. Tần suất bệnh tăng sinh lympho sau ghép chỉ có 1% ở người lớn, nhưng lại chiếm tỉ lệ 8 - 49% ở trẻ em.

Việc lựa chọn phác đồ thuốc ức chế miễn dịch và tuân thủ điều trị ở trẻ em cũng góp phần ổn định sống còn thận ghép. Thuốc dẫn nhập hiệu quả hầu như luôn phải có, bao gồm kháng thể đơn dòng kháng thụ thể interleukine 2 (IL2Ra) hoặc globuline kháng tế bào tủy ức (antithymocyte globuline). Phác đồ duy trì bao gồm steroids, ức chế tăng sinh lymphô và ức chế calcineurine. Mục tiêu của phác đồ ức chế miễn dịch trên trẻ em phải bảo đảm vừa giảm tải tỉ lệ thải ghép sớm và muộn, giảm tỉ lệ xuất hiện các bệnh ác tính và nhiễm trùng cơ hội sau đó [15].

Kết quả ghép thận từ các cặp sinh đôi cùng trứng cũng là bài học cho lợi ích của sự tương hợp HLA.

Có gần 50% cặp ghép sinh đôi cùng trứng chỉ sử dụng thuốc ức chế miễn dịch tối thiểu nhờ sự tương hợp hoàn toàn HLA. Sinh đôi cùng trứng là cặp sinh đôi được tạo ra từ một trứng được thụ tinh bởi một tinh trùng. Trên thực tế, cặp sinh đôi cùng trứng cũng có thể có khác biệt cấu trúc dẫn đến các phản ứng giữa ký chủ và mô ghép. Có ba cơ chế làm cho cấu trúc cặp sinh đôi cùng trứng khác biệt: thể khảm (somatic mosaicism), thể lai (chimerism) và ngoại di truyền (epigenetic drift). Nhờ kỹ thuật short tandem repeat (STR), người ta có thể xác định chắc chắn cặp sinh đôi là hoàn toàn tương hợp cấu trúc di truyền, từ đó có thể chọn chế độ ức chế miễn dịch tối thiểu sau ghép. Steroids chỉ được cho thời gian ngắn ngay sau ghép để ức chế các phản ứng miễn dịch sơ khai (innate immunity) hậu quả của hiện tượng thiếu máu cục bộ - tái tưới máu. Hiện tượng này làm phóng thích các chemokine từ đó kích hoạt phản ứng viêm gây tổn thương trực tiếp cho mô ghép. Giai đoạn hậu phẫu gần và sau đó, việc chỉ định thuốc ức chế miễn dịch nào và thời gian sử dụng bao lâu sẽ được cá thể hóa theo các yếu tố như bệnh gốc, cơ địa, thời gian thiếu máu lạnh, diễn tiến cuộc mổ. Trên 50% bệnh nhân sẽ không còn sử dụng thuốc sau 1 năm [16].

3. KẾT LUẬN

Ghép thận trẻ em vẫn tuân theo các quy ước chung như ở người lớn. Tuy nhiên, việc chọn

lựa cặp cho - nhận còn phải lưu ý thêm các đặc thù riêng của trẻ em trong đó sự tương hợp HLA nhóm II là rất quan trọng. Việc tuân thủ tương hợp 100% HLA nhóm II giúp kéo dài tuổi thọ thận ghép ở trẻ em.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hamley JA. Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013; 96:469 -75.
2. Friedersdorff F et al. Immunological Risk Factors in Paediatric Kidney Transplantation. *Res Rep Urol*. 2021; Feb 23;13:87-95.
3. Harambat J, Van Stralen KJ, Schaefer F, Grenda R, Jankauskiene A, Kostic M et al. Disparities in policies, practices and rates of pediatric kidney transplantation in Europe. *Am J Transplant* 2013;13(8):2066-2074.
4. Chaudhuri A, Gallo A, Grimm P. Pediatric deceased donor renal transplantation: An approach to decision making. II. Acceptability of a deceased donor kidney for a child, a snap decision at 3 AM. *Pediatr Transplant* 2015;19: 785-791.
5. Williams RC, West LJ, Opelz G. The risk of failure with HLA mismatch and recipient age in first pediatric (<18 years) kidney transplants. *Transplant Direct* [Internet] 4(7):e365. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=01845228-201807000-00002>. Access 2018
6. Foster BJ, Dahhou M, Zhang X, Platt RW, Hanley JA. Relative importance of HLA mismatch and donor age to graft survival in young kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2013; 96(5): 469-475.
7. Gerhard Opelz, Bernd Döhler, Derek Middleton, Caner Süsal. A Collaborative Transplant Study Report. HLA Matching in Pediatric Kidney Transplantation: HLA Poorly Matched Living Donor Transplants Versus HLA Well - Matched Deceased Donor Transplants Transplantation. 2017; Nov;101(11):2789-2792.
8. Trnka P, McTaggart SJ, Francis A. The impact of donor/recipient age difference and

- HLA mismatch on graft outcome in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant*. 2018; February:e13265.
9. Gjertson DW, Cecka JM (2001). Determinants of long-term survival of pediatric kidney grafts reported to the United Network for Organ Sharing kidney transplant registry. *Pediatr Transplant* [Internet] 5(1):5-15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11260482>.
 10. Charu Gupta, Asha Moudgil (2017). Renal transplantation in children: Current status and challenges. Available from: <http://dx.doi.org/10.2016/j.apme.2017.02.009>.
 11. Marlais M, Hudson A, Pankhurst L, Fuggle SV, Marks SD. Living donation has a greater impact on renal allograft survival than HLA matching in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 2016; 100(12):2717-2722.
 12. Jon Jin Kim^{1,2} & Susan V Fuggle^{3,4} & Stephen D Marks. Does HLA matching matter in the modern era of renal transplantation? *Pediatric Nephrology* 2021; 36:31-40.
 13. Hamilton AJ, Plumb LA, Casula A, Sinha. Associations with kidney transplant survival and eGFR decline in children and young adults in the United Kingdom: a retrospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2020; Nov 18;21(1):492.
 14. Min Hyun Cho. Pediatric kidney transplantation is different from adult kidney transplantation. *Korean J Pediatr* 2018; 61(7):205-209.
 15. Hoàng thị Diễm Thúy, Trần Đình Long. Y học chứng cứ về việc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong ghép thận ở trẻ em. *Y Học Việt Nam*. 2017; 455, tháng 6, số đặc biệt.
 16. Sundaram Hariharan, Dana R. Jorgensen, Christine M. Wu. Epidemiology of end-stage renal failure among twins and diagnosis, management, and current outcomes of kidney transplantation between identical twins. *Am J Transplant*. 2020;20:761-768.