

**BÁO CÁO CA BỆNH: THẢI GHÉP CẤP
QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO SAU GHÉP TIM**

Ngô Đình Trung^{1}, Ngô Thị Minh Hạnh¹, Nguyễn Tài Thu¹
Lê Nam Khánh¹, Nguyễn Thanh Bình¹, Nguyễn Thị Thu¹
Đào Trọng Chính¹, Hồ Nam¹, Đỗ Văn Nam¹*

Tóm tắt

Thải ghép cấp là một biến chứng thường gặp và là nguyên nhân phổ biến hàng đầu gây ra rối loạn chức năng mảnh ghép sau ghép tim. Triệu chứng của thải ghép cấp thường không đặc hiệu. Khi có các dấu hiệu nghi ngờ, cần có xét nghiệm mô bệnh học sinh thiết cơ tim để xác định chẩn đoán và định hướng điều trị. Số ca ghép tim được thực hiện tại Việt Nam chưa nhiều, do đó chưa có bài báo nào báo cáo về tình trạng thải ghép cấp trên nhóm bệnh nhân (BN) này. Báo cáo này trình bày một ca lâm sàng cấp ghép tim cùng nhóm máu ABO tại Bệnh viện Trung ương Quân đội (BVTWQĐ) 108. Thời điểm hậu phẫu ngày thứ 7 BN có triệu chứng phù và khó thở. Theo dõi trên siêu âm tim có hình ảnh thất trái dày lên, dịch màng ngoài tim tăng lên. Kết quả sinh thiết xác định chẩn đoán thải ghép cấp qua trung gian tế bào mức độ nhẹ. BN sau đó được điều trị bằng liệu pháp corticosteroid liều cao trong 3 ngày đồng thời tăng liều các thuốc chống thải ghép. Sau thời gian 2 tuần điều trị BN hết các triệu chứng khó thở và phù. Đồng thời siêu âm tim cũng cho thấy dày thành thất trái, dịch màng ngoài tim giảm dần và hết sau 2 tuần điều trị. Quá trình điều trị đợt thải ghép cấp không có biến chứng nào được ghi nhận.

Từ khóa: Thải ghép cấp; Ghép tim.

**A CASE REPORT: ACUTE CELLULAR REJECTION
AFTER HEART TRANSPLANTATION**

Abstract

Acute rejection is a common complication and a leading cause of graft failure after heart transplantation. Symptoms of acute rejection are often nonspecific.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

*Tác giả liên hệ: Ngô Đình Trung (bsngotrung@gmail.com)

Ngày nhận bài: 9/7/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 20/8/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49si1.898>

If there are suspicious signs, a myocardial biopsy is needed to confirm the diagnosis and guide treatment. There are a modest number of heart transplants performed in Vietnam, leading to few reports of acute rejection in this group. This report presents a clinical case of an ABO-compatible heart transplant at 108 Military Central Hospital. On the 7th postoperative day, the patient developed symptoms of edema and dyspnea. Follow-up echocardiography showed thickening of the left ventricle and increased pericardial effusion. Biopsy results confirmed the diagnosis of mild acute cellular rejection. The patient was then treated with high-dose corticosteroid therapy for 3 days while increasing the dose of immunosuppressants. After 2 weeks of treatment, patient's symptoms had resolved. Echocardiography also showed that the thickness of the left ventricle wall decreased, and pericardial effusion disappeared. During the treatment, no major complications were recorded.

Keywords: Acute rejection; Heart transplant.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù y học đã có nhiều tiến bộ trong điều trị suy tim, bệnh vẫn tiến triển dẫn tới giảm thời gian sống cũng như chất lượng cuộc sống của BN. Lựa chọn điều trị hiệu quả duy nhất cho bệnh suy tim giai đoạn cuối vẫn là ghép tim. BN suy tim giai đoạn cuối có tỷ lệ tử vong trong 6 tháng và trong 12 tháng lần lượt là 44% và 64% [1]. Sau khi được ghép tim, tỷ lệ BN sống sót sau 1 năm lên tới gần 90% [2]. Thải ghép là một biến chứng thường gặp và là nguyên nhân phổ biến hàng đầu gây ra rối loạn chức năng mảnh ghép sau ghép tim.

Thải ghép là một phản ứng miễn dịch bình thường của cơ thể người nhận chống lại mô người cho sau phẫu thuật. Theo thời gian xuất hiện, thải ghép được phân loại thành thải ghép

tối cấp (thường xuất hiện sau vài phút tới vài giờ sau ghép), thải ghép cấp (thường xuất hiện sau vài ngày tới vài tuần sau ghép) và thải ghép mạn tính (xuất hiện sau ghép trên 1 năm). Theo miễn dịch học, thải ghép được phân chia thành thải ghép qua trung gian tế bào và thải ghép qua trung gian thể dịch. Thải ghép cấp là một biến chứng thường gặp, đặc biệt trong khoảng thời gian từ 3 - 6 tháng đầu. Đáp ứng miễn dịch trong thải ghép cấp thường là đáp ứng qua trung gian tế bào. Khi tim của người cho tiếp xúc với máu của người nhận, tế bào lympho T có thể phản ứng với các kháng nguyên của người cho thông qua các tế bào trình diện kháng nguyên. Tế bào lympho T_{CD4+} đóng vai trò điều hòa hệ miễn dịch trong thải ghép bằng cách huy động các tế bào lympho T_{CD8+}, đại thực bào, tế bào giết

tự nhiên và tế bào B. Các tế bào mang trí nhớ miễn dịch sẽ biệt hóa thành lympho T_{h1} , lympho T_{h2} sản xuất ra interleukin-2, interferon gamma là các chất trung gian hóa học hoạt hóa phản ứng viêm. Hậu quả của các quá trình này là thâm nhiễm các tế bào viêm vào mô ghép, gây phản ứng viêm tại chỗ và tổn thương chức năng tạng ghép [3]. Tỷ lệ thải ghép cấp sau phẫu thuật ghép tim trong 1 năm đầu sau ghép được ước tính là 30,5% [4].

Hiện nay, tại Việt Nam, số ca bệnh ghép tim chưa nhiều, do vậy chưa có báo cáo về thải ghép cấp sau ghép tim. Vì vậy, bài báo trình bày: *Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và diễn biến quá trình điều trị một ca bệnh thải ghép cấp qua trung gian tế bào tại BVTWQĐ 108.*

GIỚI THIỆU CA BỆNH

Người nhận là nữ 39 tuổi, phát hiện và chẩn đoán bệnh cơ tim thể giãn nhiều năm, tiến triển suy tim giai đoạn cuối và được đặt dụng cụ hỗ trợ thất trái trước khi ghép thận 5 năm. Sau ghép BN được duy trì thuốc chống đông nhóm kháng vitamin K. Người cho là nam, 26 tuổi, vào viện do chấn thương sọ não nặng và được chẩn đoán chết não. Đánh giá trên siêu âm tim, chức năng tim của người cho phù hợp để hiến tạng, phẫu thuật ghép tim được tiến hành ngày 14/5/2024. Thông tin

chung và thông tin về hòa hợp miễn dịch của cặp ghép được trình bày trong bảng 1. Tim được ghép đúng vị trí theo kỹ thuật 2 tĩnh mạch chủ (bi-caval); quá trình mổ diễn ra thuận lợi, BN cai tuần hoàn ngoài cơ thể ngay sau mổ.

Diễn biến sau mổ: BN được duy trì thở máy 1 ngày sau đó rút ống nội khí quản. Sau mổ BN có máu chảy rỉ ra qua dẫn lưu khoang màng phổi phải, được truyền tổng cộng 2.000mL hồng cầu khối và 500mL tiểu cầu máy. Dẫn lưu màng ngoài tim và khoang màng phổi được rút sau 5 ngày điều trị. Thuốc ức chế miễn dịch dùng cho BN được trình bày chi tiết trong bảng 4.

Ngày điều trị N7, BN xuất hiện khó thở và phù 2 chi dưới. Siêu âm tim có hình ảnh dịch màng ngoài tim tăng lên. Diễn biến các thông số siêu âm tim được trình bày ở bảng 2. Đồng thời xét nghiệm men tim giảm trong thời gian đầu hậu phẫu đã tăng trở lại (*Bảng 3*). BN được theo dõi thải ghép cấp, chỉ định sinh thiết cơ tim qua đường tĩnh mạch đùi phải. Kết quả sinh thiết ngày N10 cho thấy hình ảnh thải ghép cấp qua trung gian tế bào mức độ 1R theo ISHLT (*Hình 1*). Đồng thời nhuộm hoá mô miễn dịch không thấy hình ảnh lắng đọng C4d - loại trừ thải ghép cấp qua trung gian thể dịch kết hợp. BN được điều trị bằng corticosteroid liều cao (*Bảng 4*).

CHÀO MỪNG HỘI NGHỊ KHOA HỌC GHÉP TẠNG TOÀN QUỐC LẦN THỨ IX

Kết quả điều trị triệu chứng khó thở trạng lâm sàng diễn biến ổn định, các cải thiện dần, chân hết phù. Siêu âm xét nghiệm chức năng gan, thận, tình dịch màng ngoài tim giảm nhiều, chiều trạng viêm ổn định. BN được chuyển dày thành thất trái giảm dần. Tình khoa nội tim mạch tiếp tục điều trị.

Bảng 1. Thông tin chung của người cho và người nhận.

Chỉ tiêu nghiên cứu		Người cho	Người nhận
Tuổi (năm)		19	39
Giới tính		Nam	Nữ
Chiều cao (cm)		165	162
Cân nặng (kg)		58	60
Hòa hợp miễn dịch			
Nhóm máu	ABO (Rh)	B (+)	B (+)
HLA	A	02:03/11:01	11:01/33:03
	B	15:02/18:01	54:01/58:01
	DRB1	12:02/14:01	03:01/04:05
Kháng thể kháng HLA		14% (DQ8, DP2)	
Crossmatch		Âm tính	

Người nhận là nữ giới, người cho không cùng giới tính. Số cặp kháng nguyên HLA trùng là 1/6. Kháng thể kháng HLA 14%, độ chéo crossmatch âm tính.

Bảng 2. Diễn biến thông số siêu âm tim trong quá trình điều trị.

Thông số	Sau mổ						
	N1	N2	N7	N10	N12	N14	N21
Dd (mm)	38	39	37	36	33	33	38
Ds (mm)	27	26	26	23	20	20	26
EDV (mL)	62	64	57	55	45	43	62
ESV (mL)	27	25	24	18	12	13	24
IVSd (mm)	9	8	10	10	10	9	8
LVPWd (mm)	9	9	12	12	12	10	9
LVEF (%)	57	61	58	68	72	69	61

Ngày N7 siêu âm tim cho thấy có dày vách liên thất và thành sau thất trái mới xuất hiện, phân suất tổng máu thất trái giảm nhẹ. Sau khi điều trị thải ghép cấp,

tình trạng dày vách liên thất và thành sau thất trái giảm dần sau đó trở về bình thường ở N21.

Bảng 3. Diễn biến men tim của BN trước và sau mổ.

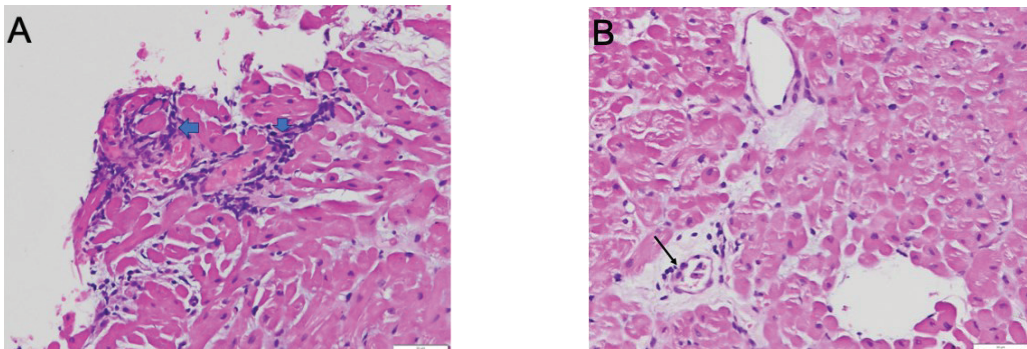
Xét nghiệm	Ngày sau mổ							
	N0	N1	N2	N5	N7	N15	N20	N25
Troponin T (ng/mL)	2307	1910	1528	676	3606	1428	1211	245
NT-proBNP (ng/mL)	1334		466		4177	1080	1218	773

Men tim tăng mạnh ở thời điểm xuất hiện thải ghép, sau đó giảm dần sau điều trị.

Bảng 4. Phác đồ thuốc ức chế miễn dịch sử dụng cho BN ghép tim.

Thuốc	Ngày sau mổ									
	N0	N1	N2	N4	N7	N10	N11	N12	N13	N30
Basiliximab (mg)	20			20						
Methylprednisolone (mg)	500	500				500	500	500		
Prednisolon (mg)			30	30	30				20	20
Tacrolimus (mg)				6	6	10	10	10	10	10
Mycophenolate mofetil (g)				0,5	0,5	2	2	2	2	1

BN được sử dụng dẫn nhập bằng basiliximab và duy trì ức chế miễn dịch bằng phác đồ 3 thuốc. Phác đồ điều trị thải ghép cấp được bắt đầu từ ngày N10 - N13.



Hình 1. Hình ảnh giải phẫu bệnh sinh thiết tim biểu hiện có thải ghép cấp qua trung gian tế bào.

- (A) Các đám lympho bào thâm nhiễm cơ tim (đầu mũi tên xanh) (HE x 400);
- (B) Hình ảnh các tế bào viêm lympho bám dính thành mạch máu (mũi tên đen) (HE x 400).

BÀN LUẬN

Tần suất gặp các đợt thải ghép cấp thường cao hơn trong những tháng đầu và giảm dần theo thời gian sau ghép tim. Gần 40% BN ghép tim có một hoặc nhiều đợt thải ghép cấp trong tháng đầu tiên sau ghép và > 60% có một hoặc nhiều đợt thải ghép trong vòng 6 tháng đầu. Sau 1 năm, chỉ có 1/3 số BN không bị thải ghép [5, 6]. Một số yếu tố nguy cơ đã được xác định có liên quan tới thải ghép cấp sau phẫu thuật ghép tim đó là: Ghép bất đồng nhóm máu ABO, tuổi người nhận trẻ, giới tính nữ, người cho và người nhận khác giới tính, số lượng cặp HLA không phù hợp cao, BN có sử dụng dụng cụ hỗ trợ thất trái trước ghép [5, 6]. BN nhận tim trong báo cáo này có yếu tố nguy cơ là giới tính nữ, người nhận không cùng giới tính, có sử dụng dụng cụ hỗ trợ thất trái trước ghép và số cặp HLA không phù hợp cao (5/6 cặp). Nghiên cứu của tác giả Yoshifumi và CS (2021) trên 33.401 cặp ghép tim cho thấy cặp ghép không cùng giới tính, người nhận có sử dụng dụng cụ hỗ trợ thất trái trước ghép là các yếu tố nguy cơ của thải ghép cấp trong năm đầu sau ghép [7]. Bàn luận về vấn đề này, tác giả giải thích rằng sự không phù hợp về kích thước, sự khác nhau về hệ thống miễn dịch của giới nam và nữ, sự tồn tại của trí nhớ miễn dịch gây ra do các đợt nhiễm

trùng dụng cụ hỗ trợ và do truyền các chế phẩm của máu trong quá trình điều trị là các nguyên nhân gây ra thải ghép cấp trong năm đầu sau phẫu thuật.

Các dấu hiệu nghi ngờ thải ghép cấp sau ghép tim là khó thở, phù tăng lên, hội hộp trống ngực, hạ huyết áp. Trên điện tim có thể thấy các rối loạn nhịp tim mới xuất hiện. Đồng thời, siêu âm tim có thể thấy hình ảnh dày thành thất trái. Nguyên nhân của dày thành thất là do phù nề cơ tim, biểu hiện của tình trạng viêm đang diễn ra tại cơ tim. Viêm cơ tim có thể do thải ghép hoặc do một số nguyên nhân khác như viêm cơ tim do virus (*Cytomegalovirus* là một nguyên nhân có thể gặp) hoặc do thuốc. Chẩn đoán phân biệt các tình trạng này vẫn dựa vào kết quả sinh thiết cơ tim. Thải ghép cấp qua trung gian tế bào thực chất là một phản ứng viêm dẫn đến xâm nhập tế bào bạch cầu vào mô cơ tim, trong đó chủ yếu là tế bào lympho. Hình ảnh tổn thương đặc trưng là tập trung bạch cầu trong nội mạch, tổn thương và phù nề tế bào nội mô mạch vi mạch cơ tim. Bên cạnh đó là phù khoảng kẽ, xuất huyết, thâm nhiễm bạch cầu trong và xung quanh mao mạch. Đồng thời cũng có thể thấy hình ảnh huyết khối lòng mạch, hoại tử tế bào cơ mà không có thâm nhiễm tế bào. Hình ảnh này cũng phù hợp với kết quả sinh thiết cơ tim của BN trong báo cáo với bạch cầu lympho thâm

nhiễm tế bào cơ tim và thành mạch máu nhỏ (*Hình 1*). Theo hướng dẫn của Hiệp hội Cây ghép Tim và Phổi Quốc tế (International Society for Heart and Lung Transplantation - ISHLT), hình ảnh mô học thái ghép cấp được phân loại như sau [2]: Độ 0: Không thái ghép. Độ 1R, nhẹ: Thâm nhiễm mô kẽ hoặc quanh mạch máu với tối đa một ổ tổn thương tế bào cơ. Độ 2R, trung bình: Hai hoặc nhiều ổ thâm nhiễm kèm theo tổn thương tế bào cơ tim. Độ 3R, nặng: Thâm nhiễm lan tỏa với tổn thương tế bào cơ tim đa ổ, có thể đi kèm phù, xuất huyết hoặc tổn thương viêm mạch máu.

BN được điều trị đợt thái ghép cấp bằng corticosteroid liều cao ngay sau khi có kết quả sinh thiết cơ tim. Sau khi được điều trị, theo dõi triệu chứng thái ghép cấp trên siêu âm tim thấy có cải thiện rõ rệt, không còn tình trạng dày thành cơ tim, dịch màng ngoài tim giảm hơn. Quá trình điều trị không ghi nhận các biến chứng của liều cao thuốc chống thái ghép. Hiện nay, thuốc được khuyến cáo hàng đầu điều trị thái ghép cấp là corticosteroid. Tác dụng điều trị của corticosteroid là thông qua ức chế sản xuất interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6, TNF- α và IFN- γ . Theo ISHLT năm 2023 [8] thì corticosteroid liều cao (500 - 1.000mg methylprednisolone/ngày) được khuyến cáo cho các trường hợp thái

ghép cấp có triệu chứng, bất kể mức độ trên mô bệnh học (1R, 2R, 3R). Liều dùng corticosteroid tùy thuộc vào các trung tâm khác nhau, thời gian từ 3 - 5 ngày liên tiếp. Tác giả Heublein và CS nghiên cứu so sánh 64 BN điều trị thái ghép cấp bằng liều methylprednisolone 1 g/ngày và nhóm 107 BN dùng liều methylprednisolone 500 mg/ngày. Sau đó sinh thiết cơ tim để đánh giá kết quả điều trị. Kết quả cho thấy nhóm dùng liều 500 mg/ngày có hiệu quả tương đương, tuy nhiên, các tác dụng phụ do steroid gây ra là thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại [9].

Globuline kháng tế bào tuyến ức được điều chế từ thỏ hoặc ngựa đã được tiêm chủng có tác dụng gây chết tế bào lympho T bằng cách ly giải tế bào qua trung gian bổ thể. Thuốc được khuyến cáo sử dụng ở những BN thái ghép cấp có rối loạn huyết động sau khi sử dụng corticosteroid liều cao 24 - 48 giờ không đáp ứng [8]. Rối loạn huyết động được xác định khi có giảm chỉ số tim dưới 2 L/phút/m². Micheal và CS báo cáo một nghiên cứu thống kê ở Texas và Houston trên 101 BN ghép tim có thái ghép cấp. Tác giả thấy rằng 48% đáp ứng tốt với liệu pháp liều cao methylprednisolone. Các BN còn lại cần phải sử dụng thêm liệu ức chế miễn dịch bổ sung là ATG và đều có đáp ứng tốt [10].

KẾT LUẬN

Thả ghép cấp là nguyên nhân phổ biến gây ra rối loạn chức năng mảnh ghép sau ghép tim. Các yếu tố nguy cơ của thả ghép cấp là: Người nhận là nữ, người cho không cùng giới tính, số cặp HLA không tương hợp cao và người nhận có sử dụng dụng cụ hỗ trợ thất trái trước mổ. Dày thành thất trái mới xuất hiện và tăng bất thường dấu ấn sinh học có thể là triệu chứng gợi ý của thả ghép; khi đó cần sinh thiết cơ tim để khẳng định chẩn đoán. Điều trị sớm thả ghép cấp bằng steroid liều xung (pulse therapy) cho thấy hiệu quả hồi phục chức năng tim tốt.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ các quy định về mặt y đức trong nghiên cứu y sinh học. Các thông tin thu được chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu và được bảo mật. Số liệu được Khoa Hồi sức ngoại khoa và ghép tạng, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho phép sử dụng để công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol.* 1988; 62(2):60A-66A. DOI:10.1016/S0002-9149(88)80087-0
2. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Twenty-seventh official adult lung and heart-lung transplant report--2010. *J Heart Lung Transplant.* 2010; 29(10):1104-1118. DOI:10.1016/J.HEALUN.2010.08.004
3. Ingulli E. Mechanism of cellular rejection in transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2010; 25(1):61-74. DOI:10.1007/S00467-008-1020-X
4. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The registry of the international society for heart and lung transplantation: Thirty-first official adult heart transplant report--2014; focus theme: Retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014; 33(10):996-1008. DOI:10.1016/J.HEALUN.2014.08.003
5. Kobashigawa JA, Kirklin JK, Naftel DC, et al. Pretransplantation risk factors for acute rejection after heart transplantation: A multiinstitutional study. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1993; 12(3):355-366. Accessed July 6, 2024.
6. Jarcho J, Naftel DC, Shroyer TW, et al. Influence of HLA mismatch on rejection after heart transplantation: A multi-institutional study. *Journal of Heart and Lung Transplantation.* 1994; 13(4):583-596. Accessed July 6, 2024.

7. Itoda Y, Okamoto T, Niikawa H, Ayyat KS, Tu C, Mccurry KR. Ventricular assist device bridging with gender-mismatch increases rejection and decreases survival following a heart transplant. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2021; 59(1):217-225. DOI:10.1093/EJCTS/EZAA270
8. Velleca A, Shullo MA, Dhital K, et al. The International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) guidelines for the care of heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2023; 42(5): e1-e141. DOI:10.1016/J.HEALUN.2022.10.015
9. Pulsed steroids for treatment of cardiac rejection after transplantation. What dosage is necessary? - PubMed. Accessed July 31, 2024.
10. Sweeney MS, Macris MP, Frazier OH, Sinnott JT, Peric M, McAllister HA. The Treatment of Advanced Cardiac Allograft Rejection. *Ann Thorac Surg*. 1988; 46(4):378-381. DOI:10.1016/S0003-4975(10)64645-0