

THẢI GHÉP GAN CẤP THỂ GIÀU TƯƠNG BÀO - BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Phạm Thị Hải Yến¹, Hoàng Ngọc Thạch², Trần Thị Thúy², Đặng Ánh Dương³, Phạm Duy Hiền⁴, Lê Đình Công⁵, Nguyễn Phạm Anh Hoa¹, Phan Hồng Long^{4,6}

¹Khoa Gan mật - Bệnh viện Nhi Trung Ương

²Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện Nhi Trung Ương

³Khoa Hồi sức ngoại - Bệnh viện Nhi Trung Ương

⁴Trung tâm Ngoại tổng hợp - Bệnh viện Nhi Trung Ương

⁵Khoa Chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Nhi Trung Ương

⁶Trường Đại học Y dược - Đại học Quốc Gia Hà Nội

TÓM TẮT

Thải ghép cấp thể giàu tương bào (*Plasma cell rich rejection - PCAR*), trước đây còn được gọi là viêm gan giàu tương bào hoặc viêm gan tự miễn *de novo*. Là một dạng rối loạn chức năng sau ghép gan xảy ra ở 3% đến 5% người bệnh có bệnh lý gan mà không có tiền sử viêm gan tự miễn trước đó. PCAR có nguy cơ gây mất mảnh ghép cao nhưng dễ bị bỏ sót do đây là dạng thải ghép hiếm gặp, đặc biệt trong ghép gan ở trẻ em. Trong phạm vi bài báo này, chúng tôi báo cáo một ca bệnh PCAR sau khi ghép gan từ người cho sống bất đồng nhóm máu.

Từ khóa: Thải ghép cấp, thải ghép cấp giàu tương bào.

ABSTRACT

PLASMA CELL RICH REJECTION IN LIVER TRANSPLANT - RARE CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Phạm Thị Hai Yến¹, Hoàng Ngọc Thạch², Trần Thị Thuý², Đặng Ánh Dương³, Phạm Duy Hiền⁴, Lê Đình Công⁵, Nguyễn Phạm Anh Hoa¹, Phan Hồng Long^{4,6}

Plasma cell rich rejection (PCAR), formerly also known as plasma cell rich hepatitis or de novo autoimmune hepatitis. It is a form of dysfunction after liver transplantation that occurs in 3% to 5% of patients with liver disease without a previous history of autoimmune hepatitis. PCAR has a high risk of graft loss but is easily overlooked because it is a rare form of graft rejection, especially in pediatric liver transplantation. We report a case of PCAR after liver transplantation from a living donor with incompatible blood types.

Keywords: Acute rejection, plasma cell rich rejection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cập nhật Banff 2016 [1] phân loại thải ghép gan gồm 3 loại chính: (1) Thải ghép gan qua trung gian tế bào T (T - cell - mediated rejection - TCMR) (2) Thải ghép gan qua trung gian kháng thể (Antibody-mediated rejection - AMR) và (3) PCAR. Cơ chế

bệnh sinh của PCAR hiện chưa được biết rõ. Thường có sự phối hợp giữa TCMR, AMR kết hợp với bệnh lý tự miễn. Một số giả thuyết cho rằng PCAR được khởi phát từ giai đoạn thải ghép ban đầu đã tạo ra một số kháng nguyên mới, dẫn đến phản ứng miễn dịch dị hợp chống lại mảnh ghép, gây ra hiện tượng

Ngày nhận bài: 03/10/2023. Ngày chỉnh sửa: 02/12/2023. Chấp thuận đăng: 10/12/2023

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Hải Yến. Email: Phamhaiyen1209@gmail.com. SĐT: 0374231469

Thải ghép gan cấp thể giàu tương bào - báo cáo ca bệnh hiếm...

tự miễn cảm nhiễm ẩn do sự bất chức phân tử. Cũng có bằng chứng cho thấy sự không phù hợp tiềm ẩn của glutathione S - Transferase Theta 1 (GSTT1) có thể dẫn đến sự nhạy cảm miễn dịch [2]. PCAR cũng có những điểm tương đồng với AMR với sự lắng đọng DSA và C4d. PCAR cũng được cho là sự phối hợp giữa TCMR với AMR. Một số tác giả cho rằng PCAR là một dạng thải ghép cấp tính vì các lý do (1) PCAR xuất hiện liên quan tới ức chế miễn dịch (UCMD) dưới mức tối ưu. (2) Tỷ lệ thải ghép cấp tính cao trước khi mà PCAR xuất hiện (3) Tối ưu hóa UCMD và sử dụng corticoid có kết quả tốt [3].

Do sự hiếm gặp và mới được công nhận gần đây nên việc phân tích ca bệnh giúp các bác sĩ có những nhìn nhận chung về bệnh lý này.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân (BN) nữ, 21 tháng tuổi vào viện vì vàng da và tăng men gan sau ghép gan. BN được chẩn đoán teo mật đã phẫu thuật Kasai lúc 2,5 tháng. Sau mổ trẻ thoát mật kém, vàng da kéo dài và màu phân không cải thiện. Tình trạng bệnh diễn biến không thuận lợi dẫn tới bệnh gan giai đoạn cuối - được chỉ định ghép gan. Trẻ được ghép thùy gan trái từ người cho sống cùng huyết thống, bất đồng nhóm máu (người nhận nhóm máu O Rh dương, người cho nhóm máu B Rh dương) tại cơ sở ghép tạng trước. Liệu pháp UCMD sau ghép gồm Tacrolimus, Methylprednisolone. Điều trị sau ghép ngày thứ 38 ngày trẻ sốt kéo dài, vàng da tăng dần, phân bạc màu. Khảo sát bằng cắt lớp vi tính ổ bụng lần 1, thể tích gan ghép 482 ml, không có biến chứng ngoại khoa, không có huyết khối tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch gan và các căn nguyên gây tổn thương thứ phát khác như nhiễm trùng được loại trừ. Vấn đề thải ghép cấp được đặt ra. Trẻ được sinh thiết gan lần 1, kết quả nghi ngờ tổn thương thải ghép qua trung gian tế bào T mức độ nhẹ (score 1 theo Birmingham system) và được điều trị bằng Methylprednisolon 10 mg/kg/24 h trong 3 ngày kết hợp tăng nồng độ đáy của Tacrolimus. Sau điều trị tình trạng lâm sàng có cải thiện, trẻ giảm sốt, phân vàng hơn, vàng da giảm nhẹ. Trẻ được xuất viện và sử dụng Prograf 0,2 mg/kg/24h và Prednisolon liều 0,3 mg/kg/24h. Sau 1 tuần ra viện, trẻ vàng da và sốt xu hướng tăng lên. Nghi ngờ nhiễm trùng đường mật, trẻ được nhập viện sử dụng kháng sinh. Sau 19 ngày

điều trị với liệu pháp kháng sinh, tình trạng lâm sàng không cải thiện, chụp cắt lớp vi tính lần 2 cho thấy giãn toàn bộ đường mật trong gan từ ngoại vi đến chỗ nối mật ruột, không thấy bất thường động, tĩnh mạch gan. Chụp mật qua da không thấy hẹp miết nối, không dò mật, đường mật chính trong gan không giãn, giãn to các đường mật ngoại vi. Các thăm dò khác như bệnh lý viêm gan tự miễn, đánh giá nhiễm trùng cho kết quả âm tính. Nghi ngờ thải ghép nặng lên, BN được sinh thiết gan lần 2 và chuyển khoa Gan Mật bệnh viện Nhi Trung ương.

BN nhập viện trong tình trạng tỉnh táo, bộ mặt Cushing, da cùng mạc vàng đậm, không phù. Khối gan ghép 3 cm dưới mũi ức, lách to 3 cm dưới bờ sườn, tiểu vàng sậm, phân nhạt màu. Các xét nghiệm trước điều trị (bảng 1).

Bảng 1: Kết quả xét nghiệm trước và sau điều trị

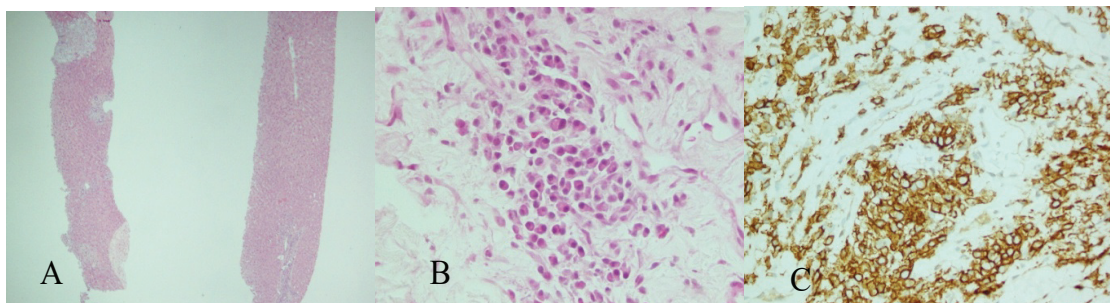
Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị
Prothrombin (%)	114	100
AST (IU/L)	234.8	84.7
ALT (IU/L)	386.4	211.3
GGT (IU/L)	1071.4	609.9
ALP (IU/L)	1023.0	167.9
Bilirubin TP (mmol/L)	268.1	101.6
Bilirubin TT (mmol/L)	142	60.1
Albumin (g/dL)	31.5	34
CMV PCR	Âm tính	Âm tính
EBV PCR	Âm tính	Âm tính
Các marker tự miễn	Âm tính	

Chúng tôi đã tiến hành nhuộm và đọc lại tiêu bản sinh thiết gan lần 2 (sinh thiết tại cơ sở ghép tạng trước) kết quả cho thấy: Trên các mảnh sinh thiết thấy mô gan có biến đổi cả nhu mô gan, vùng cửa và các thành phần vùng cửa. Các thùy tế bào gan còn cấu trúc, tế bào gan thoái hóa rải rác, ứ mật nhẹ trong bào tương. Một số vùng thấy có thoái hóa hoại tử ổ tế bào gan, kèm theo các đám tế bào viêm phân

Thải ghép gan cấp thể giàu tương bào - báo cáo ca bệnh hiếm...

tán trong tiểu thùy gan gồm limpho, rải rác bạch cầu đa nhân trung tính, có chỗ thấy thực bào bọt. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy có hình ảnh thâm nhiễm viêm vào vách, có tổn thương phá hủy nội mô. Các vùng cửa của tiểu thùy gan giãn rộng, xâm nhập viêm rõ các đám tế bào viêm, mật độ cao tế bào viêm đơn nhân, lympho bào, rải rác bạch cầu ưa axit, bạch cầu đa nhân trung tính. Tuy nhiên thâm nhiễm nổi bật và tập trung thành đám là các tế bào dạng tương bào có nhân lệch hình bánh xe, bào tương rộng, nhuộm CD138 (+) mạnh, có nơi chiếm > 50% vùng cửa. Điểm hoạt động - RAI score biểu hiện tương ứng viêm P2. Ngoài viêm, thấy hình ảnh động mạch thành dày, các tĩnh mạch giãn, xâm nhập

viêm vào thành mạch dễ thấy, có tổn thương hủy hoại thành tĩnh mạch và mất nội mô, RAI score V2. Mật quản có hình ảnh thoái hóa, một số mất cấu trúc biểu mô do thâm nhiễm viêm và tổn thương hủy hoại, RAI score B2. Hóa mô miễn dịch biểu hiện nổi bật CD 138 (++) mạnh đặc hiệu với tương bào, dấu ấn khác gồm LCA (+), CD3 (+), CD20 rải rác. C4d (-) vùng cửa, dương tính yếu cho một số vách xoang tĩnh mạch gan. Các mảnh sinh thiết thấy xơ phát triển không đồng đều, có nơi vùng cửa tăng sinh nhẹ, có nơi phát triển mạnh lan vào vách gian thùy, xơ gan tương ứng độ 2. Chẩn đoán xác định: Thải ghép gan cấp, thể giàu tương bào, mức độ vừa, điểm hoạt động RAI score 6.



Hình 1: A. 2 Core sinh thiết gan và các vùng cửa tổn thương sáng màu, HE x 40; B. Đám tương bào tập trung, HE x 100; C. Nhuộm hóa mô miễn dịch CD138 (+) mạnh tương bào.

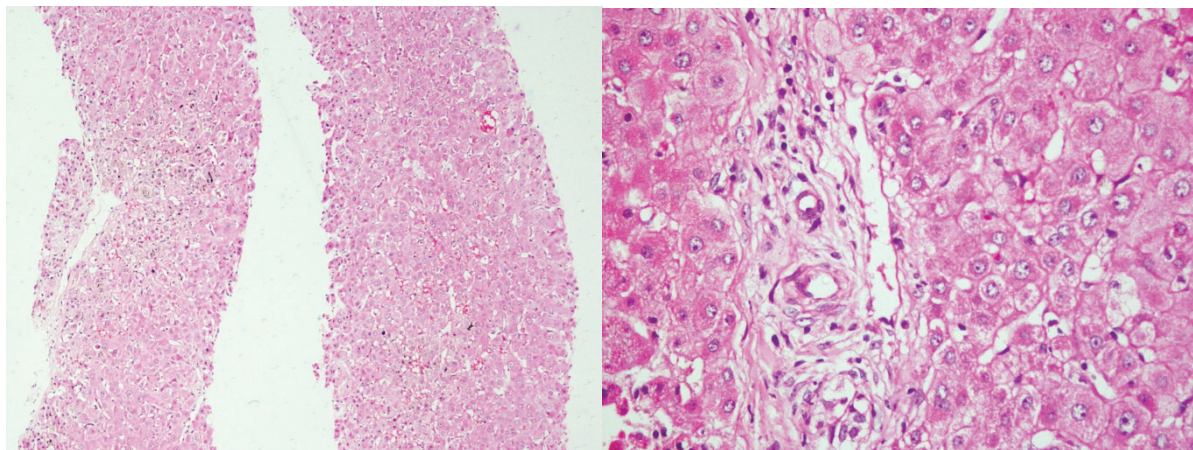
Phác đồ PCAR được áp dụng bao gồm: Methyprednisolon 10mg/kg/ngày trong 3 ngày truyền tĩnh mạch, lọc huyết tương trong 5 ngày (5 đợt), antithymocyte globulin 3-5mg/kg/ngày trong 10 ngày. Rituximab 375mg/m²/liều vào ngày 1 và ngày 7. 1 chu kỳ Bortezomib 1,3mg/m²/liều vào các ngày 1,4,8, 11. Để ngăn ngừa bội nhiễm và sự bùng phát của CMV chúng tôi đã sử dụng liệu pháp kháng sinh phổ rộng và Ganciclovir trong quá trình điều trị thải ghép.

Các diễn biến trong quá trình điều trị bao gồm rối loạn đường huyết, suy thượng thận thứ phát do dùng corticoid, xuất huyết tiêu hóa do chảy máu dạ dày, giảm tiểu cầu, được kiểm soát. Sau 9 ngày điều trị, tình trạng lâm sàng cải thiện rõ rệt với da vàng giảm nhiều, phân vàng lên, toàn trạng tốt, cắt sốt hoàn toàn. Xét nghiệm cận lâm sàng diễn biến tích cực (bảng 1).

BN được sinh thiết gan đánh giá đáp ứng điều

trị sau 2 tháng. Kết quả cho thấy trên các mảnh sinh thiết thấy mô gan còn cấu trúc, tế bào gan thoái hóa nhẹ, 30% tế bào có biểu hiện ứ mật trong bào tương, một số nơi có ứ mật dạng giọt mật ngoài tế bào - trong xoang mật. Không thấy ứ mật trong mật quản. Rải rác thấy có tế bào gan 2-3 nhân dạng hợp bào. Các khoảng cửa có biểu hiện xâm nhập viêm nhẹ, rải rác, gồm limpho - ít bạch cầu ưa axit, hiếm thấy tương bào. Mật quản vùng cửa có thoái hóa biểu mô nhẹ, vách số ít mật quản có thâm nhiễm viêm đơn nhân. Động tĩnh mạch vùng cửa rõ cấu trúc, có hình ảnh vài nơi thành tĩnh mạch thâm nhiễm tế bào viêm đơn nhân, nội mô phồng. Nhu mô gan không thấy tổn thương dạng tiến triển và hoại tử mới.

Chúng tôi đánh giá mô gan sau điều trị có đáp ứng: Tổn thương giảm nhẹ tương ứng với thải ghép cấp nhẹ, RAI score 3 điểm (V1, B1, P1), hiếm thấy tương bào tồn tại.



Hình 2: Sinh thiết sau điều trị (11/2021).

Bệnh viện Nhi Trung Ương: Điểm hoạt động giảm, hiếm thấy tương bào.

III. BÀN LUẬN

Trong bản cập nhật Banff 2016 đưa ra thuật ngữ PCAR để thay thế thuật ngữ viêm gan tự miễn de novo mà trước đây Fiel và cộng sự dùng để mô tả một biến thể của thải ghép cấp [4]. Tiêu chí chẩn đoán PCAR bao gồm [1]: Tiêu chí bắt buộc: (1) Thâm nhiễm bào tương quanh tĩnh mạch cửa hoặc tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy > 30%; (2) Xâm nhập viêm đơn nhân; (3) Bệnh nền ghép gan không phải là viêm gan tự miễn. Tiêu chí phụ: (1) Kháng thể kháng glutathione S - transferase theta 1 (GSTT1); (2) DSA dương tính. Nhiều tranh cãi xung quanh việc PCAR là một viêm gan tự miễn mới phát triển hay là thải ghép miễn dịch do có sự tương đồng trong diễn biến bệnh [5]. BN này có đầy đủ các tiêu chí về lâm sàng và mô học của PCAR với bệnh nền là teo mật, mô bệnh học có thâm nhiễm bào tương chiếm trên 50% tĩnh mạch cửa và xâm nhập viêm đơn nhân, DSA âm tính, các tự kháng thể âm tính, chúng tôi không làm được xét nghiệm GSTT1. Mức độ thải ghép trung bình với RAI score 6.

Về các yếu tố nguy cơ của PCAR chưa có những nghiên cứu đầy đủ. Một số giả thuyết đưa ra như do sự không ổn định về nồng độ UCMD, nhiễm virus (CMV, EBV, parvovirus), HCV và điều trị HCV tái phát bằng interferon. Nghiên cứu của Nazli Begum và cộng sự cho thấy 65,7% BN PCAR có ít nhất một đợt TCMR trước khi được chẩn đoán PCAR [6]. BN của chúng tôi cũng được chẩn đoán TCMR trên tiêu bản sinh thiết lần 1 trước khi được chẩn

đoán PCAR. Các yếu tố khác như bất đồng nhóm máu, bất tương hợp HLA chưa được đề cập đến.

Hiện tại chưa có sự đồng thuận về phương pháp điều trị cho PCAR. Điều này chủ yếu là do tổn thương hiếm gặp và chính cơ chế bệnh sinh còn chưa rõ ràng của PCAR. Các phác đồ điều trị cũng cập nhật cùng với sự hiểu biết về quá trình bệnh sinh của PCAR. Cho đến nay điều trị tập trung vào việc loại bỏ và vô hiệu hóa kháng thể trong kháng thể của người nhận. Bortezomib, rituximab, lọc huyết tương, IVIG là những liệu pháp đang được áp dụng. Các nghiên cứu đánh giá hiệu quả của các liệu pháp điều trị trên bệnh nhân ghép gan không nhiều, chủ yếu trên nhóm ghép thận. Nghiên cứu của Furuya và cộng sự cho thấy sự giảm đáng kể số lượng tế bào plasma thâm nhiễm khi điều trị PCAR bằng lọc huyết tương, rituximab và IVIG [7]. Abbas và cộng sự cũng có kết luận tương tự khi áp dụng liệu pháp điều trị PCAR với ATG, rituximab và lọc huyết tương [8]. Các phác đồ chung hiện tại sử dụng liệu pháp ban đầu: Tối ưu hóa nồng độ UCMD và dùng corticosteroid. Liệu pháp bậc 2 với PCAR kháng corticoid hoặc mức trung bình đến nặng: IVIG và/hoặc trao đổi huyết tương. Liệu pháp bậc ba: Thuốc chống CD20: Rituximab hoặc thuốc ức chế Proteasome: bortezomib [9]. Trong ca bệnh của chúng tôi, BN đã trải qua 1 liệu trình corticosteroid liều 10 mg/kg/ ngày phối hợp với nâng nồng độ đáy của thuốc UCMD, xong dường như không có đáp ứng hiệu quả, kèm theo RAI score 6 điểm tại thời

điểm sinh thiết lần 2. Nhận định đây là trường hợp thải ghép nặng, kháng corticosteroid nguy cơ mất mảnh ghép rất cao nên chúng tôi đã sử dụng liệu pháp bậc 2 và 3: phối hợp giữa lọc huyết tương, rituximab, bortezomib. Sau khi điều trị chức năng mảnh ghép được cải thiện, RAI score giảm xuống còn 3 điểm, số lượng tế bào tương bào hầu như không còn thấy trên tiêu bản sinh thiết lần 3 (sinh thiết lần 2: số lượng tương bào trên 50%). Tuy nhiên tình trạng BN vẫn xấu đi, mất mảnh ghép do tình trạng nhiễm trùng và có thể khi chẩn đoán được PCAR thì mức độ tổn thương gan đã rất nặng và khó có thể đảo ngược được.

IV. KẾT LUẬN

PCAR là hình thái thải ghép hiếm gặp và chưa có phác đồ điều trị thống nhất cũng như kém đáp ứng với các liệu pháp điều trị, dễ mất mảnh ghép. Do đó nhận biết sớm hình thái thải ghép này giúp chẩn đoán và điều trị hiệu quả hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Demetris AJ et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. American Journal of Transplantation. 2016; 16(10):2816-2835.
2. Aguilera I, Sousa JM, Gavilán F, Bernardos A, Wichmann I, and Nuñez-Roldán A. Glutathione S-transferase T1 mismatch constitutes a risk factor for de novo immune hepatitis after liver transplantation: GSTT1 Mismatch and Posttransplant Hepatitis. Liver Transpl. 2004;10(9):1166-1172.
3. Demetris AJ, Sebach M. Plasma cell hepatitis in liver allografts: Variant of rejection or autoimmune hepatitis?. Liver Transplantation. 2008;14(6):750-755.
4. Fiel MI et al. Posttransplant plasma cell hepatitis (de novo autoimmune hepatitis) is a variant of rejection and may lead to a negative outcome in patients with hepatitis C virus. Liver Transplantation. 2008;14(6):861-871.
5. Harrington CR, Levitsky J. Alloimmune versus autoimmune hepatitis following liver transplantation. Clin Liver Dis (Hoboken). 2022;20(1):21-24.
6. Ozturk NB, Schiano TD, Fiel MI. Histologic and Clinical Outcomes of Patients Developing Post-Liver Transplant Plasma Cell-Rich Rejection. American Journal of Clinical Pathology. 2023;160(1):49-57.
7. Charlton M et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. Transplantation. 2018;102(5):727-743.
8. Furuya M et al. Plasma cell-rich rejection accompanied by acute antibody-mediated rejection in a patient with ABO-incompatible kidney transplantation. Nephrology. 2014;19(S3):31-34.
9. Abbas K et al. Plasma cell-rich acute rejections in living-related kidney transplantation: a clinicopathological study of 50 cases. Clinical Transplantation. 2015;29(9):835-841.