

## **THẢI GHÉP GAN CẤP ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG THEO PHÁC ĐỒ HỖN HỢP GIỮA THẢI GHÉP QUA TRUNG GIAN KHÁNG THỂ VÀ QUA TRUNG GIAN TẾ BÀO T**

Bạch Thị Ly Na<sup>1</sup>, Hoàng Ngọc Thạch<sup>1</sup>, Nguyễn Phạm Anh Hoa<sup>1</sup>, Đặng Ánh Dương<sup>1</sup>, Đỗ Văn Đô<sup>1</sup>, Phạm Duy Hiền<sup>1</sup>, Vũ Mạnh Hoàn<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi trung ương

### **TÓM TẮT**

*U Thải ghép cấp sau ghép gan bao gồm thải ghép cấp qua trung gian tế bào T (TCMR) và thải ghép qua trung gian kháng thể (AMR). Nếu như TCMR là kết quả của phản ứng miễn dịch qua trung gian tế bào T của người nhận tấn công vào mảnh ghép của người hiến, dẫn đến tổn thương mảnh ghép, với tần suất 10 - 40% sau ghép thì AMR là một biến chứng rất hiếm gặp trong ghép gan với tần suất được báo cáo là 0,3 - 2%, nhưng có thể để lại hậu quả rất nghiêm trọng như mất mảnh ghép sớm hay xơ gan. Xác định và điều trị AMR còn gặp nhiều khó khăn do sự phức tạp trong chẩn đoán miễn dịch và mô bệnh học, thiếu phác đồ điều trị cũng như theo dõi lâu dài. Điều trị tình trạng thải ghép qua trung gian kháng thể sau ghép gan thường dựa trên kinh nghiệm của các trung tâm và trên nhóm ghép thận, bao gồm corticoid, trao đổi huyết tương, IVIG liều cao có thể kết hợp với Rituximab. Trong báo cáo này, chúng tôi báo cáo một ca thải ghép thể hỗn hợp qua trung gian kháng thể và qua trung gian tế bào T trên bệnh nhi teo mật bẩm sinh - bệnh gan giai đoạn cuối sau ghép gan với bằng chứng về sinh thiết gan và sự tăng cao của kháng thể kháng HLA (HLA PRA lớp I và lớp II)*

*Từ khóa:* Thải ghép qua trung gian kháng thể, thải ghép qua trung gian tế bào T.

### **ABSTRACT**

**CASE REPORT: ACUTE LIVER TRANSPLANT REJECTION SUCCESSFULLY TREATED BY A MIXED OF T - CELL MEDIATED REJECTION AND ANTIBODY - MEDIATED REJECTION**

*Bach Thi Ly Na<sup>1</sup>, Hoang Ngoc Thach<sup>1</sup>, Nguyen Pham Anh Hoa<sup>1</sup>, Dang Anh Duong<sup>1</sup>, Do Van Do<sup>1</sup>, Pham Duy Hien<sup>1</sup>, Vu Manh Hoan<sup>1</sup>*

*Acute rejection includes T cell - mediated rejection TCMR and antibody - mediated rejection (AMR). If TCMR is a result of a recipient T - cell mediated immune response targeting the donor allograft resulting in allograft injury of various severity with 20 - 40% after liver transplantation then antibody mediated rejection (AMR) is very rare complication of liver transplantation with a reported frequency of 0,3 - 2%, but can have very serious consequences such as early graft loss or cirrhosis. Identifying and treatment AMR remain difficult due to the complexity of immunological and pathology diagnosis, lack of guidelines and long term monitoring. Treatment AMR after liver transplantation is often based on the experience of other centers and the kidney transplant team, including corticoid, plasma exchange, high dose of IVIG , may be combined with rituximab. In this case, we reported a case mixed transplant rejection between TCMR and AMR after liver transplant in a patient with biliary atresia - end stage liver disease with evidence of liver biopsy and elevated anti HLA antibodies (HLA PRA class I and II)*

**Keywords:** Antibody - mediated rejection, T cell - mediated rejection.

Ngày nhận bài: 15/10/2023. Ngày chỉnh sửa: 05/11/2023. Chấp thuận đăng: 05/12/2023

Tác giả liên hệ: Bạch Thị Ly Na. Email: bachlyna83@gmail.com. SĐT: 0987300839

## Thả ghép gan cấp điều trị thành công theo phác đồ hỗn hợp...

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thả ghép qua trung gian tế bào T xảy ra phổ biến nhất ở giai đoạn đầu sau ghép tạng và thường có thể điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch, biểu hiện với các triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu và chủ yếu là tình trạng úm mật. Sinh thiết gan là cần thiết để xác định chẩn đoán với các tổn thương thâm nhiễm tế bào viêm hỗn hợp dày đặc ở khoảng cửa, bằng chứng tổn thương biểu mô đường mật, nội mô tĩnh mạch cửa, tĩnh mạch gan và tế bào gan [1]. Thả ghép quan trọng nhất là phản ứng thả ghép mà các kháng thể ở người nhận đã được sản xuất hoặc kháng thể mới được tạo ra sau khi ghép sẽ liên kết với mảnh ghép và gây tổn thương tế bào. Phản ứng giữa kháng nguyên - kháng thể xảy ra chủ yếu ở các mạch máu được cấy ghép gây kích hoạt hệ thống đông máu trong huyết thanh, dẫn đến hình thành huyết khối nội mạch và hình thành viêm mạch do tế bào viêm xâm nhập vào tế bào nội mô mạch máu. Cả hai phản ứng đều gây tắc nghẽn và xuất huyết mô, hoại tử mô do thiếu máu cục bộ hoặc tổn thương do thiếu máu cục bộ đối với các tế bào được hỗ trợ [1 - 3]

### II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ Nguyễn Quỳnh C, 11 tháng tuổi được chẩn đoán bệnh gan giai đoạn cuối sau phẫu thuật kasai, với các hậu quả của xơ gan, rối loạn đông máu nặng, xuất huyết tiêu hóa nhiều đợt do vỡ tĩnh mạch thực quản. Chỉ số PELD tại thời điểm bệnh nhân được ghép gan là 31.

Bệnh nhân được nhận gan từ người cho là mẹ ruột, cùng nhóm máu, chức năng gan trong giới hạn bình thường, hoà hợp HLA 5/8. HLA lớp I, và lớp II âm tính, phản ứng lympho crossmatch trước ghép

âm tính. Mảnh ghép từ phân thùy 2-3 gan trái, trọng lượng mảnh ghép 205 gram, chỉ số GRWR: 2,8

Phẫu thuật theo quy trình, thời gian phẫu thuật 8 giờ, sau phẫu thuật bệnh nhân được điều trị theo protocol, duy trì thuốc ức chế miễn dịch gồm tacrolimus đảm bảo nồng độ đáy 10 - 12 ng/ml kết hợp với corticoid liều 2 mg/kg/ngày. Hậu phẫu của bệnh nhân sau ghép thuận lợi, chức năng khối ghép tiến triển tốt, chỉ số bilirubin, transaminase và đông máu cải thiện. Bệnh nhân phát hiện giả phình vị trí miệng nối động mạch gan vào ngày hậu phẫu thứ 7, khối giả phình kích thước nhỏ, tưới máu mảnh ghép giảm nhẹ không ảnh hưởng đến chức năng khối ghép. Trẻ xuất viện ngày 28 sau phẫu thuật, xét nghiệm tại thời điểm xuất viện: GOT/GPT/GGT: 35/45.8/76.4 UI/L, Bilirubin TP/TT: 11.8/4

Bệnh nhân tái khám lại vào ngày thứ 36 sau ghép gan, xét nghiệm thường quy đánh giá sau ghép có sự tăng vọt về transaminase và biểu hiện vàng da trên lâm sàng với chỉ số GOT/GPT/GGT: 629.9/1033.5/291 UI/L, Bilirubin TP/TT: 50.7/35.8

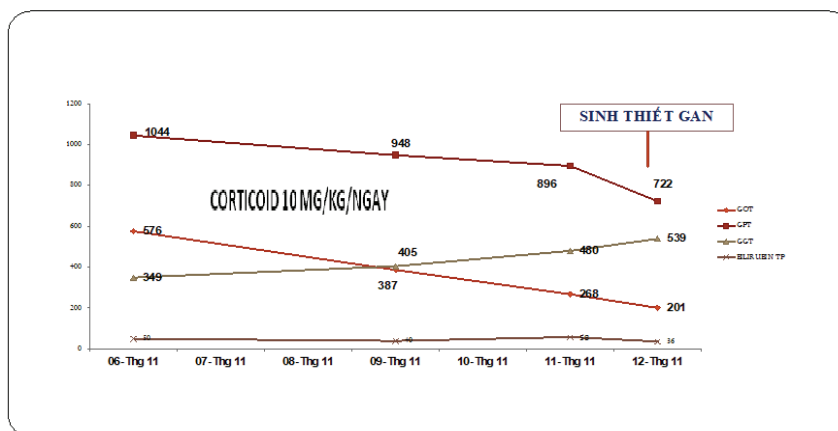
Bệnh nhân được làm các xét nghiệm hỗ trợ chẩn đoán: các virus hướng gan (A, B,C, E, CMV và EBV) âm tính.

Doppler đánh giá dòng chảy và MSCT không phát hiện các bất thường về dòng chảy, hệ thống mạch máu.

Bệnh nhân được chẩn đoán: Theo dõi thả ghép cấp/ sau ghép gan ngày 36.

Điều trị:

- Bolus corticoid liều 10 mg/kg/ngày x 5 ngày,
- Duy trì FK: 8 - 10
- Ursoval: 20 mg/kg/ngày

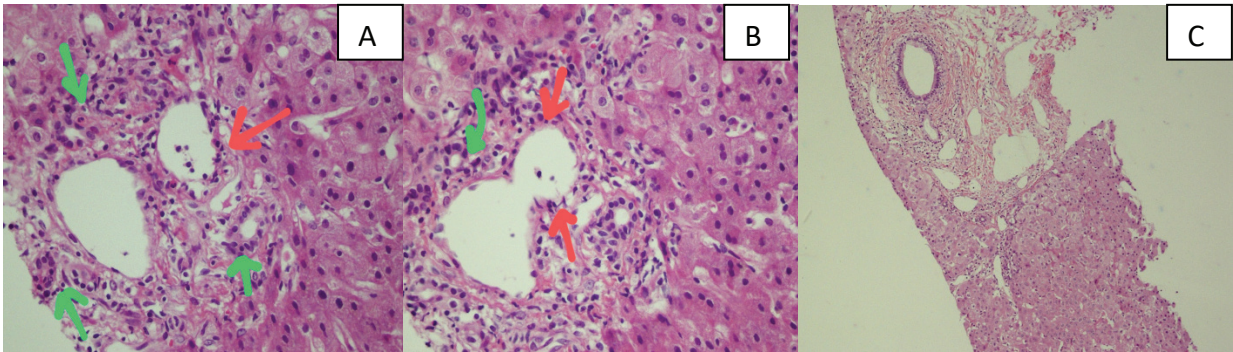


Biểu đồ 1: Diễn biến xét nghiệm điều trị thả ghép D36 - D 43

**Thả ghép gan cấp điều trị thành công theo phác đồ hỗn hợp...**

Sau điều trị bolus corticoid liều 10 mg/kg/ngày transaminase giảm chậm, GGT tăng cao, bệnh nhân được sinh thiết gan xác định tổn thương và làm xét nghiệm định lượng kháng thể kháng HLA loại trừ các trường hợp thải ghép khác.

Kết quả sinh thiết: Mô gan còn thấy rõ cấu trúc với 6 khoảng cửa. Tế bào gan rõ, số ít tế bào có thoái hóa nhẹ, các bè tế bào gan hướng tâm tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy, không thấy hoại tử. Tổn thương chính bao gồm giãn khoảng cửa, thâm nhiễm viêm vùng cửa, thâm nhiễm viêm đường mật và tổn thương hủy hoại mạch. Giãn vùng cửa, thâm nhiễm viêm mức độ nhẹ và trung bình xuất hiện tất cả các khoảng cửa, tế bào viêm gồm hầu hết là lympho, rải rác có ít bạch cầu ưa axit, bạch cầu đa nhân trung tính. Đường mật còn nhận thấy cấu trúc, có thâm nhiễm viêm vách mật quản, chưa có biểu hiện hủy hoại. Tổn thương thành mạch rõ gồm thâm nhiễm viêm vách mạch, có hủy hoại nội mô. Điểm hoạt động (RAI - Rejection activity score) tương ứng P1B1V2 = 4 điểm. Nhuộm hóa mô miễn dịch: LCA (+), CD3 (+), CD20 (-), CMV (-), EBV (-). Nhuộm C4d miễn dịch huỳnh quang (-). Kết luận: Thả ghép gan cấp qua trung gian tế bào T, mức độ nhẹ.

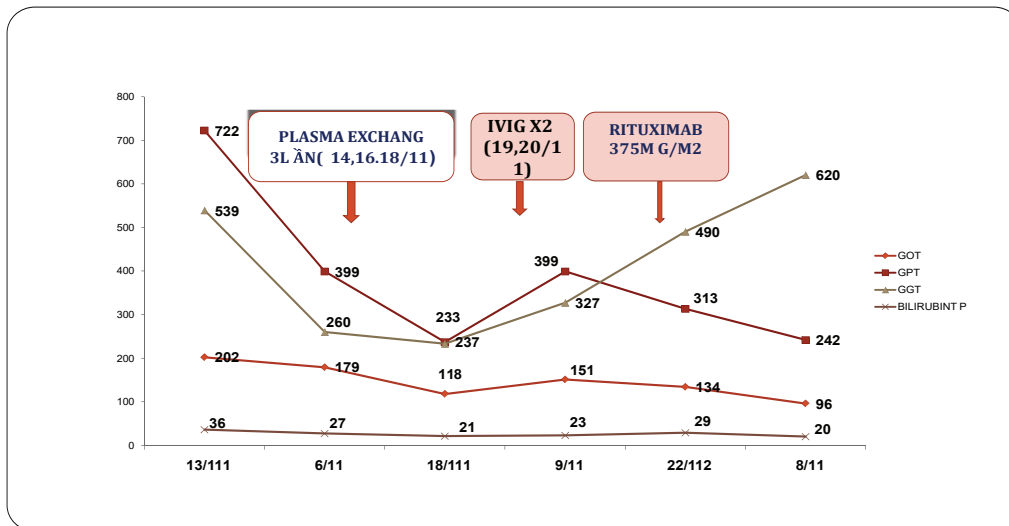


**Hình 1:** A, B: Tế bào viêm xâm nhập thành mạch, phá hủy nội mô (mũi tên đỏ) và xâm nhập thành mật quản (mũi tên xanh). C: Xâm nhập viêm khoảng cửa.

- Định lượng kháng thể kháng HLA PRA class I: 94% và class II: 65%.

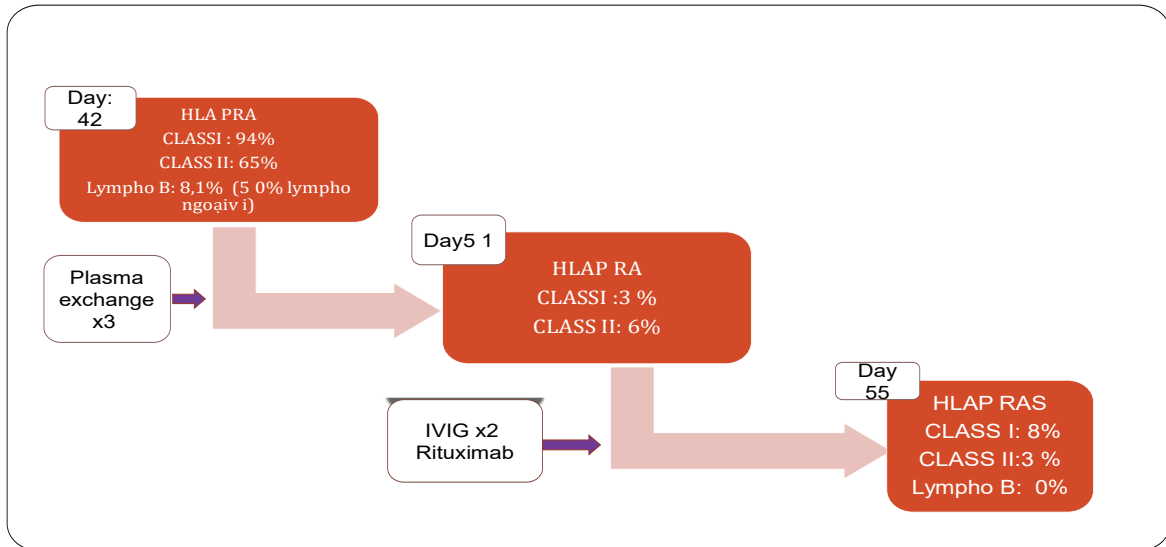
Bệnh nhân được chẩn đoán: Theo dõi thải ghép thể hỗn hợp qua trung gian kháng thể và trung gian tế bào T/ Ghép gan ngày thứ 43.

Trẻ được áp dụng phác đồ điều trị bao gồm: plasma exchange 3 lần, IVIG liều 1g/kg/ngày trong 2 ngày và sử dụng rituximab liều 375mg/m<sup>2</sup> da.



**Biểu đồ 2:** Diễn biến xét nghiệm trong quá trình điều trị theo AMR

## Thả ghép gan cấp điều trị thành công theo phác đồ hỗn hợp...



**Biểu đồ 3:** HLA qua các mốc điều trị

Sau điều trị sau 26 ngày, bệnh nhân được xuất viện với chỉ số GOT/GPT là 89/196. Bilirubin TP/TT: 16/8. Theo dõi định kỳ đánh giá chức năng gan, HLA class I, II.

Định lượng HLA PRA sau 5 tháng điều trị cho kết quả HLA PRA lớp I: 5% và lớp II: 0%. Men gan của bệnh nhân sau 12 tháng AMR: GOT/GPT/GGT: 70/94/183, Bilirubin TP/TT: 16/3.5

### III. BÀN LUẬN

Gan được xem là cơ quan có đặc quyền miễn dịch và khả năng kháng AMR với nhiều lý do bao gồm gan có nguồn cung cấp máu kép, thể tích tuyệt đối của nhu mô gan cho phép tăng bề mặt nội mô để tương tác với các kháng thể [1, 6]. Kháng nguyên kháng bạch cầu người (HLA) loại I được biểu hiện trên tất cả các tế bào trong gan, trong khi biểu hiện HLA loại II trên các tế bào trình diện kháng nguyên tương đối thấp so với các cơ quan khác. Ngoài ra, các xoang gan được lót bởi tế bào Kupffer và tế bào nội mô. Những tế bào này cho phép thu giữ và loại bỏ các phức hợp miễn dịch lưu hành của các phân tử và kháng thể HLA lớp I, cho phép điều chỉnh các phản ứng miễn dịch và có khả năng xây dựng khả năng kháng AMR, đặc biệt gan là tạng duy nhất có khả năng tái tạo và cải thiện tình trạng xơ hoá.[1, 6]. Thả ghép sau ghép gan có thể là tế bào, thể dịch hoặc hỗn hợp giao thoa giữa thả ghép qua trung gian tế bào T (TCMR) và tế bào B (AMR). Đặc biệt AMR trong ghép gan cùng nhóm máu là vô cùng hiếm gặp.

TCMR được chẩn đoán qua mô bệnh học dựa vào thang điểm RAI [7] và năm 2016, Banff đã công bố các tiêu chuẩn chẩn đoán cho AMR [7]. Trong định nghĩa của Banff yêu cầu tất cả 4 tiêu chí để

chẩn đoán xác định AMR cấp tính, tuy nhiên ở các trường hợp nghi ngờ AMR có thể không có cả 4 tiêu chí cùng một lúc, đặc biệt là khi có biểu hiện phổ biến với TCMR. DSA và sự cố định bổ thể được coi là dấu hiệu của AMR, cả cấp tính và mãn tính [1, 2]. Các báo cáo gần đây đã xác định được các biểu hiện mô học của AMR khi không có HLA-DSA hoặc âm tính C4d [8]. Hầu hết các trường hợp nghi ngờ AMR cấp tính sẽ có biểu hiện rối loạn chức năng mảnh ghép dai dẳng mặc dù đã được điều trị bằng corticoid liều cao. Bước phân tích DSA có thể sẽ xác định mức độ dương tính của HLA loại I hoặc II với cường độ huỳnh quang trung bình (MFI)  $\geq 3.000 - 5.000$  [1]. Các trường hợp AMR gan cấp tính có thể biểu hiện dưới dạng giảm tiểu cầu dai dẳng, tăng bilirubin máu, nồng độ bổ thể trong huyết thanh thấp.

Các phác đồ điều trị AMR dựa trên những tiến bộ đạt được trong ghép gan không tương thích ABO và bao gồm lọc huyết tương, globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch, rituximab và basiliximab [1, 2, 9]

Tại bệnh viện Nhi Trung ương, xét nghiệm tiền miễn cảm được làm thường quy đánh giá trước ghép cho tất cả bệnh nhân. Bệnh nhi của chúng tôi có tiền miễn cảm HLA lớp I và II âm tính trước ghép, phát triển tình trạng men gan tăng cao bất thường vào

## *Thả ghép gan cấp điều trị thành công theo phác đồ hỗn hợp...*

ngày thứ 36 sau ghép, loại trừ các căn nguyên có thể gặp (căn nguyên virus, mạch máu, đường mật) bệnh nhi đã được chẩn đoán tình trạng thả ghép cấp qua trung gian tế bào T ở mức độ nhẹ, nhuộm C4d âm tính qua sinh thiết gan, điều trị theo phác đồ thả qua trung gian tế bào T bằng corticoid liều 10 mg/kg/ngày và tacrolimus, men gan xu hướng giảm chậm, GGT vẫn tiếp tục tăng cao. Bệnh nhi đã được làm xét nghiệm HLA PRA lớp I và II cho kết quả dương tính mạnh (Lớp I : 94% và lớp II: 65%). Với điều kiện hiện tại chúng tôi chưa tiến hành được xét nghiệm phân tích nồng độ DSA để xác định chẩn đoán AMR một cách rõ ràng và kết quả nhuộm c4d âm tính. Tuy nhiên khác với AMR trong ghép thận, ý nghĩa của nhuộm C4d dương tính trong chẩn đoán AMR ở gan chưa thực sự nhất quán do sự lắng đọng C4d có thể được quan sát thấy trong các tình trạng viêm gan C (12 - 40%), thả ghép cấp qua tế bào (9 - 70%), 0 - 33% ở mẫu gan đối chứng, sự khác biệt về tiêu chuẩn chẩn đoán mô bệnh học giữa các trung tâm, phương pháp nhuộm hay thời điểm sinh thiết [8], do đó độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp nhuộm C4d thấp trong chẩn đoán AMR, C4d có thể là bằng chứng hỗ trợ mà không thể được sử dụng để chẩn đoán AMR [4, 10].

Trong bối cảnh có nguy cơ mất mảnh ghép, bệnh nhân kém đáp ứng với corticoid liều cao và sự tăng cao bất thường của kháng thể kháng HLA lớp I và II có thể gây tổn thương mô ghép dẫn tới thả ghép qua trung gian kháng thể mạn tính (cAMR). Do đó nhóm ghép tạng bệnh viện Nhi TW đã quyết định điều trị theo phác đồ AMR bao gồm: lọc huyết tương 3 lần, truyền IVIG 1g/kg trong 2 ngày và rituximab với liều 375 mg/m<sup>2</sup> da. Theo dõi sau điều trị ở bệnh nhi cho thấy, chức năng khối ghép ổn định, transaminase và bilirubin giảm tốt, HLA PRA lớp I và II giảm mạnh, kiểm tra lại sau 5 tháng cho thấy HLA PRA lớp I và II lần lượt là 8% và 0%. Sự thành công sau điều trị càng khẳng định cho chẩn đoán tình trạng thả ghép qua trung gian kháng thể của bệnh nhi.

#### **IV. KẾT LUẬN**

Qua ca bệnh hiếm về thả ghép cấp thể hỗn hợp lần đầu tiên được chẩn đoán và điều trị thành công, mặc dù không có đủ bằng chứng về mô bệnh học cũng như xét nghiệm nồng độ DSA, tuy nhiên với chỉ điểm về HLA PRA lớp I, II dương tính cũng như

kết quả mô bệnh học đã giúp chúng tôi định hướng chẩn đoán và tiếp cận điều trị cho bệnh nhi nhanh chóng mang lại hiệu quả duy trì ổn định của mảnh ghép, hạn chế tổn thương mảnh ghép mạn tính. Do đó việc xét nghiệm và theo dõi chặt chẽ HLA, DSA trước và sau ghép gan là cần thiết để phát hiện sớm các biến chứng thả ghép có thể xảy ra.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Lee BT, Fiel MI, Schiano TD, Antibody-mediated rejection of the liver allograft: An update and a clinico-pathological perspective. *Journal of Hepatology*, 2021;75(5):1203-1216.
2. Ronca V, Wootton G, Milani C, Cain O, The immunological basis of liver allograft rejection. *Frontiers in immunology*, 2020;11:2155.
3. Lee K-B, What Is Antibody-Mediated Rejection in Histologic Diagnosis in Liver Recipients? *The Journal of the Korean Society for Transplantation*, 2017;31(1):1-5.
4. Demetris AJ, Bellamy C, Gandhi C, Prost S, Nakanuma Y, Stolz D, Functional immune anatomy of the liver as an allograft. *American journal of transplantation*, 2016;16(6):1653-1680.
5. Robinson TJ, Hendele JB, Gimferrer I, Leca N, Biggins SW, Reyes JD, et al., Acute liver failure secondary to acute antibody mediated rejection after compatible liver transplant: A case report. *World Journal of Hepatology*, 2022;14(1):287.
6. Höroldt BS, Burattin M, Gunson BK, Bramhall SR, Nightingale P, Hübscher SG, et al., Does the Banff rejection activity index predict outcome in patients with early acute cellular rejection following liver transplantation? *Liver transplantation*, 2006;12(7):1144-1151.
7. Orandi BJ, Alachkar N, Kraus ES, Naqvi F, Lonze BE, Lees L, et al., Presentation and outcomes of C4d-negative antibody-mediated rejection after kidney transplantation. *American Journal of Transplantation*, 2016;16(1):213-220.
8. Zarrinpar A, Busuttil RW, Evading antigens ABO-incompatible liver transplantation. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2015;12(12):676-678.
9. Demetris AJ, Zeevi A, O'Leary JG, ABO-compatible liver allograft antibody-mediated rejection: an update. *Current opinion in organ transplantation*, 2015;20(3):314.
10. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher S, O'leary J, Randhawa P, Feng S, 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.