DOI:...

Vai trò của mô bệnh học trong ghép gan

The role of histopathology in liver transplantation

Lê Thị Trang, Ngô Thị Minh Hạnh, Lê Thị Thanh Xuân *Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*

Tóm tắt

Ghép gan là một trong những phương pháp điều trị ngày càng được sử dụng rộng rãi để điều trị nhiều bệnh lý gan, đặc biệt trên những bệnh gan giai đoạn muộn. Tiểu ban ghép gan thành công được gồm nhiều chuyên gia của các chuyên ngành phối hợp chặt chẽ với nhau, trong đó, bác sĩ giải phẫu bệnh là một trong những người đóng vai trò quan trọng trong nhóm ghép tạng này. Vai trò của bác sĩ giải phẫu bệnh bắt đầu với việc đánh giá trước khi ghép gan của người nhận bằng cách chẩn đoán và xác định bệnh gan tiềm ẩn, đánh giá gan của người cho bằng việc xác định chất lượng gan cho có phù hợp với phần gan để ghép. Việc đánh giá này được thực hiện trước hoặc trong khi phẫu thuật thông qua kỹ thuật sinh thiết tức thì. Vai trò của Giải phẫu bệnh tiếp tục đánh giá và theo dõi toàn bộ giai đoạn sau ghép, không chỉ đánh giá các bệnh liên quan đến mô ghép, bệnh gan nguyên phát tái phát mà còn đánh giá các mô tạng khác để tìm đặc điểm nhiễm trùng, bệnh ác tính... Chính vì vậy, mô bệnh học vẫn được coi là xét nghiệm chẩn đoán "tiêu chuẩn vàng" trong ghép gan.

Từ khóa: Mô bệnh học, ghép gan.

Summary

Liver transplantation is a treatment method, which is becoming more widely used for the treatment of liver diseases, especially, final stage live diseases. A successful liver transplantation team consists of several specialists to work closely together, of which the pathologist is one of the key players in this organ transplant group. This role starts with the pre-transplantation evaluation of the recipient's liver by diagnosis and confirming the underlying liver disease. The evaluation of the new donor liver begins with determining the quality and suitability of the donor liver for transplantation during or before the operation by frozen-section technique and continues throughout the entire post-transplantation period by evaluating not only the allograft diseases but also evaluating other tissues for infections, malignancies... Therefore, histopathology is considered as a hallmark test in liver transplantation.

Keywords: Histology, liver transplantation.

1. Đặt vấn đề

Ngày nhận bài: 6/5/2021, ngày chấp nhận đăng: 30/5/2022

Người phản hồi: Ngô Thị Minh Hạnh, Email: ngominhhanh108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Ghép gan là một phương pháp điều trị ngày càng được sử dụng rộng rãi để điều trị nhiều bệnh lý gan, là phương cách duy nhất để đem lại sự sống cũng như kéo dài thời gian sống thêm hiệu quả nhất cho bệnh nhân mắc các bệnh gan giai đoạn cuối. Hiện nay, nhu cầu ghép gan ở Việt Nam rất lớn và đang gia tăng nhanh chóng, ước tính có khoảng 1.500 người đang chờ ghép gan. Ghép gan là một phẫu thuật mà các bác sĩ thay thế gan người bệnh bằng gan lành khỏe mạnh, từ người cho sống hoặc từ nguồn hiến chết não. Tiểu ban ghép gan thành công được gồm nhiều chuyên gia của các chuyên ngành phối hợp chặt chẽ với nhau, trong đó, bác sĩ giải phẫu bệnh là một trong những người đóng vai trò quan trọng trong nhóm ghép tạng này. Vai trò đánh giá trước, trong và sau khi ghép hoàn thành, kéo dài thời gian sống của tạng ghép. Chính vì vậy, mô bệnh học vẫn được coi là xét nghiệm chẩn đoán "tiêu chuẩn vàng" trong gan ghép. Trong bài tổng quan này, chúng tôi xin trình bày các vai trò khác nhau của Giải phẫu bệnh trong quy trình ghép gan.

2. Tổng quan

2.1. Sinh thiết gan trước khi cấy ghép

Quyết định ghép gan ở những bệnh nhân bị bệnh gan không dựa trên sinh thiết gan, tuy nhiên, trong một số trường hợp nhất định, sinh thiết được thực hiện để xác định chẩn đoán chính xác bệnh lý gan tiềm ẩn và tìm ra nguyên nhân chính của xơ gan: Viêm gan B, xơ hoá đường mật bẩm sinh, xơ gan do rượu... Đôi khi, ghép gan được thực hiện để loại bỏ những khối u không thể cắt bỏ, trong đó sinh thiết gan và nhuộm hóa mô miễn dịch khối u là cần thiết cho chẩn đoán trước khi cấy ghép [8]. Theo tác giả Geramizadeh B và cộng sự (2017), việc đánh giá và xem xét sinh thiết gan trước khi ghép là một phần công việc thường quy trước khi phẫu thuật tại trung tâm của họ cũng như nhiều trung tâm ghép tạng khác [7].

Tại Việt Nam, việc sinh thiết gan trước khi phẫu thuật ít được thực hiện vì phần lớn bệnh nhân vào viện với một chẩn đoán xác định hoặc vào viện vì suy gan tối cấp nên việc sinh thiết gan không còn nhiều ý nghĩa.

2.2. Nhận xét và đánh giá gan của người nhận

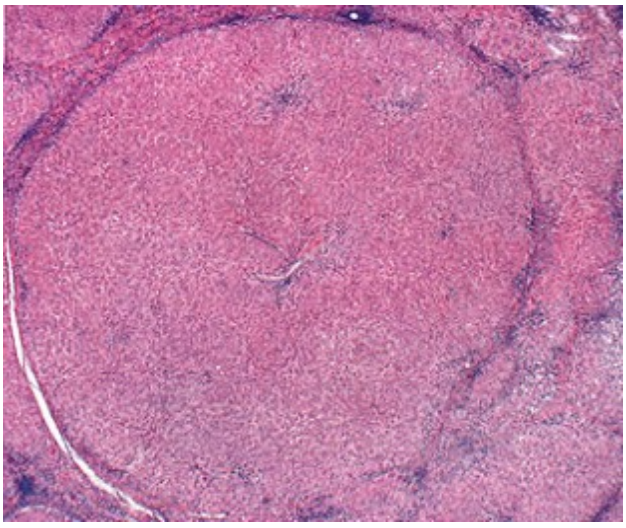
Việc xử lý và đánh giá đại thể gan của người nhận là một phần rất quan trọng trong trách nhiệm của bác sĩ giải phẫu bệnh trong Tiểu ban ghép gan [11]. Nhận xét đại thể toàn bộ mẫu gan của người nhận là cần thiết. Mô gan được cắt thành từng lát "bánh mì" với độ mỏng đồng đều đến 0,5cm, nếu không sẽ làm tăng khả năng bỏ sót các tổn thương, đặc biệt là các tổn thương nhỏ. Bên cạnh đó, mối tương quan với hình ảnh trước phẫu thuật có thể rất hữu ích [3].

Hình 1. Hình ảnh phẫu tích mô gan người nhận [16]

Chẩn đoán mô bệnh học gan của người nhận giúp các bác sĩ phẫu thuật gan mật và các bác sĩ lâm sàng trong Tiểu ban ghép gan có phương pháp xử lý và điều trị hiệu

quả hơn. Một trong những thông tin Giải phẫu bệnh cần xác định bản chất các khối u, quan trọng nhất là ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG), đặc biệt là sự phân loại chính xác thể mô bệnh học và đánh giá đa ổ tổn thương ở những bệnh nhân UTBMTBG. Ngoài ra, có thể tình cờ phát hiện ổ UTBMTBG [1], các nốt ung thư tiềm ẩn, tình trạng xơ hay bệnh lý Caroli [15].

Kiểm tra đại thể đường mật trong gan của người nhận cũng rất quan trọng, bởi vì sự xuất hiện của loạn sản biểu mô đường mật độ thấp (BilIN) đã được báo cáo ở những bệnh nhân gan giai đoạn cuối, ngay cả những người không mắc các bệnh về đường mật như viêm gan virus hoặc do rượu [5]. Một số bệnh khác cũng được phát hiện khi kiểm tra đại thể như nang sán ở những bệnh nhân mắc các bệnh hoàn toàn không liên quan như viêm đường mật xơ cứng nguyên phát [9]. Một phần quan trọng khác trong việc kiểm tra đại thể là chẩn đoán trước khi ghép gan các bệnh lý tiềm ẩn [7].



Hình 2. Hình ảnh vi thể viêm gan và xơ gan [16]

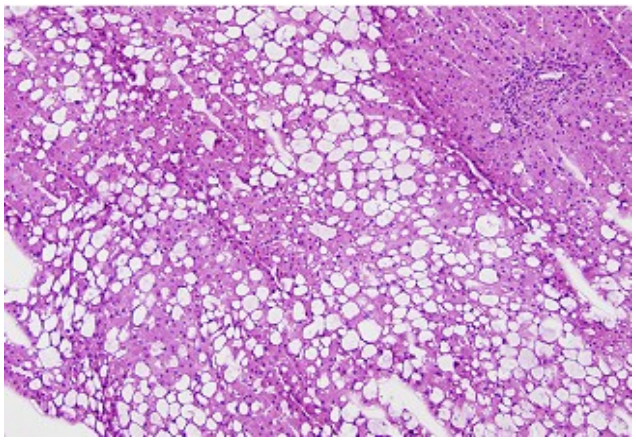
2.3. Đánh giá gan người cho

Sinh thiết gan trước khi cấy ghép, đánh giá gan người cho để ghép gan từ người cho sống. Một trong những vai trò quan trọng nhất của bác sĩ giải phẫu bệnh trong Tiểu ban ghép tạng là đánh giá gan của người cho xem liệu có phù hợp để ghép gan gồm tình trạng gan nhiễm mỡ, hoại tử, viêm gan, u hạt... [14]. Mỗi lá gan người cho được đánh giá về mức độ nhiễm mỡ và đánh giá sự xuất hiện của các bệnh lý tiềm ẩn được thực hiện bằng sinh thiết kim hoặc sinh thiết cắt mảnh nhỏ hình chêm. Mảnh sinh thiết gan được lấy từ người cho chết não sẽ được bác sĩ giải phẫu bệnh đánh giá tình trạng thiếu máu cục bộ, hoại tử, thoái hóa mỡ và các bệnh lý khác thông qua kỹ thuật sinh thiết tức thì. Sau đó, quyết định được đưa ra dựa trên đánh giá mô bệnh học của bác sĩ giải phẫu bệnh [17]. Tại nhiều trung tâm, quyết định thực hiện sinh thiết cắt lạnh tại thời điểm ghép gan phụ thuộc vào đánh giá tổng thể của bác sĩ phẫu thuật về gan cho và sinh thiết cắt lạnh chỉ được thực hiện khi sự đánh giá tổng thể của bác sĩ phẫu thuật là không chắc chắn [12]. Ở Việt Nam, tại Bệnh viện Trung ương quân đội 108, sinh thiết tức thì gan ghép là xét nghiệm thường quy được thực hiện trong quá trình ghép gan.

Hầu hết các báo cáo gần đây ủng hộ việc đánh giá mô bệnh học của mảnh sinh thiết gan từ người cho chết não bằng phương pháp cắt lạnh bởi vì nó là một phương pháp dự đoán chính xác, hiệu quả về thời gian và để đánh giá sự phù hợp của mảnh ghép [4]. Độ chính xác của phương pháp cắt lạnh đánh giá gan hiến tặng là tương đối cao đối với các bác sĩ Giải phẫu bệnh có kinh nghiệm, mặc dù, có một số khác biệt tồn tại nhưng có thể được giải quyết nhờ kết hợp trao đổi của bác sĩ phẫu thuật và bác sĩ giải phẫu bệnh. Đối với các phẫu thuật từ người cho sống, chẩn đoán hình ảnh (CT và MRI) là hữu ích để đánh giá tình trạng nhiễm mỡ ở những người

người cho, tuy nhiên, sinh thiết gan vẫn là xét nghiệm tiêu chuẩn vàng [10].

Những đánh giá cần ghi nhận từ mảnh sinh thiết gan người hiến bao gồm viêm gan, xơ gan, ứ sắt, u hạt không rõ nguyên nhân, bệnh amyloid... Quá trình bảo quản mảnh gan ghép, đánh giá tổn thương tái tưới máu trong 1 - 2 tuần đầu sau khi ghép gan có thể được chẩn đoán và phân biệt với thải ghép cấp tính bằng sinh thiết gan của người hiến tặng ở mốc 0 [18].

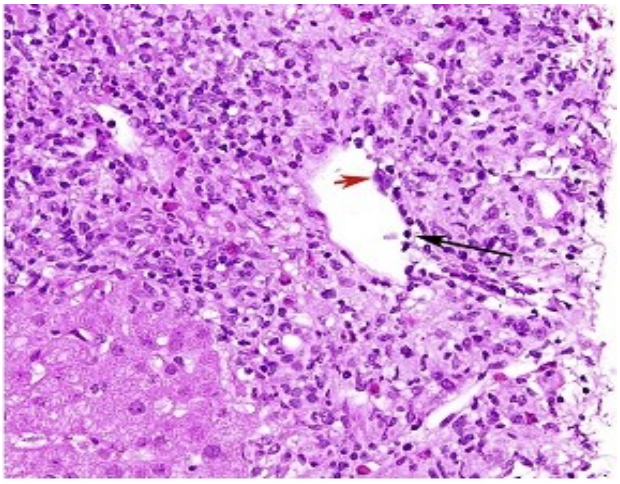


Hình 3. Hoại tử mỡ của người hiến trên mảnh sinh thiết cắt lạnh [16]

2.4. Sinh thiết gan sau ghép

Mặc dù, chẩn đoán hình ảnh và các xét nghiệm là quan trọng và hữu ích trong việc theo dõi gan ghép, nhưng trong nhiều trường hợp không đủ nhạy. Đối với các trường hợp thải ghép, đánh giá Giải phẫu bệnh sinh thiết gan vẫn là xét nghiệm tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán rối loạn chức năng gan ghép. Do đó, đánh giá mô bệnh học sinh thiết gan có vai trò quan trọng trong việc quản lý bệnh nhân đã được ghép gan. Những biến chứng sau ghép gan thường gặp không thể phân biệt được bằng đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh; trong nhiều trường hợp có nhiều nguyên nhân phối hợp gây rối loạn chức năng mảnh ghép, do đó đánh giá mô bệnh học của sinh thiết gan có vai trò quan trọng trong chẩn đoán phân biệt các biến chứng sau ghép, xác định nguyên nhân tổn thương mảnh ghép, và sau đó có những can thiệp và điều trị thích hợp [13].

Rối loạn chức năng ghép có thể do thải ghép cấp tính, thải ghép muộn và thải ghép mạn tính; tái phát các bệnh lý tiềm ẩn như viêm gan B, C hoặc xơ gan mật nguyên phát, bệnh lý mới phát hiện và các biến chứng phẫu thuật có thể được chẩn đoán bởi bác sĩ giải phẫu bệnh trên mảnh sinh thiết mô gan ghép [2].

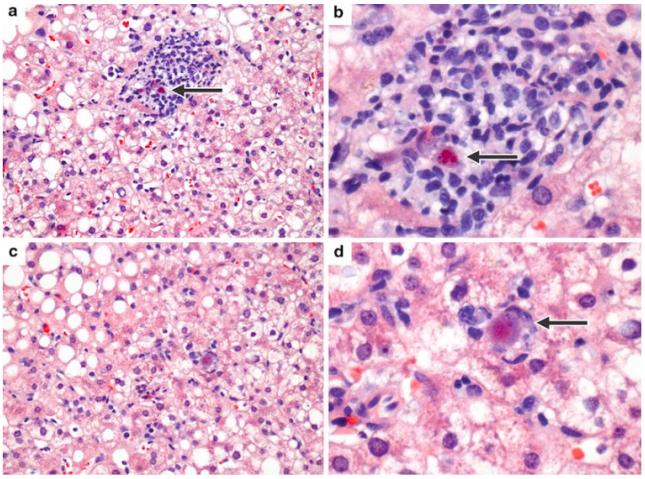


Hình 4. Viêm nội mô mạch máu trong thải ghép
cấp tính [16].
Các tế bào nội mô bị đẩy lên (mũi tên đỏ)
do lympho bào xâm nhập (mũi tên đen)

2.5. Các phát hiện khác sau ghép gan

Nhiễm trùng sau ghép gan là một trong những nguyên nhân chính gây loại bỏ mảnh ghép và tử vong. Có nhiều phương pháp khác nhau để chẩn đoán nhiễm trùng sau ghép tạng như xét nghiệm vi sinh nuôi cấy, sinh học phân tử...Tuy nhiên, Giải phẫu bệnh vẫn là một phương pháp đặc hiệu và bổ sung cho việc chẩn đoán nhiều bệnh nhiễm trùng, đặc biệt là các bệnh nhiễm trùng do virus và nấm. Một trong những bệnh nhiễm trùng hay gặp là nhiễm cytomegalovirus (CMV), có thể do nhiễm

CMV từ dạ dày-ruột hoặc nhiễm chính ở gan ghép [6]. Mô bệnh học là một trong những phương pháp chẩn đoán đặc hiệu nhất để chẩn đoán nhiễm CMV, đặc biệt khi nhuộm hóa mô miễn dịch và lai tại chỗ. Nhiễm nấm cũng phổ biến ở bệnh nhân ghép gan vì sự suy giảm miên dịch ở người nhận, có thể được chẩn đoán khi kiểm tra các mô khác nhau như gan, thận...



Hình 5. Hình ảnh nhiễm Cytomegavirus [16] (a) Ở vật kính nhỏ thấy khoảng cửa bị thâm nhiễm lympho bào và có tế bào lớn bất thường (mũi tên).
(b) Ở vật kính lớn cho thấy thể vùi nhiễm CMV (mũi tên). (c) Ở vật kính nhỏ các thuỳ bị xáo trộn và mỡ hoá có tế bào lớn bất thường. (d) Ở vật kính lớn thấy thể vùi nhiễm CMV (mũi tên)

Bệnh lý ác tính thứ phát: Có nhiều tác dụng phụ do sự ức chế miễn dịch xảy ra ở bệnh nhân ghép gan; một trong những tác dụng phụ đó là xuất hiện bệnh lý ác tính mới sau ghép. Ngày nay, bệnh lý ác tính mới là nguyên nhân phổ biến thứ 2 gây tử vong muộn sau ghép, phổ biến nhất trong nhóm này là *bệnh tăng sinh lympho,* đặc biệt hay gặp ở nhóm tuổi trẻ em. Đây là một bệnh xảy ra ở bất kì cơ quan nào bao gồm cả tạng được ghép. Xét nghiệm mô bệnh học các mô bị ảnh hưởng là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán các thể bệnh ác tính và cũng rất quan trọng để theo dõi giai đoạn, biến chứng sau phẫu thuật cũng như hóa xạ trị ở những người ghép gan.

3. Kết luận

Ghép gan là một phương pháp cứu sống bệnh nhân cần sự đóng góp của các chuyên gia y tế khác nhau, trong đó Giải phẫu bệnh đóng vai trò quan trọng trong quá trình đánh giá mô gan trước, trong phẫu thuật và sau ghép. Việc đánh giá chính xác tổn thương giúp cho các bác sĩ phẫu thuật, các bác sĩ chuyên ngành gan mật cũng như các bác sĩ ung thư có chiến lược xử trí, điều trị, theo dõi bệnh nhân ghép gan đạt hiệu quả.

Tài liệu tham khảo

1. Abdelfattah MR, Abaalkhail F, Al-Manea H (2015) *Misdiagnosed or incidentally detected hepatocellular carcinoma in explanted Livers: Lessons learned*. Ann Transplant 20: 366-372.
2. Adeyi O, Fischer SE, Guindi M (2010) *Liver allograft pathology: approach to interpretation of needle biopsies with clinicopathological correlation*. J Clin Pathol 63: 47-44.
3. Bahador A, Dehghani SM, Geramizadeh B et al (2015) *Liver transplant for children with hepatocellular carcinoma and hereditary tyrosinemia type 1.* Exp Clin Transplant 13: 329-332.
4. Flechtenmacher C, Schirmacher P, Schemmer P (2015) *Donor liver histology-a valuable tool in graft selection*. Langenbecks Arch Surg 400: 551-557.
5. Jain D, Nayak NC (2012) *Bile duct changes in different etiologic types of end-stage chronic liver disease: A study on native explant livers.* J Clin Pathol 65: 348-351.
6. Geramizadeh B (2015) *Abnormal liver enzymes during the first two months of*

liver transplantation. Int J Org Transplant Med 6: 91-92.

7. Geramizadeh B, Malek-Hosseini SA (2017) *Role of histopathologist in liver transplantation*. Int J Organ Transplant Med 8(1): 1-6.
8. Geramizadeh B, Motevalli D, Nikeghbalian S et al (2013) *Histopathology of post-transplant liver Biopsies, the First Report From Iran.* Hepat Mon 13: 9389.
9. Geramizadeh B, Omidifar N (2011) *Incidental cyst in an explanted liver.* Int J Organ Transplant Med 2: 133-134.
10. Hwang I, Lee JM, Lee KB et al (2014) *Hepatic steatosis in living liver donor candidates: preoperative assessment by using breath-hold triple-echo mr imaging and 1h mr spectroscopy*. Radiology 271: 730-738.
11. Kohl CA, Sirlin CB (2008) *A new liver explant fixation technique.* Arch Pathol Lab Med 132: 1859-1860.
12. Melin C, Miick R, Young NA et al (2013) *Approach to intraoperative consultation for donor liver biopsies*. Arch Pathol Lab Med 137: 270-274.
13. Naini BV, Lassman CR (2013) *Liver transplant pathology review of challenging diagnostic situations.* Surgical Pathology 6: 277-293.
14. Nikeghbalian S, Nejatollahi SMR, Salahi H et al (2007) *Does donor's fatty liver change impact on early mortality and outcome of liver transplantation*. Transplant Proc 39: 1181-113.
15. Safwani M, Narasimhan G, Shanmugam N (2016) *Caroli's syndrome with incidental fibrolamellar carcinoma on liver explant.* Indian J Pediatr 83: 5-86.
16. Kirk DA, Knechtle JS, Larsen CP et al (2014) *Textbook of organ transplatation*. Wiley-Blackwell, West Sussex, PO19 8SQ, UK, 630-656.
17. Shamsaeefar A, Nikeghbalian S, Kazemi K et al (2014) *Discarded organs at shiraz transplant center*. Exp Clin Transplant, 12(Suppl 1): 178-781.
18. Washington K (2005) *Update on post-liver transplantation infections, malignancies, and surgical complications*. Adv Anat Pathol 12: 221-226.