

Bệnh mảnh ghép chống chủ sau ghép gan: Báo cáo ca lâm sàng và thách thức trong điều trị

Graft-versus-host disease following liver transplantation: A case report and therapeutic challenges

Ngô Đình Trung*, Ngô Thị Minh Hạnh,
và Lê Nam Khánh

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Bệnh mảnh ghép chống chủ (Graft-versus-Host Disease - GVHD) là biến chứng hiếm gặp ở bệnh nhân sau ghép gan nhưng có tỷ lệ tử vong rất cao do đáp ứng kém với các biện pháp điều trị. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam 66 tuổi được ghép gan từ người cho chết não cùng nhóm máu ABO tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. Tuần thứ 4 sau ghép, bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng sốt cao kéo dài, ban đỏ toàn thân và tiêu chảy. Kết quả sinh thiết da xác định chẩn đoán GVHD. Bệnh nhân được điều trị bằng thuốc ức chế interleukin-2 và steroids liều cao nhưng không đáp ứng; diễn biến lâm sàng xấu đi nhanh, biến chứng sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng và tử vong. Trường hợp bệnh nhân nhấn mạnh thách thức trong chẩn đoán sớm và điều trị hiệu quả GVHD sau ghép gan.

Từ khóa: Bệnh mảnh ghép chống chủ cấp tính, ghép gan, biến chứng sau ghép.

Summary

Graft-versus-host disease (GVHD) is a rare but highly fatal complication in liver transplant recipients due to poor response to current treatment strategies. We report a case of a 45-year-old male patient who underwent liver transplantation from a brain-dead donor with an identical ABO blood group at the 108 Military Central Hospital. In the fourth week post-transplant, the patient developed prolonged high fever, generalized skin rash, and diarrhea. Skin biopsy confirmed the diagnosis of GVHD. Despite treatment with interleukin-2 inhibitors and high-dose corticosteroids, the patient showed no clinical improvement. The condition rapidly progressed to septic shock, multi-organ failure, and death. This case highlights the challenges in early diagnosis and effective management of GVHD following liver transplantation.

Keywords: Acute graft-versus-host disease, liver transplantation, post-transplant complication.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD) là một biến chứng nghiêm trọng có thể xảy ra sau ghép gan, đặc trưng bởi phản ứng miễn dịch trong đó tế bào lympho của người cho tấn công các mô của người nhận¹. Bệnh nhân thường biểu hiện các triệu chứng

như ban đỏ ngoài da, tiêu chảy, sốt, và suy giảm chức năng của ba dòng tế bào máu trong vòng 2 đến 8 tuần sau ghép. Tỷ lệ mắc GVHD sau ghép gan dao động từ 0,1% đến 2%. Mặc dù hiếm gặp, bệnh lý này có tỷ lệ tử vong rất cao, dao động từ 71% đến 100% theo các nghiên cứu hiện có².

Chẩn đoán GVHD gặp nhiều khó khăn do các triệu chứng dễ bị nhầm lẫn với các tình trạng bệnh lý khác, đồng thời chưa có một xét nghiệm chuẩn hóa được công nhận rộng rãi trong thực hành lâm sàng để chẩn đoán chính xác³. Chẩn đoán chủ yếu

Ngày nhận bài: 15/4/2025, ngày chấp nhận đăng: 28/5/2025

** Tác giả liên hệ: bsngotrung@gmail.com -*

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

dựa vào lâm sàng và kết quả mô bệnh học, kết hợp với đánh giá chuyển đổi mảnh ghép giữa người cho và người nhận (chimerism) cho thấy sự hiện diện của HLA người cho trong máu hoặc tủy xương của người nhận³.

Hiện nay, điều trị GVHD chủ yếu dựa vào việc tăng liều các thuốc ức chế miễn dịch hoặc sử dụng kháng thể để tiêu diệt tế bào lympho của người cho trong mảnh ghép, tuy nhiên, tỷ lệ điều trị thành công vẫn còn thấp. Một số nghiên cứu cho thấy việc giảm liều các thuốc ức chế miễn dịch có thể giúp hệ miễn dịch của người nhận loại bỏ các tế bào của người cho, tuy nhiên phương pháp này cần được nghiên cứu thêm để xác định hiệu quả và tính an toàn⁴.

Quản lý GVHD sau ghép gan là một thách thức lớn do tính chất nghiêm trọng của biến chứng và nguy cơ tử vong cao nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời. Do đó, việc hiểu rõ các cơ chế sinh bệnh của GVHD là hết sức quan trọng, góp phần xây dựng các chiến lược phòng ngừa và điều trị hiệu quả, từ đó cải thiện kết quả chung cho bệnh nhân ghép gan.

II. TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG

Bệnh nhân là nam, 66 tuổi, có tiền sử viêm gan virus B mạn tính và vảy nến, được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) từ năm 2021. Bệnh nhân nhập viện tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 vào tháng 12/2022, có chỉ định ghép gan và đã thực hiện ghép gan từ người hiến sống. Sau ghép, chức năng gan hoạt động tốt, bệnh nhân ra viện và duy trì phác đồ ức chế miễn dịch.

Theo dõi sau ghép đến tháng thứ 6, kiểm tra trên siêu âm và chụp cắt lớp vi tính, phát hiện ba nốt giảm tỷ trọng tại vị trí hạ phân thùy VIII, ngấm thuốc mạnh ở thì động mạch và thải thuốc ở thì tĩnh mạch, nghi đến tái phát ung thư biểu mô tế bào gan. Bệnh nhân đã được can thiệp bằng đốt sóng cao tần (RFA), tuy nhiên hiệu quả điều trị hạn chế, sau 6 tháng các khối u không giảm kích thước, đồng thời xuất hiện thêm một số nốt mới, cùng với sự hiện diện của huyết khối tĩnh mạch gan giữa nhân tạo.

Bệnh nhân được chỉ định ghép gan lần thứ hai tình trạng trước ghép: Ý thức tỉnh, huyết động ổn định, không có dấu hiệu nhiễm trùng, xơ gan Child-Pugh A, u gan đa ổ tại gan phải, kích thước lớn nhất 36mm. Các chỉ số công thức máu, đông máu, sinh hóa máu, chức năng gan và thận trong giới hạn bình thường. Trước ghép, xét nghiệm tải lượng virus viêm gan B bằng PCR với kết quả $2,12 \times 10^2$ copies/ml; các xét nghiệm viêm gan A, C, E âm tính. Xét nghiệm CMV IgG dương tính, CMV IgM âm tính; EBV IgG dương tính, EBV IgM âm tính.

Bệnh nhân nhận toàn bộ gan từ người hiến chết não, có cùng nhóm máu ABO và Rh. Người hiến là nam giới, 26 tuổi, chẩn đoán chết não do chấn thương sọ não nặng. Kết quả sàng lọc miễn dịch trước ghép bao gồm: Hòa hợp hệ HLA 0/6, độ chéo (cross-match) âm tính, kháng thể kháng HLA âm tính. Bệnh nhân được dùng phác đồ ức chế miễn dịch dẫn nhập bằng kháng thể đơn dòng kháng thụ thể IL-2 (basiliximab 20mg trong mổ và ngày N4 sau mổ), methylprednisolone 500mg trong mổ, giảm dần liều sau mổ và duy trì prednisolon 20mg/ngày, ức chế calcineurin (tacrolimus) đạt nồng độ đích 8-10ng/ml, mycophenolate mofetil (MMF) 1500mg/ngày. Diễn biến sau phẫu thuật ổn định, người bệnh được xuất viện ngày 16 sau ghép, dùng phác đồ thuốc ức chế miễn dịch duy trì và thuốc kháng virus viêm gan B (tenofovir 300mg/ngày).

Một tuần sau khi ra viện, bệnh nhân xuất hiện triệu chứng sốt cao liên tục 38-39°C, kèm theo nổi ban đỏ ở lưng, ngực, bụng (Hình 1), đi ngoài phân lỏng trung bình 3 - 4 lần/ngày. Xét nghiệm công thức máu giảm cả 3 dòng tế bào máu (Bảng 1) trong đó dòng bạch cầu giảm mức độ nặng. Bệnh nhân được sàng lọc các căn nguyên vi sinh như virus viêm gan, CMV, HBV, toxoplasma đều không thấy nhiễm mới hoặc tái hoạt động; cấy bệnh phẩm máu không phát hiện tác nhân nhiễm trùng. Xét nghiệm chức năng thận, gan còn trong giới hạn bình thường, chẩn đoán hình ảnh gan ghép không phát hiện bất thường về nhu mô và hệ mạch máu. Do không có bất thường trong xét nghiệm về gan ghép nên bệnh nhân không cần chỉ định làm sinh thiết gan để chẩn đoán thải ghép.



Hình 1. Ban đỏ ngoài da toàn thân ngày thứ 23 sau ghép

Với các dấu hiệu trên, bệnh nhân được theo dõi bệnh mảnh ghép chống chủ, chỉ định sinh thiết da. Kết quả sinh thiết vào ngày 26 sau ghép, cho thấy hình ảnh lớp thượng bì có tăng sinh sừng, có một số

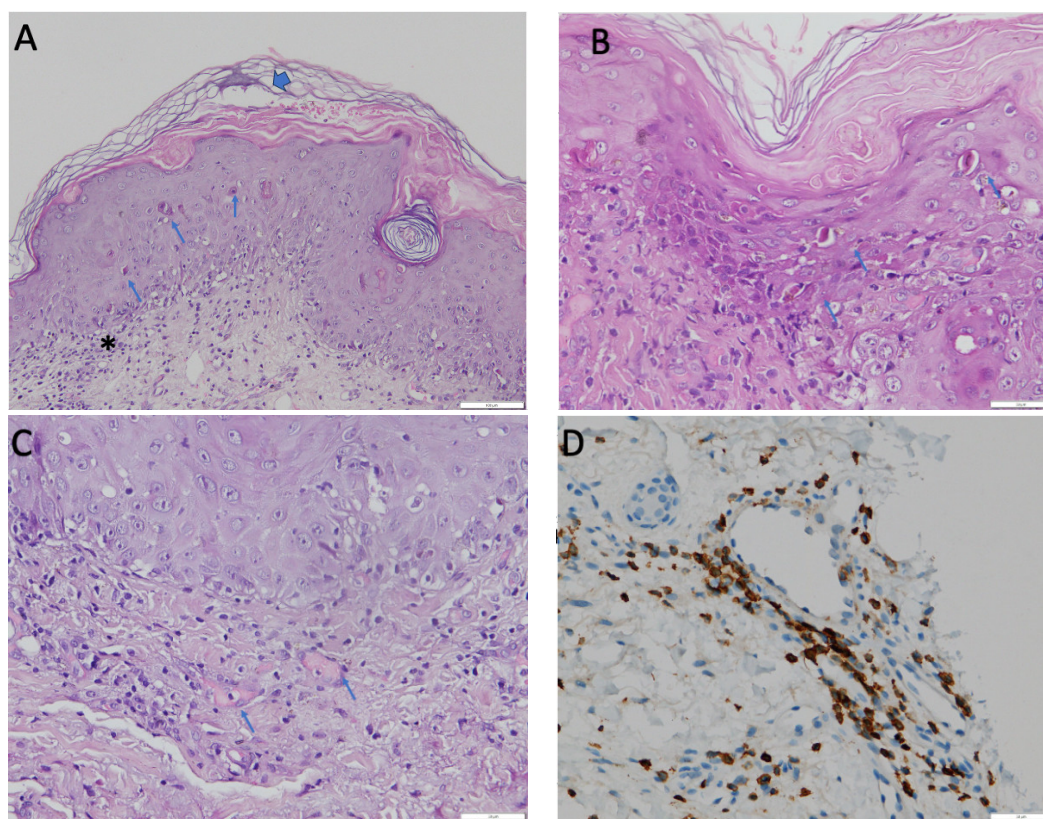
ổ dị sừng và thâm nhiễm tế bào lympho trong lớp thượng bì, lớp trung bì thấy thâm nhiễm các tế bào viêm đơn nhân quanh mạch; hình ảnh này phù hợp với GVHD (Hình 2).

Bảng 1. Diễn biến chỉ số công thức máu, sinh hoá máu trước và sau ghép

Xét nghiệm	Trước mổ	Ngày sau mổ									
		N0	N4	N16	N23	N24	N27	N30	N36	N39	N42
BC (G/L)	8,28	18,5	6,3	11,3	3,93	2,5	1,32	0,32	0,72	0,22	0,1
% ĐNTT	68	87	85	87	90	84	86	77	71	59	13
% Lympho	21	3,4	7,3	6	5,1	8,9	6,9	9,6	15	32	61
Hồng cầu (T/l)	4,5	3,4	2,8	3,3	3,5	3,2	3,2	3,2	3,2	3,0	2,1
HST(g/L)	134	98	81	99	108	97	95	93	99	90	63
TC (G/L)	191	186	142	283	267	199	172	136	76	30	4
Ure (mmol/L)	4,9	6,2	11	13,3	5,1	4,4	8,2	10,1	18,1	20,1	28,8
Creatinin (μmol/L)	68	133	61	94	71	72	60	55	94	65	161
AST (U/L)	23	881	74	14	20,1	23,4	15	12	14	8	27
ALT (U/L)	28	254	130	55,7	46,7	51,6	26	16	12	6	9
Bilirubin TP(μmol/l)	16,5	73	18,4	9,9	13,6	10,6	11,5	14,3	11,8	15,9	12,6

Chú thích: BC: bạch cầu; ĐNTT: đa nhân trung tính; HST: huyết sắc tố; TC: Tiểu cầu; TP: toàn phần.

Điều trị GVHD, chúng tôi sử dụng kháng thể đơn dòng kháng thụ thể IL-2 (basiliximab) liều 20mg, methylprednisolon (500mg/ngày x 3 ngày), everolimus 1000mg/ngày, thuốc kích thích tạo bạch cầu (filgrastim liều 60MU/ngày), kháng sinh phòng bội nhiễm gồm meropenem và vancomycin.



Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học thải ghép chống chủ ở mô da. Lớp thượng bì bong, long chóc, xuất huyết ở bề mặt (mũi tên), thâm nhiễm viêm ở lớp chân bì (dấu *), biến đổi tế bào dị sừng (hình mũi tên nhỏ) (A) và độ phóng đại cao hơn (B); vi tắc mạch (C); thâm nhiễm tế bào lympho T CD4 bắt màu vàng nâu ở lớp nội mô mạch và quanh mạch máu (D).

Kết quả điều trị các triệu chứng lâm sàng không cải thiện, tình trạng sốt kéo dài, ban ngoài da tiếp tục tiến triển lan rộng toàn thân, đại tiện phân lỏng tái diễn, số lượng bạch cầu giảm nhanh từ 3,9G/l xuống thấp nhất là 0,1G/l và không đáp ứng với thuốc. Khoảng 1 tuần sau khi khởi phát triệu chứng, xuất hiện biến chứng nhiễm khuẩn, đáp ứng kém với kháng sinh và tiến tới sốc nhiễm khuẩn, suy đa tạng. Bệnh nhân tử vong vào khoảng 20 ngày sau khi khởi phát GVHD (ngày thứ 42 sau ghép).

III. BÀN LUẬN

Bệnh ghép chống chủ (GVHD) là biến chứng được biết đến nhiều nhất ở bệnh nhân sau ghép tế bào gốc tạo máu, được quan sát lần đầu tiên vào năm 1956 trên chuột. Barnes và Loutit đã chứng minh rằng khi những con chuột bị chiếu xạ, sau đó được truyền tế bào tủy và lách đồng loại, chúng hồi

phục sau tổn thương do bức xạ và suy tủy, nhưng lại xuất hiện tiêu chảy, sụt cân, thay đổi da và các bất thường về gan, sau đó chết do "bệnh thứ phát" ⁵. Hiện tượng này được gọi là bệnh ghép chống chủ; sau đó một thập kỷ sau, vào năm 1966, Billingham đã đưa ra ba điều kiện cần thiết để hình thành GVHD: (1) Mảnh ghép được cấy phải chứa các tế bào có khả năng miễn dịch; (2) Người nhận phải không có khả năng loại bỏ hoặc loại trừ các tế bào được cấy ghép; (3) Người nhận phải biểu hiện các kháng nguyên mô không có trong người hiến, do đó các kháng nguyên của người nhận được các tế bào của người hiến nhận ra là ngoại lai ⁶.

Năm 1988, Burdick và cộng sự đã mô tả trường hợp GVHD sau ghép gan đầu tiên ⁷, và đã có nhiều trường hợp được ghi nhận từ đó tới nay. Tỷ lệ mắc là 1,2%, trong đó 85% là từ ghép gan từ người hiến chết não, 15% ghép gan từ người hiến sống. Thời gian xuất

hiện sau ghép gan trung bình là 30 ngày, tỷ lệ tử vong chung là 71%, nguyên nhân trực tiếp gây tử vong thường là nhiễm trùng². Với ghép các tạng đặc khác, như ghép thận, ghép tim, ghép phổi, số trường hợp GVHD là rất hiếm, y văn chỉ ghi nhận một số ca bệnh.

Có nhiều yếu tố liên quan đến tăng nguy cơ GVHD sau ghép gan như sự khác biệt trên 20 về độ tuổi giữa người cho và người nhận, người cho trẻ tuổi và người nhận > 60 tuổi, hoà hợp HLA, bệnh lý gan trước ghép (ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh gan do rượu), dẫn nhập bằng basiliximab, dùng ức chế miễn dịch và xạ trị trước ghép, nhiễm virus như HTLV-1. Ngược lại sử dụng phác đồ ức chế miễn dịch duy trì bằng MMF lại làm giảm nguy cơ GVHD. Bệnh mảnh ghép chống chủ (GVHD) thường được phân loại dựa trên thời điểm khởi phát thành hai thể cấp tính và mạn tính, với mốc phân biệt là 100 ngày sau ghép kèm với các biểu hiện lâm sàng điển hình cho thể cấp tính và mạn tính. Thường gặp nhất là GVHD cấp, với triệu chứng ban đỏ ngoài da (59%), sốt (43%), đi lỏng (36%), giảm tế bào máu (30%)²; trong khi đó thể mạn tính có biểu hiện trên nhiều cơ quan hơn như da, tiêu hóa, gan, thận, mắt, thần kinh, khớp... Với trường hợp bệnh của chúng tôi, một số yếu tố nguy cơ được ghi nhận như sự chênh lệch tuổi giữa người cho và người nhận, chỉ định ghép gan do ung thư biểu mô tế bào gan, dẫn nhập bằng basiliximab và bệnh nhân đã dùng ức chế miễn dịch trước ghép (ghép gan lần 2); tuy nhiên chưa đủ bằng chứng để kết luận yếu tố nào quyết định đến sự hình thành GVHD. Về lâm sàng, trường hợp bệnh này là thể cấp tính, do thỏa mãn các yếu tố về thời gian khởi phát và triệu chứng điển hình.

Bệnh sinh của GVHD bao gồm các cơ chế tế bào phức tạp, với sự tham gia của tế bào T gây độc và các tế bào trình diện kháng nguyên. Cơ chế tế bào tiên phát của GVHD là sự kích hoạt các tế bào T có nguồn gốc từ người cho đáp ứng với các kháng nguyên của người nhận. Các tế bào T này nhận diện các phân tử kháng nguyên HLA không tương thích trên các tế bào của người nhận, dẫn đến tăng sinh và mở rộng dòng tế bào. Mặc dù gan có môi trường miễn dịch đặc biệt và được coi là một cơ quan có miễn dịch ưu tiên, điều này không hoàn toàn ngăn chặn phản ứng miễn dịch dị sinh. Tế bào T gây độc

đóng vai trò trung tâm trong GVHD. Các tế bào này giải phóng các cytokine gây viêm như IL-2 và IFN- γ , gây tổn thương mô và thúc đẩy hoạt hoá miễn dịch. Cơ chế cytokine liên quan tới GVHD làm tăng phản ứng viêm, dẫn tới rối loạn chức năng đa cơ quan. Tế bào trình diện kháng nguyên, ví dụ như tế bào đuôi gai và đại thực bào, cũng góp phần khởi phát GVHD. Các tế bào trình diện kháng nguyên người nhận cho các tế bào T người cho, kích hoạt chúng sau đó tấn công các mô cơ quan của người nhận⁸.

Chẩn đoán GVHD là một thách thức do triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, bị chồng lấp bởi các biến chứng sau ghép gan khác như nhiễm trùng hoặc các phản ứng với thuốc. Các phương pháp chẩn đoán chính bao gồm:

Xác nhận bằng mô bệnh học: Sinh thiết da và đại tràng thường được sử dụng để chẩn đoán GVHD. Các phát hiện mô bệnh học bao gồm chết tế bào theo chu trình, viêm da bề mặt và tổn thương hang.

Xét nghiệm Chimerism (chuyển đổi mảnh ghép): Là hiện tượng tế bào của người hiến cùng tồn tại với tế bào của người nhận, có thể đánh giá trên máu ngoại vi, da hoặc tủy xương. Chimerism > 20% có giá trị gợi ý chẩn đoán cao.

Định type HLA: Các kỹ thuật phân tử như giải trình tự PCR-STR có thể xác nhận sự hiện diện của các allele HLA của người hiến trong người nhận².

Trong ca bệnh này, chẩn đoán xác định bằng lâm sàng và giải phẫu bệnh, không thực hiện xét nghiệm Chimerism, nguyên nhân còn do xét nghiệm này hiện chưa sẵn có tại bệnh viện.

Về điều trị bệnh mảnh ghép chống chủ cấp tính (GVHD) sau ghép gan, cho đến nay vẫn còn nhiều vấn đề chưa được làm sáng tỏ do thiếu các nghiên cứu tiến cứu có cỡ mẫu lớn và chưa có phác đồ điều trị chuẩn. Hai quan điểm điều trị hiện nay tồn tại theo hướng tiếp cận trái ngược nhau, bao gồm: (1) Tăng cường ức chế miễn dịch để kiểm soát phản ứng miễn dịch của tế bào T, và (2) Giảm hoặc tạm ngừng ức chế miễn dịch nhằm phục hồi khả năng đáp ứng miễn dịch của người nhận. Trong thực hành lâm sàng, chiến lược phổ biến nhất vẫn là tăng cường ức chế miễn dịch, trong đó corticosteroids liều cao được xem là liệu pháp nền tảng. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng với corticosteroids còn hạn chế, nhiều trường hợp kháng trị với tỷ lệ thất bại điều trị cao.

Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, phác đồ điều trị được lựa chọn là phối hợp corticosteroids liều cao với basiliximab - một kháng thể đơn dòng kháng thụ thể interleukin-2 (IL-2R); tuy nhiên, kết quả lâm sàng không đạt được hiệu quả mong đợi. Một số hướng điều trị mới đang được nghiên cứu và bước đầu cho thấy tiềm năng trên các trường hợp GVHD kháng corticosteroids, trong đó nổi bật là nhóm thuốc ức chế Janus kinase (JAK inhibitors, như ruxolitinib) và ức chế proteasome (như bortezomib) ⁹. Các tác nhân này có cơ chế tác động chọn lọc trên các đường tín hiệu liên quan đến quá trình viêm và hoạt hóa tế bào T - đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của GVHD. Ngoài ra, do bệnh nhân GVHD có nguy cơ rất cao bị nhiễm trùng cơ hội, việc dự phòng nhiễm khuẩn, nhiễm nấm xâm lấn và nhiễm virus là biện pháp bắt buộc và cần thiết trong suốt quá trình điều trị nhằm hạn chế các biến chứng nguy hiểm và cải thiện tiên lượng người bệnh.

IV. KẾT LUẬN

Bệnh mảnh ghép chống chủ sau ghép gan là biến chứng hiếm gặp nhưng rất nghiêm trọng, với tỷ lệ tử vong cao. Chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời có ý nghĩa quan trọng, tuy nhiên hiện chưa có phác đồ điều trị chuẩn tối ưu. Corticosteroids liều cao vẫn là lựa chọn phổ biến, kết hợp các thuốc ức chế miễn dịch khác trong trường hợp kháng trị. Một số liệu pháp điều trị mới như ức chế JAK hay proteasome bước đầu cho thấy tiềm năng. Việc theo dõi sát, phát hiện sớm và điều trị tích cực đóng vai trò quan trọng nhằm cải thiện tiên lượng cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cooper JP, Perkins JD, Warner PR et al (2022) *Acute graft-versus-host disease after orthotopic liver transplantation: Predicting this rare complication using machine learning*. Liver Transpl 28(3): 407-421.
2. Kneifel F, Vogel T, Bormann E et al (2023) *Graft-versus-host disease following liver transplantation: A systematic review of literature*. Hepatol Commun 7(10).
3. Izzo A, Pellegrino RA, Locci G et al (2023) *Acute graft versus host disease after liver transplantation: where do we stand?* Minerva Surg 78(5): 537-544.
4. Chinnakotla S, Smith DM, Domiati-Saad R et al (2007) *Acute graft-versus-host disease after liver transplantation: Role of withdrawal of immunosuppression in therapeutic management*. Liver Transpl 13(1): 157-161.
5. Barnes DW, Loutit JF (1957) *Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow*. Br J Haematol 3(3): 241-252.
6. Billingham RE (1966) *The biology of graft-versus-host reactions*. Harvey Lect 62: 21-78.
7. Burdick JF, Vogelsang GB, Smith WJ et al (1988) *Severe graft-versus-host disease in a liver-transplant recipient*. N Engl J Med 318(11): 689-691.
8. Yokoyama M, Imai D, Wolfe S et al (2024) *Transplant Immunology in Liver Transplant, Rejection, and Tolerance*. Livers 4(3): 420-434.
9. Renganathan KK, Ramamurthy A, Jacob S et al (2022) *Acute Graft Versus Host Disease Following Liver Transplantation: Case Report With Review of Current Literature*. Journal of Clinical and Experimental Hepatology 12(4): 1244-1251.