NHẬN XÉT KẾT QUẢ CẶP GHÉP VÀ HIẾN GAN TỪ NGƯỜI CHO SỐNG ĐẦU TIÊN TẠI VIỆT NAM SAU 7 NĂM THEO DÕI

Hoàng Mạnh An*; Bùi Văn Mạnh*; Đỗ Tất Cường*

Phạm Gia Khánh**; Lê Trung Hải*; B□i Thanh Ti□n* và CS

TÓM TẮT

Qua hơn 7 năm điều trị và theo dõi bệnh nhân (BN) nhận gan từ người cho sống và người hiến gan đầu tiên ở Việt Nam, chúng tôi rút ra một số kết luận:

Sau ghép gan, mặc dù ở BN nhận gan gặp nhiều biến chứng như: thải ghép cấp nhiều đợt, nhiễm virut *cytomegalo,* hạ bạch cầu nặng, giảm cả 3 dòng tế bào tủy do cường lách... nhưng kết quả nhìn chung rất tốt. Hiện tại, BN khỏe mạnh và phát triển bình thường.

Trong và sau mổ, người hiến gan không có biến chứng gì, hiện tại sức khỏe của người hiến gan hoàn toàn bình thường.

* Từ khóa: Ghép gan; Ghép gan từ người cho sống; Người hiến gan.

REMARKS ON OUTCOMES OF THE FIRST CASE OF LIVING RELATED DONOR LIVER TRANSPLANTATION AFTER 7 YEARS FOLLOW-UP IN VIETNAM

SUMMARY

We had following-up both recipient and donor of the first case of living related donor liver transplantation in Vietnam for more than 7 years, the results showed:

- Liver transplant outcome was very good although there were some complications such as acute rejection, CMV infection, severe leucopenia, splenomegaly… This patient is now normal growing and healthy.

- There was no perioperative and post hepatectomy complication for donor. The donor is now quite healthy.

** Key words: Liver transplantation; Living donor liver transplantation, Liver donor*.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ghép tạng nói chung và ghép gan nói riêng là một thành tựu y học to lớn của thế kỷ XX. Ca ghép gan lần đầu tiên được thực hiện thành công trên người ngày 01 - 3 - 1963 tại Bang Colorado (Hoa Kỳ). Ở Việt Nam, ca ghép gan đầu tiên trên người được thực hiện ngày 31 - 01 - 2004 tại Học viện Quân y với sự phối hợp của các chuyên gia Nhật Bản và một số bệnh viện trong nước. Đến nay, qua hơn 7 năm, sức khỏe của cả người nhận và ghép gan đều tiến triển tốt. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm:

- Nhận xét kết quả sau ghép gan của người nhận gan sau 7 năm theo dõi tại Bệnh viện 103, Học viện Quân y.

- Đánh giá tình trạng sức khỏe hiện tại của người hiến gan.

** Bệnh viện 103*

*** Học viện Quân y*

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Văn Mùi

PGS. TS. Trần Việt Tú

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Cặp người hiến gan - nhận gan từ người sống hiến gan đầu tiên tại Việt Nam, được phẫu thuật ngày 31 - 01 - 2004 tại Học viện Quân y.

2. Phương pháp nghiên cứu.

** Thiết kế nghiên cứu:* nghiên cứu ca bệnh, mô tả, tiến cứu, theo dõi dọc.

** Thu thập số liệu:*

- Hồ sơ chuẩn bị BN nhận gan và người hiến gan trước ghép.

- Bệnh án nội trú trong thời gian phẫu thuật cắt gan và ghép gan.

- Bệnh án nội trú các đợt BN nằm viện.

- Hồ sơ theo dõi ngoại trú sau ghép theo mẫu đã định sẵn.

Sau phẫu thuật cắt gan và ghép gan đến nay, BN được theo dõi và điều trị tại Bệnh viện 103, Học viện Quân y.

** Phương pháp nghiên cứu:*

- Đối với BN nhận gan: sử dụng thuốc chống thải ghép:

+ Prograf truyền tĩnh mạch trong 3 tuần đầu, sau đó chuyển dùng cycloporine A (neoral) + corticoid.

+ Duy trì liều lượng neoral theo nồng độ khuyến cáo [4].

+ Ngừng corticoid sau 4 năm.

+ Theo dõi định kỳ theo hẹn: làm xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, siêu âm ổ bụng, định lượng nồng độ thuốc neoral.

+ Nhận vào điều trị nội trú khi có bất thường.

- Đối với người hiến gan:

+ Theo dõi định kỳ theo hẹn: làm xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, siêu âm ổ bụng, định lượng nồng độ thuốc neoral.

+ Nhận vào điều trị nội trú khi có bất thường

** Nội dung nghiên cứu:*

- Đối với BN nhận gan:

+ Các thông số lâm sàng, cận lâm sàng trước mổ.

+ Tóm tắt diễn biến đợt mổ ghép gan.

+ Các thông số lâm sàng, cận lâm sàng theo dõi định kỳ qua 7 năm.

+ Các biến chứng đã gặp.

+ Tình trạng sức khỏe hiện tại.

- Đối với người hiến gan:

+ Các thông số lâm sàng, cận lâm sàng trước mổ.

+ Tóm tắt diễn biến đợt mổ lấy gan để ghép.

+ Các thông số lâm sàng, cận lâm sàng theo dõi định kỳ qua 7 năm.

+ Tình trạng sức khỏe hiện tại.

** Phân tích số liệu:* tính giá trị xét nghiệm theo giá trị trung bình từng năm ($X \pm SD$).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. BN ghép gan.

** Tóm tắt các thông số trước mổ và diễn biến cuộc phẫu thuật ghép gan*

- BN Nguyễn Thị D, nữ, sinh năm 1995.

- BN bị teo đường mật bẩm sinh, được làm phẫu thuật Kasai từ lúc 3 tháng tuổi. Năm 9 tuổi (2004) nôn ra máu nặng do hội

chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Đã điều trị cấp cứu và tiêm gây xơ hóa mạch máu thực quản. Ngày 31 - 01 - 2004 được ghép gan từ người cho sống tại Học viện Quân y, người hiến gan là bố đẻ.

- Trước mổ:

+ Nặng 18 kg, cao 110 cm. HBsAg (-), HBV-ARN (-), anti - HCV (-), HBeAb (+).

+ Phù hợp HLA: 1 haplotýp; nhóm máu O (cùng nhóm máu người hiến).

+ SGOT: 2240 U/L, SGPT: 2.400 U/l, GGT: 45 U/l, ALP: 112 U/l, trung bình 124 mmol/l, DB 51 mmol/l; hồng cầu 2.65 T/l; bạch cầu: 4,27 G/l; tiểu cầu: 10,5 G/l.

- Trong mổ:

+ Trọng lượng mảnh gan ghép: 455 gam (S2 + S3 + S4 + thùy đuôi).

+ Truyền trong mổ: máu tách bạch cầu 750 ml, huyết tương tươi 2.200, tiểu cầu 450 ml.

- Sau mổ:

+ BN được thở máy (PEEP + 2 - 4 cm H_2O), rút nội khí quản sau 8 giờ

+ Ngày đầu sau mổ: sốt (cao nhất 38^05), 2 ngày sau hết sốt.

+ Huyết động ổn định. Trong tuần đầu, BN được truyền thêm 500 ml máu tách bạch cầu và 250 ml huyết tương tươi.

+ Trung tiện sau 3 ngày.

+ Sau 5 ngày phát hiện tràn dịch khoang màng phổi phải, chọc hút 3 lần (800 ml).

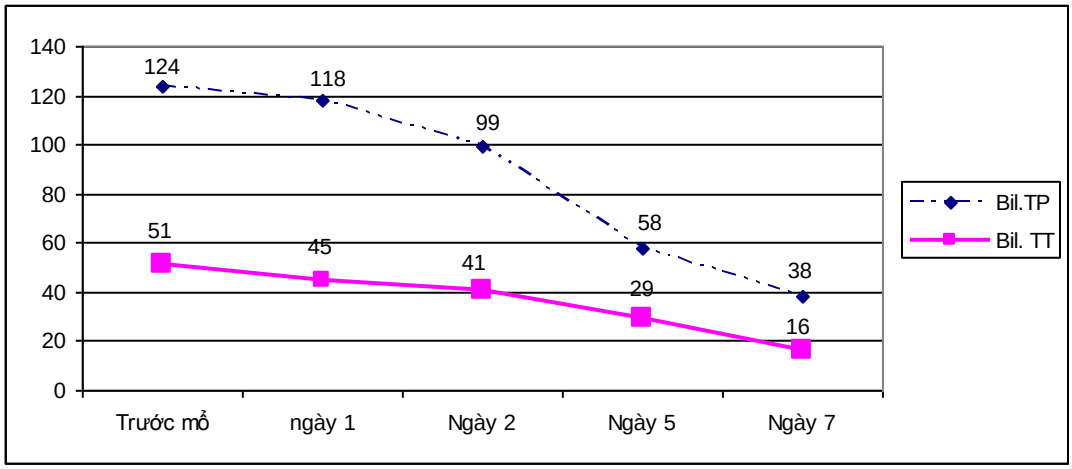
+ Ngày 15 sau mổ: tràn dịch màng bụng và màng phổi phải nhiều, chọc hút và dẫn lưu catheter nhỏ không hiệu quả.

+ Ngày 16 sau mổ: mở lại vết mổ cũ, dẫn lưu ổ bụng, dẫn lưu màng phổi, sinh thiết gan mở.

+ Ngày thứ 24: chuyển dùng thuốc chống thải ghép từ prograt truyền tĩnh mạch sang cyclosporine truyền tĩnh mạch (vì co giật) sau đó dùng đường uống.

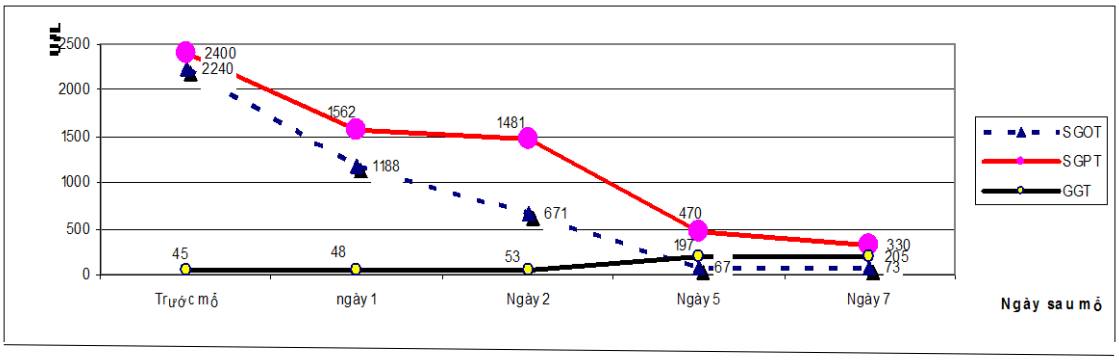
+ Sau 2 tháng toàn trạng ổn định, chức năng gan tốt, ăn uống bình thường.

+ Sau 3 tháng ra viện: ổn định, tăng 3 kg, duy trì neoral và prednisolon.



Biểu đồ 1: Thay đổi bilirubin trước và sau ghép gan.

Bilirubin máu giảm nhanh ngay trong tuần đầu sau ghép (cả bilirubin trực tiếp và gián tiếp).



Biểu đồ 2: Thay đổi các enzym gan trước và sau ghép gan.

Nồng độ enzym SGOT, SGPT trong huyết thanh giảm nhanh ngay từ ngày đầu tiên sau mổ trong tuần đầu sau ghép (cả bilirubin trực tiếp và gián tiếp), trong khi nồng độ GGT lại có xu hướng tăng nhẹ.

Bảng 1: Biến đổi chức năng gan trong các đợt thải ghép cấp.

LẦN THẢI GHÉP	ENZYM GAN	TRƯỚC THẢI GHÉP	KHI THẢI GHÉP	SAU ĐIỀU TRỊ
Lần 1 (ngày thứ 13)	Bilirubin toàn phần	38	**97**	43
	SGOT	73	125	65
	SGPT	330	454	87
Lần 2 (ngày thứ 28)	Bilirubin toàn phần	63	**157**	64
	SGOT	65	84	38
	SGPT	57	90	25
Lần 3 (ngày thứ 47)	Bilirubin toàn phần	49	**86**	30
	SGOT	32	89	83
	SGPT	26	34	28

Trong đợt thải ghép cấp, bilirubin toàn phần, SGOT, GSPT huyết thanh đều tăng, nhưng tăng rõ nhất là bilirubin.

Bảng 2: Các thông số xét nghiệm theo dõi trong 7 năm (tháng 1 hàng năm).

THÔNG SỐ	NĂM THỨ 1	NĂM THỨ 2	NĂM THỨ 3	NĂM THỨ 4	NĂM THỨ 5	NĂM THỨ 6	NĂM THỨ 7
Bilirubin toàn phần/trực tiếp mmol/l)	46/7	19/7	12/3	23/7	16/6	26/7	15/6
SGOT/SGPT (U/l)	123/66	43/56	55/70	67/100	126/74	68/101	68/106
TP/Alb máu (g/l)	92/37	81/39	81/40	100/47	93/38	89/37	102/30
Hồng cầu (T/L)	4,4	4,49	3,8	2,8	3,4	2,1	3,91
Bạch cầu (G/L)	4,2	4,45	3,3	2,8	3,4	2,1	10,0
Tiểu cầu (G/L)	30,9	33,7	30,1	25,8	28,6	20,8	444,0
Chiều cao (cm)	110	125	133	137	142	145	153
Cân nặng (kg)	18	25	29	35	38	45	48

Chức năng gan duy trì tốt sau ghép mặc dù hàng năm có 1 - 2 đợt tăng nhẹ đến vừa các enzym và bilirubin máu, sau điều trị, các thông số lại trở lại như trước.

Nồng độ bilirubin, SGPO, SGPT huyết thanh ổn định gần như bình thường. Năm thứ 6 xuất hiện tình trạng thiếu máu rõ. Protein toàn phần và albumin máu luôn ở giá trị cao. Bạch cầu và tiểu cầu luôn thấp.

Bảng 3: Các biến chứng gặp sau ghép.

BIẾN CHỨNG	THỜI GIAN XẢY RA	BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ
Thải ghép cấp	Tuần thứ 3, tuần thứ 5 và tháng thứ 3 sau ghép	Điều trị bằng corticoid liều 20 mg/kg/ngày, 3 ngày
Nhiễm virut *cytomegalo*	Tuần thứ 3	Điều trị bằng galciclovir
Hạ bạch cầu cấp	Tuần thứ 4 - 6	Điều trị bằng neupogen
Tràn dịch màng phổi	Tuần thứ 1	Dẫn lưu khoang màng phổi
Tràn dịch ổ bụng	Tuần thứ 2	Dẫn lưu ổ bụng (mở lại)
Quá liều prograf (co giật)	Tuần thứ 5	Chuyển thuốc neoral
Cường lách	Năm thứ 5	Phẫu thuật cắt lách
Co giật kiểu động kinh	Từ năm thứ 4 - 7	Thuốc chống động kinh

2. BN hiến gan.

- Người hiến gan: Nguyễn Quốc Ph, nam, 32 tuổi, là bố đẻ BN nhận gan, cao 165 cm, nặng 52 kg.
- Các xét nghiệm trước mổ hoàn toàn bình thường.
- Mảnh gan ghép cắt ra: 455 gam.
- Sau mổ diễn biến bình thường, ra viện sau 1 tháng.

Bảng 4: Các thông số xét nghiệm theo dõi trong 7 năm sau cắt một phần gan.

THÔNG SỐ	NĂM THỨ 1	NĂM THỨ 2	NĂM THỨ 3	NĂM THỨ 4	NĂM THỨ 5	NĂM THỨ 6	NĂM THỨ 7
Bilirubin (mmol/l)	17/6	13/4	16/6	11/5	25/3	17/5	13/6
SGOT (U/l)	47	33	40	26	49	40	35
SGPT (U/l)	53	30	36	12	60	36	32
Hồng cầu (T/l)	5,01	4,9	4,57	4,43	4,97	5,01	4,79
Bạch cầu (G/l)	6,3	4,9	6,53	5,3	6,9	5,54	6,0
Tiểu cầu	189	207	289	206	313	205	303
Cân nặng	51	51	52	53	53	53	53

Kết quả xét nghiệm hàng năm đều trong giới hạn bình thường, cân nặng ổn định.

BÀN LUẬN

Ghép gan là lĩnh vực y học còn rất mới tại Việt Nam. Đây là trường hợp ghép gan đầu tiên ở Việt Nam với sự giúp đỡ của các chuyên gia Nhật Bản và sự phối hợp nhân lực, vật lực của một số bệnh viện lớn trong nước. Sau ghép gan, BN đã có nhiều biến chứng xảy ra nhưng đều được giải quyết tốt, bước đầu chúng tôi đã tích lũy được một số kinh nghiệm trong chẩn đoán, xử trí một số vấn đề sau ghép. Chúng tôi xin bàn luận một số vấn đề:

** Về người nhận gan:*

Để dự phòng thải ghép cấp, sau ghép, BN chỉ được dùng prograt truyền tĩnh mạch và corticoid, nhưng đến ngày thứ 18, BN bị thải ghép cấp nên được dùng thêm cellcept (mycophenolate mofetil) 1 g/ngày. Trong 3 tháng đầu sau ghép, BN bị 4 đợt thải ghép cấp, trong đó 2 lần được chẩn đoán bằng mô bệnh học do chuyên gia Nhật đọc tiêu bản. Triệu chứng chính của đợt thải ghép cấp gồm: sốt, vàng da, tăng enzym SGOT, SGPT, GGT và bilirubin. Các đợt thải ghép cấp đều được điều trị bằng solumedrol liều tấn công (20 mg/kg/ngày cho ngày đầu, sau đó mỗi ngày giảm một nửa liều). Kết quả điều trị ở 4 đợt thải ghép cấp đều tốt, các xét nghiệm chức năng gan dần trở về mức trước khi xảy ra thải ghép cấp. Trong đợt thải ghép cấp, ngoài theo dõi xét nghiệm chức năng gan, theo dõi tưới máu gan bằng siêu âm Doppler có vai trò quan trọng. Trong đợt thải ghép cấp, tốc độ máu qua động mạch gan ở thì tâm thu (Vs) và tâm trương (Vd) đều giảm so với bình thường (Vs > 20 m/s, Vd > 12 cm/s), tốc độ lưu thông máu trong tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch gan cũng giảm xuống (bình thường lưu thông máu trong tĩnh mạch cửa từ 20 - 80 m/s và tĩnh mạch gan > 20 m/s). Chỉ số trở kháng mạch của động mạch gan cũng tăng (bình thường < 0,6). Khi thải ghép cấp được giải quyết, các thông số siêu âm sẽ trở lại giới hạn bình thường.

Sau mổ, BN xuất hiện tràn dịch màng phổi và dịch cổ trướng ngày càng nhiều, nhất là thời điểm BN bị thải ghép cấp. Biểu hiện này liên quan đến tình trạng sau mổ và hiện tượng thải ghép làm chức năng gan suy giảm nặng, albumin máu rất thấp (12 g/lít), làm giảm áp lực keo của máu. Khi được dẫn lưu dịch màng phổi và điều trị tốt thải ghép cấp, tràn dịch màng phổi và cổ trướng đều hết. Vì vậy, ngay sau mổ ghép gan, cần bồi phụ một lượng khá lớn albumin cho BN.

Vấn đề nhiễm virut sau ghép, đặc biệt nhiễm CMV có thể xảy ra rất sớm. Sau ghép 3 tuần, BN có sốt, xét nghiệm CMV-IgM dương tính rõ và nồng độ IgG tăng nhiều so với trước ghép. Mặc dù CMV-PCR âm tính, nhưng BN được chẩn đoán nhiễm CMV cấp và điều trị bằng galciclovir truyền tĩnh mạch trong 3 tuần, sau đó chuyển uống thêm 1 tháng. Sau điều trị, BN ổn định và CMV-IgM âm tính, CMV-IgG trở về giá trị bình thường.

Sau 4 tháng, tình trạng chung của BN ổn định, chúng tôi ngừng dùng cellcept. Từ đó, BN chỉ dùng neoral và 5 mg prednisolone. Từ năm thứ 5, BN chỉ dùng neoral 50 - 80 ng/ml duy trì.

Từ tháng 10 - 2010, BN xuất hiện giảm 3 dòng rõ: hồng cầu từ 1,79 - 2,1 T/l; bạch cầu từ 1,05 - 1,6 g/l; tiểu cầu từ 20 - 30 g/l, BN mệt mỏi, ăn uống kém, nồng độ bilirubin và emzym gan tăng (bilirubin 27 - 66 mmol/l; SGOT, SGPT tăng 100 - 506 U/l, dễ xuất huyết dưới da và chân răng. Siêu âm thấy tĩnh mạch cửa giãn rộng, lách to đến mức không xác định được kích thước. BN được

chẩn đoán cường lách và phẫu thuật cắt lách. Sau phẫu thuật, hiện tượng giảm 3 dòng đã phục hồi nhanh chóng.

Hiện tại, BN vẫn sinh hoạt, học tập, ăn uống bình thường. So với trước ghép, chiều cao BN tăng từ 110 cm lên 153 cm, cân nặng từ 18 kg lên 48 kg. Các xét nghiệm chức năng gan vẫn ổn định. Tuy nhiên, từ năm thứ 6 sau ghép, BN bắt đầu xuất hiện các cơn co giật toàn thân kiểu động kinh, đã phải nhập viện nhiều lần. Gần đây, các cơn giật có xu hướng xảy ra dày hơn, mặc dù xét nghiệm chẩn đoán không tìm được nguyên nhân gây giật và loại trừ khả năng co giật do quá liều neoral. Vấn đề đang được chúng tôi theo dõi thêm.

** Về người hiến gan:*

Qua hơn 7 năm sau mổ, người hiến gan được định kỳ khám lâm sàng và theo dõi các xét nghiệm chức năng gan, huyết học.., nhưng không có bất kỳ biến chứng nào. Hiện tại, BN vẫn khỏe mạnh và đủ sức khỏe lao động bình thường.

KẾT LUẬN

Qua 7 năm điều trị và theo dõi BN nhận gan từ người cho sống và người hiến gan đầu tiên ở Việt Nam, chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Sau ghép gan, mặc dù ở BN nhận gan gặp nhiều biến chứng như: thải ghép cấp nhiều đợt, nhiễm virut *cytomegalo,* hạ bạch cầu nặng, giảm nặng 3 dòng tế bào tủy do cường lách... nhưng kết quả sau ghép rất tốt. Hiện tại, BN vẫn khỏe mạnh và phát triển bình thường (ngoại trừ những cơn co giật chưa rõ nguyên nhân).

- Trong và sau mổ người hiến gan không có biến chứng gì. Hiện tại, sức khỏe của người hiến gan hoàn toàn bình thường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Tất Cường, Bùi Văn Mạnh. Nghiên cứu triệu chứng cận lâm sàng, lâm sàng, biến chứng, theo dõi, hồi sức và điều trị sau mổ ở người cho và nhận gan đầu tiên ở Việt Nam. Đề tài nhánh thuộc đề tài cấp Nhà nước. 2004.

2. T. Tanaka, M. Makuuchi, et al. Transplantation of the liver and small bowel. National Transplant Conference. Japan. 2002.

3. Chen C L, Chen Y S, Chiang Y C et al. Inition of living related transplantation in Taiwan. Transpl. Proceedings. 1996, 28, pp.1074-1075.

4. Manual of Liver Transplantation. University of Tokyo. Japan. 2002.

5. Manual of Liver Transplantation. University of Kyoto. Japan. 2001.

6. Singapore National University Hospital. Paediatric liver transplantation protocol. 2004.