

BÁO CÁO CA BỆNH XƠ GAN MẬT TIÊN PHÁT (PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS)

Đới Ngọc Anh¹, Nguyễn Ngọc Phúc^{1,2},
Lê Thanh Dũng³, Vũ Hoài Linh³, Đào Xuân Hải³,
Nguyễn Sỹ Lánh³, Trần Duy Thanh³.

Mục tiêu: xác định một trường hợp được chẩn đoán xác định xơ gan mật tiên phát nhờ sinh thiết gan, có hình ảnh giải phẫu bệnh điều trị tại khoa Viêm gan Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương. **Đối tượng và phương pháp:** mô tả một bệnh nhân nữ 71 tuổi có tăng men gan và ứ mật dai dẳng nhiều đợt, đã điều trị nhiều lần bệnh không cải thiện đã được sinh thiết gan và làm giải phẫu bệnh. **Kết quả:** bệnh nhân nữ 71 tuổi, bệnh nhân vào viện trong tình trạng da cũng mạc mắt vàng đậm, thể trạng gầy, không có xuất huyết, không sốt, không có hạch ngoại vi bất thường, đã tầm soát loại trừ các căn nguyên viêm gan vi rút thường gặp ở Việt Nam (viêm gan A, B, C, E, EBV, CMV) và các marker viêm gan tự miễn (ANA, DsDNA, LKM1, LC1, ASGPR, pANCA, cANCA) có thể làm được đều cho kết quả âm tính. Các xét nghiệm ALP: 467,3 UI/l, AMA: 93,2 AU/ml. Bệnh nhân có chỉ định chụp MRI dựng hình đường mật cho kết quả không có tắc mật cơ giới, sinh thiết có kết quả giải phẫu bệnh hình ảnh điển hình PBC. **Kết luận:** xơ gan mật tiên phát là bệnh lý đường mật được chẩn đoán khá nhiều trên thế giới. Tuy nhiên, tỷ lệ này ở Việt Nam hiện còn rất thấp, nếu bệnh nhân xơ gan mật tiên phát được phát hiện sớm, chỉ định ghép gan đúng thời điểm thì tiên lượng sống sau 5 năm > 80%. Vì vậy, trong những trường hợp bệnh nhân có tăng enzyme gan và, hoặc vàng da ứ mật dai dẳng cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa bác sĩ lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh để chuẩn đoán bệnh sớm và điều trị kịp thời cho người bệnh.

Từ khóa: xơ gan mật tiên phát, vàng da ứ mật, AMA.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Xơ gan mật tiên phát (Primary Biliary Cholangitis - PBC hoặc Primary Biliary Cirrhosis) là một bệnh ứ mật mạn tính có thể tiến triển kéo dài trong nhiều thập kỷ. Tốc độ tiến triển rất khác nhau giữa các bệnh nhân^[1]. Trong khoảng mười năm gần đây, nhờ các phương tiện kỹ thuật, nhiều bệnh nhân đã được chẩn đoán và điều trị PBC trong giai đoạn sớm^[2]. Do các yếu tố thay đổi về mặt môi trường và điều kiện sống các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ PBC đang ngày càng gia tăng. Việc phát hiện chẩn đoán sớm trong giai đoạn đầu của bệnh sẽ giúp tăng tỷ lệ đáp ứng điều

trị cũng như tăng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân^[3,4].

Do tính chất nặng của bệnh và đặc điểm tiến triển âm thầm, chẩn đoán bệnh dễ bị bỏ sót. Hiện tại, Việt Nam chưa có nghiên cứu nào chi tiết về xơ gan mật tiên phát. Do đó nhân một trường hợp chẩn đoán xác định được bệnh, chúng tôi xin trình bày triệu chứng lâm sàng, hình ảnh trên MRI đường mật và kết quả giải phẫu bệnh ở bệnh nhân xơ gan mật tiên phát để đưa ra một hướng chẩn đoán mới trên nhóm bệnh nhân có tăng enzyme gan và, hoặc vàng da dai dẳng không rõ căn nguyên.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP: Mô tả một bệnh nhân nữ 71 tuổi có tăng men gan và ứ mật dai dẳng nhiều đợt, đã điều trị nhiều lần bệnh không cải thiện đã được sinh thiết gan và làm giải phẫu bệnh.

BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 71 tuổi đã về hưu, tiền sử có uống

¹Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương, ²Đại học Y Hà Nội, ³Bệnh viện Việt - Đức.

Ngày nhận bài: 24/7/2020.

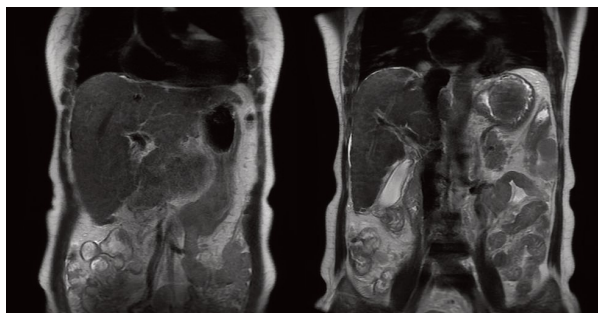
Ngày phản biện xong: 05/8/2020.

Ngày duyệt đăng: 26/8/2020.

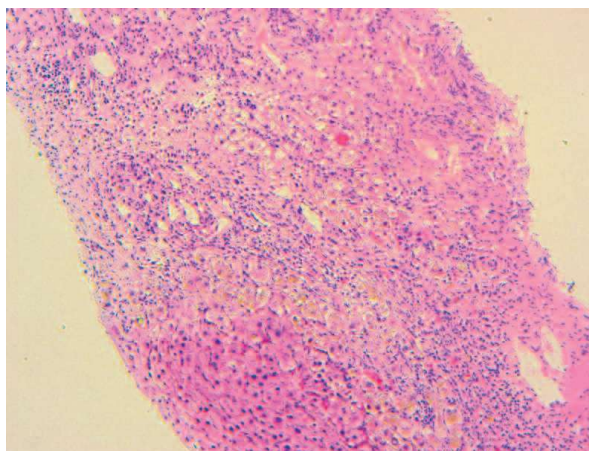
Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Đới Ngọc Anh, Khoa Viêm gan, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương.

rượu, số lượng không nhiều, dùng 20 năm nay, đã đi khám nhiều nơi, chưa từng phát hiện có viêm gan vi rút trước đây. Trong thời gian 2 năm trở lại đây, bệnh nhân được chẩn đoán xơ gan không rõ căn nguyên, mức AST/ALT luôn giao động >100UI/l, Bilirubin TP 95 - 105 μ mol/l, marker viêm gan vi rút (HBsAg, HBVDNA, anti HCV, HAV IgM, HEV IgM, CMV IgM, EBV IgM, PCR EBV) âm tính, các xét nghiệm tư miễn (ANA, DsDNA, LKM1, LC1, ASGPR, pANCA, cANCA) âm tính, siêu âm không phát hiện bất thường, không có giãn đường mật trong và ngoài gan, đã loại trừ các căn nguyên tan máu, vàng da trước gan và vàng da sau gan. Xét thấy bệnh nhân có tăng men gan và Bilirubin dai dẳng, ALP: 467,3UI/l, AMA: 93,2AU/ml. Nghi ngờ bệnh nhân bị PBC, chúng tôi quyết định gửi chuyên gia CĐHA chụp MRI đường mật và hội chẩn với BS giải phẫu bệnh cho kết quả như sau:

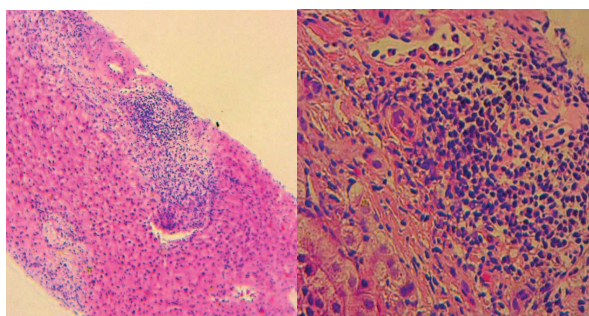
Kết quả MRI đường mật: gan biến đổi hình thái, phù đại HPT I và gan trái, nhu mô gan thô, bờ gan không đều, không thấy bất thường nhu mô gan, đường mật trong và ngoài gan không giãn. Đây là dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán phân biệt với viêm xơ tiểu đường mật tiên phát (Primary sclerosing cholangitis - PSC) sẽ có hình ảnh hẹp và giãn ống mật trong và ngoài gan.



Trên phương diện giải phẫu bệnh, bệnh nhân được sinh thiết gan 02 mẫu 18G dài 1,2 cm và 1,5 cm, trong đó có 15 khoảng cửa có hình ảnh tăng sinh đường mật phản ứng trong đó 06 khoảng cửa có tổn thương mất đường mật gian tiểu thùy (ductopenia). Các khoảng cửa tăng sinh xơ, tạo hình ảnh các dải xơ chia cắt các bè tế bào gan, kèm xâm nhập nhiều lympho bào gây tổn thương viêm phá hủy đường mật. Nhu mô gan vùng quanh khoảng cửa có hình ảnh ứ mật trong tế bào gan và các vi quản mật, kèm tổn thương thoái hóa tế bào do ứ mật. Rải rác một số vùng có tổn thương hoại tử mỗi gặm kèm hoại tử ổ trong tiểu thùy gan.



Hình ảnh tổn thương ứ mật trong tế bào gan và vi quản mức độ nặng kèm xơ hóa khoảng cửa và xâm nhập lympho bào



Hình ảnh viêm giàu lympho bào phá hủy đường mật gây tổn thương mất đường mật (ductopenia)

BÀN LUẬN

Xơ gan mật tiên phát (PBC) được mô tả đầu tiên bởi Roll và cs vào năm 1983 dựa trên một nghiên cứu hồi cứu quan sát trên 280 bệnh nhân được theo dõi trong 19 năm^[5]. Nghiên cứu nhận thấy các yếu tố như tuổi, bilirubin huyết thanh, gan to, xơ hóa gan tiến triển hoặc xơ gan là những yếu tố độc lập tiên lượng nặng bệnh. Tuy nhiên vai trò của sinh thiết gan trong nghiên cứu này còn chưa thực sự được chú trọng. Năm 1985, Christensen và cs bắt đầu đưa sinh thiết gan vào tiêu chuẩn chẩn đoán^[6]. Trên lâm sàng nghĩ đến PBC trong các trường hợp ứ mật mạn tính sau khi đã loại trừ các căn nguyên khác, nghĩ nhiều đến hơn ở nữ giới tuổi trung niên kèm theo tăng ALP không giải thích được^[7]. Hiệp hội gan mật Hoa Kỳ đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán khi có 2 trong 3 tiêu chí sau: (1) Bằng chứng ứ mật với ALP tăng, (2) AMA dương tính hoặc sự có mặt của các tự kháng thể khác

(sp100 hoặc gp210) nếu AMA âm tính, (3) Bằng chứng mô học của tổn thương viêm phá hủy đường mật gian tiểu thùy không mù. Với những trường hợp điển hình thì sinh thiết gan không thật sự cần thiết cho chẩn đoán nhưng sẽ góp phần chẩn đoán giai đoạn bệnh để tiên lượng nguy cơ tử vong^[1].

Một trong những khó khăn trong phát hiện sớm bệnh PBC là do tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng trong giai đoạn này khá cao. Nhiều nghiên cứu tại các nước phát triển như Anh, Bắc Mỹ, Thụy Điển cho thấy trong các bệnh nhân đã được chẩn đoán bệnh (dù chưa có triệu chứng lâm sàng) chỉ có 36 - 89% trường hợp tiến triển có triệu chứng trong quá trình theo dõi trung bình từ 4,5 đến 17,8 năm và thời gian từ khi được chẩn đoán đến khi xuất hiện triệu chứng từ 2 đến 4,2 năm^[8,9]. Trong trường hợp bệnh nhân không được chẩn đoán, không điều trị acid ursodeoxycholic (UDCA), bệnh nhân có thời gian sống sót rút ngắn đáng kể. Tỷ lệ sống sau 10 năm của bệnh nhân không triệu chứng dao động 50 - 70% trong khi thời gian sống trung bình của nhóm bệnh nhân có triệu chứng dao động từ 5 - 8 năm (được tính từ thời điểm khởi đầu triệu chứng lâm sàng)^[10,11].

Trong quá trình điều trị, tiến triển trên mô bệnh học rất quan trọng để đánh giá giai đoạn bệnh và dự đoán tỷ lệ sống. Thời gian trung bình để tiến triển xơ hóa diện rộng (\geq F3) là 2 năm. Giai đoạn mô học tiến triển mỗi giai đoạn trung bình sau 1,5 năm. Sự tiến triển của xơ gan mất bù (cổ chướng, xuất huyết tiêu hóa do giãn vỡ tĩnh mạch thực quản hoặc bệnh não gan) trong thời gian theo dõi 5 năm theo ước tính là 15% trong nghiên cứu cộng đồng trên 770 bệnh nhân ở Anh và 25% trong số 236

bệnh nhân ở châu Âu. Trong nghiên cứu 256 bệnh nhân (28% đã bị xơ gan) có thời gian sống trung bình là 5,6 năm, có 31% bệnh nhân bị giãn tĩnh mạch thực quản, tỷ lệ sống sau khi tiến triển giãn tĩnh mạch thực quản trong 3 năm là 59% và sau khi có xuất huyết là 46%^[12].

Vào giữa những năm 1980, PBC là chỉ định ghép gan hàng đầu tại Hoa Kỳ. Đáp ứng sau ghép do PBC được ghi nhận có tiên lượng tốt hơn các căn nguyên khác cần ghép gan. Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ sống sau 1, 3, 5 và 10 năm lần lượt là 90,2%, 86,7%, 84,4% và 79%. Khoảng 20 - 30% bệnh nhân sau ghép có thể có tiến triển tái phát sau 10 năm và khoảng 50% tái phát sau 20 năm theo dõi. Thời gian trung bình tái phát là 3 - 6 năm. Khá may mắn là tình trạng tái phát PBC lại không ảnh hưởng tới chất lượng mảnh ghép^[13,14].

KẾT LUẬN

Chẩn đoán xác định PBS còn gặp nhiều khó khăn, cần định hướng làm thêm xét nghiệm miễn dịch và giải phẫu bệnh các trường hợp người bệnh có tăng enzyme gan và, hoặc tăng bilirubin kéo dài không tìm được căn nguyên.

KHUYẾN NGHỊ

- Việc chẩn đoán sớm PBS rất quan trọng sẽ giúp tư vấn bệnh nhân về tiên lượng bệnh, cũng như có thể chuẩn bị ghép gan nếu tình trạng xơ hóa tiếp tục tiến triển đe dọa tính mạng người bệnh.

- Cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa giữa các chuyên khoa lâm sàng, miễn dịch, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh để cùng định hướng tìm ra căn nguyên trong các trường hợp khó xác định

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lindor, K.D., et al., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2019. 69(1): p. 394-419.
2. Beuers, U., et al., Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015. 39(5): p. e57-9.
3. Selmi, C., et al., Primary biliary cirrhosis. *Lancet*, 2011. 377(9777): p. 1600-9.
4. Selmi, C., et al., Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology*, 2004. 127(2): p. 485-92.
5. Roll, J., et al., The prognostic importance of clinical and histologic features in asymptomatic and symptomatic primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 1983. 308(1): p. 1-7.
6. Christensen, E., et al., Azathioprine and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*, 1986. 90(2): p. 508-9.
7. Dickson, E.R., et al., Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*, 1989. 10(1): p. 1-7.
8. Mahl, T.C., W. Shockcor, and J.L. Boyer, Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J Hepatol*, 1994. 20(6): p. 707-13.
9. Nyberg, A. and L. Lööf, Primary biliary cirrhosis: clinical features and outcome, with special reference to asymptomatic disease. *Scand J Gastroenterol*, 1989. 24(1): p. 57-64.
10. Prince, M., et al., Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology*, 2002. 123(4): p. 1044-51.
11. Springer, J., et al., Asymptomatic primary biliary cirrhosis: a study of its natural history and prognosis. *Am J Gastroenterol*, 1999. 94(1): p. 47-53.
12. Zein, C.O. and A.J. McCullough, Association between fatigue and decreased survival in primary biliary cirrhosis. *Gut*, 2007. 56(8): p. 1165-6; author reply 1166.
13. Singal, A.K., et al., Evolving frequency and outcomes of liver transplantation based on etiology of liver disease. *Transplantation*, 2013. 95(5): p. 755-60.
14. Charatchoenwittaya, P., et al., Long-term survival and impact of ursodeoxycholic acid treatment for recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Liver Transpl*, 2007. 13(9): p. 1236-45.

A CASE REPORT OF THE PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS DISEASE

Summary

Objective: Identify a diagnosed case of Primary biliary cirrhosis treatment at the National Hospital of Tropical Diseases. *Subjects and methods:* Describe a 71 – year - old female patient with persistent elevations of liver enzymes and cholestasis, multiple times of untreated disease. We use a liver biopsy to diagnose. *Results:* 71 – year - old female patient, hospitalized patient in a condition with dark yellow eye and skin, asthenia, no hemorrhage, no fever, no abnormal and no peripheral lymph nodes. Blood tests about viral hepatitis in Vietnam (hepatitis A, B, C, E, EBV, CMV) and autoimmune hepatitis markers (ANA, DsDNA, LKM1, LC1, ASGPR, pANCA, cANCA) were both

give negative results. ALP tests: 467.3 UI / l, AMA: 93.2AU/ml. MRI: no mechanical biliary obstruction, liver biopsy results of typical PBC image anatomy. *Conclusion:* Primary biliary cirrhosis is a common diagnosis of biliary tract disease in the world. However, this rate in Vietnam is still very low, if primary biliary cirrhosis patients are detected early, transplantation is indicated. At the right time, the liver should live after 5 years is > 80%. Therefore, in cases of patients with persistent elevated liver enzymes and/or cholestatic jaundice, there is a close coordination between the clinician, imaging and pathologist for early diagnosis and treatment. timely for patients.

Key words: primary biliary cirrhosis, cholestatic jaundice, AMA.