

NGHIÊN CỨU TỔN THƯƠNG MÔ BỆNH HỌC Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN B MẠN HOẠT ĐỘNG

HOÀNG TIẾN TUYẾN, ĐỖ MINH HIẾN

TÓM TẮT

Để đánh giá tổn thương mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan B mạn. Lần đầu tiên, chúng tôi áp dụng phân loại mới của Knodell vào nghiên cứu tổn thương mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động. Kết quả cho thấy, tổn thương hoại tử mỗi gặm, hoại tử bắc cầu quanh khoảng cửa, hoại tử đa tiểu phân thùy có ở 100% bệnh nhân nhưng với mức độ khác nhau, trong đó mức độ vừa và nặng chiếm 73,7% (vừa 52,6%). Tương tự thoái hoá tiểu thùy và hoại tử ổ, viêm khoảng cửa có ở 100% trong đó vừa và nặng theo thứ tự 84,2%(nặng 31,6%), 83,7%(nặng 42,1%). xơ có ở 68,4%, không có xơ 31,6%. Viêm gan mạn hoạt động mức độ nhẹ chiếm tỉ lệ 44,7%; vừa 34,2%, nặng 21,1%.

Từ khóa: mô bệnh học, viêm gan B mạn hoạt động

SUMMARY

Histopathological study of chronic active B viral hepatitis.

38 cases of chronic active B viral hepatitis were studied histopathologically. Knodell numerical scoring system was applied histological activity index(HAI). Result: 100% had periportal necrosis, including piecemeal necrosis, bridging necrosis, multilobular necrosis at different degree: mild (26.5%), moderate(52.5%), severe and very severe(21.2%). Intralobular necrosis: moderate and severe 84.2%(moderate: 52.6%). Portal inflammation: moderate(31.6%), severe(42.1%). 64.8% cases had fibrosis, 31.6% no fibrosis.

Mild hepatitis: 44.7%, moderate hepatitis: 34.2%, severe hepatitis: 21.1%

Keywords: histological

ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1968, tại hội nghị các bệnh về gan ở Italia. Degroote và Thaler căn cứ vào tổn thương mô bệnh học đã phân viêm gan B mạn thành 2 thể [4]:

- Viêm gan mạn tồn tại (Chronic Persistent Hepatitis - CPH)
- Viêm gan mạn hoạt động (Chronic Active Hepatitis - CAH)

Phân loại này đã được chấp nhận cho tới nay. Tuy vậy, trong khoảng 20 năm trở lại đây, các nhà gan mật nhận thấy phân loại trên đã bộc lộ nhiều hạn chế, nó chỉ mang tính chất định tính, có ý nghĩa chẩn đoán đơn thuần, không đánh giá được mức độ nặng, nhẹ của bệnh, không chỉ ra được giai đoạn bệnh đặc biệt không chỉ ra được diễn biến của bệnh và kết quả trước và sau điều trị. Do vậy, để khắc phục những hạn chế trên, một số nhà giải phẫu bệnh Âu, Mỹ đã đưa ra hệ thống phân loại mới dựa vào cách cho điểm.

- Hệ thống thang điểm của Knodell - RG (1981) và được chi tiết hoá bởi Scheuer - PJ(1991) của các tác giả Mỹ.

- Hệ thống thang điểm của Metavir (1991) của các tác giả Pháp.

Theo họ, tổn thương gan được đánh giá thông qua

chỉ số hoạt tính mô học (Histological Activity Index - HAI). HAI gồm 2 yếu tố [5]:

- Tổn thương viêm, hoại tử (HAI inf) ở khoảng cửa, quanh khoảng cửa, lan vào trong tiểu thùy, hoại tử tiểu thùy và hoại tử thành ổ. Yếu tố này cho phép đánh giá độ hoạt động (activity) phản ánh mức độ bệnh (grade).

- Tổn thương xơ hoá (HAI fib) ít, nhiều. Từ các giải xơ mỏng ở khoảng cửa, xơ dầy ra, phát triển, xâm nhập vào trong tiểu thùy tạo ra các vách ngăn nối các khoảng cửa với nhau, gây xơ hoá, đảo lộn cấu trúc tiểu thùy gan, cuối cùng là xơ gan. Yếu tố này đánh giá độ xơ (fibrosis) biểu thị thời gian mang bệnh hay là giai đoạn bệnh (stage).

Hiện nay, thang điểm Knodell được áp dụng rộng rãi ở nhiều nước trên thế giới. Ở Việt Nam, tác giả Trần Văn Hợp (Trường Đại học Y khoa Hà Nội), Nguyễn Văn Mùi, Trịnh Thị Xuân Hoà (Học Viện Quân Y), Nguyễn Văn Tảo (Viện Quân Y 108) đã áp dụng hệ thống điểm này vào nghiên cứu bệnh viêm gan B mạn. Để chứng minh tính ưu việt của nó, chúng tôi, lần đầu tiên tại Bộ môn - Khoa Giải phẫu - Y pháp Học Viện Quân Y, đã kết hợp với Khoa Truyền nhiễm Viện Quân Y 103 áp dụng phân loại này vào nghiên cứu tổn thương mô bệnh học ở bệnh nhân Viêm gan B mạn hoạt động với mục tiêu: *Nghiên cứu đặc điểm tổn thương mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

1. Đối tượng nghiên cứu: gồm 38 bệnh nhân tuổi từ 16 - 60 trong đó nam 35, nữ 3 được chẩn đoán xác định theo tiêu chuẩn của Degroote(1968) và Dienstag(1998), được điều trị tại Khoa Truyền nhiễm - Viện Quân Y 103 từ tháng 11/2002 - 5/2004.

2. Phương pháp nghiên cứu.

- Sinh thiết gan theo kỹ thuật sinh thiết gan mù bằng kim Menghini theo phương pháp Klaskin cải tiến tại Khoa Truyền nhiễm - Viện Quân Y 103.

- Mảnh sinh thiết được bảo quản bằng dung dịch Formol 10%, sau đó đúc Parafin, cắt lát mỏng 3-5 µm, đem dàn tiêu bản, nhuộm Hematoxylin- Eosin để đọc tổn thương, nhuộm Vangiemson để phát hiện xơ.

- Đánh giá tổn thương theo thang điểm Knodell [1]

[6] [7] [8]:

Hoại tử mỗi gặm, hoại tử bắc cầu quanh khoảng cửa	0-10 đ
- Không có	0
- Hoại tử mỗi gặm nhẹ (< 1/3 rìa, hầu hết các khoảng cửa)	1
- Hoại tử mỗi gặm vừa (từ 1/3 -1/2 rìa, hầu hết các khoảng cửa)	3
- Hoại tử mỗi gặm nặng (> 1/2 rìa, hầu hết các khoảng cửa)	4
- Hoại tử mỗi gặm vừa + Hoại tử bắc cầu	5
- Hoại tử mỗi gặm nặng + Hoại tử bắc cầu	6
- Hoại tử đa tiểu thùy	10
Thoái hoá tiểu thùy và hoại tử ổ	0-4 đ

- Không có	0
- Nhẹ (có các thể ưa acid, thoái hoá hình cầu và hoại tử ở < 1/3 các tiểu thùy)	1
- Vừa (các tổn thương trên có ở 1/3 - 2/3 các tiểu thùy)	3
- Nặng (các tổn thương trên có ở > 2/3 các tiểu thùy)	4
Viêm khoảng cửa	0-4 đ
- Không có	0
- Nhẹ (các tế bào viêm ở < 1/3 các khoảng cửa)	1
- Vừa (các tế bào viêm ở 1/3 - 2/3 các khoảng cửa)	3
- Nặng (các tế bào viêm ở > 2/3 các khoảng cửa)	4
Tổn thương xơ	0 - 4 đ
- Không có xơ	0
- Xơ tại các khoảng cửa	1
- Xơ khoảng cửa có vách ngăn	2
- Xơ bắc cầu	3
- Xơ gan thực thụ	4

- Phân loại mức độ viêm gan mạn hoạt động theo HAI inf [2][7]

Mức độ viêm	Điểm	Tương ứng với phân loại của Degrotte
- VGM mức độ rất nhẹ	≤ 3đ	- VGM tồn tại
- VGM mức độ nhẹ	4-8 đ	- VGM hoạt động mức độ nhẹ
- VGM mức độ vừa	9-12đ	- VGM hoạt động mức độ vừa
- VGM mức độ nặng	13-18 đ	- VGM hoạt động mức độ nặng

- Phân loại giai đoạn bệnh theo HAI fib

Giai đoạn xơ	Điểm
- Không có xơ	0
- Xơ hoá nhẹ	1
- Xơ hoá vừa	2-3
- Xơ gan thực thụ	4

KẾT QUẢ VÀ NHẬN XÉT

1. Hoại tử mỗi gặm, hoại tử cầu nối và hoại tử đa tiểu thùy.

Điểm	0	1	3	4	5	6	10	Cộng
	Nhẹ	Vừa	Nặng	Rất nặng				
n	0	10	15	5	2	2	4	38
%	0	26,3	39,5	13,1	5,3	5,3	10,5	100

Kết quả nghiên cứu trên cho thấy có 10/38 (26,3%) bệnh nhân có tổn thương ở mức độ nhẹ, 20/38 (52,6%) ở mức độ vừa, 8/38 (21,1%) ở mức độ nặng và rất nặng, trong đó hoại tử đa tiểu thùy chỉ gặp ở 4/38 (10,5%) số bệnh nhân

2. Tổn thương thoái hóa trong tiểu thùy và hoại tử ổ

Điểm	0	1	3	4	Cộng
	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	
n	0	6	20	12	38
%	0	15,8	52,6	31,6	100

Bảng 2 cho thấy, nhóm bệnh nhân tổn thương thoái hóa trong tiểu thùy và hoại tử ổ mức độ vừa là 20/38 (52,6%), mức độ nặng 12/38 (31,6%)

3. Tổn thương viêm khoảng cửa.

Điểm	0	1	3	4	Cộng
	Không	Nhẹ	Vừa	Nặng	
n	0	10	12	16	38
%	0	26,3	31,6	41,1	100

Tổn thương viêm khoảng cửa có ở tất cả các bệnh

nhân, nhưng chủ yếu ở mức độ vừa 12/38 (31,6%) và mức độ nặng 16/38 (42,1%)

4. Phân loại viêm gan theo hoạt tính mô học viêm (HAI inf).

Điểm	≤ 3	4-8	9-12	13-18	Cộng
Mức độ viêm gan	Rất nhẹ	Nhẹ	Vừa	Nặng	
n	0	17	13	8	38
%	0	44,7	34,2	21,1	100

Đối chiếu với bảng phân loại hoạt tính mô học (HAI inf), trong 38 bệnh nhân nghiên cứu thì mức độ viêm tập trung chủ yếu ở mức độ vừa và nặng 21/38 (55,3%), trong đó mức độ vừa 13/38 (34,2%).

5. Tổn thương xơ ở bệnh nhân nghiên cứu

Điểm	0	1	2-3	4	Cộng
Giai đoạn xơ	Không	Nhẹ	Vừa	Xơ gan	
n	12	16	10	0	38
%	31,6	42,1	26,3	0	100

Trong 38 bệnh nhân VGVR B mạn hoạt động được nghiên cứu. Tổn thương xơ gặp ở khoảng cửa chiếm 42,1%, tổn thương xơ bắc cầu có ở 26,3%, hoàn toàn không có xơ 31,6%, không ghi nhận được trường hợp nào xơ gan.

BÀN LUẬN

Viêm gan mạn là một bệnh lý do nhiều nguyên nhân gây ra. Ở nước ta, viêm gan mạn do virus viêm gan B chiếm 94,4% (Trần Thị Ngọc 2001). Bệnh viêm gan B mạn có biểu hiện lâm sàng thường nghèo nàn, không có triệu chứng lâm sàng đặc trưng, bệnh thường có diễn biến thầm lặng xen kẽ là các đợt bột phát [2]. Chẩn đoán viêm gan B mạn cần có sự kết hợp giữa lâm sàng, xét nghiệm, markers của HBV, tổn thương mô bệnh học gan, trong đó tổn thương mô bệnh học gan là yếu tố cho phép chẩn đoán xác định bệnh. Theo Degroote và Thaler (1968)[4], tổn thương mô bệnh học đặc trưng là: hoại tử tế bào gan lan toả, viêm mạn tính ở khoảng cửa, lan vào trong tiểu thùy gan và xơ hoá. Như vậy, các tổn thương này chỉ có ý nghĩa định tính. Do vậy, nó không cho phép chẩn đoán được mức độ nặng nhẹ của bệnh, không đánh giá được kết quả trước và sau điều trị, không tiên lượng bệnh. Chính vì vậy, để khắc phục các hạn chế trên. Knodell đã lượng hoá các tổn thương bằng phương pháp cho điểm [6] [7]. Bốn tổn thương cơ bản được lượng hoá là:

- Hoại tử mỗi gặm, hoại tử bắc cầu quanh khoảng cửa, hoại tử đa tiểu thùy: 0 - 10 điểm
- Thoái hoá trong tiểu thùy và hoại tử ổ: 0 - 4 điểm.
- Viêm khoảng cửa: 0 - 4 điểm.
- Tổn thương xơ: 0 - 4 điểm.

Để đánh giá dễ dàng các tổn thương, Scheuer (1991) [8] đã cho điểm tới từng chi tiết của tổn thương. Với thang điểm Knodell - Scheuer, chúng tôi đã áp dụng vào nghiên cứu tổn thương mô bệnh học ở 38 bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động, chúng tôi nhận thấy, tổn thương gan ở bệnh nhân viêm gan virus là tổn thương lan toả ở tất cả tiểu thùy gan. Tổn thương hoại tử mỗi gặm là tổn thương cơ bản, là tiêu chuẩn tối thiểu phải có, hoại tử cầu nối là tổn thương nặng của bệnh, hoại tử cầu nối chỉ ra tổn thương đã có ở trong tiểu thùy gan, các tế bào gan hoại tử tạo thành dải đi từ khoảng

cửa này đến khoảng cửa kia, từ khoảng cửa vào tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ, cuối cùng là được thay thế bằng tổ chức xơ, xơ xâm lấn, bóp nghẹt tổ chức gan lành, làm đảo lộn cấu trúc tiểu thụ. Tổn thương hoại tử đa tiểu phân thụ là biểu hiện rất nặng. Đây là nguyên nhân thường dẫn đến bệnh gan nặng hoặc viêm gan ác tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổn thương nhẹ (0-1 đ) chiếm 26,3%; vừa (3-4 đ) chiếm 52,6%; nặng (5-6đ) chiếm 10,6%; rất nặng (10 đ) 10,6%. Như vậy, ở bệnh nhân viêm gan virút B mạn hoạt động, tổn thương hoại tử mỗi gặm và bắc cầu quang khoảng cửa, hoại tử đa tiểu phân thụ chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa chiếm tỉ lệ 78,8%, tổn thương nặng và rất nặng có ở 21,2%. Đây là những bệnh nhân phải được theo dõi sát, điều trị kịp thời dự phòng diễn biến nặng và xa hơn là xơ gan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của Trần Văn Hợp với các tỉ lệ theo thứ tự: 26,6%; 50,1%; 15,4%; 10%[1].

Trong bệnh lý viêm gan B mạn hoạt động, thoái hoá tiểu thụ và hoại tử ổ bao giờ cũng có với các mức độ khác nhau, đây là nguyên nhân chính gây tăng hoạt độ enzyme Transaminase, người ta cho rằng enzyme Transaminase càng cao thì tổn thương thoái hoá và hoại tử ổ càng nặng. Do vậy, điều trị sớm để phục hồi, tái tạo tế bào gan là biện pháp cơ bản để hạn chế mức độ tăng enzyme Transaminase. Kết quả nghiên cứu của Dương Xuân Nhung ở 38 bệnh nhân là: nhẹ (1 đ) 10%; vừa (3đ) 53,3%; nặng (4đ) 33,3% [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi là: 15,8%; 52,6%; 31,6%. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn tương tự.

Viêm mạn tính ở khoảng cửa là cơ hội để xơ phát triển, xâm nhập vào trong tiểu thụ gan, từ đó gây chèn ép, xâm lấn tổ chức gan lành dẫn tới xơ gan. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy viêm khoảng cửa mức độ vừa và nặng chiếm 73,6% (31,6%; 42,1%). Kết quả này phù hợp với kết quả của Trần Văn Hợp công bố ở 30 bệnh nhân là 73,3% [1].

Trong 38 bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy 68,4% bệnh nhân có tổn thương xơ trong đó xơ ở khoảng cửa (nhẹ - 1 đ) chiếm 42,1%, bệnh nhân không có xơ chiếm 31,6% và không có bệnh nhân nào xơ gan thực thụ. Từ kết quả này đã chỉ ra rằng, ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động đã có một lượng lớn bệnh nhân đã có tổn thương xơ, đây là những bệnh nhân luôn có nguy cơ tiến triển tới xơ gan. Do vậy, có thể nói viêm gan B mạn hoạt động là tiền xơ gan. Trần Văn Hợp với nghiên cứu của mình cũng chỉ ra kết quả tương tự 66,7% [1].

Từ tất cả các tổn thương đã được lượng hoá, đối chiếu với phân loại mức độ viêm, hoại tử (HAI inf) và tương ứng với phân loại của Degroote, chúng tôi nhận thấy viêm gan B mạn hoạt động có HAI inf từ 4 đ trở lên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy viêm gan mạn hoạt động mức độ nhẹ (HAI inf 4-8đ) chiếm tỉ lệ 44,7%; vừa (HAI inf 9-12 đ) 34,2%; nặng (HAI inf 13-18 đ) 21,1%. Kết quả nghiên cứu của Trần Văn Hợp: 43,3%; 36,7%; 16,7% [1]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của Nguyễn Văn Hợp tương đồng.

Qua các kết quả nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có hơn 50% bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động có tổn thương gan mức độ vừa và nặng, với phân loại của Degroote thì không thể chỉ ra được. Do vậy, những bệnh nhân này cần được can thiệp điều trị sớm để dự phòng tiến triển nặng, tử vong.

Với áp dụng thang điểm Knodell vào trong nghiên cứu tổn thương mô bệnh học ở bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động, chúng tôi nhận thấy rằng phân loại này rất có lợi cho các nhà lâm sàng, nó không những giúp chẩn đoán bệnh chính xác hơn mà còn giúp đánh giá được mức độ bệnh, tiên lượng bệnh, kết quả điều trị, từ đó có thái độ, cách nhìn toàn diện hơn về viêm gan B mạn hoạt động.

KẾT LUẬN

Từ kết quả thu được khi nghiên cứu tổn thương mô bệnh ở 38 bệnh nhân viêm gan B mạn hoạt động theo phân loại của Knodell, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Tổn thương hoại tử mỗi gặm, hoại tử bắc cầu quanh khoảng cửa, hoại tử đa tiểu phân thụ có ở 100% bệnh nhân nhưng ở mức độ khác nhau, mức độ vừa và nặng chiếm 73,7%(vừa: 52,5%; nặng và rất nặng: 21,2%), hoại tử mỗi gặm là tiêu chuẩn tối thiểu phải có. Thoái hoá trong tiểu thụ và hoại tử ổ mức độ vừa và nặng 84, 2% (vừa: 52,6%). Viêm khoảng cửa có ở 100% bệnh nhân, ở mức độ vừa: 31,6%; nặng 42,1%. Tổn thương xơ có ở 68,4% bệnh nhân, không có xơ ở 31,6%.

Viêm gan mức độ nhẹ 44,7%; vừa 34,2%, nặng 21,1%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Hợp; Nguyễn Văn Tuy; Phạm Đức Dương (2002) *Nghiên cứu mô bệnh học Viêm gan virút B mạn tính*. Tạp chí thông tin Y-Dược học. Số đặc biệt chuyên đề Gan mật. T38-41
2. Nguyễn Văn Mùi (2002). *Bệnh viêm gan virút B*, NXBYH. 2002
3. Dương Xuân Nhung và CS (2004) *Nghiên cứu đặc điểm tổn thương của Viêm gan B mạn tính bằng soi ổ bụng, mô bệnh học và biến đổi siêu cấu trúc*. Tạp chí Y-Dược học quân sự. Số đặc san. T 150 - 153
4. Degroote - J et al (1968) *Proceeding of the third meeting of european association for study of the liver* Modena Italy and Lancet. 2. p 626
5. Desmet - VJ; Gerber - M; Hoofnagle - JH (1994) *Classification of chronic hepatitis, grading and staging* Hepatology 1994. 14: p 1513-1520
6. Dienstag - JL; Isselbacher - K (1998) *Chronic viral hepatitis* Harrison's volume 2, 14th edition. 1998. p 1696 - 1704
7. Knodell- RC; Ishak - KG et al (1981) *Formulation and application of numerical scoring system for assesing histological activity asymptomatic chronic active hepatitis*. Hepatology 1981. 1: p 431 - 435.
8. Scheure - PJ (1991) *Classification of chronic viral hepatitis a need for reassessment* Journal hepatol 1991. 13: p 372 -374.