**VIEÂM GAN MAÏN**

ThS BS TRAÀN THÒ KHAÙNH TÖÔØNG

BM Noäi ĐHYK PHẠM NGỌC THẠCH

**ÑOÁI TÖÔÏNG** : Sinh vieân y3, CT3

**THÔØI GIAN** : 2 tiết

**MUÏC TIEÂU**

1 Naém vöõng ñònh nghóa vieâm gan maïn

2 Kể ñöôïc caùc nguyeân nhaân gaây vieâm gan maïn

3 Naém ñöôïc caùc bieåu hieän laâm saøng vaø caän laâm saøng của vieâm gan mạn.

4 Naém ñöôïc dieãn tieán töï nhieân cuûa VGSV B,C.

5 Naém ñöôïc caùc bieåu hieän laâm saøng vaø caän laâm saøng cuûa vieâm gan tự miễn.

6 Neâu ñöôïc 2 cô cheá gaây toån thöông gan do thuoác

7 Bieát phaân bieät 3 bieåu hieän toån thöông gan do thuoác.

ÑAÏI CÖÔNG

Vieâm gan maïn (VGM) laø beänh ôû chuû moâ gan do nhieàu nguyeân nhaân khaùc nhau, möùc ñoä vieâm vaø hoaïi töû khaùc nhau keoù daøi ít nhaát laø 6 thaùng. Daïng VGM nheï coù theå khoâng tieán trieån hay tieán trieån raát chaäm, trong khi ñoù daïng naëng coù theå tieán trieån ñeán xô gan. Nguyeân nhaân gaây VGM thöôøng gaëp nhaát laø sieâu vi B, C, röôïu, thuoác vaø vieâm gan thoaùi hoùa môõ khoâng do röôïu. Bieåu hieän laâm saøng cuûa VGM ñoâi khi khoâng coù hay raát mô hoà khoù phaùt hieän.

NGUYEÂN NHAÂN

- VGM do HBV, HDV, HCV

- VGM do röôïu, thuoác vaø ñoäc toá.

- Vieâm gan thoaùi hoùa môõ khoâng do röôïu (non-alcoholic steatohepatitis NASH)thöôøng gaëp treân ngöôøi ñaùi thaùo ñöôøng, beùo phì, roái loaïn lipit maùu.

- Vieâm gan töï mieãn

- Caùc nguyeân nhaân khaùc : Beänh Wison, Hemochromatosis (beänh öù saét), beänh gan do thieáu alpha 1 antitrypsin.

BIEÅU HIEÄN LAÂM SAØNG

* Raát bieán thieân töø khoâng coù trieäu chöùng, cho ñeán ñaày ñuû caùc trieäu chöùng cuûa suy teá baøo gan , taêng aùp löïc tónh maïch cöûa.
* Trieäu chöùng thöôøng gaëp nhaát laø:
  + Meät moûi
  + Vaøng da
  + Gan to, laùch to.
* Ngoaøi ra coù theå gaëp caùc trieäu chöùng ngoaøi gan nhö trieäu chöùng khôùp, thaän, ñaïi traøng, thaàn kinh… tuøy vaøo nguyeân nhaân.

BIEÅU HIEÄN CAÄN LAÂM SAØNG

1. Xeùt nghieäm sinh hoùa gan maät

* ALT, AST: thöôøng taêng döôùi 10 laàn (< 300UI/l)
* Bilirubin : bình thöôøng hay taêng.
* Phosphatase kieàm, GGT coù theå taêng, thöôøng döôùi 2 laàn bình thöôøng.
* Protide, albumin maùu giaûm, Prothrobine time keùo daøi neáu coù suy gan.

2. Xeùt nghieäm chuyeân bieät theo töøng nguyeân nhaân

* VGSV : daáu aán huyeát thanh nhö HBsAg, anti HCV...
* Vieâm gan töï mieãn : ANA, SMA, anti LKM1.
* NASH : ñöôøng huyeát ñoùi, cholesterol, triglycerit.
* Wilson : ceruloplasmin maùu, ñoàng trong nöôùc tieåu 24 giôø, xeùt nghieäm gien, ñònh löôïng ñoàng trong maãu sinh thieát gan.
* Hemochromatosis : Fe huyeát thanh, Ferritin, TIBC, xeùt nghieäm gien.

3. Sinh thieát gan

* Gôïi yù nguyeân nhaân
* Ñaùnh giaù möùc ñoä vieâm
* Ñaùnh giaù giai ñoaïn xô hoùa
* Xaùc ñònh xô gan
* Ñaùnh giaù hieäu quaû ñieàu trò

VIEÂM GAN SIEÂU VI MAÏN

1. Bieåu hieän laâm saøng vaø dieãn tieán töï nhieân :

* Nguy cô ñöa ñeán maïn tính tuøy thuoäc vaøo tuoåi vaø chöùc naêng mieãn dòch cuûa beänh nhaân.
* Trieäu chöùng laâm saøng giôùi haïn töø khoâng coù trieäu chöùng hay chæ coù nhöõng trieäu chöùng khoâng ñaëc hieäu (meät moûi, ñau khôùp...) cho ñeán caùc trieäu chöùng cuûa xô gan hay ung thö gan.
* Trieäu chöùng ngoaøi gan goàm :
  + Ñau khôùp ( thöôøng gaëp)
  + Vieâm caàu thaän (hieám)
  + Vieâm ña nuùt ñoäng maïch (hieám)
  + Vieâm maïch maùu lieân quan nhieãm HBV (hieám)
  + Cryoglubinemia (hieám)
  + Vieâm maøng ngoaøi tim (hieám)
  + Vieâm tuïy caáp (hieám)
* HBeAg töï maát khoaûng 7-20% moãi naêm vì vaäy HBeAg (+) seõ giaûm theo tuoåi.
* Maát HBsAg ít gaëp hôn khoaûng 1-2 % moãi naêm.
* 15-20% phaùt trieån xô gan trong 5 naêm
* Taêng nguy cô ung thö teá baøo gan leân 10 laàn ñoái beänh nhaân nhieãm HBV maïn.

2. Xeùt nghieäm sinh hoùa gan maät

* Taêng ALT vaø AST: 1-5 laàn bình thöôøng. ALT thöôøng > AST.
* Taêng Bilirubin, hieám khi > 200 micromol/L, chuû yeáu laø Bilirubin tröïc tieáp.
* GGT taêng 1-3 laànbình thöôøng .
* Phosphatase kieàm < 2 laànbình thöôøng .
* Prothrombin hieám < 60%, khi dieãn tieán sang xô gan coù theå giaûm < 50%.

3. Daáu aán huyeát thanh : (xem theâm baøi thaêm doø hình thaùi vaø chöùc naêng boä maùy tieâu hoaù gan maät)

* Chaåûn ñoaùn nhieãm HBV maïn döïa vaøo HBsAg (+) treân 6 thaùng.
* Chaåûn ñoaùn nhieãm HCV maïn : Anti HCV (+), HCV RNA (+)

4. Tieáp caän beänh nhaân nhieãm sieâu vi B hay C maïn

* Hoûi beänh söû vaø khaùm khaùm laâm saøng caån thaän.
* Tieàn söû gia ñình veà beänh gan vaø HCC
* Xeùt nghieäm ñaùnh giaù beänh gan, coâng thöùc maùu.
* Xeùt nghieäm ñaùnh giaù söï nhaân ñoâi HBV : HBeAg/ Anti HBe, HBV DNA
* Xeùt nghieäm tìm ñoàng nhieãm sieâu vi khaùc : Anti HCV(ñoái vôùi nhieãm HBV ), HBsAg ( ñoái vôùi nhieãm HCV), Anti HDV (ñoái vôùi nhieãm HBV )vaø Anti HIV ôû nhöõng ngöôøi coù nguy cô.
* Xeùt nghieäm saøng loïc ung thö gan nguyeân phaùt : Alpha FP , sieâu aâm gan
* Xem seùt sinh thieát gan neáu caàn thieát ñeå ñaùnh giaù möùc ñoä vieâmvaø giai ñoaïn xô hoùa.

5. Chæ ñònh ñieàu trò

* VGSVB maïn :
  + Coù baèng chöùng toån thöông gan
  + Men gan ≥ 2 laàn giới haïn treân bình thöôøng (ULN)
  + **Hoặc** sinh thiết gan coù mức đñộ vieâm từ trung bình trở leân hoặc mức đñộ xơ hoùa từ F2 trở leân (đñiểm METAVIR)
  + Coù baèng chöùng sieâu vi đñang hoạt đñộng :
  + Thể HBeAg(+):HBV – DNA ≥105 / ml
  + Thể HBeAg(-) : HBV – DNA ≥ 104 / ml
* VGSVC maïn : ALT ≥ 2 laàn ULN, HCV RNA (+).

VIEÂM GAN TÖÏ MIEÃN

1. Ñònh nghóa

Laø tình traïng vieâm gan töï dieãn tieán khoâng roõ nguyeân do, ñöôïc ñaëc tröng bôûi vieâm gan gian thuøy ( interface hepatitis), taêng Gamaglobulin maùu vaø töï khaùng theå lieân quan ñeán gan.

2. Ñaëc ñieåm laâm saøng vaø caän laâm saøng : 8 đặc điểm

* ***Meät moûi*** laø trieäu chöùng cô naêng thöôøng gaëp nhaát (85%), suït caân

khoâng thöôøng gaëp, ngöùa nhieàu laø trieäu chöùng khoâng gaëp trong VG töï mieãn, gôïi yù beänh gan khaùc.

* ***Gan to*** (78%), ***vaøng da*** (69%) laø trieäu chöùng thöïc theå thöôøng gaëp nhaát.
* ***Taêng bilirubin*** maùu thöôøng gaëp (83%), nhöng thöôøng döôùi 3 laàn bình thöôøng.
* ***Phosphatase kieàm*** thöôøng taêng (81%), thöôøng döôùi 2 laàn bình thöôøng, taêng hôn 4 laàn raát ít gaëp neân tìm beänh gan khaùc.
* ***Taêng gamaglobulin*** maùu, ***IgG*** chieám öu theá.
* Thöôøng ñi keøm vôùi nhöõng beänh töï mieãn khaùc (38%) vaø aûnh höôûng nhöõng cô quan khaùc ñaëc bieät tuyeán giaùp.
* ***SMA, ANA, anti LKM 1*** döông tính giuùp chaån ñoaùn .
* ***Sinh thieát gan*** : - Vieâm gan gian thuøy, thaâm nhieãm teá baøo plasma ñaëc tröng cho beänh.

- Toån thöông oáng maät, öù maät laø bieåu hieän hieám gaëp do ñoù neân nghó ñeán beänh khaùc neáu coù toån thöông naøy.

3. Chaån ñoaùn theo heä thoáng thang ñieåm quoác teá

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Yeáu toá | Ñieåm | Yeáu toá | Ñieåm |
| Nöõ | +2 | Uoáng röôïu < 25g/ngaøy  > 60g/ngaøy | +2  - 2 |
| ALP/AST(ALT) >3  <1,5 | - 2  +2 | HLA DR3 hay DR4 | +1 |
| Gamaglobulin hay IgG  > 2 laàn bình thöôøng  1,5-2 laàn  1-1,4 laàn | +3  +2  +1 | Keøm beänh töï mieãn khaùc  Töï khaùng theå lieân quan beänh gan khaùc | +2  +2 |
| ANA, SMA, anti LKM1  >1:80  1:80  1:40  <1:40 | +3  +2  +1  0 | Vieâm gan gian thuøy  Thaâm nhieãm plasmacell  Rosettes  Khoâng coù bieåu hieän ñaëc tröng  Coù nhöõng thay ñoåi veà oáng maät  Bieåu hieän khaùc(nhieãm môõ, u haït) | +3  +1  +1  - 5  - 3  - 3 |
| AMA | - 4 |  |  |
| Daáu aán huyeát thanh cuûa SV gaây vieâm gan  (+)  (-) | - 3  +3 | Ñaùp öùng ñieàu tri hoaøn toaøn  Taùi phaùt | +2  +3 |
| Thuoác gaây ñoäc gan  Coù  Khoâng | - 4  +1 |  |  |
| Tröôùc ñieàu trò :  Chaån ñoaùn xaùc ñònh >16  Coù theå 10-15 |  | Sau ñieàu trò :  Chaån ñoaùn xaùc ñònh >17  Coù theå 12-17 |  |

4. Sô löôïc ñieàu trò

4.1 Chæ ñònh ñieàu trò

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tuyeät ñoái | Töông ñoái | Khoâng |
| Trieäu chöùng nhieàu | Nheï hay khoâng coù | Nheï hay khoâng coù, AST<3 laàn bình thöôøng |
| AST >10 laàn bình thöôøng | AST<10 laàn bình thöôøng  Gamaglobulin< 2laàn | Vieâm gan khoaûng cöûa |
| AST >5 laàn bình thöôøng  Gamaglobulin > 2laàn |  | Xô gan khoâng hoaït (inactive cirrhosis)ñoäng |
| Hoaïi töû baét caàu |  | Xô gan maát buø khoâng hoaït ñoäng vôùi baùng buïng khaùng trò,beänh naõo gan vaø/hoaëc vôõ giaõn TMTQ |
| Hoaïi töû ña thuøy |  |  |

4.2 Thuoác :

Prednisone ñôn ñoäc hay keát hôïp vôùi azathioprine

VIEÂM GAN DO THUOÁC

1. Cô cheá toån thöông gan do thuoác

1.1. Độc gan nội tại ( intrinsic hepatotoxicity )

* Toån thöông caáu truùc gan daãn ñeán hoaïi töû teá baøo gan qua trung gian chuyeån hoùa. Moät soá tröôøng hôïp coù theå caûn trôû söï tieát maät daãn ñeán öù maät.
* Daïng toån thöông naøy haàu nhö luoân luoân lieân quan ñeán lieàu löôïng.
* Moät soá thuoác vaø ñoäc toá gaây toån thöông gan theo cô cheá naøy : Acetaminophen, Carbon tetrachloride, röôïu.

1.2. Ñoäc gan do phaûn öùng ñaëc dò (idiosyncratic hepatotoxicity)

* Toån thöông qua trung gian mieãn dòch, do ñoù coù theå keøm vôùi caùc bieåu hieän toaøn thaân nhö soát, phaùt ban, taêng BC aùi toan. Thöôøng xuaát hieän sau vaøi tuaàn nhaïy caûm vôùi thuoác.
* Daïng toån thöông naøy khoâng tuøy thuoäc vaøo lieàu löôïng.
  + Moät soá thuoác gaây toån thöông gan theo cô cheá naøy : isoniazide, sulfonamide, halothane, valproic acide.

2. Caùc bieåu hieän toån thöông gan do thuoác

* + Coù 3 bieåu hieän toån thöông gan do thuoác:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | ALT | ALP | ALT/ALP: |
| Toån thöông teá baøo gan | ≥ 2laàn | Bình thöôøng | Cao (≥ 5) |
| Toån thöông öù maät | Bình thöôøng | ≥ 2laàn | Thaáp (≤ 2) |
| Hoãn hôïp | ≥ 2laàn | ≥ 2laàn | 2-5 |

3. Moät soá ñaëc ñieåm giuùp chẩn đñoaùn

* Hoûi chi tieát veà tieàn caên söû duïng thuoác, lieàu löôïng, thôøi gian söû duïng.
* Vieâm gan do thuoác coù theå xaûøy ra 5-90 ngaøy sau laàn söû duïng ñaàu tieân.
* Khi ngöng thuoác, toån thöông hoaïi töû (bieåu hieän baèng AST, ALT ) seõ caûi thieän trong voøng 2 tuaàn, toån thöông öù maät hay hoãn hôïp seõ keùo daøi hôn, coù theå chöa caûi thieän sau 4 tuaàn.
* Bieåu hieän laâm saøng ñaàu tieân khoâng chuyeân bieät, thöôøng bieåu hieän trieäu chöùng toaøn thaân xaûy ra sôùm hôn so vôùi vaøng da.
* Nhöõng nguyeân nhaân khaùc phaûi ñöôïc chaån ñoaùn loaïi tröø baèng laâm saøng, caän laâm saøng ñaëc bieät laø keát quaû giaûi phaãu beänh.
* Löu yù toån thöông gan do thuoác coù theå choàng leân moät beänh gan coù saün.
* Bieåu hieän moâ hoïc khoâng chuyeân bieät goàm u haït (granulomas), thaâm nhieãm BC aùi toan, giôùi haïn roõ giöõa vuøng hoaïi töû vaø nhu moâ laønh. Neáu bieåu hieän moâ hoïc khoâng phuø hôïp vôùi beänh gan naøo khaùc neân xem xeùt ñeán nguyeân nhaân do thuoác.

4. Moät soá thuoác gaây vieâm gan

|  |  |
| --- | --- |
| CAÙC ROÁI LOAÏN | THUOÁC |
| CAÁP |  |
| * Vieâm gan hoaïi töû caáp | Minocycline, sulphonamide, troglitazone |
| * HC Budd-Chiari | Uoáng estrogen |
| * HC öù maät | Amitryptiline,amoxicilline- clavulanide acide,captopril, carpamazepine, chlorpromazine,clarithomicin, estrogens, menbendazole, oxacillin, thiabendazole, tolbutamide, tamoxifen,trimethoprim-sulfamethoxazole. |
| * Suy gan buøng phaùt | Acetaminophen, bromfenac, fluconazole,ketoconazole,halothane,isoniazide,  nitrofurantoin, Propylthiuracil, troglitazole, vaproic acid. |
| * Toån thöông hoãn hôïp : hoaïi töû vaø öù maät | Amitriptyline, Amox, Ampi, Captopril, Cimetidine, Ibuprofen, Ranitidine, Sulfonamides, Carbimazole, Chlopropamide, dicloxacillin, methimazole, naproxen, phenylbutazole, phenytoin, thioridazine, troglitazone... |
| MAÏN |  |
| * Vieâm gan maïn | Alpha-methyldopa, isoniazid, nitrofurantoin, oxyphenisatin. |
| * Xô gan | Alcohol, alpha-methyldopa, methotrexate. |
| TAÏO U |  |
| * Angiosarcoma | Arsenic, vinyl chloride, thorotrast. |
| * Carcinoma ñöôøng maät | Throrotrast |
| * Taêng sinh noát khu truù | Estrogen, thuoác ngöøa thai uoáng. |
| * Adenoma ôû gan | Estrogen, thuoác ngöøa thai uoáng. |
| * Ung thö teá baøo gan | Röôïu, androgenic steroid |

SAÙCH THAM KHAÛO

* Mario Rizzetto and Fabien Zoulim. Viral hepatitis . Text book of Hepatology**,** 3th edition, 2007.
* Thomas D. Schiano , Martin Black. Drug-induced and toxic liver disease. Handbook of Liver Disease, 2th edition, 2004.
* Lorna M. Dove and Teresa L. Wright. Chronic viral hepatitis. Handbook of Liver Disease, 2th edition, 2004.
* Albert J. Czaja. Autoimmune hepatitis. Handbook of Liver Disease, 2th edition, 2004.
* Chronic hepatitis. Harrison’s Principle of Medicin, 17 th edition, 2008