**VIÊM GAN TỰ MIỄN**

**1. ĐẠI CƯƠNG**

**1.1 Định nghĩa**

Là tình trạng viêm gan tự diễn tiến không rõ nguyên do, được đặc trưng bởi viêm gan gian thùy (interface hepatitis), tăng Gamaglobulin máu và tự kháng thể liên quan đến gan.

Tiến trình tổn thương gan là qua trung gian miễn dịch tế bào chống lại tế bào gan, trên cơ sở có yếu tố di truyền được khởi phát bởi hóa chất và siêu vi. Các bằng chứng hổ trợ cho viêm gan tự miễn là:

• Tổn thương mô học ở gan chủ yếu là tế bào T và tương bào.

• Các tự kháng thể lưu hành: kháng nhân, kháng cơ trơn, kháng tuyến giáp..., yếu tố thấp, tăng Globulin máu.

• Kèm các bệnh tự miễn khác: viêm tuyến giáp, viêm đa khớp dạng thấp, huyết tán tự miễn, viêm loét đại tràng, viêm cầu thận tăng sinh, đái đường, Hội chứng Sjogren.

• Yếu tố hòa hợp tổ chức: HLA-B1 (Human leucocyte antigen), - B8, - Drw3 và -Drw4.

• Bệnh đáp ứng tốt với điều trị corticoide và thuốc ức chế miễn dịch.

**1.2 Phân loại:** Dựa vào tự kháng thể người ta chia làm 3 type

- Type 1: thường gặp nhất trên thế giới (80%), đặc trưng bởi ANA (+) ± SMA (+), 50% gặp ở khoảng 30 tuổi, thường đi kèm với 1 số bệnh tự miễn khác: bệnh tuyến giáp tự miễn, viêm màng hoạt dịch, viêm loét đại tràng.

- Type 2: đặc trưng bởi anti LKM-1 (+) ± anti-LC1(+) ± anti LKM-3 (+), thường gặp ở trẻ em

- Type 3: ít gặp đặc trưng bởi tự kháng thể SLA/LP (+)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Một số các tư kháng thể được dùng để chẩn đoán viêm gan tự miễn** | | |
| Kháng thể | Gặp trong bệnh gan | Giá trị trong VG tự miễn |
| ANA\* | Viêm gan tự miễn Xơ gan mật nguyên phát Viêm đường mật xơ hóa nguyên phát Gan nhiễm mỡ không do rượu Thuốc điều trị HBV, HCV mạn | Chẩn đoán type 1 |
| SMA\* | Giống ANA | Chẩn đoán type 1 |
| LKM-1\* | Type 2 VG tự miễn Viêm gan siêu vi C mạn | Chẩn đoán type 2 |
| LC-1\* | Giống LKM-1 | Chẩn đoán type 2 |
| pANCA | VG tự miễn  Xơ gan mật nguyên phát | Chẩn đoán type 1, nếu các kháng thể qui ước (có dấu\*) âm tính |
| SLA | Viêm gan tự miễn Viêm gan siêu vi C | Chẩn đoán VG tự miễn |
| LKM-3 | Type 2 VG tự miễn Viêm gan siêu vi D | Type 2 VG tự miễn |

**1.3 Diễn tiến tự nhiên của bệnh và tiên lượng**

Bệnh gặp nhiều ở nữ hơn nam (tỉ lệ 3,6:1)

Ở những bệnh nhân viêm gan tự miễn nặng không điều trị 40% sẽ tử vong trong vòng 6 tháng, 40% trong số còn lại sẽ diễn tiến đến xơ gan. Trong số này 54% sẽ dãn tĩnh mạch thực quản trong vòng 2 năm sau khi chẩn đoán xơ gan, 20% số bệnh nhân dãn tĩnh mạch thực quản này sẽ tử vong do xuất huyết.

Ở những bệnh nhân VG tự miễn nhẹ, 49% diễn tiến đến xơ gan trong vòng 15 năm và 10% chết do suy gan.

Thời gian sống 5 năm sau ghép gan gần 80%, tỉ lệ tái phát sau ghép gan thường thấp và có thể kiểm soát được.

**2. ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN**

**2.1 Lâm sàng**

Xảy ra ở mọi lứa tuổi cả hai phái tuy nhiên thường ở nữ từ 10 - 30 tuổi, hoặc xảy ra sau tuổi trung niên.

30% biểu hiện như viêm gan cấp.

70% khởi bệnh mơ hồ chỉ được chẩn đoán khi tổn thương gan nhiều.

Vàng da, chán ăn, mệt và mất kinh (nữ) thì phổ biến.

Đau bụng, thường liên quan đến men gan, xảy ra 10 - 40%

20% có sốt.

Phần lớn bệnh nhân có gan to và 50% có lách to.

Biểu hiện bệnh lý ngoài gan: 63% có bằng chứng tổn thương ít nhất 1 cơ quan khác ngoài gan: Bệnh lý khớp và phù quanh khớp, Hồng ban da, viêm mao mạch dị ứng, lichen, viêm giáp tự miễn, hội chứng Sjogren, bệnh ống thận, viêm xơ phế nang, bệnh lý thần kinh ngoại biên, viêm cầu thận,...

**2.2 Cận lâm sàng**

**2.1.1 Xét nghiệm thường qui:** CTM; Nhóm máu; TQ-TCK; Chức năng gan; Chức năng thận,..

**2.1.2 Xét nghiệm chẩn đoán**

✓ Tăng Bilirubin huyết thanh thường gặp , nhưng thường dưới 3 lần bình thường.

✓ Phosphatase kiềm thường tăng , thường dưới 2 lần bình thường, tăng hơn 4 lần rất hiếm gặp nên tìm bệnh gan khác.

✓ Tăng gamaglobulin máu, IgG chiếm ưu thế.

✓ Thường đi kèm với những bệnh tự miễn khác (38%) và ảnh hưởng những cơ quan khác đặc biệt tuyến giáp.

✓ SMA, ANA, anti LKM 1 dương tính giúp chẩn đoán .

✓ Sinh thiết gan :

- Viêm gan gian thùy, thâm nhiễm tế bào plasma đặc trưng

- Tổn thương ống mật, ứ mật là biểu hiện hiếm gặp do đó nên nghĩ đến bệnh khác nếu có tổn thương này.

**2.3 Dấu hiệu tiên lượng nặng**

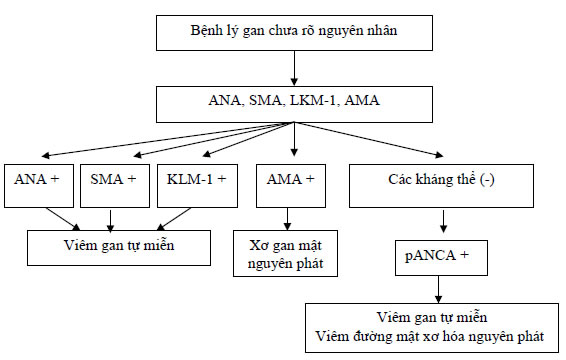
o Men gan tăng hơn ngưỡng trên của bình thường 10 lần o Men gan tăng hơn ngưỡng trên của bình thường 5 lần và gamaglobulin tăng hơn 2 lần ngưỡng trên của bình thường o Sinh thiết gan có hoại tử cầu nối, viêm gan gian thùy, xơ gan. o Kèm suy gan o Kèm bệnh lý tự miễn khác.

**3. CHẨN ĐOÁN**

**3.1 Chẩn đoán xác định**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | **Điểm** | **Yếu tố** | **Điểm** |
| Nữ | +2 | Uống rượu  < 25g/ngày > 60g/ngày | +2 - 2 |
| ALP/AST(ALT)  >3 <1,5 | - 2 +2 | HLA DR3 hay DR4 | + 1 |
| Gamaglobulin hay IgG > 2 lần bình thường 1,5-2 lần 1-1,4 lần | +3 +2 +1 | Kèm bệnh tự miễn khác Tự kháng thể liên quan bệnh gan khác | +2 +2 |
| AMA | - 4 |  |  |
| Marker viêm gan do virus:  (+) (-) | - 3 +3 | Đáp ứng điều tri hoàn toàn Tái phát | +2 +3 |
| Thuốc gây độc gan Có Không | - 4 +1 |  |  |
| rước điều trị : | | Sau điều trị : | |
| Chẩn đoán: xác định >16 | | Chẩn đoán: xác định >17 | |
| có thể 10-15 | | có thể 12-17 | |

3.3 Lưu đồ gợi ý chẩn đoán viêm gan tự miễn nhờ các tự kháng thể



4. ĐIỀU TRỊ

4.1 Chỉ định điều trị (AASLD 2010)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Tuyệt đối | Tương đối | Không |
| Triệu chứng nặng do viêm gan như mệt, đau khớp nhiều | Có triệu chứng (mệt, đau khớp, vàng da) | Không triệu chứng với AST và Gamaglobulin bình thường hay gần bình thường |
| AST ≥ 10 lần ULN\* | AST, Gamaglobulin tăng nhưng thấp hơn tiêu chuẩn tuyệt đối | Viêm nhẹ khoảng cửa hay Xơ gan không hoạt động (inactive cirrhosis)\*\* |
| AST ≥ 5 lần ULN và Gamaglobulin ≥ 2 lần ULN | Viêm gan gian thùy (interface hepatitis) | BC < 2500/ml hay TC < 50.000/ml |
| Hoại tử bắt cầu hay hoại tử đa thùy (multiacinar necrosis) |  | Kèm : chèn ép cột sống, ĐTĐ , THA không kiểm soát, bất dung nạp prednisone hay Azathioprine |

***\*ULN: giới hạn trên của ngưỡng bình thường***

***\*\*Xơ gan không hoạt động: đặc trưng bởi không có sự hiện diện tế bào viêm trên sinh thiết gan và men gan bình thường hay gần như bình thường.***

**4.2 Thuốc: Prednisone đơn độc hay kết hợp với Azathioprine**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Phác đồ điều trị cho người lớn | | | |
|  | Chỉ Prednisone (mg/ngày) | Kết hợp | |
|  |  | Prednisone (mg/ngày) | Azathioprine (mg/ngày) |
| Tuần 1 | 60 | 30 | 50 |
| Tuần 2 | 40 | 20 | 50 |
| Tuần 3 | 30 | 15 | 50 |
| Tuần 4 | 30 | 15 | 50 |
| Duy trì | < 20 | 10 | 50 |

- Châu Âu: liều Azathioprine 1,2 mg/kg, và hay dùng Prednisonlone hơn là Prednisone.

- Việc dùng phác đồ kết hợp Prednisone và Azathioprine liên quan đến tác dụng phụ của Prednisone liều cao.

**4.3 Theo dõi**

- Thời gian điều trị tối đa và tối thiểu khó xác định.

- 90% bệnh nhân sẽ cải thiện men gan, bilirubin, gammaglobin trong vòng 2 tuần đầu. Hiếm khi thuyên giảm trong vòng 12 tháng, thường sau 2 năm.

- Cải thiện mô học thường đi sau cải thiện lâm sàng và cận lâm sàng khoảng 3 đến 6 tháng.

- Một số định nghĩa và hướng xử trí khi theo dõi

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Định nghĩa | Tiêu chuẩn | Hướng xử trí |
| Thuyên giảm | - Hết các triệu chứng  - AST, ALT, Bilirubin, gammaglobulin: về bình thường.  - Mô học của gan: về bình thường hoặc xơ gan không hoạt động | - giảm Prednisone từ từ (trên 6 tháng)  - theo dõi mỗi 3 tuần khi điều trị và trong 3 tháng đầu sau điều trị, mỗi 6 tháng trong 1 năm, sau đó mỗi năm sau ngưng thuốc. |
| Điều trị thất bại | - Lâm sàng, cận lâm sàng, mô học của gan xấu hơn dù đã điều trị thích hợp  - bắt đầu có vàng da, báng bụng, bệnh não gan. | - prednisone 60 mg/ngày, hoặc prednisone 30 mg/ngày + azathioprine 150 mg mỗi ngày ít nhất 1 tháng, nếu ổn giảm prednisone mỗi 10mg azathioprine 50mg mỗi tháng đến liều duy trì.  - xem xét ghép gan. |
| Đáp ứng không hoàn toàn | - chỉ có 1 số dấu hiệu lâm sàng, cận lâm sàng, mô học của gan cải thiện hoặc sau 2-3 năm điều trị. | - giảm liều prednisone mỗi 2,5mg/tháng đến liều thấp nhất (< 10mg/ngày) để ngăn tình trạng men gan xấu hơn.  - hoặc dùng azathioprine 2mg/kg nếu không dung nạp prednisone. |
| Tác dụng phụ của thuốc | - có loãng xương toàn thân, tăng huyết áp kiểm soát khó, đái tháo đường thứ phát, giảm tế bào máu nặng... | - giảm hoặc ngưng thuốc tùy theo độ nặng của biến chứng do thuốc. |
| Tái phát (khi đang giảm liều hoặc sau khi ngưng thuốc) | - AST tăng > 3 lần ULN ± gammaglobulin > 2 g/dL, sinh thiết gan: có hoặc tái xuất hiện viêm gan gian thùy | - điều trị lại với prednison + azathioprine, khi ổn ngưng prednisone và duy trì azathioprine 2mg/kg.  - xem xét ghép gan. |