VIÊM GAN

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa:

Viêm gan được định nghĩa là tổn thương gan do viêm do bất kỳ nguyên nhân nào. Ở trẻ em, do nhiều nguyên nhân gây ra, với các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau.

2. Nguyên nhân:

- **Nhiễm trùng:**
  + Siêu vi : virus viêm gan A, B, C, D, E
  + Adenovirus, Cocsackievirus, CMV, EBV, HIV, HSV, Rubella
  + Nhiễm trùng tại gan không do siêu vi: Áp xe gan do vi trùng hay do amip, nhiễm trùng huyết, Leptospirosis, lao..
- **Nguyên nhân tự miễn:** Viêm gan tự miễn, Lupus đỏ hệ thống, Viêm khớp dạng thấp…
- **Bệnh chuyển hóa:** Thiếu alpha1-antitrypsin, Glycogenose, Tyrosinemia, bệnh Wilson.
- **Độc chất:** Do thuốc (acetaminophen..), Các thuốc diệt côn trùng.
- **Bất thường về giải phẫu:** Nang ống mật chủ, Teo đường mật.
- **Hậu quả của rối loạn huyết động học:** Shock, suy tim ứ huyết, Hội chứng Budd-Chiari.
- **Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu:** Viêm xơ đường mật, Hội chứng Reye.., Không rõ nguyên nhân.

3. Bệnh cảnh lâm sàng thường gặp:

- Không triệu chứng, phát hiện tình cờ khi trẻ đến khám vì các bệnh lý không liên quan hoặc khi thăm khám thường quy (thường gặp đối với viêm gan siêu vi B, C mạn tính)
- Viêm gan cấp: vàng da, đau bụng, mệt mỏi
- Suy gan cấp (xem bài suy gan cấp)

II. LÂM SÀNG:

1. Lâm sàng:

- Bệnh sử:
  + Các yếu tố gợi ý nguyên nhân gây viêm gan: có dùng thuốc độc cho gan, yếu tố nguy cơ lây truyền viêm gan siêu vi (VGSV) như: dùng nước uống, thức ăn hoại nhiễm, vệ sinh môi trường và vệ sinh cá nhân kém, trẻ ở trại mồ côi.. (trong VGSV A). Truyền các sản phẩm máu, chích ma túy (trong VGSV B, C).
  + Tiền căn gia đình có bệnh gan di truyền hay mắc phải
  + Vàng da: thời điểm khởi phát, tăng dần, lúc tăng lúc giảm
  + Tiểu sậm màu, phân bạc màu, ngứa…
  + Triệu chứng không đặc hiệu: sốt, mệt mỏi, chán ăn, nôn ói, đau nhẹ và lâm râm ở hạ sườn phải.

BV Nhi Đồng 2

+ Các triệu chứng ngoài gan: tiêu lỏng (VGSV A cấp)..Hội chứng Gianotti: viêm khớp, phát ban ngoài da, nổi hạch (VGSV B cấp)
+ Triệu chứng toàn thân hay các bất thường ở da: chảy máu mũi, máu răng, dễ bầm máu…
+ Các bệnh lý tự miễn khác đi kèm (viêm gan tự miễn)

2. Khám lâm sàng: Cần khám toàn diện, chú ý:

- Tổng trạng: dấu mất nước, phù
- Những thay đổi tâm thần, rối loạn tri giác, rung cơ, cử động bất thường...
- Sinh hiệu: lưu ý nhiệt độ
- Da: Vàng da, vàng mắt, petechiae, bầm máu, sao mạch, hồng ban, vết trầy xước do gãi, xanthoma, to đầu chi.
- Hạch to: đôi khi phát hiện được, thường không nổi bật
- Mắt: khám mắt tìm vòng Kayer-Fleischer
- Bụng: cổ chướng, tuần hoàn bàng hệ, âm thổi vùng gan, đau hạ sườn phải, ghi nhận kích thước gan, bờ, mật độ, bề mặt gan. Kích thước lách.
- Các bệnh lý tự miễn khác đi kèm: viêm loét đại tràng, viêm đường mật xơ hóa, viêm khớp, viêm mạch máu, viêm cầu thận, tiểu đường, bệnh đa tuyến nội tiết, tiểu đường, viêm tuyến giáp
- Lưu ý các bệnh lý gây tăng men gan không do gan như: suy tim ứ huyết, bệnh lý cơ.

III. CẬN LÂM SÀNG

1. Xét nghiệm khảo sát chức năng bài tiết và khử độc của gan:

- Bilirubin (TT & GT): có thể tăng bilirubin TT do giảm tiết mật hay ứ mật trong gan hoặc ngoài gan.
- Phosphatase kiềm (ALP): tăng trong bệnh cảnh tắc hay ứ mật, không đặc hiệu cho gan, có thể tăng trong các bệnh lý của xương (bệnh Paget, hủy xương, nhuyễn xương..), tắc ruột non hoặc trong các điều kiện sinh lý như giai đoạn tăng trưởng xương ở trẻ em.
- γ-glutamyl transferase (GGT) tăng: gợi ý rối loạn chức năng bài tiết của gan, tuy nhiên cũng không đặc hiệu.
- Amoniac máu (NH3): tăng trong các bệnh gan cấp và mạn tính.

2. Xét nghiệm khảo sát chức năng:

- Albumin/ huyết thanh: giảm trong các bệnh gan mạn tính hoặc khi tổn thương gan rất nặng
- Globulin huyết thanh: tăng cao trong xơ gan, IgG tăng trong viêm gan tự miễn, IgM tăng trong xơ gan ứ mật nguyên phát.
- Prothrombin time (PT): kéo dài trong suy gan, thiếu Vitamin K
- Đinh lượng yếu tố V: giúp phân biệt suy chức năng gan thật sự hay thiếu Vitamin K, giúp đánh giá tiên lượng trong suy gan.

3. Xét nghiệm đánh giá tình trạng hoại tử tế bào gan:

- AST (SGOT), ALT (SGPT):

BV Nhi Đồng 2

+ Tăng cao gặp trong các trường hợp hoại tử tế bào gan như viêm gan siêu vi cấp hoặc mạn tính, tổn thương gan do thuốc, độc chất, trụy mạch kéo dài.
+ Tăng nhẹ-vừa (2-10 lần giới hạn trên mức bình thường) gặp trong viêm gan siêu vi cấp, nhẹ và bệnh gan mạn tính khu trú hay lan tỏa (viêm gan mạn, xơ gan..) hoặc tình trạng tắc mật. Mức độ tăng transaminase có tương quan kém với mức độ tổn thương tế bào gan và không có ý nghĩa nhiều về mặt tiên lượng.
+ Tỉ số SGOT/SGPT > 1 gặp trong các tổn thương gan mạn tính như xơ gan. Tỷ số này <1 thường gặp trong hoại tử tế bào gan cấp như viêm gan siêu vi cấp.
+ LDH: tăng cao & thoáng qua trong hoại tử tế bào gan, sốc gan.
+ Ferritine: tăng cao trong hoại tử tế bào gan cấp hoặc mạn tính.

4. **Xét nghiệm tìm nguyên nhân bệnh gan:** Bệnh sử và lâm sàng giúp chọn các xét nghiệm phù hợp.

- Xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán viêm gan siêu vi (VGSV):
  + VGSV A: anti-HAV IgM (+) trong giai đoạn cấp
  + VGSV B:
    - HBsAg (+) chứng tỏ virus đang tồn tại trong cơ thể. HBsAg (+) trong giai đoạn cấp & trở về âm tính sau vài tháng. HBsAg (+) > 6 tháng, bệnh đã chuyển sang giai đoạn mạn tính.
    - Anti-HBs: kháng thể bảo vệ, nếu Anti-HBs (+): miễn nhiễm với VGSV B hoặc do chích ngừa.
    - AntiHBc-IgM (+): trong giai đoạn cấp, sau 6 tháng, giảm trở về âm tính. Trong những đợt bùng phát của VGSV mạn, IgM có thể xuất hiện trở lại
    - HBeAg (+): virus đang trong giai đoạn nhân lên rất mạnh, liên quan đến tình trạng tiến triển và tính lây nhiễm của bệnh. Anti-HBe xuất hiện khi HBeAg từ (+) chuyển sang (-). Anti-HBe(+): sự nhân lên của virus giảm đi.
    - HBV-DNA: khảo sát sự hiện diện và mức độ sao chéo của virus. Cần thiết trước khi quyết định điều trị và giúp theo dõi đáp ứng điều trị.
  + VGSV C:
    - Anti HCV: giúp phát hiện có nhiễm virus viêm gan C, nhưng không cho biết virus còn đang hiện diện hay không
    - HCV RNA: nếu dương tính chứng tỏ virus viêm gan C đang hiện diện và nhân lên trong cơ thể.
  + Các virus viêm gan khác:
    - HDV chỉ gây bệnh khi có đồng nhiễm hoặc bội nhiễm VGSV B. Anti HDV-IgM (+) ở giai đoạn cấp, Anti HDV-IgG (+) ở giai đoạn mạn tính.
    - Cytomegalovirus (CMV) chẩn đoán dựa vào antiCMV-IgM, CMV-PCR
    - Epstein-Barr Virus (EBV) : anti EBV-IgM, EBV-PCR.
  + Viêm gan do nhiễm trùng không do siêu vi: CRP, cấy máu khi nghĩ nhiễm trùng huyết. MAT khi nghi ngờ Leptospirose
  + Viêm gan tự miễn:

BV Nhi Đồng 2

- Kháng thể kháng ti thể (Antimitochondrial antibody, AMA): dương tính 85-90% trong xơ gan ứ mật nguyên phát, dương tính nồng độ thấp trong viêm gan tự miễn hoặc viêm gan do thuốc.
- LE cell và kháng thể kháng nhân (ANA): dương tính trong viêm gan do lupus ban đỏ
- Kháng thể kháng cơ trơn (smooth muscle antibody, SMA): dương tính cùng với ANA trong viêm gan tự miễn type 1
- Kháng thể kháng tiểu thể gan thận (anti-LKM): dương tính trong viêm gan tự miễn type 2
- Điên di đạm và định lượng các globulin miễn dịch (thường tăng gamma globulin và IgG)

- Bệnh chuyển hóa:
  + Ceruloplasmin: giảm trong bệnh Wilson, thường kết hợp tăng Cu/ nước tiểu Alpha1-antitrypsin: giảm trong bệnh thiếu alpha1-antitrypsin
  + Fe, transferrin, ferritin: tăng trong bệnh nhiễm sắt mô.
- Xét nghiệm mô học (Sinh thiết gan) : quan trọng trong đánh giá bệnh nhân viêm gan, giúp xác định nguyên nhân và tiên lượng. Chỉ định khi viêm gan chưa rõ nguyên nhân, tiên lượng bệnh không rõ ràng, hoặc trước khi bắt đầu điều trị.
- Siêu âm bụng
- CT- SCAN, MRI: quan trọng, giúp đánh giá bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, tuy nhiên cần chỉ định chặt chẽ ở một số bệnh nhân

IV. CHẨN ĐOÁN

1. Viêm gan siêu vi cấp: bệnh cảnh nghi ngờ (sốt nhẹ, chán ăn, buồn nôn, nôn ói, gan to nhẹ, đau khi khám)

- Viêm gan A cấp: Anti HAV-Ig M dương tính
- Viêm gan B cấp: HBsAg dương tính (95% trường hợp ở giai đoạn đầu của thời kỳ có triệu chứng) + IgM anti-HBc (+)
- Viêm gan C: bệnh cảnh cấp hiếm gặp ở trẻ em
- Epstein-Barr virus: gây bệnh cảnh tăng đơn nhân nhiễm trùng, trẻ mệt mỏi, nôn ói, viêm họng xuất tiết, hạch to, tăng tế bào lympho không điển hình trong máu.

2. Viêm gan mạn:

- Viêm gan B mạn: Diễn tiến thành mạn tính là hậu quả quan trọng nhất của nhiễm siêu vi HBV ở trẻ em. Tỉ lệ bệnh nhân diễn tiến nhiễm HBV mạn cao ở sơ sinh (đến 90%) và trẻ nhỏ. Nhiễm HBV mạn khi HBsAg (+) kéo dài hơn 6 tháng. Xơ gan, suy gan hay ung thư tế bào gan xảy ra 15-40%.
- Viêm gan C mạn: ít gặp, tương đối lành tính ở trẻ em, tuy nhiên diễn tiến viêm mạn và có tỉ lệ bệnh tật cũng như tử vong cao khi trưởng thành.
- Viêm gan siêu vi D: nghi ngờ ở bệnh nhân nhiễm HBV mạn, đang ổn định có lâm sàng diễn tiến xấu đột ngột.
- Viêm gan tự miễn: ảnh hưởng đa cơ quan, đi kèm các bệnh tự miễn khác và luôn diễn tiến mạn tính.

3. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm gan tự miễn

BV Nhi Đồng 2

Đặc điểm	Chẩn đoán xác định	Chẩn đoán có thể
Các yếu tố dịch tễ học	Không dùng thuốc độc cho gan. Không truyền máu. Alcohol <25g/ngày	Có dùng thuốc ảnh hưởng gan, uống nhiều rượu dù đã ngưng nhưng tổn thương gan vẫn tiếp tục. Uống rượu mức độ vừa mỗi ngày.
Markers viêm gan siêu vi	HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HCV, IgM anti HAV. EBV, CMV (-)	Anti-HCV (+) giả, nhiễm HBV trong quá khứ (HBsAg (-), anti HBc(+), anti-HBs (+).
Các chỉ số viêm	Tăng AST, ALT ↑gammaglobulin/máu. Alpha1-antitrypsin phenotype: bình thường Cu, Ceruloplasmin /huyết thanh: bình thường	Bất thường Cu hay ceruloplasmin không đặc hiệu Thiếu hụt một phần alpha1-antitrypsin
Tự kháng thể	ANA, SMA, anti-LKM1 ≥1/20	ANA,SMA,anti-LKM1≥1/10 Các tự kháng thể khác
Các globulin miễn dịch	Total globulin, gamma globulin, hoặc IgG ≥1.5 giới hạn bình thường.	Globulin tăng bất kì giá trị nào
Mô học	Viêm gan bế mặt vừa đến nặng Không tổn thương đường mật và các tổn thương khác	Những thay đổi tương tự

V. TIÊU CHUẨN NHẬP VIỆN:

- Viêm gan cấp nhập viện khi có biến chứng suy gan cấp
- Tất cả các trường hợp viêm gan mạn

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Nguyên tắc điều trị:

- Điều trị nâng đỡ, tránh sử dụng thuốc có hại cho gan
- Điều trị nguyên nhân
- Điều trị biến chứng

2. Viêm gan siêu vi cấp:

- Điều trị nâng đỡ:
  + Chế độ dinh dưỡng: cân bằng, tránh sụt cân mất nước, suy dinh dưỡng
  + Vận động phù hợp với tình trạng sức khỏe của trẻ
  + Trẻ có thể đi học lại khi lâm sàng ổn định và không còn nguy cơ lây nhiễm cho người xung quanh (HBV: đi học ngay khi lâm sàng ổn, HAV: 1 tuần sau khi bắt đấu triệu chứng)
- Điều trị nguyên nhân:

BV Nhi Đồng 2

+ Thuốc kháng siêu vi: không khuyến cáo dùng ở trẻ có hệ miễn dịch bình thường, ngoại trừ viêm gan C cấp. Nên dùng Ganciclovir hay Aciclovir cho trẻ suy giảm miễn dịch bị viêm gan cấp ở giai đoạn hoạt động do CMV, EBV.

- Điều trị biến chứng
  + Suy gan cấp (xem bài Suy gan cấp)

3. Viêm gan siêu vi mạn:

- Điều trị nâng đỡ (xem thêm bài Suy gan mạn)
  + Trẻ không triệu chứng: không hạn chế vận động, sống bình thường
  + Bệnh ổn định, có triệu chứng nhẹ: mệt mỏi, chán ăn
  + Trẻ viêm gan tự miễn: nhận biết sớm các đợt bùng phát để thay đổi điều trị thích hợp.
  + Bệnh nặng: có báng bụng, rối loạn đông máu cần điều trị tích cực
- Điều trị nguyên nhân
  + Viêm gan B mạn
  + Chỉ định điều trị: HBsAg(+) > 6 tháng và có tình trạng tăng sinh của siêu vi (HBeAg và/hoặc HBV-DNA), men gan ALT tăng kéo dài.
  + Thuốc : interferon-α, Lamivudine
  + Viêm gan C mạn: có chỉ định điều trị ở tất cả các bệnh nhân

4. Viêm gan do thuốc, độc chất: thường hồi phục khi ngưng thuốc

5. Viêm gan tự miễn:

- Chỉ định điều trị
  + Tuyệt đối
    - Triệu chứng nặng
    - Lâm sàng diễn tiến xấu
    - AST > 10 lần
    - AST > 5 lần và IgG > 2 lần
    - Sinh thiết gan: Hoại tử cầu nối, hoại tử nhiều thùy
  + Tương đối
    - Nhẹ hoặc không có triệu chứng
    - AST tăng 3-9 lần
    - AST > 5 lần và IgG < 2 lần
    - Sinh thiết gan: Viêm gan cửa (Periportal hepatitis)
  + Không có chỉ định
    - Không triệu chứng
    - Không dung nạp Prednisone hoặc azathioprine trước đây
    - AST < 3 lần
    - Giảm tế bào máu nặng
    - Xơ gan không hoạt động hoặc viêm gan cửa nhẹ
    - Xơ gan mất bù có xuất huyết tiêu hóa do vỡ dãn tĩnh mạch thực quản
  + Thuốc: viêm gan tự miễn thường đáp ứng tốt với thuốc ức chế miễn dịch
    - Prednisone : tấn công 2mg/kg/ngày (tối đa 60mg), giảm liều dần sau 4-8 tuần nếu các men diễn tiến trở về bình thường.

BV Nhi Đồng 2

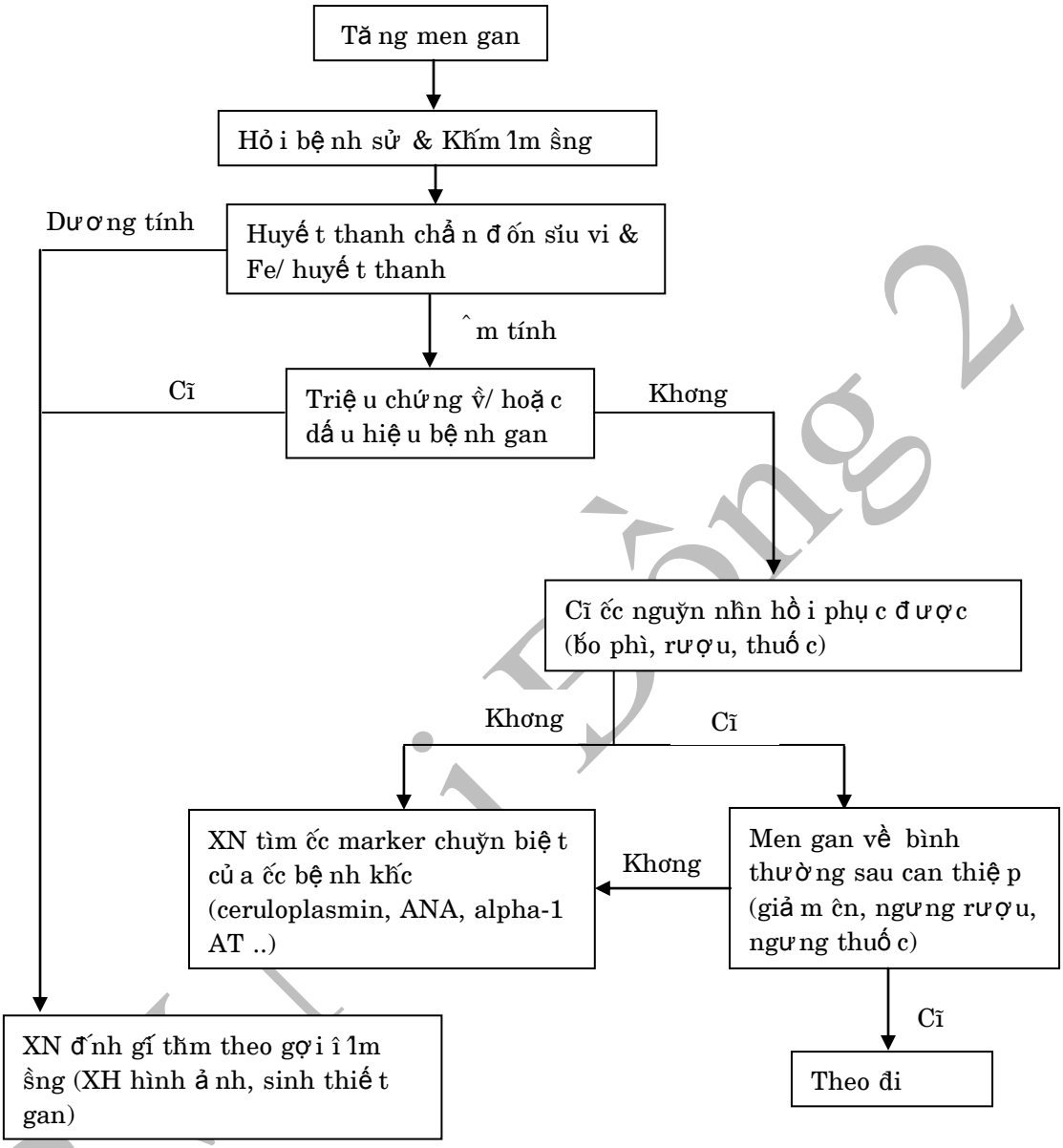
- Duy trì ở liều thấp nhất sao cho men gan ở mức bình thường, thường là 5mg/ngày
- Xét nghiệm đánh giá chức năng gan mỗi tuần / 6-8 tuần đầu sau điều trị để điều chỉnh thuốc. Nếu cần phải dùng liều cao Corticoid để giữ men gan ở mức bình thường, cần thêm Azathioprine 0,5mg/kg/ngày, tăng dần 2-5mg/kg/ngày cho đến khi đạt được kiểm soát sinh hóa máu.
- Thời điểm ngưng thuốc: ngưng Corticoides khi được đánh giá là lui bệnh (trẻ hết triệu chứng, phản ứng viêm về bình thường, mô học về bình thường hoặc dạng hoạt động tối thiểu), thất bại điều trị, đáp ứng không hoàn toàn hoặc xuất hiện tác dụng độc của thuốc. Ở trẻ em, 70% cần điều trị đến tuổi trưởng thành.

6. Ghép gan: chỉ định khi suy gan cấp, có biến chứng của xơ gan và thất bại điều trị thuốc.

- Theo dõi:
  + Xét nghiệm chức năng gan sau đó mỗi 2-3 tháng.
  + Tái khám đều đặn đánh giá hoạt tính bệnh, dấu hiệu và triệu chứng của bệnh gan mạn : Xơ gan và các biến chứng của xơ gan, tăng áp lực TMC, dãn tĩnh mạch thực quản, chậm lớn và suy dinh dưỡng

BV Nhi Đồng 2

Lưu đồ đánh giá bệnh nhân tăng men gan nhẹ, kéo dài



Bệnh viện Nhi đồng 2