

BỆNH NÃO GAN (HEPATIC ENCEPHALOPATHY)

Walter M. Kim, MD, PhD • Kevin Hoang, MD

CƠ BẢN

MÔ TẢ

- Rối loạn chức năng tâm thần và thần kinh-vận động có thể hồi phục, liên quan đến bệnh gan cấp hoặc mạn tính và/hoặc shunt cửa-chủ (portosystemic shunting)
- Phổ biểu hiện thần kinh/tâm thần rất rộng, từ những thay đổi dưới lâm sàng đến hôn mê: các đặc điểm nổi bật là lú lẫn, giảm khả năng tỉnh táo, và "rung vẩy" (asterixis)
- Hệ cơ quan bị ảnh hưởng: tiêu hóa (GI); gan; thần kinh
- Tên gọi khác: bệnh não cửa-chủ (PSE); hôn mê gan; hôn mê do gan

DỊCH TỄ HỌC

Nam = nữ (phản ánh tỷ lệ mắc bệnh gan nền)

Tỷ lệ mới mắc

- Nguy cơ xuất hiện đợt bệnh não gan (HE) rõ (overt) đầu tiên là 5–25% trong vòng 5 năm kể từ khi chẩn đoán xơ gan.
- Sau đặt TIPS (shunt cửa-chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh), tỷ lệ mới mắc HE rõ tích lũy trung vị trong 1 năm là 10–50%.

Tỷ lệ hiện mắc

- Có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi
- Song hành với độ tuổi ưu thế của suy gan tối cấp: đỉnh ở độ tuổi 40 (xơ gan có đỉnh ở cuối độ tuổi 50)
- Xảy ra ở tất cả các trường hợp suy gan tối cấp hoặc suy gan cấp (ALF)
- HE rõ xảy ra ở 30–40% bệnh nhân xơ gan
- Có mặt ở khoảng 50% bệnh nhân cần ghép gan

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Chưa có cơ chế sinh lý bệnh được xác định rõ ràng cho sự phát triển của HE. Đã có đề xuất phân loại dựa trên 4 yếu tố (1):
 - **Theo bệnh nền:**
 - Type A: do suy gan cấp (ALF)

- Type B: do bắc cầu hoặc shunt cửa-chủ (portosystemic bypass/shunting)
- Type C: do xơ gan
- **Theo mức độ nặng của biểu hiện — Phân loại West Haven:**
 - Tối thiểu (Minimal): thay đổi về tâm lý-thần kinh hoặc trầm cảm tâm lý mà không có thay đổi trạng thái tâm thần
 - Độ I: giảm nhận thức, lo âu, giảm khả năng tập trung, giảm khả năng làm toán, rối loạn nhịp ngủ
 - Độ II (rõ - overt): rung vẩy (asterixis), lơ mơ, mất định hướng thời gian, thay đổi tính cách, hành vi không phù hợp
 - Độ III: ngủ gà đến lú lẫn/sững sờ (stupor), mất định hướng nặng, hành vi kỳ dị
 - Độ IV: hôn mê
- **Theo diễn tiến thời gian:**
 - HE từng đợt (episodic)
 - HE tái phát = các đợt xảy ra trong vòng 6 tháng
 - HE dai dẳng (persistent) = thay đổi hành vi kéo dài xen kẽ các đợt tái phát HE rõ
- **Theo yếu tố thúc đẩy:**
 - Không có yếu tố thúc đẩy
 - Có yếu tố thúc đẩy
- Nhiều yếu tố chuyển hóa được cho là có liên quan đến HE, dựa trên việc gan không giải độc được các chất độc thần kinh trung ương (ví dụ: amoniac, mercaptan, octopamine, tyramine, acid béo, lactate, mangan)
- Tăng acid amin thơm và giảm acid amin chuỗi nhánh trong máu có thể đóng vai trò là chất dẫn truyền thần kinh giả, có thể tương tác với thụ thể GABA (γ -aminobutyric acid) gây ra các triệu chứng lâm sàng.
- HE thường gặp nhất ở bệnh nhân xơ gan lâu năm có hiện tượng shunt tự phát của máu ruột qua các mạch bàng hệ hoặc shunt cửa-chủ phẫu thuật.
- Rung vẩy (asterixis) là tình trạng không thể duy trì một tư thế nhất định do bệnh não chuyển hóa. Rối loạn chức năng gian não gây ra hiện tượng "vẩy gan" đặc trưng khi cổ tay và cánh tay được giữ ở tư thế duỗi. Rung vẩy cũng gặp ở bệnh nhân urê huyết, ngộ độc barbiturat, và một số trường hợp bệnh phổi. Do đó, rung vẩy không phải là dấu hiệu đặc hiệu cho HE.

Di truyền học

- Chưa rõ
- Các bệnh lý làm bệnh nhân dễ mắc bệnh gan mạn tính như xơ nang, thiếu $\alpha 1$ -antitrypsin, nhiễm sắc tố sắt mô (hemochromatosis), và bệnh Wilson có thể góp phần vào sự phát triển của HE.

YẾU TỐ NGUY CƠ

Ở bệnh nhân có bệnh gan nền, các yếu tố thúc đẩy bao gồm:

- Nhiễm trùng (rõ hoặc kín đáo, bao gồm viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát [SBP])
- Xuất huyết tiêu hóa
- Sử dụng thuốc an thần (ví dụ: benzodiazepine) hoặc opiate
- Rối loạn điện giải (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} thường gặp nhất)
- Bất thường về dịch, kể cả do quá liều thuốc lợi tiểu
- TIPS (shunt cửa-chủ trong gan qua tĩnh mạch cảnh, đặt bằng phương pháp X-quang can thiệp để giảm áp lực tĩnh mạch cửa): Bệnh nhân cao tuổi và người có chức năng gan kém hơn có nguy cơ cao hơn phát triển HE sau TIPS.

PHÒNG NGỪA CHUNG

- Nhận biết dấu hiệu sớm và tìm kiếm điều trị kịp thời
- Tránh các thuốc không cần thiết, đặc biệt là opiate, benzodiazepine, và thuốc an thần
- Cân nhắc dùng lactulose như liệu pháp dự phòng thứ phát để ngăn tái phát HE (2)[B]
- Đối với bệnh nhân đã từng có đợt HE rõ trong khi đang dùng lactulose, phối hợp lactulose + rifaximin là phác đồ được chứng minh tốt nhất để duy trì thuyên giảm (1)

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

- Xơ gan
- Tăng áp lực tĩnh mạch cửa
- Có thể là biến chứng của gan nhiễm mỡ cấp thai kỳ
- Hiếm gặp ở bệnh nhân có shunt cửa-chủ (portacaval shunt) nhưng chức năng gan bình thường

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- Bệnh gan có từ trước
- Lú lẫn; thay đổi trạng thái tâm thần
- Giảm khả năng tỉnh táo
- Táo bón

KHÁM THỰC THỂ

Tuổi 10–60

- Năm mức độ lú lẫn và mức độ suy giảm ý thức (phân loại West Haven) (1):
 - Tối thiểu: thay đổi tâm lý-thần kinh mà không có thay đổi trạng thái tâm thần

- Độ I: giảm nhận thức, lo âu, giảm khả năng tập trung, giảm khả năng làm toán, rối loạn nhịp ngủ
- Độ II: rung vẩy, lơ mơ, mất định hướng thời gian, thay đổi tính cách, hành vi không phù hợp
- Độ III: ngủ gà đến lú lẫn/sững sờ, mất định hướng nặng, hành vi kỳ dị
- Độ IV: hôn mê
- Dấu hiệu nổi bật của bệnh gan nền (50%); vàng da thường gặp nhất, cổ trướng đứng thứ hai
- Xuất huyết tiêu hóa với nôn ra máu hoặc đi cầu phân đen (20%)
- Nhiễm trùng toàn thân, nhiễm trùng tiết niệu, hoặc nhiễm trùng phổi (20%)

Tuổi >60

- Dấu hiệu bệnh gan nền giảm bớt (25%)
- Lú lẫn nổi bật hơn
- Yếu tố thúc đẩy như xuất huyết tiêu hóa hoặc nhiễm trùng ít được xác định hơn
- Tiến triển chậm hơn

Tuổi <10

- Dấu hiệu bệnh gan nền nổi bật; suy gan tối cấp hoặc xơ gan tiến triển
- Tiến triển rất nhanh, thường trong vài giờ
- Bệnh Wilson có thể giả HE

Dấu hiệu sinh tồn

- Nhịp tim chậm
- Tăng huyết áp gợi ý tăng áp lực nội sọ
- Vàng da, cổ trướng, các dấu hiệu khác của bệnh gan (ví dụ: giãn mạch hình sao, teo cơ)
- Khám thần kinh trung ương: đánh giá trí nhớ ngắn hạn và rung vẩy ("vẩy gan" — hiện tượng vẩy cổ tay khi tay và cổ tay duỗi thẳng)
- Phản xạ đồng tử giảm dần từ bình thường đến chậm rồi mất khi HE nặng lên

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Bệnh não chuyển hóa liên quan đến thiếu oxy, hạ đường huyết, hạ kali máu, hạ hoặc tăng canxi máu, hoặc urê huyết
- Chấn thương đầu, chấn động não, tụ máu dưới màng cứng; thiếu máu não thoáng qua (TIA), đột quỵ thiếu máu
- Tăng áp lực nội sọ (ICP), xuất huyết nội sọ (ICH)
- Ngộ độc rượu; hội chứng cai rượu
- Lú lẫn do thuốc hoặc chất gây nghiện
- Viêm màng não, viêm não
- Bệnh Wilson không kèm xơ gan; hội chứng Reye; hội chứng Wernicke-Korsakoff

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & GIẢI THÍCH

- Các dấu hiệu lâm sàng có giá trị chẩn đoán trong 80% trường hợp
- Đáp ứng với điều trị thường xác nhận chẩn đoán
- EEG (giá trị hạn chế): chậm sóng cơ bản (α) đối xứng (cũng gặp trong các bệnh não chuyển hóa khác)
- Điện thế gọi thị giác: đặc hiệu ở độ II đến IV
- Có thể dùng các trắc nghiệm tâm lý để đánh giá HE tối thiểu: nghiệm pháp nối số (NCT), test vẽ đường, test tần số nhấp nháy tới hạn (CFF), test ký hiệu chữ số (DST), test thời gian phản ứng liên tục (CRT), test kiểm soát ức chế (ICT), thang đánh giá tình trạng thần kinh-tâm lý lặp lại (RBANS), và các trắc nghiệm khác

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm máu, chẩn đoán hình ảnh)

- Nồng độ amoniac huyết thanh tăng ở 90% bệnh nhân HE, tuy nhiên không có giá trị chẩn đoán cũng như không tương quan với mức độ nặng của bệnh; nồng độ bị ảnh hưởng bởi truyền dung dịch acid amin, dùng opiate (gây táo bón), urê huyết, hủy mô, bỏng, chấn thương, hoặc nhiễm trùng
- Giá trị amoniac bình thường cần được đánh giá chẩn đoán lại
- Xét nghiệm chức năng gan, bao gồm AST, ALT, và albumin huyết thanh
- Thời gian prothrombin (PT) và INR thường tăng
- Công thức máu: thiếu máu và tăng bạch cầu
- Bảng chuyển hóa toàn diện để phát hiện hạ kali máu, tăng bilirubin máu, thay đổi nồng độ canxi, hạ magie máu, và hạ đường huyết. Tỷ lệ BUN:creatinine >20 gợi ý mất nước hoặc xuất huyết tiêu hóa
- Chọc dò dịch cổ trướng chẩn đoán để loại trừ SBP
- Cây máu, nước tiểu, đờm, và dịch cổ trướng để xác định nhiễm trùng, khi có chỉ định lâm sàng
- Cân nhắc đo khí máu động mạch
- Sàng lọc độc chất
- CT sọ não để phát hiện teo vỏ não trán và/hoặc phù não; MRI có thể cho thấy tăng tín hiệu T1 ở vùng cầu nhạt (globus pallidus)

Xét nghiệm theo dõi & lưu ý đặc biệt Bác sĩ lâm sàng không nên dựa vào việc theo dõi liên tiếp nồng độ amoniac huyết thanh để đánh giá mức độ nặng của HE.

Giải thích kết quả xét nghiệm

- Phù não gặp trong 100% các trường hợp tử vong
- Phì đại tế bào thần kinh đệm trong bệnh não mạn tính

ĐIỀU TRỊ

BIỆN PHÁP CHUNG

- Xác định và điều trị nguyên nhân thúc đẩy: rối loạn điện giải, xuất huyết tiêu hóa, nhiễm trùng
- Tránh thuốc an thần, benzodiazepine, opiate, diphenoxylate, và atropine

- Độ I trở lên: đảm bảo đủ dịch và năng lượng ≥ 1.000 kcal (4,19 MJ); tránh hạ đường huyết
- Cân nhắc thụt lactulose cho bệnh nhân không tiêu chảy
- Nếu vụng về và giảm khả năng phán đoán nổi bật, cần thực hiện các biện pháp phòng ngừa té ngã

THUỐC

Thuốc hàng đầu (First Line)

- **Lactulose siro** (disaccharide không hấp thu có tác dụng nhuận tràng, làm giảm thời gian vận chuyển ruột và tiêu hóa vi khuẩn, acid hóa đại tràng thúc đẩy chuyển amoniac $[\text{NH}_3]$ thành amoni $[\text{NH}_4^+]$, làm giảm hấp thu amoniac và giảm nồng độ amoniac huyết tương): 30–45 mL uống mỗi giờ cho đến khi đạt mục tiêu 3–6 lần đi cầu/ngày. Giảm xuống 15–30 mL x 2 lần/ngày khi đạt ≥ 3 lần đi cầu/ngày (3)[A]
- **Thụt lactulose** (cho bệnh nhân không dung nạp lactulose đường uống hoặc nghi ngờ liệt ruột): 300 mL lactulose pha với 700 mL nước máy, giữ trong 1 giờ
- Nếu tình trạng xấu đi cấp tính hoặc không cải thiện sau 2 ngày, thêm kháng sinh:
 - **Rifaximin**: 400 mg uống 3 lần/ngày hoặc 550 mg uống 2 lần/ngày (kháng sinh không hấp thu); rất hiệu quả trong việc đảo ngược HE tối thiểu (4)[B]
- **Chống chỉ định**: liệt ruột hoàn toàn; phản ứng quá mẫn
- **Thận trọng**: hạ kali máu; các rối loạn điện giải khác; mất nước và suy thận

Thuốc hàng hai (Second Line)

- **Neomycin**: 1–2 g/ngày uống chia 3–4 lần, nếu chức năng thận bình thường
- **Polyethylene glycol** có thể hiệu quả như một lựa chọn thay thế cho lactulose trong điều trị HE cấp (5)[B]
- **Metronidazole và vancomycin** là kháng sinh thay thế, tuy nhiên việc sử dụng bị hạn chế do tác dụng phụ bất lợi và nguy cơ đề kháng kháng sinh
- **Flumazenil** có thể có lợi ở một số bệnh nhân chọn lọc
- **L-ornithine-L-aspartate (LOLA) đường uống**, một thuốc gồm hai loại acid amin, không có sẵn tại Hoa Kỳ nhưng được sử dụng phổ biến ở châu Âu để thúc đẩy chu trình urê và loại bỏ amoniac (6)

VẤN ĐỀ CẦN HỘI CHẨN/CHUYÊN VIỆN

Chuyển sớm đến trung tâm ghép gan có kinh nghiệm, đặc biệt nếu kháng trị với các liệu pháp thuốc.

PHẪU THUẬT/CÁC THỦ THUẬT KHÁC

- Thiết bị lọc gan nhân tạo hữu ích trong suy gan tối cấp như cầu nối chờ ghép gan
- Suy gan kèm HE rõ tái phát, kháng trị là chỉ định ghép gan
- Cân nhắc ghép gan ở HE độ II đến IV

Y HỌC BỔ SUNG & THAY THẾ

Probiotic và prebiotic có liên quan đến cải thiện HE thông qua điều hòa hệ vi khuẩn ruột (1)[C].

NHẬP VIỆN, ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ, VÀ CHĂM SÓC ĐIỀU DƯỠNG

- Theo dõi sát tình trạng lâm sàng ở độ I và II khi chẩn đoán rõ ràng, theo dõi tiến triển
- Đánh giá bệnh nhân HE độ II đến IV trong suy gan tối cấp để xem xét ghép gan

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN NGHỊ THEO DÕI

Hoạt động theo khả năng chịu đựng sau khi hồi phục

Theo dõi bệnh nhân

- Rung vẩy và nghiệm pháp nổi đường (trail-making test — yêu cầu bệnh nhân nối các điểm theo số thứ tự) giúp theo dõi bệnh nhân HE. Đánh giá định kỳ giúp xác định điều trị duy trì và chế độ ăn. Test hàng ngày lúc đầu, sau đó ở mỗi lần tái khám khi có thay đổi thuốc và chế độ ăn.
- Khám lại 2 tuần/lần nếu có thay đổi trên nghiệm pháp nổi đường. Bệnh nhân ổn định nên khám lại hàng tháng.
- NCT hoặc test vẽ đường ở mỗi lần khám cũng giúp theo dõi bệnh nhân.
- Ở bệnh nhân xơ gan, đánh giá khả năng ghép gan và theo dõi định kỳ điểm MELD (Model for End-Stage Liver Disease).
- Đái tháo đường không kiểm soát và suy dinh dưỡng có liên quan đến việc thúc đẩy HE rõ ở bệnh nhân xơ gan.

CHẾ ĐỘ ĂN

- Sụt cân kèm thiếu cơ (sarcopenia) có thể làm HE nặng hơn
- Chế độ ăn đạm bình thường (1,2–1,5 g/kg/ngày); tránh chế độ ăn hạn chế đạm vì bệnh nhân thường bị suy dinh dưỡng. Đạm thực vật được dung nạp tốt hơn đạm động vật ở bệnh nhân xơ gan tiến triển; có các công thức truyền tĩnh mạch/qua đường ruột đặc biệt giàu acid amin chuỗi nhánh
- Bệnh nhân độ III–IV cần dinh dưỡng qua đường tĩnh mạch hoặc qua ống nuôi ăn hồng tràng

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

Hiệp hội Nghiên cứu Bệnh Gan Hoa Kỳ (American Association for the Study of Liver Diseases), 1729 King St., Suite 200, Alexandria, VA 22314; 703-299-9766; www.aasld.org

TIỀN LƯỢNG

- Với điều trị thích hợp, HE cấp thường hồi phục
- Bệnh gan mạn tính:
 - HE tái phát
 - Mỗi lần tái phát, HE càng khó điều trị hơn — mức độ cải thiện với điều trị giảm dần và tỷ lệ tử vong tiềm cận 80%

BIẾN CHỨNG

- Tái phát
- Với nhiều lần tái phát, tổn thương vĩnh viễn hạch nền (thoái hóa gan-nhân bào không phải do Wilson)
- Hội chứng gan-thận

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715–735.
2. Agrawal A, Sharma BC, Sharma P, et al. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy in cirrhosis: an open-label, randomized controlled trial of lactulose, probiotics, and no therapy. *Am J Gastroenterol*. 2012;107(7):1043–1050.
3. Gluud LL, Vilstrup H, Morgan MY. Non-absorbable disaccharides versus placebo/no intervention and lactulose versus lactitol for the prevention and treatment of hepatic encephalopathy in people with cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(5):CD003044.
4. Kandia PA, Kumar G. Hepatic encephalopathy—the old and the new. *Crit Care Clin*. 2016;32(3):311–329.
5. Rahimi RS, Singal AG, Cuthbert JA, et al. Lactulose vs polyethylene glycol 3350—electrolyte solution for treatment of overt hepatic encephalopathy: the HELP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(11):1727–1733.
6. Butterworth RF, Kircheis G, Hilger N, et al. Efficacy of L-ornithine L-aspartate for the treatment of hepatic encephalopathy and hyperammonemia in cirrhosis: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Exp Hepatol*. 2018;8(3):301–313.

ĐỌC THÊM

- Acharya C, Bajaj JS. Current management of hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1600–1612.
- Konerup LS, Gluud LL, Vilstrup H, et al. Update on the therapeutic management of hepatic encephalopathy. *Curr Gastroenterol Rep*. 2018;20(5):21.
- Wijdicks EFM. Hepatic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2016;375(17):1660–1670.

XEM THÊM

Lưu đồ (Algorithm): Sảng (Delirium)

MÃ BỆNH (CODES)

ICD10

- K72.91 Suy gan, không xác định, kèm hôn mê
- K72.11 Suy gan mạn tính kèm hôn mê
- K70.40 Suy gan do rượu, không kèm hôn mê

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN GHI NHỚ

- HE bao gồm một phổ các biểu hiện thần kinh-tâm thần xảy ra ở bệnh nhân có thay đổi đáng kể về chức năng gan
- Lactulose giúp giảm nồng độ amoniac huyết thanh và là nền tảng của điều trị HE
- Rung vẩy ("vẩy gan") là dấu hiệu thực thể kinh điển liên quan đến HE
- Nồng độ amoniac huyết thanh không có giá trị chẩn đoán cũng như không tương quan với mức độ nặng của HE