

XƠ GAN

Liam P. Burke, MD

CƠ BẢN

MÔ TẢ

Bệnh mạn tính với tình trạng viêm, hoại tử, xơ hóa, rối loạn chức năng tế bào gan và tái cấu trúc mạch máu, có thể dẫn đến suy gan và/hoặc ung thư gan.

DỊCH TỄ HỌC

- Tuổi chẩn đoán phổ biến: 40–60 tuổi
- Giới tính phổ biến: nam > nữ; nữ giới bị xơ gan do rượu chiếm tỷ lệ cao hơn
- Bệnh gan và xơ gan là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ 9 ở nam giới trưởng thành tại Mỹ; đứng thứ 12 trong tổng số nguyên nhân tử vong tại Mỹ
- Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) ngày càng phổ biến (dự kiến sẽ trở thành nguyên nhân hàng đầu trong thập kỷ tới)

Tỷ lệ mắc mới: Khoảng 30.000 ca xơ gan được chẩn đoán mỗi năm, con số này có khả năng bị đánh giá thấp vì nhiều bệnh nhân không biết mình bị xơ gan.

Tỷ lệ hiện mắc:

- 0,3% người Mỹ được chẩn đoán xơ gan (~630.000 người) và 2% mắc bệnh gan mạn tính
- Tỷ lệ hiện mắc cao nhất ở người Mỹ gốc Phi không phải gốc Tây Ban Nha, người Mỹ gốc Mexico và người sống dưới mức nghèo liên bang

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Viêm gan C mạn tính (HCV) (26%)
- Lạm dụng rượu (21%), NASH/béo phì (~10%)
- Viêm gan B (HBV) kèm đồng nhiễm viêm gan D (15%)
- Khác: nhiễm sắc tố sắt mô (hemochromatosis), viêm gan tự miễn, xơ gan mật nguyên phát, xơ gan mật thứ phát, teo đường mật, xơ hóa đường mật vô căn, viêm xơ đường mật nguyên phát, bệnh Wilson, thiếu hụt α 1-antitrypsin, bệnh u hạt (ví dụ sarcoidosis); bệnh gan do thuốc (ví dụ methotrexate, α -methyldopa, amiodarone); tắc nghẽn tĩnh mạch dẫn lưu (ví dụ hội chứng Budd-Chiari, bệnh tắc tĩnh mạch); suy tim phải mạn tính; hở van ba lá; và các nguyên nhân di truyền, chuyển hóa, nhiễm trùng hiếm gặp khác
- Tổn thương tế bào gan dẫn đến tăng sản tế bào (nút tái tạo), biến đổi xơ hóa và tăng sinh mạch. Rối loạn dòng máu dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa.

Di truyền: Nhiễm sắc tố sắt mô, bệnh Wilson và thiếu hụt α 1-antitrypsin ở người lớn có liên quan đến xơ gan.

YẾU TỐ NGUY CƠ

Lạm dụng rượu, tiêm chích ma túy, béo phì

PHÒNG NGỪA CHUNG

- Giảm thiểu các yếu tố nguy cơ (ví dụ: lạm dụng rượu; sàng lọc viêm gan C); >80% bệnh gan mạn tính có thể phòng ngừa được
- Hạn chế uống rượu và khuyến giảm cân ở bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

HCV, lạm dụng rượu và ma túy, đái tháo đường, trầm cảm, béo phì

CHẨN ĐOÁN

TIỀN SỬ

- Rà soát các yếu tố nguy cơ (lạm dụng rượu, viêm gan virus, tiền sử gia đình ung thư gan nguyên phát, bệnh gan khác hoặc bệnh tự miễn)
- Triệu chứng:
 - Mệt mỏi, khó chịu, suy nhược
 - Chán ăn, sụt cân (tăng cân nếu có cổ trướng/phù)
 - Đau hạ sườn phải
 - Nước tiểu sẫm màu, phân bạc màu
 - Phù, chướng bụng/đầy hơi, ngứa
 - Bầm tím, chảy máu, nôn ra máu, đi ngoài phân máu, đi ngoài phân đen
 - Vô kinh/kinh nguyệt không đều, không rụng trứng mạn tính
 - Giảm ham muốn tình dục, rối loạn cương dương
 - Quáng gà

KHÁM LÂM SÀNG

Khám lâm sàng có thể bình thường cho đến giai đoạn cuối—nhiều dấu hiệu liên quan đến biểu hiện của tăng áp lực tĩnh mạch cửa và/hoặc tăng estrogen máu.

- Thay đổi ở da: sao mạch, ban đỏ lòng bàn tay, vàng da, vàng củng mạc, vết bầm máu, đầu sứa (caput medusa), tăng sắc tố, rụng lông, giãn mạch mặt
- Gan to; lách to (nếu có tăng áp lực tĩnh mạch cửa)
- Sóng vỗ bụng, gõ đục thay đổi vị trí (cổ trướng)
- Vú to ở nam (gynecomastia), co rút Dupuytren
- Phù ấn lõm vùng trước xương chày, trước xương cẳng, và ngón tay dùi trống (đặc biệt trong hội chứng gan-phổi)
- Rung vẩy (asterixis), thay đổi trạng thái tâm thần (bệnh não gan)
- Teo cơ, suy nhược
- Hơi thở mùi gan (feto hepaticus) (trong shunt cửa-chủ nặng)

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Viêm gan nhiễm mỡ, các nguyên nhân khác gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa (ví dụ huyết khối tĩnh mạch cửa, lymphoma); ung thư gan di căn hoặc đa ổ; sung huyết mạch máu (ví dụ xơ gan tim); viêm gan do rượu cấp

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & PHIÊN GIẢI

Chỉ số Fibrosis-4 (FIB-4): tuổi; AST; ALT; số lượng tiểu cầu (1)

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

- AST/ALT: tăng nhẹ, thường $AST > ALT$; men gan có thể trở về bình thường khi xơ gan tiến triển
- Tăng ALP, GGT, và bilirubin toàn phần/trực tiếp
- Thiếu máu do tan máu, thiếu folate, và/hoặc lách to
- Giảm tiểu cầu (<110 ; độ đặc hiệu 95% cho xơ gan); FIB-4 $<1,45$ hoặc APRI $<0,7$ thì ít khả năng bị xơ gan
- Suy giảm chức năng tổng hợp của gan biểu hiện bằng giảm albumin máu, giảm cholesterol, kéo dài thời gian PT, INR, và PTT; rối loạn đông máu do thiếu các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K (II, VII, IX, X)
- Xơ gan tiến triển biểu hiện bằng tăng amoniac máu, tăng BUN, tăng kali máu, hạ natri máu
- Hội chứng gan-thận: độ thanh thải creatinin <40 mL/phút (hoặc creatinin huyết thanh $>1,5$) kèm thể tích nước tiểu <500 mL/ngày và natri niệu <10 mEq/L
- Siêu âm bụng mỗi 6–12 tháng để tầm soát ung thư biểu mô tế bào gan (HCC)
- Siêu âm Doppler hoặc đàn hồi gan để đánh giá nhu mô gan, Doppler đánh giá tĩnh mạch gan/tĩnh mạch cửa

Xét nghiệm theo dõi & lưu ý đặc biệt: Cân nhắc:

- Huyết thanh học viêm gan
- Nồng độ ethanol huyết thanh và GGT nếu nghi ngờ lạm dụng rượu
- Kháng thể kháng ty thể để sàng lọc xơ gan mật nguyên phát
- Kháng thể kháng cơ trơn và kháng thể kháng nhân để sàng lọc viêm gan tự miễn mạn hoạt động
- Độ bão hòa transferrin ($>50\%$) và ferritin (tăng cao rõ rệt) để sàng lọc nhiễm sắc tố sắt mô; nếu bất thường, xét nghiệm gen HFE
- Sàng lọc kiểu hình $\alpha 1$ -antitrypsin
- Ceruloplasmin để sàng lọc bệnh Wilson; nếu thấp, kiểm tra bài tiết đồng (đồng huyết thanh cộng đồng niệu 24 giờ)
- Nồng độ α -fetoprotein để sàng lọc HCC

Thủ thuật chẩn đoán/Khác:

- Sinh thiết gan: cần thiết để chẩn đoán xác định; sinh thiết qua da nếu INR <1,5 và không có cổ trướng; nếu không, sinh thiết qua đường tĩnh mạch cảnh; nên sinh thiết nếu các chỉ số không xâm lấn không phù hợp với hình ảnh học
- Đàn hồi gan bằng siêu âm: phương pháp thay thế không xâm lấn cho sinh thiết gan, ngày càng phổ biến; đánh giá xơ hóa
- Nội soi (EGD) nếu nghi ngờ giãn tĩnh mạch thực quản/bệnh dạ dày do tăng áp cửa
- Đàn hồi gan bằng cộng hưởng từ: hình ảnh học tốt nhất ở bệnh nhân béo phì hoặc gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD)

Phiên giải kết quả xét nghiệm:

Dải xơ và nốt tái tạo là đặc điểm sinh thiết kinh điển của xơ gan. Các dạng mô học khác:

- Bệnh gan do rượu: thoái hóa mỡ, thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính, thoái hóa phòng bào của tế bào gan, thể Mallory, ty thể khổng lồ
- HBV/HCV: viêm thâm nhiễm lympho quanh khoảng cửa
- NASH: giống bệnh gan do rượu; thoái hóa mỡ có thể "cháy hết" ở giai đoạn tiến triển
- Xơ gan mật: thâm nhiễm bạch cầu đa nhân trung tính ở thành ống mật, tăng viêm ở khoảng cửa, mất dần ống mật ở khoảng cửa
- Nhiễm sắc tố sắt mô: tăng dự trữ sắt trong gan qua nhuộm sắt hoặc mô sinh thiết có trọng lượng
- Thiếu hụt α 1-antitrypsin: thể vùi PAS dương tính trong tế bào gan

ĐIỀU TRỊ

Điều trị ngoại trú, trừ khi có xuất huyết tiêu hóa nặng, thay đổi trạng thái tâm thần, nhiễm trùng/nhiễm khuẩn huyết, mất bù gan nhanh, hoặc suy thận.

BIỆN PHÁP CHUNG

- Kiêng rượu, ma túy, thuốc và thảo dược gây độc cho gan
- Tiêm vắc-xin phế cầu-23, viêm gan A/B, và cúm
- Giảm cân, tập thể dục, và kiểm soát lipid/đường huyết
- Bước đầu quan trọng là xác định bệnh còn bù hay mất bù (cổ trướng; viêm phúc mạc nhiễm khuẩn tự phát [SBP]; bệnh não gan, rối loạn đông máu, xuất huyết do giãn tĩnh mạch)

THUỐC

Điều trị hàng đầu

Điều trị nguyên nhân nền trước tiên (lưu ý thận trọng khi kê đơn ở bệnh nhân xơ gan mất bù) để làm chậm tiến triển bệnh.

- **HCV:** Mục tiêu là loại bỏ RNA virus trong huyết thanh. Phác đồ đơn giản hóa với thuốc kháng virus tác động trực tiếp (DAA) được khuyến cáo nếu không có xơ gan (ví dụ FIB-4 <3,25, FibroScan <12,5 kPa, sinh thiết bình thường, hoặc tiểu cầu >150.000) dùng glecaprevir-pibrentasvir trong 8 tuần cho kiểu gen 1–6, hoặc sofosbuvir-velpatasvir trong

12 tuần cho kiểu gen 1, 2, 4, 5, 6; nếu có xơ gan, đã từng điều trị thất bại, eGFR <30 mL/phút/m², đồng nhiễm viêm gan B, HIV, nghi ngờ HCC thì chuyển chuyên khoa

- **HBV:** Ở bệnh nhân xơ gan còn bù có virus máu, mục tiêu điều trị là giảm nguy cơ HCC và mất bù, điều trị 48 tuần. Nếu đã mất bù, khuyến cáo điều trị vô thời hạn. Thuốc hàng đầu: entecavir 0,5–1,0 mg uống/ngày, tenofovir 300 mg uống/ngày, telbivudine 600 mg uống/ngày
- **NAFLD:** giảm 7–10% cân nặng để cải thiện đặc điểm mô bệnh học. Cải thiện thể lực và/hoặc hoạt động thể chất >150 phút/tuần giúp cải thiện các chỉ số chuyển hóa và gan
- **Viêm gan do rượu:** Điều trị hội chứng cai rượu; dùng thang điểm Maddrey để phân tầng nguy cơ; >32 cho tiên lượng xấu, bệnh nhân có thể được lợi từ prednisolone 40 mg/ngày trong 28 ngày, giảm liều dần trong 2–4 tuần để giảm tử vong ngắn hạn; pentoxifylline cho bệnh nhân không dung nạp corticoid
- **Nhiễm sắc tố sắt mô di truyền:** rút máu tĩnh mạch mỗi 1–2 tuần tùy dung nạp, mục tiêu ferritin huyết thanh 50–100 µg/L (thường <40 µg/L), sau đó 2–6 lần/năm khi cần; deferoxamine 40 mg/kg/ngày truyền trong 8–12 giờ, dùng 5–7 ngày trong hội chứng tạo hồng cầu bất thường và thiếu máu tan máu mạn để giảm nhanh quá tải sắt
- **Xơ gan mật nguyên phát:** acid ursodeoxycholic (ursodiol) 13–15 mg/kg uống chia 2–4 lần/ngày cùng thức ăn; chất gắn acid mật là điều trị hàng đầu cho ngứa: cholestyramine 4–8 g uống 2 lần/ngày; thuốc kháng histamin; rifampicin 150–300 mg uống 2 lần/ngày hoặc naltrexone 50 mg/ngày dùng cho ngứa nếu ursodiol không hiệu quả. Đánh giá và điều trị kém hấp thu, thiếu vitamin tan trong dầu, bệnh xương chuyển hóa, tăng cholesterol máu, suy giáp, thiếu máu
- **Bệnh Wilson:** điều trị khởi đầu bằng penicillamine 1.000–1.500 mg/ngày uống chia 2–4 lần, hoặc trientine 750–1.500 mg/ngày uống chia 2–3 lần lúc đói. Trientine dung nạp tốt hơn. Sau 1 năm, chuyển sang kẽm acetate 150 mg/ngày uống chia 2–3 lần để duy trì; dùng kẽm cho người chưa có triệu chứng, phụ nữ mang thai và trẻ em
- **Viêm gan tự miễn:** Điều trị nếu AST hoặc ALT >10 lần giới hạn trên bình thường, hoặc một trong hai >5 lần kèm gamma globulin >2 lần giới hạn trên bình thường; dùng prednisone 30 mg/ngày × 1 tuần, sau đó 20 mg/ngày × 1 tuần, sau đó 10 mg/ngày × 2 tuần, sau đó duy trì 5 mg/ngày kèm azathioprine 50 mg/ngày trong suốt quá trình; sau giai đoạn cảm ứng, điều trị đến khi transaminase bình thường. Ngừng thuốc duy trì sau ít nhất 24 tháng điều trị nếu AST và ALT bình thường
- **Giãn tĩnh mạch thực quản:** dự phòng nguyên phát xuất huyết do giãn tĩnh mạch bằng propranolol >40 mg, carvedilol 6,25 mg, hoặc nadolol 40 mg uống/ngày, nhằm giảm áp lực cửa 20 mmHg, huyết áp tâm thu về 90–100 mmHg, và giảm nhịp tim 25%; dùng PPI khi cần thất búi giãn tĩnh mạch, và cho bệnh dạ dày do tăng áp cửa
- **Cổ trướng/phù:** chế độ ăn ít natri (<2 g/ngày) và spironolactone 100–400 mg/ngày kèm hoặc không kèm furosemide 40–160 mg/ngày uống; có thể thay furosemide bằng torsemide. Nếu natri huyết thanh <120 mmol/L thì hạn chế nước 1,0–1,5 L/ngày. Nếu mới khởi phát, loại trừ SBP. Nếu có tiền sử SBP, cân nhắc dự phòng SBP (TMP-SMX DS hàng ngày, norfloxacin 400 mg uống/ngày)
- **Bệnh não gan:** lactulose 15–45 mL 2 lần/ngày; chỉnh liều để đạt 2–3 lần đi ngoài phân lỏng mỗi ngày. Kết hợp với rifaximin (550 mg uống 2 lần/ngày) được khuyến cáo để phòng tái phát bệnh não gan
- **Ngứa:** ursodiol, cholestyramine, hoặc thuốc kháng histamin (ví dụ hydroxyzine)

- **Suy thận:** Ngừng NSAID, thuốc lợi tiểu, và thuốc độc thận; điều chỉnh điện giải; nhập viện để bù dịch huyết tương hoặc lọc máu
- Kháng sinh dự phòng cho thủ thuật xâm lấn, xuất huyết tiêu hóa, hoặc tiền sử SBP

Điều trị hàng hai

HBV: adefovir 10 mg uống/ngày là hàng hai; PEG-IFN α 2a 180 μ g tiêm dưới da hàng tuần trong 48 tuần ở bệnh nhân xơ gan còn bù nếu không có chống chỉ định; không khuyến cáo lamivudine làm thuốc hàng đầu do kháng thuốc

VẤN ĐỀ CẦN CHUYỂN CHUYÊN KHOA

Đánh giá ghép gan khi xuất hiện biến chứng (cổ trướng, xuất huyết do giãn tĩnh mạch, bệnh não gan), vàng da, hoặc tổn thương gan nghi ngờ HCC và/hoặc khi có bằng chứng rối loạn chức năng gan (điểm Child-Turcotte-Pugh [CTP] >7 và điểm MELD >10)

PHẪU THUẬT/THỦ THUẬT KHÁC

- Giãn tĩnh mạch: thắt qua nội soi, 4–6 lần điều trị (nếu xuất huyết cấp, dùng octreotide làm thuốc co mạch trước nội soi dạ dày-thực quản-tá tràng); shunt cửa-chủ trong gan qua đường tĩnh mạch cảnh (TIPS) là điều trị hàng hai hoặc cứu vãn cho xuất huyết cấp
- Cổ trướng: nếu căng, chọc tháo dịch cổ trướng mỗi 2 tuần khi cần; thận trọng nếu không có phù chi dưới
- Suy gan tối cấp: ghép gan
- HCC: có thể chữa khỏi nếu khối nhỏ bằng đốt sóng cao tần hoặc cắt bỏ và ghép gan

Y HỌC BỔ SUNG & THAY THẾ

- Kẽm sulfat 220 mg 2 lần/ngày có thể cải thiện rối loạn vị giác và ăn ngon miệng; hỗ trợ điều trị bệnh não gan
- Cây kế sữa (milk thistle) có thể giảm transaminase và cải thiện triệu chứng

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

Xuất huyết tiêu hóa nặng, thay đổi trạng thái tâm thần, nhiễm trùng/nhiễm khuẩn huyết, mất bù gan tiến triển nhanh, suy thận

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

- Theo dõi men gan, natri, creatinin, tiểu cầu, và PT mỗi 6–12 tháng; tính điểm MELD
- Sàng lọc α -fetoprotein huyết thanh và siêu âm gan mỗi 6–12 tháng ở bệnh nhân xơ gan. Bệnh nhân >55 tuổi có HBV hoặc HCV mạn, INR tăng, hoặc tiểu cầu thấp có nguy cơ HCC cao nhất
- MRI có cản quang là xét nghiệm theo dõi tốt nhất cho HCC nếu α -fetoprotein tăng và/hoặc phát hiện khối u gan trên siêu âm
- Nội soi (EGD) tại thời điểm chẩn đoán xơ gan và mỗi 3 năm (còn bù) hoặc mỗi 1 năm (mất bù) để tầm soát giãn tĩnh mạch

Khuyến nghị theo dõi: Tập luyện thể chất đều đặn có thể giúp giảm mệt mỏi.

Theo dõi bệnh nhân:

- Theo dõi các triệu chứng không đặc hiệu như mệt mỏi, suy nhược, chán ăn, ngứa da ở mỗi lần khám
- Thay đổi trạng thái tâm thần, vàng da, hoặc đau bụng là những dấu hiệu đáng lo ngại

CHẾ ĐỘ ĂN

Protein (1,2–1,5 g/kg cân nặng/ngày), nhiều chất xơ, vitamin tổng hợp (không chứa sắt), hạn chế natri (<2 g/ngày), kết hợp hạn chế dịch nếu có cổ trướng/phù

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

- Hướng dẫn khi nào cần đi cấp cứu (ví dụ: nôn ra máu, thay đổi trạng thái tâm thần)
- Ngừng rượu, ma túy, thuốc lá (không dùng cần sa)
- Cập nhật các vắc-xin cần thiết; các biện pháp phòng lây truyền HCV

TIỀN LƯỢNG

- 5–20 năm bệnh không triệu chứng kể từ thời điểm chẩn đoán ban đầu
- Điểm MELD và CTP theo truyền thống được dùng để cung cấp thông tin tiên lượng. Các thang điểm này thiếu yếu tố đánh giá dinh dưỡng; tình trạng teo cơ (sarcopenia) được cho là yếu tố dự báo tử vong quan trọng ở bệnh nhân xơ gan
- Sau khi xuất hiện biến chứng, tử vong thường xảy ra trong vòng 5 năm nếu không ghép gan
 - 5%/năm phát triển thành HCC
 - 50% bệnh nhân xơ gan phát triển cổ trướng sau 10 năm; tỷ lệ sống 5 năm là 50% sau khi có cổ trướng
 - Xuất huyết do giãn tĩnh mạch cấp là biến chứng gây tử vong thường gặp nhất; tỷ lệ tử vong 30%
 - Thời gian sống trung vị sau biến chứng (cổ trướng, xuất huyết do giãn tĩnh mạch, bệnh não gan) là 1,5 năm
 - Với ghép gan, 85% sống sau 1 năm; sau ghép, tỷ lệ tử vong hàng năm ~5%
- <25% bệnh nhân đủ điều kiện được ghép gan do thiếu nguồn tạng hiến

BIẾN CHỨNG

Cổ trướng, phù, nhiễm trùng, bệnh não gan, xuất huyết tiêu hóa, giãn tĩnh mạch thực quản, bệnh dạ dày, bệnh đại tràng, hội chứng gan-thận, hội chứng gan-phổi, HCC, suy gan tối cấp, biến chứng sau ghép (ví dụ phẫu thuật, thải ghép, nhiễm trùng)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32–36.

ĐỌC THÊM

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357.

XEM THÊM

Sơ đồ: Xơ gan

MÃ ICD

ICD10

- K74.60 Xơ gan không xác định
- K70.30 Xơ gan do rượu không có cổ trướng
- K74.69 Xơ gan khác

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN NHỚ

- 80% bệnh gan mạn tính dẫn đến xơ gan có thể phòng ngừa được (chủ yếu do lạm dụng rượu)
- Sau khi chẩn đoán xơ gan, siêu âm bụng mỗi 6 tháng để phát hiện sớm HCC
- Cập nhật các vắc-xin cần thiết và điều trị nguyên nhân nền (HCV, lạm dụng rượu, v.v.)
- Loại trừ SBP ở bệnh nhân có cổ trướng