PHÂN TÍCH XÉT NGHIỆM SINH HOÁ VÀ CHỨC NĂNG GAN TRONG THỰC HÀNH YHGĐ

TS. BS CK2 TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

ĐHYK PHẠM NGỌC THẠCH

NỘI DUNG

1- Đánh giá tổn thương ứ mật

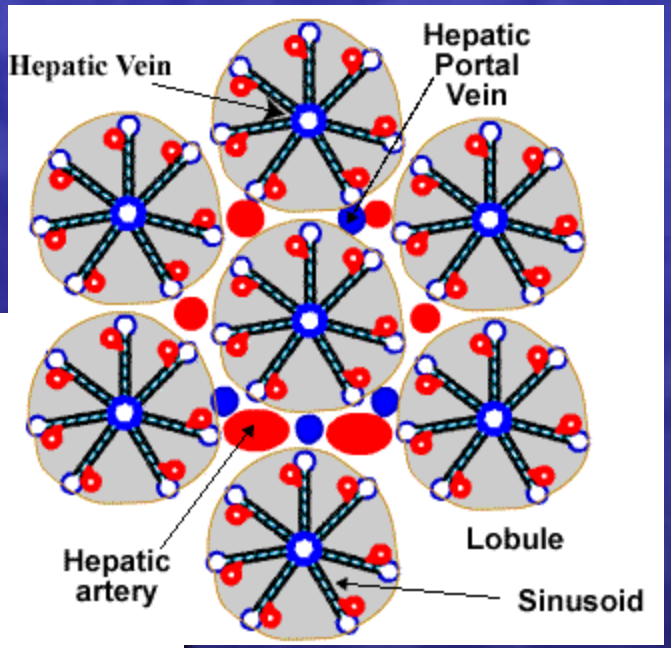
2- Đánh giá hoại tử tế bào gan

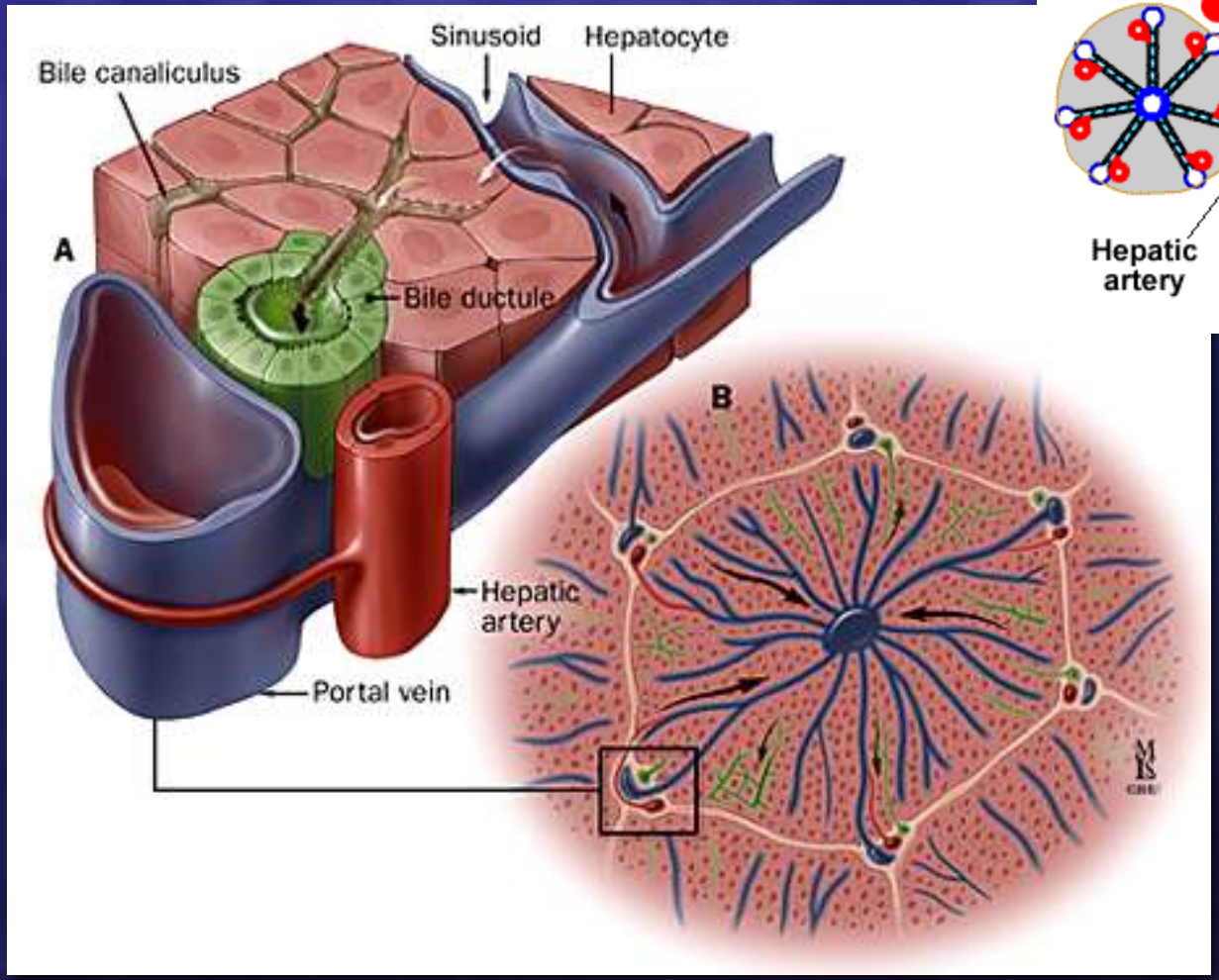
3- Bilirubin

4- Đánh giá chức năng gan

5- Đánh giá xơ hóa gan

6- Một số tình huống lâm sàng


Hepatic Vein
Hepatic Portal Vein
Lobule
Hepatic artery
Sinusoid


Sinusoid
Hepatocyte
Bile canaliculus
A
Bile ductule
B
Hepatic artery
Portal vein

XÉT NGHIỆM SINH HÓA GAN

TỔN THƯƠNG Ứ MẬT

Cholestasic injury

Phosphatase kiềm (ALP)

Gama glutamyltranspeptidase (GGT)

TỔN THƯƠNG TẾ BÀO GAN

Hepatocellular injury

Hepatocellular necrosis

ALT (SGPT)

AST (SGOT)

XÉT NGHIỆM SINH HÓA GAN (tt)

BILIRUBIN

ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG GAN

- Albumine
- Prothrombin time, INR

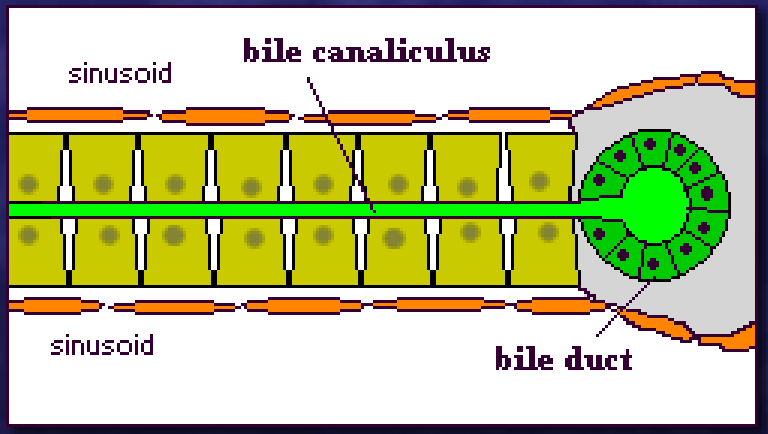
1. TỔN THƯƠNG Ứ MẬT (CHOLESTASIS)

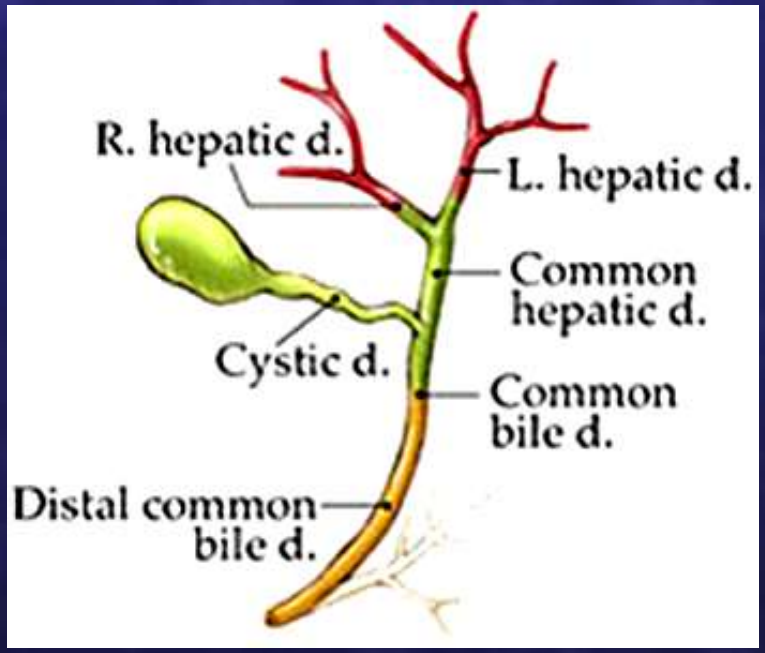
HỆ THỐNG ĐƯỜNG MẬT

Tiểu quản mật (tạo thành bởi khoảng gian bào của tb gan)

Ống mật → ống gan T, P → ống gan chung →ống mật chủ

Ứ MẬT : bất cứ vị trí nào từ tiểu quản mật đến ống mật chủ có thể do tắc (obstruction) hay không tắc (non-obstruction)



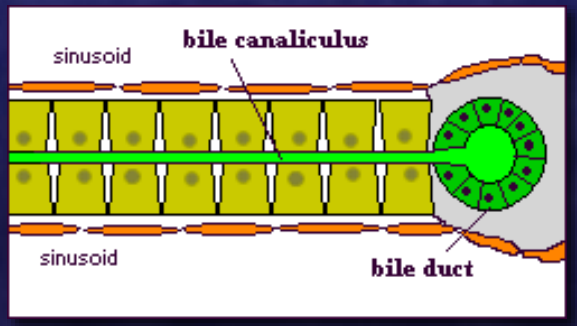


PHOSPHATASE KIỀM (ALP)

- ALP tổng hợp bởi TB gan và TB lót các ống mật nhỏ trong gan.
- Ứ mật → nồng độ acid mật tăng

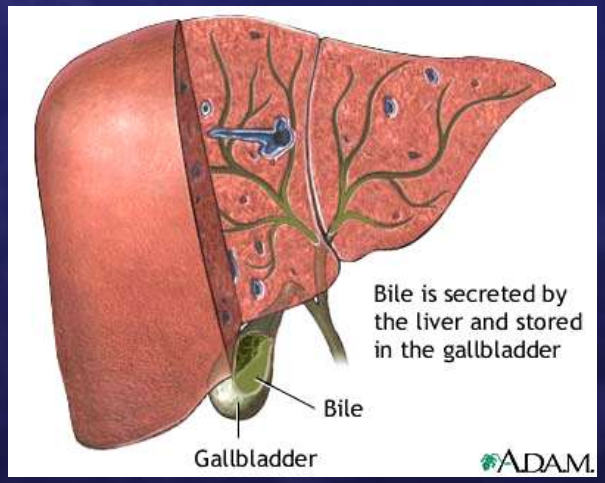
  → kích thích các TB tăng tổng hợp ALP
- **Ứ mật : ALP > 3 - 4 lần**

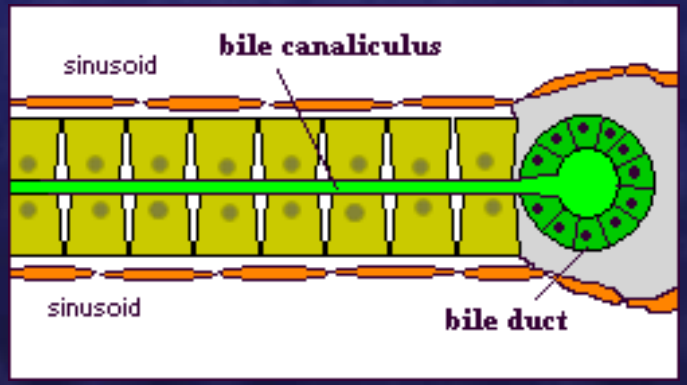
  XN nhạy và chuyên biệt 1 trong ứ mật



PHOSPHATASE KIỀM (ALP)

- Không phân biệt được ứ mật trong gan với ngoài gan
- Trong tổn thương tế bào gan, ALP tăng < 3 lần do sự phóng thích ALP có sẵn, không phải do tăng tổng hợp
- Có thể tăng : bệnh xương, ruột, có thai, thận (GGT không tăng)
- TG bán hủy : 7 ngày

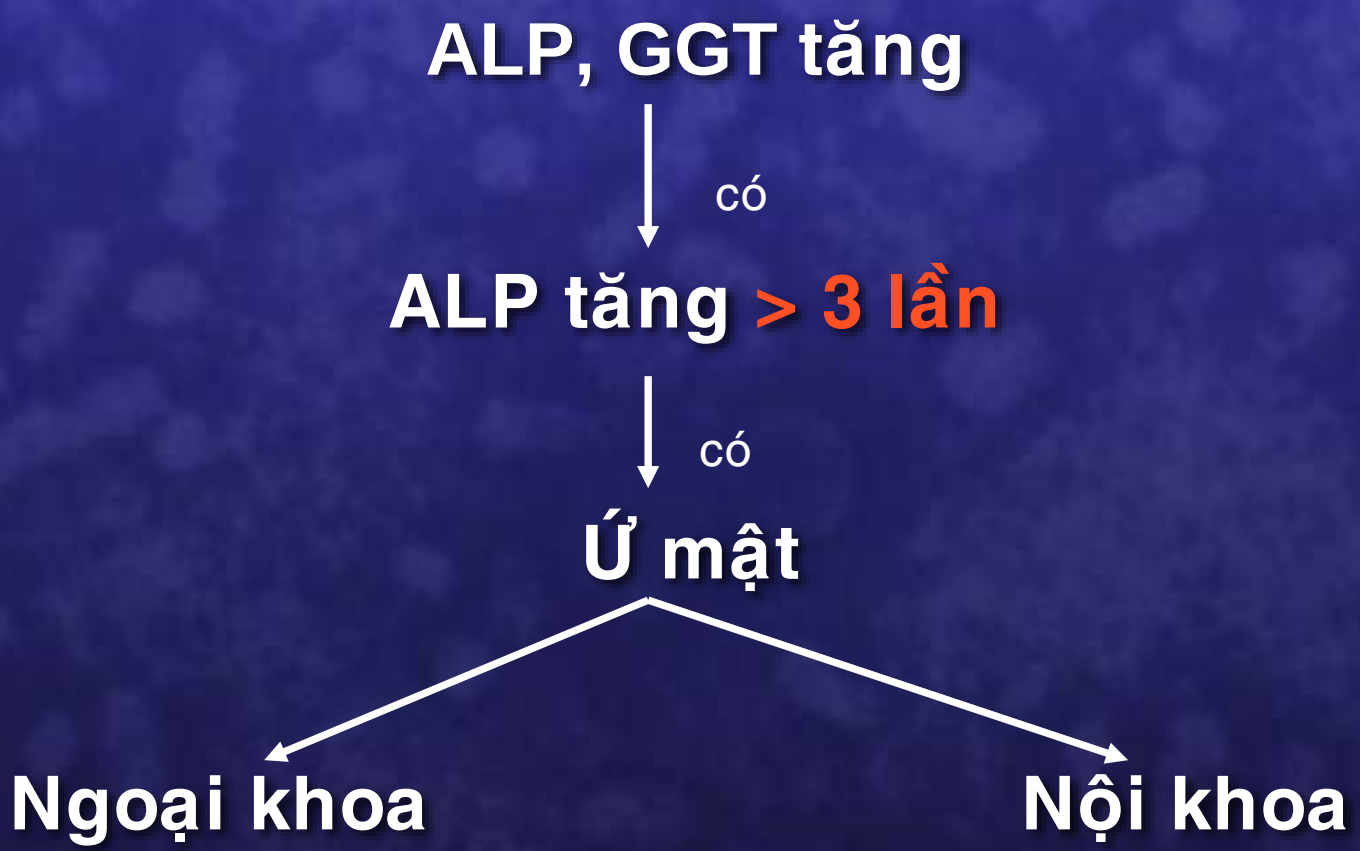




Gama glutamyltranspeptidase (GGT)

- Tăng : ứ mật, hoại tử và các bệnh khác như suy thận, NMCT, tụy, ĐTĐ → rất nhạy , ít chuyên trong bệnh gan mật.
- ALP, GGT đều tăng → tại gan mật.
- GGT là XN nhạy cảm → phát hiện bệnh gan rượu GGT có thể tăng sau uống rượu mà chưa có tổn thương gan
- TG bán hủy 26 ngày.

TỔN THƯƠNG Ứ MẬT



NGUYÊN NHÂN TỔN THƯƠNG Ứ MẬT

NGOẠI

- Tắc ống mật ngoài gan (hoàn toàn hay bán phần) khu trú trong gan.

NỘI

- Bệnh lý đường mật tự miễn:
  - Hẹp ống mật trong gan (viêm đường mật xơ hóa nguyên phát)
  - Tổn thương ống mật (xơ gan ứ mật nguyên phát, viêm đường mật tự miễn)
- **Thuốc** → Rối loạn vận chuyển mật ở ngưỡng tiểu quản mật (Chlopromazine, Thiabendazole, Estrogen…)
- Viêm gan thể ứ mật (virus, rượu…) hiếm (< 5%)

ĐẶC ĐIỂM : **ALP tăng > 3 lần**
± Bilirubin tăng
± ALT, AST tăng (< 500U/l)

TEXTBOOK OF

HEPATOLOGY

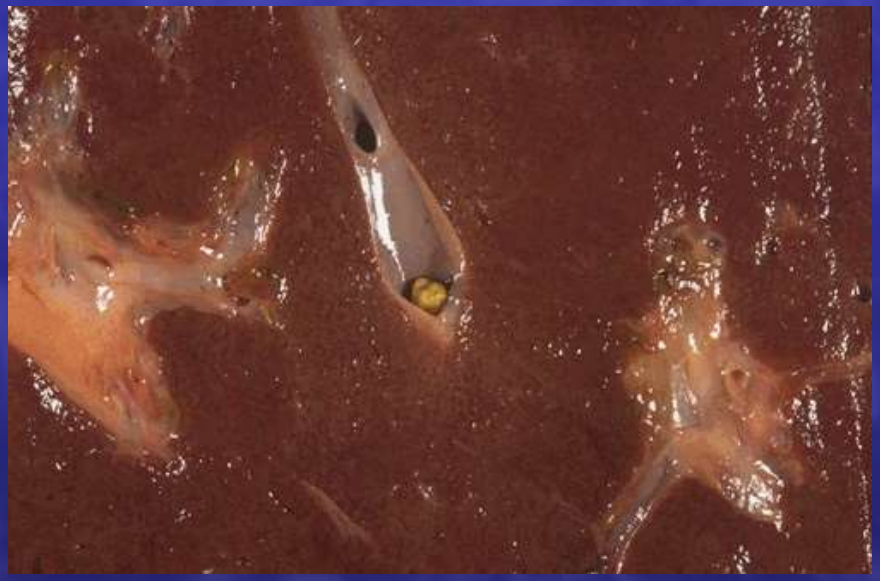
From Basic Science to Clinical Practice

With biliary tract obstruction, ALP activity is almost never normal and is at least three times the upper normal limit in over 90% of such cases. Elevation of the ALP is often the only abnormal 'liver function' test in patients with partial biliary obstruction (e.g. due to pancreatic or bile duct carcinomas, or sclerosing cholangitis) or multifocal intrahepatic duct obstruction by infiltrative diseases (e.g. hepatocellular or metastatic carcinoma, sarcoidosis, amyloidosis, or abscesses). ALP activity reportedly has a high sensitivity (90%) to detect metastatic malignancy [71].

TRƯỜNG HỢP TẮC MẬT BÁN PHẦN HAY TẮC KHU TRÚ TRONG GAN

- Không vàng da, Bilirubin thường bình thường.
- Men gan thường bình thường
- Nhưng có ứ mật → tăng sản xuất ALP

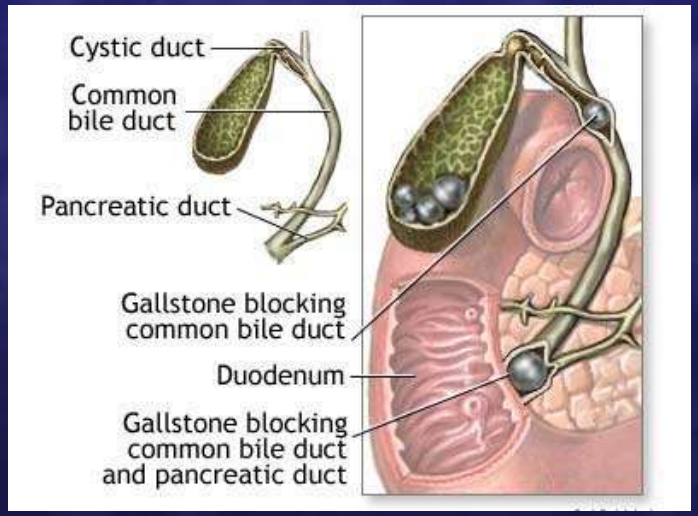
  → ALP tăng là bất thường duy nhất.



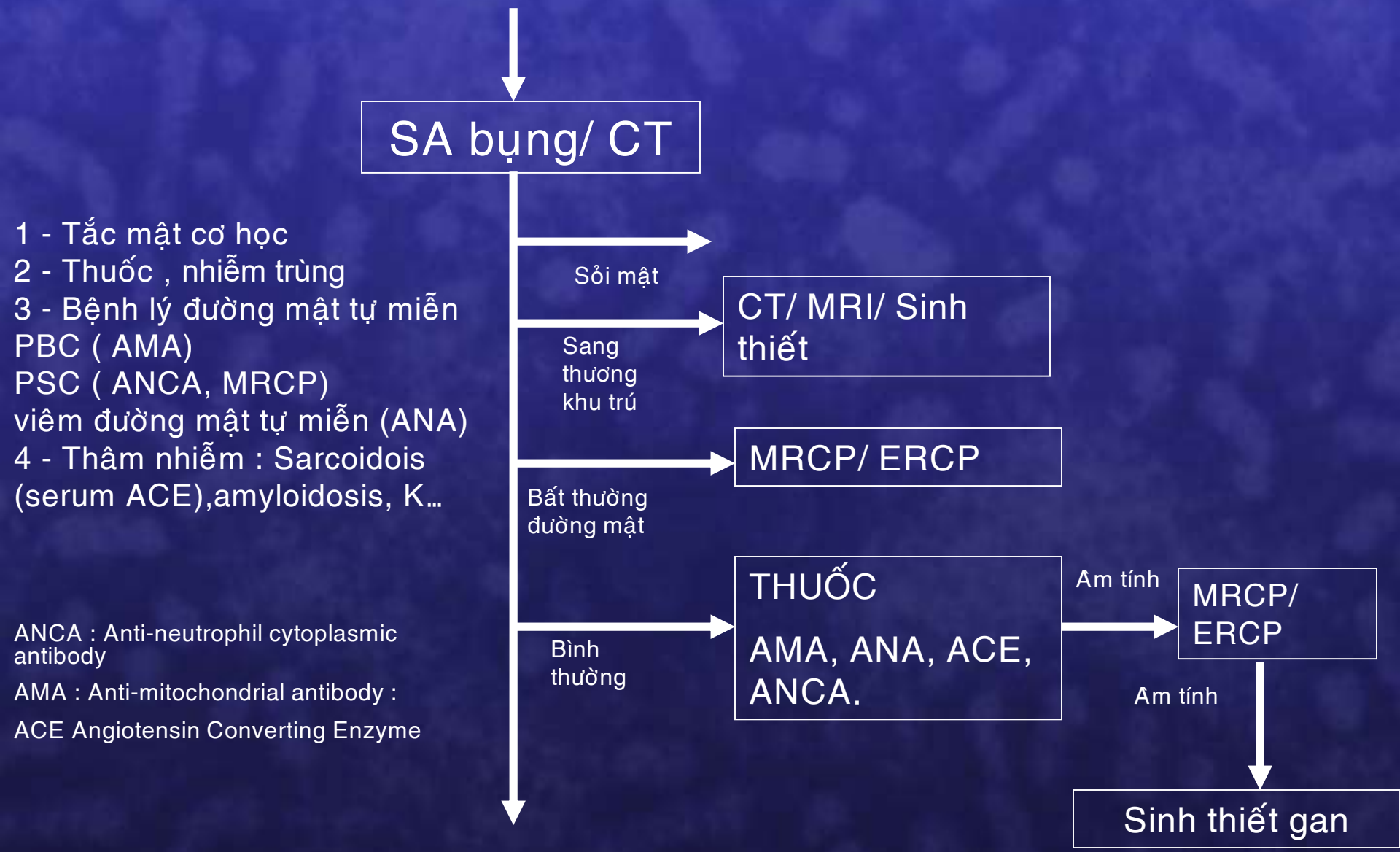
Here is an example of **intrahepatic obstruction with a small stone in an intrahepatic bile duct**. This could produce a **localized cholestasis**, but the serum **Bilirubin would not be increased**, because there is plenty of non-obstructed liver to clear the bilirubin from the blood. However, the serum **alkaline phosphatase is increased** with biliary tract obstruction at any level**.**

TRƯỜNG HỢP TẮC OMC DO SỎI

- ALT, AST tăng thường < 500U/l, ± > 1000U/l : tắc cấp do sỏi (đang di chuyển) nhưng sau đó giảm nhanh
- ALP > 3 lần, tăng trễ sau ALT/AST
- INR có thể kéo dài đáp ứng với vit K1 khi tắc mật kéo dài
- Albumin: bình thường.
- SA: có thể đường mật không dãn, không thấy sỏi OMC, có thể chỉ thấy sỏi túi mật



Ứ MẬT (ALP > 3 LẦN, GGT TĂNG)



2. TỔN THƯƠNG TẾ BÀO GAN

Hepatocellular necrosis

Hepatocellular injury

AMINOTRANSFERASE

- ALT, AST có trong TB gan, tăng khi TB gan bị hoại tử

→ XN cơ bản để chẩn đoán, theo dõi thương tổn TB gan

- AST có trong cơ tim, cơ vân, não, phổi, tụy, thận, HC….
- ALT chủ yếu ở gan
- AST, ALT tùy thuộc tuổi, BMI, giới
- Thời gian bán hủy AST 17h, ALT 47h
- Giới hạn bình thường : Nam ≤ 30U/l, nữ ≤ 19U/l*

* Prati D, et al. Ann Intern Med. 2002;137:1-10.

UPDATED LIMITS FOR DETERMINING NORMAL ALT

9221 first-time blood donor candidates

74% suitable donors after exclusion of anemia, seizure, sexual and other risk

- 57% determined to be 'low risk' for liver disease
  - Negative viral serology
  - BMI < 25
  - Normal serum cholesterol, triglycerides, and glucose levels
  - Absence of concurrent medication use

Updated healthy ALT ranges determined from the group of low-risk individuals

- Males: 30 IU/L
- Females: 19 IU/L

Prati D, et al. Ann Intern Med. 2002;137:1-10.

TỔN THƯƠNG TẾ BÀO GAN

1. ALT, AST tăng ?
2. Tăng mức độ nào ?
3. AST/ ALT > 1 ?

MỨC ĐỘ TĂNG AMINOTRANSERASE

- **VG cấp** : ALT, AST tăng rất cao thường > 10 lần

  AST, ALT > 1000U/l : tổn thương gan thiếu máu cục bộ, VG cấp do thuốc, độc tố và virus (ngọai trừ C)
- **VG mạn** :
  - ALT, AST tăng < 10 lần (thường < 300 U/l)
  - Trong đợt kịch phát (hepatitis flare) : tăng cao như cấp

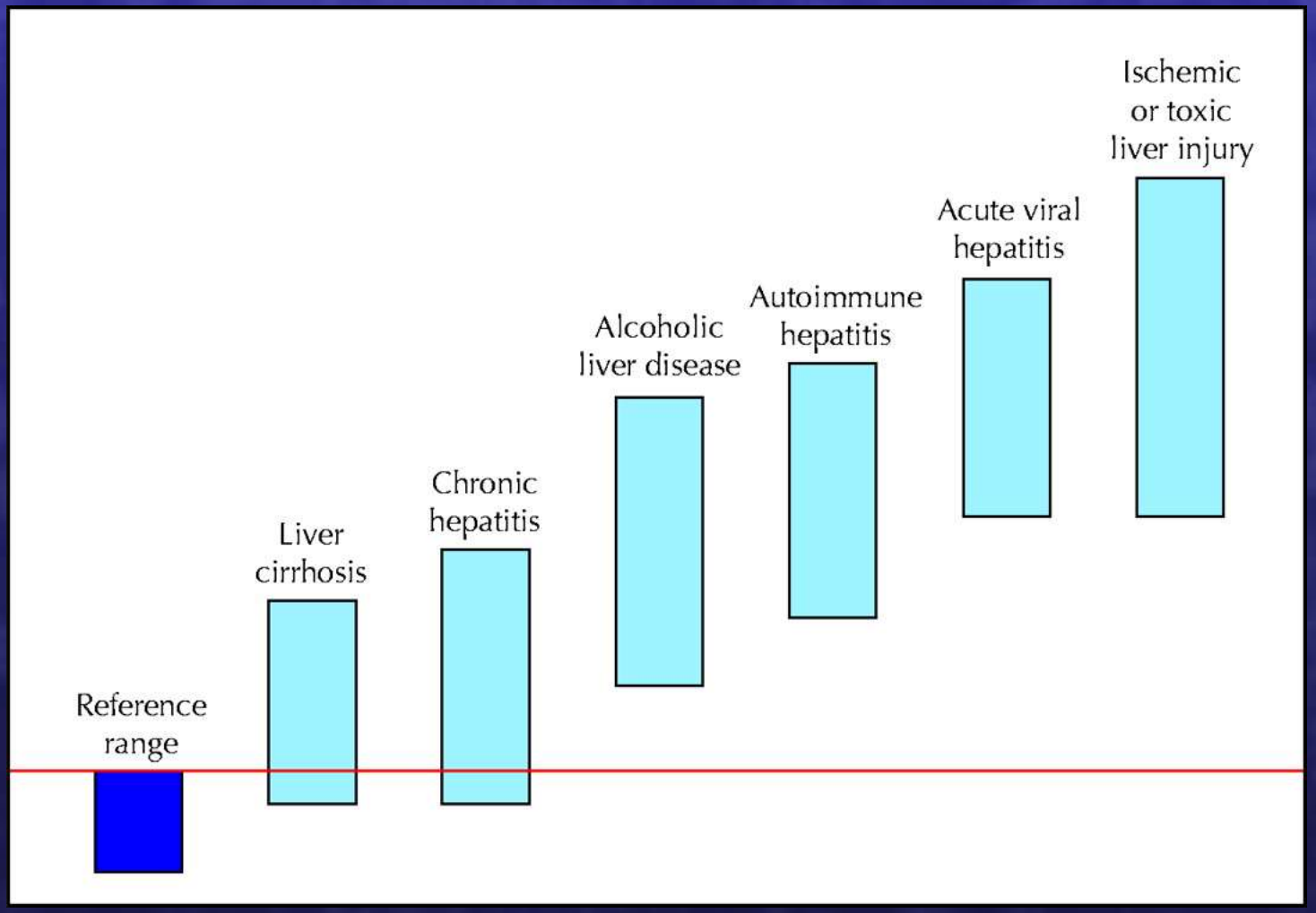
→ **Mức độ tăng men gan không có ý nghĩa tiên lượng**

MỨC ĐỘ TĂNG AMINOTRANSERASE

- **VG rượu** :
  - AST tăng từ 2 →10 lần (thường < 300 U/l)
  - ALT tăng nhẹ hay không tăng
  - GGT tăng rất cao → GGT > AST > 2 lần ALT
- **Xơ gan** :
  - ALT, AST **bình thường** hay tăng nhẹ 2-5 lần (< 300 U/l)
  - AST > ALT

→ **Mức độ tăng men gan không có ý nghĩa tiên lượng**

Serum aminotransferace levels in various liver disease



AST/ALT (De Ritis Ratio)

Bình thường : ALT > AST→ AST/ALT <1

- AST/ALT > 1 : **xơ gan, gan rượu**, tổn thương gan do thiếu máu cục bộ 92% (ischemic liver injury), do 1 số thuốc.
- AST/ALT < 1 : VG do virus, viêm gan nhiễm mỡ không rượu và các NN khác.

NGUYÊN NHÂN

- ✓ **Viêm gan virus** : ALT > AST
  khi AST > ALT→ ± Xơ gan hay do thuốc, rượu chồng lên
- ✓ **Rượu (GGT> AST > 2X ALT)**
- ✓ **Thuốc, độc tố**
- ✓ **NASH** (viêm gan nhiễm mỡ không do rượu): ALT>AST
- ✓ VG tự miễn
- ✓ Tổn thương gan do thiếu máu cục bộ
- ✓ Wilson, Hemochromatosis
- ✓ Thiếu alpha 1 antitrypsin
- ✓ Celiac sprue

ĐẶC ĐIỂM : **ALT, AST tăng là chủ yếu ± Bilirubin tăng**

ALP tăng < 3 lần bình thường

• TỔN THƯƠNG TB GAN

ALT, AST tăng , ALP < 3 lần

↓

Dấu ấn của VG virus

Âm tính ↓

- Wilson : Ceruloplasmin máu, Cu nước tiểu /24h, vòng Kayser Fleischer
- Hemochromatosis : Fe, ferritin, TIBC → % độ bão hòa transferin
- VG tự miễn : ANA, SMA (Smooth Muscle Antibody), anti LKM1

(LKM1 : Liver kidney microsomal type 1 antibody)

- THUỐC, RƯỢU
- Thiếu alpha 1 antitrypsin : AAT
- Celiac spru

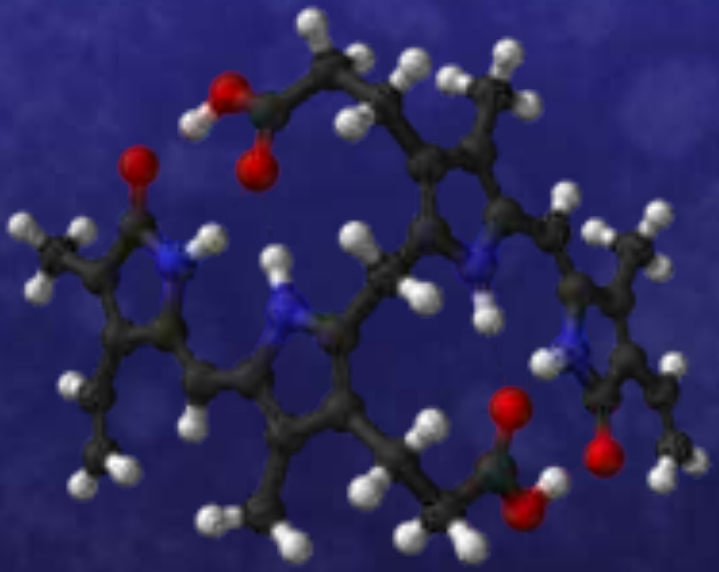
Âm tính ↓

SA/CT → gan nhiễm mỡ → NASH

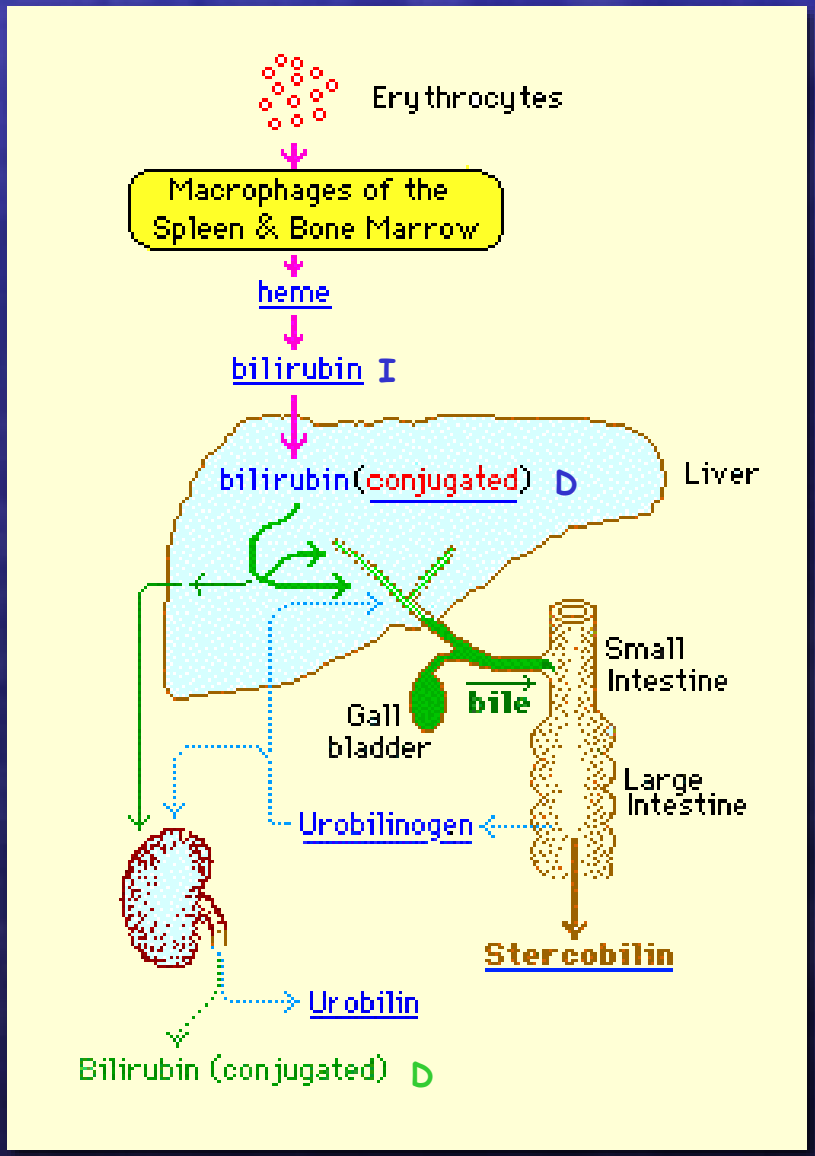
Xem xét sinh thiết gan nếu không tìm ra NN

Ceruloplasmin máu, Cu nước tiểu /24h thử ở BV Chợ Rẫy

3. BILIRUBIN

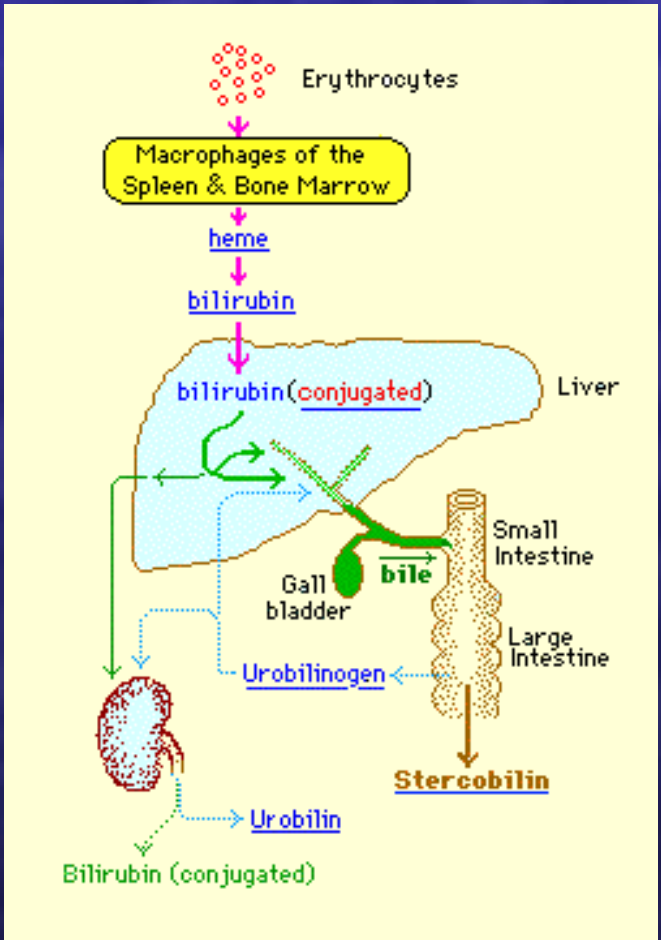


CHUYỂN HÓA BILIRUBIN



CƠ CHẾ GÂY TĂNG BILIRUBIN GT

- Tăng sản xuất Bilirubin Indirect : như tán huyết.
- Giảm khả năng thu nhận Bilirubin I : như do bẩm sinh hay một số thuốc như Rifamycins …
- Giảm khả năng kết hợp với Glucuronyl transferase do giảm hoạt động của Glucuronyl transferase bẩm sinh, do nhiễm trùng huyết hay thuốc .



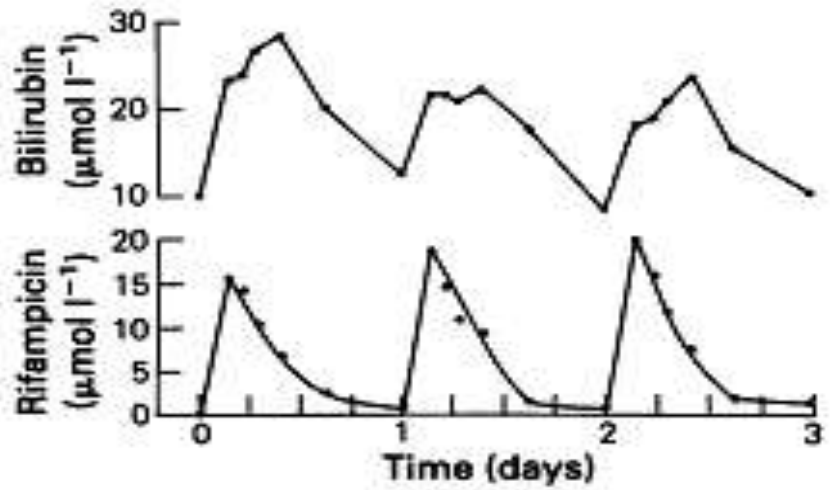


Figure 3 Serum bilirubin and rifampicin concentrations during first 3 days of rifampicin therapy in a single volunteer. Rifampicin 600 mg was taken at time 0 each day.

Br. J. clin. Pharmac. (1987), 23, 553-559

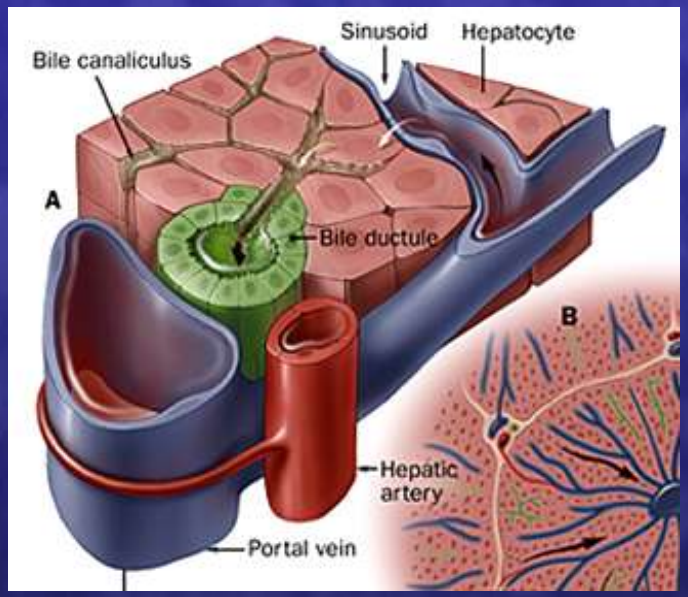
Rifampin

Rifampin, and similarly rifapentine, may occasionally cause dose-dependent interference with bilirubin uptake, resulting in subclinical, unconjugated hyperbilirubinemia or jaundice without hepatocellular damage. This may be transient and occur early in treatment or in some individuals with preexisting liver disease

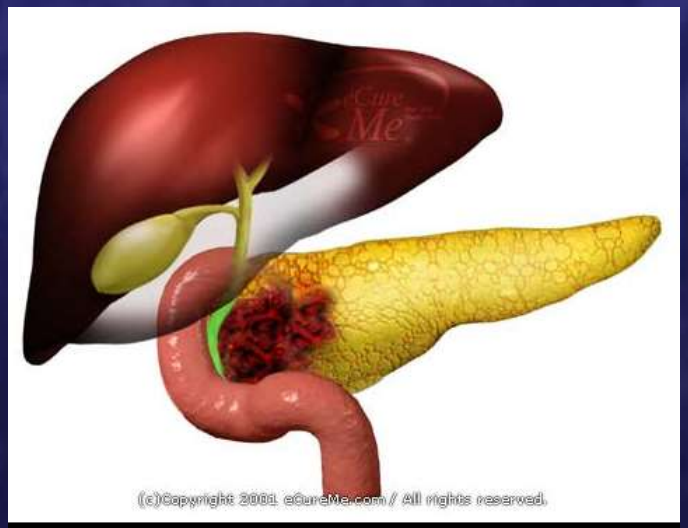
Am J Respir Crit Care Med Vol 174. pp 935–952, 2006

CƠ CHẾ GÂY TĂNG BILIRUBIN TT

- Giảm bài tiết Bilirubin Direct ra tiểu quản mật : bệnh lý gây tổn thương gan.



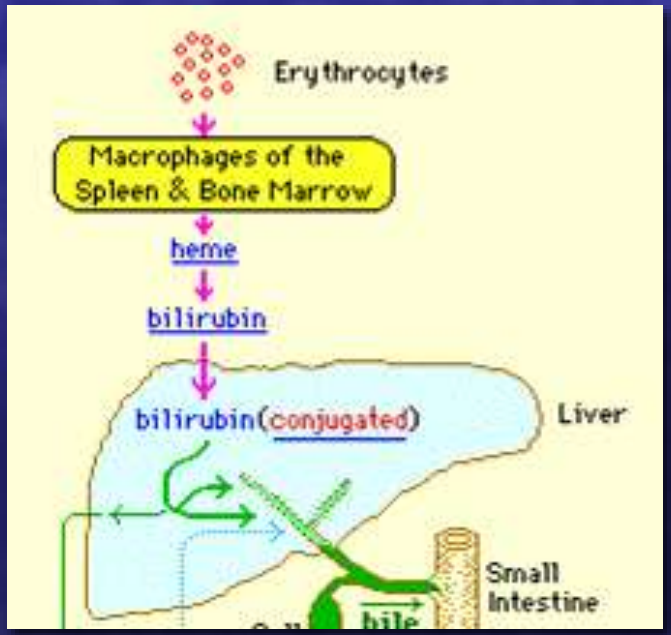
- Tắc nghẽn đường mật hoàn toàn gây tăng chủ yếu Bilirubin D như sỏi ống mật chủ, u đầu tụy…



NGUYÊN NHÂN VÀNG DA

1. Vàng da trước gan với tăng Bilirubin I ưu thế

- Tán huyết
- Một số thuốc cản trở quá trình thu nhận Bilirubin I vào gan như Rifampin, Probenecid, Ribavirin…



2. Vàng da tại gan :

✓ ***Tăng Bilirubin I ưu thế*** *(ít gặp)*

Một số thuốc làm giảm khả năng kết hợp Glucuronyl transferase như chloramphenicol, prenanediol …

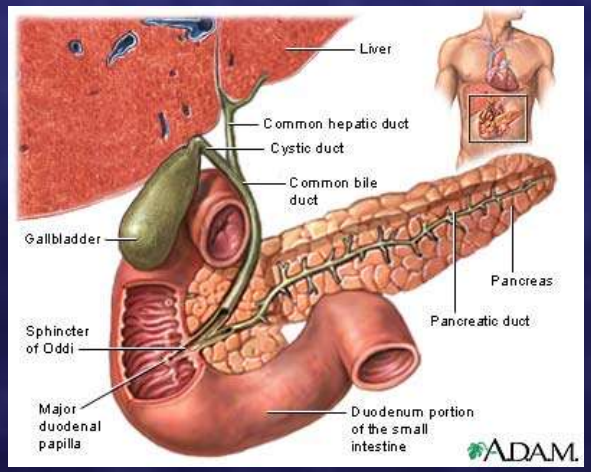
✓ ***Tăng Bilirubin hỗn hợp hay D ưu thế :***

- Viêm gan virus cấp, mạn
- Viêm gan rượu
- Viêm gan tự miễn
- Tổn thương gan do thiếu máu cục bộ
- Tổn thương gan do thuốc, độc tố
- Ung thư tế bào gan (HCC)
- Xơ gan
- Vàng da liên quan đến thai kỳ…

NGUYÊN NHÂN VÀNG DA (tt)

3. Vàng da do tắc mật sau gan

- ✓ Tắc trong ống mật chủ :
  - Sỏi, giun, sán lá gan.
  - Chít hẹp do chấn thương, sau thủ thuật, viêm đường mật, ung thư đường mật…
- ✓ Chèn ép từ ngoài : Ung thư đầu tụy, viêm tụy



4. Tăng bilirubin máu bẩm sinh

- ✓ Thiếu men Glucuronyl transferase (HC Gilbert, Crigler-Najjar) tăng chủ yếu Bilirubin I
- ✓ Rối loạn bài tiết mật (HC Dubin-Johnson) tăng chủ yếu Bilirubin D
- ✓ HC Alagille :
  - Vàng da ứ mật mạn (thiếu ống mật trong gan) (Tăng ALP, GGT, Bilirubin, a. mật → xanthomas, ngứa, tăng cholesterol)
  - Vẻ mặt điển hình
  - ± Bất thường tim, xương, mắt

Ta Bao N : Jag 1 (exon 2)c.232 T>Gp.Cys78Gly

ALAGILLE SYNDROME

BILIRUBIN

1. Bilirubin TP (Total) có tăng ?
2. Bilirubin tăng kiểu gì ?
   - Gián tiếp (Indirect) ưu thế
   - Trực tiếp (Direct) ưu thế
   - Hỗn hợp

BILIRUBIN TĂNG ?

- **Bilirubin Total : 0,8 - 1,2 mg/dl**
- **Bilirubin Direct : 0,2 - 0,4 mg/dl**
- **Bilirubin Indirect: 0,6 - 0,8 mg/dl**
- **Bilirubin T > 2,5mg/dl : vàng da**
- **Bilirubin T : 2-2,5mg/dl chưa rõ vàng da, vàng da dưới lâm sàng (** subclinical jaundice**) .**

TĂNG KIỂU GÌ ?

Tỷ số Bilirubin D / Bilirubin T

- < 20% tăng Bilirubin I ưu thế
- 20-50 % tăng Bilirubin hỗn hợp thường VD tại gan
- **> 50 % tăng Bilirubin D ưu thế : VD tại hay sau gan**
- VD sau gan > 50%

BILIRUBIN

✓ Chủ yếu giúp phân biệt VD trước gan với tại và sau gan, **không giúp phân biệt VD tại gan và sau gan trường hợp tăng chủ yếu Bili D**

✓ Bilirubin tăng trong cả 2 tổn thương TB gan và tổn thương ứ mật

✓ Có ý nghĩa tiên lượng.

TĂNG BILIRUBIN ĐƠN ĐỘC

ĐẶC ĐIỂM

- Bilirubin tăng
- AST, ALT bình thường
- ALP bình thường

Nguyên nhân TĂNG BILIRUBIN ĐƠN ĐỘC

- Tăng Bilirubin GT đơn độc: hội chứng Gilbert, Crigler-Najjar, tán huyết, tạo hồng cầu không hiệu quả, VD sơ sinh, nhiễm trùng, suy tim sung huyết, thông nối cửa chủ, thuốc (Pregnanediol, Chloramphenicol, Novobiocin, Rifampin/Rifamycin, Probenecid)
- Tăng Bilirubin TT ưu thế: HC Dubin-Johnson, bệnh dự trữ trong gan (Hepatic Storage Disease).

4. ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG GAN

CHỨC NĂNG ĐÔNG MÁU

- Gan tổng hợp hầu hết các YTĐM ngoại trừ VIII
- II, VII, IX, X cần Vit K để tổng hợp
- ĐM ngoại sinh bắt đầu với sự kích hoạt VII, có T1/2 ngắn nhất (3-5,5 giờ) → bị giảm đầu tiên → PT / INR kéo dài trong suy gan hay thiếu vit K rất sớm
- Vit K1 10mg TDD, nếu PT cải thiện tối thiểu 30% sau 24 giờ → thiếu Vit K1 (test Kohler)
- PT/INR là chỉ số tiên lượng tốt nhất của bệnh gan cấp và mạn.
- Không đánh giá chính xác nguy cơ chảy máu trên BN xơ gan

TỔNG HỢP ALBUMIN

- Chiếm 65%- 85% lượng protein máu → Alb/Glo >1
- **Suy gan : Albumin giảm và A/G <1**
- Giảm Albumine có thể do NN khác : tăng thể tích huyết tương, mất qua thận, đường tiêu hóa hay suy DD→ không chuyên biệt cho suy gan
- TG bán hủy 14 - 21 ngày
- Suy gan mạn: Albumin giảm
- Không phải là chỉ điểm của suy gan cấp hay suy gan mạn nhẹ

SAU KHI PHÂN TÍCH

- Ứ mật ? ALP > 3 lần, GGT tăng
- Tổn thương tb gan? ALT, AST tăng, ALP < 3 lần
- Bilirubin tăng kiểu nào ?
- Suy gan ? Prothrombin time/ INR, Albumin

ĐẶC ĐIỂM XN SINH HÓA GAN MẬT TRONG 1 SỐ BỆNH LÝ

TỔN THƯƠNG GAN DO THIẾU MÁU CỤC BỘ (ISCHEMIC LIVER INJURY)

- ALP < 2 lần
- LDH > AST > ALT, ALT/LDH <1.5
- ALT, AST tăng 24 - 48g suy tuần hoàn, tăng rất cao >100 lần (> 3000U/l)→ bình thường sau 3 -11 ngày nếu phục hồi thiếu máu.
- Bilirubin có thể tăng : dấu hiệu tiên lượng
- INR : 80% tăng suy tim sung huyết, không đáp ứng với vit K
- Albumin giảm do suy gan và pha loãng máu trong suy tim
- ĐIỀU TRỊ : Điều trị bệnh cơ bản, tiên lượng tùy thuộc vào bệnh lý cơ bản, tử vong thường do suy tuần hòan.

BỆNH GAN DO Ứ HUYẾT (CONGESTIVE HEPATOPATHY)

ALKALINE PHOSPHATASE:

- ✓ Hiếm khi tăng
- ✓ Nếu tăng, thường < 2 lần trị số bình thường.

AMINOSTRANSFERASE:

- ✓ Tăng : 5-30% suy tim sung huyết ổn định, không mất bù.
- ✓ Thường tăng 2-4 lần
- ✓ Nếu >10 lần gặp trong suy tim sung huyết nặng mất bù, tổn thương gan do thiếu máu cục bộ
- ✓ AST tăng nhiều hơn và tăng sớm hơn ALT.

BILIRUBIN:

- Tăng : 25-75% suy tim sung huyết
- Thường tăng < 4.5mg/dl
- Giảm nhanh sau khi cải thiện tình trạng sung huyết.

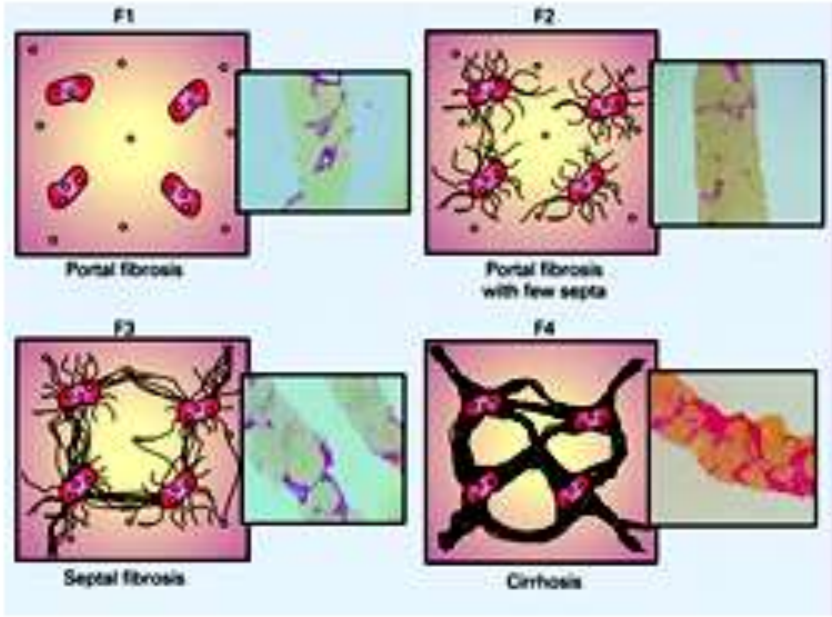
PROTHROMBIN TIME:

- Kéo dài: 80% suy tim sung huyết.
- Trong ST sung huyết cấp : PT tăng nhanh, gấp 2 lần, không đáp ứng với vit K và giảm nhanh khi điều trị hết sung huyết.
- Trong ST sung huyết mạn: PT tăng kéo dài 2-3 tuần → trở về bình thường.
- Rất nhạy khi điều trị với Warfarin, cần theo dõi sát

5. ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

GIAI ĐOẠN VÀ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN

METAVIR



. Có xơ hóa: ≥ F1

. Xơ hóa đáng kể

(significant fibrosis): ≥ F2

. Xơ hóa nặng

(advanced fibrosis): ≥ F3

. Xơ gan (cirrhosis): F4

Xơ hóa chỉ xảy ra trong VGM không trong VGC

VAI TRÒ CỦA ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN

- Giúp quyết định thời điểm điều trị
- Tiên lượng bệnh
- Theo dõi điều trị
- Xác định thời điểm để sàng lọc biến chứng (HCC, dãn TMTQ) đối với xơ hoá nặng

CÁC PP ĐÁNH GIÁ XHG

XÂM NHẬP: SINH THIẾT GAN

KHÔNG XÂM NHẬP

- CHỈ ĐIỂM SINH HỌC:
  - Chỉ số APRI
  - FIBROTEST
  - NFS…
- ĐO ĐỘ ĐÀN HỒI GAN:
  - FIBROSCAN (Medic, BV Pháp Việt, BV Nđới…)
  - KỸ THUẬT ARFI (Medic, BV ĐHYD)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
CHI NHÁNH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH
Địa chỉ: 699 Trần Hưng Đạo - Phường 1 - Quận 5
Điện thoại: 08.3923 5648 - Fax: 08.3923 0562
Email: cnxuatbanyhoc@gmail.com

ISBN: 978-604-66-2088-4

Giá: 80.000 đ

TS.BSCKII. TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

Đánh giá xơ hóa gan từ lý thuyết đến thực hành lâm sàng

TS.BSCKII. TRẦN THỊ KHÁNH TƯỜNG

ĐÁNH GIÁ XƠ HÓA GAN
Từ lý thuyết đến Thực hành lâm sàng

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

6. MỘT SỐ TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

TÌNH HUỐNG 1

Nữ, 32 tuổi, vàng da 1 tuần, không TC dùng thuốc

Khám : không vàng da

XN :

- ALT 946U/l , AST 676 U/l
- ALP 190 U/l, GGT 52U/l
- **Bili T 2,5mg/dl, D 1,8mg/dl**
- **INR 1, 24**
- Protein 6,8g/dl Albumin 4,0g/dl
- SA : bình thường

TÌNH HUỐNG 1 (tt)

ALP 190 U/l, GGT 32U/l → bình thường

ALT 946U/l , AST 676 U/l → ALT > AST > 10 lần

Bili T 2,5mg/dl, D 1,8mg/dl → Tăng Bili D

INR 1,24: bình thường→ CHƯA SUY GAN

Protein 6,8g/dl Albumin 4,0gd/l → A/G > 1→ bình thường

→ TỔN THƯƠNG TB GAN

XN : HBsAg (-), Anti HBc (-), Anti HCV(-),

IgM(+) Anti HAV, IgM Anti HEV (-)

VIÊM GAN SIÊU VI A CẤP

TÌNH HUỐNG 2

Nam, 58 tuổi, vàng da, mệt mỏi, buồn nôn 5 ngày

Khám : Vàng da

XN :

- ALT 225U/l, AST 384U/l
- Bilirubin T 8,24mg/dl ; D 6,78mg/dl
- ALP 1254U/l, GGT 239U/l
- INR : 1,5
- Protein 7,6g/dl, Albumin 4,5g/dl

TÌNH HUỐNG 2 (tt)

ALP 854U/l, GGT 239U/l → ALP > 3 lần→ ứ mật

ALT 225 U/l, AST 384 U/l → AST >ALT

Bili T 8,24 , D 6,78mg/dl → Tăng Bili D chiếm ưu thế

INR : 1,5 KHÔNG ĐÁP ỨNG VỚI VIT K1→ SUY GAN CẤP

Protein: 7,6g/dl, Albumin 4,5g/dl, A/G >1→ bình thường

SA, CT scan bụng, MRCP bình thường

ANCA(-), ANA (-)

Hỏi TC : Điều trị giun lươn Abendazole 800mg/d x 3 tuần

VIÊM GAN DO THUỐC