

**ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ  
BỆNH NHÂN VIÊM GAN TỰ MIỄN**

*Nguyễn Công Long<sup>1</sup>, Lê Văn Anh<sup>1</sup>*

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân (BN) viêm gan tự miễn (VGTM). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên 25 BN được chẩn đoán VGTM tại Trung tâm Tiêu hóa - Gan mật, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 01/2013 - 01/2017. **Kết quả:** Bệnh gặp chủ yếu ở nữ giới (92%), tuổi trung bình của BN là  $47,8 \pm 7,5$  (37 - 67 tuổi), nồng độ alanine aminotransferase (ALT) trung vị là 124 U/L, gamma-globulin máu tăng ở 60% các trường hợp, 100% có kháng thể kháng nhân dương tính. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 3 tháng điều trị đạt 60% tổng số BN. **Kết luận:** VGTM gặp chủ yếu ở nữ giới, dấu hiệu thường gặp là tăng enzyme gan. Chẩn đoán cần phối hợp các xét nghiệm sinh hóa, dấu ấn miễn dịch và mô bệnh học. Kết hợp prednison với azathioprin cho thấy kết quả đáp ứng cao trong điều trị VGTM.

\* Từ khóa: Viêm gan tự miễn; Điều trị.

**CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS AND  
TREATMENT OUTCOME IN PATIENTS WITH  
AUTOIMMUNE HEPATITIS**

**Summary**

**Objectives:** To describe clinical and subclinical characteristics and treatment outcome in patients with autoimmune hepatitis (AIH). **Subjects and methods:** A descriptive, prospective study was conducted on 25 patients with autoimmune hepatitis at the Gastroenterology and Hepatology Center, Bach Mai Hospital from January 2013 to January 2017. **Results:** The condition occurred predominantly in women, accounting for 92%; the mean age of the patients was  $47.8 \pm 7.5$  years (37 - 67 years old). The median of alanine aminotransferase (ALT)

---

<sup>1</sup>Trung tâm Tiêu hóa - Gan mật, Bệnh viện Bạch Mai

Người phản hồi: Nguyễn Công Long (nguyenconglongbvbm@gmail.com)

Ngày nhận bài: 08/3/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 19/4/2022

concentration was 124 U/L. High level of serum gamma-globulin accounted for 60% and 100% had a positive anti-nuclear antibody. The rate of complete response after three months of treatment was 60%. **Conclusion:** AIH occurs mainly in women, with high level of liver enzymes. Diagnosis should be considered by several factors, including biochemistry, immunology markers and biopsy. Combining prednison with azathioprine as the treatment of autoimmune hepatitis has shown the high response.

\* *Keywords: Autoimmune hepatitis; Therapy.*

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan tự miễn là một bệnh lý tiến triển liên tục và không rõ nguyên nhân với đặc điểm là tăng gamma-globulin máu, có thể phát hiện các tự kháng thể và hình ảnh tổn thương viêm gan bề mặt. Vì thiếu các dấu ấn đặc hiệu để chẩn đoán bệnh và triệu chứng lâm sàng, cũng như xét nghiệm và hình ảnh mô bệnh học khác nhau nên chẩn đoán VGTM còn gặp khó khăn. VGTM thường gặp ở nữ giới, nhưng có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi và tất cả chủng tộc. Hiện nay nguyên nhân của VGTM chưa được biết rõ, mặc dù một số giả thuyết cho rằng mất khả năng dung nạp các kháng nguyên ở gan là nguyên nhân chính gây khởi phát bệnh, khi có kích thích từ các yếu tố môi trường trên một cơ thể nhạy cảm [1, 2]. Tỷ lệ lưu hành VGTM từ 160 - 170

ca/100.000 dân ở châu Âu [3]. Tỷ lệ này tương tự với bệnh lý xơ gan mật tiên phát. VGTM đặc trưng bởi sự tăng gamma-globulin máu, các tự kháng thể và có hình ảnh mô bệnh học khá đặc trưng. Dựa vào đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và mô bệnh học, nhóm VGTM quốc tế (IAIHG) đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán để hỗ trợ các bác sĩ có thể chẩn đoán VGTM. Tuy nhiên, vẫn thiếu tiêu chuẩn vàng cho chẩn đoán [4, 5]. Ở Việt Nam, các đặc điểm của bệnh và hiệu quả của các phương pháp điều trị cụ thể chưa được báo cáo một cách đầy đủ. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm:

- *Tìm hiểu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở nhóm BN VGTM.*

- *Đánh giá kết quả điều trị VGTM tại Trung tâm Tiêu hoá - Gan mật, Bệnh viện Bạch Mai.*

**ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**1. Đối tượng nghiên cứu**

25 BN VGTM được lựa chọn vào nghiên cứu.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh:* Chẩn đoán VGTM theo tiêu chuẩn IAIHG (2008) [4].

Bảng 1: Tiêu chuẩn chẩn đoán VGTM.

Các biến	Điểm cut-off	Điểm
ANA hoặc SMA	$\geq 1:40$	1
ANA hoặc SMA	$\geq 1:80$	
Hoặc LKM	$\geq 1:40$	2 <sup>a</sup>
Hoặc SLA	Bất kỳ	
IgG	> mức bình thường	1
	> 1,1 lần mức bình thường	2
Sinh thiết gan (có bằng chứng viêm gan)	Không điển hình	0
	Phù hợp với VGTM	1
	Điển hình VGTM	2
Dấu hiệu viêm gan virus	Không	2
	Có thể VGTM	$\geq 6$
	Chẩn đoán xác định	$\geq 7$

ANA: Kháng thể kháng nhân; SMA: Kháng thể cơ trơn; IgG: Immunoglobulin G; LKM: Kháng thể kháng tiểu thể gan thận; SLA: Kháng thể kháng kháng nguyên gan hòa tan.

a: Cộng điểm cho tất cả các tự kháng thể (tối đa 2 điểm).

\* *Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh:*

Các BN chẩn đoán viêm gan virus B, viêm gan virus C, viêm gan do thuốc, viêm gan nhiễm mỡ do rượu.

## 2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

- Cỡ mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện, BN đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu đều được chọn vào nghiên cứu.

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Tiêu hóa - Gan mật, Bệnh viện Bạch Mai.

- Thời gian: Từ tháng 01/2013 - 01/2017.

- Các biến và chỉ số nghiên cứu:

+ Triệu chứng lâm sàng: Mệt mỏi, chán ăn, buồn nôn, ngứa, sút cân, đau khớp, sốt, đau bụng, vàng da, vàng mắt, thiếu máu, gan to.

+ Các chỉ số sinh hóa: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin máu, IgG.

+ Các chỉ số huyết học: Hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu...

+ Chỉ số về kháng thể tự miễn: ANA.

+ Kết quả sinh thiết gan.

- BN được điều trị theo phác đồ điều trị bệnh lý VGTM của Hiệp hội Nghiên cứu bệnh gan Hoa Kỳ (AASLD) [5]: Sử dụng prednison (20 - 40 mg/ngày) đơn độc trong 2 tuần, sau đó phối hợp với azathioprin (50 - 150 mg/ngày).

- BN được đánh giá đáp ứng sau 4 - 8 tuần; đánh giá lần cuối vào thời điểm sau 3 tháng điều trị và làm lại các xét nghiệm:

+ Các chỉ số sinh hóa: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin máu, IgG.

+ Các chỉ số huyết học: Hồng cầu, huyết sắc tố, bạch cầu, tiểu cầu...

- Đánh giá:

+ Đáp ứng hoàn toàn với điều trị đạt được khi triệu chứng lâm sàng thuyên giảm và các chỉ số enzyme gan trở về mức bình thường.

+ Đáp ứng không hoàn toàn khi các enzyme gan giảm so với trước điều trị nhưng chưa về ngưỡng giá trị bình thường.

+ Không đáp ứng khi giá trị enzyme gan không giảm hoặc tăng hơn so với trước khi tiến hành điều trị.

\* *Xử lý số liệu:*

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 16.0.

\* *Đạo đức nghiên cứu:*

BN và người nhà được giải thích đầy đủ về quy trình nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu. Các thông tin về hồ sơ, bệnh án của BN đều được chúng tôi bảo mật, chỉ sử dụng với mục đích khoa học và không dùng cho bất kỳ mục đích nào khác.

**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**1. Đặc điểm lâm sàng**

Độ tuổi trung bình của nhóm BN nghiên cứu là  $47,8 \pm 7,5$  (37 - 67 tuổi), tỷ lệ BN nữ chiếm đa số (92%).

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng của nhóm BN VGTM (n = 25).

Triệu chứng		Số lượng (n = 25)	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng cơ năng	Mệt mỏi	22	88
	Chán ăn	20	80
	Buồn nôn	3	12
	Ngứa	3	12
	Sút cân	4	16
	Đau khớp	2	8
	Sốt	2	8
	Đau bụng	3	12
Triệu chứng thực thể	Vàng da	4	16
	Vàng mắt	8	32
	Thiếu máu	3	12
	Gan to	5	20

Triệu chứng hay gặp nhất là mệt mỏi (88%) và chán ăn (80%). Các dấu hiệu khác như sốt, đau bụng, đau khớp hiếm gặp hơn. Các dấu hiệu thực thể như vàng mắt gặp ở 32% BN, dấu hiệu gan to gặp ở 20% BN.

## 2. Đặc điểm cận lâm sàng

\* Đặc điểm sinh hóa của nhóm BN VGTM:

Bảng 2: Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm BN VGTM.

Chỉ số	Giá trị trung vị	Giới hạn bình thường
ALT (U/L)	124	< 37
AST (U/L)	92	< 41
GGT (U/L)	240	5 - 40
Albumin (g/L)	36	35 - 50
ALP (UI/L)	256	44 - 147
IgG (mg/dL)	1.680	700 - 1.600

Nồng độ ALT, AST, GGT, ALP có giá trị trung vị cao hơn giá trị bình thường.

Bảng 3: Các giá trị sinh hóa bất thường trong nhóm BN VGTM.

Chỉ số	Số lượng (n = 25)	Tỷ lệ (%)	
Các giá trị sinh hóa cao hơn 2 lần giá trị bình thường	ALT	23	92
	AST	20	80
	GGT	23	92
	ALP	10	40
Các giá trị sinh hóa cao hơn bình thường	Bilirubin toàn phần	9	36
	IgG	15	60

Kết quả cho thấy nồng độ ALT và GGT cao gấp 2 lần giá trị bình thường đều gặp ở 92% BN VGTM, nồng độ AST cao gấp 2 lần gặp ở 80% BN. Trong khi đó, giá trị IgG cao trên ngưỡng bình thường gặp ở 60% BN.

\* Đặc điểm dấu ấn miễn dịch của nhóm BN VGTM:

Có 25/25 BN có ANA dương tính.

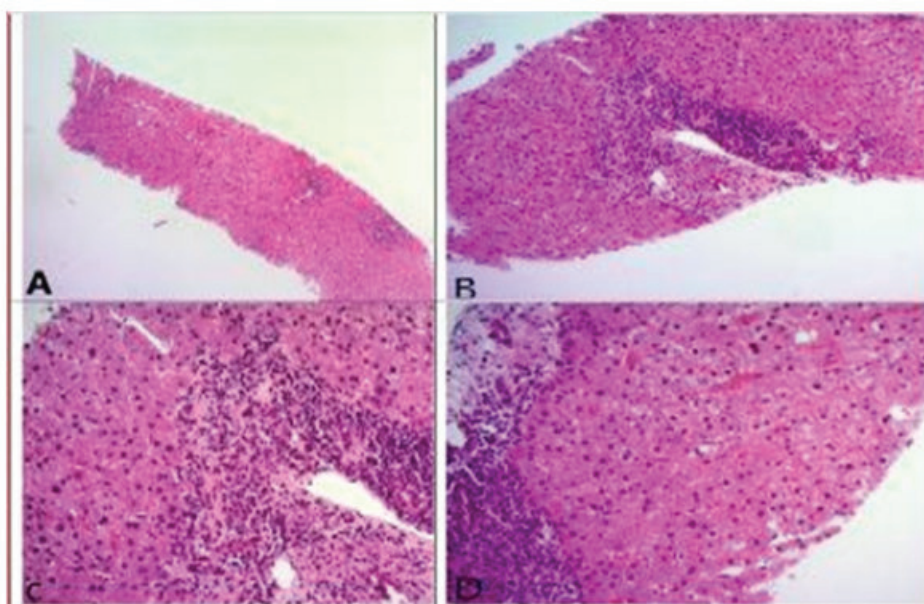
### 3. Tỷ lệ đáp ứng sau 3 tháng điều trị

Bảng 4: Tỷ lệ đáp ứng sau 3 tháng điều trị ở BN VGTM.

Đáp ứng sau 3 tháng điều trị	Số lượng (n= 25)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	15	60
Đáp ứng một phần	6	24
Không đáp ứng	4	16

BN được điều trị bằng prednison đơn độc, sau 2 tuần sẽ kết hợp với azathioprin. Kết quả: BN đáp ứng sau 3 tháng điều trị với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 60%, đáp ứng một phần là 24%, không đáp ứng là 16%.

1 BN được tiến hành sinh thiết, kết quả cho thấy hình ảnh tổn thương điển hình của VGTM.



Hình 1: Tổn thương VGTM trên mô bệnh học.

- A: Viêm gan mạn tính: Tế bào viêm chủ yếu tập trung ở khoảng cửa.
- B: Hình ảnh viêm “mối gặm” (viêm gan bề mặt) ở khoảng cửa.
- C: Khoảng cửa viêm giàu tương bào, lympho bào, rải rác bạch cầu ái toan.
- D: Hình ảnh hoa hồng tế bào gan.

Hình ảnh minh họa mô bệnh học BN Nguyễn Thị L, nữ, 54 tuổi, có biểu hiện tăng enzyme gan từng đợt không rõ nguyên nhân nên đã được tiến hành sinh thiết gan. Kết quả mô bệnh học cho thấy điển hình tổn thương VGTM.

## BÀN LUẬN

Viêm gan tự miễn là bệnh lý không hiếm gặp trên thực tế lâm sàng, là một trong những nguyên nhân gây tăng enzyme gan và một số trường hợp bỏ sót chẩn đoán. Số lượng BN có nguy cơ mắc bệnh ngày một tăng, tuy nhiên cho đến nay ở Việt Nam chưa có thống kê cụ thể. Ngoài ra, có rất ít nghiên cứu về VGTM một cách có hệ thống. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các dấu hiệu đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán được thống nhất ở Hội nghị Nghiên cứu về bệnh VGTM tại Georgia [6]. Độ tuổi mắc bệnh trung bình của BN VGTM thường ở tuổi trẻ. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình là 47,8, cao hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới [3, 5]. Điều này có thể giải thích do nhiều BN đi khám rất nhiều nơi mà không chẩn đoán ra bệnh, nên có thể dẫn đến chẩn đoán muộn.

Một số BN được chẩn đoán enzyme gan tăng không rõ nguyên nhân trong một thời gian dài trước khi được chẩn đoán VGTM. Do đó, chẩn đoán VGTM cũng cần được đặt ra ở những BN có biểu hiện enzyme gan tăng, sau khi đã loại bỏ hết các nguyên nhân thường gặp như viêm gan virus B, C, viêm gan do thuốc. Một đặc điểm nữa

cần chú ý là bệnh VGTM thường xuất hiện ở nữ giới. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 23/25 BN là nữ giới. Dấu hiệu vàng da, vàng mắt gặp không nhiều. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bilirubin tăng gặp ở 36% BN. Tăng gamma-globulin, đặc biệt là tăng IgG được ghi nhận ở phần lớn các trường hợp, do sự tấn công các tự kháng thể kéo dài làm các tế bào T mất kiểm soát. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tới 15 BN (60%) tăng IgG, tương tự các nghiên cứu khác trên thế giới [7]. Với trường hợp chẩn đoán VGTM điển hình cần dựa vào đặc điểm tăng IgG, có các tự kháng thể lưu hành trong máu và trên hình ảnh mô bệnh học có đặc điểm riêng của VGTM.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả 25 BN đều có kháng thể kháng nhân (ANA) dương tính, trong các nhóm kháng thể được xét nghiệm theo khuyến cáo gồm ANA, LKM (kháng thể kháng tiểu thể gan thận), SLA (kháng thể kháng kháng nguyên gan hòa tan). Các tự kháng thể này cũng là điểm mấu chốt trong chẩn đoán VGTM, vì sau khi đã loại trừ các nguyên nhân thường gặp hầu hết BN sẽ được xét nghiệm các kháng thể tự miễn [8]. Mô bệnh học cũng là một trong những tiêu chuẩn quan trọng



trong chẩn đoán VGTM nhưng đây lại là can thiệp xâm lấn nên việc thực hiện còn nhiều hạn chế [5, 8]. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận một trường hợp VGTM điển hình trên hình ảnh mô bệnh học.

Khi được chẩn đoán VGTM, BN nên được điều trị khi có biểu hiện enzyme gan tăng. Các nghiên cứu đều cho thấy điều trị steroid ở BN VGTM giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng, các xét nghiệm hóa sinh và chậm tiến triển xơ gan hơn [2, 9]. Bên cạnh đó, azathioprin cũng là thuốc lựa chọn điều trị duy trì VGTM, khi sử dụng cần theo dõi chặt chẽ tránh các tác dụng phụ của thuốc và khi dùng phối hợp với thuốc steroid thì tỷ lệ bình thường hóa enzyme gan từ 75 - 80% [10]. Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi đạt được khá cao, tới 84% BN; trong đó đáp ứng hoàn toàn là 60%, đáp ứng một phần là 24% BN. Các tác dụng phụ khi điều trị phối hợp steroid và azathioprin cũng là một khía cạnh quan trọng cần được theo dõi và đánh giá chặt chẽ hơn trong các nghiên cứu sau.

### KẾT LUẬN

Viêm gan tự miễn là một bệnh lý gặp chủ yếu ở nữ giới, dấu hiệu thường gặp là tăng enzyme gan. Về chẩn đoán,

cần phối hợp các xét nghiệm sinh hóa, các dấu ấn miễn dịch và mô bệnh học. Kết hợp dùng prednison với azathioprin cho thấy kết quả đáp ứng cao trong điều trị VGTM.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Mieli Vergani G., Vergani D., Czaja A.J., et al. (2018). Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*; 4: 18017.
2. Lamers M.M., Van Oijen M.G., Pronk M., Drenth J.P. (2010). Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol*; 53(1): 191-198.
3. Berdal J.E., Ebbesen J., Rydning A. (1998). Incidence and prevalence of autoimmune liver diseases. *Tidsskr Nor Laegeforen*; 118(29): 4517-4519.
4. Hennes, Elke M., Zeniya, et al. (2008). Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*; 48(1): 169-176.
5. Mack C.L., Adams D., Assis D.N., et al. (2020). Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 practice guidance and guidelines from the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology*; 72(2): 671-722.

6. Czaja A.J., Manns M.P., Mcfarlane I.G., Hoofnagle J.H. (2000). Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges. *Hepatology*; 31(5): 1194-200.
7. Zachou K., Muratori P., Koukoulis G.K., et al. (2013). Review article: autoimmune hepatitis - current management and challenges. *Aliment Pharmacol Ther*; 38(8): 887-913.
8. Terziroli Beretta-Piccoli B., Mieli-Vergani G., Vergani D. (2021). Autoimmune hepatitis: serum autoantibodies in clinical practice. *Clin Rev Allergy Immunol*. doi: 10.1007/s12016-021-08888-9.
9. Manns M, Strassburg C. (2001). Autoimmune hepatitis: Clinical challenges. *Gastroenterology*; 120: 1502-1517.
10. Kirstein M.M., Metzler F., Geiger E., et al. (2015). Prediction of short- and long-term outcome in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology*; 62(5): 1524-1535.