

SỰ LIÊN QUAN GIỮA KHÁNG THỂ KHÁNG NHÂN (ANA) VỚI CÁC TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG VÀ ĐẶC ĐIỂM CẬN LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN VIÊM GAN TỰ MIỄN TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH

Vi Kim Phong², Nguyễn Hữu Huy², Cao Minh Nga^{1,2},
Mai Thị Bích Chi², Lưu Nguyễn Trung Thông²,
Nguyễn Thị Kim Loan², Nguyễn Hoàng Bắc^{1,2},
Lê Minh Khôi^{1,2}, Nguyễn Thị Băng Sương^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Viêm gan tự miễn (AIH) là một bệnh viêm gan cấp tính hoặc mãn tính do phản ứng miễn dịch không rõ nguồn gốc gây ra. AIH là một bệnh hiếm gặp nhưng có tỷ lệ mắc ngày càng tăng ở khu vực Châu Á – Thái Bình Dương. Kháng thể kháng nhân (ANA) là tự kháng thể đầu tiên liên quan đến AIH.

Mục tiêu: Khảo sát tỷ lệ và mối liên hệ giữa marker ANA với các triệu chứng lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng ở nhóm Viêm gan tự miễn tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP. HCM

Đối tượng-Phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang. 72 bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định viêm gan tự miễn tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM theo bảng tính điểm rút gọn của Hennes EM 2008 kết hợp với tiêu chuẩn của hệ thống tính điểm chẩn đoán viêm gan tự miễn sửa đổi năm 1999 trong khoảng thời gian 01/2018 – 04/2023.

Kết quả: Ở 72 bệnh nhân viêm gan tự miễn, tuổi trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn là $56,3 \pm 16,8$

tuổi; tỷ lệ nữ là 72,2% và nam là 27,8%. Khoảng một nửa số bệnh nhân có triệu chứng viêm gan cấp tính. Xơ gan được tìm thấy ở 35% với điểm số APRI và FIB-4 tăng cao. ANA là tự kháng thể thường gặp nhất ở bệnh nhân AIH (63%).

Kết luận: Bệnh nhân có dấu ấn ANA dương tính có nguy cơ viêm gan cấp cao hơn và men gan GGT cao hơn so với bệnh nhân nhóm dấu ấn ANA âm tính.

Từ khóa: viêm gan tự miễn, tự kháng thể

SUMMARY

CORRELATIONS BETWEEN ANTINUCLEAR ANTIBODY (ANA) AND CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS IN PATIENTS WITH THE AUTOIMMUNE HEPATITIS IN UNIVERSITY MEDICAL CENTER HCMC

Background: Autoimmune hepatitis (AIH) is an acute or chronic inflammatory disease of the liver caused by an immune response of unknown origin. AIH is a rare disease but with increasing incidence in the Asia-Pacific area. Antinuclear antibodies were the first autoantibodies to be associated with AIH.

Objectives: This study aimed to survey the prevalence and the correlations between ANA and the clinical, paraclinical characteristics in patients with autoimmune hepatitis at University Medical Center HCMC.

¹Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Huy

SĐT: 0857461789

Email: huy.nh2@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 5.7.2023

Người phản biện khoa học: PGS.Nguyễn Nghiêm Luật

Ngày duyệt bài: 7.7.2023

Methods: Cross-sectional descriptive study. 72 patients diagnosed with autoimmune hepatitis according to the shortened scoring table Hennes EM 2008 in combination with the standard diagnosis scoring system of autoimmune hepatitis amended in 1999 and treated at the University Medical Centre in Ho Chi Minh City from January 2018 to April 2022.

Results: In 72 patients with autoimmune hepatitis, mean age $\pm$ standard deviation is 56.3 ± 16.8 years; the proportion of female was 72% and male was 28%. Approximately half of patients presented with symptoms of acute hepatitis. ANA is the most frequent autoantibodies generated in patients with AIH (63%).

Conclusion: Patients with positive ANA had a higher risk of acute hepatitis and a higher level of GGT compared with patients with patients with negative ANA.

Keywords: autoimmune hepatitis, autoantibodies, ANA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm gan tự miễn (Auto Immune Hepatitis – AIH) là một bệnh lý mạn tính hiếm gặp phản ánh tình trạng viêm và tổn thương tế bào gan liên quan đến tự kháng thể của người bệnh. Cơ chế được đề xuất cho sự phát triển của bệnh viêm gan tự miễn là do sự tác động lẫn nhau của yếu tố di truyền, yếu tố môi trường và đáp ứng của hệ thống miễn dịch tự nhiên dẫn đến tình trạng viêm mãn tính của tế bào gan và sau đó là xơ hóa gan [3].

Tỷ lệ hiện mắc AIH ước tính là 19,44, 22,80 và 12,99/100.000 tại châu Âu, Hoa Kỳ và châu Á và có xu hướng tăng lên [1]. Kháng thể kháng nhân là tự kháng thể đầu tiên có liên quan đến AIH và khoảng 50–75% bệnh nhân AIH dương tính với ANA [3]. Hiện nay không có tiêu chuẩn “vàng”

trong chẩn đoán VGTM, việc chẩn đoán phân loại, tiên lượng cũng như chỉ định điều trị VGTM chủ yếu dựa vào triệu chứng, xét nghiệm trong phòng thí nghiệm và sinh thiết vì không có xét nghiệm chẩn đoán đơn lẻ nào là tiên lượng bệnh cho bệnh AIH. Tuy nhiên tại Việt Nam, nhiều nghiên cứu còn hạn chế trong việc đề cập một cách toàn diện về các đặc điểm cận lâm sàng của bệnh mà chủ yếu chỉ ra sự thay đổi trong chỉ số sinh hóa. Đó là lí do mà chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: Sự liên quan giữa marker ANA với các triệu chứng lâm sàng và chỉ số cận lâm sàng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả

Đối tượng nghiên cứu: 72 bệnh nhân được chẩn đoán Viêm gan tự miễn điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ 01/2018 – 04/2023

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định viêm gan tự miễn tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM theo bảng tính điểm rút gọn của Hennes EM 2008 kết hợp với tiêu chuẩn của hệ thống tính điểm chẩn đoán viêm gan tự miễn sửa đổi năm 1999

Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh nhân có tổn thương gan đã xác định nguyên nhân khác như viêm gan virus, tổn thương gan do thuốc, do rượu, ung thư gan.

Phương pháp nghiên cứu

Thu thập các đặc điểm:

- Nhân khẩu học: Tuổi, giới
- Chẩn đoán lâm sàng: Viêm gan cấp, ứ mật, xơ gan, não gan, suy gan
- Chỉ số cận lâm sàng
- Chỉ số xét nghiệm sinh hóa: Albumin, AST, ALT, GGT, Bilirubin TP, Bilirubin TT, Alkaline Phosphatase, Gammaglobulin

Chỉ số xét nghiệm huyết học – đông máu: công thức máu, tiểu cầu, prothrombin time

Chỉ số xét nghiệm miễn dịch: ANA, ASMA, LKM, AMA, F-Actin, LC-1

Xử lý thống kê

Các số liệu được thống kê và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Trong số 72 bệnh nhân được chẩn đoán AIH có 52 bệnh nhân nữ (72%) và 20 bệnh nhân nam (28%); tỷ lệ nữ/nam: 2,6/1. Tuổi hay gặp nhất là tuổi trung niên, tuổi trung bình là $56,3 \pm 16,7$. Nhóm tuổi 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất là 47,2% và thấp nhất là nhóm 20-40 chiếm tỷ lệ 15,3%.

3.2. Các đặc điểm lâm sàng

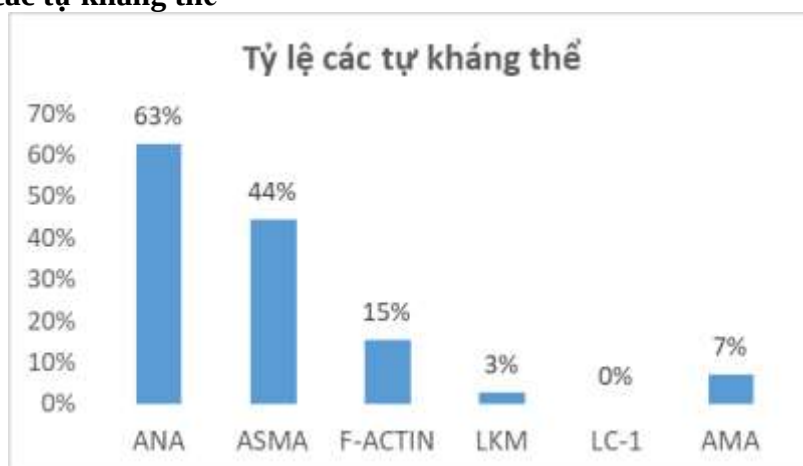
Tỷ lệ các bệnh gan được chẩn đoán lâm sàng trong nghiên cứu được thể hiện ở Biểu đồ 1.



Hình 1. Tỷ lệ các bệnh gan được chẩn đoán lâm sàng

Hình 1 cho thấy viêm gan cấp và xơ gan hay gặp nhất ở bệnh nhân được chẩn đoán AIH với tỷ lệ lần lượt là 50%, 35%.

3.3. Tỷ lệ các tự kháng thể



Hình 2. Tỷ lệ các tự kháng thể được phát hiện ở các bệnh nhân bị bệnh gan

Tự kháng thể ANA là loại tự kháng thể thường gặp nhất ở bệnh nhân được chẩn đoán AIH chiếm 63%.

3.4. Liên quan giữa marker ANA với tình trạng xơ gan, viêm gan cấp

Bảng 1. Liên quan giữa marker ANA với tình trạng xơ gan, viêm gan cấp

Marker		Xơ gan		Tổng
		Bình thường	Xơ gan	
ANA	Âm tính	14	13	27
	Dương tính	33	12	45
Tổng		47	25	72
Marker		Viêm gan cấp		Tổng
		Bình thường	Viêm gan cấp	
ANA	Âm tính	15	12	27
	Dương tính	21	24	45
Tổng		36	36	72

Bảng 1 cho thấy nhóm dương tính với dấu ấn ANA có ít nguy cơ xơ gan với OR: 0.39 (95% CI: 0.14 - 1.06) (Xơ gan); nhưng tăng nguy cơ viêm gan cấp với OR: 1.43 (95% CI: 0.55 - 3.72) so với nhóm dấu ấn ANA âm tính.

3.5. Liên quan giữa marker ANA với chỉ số cận lâm sàng

Bảng 2. Liên hệ quan giữa marker ANA với chỉ số cận lâm sàng

Chỉ số xét nghiệm	ANA dương tính (n=45)	ANA âm tính (n=28)	Khoảng tham chiếu	P kiểm định mann-whitney
	Giá trị trung vị	Giá trị trung vị		
Albumin	29,7 (24,1 – 28,0)	33,7 (27,6 – 37,0)	32-52 G/L	>0,05
Bilirubin-T	28,2 (12,3 – 106,9)	23,9 (15,9 – 204,8)	<17 umol/L	>0,05
Bilirubin-D	12,6 (5,2 – 108,6)	37,8 (5,1 – 156,9)	<5 umol/L	>0,05
AST	110 (60 – 356)	85 (46 – 432)	<40 U/L	>0,05
ALT	118 (46 – 493,5)	104 (50 – 580)	<41 U/L	>0,05
GGT	168 (84 – 486)	108,5 (45,3 – 237,3)	<40 U/L	<0,05*
ALP	126,4 (72,7 – 189,9)	121,7 (92,5 -280,5)	64-300 U/l	>0,05
Gamma Globulin	16 (12-22)	13,5 (12,5 – 20)	7-16g/L	>0,05
WBC	6,6 (4,5 – 9,9)	7 (4,6 – 9,6)	4-10 G/L	>0,05
RBC	4,2 (3,4 – 4,6)	4,4 (3,8 – 4,7)	3.8-5.5 T/L	>0,05
PLT	215 (122,5 – 295,5)	200 (93 – 281)	150-450 G/L	>0,05
PT	15,2 (12,9 – 22,9)	16,4 (14,1 – 18,6)	11.1-15.2s	>0,05
APRI	1,9 (0,9 – 5,5)	1,8 (0,4 -5,0)	≤ 0,5	>0,05
FIB-4	4,1 (2,1 – 8,9)	4,5 (0,9 – 9,7)	< 1,45	>0,05

Nhóm dương tính với marker ANA có nồng độ GGT cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ANA âm tính, còn các chỉ số xét

nghiệm khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

IV. BÀN LUẬN

Viêm gan tự miễn là bệnh lý gan mạn tính đặc trưng bởi tình trạng viêm tế bào gan mà căn nguyên còn chưa rõ. Chẩn đoán và điều trị viêm gan tự miễn hiện còn khó khăn do không có tác nhân gây bệnh rõ ràng, cần loại trừ các nguyên nhân gây bệnh khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của bệnh nhân là $56,3 \pm 16,7$; bệnh nhân nữ chiếm đa số (72%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu Takahashi A (2020) ghi nhận độ tuổi bệnh nhân 63 (52–70), bệnh nhân nữ chiếm đa số (84%) [4]. Về triệu chứng lâm sàng thì thường gặp nhất là viêm gan cấp (50%), sau đó là xơ gan (35%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu Tamimi TA (2023) và Nguyễn Công Long (2022) đều ghi nhận viêm gan cấp là nguyên nhân nhập viện hàng đầu của bệnh nhân AIH [5,6]. Về xét nghiệm tự kháng thể thì tự kháng thể ANA là loại tự kháng thể thường gặp nhất chiếm 63%. Kết quả này cũng tương đồng với Takahashi A (2020) và Tamimi TA (2023) đều ghi nhận tự kháng thể ANA là loại tự kháng thể phổ biến nhất chiếm tỷ lệ 86,7 – 46,7% [4, 5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi thì các chỉ số cận lâm sàng của bệnh nhân AIH như Bilirubin-T, Bilirubin-D, AST, ALT, GGT, APRI, FIB-4 đều cao hơn ngưỡng tham chiếu nhiều lần, điều này chứng tỏ các bệnh nhân đang trong giai đoạn tiến triển của viêm gan tự miễn tương đồng với Takahashi A (2020) và Tamimi TA (2023) đều ghi nhận sự gia tăng của enzyme gan và bilirubin [4, 5]. Về mối liên hệ giữa marker ANA và các triệu chứng lâm sàng thì chúng tôi đã ghi nhận nhóm dương tính với marker ANA có tỷ lệ xơ gan thấp hơn nhưng tỷ lệ viêm gan cấp cao hơn so với nhóm marker ANA âm tính. Về các chỉ số cận lâm sàng thì chỉ ghi nhận thông số GGT cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm marker ANA dương tính. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu Đỗ

Hồng Sơn (2014) đã ghi nhận tỷ lệ xơ gan gặp ở nhóm ANA âm tính là 88,9 %, còn ở nhóm ANA dương tính là 38,8%. Đồng thời tác giả Đỗ Hồng Sơn cũng ghi nhận tình rối loạn đông máu, thiếu máu, tăng globulin miễn dịch, tăng ALP giữa 2 nhóm có ANA âm tính và dương tính là không có sự khác biệt [7].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ dấu ấn ANA dương tính chiếm 63% bệnh nhân được chẩn đoán AIH. Bệnh nhân có marker ANA dương tính có nguy cơ viêm gan cấp cao hơn và men gan GGT cao hơn so với bệnh nhân nhóm dấu ấn ANA âm tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Katsumi T and Ueno Y.** Epidemiology and surveillance of autoimmune hepatitis in Asia. *Liver Int* 2022 Aug; 42(9): 2015-2022.
2. **Liberal R, Mieli-Vergani G, and Vergani D.** Clinical significance of autoantibodies in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013 Oct; 46: 17-24.
3. **Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja A J, et al.** Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018 Apr 12; 4: 18017.
4. **Takahashi A, Ohira H, Abe K, et al.** Increasing incidence of acute autoimmune hepatitis: a nationwide survey in Japan. *Sci Rep* 2020 Aug 28; 10(1): 14250.
5. **Tamimi TA, Sallam M, Rayyan D, et al.** Clinical Characteristics of Autoimmune Hepatitis in a Middle Eastern Population: A Tertiary Care Center Experience. *J Clin Med* 2023 Jan 12; 12(2): 629.
6. **Nguyễn Công Long, Lê Văn Anh** (2022), Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị bệnh nhân viêm gan tự miễn. *Tạp chí Y dược học Quân sự* 2022; số 3: 134-143
7. **Đỗ Hồng Sơn** (2014), Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng viêm gan tự miễn, Luận văn thạc sĩ, Đại học Y Hà Nội.