THÁCH THỨC TRONG CHẨN ĐOÁN VÀ XỬ TRÍ SUY GAN CẤP Ở BỆNH NHÂN SỐT XUẤT HUYẾT DENGUE NGƯỜI LỚN

Nguyễn Văn Hảo[1]

Suy gan cấp tính là một hội chứng lâm sàng nghiêm trọng xảy ra ở những người khỏe mạnh trước đây, đặc trưng bởi sự chết và rối loạn chức năng tế bào gan. Bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue (SXHD) có dấu hiệu tổn thương gan 60% - 90% trường hợp. Biểu hiện lâm sàng chủ yếu là gan to, vàng da, tăng aminotransferase và suy gan cấp. Tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân viêm gan nặng do Dengue chỉ 0,8% nhưng nếu có biến chứng suy gan cấp rất cao 58,8%. Điểm MELD là yếu tố duy nhất dự đoán suy gan cấp với aOR = 1,3 [KTC 95%: 1,1 - 1,5; P = < 0,001]. Điểm MELD ban đầu ≥ 15 có liên quan với suy gan cấp do viêm gan nặng với AUROC = 0,91, độ nhạy 88,2% và độ đặc hiệu 87,3%. Tổn thương tế bào gan trong quá trình suy gan cấp dẫn đến một phản ứng tiền viêm, đặc biệt trong giai đoạn sớm. Các nghiên cứu gần đây ở người lớn cho thấy thay huyết tương khối lượng cao (HVPE) có hiệu quả làm giảm phản ứng viêm của suy gan cấp thông qua việc loại bỏ các cytokin và các phân tử liên quan tổn thương (DAMP). Năm 2017, Hiệp hội châu Âu nghiên cứu về Gan (EASL) đã có hướng dẫn thực hành lâm sàng thay huyết tương trong xử trí suy gan cấp, EASL khuyến nghị điều trị thay huyết tương sớm có thể cải thiện khả năng sống sót không thay gan. Năm 2019, Hiệp hội Apheresis Hoa Kỳ khuyến nghị HVPE như một liệu pháp đầu tay trong suy gan cấp. Điều trị suy gan cấp do SXHD ở các nước trong khu vực Đông Nam Á hiện cũng đang áp dụng các phương pháp thay huyết tương và truyền tĩnh mạch N-acetylcystein. Tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới đã áp dụng liệu pháp thay huyết tương và truyền tĩnh mạch N-acetylcysteine trong điều trị suy gan cấp ở bệnh nhân SXHD người lớn từ tháng 6 năm 2019. Chúng tôi đang kiến nghị đưa lưu đồ xử trí suy gan cấp vào cập nhật Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí SXHD người lớn của Bộ Y tế.

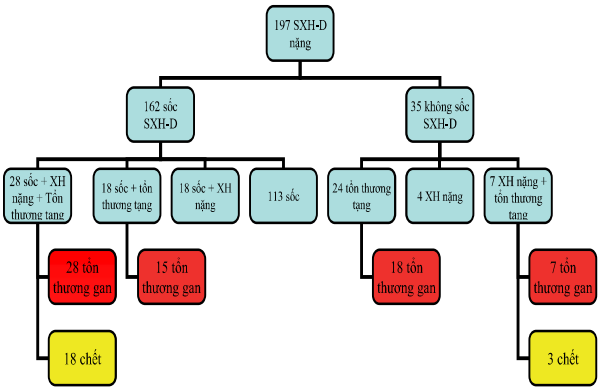
Từ khóa: Suy gan cấp, sốt xuất huyết Dengue (DHF).

Suy gan cấp tính là một hội chứng lâm sàng nghiêm trọng, xảy ra ở những người khỏe mạnh trước đây, được đặc trưng bởi sự chết của tế bào gan và rối loạn chức năng gan (O'Grady 2005). Có hai biểu hiện lâm sàng chính của suy gan cấp là rối loạn đông máu (tỷ lệ bình thường hóa quốc tế, INR ≥ 1,5) và bệnh não gan trong 26 tuần xuất hiện ở một đối tượng khỏe mạnh trước đây (Larson 2010). Loại trừ các trường hợp bệnh gan tiềm ẩn (viêm gan do rượu, viêm gan siêu vi B và viêm gan siêu vi C mạn tính, viêm gan tự miễn) vì xử trí suy gan trên nền bệnh gan mạn tính khác với điều trị suy gan cấp. Để chẩn đoán suy gan cấp cần có các yếu tố sau:

- Bất thường về đông máu (INR > 1,5).
- Bất kỳ mức độ rối loạn tri giác (bệnh não).
- Đặc điểm lâm sàng: phù não.
- Không có biểu hiện bệnh gan mạn trước.
- Thời gian bệnh < 26 tuần.

Đặc điểm bệnh sốt xuất huyết Dengue nặng người lớn có tổn thương gan nặng tại khoa Hồi sức cấp cứu người lớn - Bệnh viện Bệnh nhiệt đới

Sơ đồ mô tả bệnh cảnh lâm sàng 197 trường hợp SXHD nặng ở người lớn (1/2010 - 1/2012)

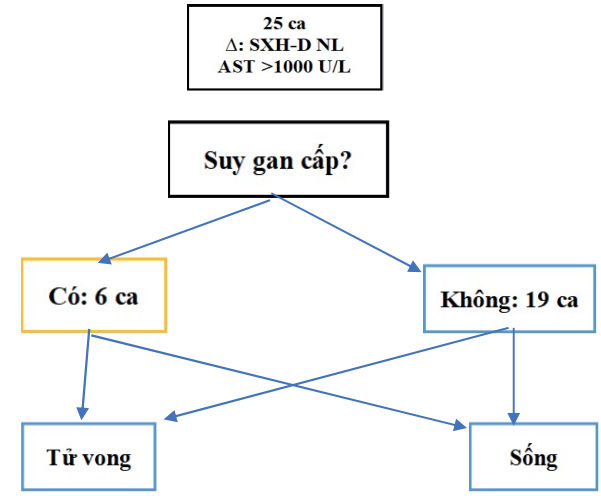


[1] *Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*

Ngày nhận bài: *05/6/2023*
Ngày phản biện xong: *12/6/2023*
Ngày duyệt đăng: *20/6/2023*

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: *Nguyễn Văn Hảo, Bộ môn Nhiễm, Trường Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
Điện thoại: 0913857025
E-mail: Drnguyenvanhao@ump.edu.vn

Sơ đồ: Đặc điểm SXHD người lớn có tổn thương gan nặng điều trị tại khoa Hồi sức cấp cứu người lớn - Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới (6/2022 đến 10/2022) (NV Hảo)



Tử vong suy gan 3/6 (50%)
Tử vong không suy gan 4/19

Ca lâm sàng tổn thương gan nặng ở người lớn

Bệnh nhân nữ 43 tuổi. LDNV: Chóng mặt, buồn nôn, nôn mửa và đau bụng. Bệnh sử N4: Sốt, đau khớp, đau cơ và đau đầu. Tiền sử: Bệnh đái tháo đường týp 2 và rối loạn lipid máu.

Khám lúc nhập viện: Bệnh nhân tỉnh, hơi bứt rứt, M: 130, huyết áp không đo được, chi mát lạnh. Giảm âm phế bào đáy phổi phải và ấn tức vùng hạ sườn phải. Khi nhập viện, DTHC 44%. (khám bệnh lần trước Hct 33%+ hemoglobin là 10,5 g/dL). Bệnh nhân được TTM 15 ml/kg LR trong 15 phút sau đó là 15 ml/kg trong 1 giờ. Bệnh nhân không ra sốc, Voluven 15 ml/kg/giờ giờ tiếp theo. Bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết âm đạo nhiều và tiêu phân đen. Hct của bệnh nhân giảm từ 44 xuống 33%, không cải thiện lâm sàng và tiểu ít (< 0,5 ml/kg). Bệnh nhân được truyền 4 đv HCL (1200 ml) duy trì Hct # 40%.

Vấn đề chính: Tổn thương gan nặng, tổn thương thận cấp tính, toan chuyển hóa mất bù do nhiễm acid lactic, tăng kali máu và vô niệu, rối loạn đông máu với xuất huyết nặng, quá tải tuần hoàn với tràn dịch màng phổi màng bụng.

Các biện pháp xử trí: 1. Hồi sức tích cực bằng các loại dịch truyền trong quá trình chống sốc ban đầu bao gồm DD tinh thể và DD keo. 2. Sử dụng HCL để duy trì Hct khoảng 40%. 3. Các biện pháp hỗ trợ hô hấp cho bệnh nhân trong thời gian sốc. 4. Sử dụng CVVHD như một hình thức điều trị thay thế thận để loại bỏ lactate khỏi cơ thể, điều chỉnh thăng bằng kiềm toan, duy trì cân bằng xuất nhập. 5. Sử dụng NAC điều trị suy gan cấp.

Diễn tiến điều trị: TTM NaCl 100 mg/giờ, liên tục trong 5 ngày. Vitamin K 10 mg TM mỗi ngày x 3 ngày, truyền 4 đơn vị FFP, 10 đơn vị kết tủa lạnh và 6 đơn vị tiểu cầu để điều chỉnh tình trạng rối loạn đông máu. Truyền HCL để duy trì Hct khoảng 40% CVVHD liên tục. Kháng sinh toàn thân.

Bàn luận về chẩn đoán và xử trí suy gan cấp trong SXHD người lớn

Tổn thương gan: 60% - 90% bệnh nhân sốt xuất huyết Dengue với biểu hiện gan to, vàng da, tăng aminotransferase và suy gan cấp. Sinh lý bệnh của tổn thương gan trong SXHD bao gồm:

a. Virus Dengue tác động trực tiếp tế bào gan gây ra quá trình chết tế bào gan.

b. Tổn thương gan qua trung gian miễn dịch gây viêm gan và cơn bão cytokin.

c. Giảm tưới máu gan trong hội chứng sốc sốt xuất huyết.

Kết luận: Tỷ lệ suy gan thấp (0,31% - 1,1%) nhưng tử vong cao (20% - 68,3%)[1].

Một nghiên cứu khác với mục tiêu xác định các yếu tố tiên lượng suy gan cấp và tử vong ở bệnh nhân SXHD có biểu hiện viêm gan nặng (DISH).

Bệnh nhân viêm gan nặng [n = 134/2311 (5,80%)], được định nghĩa transaminase > 10 lần mức giới hạn tham chiếu bình thường và suy gan cấp được xác định bởi tiêu chuẩn AASLD 2011 [n = 17 (0,74%)].

Kết quả: 151 bệnh nhân viêm gan nặng hoặc suy gan cấp, 51% là nữ, với tuổi trung bình 27,9 ± 14,5 tuổi. Hội chứng thoát huyết tương (CLS): 68,2% bệnh nhân DISH và 100% bệnh nhân suy gan cấp.

Tỷ lệ tử vong: Ở bệnh nhân viêm gan nặng 0,8% nhưng nếu suy gan 58,8%.

Điểm MELD là yếu tố duy nhất dự đoán suy gan cấp với aOR = 1,3 [KTC 95%: 1,1 - 1,5; P = < 0,001]. Điểm MELD ban đầu ≥ 15 có liên quan với suy gan cấp do viêm gan nặng với AUROC = 0,91, độ nhạy 88,2% và độ đặc hiệu 87,3%. Suy gan cấp liên quan đến tử vong ở bệnh nhân viêm gan nặng (aOR = 108,5, KTC 95%: 5,5 - 2145,4, P = 0,002). INR ban đầu liên quan đến tử vong (aOR = 10,4, KTC 95%: 2,6 - 40,5, P = 0,001). INR ≥ 1,5 dự đoán tử vong do viêm gan nặng với AUROC là 0,83 (81,8% độ nhạy và độ đặc hiệu 86,8%)[2].

Hội chẩn ghép gan

Suy gan cấp thường tiến triển nhanh chóng (và có thể cần ghép gan).

Các ngưỡng để hội chẩn ghép gan bao gồm:

- INR > 3,0, hoặc thời gian prothrombin (PT) > 50 giây hoặc tăng lên.

- Bệnh não nặng hơn.

- Tăng lactate máu hoặc hạ huyết áp mặc dù đã hồi sức.
- pH < 7,35.
- Tổn thương thận cấp tính (AKI).
- Bilirubin > 300 µmol L-1.
- Thu nhỏ thể tích gan trên hình ảnh.

Thay huyết tương trong suy gan cấp

Tổn thương tế bào gan trong quá trình suy gan cấp dẫn đến một phản ứng tiền viêm, đặc biệt trong giai đoạn sớm. RCT gần đây ở người lớn cho thấy thay huyết tương khối lượng cao (HVPE) có thể hiệu quả làm giảm phản ứng viêm của suy gan cấp thông qua việc loại bỏ các cytokin và DAMP. Các hệ thống hỗ trợ gan nhân tạo như MARS và TPE có thể tạm thời cải thiện huyết động toàn thân và mức độ bệnh não. TPE là thủ thuật duy nhất giúp cải thiện khả năng sống sót ở bệnh nhân suy gan cấp[4].

Bài báo năm 2016 Larsen và cộng sự mô tả một RCT. 182 bệnh nhân NL suy gan cấp nhóm ĐT nội khoa chuẩn (n = 90) hoặc ĐT nội khoa chuẩn + HVPE (high volume plasma exchange) (n = 92).

FFP 8 - 12 L, 15% trọng lượng cơ thể lý tưởng, mỗi ngày x 3 ngày. HVPE làm giảm: các marker tiền viêm, DAMP, mức độ chết của tế bào, điểm SIRS và điểm SOFA. Tỷ lệ sống ra viện nhóm HVPE (58,7%) so với nhóm chứng (47,8%). HR = 0,56, KTC 95% 0,36 - 0,86, p = 0,0083. Sử dụng HVPE tăng tỷ lệ sống ở bệnh nhân suy gan cấp không đủ điều kiện ghép gan. Năm 2017, Hiệp hội châu Âu nghiên cứu về Gan (EASL): Hướng dẫn thực hành lâm sàng thay huyết tương trong xử trí suy gan cấp, khuyến nghị điều trị sớm để cải thiện sống sót không thay gan. Năm 2019, Hiệp hội Apheresis Hoa Kỳ khuyến nghị HVPE như một liệu pháp đầu tay trong suy gan cấp.

Trước đây tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới chúng tôi áp dụng chỉ định thay huyết tương (TPE) ở bệnh nhân SXHD có tổn thương gan nặng (AST/ALT tăng cao > 1000 IU/L) nếu kèm các biểu hiện sau:

1. Bệnh não gan độ I, II.

2. Kèm rối loạn đông máu (Prothrombin time kéo dài > 20 giây, INR > 1,5).

3. Và/hoặc tăng Bilirubin TP > 250 mmol/L (> 15 mg%), NH_3 > 150 µmol/L.

Ứng dụng thay huyết tương ở bệnh nhân SXHD tại Bệnh viện Bệnh nhiệt đới bắt đầu từ tháng 6/2019 - 6/2021. Tổng số ca suy gan cấp được TPE: 10 ca, hồi phục hoàn toàn: 08 ca.

Điều trị N-acetylcysteine (NAC)

Mục tiêu: Xác định NAC có lợi trong suy gan cấp không do acetaminophen hay không?

Kết quả: 672 bệnh nhân từ 5 nghiên cứu tiền cứu (nhóm NAC: n = 334; nhóm chứng: n = 338). Viêm gan siêu vi 45,8% so với nhóm chứng 32,8%, viêm gan do thuốc 24,6% so với nhóm chứng 27,5%), không xác định được nguyên nhân 13,2% so với nhóm chứng 21,6% và viêm gan tự miễn 6,6% so với nhóm chứng 8,9%.

Điều trị N-acetylcysteine đã cải thiện đáng kể tỷ lệ sống không ghép gan (55,1% so với nhóm chứng 28,1%; RR = 0,56; KTC 95%: 0,33 - 0,94). Điều trị NAC giảm thời gian nằm viện (SMD = -1,62; KTC 95%: -1,84 đến -1,40, p < 0,001). Kết luận: Điều trị bệnh nhân suy gan cấp không do acetaminophen bằng N-acetylcysteine đã cải thiện khả năng sống không cần ghép gan và thời gian nằm viện[5].

Mục tiêu: So sánh tỷ lệ hồi phục suy gan cấp và tỷ lệ tử vong của bệnh nhân được điều trị và không được điều trị NAC. Phương pháp: Một nghiên cứu thuần tập hồi cứu bệnh nhân nhỏ hơn 15 tuổi, suy gan cấp do SXHD ở Thái Lan, từ tháng 01/2002 đến 7/2019.

Kết quả: 33 bệnh nhân, 16 NAC (48,5%), tuổi 8,5 tuổi (SD 3,7) và thời gian khởi phát suy gan cấp 6,3 ngày (SD 1,6) sau khi sốt. Phân loại bệnh não gan (HE) và suy tạng không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Trong nhóm NAC, 13/16 trẻ được truyền tĩnh mạch 100 mg/kg / ngày NAC cho đến khi INR < 2 nếu không HE hoặc INR< 1,5 nếu có HE. NAC được bắt đầu 1,1 ngày (SD 0,3) sau khi chẩn đoán suy gan cấp. Tỷ lệ hồi phục suy gan cấp nhóm NAC cao hơn 75% so với ở nhóm không NAC 53%, p = 0,34) với tỷ lệ tử vong 31% < 53%, p = 0,36). Tác dụng phụ của NAC không đáng kể. Kết luận: NAC có thể có lợi trong suy gan cấp do SXHD ở trẻ em6. NAC TTM 100 mg/giờ. NAC quét các gốc tự do, cải thiện khả năng chống oxy hóa và hoạt động như một chất giãn mạch cải thiện việc cung cấp oxy.

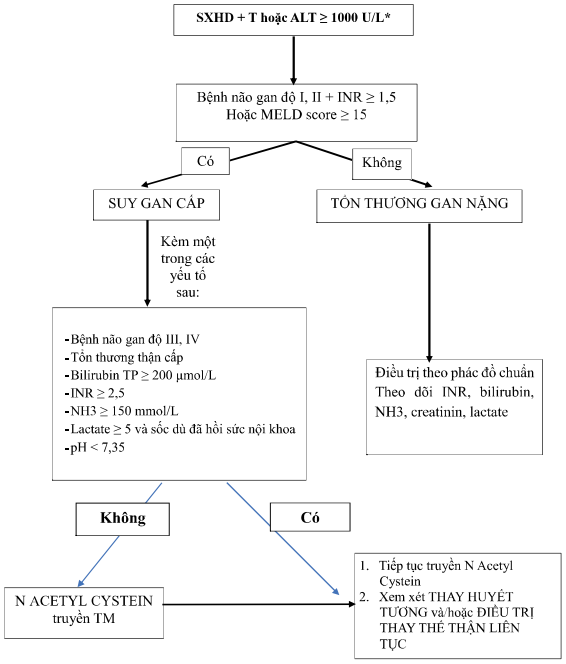
Điều trị suy gan cấp do SXHD ở các nước trong khu vực Đông Nam Á

	NAC	Cân nhắc TPE	Chỉ định TPE	Ghi chú tài liệu tham khảo
AST (U/L)	> 500			(7), (8)
ALT (U/L)	> 500			(7), (8)
INR	> 1,5 - 2,0	> 2,0 - 2,5	> 2,5	(7)
Bệnh não gan	0 - 1	2	3 - 4	(9)
Bilirubin (mg/dL)	2 - 4	> 4 - 10	> 10	(8)

NAC: N-acetylcysteine 100 mg/giờ x 5 ngày

TPE: Therapeutic plasma exchange, plasma, 1 - 1,5

Lưu đồ xử trí suy gan cấp người lớn đề nghị áp dụng trong Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị SXHD - BYT



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wattana Leowattana, Tawithep Leowattana, Dengue hemorrhagic fever and the liver World J Hepatol 2021 December 27; 13(12): 1968-1976.
2. Tongluk Teerasarntipan & cs, Acute liver failure (ALF) and death predictors in patients with dengue induced severe hepatitis World J Gastroenterol 2020 September 7; 26(33): 4983-4995.
3. Postgrad Med J. 2005; 81: 148-154.
4. Fin Stolze Larsen, Artificial liver support in acute and acute-on-chronic liver failure. Curr Opin Crit Care. 2019 Apr;25(2):187-191. doi: 10.1097/MCC.0000000000000584.
5. Waseem Amjad, Paul Thuluvath, Muhammad Mansoor, Abhishek Dutta, Farman Ali, Waqas Qureshi, N-acetylcysteine in non-acetaminophen-induced acute liver failure: a systematic review and meta-analysis of prospective studies Gastroenterology Rev 2022; 17 (1): 9-16.
6. Hansa Sriphongphankul, Tippawan Liabsuetrakul, Seksit Osatakul, Clinical Outcomes of Children Diagnosed Dengue-Associated Acute Liver Failure with or without N-Acetylcysteine Treatment: A Retrospective Cohort Study Journal of Tropical Pediatrics, Volume 67, Issue 2, April 2021, fmab039.
7. Dissanayake et al., BMC Infect Dis (2021) 21:978. https://doi.org/10.1186/s12879-021-06681-9.
8. Laoprasopwattana et al., Journal of Tropical Pediatrics, 2016, 62, 200–205. doi: 10.1093/tropej/fmv099.
9. Devarbhavi et al., J Gastroenterol Hepatol. 2020 Jul;35(7):1223-1228. doi: 10.1111/jgh.14927.

CHALLENGES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE LIVER FAILURE IN PATIENTS WITH DENGUE HEMORRHAGIC FEVER

Acute liver failure is a severe clinical syndrome occurring in previously healthy individuals, characterized by hepatocellular death and dysfunction. Patients with Dengue hemorrhagic fever show signs of liver damage in 60% - 90% of cases. The main clinical manifestations are hepatomegaly, jaundice, increased aminotransferase and acute liver failure. The mortality rate in patients with severe hepatitis caused by Dengue is only 0.8%, but if there are complications of acute liver failure, it is very high 58.8%. The MELD score was the only predictor of acute liver failure with aOR = 1.3 [95% CI: 1.1 - 1.5; P = < 0.001]. Initial MELD score ≥ 15 was associated with acute liver failure due to severe hepatitis with AUROC = 0.91, sensitivity 88.2% and specificity 87.3%. Hepatocellular damage during acute liver failure leads to a proinflammatory response, especially in the early stages. Recent studies in adults have shown that high-volume plasma exchange (HVPE) effectively reduces the inflammatory response of acute liver failure through the removal of cytokines and damage-associated molecules (DAMP). In 2017, the European Association for the Study of the Liver (EASL) released clinical practice guidelines for plasma exchange in the management of acute liver failure, suggesting that early plasma exchange therapy can improve survival without liver transplantation. In 2019, the American Apheresis Association recommended HVPE as first-line therapy in acute liver failure. Treatment of acute liver failure due to Dengue in countries in Southeast Asia is currently applying the methods of plasma exchange and intravenous infusion of N-acetylcysteine. At the Hospital for Tropical Diseases, plasma exchange therapy and intravenous N-acetylcysteine have been applied in the treatment of acute liver failure in adult dengue patients since June 2019. We are recommending to include a flowchart for management of the acute liver failure to update the guidelines for diagnosis and management of Dengue in adults of the Ministry of Health.

Key words: Acute liver failure, Dengue hemorrhagic fever (DHF).