

CHẨN ĐOÁN SỚM XƠ GAN

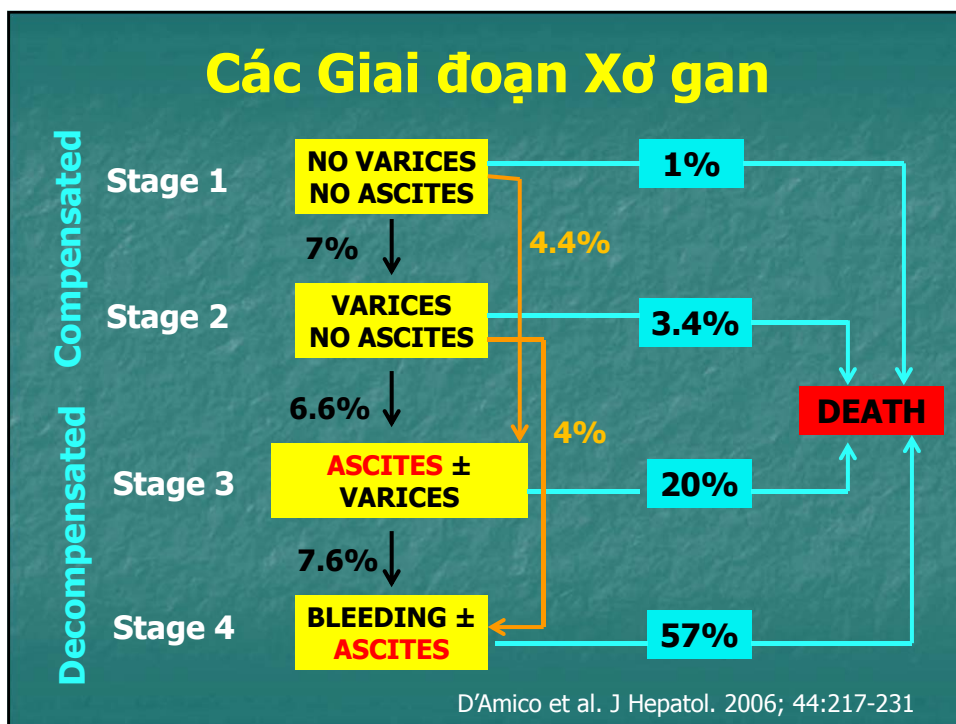
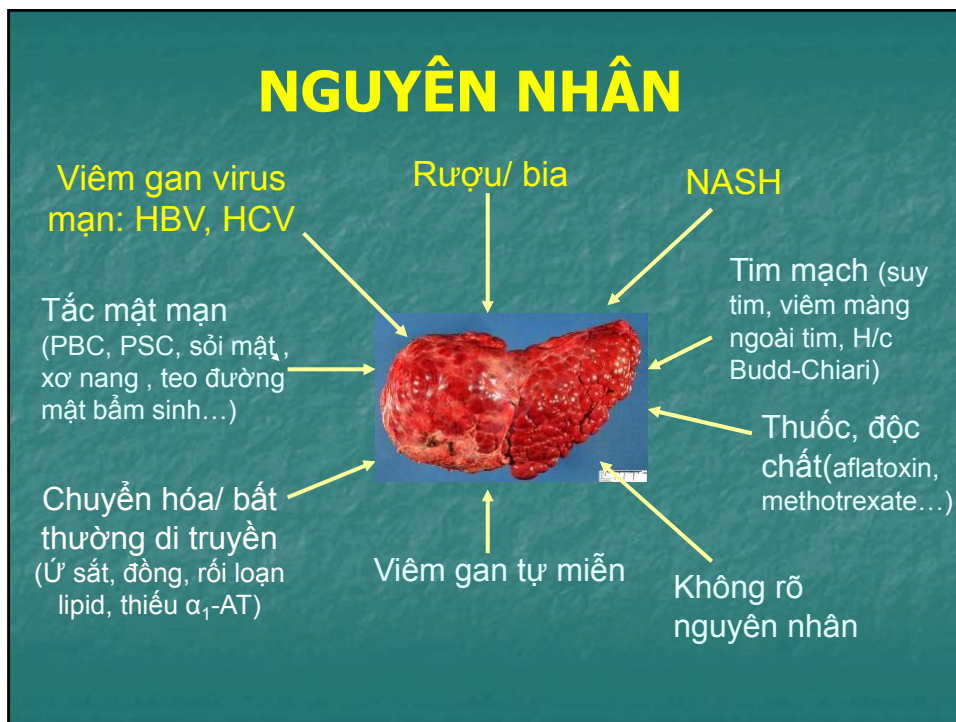


TS.BS. PHẠM THỊ THU THỦY
Trưởng Phòng Khám Gan
Trung Tâm Y khoa MEDIC -TP.HCM

XƠ GAN: ĐỊNH NGHĨA

- ❖ WHO: Xơ gan là tiến trình tạo mô xơ lan tỏa và làm thay đổi cấu trúc bình thường của gan thành cấu trúc dạng nốt bất thường
- ❖ Xơ gan: cirrhosis (Hy Lạp , *kirrhos*: cam, hung đỏ; *osis*: tình trạng), do **Rene Laennec** đặt tên đầu tiên năm 1826.

Hepatic fibrosis ≠ Liver cirrhosis



PHÂN LOẠI CHILD-PUGH

	1	2	3
Bảng bụng	Không	Nhẹ	Nhiều
Bệnh não gan	Không	Độ 1, 2	Độ 3, 4
Bilirubin (mg%)	< 2.0	2.0 – 3.0	> 3.0
Albumin (mg/L)	> 3.5	2.8 – 3.5	< 2.8
TQ (%)	50	40 – 50	< 40
INR	< 1.70	1.70 - 2.20	> 2.20

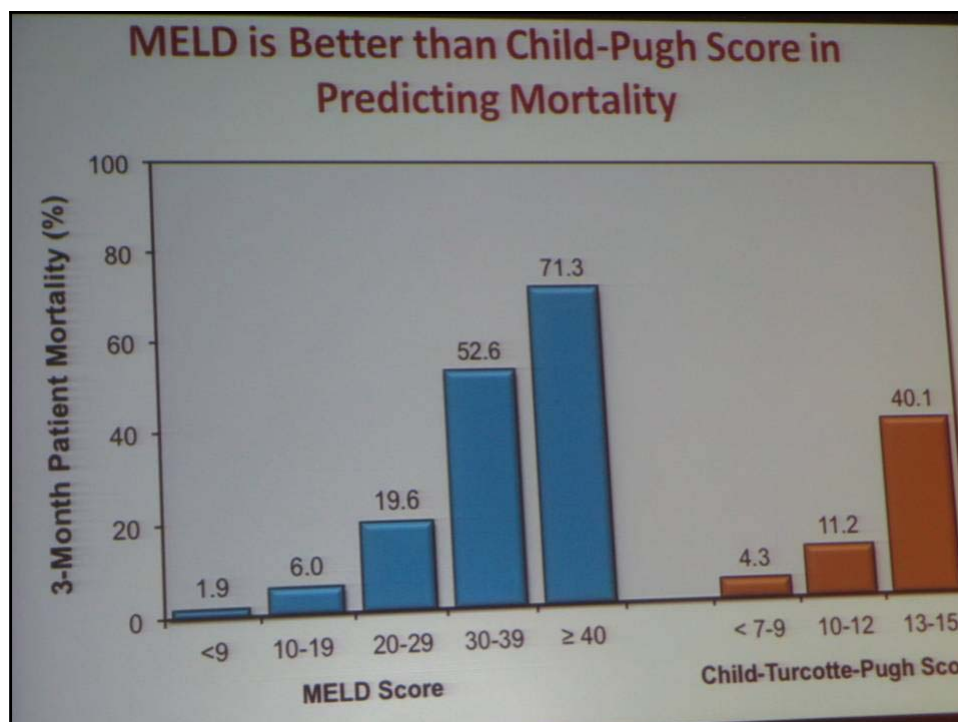
A: 5 – 6 (còn bù)

B: 7 – 9 (trung gian/ chuyển tiếp)

C: 10 – 15 (mất bù)

MELD Score

- MELD Score = $3.8 [\text{Ln serum bilirubin (mg/dL)}] + 11.2 [\text{Ln INR}] + 9.6 [\text{Ln serum creatinine (mg/dL)}] + 6.4$
- Được áp dụng để đánh giá tình trạng chức năng gan trước khi chuẩn bị ghép gan
- Điểm số: 6 - 40



XƠ GAN GIAI ĐOẠN MẤT BÙ

Xuất hiện đầy đủ các triệu chứng và biến chứng, liên quan đến:

- Hội chứng suy tế bào gan
- Hội chứng tăng áp tĩnh mạch cửa

Dễ chẩn đoán nhưng **KHÔNG PHẢI CHẨN ĐOÁN SỚM**

Triệu chứng nổi bật

- Suy dinh dưỡng (teo cơ, sụt cân)
- Báng bụng, phù chân, vàng da
- Tuần hoàn bàng hệ, lách to

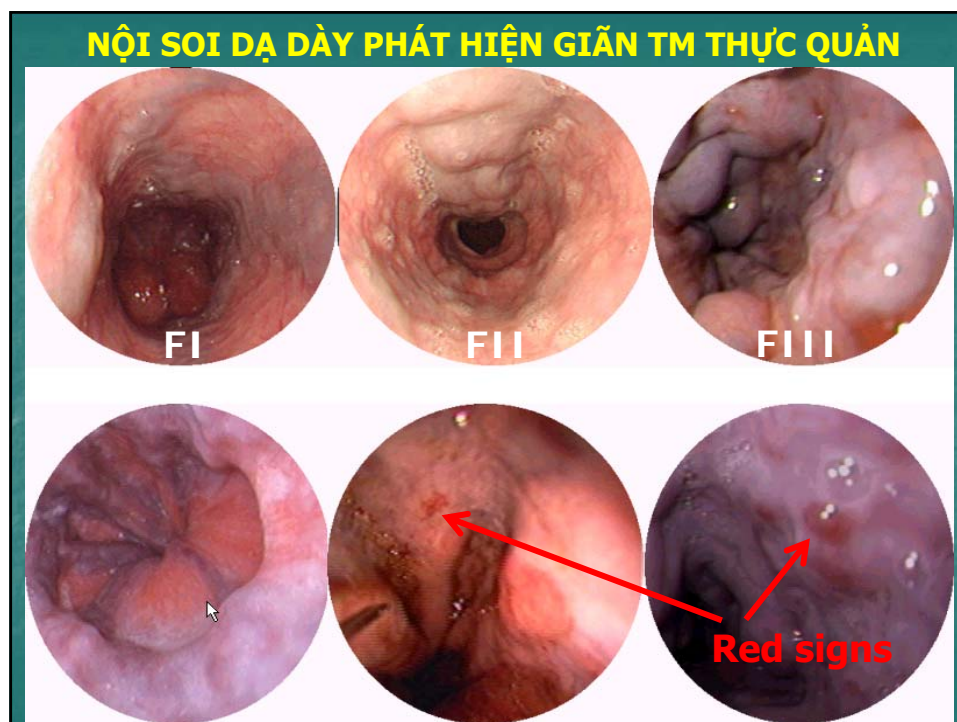


Bộ ba dấu hiệu suy tế bào gan cần tìm



CẬN LÂM SÀNG GIAI ĐOẠN MẮT BÙ

- ❖ **Bất thường xét nghiệm chức năng gan:**
 - ❖ Tăng bilirubin (trực tiếp) → tiên lượng nặng
 - ❖ Giảm albumin máu, tăng γ -Globulin, A/G < 1
 - ❖ TQ (PT) kéo dài, INR > 1.5
 - ❖ **AST, ALT tăng (hoặc bình thường)**
- ❖ CTM: giảm tiểu cầu, thiếu máu, giảm bạch cầu
- ❖ Rối loạn điện giải : hạ natri máu
- ❖ Rối loạn đường huyết (tăng hoặc hạ đường huyết)
- ❖ Khảo sát dịch báng: SAAG > 11g/L , dịch thấm (Protein < 25g/L, TB < 250)



XƠ GAN GIAI ĐOẠN CÒN BÙ

- Tiến triển âm thầm không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng
- BN vẫn sinh hoạt bình thường
- Xơ gan còn bù chuyển sang mất bù với tỷ lệ 10%/ năm, triệu chứng báo hiệu đầu tiên thường là **bảng bụng**

CHẨN ĐOÁN SỚM XƠ GAN

Phát hiện xơ gan ở giai đoạn còn bù

- Dấu hiệu lâm sàng thường không rõ
- Gợi ý từ nguyên nhân gây xơ gan (viêm gan siêu vi, rượu, béo phì)
- Xét nghiệm chức năng gan có khi chưa thay đổi
- Dấu hiệu gợi ý: **giảm tiểu cầu**

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN

TẠI SAO PHẢI ĐÁNH GIÁ ĐỘ XƠ HÓA GAN

1. Đánh giá tiên lượng của bệnh
2. Quyết định điều trị hay không (Trong vài trường hợp điều trị tốn kém hay nhiều tác dụng phụ)
3. Hạn chế sinh thiết gan
4. Đánh giá hiệu quả điều trị

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ MỨC ĐỘ XƠ HÓA GAN



Liver Biopsy



Serum Biomarkers



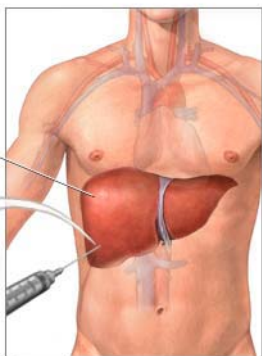
Elastography



Imaging

A small slender core of tissue is removed with a biopsy needle

Liver



ADAM.

Tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán Xơ gan

Mẫu sinh thiết gan chỉ chiếm 1/50.000 thể tích toàn bộ gan.

Yêu cầu mẫu: 20 mm chiều dài với 11 khoảng cửa.



SINH THIẾT GAN

Chỉ định: Cần thiết trong vài trường hợp khó:

Đồng nhiễm HIV; HCV; HBV...

Hội chứng chông lấp (PBC với viêm gan tự miễn)

Gan nhiễm mỡ (Phân biệt NAFLD và NASH)

Rối loạn di truyền: Hemochromatosis, thiếu alpha-1 antitrypsin, bệnh Wilson

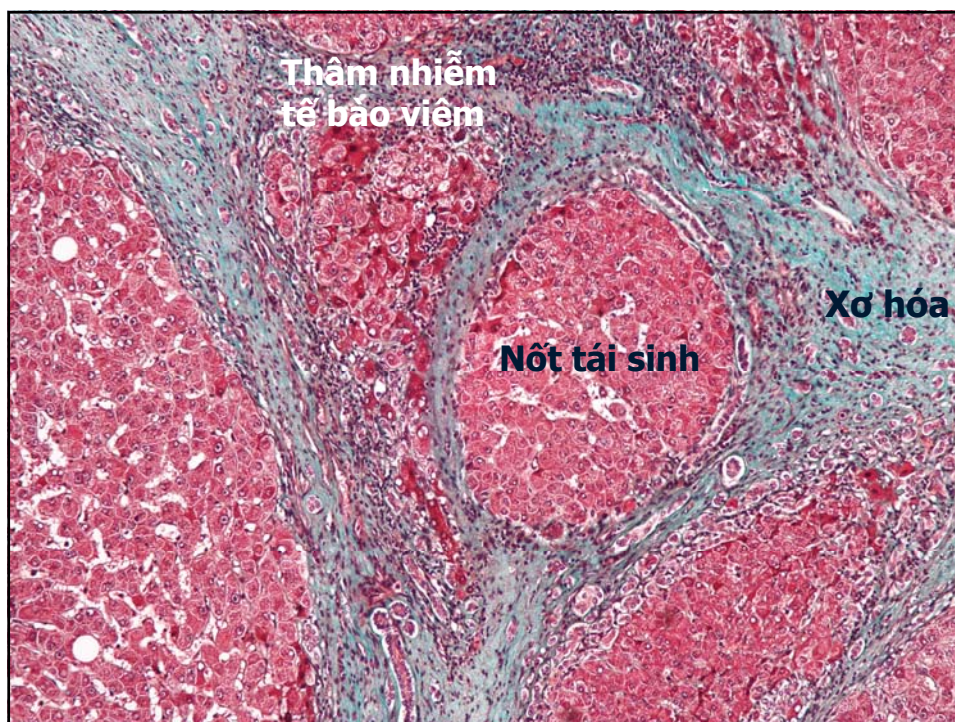
Nhược điểm:








Đánh giá độ xơ hóa không chính xác do lỗi lấy mẫu

Đọc kết quả: Không chính xác giữa các lần đọc cũng như giữa các người đọc khác nhau

Đây là 1 thủ thuật tương đối an toàn, tuy nhiên có đau (30%), tử vong (0.01-0.3%)

Giá thành còn cao cũng như cần thời gian nằm bệnh viện



Hệ thống tính điểm xơ hóa gan (Standish RA et al., 2006)			
Appearance	ISHAK Stage	ISHAK	METAVIR
	No fibrosis (normal)	0	F0
	Fibrosis expansion of some portal areas ± short fibrous septa	1	F1
	Fibrosis expansion of most portal areas ± short fibrous septa	2	F2
	Fibrosis expansion of most portal areas with occasional portal to portal bridging	3	
	Fibrosis expansion of most portal areas with marked P-P bridging as well as P-C	4	F3
	Marked bridging (P-P and/or P-C) with occasional nodules (incomplete cirrhosis)	5	
	Cirrhosis, probable or definite	6	F4

XÉT NGHIỆM MÁU ĐÁNH GIÁ ĐỘ XƠ HÓA

« Direct » markers

Hyaluronate
PIIINP
Laminin
Type IV Collagen
MMP
TIMP-1
TGF-beta
YKL-40



« Indirect » markers

Prothrombine time
Platelet count
AST/ALT Ratio

Serum fibrosis biomarkers: scores

Forns Index
 FibroTest
 FibroSpect
 ELF score
 Fibrosis Probability Index
 Hepascore
 FibroMeters
 Fibroindex
 Virahep-C model

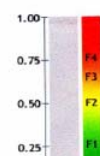


APRI and FibroTest are the most validated

$$\text{APRI} = \frac{\text{AST} \times 100}{\text{Platelet}}$$



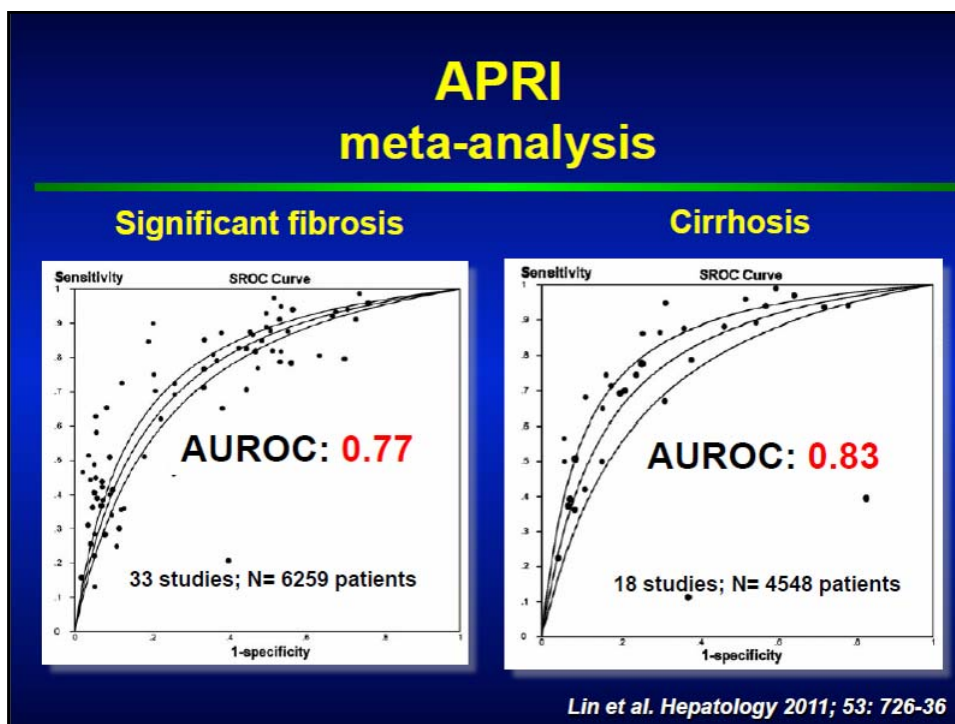
FibroTest



Score : 0.12
(F0)

Wai et al. Hepatology 2003;

Imbert-Bismuth et al. Lancet 2001



FibroTest-ActiTest® and FibroMAX® : the innovative diagnostic and staging tools for the most common liver diseases

The BioPredictive tests:

- FibroTest-ActiTest® is the combination of FibroTest® & ActiTest®;
- FibroMAX® is the combination of up to five non-invasive liver tests: FibroTest®, ActiTest®, SteatoTest®, NashTest® and AshTest®.

- **FibroTest-ActiTest®**
 - > **FibroTest®** : diagnoses hepatic fibrosis
 - > **ActiTest®** : assesses viral necro-inflammatory activity
- **FibroMAX®**
 - > **FibroTest®** : diagnoses hepatic fibrosis
 - > **SteatoTest®** : diagnoses hepatic steatosis (otherwise known as 'fatty liver')
- the most common cause of ALT and GGT abnormalities
 - > **ActiTest®** : assesses viral necro-inflammatory activity
 - > **AshTest®** : diagnoses severe alcoholic steatohepatitis (ASH) in excessive drinkers
 - > **NashTest®** : diagnoses non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients who are overweight, insulin resistant, have diabetes or hyperlipidemia

The BioPredictive tests work by using an algorithm based on the patients' sex, age, weight, height and specific blood biomarkers*. These algorithms have been scientifically validated and quality-monitored to ensure that the results delivered are of the highest analytical standards.

The validation and analytical standardization of FibroTest-ActiTest® and FibroMAX® have been established in several clinical studies. There are over 40 publications available that review and assess the tests and these can be found at:

www.biopredictive.com

Ref #321242

FibroTest

Internal Reference : 1043 NGUYEN THI AN

Demographics	
Sex	Female
Birthdate	15/11/1952

Analysis	
Sample Date	25/12/2008
Alpha2 Macroglobulin (g/l)	2.36
Apolipoprotein A1 (g/l)	2.68
Bilirubin (microMol)	8.55
Gamma-GT (U/l)	71
ALT (U/l)	35

FibroTest

Score: 0.28 (F1)

ActiTest

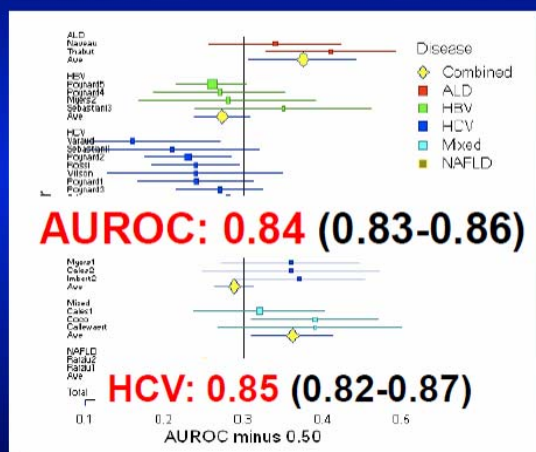
Score: 0.18 (A0-A1)

Usage precautions:

- The reliability of results is dependent on compliance with the preanalytical and analytical conditions recommended by BioPredictive.
- The Tests have to be deferred for: acute hepatitis, acute hepatitis, acute inflammation, extra hepatic cholestasis.
- The advice of a specialist should be sought for interpretation in chronic hepatitis and Gilbert's syndrome.
- The Test interpretation is not validated in liver transplant patients.
- Isolated extreme values of one of the components should lead to caution in interpreting the results.
- In case of discordance between a biopsy result and a Test, it is recommended to seek the advice of a specialist. The causes of these discordance could be due to a flaw of the Test or to a flaw in the biopsy (i.e. a liver biopsy has a 50% variability rate for one fibrosis stage).

FibroTest and SteatoTest are trademarks of Biopredictive. ActiTest, NashTest and AshTest are trademarks of Biopredictive.

FibroTest® meta-analysis F \geq 2



30 studies; N= 6378 patients

Poynard et al. BMC Gastroenterol 2007; 7-40

Hình ảnh học trong chẩn đoán mức độ xơ hóa gan

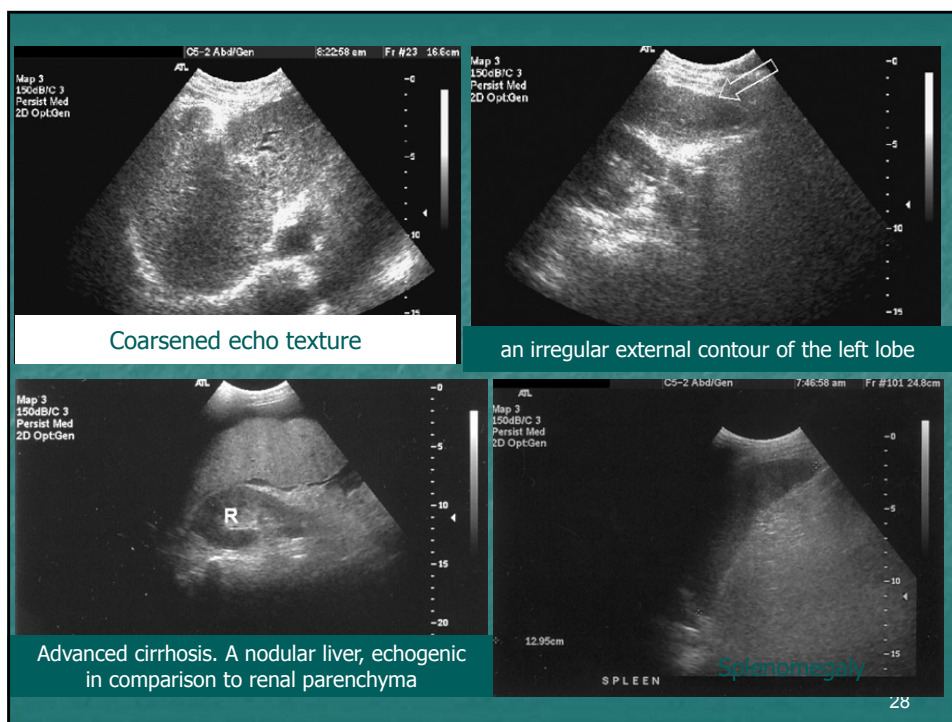
Các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh học thông thường như siêu âm, CT, MRI không được sử dụng để chẩn đoán mức độ xơ hóa gan

Siêu âm bụng

- phổ biến, không xâm lấn, nhanh, ít tốn kém
- Giá trị chẩn đoán xơ gan:
 - độ nhạy 91,1% & độ đặc hiệu 93,5%
 - giá trị tiên đoán dương 93,2% & âm 91,5%*
- cung cấp thông tin về hình dạng đại thể của gan, dòng máu trong TM cửa & TM gan
- XG: nốt, bờ không đều, độ echo ↑, gan phì đại / teo, cổ trướng, lách to, ↓ tuần hoàn TM cửa

* Simonovsky V. The diagnosis of cirrhosis by high resolution ultrasound of the liver surface. Br J Radiol 1999;72:29-34

27



28

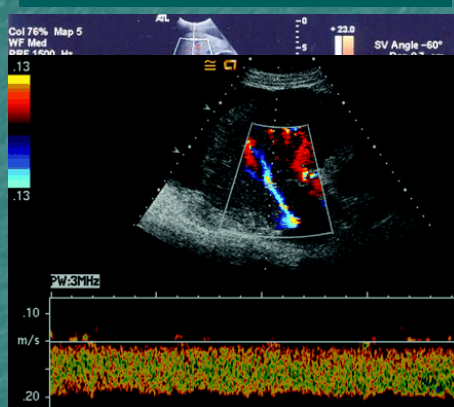
Siêu âm Doppler gan

- TM cửa lớn: >13 mm
 - dòng chảy TM cửa chậm <15 cm/giây, đảo ngược
 - huyết khối TM cửa
 - TM mạc treo tràng trên & TM lách lớn: >10mm
 - tái thông dòng máu bàng hệ quanh rốn
- TM gan có dạng sóng TM cửa
- Động mạch gan có hình ảnh xoắn & tăng vận tốc

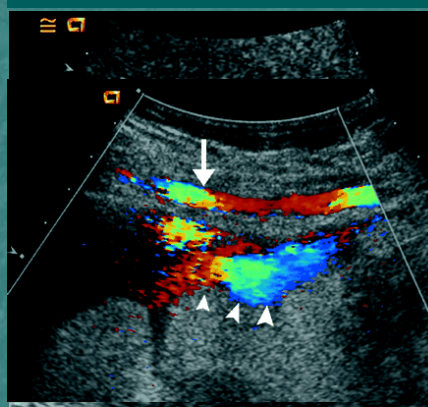
29

Siêu âm Doppler mạch máu gan

Flow increases in the hepatic artery



Corkscrew hepatic artery: cirrhosis

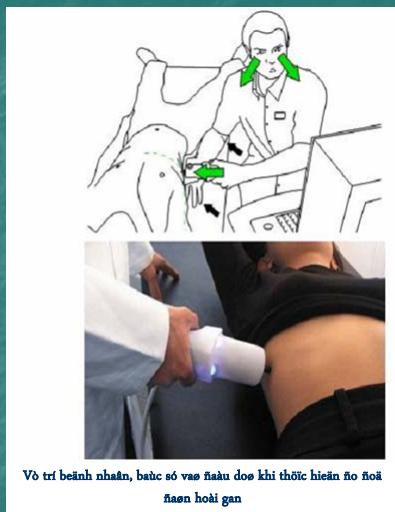


Narrowed hepatic vein in cirrhosis

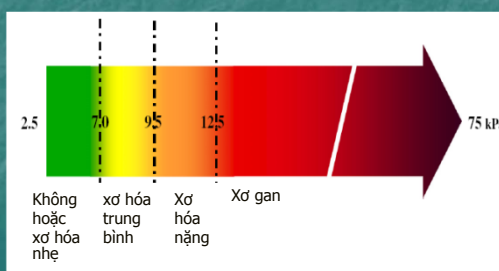
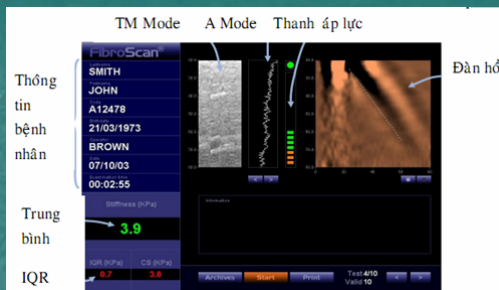
Recanalized paraumbilical vein

30

FIBROSCAN: KỸ THUẬT & KẾT QUẢ



Vò trí bệnh nhân, bước số vào đầu dò khi thốt hiện từ đầu máy đo đàn hồi gan

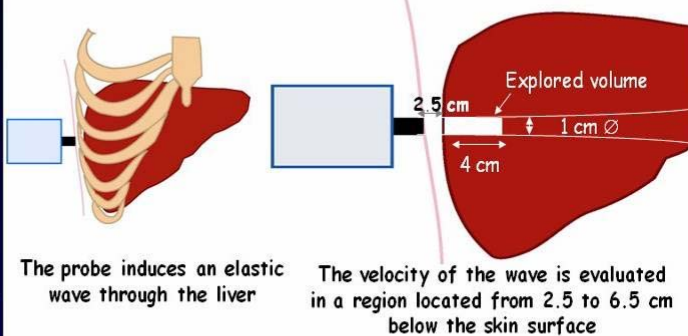


Nguồn: *Journal of Hepatology* 48 (2008) 835-847, vào *Artemis Medical*, Butterfly venue 2007

Ultrasound Elastography (USE)



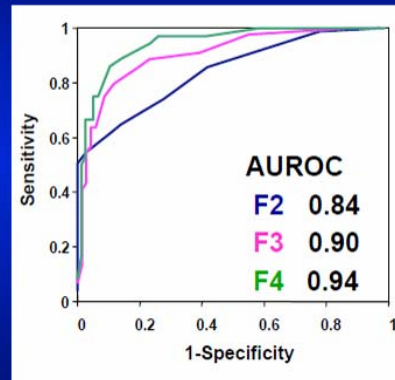
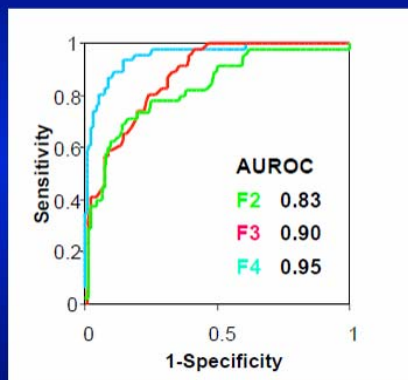
- USE (Fibroscan) is a rapid and non-invasive measure of hepatic stiffness
- Hepatic stiffness correlates with fibrosis



- No fasting
- Examination duration < 5 minutes
- Median of 10 successful acquisitions
- Median → final value
- Results expressed in kPa

Sampled volume: 1: 500

Diagnostic performance

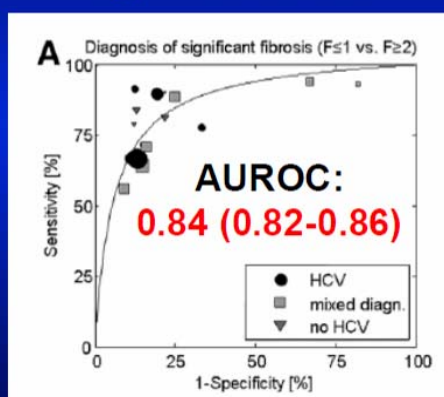


Ziol et al. *Hepatology* 2005; 41: 48-54

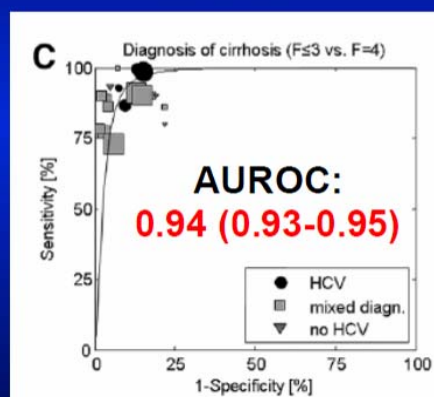
Castera et al. *Gastroenterology* 2005; 128: 343-50.

Meta-analysis

Significant fibrosis



Cirrhosis



Friedrich-Rust et al. *Gastroenterology* 2008; 134: 960-74

Hạn chế của FibroScan

- Người béo phì (BMI > 28 kg/m²)
- Khoảng gian sườn hẹp
- Bụng báng
- Có các tổn thương ở gan (u gan)
- Viêm gan cấp
- Có các xơ sẹo ở gan sau khi cắt gan
- Bị ảnh hưởng bởi gan nhiễm mỡ, sự thay đổi các cấu trúc mạch máu hoặc áp lực tĩnh mạch cửa làm độ cứng của gan khó tính toán được
- Xác định độ xơ hóa mức trung bình thường không chính xác

Combining methods increases diagnostic accuracy



Biomarkers

**Avoided liver
biopsies for
F_{≥2}: 75%**



Liver stiffness

Castera et al. Gastroenterology 2005; 128: 343-50.

Biomarkers vs. FibroScan summary

Biomarkers

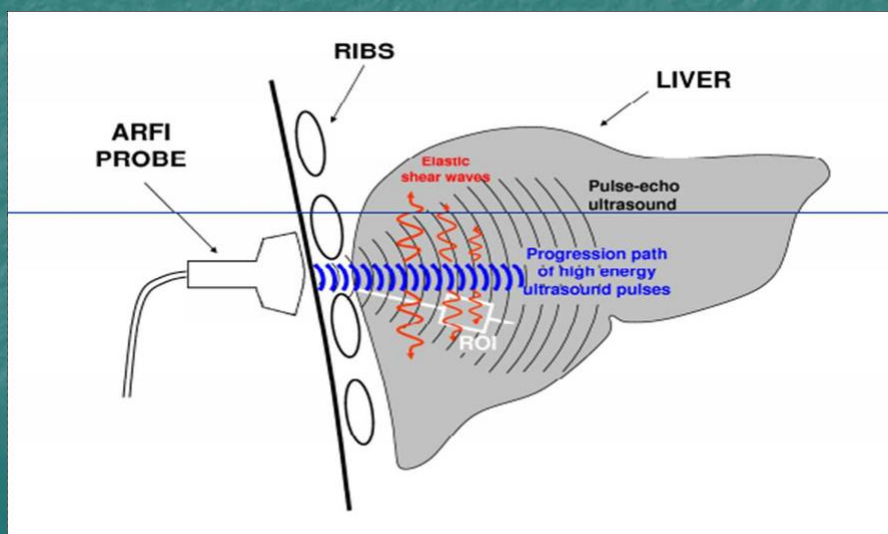
- Advantages
 - Good reproducibility
 - High applicability (95%)
 - Low cost & wide availability (non patented)
- Disadvantages
 - Non specific of the liver
 - Performance for cirrhosis
 - Cost & availability (patented)

FibroScan

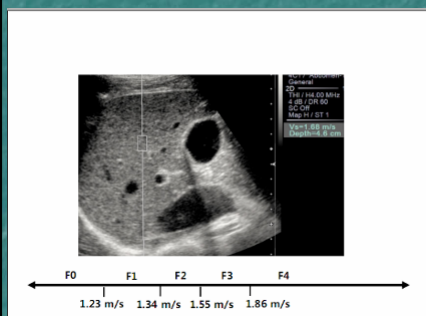
- Advantages
 - Genuine property of the liver
 - High performance for cirrhosis
 - User-friendly
- Disadvantages
 - Low applicability (80%)
 - False positive (inflammation)
 - Requires a dedicated device

Castera L . Gastroenterology 2012; 142: 1293-302

TẠO HÌNH XUNG LỰC BỨC XẠ ÂM (ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE: ARFI) MỚI



TẠO HÌNH XUNG LỰC BỨC XẠ ÂM (ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE: ARFI)



Vị trí đo: Khoảng gian sườn 7/8



Đo ARFI với máy Acuson S2000 tại MEDIC

1	F0	5	F1	7,1	F2	8,7	F3	14,5	F4	75
0,99	V0	1,16	V1	1,25	V2	1,32	V3	1,56	V4	4,15

Điểm xơ hóa của ARFI (V0 → V4: m/s) và FibroScan (F0 → F4: kPa)

TẠO HÌNH XUNG LỰC BỨC XẠ ÂM (ACOUSTIC RADIATION FORCE IMPULSE: ARFI)

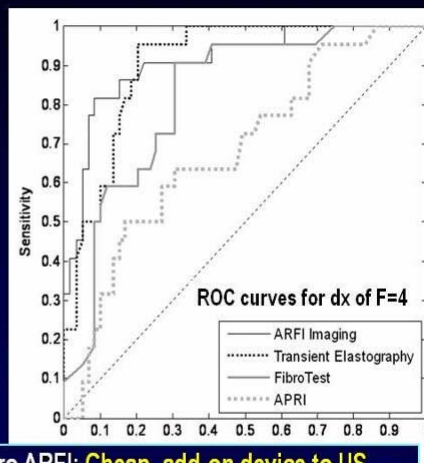
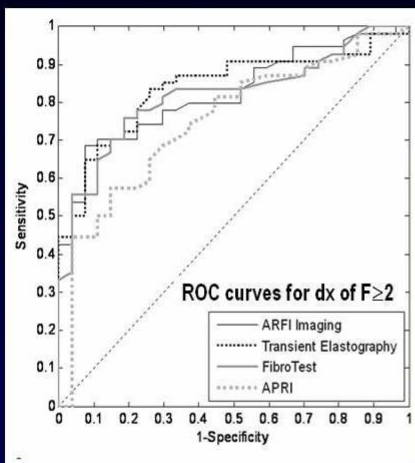
Ưu điểm:

- Chỉ cần cài đặt phần mềm vào máy siêu âm
- Kỹ thuật thực hiện đơn giản và nhanh chóng
- Không có thất bại khi đo
- Thực hiện được kể cả BN báng bụng hay béo phì

Nhược điểm:

- Nhạy với chuyển động
- Vùng đo sâu 8 cm từ lớp da
- Không đo được khi có vôi hóa, khí

Comparison of ARFI with USE, FT and APRI to diagnose significant fibrosis or cirrhosis HepB/HepC: n=86, F \geq 2: n=54

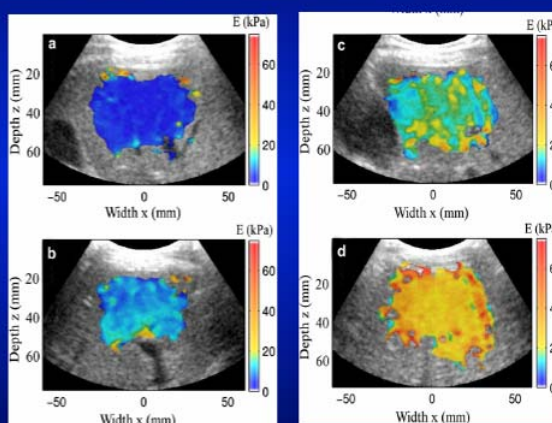


**ARFI similar to USE and FT to dx F \geq 2
ARFI similar to TE to dx cirrhosis**

Friedrich-Rust M et al, Radiology 2009

**Pro ARFI: Cheap, add-on device to US
Different liver areas measurable
Possible in pts with ascites
Con: Dynamic range ↓ (0.5-4.4 vs. 2.5-75)
→ larger overlap, error rate ↑**

Challenger for measuring liver stiffness Supersonic shear Imaging (Aixplorer[®])

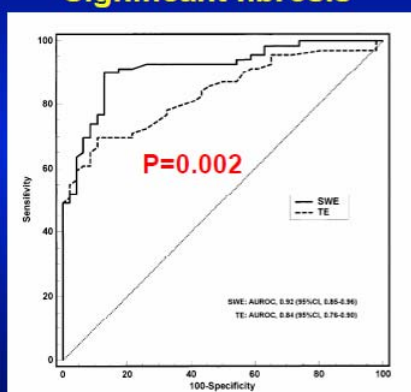


Muller et al. UMB 2009; 35: 219-29

Bavu et al. UMB 2011;37: 1361-73

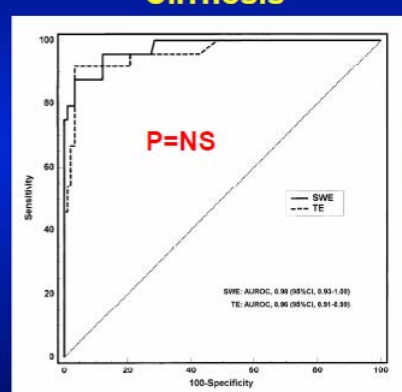
Supersonic shear Imaging (Aixplorer®) Comparison with TE in Hepatitis C

Significant fibrosis



N= 121 HCV patients

Cirrhosis



Ferraioli et al. Hepatology 2012; in press

ĐO ĐỘ ĐÀN HỒI BẰNG CỘNG HƯỞNG TỪ (MR Elastography)

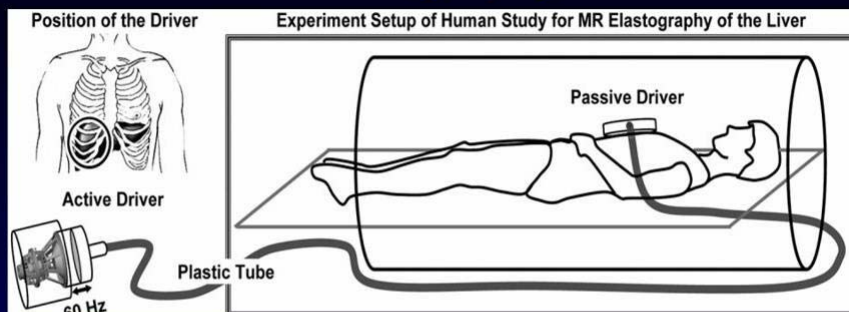
KỸ THUẬT: Tương tự siêu âm đàn hồi

Việt Nam:

Giá thành
Trang thiết bị
Nhân lực
Thời gian



MR-elastography



Spin-Echo sequences: 20 min

Echo-planar sequences: 2-3 min

Huwart L et al, Eur J Radiol 2008

Pros • Operator independent

- Can be performed in obese pts and in patients with ascites

• **Assessment of the whole liver**

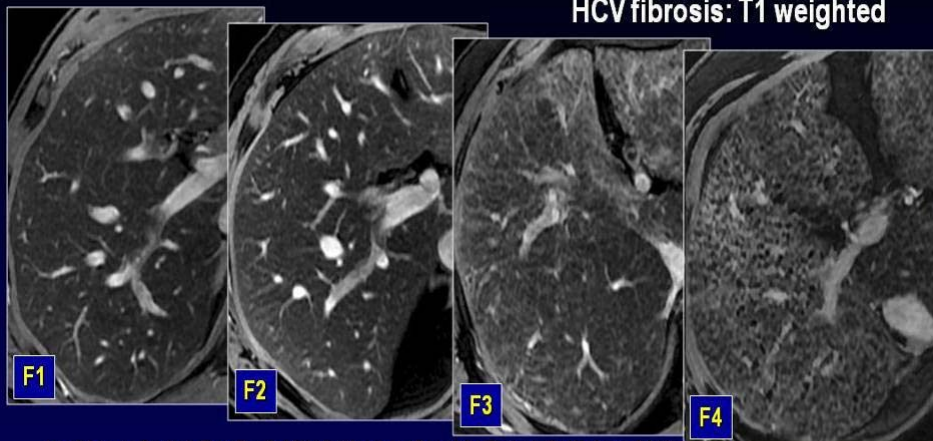
Cons • Expensive

- Not interpretable in Fe overload

• More comparative studies needed

Double contrast enhanced MRI (SPIO and Gd) vs histological staging

HCV fibrosis: T1 weighted



Lucidarme O et al, Eur Radiol 2003; Hughes-Cassidy F et al, Radiology 2006

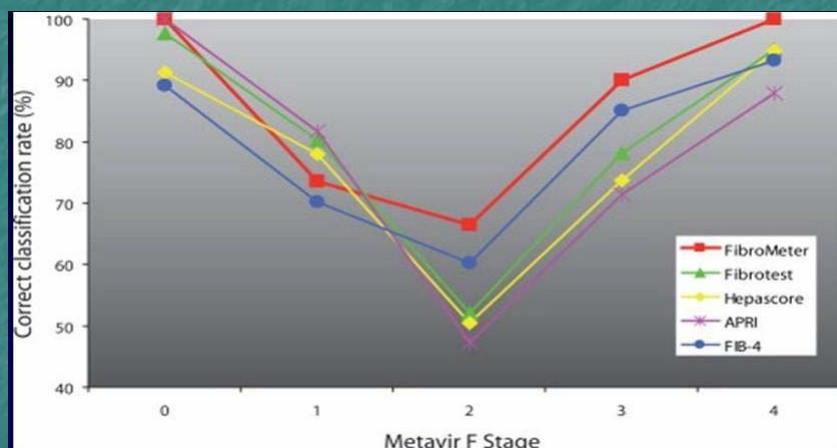
Aguirre DA et al, Radiology 2006; Faria SC et al, Radiographics 2009

Detection of advanced hepatic fibrosis (F3-4) with 93% accuracy

Caveats: SPIO causes side effects (back pain.....)

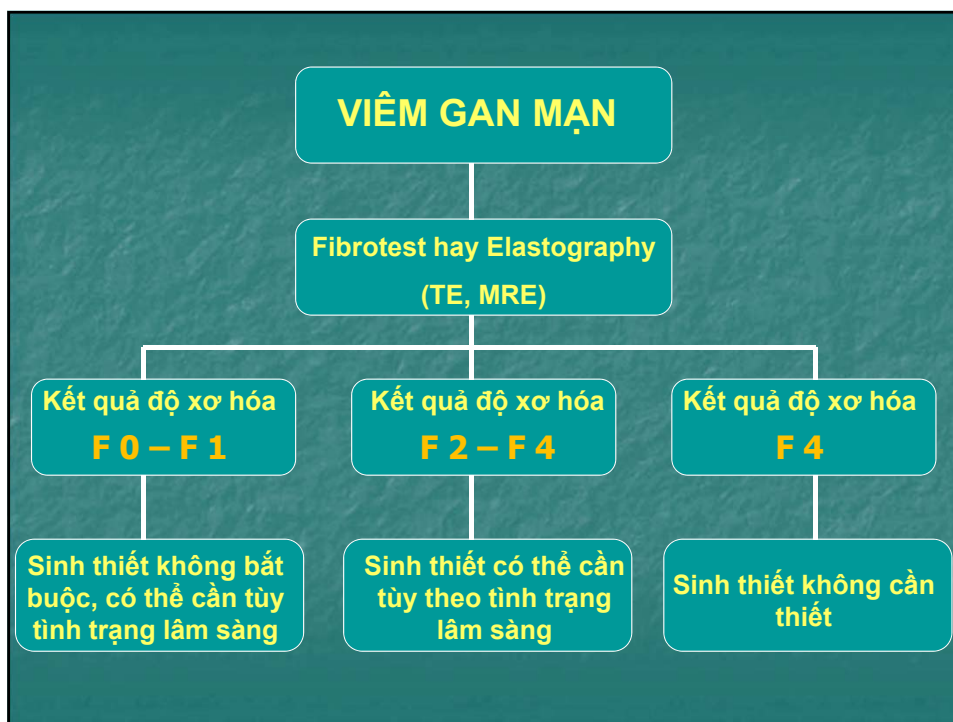
Ongoing studies explore MR texture analysis with other contrast agents

SỰ KHÔNG TƯƠNG HỢP TRONG XÁC ĐỊNH ĐỘ XƠ HÓA GAN Ở MỨC ĐỘ TRUNG BÌNH BẰNG CÁC PHƯƠNG PHÁP GIÁN TIẾP



1056 bệnh nhân viêm gan C mạn; Sinh thiết được xem là tiêu chuẩn vàng

Cales P. et al., Gastroenterol Clin Biol 2008; Liver Int 2008



KẾT LUẬN

- Xơ hóa gan tiến xa thành xơ gan là nguyên nhân thường dẫn đến tử vong → chẩn đoán sớm xơ gan rất cần thiết.
- Chẩn đoán xơ gan giai đoạn còn bù thường khó vì ít triệu chứng lâm sàng gợi ý và cần dựa vào các phương pháp đánh giá mức độ xơ hóa gan
- Sinh thiết gan là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán nhưng là kỹ thuật xâm lấn, có một số nhược điểm nên hiện được chỉ định thật cân nhắc.
- Dấu ấn huyết thanh chẩn đoán giai đoạn xơ hóa gan thực hiện dễ dàng nhưng sự công nhận còn hạn chế.
- Siêu âm đàn hồi gan (ARFI, MRE) có giá trị chẩn đoán xơ gan với độ đặc hiệu và độ nhạy >90%.

