https://nhathuocngocanh.com/

GUIDELINES ĐÁNH GIÁ VÀNG DA Ứ MẬT Ở TRẺ NHŨ NHI THEO NASPGHAN VÀ ESPGHAL 2017

TỔNG QUAN

Vàng da ở trẻ sơ sinh ảnh hưởng đến 1/2500 trẻ đủ tháng và không dễ nhận ra khi thăm khám ban đầu trong bệnh cảnh vàng da sinh lý. Vàng da ứ mật luôn là bệnh lý và chỉ điểm bệnh lý gan mật. Bác sĩ chăm sóc ban đầu phát hiện sớm và chuyển đến chuyên khoa tiêu hóa/gan mật nhi góp phần quan trọng trong điều trị tối ưu và tiên lượng. Nguyên nhân thường gặp nhất gây vàng da ứ mật trong tháng đầu là teo mật (25%-40%), sau đó là list mở rộng các bệnh lý monogenic (25%), cùng với nhiều trường hợp không rõ nguyên nhân hoặc đa yếu tố (eg, liên quan đến nuôi dưỡng tĩnh mạch), mỗi cái có độ nhạy thời gian (time-sensitive) và kế hoạch điều trị khác nhau. Do đó, các guidelines này đóng vai trò thiết yếu trong đánh giá ứ mật sơ sinh để chăm sóc tối ưu. Hiệp hội khuyến cáo bất kỳ trẻ nào vàng da sau 2 tuần được đánh giá tình trạng ứ mật thông qua đo bilirubin huyết thanh toàn phần và trực tiếp (bilirubin trực tiếp > 1 mg/dL hoặc 17 mcg/L) cần xem xét đánh giá và khám chuyên khoa tiêu hóa hoặc gan mật.

Ứ mật được định nghĩa là giảm hình thành mật hoặc dòng chảy gây ứ các thành phần mật trong gan bình thường được tiết vào mật và đổ vào ruột non. Ứ mật nhìn chung được phát hiện qua đánh giá huyết thanh, tăng bilirubin liên hợp (hoặc trực tiếp) và acid mật là đặc điểm trong rối loạn chức năng gan. Phân biệt vàng da ứ mật với các tình trạng không do ứ mật (eg, vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh) là quan trọng vì vàng da ứ mật là bệnh lý và do đó bệnh nhân vàng da ứ mật sẽ có lợi ích nếu chẩn đoán sớm và điều trị. Ứ mật được phân theo nhóm nguyên nhân trong đường mật (tắc nghẽn, giãn đường mật ngoài gan ; hoặc nhỏ đường mật trong gan) hoặc nguồn gốc từ tế bào gan (khiếm khuyết vận chuyển màng, embryogenesis hoặc rối loạn chuyển hóa).

Vàng da ứ mật chiếm tỉ lệ khoảng 1/2500 trẻ sơ sinh đủ tháng và không dễ phát hiện trong hầu hết các trường hợp thăm khám ban đầu. Nguyên nhân thường gặp nhất của vàng da ứ mật trong tháng đầu là BA (25% - 40%) và các bệnh lý do gen không thường gặp (25%). Các nguyên nhân khác gây ứ mật ở trẻ sơ sinh bao gồm tắc nghẽn ngoài gan từ các nguyên nhân như sỏi ống mật chủ và nang đường mật, rối loạn chuyển hóa như tyrosinemia type I, galactosemia và rối loạn chuyển hóa acid mật bẩm sinh; suy yên toàn bộ; hội chứng Alagille (ALGS) ; nhiễm trùng ; bệnh lý gan liên quan đến nuôi ăn tĩnh mạch và các bệnh lý hiếm gặp khác (Bảng 1).

TEO MẬT BẨM SINH (BILIARY ATRESIA)

BA là nguyên nhân thường gặp nhất gây vàng da tắc nghẽn trong 3 tháng đầu. Tỷ lệ mắc BA khác nhau theo từng khu vực: ~ 1 trong 600 ca sinh sống ở Taiwan, 1 trong 12 000 ở Hoa Kỳ và 1 trong 19 000 ở Canada, và 1 trong 18 000 ở Châu Âu. Có 3 phân loại của BA: dạng nonsyndromic (84%) là thường gặp nhất; BA với ít nhất 1 dị dạng nhưng không có đảo ngược phủ tạng (6%); và syndromic BA với laterality defects (10%). Bệnh nhân BA có laterality

https://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/position papers/Guideline_for_the_Evaluation_of_Cholestatic.23.pdf

https://nhathuocngocanh.com/

defects thường có bất thường lách. Nguyên nhân BA không rõ và giả thiết về cơ chế bệnh sinh bao gồm di truyền do bất thường hình thái ống mật, nhiễm virus, độc chất, viêm mạn hoặc tổn thương đường mật trung gian viêm. Tăng bilirubin trực tiếp được phát hiện sớm ngay sau sinh trên những bệnh nhân BA so với bình thường, gợi ý tổn thương đường mật ban đầu xuất hiện trước, hoặc ngay sau sinh (ie, có lẽ do các vấn đề trong tử cung hoặc do gen), do đó ít có khả năng là bệnh lý đường mật mắc phải sau sinh. Thời gian chẩn đoán là quan trọng để tối ưu hóa đáp ứng phẫu thuật Kasai với mục đích tái thiết lập dòng chảy dịch mật. Nếu phẫu thuật Kasai trong 60 ngày đầu, ~ 70% bệnh nhân có lưu thông mật; sau 90 ngày, < 25% bệnh nhân có lưu thông mật. Chẩn đoán BA muộn vẫn là vấn đề trên toàn cầu vì nhiều lý do khác nhau bao gồm chồng lấp vàng da sinh lý bình thường và thiếu các công cụ sàng lọc. Độ tuổi trung bình làm phẫu thuật Kasai (HPE) tại Hoa Kỳ là 61 ngày và 44% bệnh nhân HPE sau 60 ngày tuổi. Ở Châu Âu, chẩn đoán muộn cũng là thách thức và độ tuổi trung bình HPE được báo cáo từ 57 ngày – 68 ngày. Series outcome lớn nhất từ Canada, độ tuổi trung bình HPE là 55 ngày nhưng khám chuyên khoa muộn là vấn đề.

Điều trị tối ưu trẻ sơ sinh biểu hiện BA muộn vẫn còn là vấn đề gây tranh cãi. Các nghiên cứu làm nổi bật tầm quan trọng trong việc phát hiện sớm ứ mật để cải thiện kết cục.

Ứ mật trẻ sơ sinh không do teo mật

Các bệnh lý điều trị được có thể biểu hiện vàng da ứ mật bao gồm sepsis, galactosemia, tyrosinemia, suy yên toàn bộ, khiếm khuyết tổng hợp acid mật, hoặc sỏi mật tắc nghẽn. Những trẻ này thường xuất hiện bệnh lý cấp tính và chẩn đoán sớm có thể bắt đầu điều trị trực tiếp. Ngược lại, trẻ nhũ nhi với BA gần như khỏe mạnh và phát triển bình thường làm cho ba mẹ và bác sĩ tin là vàng da sinh lý hoặc vàng da do bú mẹ. Điều quan trọng là điều trị nội khoa và tối ưu hóa chất dinh dưỡng để ngăn ngừa biến chứng ứ mật trẻ sơ sinh mang lại lợi ích kể cả điều trị đặc hiệu không có sẵn. Chẩn đoán phân biệt bao gồm bất thường giải phẫu, nhiễm trùng, bệnh tự miễn, gen, chuyển hóa và bệnh lý bẩm sinh.

ĐÁNH GIÁ VÀNG DA TRẺ SƠ SINH

Vàng da biểu hiện trên lâm sàng khi bilirubin toàn phần huyết thanh vượt quá 2.5 đến 3.0 mg/dL (42 – 51 mcmol/L). Bước quan trọng nhất trong đánh giá ban đầu vàng da ở trẻ nhũ nhi là đo bilirubin toàn phần và trực tiếp (hay liên hợp). Vàng da 2 tuần tuổi là biểu hiện tương đối thường gặp, được tìm thấy với tỉ lệ 2.4%-15% trẻ sơ sinh; tuy nhiên, nó có thể có khả năng là ứ mật, dù xét nghiệm tất cả trẻ sơ sinh vàng da ở 2 tuần tuổi đến khám phát hiện ứ mật là tương đối ít.

Nếu trẻ nhũ nhi 2 tuần tuổi bú mẹ và thăm khám bình thường, không có tiền sử tiểu sậm màu hoặc phân bạc màu, lựa chọn khác là theo dõi đứa trẻ 1 tuần. Nếu tiến trình bệnh vẫn tiếp tục, vàng da dai dẳng 3 tuần, khuyến cáo đánh giá xét nghiệm. Nếu trẻ 2 tuần tuổi vàng da bú sữa công thức, làm xét nghiệm bilirubin được khuyến cáo. Nếu lần đầu đứa trẻ đến khám lúc 4 tuần tuổi là thực hành lâm sàng thường gặp ở châu Âu, bất kỳ đứa trẻ nào vàng da đều được làm xét nghiệm ngay; đo bilirubin toàn phần và trực tiếp. Độ tuổi thật của trẻ khi đo bilirubin được thực hiện phụ thuộc vào nhiều yếu tố - nhưng thực hành đo nên trùng khớp với tình

https://www.naspghan.org/files/documents/pdfs/position papers/Guideline_for_the_Evaluation_of_Cholestatic.23.pdf

https://nhathuocngocanh.com/

trạng lâm sàng của đứa trẻ theo guidelines ở từng khu vực. Nên thực hiện đo bilirubin; chẩn đoán sớm tình trạng ứ mật có thể được đưa ra hoặc loại trừ, do đó trực tiếp tối ưu và đưa ra kế hoạch lâm sàng.

Khi có tăng bilirubin toàn phần, tỉ lệ bilirubin trực tiếp được xem là bất thường khi giá trị > 1 mg/dL (17 mcmol/L) bất kể giá trị bilirubin toàn phần. Do đó trong guidelines này, bất thường bilirubin trực tiếp (liên hợp) được định nghĩa khi giá trị > 1 mg/dL (17 umol/L). Một số bài báo đề cập đến tỉ lệ bilirubin trực tiếp/bilirubin toàn phần > 20%.

Ở những trẻ sơ sinh khỏe mạnh tăng bilirubin máu gián tiếp (không liên hợp), nguyên nhân thường gặp nhất gây vàng da là vàng da sinh lý và vàng da do bú mẹ. Cả hai tình trạng đều tự giới hạn, đặc trưng với tăng bilirubin gián tiếp (không liên hợp). Trẻ nhũ nhi bú mẹ dễ bị vàng da hơn vì sữa mẹ có chứa β-glucuronidase phá hủy bilirubin liên hợp thành bilirubin không liên hợp do đó tăng tuần hoàn bilirubin gan ruột. Sữa mẹ cũng chứa nhiều yếu tố có thể ức chế men liên hợp trong tế bào gan.

AAP guidelines trong quản lý tăng bilirubin không liên hợp ở trẻ sơ sinh ≥ 35 tuần:

[1] Bất kỳ ở đứa trẻ bú sữa công thức nào vàng da sau 2 tuần tuổi nên được đánh giá tình trạng ứ mật bằng cách đo bilirubin toàn phần và trực tiếp huyết thanh (1A). Theo thực hành tại địa phương, các trẻ bú mẹ gần như bình thường có thể được theo dõi lâm sàng cho đến 3 tuần tuổi, ở thời điểm đó nếu đứa trẻ còn vàng da nên được làm xét nghiệm bilirubin toàn phần và trực tiếp.

[2] Đo bilirubin huyết thanh nên được chia thành gián tiếp hoặc trực tiếp (1A).

[3] Tăng bilirubin trực tiếp (liên hợp) (> 1 mg/dL hay 17 umol/L) được xem là bệnh lý và cần được đánh giá thêm để chẩn đoán.

TIỀN SỬ

Khai thác chi tiết tiền sử chu sinh và nhũ nhi là điều căn bản và nên bao gồm các chi tiết sàng lọc sơ sinh và bất kỳ thuốc gì kể cả vitamin K. Chi tiết về tiền sử bú mẹ cũng nên được lưu ý cũng như phân su, vì chậm phân su có thể được tìm thấy ở bệnh nhân xơ nang. Tiền sử được khai thác một cách có hệ thống từ lúc khởi phát vàng da, thay đổi màu phân và màu sắc nước tiểu. Điều quan trọng là phát hiện phân nhạt màu và khuyến cáo theo dõi màu sắc phân. Phân bạc màu chỉ được các chuyên gia y tế xác định đúng với tỉ lệ 63%.

Chi tiết về tiền sử gia đình bao gồm tiền sử sản khoa của mẹ như sẩy thai, ngứa, hoặc rối loạn chức năng gan ở mẹ nên được ghi nhận; tiền sử sốt ở mẹ, phát ban, bệnh lý hạch, hoặc dùng thuốc có thể hữu ích. Tiền sử gia đình không chỉ tập trung vào bệnh gan mà còn có tiền sử tán huyết và/hoặc bất thường tim và mạch máu (Bảng 2 và 3).

KHÁM LÂM SÀNG

Bác sĩ lâm sàng không nên chỉ tập trung vào bụng mà còn xe xét các triệu chứng ngoài gan, như: bất thường về hình thái (vẻ mặt bất thường), chậm lớn, bệnh lý da, thần kinh, hoặc triệu chứng hô hấp (Bảng 3). Sờ bụng có thể tìm thấy gan to chắc nghi ngờ chẩn đoán BA, thường

https://nhathuocngocanh.com/

nổi bật ở phân thùy trái và giữa. Lách to trong BA xuất hiện sau giai đoạn sơ sinh, và nếu biểu hiện ở trẻ 2-4 tuần tuổi chỉ điểm các bệnh lý khác như rối loạn dự trữ hoặc bệnh lý huyết học. Khám tim mạch quan trọng, phát hiện âm thổi có thể gợi ý ALGS hoặc bất thường tim liên quan đến BA (eg, khiếm khuyết vách). Đối với các nguyên nhân khác, suy tim phải có thể gây suy dòng chảy outflow TM gan, gan to, và ứ mật. Hypoplastic genitalia (bé trai) có thể là đặc điểm của suy yên toàn bộ, nhưng cơ quan sinh dục bình thường không loại trừ tình trạng này. Trực tiếp quan sát màu sắc nước tiểu, và quan trọng nhất là màu phân là cần thiết trong đánh giá đứa trẻ vàng da, phân bạc màu và tiểu sậm màu thường chỉ điểm sự hiện diện của ứ mật và tăng bilirubin liên hợp (trực tiếp.

Khuyến cáo

[4] Thăm khám kĩ là quan trọng trong đánh giá đứa trẻ vàng da. Chú ý gan to, lách to và ill appearance cần được xem xét (1A).

[5] Trực tiếp quan sát màu sắc phân là mấu chốt trong đánh giá đầy đủ đứa trẻ vàng da (1A).

ĐÁNH GIÁ CHẨN ĐOÁN

Ngoài các xét nghiệm, hình ảnh học và giải phẫu bệnh (mô bệnh học) quan trọng trong đánh giá patency ống mật vì ứ mật trẻ nhũ nhi phải được đánh giá ngay để loại trừ các bệnh lý có thể phẫu thuật chữa khỏi. Như được đề cập trước đó, thực hiện phẫu thuật Kasai HPE trong BA ít mang lại lợi ích hơn cho trẻ nếu được thực hiện sau 3 tháng tuổi.

ĐÁNH GIÁ XÉT NGHIỆM

Trong đánh giá trẻ ứ mật, xét nghiệm sẽ giúp định hướng nguyên nhân, mức độ bệnh lý gan và phát hiện các tình trạng bệnh có thể điều trị được.

Xét nghiệm máu ban đầu là đo nồng độ bilirubin trực tiếp, nếu tăng – là yếu tố chỉ điểm đáng tin cậy của ứ mật ở độ tuổi này. Đánh giá mức bilirubin trực tiếp là xét nghiệm sinh hóa chuẩn và test chức năng tổng hợp của gan để đánh giá mức độ nặng của bệnh lý gan bao gồm TB, ALT, AST, ALP, GGT, PT và INR, glucose và albumin. Tăng AST huyết thanh mà không tăng ALT, TB hoặc DB có thể chỉ điểm nguồn gốc từ huyết học hoặc cơ, vì AST là men hiện diện trong tế bào hồng cầu và tế bào cơ. Giá trị GGT thường cao hơn ở trẻ sơ sinh so với trẻ lớn và nhìn chung tăng trong ứ mật. Tuy nhiên, một số bệnh lý ứ mật có GGT bình thường hoặc thấp, bao gồm PFIC type 1 (thiếu ATP8B1) và 2 (thiếu ABCB11), bệnh lý tổng hợp acid mật (BASDs) và thiếu protein tight-junction (TJP) type 2. Các bệnh lý khác bao gồm ALGS, PFIC3 (do thiếu ABCB4), và BA thường (nhưng không phải luôn luôn) có GGT tăng cao. ALP huyết thanh nhìn chung ít giá trị hơn GGT trong đánh giá trẻ ứ mật vì giới hạn bình thường của ALP rộng ở trẻ đang phát triển. Cấy máu, cấy nước tiểu và các dịch khác dựa vào đánh giá lâm sàng. Rối loạn đông máu nặng không đáp ứng với vitamin K TM và không tương xứng với tổn thương gan có thể chỉ điểm bệnh gan alloimune đường tiêu hóa, bệnh chuyển hóa hoặc sepsis. Khi đánh giá bệnh nhân ứ mật, điều quan trọng là xem lại chuẩn sàng lọc sơ sinh tại các khu vực các

https://nhathuocngocanh.com/

bệnh lý gây ứ mật như nhược giáp, galactosemia, tyrosinemia, và CF. Một số nước có sàng lọc sơ sinh mở rộng có thể được thực hiện theo yêu cầu.

Khám trẻ nhũ nhi biểu hiện vàng da sau 14 ngày nên bao gồm khai thác chi tiết bệnh sử, tiền sử, bao gồm tiền sử gia đình và tiền sử sản khoa của mẹ, thăm khám, quan sát màu sắc phân và làm xét nghiệm bilirubin. Khi nghi ngờ ứ mật, tập trung vào các xét nghiệm Bảng 4. "Red flag" hay dấu hiệu cảnh báo trong đánh giá BA bao gồm phân bạc màu, GGT cao mà không có nguyên nhân khác, bất thường hoặc không có túi mật trên siêu âm. Tình trạng giống với BA như thiếu α1-antitrypsin, CF, ALGS và các bệnh lý khác nên được loại trừ sớm trong quá trình đánh giá.

CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

Siêu âm bụng nhanh là công cụ dễ thực hiện và không xâm lấn trong đánh giá các tổn thương tắc nghẽn có thể nhìn thấy được ở đường mật hoặc xác định nang đường mật và để đánh giá bệnh lý gan tiến triển hoặc bất thường mạch máu và/hoặc lách. Nhiều thông số trên siêu âm gan mật như TC (triangular cord sign), bất thường hình thái thành túi mật, mất khả năng co bóp túi mật sau ăn, không nhìn thấy ống mật chủ, đường kính động mạch gan, và tỉ lệ đường kính động mạch gan với đường kính tĩnh mạch cửa, lưu lượng máu dưới bao (subcapsular) gợi ý hỗ trợ chẩn đoán BA, mặc dù không có yếu tố đơn độc nào dùng để xác định chẩn đoán BA. Tuy nhiên, hữu ích để biết có nhiều trường hợp (không phải tất cả) trẻ BA có túi mật nhỏ hoặc không xác định. Ngoài ra, các biểu hiện như heterotaxy bụng, gan ở giữa, đa lách nghi ngờ BA với dị dạng. Kết quả siêu âm bình thường không loại trừ BA thể nonsyndromic.

Khuyến cáo

[6] Siêu âm bụng hữu ích trong loại trừ nang đường mật và sỏi gây tắc nghẽn đường mật ngoài gan. Nó có thể cho thấy không có hình ảnh túi mật/túi mật bất thường, hoặc các đặc điểm khác gợi ý, nhưng không chẩn đoán BA (1A).

CHỤP ĐƯỜNG MẬT TRONG MỔ

Chụp đường mật trong mổ và giải phẫu bệnh tàn tích ống mật được xem là tiêu chuẩn trong chẩn đoán BA. Điều thú vị là lên đến 20% các trường hợp kể cả chụp đường mật có thể gợi ý chẩn đoán sai – các trường hợp thiểu sản đường mật, ALGS và CF có thể gây nhiễu tình trạng bệnh. Do đó, test trước phẫu thuật các bệnh lý CF và ALGS hữu ích trong hỗ trợ phân tích chụp đường mật và giảm kết quả dương tính giả. Chụp đường mật trong phẫu thuật thường được thực hiện sau khi sinh thiết gan gợi ý tắc nghẽn đường mật hoặc nếu chỉ điểm lâm sàng gợi ý cần hội chẩn ngoại can thiệp. Nếu xác nhận BA – không thấy lưu thông đường mật ngoài gan, phẫu thuật Kasai thường được tiến hành ngay lập tức.

Hiện tại không có công cụ hiệu quả trong đánh giá chẩn đoán là liệu bệnh nhân có nên phẫu thuật HPE.

Điều quan trọng lưu ý là đánh giá chẩn đoán loại trừ BA nên được xúc tiến khi trẻ trên 6 tuần tuổi. Chẩn đoán BA tuổi càng nhỏ, tỉ lệ HPE thành công càng cao.

https://nhathuocngocanh.com/

Khuyến cáo

[7] Đánh giá chụp đường mật trong phẫu thuật và mô bệnh học tàn dư ống mật được xem là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán teo mật.

CÁC NGUYÊN KHÁC GÂY Ứ MẬT SƠ SINH

Bất thường cấu trúc

Nang đường mật

Bệnh nhân nang đường mật biểu hiện các bất thường trên xét nghiệm gợi ý ứ mật. Thỉnh thoảng bệnh nhân có viêm đường mật và biểu hiện sốt, tăng GGT, bilirubin trực tiếp. Siêu âm thường có thể phân biệt giữa nang đường mật và BA – thường giãn hoặc nang và hình ảnh túi mật không teo. Tuy nhiên chẩn đoán nang đường mật ở trẻ ứ mật luôn cần đánh giá BA (teo đoạn xa ống mật chủ kèm theo xơ giãn: BA type 1). Hơn thế nữa, nang đường mật có thể xuất hiện đồng thời với BA.

Bệnh lý chuyển hóa/gen

Hội chứng Alagille

ALGS là bệnh lý đa cơ quan di truyền trội trên NST thường đặc trưng với sự teo nhỏ (paucity) các ống trong gan. Chẩn đoán thường được dựa vào lâm sàng, xét nghiệm, và đánh giá chẩn đoán xác định dựa vào xét nghiệm gen 5AG1 và NOTCH2, đột biến được tìm thấy ở 95% và 5% bệnh nhân ALGS tương ứng. Tiêu chuẩn lâm sàng trong chẩn đoán ALGS bao gồm ductopenia trên sinh thiết gan và bộ mặt Alagille (trán rộng, cằm nhỏ nhọn, nhưng thường khó phát hiện ở giai đoạn sơ sinh), vệt giác mạc, gai đôi cột sống, bệnh thận, và bệnh lý tim (thường gặp nhất là hẹp phổi ngoại biên hoặc TOF). Tăng bilirubin trực tiếp và thỉnh thoảng có phân bạc màu cải thiện theo tuổi. ALT huyết thanh và acid mật thường tăng. GGT là xét nghiệm quan trọng trong định hướng bác sĩ lâm sàng về bệnh lý này vì nó thường tăng "không thích hợp", thỉnh thoảng lên đến 20 lần giá trị bình thường. Bác sĩ thực hành khuyến khích đánh giá các bất thường lâm sàng được tìm thấy ở những bệnh nhân ALGS khi nghi ngờ chẩn đoán hoặc sinh thiết gan hoặc vẻ mặt bất thường, trước khi tiến hành chụp đường mật trong mổ.

Xơ nang

Một số trẻ xơ nang (CF) biểu hiện bất thường chức năng gan, gợi ý tắc nghẽn đường mật vì sự hiện diện của bất thường dịch mật do tắc (plugging) ống mật chủ. Tiêu chuẩn vàng vẫn là xét nghiệm gen CFTR hoặc cloride test dương tính, nhưng thỉnh thoảng không làm được ở trẻ nhũ nhi vì đứa trẻ không có đủ mồ hôi làm xét nghiệm.

Ứ mật trong gan có tính chất gia đình (PFIC)

PFIC là nhóm các bệnh lý monogenic – trong đó đột biến 1 gen liên quan đến vận chuyển các kênh gan mật tiến triển gây ứ mật và tổn thương gan. Bệnh nhân PFIC type 1-3 có tăng đáng kể acid mật huyết thanh toàn phần. Biểu hiện lâm sàng quan trọng ở những bệnh nhân PFIC

https://nhathuocngocanh.com/

type 1 và 2 (do khiếm khuyết gen ATP8B1 và ABCB11, tương ứng) biểu hiện GGT bình thường hoặc thấp. Một số bệnh nhân có PFIC có GGT bình thường được tìm thấy có đột biến gen TJP2, gây suy protein tại chỗ và mất liên tục cấu trúc tight-junction, gây bệnh gan ứ mật mạn có thể biểu hiện sớm. Bệnh nhân PFIC type 3 (thiếu ABCB4) có tăng GGT và ứ mật nhiều mức độ khác nhau – thường biểu hiện muộn hơn.

Thiếu α1 – antitrypsin

Đây là nguyên nhân thường gặp nhất gây ứ mật sơ sinh. Khoảng 10%-15% trẻ sơ sinh mang bệnh này sẽ biểu hiện và kết hợp "bức tranh" tổn thương tế bào gan cùng với tắc nghẽn có tăng ALT, AST, GGT và ALP. Ứ mật thường nặng và sự hiện diện của phân bạc màu là một thách thức vì giống với BA. Mặc dù một số bệnh nhân có thể phát triển xơ gan gan sớm, vàng da rõ ở hầu hết bệnh nhân thời điểm 4 tháng tuổi. Chẩn đoán dựa vào kiểu hình (bình thường: MM; bất thường: ZZ hoặc SZ; dị hợp: MZ, MS). Điều quan trọng lưu ý là trẻ sơ sinh có kiểu hình ZZ có thể không tiết dịch mật trong xạ hình và sinh thiết có thể biểu hiện tắc nghẽn.

Do đó, xác định phenotype sớm trong đánh giá ứ mật có thể tránh sinh thiết không cần thiết trong bệnh lý này. Kiểm tra nồng độ α1-antitrypsin có thể hữu ích nếu kết hợp với phenotype để phân biệt những bệnh nhân có đồng hợp allen Z hoặc dị hợp SZ, cả hai có thể phát triển bệnh lý gan. Bệnh nhân kiểu hình MZ, MS, SZ hoặc đồng hợp SS A1 không biểu hiện ứ mật sơ sinh trừ khi liên quan đến các nguyên nhân khác. Nồng độ α1-antitrypsin đơn độc không đủ vì nó phản ứng trong pha cấp và trong đợt bệnh có thể tăng. Lưu ý có 1 vài case reports đồng mắc thiếu α1-antitrypsin và BA.

Rối loạn tổng hợp acid mật (BASDs)

Hơn 14 enzymes liên quan đến tổng hợp acid mật từ các phân tử tiền thân cholesterol. BASDs hiếm gặp, nhưng nhiều trường hợp là dạng ứ mật điều trị được. Không phải tất cả trẻ nhũ nhi có bất thường gen gây BASD biểu hiện ứ mật và vàng da; một số có biểu hiện trong giai đoạn muộn thời thơ ấu. Các bệnh này thường biểu hiện GGT bình thường hoặc thấp. Acid mật toàn phần thường thấp, ngược với các bệnh lý ứ mật. Điều trị với các sản phẩm end products của quá trình tổng hợp acid mật, cholic acid và chenodeoxycholic acid thường chữa khỏi nhiều trường hợp BASDs.

Rối loạn chuyển hóa bẩm sinh

Nhiễm trùng

Cytomegalovirus

CMV là nhiễm trùng bẩm sinh thường gặp nhất, ảnh hưởng 1%-2% trẻ sơ sinh. Hầu hết trẻ nhiễm trùng không có triệu chứng; kém may mắn thay 5%-10% bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bao gồm nhẹ cân, đầu nhỏ, vôi hóa quanh não thất, viêm màng mạch-võng mạc mắt và mất thính lực. Gan to và tăng bilirubin trực tiếp là vấn đề nổi bật nhất liên quan đến gan. Chẩn đoán CMV bẩm sinh xác nhận dựa vào nuôi cấy hoặc PCR dịch tỵ hầu, nước bọt, máu và nước tiểu ngay sau sinh. Cấy CMV nước tiểu hoặc phát hiện DNA CMV bằng PCR hiện được dùng trong chẩn đoán. Kháng thể IgM CMV đặc hiệu có thể được dùng để theo dõi nhưng giá

https://nhathuocngocanh.com/

trị hạn chế và có thể ít nhạy. Bằng chứng nhiễm CMV gần đây ở thời điểm chẩn đoán BA được báo cáo qua nhiều xét nghiệm, nhưng vai trò CMV là tác nhân gây BA vẫn chưa được chứng minh.

Viêm gan virus A, B và C

Nhìn chung virus hướng gan không gây ứ mật sơ sinh.

Nhiễm trùng khác

Giang mai, rubella, toxoplasmosis, herpesvirus cũng biểu hiện ứ mật sơ sinh, rối loạn đông máu và chậm lớn. Thường đứa trẻ nhiễm trùng biểu hiện vàng da trong 24 giờ đầu. Nhiễm trùng tiểu biểu hiện ứ mật ở trẻ sơ sinh và cấy nước tiểu nên được lấy sớm trong chẩn đoán ứ mật.

Bệnh nội tiết

Bệnh lý tuyến giáp; suy toàn tuyến yên