



CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY Ứ MẬT SƠ SINH

BS. Nguyễn Việt Trường
Bệnh viện Nhi Đồng I

ĐỊNH NGHĨA

- Ứ mật sơ sinh được định nghĩa về mặt huyết học là sự tích tụ các thành phần của mật trong máu, được biểu hiện bằng sự tăng bilirubin kết hợp trong máu ở giai đoạn sơ sinh.
- Ứ mật là kết quả của nhiều nguyên nhân. Có ba nhóm nguyên nhân: tắc nghẽn, nhiễm trùng và các bệnh lý chuyển hóa, di truyền.
- Mặc dù có nhiều nguyên nhân nhưng teo đường mật cần phải chẩn đoán phân biệt cấp thiết vì can thiệp phẫu thuật sớm (trước 2 tháng tuổi) sẽ cho tiên lượng tốt. Ngoài ra, các rối loạn khác cũng cần chẩn đoán sớm vì có thể điều trị được như bệnh tyrosinemia, galactosemia, suy giáp và các nguyên nhân nhiễm trùng.

TEO ĐƯỜNG MẬT

- Ứ mật là biểu hiện thường gặp.
- Tỷ lệ mắc bệnh teo đường mật ngoài gan là 1/10.000 -20.000 trẻ sinh sống, được đặc trưng bởi sự viêm nhiễm các ống mật dẫn, sự tắc nghẽn tiến triển các đường mật ngoài gan.
- Một dạng hiếm gặp hơn là các đường mật bị tắc nghẽn lúc sinh. Một dạng bệnh có liên quan đến các khiếm khuyết bẩm sinh khác bao gồm đảo ngược phủ tạng, vô lách, đa lách, ruột xoay bất toàn và các bất thường về tim, chiếm khoảng 3-12% các trường hợp teo đường mật, được gọi là hội chứng bất thường lách teo đường mật, "biliary atresia splenic malformation" (BASM) hay teo đường mật phôi thai. Bệnh này tiên lượng xấu.
- Bệnh học: không rõ.

- Nguyên nhân nhiễm trùng: nhiễm CMV hay vi rút Rota nhóm C.
- Nguyên nhân về gen: sự tương tác gen nhạy cảm ở những trẻ phơi nhiễm với tác nhân nhiễm trùng nhiễm độc giai đoạn chu sinh.
- Nguyên nhân miễn dịch: rối loạn điều hòa miễn dịch, có thể nguyên phát hay thứ phát sau nhiễm trùng hay biến đổi gen.
- Biểu hiện lâm sàng: vàng da, gan lách to và phân bạc màu.
- Cận lâm sàng: tăng bilirubin, tăng aminotransferase huyết thanh và tăng GGTP không tương hợp.
- Chẩn đoán: càng sớm tiên lượng càng tốt, tốt nhất là 4 tuần lễ đầu đời. Bắt đầu là siêu âm, túi mật thường xẹp hoặc không thấy. Lấp lánh đồ có thể phát hiện sự vắng mặt của cây đường mật ngoài gan. Ngoài ra, còn có hút dịch tá tràng, sinh thiết gan.
- Điều trị và tiên lượng: điều trị đầu tiên là phẫu thuật. Phẫu thuật Kasai (mở gan ruột theo kiểu roux-en-Y). Nếu phẫu thuật thất bại, đường dẫn mật không dẫn được thì tiến trình xơ đường mật dẫn tới bệnh gan giai đoạn cuối là điều chắc chắn xảy ra. Hiệu quả của glucocorticoid sau phẫu thuật thì chưa rõ ràng. Tiên lượng lâu dài của phẫu thuật Kasai khó có thể tiên đoán. Ú mật gây ngứa mạn tính thường đáp ứng với điều trị. Các biến chứng xảy ra sau phẫu thuật Kasai như suy dinh dưỡng, viêm đường mật lên, và tăng áp cửa. Nhiều trẻ phẫu thuật thành công có thể hy vọng có cuộc sống gần như bình thường trong nhiều năm, thậm chí là nhiều thập kỷ. Nếu tình trạng ú mật tái lập hay biến chứng tăng áp cửa không thể điều trị được thì ghép gan là một lựa chọn.

CÁC NGUYÊN NHÂN TẮC NGHẼN KHÁC

Nang ống mật chủ

- Là nguyên nhân hiếm, có thể điều trị được. Trẻ biểu hiện vàng da, đau bụng, khối u ổ bụng, buồn nôn và nôn ói. Nang thường được phát hiện bằng siêu âm. Điều trị bằng cách cắt bỏ nang.

- Cần phân biệt với teo đường mật dạng nang. Trong nang ống mật chủ, các đường mật trong gan thường bình thường, giãn rộng hơn là xơ hóa, nên cắt bỏ nang hơn là phẫu thuật Kasai. Tiên lượng tốt hơn teo đường mật.
- Siêu âm: kích thước nang lớn, đường mật trong gan giãn, túi mật bình thường. Chẩn đoán xác định dựa vào chụp đường mật trong phẫu thuật.
- Các nguyên nhân khác: hội chứng tắc mật do mật đặc như bệnh xơ nang, sỏi mật hay cặn bùn đường mật.

Nhiễm trùng

- Vi trùng, ký sinh trùng và siêu vi.
- Nguyên nhân bẩm sinh thường gặp là toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus, herpes và giang mai.
- Ít gặp hơn gồm: echovirus, adenovirus và parvovirus B19.

Hội chứng Alagille

- Được đặc trưng bằng sự cạn kiệt các đường dẫn mật trong các tiểu thùy và có những đặc điểm sau:
 - Tắc mật mạn tính: 91%.
 - Bất thường tim mạch, thường nhất là hẹp động mạch phổi: 85%.
 - Đốt sống hình cánh bướm: 87%
 - Mất xa nhau: 88%.
 - Mặt bất thường (mũi rộng, mặt tam giác và mắt sâu): 95%.
 - Chậm phát triển tâm thần vận động, bệnh thận, suy tụy.
 - Tăng nếp gấp đốt ngón: 35%.
- Chẩn đoán: tắc mật và các đặc điểm liên quan kết hợp sinh thiết gan. Tăng bilirubin trực tiếp, men gan tăng vừa, GGTP tăng cao.

Rối loạn chuyển hóa

- Galactosemia: là rối loạn về chuyển hóa carbohydrate thường gặp nhất. Ngoài tăng bilirubin kết hợp, trẻ còn biểu hiện nôn ói, tiêu chảy, chậm lớn, toan ống thận, đục thủy tinh thể, và bệnh về đông

máu. Điều trị: loại bỏ galactose và các sản phẩm sữa bò, thay thế bằng sữa đậu nành hoặc sữa thủy phân.

- Tyrosinemia: là rối loạn về chuyển hóa amino acid, gây bệnh gan tiến triển, toan ống thận và bất thường về thần kinh. Vàng da thường không biểu hiện sớm. Nước tiểu tăng succinylacetone và nồng độ tyrosine máu tăng đáng kể.

Rối loạn chuyển hóa lipid

Wolman, Niemann-Pick và bệnh Gaucher.

Rối loạn chuyển hóa acid mật

Tăng những sản phẩm acid mật bất thường gây độc cho gan.

Rối loạn ty lạp thể

- Biểu hiện giai đoạn sơ sinh: tăng bilirubin, rối loạn chức năng gan, hạ đường huyết, bệnh lý đông máu, và ứ acid lactic. Trẻ thường lì bì, nôn ói và có dấu hiệu thần kinh như khóc yếu, bú kém, giảm trương lực, ngưng thở, và động kinh.
- Điều trị: ghép gan.

Thiếu Citrin

Do đột biến gen SLC25A13. Trẻ biểu hiện ứ mật trong gan thoáng qua, gan nhiễm mỡ lan tỏa, xơ hóa gan, chậm lên cân, chậm tăng trưởng.

Triệu chứng giảm khi bổ sung các vitamin tan trong mỡ, sử dụng sữa không lactose hoặc sữa công thức có chứa triglyceride chuỗi trung bình.

Thiếu Alpha-1 Antitrypsin (AAT)

AAT là chất ức chế sự phóng thích protease huyết thanh từ neutrophil hoạt hóa. Tình trạng thiếu dẫn đến sự tích tụ bất thường protein trong lớp lưới nội bào

tương làm tổn thương gan. Biểu hiện bằng gan to, tăng aminotransferase nhưng không tăng bilirubin, báng bụng và dễ chảy máu, nồng độ AAT giảm. Ghép gan sẽ cải thiện tiên lượng bệnh gan nặng.

Ứ sắt sơ sinh

- Tích tụ sắt ngoài gan và suy gan. Nếu khởi phát trong bào thai, trẻ sinh ra có biểu hiện suy gan nặng bao gồm rối loạn đông máu, báng bụng và giảm albumin máu, bilirubin trực tiếp và gián tiếp đều tăng.
- Tiên lượng: tỉ lệ sống sót là 10% nếu không ghép gan.
- Điều trị: thay máu và truyền immunoglobulin liều cao.

Xơ nang

Biểu hiện ứ mật sơ sinh không thường gặp, <5%. Biểu hiện thường gặp: tắc ruột phân su, tiêu phân mỡ, chậm lớn.

Bệnh gan liên quan nuôi ăn tĩnh mạch

- Thường biểu hiện sau 2 tuần nuôi ăn tĩnh mạch.
- Điều trị: đẩy mạnh nuôi ăn bằng đường miệng, không sử dụng amino acid. Ursodeoxycholic acid có hiệu quả, erythromycin liều cao, N-acetyl cysteine.

Hội chứng ARC

Co cứng đa khớp, suy thận và ứ mật. GGT thường bình thường.

Viêm gan sơ sinh tự miễn

- Được định nghĩa bằng tăng bilirubin kết hợp kéo dài mà không có nguyên nhân rõ ràng sau khi đánh giá toàn diện, loại trừ nguyên nhân nhiễm trùng, chuyển hóa và di truyền.
- Sinh thiết gan: tế bào khổng lồ đa nhân, thâm nhiễm tế bào lympho, neutrophil và eosinophil.

PHỤ LỤC CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY Ứ MẬT

Tắc mật ngoài gan

- Teo đường mật ngoài gan
- Nang ống mật chủ
- Tắc mật đặc
- Sỏi mật
- Khối u
- Viêm đường mật xơ hóa sơ sinh

Nhiễm trùng

- Siêu vi: HIV, cytomegalovirus, herpes, rubella, parvovirus B19, echovirus, adenovirus
- Vi trùng: nhiễm trùng đường tiểu, nhiễm trùng huyết, giang mai.
- Ký sinh trùng: Toxoplasma

Bệnh lý chuyển hóa/di truyền

Tự miễn

- Hội chứng Alagille
- Teo đường mật trong gan không triệu chứng
- Ứ mật trong gan tiến triển gia đình: bệnh Byler
- Xơ đường mật di truyền / bệnh Caroli
- Rối loạn chuyển hóa carbohydrate
- Galactosemia
- Fructosemia
- Type IV glycogenosis

Rối loạn chuyển hóa amino acid

- Tyrosinemia

Rối loạn chuyển hóa lipid

- Wolman, Niemann-Pick, Gaucher

Rối loạn tổng hợp axit mật

- Thiếu 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase
- Thiếu 4-oxosteroid 5-beta reductase
- Zellweger syndrome

Rối loạn chuyển hóa ty lạp thể

Rối loạn chuyển hóa khác

- Thiếu Citrin
- Thiếu Alpha-1-antitrypsin

- Ứ sắt sơ sinh
- Xơ nang
- Suy tuyến yên
- Suy giáp

Ngộ độc

- Thuốc
- Nuôi ăn tĩnh mạch

Linh tinh

- Viêm gan sơ sinh tự miễn
- Sốc
- Tắc ruột

Các nguyên nhân thường gặp nhất

- Teo đường mật ngoài gan
- Viêm gan sơ sinh tự miễn
- Viêm gan nhiễm trùng
- Thiếu Alpha-1-antitrypsin
- Hội chứng Alagille
- Ứ mật trong gan tiến triển gia đình
- Liên quan nuôi ăn tĩnh mạch

Tài liệu tham khảo

1. Davit-Spraul, A, Baussan, C, Hermeziu, B, et al. CFC1 gene involvement in biliary atresia with polysplenia syndrome. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 46:111.
2. Serinet, MO, Wildhaber, BE, Broue, P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening. Pediatrics 2009;123:1280.
3. Hsiao, CH, Chang, MH, Chen, HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. Hepatology 2008; 47:1233.
4. Takamizawa, S, Zaima, A, Muraji, T, et al. Can biliary atresia be diagnosed by ultrasonography alone?. J Pediatr Surg 2007; 42:2093.
5. Moyer, V, Freese, DK, Whittington, PF, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Recommendations of the north american society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004; 39:115.
6. Petersen, C, Harder, D, Melter, M, et al. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia. Am J Gastroenterol 2008; 103:712.
7. Davenport, M, Stringer, MD, Tizzard, SA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. Hepatology 2007; 46:1821.
8. Yeh, JN, Jeng, YM, Chen, HL, et al. Hepatic steatosis and neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD) in Taiwanese infants. J Pediatr 2006; 148:642.
9. Ng, PC, Lee, CH, Wong, SP, et al. High-dose oral erythromycin decreased the incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants. Gastroenterology 2007; 132:1726.