**BỆNH LÝ GAN TRONG CÁC**

**RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA BẨM SINH**

1. **Các thể lâm sàng:**
2. Tổn thương chức năng tế bào gan cấp và mạn tính: có thể kết hợp với:

* Chậm tăng cân, teo cơ, nhiễm trùng tái diễn
* Bệnh lý não: li bì tăng dần dẫn đến hôn mê, thay đổi hành vi, thoái triển tinh thần, các triệu chứng bó tháp.
* Rối loạn đông máu: nôn máu, chảy máu cam, tụ máu
* Các triệu chứng tăng áp tĩnh mạch cửa: lách to, cổ chướng, tuần hoàn bàng hệ
* Rối loạn chức năng thận – trong một số rối loạn chuyển hóa, tổn thương chức năng thận là do độc tố gây tổn thương cả gan và thận nhưng tổn thương thận có thể là nguyên nhân hoặc hậu quả của tổn thương gan

1. Gan to:

Gan to có thể đến mức gây bụng to quan sát được trên lâm sang hoặc tình cờ phát hiện được khi thăm khám toàn diện. Các nguyên nhân có thể do kích thước các tế bào tăng lên do tích tụ các chất khác nhau (chẳng hạn: chất béo, glycogen, các chất dự trữ thể tiêu bào, sắt), viêm/phù, các khối u (chẳng hạn trong tyrosinaemia type I), chèn ép tĩnh mạch hoặc tắc mật.

* Đồng nhất:

+ Mềm (trong bệnh dự trữ glycogen)

+ Chắc (trong bệnh dự trữ thể tiêu bào)

+ Cứng và không đều (xơ gan, ví dụ trong bệnh tyrosinaemia type I)

* Kết hợp với lách to?

+ Bằng chứng của tăng áp lực tĩnh mạch cửa (xơ gan) gây lách to?

+ Bằng chứng của bệnh tích tụ toàn thân? Chức năng tế bào gan bình thường trong nhiều bệnh dự trữ thể tiêu bào.

+ Bằng chứng của bệnh ác tính (leukaemia)?

* Bằng chứng của rối loạn chuyển hóa hoặc các bất thường khác?

+ Hạ đường máu (trong bệnh dự trữ glycogen)

+ Bệnh thận (tyrosinaemia type I, bệnh Franconi-Bickel)

+ Chảy máu nội tạng (tyrosinaemia type I)

Gan to có thể là xuất hiện ở trẻ có rối loạn chức năng tế bào gan mạn tính do nhiều nguyên nhân khác nhau (chẳng hạn thiếu α1-antitrypsin, bệnh Wilson).

1. Ứ mật:

Các biểu hiện thông thường của ứ mật là vàng da và ngứa. Ứ mật có thể do rối loạn chức năng tế bào gan hoặc tắc đường mật trong hoặc ngoài gan. Trẻ sơ sinh và tuổi bú mẹ biểu hiện ứ mật cần được chuyển đến các bác sỹ chuyên khoa. Ứ mật có thể kèm các triệu chứng kết hợp như tăng cholesterol và u vàng ở da. Ứ mật không vàng da hoặc tăng transaminase và AP kèm theo GGT bình thường có thể gặp trong các rối loạn tổng hợp hoặc bài tiết axit mật cũng như trong các bệnh thiểu sản đường mật, chẳng hạn hội chứng *Alagille.* Thiếu cortisol có thể biểu hiện như ứ mật và giảm đường máu.

1. **Các xét nghiệm:**
2. Các xét nghiệm cơ bản:

* Các xét nghiệm thường quy như: công thức máu, glucose, chức năng thận: urea, creatinine, axit uric, CK, phosphate
* Các xét nghiệm cơ bản về chuyển hóa: ammoniac, khí máu, lactate, xeton niệu.

1. Các xét nghiệm chức năng gan:

* Aminotransferase (ALT/SGOT, AST/SGPT) → đánh giá tổn thương tế bào gan
* Gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) → ứ mật > tổn thương tế bào gan
* Alkaline phosphatase (AP) → ứ mật
* Axit mật toàn phần → ứ mật
* Bilirubin (lien hợp, tự do)
* Chức năng tổng hợp: albumin, prealbumin, chức năng đông máu, các yếu tố co cục máu (thời gian prothrombin kéo dài do thiếu Vitamin K có thể điều chỉnh được trong vài giờ sau khi dùng Vitamin K).
* Các xét nghiệm về lipid: triglyceride, cholesterol.

1. Các xét nghiệm bổ xung:

* Axit amin máu (chú ý: tăng tyrosine có thể gặp trong rối loạn chức năng tế bào gan do bất kỳ nguyên nhân nào và không hẳn là tyrosinaemia type I).
* Axit hữu cơ niệu (đặc biệt kiểm tra succinylacetone)
* Acylcarnitine (giọt máu thấm khô), tình trạng carnitine
* Galactose, Gal-1-phosphate, hoạt độ GALT
* Sắt và ferritin
* Đồng và coeruloplasmin (ở trẻ trên 4 tuổi)
* α1-Antitripsin (α1-AT) và kiểu hình
* Test mồ hôi (cystic fibrosis)
* α-fetoprotein (AFP)
* Các axit mật
* Cân nhắc CDG, nghiên cứu ty thể
* Cân nhắc bệnh celiac (kháng thể kháng anti-gliadine và/hoặc anti-endomysium, transglutaminase)

1. **Chẩn đoán phân biệt:**

* Bệnh lý gan sau khi ăn thức ăn chứa fructose → không dung nạp fructose di truyền
* Bệnh thận → galactosaemia, tyrosinaemia, không dung nạp fructose di truyền
* Bệnh dự trữ → thể tiêu bào/ các rối loạn dự trữ glycogen
* Bệnh thần kinh cơ → các bệnh peroxisomal, mitochondrial, các rối loạn dự trữ glycogen, CDG, bệnh Wilson
* Thiếu máu tan máu → bệnh Wilson, không dung nạp fructose
* Đục thủy tinh thể → galactosaemia, rối loạn peroxisome/lysosome, cerebrotendinous xanthomatosis.
* Phù thai

1. **Chẩn đoán nguyên nhân:**
2. **Suy gan giai đoạn sơ sinh:**

|  |  |
| --- | --- |
| Các bệnh | Triệu chứng |
| Bệnh gan ty thể,  Thường suy yếu mtDNA | Giảm trương lực cơ, bệnh lý đa cơ quan, bệnh lý não, ↑ lactate |
| Nhiễm sắc tố sắt sơ sinh | Hoại tử tế bào gan, xơ gan, ↑↑ ferritin, ↑↑ AFP, transaminase có thể thấp |
| Galactosaemia | Bắt đầu sau khi ăn sữa, vàng da, bệnh thận |
| Rối loạn oxy hóa axit béo | Bệnh lý cơ tim/cơ vân, hạ đường máu, ↑ lactate |
| Chu trình urea | ↑↑ ammonia |
| Niemann Pick type C | Vàng da, giảm trương lực cơ, gan lách to |
| Rối loạn Glycosylation  (CDG, ví dụ type Ib) | Gan to, rối loạn chức năng tế bào gan, bệnh lý ruột mất protein, bệnh lý đa cơ quan |

Hiếm: thiếu hụt α1-Antitrypsin; các rối loạn tổng hợp axit mật

1. **Vàng da sơ sinh nặng**

|  |  |
| --- | --- |
| Các bệnh | Triệu chứng |
| Thiếu hụt α1-Antitrypsin | ↓ α1-Antitrypsin |
| Niemann Pick type C | Giảm trương lực cơ, gan lách to |
| Galactosaemia | Bắt đầu sau khi ăn sữa, vàng da, bệnh thận |
| Các rối loạn tổng hợp axit mật | Vàng da ứ mật, kém hấp thu |
| Các rối loạn peroxisome (bao gồm Zellweger) | Giảm trương lực cơ nặng, co giật, đục thủy tinh thể, bộ mặt bất thường và các bất thường về xương |
| Bệnh Mevalonic | Gan lách to, bệnh lý u lympho, thiếu máu |
| Tyrosinaemia type I | Rối loạn đông máu nặng, bệnh thận, ↑ AFP |
| Crigler-Najjar | Vàng da sơ sinh nặng, vàng da nhân |
| Rotor, Dubin-Johnson | Vàng da, xét nghiệm chức năng gan bình thường |
| Ứ mật trong gan có tính chất gia đình tiến triển (bao gồm cả Byler) | Ứ mật nguồn gốc trong gan, GGT có thể bình thường |
| Hội chứng Alagille | Bộ mặt cổ điển, các bất thường khác về hình thể |

Các nguyên nhân khác: cystic fibrosis, suy giáp

1. **Gan to + Hạ đường máu:**

|  |  |
| --- | --- |
| Các bệnh | Triệu chứng |
| Bệnh dự trữ glycogen type I | Rối loạn chức năng tế bào gan, thận to, ↑↑↑ triglyceride, ↑ urate, ↑ lactate |
| Bệnh dự trữ glycogen type III | Lùn, bệnh lý cơ xương |
| Bệnh Fanconi-Bickel | Bệnh lý ống thận, không dung nạp glucose/galactose |
| Rối loạn tân tạo đường | ↑ lactate |
| Rối loạn glycosylation (CDG, ví dụ type Ib) | Gan to. Rối loạn chức năng tế bào gan, bệnh lý ruột mất protein, bệnh lý đa cơ quan |

1. **Gan lách to ở trẻ tuổi nhũ nhi:**

|  |  |
| --- | --- |
| Các bệnh | Triệu chứng |
| Bệnh dự trữ thể tiêu bào | Các triệu chứng và dấu hiệu khác của tình trạng tích tụ dự trữ toàn thân |
| Bệnh Tangier | Polyneuropathy, amydal màu cam, đục giác mạc |
| Xơ gan   * Thiếu α1-Antitrypsin * Bệnh dự trữ glycogen type IV * Tyrosinaemia type I |  |

Gan to đơn độc có thể có trong bất kể bệnh lý nào gây nên rối loạn chức năng gan mạn tính cũng như trong các bệnh hiếm gặp. Lách to đơn độc có thể là triệu chứng chỉ điểm trong bệnh dự trữ thể tiêu bào.

1. **Vàng da ứ mật ở tuổi nhũ nhi:**

|  |  |
| --- | --- |
| Các bệnh | Triệu chứng |
| Không dung nạp fructose di truyền | Triệu chứng xuất hiện sau khi ăn thức ăn có fructose: hạ đường máu, bệnh thận, chậm tăng cân, ↑ urate |
| Các rối loạn tổng hợp axit mật | ứ mật có thể không vàng da, hấp thu kém |
| Bệnh lý gan trong các bệnh ty thể, ví dụ các hội chứng suy kiệt mtDNA, hội chứng Pearson | Bệnh cơ, bệnh lý đa cơ quan, ↑ lactate |
| Ứ mật trong gan có tính gia đình và tiến triển | Ngứa, gan (lách) to, xơ gan tiến triển; ↑ transaminase, ↑ AP, GGT có thể bình thường |
| Hội chứng Alagille | Bộ mặt cổ điển, bất thường mắt, khuyết tật tim, bất thường đốt sống, di truyền trội |

1. **Rối loạn chức năng gan cấp và mạn:**

|  |  |
| --- | --- |
| Các bệnh | Triệu chứng |
| Bệnh lý gan trong các bệnh ty thể, ví dụ suy kiệt mtDNA, hội chứng Pearson | Bệnh lý cơ, bệnh đa cơ quan, ↑ lactate |
| Các rối loạn glycosylation (CDG, ví dụ: Type Ib) | Gan to, rối loạn chức năng tế bào gan, bệnh lý ruột mất protein, bệnh lý đa cơ quan |
| Tyrosinaemia type I | Vàng da, rối loạn đông máu nặng, bệnh thận, xơ gan, ↑ AFP |
| Galactosaemia | Vàng da, chậm tăng cân, bệnh thận, đục thủy tinh thể, muộn có xơ gan |
| Các rối loạn oxy hóa axit béo bao gồm thiếu hụt vận chuyển carnitine | Bệnh lý cơ vân (cơ tim), hạ đường máu |

1. **Viêm gan mạn tính hoặc xơ gan ở trẻ lớn:**

|  |  |
| --- | --- |
| Các bệnh | Triệu chứng |
| Bệnh Wilson | Tổn thương thần kinh, thận, vòng giác mạc |
| Nhiễm sắc tố sắt | Gan to, bệnh lý cơ tim, đái đường, đái nhạt, thiểu năng sinh dục |
| Thiếu α1-Antitrypsin | Chậm tăng cân, ↓ α1-antitrypsin |
| Tyrosinaemia type I | Bệnh lý đông máu, bệnh thận, ↑ AFP |
| Không dung nạp fructose di truyền | Triệu chứng xuất hiện sau ăn thức ăn có fructose: hạ đường máu, bệnh thận, chậm tăng cân, ↑ urate |
| Thiếu Transaldolase | Gan lách to, xơ gan |
| Cystic fibrosis | Chậm tăng cân, nhiễm khuẩn hô hấp tái phát |
| Bệnh Coelic | Chậm tăng cân, tiêu chảy, thể trạng nhỏ |

**Tài liệu tham khảo:**

1. Zschocke J, Hoffmann GF. Diagnosis and management of metabolic disorders; Special emergency medication. In: *Vademecum metabolicum: Diagnosis and treatment of inborn errors of metabolism.* Milupa Metabolic Germany, 2011: 19-23.
2. Hoffmann GF and Engelmann G. Liver disease. In: Hoffmann GF, Zschocke J, Nyhan WL. (eds) *Inherited metabolic diseases: A clinical approach.* Springer London New York, 2010: 89-108