

BÀI TỔNG QUAN

BỆNH GAN MẬT Ở TRẺ EM: DI TRUYỀN VÀ BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Nguyễn Thị Kim Liên^{1,✉}, Nguyễn Phạm Anh Hoa², Nguyễn Huy Hoàng^{1,3}

¹Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

²Bệnh viện Nhi trung ương

³Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

✉Người chịu trách nhiệm liên lạc. E-mail: ntkimlienibt@gmail.com

Ngày nhận bài: 01.11.2020

Ngày nhận đăng: 30.01.2021

TÓM TẮT

Ở trẻ em thường ít mắc các bệnh về gan mật, bệnh gan mật ở trẻ em chủ yếu là do khiếm khuyết bẩm sinh trong quá trình hình thành, phát triển của gan và đường mật hoặc do rối loạn các quá trình chuyển hóa. Gan và đường mật của trẻ chưa có sự phát triển hoàn thiện về sinh lý trong thời gian chu sinh cho đến thời kỳ thơ ấu. Trong quá trình phát triển hoàn thiện gan và đường mật của trẻ thường có những thay đổi quan trọng và bị ảnh hưởng bởi các yếu tố di truyền và yếu tố môi trường do đó, gan và đường mật ở trẻ rất dễ bị tổn thương dẫn đến các bệnh lý về gan mật. Sự rối loạn trong việc hình thành ống dẫn mật, sự bài tiết mật, sự chuyển hóa tế bào gan, sự rối loạn các quá trình chuyển hóa đều dẫn đến sự hình thành các bệnh lý về gan mật liên quan. Dựa trên sinh lý bệnh có thể chia các bệnh gan mật ở trẻ em thành: Các bệnh về gan mật do sự phát triển chưa hoàn thiện về cấu trúc và chức năng của gan và đường mật, các bệnh do rối loạn các quá trình chuyển hóa trong tế bào gan. Những ảnh hưởng thứ phát của bệnh gan mật có thể đe dọa cuộc sống của trẻ, gây rối loạn chuyển hóa như: Hạ đường huyết, rối loạn đông máu thứ phát do nồng độ các yếu tố phụ thuộc vitamin K thấp dẫn đến xuất huyết nội sọ ở trẻ em, các bệnh nhiễm trùng do suy giảm miễn dịch, suy dinh dưỡng, tăng áp lực tĩnh mạch cửa dẫn đến xuất huyết dạ dày ruột nghiêm trọng... Vì vậy, các bệnh về gan mật ở trẻ em cần được phát hiện và điều trị sớm để tránh những biến chứng xấu. Trong khuôn khổ bài báo này chúng tôi tập trung vào các bệnh gan mật ở trẻ em có nguyên nhân do di truyền. Các yếu tố di truyền là nguyên nhân gây bệnh, tình hình nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam cũng sẽ được đề cập. Đây sẽ là những thông tin tổng hợp nhằm góp phần vào sự hiểu biết chung về các bệnh gan mật ở trẻ em: Biểu hiện lâm sàng và nguyên nhân di truyền để có định hướng điều trị chính xác, hiệu quả cho bệnh nhân.

Từ khóa: bệnh gan mật, di truyền, đột biến gen, gen liên quan, trẻ em

BỆNH VÀNG DA

Vàng da (Jaundice), còn được gọi là icterus, là một bệnh có thể gặp ở trẻ em với triệu chứng tích tụ sắc tố màu vàng hoặc hơi xanh ở da và lòng trắng của mắt do nồng độ bilirubin cao, thường đi kèm với ngứa, phân có thể nhạt màu và nước tiểu sẫm màu (Bassari and Koea, 2015). Vàng da ở trẻ sơ sinh thường xảy ra ở hơn một nửa số trẻ em trong tuần đầu tiên sau khi sinh và hầu hết là vàng da sinh lý. Bệnh vàng da sơ sinh là bệnh lý có thể do viêm đường mật ngoài gan, viêm gan sơ sinh, viêm gan tế bào khổng lồ hoặc tổn thương gan do thuốc. Ngoài ra, bệnh vàng da sơ sinh còn có thể có nguyên nhân do các rối loạn chuyển hóa carbohydrate, acid amin, lipid và glycolipid cùng các rối loạn trên con đường

sinh tổng hợp acid mật.

Nguyên nhân gây vàng da là do nồng độ bilirubin trong máu tăng cao (Winger and Michelfelder, 2011). Nồng độ của bilirubin toàn phần trong máu bình thường dưới 1 mg/dL và khi tăng trên 2 mg/dL thường dẫn đến vàng da (Maisels, 2015). Nếu nồng độ bilirubin ở trẻ em quá cao, kéo dài, có thể xảy ra tổn thương não, được gọi là kernicterus. Bilirubin toàn phần được chia thành hai loại: Bilirubin không liên hợp (gián tiếp) và bilirubin liên hợp (trực tiếp) (Winger and Michelfelder, 2011). Trẻ sơ sinh xuất hiện vàng da ở giai đoạn 2 đến 4 tuần tuổi nên được đo nồng độ bilirubin trực tiếp và gián tiếp trong huyết thanh. Những dấu hiệu của vàng da bệnh lý bao gồm: Bilirubin tăng cao trước 3 ngày hoặc kéo dài hơn 14 ngày kể từ lúc sinh ra, bilirubin toàn phần huyết thanh

> 15 mg/dL và bilirubin trực tiếp > 2 mg/dL. Nguyên nhân phổ biến nhất của tăng bilirubin gián tiếp là do vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh. Cơ chế chủ yếu do tế bào hồng cầu bị vỡ giải phóng ra. Tăng bilirubin gián tiếp trong vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh có thể được điều trị bằng liệu pháp ánh sáng. Tuy nhiên, nếu sự tăng bilirubin gián tiếp kéo dài có thể có nguyên nhân do khiếm khuyết về di truyền hoặc tan máu nặng. Bilirubin gián tiếp tăng cao có thể là do sự phá vỡ tế bào hồng cầu dư thừa, hoặc tan máu do các nguyên nhân khác như không tương đồng về nhóm máu Rhesus (Rh) Rh- và Rh+ giữa mẹ và con, tình trạng di truyền như hội chứng Gilbert, hồng cầu dễ vỡ bẩm sinh hoặc các vấn đề về tuyến giáp (Winger and Michelfelder, 2011). Vì vậy, cần có chẩn đoán xác định nguyên nhân và điều trị chính xác, kịp thời để tránh tổn thương thần kinh vĩnh viễn cho trẻ.

Ngược lại, tăng bilirubin trực tiếp ở trẻ sơ sinh cần được chẩn đoán xác định nguyên nhân và chẩn đoán phân biệt với teo đường mật bẩm sinh. Bilirubin trực tiếp được tổng hợp và bài tiết ở gan, qua đường mật và vào tá tràng. Biểu hiện tăng bilirubin trực tiếp ở trẻ sơ sinh có thể có nguyên nhân do nhiều rối loạn khác nhau. Nguyên nhân là do tế bào gan trực tiếp bị tổn thương và một số nguyên nhân khác là do rối loạn chuyển hóa mật của tế bào gan hoặc tắc nghẽn đường mật. Do đó, chẩn đoán phân biệt tăng bilirubin do tổn thương tế bào gan với các nguyên nhân khác là rất quan trọng trong lâm sàng.

Bilirubin tăng cao có thể do sự tan máu ở trẻ sơ sinh, do ở trẻ sơ sinh có tế bào hồng cầu khổng lồ và các tế bào này có đời sống ngắn hơn tế bào hồng cầu bình thường ở người lớn. Hiện tượng tan máu còn có thể do các nguyên nhân: Không tương đồng về nhóm máu hệ Rh, hệ ABO, và các nhóm máu khác; hồng cầu dễ vỡ trong bệnh spherocytosis bẩm sinh, elliptocytosis di truyền, polycythemia, hoặc khiếm khuyết các enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD), pyruvate kinase (PK), hexokinase (HK); hoặc do bệnh u máu. Bilirubin tăng cao có thể là do giảm tiếp nhận bilirubin tại tế bào gan, giảm lượng bilirubin gắn kết với protein huyết tương và tế bào gan, do các bệnh về gan như viêm gan virus, xơ gan, nhiễm trùng, do thuốc hoặc tắc nghẽn ống mật, u đường mật. Tắc mật do sỏi mật, khối u, ung thư hoặc u đầu tụy. Chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, X quang đường mật, CT, MRI... có giá trị trong chẩn đoán nguyên nhân tắc mật. Ngoài ra, bilirubin tăng cao có thể do bất thường gắn kết nội bào hay dự trữ bilirubin trong tế bào gan. Những bất thường này thường hiếm gặp và bao gồm khiếm khuyết hay do sự

thay đổi của enzyme glutathion S-transferease (GST). Bilirubin tăng cao còn có thể do giảm khả năng chuyển bilirubin gián tiếp thành trực tiếp trong tế bào gan.

BỆNH GAN Ứ MẬT

Gan ứ mật (Cholestasis liver disease) là một trong các bệnh về gan mật nghiêm trọng nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Ứ mật được định nghĩa là sự suy giảm lưu thông mật bình thường, đây là tình trạng mật không thể chảy từ gan đến tá tràng và được chia thành ứ mật ngoài gan và ứ mật trong gan (Giovannoni *et al.*, 2015). Trẻ em bị vàng da kèm theo suy dinh dưỡng nặng, kém hấp thu chất béo, thiếu vitamin hòa tan trong mỡ có nguy cơ mắc bệnh gan ứ mật. Ứ mật ở trẻ sơ sinh không phổ biến nhưng lại là nguyên nhân quan trọng dẫn đến bệnh tật và sự tử vong ở trẻ. Trên lâm sàng, ứ mật được xác định bởi sự tăng bilirubin huyết thanh và nồng độ phosphatase kiềm. Ứ mật thường biểu hiện rất sớm ở trẻ sơ sinh. Hai loại ứ mật có sự khác biệt cơ bản đã được xác định: Một loại ứ mật là do sự tắc nghẽn cơ học trong hệ thống đường dẫn mật như sỏi mật hoặc sự khiếm khuyết di truyền của ống mật; loại thứ hai là ứ mật chuyển hóa do rối loạn trong sự hình thành mật có thể xảy ra bởi sự khiếm khuyết di truyền hoặc mắc phải. Ứ mật ở trẻ sơ sinh do nguyên nhân di truyền và/hoặc trao đổi chất chiếm 25% đến 30% các trường hợp bệnh lý gan mật (Fawaz *et al.*, 2017). Ứ mật mạn tính dẫn đến sự tổn thương nặng nề ở gan và nhiều cơ quan khác có nguyên nhân là do các đột biến trên gen liên quan đến ứ mật ở trẻ sơ sinh. Ứ mật ở trẻ sơ sinh có tỷ lệ mắc bệnh là 1/2.500 trẻ sinh sống, đây là một tình trạng y tế nghiêm trọng cần được quan tâm và can thiệp ngay lập tức để tránh việc gan và các cơ quan khác bị tổn thương vĩnh viễn (Fawaz *et al.*, 2017).

Thiếu hụt α 1-antitrypsin là nguyên nhân di truyền phổ biến nhất của ứ mật ở trẻ sơ sinh, ảnh hưởng lên khoảng 10% đến 15% trẻ sơ sinh và được biểu hiện bằng tăng hoạt độ của alanine transaminase (hay alanine aminotransferase, ALT), aspartate transaminase (AST), gamma-glutamyltranspeptidase (GGT), và phosphatase kiềm (ALP) trong huyết thanh (Stephens *et al.*, 2017). Hoạt độ AST và ALT thường được dùng trong chẩn đoán tổn thương tế bào biểu mô gan. Hoạt độ ALT và AST tăng cao có thể do hoại tử nghiêm trọng tế bào biểu mô gan. Tỷ lệ AST:ALT có thể là một chỉ số dùng để đánh giá mức độ tổn thương gan. Nếu ALP ở mức (10-45 IU/L) và GGT ở mức (18-85 IU/L) tăng tỷ lệ thuận với AST ở mức cao (12-38 IU/L) và ALT (10-45 IU/L), điều này cho thấy bệnh nhân có vấn đề ứ mật.

Nếu mức tăng AST và ALT cao hơn đáng kể so với mức tăng ALP và GGT, điều này cho thấy bệnh nhân có vấn đề về tổn thương tế bào gan. Mặt khác, nếu hoạt độ ALT tăng cao hơn AST, đây là dấu hiệu của tổn thương tế bào biểu mô gan. Trong ứ mật mạn tính hoạt độ AST thường chỉ tăng nhẹ, trái lại khi có tổn thương tế bào gan, hoạt độ ALT và AST tăng cao có xu hướng kéo dài.

Ứ mật do thiếu hụt α 1-antitrypsin thường rất nghiêm trọng và khó phân biệt với bệnh teo đường mật, một số bệnh nhân có thể phát triển thành xơ gan sớm trong đời mặc dù triệu chứng vàng da có thể hết sau 4 tháng tuổi ở hầu hết các bệnh nhân (Suchy, 2004). Lâm sàng cho thấy có thể không có bài tiết mật trên xạ hình và sinh thiết gan xuất hiện sự tắc nghẽn (Russo *et al.*, 2011), kiểm tra mức độ α 1-antitrypsin trong huyết thanh có thể phân biệt các bệnh nhân. Tuy nhiên, chỉ riêng nồng độ α 1-antitrypsin trong huyết thanh thì không đủ để chẩn đoán vì α 1-antitrypsin là một chất phân ứng trong giai đoạn cấp tính khi bị bệnh nồng độ này có thể tăng lên trong huyết thanh (Lang *et al.*, 2005; Topic *et al.*, 2011). α 1-antitrypsin được mã hóa bởi gen *PI* trên nhiễm sắc thể 14 ở vị trí 14q31-32. Tỷ lệ khiếm khuyết trên gen *PI* xảy ra ở Châu Âu với tần suất 1/2000 đến 1/7000 trẻ. Chỉ có 10 - 15% có biểu hiện bệnh gan, phổ biến nhất trong 4 tháng đầu đời và chỉ có 1-2% biểu hiện xơ gan ở thời niên thiếu hoặc thanh niên mà không có tiền sử vàng da ở thời kỳ sơ sinh.

BỆNH Ứ MẬT TIẾN TRIỂN CÓ TÍNH CHẤT GIA ĐÌNH (PFIC)

Trong số các dạng di truyền của bệnh gan ứ mật, ứ mật tiến triển có tính chất gia đình (Progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC) là một trong những bệnh gan nghiêm trọng nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ, bao gồm một loạt các bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, thường xuất hiện ở giai đoạn sơ sinh hoặc thời thơ ấu (Srivastava, 2014). Tỷ lệ mắc bệnh ước tính là 1/50.000 đến 1/100.000 trẻ sinh sống (Jacquemin, 2012; Srivastava, 2014). Bệnh thường khởi phát trong thời kỳ sơ sinh hoặc năm đầu tiên của cuộc đời và thường dẫn đến tử vong do suy gan ở độ tuổi từ sơ sinh đến thanh thiếu niên.

Cho đến nay, có 3 dạng rối loạn PFIC đã được xác định là: Ứ mật type 1 do thiếu hụt FIC1, ứ mật do thiếu hụt protein vận chuyển muối mật (BSEP) (type 2) và ứ mật do thiếu hụt MDR3 (type 3). PFIC type 1 và 2 mặc dù có sự ứ mật nhưng có GGT trong huyết thanh thấp hoặc bình thường (Baussan *et al.*, 2004). Sinh thiết gan cho thấy bệnh được đặc trưng bởi sự vắng mặt của ống mật. PFIC type 3 có thể được phân biệt với các dạng khác bằng mức độ GGT trong huyết thanh cao. Sinh thiết gan cho thấy sự tăng sinh của ống mật và sự viêm ở giai đoạn đầu mặc dù các ống mật trong và ngoài gan vẫn bình thường (Chen *et al.*, 2001; Keitel *et al.*, 2005; Degiorgio *et al.*, 2007; Trauner *et al.*, 2007).

Bảng 1. So sánh các dạng ứ mật tiến triển có tính chất gia đình (PFIC).

Lâm sàng	Thiếu hụt FIC1	Thiếu hụt BSEP	Thiếu hụt MDR3
Bệnh vàng da xuất hiện sớm nhất	Sơ sinh (sơ sinh đến 9 tháng tuổi)	Sơ sinh (sơ sinh đến 6 tháng tuổi)	1 tháng (1 tháng đến 20 tuổi)
Tiến triển sớm nhất đến xơ gan	3 tuổi (2 tuổi đến 7 tuổi)	6 tháng (6 tháng đến 10 tuổi)	5 tháng (5 tháng đến 20 năm)
Triệu chứng	Tiêu chảy, viêm tụy, mất thính giác và viêm phổi	Không	Không
Sỏi đường mật	Không	Có	Có
Xét nghiệm sinh hóa huyết thanh			
Gammaglutamyl transpeptidase (GGT)	Bình thường/thấp	Bình thường/thấp	Cao
Alanine transaminase (ALT)	Cao	Cao gấp 5 lần bình thường	Cao gấp 5 lần bình thường
Cholesterol	Thỉnh thoảng cao	Thường xuyên cao	Bình thường
Acid mật	Cao	Cao	Cao
Lipoprotein X	Xuất hiện	Xuất hiện	Không
Albumin	Thấp	Thường là bình thường	Bình thường
Xét nghiệm sinh hóa mật			
Acid mật	Thấp	Thấp	Bình thường
Phospholipid	Bình thường	Bình thường	Thấp

BỆNH U NANG ĐƯỜNG MẬT BẨM SINH

U nang đường mật bẩm sinh (Congenital bile duct cyst hay Choledochal cyst) là một rối loạn bẩm sinh đặc trưng bởi sự giãn nở của nội mạc và/hoặc ống mật ngoài gan. Tỷ lệ mắc bệnh ước tính là khoảng 1/100.000 đến 1/150.000 trẻ sinh ra sống và hơi cao hơn (1/5.000) ở người Châu Á (Singham *et al.*, 2007). Tỷ lệ mắc ở bệnh nhân nữ cao hơn nam (Singham *et al.*, 2007). Chẩn đoán thường được thực hiện trong vài năm đầu đời khi bệnh nhân có các biểu hiện vàng da hoặc đau bụng. Trong những năm gần đây, chẩn đoán trước sinh đã trở nên phổ biến hơn và nhiều dạng u nang đã được phát hiện dựa trên chẩn đoán trước sinh. Các xét nghiệm hóa sinh máu cũng cần được thực hiện vì nguyên nhân tắc nghẽn dẫn đến một sự gia tăng các enzyme phosphatase kiềm/gamma glutamyl transpeptidase. Siêu âm cũng được chỉ định để phát hiện các dị thường trong giải phẫu đường mật như teo đường mật bẩm sinh hay u nang đường mật.

U nang đường mật có thể được phân thành năm type trong đó type 1 là phổ biến nhất (Todani *et al.*, 2003). Type 1 (chiếm 50-80%) có biểu hiện sự giãn nở của ống mật chung với ba dạng giải phẫu: 1) Sự giãn nở của toàn bộ đường mật ngoài, các ống nang và túi mật phát sinh từ ống mật chung; 2) Sự giãn nở phân đoạn của ống mật ngoài gan, với ống nang phân nhánh và ống mật gần túi mật bình thường; 3) Sự giãn nở của toàn bộ ống mật ngoài gan. Type 2 có biểu hiện lâm sàng với túi thừa của ống mật chung hoặc túi mật (chiếm 2%). Type 3 có biểu hiện sự giãn nở của ống mật (chiếm 1,4-4,5%). Type 4 có biểu hiện lâm sàng của sự giãn nở ống mật trong gan và ngoài gan (bệnh Caroli) chiếm 15-35%. Type 5 có biểu hiện sự giãn nở của ống mật trong gan chiếm 20%.

U nang đường mật được xem là một bất thường ở ngã ba ống tụy nơi ống tụy và ống mật chung gặp nhau bên ngoài. Tại đây, dịch tụy và dịch mật hòa vào nhau và kích hoạt các enzyme tụy, các enzyme hoạt động gây ra viêm và dẫn đến sự giãn nở của ống mật, áp lực lớn trong ống tụy có thể làm giãn thêm các nang có vách yếu. Nhiều nghiên cứu cho thấy có sự tăng cao của amylase (Sugiyama *et al.*, 2004), trypsinogen và phospholipase A2 ở các bệnh nhân u nang đường mật (Okada *et al.*, 2002; Todani *et al.*, 2003; Ochiai *et al.*, 2004). Giả thuyết rằng enterokinase từ biểu mô đường mật của người bị bệnh kích hoạt trypsinogen thành trypsin và kích hoạt phospholipase A2 thủy phân lecithin biểu mô thành lysolecithin dẫn đến viêm và thành ống mật bị phá vỡ (Okada *et al.*, 2002). Sự tăng bài tiết tuyến tụy đã được chứng minh là làm giãn ống mật chung

và túi mật ở các bệnh nhân mắc u nang đường mật (Matos *et al.*, 1998). Một giả thuyết khác cho rằng u nang đường mật là bẩm sinh do sự phát triển quá mức của các tế bào biểu mô trong quá trình phát triển phôi (Cheng *et al.*, 2004). Giả thuyết này được củng cố thêm bởi các bệnh nhân u nang đường mật còn liên quan đến nhiều bất thường khác như viêm đại tràng co thắt, viêm tá tràng, hậu môn bất thường, dị dạng động mạch tụy, túi mật đa nang (Shih *et al.*, 2005; Arbell *et al.*, 2006; Oyachi *et al.*, 2006; Rayamajhi *et al.*, 2006).

10-15% bệnh nhân u nang đường mật ở lứa tuổi 10-15 có nguy cơ bị ung thư (Okada *et al.*, 2002). Trong đó, ung thư biểu mô tuyến chiếm 73-84%, ung thư biểu mô chiếm 10%, ung thư biểu mô tế bào vảy chiếm 5% và các ung thư biểu mô khác chiếm 5-7% (Fieber and Nance, 1997). Ung thư trên ống mật ngoài gan chiếm 50-62%, ung thư túi mật chiếm 38-46%, ung thư ống mật trong gan chiếm 2,5% và ung thư gan, tuyến tụy mỗi loại chiếm 0,7%. Báo cáo của Todani và đồng tác giả (1979) cho thấy 68% ung thư liên quan đến type 1, 5% liên quan đến type 2, 1,6% liên quan đến type 3, 21% liên quan đến type 4 và 6% liên quan đến type 5. Các bệnh nhân có bất thường ở ngã ba ống tụy kèm theo giãn hoặc không giãn ống mật có 16-55% nguy cơ bị ung thư ác tính (Miyano *et al.*, 2005).

BỆNH TEO ĐƯỜNG MẬT BẨM SINH

Teo đường mật bẩm sinh (Biliary atresia, BA) là một rối loạn ở trẻ sơ sinh được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn hoàn toàn của một phần hoặc toàn bộ chiều dài của ống mật ngoài gan do quá trình viêm xơ hóa làm gián đoạn dòng chảy của mật từ gan đến tá tràng. Teo đường mật ngoài gan chiếm 30% các trường hợp trẻ sơ sinh bị ứ mật. Tỷ lệ mắc bệnh là 1/5.000 đến 1/18.000 trẻ sinh sống (Utterson *et al.*, 2005). Tỷ lệ này ở Châu Á cao hơn các vùng khác trên thế giới và tỷ lệ trẻ gái mắc bệnh cao hơn ở trẻ trai (Chiu *et al.*, 2013; Ke *et al.*, 2016; Lakshminarayanan and Davenport, 2016; Sanchez-Valle *et al.*, 2017). Teo đường mật bẩm sinh là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh gan giai đoạn cuối ở trẻ sơ sinh và có tỷ lệ tử vong cao (Hartley *et al.*, 2009; Sundaram *et al.*, 2017).

Teo đường mật bẩm sinh có thể chia thành ba type: Type 1, bệnh nhân bị teo ở phần ống mật chủ (chiếm 5%); type 2 là các bệnh nhân bị teo đường mật lên đến ống gan chung, có thể kết hợp với nang đường mật (chiếm 2%); type 3 là các bệnh nhân teo đường mật ngoài gan và ống mật đến vùng rốn gan (chiếm tới 90%).

Trẻ sơ sinh bị teo đường mật bẩm sinh có tuổi thai và cân nặng khi sinh bình thường. Trên lâm sàng, trẻ sơ sinh bị gan lách to, vàng da ứ mật bắt đầu ngay sau khi sinh hoặc trong một vài tuần đầu tiên của cuộc đời không thuyên giảm giống như vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh, phân bạc màu sớm và liên tục ngay vài ngày sau sinh. Hơn nữa trong bệnh vàng da sinh lý, nồng độ bilirubin trong huyết thanh tăng nhẹ chủ yếu là bilirubin trực tiếp, hoạt độ ALT và AST trong huyết thanh bình thường. Trong teo đường mật bẩm sinh nồng độ bilirubin huyết thanh tăng dần trong đó bilirubin trực tiếp chiếm từ 50% đến 80% bilirubin toàn phần. Mặc dù nồng độ bilirubin trong huyết thanh ban đầu có thể thấp hơn 7 mg/dL, tuy nhiên hoạt độ AST và ALT huyết thanh thường tăng nhẹ ở mức vừa phải (100 đến 200 đơn vị/dL) và hoạt độ GGT huyết thanh tăng vài lần so với bình thường.

Teo đường mật gây tử vong cho trẻ với tuổi trung bình là 10 tháng và trẻ chỉ có thể sống được đến 2 tuổi. Phẫu thuật Kasai cắt bỏ gan giúp trẻ có cuộc sống tương đối bình thường, tuy nhiên việc kéo dài sự sống sau 5 năm hay 10 năm cũng chỉ đạt tỷ lệ tương ứng là 50% và 30%. Từ 20% đến 30% trẻ không cải thiện được vàng da sau phẫu thuật Kasai và bệnh nhân cần được ghép gan. Những trẻ này sẽ bị tái phát viêm đường mật tăng dần, nhiễm trùng huyết hoặc viêm gan tiến triển thành xơ gan và tăng huyết áp. Trẻ bị suy dinh dưỡng, chậm phát triển, thiếu hụt vitamin tan trong lipid, rối loạn trao đổi chất và năng lượng là những biến chứng của bệnh. Ngoài ra các biến chứng như ngứa, tăng cholesterone máu cũng có thể gặp ở trẻ bị ứ mật do teo đường mật.

Có hai hình thức lâm sàng của BA là bẩm sinh và chu sinh. Ở dạng bẩm sinh, chiếm 15-35% các trường hợp, sự khởi phát của vàng da bắt đầu ngay sau khi sinh và với các dị tật bẩm sinh không liên quan đến gan, bao gồm hội chứng dị tật lách mật (BASM). Điều này trái ngược với hình thức chu sinh, chiếm 65-85% các trường hợp, trong đó các dấu hiệu ứ mật xuất hiện trong hoặc ngoài tuần thứ hai của cuộc đời và trẻ sơ sinh không có bất thường bẩm sinh. Mặc dù mô bệnh học gan của viêm đường mật thay đổi, như mức độ xơ hóa và viêm khác nhau có thể liên quan đến giai đoạn của bệnh, tạo ra kiểu hình teo đường mật (Pacheco *et al.*, 2009). Dấu hiệu chẩn đoán teo đường mật bẩm sinh được gợi ý như vàng da kéo dài sau sinh, phân bạc màu sớm và liên tục, phát hiện lá lách to. Những dấu hiệu này thường xuất hiện 2-4 tuần sau sinh, vàng da và mắt tăng dần. Triệu chứng này có thể kể tiếp sau giai đoạn vàng da sinh lý nên rất dễ bị bỏ sót hoặc

chẩn đoán nhầm là vàng da sinh lý kéo dài. Hiện tượng phân bạc màu trong teo đường mật bẩm sinh thường xuất hiện sớm và liên tục, khác với phân bạc màu trong viêm gan sơ sinh có thể xen kẽ một số ngày phân vàng.

Siêu âm cần được thực hiện để phân biệt với các dị thường đường mật như u nang đường mật và sinh thiết gan để xác định sự tắc nghẽn của ống mật lớn. Sinh thiết gan cho thấy 15% các trường hợp có sự biến đổi tế bào gan không lồ. Tuy nhiên, tỷ lệ chính xác của sinh thiết gan chỉ đạt 60% đến 95% do đó, cần giải phẫu để chẩn đoán teo đường mật bẩm sinh. Trong phẫu thuật Kasai, phẫu thuật viên sẽ cắt dài xơ vùng gan rốn, nối rốn gan với quai ruột (hỗng tràng) nhằm mục đích dẫn lưu mật xuống ruột, hạn chế sự ứ đọng mật tại các tế bào gan. Nếu trẻ mắc teo đường mật bẩm sinh không được chẩn đoán và phẫu thuật Kasai kịp thời, 50 - 80% bệnh nhân sẽ tử vong vì xơ gan mật khi 1 tuổi và tỷ lệ này tăng 90-100% lúc trẻ 3 tuổi.

HỘI CHỨNG ALAGILLE

Hội chứng Alagille (Alagille syndrome, Alagille-Watson syndrome hay ALGS) là một rối loạn di truyền ảnh hưởng đến gan, tim, thận và các hệ thống khác của cơ thể. Ở gan: Các dấu hiệu và triệu chứng phát sinh do tổn thương gan trong hội chứng Alagille có thể bao gồm ở da và lòng trắng mắt có màu vàng nhạt, ngứa, phân nhạt, gan to, lách to và các mảng cholesterol trong da (các nốt sần màu vàng không đều do sự lắng đọng của lipid trên da) (Kamath *et al.*, 2010). Sinh thiết gan có thể chỉ ra quá ít ống mật chủ, hẹp ống dẫn mật (giảm ống dẫn lưu trên hình ảnh sinh thiết gan) dẫn đến ứ mật hoặc trong một số trường hợp, vắng mặt hoàn toàn của ống mật. Ứ mật mạn tính xảy ra với tỷ lệ rất cao (95%) các trường hợp, xảy ra phổ biến trong thời kỳ sơ sinh hoặc 3 tháng đầu đời kèm theo vàng da do tăng bilirubin trực tiếp (Turnpeny and Ellard, 2012). Ở tim: Bao gồm các dấu hiệu về tim bẩm sinh khác nhau từ tiếng thổi tim (do hẹp động mạch phổi) đến các bất thường trong cấu trúc tim như thông liên thất, thông liên nhĩ, co thắt động mạch chủ và phì đại thất phải (Turnpeny and Ellard, 2012; Saleh *et al.*, 2016). Hơn 90% bệnh nhân ALGS bị các bất thường về tim (McElhinney *et al.*, 2002). Tỷ lệ tử vong do các dị tật tim không được điều trị trong khoảng từ 70% đến 10% bệnh nhân ở tuổi 40. Tuy nhiên, phẫu thuật có thể cải thiện đáng kể cả tuổi thọ và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân Alagille. Các bất thường về mạch máu, chảy máu nội sọ được báo cáo ở 15% bệnh nhân và khoảng 34% bệnh nhân tử vong (Kamath *et al.*, 2003; Salem *et al.*, 2012;

Doberentz *et al.*, 2015). Ở các cơ quan khác bao gồm khuôn mặt đặc trưng với trán rộng, mắt sâu, cằm nhọn, mũi thẳng hoặc gò, có các bất thường về xương như đốt sống bướm (Kamath *et al.*, 2004; Turnpeny and Ellard, 2012), có sự gia tăng gãy các xương dài bệnh lý ở bệnh nhân ALGS do ứ mật hoặc khiếm khuyết của xương (Bales *et al.*, 2010), một số khiếm khuyết về mắt (như bệnh sắc tố võng mạc) cũng được báo cáo ở bệnh nhân ALGS (Turnpeny and Ellard, 2012). Thận và hệ thống thần kinh trung ương cũng có thể bị ảnh hưởng (Ahn *et al.*, 2015; Adams and Jafar-Nejad, 2018). Các bất thường về cấu trúc và chức năng của thận xảy ra ở 40-50% bệnh nhân mắc hội chứng Alagille (Saleh *et al.*, 2016).

Tỷ lệ mắc hội chứng Alagille ước tính từ 1/30.000 đến 1/100.000 trẻ sinh sống (Spinner *et al.*, 2013). Tỷ lệ tử vong của hội chứng Alagille được báo cáo trong khoảng 13 - 31% (Lykavieris *et al.*, 2001). Chẩn đoán hội chứng Alagille thường được thực hiện trên cơ sở lâm sàng như vàng da do sự tăng cao của bilirubin trực tiếp trong giai đoạn sơ sinh, nồng độ cao của acid mật trong huyết thanh, cholesterol, ALP, GGT cao cho thấy sự khiếm khuyết trong bài tiết mật. Các ống dẫn mật bị hẹp, dị hình và giảm số lượng ống mật chủ được biết đến là do sự khiếm khuyết của phối tử quan trọng JAG1 trên con đường truyền tín hiệu NOTCH trong sự phát triển của thai nhi (McDaniell *et al.*, 2006). Tín hiệu NOTCH đã được tìm thấy trong quá trình điều hòa sự hình thành đường mật trong mô hình chuột (Andersson *et al.*, 2018). Sự khiếm khuyết trong bài tiết mật dẫn đến mật tích tụ trong gan và gây ra sẹo ngăn cản gan hoạt động đúng cách để loại bỏ chất thải từ máu. Kết quả là đường mật giảm hấp thu chất béo và vitamin (A, D, E và K), có thể dẫn đến còi xương hoặc không phát triển ở trẻ em. 15% bệnh nhân chuyển sang xơ gan, 5-10% bệnh nhân có thể chết do bệnh gan và 25% bệnh nhân có thể chết do các bệnh tim hoặc nhiễm trùng. Ung thư tế bào gan đã được báo cáo trong một số trường hợp. Chỉ có khoảng 50% bệnh nhân sống sót đến tuổi trưởng thành không ghép gan (Arnon *et al.*, 2011). Tuy nhiên, ghép gan ở những bệnh nhân này là một thách thức vì khiếm khuyết tim và thận đi kèm.

BỆNH DO RỐI LOẠN CÁC QUÁ TRÌNH CHUYỂN HÓA

Các rối loạn chuyển hóa di truyền trên gan có thể được xem là do sự tích tụ của một chất chuyển hóa bởi khiếm khuyết các enzyme.

Rối loạn quá trình chuyển hóa carbohydrate

Bệnh rối loạn dự trữ glycogen

Bệnh rối loạn dự trữ glycogen (Glycogen storage disorders, GSDs) là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường. Bệnh bao gồm nhiều type khác nhau do thiếu hụt các enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa glycogen dẫn đến sự tích lũy một lượng lớn glycogen dẫn đến gan to (Hicks *et al.*, 2011). Type I (Von Gierke's disease) là một rối loạn di truyền do thiếu hụt glucose-6-phosphate dephosphorylation. Trong type này type Ia là do thiếu hụt glucose-6-phosphatase, enzyme này chịu trách nhiệm cho việc sản xuất 80% lượng glucose trong gan. Type Ia có tỷ lệ mắc bệnh 1/100.000 trẻ sinh sống và ảnh hưởng chủ yếu lên gan và thận. Type Ib có tần suất mắc bệnh 1/400.000 trẻ sinh sống và chiếm khoảng 20% trường hợp mắc bệnh với các triệu chứng tương tự type Ia như hạ đường huyết, gan to, tăng acid uric, acid lactic và tăng lipid máu, ngoài ra còn có thêm các triệu chứng giảm bạch cầu và rối loạn chức năng tủy, nhiễm vi khuẩn tái phát, viêm miệng và viêm ruột. Type Ib là do sự thiếu hụt glucose-6-phosphate translocase, protein vận chuyển màng nằm trong mạng lưới nội chất. Sự thiếu hụt này dẫn đến việc gan không thể chuyển hóa thành glucose. Type II (Pompe disease) có phổ lâm sàng rộng với tuổi khởi phát, tiến triển, mức độ nghiêm trọng thay đổi. Ở các bệnh nhân mất hoàn toàn chức năng của enzyme thường biểu hiện bệnh nặng ngay ở giai đoạn sơ sinh, các bệnh nhân còn một phần chức năng của enzyme sẽ có tuổi khởi phát bệnh muộn. Các bệnh nhân sơ sinh thường có biểu hiện lâm sàng nghiêm trọng như hạ huyết áp, hạ thân nhiệt, lưỡi mở rộng và bệnh cơ tim phì đại. Gan có kích thước bình thường và bệnh nhân có nguy cơ tử vong cao do suy tim phổi (van Capelle *et al.*, 2010). Tuy nhiên, điều đặc biệt ở các bệnh nhân type II là nồng độ glucose trong máu bình thường. Type III (Forbes' disease) là do thiếu hụt amylo-1-6-glycosidase, biểu hiện lâm sàng của bệnh là gan to, hạ đường huyết, giảm bạch cầu và nhiễm trùng tái phát. Type IV là do thiếu hụt amylo-1-4-glycanoglycosyltransferase, dẫn đến sự tích lũy của các amylopectine trong các mô. Type Ia, Ib, type III và type IV là nguyên nhân dẫn đến các bệnh về gan. Biểu hiện lâm sàng điển hình nhất ở trẻ sơ sinh là gan lách to, chậm phát triển, hạ glucose máu do suy gan, các biến chứng sau này có thể gặp như suy tim, cơ xương yếu và mất thính giác.

Type V (McArdle disease), thường có biểu hiện lâm sàng khởi phát muộn với các triệu chứng như mệt mỏi, đau cơ, chuột rút, thiếu máu, 90% bệnh nhân có

mức độ creatine kinase trong huyết thanh tăng cao. Type VI (Hers disease) biểu hiện ở trẻ nhỏ có mức độ chậm phát triển khác nhau, với gan to thứ phát do glycogen dự trữ trong gan quá mức, hạ đường huyết ketotic, tăng lipid máu nhẹ, xét nghiệm chức năng gan thấy transaminase huyết thanh cao, nồng độ acid lactic và acid uric bình thường (Hoogeveen *et al.*, 2015). Type VII (Tarui disease) biểu hiện ở trẻ sơ sinh với các triệu chứng, co rút khớp, co giật, tâm thần chậm phát triển, đục thủy tinh thể, tăng hồng cầu lưới, tăng bilirubin máu, vàng da, sỏi mật, tỷ lệ tử vong cao (Toscano and Musumeci, 2007). Type IX có các biểu hiện lâm sàng bệnh gan và/hoặc bệnh cơ, bệnh nhân có thể bị hạ glucose máu ketotic, gan to do hàm lượng glycogen tăng cao, chậm phát triển, hạ huyết áp, lipid bất thường, acid uric và lactate tăng (Roscher *et al.*, 2014). Type X (Fanconi-Bickel syndrome) với các biểu hiện lâm sàng như tiêu chảy, còi xương, chậm phát triển, hạ đường huyết, tăng glucose máu sau ăn, glucose niệu và aminoacid niệu, gan to và thận to (Chen, Weinstein, 2016).

Bệnh rối loạn chuyển hóa galactose (galactosemia)

Rối loạn chuyển hóa galactose là một tình trạng bệnh lý trong đó cơ thể không có khả năng chuyển hóa galactose dẫn đến các biến chứng khác nhau. Bệnh nhân bị rối loạn chuyển hóa galactose không thể chấp nhận bất cứ sản phẩm sữa nào và cần phải rất cẩn thận khi tiêu thụ thực phẩm có chứa galactose. Galactose không được chuyển hóa sẽ tích tụ lại ở mô và việc tích tụ quá nhiều galactose trong gan, thận, mắt và các tế bào não dẫn đến tổn thương mô. Đây là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, do đột biến trên các gen mã hóa cho các enzyme khác nhau tham gia vào việc chuyển hóa galactose. Đột biến trên gen *GALT*, nằm trên vị trí 9q13, mã hóa cho enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransferase được xác định với tỷ lệ 1/50.000 trẻ sinh sống. Các bệnh nhân có nguy cơ cao bị u ở gan, các biến chứng thần kinh như bất thường về lời nói, mất điều khiển, mất nhận thức, các thay đổi về xương và buồng trứng (Bosch *et al.*, 2002).

Rối loạn chuyển hóa galactose có thể chia thành ba type. Type kinh điển, hay còn gọi là type 1, là hình thức phổ biến và nghiêm trọng nhất của bệnh. Nếu trẻ bị rối loạn chuyển hóa galactose dạng kinh điển không được điều trị kịp thời với một chế độ ăn ít galactose, các biến chứng đe dọa tính mạng sẽ xuất hiện trong vòng vài ngày sau khi sinh. Trẻ sơ sinh bị bệnh thường trở nên khó cho ăn, thiếu năng lượng (thờ ơ), không tăng cân và phát triển như mong đợi (tăng trưởng kém), da và lòng trắng mắt vàng (bệnh vàng da), tổn thương gan và chảy máu bất thường. Biến chứng

ng nghiêm trọng khác của tình trạng này có thể bao gồm các nhiễm khuẩn huyết và sốc. Trẻ em bị bệnh cũng có nguy cơ cao phát triển chậm, đục thủy tinh thể, khó khăn trong phát âm và khuyết tật trí tuệ. Bệnh nhân nữ có thể phát triển các vấn đề sinh sản gây ra do mất chức năng buồng trứng (Bosch *et al.*, 2002; Berry *et al.*, 2006). Bệnh nhân type 1 được xác định là do thiếu hụt enzyme galactose-1-phosphate uridylyltransferase (Fridovich-Keil *et al.*, 2008). Hơn 230 đột biến đã được xác định liên quan đến các mức độ nghiêm trọng khác nhau của bệnh. Các đột biến này là nguyên nhân dẫn đến sự thay đổi cấu trúc của enzyme và dẫn đến sự xúc tác kém hiệu quả hoặc giảm sự ổn định của protein (Lai *et al.*, 2009; McCorvie and Timson, 2011a, b). Rối loạn chuyển hóa galactose type 2 có nguyên nhân là thiếu hụt galactokinase (Holden *et al.*, 2004) và type 3 gây ra bởi thiếu hụt UDP-galactose 4'-epimerase (Fridovich-Keil, 2006). Type 2 gây ra ít vấn đề nhất trong 3 type, trẻ sơ sinh mắc bệnh có thể bị đục thủy tinh thể, nhưng ít có các biến chứng cấp tính hoặc lâu dài (Bosch *et al.*, 2002; Holden *et al.*, 2004). Các dấu hiệu và triệu chứng của rối loạn chuyển hóa galactose type 3 thay đổi từ nhẹ đến nặng và có thể bao gồm đục thủy tinh thể, chậm tăng trưởng và phát triển, khuyết tật trí tuệ, bệnh gan và các vấn đề về thận. Rối loạn type 2 có tỷ lệ mắc thấp hơn 1/100.000 trẻ sơ sinh và type 3 là rất hiếm.

Bệnh rối loạn chuyển hóa fructose (fructosemia)

Đây là một tình trạng bệnh lý do thiếu hụt các enzyme fructose-1-phosphataldolase (aldolase B), fructokinase và fructose-1,6-bisphosphatase. Tần suất ước tính là 1/26.000 trẻ sinh sống. Các bệnh nhân thiếu hụt fructose-1-phosphataldolase (aldolase B) sẽ có biểu hiện lâm sàng về sự không dung nạp bẩm sinh đối với fructose. Bệnh nhân khỏe mạnh cho đến khi nhận được fructose từ thức ăn; fructose phosphate tích tụ, gây hạ đường huyết, buồn nôn và nôn, đau bụng, đổ mồ hôi, run, lú lẫn, buồn ngủ, co giật và hôn mê. Các bệnh nhân không được chẩn đoán khi sử dụng lâu dài fructose có thể dẫn đến sự xuất hiện của xơ gan, chậm phát triển trí tuệ và bệnh acidosis trong ống thận với hiện tượng mất phosphate và glucose trong nước tiểu.

Thiếu hụt fructokinase sẽ làm tăng lượng fructose trong máu và nước tiểu. Tần suất mắc bệnh là khoảng 1/130.000 trẻ sinh sống. Tình trạng này không có triệu chứng và được chẩn đoán là fructosuria lành tính với glucose được phát hiện trong nước tiểu. Thiếu hụt fructose-1,6-bisphosphatase dẫn đến tình trạng hạ glucose máu lúc đói. Bệnh có thể gây tử vong ở giai đoạn sơ sinh, tần suất mắc bệnh không được xác định rõ.

Chẩn đoán bệnh được thực hiện dựa trên các triệu chứng kết hợp với khẩu phần ăn có chứa fructose, xét nghiệm enzyme trong mô gan hoặc gây hạ glucose máu bằng truyền tĩnh mạch fructose 200 mg/kg.

Rối loạn tổng hợp acid mật

Quá trình tổng hợp acid mật từ cholesterol có sự tham gia của nhiều loại enzyme khác nhau (Clayton, 2011). Các bệnh do rối loạn tổng hợp acid mật là hiếm gặp và không phải mọi trẻ sơ sinh có bất thường di truyền dẫn đến rối loạn tổng hợp acid mật đều có phát triển ứ mật và vàng da. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể gặp những vấn đề nghiêm trọng sau này trong cuộc sống. Rối loạn tổng hợp acid mật thường xuất hiện với mức độ bình thường hoặc thấp của gamma-glutamyltranspeptidase và thường có nồng độ acid mật trong huyết thanh thấp, trái ngược với các rối loạn ứ mật mạn tính khác. Chẩn đoán bệnh được thực hiện thông qua xét nghiệm phân tích acid mật trong nước tiểu và xác định các đột biến trên gen mã hóa cho các

enzyme tham gia vào quá trình tổng hợp acid mật (Setchell, Heubi, 2006).

YẾU TỐ DI TRUYỀN VÀ CÁC GEN LIÊN QUAN ĐẾN BỆNH

Bệnh vàng da

Bệnh vàng da là do sự tích tụ của bilirubin trong máu. Nó có thể là kết quả của việc sản xuất quá mức hoặc thất bại trong việc chuyển hóa và bài tiết bilirubin. Bệnh vàng da do thiếu hụt enzyme G6PD liên quan đến tăng bilirubin sơ sinh biểu hiện dưới hai dạng: Vàng da nặng do tan máu cấp tính hoặc vàng da khởi phát dần dần. Enzyme G6PD có mặt trong tất cả các tế bào của cơ thể, nó đóng vai trò chính trong quá trình vô hiệu hóa ROS và bảo vệ tế bào chống lại tổn thương do sự oxy hóa mô. Thiếu hụt G6PD là một bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể X. Vì vậy, bệnh ảnh hưởng lên nam (4,5%) cao hơn nữ (0,5%) (Chee *et al.*, 2018).

Bảng 2. Các dạng rối loạn ứ mật di truyền và các gen liên quan.

Nhóm chức năng	Gen (protein)	Rối loạn di truyền
Acid mật, phospholipid và protein vận chuyển khác	<i>ABCB11</i> (BSEP)	gamma-glutamyltransferase thấp, ứ mật tiến triển có tính chất gia đình (progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC), ứ mật tái phát lành tính (benign recurrent intrahepatic cholestasis, BRIC), ứ mật trong thai kỳ (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP)
	<i>ABCB4</i> (MDR3)	gamma-glutamyltransferase cao, ứ mật tiến triển có tính chất gia đình (PFIC), ứ mật trong thai kỳ (ICP), bệnh sỏi mật
	<i>ATP8B1</i> (FIC1)	gamma-glutamyltransferase thấp, ứ mật tiến triển có tính chất gia đình (PFIC), ứ mật tái phát lành tính (BRIC), ứ mật gia đình Greenland (Greenland familial cholestasis, GFC)
	<i>EPHX1</i>	Tăng cholesterol máu (Hypercholanemia, HCA)
	<i>SLC25A13</i>	Thiếu hụt citrin
Protein kết nối	<i>TJP2</i> (TJP2; ZO-2)	Tăng cholesterol máu (HCA)
	<i>CLDN1</i>	Viêm đường mật xơ cứng /viêm màng phổi sơ sinh (ichthyosis with leukocyte, vacuoles, alopecia, and sclerosing cholangitis/neonatal ichthyosis-sclerosing cholangitis, ILVASC/NISCH)
Thụ thể hạt nhân	<i>NR1H4</i> (FXR)	Ứ mật trong thai kỳ (ICP)
Enzym liên hợp acid mật	<i>BAAT</i>	Tăng cholesterol máu (HCA)
	<i>SLC27A5</i>	Thiếu hụt CoA ligase axit mật (bile acid CoA ligase deficiency, BAACL)
Phát triển gan	<i>JAG1</i>	Hội chứng Alagille I (Alagille syndrome, AGS)
	<i>NOTCH2</i>	Hội chứng Alagille II
	<i>CIRH1A</i> (CIRHIN)	Xơ gan thời thơ ấu ở Bắc Mỹ (North American Indian childhood cirrhosis, NAIC)
Protein vận chuyển	<i>VPS33B</i>	Hội chứng rối loạn chức năng thận – hội chứng ứ mật I (arthrogryposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome, ARC)
	<i>VIPAR</i>	Hội chứng rối loạn chức năng thận – hội chứng ứ mật II (ARC)

(Theo Stephens *et al.*, 2017)

Bệnh gan ú mật

Bệnh gan ú mật do di truyền ở trẻ em được xác định chiếm khoảng 25% đến 50% (Chen, 2013; Feldman and Sokol, 2013). Nghiên cứu nhằm xác định các biến đổi di truyền cho thấy các biến đổi di truyền trên gen *SERPINA1*, *JAG1*, *ATP8B1*, *ABCB11* và *ABCB4* có liên quan đến bệnh gan ú mật (Liu *et al.*, 2007). Biến đổi trên các gen *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4* và *TJP2* được xem là phổ biến nhất (Shagrani *et al.*, 2017). Biến đổi di truyền trên một số gen khác như *SLC10A2* được xác định có liên quan đến sự kém hấp thu acid mật, gen *VIPAS39* liên quan đến ú mật và suy thận (Shagrani *et al.*, 2017), gen *UNC54A* liên quan đến ú mật (Esteve *et al.*, 2018). Các biến đổi di truyền trên các gen *KIF12*, *PPM1F*, *USP53*, *LSR* và *WDR83OS* cũng được xác định là các biến đổi gây bệnh (Maddirevula *et al.*, 2018). Nghiên cứu của Chen và đồng tác giả (2018) đã xác định các biến đổi trên gen *FXR*, *MYO5B* và *DCDC2* liên quan đến bệnh.

Bệnh ú mật tiến triển có tính chất gia đình

Bệnh ú mật tiến triển có tính chất gia đình là một nhóm các bệnh rối loạn liên quan đến các khiếm khuyết trong vận chuyển acid mật. Những bệnh này là do đột biến trên các gen liên quan đến sự hình thành và vận chuyển acid mật (Baussan *et al.*, 2004; Pauli-Magnus *et al.*, 2005). PFIC type 1 gây ra bởi các đột biến trên gen *ATP8B1/FIC1* mã hóa cho ATPase phospholipid vận chuyển nhóm 8B1 nằm ở vị trí 18q21-22 trên nhiễm sắc thể 18 (Gonzales *et al.*, 2014a). PFIC type 2 gây ra bởi các đột biến trên gen *ABCB11/BSEP* nằm ở vị trí 2q24 trên nhiễm sắc thể số 2, mã hóa cho protein thành viên nhóm B11 liên kết ATP hoạt động như một bơm xuất khẩu muối mật (Gonzales *et al.*, 2014b). PFIC type 3 gây ra bởi các đột biến trên gen *ABCB4/MDR3* nằm ở vị trí 7q21 trên nhiễm sắc thể số 7, mã hóa cho protein thành viên nhóm B4 liên kết ATP (Gonzales *et al.*, 2014c). Đột biến trên các gen này gây ra các kiểu hình bệnh gan ú mật từ nhẹ đến nghiêm trọng và dẫn đến xơ gan với tỷ lệ khác nhau. Các trường hợp ú mật ở trẻ em với nồng độ bilirubin trực tiếp tăng cao và GGT thấp được xác định do các gen *CYP7B1*, *CYP27A1* (Clayton *et al.*, 2002), *HSD3B7* (Cheng *et al.*, 2003), *AKR1D1* (Lemondet *et al.*, 2003), *AMACR* (Setchell *et al.*, 2003) và *TJP2* (Sambrotta *et al.*, 2014). Nghiên cứu của Chen và đồng tác giả (2018) cho thấy các biến đổi trên gen ứng viên mới *TJP2*, *FXR* (*NR1H4*) và *MYO5B* có liên quan đến bệnh ú mật tiến triển có tính chất gia đình.

Bệnh u nang đường mật bẩm sinh

Đối với bệnh u nang đường mật bẩm sinh, các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào nghiên cứu lâm sàng và điều trị bệnh. Rất ít nghiên cứu thực hiện nhằm xác định nguyên nhân di truyền của bệnh. Nghiên cứu của Wistuba và Gazdar (2004) cho thấy các bất thường trong biểu mô đường mật có thể là do đột biến điểm gây kích hoạt *KRAS* và bất hoạt *P53*. Việc kích hoạt *KRAS* dẫn đến sự tăng sản biểu mô đường mật (Tsuchida and Itoi, 2010). Sự bất hoạt của *P53* đã được phát hiện trong ung thư đường mật liên quan với rối loạn chức năng tuyến tụy, trong khi nhiều nghiên cứu đã không phát hiện ra sự bất thường này trong tổn thương không ung thư (Funabiki *et al.*, 2009; Tsuchida and Itoi, 2010). Một số biến đổi khác cũng đã được báo cáo bao gồm sự tăng điều hòa biểu hiện của các gen *COX2*, *MUC1*, *TGF- α* , *VEGF*, *BCL2*, *BMF*, *P16* (*INK4A*), *γ H2AX*, *KPNA2*, *UCA1*, *CD44*, *SMAD4*, *STMN1* (Soreide and Soreide, 2007; Funabiki *et al.*, 2009; Yamaguchi *et al.*, 2009; Tsuchida and Itoi, 2010; Tsuchida *et al.*, 2011; Kaneko *et al.*, 2011; Saito *et al.*, 2016). Nghiên cứu di truyền trên các bệnh nhân u nang đường mật bẩm sinh bằng phương pháp giải trình tự WES, Wong và đồng tác giả (2016) đã xác định được 21 biến thể gây hại ở dạng *de novo* trên các gen *PXDN*, *RTEL1*, *ANKRD11*, *MAP2K1*, *CYLD*, *ACAN*, *PIK3CA*, *TLN1* liên quan đến ung thư biểu mô tế bào gan.

Bệnh teo đường mật bẩm sinh

Nghiên cứu sinh bệnh học của teo đường mật bẩm sinh cho thấy các khuyết tật di truyền phôi, các bất thường tiền sản, bất thường thai nhi do di truyền, các gen liên quan đến sự phát triển ống dẫn mật trong quá trình phát triển phôi như: *INVS*, *HES1*, *HNF6*, *HNF1B*, *FOXF1*, *SOX17*, *LGR4* và *PDX1* đóng vai trò nhất định (Asai *et al.*, 2015). Sự bất hoạt di truyền của các yếu tố hạt nhân tế bào gan (HNF), như HNF-1 β (Coffinier *et al.*, 2002) và HNF6 (Clotman *et al.*, 2002) được xem là gây ra các dị thường hình thái trong ống dẫn mật và trong túi mật.

Các nghiên cứu cho thấy một số lượng gen lớn liên quan đến bệnh như yếu tố ức chế di cư *MIF* (Arikan *et al.*, 2006), *CD14* (Shih *et al.*, 2005), *ICAM1* (Arikan *et al.*, 2008), *CFCL1* (Davitt-Spraul *et al.*, 2008), *ITGB2* (*CD18*, Zhao *et al.*, 2013),... Con đường truyền tín hiệu NOTCH cũng đóng một vai trò quan trọng trong sự phát triển của hệ thống mật (Tchorz *et al.*, 2009). Sự biệt hóa tế bào gan thành tế bào biểu mô đường mật đã được chứng minh là được điều chỉnh bởi con đường truyền tín hiệu bởi thụ thể NOTCH2. *NOTCH2* giữ cho chức năng bình thường

của ống mật chủ trong giai đoạn chu sinh và sau sinh. Sự biểu hiện thấp của thụ thể này dẫn đến sự bất thường của ống mật chủ (Zhang *et al.*, 2016). Đột biến trên NOTCH2 liên quan đến khiếm khuyết trong phát triển của đường mật được đặc trưng bởi vàng da sơ sinh, sự biệt hóa kém của ống mật chủ và ứ mật mạn tính (McDaniell *et al.*, 2006).

Đột biến trên các gen *CFC1* và *ZIC3* dẫn đến nhiều khuyết tật đã được xác định ở nhiều bệnh nhân teo đường mật bẩm sinh. Gen *JAG1* cũng được cho là có liên quan đến cơ chế bệnh sinh của teo đường mật bẩm sinh với tần suất cao của đa hình nucleotide đơn trên gen *JAG1* ở các bệnh nhân. Đột biến trên gen *GPC1* (ở vị trí 2q37.3 trên nhiễm sắc thể số 2) mã hóa cho bộ điều chỉnh tín hiệu Hedgehog và quá trình viêm, đột biến trên gen *ADD3* (ở vị trí 10q24.2 trên nhiễm sắc thể số 10), gen *ARF6* (ở vị trí 14q21.3 trên nhiễm sắc thể số 14) mã hóa cho ADP ribosylation factor-6, gen *XPNPEPI* (ở vị trí 10q24 trên nhiễm sắc thể số 10) mã hóa cho X-prolyl aminopeptidase P1 trên tế bào biểu mô đường mật đã được xác định làm tăng sự mất cảm ở các bệnh nhân BA (Garcia-Barcelo *et al.*, 2010; Leyva-Vega *et al.*, 2010; Kaewkiattiyot *et al.*, 2011; Cheng *et al.*, 2013; Cui *et al.*, 2013; Tsai *et al.*, 2014; Ningappa *et al.*, 2015).

SOX17, một loại protein liên quan đến sự hình thành các cơ quan nội tiết, kiểm soát đặc điểm của gan và ống mật như đã được chứng minh bằng biểu hiện của dấu hiệu tụy trong cholangi gan và bởi sự hiện diện của mô tụy ngoài tử cung trong phôi chuột thiếu SOX17. SOX17 là yếu tố điều khiển sự biệt hóa tế bào phân tách thành các tế bào dòng mật hoặc tuyến tụy được điều chỉnh bởi HER1, một protein thuộc tín hiệu NOTCH có thể hoạt động trong vòng phản hồi với SOX17 (Spence *et al.*, 2009).

Trong một nghiên cứu khác cho thấy, sự hình thành phôi của túi mật và ống nang được chứng minh là phụ thuộc vào sự biểu hiện của gen *LGR4*, một thành viên của gia đình protein kết hợp G chứa lặp lại giàu thụ thể leucine (Yamashita *et al.*, 2009). Ở những con chuột có *LGR4* đột biến, ống mật và gan là bình thường, nhưng hoàn toàn không có túi mật và ống nang.

Đa hình trên các gen khác đã được chứng minh có liên quan với cơ chế bệnh sinh của BA. Đột biến dị hợp tử trên gen *CFC1*, mã hóa protein CRYPTIC, đã được báo cáo ở trẻ em mắc hội chứng BASM (Davitt-Spraul *et al.*, 2008). Ở một nhóm bệnh nhân khác, đa hình +936 C / T trên gen mã hóa yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (*VEGF*), đặc biệt là alen C, có liên quan đến BA, có thể làm tăng tính nhạy cảm với bệnh

(Lee *et al.*, 2010). *VEGF* là một yếu tố tăng trưởng mạch máu liên quan đến các phản ứng viêm qua trung gian tế bào. Các đặc tính tạo mạch của *VEGF* đặc biệt có liên quan trong sinh bệnh học của teo đường mật (dos Santos *et al.*, 2005).

Các nghiên cứu gần đây đã xem xét làm thế nào hệ thống miễn dịch bẩm sinh sơ sinh góp phần vào tổn thương của biểu mô ống trong teo đường mật. Phân tích mô gan của trẻ sơ sinh tại thời điểm chẩn đoán, các nhà điều tra phát hiện ra rằng các tế bào giết tự nhiên (NK) tập trung vào vùng lân cận của ống mật trong gan và biểu hiện quá mức một số gen liên quan đến độc tế bào (Shivakumar *et al.*, 2009).

Hội chứng Alagille

Hội chứng Alagille là một hội chứng di truyền trội được xác định bởi các đột biến trên gen *JAG1* và *NOTCH2* (Guegan *et al.*, 2012; Grochowski *et al.*, 2016). Gen *JAG1* nằm trên nhiễm sắc thể số 20 tại vị trí 20p12.2, mã hóa cho protein JAGGED1 gồm 1218 acid amin. Gen *NOTCH2*, nằm trên nhiễm sắc thể số 1 tại vị trí 1p13 (Turnpenny and Ellard, 2012). Nhiều nghiên cứu nhằm xác định các đột biến liên quan đến bệnh trên hai gen này đã được thực hiện. Các đột biến trên gen *JAG1* (ở 95% bệnh nhân - ALGS type 1) và gen *NOTCH2* (ở 2% bệnh nhân - ALGS type 2) (Hartley *et al.*, 2013). Bệnh được di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường, có nghĩa là chỉ cần một bản sao của gen bị thay đổi là đủ để gây ra bệnh. Trong một số trường hợp, bệnh nhân thừa hưởng đột biến từ một bên cha hoặc mẹ. Các trường hợp khác có thể là kết quả của đột biến gen mới. Những trường hợp này xảy ra ở những người không có tiền sử rối loạn trong gia đình. Nghiên cứu của Tsai và đồng tác giả (2016) cho thấy đột biến trên gen *THBS2* (thrombospondin 2) mã hóa cho protein tiết nội bào điều hòa sự tăng sinh tế bào, chết theo chương trình và sự hình thành mạch có ảnh hưởng đến tín hiệu NOTCH và là gen ứng viên có liên quan đến hội chứng Alagille.

Cho đến nay, hơn 500 đột biến trên gen *JAG1* có liên quan đến bệnh đã được xác định và công bố (McDaniell *et al.*, 2006; Warthen *et al.*, 2006; Jurkiewicz *et al.*, 2014; Li *et al.*, 2015; Fang *et al.*, 2017). Nghiên cứu cho thấy đột biến *de novo* trên gen *JAG1* chiếm gần 60% - 70% các trường hợp mắc hội chứng Alagille (Spinner *et al.*, 2005; Warthen *et al.*, 2006).

Các đột biến trên gen *NOTCH2* liên quan đến bệnh cũng đã được nghiên cứu và xác định (Samejima *et al.*, 2007; Kamath *et al.*, 2012; Brennan and Kesavan, 2017).

Bệnh rối loạn dự trữ glycogen

Bệnh rối loạn dự trữ glycogen có nguyên nhân là do sự thiếu hụt của một trong các enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa glycogen dẫn đến sự tích lũy quá mức glycogen. Cho đến nay, có 14 type của bệnh rối loạn dự trữ glycogen đã được xác định dựa trên sự khác biệt về tuổi khởi phát các triệu chứng lâm sàng của bệnh, cơ quan chịu ảnh hưởng, sự thiếu hụt của một loại enzyme đặc trưng và mức độ lâm sàng nghiêm trọng (Ellingwood and Cheng, 2018). Type 0 gồm hai subtype 0a do đột biến trên gen *GYS2* mã hóa cho enzyme liver glycogen synthase, subtype 0b do đột biến trên gen *GYS1* mã hóa cho enzyme muscle glycogen synthase gây ra. Type I chiếm khoảng 90% trường hợp gồm hai subtype, subtype Ia được xác định là do sự thiếu hụt của enzyme G6Pase do các đột biến trên gen *G6PC* gây ra, subtype Ib được xác định là do các đột biến trên gen *SLC37A4* gây ra. Type II được xác định do các đột biến trên gen *GAA* mã hóa cho enzyme acid α -glucosidase gây ra. Type III và type IV được xác định do đột biến trên gen *AGL* và *GBE1* mã hóa cho enzyme glycogen debranching và glycogen branching gây nên. Các type V là do đột biến trên gen *PYGM* (mã hóa cho enzyme muscle glycogen phosphorylase), type VI là do đột biến trên gen *PYGL* (mã hóa cho enzyme liver glycogen phosphorylase), type VII là do đột biến trên gen *PFKM* (mã hóa cho enzyme muscle phosphofructose kinase), type IX gồm bốn subtype a, b, c, d do đột biến trên các gen mã hóa cho bốn subunit của enzyme phosphorylase kinase (*PHKA2* - subunit $\alpha 2$, *PHKB* - subunit β , *PHKG* - subunit γ , *PHKA1* - subunit $\alpha 1$). Type X do đột biến trên gen *PGAM2* (mã hóa cho enzyme muscle phosphoglycerate mutase), type XI do đột biến trên gen *SLC2A2* (mã hóa cho enzyme glucose transporter 2), type XII do đột biến trên gen *ALDOA* (mã hóa cho enzyme aldolase A), type XIII do đột biến trên gen *ENO3* (mã hóa cho enzyme β -enolase), type XV do đột biến trên gen *GYGI* (mã hóa cho enzyme glycogenin-1).

Bệnh rối loạn tổng hợp acid mật

Quá trình tổng hợp và lưu thông của acid mật trong cơ thể là một quá trình phức tạp có sự tham gia của nhiều loại enzyme và protein khác nhau.

Acid mật được tổng hợp trong tế bào gan thông qua hai con đường từ cholesterol để tạo ra hai loại acid mật chính là acid cholic (CA) và acid chenodeoxycholic (CDCA) nhờ sự xúc tác của các enzyme P450 *CYP7A1*, *CYP8B1* và *CYP27A1* (Chen *et al.*, 2018). Lưu lượng mật được tạo ra và

lượng mật được thẩm thấu liên quan đến lượng mật được bài tiết vào ống mật. Quá trình này được thực hiện thông qua một nhóm các protein vận chuyển liên kết ATP (mã hóa bởi họ gen *ABC*) và nhờ một bơm xuất khẩu mật BSEP (mã hóa bởi gen *ABCB11*) vận chuyển vào ống mật. Sau khi tiết vào ruột non, mật được hấp thu nhờ protein ASBT (mã hóa bởi gen *SLC10A2*) và được tiết vào hệ tuần hoàn nhờ protein vận chuyển $OST\alpha$ - $OST\beta$ (mã hóa bởi gen *OSTA* và *OSTB*) (Ballatori *et al.*, 2013; Claro da Silva *et al.*, 2013). Màng đáy/tế bào hình sin của tế bào gan chứa một số protein vận chuyển acid mật để hấp thụ acid mật từ máu. Các protein này bao gồm polypeptide NTCP đồng vận chuyển Na^+ -taurocholate (mã hóa bởi gen *SLC10A1*), *OATP1B1* và *OATP1B3* (mã hóa bởi gen *SLCO1B1* và *SLCO1B3*) (Claro da Silva *et al.*, 2013, Suga *et al.*, 2017). *OATP1B1* và *OATP1B3* cũng có chức năng hấp thụ bilirubin vào tế bào gan (Keppler, 2014). Bilirubin trực tiếp và anion hữu cơ được vận chuyển vào mật thông qua protein *MRP2* (mã hóa bởi gen *ABCC2*). Khi xảy ra tình trạng ứ mật, bilirubin trực tiếp có thể được bài tiết thông qua *MRP3* (mã hóa bởi gen *ABCC3*) trên màng hình sin vào máu và được tái hấp thu trở lại bởi *OATP1B1* và *OATP1B3* (Sticova and Jirrsa, 2013; Keppler, 2014). Quá trình tổng hợp acid mật có sự tham gia của lipid, đây là một thành phần quan trọng của mật, được vận chuyển nhờ các protein *ABCC5/8* vào mật. Các gốc phosphatidylcholin được loại bỏ khỏi lipid bởi floppase 3 *MDR3* (mã hóa bởi gen *ABCB4*) sau đó được chiết xuất vào mật. Các gốc phosphatidylserine được gắn trở lại vào lipid nhờ flippase *FIC1* (mã hóa bởi gen *ATP8B1*) (Groen *et al.*, 2011; Linton, 2015). Do đó, tế bào gan và biểu mô đường mật được bảo vệ khỏi độc tính của acid mật nhờ bơm xuất khẩu mật BSEP và nhờ chức năng loại bỏ gốc phosphatidylcholin của *MDR3* và *FIC1*.

Chính vì vậy, sự khiếm khuyết xảy ra ở bất cứ khâu nào của quá trình cũng sẽ ảnh hưởng đến sự tổng hợp, tuần hoàn của acid mật và gây ra bệnh.

ỨNG DỤNG GIẢI TRÌNH TỰ GEN THẾ HỆ MỚI TRONG NGHIÊN CỨU

Giải trình tự gen thế hệ mới (next generation sequencing, NGS) ra đời đã tạo ra một cuộc cách mạng trong khả năng chẩn đoán đối với nhiều bệnh di truyền. Ứng dụng giải trình tự gen thế hệ mới đã góp phần xác định nguyên nhân di truyền các trường hợp không thể giải quyết được trước đây. Giải trình tự gen thế hệ mới cho phép phân tích đồng thời nhiều hoặc thậm chí tất cả các gen do đó giảm thời gian chẩn đoán

cho bệnh nhân. Giải trình tự gen thế hệ mới được xem là công cụ hữu hiệu cho phát hiện các gen bệnh mới, đặc biệt giải trình tự toàn bộ vùng mã hóa (whole exome sequencing, WES) có thể trở thành công cụ phổ biến nhất được sử dụng để xác định gen bệnh cho những năm tới. Với các tiến bộ không ngừng trong việc hạ giá thành giải trình tự và phân tích trình tự, giải trình tự gen thế hệ mới sẽ trở thành một công cụ gần như thông lệ trong chẩn đoán di truyền cho bệnh nhân. Giải trình tự gen thế hệ mới đã nhanh chóng được công nhận là có thể vượt qua những hạn chế của phương pháp giải trình tự Sanger.

Ứng dụng giải trình tự gen thế hệ mới đã được áp dụng trong việc xác định các đột biến gen liên quan đến hội chứng Alagille (Vozzi *et al.*, 2013; Fang *et al.*, 2017). Đây là một ứng dụng hữu ích vì hơn 60% trường hợp bệnh nhân mắc hội chứng Alagille mang các đột biến *de novo* (Spinner, 2005; Li *et al.*, 2015). Ứng dụng giải trình tự WES đã được thực hiện trên các bệnh nhân mắc bệnh rối loạn dự trữ glycogen (Rousseau-Nepton *et al.*, 2015; Jagadisan, Ranganath, 2017; Fu *et al.*, 2019).

Khoảng 30% bệnh nhân PFIC không có đột biến trên bất kỳ gen nào đã được báo cáo trước đây (Srivastava, 2014). Trong những trường hợp như vậy, việc áp dụng WES có thể khám phá các gen mới đóng góp vào sự hiểu biết chung về bệnh và giúp cho việc chẩn đoán bệnh tốt hơn (Gomez-Ospina *et al.*, 2016; Togawa *et al.*, 2016; Vitale *et al.*, 2016; Stephens *et al.*, 2017). Nghiên cứu của Maddirevula và đồng tác giả (2018) đã xác định được các locus gen mới liên quan đến bệnh gan ứ mật ở trẻ em nằm trên các gen *KIF12*, *PPMF1*, *USP53*, *LSR* và *WDR83OS* bằng phương pháp giải trình tự WES.

Sử dụng giải trình tự whole-genome, Garcia-Barcelo *et al.* (2010) đã xác định được đa hình rs17095355 trên vùng xen kẽ giữa gen *XPNPEP1* and gen *ADD3*, liên quan đến sự mãn cảm với bệnh teo đường mật bẩm sinh. Sử dụng phương pháp giải trình tự whole-exome, Lin *et al.* (2014) đã phát hiện được một đột biến đồng hợp tử p.Pro726Leu trên gen *ABCB4* ở một gia đình có hai bệnh nhân mắc bệnh teo đường mật bẩm sinh. Cheng *et al.* (2017) sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới đã xác định các CV (common genetic variant) và CNV (copy number variant) có vai trò đối với sự sinh bệnh BA. Sangkhathat *et al.* (2018) cũng sử dụng phương pháp giải trình tự toàn bộ hệ gen và nghiên cứu trên 20 bệnh nhân BA người Thái Lan, đã xác định được 13 đa hình hiếm trên 9 gen: 4 đa hình trên *JAG1* (Alagille syndrome), 2 trên đa hình *MYO5B* (PFIC type 6), và

một đa hình trên mỗi gen *ABCC2* (Dubin–Johnson syndrome), *ABCB11* (PFIC type 2), *UG1A1* (Crigler–Najjar syndrome), *MLL2* (Kabuki syndrome), *RFX6* (Mitchell–Riley syndrome), *ERCC4* (Fanconi anemia), và *KCNH1* (Zimmermann–Laband syndrome).

Việc xác định các đột biến trên các gen liên quan đến ứ mật mạn tính đã cho phép phân loại đầy đủ các bệnh này. Điều này đã mang đến các đánh giá lâm sàng tốt hơn và tiên lượng điều trị tốt hơn cho bệnh nhân. Ứng dụng WES đã được thực hiện trong việc đánh giá nguyên nhân di truyền ở các bệnh nhân ứ mật giai đoạn sơ sinh (Lee *et al.*, 2017). Việc ứng dụng WES đã đem đến một công cụ hiệu quả trong việc đánh giá về nguyên nhân di truyền của bệnh ứ mật mạn tính (Stephens *et al.*, 2017). Chen và đồng tác giả (2018) đã xây dựng một panel chẩn đoán gen với 42 gen đã biết liên quan đến các bệnh gan mật để sàng lọc các biến đổi di truyền liên quan đến bệnh trên 102 bệnh nhân và đã xác định được 137 biến đổi di truyền gây bệnh trên các gen *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4*, *ABCC2*, *TJP2*, *NR1H4* (*FXR*), *JAG1*, *AKR1D1*, *CYP7B1*, *PKHD1*, *ATP7B*, và *SLC25A13*.

Ở Việt Nam, các nghiên cứu về di truyền các bệnh gan mật đặc biệt là trên bệnh nhân nhi còn khá hạn chế, chủ yếu là các nghiên cứu về lâm sàng. Hiện nay, Viện Nghiên cứu Hệ gen đang hợp tác với các bác sĩ Khoa Gan mật, Bệnh viện Nhi trung ương trong nghiên cứu di truyền trên bệnh nhân mắc bệnh teo đường mật bẩm sinh. Đây là nghiên cứu đầu tiên sử dụng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới WES trong nghiên cứu di truyền trên đối tượng bệnh nhân nhi mắc bệnh teo đường mật bẩm sinh.

KẾT LUẬN

Trong bài báo này, chúng tôi đã tổng hợp các thông tin về lâm sàng và di truyền của một số bệnh gan mật ở trẻ em. Các thông tin trong bài báo góp phần vào sự hiểu biết chung về lâm sàng và di truyền nhằm hướng tới sự định hướng điều trị hiệu quả cho bệnh nhân.

Lời cảm ơn: Công trình được hoàn thành với sự tài trợ kinh phí của Quỹ Nafosted cho đề tài mã số: 108.02-2018.305, Viện Nghiên cứu Hệ gen, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Adams JM, Jafar-Nejad H (2018) A new model of Alagille

- syndrome with broad phenotypic representation. *Gastroenterology* 154(4): 803–806.
- Ahn KJ, Yoon JK, Kim GB, et al. (2015) Alagille syndrome and a *JAG1* mutation: 41 cases of experience at a single center. *Korean J Pediatr* 58(10): 392–397.
- Andersson ER, Chivukula IV, Hankeova S, et al. (2018) Mouse model of Alagille syndrome and mechanisms of Jagged1 missense mutations. *Gastroenterology* 154: 1080–1095.
- Arbell D, Orkin B, Naveh Y, Gur I, Udassin P (2006) Duodenojejunal atresia with absent dorsal mesentery, choledochal cyst, and malrotation in a premature newborn – a case report. *J Pediatr Surg* 41: E11–E13.
- Arikan C, Berdeli A, Ozgenc F, et al. (2006) Positive association of macrophage migration inhibitory factor gene-173G/C polymorphism with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 42: 77–82.
- Arikan C, Berdeli A, Kilic M, Tumgor G, Yagci RV, Aydogdu S (2008) Polymorphisms of the *ICAM-1* gene are associated with biliary atresia. *Dig Dis Sci* 53: 2000–2004.
- Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. (2011) Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome. *Pediatr Transplant* 15(1): 122.
- Asai A, Miethke A, Bezerra JA (2015) Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 12(6): 342.
- Ballatori N, Christian WV, Wheeler SG, Hammond CL (2013) The heteromeric organic solute transporter, OSTalpha-OSTbeta/SLC51: a transporter for steroid-derived molecules. *Mol Asp Med* 34: 683–692.
- Bales CB, Kamath BM, Munoz PS, et al. (2010) Pathologic lower extremity fractures in children with Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 51: 66–70.
- Bassari R, Koea JB (2015) Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterology* 21(5): 1404–1413.
- Baussan C, Cresteil D, Gonzales E, et al. (2004) Genetic cholestatic liver diseases: The example of progressive familial intrahepatic cholestasis and related disorders. *Acta Gastro-Enterologica Belgica* LXVII: 179–183.
- Berry GT, Segal S, Gitzelmann R (2006) Disorders of galactosemetabolism, in: J. Fernandes, J.M. Saudubray, G. van den Berghe, J.H. Walter (Eds.), *Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment*, Springer, New York, Chapter 7.
- Brennan A, Kesavan A (2017) Novel heterozygous mutations in *JAG1* and *NOTCH2* genes in a neonatal patient with Alagille syndrome. *Case Reports Pediatrics* <https://doi.org/10.1155/2017/1368189>
- Chee YY, Chung PHY, Wong RMS, Wong KKY (2018) Jaundice in infants and children: causes, diagnosis, and management. *Hong Kong Med J* 24: 285–292.
- Chen HL, Chang PS, Hsu HC, et al. (2001) Progressive familial intrahepatic cholestasis with high γ -glutamyltranspeptidase levels in Taiwanese infants: Role of *MDR3* gene defect? *Pediatr Res* 50: 50–55.
- Chen HL (2013) Mining the idiopathic genetic cholestasis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 28: 389–391.
- Chen MA, Weinstein DA (2016) Glycogen storage diseases: Diagnosis, treatment and outcome. *Translational Sci Rare Diseases* 1: 45–72.
- Chen HL, Wu SH, Hsu SH, et al. (2018) Jaundice revisited: recent advances in the diagnosis and treatment of inherited cholestatic liver diseases. *J Biomedical Science* 25: 75. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0475-8>.
- Cheng JB, Jacquemin E, Gerhardt M, et al. (2003) Molecular genetics of 3 β -hydroxy-D5-C27-steroid oxidoreductase deficiency in 16 patients with loss of bile acid synthesis and liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88(4): 1833–1841.
- Cheng SP, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, Lee JJ, Liu TP (2004) Choledochal cyst in adults: aetiological considerations to intrahepatic involvement. *ANZ J Surg* 74: 964–967.
- Cheng G, Tang CSM, Wong EHM, et al. (2013) Common genetic variants regulating *ADD3* gene expression alter biliary atresia risk. *J Hepatol* 59(6): 1285–1291.
- Cheng G, Chung PHY, Chan EKW, et al. (2017) Patient complexity and genotype phenotype correlations in biliary atresia: a cross-sectional analysis. *BMC Medical Genomics* 10: 22 doi: 10.1186/s12920-017-0259-0.
- Chiu CY, Chen PH, Chan CF, Chang MH, Wu TC (2013) Taiwan infant stool color card study group. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey. *J Pediatr* 163: 100–103.
- Claro da Silva T, Polli JE, Swaan PW (2013) The solute carrier family 10 (SLC10): beyond bile acid transport. *Mol Asp Med* 34: 252–269.
- Clayton PT, Verrips A, Sistermans E, et al. (2002) Mutations in the sterol 27-hydroxylase gene (*CYP27A*) cause hepatitis of infancy as well as cerebrotendinous xanthomatosis. *J Inherit Metab Dis* 25: 501–513.
- Clayton PT (2011) Disorders of bile acid synthesis. *J Inherit Metab Dis* 34(3): 593–604.
- Clotman F, Lannoy VJ, Reber M, et al. (2002) The oncut transcription factor HNF6 is required for normal development of the biliary tract. *Development* 129: 1819–1828.

- Coffinier C, Gresh L, Fiette L, et al. (2002) Bile system morphogenesis defects and liver dysfunction upon targeted deletion of HNF1beta. *Development* 129: 1829–1838.
- Cui S, Leyva-Vega M, Tsai EA, et al. (2013) Evidence from human and zebrafish that *GPC1* is a biliary atresia susceptibility gene. *Gastroenterology* 144(5): 1107–1115.
- Davit-Spraul A, Baussan C, Hermeziu B, Bernard O, Jacquemin E (2008) *CFC1* gene involvement in biliary atresia with polysplenia syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 46: 111–112.
- Degiorgio D, Colombo C, Seia M, et al. (2007) Molecular characterization and structural implications of 25 new ABCB4 mutations in progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3). *Eur J Hum Genet* e29.
- Doberentz E, Kuchelmeister K, Madea B (2015) Subarachnoid hemorrhage due to aneurysm rupture in a young woman with Alagille syndrome – a rare cause of sudden death. *Leg Med (Tokyo)* 17(5): 309–312.
- Dos Santos JL, da Silveira TR, da Silva V, Cerski CT, Wagner MB (2005) Medial thickening of hepatic artery branches in biliary atresia. A morphometric study. *J Pediatr Surg* 40: 637–642.
- Ellingwood SS, Cheng A (2018) Biochemical and clinical aspects of glycogen storage diseases. *J Endocrinol* 238: R131–R141.
- Esteve C, Francescotto L, Tan PL, et al. (2018) Loss-of-function mutations in *UNC45A* cause a syndrome associating cholestasis, diarrhea, impaired hearing, and bone fragility. *Am J Hum Genet* 102: 364–374.
- Fang W, Lu Y, Abuduxikuer K, Wu B, Wang J, Xie X (2017) De novo *JAG1* gene deletion causes atypical severe alagille syndrome in a Chinese child. *Int J Clin Exp Pathol* 10(4): 4913–4917.
- Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. (2017) Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: Joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 64(1): 154–168.
- Feldman AG, Sokol RJ (2013) Neonatal cholestasis. *Neoreviews* 14: e63–e73.
- Fieber SS, Nance FC (1997) Choledochal cyst and neoplasm: a comprehensive review of 106 cases and presentation of two original cases. *Am Surg* 63: 982–987.
- Fridovich-Keil JL (2006) Galactosemia: the good, the bad, and the unknown. *J Cell Physiol* 209: 701–705.
- Fridovich-Keil JL, Walter JH (2008) Galactosemia, in: D. Valle, A.L. Beaudet, B. Vogelstein, K.W. Kinzler, S.E. Antonarakis, A. Ballabio (Eds.), *The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*, McGraw-Hill, New York.
- Fu J, Wang T, Xiao X (2019) A novel *PHKA2* mutation in a Chinese child with glycogen storage disease type Ixa: a case report and literature review. *BMC Medical Genetics* 20: 56 <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0789-8>
- Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, Ishihara S (2009) Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy. *Langenbecks Arch Surg* 394: 159–169.
- Garcia-Barcelo MM, Yeung MY, Miao XP, et al. (2010) Genome-wide association study identifies a susceptibility locus for biliary atresia on 10q24.2. *Hum Mol Genet* 19(14): 2917–2925.
- Giovannoni I, Callea F, Bellacchio E, et al. (2015) Genetics and molecular modeling of new mutations of familial intrahepatic cholestasis in a single Italian center. *PLoS ONE* 10(12): e0145021. doi:10.1371/journal.pone.0145021
- Gomez-Ospina N, Potter CJ, Xiao R, et al. (2016) Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun* DOI: 10.1038/ncomms10713.
- Gonzales E, Spraul A, Jacquemin E (2014a) Clinical utility gene card for progressive familial intrahepatic cholestasis type 1. *Eur J Hum Genet* 22(4): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3953912/pdf/ejhg2013186a.pdf>.
- Gonzales E, Spraul A, Jacquemin E (2014b) Clinical utility gene card for progressive familial intrahepatic cholestasis type 2. *Eur J Hum Genet* 22(4): <http://www.nature.com/ejhg/journal/v22/n4/pdf/ejhg2013187a.pdf>.
- Gonzales E, Spraul A, Jacquemin E (2014c) Clinical utility gene card for progressive familial intrahepatic cholestasis type 3. *Eur J Hum Genet* 22(4): <http://www.nature.com/ejhg/journal/v22/n4/pdf/ejhg2013188a.pdf>.
- Grochowski CM, Loomes KM, Spinner NB (2016) Jagged1 (*JAG1*): Structure, expression, and disease associations. *Gene* 576(1): 381–384.
- Groen A, Romero MR, Kunne C, et al. (2011) Complementary functions of the flippase ATP8B1 and the floppase ABCB4 in maintaining canalicular membrane integrity. *Gastroenterology* 141: 1927–1937.
- Guegan K, Stals K, Day M, Turnpenny P, Ellard S (2012) *JAG1* mutations are found in approximately one third of patients presenting with only one or two clinical features of Alagille syndrome. *Clinical Genetics* 82(1): 33–40.
- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA (2009) Biliary atresia. *Lancet* 374: 1704–1713.

- Hartley JL, Gissen P, Kelly DA (2013) Alagille syndrome and other hereditary causes of cholestasis. *Clin Liver Dis* 17(2): 279–300.
- Hicks J, Wartchow E, Mierau G (2011) Glycogen storage diseases: A brief review and update on clinical features, genetic abnormalities, pathologic features, and treatment. *Ultrastruct Pathol* 35: 183–196.
- Holden HM, Thoden JB, Timson DJ, Reece RJ (2004) Galactokinase: structure, function and role in type II galactosemia. *Cell Mol Life Sci* 61: 2471–2484.
- Hoogeveen IJ, Van der Ende RM, van Spronsen FJ, et al. (2015) Normoglycemic ketonemia as biochemical presentation in ketotic glycogen storage disease. *JIMD Rep Epub Nov* 3: PMID 26526422.
- Jacquemin E (2012) Progressive familial intrahepatic cholestasis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 36(1): S26–S35.
- Jagadisan B, Ranganath P (2017) Glycogen storage disease type VI with a novel mutation in *PYGL* gene. *Indian Pediatrics* 54: 775–776.
- Jurkiewicz D, Gliwicz D, Ciara E, et al. (2014) Spectrum of *JAG1* gene mutations in Polish patients with Alagille syndrome. *J Appl Genetics* 55: 329–336.
- Kaewkiattiyot S, Honsawek S, Vejchapipat P, et al. (2011) Association of X-prolyl aminopeptidase 1 rs17095355 polymorphism with biliary atresia in Thai children. *Hepatol Res* 41(12): 1249–1252.
- Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, Krantz ID, Spinner NB (2003) Consequences of *JAG1* mutations. *J Med Genet* 40: 891–895.
- Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, et al. (2004) Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 109: 1354–1358.
- Kamath BM, Loomes KM, Piccoli DA (2010) Medical management of Alagille syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50(6): 580–586.
- Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, et al. (2012) *NOTCH2* mutations in Alagille syndrome. *J Med Genet* 49: 138–144
- Ke J, Zeng S, Mao J, et al. (2016) Common genetic variants of *GPC1* gene reduce risk of biliary atresia in a Chinese population. *J Pediatr Surg* 51: 1661–1664.
- Keitel V, Burdelski M, Warskulat U, et al. (2005) Expression and localization of hepatobiliary transport proteins in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 41: 1160–1172.
- Keppler D (2014) The roles of MRP2, MRP3, OATP1B1, and OATP1B3 in conjugated hyperbilirubinemia. *Drug Metab Dispos* 42: 561–565.
- Lai K, Elsas LJ, Wierenga KJ (2009) Galactose toxicity in animals. *IUBMB Life* 61: 1063–1074.
- Lakshminarayanan B, Davenport M (2016) Biliary atresia: a comprehensive review. *J Autoimmun* 73: 1–9.
- Lang T, Mühlbauer M, Strobelt M, et al. (2005) Alpha-1-Antitrypsin deficiency in children: liver disease is not reflected by low serum levels of alpha-1-antitrypsin. A study on 48 pediatric patients. *Eur J Med Res* 10(12): 509–514.
- Lee SJ, Kim JE, Choe BH, et al. (2017) Early diagnosis of ABCB11 spectrum liver disorders by next generation sequencing. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 20(2): 114–123.
- Lee HC, Chang TY, Yeung CY, et al. (2010) Genetic variation in the vascular endothelial growth factor gene is associated with biliary atresia. *J Clin Gastroenterol* 44: 135–139.
- Lemond HA, Custard EJ, Bouquet J, et al. (2003) Mutations in *SRD5B1* (*AKR1D1*), the gene encoding delta(4)-3-oxosteroid 5beta-reductase, in hepatitis and liver failure in infancy. *Gut* 52: 1494–1499.
- Leyva-Vega M, Gerfen J, Thiel BD, et al. (2010) Genomic alterations in biliary atresia suggest region of potential disease susceptibility in 2q37.3. *Am J Med Genet A* 152a(4): 886–895.
- Li L, Dong J, Wang X, et al. (2015) *JAG1* mutation spectrum and origin in Chinese children with clinical features of Alagille syndrome. *PLoS ONE* 10(6): e0130355. doi:10.1371/journal.pone.0130355
- Lin H, Fu R, Zhang X, et al. (2014) A new homozygous *ABCB4* mutation identified in two Chinese siblings based on exome sequencing. *J Genet Syndr Gene Ther* 5: 5 http://dx.doi.org/10.4172/2157-7412.1000243.
- Linton KJ (2015) Lipid flopping in the liver. *Biochem Soc Trans* 43: 1003–1010.
- Liu C, Aronow BJ, Jegga AG, et al. (2007) Novel resequencing chip customized to diagnose mutations in patients with inherited syndromes of intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 132: 119–126.
- Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, Bernard O (2001) Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients. *Gut* 49: 431–435.
- Maddirevula S, Alhebbi H, Alqahtani A, et al. (2018) Identification of novel loci for pediatric cholestatic liver disease defined by *KIF12*, *PPM1F*, *USP53*, *LSR*, and *WDR83OS* pathogenic variants. *Genetics in Medicine* https://doi.org/10.1038/s41436-018-0288-x
- Maisels MJ (2015) Managing the jaundiced newborn: a persistent challenge. *CMAJ* 187(5): 335–343.
- Matos C, Nicaise N, Deviere J, et al. (1998) Choledochal cysts: comparison of findings at MR

- cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in eight patients. *Radiology* 209: 443–448.
- McCorvie TJ, Timson DJ (2011a) The structural and molecular biology of type I galactosemia: enzymology of galactose 1-phosphate uridylyltransferase. *IUBMB Life* 63: 694–700.
- McCorvie TJ, Timson DJ (2011b) Structural and molecular biology of type I galactosemia: disease-associated mutations. *IUBMB Life* 63: 949–954.
- McDaniell R, Warthen DM, Sanchez-Lara PA, et al. (2006) *NOTCH2* mutations cause Alagille syndrome, a heterogeneous disorder of the notch signaling pathway. *Am J Hum Genet* 79: 169–173.
- McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. (2002) Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a *JAG1* mutation and/or Alagille syndrome. *Circulation* 106: 2567–2574.
- Miyano G, Yamataka A, Shimotakahara A (2005) Cholecystectomy alone is inadequate for treatment of form fruste choledochal cyst: evidence from a rare but important case. *Pediatr Surg Int* 21: 61–63.
- Ningappa M, So J, Glessner J, et al. (2015) The role of *ARF6* in biliary atresia. *PLoS ONE* 10(9): e0138381.
- Ochiai K, Kaneko K, Kitagawa M, et al. (2004) Activated pancreatic enzyme and pancreatic stone protein (PSP/reg) in bile of patients with pancreaticobiliary maljunction/choledochal cysts. *Dig Dis Sci* 49: 1953–1956.
- Okada A, Hasegawa T, Oguchi Y, Nakamura T (2002) Recent advances in pathophysiology and surgical treatment of congenital dilatation of the bile duct. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 9: 342–351.
- Oyachi N, Ohhama N, Take H, Ukuzato Y, Murakami T, Kitagawa N, Kudo H (2006) Aplasia of the dorsal pancreas and choledochal cyst. *Pediatr Surg Int* 22: 557–559.
- Pacheco MC, Campbell KM, Bove KE (2009) Ductal plate malformation-like arrays in early explants after a Kasai procedure are independent of splenic malformation complex (heterotaxy). *Pediatr Dev Pathol* 12: 355–360.
- Pauli-Magnus C, Stieger B, Meier Y, Kullak-Ulbick GA, Meier PJ (2005) Enterohepatic transport of bile salts and genetics of cholestasis. *J Hepatol* 43: 342–357.
- Rayamajhi A, Singh R, Prasad R, Basnet NB (2006) An unusual case of Type IV A choledochal cyst with subaortic ventricular septal defect. *Pediatr Int* 48: 187–189.
- Roscher A, Patel J, Hewson S, et al. (2014) The natural history of glycogen storage disease types VI and IX: Long-term outcome from the largest metabolic center in Canada. *Mol Genet Metab* 113: 171.
- Rousseau-Nepton I, Okubo M, Grabs R, et al. (2015) A founder *AGL* mutation causing glycogen storage disease type IIIa in Inuit identified through whole exome sequencing: a case series. *CMAJ* 187(2): doi/10.1503/cmaj.141509.
- Russo P, Magee JC, Boitnott J, et al. (2011) Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 9(4): 357–362.
- Saito F, Araki K, Yokobori T, et al. (2016) High expression of karyopherin- $\alpha 2$ and stathmin 1 is associated with proliferation potency and transformation in the bile duct and gall bladder epithelia in the cases of pancreaticobiliary maljunction. *J Surg Oncol* 114: 462–468.
- Saleh M, Kamath BM, Chitayat D (2016) Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet* 9: 75–82.
- Salem JE, Bruguere E, Iserin L, Guiochon-Mantel A, Plouin PF (2012) Hypertension and aortorenal disease in Alagille syndrome. *J Hypertens* 30: 1300–1306.
- Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. (2014) Mutations in *TJP2* cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet* 46: 326–328.
- Samejima H, Torii C, Kosaki R, et al. (2007) Screening for Alagille syndrome mutations in the *JAG1* and *NOTCH2* genes using denaturing high-performance liquid chromatography. *Genetic Testing* 11(3): 216–227.
- Sanchez-Valle A, Kassira N, Varela VC, et al. (2017) Biliary atresia: epidemiology, genetics, clinical update, and public health perspective. *Adv Pediatr* 64: 285–305.
- Sangkhatat S, Laochareonsuk W, Maneechay W, et al. (2018) Variants associated with infantile cholestatic syndromes detected in extrahepatic biliary atresia by whole exome studies: A 20-case series from Thailand. *J Pediatr Genet* doi:https://doi.org/10.1055/s-0038-1632395.
- Setchell KD, Heubi JE, Bove KE, et al. (2003) Liver disease caused by failure to racemize trihydroxycholestanic acid: gene mutation and effect of bile acid therapy. *Gastroenterology* 124: 217–232.
- Shagrani M, Burkholder J, Broering D, et al. (2017) Genetic profiling of children with advanced cholestatic liver disease. *Clin Genet* 92: 52–61.
- Shih HH, Lin TM, Chuang JH, et al. (2005) Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene is associated with biliary atresia and idiopathic neonatal cholestasis. *Pediatrics* 116: 437–441.
- Shih HS, Ko SF, Chuang JH (2005) Is there an association between duodenal atresia and choledochal cyst? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40: 378–381.
- Shivakumar P, Sabla GE, Whittington P, et al. (2009) Neonatal NK cells target the mouse duct epithelium via

- Nkg2d and drive tissue-specific injury in experimental biliary atresia. *J Clin Invest* 119: 2281–2290.
- Singham J, Schaeffer D, Yoshida E, Scudamore C (2007) Choledochal cysts: analysis of disease pattern and optimal treatment in adult and paediatric patients. *HPB (Oxford)* 9: 383–387.
- Soreide K, Soreide JA (2007) Bile duct cyst as precursor to biliary tract cancer. *Ann Surg Oncol* 14: 1200–1211.
- Spence JR, Lange AW, Lin SC, et al. (2009) Sox17 regulates organ lineage segregation of ventral foregut progenitor cells. *Dev Cell* 17: 62–74.
- Spinner NB (2005) Genetics of Alagille syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology* 20: 169–176.
- Spinner N, Leonard L, Krantz I (2013) Alagille syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *Gene Reviews*. Seattle, WA: University of Washington.
- Srivastava A (2014) Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 4(1): 25–36.
- Stephens MC, Boardman LA, Lazaridis KN (2017) Individualized medicine in gastroenterology and hepatology. *Mayo Clin Proc* 92(5): 810–825.
- Sticova E, Jirsa M (2013) New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol* 19: 6398–6407.
- Suchy FJ (2004) Neonatal cholestasis. *Pediatr Rev* 25(11): 388–396.
- Suga T, Yamaguchi H, Sato T, et al. (2017) Preference of conjugated bile acids over unconjugated bile acids as substrates for OATP1B1 and OATP1B3. *PLoS One* 12: e0169719.
- Sugiyama M, Haradome H, Takahara T, et al. (2004) Biliopancreatic reflux via anomalouspancreaticobiliary junction. *Surgery* 135: 457–459.
- Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, Sokol RJ (2017) Biliary atresia: indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care. *Liver Transpl* 23: 96–109.
- Tchorz JS, Kinter J, Müller M, et al. (2009) Notch2 signaling promotes biliary epithelial cell fate specification and tubulogenesis during bile duct development in mice. *Hepatology* 50: 871–879.
- Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, Kobayashi T (1979) Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts. *Cancer* 44: 1134–1141.
- Todani T, Watanabe Y, Toki A, Morotomi Y (2003) Classification of congenital biliary cystic disease: special reference to type Ic and IVA cysts with primary ductal stricture. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 10: 340–344.
- Togawa T, Sugiura T, Ito K, et al. (2016) Molecular genetic dissection and neonatal/infantile intrahepatic cholestasis using targeted next-generation sequencing. *J Pediatr* 171: 171–177.
- Topic A, Ljubic M, Nikolic A, et al. (2011) Alpha-1-Antitrypsin phenotypes and neutrophil elastase gene promoter polymorphisms in lung cancer. *Pathol Oncol Res* 17(1): 75–80.
- Toscano A, Musumeci O (2007) Tarui disease and distal glycogenoses: Clinical and genetic update. *Acta Myol* 26: 105.
- Trauner M, Fickert P, Wagner M (2007) MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin Liver Dis* 27: 77–98.
- Tsai EA, Grochowski CM, Loomes KM, et al. (2014) Replication of a GWAS signal in a Caucasian population implicates *ADD3* in susceptibility to biliary atresia. *Hum Genet* 133(2): 235–243.
- Tsai EA, Gilbert MA, Grochowski CM, et al. (2016) *THBS2* is a candidate modifier of liver disease severity in Alagille syndrome. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2: 663–675.
- Tsuchida A, Itoi T (2010) Carcinogenesis and chemoprevention of biliary tract cancer in pancreaticobiliary maljunction. *World J Gastrointest Oncol* 2: 130–135.
- Tsuchida A, Nagakawa Y, Kasuya K, et al. (2011) Significance of CD44s and CD44v6 expression in pancreaticobiliary maljunction. *Hepatogastroenterology* 58: 1877–1881.
- Turnpenny PD, Ellard S (2012) Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and Management. *European J Human Genet* 20: 251–257.
- Uttersen EC, Shepherd RW, Sokol RJ, et al. (2005) Biliary atresia: clinical profiles, risk factors, and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation. *J Pediatr* 147: 180–185.
- van Capelle CI, Goedegebure A, Homans NC, et al. (2010) Hearing loss in Pompe disease revisited: Results from a study of 24 children. *J Inherit Metab Dis* 33: 597.
- Vitale G, Pirillo M, Mantovani V, et al. (2016) Bile salt export pump deficiency disease: two novel, late onset, *ABCB11* mutations identified by next generation sequencing. *Ann Hepatol* 15: 795–800.
- Vozzi D, Licastro D, Martelossi S, et al. (2013) Alagille Syndrome: A new missense mutation detected by whole-exome sequencing in a case previously found to be negative by DHPLC and MLPA. *Mol Syndromol* 4: 207–210.
- Warthen DM, Moore EC, Kamath BM, et al. (2006) Jagged 1 (*JAG1*) mutations in Alagille syndrome: increasing the mutation detection rate. *Hum Mutat* 27: 436–443.

Winger J, Michelfelder A (2011) Diagnostic approach to the patient with jaundice. *Primary Care* 38(3): 469–482.

Wong JKL, Campbell D, Ngo ND, et al. (2016) Genetic study of congenital bile-duct dilatation identifies de novo and inherited variants in functionally related genes. *BMC Medical Genomics* 9: 75.

Yamaguchi J, Sasaki M, Harada K, et al. (2009) Papillary hyperplasia of the gallbladder in pancreaticobiliary maljunction represents a senescence-related lesion induced by lysolecithin. *Lab Invest* 89: 1018–1031.

Yamashita R, Takegawa Y, Sakumoto M, et al. (2009) Defective development of the gall bladder and cystic duct in Lgr4- hypomorphic mice. *Dev Dyn* 238: 993–1000.

Zhang RZ, Yu JK, Peng J, et al. (2016) Role of CD56-expressing immature biliary epithelial cells in biliary atresia. *World J Gastroenterol* 22: 2545–2557.

Zhao R, Song Z, Dong R, Li H, Shen C, Zheng S (2013) Polymorphism of *ITGB2* gene 30-UTR+145C/A is associated with biliary atresia. *Digestion* 88: 65–71.

PEDIATRIC HEPATOBILIARY DISEASE: GENETIC AND CLINICAL MANIFESTATIONS

Nguyen Thi Kim Lien¹, Nguyen Pham Anh Hoa², Nguyen Huy Hoang^{1,3}

¹*Institute of Genome Research, Vietnam Academy of Science and Technology*

²*Vietnam National Children's Hospital*

³*Graduate University of Science and Technology*

SUMMARY

In children, hepatobiliary diseases are rarely and mainly due to congenital defects during formation, development of the liver and biliary tract or due to disorders of metabolism. The liver and biliary tract of infant have the incomplete development of physiology during the perinatal until the childhood period. In the process of complete development of the child's liver and biliary tract, there are important changes and affected by genetic and environmental factors. Therefore, the liver and biliary tract are very vulnerable leading to hepatobiliary diseases in children. Disorders in the formation of bile ducts, bile secretion, hepatocellular metabolism, disturbances of metabolism all lead to the formation associated with hepatobiliary diseases. Based on pathophysiology, the hepatobiliary diseases in children can be divided into two groups: hepatobiliary diseases due to the incomplete development of the structure and function of the liver and biliary tract, and hepatobiliary diseases due to the disruption of metabolic processes in liver cells. The secondary effects of hepatobiliary disease can threaten a child's life, and is the cause of metabolic disorders such as hypoglycemia, secondary coagulation disorder due to low concentration of vitamin K-dependent factors leading to intracranial hemorrhage in children, infections caused by immunodeficiency, malnutrition, increased portal venous pressure leading to severe gastrointestinal bleeding... Therefore, the hepatobiliary disease in children should be detected and treated early to avoid adverse complications. In the context of this paper, we focus on hepatobiliary diseases with genetic causes in children. Genetic factors and research situation in the World and Vietnam will be also mentioned. The information about genetic and clinical manifestations will be aggregated to contribute to the general understanding of hepatobiliary diseases in children and to orientate the accurate and effective treatment for patients.

Keywords: hepatobiliary disease, clinical manifestations, genetics, related genes, children