



CHẨN ĐOÁN SỚM TEO ĐƯỜNG MẬT

Trình bày: TS. BS. Trần Thanh Trí

Trưởng khoa Gan Mật Tụy – Ghép gan

Bệnh Viện Nhi Đồng 2

Định nghĩa



- Vàng da sinh lý
 - < 2 tuần: đủ tháng
 - < 3 tuần: non tháng



Nguyên nhân



Table 1. Treatable Causes of Neonatal Cholestasis

Disorder	Management
Anatomic/obstructive	
Biliary atresia	Hepatic portoenterostomy (Kasai procedure)
Choledochal cyst	Mucosectomy and choledochoenterostomy
Spontaneous perforation of the common bile duct	Surgical drainage or stenting
Inspissated bile, common bile duct stone	Biliary tract irrigation
Infection: Viral, bacterial, spirochete, parasite	Antimicrobials
Toxins: Parenteral nutrition–associated cholestasis (intestinal failure–associated cholestasis)	Intravenous lipid emulsion modification, advance enteral feedings
Endocrine	
Hypothyroidism	Thyroid hormone replacement
Hypopituitarism	Thyroid hormone, growth hormone, cortisol replacement
Genetic and inborn errors of metabolism	
Galactosemia	Galactose-free diet
Tyrosinemia type 1	NTBC (2-(2- nitro-4-trifluoromethylbenzol)-1,3-cyclohexanedione), low tyrosine or phenylalanine diet
Hereditary fructose intolerance	Fructose- or sucrose-free diet
Cystic fibrosis	Pancreatic enzyme replacement therapy
Bile acid synthesis defects	Cholic acid and/or ursodeoxycholic acid supplementation

Adapted from Feldman AG, Sokol RJ. Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(6):346–360. (15)

Tổng quan



- Teo đường mật (TĐM) là tình trạng viêm xơ hóa tiếp diễn của đường mật trong và ngoài gan gây ra tắc mật ở trẻ sơ sinh.
- 1/10.000 - 1/4.000 trẻ sinh ra sống
- Diễn tiến tự nhiên của bệnh sẽ dẫn tới xơ gan, suy gan và nếu không điều trị, trẻ sẽ tử vong trong vòng 12 - 18 tháng tuổi.



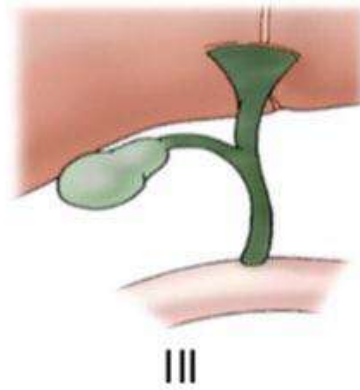
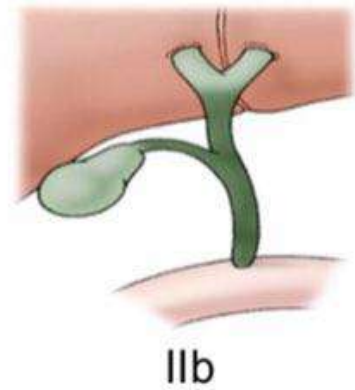
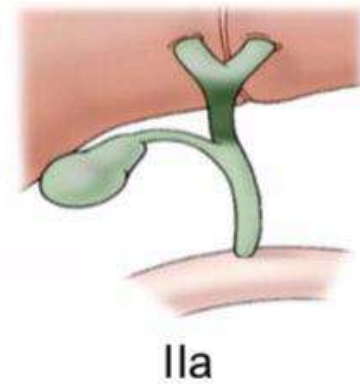
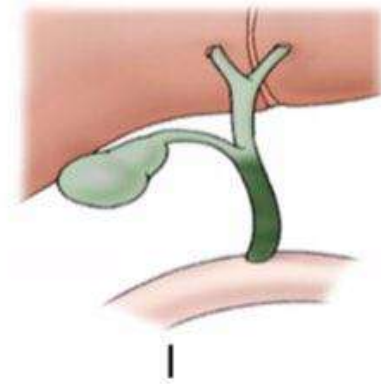
Tổng quan



- Nguyên nhân: nhiều giả thuyết
 - Đường mật không tái rỗng hóa
 - Khuyết tật thiếu hụt hoặc dị dạng mạch máu
 - Di truyền
 - Độc chất
 - Nhiễm siêu vi
 - Miễn dịch



Phân loại



Cazares J., Ure B. and Yamataka A.(2020), Biliary Atresia, Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery, 7th ed, Elsevier, pp. 679-694 ⁶

Triệu chứng



- Vàng da
- Tiêu phân bạc màu
- Gan to



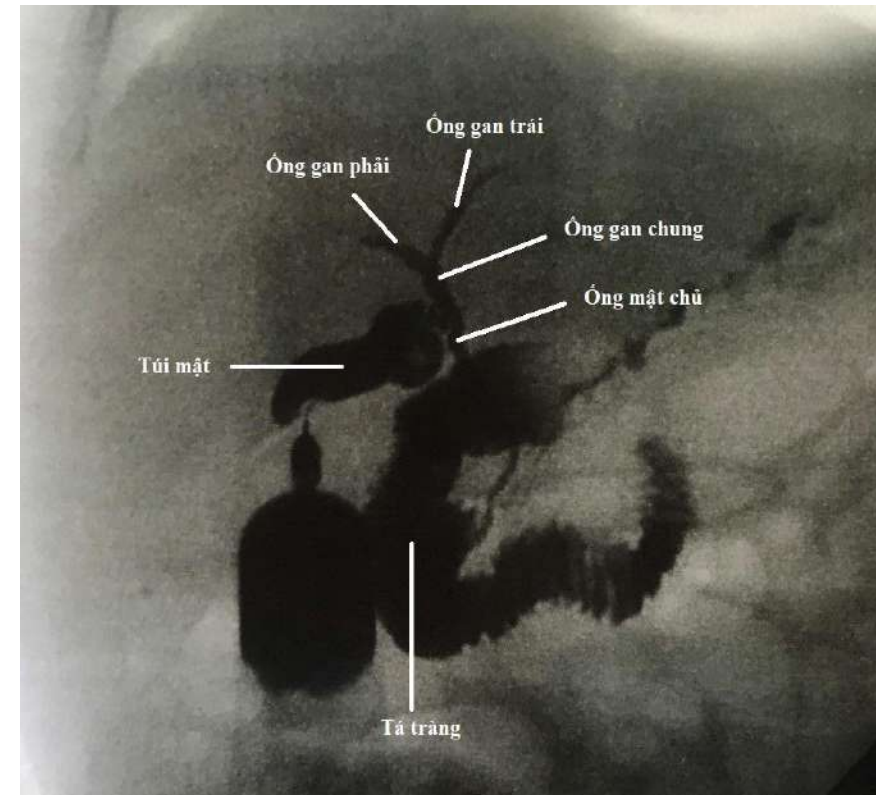
Triệu chứng



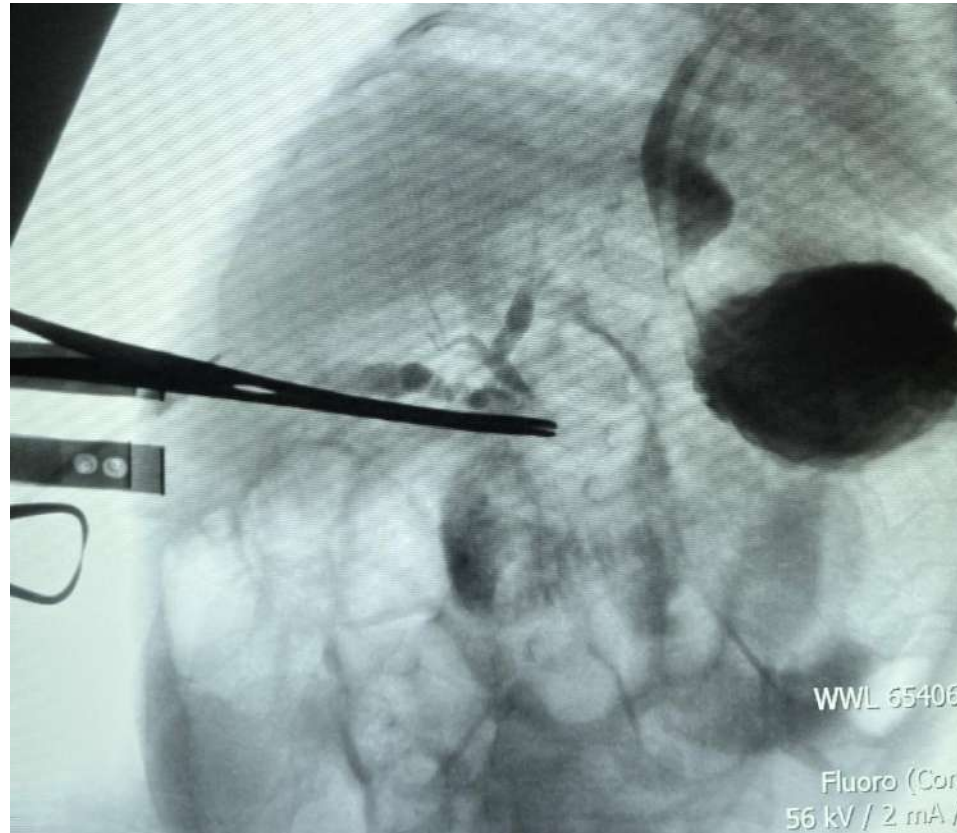
Cận lâm sàng



- Bil TP/TT, GGT
- Siêu âm
- Tiêu chuẩn vàng: phẫu thuật thám sát +/- chụp đường mật trong mổ.



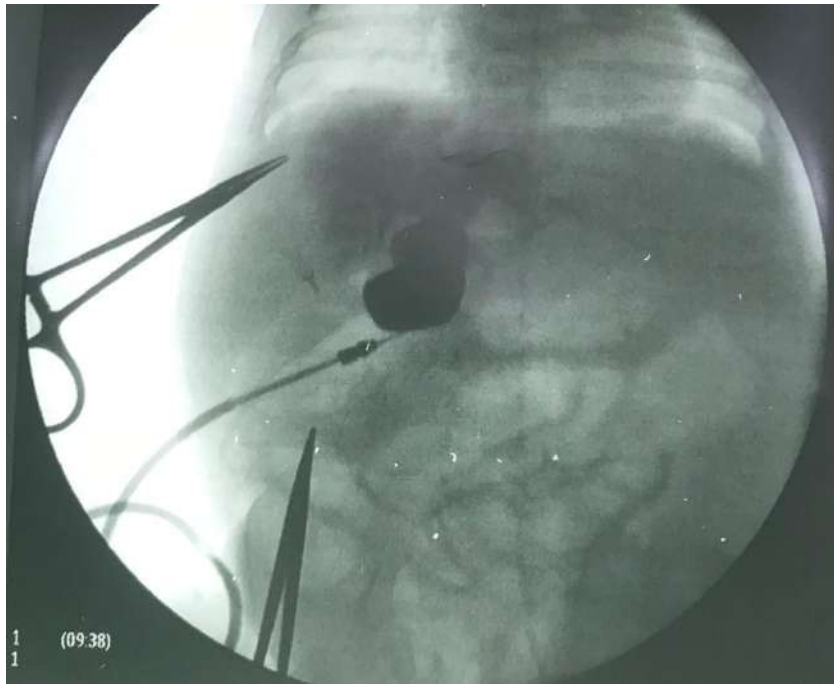
Chụp đường mật trong ổ



Hình ảnh các nhánh đường mật



Chụp đường mật trong ổ



Teo đường mật dạng nang



Teo đường mật

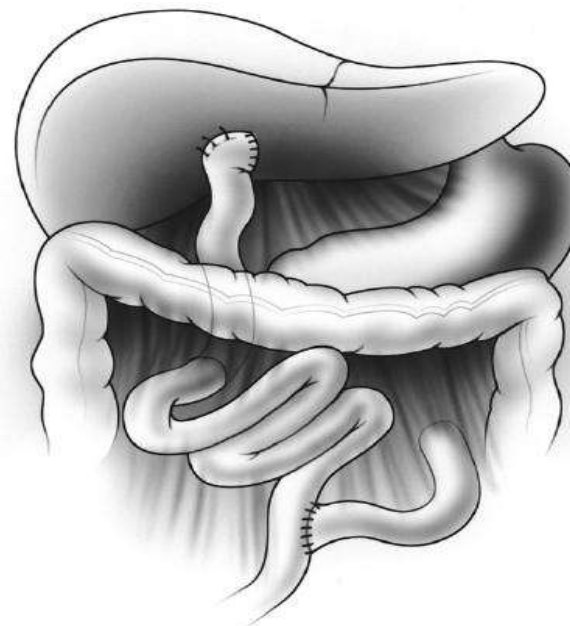


Điều trị phẫu thuật



Có 2 giai đoạn:

- Giai đoạn 1: phẫu thuật Kasai
- Giai đoạn 2: ghép gan



Điều trị phẫu thuật



- 80% BN teo đường mật cần ghép gan trước 10 tuổi.
- Kasai thành công -> chậm xơ gan -> chờ đợi ghép gan.



Wang KS; Section on Surgery; Committee on Fetus and Newborn; Childhood Liver Disease Research Network. Newborn Screening for Biliary Atresia. Pediatrics. 2015 Dec;136(6):e1663-9. doi: 10.1542/peds.2015-3570.

Yếu tố tiên lượng

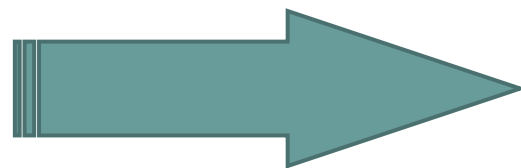


- Tuổi phẫu thuật
- Xét nghiệm: INR, tỉ số Bil trước/sau mổ
- Nhiễm CMV
- Túi mật
- Mô học: mức độ xơ hóa gan, đường kính vi quản mật $> 150\mu\text{m}$
- Nhiễm trùng đường mật
- ...





Tuổi phẫu thuật



YTTL thay đổi được



Lịch sử



- Kasai 1973: PT sớm cho tiên lượng tốt
 - “PT sớm, trước 2 tháng, và phòng nhiễm trùng đường mật tốt là yếu tố quan trọng cải thiện tiên lượng sau PT Kasai.
- 1980, Daniel Hays và Kimura xuất bản tại Nhật: “Biliary Atresia: The Japanese experiences” → nhiều NC ở Nhật PT Kasai trước 60 ngày và 75% thành công.
- 1981, Altman và cộng sự/Pediatrics: ”dẫn lưu mật thường được tốt trong hầu hết các bệnh nhân được PT 10-12 tuần. Vì vậy cần tiến hành khảo sát ở trẻ tăng bili trực tiếp.
- 1983, Ohi, Tohoku Uni, tỷ lệ thành công: 90% trước 60 ngày, 61% 61-70, 50% 71-90, 38% 91-120.

Phát hiện sớm TĐM có tác động đến tiên lượng?



- *Tuổi PT là yếu tố tiên lượng sống còn được đề cập nhiều*
- **Kinh nghiệm Nhật:**
 - 2417 ca/1989-2009



Table 1. The number of jaundice-cleared patients after surgery in categories divided by age at the time of Kasai operation[†].

Age at Kasai operation (days)	Individuals (n)	Jaundice-clearance rate	%
<30	135	96	71
31-45	346	215	62
46-60	588	378	64
61-70	407	266	65
71-80	331	204	62
81-90	201	122	61
91-120	258	148	57
121-150	88	39	44
>151	50	19	38

[†]Jaundice clearance rate between 1989 and 2009 (n = 2417). The jaundice clearance rate is calculated within two years following Kasai operation.

Phát hiện sớm TĐM tiên lượng?

- Kinh nghiệm Canada:
 - 349 ca/12 viện trường /1985-2002
 - 7% PT Kasai trước 30 ngày có tiên lượng tốt và **49% sống 10 năm không ghép gan**

○ Schreiber RA. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr*. 2007 Dec;151(6):659-65, 665.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.05.051.

Biliary Atresia: The Canadian Experience

RICHARD A. SCHREIBER, MD, FRCP(C), COLLIN C. BARKER, MSc(Epid), MD, FRCP(C), EVE A. ROBERTS, MD, FRCP(C), STEVEN R. MARTIN, MD, FRCP(C), FERNANDO ALVAREZ, MD, LESLEY SMITH, MD, FRCP(C), J. DECKER BUTZNER, MD, FRCP(C), IWONA WROBEL, MD, FRCP(C), DAVID MACK, MD, FRCP(C), STANLEY MOROZ, MD, FRCP(C), MOHSIN RASHID, MD, FRCP(C), RABIN PERSAD, MD, FRCP(C), DOMINIQUE LEVESQUE, MD, FRCP(C), HERBERT BRILL, MD, FRCP(C), GARTH BRUCE, MD, FRCP(C), JEFF CRITCH, MD, FRCP(C): CANADIAN PEDIATRIC HEPATOLOGY RESEARCH GROUP

Objective To determine the outcomes of Canadian children with biliary atresia.

Study design Health records of infants born in Canada between January 1, 1985 and December 31, 1995 (ERA I) and between January 1, 1996 and December 31, 2002 (ERA II) who were diagnosed with biliary atresia at a university center were reviewed.

Results 349 patients were identified. Median patient age at time of the Kasai operation was 55 days. Median age at last follow-up was 70 months. The 4-year patient survival rate was 81% (ERA I = 74%; ERA II = 82%; $P =$ not significant [NS]). Kaplan-Meier survival curves for patients undergoing the Kasai operation at age ≤ 30 , 31 to 90, and >90 days showed 49%, 36%, and 23%, respectively, were alive with their native liver at 4 years ($P < .0001$). This difference continued through 10 years. The 2- and 4-year post-Kasai operation native liver survival rates were 47% and 35% for ERA I and 46% and 39% for ERA II ($P =$ NS). A total of 210 patients (60%) underwent liver transplantation; the 4-year transplantation survival rate was 82% (ERA I = 83%, ERA II = 82%; $P =$ NS).

Conclusions This is the largest outcome series of North American children with biliary atresia at a time when liver transplantation was available. Results in each era were similar. Late referral remains problematic; policies to ensure timely diagnosis are required. Nevertheless, outcomes in Canada are comparable to those reported elsewhere. (*J Pediatr* 2007;151:659-65)



Phát hiện sớm tiên lượng?

Impact of Age at Kasai Operation on Its Results in Late Childhood and Adolescence: A Rational Basis for Biliary Atresia Screening

Marie-Odile Serinet, MD^a, Barbara E. Wildhaber, MD, PhD^{a,b}, Pierre Broué, MD^a, Alain Lachaux, MD^a, Jacques Sarles, MD^a, Emmanuel Jacquemin, MD, PhD^a, Frédéric Gauthier, MD^a, Christophe Chardot, MD, PhD^{a,b}

^aFrench Observatory of Biliary Atresia, Le Kremlin, Bicêtre, Paris, France; ^bPediatric Surgery Unit, University of Geneva Children's Hospital, Geneva, Switzerland

The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

What's Known on This Subject

Increased age at the time of Kasai operation for BA has a negative effect on its short-term results in infancy and early childhood.

What This Study Adds

Increased age at surgery has a continuous and sustained deleterious effect on the results of the Kasai operation until adolescence. Our data represent a rational basis for BA screening to reduce the need for LTs in infancy and childhood.

■ Kinh nghiệm Pháp:

- 695 ca/45 trung tâm/1986-2002
- 8.6% PT Kasai trước 30 ngày và 42.5% trong nhóm này sống 10 năm không ghép
- Số sống còn với gan không ghép giảm khi tuổi PT Kasai tăng



Phát hiện sớm TĐM có tác động đến tiên lượng?



- 2006, Bethesda, hội thảo về tầm soát TĐM và tiên lượng TĐM:
 - Báo cáo ở Nhật và Canada nhấn mạnh lợi điểm PT Kasai trước 30 ngày và kết luận CĐ sớm (trước 45 ngày) cải thiện tiên lượng Kasai và sống còn không GG.
 - Tuy nhiên phát hiện/CĐ sớm TĐM không đơn giản: bệnh ít gặp so với những VD tăng Bili/SS
- Tìm những phương pháp phát hiện/ chẩn đoán sớm teo đường mật trong tương lai.



Hàng loạt nghiên cứu/ bài báo khác cũng ủng hộ quan điểm này



- Gu Y.H., et al (2015) Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival: a 19-year cohort study in Japan. *J. Pediatr.*, 166, 897-902e1
- Nio M, et al (2015) Effects of age at Kasai portoenterostomy on the surgical outcome: a review of the literature. *Surg Today* 45(7):813–818
- Gu, Y.H. & Matsui, A. (2017) Long-term native liver survival in infants with biliary atresia and use of a stool color card: casecontrol study. *Pediatr. Int.*, 59, 1189-1193.



Thực trạng



Thế giới

- Canada, tuổi pt trung bình: 64 ngày, 8% PT < 30 ngày, 20% PT > 90 ngày.
- Đức: Leonhardt, PT Kasai còn thực hiện trẻ, do đó kết quả kém và tỉ lệ tử vong cao hơn các nước châu âu khác.

Schreiber RA, Barker CC, Roberts EA, et al. Biliary atresia: the Canadian experience. *J Pediatr* 2007;151:659–65

Leonhardt J, Kuebler JF, Leute PJ et al (2011) Biliary atresia: lessons learned from the voluntary German registry. *Eur J Pediatr Surg* 21:82–87. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1268476>



Thực trạng



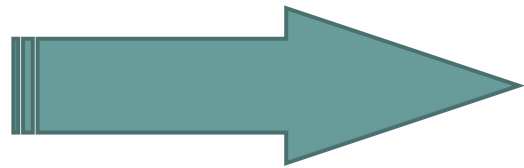
Việt Nam

- BVNĐ2, tuổi trung bình lúc pt **78,1**, tỉ lệ mổ < 60 ngày tuổi: **21,6%** (năm 2012 đến 2018)
- BVNĐ1, trung vị tuổi phẫu thuật là **77** ngày (24-201 ngày), tỉ lệ mổ =< 60 ngày tuổi là **24,2%**, chỉ có 1,1% mổ dưới 30 ngày tuổi (năm 2011 đến 2015)
- BV Nhi Trung ương, tuổi trung bình phẫu thuật là **81** ngày (2017 – 2019)





Cấp thiết



tầm soát sớm TĐM



Theo tiêu chuẩn Wilson và Jungner



1. The condition sought should be an important health problem.
2. There should be an accepted treatment for patients with recognized disease.
3. Facilities for diagnosis and treatment should be available.
4. There should be a recognizable latent or early symptomatic stage.
5. There should be a suitable test or examination.
6. The test should be acceptable to the population.
7. The natural history of the condition, including development from latent to declared disease, should be adequately understood.
8. There should be an agreed policy on whom to treat as patients.
9. The cost of case-finding (including diagnosis and treatment of patients diagnosed) should be economically balanced in relation to possible expenditure on medical care as a whole.
10. Case-finding should be a continuing process and not a "once and for all" project.



Theo tiêu chuẩn Wilson và Jungner



- **TĐM thỏa tiêu chuẩn là một bệnh cần được tầm soát vì những lý do sau:**
 - (1) BA is **an important health problem**, as approximately 80% of all patients with BA will require LT by 10 years of age
 - (2) **KP/LT** when needed is an acceptable treatment for BA patients diagnosed from signs and symptoms suggesting cholestatic jaundice;
 - (3) **facilities for diagnosis and treatment are available** in most of the developed countries;
 - (4) there is a recognizable latent period or early symptomatic stage; jaundice may be mild and not all BA patients produce pale-pigmented stools during the first month of life;
 - (5) there is a suitable test or examination to suggest cholestatic jaundice such as standard **tests of liver function and ultrasonography**;



Theo tiêu chuẩn Wilson và Jungner



- **TĐM thỏa tiêu chuẩn là một bệnh cần được tầm soát vì những lý do sau:**
 - (6) the screening test is acceptable to the population, as the government of **Japan** and **Taiwan** decided to adopt universal SCC screening;
 - (7) **the natural history of BA**, including development from latent to declared disease, is adequately understood;
 - (8) there is an agreed policy on whom to treat as patients. It was made clear that BA patients should be treated in experienced centers to maximize the chance of successful KP
 - (9) the cost of case finding in screening with SCC is economically balanced
 - (10) case finding is a continuous process in areas where BA screening is implemented or under examination in many countries.



Những phương pháp tầm soát



- Bảng màu phân
- Xét nghiệm Bilirubin trực tiếp
- Acid mật



Bảng màu phân có hiệu quả không?



- Kinh nghiệm Nhật:

- Đầu thập niên 90: Matsui và Ishikawa lưu ý màu sắc phân “Phân con bạn màu gì? Nếu phân trắng, hãy báo ngay cho bác sĩ biết” trong tập sách bà mẹ và trẻ em dành cho tất cả thai phụ của tỉnh Tochigi nhưng thất bại.

- 1994: Ông tiếp tục đưa bảng màu phân 7 mức độ để tầm soát trong tỉnh Tochigi



Tochigi



- Tochigi: áp dụng BMP từ 1994, tái khám 30 ngày tuổi.
- 1987 – 1992: tuổi pt trung bình 70,3 ngày
- 1994 – 2011:
 - tuổi pt trung bình 59,7 ngày,
 - >80 ngày giảm còn: **11,8%** (Ủy ban TĐM nhật bản: **25,3%**).
 - 34/313.230 trẻ: Sn 76,5%, Sp 99,9%, PPV 12,7%
 - Tỷ lệ sống không ghép gan: 5 năm 87,6%, 10 năm 76,9%, 15 năm 48,5%.



1か月健診後 便色調カード

1か月健診のあとでうすい色のうんちが2日続けて出たら、番号を□の中に記入して下さい。(その他も記入して下さい)

1	番号を記入した日 平成 年 月 日
2	今日のうんちの色は
3	<input type="text"/> 昏に近いです
4	お子さんの氏名
5	お子さんの誕生日 平成 年 月 日
6	お母さんの氏名
7	現住所 〒 □□□□□□□□
	電話番号

記入したカードを封筒に入れ、801切手をはって郵送して下さい。

禁無断転載

Đài Loan



- 2002: pilot study áp dụng bảng màu phân tâm soát sớm
 - PT Kasai trước 60 ngày nhiều hơn **65.7%** vs **49.4%**,
 - Tỷ lệ hết vàng da sau 3th PT: **59.5%** vs **37%** (1976-2000) - giai đoạn trước khi áp dụng BMP.
 - Sống 5 năm không ghép gan ở trẻ không vàng da: **64.3%** (<60 ngày) vs **27.3%** (>60 ngày)
 - Sống 5 năm chung: **89.5%** (<60 ngày) vs **55.7%** (>60 ngày).
- 2004: Chương trình tầm soát quốc gia
- 2008: Hsiao, Sn 97.1%, Sp 99.9%

Hsiao CH, et al (2008). Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan. HEPATOLOGY 2008;47:1233-1240.



Thụy Sĩ: 2009



STOOL COLOR CARD

normal

1

2

3

4

5

6

7

abnormal

Your baby's stool color

Dear parents,

Observe your baby's stool color! Some liver diseases manifest with abnormal stool color. If it resembles images 5 - 7 (discolored stools), further investigations have to be carried out. However your baby's stool color is, bring this card with you, when you see your pediatrician for the first time, at the end of the first month of your baby's life.

Observe your baby's stool color during the 1st month of life. If the stool discolors, the patency of the bile ducts which lead the bile from the liver towards the intestine need to be checked. The observation of the stool color during the first month of life allows to easily diagnose most obstructions of the bile ducts. These diseases need a treatment as quickly as possible.

If you have questions, don't hesitate to contact your pediatrician. You also find more information on the website www.basca.ch.

This screening with the Stool Color Card was successful in other countries. In Switzerland it is performed within the scope of a pilot study, before it is definitively introduced. The information on the card, and the final diagnosis in case of abnormal stool color, is collected by the coordination centre of the study (BASCA) located at the University of Geneva. This information is made anonymous. Your child's data are absolutely confidential and remain with your pediatrician and with the coordination centre. This screening is voluntary and neither you nor your pediatrician nor the coordination centre receive money. This project was approved by the Ethical Committee of the University Hospitals of Geneva.

By handing out this signed Stool Color Card to your pediatrician you give your consent that its information and an potential final diagnosis are transmitted to the coordination centre (BASCA).

To the pediatrician:
Please register the data after the consultation on www.basca.ch, or fax the card to: BASCA, Fax +41 (0)22 382 50 85
For more information: www.basca.ch

Physician's stamp

Signature of the Legal Caretaker

Gender

m

f

Date of birth

Date of observation

Surname (Newborn)

Firstname

Nhật Bản - 2012



- Áp dụng chương trình tầm soát BMP 46 tỉnh
- Cải tiến chương trình tầm soát: 3 thời điểm: 14d, 30d, 1-4 tháng.
- Cải tiến BMP: màu sắc, thêm cột ngày đổi màu phân.



母子健康手帳
府中市

うんちの色に注意しましょう
明るいところでカードの色と
見比べてください。

1番～3番
に近い色だと
思う

4番～7番
だったのが
1番～3番
に近くなった

どちらかが当てはまる場合は、**新通院開始**
などの疾患の可能性があるので、1日
も早く小児科医、小児外科医等の診察
を受けてください。

便色の記入欄 (排便日と排便に合わせてはまる合算欄)

生後2週	年 月 日 番
生後1か月	年 月 日 番
生後1～4か月	年 月 日 番

生後4か月くらいまでは、うんちの色に注
意が必要です。生後2週を過ぎても皮膚や
白目(しろめ)が黄色い場合、おしっこが
濃い黄色の場合にも、すぐに医師等に相談
しましょう。

見本

Bắc Kinh (Trung Quốc) - 2013



- Chương trình tầm soát sơ sinh: BMP, phenylketonuria, Suy giáp bẩm sinh.
- Tái khám ngày 42
- 3 thời điểm: 14d, 30d, 1-4 tháng.
- 29.799 trẻ, Sn 100%, Sp 99,9%, PPV 8,3%.



Please pay close attention to the stool color.

In a well-lit area, compare the stool color to the colors on the card.

Sample

Stool color is similar to No. 1-3

Stool color was similar to No. 4-7, but is now closer to No. 1-3

If either of these is true, there is a chance that conditions such as biliary atresia are involved. Please consult with your pediatrician or pediatric surgeon as soon as possible.

Stool color form (please record the observation date and applicable color number on the right)

2 wk after birth
Year/Month/Day (____) No. ____

1 mon after birth
Year/Month/Day (____) No. ____

1-4 mon after birth
Year/Month/Day (____) No. ____

Up until about 4 mon after birth, stool color requires particular attention. If, at 2 wk after birth, the skin and/or the whites of the eyes are yellow, or if the urine is a dark yellow color, a doctor should be consulted immediately.

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

No. 7

No. 1

No. 2

No. 3

No. 4

No. 5

No. 6

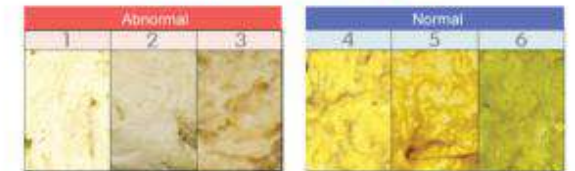
No. 7

British Columbia (Canada)



- Bảng màu phân: 6 màu.
- Home – based screening: theo dõi màu phân tại nhà và gửi kết quả qua mail ngày thứ 30.
- Hiệu quả và giảm chi phí.

Infant Stool Color Card



Careful Observation of Stool Color Is Helpful in Early Diagnosis of Biliary Atresia in Early Infancy

Though neonatal jaundice is very common, some babies may suffer from cholestasis if the jaundice is prolonged after the 3rd or 4th week of life. Cholestasis can be divided into intra-hepatic and extra-hepatic type. The most common intra-hepatic cholestasis is neonatal hepatitis, while the most common extra-hepatic cholestasis is biliary atresia. The infants with biliary atresia should be diagnosed within 50 days of age, and undergo surgery as quickly as possible before 60 days of age. The stasis of bile in the liver tends to result in liver cirrhosis, and most die before 2 years of age if left untreated.

How to Assist in Early Screening for Infantile Cholestasis?

The parents should observe the baby's skin and stool color. When the skin and sclera color becomes yellowish, it's necessary to carefully observe the baby's stool color. The color in pictures No. 4-6 above, belong to the normal stool color group. The color of stools without a mixture of bile will be light yellow or clay-colored, as in pictures No. 1-3 above. These colors belong to the abnormal stool color group. Babies with abnormal stools should be sent to a professional pediatric physician for consultation and transferred to a pediatric gastroenterologist if necessary, as early as possible.

The baby's stool color is most like photo No.:	_____	If the baby's stool most closely resembles photos No. 1-3, please inform us by phone or fax, immediately. We will provide you with related information and advice. Fax: 02-2588-1798 Tel: 02-2582-0886		
The date when this kind of stool was first noticed:	_____			
Name of the baby:	_____		Date of Birth:	_____
Mother's Name:	_____		Tel:	_____
Address:	_____			
The hospital or clinic where the baby was born:	_____			

Schreiber, R. A., et al. (2014). "Home-based screening for biliary atresia using infant stool colour cards: a large-scale prospective cohort study and cost-effectiveness analysis." J Med Screen **21**(3): 126-132.



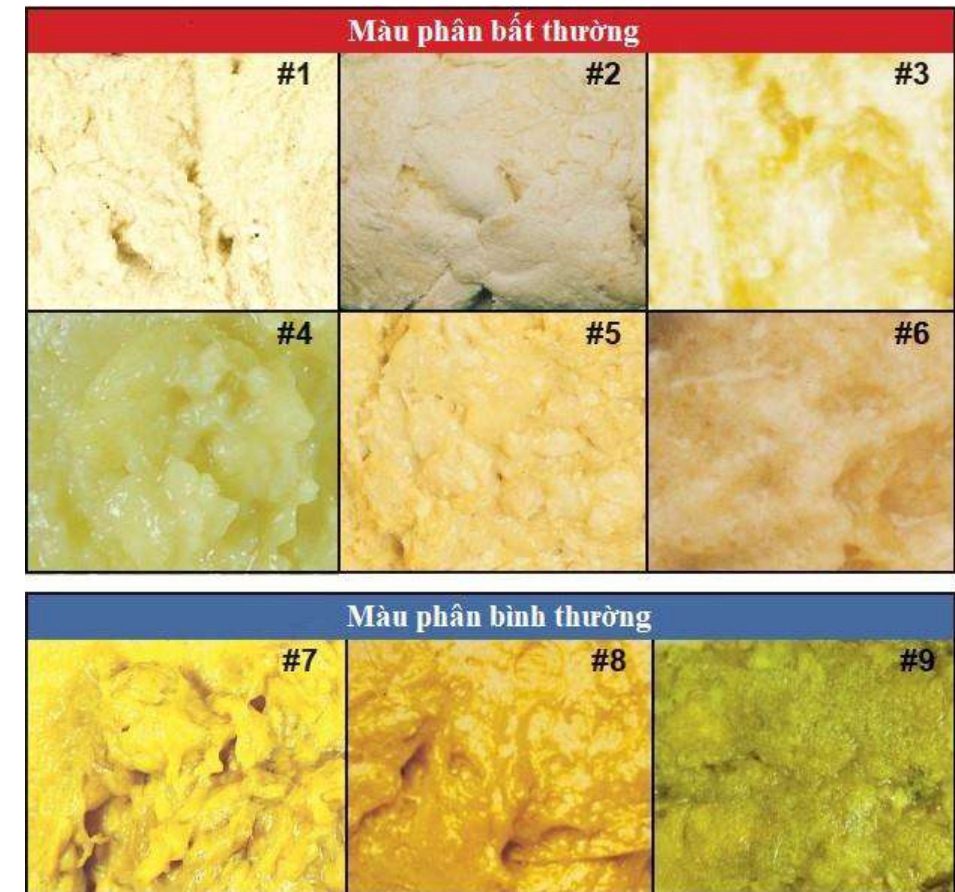
British Columbia (Canada)



- 2018: cải tiến BMP: 9 màu
- 87,583 trẻ
- Sn 50%, Sp 99%, PPV 4%, NPV 99%
- Chi phí: 0.68 đô/trẻ



Woolfson, J. P., et al. (2018). "Province-wide Biliary Atresia Home Screening Program in British Columbia: Evaluation of First 2 Years." J Pediatr Gastroenterol Nutr **66**(6): 845-849.



Bảng màu phân



Ưu điểm

- Chẩn đoán sớm TĐM: Tochigi, Đài Loan
- Nâng cao tỉ lệ thành công PT Kasai: Đài Loan,...
- Tỉ lệ sống không ghép gan cao: Tochigi,...
- Hiệu quả và giảm chi phí: Canada.

Nhược điểm

- ít giá trị giúp phát hiện sớm < 30 ngày (Đài Loan)



Tầm soát bằng Bil TT



- 1995, Mowat⁽¹⁸⁾ đề xuất đo nồng độ bili TT sơ sinh 3 tuần tuổi còn vàng da.
- Birmingham, UK, 2003
 - 30.079 trẻ ss, những trẻ Bil TT > 18umol/L hoặc > 20% BilTP -> theo dõi
 - Phát hiện 11 trẻ bệnh gan: teo đường mật (2), viêm gan sơ sinh (6), nhược giáp (1), thiếu alpha1 – antitrypsin (1), HC Alagille (1).
 - Sn 100%, Sp 99,6%, PPV 10,3%.
 - XN Bil TT trẻ 6-10d là marker đáng tin cậy để phát hiện bệnh gan sơ sinh
 - Nhược điểm: tỉ lệ tán huyết cao, cần có phòng XN nên khó áp dụng diện rộng.



Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease: selective screening in the third week of life. *Arch. Dis. Child.* 72(1), 90–92 (1995)

Houston, 2013



11.636 trẻ được làm Bil TT, a two-stage screening strategy,

- Lần 1 (+) nếu > 95th percentile (trẻ dưới 60h tuổi)
- Lần 2 (+) nếu > lần 1 (những trẻ dương lần 1, dưới 3 tuần tuổi)

Sn 100%, Sp 99,9%, PPV 18,2%

2 trẻ TĐM: 1 có TBS nặng không được PT, 1 được PT Kasai lúc 26d, kết quả thành công sau 3 tháng.

Ủng hộ việc tầm soát sớm bằng XN Bil TT

		Biliary Atresia		
		+	-	
Test 1 Results	+	2	119	121
	-	0	11,515	11,515
		2	11,634	11,636
Test 2 Results	+	2	9	11
	-	0	103	103
		2	112	114

7 Were not retested
3 Died early
2 Were withdrawn by physician
2 Missed appointment

Net Sensitivity 100.0% (95% CI, 19.8–100.0)
Net Specificity 99.9% (95% CI, 99.8–99.9)
Positive Predictive Value 18.2% (95% CI, 3.2–52.2)

Harpavat S, Garcia-Prats JA, Shneider BL (2016) Newborn bilirubin screening for biliary atresia. N Engl J Med 375:605–606. doi:10.1056/NEJMc1601230

Tầm soát bằng Bil TT



Kết luận

- Giúp phát hiện và điều trị sớm trẻ TĐM < 30 ngày
- Cải thiện kết quả điều trị (thành công cao, tăng tỉ lệ sống không GG).



Phương tiện khác giúp chẩn đoán sớm



1985, Matsui lần đầu tiên thử tính khả thi của chương trình tầm soát acid mật từ mẫu máu khô trên giấy khi làm Guthrie test

- Sử dụng kit thử acid mật huyết thanh Enzym gắn huỳnh quang
- Dương giả cao: 6.1%, Không đủ độ đặc hiệu

Mushtaq: đã sử dụng phân tích khối phổ liên tục (**Tandem mass spectrometry**) để phân biệt BA với các bệnh ứ mật khác bằng cách sử dụng mẫu máu khô (Guthrie test) → không có đủ độ chính xác.

- Matsui A. and et al (1985). Serum bile acid levels in patients with extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis during the first 10 days of life. *J. Pediatr.* 107(2), 255–257.

- Mushtaq I, and et al. (1999) Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry. *BMJ* 319(7208), 471–477



Phương tiện khác giúp chẩn đoán sớm



- Khi tắc mật: Acid mật sulfate hóa (USBA) tan trong nước sẽ vào máu và thải ra ở thận
- 1996, Matsui cho thấy độ nhạy, nhanh, ít xâm lấn, thuận tiện có khả năng thay Bili máu tầm soát TĐM lúc 1 tháng tuổi.
- 2003, Muraji: USBA/ Nước tiểu giữ lạnh 4°C
 - Bình thường: $1.06 \pm 2.2 \mu\text{mol/l}$
 - TĐM: $28.1 \pm 21.5 \mu\text{mol/l}$
 - Ứ mật: $92.3 \pm 141.1 \mu\text{mol/l}$
- Mặc, (+) giả cao, không đặc hiệu cho TĐM.

Tóm lại



- Tuổi PT quyết định tiên lượng TĐM.
- 2 phương pháp tầm soát: BMP, Bil TT.
- BMP có hiệu quả giúp chẩn đoán sớm TĐM, đặc biệt là ở những nước còn chậm CD TĐM, trễ tiền. Tuy nhiên, kém hiệu quả CD < 30 ngày.
- Bili TT là phương tiện hiệu quả nhất và không quá mắc để phát hiện TĐM trước 1 tháng tuổi. Tuy nhiên, khó áp dụng diện rộng.



Tái khám theo dõi thêm

0 ngày



2 - 4 tháng



1 tháng

Tái khám thường quy và
tầm soát nguyên nhân

0 ngày



2 - 4 tháng



1 tháng

< 60 ngày, thời gian vàng

Kiến nghị



Những nghiên cứu trong tương lai hướng đến:

- PP tầm soát dễ ngay sau sinh, nhạy cao, đủ đặc hiệu, không quá tốn kém, dễ áp dụng trên lâm sàng.
- Những chỉ điểm sinh học mới trong máu hay trong nước tiểu vài tuần đầu sau sinh



THANK YOU FOR YOUR ATTENTION

