ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ, LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ DIỄN TIẾN CỦA CÁC TRƯỜNG HỢP VIÊM GAN ĐẠI BÀO TẠI KHOA TIÊU HÓA BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 1

Đặng Thị Như Ngọc[*], Trần Thanh Tùng[**], Dương Công Lộc[**], Nguyễn Anh Tuấn[*]

TÓM TẮT

Mục tiêu: *Xác định đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng, diễn tiến những trường hợp viêm gan đại bào nhập khoa tiêu hóa bệnh viện Nhi Đồng 1.*

Phương pháp nghiên cứu: *Hồi cứu, tiến cứu, mô tả loạt ca những bệnh nhi nhập khoa tiêu hóa bệnh viện Nhi Đồng 1 có hình ảnh viêm gan đại bào trên sinh thiết gan trong thời gian từ 01/01/2007 đến 31/05/2015.*

Kết quả: *95,6% trẻ nhập viện vì vàng da tỷ lệ nam: nữ 1,56:1, 71,7% không xác định được nguyên nhân. Đặc điểm lâm sàng: 67,4% trường hợp khởi phát vàng da trong vòng 2 tuần đầu sau sinh,97,8% vàng da tăng dần, 53% có màu phân bất thường, 83% phân nhạt màu từng đợt, 43,4% gan to, 23,9% gan và lách to .Sinh hóa gan: bilirubin, AST, ALT, ALP có trung vị tăng gấp nhiều lần so với bình thường theo tuổi: 2-27 lần, 2-15 lần và 2-4 lần, 50% bệnh nhân có GGT <100 U/l. Tổn thương chủ yếu trên giải phẫu bệnh ở nhu mô gan với sự hình thành các tế bào khổng lồ (100%), xơ hóa (93,5%), viêm (93,5%), ứ mật (84,4%) ,khoảng cửa tổn thương ít hơn (<50%). Diễn tiến sau 3 tháng sinh thiết: 8 bệnh nhân được theo dõi, 2 bệnh nhân cải thiện (25%): hết vàng da, tiêu phân bình thường, sinh hóa gan bình thường, còn lại 1 bệnh nhân tử vong và 5 bệnh nhân có bệnh lý gan mạn (75%).*

Kết luận: *Viêm gan đại bào phổ biến ở trẻ nam, triệu chứng vàng da ứ mật nổi bật trên lâm sàng và kết quả sinh hóa: vàng da, tiểu sậm màu, phân nhạt màu, bilirubin, men gan tăng. Tổn thương mô học đặc trưng: hình thành các tế bào khổng lồ, xơ hóa và ứ mật. Phần lớn bệnh nhân diễn tiến xấu thành bệnh lý gan mạn và tử vong.*

Từ khóa: *viêm gan đại bào, vàng da ứ mật, viêm gan sơ sinh.*

ABSTRACT

CHARACTERISTICS OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL, PARACLINICAL AND PROGRESS OF NEONATAL GIANT CELL HEPATITIS IN CHILDREN AT CHILDREN HOSPITAL NO.1

Đang Thi Nhu Ngoc, Tran Thanh Tung, Duong Cong Loc, Nguyen Anh Tuan

* Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 20 - No 1 - 2016: 113 - 118

Objective: *Define the characteritics of epidemiology, clinical, paraclinical and progress of neonatal giant cell hepatitis in children at children hospital No.1.*

Patients and method: *a retrospective, prospective, descriptive case series study. The patients who were hospitalized at Gastroenterology Department and performed nepnatal giant cell hepatitis on liver biopsy during the period from 01/01/2007 to 31/05/2015.*

Result: *95.6% of children hospitalized with jaundice (44/46 children), the proportion of male: female 1.56: 1 and the majority of cases the cause can not be identified. Clinical characteristic: 67.4% of cases the onset of jaundice in the first 2 weeks after birth and 97.8% jaundice increase. 53% of the cases with the abnormal distribution of which 83% intermittent pale stools. The rate was 43.4% hepatomegaly, hepatomegaly and splenomegaly was 23.9%. Biochemical liver include bilirubin, AST, ALT, ALP increased many times : 2-27 times,*

* Đại học Y dược TP HCM ** Bệnh Viện Nhi Đồng 1, TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: BS. Đặng Thị Như Ngọc *ĐT*: 0932107696 *Email*: dangnhungocdr@gmail.com

2-15 times and 2-4 times. 50% of patients had GGT <100 U / l. Damage primarily on pathology in the liver parenchyma with the formation of giant cells, fibrosis, inflammation, cholestasis while about door hurt less. Evolution biopsy after 3 months: 2 patients improved: all yellow, normal stool, bilirubin and liver enzymes are normal, the remaining 1 patient died and 5 patients with chronic liver disease.

***Conlusions:** neonatal giant cell hepatitis is common in boys, the symptom of cholestatic jaundice is a prominent symptom in clinical and paraclinical such as jaundice, dark urine, pale stools, bilirubin increased, hepatic enzyme increased. Histological lesions characterized by the formation of giant cells, fibrosis and cholestasis. The majority of patients have progression of liver disease chronic ill and died.*

***Key words:** neonatal giant cell hepatitis, cholestasis, neonatal hepatitis*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vàng da ứ mật là biểu hiện lâm sàng của tình trạng gia tăng bilirubin trực tiếp trong máu do tổn thương các tế bào gan và/hoặc đường mật trong ngoài gan dẫn đến sự tích tụ mật ở gan, trong máu và ở mô[6]. Đây là tình trạng không phổ biến ở trẻ nhỏ, nhưng là biểu hiện rối loạn nghiêm trọng về chức năng gan mật. Thuật ngữ viêm gan đại bào sơ sinh thường chỉ nhóm nguyên nhân ứ mật trong gan và được chẩn đoán dựa vào mô học với tiêu chuẩn hình thái là sự hiện diện của tình trạng viêm và các tế bào gan khổng lồ với nhiều nhân[10]. Hiện tại, trên thế giới có rất ít nghiên cứu về viêm gan đại bào, ở Việt Nam chưa có số liệu thống kê đầy đủ về đặc điểm của tình trạng bệnh lý này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mô tả một số nguyên nhân viêm gan đại bào có thể gặp, đặc điểm về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của những bệnh nhi được điều trị tại khoa Tiêu hóa Bệnh viện Nhi Đồng 1.

Mục tiêu nghiên cứu

Xác định tỷ lệ các đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng của những trường hợp viêm gan đại bào nhập khoa tiêu hóa bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 01/01/2007 đến 31/08/2014.

Xác định diễn tiến của những trường hợp viêm gan đại bào nhập khoa tiêu hóa bệnh viện Nhi Đồng 1 từ 01/09/2014 đến 31/05/2015 và những trường hợp hồi cứu nhập viện lúc 3 tháng sau sinh thiết.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu

Hồi cứu kết hợp tiến cứu, mô tả loạt ca.

Tiêu chí chọn mẫu

Tất cả bệnh nhi có hình ảnh viêm gan đại bào trên sinh thiết gan nhập khoa Tiêu hóa trong khoảng thời gian 01/01/2007-31/05/2015.

Kỹ thuật chọn mẫu

Chúng tôi lấy trọn tất cả các bệnh nhi thỏa tiêu chí chọn vào.

Các bước tiến hành

Thu thập số liệu theo hồ sơ bệnh án lưu trữ, sổ tái khám ngoại trú và phiếu thu thập số liệu soạn sẵn.

Phương pháp xử lí số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 for Window để quản lí và xử lí số liệu: các biến định tính: tính tần số và tỷ lệ phần trăm, các biến định lượng: tính giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị. Định nghĩa biến số giải phẫu bệnh[1].

KẾT QUẢ

Đặc điểm dịch tễ

Nam chiếm tỷ lệ cao 60,8%, đa số bệnh nhân đến từ các tỉnh, sinh đủ tháng và CNLS bình thường (Bảng 1). 73,9% bệnh nhân nhập viện trong khoảng thời gian từ 28-60 ngày tuổi, tỷ lệ nhập viện sau 60 ngày tuổi là 23,9%. Phần lớn bệnh nhân đều không xác định được nguyên nhân.

Đặc điểm lâm sàng:

Hầu hết các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng của tình trạng vàng da ứ mật: vàng da tăng dần (97,8%), tiểu sậm màu(100%), phân nhạt màu (63%) (Bảng 2). Trong 29 bệnh nhân có màu phân bất thường, 83% bệnh nhân có phân nhạt màu tường đợt, 17,2% bệnh nhân phân nhạt màu liên tục hoặc tăng dần.2 bệnh nhân có bất thường bẩm sinh:1 có vẻ mặt Alagille và 1 da khô.

Đặc điểm cận lâm sàng

Trong 14 bệnh nhân thiếu máu thì tất cả đều mức độ nhẹ và trung bình và là thiếu máu đẳng sắc đẳng bào (Bảng 3). Nồng độ bilirubin toàn phần tăng cao ở tất cả các bệnh nhân (13,82 mg/dl) và có sự khác biệt giữa nồng độ bilirubin ở nhóm tuổi nhập viện từ 28 -60 ngày tuổi (12,65 mg/dl) và nhóm > 60 ngày tuổi (17,64 mg/dl) (p=0,02). Nồng độ AST, ALT, ALP tăng cao lần lượt 2-27 lần,2-15 lần và 2-4 lần so với giá trị bình thường theo tuổi. 23 bệnh nhân (50%) có nồng độ GGT <100 U/l trong đó 18 bệnh nhân thuộc nhóm vô căn.

Thời điểm sinh thiết gan sớm nhất là 45 ngày tuổi, trễ nhất 190 ngày tuổi (Bảng 4). 17 bệnh nhân (37%) được sinh thiết sau 90 ngày tuổi. Thời gian từ khi nhập viện đến khi được sinh thiết trung bình 17 ± 10 ngày, sớm nhất 2 ngày, chậm nhất 45 ngày, 24 bệnh nhân (52%) được sinh thiết sau 2 tuần nhập viện. Tổn thương ở tiểu thùy gan là chủ yếu, tổn thương chiếm đa số là hình thành đại bào (100%), viêm (93,4%) và ứ mật trong tiểu thùy gan (82,6%).

Diễn tiến sau 3 tháng sinh thiết

Trong 8 bệnh nhân được theo dõi sau 3 tháng sinh thiết có 4 nam, 4 nữ được chia làm hai nhóm: nhóm cải thiện (2 bệnh nhân) và nhóm không cải thiện (6 bệnh nhân). **C**ác giá trị sinh hóa trước sinh thiết của 2 nhóm không khác nhau (Bảng 5). Sau 3 tháng theo dõi giá trị bilirubin TP ở 6 bệnh nhân không cải thiện vẫn còn cao (khoảng 14,74 mg/dl), 3 bệnh nhân vẫn còn tăng bilirubin TP nặng và ở mức rất cao, trong đó nồng độ bilirubin TP ở bệnh nhân tử vong 26,06 mg/dl, ở bệnh nhân xuất huyết tiêu hóa 36,6 mg/dl. Các men gan sau 3 tháng theo dõi vẫn không khác nhau giữa 2 nhóm. Mức độ tăng men gan vẫn còn cao ở nhóm không cải thiện (AST tăng 2-11 lần, ALT 2-6 lần).

Bảng 1: *Đặc điểm dịch tễ*

Đặc điểm		**Tần suất (%) N = 46 (100)**
Nam		28 (60,8%)
Nơi cư trú (tỉnh)		41 (89,1)
Tuổi thai (37-41 tuần)		42 (91,3)
CNLS (CN>2500gr)		40 (87)
Tuổi nhập viện (ngày)		Trung vị 64,5 ngày (50-92)
Nguyên nhân	Không xác định nguyên nhân	33 (71,7)
	Nhiễm CMV	12 (26,1)
	Alagille	1 (2,2)

Bảng 2: *Đặc điểm lâm sàng*

Đặc điểm lâm sàng		**Tần suất (%) N =46 (100%)**
Lý do nhập viện chủ yếu: vàng da		44 (95,6)
Thời điểm bắt đầu vàng da	0-2 tuần	31 (67,4)
	Sau 2 tuần	15 (32,5)
Đặc điểm vàng da	Tăng dần	45 (97,8)
Màu phân trong quá trình bệnh	Trắng	6 (13)
	Vàng tươi	17 (37)
	Vàng nhạt	23 (50)
Đặc điểm thay đổi màu phân	Nhạt màu tăng dần	5 (10,8)
	Từng đợt xen kẽ	17 (37)
	Không đổi	23 (50)
Tiểu sậm màu		45 (97,8)
Vàng mắt		46 (100)
Gan to		20 (43,4)
Gan và lách to		11 (23,9)
Suy dinh dưỡng cấp		11 (23,9)
Bất thường bẩm sinh		2 (4,4)

Bảng 3: *Đặc điểm sinh hóa*

Đặc điểm	Tần suất (%) N (%) Trung vị (25%-75%)
Thiếu máu (Hb<9,5 g/dl) (n = 46)	14 (30,4)
Rối loạn đông máu (n = 44)	26 (59,1)
Bilirubin toàn phần (mg/dl)	13,82 (10,92-19,32)
Bilirubin trực tiếp (mg/dl)	7,15 (5,83-9,53)
AST (U/L)	424,9 (297,8-663,8)
ALT (U/L)	240 (142,5-348,2)
ALP (U/L)	690,05 (519-1020,2)
GGT (U/L)	100,6 (58,71-204,28)

Bảng 4: *Đặc điểm giải phẫu bệnh*

	Tần số (%)	Tần số (%)	Tần số (%)	Tần số (%)
	(-)	(+)	(++)	(+++)
Tăng sinh OM	37 (80.4)	7 (15.2)	2 (4.3)	0
Tăng sinh OMN	23 (50)	15 (32.6)	6 (13)	2 (4.3)
Viêm OM	30 (65.2)	13 (28.3)	3 (6.5)	0
Nút mật	37 (80.4)	8 (17.4)	1 (2.2)	0
Xơ hóa	3 (6.5)	**17 (37)**	**17 (37)**	9 (19.6)
Viêm khoảng cửa	6 (13)	12 (26.1)	28 (60.9)	0
Thoái hóa nước	14 (30.4)	**16 (34.8)**	**16 (34.8)**	0
Đại bào	0	**16 (34.8)**	**21 (45.7)**	9 (19.6)
Viêm	3 (6.5)	**29 (63)**	**14 (30.4)**	0
Ứ mật	7 (15.2)	**25 (54.3)**	**13 (28.3)**	1 (2.2)
Tạo máu ngoài tủy	28 (60.9)	16 (34.8)	2 (4.3)	0

Bảng 5: *Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng sau 3 tháng sinh thiết*

	Tần suất (%) N =8 (%) Trung vị (25%-75%)	
	Cải thiện (n=2)	Không cải thiện (n=6)
Gan to	0	6
Vàng da	0	5
Nước tiểu sậm	0	5
Lách to	0	4
Báng	0	3
Phân bạc màu	0	1
Xuất huyết tiêu hóa trên	0	1
Bilirubin toàn phần (mg/dl)	0,6 (0,35-0,59)	14,74 (5,05-28,69)
Bilirubin trực tiếp (mg/dl)	0,42 (0,28-0,42)	7,29 (2,27-17,52)
AST (U/L)	60,49 (59,7-60,49)	446,53 (94,08-558,06)
ALT (U/L)	80,05 (30,7-80,05)	124,65 (60-266)
ALP (U/L)	386,73	302,1 (92,17-440)
GGT (U/L)	116,1	53 (41,8-349,3)

BÀN LUẬN

Đặc điểm dịch tễ

Sự chệnh lệch giới tính trong nghiên cứu chúng tôi giống với tác giả: Spiroglou tỷ lệ nam: nữ = 2,3:1; Torbenson 3:1 và Chang MH 4:1[1,12] và nghiên cứu của chúng tôi kết quả cũng tương tự với tỷ lệ nam: nữ = 1,56:1. Điều này cho thấy viêm gan đại bào là bệnh lý phổ biến ở nam hơn nữ. Tuổi nhập viện chủ yếu nằm trong nhóm từ 28-60 ngày tuổi (73,9%),tỷ lệ trẻ nhập viện trễ (>60 ngày tuổi) là 23,9% thấp hơn tỷ lệ bệnh nhân vàng da ứ mật nhập viện trễ trong nghiên cứu của Phạm Công Luận 46,6%[9]. Để hạn chế thấp nhất tỷ lệ nhập viện trễ này cần phải khuyến cáo cán bộ y tế cơ sở, đặc biệt những nơi trẻ được tiêm vaccin, về đặc điểm vàng da và thời gian can thiệp tốt nhất cho trẻ, đồng thời cần giáo dục cho bà mẹ về những đặc điểm bình thường vàbất thường của vàng da. Nhóm không rõ nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi giống nghiên cứu của Torbenson[12]. Tỷ lệ nhiễm CMV 26,1%, tương tự trong một nghiên cứu ở Đài Loan, CMV cũng là tác nhân virus chính gây viêm gan sơ sinh[6]. Trong nghiên cứu chúng tôi 16/46 bệnh nhân được thử nồng độ A1A trong máu và tất cả đều bình thường. Điều này cho thấy giảm A1A là bệnh lý không phổ biến ở người Châu Á mà đây là bệnh lý hay gặp ở người da trắng Châu Âu, Bắc Mỹ[4,8].

Đặc điểm lâm sàng

95.6% (44 bệnh nhân) vào viện vì vàng da,vàng da cũng là nguyên nhân chính để bệnh nhân nhập viện trong một số nghiên cứu[1,12].Tỷ lệ suy dinh dưỡng là 23,9%. Có thể suy dinh dưỡng là hậu quả của bệnh lý ở gan dẫn đến rối loạn hấp thu các chất: lipid, protein, các vitamin tan trong dầu… . Vàng da là triệu chứng đầu tiên và có ở tất cả các bệnh nhân. Vàng da khởi phát sớm trong 2 tuần đầu sau sinh (67,4%), kéo dài sau đó và mức độ tăng dần (97,8%) (giống với nghiên cứu của Lee, Spiroglou)[6,11]. Nghiên cứu của Dehghani chỉ ra rằng không có sự liên quan giữa thời điểm khởi phát vàng da với các nguyên nhân gây vàng da do đó việc theo dõi trẻ vàng da rất cần thiết để tránh bỏ sót các trường hợp teo đường mật[3]. Nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ phân trắng khá thấp 13%, trong khi đó phân nhạt màu chiếm tỷ lệ khá cao 63% (29 bệnh nhân), nhưng tỷ lệ phân nhạt màu liên tục hoặc tăng dần chỉ chiếm 17,2% (5 bệnh nhân), còn lại là phân nhạt màu từng đợt 83%. Sự thay đổi màu phân (phân nhạt màu) và đặc điểm thay đổi màu phân (nhạt màu từng đợt) là đặc điểm có giá trị

để nghĩ tới chẩn đoán viêm gan đại bào trong nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ gan to chiếm 43,5%, cả gan lách to chiếm 23,9% trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể nói gan lách to là triệu chứng khá phổ biến trong bệnh lý này. Qua đó cần lưu ý với nhân viên y tế cơ sở vàng da kèm gan lách to là dấu hiệu cảnh báo bệnh lý có thể nặng và cần có thái độ thích hợp trong việc điều trị và theo dõi.

Đặc điểm cận lâm sàng

Nồng độ bilirubin toàn phần ở các nhóm tuổi nhập viện 30-60 ngày, >60 ngày khác nhau có ý nghĩa thống kê (p= 0,02), chứng tỏ tuổi nhập viện càng trễ thì mức độ ứ mật càng tăng. Tình trạng tổn thương tế bào gan thể hiện rõ với sự gia tăng của cá men gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi 23 bệnh nhân có GGT< 100 U/L, trong số đó 18 bệnh nhân nằm trong nhóm vô căn. GGT thấp là vấn đề được chú ý nhiều trong các nghiên cứu về nhóm viêm gan sơ sinh vô căn và đây cũng là yếu tố tiên lượng nặng trong bệnh lý này, tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi chưa khẳng định được vai trò tình trạng GGT thấp. Tổn thương mô học chủ yếu trong nghiên cứu chúng tôi là ở nhu mô gan với các đặc điểm tổn thương: xơ hóa (93,5%), đại bào (100%), viêm nhu mô (93,5%), viêm khoảng cửa (87%), ứ mật (84,8%) trong khi đó mức độ tổn thương ở khoảng cửa ít hơn.. Tạo máu ngoài tủy theo y văn là hình ảnh thường gặp trong viêm gan sơ sinh thì trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 39,1%, giống với kết quả của tác giả Hoàng Lê Phúc, nguyên nhân có thể do mẫu sinh thiết nhỏ[5].

Đặc điểm theo dõi sau 3 tháng

Đa số các bệnh nhân trong nhóm không cải thiện đều nằm trong nhóm không rõ nguyên nhân mặc dù theo y văn tỷ lệ hồi phục trong nhóm này khá cao[7], điều này cho thấy những bệnh nhân này có thể có nguyên nhân nền mà chúng tôi chưa tìm thấy. Nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân tử vong tại thời điểm 3 tháng với nguyên nhân viêm phổi và các triệu chứng của bệnh lý gan giai đoạn cuối: gan lách to, tăng áp cửa, tuần hoàn bàn hệ… do chúng tôi không tiến hành sinh thiết kiểm tra nên không đánh giá được tình trạng xơ gan tuy nhiên phần nào đó cho thấy đa số bệnh nhân không hồi phục đều diễn tiến đến bệnh lý gan mạn.Nhóm 2 bệnh nhân cải thiện: có nguyên nhân là CMV và Alagille với thời điểm hết vàng da là 2 và 3 tháng sau sinh thiết. Trong một số nghiên cứu, GGT có ý nghĩa cao trong tiên lượng, tuy nhiên trong nghiên cứu chúng tôi sự khác biệt về nồng độ GGT giữa nhóm cải thiện và nhóm không cải thiện khác nhau không có ý nghĩa thống kê, giống nghiên cứu Spinoglou[11]. Một số yếu tố có thể thấy sự khác biệt giữa 2 nhóm cải thiện và không cải thiện trong nghiên cứu của chúng tôi: thời điểm khởi phát vàng da, nồng độ bilirubin TP, nồng độ GGT, PTs, aPTT, tuy nhiên để khẳng định đây là các yếu tố có thể tiên lượng bệnh cần có nghiên cứu với số mẫu lớn hơn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi rút ra kết luận sau:

Đây là bệnh lý phổ biến ở nam hơn nữ với độ tuổi nhập viện chủ yếu từ 28-60 ngày tuổi. Phần lớn các trường hợp còn chưa xác định được nguyên nhân.vàng da là triệu chứng có ở tất cả các bệnh nhân và đây cũng là lý do nhập viện của 95,6% bệnh nhân. Tiêu sậm màu và phân nhạt màu cũng chiếm tỷ lệ khá cao lần lượt 100% và 63%, trong đó phân nhạt màu từng đợt là triệu chứng đáng lưu ý. Tỷ lệ gan to là 43,4%, gan và lách to 23,9%. Các giá trị sinh hóa bilirubin, AST, ALT, ALP tăng cao gấp nhiều lần so với giá trị bình thường. Tổn thương chủ yếu trên giải phẫu bệnh là ở nhu mô với sự hình thành tế bào khổng lồ, viêm, xơ hóa, và ứ mật. Đa số các trường hợp diễn tiến xấu với bệnh lý gan mạn và tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chang MH, Hsu HY, Lee CY (1987). "Neonatal hepatitis: a follow up study", *J Pediatr Gastroenterol Nutr, 6*, pp.203-207.
2. De Bruyne R (2011). "Clinical practice Neonatal cholestasis", *Eur J Pediatr 170*, pp.279-284.

3. Dehghani SM , Efazati N, Shahramian I (2015), "Evaluation of cholestasis in Iranian infants less than three months", *Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 8(1), pp.42-48., 8*(1), pp.42-48.
4. Fairbanks KD, Tavill AS (2008). "Liver Disease in Alpha 1-Antitrypsin Deficiency: A Review ", *Am J Gastroenterol, 103*, pp.2136–2141.
5. Hoàng Lê Phúc, Bùi Thị Hồng Khang, Trần Thanh Tùng (2006). "Tổn thương giải phẫu bệnh của gan trong bệnh lý teo đường mật ngoài gan ở trẻ em", *Tạp chí y học Tp Hồ Chí Minh, 10*(3), pp.150-158.
6. Lee WS (2008). "Pre-admission consultation and late referral in infants with neonatal cholestasis", " *J Paediatr Child Health,, 44*, pp.57-61.
7. Lorenz JM (2008). *Hepatitis idiopathic neonatal giant cell*. Gomella TL, Neonatalogy, pp. 169-171, Cambridge University Press, New York.
8. Perlmutter DH (2004). "Alpha-1-antitrypsin deficiency: diagnosis and treatment", *Clin Liver Dis 8* pp.839– 859.
9. Phạm Công Luận (2013). *Đặc điểm vàng da ứ mật tại khoa tiêu hóa Bệnh viện Nhi Đồng 2*. Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh.
10. Profzer U, Dienes HP, Banchi L (1996). *Post-infantile giant cell hepatitis in patients with primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis*,pp. 274-282.
11. Spiroglou K, Chatziparasidis G, Xinias J (2001). "Idiopathic neonatal hepatitis: a long term follow-up study", *Annals of gastroenterology, 14*(2), pp.112-117.
12. Torbenson M, Hart J, Westerhoff M (2010). "Neonatal Giant Cell Hepatitis: Histological and Etiological Findings", *Am J Surg Patho, 34*, pp.1498-1503.

Ngày nhận bài báo: *20/11/2015*
Ngày phản biện nhận xét bài báo: *24/11/2015*
Ngày bài báo được đăng: *20/01/2016*