

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG CỦA TỔN THƯƠNG GAN Ở BỆNH NHÂN CÓ HỘI CHỨNG CAROLI

Nguyễn Thùy Linh¹, Hoàng Thị Huệ¹

Hoàng Ngọc Thạch² và Nguyễn Phạm Anh Hoa^{2,✉}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

²Bệnh viện Nhi Trung ương

Nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng tổn thương gan ở bệnh nhi có hội chứng Caroli tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 01/01/2016 đến 31/08/2025. Nghiên cứu mô tả trên 40 bệnh nhi, có tuổi tại thời điểm vào nghiên cứu là 6,75 tuổi (IQR: 4,1 - 9,9). Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng thường gặp gồm gan to (90%), lách to (85%), giảm tiểu cầu (110 G/L). Đánh giá tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa ở nhóm 34 bệnh nhân có thời gian theo dõi trên 12 tháng cho thấy 94,1% có triệu chứng này và tình trạng tăng áp lực tĩnh mạch cửa tiến triển dần theo tuổi. Có sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh nhân dưới 5 tuổi và nhóm trên 5 tuổi, nhóm bệnh nhân lớn có sự khác biệt về các triệu chứng giảm bạch cầu (4,98 so với 7,06 G/L) và tiểu cầu (80 so với 148 G/L), hoạt độ AST, ALT thấp hơn (38,4 và 19,2 so với 59,9 và 27 U/L) và creatinin cao hơn (49 so với 37,4 $\mu\text{mol/L}$). Siêu âm bụng và chụp cộng hưởng từ đường mật (MRCP) cho thấy tỷ lệ giãn đường mật trong gan lần lượt là 57,1% và 92,3%. Sinh thiết gan cho thấy tất cả trường hợp đều có giãn đường mật thành nang và xơ hóa khoảng cửa. Kiểu đột biến gen phổ biến nhất là PKHD1 dị hợp tử kép (87%).

Từ khóa: Caroli, hội chứng Caroli, xơ gan bẩm sinh (CHF), bệnh thận di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường, ARPKD.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Caroli lần đầu được mô tả bởi Jacques Caroli, là bệnh bẩm sinh hiếm gặp được đặc trưng bởi giãn lan tỏa hay khu trú thành nang của đường mật (ĐM) trong gan mà không do tắc nghẽn. Hội chứng Caroli thường gặp hơn, bao gồm bệnh Caroli kèm theo xơ gan bẩm sinh (Congenital hepatic fibrosis - CHF) và có mối liên quan chặt chẽ với bệnh thận đa nang di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (Autosomal recessive polycystic kidney disease - ARPKD). Tình trạng này bắt nguồn từ đột biến gen *PKHD1* gây rối loạn chức năng của lông chuyển của tế bào biểu mô đường mật và tế bào biểu mô ống thận.^{1,2} Chẩn đoán hình ảnh

và xét nghiệm di truyền ngày càng phát triển và đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán hội chứng Caroli.³ Bệnh tiến triển mạn tính, có thể gây ra các biến chứng nặng như tăng áp lực tĩnh mạch cửa, xuất huyết tiêu hóa, suy gan, suy thận.

Hội chứng Caroli thuộc nhóm bệnh lý hiếm gặp với tỷ lệ mắc ước tính là 1/10.000 - 1/20.000 dân, trên thế giới có rất ít các nghiên cứu về hội chứng Caroli, chủ yếu báo cáo loạt ca bệnh nhỏ như báo cáo loạt ca bệnh từ Trung Quốc (2015) của Wang ZX về 30 ca bệnh Caroli.^{4,5} Tại Việt Nam, các nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân hội chứng Caroli còn hạn chế, dẫn tới khó khăn trong chẩn đoán sớm, ảnh hưởng tới tiên lượng. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của tổn thương gan trong hội chứng Caroli tại Bệnh

Tác giả liên hệ: Nguyễn Phạm Anh Hoa

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: dranhhoa@gmail.com

Ngày nhận: 01/12/2025

Ngày được chấp nhận: 16/12/2025

viện Nhi Trung ương, góp phần hỗ trợ tiếp cận chẩn đoán và cải thiện hiệu quả điều trị và theo dõi lâu dài cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tất cả các bệnh nhi từ 1 tháng đến dưới 16 tuổi được chẩn đoán xác định có hội chứng Caroli, đến khám và điều trị tại Bệnh viện Nhi trung ương từ 01/01/2016 đến 31/08/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ từ 1 tháng đến dưới 16 tuổi, được chẩn đoán xác định hội chứng Caroli dựa trên bằng chứng có giãn đường mật trong gan trên hình ảnh học kèm theo xơ gan bẩm sinh và/ hoặc bệnh thận đa nang di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường (ARPKD) trên lâm sàng và di truyền học.

- Xét nghiệm di truyền phân tử phân tích đột biến gen *PKHD1* (được thực hiện trong những năm gần đây) là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán. Bệnh nhân được chẩn đoán khi xét nghiệm phát hiện đột biến *PKHD1* ở trạng thái dị hợp tử kép hoặc đồng hợp tử kèm theo biểu hiện lâm sàng phù hợp.

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ các bệnh nhân giãn đường mật trong gan do nguyên nhân khác (sỏi mật, khối u chèn ép, viêm đường mật xơ hóa nguyên phát...) không do hội chứng Caroli.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh, hồi cứu kết hợp tiền cứu. Tổng số có 40 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, nhóm hồi cứu gồm 39 ca (thu thập từ 1/2016 - 9/2024) và 1 ca tiền cứu (từ 10/2024 - 8/2025).

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu bao gồm các trường hợp hội chứng Caroli được ghi nhận tại Bệnh viện Nhi

Trung ương trong giai đoạn 01/01/2016 đến 31/08/2025.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, bao gồm tất cả bệnh nhi đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn.

Biến số nghiên cứu

- *Thông tin chung*: Tuổi, giới, tiền sử.

- *Biến số lâm sàng*: Thu thập các triệu chứng lâm sàng tại lần khám đầu tiên và trong thời gian theo dõi gồm: sốt, vàng da, đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, ngứa, phù, chậm phát triển thể chất.

+ Gan to: xác định khi bờ gan sờ thấy dưới bờ sườn và hoặc dưới mũi ức $\geq 2\text{cm}$ (theo lứa tuổi).

+ Lách to: được xác định khi sờ thấy cực dưới của lách vượt quá bờ sườn trái.

+ Cổ trướng: được xác định khi có dịch ổ bụng trên lâm sàng và/ hoặc siêu âm.

+ Tuần hoàn bàng hệ: xác định khi quan sát hoặc sờ thấy các tĩnh mạch nổi dưới da vùng bụng.

- *Biến số cận lâm sàng*: Thu thập các cận lâm sàng tại lần khám đầu tiên và trong thời gian theo dõi bao gồm WBC, Hb, PLT, AST, ALT, GGT, bilirubin toàn phần (bilirubin TP), albumin, ure, creatinine, INR. Giá trị tham chiếu theo phòng xét nghiệm Huyết học và sinh hóa Bệnh viện Nhi Trung ương theo từng nhóm tuổi.

+ Các bất thường trên chẩn đoán hình ảnh về đường mật trong gan (ĐM giãn thành nang, ĐM giãn nhẹ, ĐM không giãn), ĐM trong gan giãn khi kích thước ĐM $> 3\text{mm}$.⁶ Bất thường về thận (thận có nang, thận nhu mô tăng âm, thận bình thường).

+ Mô bệnh học: mức độ xơ hóa gan được phân loại theo METAVIR(F0-F4).

+ Xét nghiệm di truyền: kiểu đột biến gen gồm *PKHD1* đồng hợp tử, *PKHD1* dị hợp tử và không phát hiện đột biến.

Thu thập và xử lý số liệu

Dữ liệu lâm sàng và chỉ số xét nghiệm và hình ảnh học được thu thập tại lần đến khám đầu tiên trong giai đoạn nghiên cứu và trong thời gian theo dõi. Các xét nghiệm được thực hiện trên hệ thống máy ADVIA 2120 (Siemens) và Roche Cobas.

Các phương pháp siêu âm, cắt lớp vi tính đa dãy (MSCT) và cộng hưởng từ mật tụy (MRCP) được thực hiện tại khoa Chẩn đoán hình ảnh bằng máy SOMATOM Definition Flash và MAGNETOM Aera. MRCP được thực hiện với các chuỗi T2W và MRCP 3D để đánh giá giãn đường mật và chuỗi T1W, DWI đánh giá nhu mô gan. Hình ảnh do bác sĩ chẩn đoán hình ảnh đọc và xác nhận.

Các bệnh phẩm sinh thiết gan được phân tích tại khoa giải phẫu bệnh.

Các xét nghiệm di truyền được thực hiện bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) trên panel 4.503 gen mã hóa. Giải trình tự trên hệ thống Illumina NextSeq (Hoa Kỳ) với độ phủ trung bình tối thiểu 100× và ít nhất 95% các gen mục tiêu có độ phủ > 10×. Dữ liệu được căn chỉnh lên bộ tham chiếu GRCh38 và phát hiện biến thể, lọc các biến thể có tần suất alen nhỏ < 1% dựa trên gnomAD/ ESP và dữ liệu hệ gen Việt Nam, đối chiếu với HGMD, Clinvar hoặc Biobank. Xác định kiểu gen với các biến thể nằm trong vùng exon và vùng tiếp giáp intron-exon ±10 nucleotide. Theo hướng dẫn của ACMG và ClinGen SVI, các biến thể được phân loại thành: gây bệnh (pathogenic),

có khả năng gây bệnh (likely pathogenic), biến thể chưa rõ ý nghĩa lâm sàng (VUS), có khả năng lành tính (likely benign) hoặc lành tính (benign). Các biến thể nghi ngờ được xác minh bằng Sanger.

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê y học SPSS 25.0. Bệnh nhi được phân nhóm theo tuổi tại thời điểm nghiên cứu: 1 tháng đến dưới 5 tuổi (trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ) và trên 5 tuổi (trẻ lớn và thiếu niên) theo phân loại của WHO.

So sánh sự khác biệt biến định tính bằng Fisher's exact test và Mann-Whitney U test cho biến định lượng. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành sau khi đã được phê duyệt bởi hội đồng đạo đức của Bệnh viện Nhi Trung ương quyết định số 3700/ BVNTW-HĐĐĐ ngày 26/11/2024.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong 40 trường hợp hội chứng Caroli đủ tiêu chuẩn nghiên cứu từ 1/2016 đến 8/2025, Có 26 (65%) nam, 14 (35%) nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,8:1. Độ tuổi tại thời điểm nghiên cứu 6,75 tuổi (IQR: 4,1 - 9,9), trong đó nhóm dưới 5 tuổi có 13 trẻ (32,5%), nhóm trên 5 tuổi có 27 trẻ (67,5%). Có 42,5% trường hợp có tiền sử gia đình có người mắc bệnh lý về gan hoặc thận. và có 5 trường hợp gợi ý phát hiện nang thận từ trong bào thai.

2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1. Các triệu chứng lâm sàng của hội chứng Caroli

Triệu chứng	Tổng n, %	Nhóm tuổi				p-value
		Dưới 5 tuổi		Trên 5 tuổi		
		n	%	n	%	
Sốt	13 (32,5%)	5	38,5	8	29,6	0,722*
Đau bụng	18 (45%)	5	38,5	13	48,1	0,737*
Xuất huyết tiêu hóa	9 (22,5%)	1	7,7	8	29,6	0,226*
Vàng da	5 (12,5%)	3	23,1	2	7,4	0,307
Ngứa da	4 (10%)	1	7,7	3	11,1	1*
Phù	3 (7,5%)	0	0	3	11,1	0,538*
Gan to	36 (90%)	12	92,3	24	88,9	1*
Lách to	34 (85%)	11	84,6	23	85,2	1*
Cổ trướng	6 (15%)	2	15,4	4	14,8	1*
Tuần hoàn bàng hệ	16 (40%)	6	46,2	10	37	0,733*
Chậm phát triển thể chất	18 (45%)	5	38,5	13	48,1	0,737*

*: Kiểm định Fisher's - Exact test

Các biểu hiện thường gặp nhất là gan to (90%) và lách to (85%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ các triệu chứng giữa hai nhóm tuổi ($p > 0,05$).

Bảng 2. Đặc điểm chỉ số huyết học - sinh hóa

Chỉ số	Trung vị toàn mẫu (IQR)	Nhóm tuổi		p
		Dưới 5 tuổi	Trên 5 tuổi	
WBC (G/L)	5,3 (3,56 - 7,15)	7,06 (5 - 8,53)	4,98 (3,39 - 6,38)	0,04*
Hb (g/l)	109,5 (98,25 - 119,75)	109 (90 - 118)	110 (98 - 122)	0,784*
PLT (G/L)	110 (60 - 176,75)	148 (95 - 249,5)	80 (53 - 143)	0,048*
AST (U/L)	42,8 (30,32-61,18)	59,9 (41,5 - 79,05)	38,43 (29,05 - 50,6)	0,028*
ALT (U/L)	20,8 (16,32-31,05)	27 (19,7 - 38,05)	19,19 (14,55 - 26,56)	0,016*

Chỉ số	Trung vị toàn mẫu (IQR)	Nhóm tuổi		p
		Dưới 5 tuổi	Trên 5 tuổi	
GGT (U/L)	30,4 (23,4-38,7)	39 (22,85 - 98,85)	28,2 (23,38 - 35)	0,141*
Bilirubin TP ($\mu\text{mol/L}$)	12,05 (7,75-18,01)	11,2 (7,45 - 18,8)	12,3 (8,1 - 18,05)	0,885*
Albumin (g/l)	37,91 (35,25-42,15)	36,4 (32,45 - 39,55)	39,51 (35,98 - 44,3)	0,106*
Ure (mmol/l)	4,14 (3,55-5,6)	4,19 (3,9 - 5,67)	4,1 (3,55 - 5,19)	0,885*
Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	46,27 (37,45-53,65)	37,4 (27,1 - 40,9)	49 (43,86 - 63,8)	0,000*
INR	1,16 (1,08-1,27)	1,13 (1,04 - 1,17)	1,2 (1,08 - 1,29)	0,219*

*Mann-Whitney U test

Nhóm trẻ trên 5 tuổi có bạch cầu và tiểu cầu thấp hơn nhóm dưới 5 tuổi ($p = 0,04$ và $p = 0,048$). Hoạt độ AST và ALT ở nhóm trên 5 tuổi thấp hơn ($p = 0,028$ và $p = 0,016$), trong

khí nồng độ creatinin huyết thanh cao hơn ($p < 0,001$). Các chỉ số khác không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

Bảng 3. Đặc điểm các chỉ số đánh giá xơ gan

Chỉ số	Toàn bộ Median (IQR)	Dưới 5 tuổi	Trên 5 tuổi	p
APRI	1,22 (0,67 - 2,06)	0,73 (0,48 - 2,68)	1,28 (0,77 - 1,98)	0,762*
Fib-4	0,63 (0,31 - 1,13)	0,27 (0,04 - 0,59)	0,9 (0,44 - 1,69)	0,002*

*Mann-Whitney U test

Nhóm trên 5 tuổi có Fib-4 cao hơn đáng kể so với nhóm dưới 5 tuổi (0,90 so với 0,27; $p = 0,002$), trong khi APRI không khác biệt giữa hai nhóm ($p = 0,762$).

Trong xét nghiệm nước tiểu cho thấy chỉ

số protein/creatinin niệu trung vị đạt 18,13 mg/mmol (IQR: 13,59 - 28,63), với 40% bệnh nhi tăng so với ngưỡng bình thường theo khuyến cáo của Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO).

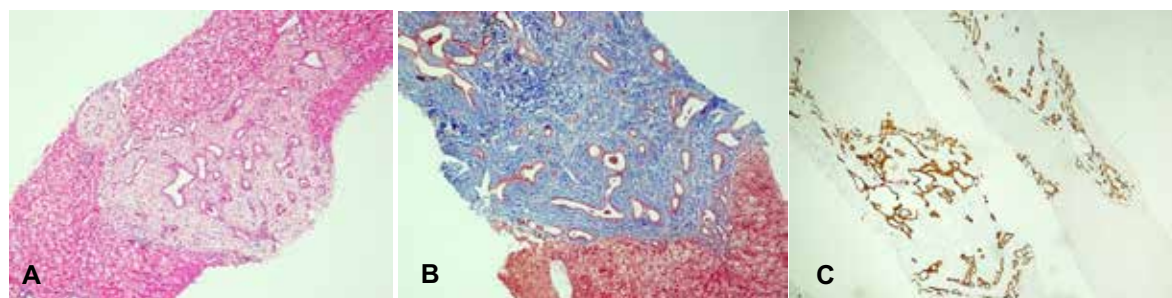
Bảng 4. Đặc điểm hình ảnh đường mật và thận trong hội chứng Caroli

Đặc điểm	SA (n = 40)	MSCT (n = 20)	MRI (n = 26)
Hệ đường mật trong gan			
ĐM giãn dạng nang	17 (42,5%)	6 (30%)	13 (50%)
ĐM giãn nhẹ	6 (15%)	11 (55%)	11 (42,3%)
ĐM không giãn	17 (42,5%)	3 (15%)	2 (7,7%)
Tổn thương thận liên quan ARPKD			
Thận có nang	21 (52,5%)	13 (65%)	19 (73,1%)
Thận nhu mô tăng âm	12 (30%)	-	-
Thận bình thường	7 (17,5%)	7 (35%)	7 (26,9%)

MRCP ghi nhận giãn ĐM trong gan với tỷ lệ cao nhất (92,3%), bao gồm cả ĐM giãn dạng nang và ĐM giãn nhẹ. Siêu âm phát hiện tổn thương thận ở 82,5% bệnh nhi (bao gồm nang thận và thận nhu mô tăng âm).

Trong 7 bệnh nhi được sinh thiết gan, kết quả mô bệnh học cho thấy 100% trường hợp có giãn đường mật thành nang với kích thước

khác nhau, biểu mô lót dạng trụ thấp hoặc vuông đơn dạng biểu mô tấm ống mật (Ductal Plate Malformation-DPM), tổn thương kèm theo là xơ hóa khoảng cửa tiến vào các rãnh liên thùy gan và tiểu thùy gan, mức độ vừa đến nặng (S2-S4), viêm mạn tính nhẹ (71,4%), biểu mô gan thoái hóa nhẹ (57,1%).

**Hình 1. Bệnh nhi mã số 18498/20**

A: Vùng cửa, đường mật giãn nhiều nang, xơ hóa, biểu mô gan màu hồng ưa axit vùng ngoại vi, HEx100. B: Nhuộm Trichome, vùng xơ gan nặng hiện thì màu xanh. C: Nhuộm hóa mô miễn dịch CK7, hiển thị đặc hiệu tăng sinh đường mật và các nang bắt màu nâu vàng

Có 23/40 bệnh nhi (57,5%) được phân tích đột biến gen, trong đó 20 (87%) trường hợp mang đột biến *PKHD1* dị hợp tử kép, 1 (4,3%) trường hợp mang đột biến *PKHD1* đồng hợp tử và 2 (8,7%) không phát hiện đột biến. Trong

nhóm 20 bệnh nhi có đột biến *PKHD1* dị hợp tử kép, các kiểu kết hợp biến thể bao gồm sai nghĩa/ sai nghĩa (70%), ngưng dịch mả/ sai nghĩa (15%), vùng chuyển tiếp/ sai nghĩa (10%), lệch khung/ sai nghĩa (5%).

Bảng 5. Biến chứng xảy ra trong quá trình theo dõi (n = 34)

Biến chứng	Có (n, %)	Tuổi Trung vị IQR	(Min-max)
Tăng áp lực tĩnh mạch cửa	32 (94,1%)	6,92 (4,25 - 8,96)	2,67 - 11,17
Xuất huyết tiêu hóa	14 (41,2%)	9,29 (5,75 - 10,36)	3,67 - 13,75
Tăng áp phổi	8 (20%)	11,75 (9,04 - 12,54)	6,5 - 12,83
Hội chứng gan-phổi	2 (5,9%)	12,5	10,23 - 14,9
Bệnh thận mạn từ giai đoạn 3a	2 (5,9%)	7,33	1,08 - 13,58
Nhiễm trùng đường mật tái phát	8 (23,5%)	8,2 (3,6 - 11,7)	1,3 - 13,2
Sỏi mật	6 (17,6%)	9,8 (2,7 - 13,2)	1,7 - 15,8
Ung thư đường mật	0 (0%)	-	-

Kết quả theo dõi lâu dài ở 34 bệnh nhân, cho thấy biến chứng thường gặp nhất là TALTCM (94,1%). Các biến chứng khác ít gặp hơn.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 40 bệnh nhi hội chứng Caroli đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Tuổi tại thời điểm phát hiện bệnh của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Anjum (2023) là $6,54 \pm 4,18$ tuổi và Wen Shi (2020) là 7 tuổi.^{7,8} Cho thấy bệnh thường được phát hiện ở lứa tuổi học đường, phản ánh diễn tiến âm thầm và thời điểm chẩn đoán thường muộn. Biểu hiện lâm sàng của hội chứng Caroli không đặc hiệu, chủ yếu phản ánh tình trạng TALTCM trên nền xơ gan mạn. Đau bụng là triệu chứng thường gặp, có thể liên quan đến xơ gan, TALTCM gây viêm dạ dày sung huyết. Tỷ lệ vàng da và ngứa thấp, chứng tỏ vàng da ứ mật thường không phải biểu hiện nổi bật ở đa số bệnh nhân, trong khi các triệu chứng gan lách to, xuất huyết tiêu hóa đã phản ánh bệnh ở giai đoạn tiến triển.

Sự khác biệt về tỷ lệ gan to, lách to và các triệu chứng khác giữa nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác cho thấy biểu hiện lâm sàng của hội chứng Caroli phụ thuộc nhiều vào độ tuổi, thời điểm chẩn đoán và mức độ tiến triển của tình trạng xơ gan - TALTCM.^{5,9,10} Khi phân tích theo nhóm tuổi mặc dù chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhưng có khác biệt về xu hướng biểu hiện. Ở nhóm trẻ nhỏ có xu hướng sốt và vàng da nhiều hơn, có thể do đường mật và hệ miễn dịch chưa hoàn thiện. Trong khi đó, trẻ lớn thường biểu hiện các biến chứng nặng hơn như xuất huyết tiêu hóa và phù, phản ánh xơ gan và TALTCM tiến triển.

Các bất thường về huyết học như giảm WBC và PLT, phản ánh tình trạng TALTCM kéo dài, trong khi các chỉ số sinh hóa về gan-thận

ít biến đổi, cho thấy chức năng gan còn được bảo tồn tương đối ở nhiều bệnh nhân. Kết quả này phù hợp với diễn tiến của hội chứng Caroli đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu.¹¹ Khi phân tích theo nhóm tuổi, trẻ trên 5 tuổi có xu hướng giảm dần chỉ số huyết học và men gan, phản ánh tiến triển bệnh gan mạn tính và suy giảm dần số lượng các tế bào gan chức năng. Nồng độ creatinin cao hơn ở nhóm tuổi lớn hơn một phần phù hợp với sự tăng sinh lý theo lứa tuổi, tuy nhiên trong bối cảnh bệnh lý gan-thận phối hợp liên quan đến ARPKD, sự gia tăng này cũng gợi ý nguy cơ tổn thương thận tiến triển.

Chỉ số protein/ creatinine niệu thường được sử dụng giúp phát hiện sớm tổn thương thận trong ARPKD. Đánh giá protein/ creatinine niệu trong nghiên cứu này cho thấy mức tăng dưới ngưỡng hội chứng thận hư, tương đồng với nghiên cứu của Dell K.M (2016), nhóm bệnh nhi của chúng tôi có tổn thương thận có xu hướng nghiêm trọng hơn.¹²

Các chỉ số APRI và Fib-4 được sử dụng để đánh giá mức độ xơ hóa gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy Fib-4 tăng rõ theo nhóm tuổi và APRI tăng nhẹ. Kết quả này phù hợp với một bài báo cáo tổng quan về xơ gan bẩm sinh, cho thấy nguy cơ xơ gan tăng ở nhóm trẻ 5 - 13 tuổi.¹³

Chẩn đoán hình ảnh học đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán hội chứng Caroli. MRCP cho thấy độ chính xác cao nhất trong phát hiện giãn đường mật trong gan được nhờ khả năng đánh giá toàn diện đường mật và phát hiện hình ảnh giãn ĐM dạng nang và giãn nhẹ mà siêu âm và MSCT dễ bỏ sót. MSCT có độ chính xác trung bình, chủ yếu hữu ích trong đánh giá giải phẫu và biến chứng gan-mật, nhưng hạn chế trong nhận diện các thay đổi tinh tế của đường mật. Siêu âm có độ chính xác thấp hơn trong chẩn đoán xác định hội chứng Caroli do phụ

thuộc người thực hiện và hạn chế về trường quan sát, nhưng lại nhạy trong phát hiện các thay đổi nhu mô thận như tăng âm mô kẽ, gợi ý ARPKD. Các nhận định này phù hợp với các nghiên cứu trước đây, trong đó MRCP được ghi nhận là phương tiện có độ chính xác vượt trội so với MSCT và siêu âm.^{5,8} Do đó MRCP nên được ưu tiên trong chẩn đoán xác định, trong khi siêu âm vẫn giữ vai trò quan trọng trong sàng lọc ban đầu, theo dõi dọc và phát hiện sớm tổn thương thận, bao gồm cả sàng lọc trước sinh.

Các trường hợp sinh thiết gan hỗ trợ chẩn đoán xác định hội chứng Caroli, biểu hiện đặc trưng bởi giãn đường mật thành nang và xơ hóa các mức độ khác nhau, có thể kèm theo viêm mạn tính và thoái hóa biểu mô gan. Tuy nhiên, do tính xâm lấn và tiềm ẩn nguy cơ biến chứng nên chỉ thực hiện khi chẩn đoán hình ảnh không điển hình hoặc cần phân biệt với các bệnh lý khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 7 bệnh nhân được sinh thiết gan, mô bệnh học biểu hiện rõ xơ hóa tiến triển quanh khoảng cửa, tăng sinh và giãn ống mật tạo cấu trúc dạng nang, kèm viêm mạn nhẹ, tổn thương tương đương đặc điểm dị dạng tấm ống (DPM). Hình ảnh này tương đồng với mô bệnh học điển hình của hội chứng Caroli được mô tả trong y văn, gồm xơ hóa và giãn đường mật thành nang lớn nhỏ khác nhau. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Li Juan (2020).¹¹

Xét nghiệm di truyền ngày càng đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán hội chứng Caroli, mặc dù chi phí cao là một hạn chế. Đột biến *PKHD1* dị hợp tử kép chiếm ưu thế (87%), phù hợp với cơ chế di truyền gen lặn trên nhiễm sắc thể thường của hội chứng Caroli. Tỷ lệ bệnh nhân mang 2 biến thể sai nghĩa là kiểu kết hợp phổ biến nhất (70%), gợi ý rằng hai biến thể sai nghĩa trên hai alen khác nhau có thể làm rối loạn cấu trúc protein fibrocystin/polyductin,

ảnh hưởng đến hình thành tấm ống mật. Các kiểu biến thể ít gặp hơn gồm ngưng dịch mã/sai nghĩa (15%), vùng chuyển tiếp/sai nghĩa (10%) và lệch khung/sai nghĩa (5%), phản ánh tính đa dạng di truyền của *PKHD1*. So với nghiên cứu của K. Burgmaier (2021) trên 304 bệnh nhân, biến thể sai nghĩa/sai nghĩa chiếm 40,5%, biến thể mất chức năng/ sai nghĩa (đột biến vùng chuyển tiếp, ngưng dịch mã, lệch khung) chiếm 28,6%.¹⁴ Một số ít trường hợp không phát hiện đột biến gen dù có đầy đủ kiểu hình lâm sàng, điều này có thể liên quan đến đặc điểm cấu trúc phức tạp của *PKHD1* - một gen rất lớn (~470kb, 66 exon) với tính đa dạng alen cao. Nhiều biến thể có thể nằm ngoài vùng mã hóa, ở intron sâu, dưới dạng đột biến cấu trúc lớn hoặc liên quan đến các bất thường di truyền khác chưa được làm sáng tỏ. Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu này sử dụng các panel chẩn đoán, vì vậy có thể bỏ sót các đột biến khó phát hiện, vì vậy trong khuôn khổ nghiên cứu này, xét nghiệm gen không phát hiện được đột biến cũng không loại trừ chẩn đoán hội chứng Caroli, đặc biệt khi lâm sàng và hình ảnh học điển hình. Đây cũng là một trong những hạn chế của các nghiên cứu liên quan đến di truyền tại Việt Nam do hạn hẹp về kinh phí. Nhóm nghiên cứu hy vọng trong tương lai có thể mở rộng các xét nghiệm di truyền chuyên sâu nhằm mở rộng phạm vi khảo sát các đột biến gây bệnh.

Theo dõi lâu dài 34 bệnh nhân với thời gian theo dõi trên 12 tháng cho thấy bệnh có xu hướng tiến triển theo thời gian và tiềm ẩn nguy cơ xuất hiện các biến chứng nặng. Trong đó, TALTCM là biến chứng nổi bật và quyết định nhiều biến cố lâm sàng về sau, đặc biệt là xuất huyết tiêu hóa. Các biến chứng ít gặp hơn nhưng mang ý nghĩa tiên lượng xấu gồm tăng áp phổi, hội chứng gan-phổi và bệnh thận mạn, phản ánh giai đoạn muộn của bệnh và liên quan mật thiết đến tỷ lệ tử vong cũng như nhu

cầu ghép tạng. Tăng áp phổi là hậu quả của rối loạn mạch máu phổi, liên quan đến TALTCM kéo dài trong khi hội chứng gan-phổi do xơ gan gây giãn mạch phổi và shunt trong phổi. Bệnh thận mạn tiến triển âm thầm và là yếu tố quan trọng định hướng chiến lược điều trị cũng như cân nhắc ghép gan-thận. Nhận định này tương đồng với các nghiên cứu trước đó, đều ghi nhận TALTCM chiếm ưu thế và tổn thương thận thường xuất hiện muộn hơn.^{7,15} Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc sàng lọc sớm TALTCM, chức năng tim-phổi và thận ngay khi chẩn đoán, đồng thời theo dõi định kỳ để phát hiện sớm các yếu tố tiên lượng xấu, từ đó can thiệp kịp thời nhằm cải thiện tiên lượng dài hạn.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu trên 40 bệnh nhân cho thấy Hội chứng Caroli là bệnh di truyền hiếm gặp với tổn thương gan đặc trưng bởi giãn đường mật thành nang lớn nhỏ và xơ hóa khoảng cửa. Biểu hiện lâm sàng thường kín đáo với các triệu chứng gan to, lách to. Các xét nghiệm cận lâm sàng được tiến hành đồng bộ sẽ phản ánh tiến triển xơ gan, TALTCM và tổn thương thận sớm. MRCP là phương pháp chẩn đoán hình ảnh cho thấy tỷ lệ phát hiện hình ảnh giãn đường mật đặc trưng là cao nhất 92,3%. Đột biến *PKHD1* dị hợp tử kép là kiểu gen phổ biến nhất của các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu.

Từ những kết quả nghiên cứu trên, cần chú ý chẩn đoán hội chứng Caroli ở những trẻ có gan lách to chưa rõ nguyên nhân kèm theo những bất thường đường mật trên chẩn đoán hình ảnh. Trong trường hợp hình ảnh trên siêu âm có bất thường nhưng chưa thể khẳng định chẩn đoán hội chứng Caroli, cần chỉ định MRCP sớm để phát hiện các bất thường đường mật kín đáo, tránh bỏ sót chẩn đoán. Phân tích đột biến gen nên được áp dụng rộng rãi nhằm

hỗ trợ chẩn đoán xác định và tư vấn di truyền cho bệnh nhân và các thành viên khác trong gia đình. Các bệnh nhân đã được chẩn đoán hội chứng Caroli cần được theo dõi định kỳ hằng năm để đánh giá tình trạng xơ gan và quản lý các biến chứng của bệnh gan mạn tính, giám sát chức năng thận nhằm phát hiện sớm các yếu tố tiên lượng xấu và có biện pháp can thiệp kịp thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yamada T, Alpers DH, Kalloo AN, Kaplowitz N, Owyang C, Powell DW. *Textbook of gastroenterology*. John Wiley & Sons; 2011.
2. Mahboobipour AA, Ala M, Safdari Lord J, Yaghoobi A. Clinical manifestation, epidemiology, genetic basis, potential molecular targets, and current treatment of polycystic liver disease. *Orphanet journal of rare diseases*. Apr 26 2024;19(1):175. doi:10.1186/s13023-024-03187-w
3. Yao X, Ao W, Fang J, et al. Imaging manifestations of Caroli disease with autosomal recessive polycystic kidney disease: a case report and literature review. *BMC pregnancy and childbirth*. Apr 12 2021;21(1):294. doi:10.1186/s12884-021-03768-8
4. Hasbaoui BE, Rifai Z, Saghir S, et al. Congenital hepatic fibrosis: case report and review of literature. *The Pan African medical journal*. 2021;38:188. doi:10.11604/pamj.2021.38.188.27941
5. Wang ZX, Li YG, Wang RL, et al. Clinical classification of Caroli's disease: an analysis of 30 patients. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. Mar 2015;17(3):278-83. doi:10.1111/hpb.12330
6. Lucius C, Flückiger A, Meier J, et al. Ultrasound of Bile Ducts-An Update on Measurements, Reference Values, and Their Influencing Factors. 2025;15(7):919.
7. Anjum N, Alvi M, Hamdani S, Fatima T. Caroli's Disease vs Caroli Syndrome: Clinical and Radiological Spectrum, with disease Outcome at a Teaching Hospital in Lahore. *Annals of Punjab Medical College*. 12/31 2023;17:587-590. doi:10.29054/apmc/2023.1100
8. Shi W, Huang XM, Feng YL, Wang FD, Gao XX, Jiao Y. Factors contributing to diagnostic delay of Caroli syndrome: a single-center, retrospective study. *BMC gastroenterology*. Sep 29 2020;20(1):317. doi:10.1186/s12876-020-01442-5
9. Poddar U, Thapa BR, Vashishta RK, Girish CS, Singh K. Congenital hepatic fibrosis in Indian children. *Journal of gastroenterology and hepatology*. Dec 1999; 14(12): 1192-6. doi:10.1046/j.1440-1746.1999.02028.x
10. YanFei -C, SiMiao -Y, Miao -T, et al. - Clinical features of Caroli disease: An analysis of 41 cases %J - *Journal of Clinical Hepatology*. - 2020-10-20 2020;- 36(- 10):- 2261. doi:- 10.3969/j.issn.1001-5256.2020.10.020.
11. Li J, Liu LW, Luo J, et al. Clinicopathological features of Caroli disease/Caroli syndrome: an analysis of 21 cases. *Zhonghua yi xue za zhi*. Oct 20 2020; 100(38): 3005-3009. doi:10.3760/cma.j.cn112137-20200630-01995.
12. Dell KM, Matheson M, Hartung EA, Warady BA, Furth SL. Kidney Disease Progression in Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease. *The Journal of pediatrics*. Apr 2016; 171: 196-201.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2015.12.079.
13. Ozdogan E, Arikan C. Liver fibrosis in children: a comprehensive review of mechanisms, diagnosis, and therapy. *Clinical and experimental pediatrics*. Mar 2023; 66(3): 110-124. doi:10.3345/cep.2022.00367.
14. Burgmaier K, Brinker L, Erger F, et al. Refining genotype-phenotype correlations in 304 patients with autosomal recessive polycystic

kidney disease and *PKHD1* gene variants. *Kidney international*. Sep 2021; 100(3): 650-659. doi:10.1016/j.kint.2021.04.019.

15. Rawat D, Kelly DA, Milford DV, Sharif K, Lloyd C, McKiernan PJ. Phenotypic variation

and long-term outcome in children with congenital hepatic fibrosis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Aug 2013; 57(2): 161-6. doi:10.1097/MPG.0b013e318291e72b.

Summary

CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OF HEPATIC LESIONS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH CAROLI SYNDROME

The study aimed to describe the clinical and paraclinical characteristics of hepatic involvement in pediatric patients with Caroli syndrome at the Vietnam National Children's Hospital from January 1, 2016 to August 31, 2025. This descriptive study included 40 children with a median age at enrollment of 6.75 years old (IQR: 4.1 - 9.9). Common clinical and laboratory findings included hepatomegaly (90%), splenomegaly (85%), thrombocytopenia (110 G/L). Among the 34 patients followed for more than 12 months, 94.1% exhibited signs of portal hypertension, which progressively worsened with age. Comparison between children under and over 5 years of age showed that older patients had lower white blood cell counts (4.98 vs. 7.06 G/L) and platelet counts (80 vs. 148 G/L), lower AST and ALT levels (38.4 and 19.2 vs. 59.9 and 27 U/L), and higher creatinine levels (49 vs. 37.4 $\mu\text{mol/L}$). Abdominal ultrasound and MRCP revealed intrahepatic bile duct dilatation in 57.1% and 92.3% of cases, respectively. Liver biopsy demonstrated cystic dilatation of intrahepatic bile ducts and portal fibrosis in all patients. The most common genetic variant was compound heterozygous mutations in the *PKHD1* gene (87%).

Keywords: Caroli disease, Caroli syndrome, congenital hepatic fibrosis (CHF), autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD).