https://trungtamthuoc.com/

ĐÁP ÁN CHO CASE 19

Tăng bilirubin máu ở trẻ sơ sinh

Tóm tắt: Một trẻ sơ sinh 4 ngày tuổi, người Châu Á bú mẹ, khỏe mạnh bị vàng da và có bướu huyết thanh vùng đầu.

➤ **Chẩn đoán nghĩ nhiều nhất:** Tăng bilirubin máu ở trẻ sơ sinh.

➤ **Bước tiếp theo:** Định lượng nồng độ bilirubin trong huyết thanh hoặc qua da.

PHÂN TÍCH

Mục tiêu

1. Hiểu được các nguyên nhân sinh lý gây vàng da sơ sinh.
2. Xác định được các lý do gây vàng da bệnh lý ở trẻ mới sinh.
3. Biết được cách điều trị cho sơ sinh vàng da.

Đặt vấn đề

Tăng bilirubin máu ở trẻ sơ sinh là hệ quả từ việc tăng mức độ sản xuất bilirubin và hạn chế khả năng thải trừ nó. Nó bao gồm vàng da sinh lý và vàng da không sinh lý. **Trẻ sơ sinh này có nhiều yếu tố nguy cơ của vàng da sinh lý ở sơ sinh: giới tính nam, bướu huyết thanh vùng đầu, gốc Châu Á, và bú mẹ.** Những yếu tố nguy cơ khác có thể là mẹ bị đái tháo đường, sanh non, đa hồng cầu, tam bội nhiễm sắc thể 21, bầm da, chậm có nhu động ruột, tắc đường tiêu hóa trên, suy giáp, nuốt phải máu mẹ và anh chị trong gia đình có vàng da sinh lý. Có rất nhiều tình trạng bệnh lý có thể gây vàng da không sinh lý khi tích tụ lại quá mức bilirubin tự do (unconjugated bilirubin):

- Tế bào hồng cầu bị ly giải ở tốc độ quá nhanh.
- Việc đưa các bilirubin tự do vào trong gan bị gián đoạn.
- Thiếu hụt các enzyme ở gan ngăn chặn việc chuyển hóa phù hợp các thành phần tự do (unconjugated material).

Vàng da sơ sinh có thể xuất hiện lúc sanh hoặc bất kỳ thời điểm trong giai đoạn sơ sinh. Tăng bilirubin tự do trong máu mức độ nặng không điều trị có khả năng gây độc thần kinh. Tăng bilirubin máu liên hợp, mặc dù không gây độc thần kinh, nhưng thường chỉ ra một bệnh lý nền nghiêm trọng (Bảng 19–1).

https://trungtamthuoc.com/

Bảng 19–1 CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT VÀNG DA SƠ SINH

Bệnh lý tán huyết (miễn dịch)—Bất đồng ABO, Rh hoặc nhóm máu nhỏ khác
- Bất thường cấu trúc hoặc chuyển hóa tế bào hồng cầu (Hồng cầu hình cầu di truyền [Hereditary spherocytosis], Thiếu men G6PD)
- Bất thường mang tính di truyền trong liên hợp bilirubin (Hội chứng Crigler-Najjar, bệnh Gilbert)

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn
Vàng da ở trẻ bú mẹ
Vàng da sinh lý
Teo mật bẩm sinh
Tắc đường mật ngoài gan
Viêm gan sơ sinh - vi khuẩn, virus, tác nhân không điển hình
Hội chứng cô đặc mật (Inspissated bile syndrome)
Sau khi sanh ngạt (Postasphyxia)
Lắng đọng sắt ở trẻ sơ sinh (Neonatal hemosiderosis)

Adapted, with permission, from Cashore WJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: McMillan JA, Fegin RD, DeAngelis CD, Jones MD, eds. Oski's Pediatrics: Principles and Practice. *4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:237.*

Tiếp cận Vàng da sơ sinh

ĐỊNH NGHĨA

Bilirubin liên hợp (trực tiếp): Bilirubin được gắn hóa học vào một gốc glucuronide bởi quá trình enzyme hóa ở trong gan.

Thiếu máu tán huyết ở thai (erythroblastosis fetalis): Tăng phá hủy hồng cầu do các kháng thể của mẹ đi qua nhau thai một cách chủ động, và kháng các kháng nguyên ở hồng cầu trẻ sơ sinh.

Tán huyết: Phá hủy nhanh chóng các hồng cầu. Lâm sàng và cận lâm sàng có thể ghi nhận tăng nhanh chóng nồng độ huyết thanh bilirubin (> 0.5 mg/dL/h), thiếu máu, xanh xao, tăng hồng cầu lưới, và gan lách to.

Vàng da nhân (kernicterus): hội chứng thần kinh hậu quả từ việc bilirubin tự do dịch chuyển vào trong tế bào não, đặc biệt là các hạch nền (basal ganglia), cầu nhạt (globus pallidus), bèo sẫm (putamen), và nhân đuôi (caudate nuclei). Trẻ sơ sinh chưa trưởng thành hoặc bệnh lý nặng có nguy cơ mắc phải cao hơn. Li bì, ăn kém, và mất phản xạ nguyên phát Moro là các dấu hiệu đầu tiên thường gặp.

Đa hồng cầu: Dung tích hồng cầu trung tâm (central hematocrit) 65% hoặc cao hơn, có thể dẫn đến tăng độ nhớt máu.

Bilirubin tự do (gián tiếp): Bilirubin chưa được enzyme hóa để gắn vào gốc glucuronide trong gan.

https://trungtamthuoc.com/

TIẾP CẬN LÂM SÀNG

Vàng da sinh lý gồm tăng bilirubin máu gián tiếp nguyên phát được quan sát thấy ở tuần đầu đời khoảng 60% ở trẻ đủ tháng và 80% ở trẻ non tháng. Vàng da sinh lý được đưa ra khi đã loại trừ hết các nguyên nhân gây vàng da khác bằng bệnh sử, khám lâm sàng và các xét nghiệm. Trẻ mới sanh bị hạn chế khả năng liên hợp bilirubin và chưa sẵn sàng để thải bilirubin tự do. Vàng da thường bắt đầu ở mặt, sau đó lan xuống ngực bụng và chân. **Trẻ đủ tháng thường có đỉnh nồng độ bilirubin 5-6 mg/dL vào ngày thứ hai đến ngày thứ tư sau sanh.**

Các phát hiện gợi ý vàng da bệnh lý gồm (1) xuất hiện 24-36 giờ sau sanh; (2) ngưỡng bilirubin tăng cao hơn 5 mg/dL/24 h; (3) nồng độ bilirubin cao hơn 12 mg/dL ở trẻ đủ tháng nhưng không có các yếu tố nguy cơ vàng da sinh lý đã kể ở trên; và (4) vàng da kéo dài sau 10-14 ngày sau sanh. Các nguyên nhân không do sinh lý thường chẩn đoán ở trẻ sơ sinh vàng da mà tiền sử gia đình có bệnh lý tán huyết hoặc trẻ sơ sinh có dấu hiệu xanh xao đi kèm, gan to, lách to, chiếu đèn nhằm giảm bilirubin máu thất bại, nôn ói, li bì, ăn kém, sụt cân quá mức, ngừng thở, hoặc nhịp tim chậm. **Gây ra vàng da bệnh lý** gồm **nhiễm khuẩn huyết, teo mật, viêm gan, rối loạn chuyển hóa galactose (galactosemia), suy giáp, xơ hóa nang (cystic fibrosis), thiếu máu tán huyết bẩm sinh** (vd, hồng cầu hình cầu, hiện tượng nhạy cảm nhóm máu mẹ hoặc nhóm Rh (maternal Rh or blood type sensitization), hoặc **thiếu máu tán huyết do thuốc**.

Vàng da xuất hiện trong 24 giờ đầu sau sanh cần được chú ý ngay lập tức; nguyên do gồm **thiếu máu tán huyết ở thai, xuất huyết, nhiễm trùng, nhiễm CMV, Rubella và nhiễm Toxoplasma bẩm sinh**. Tăng bilirubin máu tự do có thể gây ra **vàng da nhân**, các dấu hiệu có thể tương tự như nhiễm trùng, sanh ngạt, hạ đường huyết, và xuất huyết nội sọ. Li bì và ăn kém là các dấu hiệu đầu tiên thường gặp, theo sau đó là biểu hiện xấu dần với tình trạng suy hô hấp và mất phản xạ gân xương.

Khoảng 2% trẻ bú mẹ đủ tháng xuất hiện rõ sự tăng bilirubin tự do lúc ngày thứ bảy sau sanh; nồng độ lên tới 30 mg/dL vào tuần thứ hai và thứ ba sau sanh. Nếu tiếp tục bú mẹ, nồng độ này sẽ giảm chậm xuống. Dùng sữa công thức thay thế cho sữa mẹ từ 12-24 giờ có thể làm giảm nhanh nồng độ bilirubin; bú mẹ có thể tiếp tục lại sau đó nhưng không tăng bilirubin máu.

Trẻ đủ tháng, không triệu chứng, yếu tố nguy cơ thấp nhưng có vàng da sẽ phải theo dõi nồng đồ bilirubin trong huyết thanh. Tăng bilirubin máu đặc hiệu cần làm thêm các xét nghiệm chẩn đoán, gồm định lượng nồng độ bilirubin trực tiếp và gián tiếp, huyết sắc tố, chỉ số hồng cầu lưới, nhóm máu, Coomb test (Coomb gián tiếp định lượng kháng thể với hồng cầu trong máu; Coomb trực tiếp nhằm xác định kháng thể bề mặt ở hồng cầu trẻ sơ sinh), và phết máu ngoại vi. Định lượng nồng độ bilirubin huyết thanh chỉ dựa vào duy nhất khám lâm sàng thì không đáng tin cậy. **Đo qua da, không xâm lấn** bằng sự phản hồi nhiều bước sóng (multiwavelength spectral reflectance) là một cách thay thế khác do việc định lượng huyết thanh.

https://trungtamthuoc.com/

Chiếu đèn liệu pháp thường được dùng để điều trị tăng bilirubin tự do trong máu, trẻ sẽ được gỡ bỏ quần áo, đặt dưới các dãy đèn, được che chắn mắt, và duy trì không mất nước. Ánh sáng sẽ biến đổi các dạng đồng phân bilirubin trên da thành dạng đào thải. Ở trẻ đủ tháng không tán huyết, chiếu đèn điều trị đầu tay trong mức bilirubin sau: 16-18 mg/dL lúc 24-48 giờ tuổi; 16-18 mg/dL ở 49-72 giờ tuổi; và lớn hơn hoặc bằng 20 mg/dL lúc 72 giờ tuổi hoặc sau đó.

Truyền thay máu (Exchange transfusion) cần thiết ở một số lượng nhỏ trẻ sơ sinh không đáp ứng với các phương pháp không xâm lấm (conservative measure). Các lượng máu nhỏ của trẻ sơ sinh sẽ được loại bỏ bằng catheter mạch máu và thay thế bằng một lượng tương đương trong máu hiến tặng (donor blood). Nguy cơ của thủ thuật này gồm thuyên tắc khí, mất cân bằng thể tích, loạn nhịp, toan hóa máu, suy hô hấp, mất cân bằng điện giải, thiếu máu hoặc đa hồng cầu, rối loạn huyết áp (blood pressure fluctuation), nhiễm trùng, và viêm ruột hoại tử.

Câu hỏi lượng giá

19.1 Điều nào dưới đây làm giảm nguy cơ tổn thương thần kinh ở trẻ mới sinh vàng da?

A. Toan hóa máu
B. Thay thế bilirubin gắn vào các vị trí bằng thuốc, như dùng sulfisoxazole
C. Giảm albumin máu
D. Nhiễm trùng
E. Mẹ sử dụng phenobarbital trong thai kỳ

19.2 Bạn sắp gọi trả lời điện thoại cho một bà mẹ có con là trẻ sơ sinh 8 ngày tuổi, trẻ vẫn còn vàng da và vàng da này đã được ghi nhận đầu tiên lúc bé hai ngày tuổi; bạn báo với người mẹ chỉ số gần nhất của bilirubin toàn phần và trực tiếp lần lượt là 12.5 và 0.9 mg/dL. Bạn nhìn vào biểu đồ và thấy rằng cậu bé cùng mẹ có nhóm máu O, test Coomb trực tiếp và gián tiếp âm tính, số lượng hồng cầu lưới là 15%, và phết máu không có bất thường hình dạng tế bào. Trẻ bú bình khá, đi phân và nước tiểu không bất thường, và cũng tăng cân tốt. Chẩn đoán nào dưới đây sẽ nằm trong chẩn đoán phân biệt của bạn?

A. Hội chứng Gilbert
B. Đông máu nội mạch lan tỏa - Disseminated intravascular coagulation (DIC)
C. Hồng cầu hình cầu
D. Đa hồng cầu
E. Bất đồng nhóm máu mẹ con chưa được chẩn đoán (An undiagnosed blood group isoimmunization)

https://trungtamthuoc.com/

19.3 Tăng bilirubin máu liên quan đến hội chứng Crigler-Najjar type I do điều nào dưới đây gây nên?

A. Tăng sản xuất bilirubin
B. Mất cân bằng liên hợp bilirubin
C. Sự kém hấp thụ bilirubin ở gan
D. Suy giảm nặng men uridine diphosphate glucuronosyltransferase
E. Thiếu hụt men G6PD

19.4 Một trẻ sơ sinh 30 giờ tuổi, đủ tháng có tình trạng vàng da vùng mặt và ngực. Trẻ bú mẹ được và thăm khám lâm sàng không ghi nhận bất thường. Nồng độ bilirubin là 15.5 mg/dL. Hành động nào sau đây là phù hợp nhất?

A. Khuyến cáo dừng bú mẹ trong 48 giờ và dùng thay thế sữa công thức.
B. Bắt đầu chiếu đèn liệu pháp.
C. Chờ thêm 6 tiếng nữa và kiểm tra lại nồng độ bilirubin máu.
D. Bắt đầu truyền thay máu.
E. Không cần làm gì cả.

ĐÁP ÁN

59.1 **E**. Việc sử dụng phenobarbital thúc đẩy men glucuronyl transferase, do đó làm giảm vàng da sơ sinh. Nhiễm trùng và toan hóa máu tăng nguy cơ tổn thương thần kinh do tăng tính thấm hàng rào máu – não với bilirubin. Giảm albumin máu làm trẻ sơ sinh giảm khả năng vận chuyển bilirubin tự do vào trong gan, và các thuốc tương tự gây thay thế vị trí bilirubin khỏi albumin sẽ làm tăng sự tự do của bilirubin gián tiếp vào trong huyết thanh.

59.2 **A**. Hội chứng Gilbert sẽ có test Coomb âm tính, huyết sắc tố bình thường (hoặc giảm), số lượng hồng cầu lưới bình thường (hoặc tăng nhẹ), và tăng bilirubin máu kéo dài. Hình dạng hồng cầu sẽ bất thường trong DIC và hồng cầu hình cầu, đa hồng cầu sẽ biểu hiện tăng nồng độ huyết sắc tố (mà những điều kể ở trên là bình thường với trẻ mới sanh), và bất đồng nhóm máu sẽ có test Coomb dương.

59.3 **D**. Mặc dù các trẻ sơ sinh thường có thiếu hụt men uridine diphosphate glucuronosyltransferase, trẻ có hội chứng Crigler-Najjar type I bị thụt hụt trầm trọng, gây ra tăng cao nồng độ bilirubin và gây bệnh não. Phương pháp điều trị là chiếu đèn. Bệnh não rất hiếm với hội chứng Crigler-Najjar type II, trong đó thì nồng độ bilirubin hiếm vượt quá 20 mg/dL.

59.4 **B**. Mặc dù nguyên nhân tăng bilirubin máu phải được đi tìm, trẻ nên được bắt đầu chiếu đèn.

https://trungtamthuoc.com/

Đúc Kết Lâm Sàng

- Vàng da sinh lý, theo dõi trong tuần đầu sau sanh ở phần lớn các trẻ mới sanh, hệ quả là do sự tăng tốc độ tổng hợp bilirubin và hạn chế khả năng thải trừ. Chẩn đoán được đưa ra khi đã loại trừ các nguyên nhân vàng da khác dựa trên bệnh sử, khám lâm sàng và cận lâm sàng.
- Vàng da bệnh lý gây ra bởi nhiễm trùng máu, teo mật, viêm gan, rối loạn chuyển hóa đường galactose, suy giáp, xơ hóa nang, thiếu máu tán huyết bẩm sinh, thiếu máu tán huyết do thuốc, hoặc kháng thể trực tiếp ở hồng cầu trẻ sơ sinh.
- Nồng độ cao bilirubin tự do có thể dẫn đến vàng da nhân, hội chứng não không phục hồi do bilirubin dịch chuyển vào trong tế bào não, đặc biệt là ở hạch nền, cầu nhạt, bèo sẫm, và nhân đuôi. Trẻ thiếu tháng và trẻ có bệnh lý có nguy cơ cao hơn. Các dấu hiệu và triệu chứng của vàng da nhân thường kín đáo và tương tự như trong bệnh cảnh nhiễm trùng, sanh ngạt, hạ đường huyết, và xuất huyết nội sọ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

American Academy of Pediatrics. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics. 2004;114:297-316.

Cashore WJ. Neonatal hyperbilirubinemia. In: McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Jones MD, eds. Oski's Pediatrics: Principles and Practice. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:235-245.

Piazza AJ, Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 18th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2007:756-766.

Stevenson DK, Madan A. Jaundice in the newborn. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. Rudolph's Pediatrics. 21st ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2003:164-169.