

HỘI CHỨNG VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN TỰ DO Ở SƠ SINH



Mục tiêu

1. Trình bày được các nguyên nhân gây vàng da tăng bilirubin tự do thường gặp ở trẻ sơ sinh.
2. Trình bày được triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh vàng da tăng bilirubin tự do ở trẻ sơ sinh do bất đồng nhóm máu mẹ-con (ABO, Rh)
3. Trình bày được hậu quả của hiện tượng tăng bilirubin tự do trong máu
4. Nêu được cách xử trí trước một trường hợp vàng da tăng bilirubin tự do ở trẻ sơ sinh

Chuyển hóa của bilirubin trong cơ thể

Hệ thống liên vòng nội mô

hồng cầu bị phân hủy → Hb → Hem → biliverdin → BILIRUBIN GIÁN TIẾP

Máu

gắn với albumin huyết thanh

KHÔNG GẮN ALBUMIN

Gan

Glucuronyl transferase (ligandin, protein Y-Z)
chuyển bilirubin tự do thành bilirubin kết hợp

Đường mật

Bilirubin kết hợp

Ruột

Phân

Máu tuần hoàn

Bilirubin kết hợp

Tuần hoàn ruột-gan

Nước tiểu

**BỆNH NÃO DO
BILIRUBIN**

VÀNG DA SINH LÝ

■ Nguyên nhân

- Thể tích hồng cầu theo cân nặng lớn
- Đời sống hồng cầu ngắn
- Tăng tạo hồng cầu không hiệu quả
- Men liên hợp tại gan kém
- Bài tiết mật kém
- Tăng tái tuần hoàn ruột gan
- Vi sinh vật đường ruột

VÀNG DA SINH LÝ

■ Đặc điểm

- Vàng da xuất hiện sau 48 giờ tuổi
- Vàng da từ từ tăng dần
- Bilirubin máu dưới 13 mg%
- Hết sau 7- 10 ngày
- Vàng da đơn thuần
- Trẻ khỏe

VÀNG DA SINH LÝ

- Tiêu chuẩn loại trừ
 - Trẻ đẻ non dưới 35 tuần
 - Vàng da xuất hiện sớm
 - Bilirubin máu cao ($> 13 \text{ mg\%}$)
 - Tăng nhanh ($> 0.5 \text{ mg\%/ngày}$ hoặc $> 0.2 \text{ mg\%/giờ}$)
 - Vàng da kéo dài trên 10 ngày
 - Vàng da không đơn thuần
 - Trẻ không khỏe

VÀNG DA TĂNG BILIRUBIN TỰ DO BỆNH LÝ

Nguyên nhân

1. Do sản xuất quá nhiều

1.1. Tiêu huyết tiên phát

- Bất thường về cấu tạo màng hồng cầu: bệnh Minkowsky Chauffard
- Thiếu hụt các enzym hồng cầu
Thiếu G6PD Thiếu Pyruvatkinase
- Bất thường trong tổng hợp Hb: thalasemia

Nguyên nhân

1.2. Tiêu huyết thứ phát

- Khối máu tụ dưới da, bướu máu dưới da đầu
- Trẻ đẻ ngạt, đẻ non do thiếu oxy, thành mạch và hồng cầu dễ vỡ, giảm tổng hợp enzym glucuronyl transferase tại gan
- Nhiễm khuẩn chu sinh như nhiễm khuẩn huyết (do liên cầu, E.coli, trực khuẩn, tụ cầu...),
- Dùng vitamin K tổng hợp, liều cao kéo dài gây vàng da tăng bilirubin tự do, nhất là ở trẻ đẻ non
- Dùng một số loại thuốc như naphtalen, thiazid... gây vàng da ở trẻ sơ sinh, đặc biệt ở trẻ đẻ non.

Nguyên nhân

1.3. Bất đồng nhóm máu mẹ-con

Bất đồng ABO

- Xảy ra ở bà mẹ có nhóm máu O, con có nhóm máu A hoặc B (20% các trường hợp)
- Cơ chế: kháng thể mẹ (có bản chất IgG) qua nhau thai chống hồng cầu con.
- Lâm sàng: Bất đồng nhóm máu ABO có thể xảy ra từ con thứ nhất.

Vàng da sáng màu, xuất hiện từ ngày thứ 2 sau đẻ, tăng nhanh từ mặt xuống đến thân và các chi.

Thiếu máu không rõ rệt trên lâm sàng

Nếu huyết tán nhiều, vàng da tăng nhanh mà không được điều trị kịp thời sẽ có các triệu chứng bất thường

Nguyên nhân

1.3. Bất đồng nhóm máu mẹ-con

Bất đồng ABO

- Xét nghiệm

❑ Công thức máu: bình thường, Hb giảm nhẹ

❑ Bilirubine toàn phần và tự do tăng cao

❑ Nhóm máu:

mẹ	con
O	A,B

■ Hiệu giá kháng thể kháng hồng trong huyết thanh mẹ tăng cao có thể tới 1/640 hoặc hơn nữa (bình thường là 1/64).

Xét nghiệm này khẳng định chẩn đoán bất đồng nhóm máu.

❑ Test Coombs trực tiếp âm tính hoặc dương tính nhẹ.

Nguyên nhân

Bất đồng nhóm máu Rh

- Cơ chế: Tan máu xảy ra khi mẹ có hồng cầu Rh (-) và con có hồng cầu Rh (+)

- Lâm sàng:

3 thể lâm sàng chủ yếu:

- ❑ Thể phù thũng (anasarce)
- ❑ Thể vàng da: vàng da xuất hiện sớm, tăng rất nhanh. Trẻ thường có thiếu máu rõ. Gan, lách có thể to tùy mức độ tan huyết và thiếu máu. Dễ bị vàng da nhân não
Có thể trẻ bị tan huyết ngay từ trong bào thai
- ❑ Thể tăng nguyên hồng cầu máu (erythroblaste): trẻ thiếu máu và có nhiều hồng cầu non trong máu ngoại biên

Nguyên nhân

Bất đồng nhóm máu Rh

- Xét nghiệm:

- Công thức máu: Hb giảm, có thể thấy hồng cầu non ra máu ngoại biên
- Bilirubin toàn phần và gián tiếp tăng rất cao
- Nhóm máu mẹ Rh (-), con Rh(+). Có khi kết hợp cả bất đồng ABO
- Hiệu giá kháng thể kháng hồng cầu tăng cao trong huyết thanh của mẹ có giá trị chẩn đoán quyết định và tiên lượng
- Test Coombs trực tiếp, gián tiếp dương tính

Nguyên nhân

2. Thiếu hoặc rối loạn chức năng các enzym kết hợp

2.1. Thiếu enzym glucuronyl transferase

2.1.1. Các bệnh bẩm sinh, di truyền:

- Bệnh Gilbert → bệnh cảnh nhẹ, chẩn đoán dựa vào sinh thiết gan
- Bệnh Crigler Najjar → có thể diễn biến nặng.

Nguyên nhân

2. Thiếu hoặc rối loạn chức năng các enzym kết hợp

2.1. Thiếu enzym glucuronyl transferase

2.1.2. Các bệnh thứ phát:

- Đẻ non, thấp cân do gan chưa trưởng thành đặc biệt với trẻ có cân nặng thấp, giảm albumin máu, hạ thân nhiệt, hạ đường máu, suy hô hấp, toan máu...
- Tổn thương gan do ngạt, nhiễm khuẩn, nhiễm độc... gây ức chế sản xuất các enzym gan.
- Sữa mẹ: do chất pregnan 3α 20β diol kích thích enzym lipoproteinlipase gây ức chế tổng hợp protein Z của ligandin làm tăng bilirubin tự do.

Nguyên nhân

2. Thiếu hoặc rối loạn chức năng các enzym kết hợp

2.2. Thiếu protein Y-Z

Do dễ non, ngạt... chẩn đoán xác định nhờ sinh thiết gan.

2.3. Do tái tuần hoàn ruột gan

Do thiếu các chủng vi khuẩn, đường tiêu hóa bị cản trở ... Trẻ có các triệu chứng đào thải chậm hoặc ít phân xu.

2.4. Một số nguyên nhân khác:

- Thiếu năng tuyến giáp bẩm sinh
- Galactose huyết bẩm sinh
- Trẻ có mẹ bị đái đường



Vùng 1

Vùng 2

Vùng 3

Vùng 4

Vùng 5

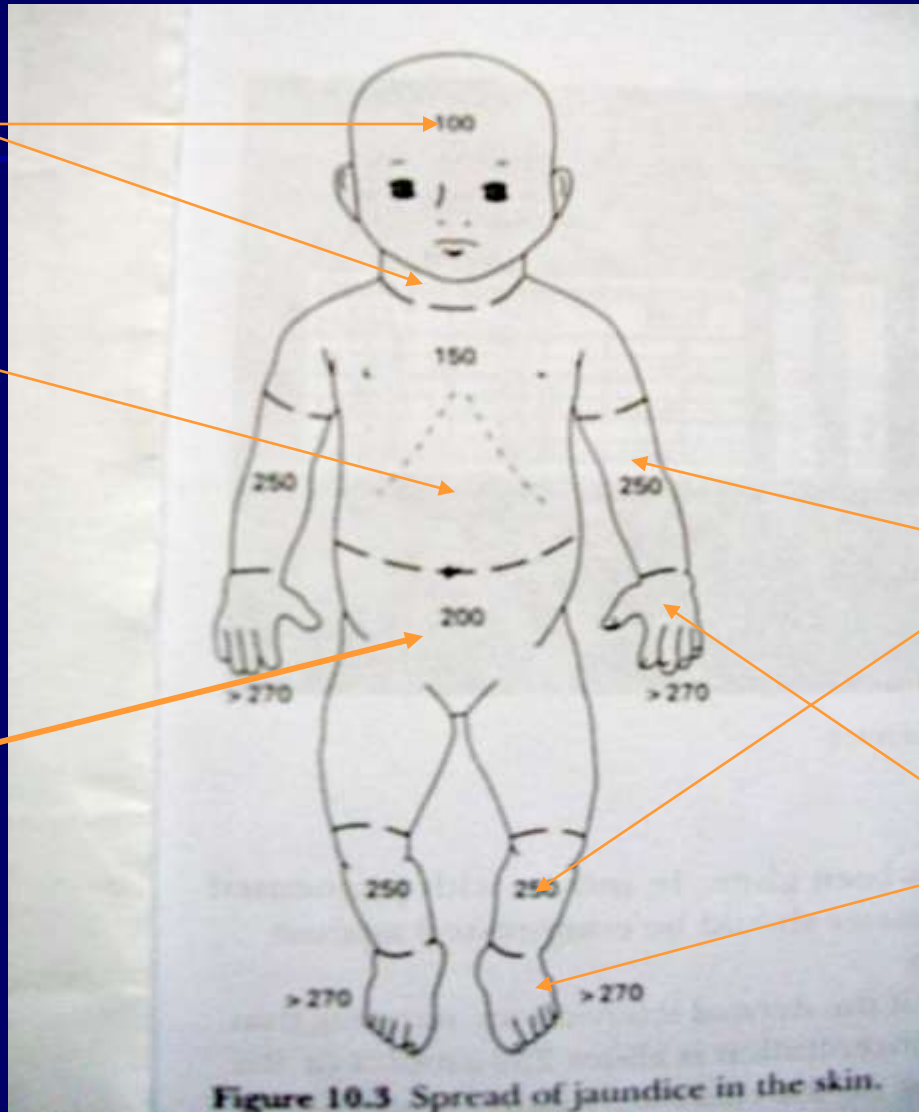


Figure 10.3 Spread of jaundice in the skin.

Liên quan vùng vàng da và mức độ tăng của bilirubin

Vùng vàng da	Bil ($\mu\text{mol/dL}$ - mg/dL)
Vùng 1: mặt cổ	100 (6 mg/dL)
Vùng 2: thân trên rốn	150 (9 mg/dL)
Vùng 3: thân dưới rốn	200(12 mg/dL)
Vùng 4: cẳng tay, cẳng chân	250(15 mg/dL)
Vùng 5: bàn tay, bàn chân	270(16 mg/dL)

Hậu quả của tăng bilirubin tự do

■ Vàng da nhân não

- Khi lượng bilirubin trong máu tăng quá cao (20 mg% hoặc 340 $\mu\text{mol/l}$, thấp hơn ở trẻ đẻ non, ngạt, hạ đường máu...)
- Cơ chế: Các tế bào thần kinh của các nhân xám trung ương bị nhuộm vàng, để lại các di chứng thần kinh nặng nề


BỆNH NÃO DO BILIRUBIN

■ Bệnh não do bilirubin cấp tính

Lâm sàng: diễn biến cấp tính qua 3 giai đoạn

- Giai đoạn sớm: bì, bỏ bú, các phản xạ sơ sinh giảm hoặc mất, trương lực cơ giảm,
- Giai đoạn trung gian (giữa tuần 1): tăng trương lực cơ toàn thân (cơ duỗi), cổ ngửa, rung giật nhãn cầu.
- Giai đoạn tiến triển nặng (sau 1 tuần): tăng trương lực cơ liên tục: người uốn cong, có các vận động bất thường, các chi xoắn vặn, co giật...ngừng thở dài, hôn mê và tử vong.

bệnh não do bilirubin mạn tính – vàng da nhân não

- Sau giai đoạn cấp tính, được điều trị, trẻ sống sót nhưng tổn thương tế bào thần kinh nặng nề và không hồi phục
- Tứ chứng lâm sàng điển hình của tổn thương não do bilirubin:
 - Bất thường thần kinh ngoại tháp: múa vờn, co cứng
 - Giảm thính lực/ điếc
 - Suy giảm chức năng nhìn lên (mặt trời lặn)
 - Loạn sản men răng
-  **Bệnh não do bilirubin kín đáo và bệnh thần kinh thính giác**





Điều trị - Liệu pháp ánh sáng

- **Chỉ định:** phụ thuộc vào mức độ tăng của bilirubin tự do, cân nặng và ngày tuổi của trẻ (theo lưu đồ)
- Billirubin gián tiếp tăng trên 15mg% (225 mmol/l) do bất kì nguyên nhân nào
- **Kỹ thuật chiếu đèn**

Ánh sáng trắng hoặc xanh

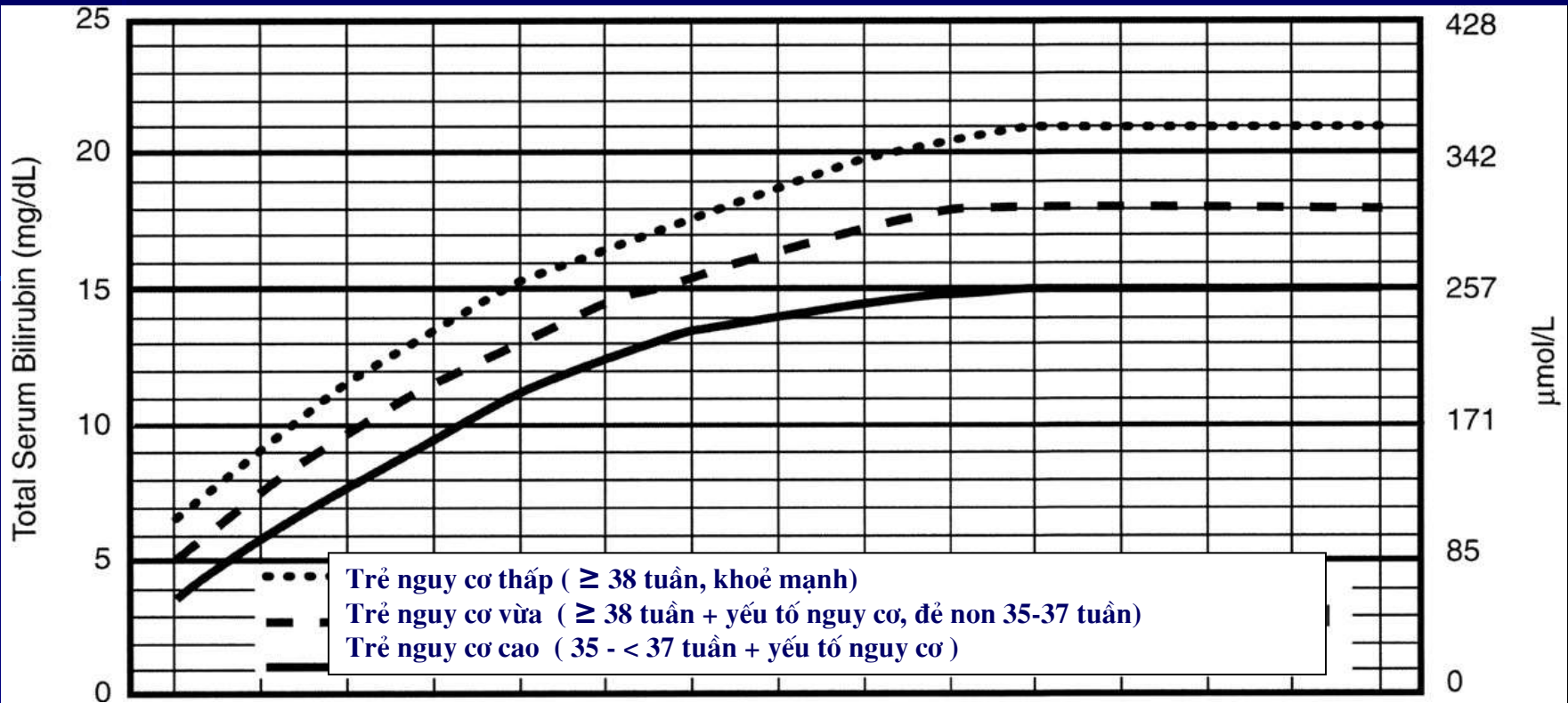
Bộc lộ hoàn toàn trẻ (bịt mắt bằng băng đen và che bộ phận sinh dục)

Khoảng cách: phụ thuộc từng loại đèn chiếu

Đảm bảo thân nhiệt cho trẻ 36,5-37 độ

Thay đổi tư thế trẻ 2 giờ/lần

Chiếu đèn liên tục đến khi bilirubin tự do giảm dưới mức chỉ định chiếu đèn.



- Dựa vào bilirubin toàn phần (TSB) để chỉ định chiếu đèn
- Yếu tố nguy cơ :
 - Tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con, thiếu G₆PD, ngạt, nhiệt độ không ổn định, li bì, nhiễm khuẩn, toan chuyển hoá hoặc Albumin < 30g/dL
- Nếu trẻ 35-37 tuần, khoẻ mạnh, chỉ định chiếu đèn dựa vào TSB xung quanh đường cong nguy cơ vừa. Trẻ < 35 tuần theo biểu đồ phù hợp với tuổi thai
- Ngừng chiếu đèn khi bilirubin 2-3mg/dL hoặc 35-50 micromol/ dL (phía dưới đường cong)

TIÊU CHUẨN CHIẾU ĐÈN

Chỉ định chiếu đèn và thay máu

Giờ tuổi	Bilirubin toàn phần ($\mu\text{mol/l}$)			
	Chiếu đèn		Thay máu	
	Có nguy cơ*	Không nguy cơ	Có nguy cơ*	Không nguy cơ
0	70	110	200	270
24	140	200	260	330
48	190	260	290	380
72	240	310	330	410
96	260	340	360	430

*Nguy cơ: bất đồng nhóm máu, ngạt, toan máu...

**Trẻ đẻ non chiếu đèn sớm hơn

Điều trị - Liệu pháp ánh sáng

■ Tác dụng phụ của chiếu đèn

Sốt

Mất nước (nhu cầu dịch tăng 25%)

Da mẩn đỏ

Da đồng

Ỉa chảy

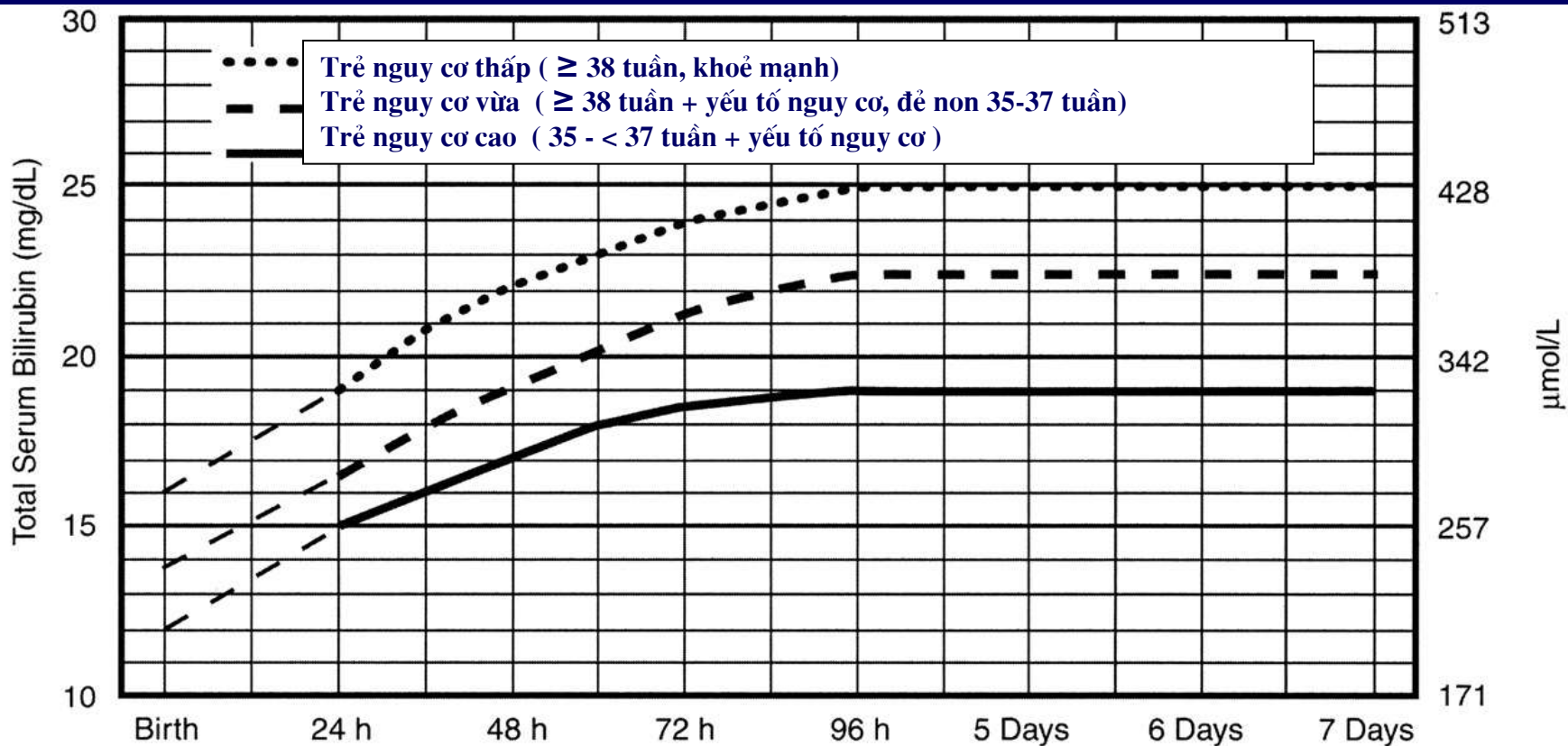
Điều trị - Thay máu

- Chọn máu để thay: tốt nhất là máu tươi hoặc lấy dưới 3 ngày.

Bất đồng ABO: hồng cầu rửa nhóm O, huyết tương của nhóm AB.

Bất đồng Rh: hồng cầu rửa Rh(-)

- Lượng máu thay: 150 - 200 ml/kg cân nặng, nếu huyết sắc tố dưới 12g% thì truyền thêm 15 ml/kg cân nặng.
- Đường thay: tĩnh mạch rốn
- Tốc độ thay: chậm, mỗi lần rút hoặc đẩy máu không quá 5ml/kg thể trọng bệnh nhân.
- Dùng kháng sinh trong vòng 3-5 ngày sau thay để tránh nhiễm khuẩn.



• **Yếu tố nguy cơ:**

- o Tan máu do bất đồng nhóm máu mẹ con, thiếu G6PD, Ngạt, nhiệt độ không ổn định, li bì, nhiễm khuẩn, toan chuyển hoá
- o Đo nồng độ bilirubin và albumin.
- o Sử dụng nồng độ bilirubin toàn phần trong máu để quyết định điều trị

Chỉ định thay máu cân nhắc trong 24 h đầu: Chỉ định thay máu cân nhắc dựa vào tình trạng lâm sàng và mức độ đáp ứng chiếu đèn của từng trường hợp. Thay máu ngay khi có các dấu hiệu tổn thương não: tăng trương lực cơ, dấu hiệu mặt trời lặn, rung giật nhãn cầu, sốt, khóc thét) hoặc Bilirubin TP tăng $\geq 5\text{mg/dL}$ (85 micromol/L) . Chỉ định cho tất cả các trường hợp có bilirubin nằm ở phía trên của đường cong.

TIÊU CHUẨN THAY MÁU

Điều trị - Thay máu

Biến chứng:

Trụy tim mạch do tốc độ thay quá nhanh

Tắc mạch do cục máu đông hoặc khí

Hạ nhiệt độ, hạ đường huyết

Rối loạn điện giải: tăng Kali, Natri, giảm Canxi

Rối loạn thăng bằng toan kiềm

Giảm tiểu cầu

Nhiễm khuẩn

Tử vong

CHỈ ĐỊNH CHIẾU ĐÈN VÀ THAY MÁU Ở TRẺ ĐỂ NON

❖ NGƯỠNG BILIRUBIN (mcmol/l) cho chỉ định chiếu đèn hoặc thay máu cho trẻ đẻ non

TUỔI	< 1500 g		1500 – 2000 g		> 2000 g	
	CĐ	TM	CĐ	TM	CĐ	TM
< 24 h	70	170	70	255	85	270
24-48h	85	170	120	255	140	270
48-72h	120	170	155	270	200	290
>72h	140	255	170	290	240	320

Một số điều trị hỗ trợ khác:

- Truyền dd glucose 10%
- Truyền albumin: khi albumin máu $< 30\text{g/l}$, tỷ lệ bilirubin toàn phần/albumin > 8
- Tăng chất thải ruột bằng cách cho trẻ ăn sớm
- Clofibrate: dùng cho trẻ có nguy cơ vào lúc 48 giờ tuổi
→ hiện nay không dùng

Phòng bệnh

- Sau đẻ cần nằm trong phòng đủ ánh sáng để phát hiện các bất thường về màu da của con mình.
- Cách phát hiện sớm vàng da của trẻ để đưa trẻ đến cơ sở y tế khám và điều trị
- Đặc biệt chú ý với trẻ sinh non muộn: nguy cơ vàng da nặng tăng hơn.