

TIẾP CẬN BỆNH NHÂN VÀNG DA

ThS. Võ Phạm Phương Uyên, PGS. TS. Quách Trọng Đức

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Nêu được định nghĩa và các cách phân loại vàng da.
2. Trình bày được các nguyên nhân thường gặp của vàng da dựa theo cơ chế bệnh sinh.
3. Trình bày được các bước tiếp cận một trường hợp vàng da dựa trên hỏi bệnh và thăm khám.
4. Biết đề nghị cận lâm sàng để chẩn đoán xác định.

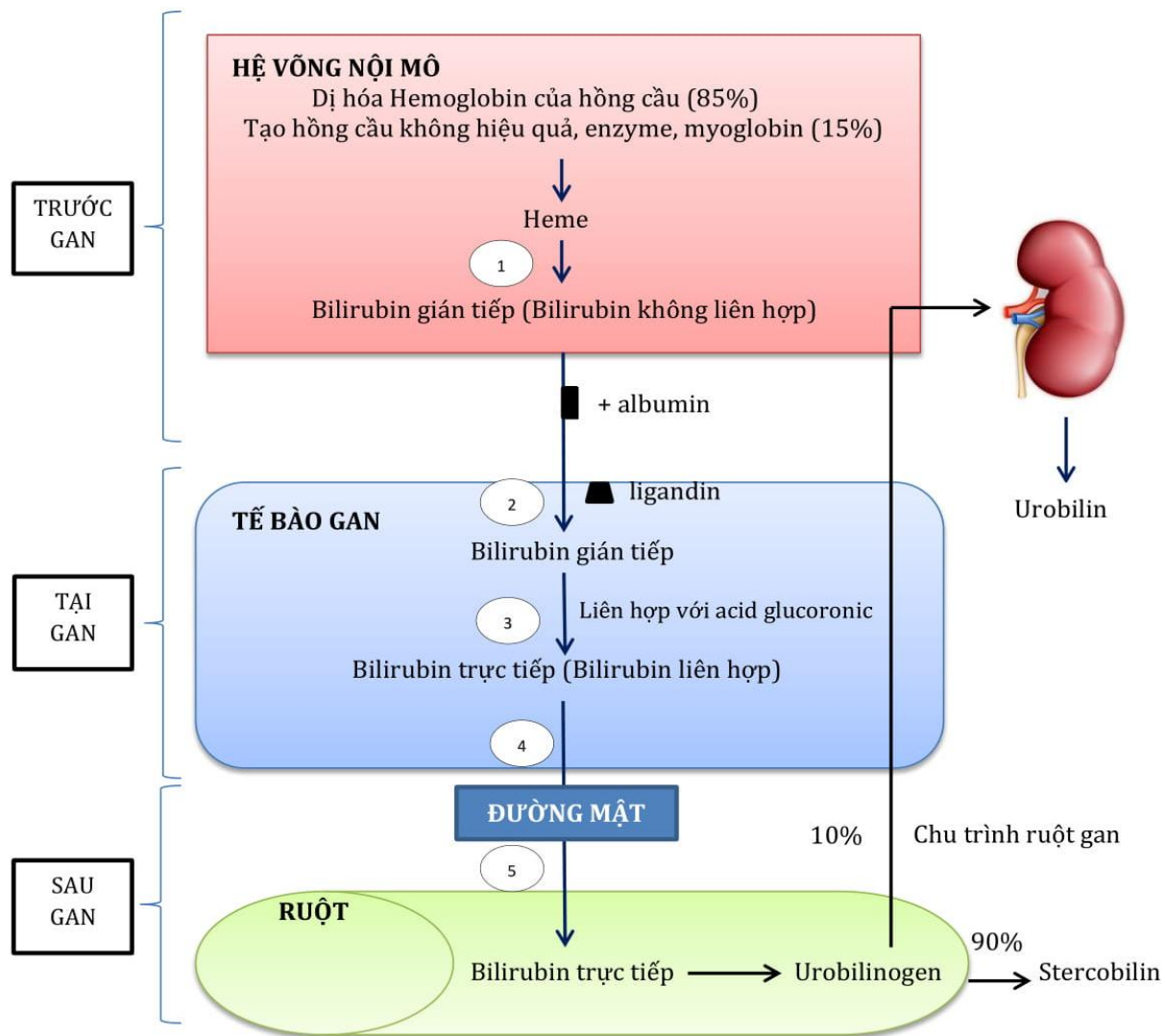
NỘI DUNG BÀI GIẢNG

ĐỊNH NGHĨA

- Vàng da (jaundice, icterus) là tình trạng **nhuộm màu vàng ở da niêm** và củng mạc mắt do **tăng bilirubin** toàn phần trong máu.
- Trên lâm sàng, cần phân biệt với một số trường hợp vàng da không do tăng Bilirubin gồm: vàng da do tăng beta - carotene, vàng da do thuốc (Quinine, Cloroquine). Những trường hợp này có vàng da nhưng không vàng niêm và không vàng củng mạc mắt.
- Ngưỡng giá trị bình thường của Bilirubin trong máu:
 - Toàn phần: 0,8 – 1,2 mg% (13,6 – 20,4 micromol/l)
 - Trực tiếp: 0,2 – 0,4 mg% (3,4 – 6,8 micromol/l)
 - Gián tiếp: 0,6 – 0,8 mg% (10,2 – 13,6 micromol/l)

PHÂN LOẠI:

- Theo triệu chứng:
 - Vàng da lâm sàng (vàng da niêm rõ): Bilirubin toàn phần thường tương ứng với ngưỡng trên 2,5 mg/dl
 - Vàng da dưới lâm sàng (vàng da niêm có thể chưa rõ): Bilirubin toàn phần cao hơn giới hạn trên bình thường, nhưng không tăng quá 2,5 mg/dl
- Theo thành phần Bilirubin:
 - Vàng da chủ yếu do tăng Bilirubin trực tiếp (Bilirubin trực tiếp chiếm > 50% Bilirubin toàn phần)
 - Vàng da chủ yếu do tăng Bilirubin gián tiếp (Bilirubin gián tiếp chiếm > 80- 85% Bilirubin toàn phần)
 - Vàng da do tăng Bilirubin hỗn hợp (Bilirubin toàn phần tăng nhưng không thuộc hai nhóm kể trên)
- Theo cơ chế bệnh sinh (hình 1):
 - Tăng Bilirubin gián tiếp
 1. Tăng sản xuất Bilirubin
 2. Giảm tiếp nhận Bilirubin vào gan
 3. Giảm khả năng liên hợp
 - Tăng Bilirubin trực tiếp
 4. Giảm bài tiết Bilirubin vào tiểu quản mật
 5. Tắc nghẽn đường mật (trong và/hoặc ngoài gan)



Hình 1: Sơ đồ chuyển hóa Bilirubin

* Bất thường 1 trong 5 giai đoạn sau có thể gây vàng da:

- ① Tăng sản xuất Bilirubin; ② Giảm tiếp nhận Bilirubin vào gan; ③ Giảm khả năng liên hợp;
- ④ Giảm bài tiết Bilirubin vào tiểu quản mật; ⑤ Tắc nghẽn đường mật

NGUYÊN NHÂN

1. Nhóm nguyên nhân trước gan (vì nguyên nhân chính là tán huyết nên còn gọi nhóm nguyên nhân này là “vàng da do tán huyết”):

Đặc điểm: Vàng da do tăng Bilirubin gián tiếp

Cơ chế: do tăng sản xuất Bilirubin

- Tán huyết liên quan đến bệnh di truyền: bất thường màng hồng cầu (hồng cầu hình cầu, hồng cầu hình liềm), bất thường men (thiếu men G6PD), bất thường hemoglobin (Thalassemia ...)
- Tán huyết mắc phải: bất đồng nhóm máu, sốt rét, bệnh tự miễn
- Nguyên nhân khác: tạo máu không hiệu quả, hấp thu khối máu tụ, truyền máu lượng lớn

2. Nhóm nguyên nhân tại gan (vàng da do bệnh gan):

Đặc điểm: Vàng da thường do tăng Bilirubin hỗn hợp

Trường hợp ngoại lệ: vàng da trong hội chứng Gilbert hay Crigler- Najjar chủ yếu tăng Bilirubin gián tiếp; vàng da do tắc mật trong gan chủ yếu tăng Bilirubin trực tiếp

Cơ chế:

- Giảm tiếp nhận: Hội chứng Gilbert, thuốc (rifamycin)
- Giảm liên hợp: Hội chứng Crigler – Najjar, thuốc (chloramphenicol)
- Giảm bài tiết: Hội chứng Dubin – Johnson
- Rối loạn chức năng tế bào gan (viêm gan cấp/bán cấp, bệnh gan mạn):
 - Viêm gan siêu vi, viêm gan tự miễn
 - Rượu, độc chất, thuốc
 - Thiếu máu gan cục bộ (tụt huyết áp, tắc mạch)
 - Bệnh lý chuyển hóa (Wilson, ứ sắt, viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu)
 - Gan nhiễm mỡ cấp trong thai kỳ
- Tắc nghẽn đường mật trong gan:
 - Áp xe gan đa ổ
 - Xơ gan ứ mật
 - Bệnh thâm nhiễm ở gan (ung thư gan, lao gan, amyloidosis)
 - Tắc mật trong gan do thai kỳ
 - Tắc mật trong gan tái diễn lành tính
 - Thuốc (erythromycin, estrogen)

3. Nhóm nguyên nhân sau gan (vàng da do tắc nghẽn đường mật):

Đặc điểm: Vàng da do tăng Bilirubin trực tiếp

Cơ chế:

- Tắc nghẽn trong lòng ống mật: sỏi ống mật chủ, giun chui ống mật
- Bệnh lý trên thành ống mật: ung thư đường mật, viêm đường mật xơ hóa
- Bệnh lý từ ngoài chèn vào đường mật: u đầu tụy, ung thư bóng Vater, ung thư gan, viêm tụy, hạch di căn vùng rốn gan

***Lưu ý:** Trên cùng một bệnh nhân, vàng da có thể cùng lúc do nhiều cơ chế gây ra (ví dụ vàng da trong xơ gan có thể do phối hợp các cơ chế sau: tán huyết, rối loạn chức năng gan, tắc mật trong gan và giảm bài tiết mật)

CÁC BƯỚC TIẾP CẬN BỆNH NHÂN VÀNG DA

1. Chẩn đoán vàng da do tăng Bilirubin

Chẩn đoán xác định vàng da:

- Vàng da (da mặt, lòng bàn tay, lòng bàn chân) (hình 2B), vàng củng mạc (do bilirubin có ái lực cao với elastin) (hình 2A), vàng niêm mạc dưới lưỡi: cần quan sát dưới ánh sáng mặt trời
- Nước tiểu vàng sậm như nước trà đậm và foam test (+) (hình 2C) (lắc chai đựng nước tiểu và quan sát thấy nổi bọt màu vàng): trong trường hợp vàng da do tăng Bilirubin trực tiếp hoặc hỗn hợp
- Phân bạc màu như phân cò: trong trường hợp tắc mật nặng hoặc hoàn toàn

Chẩn đoán phân biệt:

- Triệu chứng vàng da:
 - Vàng da do tăng carotene (ăn nhiều thức ăn có beta - carotene như carot, cà chua, đu đủ): vàng da nhưng không vàng niêm và củng mạc mắt
 - Vàng da do thuốc Quinine, Cloroquine: vàng da nhưng không vàng niêm mạc và củng mạc mắt
 - Kết mạc mắt ở người già hay hút thuốc lá nhiều: có đốm vàng nâu

- Nước tiểu đậm màu:
 - Cô đặc nước tiểu
 - Nước tiểu đỏ: tiểu máu, tiểu Hemoglobin, tiểu Myoglobin, thuốc, hành kinh



Hình 2: Vàng da do tăng Bilirubin

(A) Vàng củng mắt (Nguồn: “Bate’s Guide to Physical Examination and History Taking”)

(B) Vàng da

(C) Nước tiểu vàng sậm + foam test (+)

2. Chẩn đoán bệnh lý nặng gây vàng da

Triệu chứng gợi ý bệnh cảnh đe dọa tử vong:

- Cơn đau quặn mật (biliary colic), tiếp theo là sốt cao lạnh run, vẻ mặt nhiễm trùng (môi khô, lưỡi đỏ), sau đó là vàng da do tắc mật, kèm tụt huyết áp, rối loạn tri giác → choáng nhiễm trùng đường mật
- Vàng da sậm + rối loạn đông máu (bầm vết chích, chấm xuất huyết, ban xuất huyết, khối máu tụ, xuất huyết tiêu hóa) + rối loạn tri giác → suy gan cấp
- Vàng da do tán huyết diễn tiến nhanh trong vài giờ + dấu hiệu thiếu máu cấp (niêm nhợt, chóng mặt, ngất) + nước tiểu màu xá xí → tán huyết cấp

3. Chẩn đoán nguyên nhân thường gặp gây vàng da

Cần khai thác kỹ bệnh sử, thăm khám toàn diện và đề nghị xét nghiệm cần thiết

Dịch tễ:

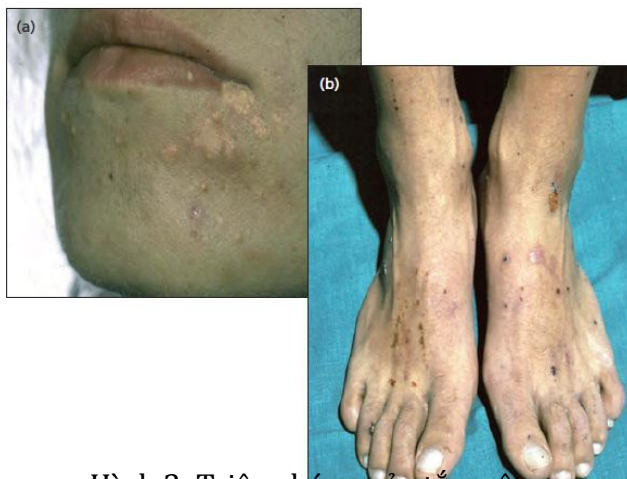
- Tuổi: bệnh lý sỏi mật và ung thư thường gặp ở người trung niên và lớn tuổi, bệnh bẩm sinh thường xuất hiện từ nhỏ
- Giới: nam (bệnh gan do rượu), nữ (sỏi mật, xơ gan ứ mật nguyên phát)
- Nghề nghiệp: tiếp xúc máu, dịch tiết (viêm gan siêu vi), tiếp xúc chất thải chuột bọ (Leptospira)
- Nơi ở: vùng dịch tễ sốt rét, viêm gan siêu vi

Tiền căn

- Bản thân:
 - Nguy cơ lây nhiễm viêm gan siêu vi: tiền căn tiêm chích ma túy, xăm người, chữa răng, phẫu thuật, truyền máu, quan hệ tình dục không an toàn, chạy thận nhân tạo
 - Chất độc gan (rượu, thuốc) gây viêm gan cấp
 - Phẫu thuật đường mật gây tắc mật do chít hẹp đường mật hoặc do bệnh gây tắc nghẽn đường mật lần trước tái phát
 - Thai kỳ
 - Vàng da tái phát nhiều lần: tán huyết, sỏi đường mật
- Gia đình: thiếu máu tán huyết, bệnh Wilson (bệnh ứ đồng), tăng Bilirubin bẩm sinh

Hỏi bệnh sử kỹ lưỡng và khám hệ thống:

- Triệu chứng vàng da:
 - Hoàn cảnh khởi phát: sau truyền máu, sau phẫu thuật đường mật, sau nhiễm siêu vi, sau phẫu thuật u ác tính
 - Thời gian vàng da
 - Đặc điểm về diễn tiến vàng da: vàng da tăng dần (bệnh lý ác tính chèn ép đường mật) hay lúc tăng lúc giảm, tái phát nhiều lần (sỏi đường mật)
 - Mức độ vàng da: vàng nhẹ từng đợt (tán huyết); vàng cam (bệnh gan), vàng sậm hơi ngả xanh (nếu tắc mật kéo dài)
- Hội chứng tắc mật (hình 3):
 - Vàng da: mức độ nặng tùy vào nguyên nhân và tình trạng tắc mật
 - Ngứa: có thể xuất hiện trước vàng da. Tắc mật ngoài gan thường gây ngứa kéo dài hơn tắc mật trong gan (> 4 tuần).
 - Nước tiểu sậm màu
 - Phân bạc màu (nếu tắc mật hoàn toàn)
 - U vàng (xanthoma) hay ban vàng (xanthelasma) ở dưới da do ứ cholesterol kéo dài
 - Tiêu chảy mỡ
 - Triệu chứng của thiếu vitamin A (quáng gà), vitamin D (loãng xương), vitamin E (giảm phản xạ, thất điều), vitamin K (rối loạn đông máu)
 - Túi mật to không đau kèm vàng da (lật Courvoisier) gợi ý nhóm tắc mật ngoài gan ở vị trí thấp trên đường mật chính, thường do bệnh ác tính (ung thư tụy, ung thư bóng Vater). Tuy nhiên, dấu hiệu này không nhạy và không chuyên biệt.
 - Nếu tắc mật ngoài gan, gan có thể to, đau, mật độ chắc, bờ tù. Nếu tắc mật trong gan, gan có kích thước và mật độ thay đổi tùy vào nguyên nhân tắc mật.
- Triệu chứng của tán huyết: vàng da nhẹ, sốt nhẹ, chóng mặt, ngất, nước tiểu màu xá xị, thiếu máu, lách to
- Hội chứng suy tế bào gan (sao mạch, lòng bàn tay son, báng bụng, phù chân...) và hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa (lách to, báng bụng, tuần hoàn bàng hệ kiểu cửa chủ...) gợi ý bệnh gan mạn (2 hội chứng này sẽ được học chi tiết trong bài xơ gan)
- Triệu chứng khác, không chuyên biệt có thể kèm theo:
 - Buồn nôn, chán ăn, sụt cân không đặc hiệu vì có thể gặp ở bệnh gan hoặc tắc mật
 - Gan to, đau hạ sườn phải có thể gặp trong viêm gan cấp, bệnh thâm nhiễm ở gan
 - Hạch ngoại biên, lách to, suy kiệt gợi ý bệnh ác tính



Hình 3: Triệu chứng của tắc mật
(a) xanthelasma và (b) vết cào gãi do ngứa
(Nguồn: “Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System”)

***Cần lưu ý trình tự xuất hiện của các triệu chứng**

Những bệnh cảnh lâm sàng điển hình thường gặp:

- **Nhiễm trùng đường mật:** bệnh nhân thường có tam chứng Charcot, được mô tả là “nay đau hạ sườn phải - mai sốt - mốt vàng da” (nghĩa là 3 triệu chứng trên xuất hiện theo trình tự này và triệu chứng sau xuất hiện cách triệu chứng trước 12-24 giờ). Nếu bệnh nhân có

tam chứng Charcot kèm tụt huyết áp và rối loạn tri giác (ngũ chứng Reynolds) thì cần nghĩ đến bệnh nhân đã có choáng nhiễm trùng đường mật.

- *Viêm gan siêu vi cấp thể điển hình*: có 4 giai đoạn
 - thời kỳ ủ bệnh không có triệu chứng (vài tuần – vài tháng)
 - thời kỳ tiền vàng da (trước khi vàng da xuất hiện 1 tuần) có triệu chứng giống nhiễm siêu vi như chán ăn, mệt mỏi, đau cơ, sốt nhẹ không kèm lạnh run
 - thời kỳ vàng da (2-6 tuần): vàng da niêm và nước tiểu sậm màu xuất hiện, lúc đó sốt sẽ giảm
 - thời kỳ hồi phục (vài tuần – vài tháng): vàng da và nước tiểu vàng sậm bắt đầu giảm dần

Bảng 1: Các đặc điểm giúp nhận định 3 nhóm nguyên nhân gây vàng da

	Nguyên nhân trước gan	Nguyên nhân tại gan	Nguyên nhân sau gan
Hỏi bệnh	<ul style="list-style-type: none"> • Tiền căn có bệnh huyết học (thiếu men G6PD, hồng cầu hình cầu, Thalassemia) • Vàng da sau truyền máu • Du lịch vùng dịch tễ sốt rét • Sốt nhẹ, chóng mặt, ngất • Nước tiểu màu xá xí 	<ul style="list-style-type: none"> • Tiền triệu có hội chứng nhiễm siêu vi (mệt mỏi, đau cơ, chán ăn) • Tiền căn gia đình có bệnh gan • Tiền căn tiếp xúc nguồn lây nhiễm viêm gan siêu vi 	<ul style="list-style-type: none"> • Lớn tuổi • Đau bụng • Sốt, lạnh run • Tiền căn phẫu thuật đường mật
Khám	<ul style="list-style-type: none"> • Thiếu máu nổi trội hơn rất nhiều so với vàng da • Lách to (khi có nhiều đợt tán huyết) • Có thể tụt huyết áp (thiếu máu cấp) • Móng sọc, tóc dễ rụng (thiếu máu mạn) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hội chứng suy tế bào gan • Hội chứng tăng áp lực tĩnh mạch cửa • Dấu hiệu chỉ điểm nguyên nhân: sạm da (ứ sắt), u vàng (xơ gan ứ mật), vòng Kayser-Fleischer ở mắt (Wilson) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sốt • Sẹo mổ bụng • Gan to, túi mật to • Sờ chạm u bụng • Đau bụng
Xét nghiệm	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin máu giảm • Bilirubin gián tiếp tăng đơn độc • Hemoglobin niệu (±) 	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminase tăng chủ yếu: gợi ý vàng da do tổn thương tế bào gan • Phosphatase kiềm tăng < 3 lần ngưỡng bình thường ** • TQ kéo dài không điều chỉnh được bằng vitamin K • Chỉ dấu miễn dịch gợi ý viêm gan siêu vi, viêm gan tự miễn 	<ul style="list-style-type: none"> • Transaminase bình thường hoặc tăng nhẹ (hiếm khi > 500 UI/l)* • Phosphatase kiềm tăng > 4 lần ngưỡng bình thường ** • TQ kéo dài điều chỉnh được bằng vitamin K • Tăng amylase và/hoặc tăng lipase máu

***Trường hợp ngoại lệ:** tắc mật thoáng qua do sỏi túi mật có thể làm tăng men transaminase đáng kể (> 10-20 lần bình thường) và giảm nhanh nếu tình trạng tắc nghẽn được giải quyết
 Nguồn: “Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease (2010)”

****Nguồn:** “Harrison's Principles of Internal Medicine (2016)”

CẬN LÂM SÀNG

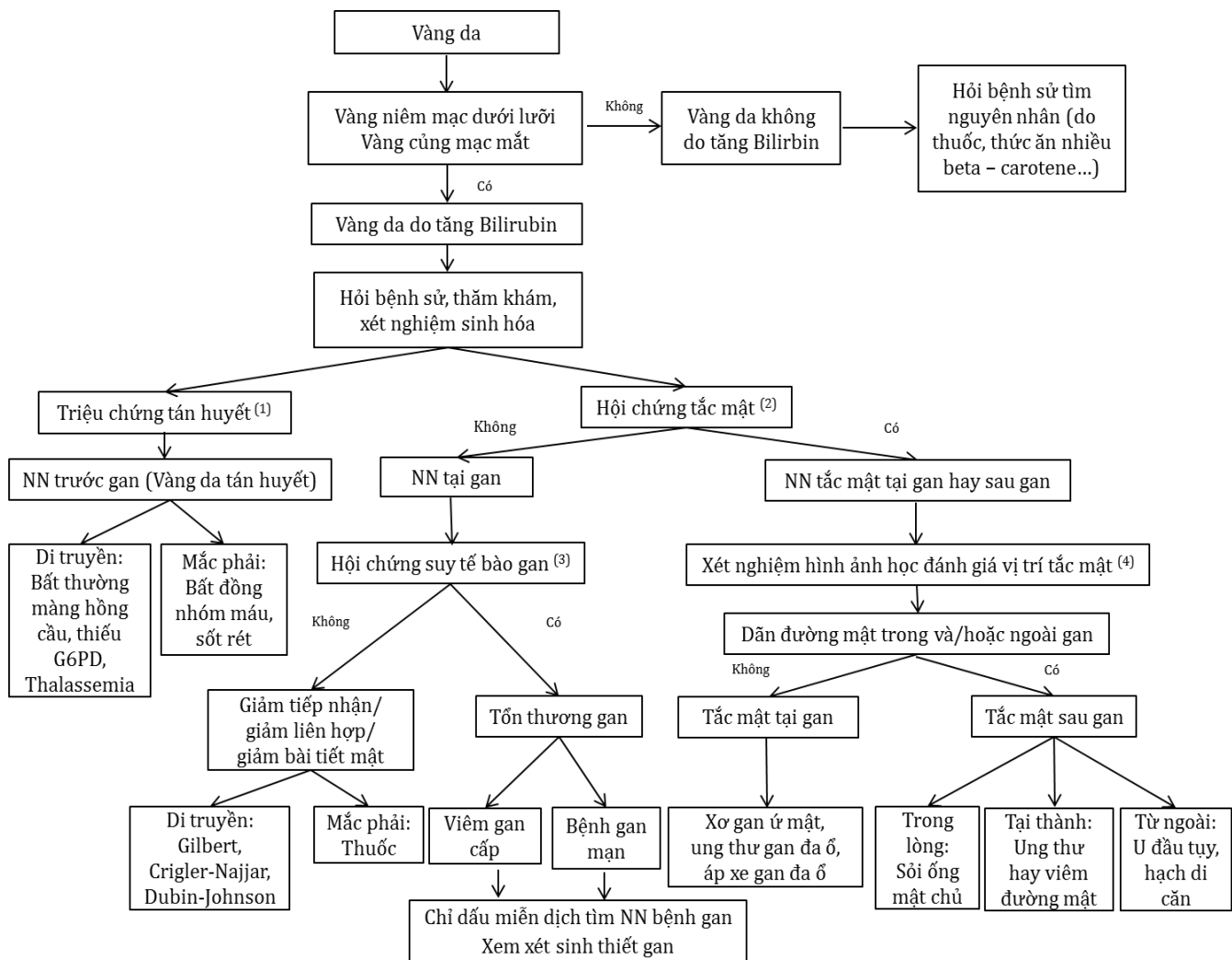
Tùy vào triệu chứng lâm sàng gợi ý nguyên nhân mà đề nghị xét nghiệm phù hợp

- Xét nghiệm huyết học: Công thức máu, phết máu ngoại biên
- Xét nghiệm sinh hoá: Bilirubin, phosphatase kiềm, GGT, AST, ALT, INR, ceruloplasmin

Lưu ý hội chứng tắc mật trên cận lâm sàng:

- Bilirubin trực tiếp tăng chủ yếu
- GGT, phosphatase kiềm, 5'-nucleotidase, cholesterol máu tăng
- Xét nghiệm vi sinh: anti HAV IgM, HBsAg, anti HBc IgM, HBV DNA, anti HCV, HCV RNA
- Xét nghiệm miễn dịch học: ANA, anti-dsDNA, AMA, anti-LKM1
- Xét nghiệm hình ảnh học: siêu âm bụng, CT scan bụng, chụp mật tụy ngược dòng qua nội soi (ERCP), chụp cộng hưởng từ mật tụy (MRCP), chụp đường mật xuyên gan qua da (PTC), siêu âm qua nội soi (EUS)

SƠ ĐỒ TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN BỆNH NHÂN VÀNG DA (sơ đồ 1)



Sơ đồ 1: Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán bệnh nhân vàng da

NN: nguyên nhân

⁽¹⁾ Tìm triệu chứng tán huyết trên lâm sàng và cận lâm sàng (xem thêm phần “Chẩn đoán nguyên nhân vàng da”)

⁽²⁾ Tìm hội chứng tắc mật trên lâm sàng và cận lâm sàng (xem thêm phần “Chẩn đoán nguyên nhân vàng da”)

⁽³⁾ Tìm hội chứng suy tế bào gan trên lâm sàng và cận lâm sàng (xem thêm phần “Chẩn đoán nguyên nhân vàng da”)

⁽⁴⁾ Làm xét nghiệm hình ảnh học thông thường (siêu âm bụng, CT bụng) và xem xét làm xét nghiệm chuyên biệt (MRCP, ERCP, EUS, PTC) nếu chẩn đoán nguyên nhân ban đầu khó khăn

KẾT LUẬN

Vàng da là một tình huống lâm sàng thường gặp. Phối hợp hỏi bệnh, khám lâm sàng kỹ lưỡng, kết quả xét nghiệm sinh hóa và các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh thông thường (siêu âm bụng, CT bụng) giúp chẩn đoán nguyên nhân vàng da trong hơn 75% trường hợp, đặc biệt là giúp phân biệt nhóm nguyên nhân vàng da tắc mật và không tắc mật. Trong những trường hợp chẩn đoán khó, các xét nghiệm chuyên biệt như MRCP, ERCP, PTC và sinh thiết gan có thể giúp ích để xác định chẩn đoán.

CÂU HỎI THẢO LUẬN

1. Chẩn đoán xác định bệnh nhân vàng da do tăng Bilirubin dựa vào đâu?
2. Cần hỏi bệnh, khám những triệu chứng gì và làm xét nghiệm nào để chẩn đoán phân biệt 3 nhóm nguyên nhân gây vàng da: trước gan, tại gan và sau gan?

3. Những xét nghiệm hình ảnh nào giúp chẩn đoán phân biệt nguyên nhân tắc mật tại gan và tắc mật sau gan?

4. **Tình huống lâm sàng:** Bệnh nhân nữ 45 tuổi, nhập viện vì vàng da. Cách nhập viện 5 ngày, bệnh nhân đột ngột đau hạ sườn phải, lan lên vai phải, kéo dài 12 giờ, sau đó xuất hiện sốt cao lạnh run, tiếp theo là vàng da tăng dần, ngứa ít, nước tiểu vàng sậm, phân vàng.

Tiền căn: Cách đây 2 năm, bệnh nhân vàng da tái đi tái lại, được chẩn đoán sỏi túi mật và được phẫu thuật nội soi lấy sỏi ở bệnh viện tỉnh. Từ 2 tháng nay, bệnh nhân thỉnh thoảng đau quặn từng cơn ở hạ sườn phải, thường xuất hiện sau bữa ăn nhiều dầu mỡ. Cơn đau kéo dài vài phút và tự hết nên bệnh nhân không đi khám.

Khám: Bệnh nhân tỉnh. BMI = 26,1. Tình trạng lúc nhập viện: M = 112 l/p, HA = 120/70 mmHg, $t^0 = 39^{\circ}\text{C}$. Vàng da vàng mắt, niêm hồng. Có vài vết bầm máu trên cánh tay. Bụng mềm, gan to nhẹ, ấn đau tức, túi mật và lách không to. Không ghi nhận các dấu hiệu suy tế bào gan (sao mạch, lòng bàn tay son, phù chân, báng bụng ...).

Câu hỏi:

- Liệt kê những triệu chứng bất thường giúp chẩn đoán nguyên nhân vàng da trên bệnh nhân này.
- Bệnh nhân này thuộc nhóm nguyên nhân vàng da nào (trước gan, tại gan hay sau gan)? Lý giải vì sao?
- Nêu 2 chẩn đoán nguyên nhân gây vàng da nghĩ nhiều trên bệnh nhân này (bệnh nhân đã được phẫu thuật lấy sỏi túi mật). Lý giải vì sao?
- Hãy đề nghị cận lâm sàng (xét nghiệm máu và hình ảnh học) cần thiết để chẩn đoán nguyên nhân vàng da của bệnh nhân này?

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Triệu chứng học nội khoa, Bộ môn Nội, Đại học Y Dược TP.HCM (2012). Nhà xuất bản Y học.
2. Bate's Guide to Physical Examination and History Taking, tái bản lần thứ 11 (2013). Nhà xuất bản Lippincott Williams & Wilkins.
3. Harrison's Principles of Internal Medicine, ấn bản lần thứ 19 (2016). Nhà xuất bản Mc-Graw Hill.
4. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System, tái bản lần thứ 12 (2011). Nhà xuất bản Willey Blackwell.
5. Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, tái bản lần thứ 10 (2010). Nhà xuất bản Elsevier.
6. Yamada's Textbook of Gastroenterology, tái bản lần thứ 6 (2016). Nhà xuất bản Willey Blackwell.