

VÀNG DA TĂNG BILIRUBINE GIÁN TIẾP

I. ĐẠI CƯƠNG

1. Định nghĩa

Vàng da tăng bilirubin gián tiếp là do tình trạng tăng phá hủy hồng cầu, giảm chức năng của men chuyển hóa bilirubine, hoặc tăng tái hấp thu của bilirubine, hoặc tăng tái hấp thu của bilirubine từ ruột. Hậu quả có thể gây tổn thương não và để lại di chứng nặng nề

2. Nguyên nhân

- Vàng da trong 24 giờ đầu: Bất đồng Rhesus, bất đồng hệ ABO hay nhóm máu phụ, thiếu men G6PD, bệnh lý màng hồng cầu
- Vàng da trong tuần lễ đầu: Vàng da sinh lý, nhiễm trùng, tăng chu trình ruột gan, bất thường chuyển hóa bilirubine (bất đồng nhóm máu hệ ABO, thiếu G6PD, hội chứng Crigler-Naajar, hội chứng Gilbert), bệnh lý chuyển hóa (galactosemia, thiếu, thiếu $\alpha 1$ antitrypsin...), do tái hấp thu
- Vàng da sau tuần lễ đầu: Vàng da do sữa mẹ, nhiễm trùng, bất thường chức năng đường ruột, bất thường chuyển hóa bilirubine, bệnh lý chuyển hóa, bệnh xơ nang, suy giáp

3. Các yếu tố nguy cơ của vàng da tăng bilirubine gián tiếp

- Các nguy cơ vàng da nặng
Nồng độ bilirubin toàn phần (TSB) trước xuất viện > 95th percentile, vàng da sớm 24 giờ đầu, bất đồng nhóm máu, non tháng, có anh chị vàng da phải chiếu đèn, bứu máu hay bứu huyết thanh to, chủng tộc châu Á
- Nguy cơ vàng da nhẹ
TSB trước xuất viện 75-95th percentile, đủ tháng, vàng da phát hiện trước xuất viện, có anh chị vàng da, thai to hay mẹ bị tiểu đường, mẹ > 25 tuổi, trẻ nam
- Các nguy cơ nhiễm độc bilirubine não
Tán huyết đồng miễn dịch, sanh ngạt, nhiễm trùng huyết, toan chuyển hóa, albumin máu < 30 g/l

II. LÂM SÀNG

1. Biểu hiện lâm sàng

- Xuất hiện đầu tiên ở mặt và cẳng mạc (TSB 4-8 mg/dL), xuất hiện ở lòng bàn tay và chân (TSB > 15 mg/dL). Vàng da được phát hiện khi làm nhạt màu của da đi : ở trán, vùng trước xương ức, hông, gối, khuỷu tay bằng cách ấn ngón tay để phát hiện màu sắc của da và mô dưới da
- Khám các dấu hiệu lâm sàng khác có thể gợi ý nguyên nhân hay yếu tố nguy cơ làm tăng bilirubine gián tiếp

2. Bệnh não cấp do tăng bilirubin (ACE)

- Giai đoạn sớm: Trẻ vàng da nhiều, ngủ gà, giảm trương lực cơ, bú kém
- Giai đoạn trung gian : Trẻ lừ đừ, dễ bị kích thích và tăng trương lực cơ, có thể sốt, khóc the thé hay lơ mơ và giảm trương lực cơ, tăng trương lực cơ biểu hiện bằng uốn

cổ và thân . Thay máu trong giai đoạn này trong một số trường hợp có thể cải thiện được các biểu hiện thần kinh

- Giai đoạn nặng: Hệ thần kinh bị tổn thương và không hồi phục được , biểu hiện bằng tư thế uốn cổ -uốn người, khóc the thé , không bú được , có cơn ngưng thở, hôn mê, một số trường hợp co giật và tử vong
- Vàng da nhân: Là hình thức mãn của ACE: Trẻ có biểu hiện của bại não thể múa vờn , rối loạn thính lực, loạn sản răng, mắt nhìn trần, hiếm gặp thiếu năng trí tuệ và các tàn tật khác

III. CẬN LÂM SÀNG: Xét nghiệm (không chờ kết quả mới bắt đầu thay máu)

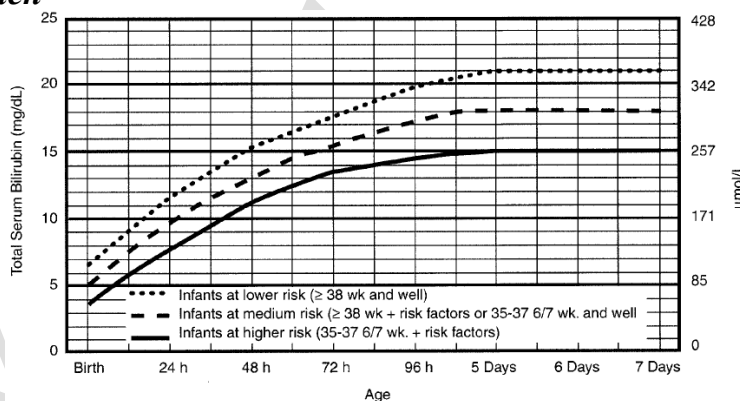
- Bilirubin toàn phần, bilirubin trực tiếp, albumin máu, ion đồ
- Nhóm máu (ABO, Rh), test Coombs'
- CTM, phết máu ngoại biên, HC lưới
- Định lượng G6PD
- XN nước tiểu và các XN khác khi cần thiết

IV. ĐIỀU TRỊ

- Ánh sáng liệu pháp
- Thay máu
- Điều trị khác

1. Ánh sáng liệu pháp (ASLP)

* **Chỉ định chiếu đèn**



• Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin.
 • Risk factors = isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis, or albumin < 3.0g/dL (if measured)
 • For well infants 35-37 6/7 wk can adjust TSB levels for intervention around the medium risk line. It is an option to intervene at lower TSB levels for infants closer to 35 wks and at higher TSB levels for those closer to 37 6/7 wk.
 • It is an option to provide conventional phototherapy in hospital or at home at TSB levels 2-3 mg/dL (35-50mmol/L) below those shown but home phototherapy should not be used in any infant with risk factors.

Sơ đồ 1: Chỉ định chiếu đèn cho trẻ sơ sinh ≥ 35 tuần tuổi

- Nếu TSB 25 mg/dL, lặp lại TSB sau 2-3h
 - Nếu TSB 20-25 mg/dL, lặp lại sau 3-4h
 - Nếu TSB 20 mg/dL, lặp lại sau 4-6h. Nếu TSB tiếp tục giảm lặp lại sau 8-12h
 - Nếu TSB (TSB/albumin) không giảm hay tăng đến gần ngưỡng thay máu thì phải xem xét thay máu. Tùy theo nguyên nhân gây vàng da, đều nên đo TSB 24h sau ngưng đèn để kiểm tra sự tái hấp thu
- + Nguồn ánh sáng

Phổ ánh sáng xanh (blue-green) là hiệu quả nhất. Dùng bóng đèn ánh sáng xanh đặc biệt hay nguồn sáng phát sáng 2 cực cung cấp ánh sáng xanh h đối v ới ASLP cường độ cao

+ Khoảng cách từ đèn

Nếu sử dụng bóng đèn ánh sáng xanh fluorescent, để bóng đèn càng gần trẻ càng tốt. Tuy nhiên: Không thể làm điều này đối với đèn halogen vì gây bỏng. Khoảng cách từ bóng đèn ánh sáng xanh đến trẻ

+ Diện tích tiếp xúc

Đặt đèn phía trên và miếng lót bằng sợi quang học hay cá c bóng đèn ánh sáng xanh fluorescent phía dưới trẻ. Để tiếp xúc tối đa, nên lót xung quanh nôi hay lồng ấp những miếng nhôm. Không cần thiết phải cởi tả, tuy nhiên khi nồng độ bilirubin gần đến ngưỡng thay máu thì phải cởi bỏ tả cho đến khi bili rubin cải thiện

+ Sự giảm nồng độ bilirubin

Khi bilirubin quá cao (> 30 mg/dL), có thể giảm ít nhất $0,5-1$ mg/dL/h trong 4-8h đầu tiên. ASLP có thể làm giảm 30%-40% nồng độ bilirubin ban đầu sau 24h đầu

+ ASLP liên tục so với ngắt quãng

Không có bằng chứng nào sử dụng ASLP ngắt quãng. Tuy nhiên, ASLP có thể không cần liên tục: ngưng khi cho trẻ bú hay khi thăm khám. Nếu bilirubin đạt đến ngưỡng gần thay máu thì phải chiếu đèn liên tục cho đến khi nồng độ bilirubin giảm hay đã thay máu xong

+ Sự mất nước

Không có bằng chứng truyền dịch nhiều ảnh hưởng lên bilirubin. Tuy nhiên, khi trẻ có nồng độ bilirubin cao có mất nước nhẹ cũng cần cung cấp thêm dịch. Cung cấp dịch ở trẻ đủ tháng có tăng bilirubin nặng có thể làm giảm khả năng thay máu và thời gian chiếu đèn

+ Khi nào ngưng đèn?

Không có tiêu chuẩn nào để ngưng đèn. Ngưng đèn tùy thuộc vào ngày tuổi và nguyên nhân gây vàng da. Khi bilirubin dưới $13-14$ mg/dL (ở trẻ $> 35w$, không có yếu tố nguy cơ) có thể ngưng đèn

Sau khi ngưng đèn hay xuất viện phải kiểm tra khả năng tái hấp thu. Nếu ASLP cho những trẻ có tán huyết hay vàng da sớm mà ngưng đèn trước 3-4 ngày tuổi cần đo lại bilirubin sau 24h. Đối với trẻ nhập viện lại do vàng da, khả năng tái hấp thu hiếm, cần đo lại bilirubin hay khám lại sau 24h

+ Chỉ định chiếu đèn và thay máu đối với sơ sinh dưới 35 tuần tuổi thai:

▪ Chỉ định chiếu đèn theo tuổi thai:

- Tuổi thai < 28 weeks - TB > 5 mg/dL (85 μ mol/L)
- Tuổi thai 28 to 29 weeks - TB 6 to 8 mg/dL (103 to 137 μ mol/L)
- Tuổi thai 30 to 31 weeks - TB 8 to 10 mg/dL (137 to 171 μ mol/L)
- Tuổi thai 32 to 33 weeks - TB 10 to 12 mg/dL (171 to 205 μ mol/L)
- Tuổi thai > 34 weeks - TB 12 to 14 mg/dL (171 to 239 μ mol/L)

▪ Hoặc theo bảng:

- Bảng 1: Chỉ định chiếu đèn và thay máu đối với trẻ $1500g < 2500g$

Table 1 Guidelines for the use of phototherapy and exchange transfusion in low birthweight infants based on birth weight²⁷

Birth weight (g)	Total bilirubin level (mg/dl (μmol/l)*)	
	Phototherapy†	Exchange transfusion‡
< 1500	5-8 (85-140)	13-16 (220-275)
1500-1999	8-12 (140-200)	16-18 (275-300)
2000-2499	11-14 (190-240)	18-20 (300-340)

- Bảng 2: Chỉ định chiếu đèn và thay máu đối với trẻ ≤ 1000g

Table 4 Guidelines for initiating phototherapy and exchange transfusions (NICHHD Neonatal Research Network Trial) (B Morris, personal communication, 2002)

Birth weight (g)	Aggressive management		Conservative management	
	Phototherapy begins	Exchange transfusion	Phototherapy begins	Exchange transfusion
501-750	ASAP after enrollment	≥13.0 mg/dl	≥8.0 mg/dl	≥13.0 mg/dl
751-1000	ASAP after enrollment	≥15.0 mg/dl	≥10.0 mg/dl	≥15.0 mg/dl

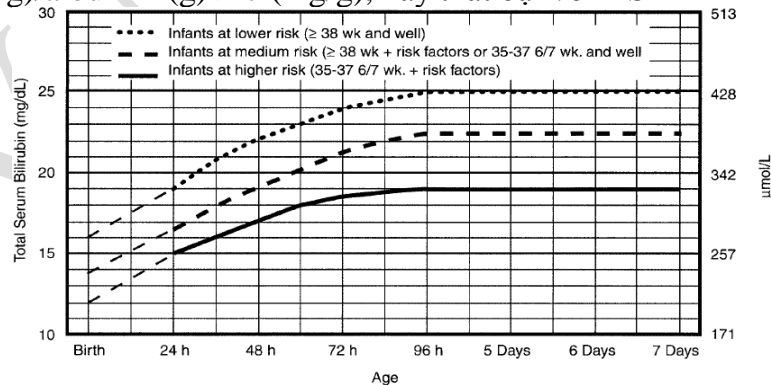
Enrollment is expected within 12-36 hours after birth, preferably between 12 and 24 hours. ASAP, As soon as possible.

* **Phơi nắng**

- Mặc dù ánh sáng mặt trời có bước sóng 425-475nm và có thể làm ASLP, tuy nhiên khó thực hiện do không an toàn khi phơi trẻ không mặc quần áo dưới ánh sáng mặt trời. Do đó phòng ngừa vàng da bằng phơi nắng không được khuyến cáo
- Biến chứng: Vàng da tắc mật, hội chứng em bé da đồng, xuất huyết da, bong da do bỏng rộp, tạo bóng nước nhiều hay nhạy cảm với ánh sáng. Nghiên cứu ở động vật cho thấy thoái hóa võng mạc có thể xảy ra sau 24h chiếu đèn liên tục. Do đó, mắt của tất cả trẻ chiếu đèn cần được bịt an toàn

2. Thủ thuật thay máu

- Thay 170 mL/kg ở trẻ đủ tháng, 190 mL/kg ở trẻ non tháng
- Chỉ định: Cho trường hợp có biểu hiện thần kinh, TSB đến ngưỡng thay máu hay bilirubin (mg)/albumin (g) > 7 (mg/g), hay thất bại với ASLP



- The dashed lines for the first 24 hours indicate uncertainty due to a wide range of clinical circumstances and a range of responses to phototherapy.
- Immediate exchange transfusion is recommended if infant shows signs of acute bilirubin encephalopathy (hypertonia, arching, retrocollis, opisthotonos, fever, high pitched cry) or if TSB is ≥5 mg/dL (85 μmol/L) above these lines.
- Risk factors - isoimmune hemolytic disease, G6PD deficiency, asphyxia, significant lethargy, temperature instability, sepsis, acidosis.
- Measure serum albumin and calculate B/A ratio (See legend)
- Use total bilirubin. Do not subtract direct reacting or conjugated bilirubin
- If infant is well and 35-37 6/7 wk (median risk) can individualize TSB levels for exchange based on actual gestational age.

Sơ đồ 2: Chỉ định thay máu cho trẻ sơ sinh ≥ 35 tuần tuổi

3. Điều trị bằng thuốc

- Tăng bilirubin gián tiếp có thể phòng ngừa và điều trị bằng tin-mesoporphyrin, thuốc này ức chế sản xuất heme oxygenase . Tuy nhiên, tin-mesoporphyrin không được FDA chấp nhận
- Đối với trẻ bị tán huyết và TSB tăng mặc dù chiếu đèn tích cực hay gần ngưỡng thay máu 2–3 mg/dL, truyền immunoglobulin 0,5-1 g/kg trong 2h và lặp lại sau 12h nếu cần thiết
- Đối với trẻ giảm 12% so với cân nặng lúc sinh hay có bằng chứng thiếu nước trên lâm sàng, tăng cường cho bú mẹ hay sữa công thức , nếu nghi ngờ khả năng bú , cần phải truyền dịch
- Phenobarbital làm tăng sự kết hợp và đào thải bilirubin , nhưng nó có thể ảnh hưởng sự phát triển nhận thức và sinh sản