

Chương XIV

CHUYỂN HÓA HEMOGLOBIN

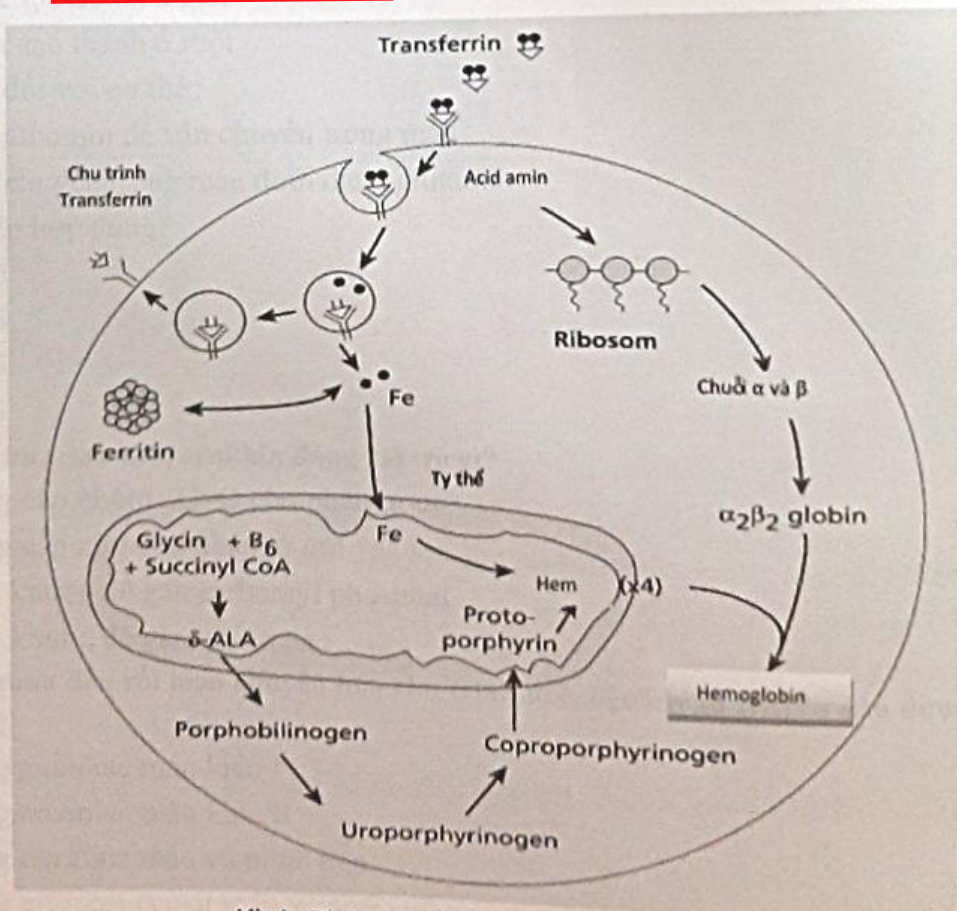
MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. Phân tích được các giai đoạn tổng hợp hemoglobin.
2. Phân tích được các giai đoạn thoái hóa hemoglobin ở lách và ở gan, ruột.
3. Kể tên các loại bilirubin có trong huyết thanh và nồng độ bình thường của chúng.
4. Biện luận được một số trường hợp bệnh lý của chuyển hóa hemoglobin.

Dựa vào sự thay đổi của các chỉ số bilirubin toàn phần, trực tiếp và gián tiếp, máu và H_2O để lý giải các bệnh gây vàng da.

1. TỔNG HỢP HEMOGLOBIN

Hemoglobin được tổng hợp từ sự kết hợp giữa hem và 4 chuỗi globin. Hemoglobin A gồm 2 chuỗi α và hai chuỗi β kết hợp với 4 hem. Mỗi chuỗi polypeptid của globin kết hợp với một hem nhờ hai liên kết phối trí giữa Fe^{2+} của hem với các acid amin histidin trên globin (histidin E7 và histidin F8).



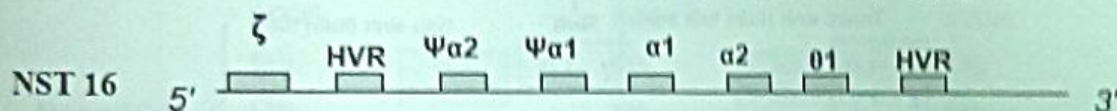
Hình 14.1. Sơ đồ tổng hợp hemoglobin

1.1. Tổng hợp globin

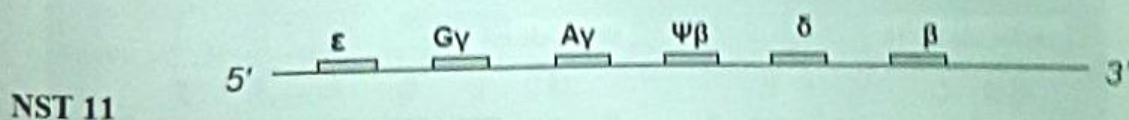
Quá trình tổng hợp globin xảy ra tương tự như các quá trình tổng hợp protein khác.

Các gen quyết định cấu trúc của chuỗi α và chuỗi ζ (zeta) được sắp xếp thành hàng nằm trên nhiễm sắc thể thứ 16. Trình tự của các gen đó được biểu hiện theo chiều từ đầu 5' đến 3' gồm: một gen ζ giống gen α , một vùng gen biến đổi (hypervariable region, HVR), một cặp gen giả α (gen giống gen α nhưng không có chức năng), một cặp gen α ($\alpha 1$ và $\alpha 2$) có chức năng, một gen θ giống gen α không được biểu hiện và cuối cùng là một vùng biến đổi thứ hai.

Các gen quyết định cấu trúc của chuỗi γ , δ , β tạo thành một cụm với nhau nằm trong một vùng thuộc nhiễm sắc thể thứ 11, còn được gọi là phức hợp gen $\gamma\delta\beta$. Trong đó, có một gen ϵ (epsilon) giống gen β , hai gen $\psi\gamma$ và γ quyết định cấu trúc của hai chuỗi γ , hai gen này tạo ra hai chuỗi γ về cơ bản thì giống nhau chỉ trừ ở vị trí thứ 136: $\psi\gamma$ chứa glycine còn γ chứa alanine, tiếp theo là một gen δ và một gen β . Ngoài ra, trong cụm gen này còn có một "khóa" $\psi\beta$ đóng mở nằm giữa ở gen $\psi\gamma$ và ở gen δ , có vai trò biểu hiện gen γ trong suốt thời kỳ bào thai, chỉ đóng gen γ lại vài tuần cuối trước khi sinh và thay vào đó là cho gen β biểu hiện. Phía trước của các vùng mã hóa cho mỗi một gen globin là một loạt các yếu tố khởi động và tăng cường. Tùy theo các giai đoạn phát triển của phôi và bào thai mà các gen được đóng mở để biểu hiện các chuỗi polypeptid khác nhau.



Hình 14.2. Sơ đồ các gen trên NST 16 mã hóa cho các chuỗi globin

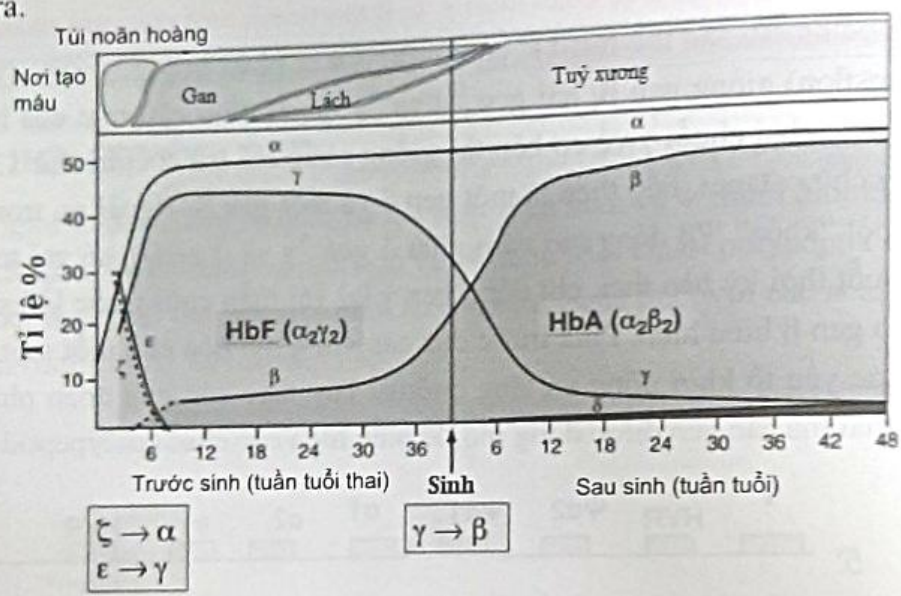


Hình 14.3. Sơ đồ các gen trên NST 11 mã hóa cho các chuỗi globin

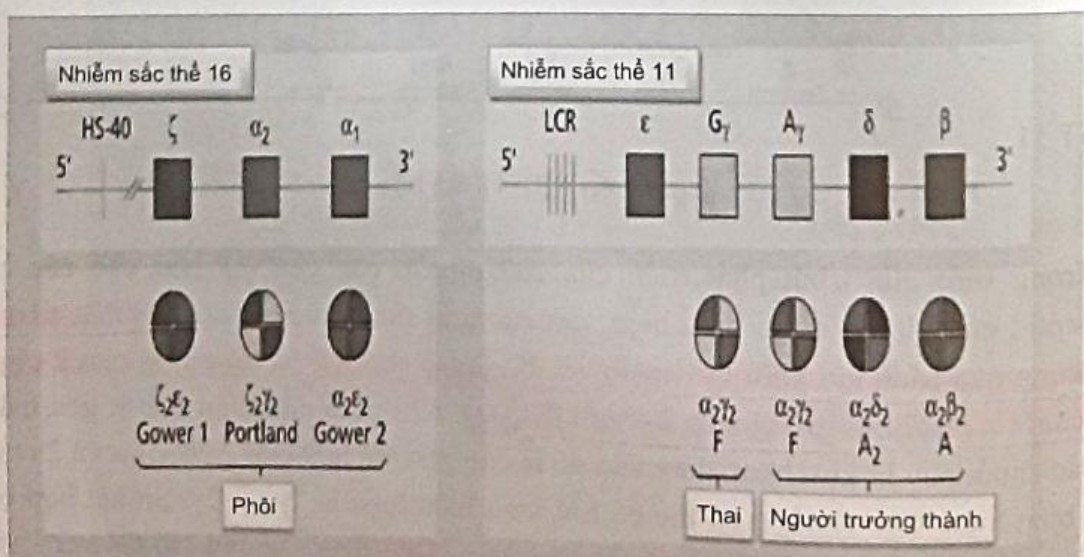
γ : gamma

Trong suốt quá trình phát triển của con người, các gen mã hóa cho các chuỗi polypeptid của globin được biểu hiện vào các giai đoạn khác nhau. Hb đầu tiên xuất hiện trong quá trình tạo phôi là Hb Gower I (gồm 2 chuỗi ζ (zeta) giống như 2 chuỗi α và 2 chuỗi ϵ (epsilon) giống như 2 chuỗi β : $\zeta_2\epsilon_2$). Khi phôi đến tuần thứ 8, gen mã hóa cho các chuỗi này bị kìm hãm, thay vào đó là các gen mã hóa cho 2 chuỗi α và 2 chuỗi γ được biểu hiện. Các chuỗi γ có thể có hai kiểu biểu hiện là $\psi\gamma$ và γ . Sự kết hợp của 2 chuỗi α với 2 chuỗi γ ($\alpha_2^G\gamma_2$ hoặc $\alpha_2^A\gamma_2$) tạo nên HbF, thay thế cho Hb Gower I và trở thành Hb chính của bào thai. Trong thời kỳ chuyển từ phôi thai lên đến giai đoạn bào

thai, người ta có thể phát hiện được một số loại Hb khác như Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$). Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$), nhưng các Hb này không quan trọng và chúng biến mất trong thời kỳ sơ sinh. Chỉ tới 3 tháng cuối của thai kỳ, HbA mới xuất hiện. Ở trẻ sơ sinh, tỷ lệ HbF cao và sẽ giảm dần sau vài tháng nhường chỗ cho HbA đảm nhận chức năng vận chuyển oxy và carbon dioxyd trong suốt cuộc đời của người trưởng thành. Trẻ trên 6 tháng tuổi có thành phần Hb gần giống như người lớn, chứa 95-97% HbA, 2-3% HbA₂, 1-2% HbF. Hình 14.4 cho thấy tỷ lệ % của các chuỗi globin được tổng hợp và vị trí tổng hợp chủ yếu của các loại chuỗi globin này theo các tuần tuổi thai và các tuần tuổi sau khi trẻ được sinh ra.



Hình 14.4. Cơ quan tạo máu và tỷ lệ % các chuỗi globin được tổng hợp trong quá trình phát triển



Hình 14.5. Một số loại Hb được tạo ra trong quá trình phát triển

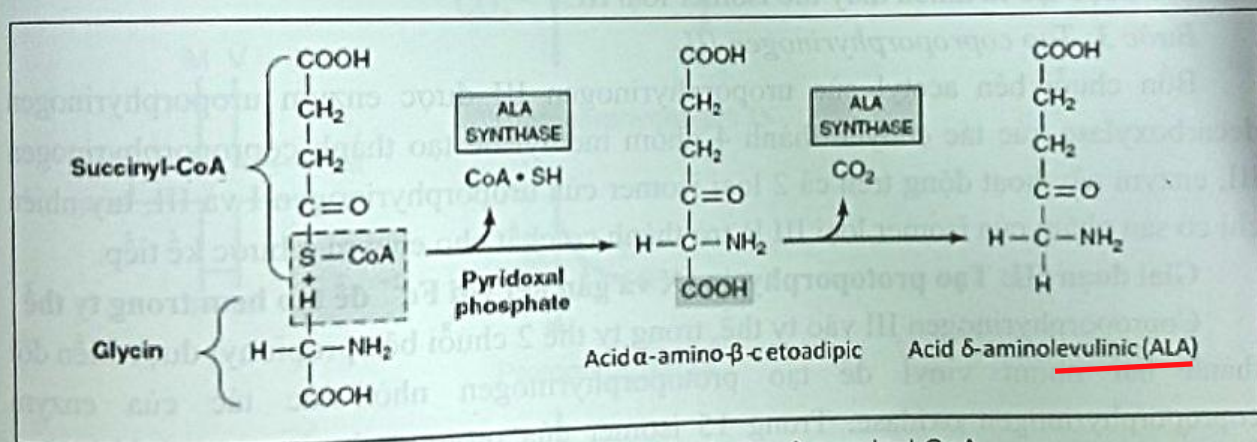
1.2. Tổng hợp hem

Tất cả các mô đều có khả năng tạo hem ngoại trừ hồng cầu trưởng thành do thiếu ty thể. **Gan và tủy xương là hai cơ quan tạo ra nhiều hem nhất.** Ở tủy xương, hem được tạo ra từ nguyên bào hồng cầu, tiền thân của hồng cầu. Đa số hem này được sử dụng làm nhóm ngoại của Hb. Dựa vào vị trí xảy ra, quá trình tổng hợp hem có thể được chia làm **3 giai đoạn:**

1. Tạo acid δ -amino levulinic (AAL hoặc ALA: δ -amino levulinic acid) trong ty thể.
2. Tạo **coproporphyrinogen III** ở bào tương
3. Tạo **protoporphyrin IX** và gắn kết với Fe^{2+} để tạo hem trong ty thể.

Giai đoạn I: tạo acid δ -amino levulinic (δ -ALA):

Trong ty thể, glycine kết hợp với succinyl CoA là sản phẩm trung gian của chu trình Krebs để tạo acid α -amino β -cetoacid, sau đó chất này nhanh chóng bị khử carboxyl để tạo thành acid δ -amino levulinic. Chuỗi phản ứng này được enzym của ty thể là δ -amino levulinic acid synthase (δ -ALA synthase) xúc tác, với sự tham gia của coenzym pyridoxal phosphat (B6) với vai trò hoạt hóa glycine.

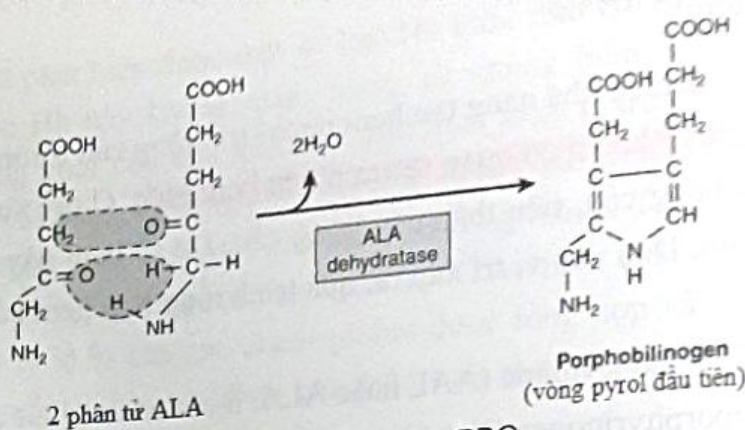


Hình 14.6. Tổng hợp ALA từ glycine và succinyl CoA

Giai đoạn II: tạo coproporphyrinogen III ở bào tương, gồm ba bước:

Bước 1: Tạo porphobilinogen

δ -ALA tạo thành rồi khỏi ty thể nhờ **khuếch tán thụ động**. Trong bào tương, 2 phân tử δ -ALA ngưng tụ với nhau, loại nước và đóng vòng pyrrole tạo porphobilinogen (PBG) có sự xúc tác của enzym ALA dehydratase (hay còn gọi là PBG synthase).



Hình 14.7. Tổng hợp PBG

Bước 2: Tạo uroporphyrinogen III

Trong bào tương, 4 phân tử PBG trùng hợp với nhau tạo ra uroporphyrinogen. Vì mỗi vòng pyrrole của uroporphyrinogen có hai chuỗi bên khác nhau (1 acetyl và 1 propionyl) nên có thể có 4 dạng isomer của uroporphyrinogen. Thực tế, trong cơ thể chỉ có hai loại isomer I và III được tạo thành, Hem thuộc isomer loại III. Sự tạo thành uroporphyrinogen III được xúc tác bởi enzyme uroporphyrinogen synthase III và uroporphyrinogen cosynthase, chỉ khi nào các enzyme này bị khiếm khuyết thì isomer loại I sẽ được tạo ra nhiều thay thế isomer loại III.

Bước 3: Tạo coproporphyrinogen III

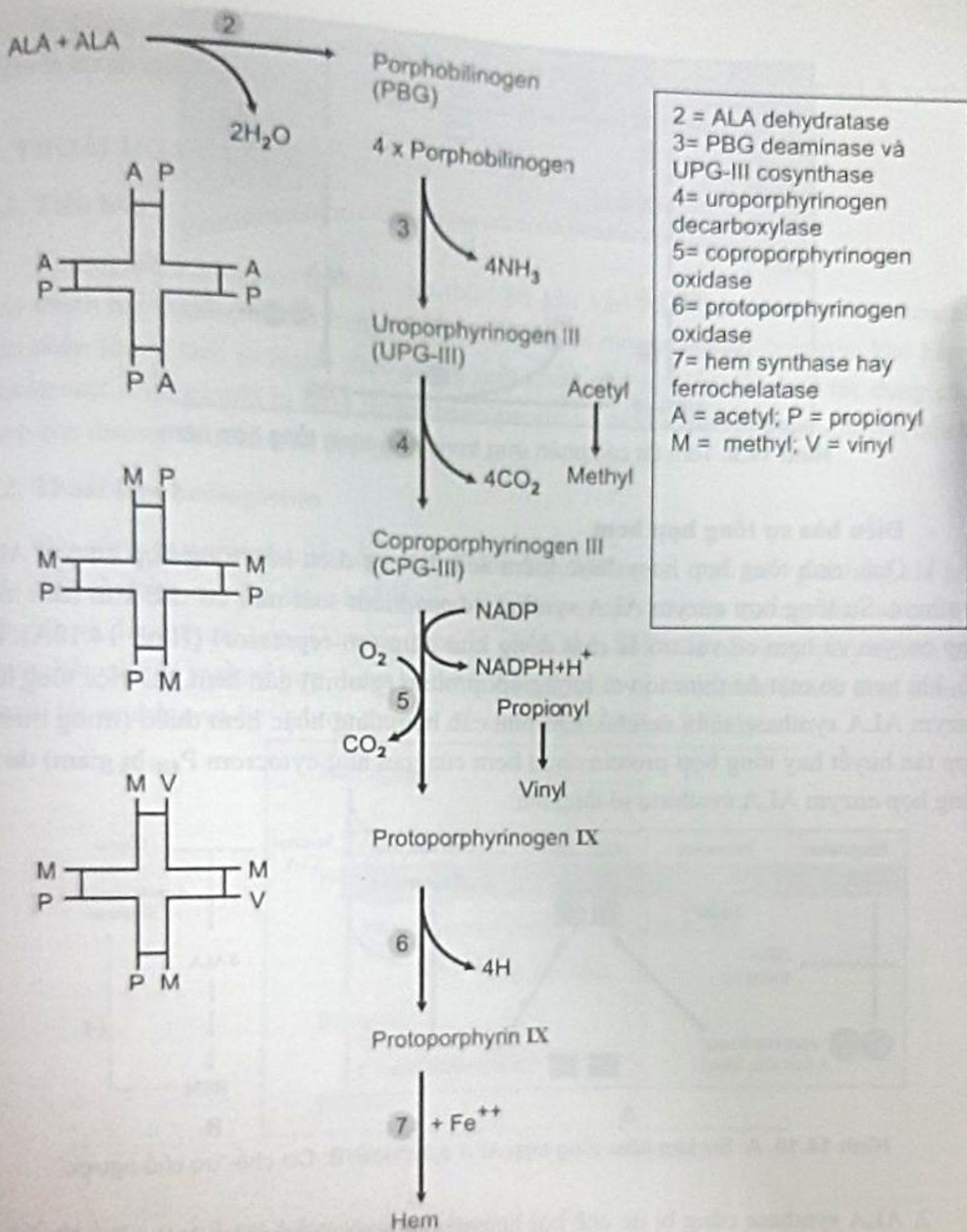
Bốn chuỗi bên acetyl của uroporphyrinogen III được enzyme uroporphyrinogen decarboxylase xúc tác chuyển thành 4 nhóm methyl để tạo thành coproporphyrinogen III, enzyme này hoạt động trên cả 2 loại isomer của uroporphyrinogen I và III, tuy nhiên chỉ có sản phẩm của isomer loại III là trở thành cơ chất cho enzyme ở bước kế tiếp.

Giai đoạn III: Tạo protoporphyrin IX và gắn kết với Fe^{2+} để tạo hem trong ty thể

Coproporphyrinogen III vào ty thể, trong ty thể 2 chuỗi bên propionyl được biến đổi thành hai nhóm vinyl để tạo protoporphyrinogen nhờ xúc tác của enzyme coproporphyrinogen oxidase. Trong 15 isomer của protoporphyrinogen có khả năng xuất hiện thì trên thực tế chỉ có isomer protoporphyrinogen IX được tạo thành.

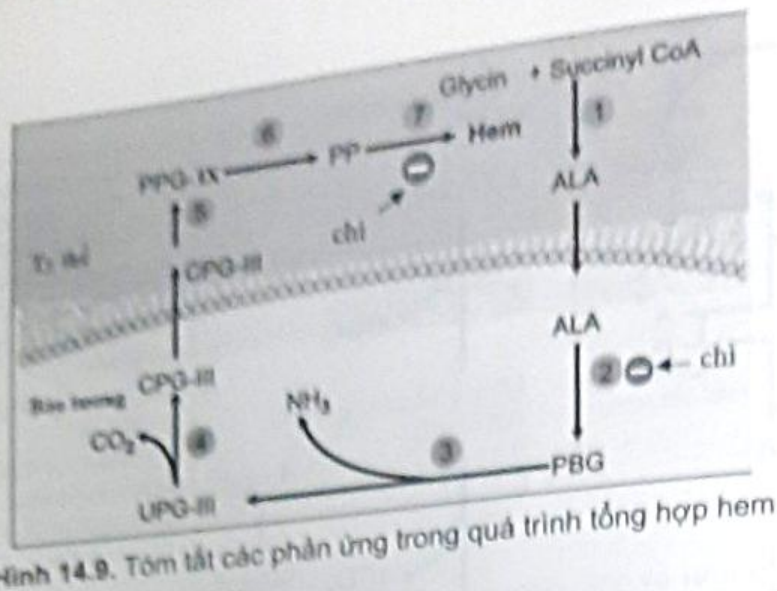
Protoporphyrinogen IX bị oxy hóa nhờ enzyme protoporphyrinogen oxidase tạo thành protoporphyrin IX, bước oxy hóa này tạo ra một hệ thống các liên kết đôi liên hợp, đặc trưng cho nhân porphyrin. Cả các loại uroporphyrinogen và coproporphyrinogen khác (khi hiện diện) đều có thể bị oxy hóa tạo thành các porphyrin tương ứng nhưng trong điều kiện của cơ thể, các sản phẩm trung gian và sản phẩm phụ này đều bị đào thải hết.

Enzyme hem synthase hay ferrochelatase của ty thể xúc tác quá trình gắn ion Fe^{2+} vào trong protoporphyrin IX, nếu enzyme này bị thiếu thì porphyrin sẽ tự phát gắn với kẽm để tạo thành hem, sau đó hem rời ty thể ra bào tương đến kết hợp với globin.



Hình 14.8. Giai đoạn II và III của quá trình tổng hợp hem

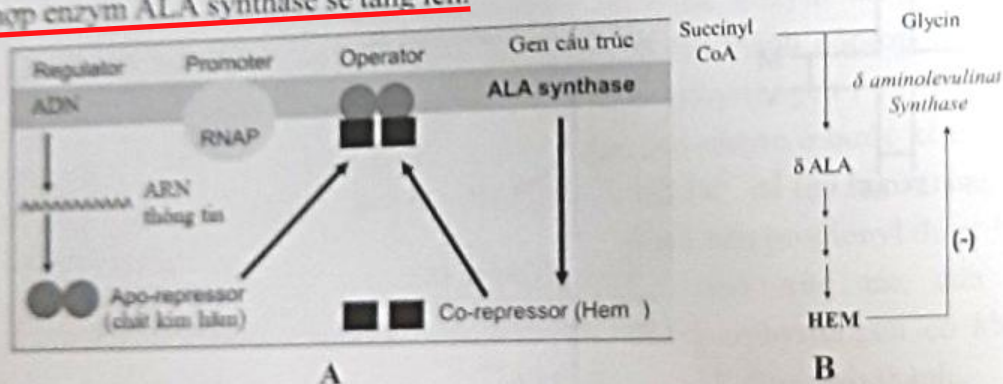
Trong trường hợp ngộ độc chì kéo dài, chỉ ức chế hai enzym trên con đường tạo porphyrin là ALA dehydratase và ferrochelataze. Hậu quả làm tăng ALA trong nước tiểu, tăng protoporphyrin kẽm trong hồng cầu và coproporphyrin cũng tăng trong nước tiểu.



Hình 14.9. Tóm tắt các phản ứng trong quá trình tổng hợp hem

Điều hòa sự tổng hợp hem

1. Quá trình tổng hợp hem được kiểm soát bởi sự điều hòa tổng hợp enzym ALA synthase. Sự tổng hợp enzym ALA synthase được kiểm soát nhờ cơ chế kim hãm tổng hợp enzym và hem có vai trò là chất đồng kim hãm (co-repressor) (Hình 14.10A). Do đó, khi hem có mặt dư thừa so với lượng apoprotein (globin) gắn hem, thì việc tổng hợp enzym ALA synthase sẽ bị ức chế. Khi nhu cầu hem tăng hoặc hem thiếu (trong trường hợp tan huyết hay tổng hợp protein chứa hem của gan như cytochrom P₄₅₀ bị giảm) thì sự tổng hợp enzym ALA synthase sẽ tăng lên.



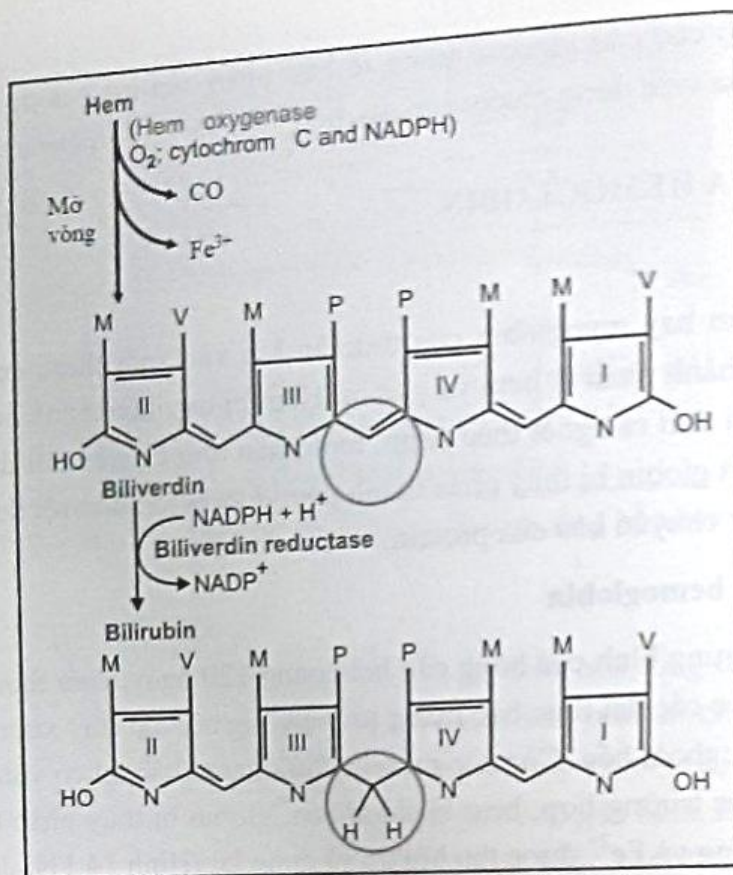
Hình 14.10. A: Sự kim hãm tổng hợp ALA synthase. B: Cơ chế "ức chế ngược"

2. ALA synthase cũng bị ức chế bởi hematin nhờ cơ chế ức chế dị lập thể. Khi hem tự do dư thừa, Fe²⁺ bị oxi hóa thành Fe³⁺ (ferric), vì thể hình thành hematin.

3. Một số thuốc như barbiturate làm tăng tổng hợp hem. Barbiturate cần cytochrom p450 (chứa hem) cho quá trình chuyển hóa của thuốc.

4. Chỉ ức chế enzym ferrochelataze và ALA dehydratase.

5. INH (Isonicotinic acid hydrazid) làm giảm pyridoxal phosphat nên có thể ảnh hưởng quá trình tổng hợp hem.



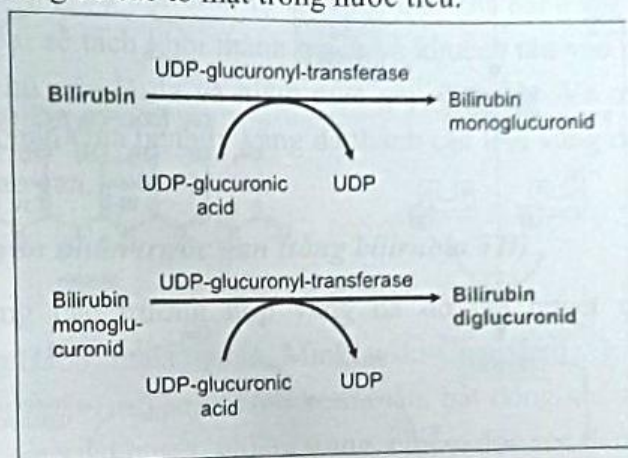
Hình 14.12. Thoái hóa Hb tạo bilirubin tự do

Mặc dù bilirubin chứa hai chuỗi bên là gốc propionyl nhưng nó hầu như không tan trong nước vì bilirubin có khả năng tạo ra một cấu hình mà trong đó các chuỗi bên tạo ra các liên kết hydro nội phân tử, nhờ đặc tính không phân cực đó mà bilirubin qua màng tế bào một cách dễ dàng. **Bilirubin là sắc tố có màu vàng, còn được gọi là bilirubin tự do** (chưa kết hợp với acid glucuronic ở gan), bilirubin tự do này độc với cơ thể đặc biệt với hệ thần kinh; cho phản ứng nhận biết Diazo chậm nên còn gọi là bilirubin gián tiếp. Quá trình thoái hóa Hb thành bilirubin tự do xảy ra ở hệ vòng nội mô chủ yếu là lách, một phần nhỏ ở gan và tủy xương. Sau đó, bilirubin tự do được một loại albumin (**haptoglobin**) vận chuyển theo máu tới gan. Ở màng tế bào gan, bilirubin tự do tách ra khỏi phức hợp bilirubin-haptoglobin, được các thụ thể (receptor) nhận biết và được vận chuyển tích cực qua màng vào trong tế bào gan. Bình thường, nồng độ bilirubin tuần hoàn trong máu không vượt quá khả năng chuyên chở của albumin, chỉ trong một số các trường hợp như tan huyết nhiều hay tắc nghẽn một bước trong quá trình chuyển hóa hem hay một số thuốc có thể cạnh tranh vị trí gắn bilirubin trên albumin làm giảm khả năng mang bilirubin của albumin. Trung bình mỗi ngày có khoảng 250 mg đến 300 mg bilirubin được tạo ra, trong đó 85% có nguồn gốc từ sự phá hủy các hồng cầu già tại hệ thống vòng nội mô, còn lại 15% có nguồn gốc từ sự tạo các nguyên hồng cầu không hiệu

quá và từ quá trình chuyển hóa của các protein chứa hem như myoglobin, cytochrom và peroxidase. Bilirubin dư thừa sẽ rời hệ thống tuần hoàn vào mô ngoại mạch, gây vàng da; nếu bilirubin tích lũy trong não sẽ gây tổn thương não.

2.2.2. Tạo thành bilirubin liên hợp

Tại gan, nhờ enzym bilirubin UDP-glucuronyl transferase xúc tác gắn 1 hoặc 2 gốc acid glucuronic vào gốc propionyl của bilirubin tự do để tạo nên bilirubin liên hợp gồm bilirubin monoglucuronat (15%) và bilirubin diglucuronat (85%). Bilirubin liên hợp không độc, tan trong nước và cho phản ứng diazo nhanh, còn được gọi là bilirubin trực tiếp. Bilirubin liên hợp tạo thành được gan bài tiết vào các ống dẫn mật trong gan và theo mật xuống ruột non. Nếu đường dẫn mật bị tắc nghẽn, bilirubin liên hợp sẽ vào máu và bài tiết ra theo nước tiểu. Trong trường hợp bilirubin liên hợp xuất hiện trong nước tiểu, người ta nói rằng có sắc tố mật trong nước tiểu.



Hình 14.13. Sự tạo thành bilirubin liên hợp

2.2.3. Sự biến đổi của bilirubin ở ruột

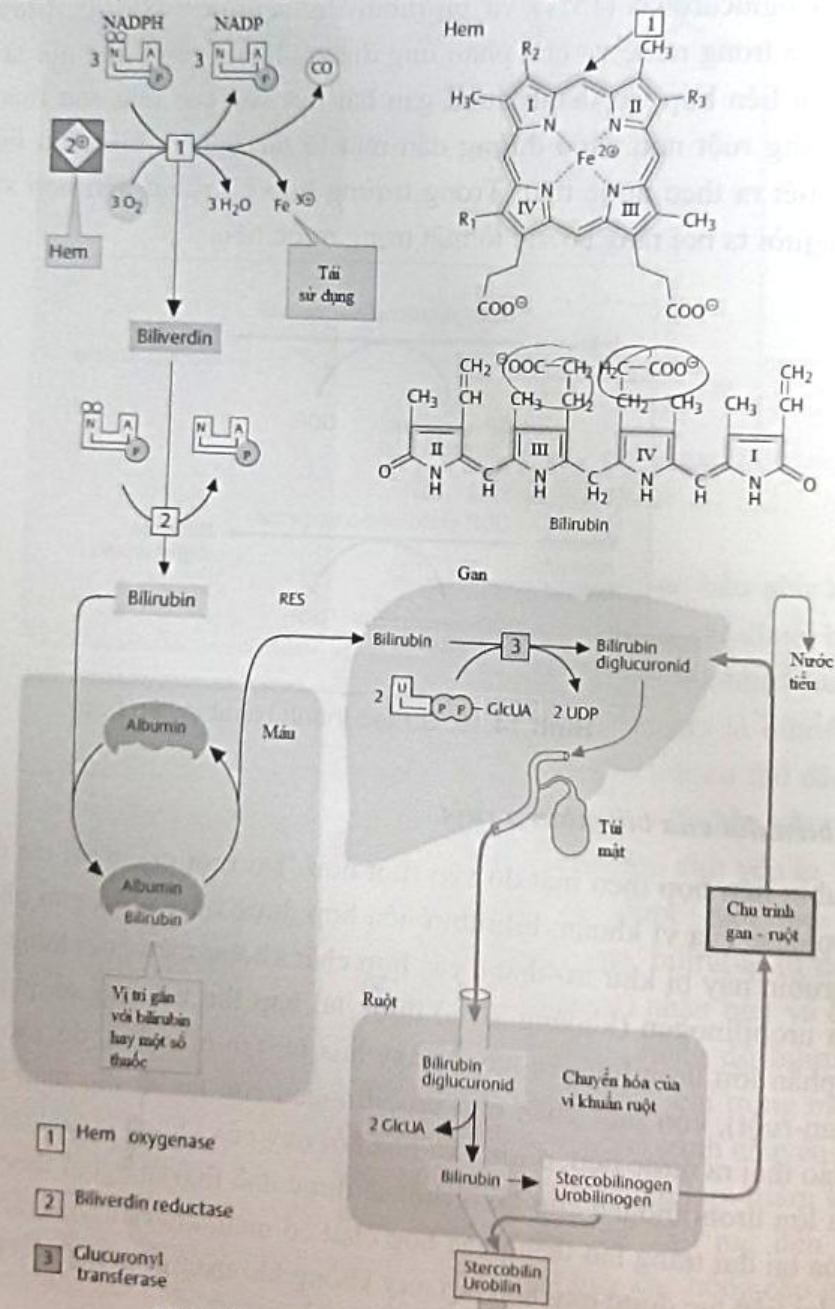
Bilirubin liên hợp theo mật đổ vào ruột non. Tại ruột già, dưới tác dụng của enzym β glucuronidase của vi khuẩn, bilirubin liên hợp được thủy phân giải phóng bilirubin tự do và bilirubin này bị khử trở thành các hợp chất không màu gọi chung là urobilinogen. Một phần urobilinogen (khoảng 20%) được tái hấp thu trở về gan qua tĩnh mạch cửa. Tại gan, phần lớn urobilinogen này bị oxy hóa tái tạo bilirubin, đổ vào mật (còn gọi là chu kỳ gan-ruột), còn một phần nhỏ urobilinogen còn lại sẽ vào tuần hoàn chung, qua chu kỳ gan-ruột, còn một phần nhỏ urobilinogen còn lại sẽ vào tuần hoàn chung, qua thận và đào thải ra nước tiểu, được oxy hóa bởi oxy của không khí để tạo thành urobilin.

Phần lớn urobilinogen còn lại ở ruột sẽ được đào thải ra ngoài theo phân, một phần bị oxy hóa tại đại tràng tạo thành các hợp chất có màu, khi ra ngoài các hợp chất không màu còn lại tiếp tục được oxy hóa bởi oxy không khí thành sản phẩm đậm màu được gọi là stercobilin.

Chính urobilin và stercobilin là các sắc tố tạo nên màu vàng cho nước tiểu và phân.

- Sắc tố mật và muối mật:

- + **Sắc tố mật là bilirubin và biliverdin.** Chúng được tạo ra trong quá trình thoái hóa hem và là các sản phẩm bài tiết vô dụng.
- + Muối mật là các muối natri của các acid mật (glycocholat và taurocholat). Chúng được tạo thành từ cholesterol và có lợi cho quá trình hấp thu lipid.
- + Cả sắc tố mật và muối mật đều hiện diện trong mật.



Hình 14.14. Sơ đồ thoái hóa nhóm hem

3. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA HEMOGLOBIN

3.1. Các trường hợp vàng da

Bình thường:

- Bilirubin toàn phần (Bi TP)/huyết thanh: $<10\text{mg/L}$
- Bilirubin gián tiếp (Bi GT) hay bilirubin tự do (Bi TD)/huyết thanh: chiếm 85%

Bi TP $\approx 2\text{--}8\text{mg/L}$

- Bilirubin trực tiếp (Bi TT) hay bilirubin liên hợp (Bi LH)/huyết thanh: chiếm 15% Bi TP $\approx 0\text{--}2\text{mg/L}$

Khi bilirubin toàn phần tăng, vượt quá mức 20 đến 25 mg/L, xuất hiện vàng da (jaundice hay icterus). Nếu tăng bilirubin liên hợp, thì bilirubin liên hợp sẽ khuếch tán qua thành mạch ra các tổ chức, đặc biệt là da và niêm mạc gây vàng da. Nếu tăng bilirubin tự do, thì khi nồng độ bilirubin tự do vượt quá khả năng kết hợp của albumin huyết thanh, phần còn lại sẽ tách khỏi thành mạch và khuếch tán vào các mô và gây sự lắng đọng ở các mô, chủ yếu là da và niêm mạc gây vàng da. Về mặt bệnh học lâm sàng, người ta thường phân chia bệnh lý vàng da thành các loại vàng da trước gan, vàng da tại gan và vàng da sau gan.

3.1.1. Vàng da do nguyên nhân trước gan (tăng bilirubin TD)

Chủ yếu gặp trong các trường hợp vàng da do tan huyết như các bệnh về hemoglobin bất thường (HbS, thalassemia, Minkowski-Chauffard...); bệnh di truyền do thiếu G₆PD; bệnh miễn dịch (truyền nhầm nhóm máu, bất đồng nhóm máu-Rhesus...); bệnh mắc phải (sốt rét, sốt xuất huyết, nhiễm trùng, nhiễm độc các dung môi hữu cơ...).

Xét nghiệm:

- Máu: bilirubin TD tăng cao; bilirubin LH tăng nhẹ hay bình thường
- Nước tiểu và phân: tăng urobilinogen trong nước tiểu và stercobilinogen trong phân.

Vàng da sinh lý ở trẻ sơ sinh cũng có tăng nồng độ bilirubin tự do trong máu. Tình trạng này khá phổ biến. Nguyên nhân do hệ thống liên hợp, các thụ thể ở màng tế bào gan cũng như các protein vận chuyển qua màng tế bào gan chưa phát triển bình thường làm tăng bilirubin tự do trong máu gây vàng da. Thường vàng da xảy ra vào ngày thứ 2 hay thứ 3 sau sinh, đặc biệt hay gặp ở trẻ sinh non.

3.1.2. Vàng da do nguyên nhân tại gan (tăng bilirubin hỗn hợp)

- Bệnh di truyền do thiếu hụt enzym liên hợp bilirubin UDP glucuronyl transferase + Hội chứng Crigler-Najar loại I, loại II là bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường, trong đó hoạt tính của enzym liên hợp bilirubin UDP glucuronyl transferase cũng bị giảm theo các mức độ khác nhau.

- + Bệnh Gilbert: tan huyết cùng với giảm khả năng thu nhận bilirubin vào tế bào gan và giảm hoạt tính của enzym bilirubin UDP glucuronyl transferase.

Xét nghiệm máu: bilirubin TD tăng cao

- Bệnh mắc phải, chủ yếu gặp trong các bệnh viêm gan do virus, nhiễm độc gan do hóa chất như chloroform, paracetamol... xơ gan, ung thư gan... Các tổn thương tại gan gây giảm khả năng liên hợp làm cho bilirubin tự do trong huyết thanh tăng, đồng thời khả năng tái tạo bilirubin từ urobilinogen giảm sút gây tăng urobilinogen trong nước tiểu. Tổn thương tại gan còn đồng nghĩa với nhu mô của gan bị phù nề, gây chèn ép các vi quản mật dẫn đến tắc mật làm cho bilirubin liên hợp không xuống mật và ruột được, tràn vào máu gây tăng bilirubin liên hợp trong máu và xuất hiện sắc tố mật trong nước tiểu.

Xét nghiệm:

- Máu: bilirubin TD và bilirubin LH đều tăng
- Nước tiểu: urobilinogen tăng, sắc tố mật (+)
- Phân: stercobilinogen giảm

3.1.3. Vàng da sau gan (tăng bilirubin liên hợp)

Gặp trong các trường hợp tắc đường dẫn mật như sỏi mật, ung thư đầu tụy, hạch to chèn ép đường mật...

Xét nghiệm:

- Máu: tăng bilirubin LH là chính.
- Nước tiểu: muối mật (+), sắc tố mật (+).
- Phân: nhạt màu. Trong trường hợp tắc mật nặng hay hoàn toàn, phân có thể bạc màu.

3.2. Các rối loạn trong sinh tổng hợp globin

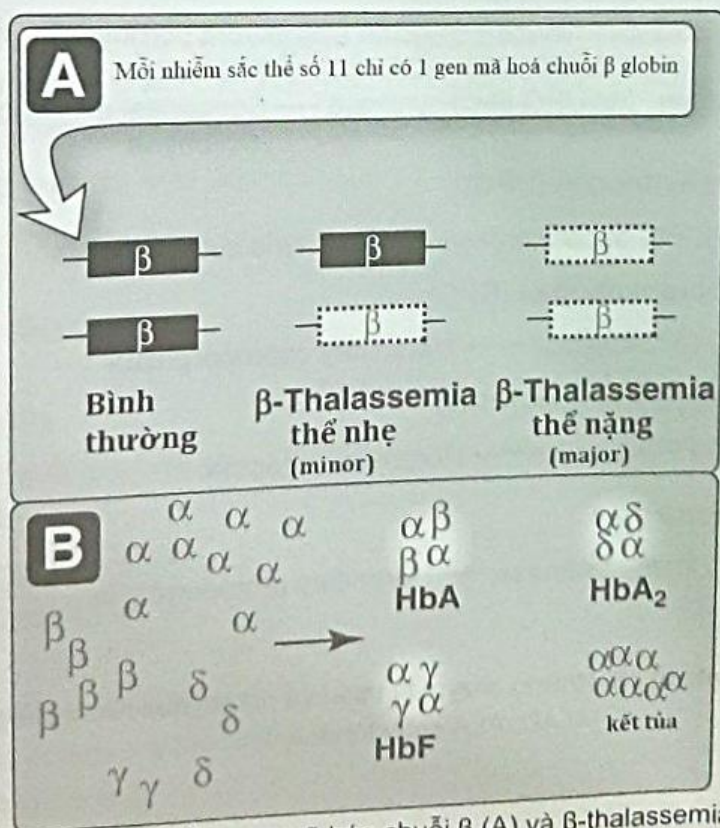
Hàng trăm biến thể của hemoglobin đã được phát hiện. Các biến thể này có thể do sự thay đổi các acid amin trên chuỗi alpha hay trên chuỗi beta globin. Mặc dù hiếm, các biến thể trên chuỗi gamma và chuỗi delta cũng đã được mô tả.

- Bệnh hemoglobin (hemoglobinopathy): bất thường trong cấu trúc bậc 1 của chuỗi globin. Nguyên nhân là đột biến trên các gen mã hóa chuỗi globin làm thay đổi một acid amin trên chuỗi globin, khi kết hợp với hem sẽ tạo thành các loại hemoglobin khác nhau. Ví dụ một số bệnh Hb do sự thay đổi một acid amin trên chuỗi polypeptid: Hb S ($\beta^6\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$), Hb C ($\beta^6\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$), Hb E ($\beta^{26}\text{Glu} \rightarrow \text{Lys}$), Hb D ($\beta^{121}\text{Glu} \rightarrow \text{Gln}$), Hb O ($\beta^{121}\text{Glu} \rightarrow \text{Val}$).

Bảng 14.1. Một số bệnh hemoglobin quan trọng

Hemoglobin	Vị trí đột biến điểm	Acid amin	Mã ba
HbS	Beta 6	Glu → Val	GAG → GUG
HbC	Beta 6	Glu → Lys	GAG → AAG
HbE	Beta 26	Glu → Lys	GAG → AAG
HbD (punjab)	Beta 121	Glu → Gln	GAG → CAG
HbM	Histamin gần hoặc xa trên chuỗi α/β	His → Tyr	CAC → UAC

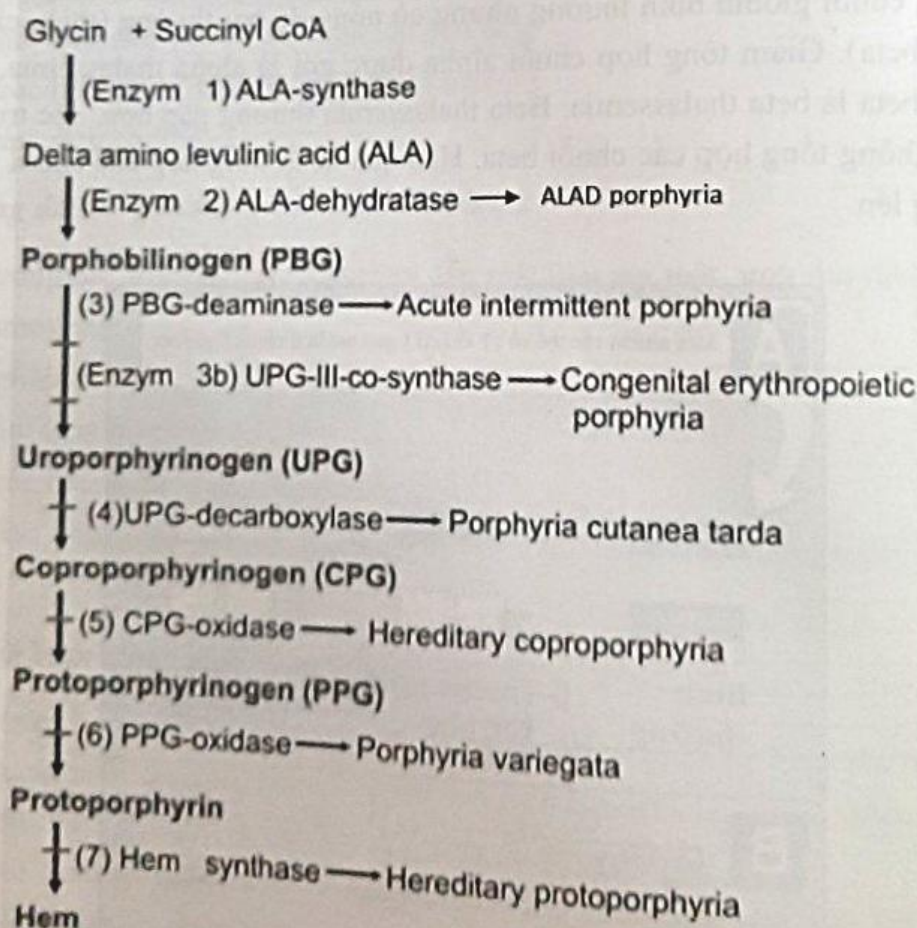
- **Thalassemia:** bất thường ở tốc độ sinh tổng hợp chuỗi globin. Trong bệnh thalassemia, chuỗi globin bình thường nhưng có nồng độ bất thường (thiếu chuỗi alpha hoặc chuỗi beta). Giảm tổng hợp chuỗi alpha được gọi là alpha thalassemia, trong khi thiếu chuỗi beta là beta thalassemia. Beta thalassemia thường gặp hơn, đặc trưng bởi sự giảm hoặc không tổng hợp các chuỗi beta. Hậu quả là sự tổng hợp các chuỗi gamma và delta sẽ tăng lên.



Hình 14.15. Đột biến gen mã hóa chuỗi β (A) và β -thalassemia (B)

3.3. Bệnh do ứ đọng porphyrin (porphyria)

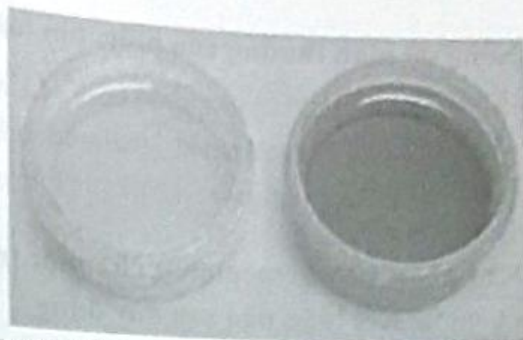
Porphyrias là một nhóm bệnh do rối loạn trong sinh tổng hợp hem. Nguyên nhân là thiếu hụt những enzym trên con đường tổng hợp hem gây tích tụ và tăng bài tiết các porphyrin hay tiền chất của porphyrin (ALA, PBG). Bệnh hiếm gặp, phần lớn là bệnh di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường. Porphyrias chia làm 3 loại: porphyrias gan; porphyrias hồng cầu và porphyrias với bất thường ở cả gan và hồng cầu. Phân loại này dựa trên vị trí chính biểu hiện sự thiếu enzym (ứ đọng tiền chất của porphyrin xảy ra ở gan hoặc các tế bào sản sinh hồng cầu của tủy xương). Biểu hiện lâm sàng tùy loại porphyria, có thể ở da, hệ thống thần kinh hay vừa ở da vừa ở hệ thống thần kinh. Nói chung, porphyrias thì không liên quan đến tình trạng thiếu máu.



Hình 14.16. Những enzym bị thiếu và porphyrias tương ứng.
ALAD: ALA dehydratase deficiency



Sang thương da trên bệnh nhân porphyria cutanea tarda



Nước tiểu bệnh nhân porphyria cutanea tarda (phải, màu đỏ) và người bình thường (trái)

Hình 14.17. Một số biểu hiện lâm sàng của một dạng porphyria

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Liên quan đến nồng độ bilirubin trong huyết thanh, câu nào sau đây đúng?

- A. Bình thường, nồng độ bilirubin trực tiếp trong huyết thanh cao hơn nồng độ bilirubin gián tiếp.
- B. Nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh người bình thường là: 0,05 – 0,1 g/l.
- C. Khi bilirubin tự do cao trong máu sẽ được đào thải qua nước tiểu.
- D. Vàng niêm mạc và vàng da bắt đầu xuất hiện trong trường hợp bệnh lý khi bilirubin toàn phần huyết thanh lớn hơn 20mg/lít

2. Trong số những trường hợp bệnh lý gây vàng da, bệnh nào gây tăng bilirubin trực tiếp?

- A. Sốt rét
- B. Truyền nhầm nhóm máu
- C. Tắc mật
- D. Thiếu men G₆PD

3. Về đặc điểm của bilirubin tự do, câu nào sau đây đúng?

- A. Tan trong nước
- B. Cho phản ứng diazo nhanh
- C. Kết hợp với albumin khi di chuyển trong máu
- D. Không độc

4. Về hai loại bilirubin, câu nào sau đây đúng?

- A. Bilirubin tự do là bilirubin trực tiếp
- B. Bilirubin kết hợp là bilirubin gián tiếp
- C. Bilirubin trực tiếp sau khi được tạo thành thì đổ xuống ruột theo đường mật
- D. Bilirubin tự do được tạo thành ở gan nhiều nhất

CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Liên quan đến nồng độ bilirubin trong huyết thanh, câu nào sau đây đúng?
 - A. Bình thường, nồng độ bilirubin trực tiếp trong huyết thanh cao hơn nồng độ bilirubin gián tiếp.
 - B. Nồng độ bilirubin toàn phần trong huyết thanh người bình thường là: 0,05 – 0,1 g/l.
 - C. Khi bilirubin tự do cao trong máu sẽ được đào thải qua nước tiểu.
 - D. Vàng niêm mạc và vàng da bắt đầu xuất hiện trong trường hợp bệnh lý khi bilirubin toàn phần huyết thanh lớn hơn 20mg/lit
2. Trong số những trường hợp bệnh lý gây vàng da, bệnh nào gây tăng bilirubin trực tiếp?
 - A. Sốt rét
 - B. Truyền nhầm nhóm máu
 - C. Tắc mật
 - D. Thiếu men G₆PD
3. Về đặc điểm của bilirubin tự do, câu nào sau đây đúng?
 - A. Tan trong nước
 - B. Cho phản ứng diazo nhanh
 - C. Kết hợp với albumin khi di chuyển trong máu
 - D. Không độc
4. Về hai loại bilirubin, câu nào sau đây đúng?
 - A. Bilirubin tự do là bilirubin trực tiếp
 - B. Bilirubin kết hợp là bilirubin gián tiếp
 - C. Bilirubin trực tiếp sau khi được tạo thành thì đổ xuống ruột theo đường mật
 - D. Bilirubin tự do được tạo thành ở gan nhiều nhất

5. Nồng độ bình thường của bilirubin toàn phần trong huyết thanh là bao nhiêu?

- A. < 10 mg/dl
- B. < 1 mg/dl
- C. < 1 g/l
- D. < 1 mg/l

6. Khi phân tích hemoglobin của một trẻ 10 tuổi ta được kết quả sau: HbF 10%, HbA 90%. Kết luận nào sau đây đúng?

- A. Những giá trị này bình thường
- B. Các giá trị này bất thường
- C. Có rối loạn trong sự hình thành chuỗi α
- D. Có rối loạn trong sự hình thành chuỗi β

7. Về hemoglobin, câu nào sau đây SAI?

- A. Khi hemoglobin bị oxy hóa sẽ tạo thành COHb không có khả năng gắn oxy
- B. Người ta tìm hemoglobin trong nước tiểu bằng cách ứng dụng tính chất enzym của hemoglobin
- C. Hemoglobin ở động vật có vú có trọng lượng phân tử khoảng 65.000D
- D. Phân tử hemoglobin ở người gồm 4 chuỗi polypeptid và 4 nhóm hem

8. Khi sắp xếp các thành phần có trong cấu trúc của hemoglobin theo thứ tự từ đơn giản đến phức tạp, thứ tự nào sau đây đúng?

- A. Pyrol, porphyrin, porphin, hem
- B. Pyrol, porphyrin, hem, porphin
- C. Pyrol, porphin, porphyrin, hem
- D. Porphin, pyrol, porphyrin, hem

9. Câu nào sau đây đúng về quá trình tổng hợp hem?

- A. Qua 3 giai đoạn: giai đoạn đầu và cuối xảy ra trong bào tương, giai đoạn giữa trong ty thể
- B. Quá trình tổng hợp bắt đầu từ 2 chất là lysin và succinyl CoA
- C. Giai đoạn tạo ALA xảy ra trong ty thể
- D. Tất cả các câu trên đều đúng.

10. Câu nào sau đây SAI về bilirubin liên hợp?

- A. 15% diglucuronat, 85% monoglucuronat
- B. Không độc
- C. Phản ứng diazo nhanh \rightarrow còn gọi là bilirubin trực tiếp
- D. Chiếm khoảng 15% bilirubin toàn phần