

CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ THIẾU MEN G6PD

Thiếu men Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) là bệnh thiếu men thường gặp nhất trên thế giới, chúng gây ra những hình ảnh lâm sàng như vàng da sơ sinh, tán huyết cấp, và tán huyết mãn hay cũng có thể không gây triệu chứng gì. Đây là bệnh di truyền liên quan đến NST X thường xảy ra ở những người chủng tộc như châu phi, châu á, vùng địa trung hải hay trung đông. Có khoảng 400 triệu người trên thế giới mắc bệnh. Thể đồng hợp tử và di hợp tử đều có thể có triệu chứng bệnh, mặc dù thể bệnh điển hình thì những người thể đồng hợp tử nặng hơn nhiều. sự chuyển đổi nicotinamide adenine dinucleotide phosphate thành dạng rút gọn trong hồng cầu là test cơ bản để chẩn đoán bệnh thiếu men G6PD bằng cách phân tích huỳnh quang (fluorescent spot test) phết máu từ gót chân. Những đột biến gen khác nhau sẽ gây ra những mức độ thiếu enzyme khác nhau, và sẽ tạo ra những bệnh cảnh lâm sàng tương ứng với mức độ thiếu gen tương ứng. Bởi tán huyết cấp là do tình trạng oxy hoá gây ra từ nhiễm trùng, thuốc gây oxy hoá, đậu fava nên việc điều trị là hướng đến tránh tình trạng này cũng như những yếu tố gây oxy hoá. Tán huyết cấp là bệnh tự giới hạn, nhưng trong một số hiếm trường hợp nó có thể trở nặng và cần phải truyền máu. Vàng da sơ sinh có thể cần phải điều trị với chiếu đèn hay thay máu để ngăn ngừa vàng da nhân. Những bên thể có thể gây ra tán huyết mạn tính nhưng ít gặp vì nó liên quan đến sự đột biến gen rải rác hơn tình trạng đột biến gen di truyền như thông thường.

Thiếu men G6PD làm tăng vỡ hồng cầu khi tiếp xúc với tình trạng oxy hoá. Trẻ có thể biểu hiện lâm sàng: thiếu máu tán huyết cấp, mạn, vàng da sơ sinh, và không biểu hiện lâm sàng gì. Bệnh hiếm khi dẫn đến chết người.

DỊCH TỄ HỌC:

Thiếu men G6PD xảy ra với tần suất tăng ở những chủng tộc châu phi, châu á, vùng Địa Trung Hải và Trung Đông. Tần xuất mắc bệnh có liên quan đến sự phân bố của bệnh sốt rét. Giả thiết cho rằng những người thiếu men G6PD có sự bảo vệ một phần trước sự tấn công của ký sinh trùng sốt rét. Một số những trường hợp đột biến gen rải rác có thể xảy ra ở tất cả mọi người.

SINH BỆNH HỌC:

Men G6PD hiện diện trong tất cả tế bào, giảm khi HC già. $T_{1/2} = 60$ ngày. Cấu trúc gồm 515aa, trọng lượng PT 59.000dalton. G6PD xúc tác nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP) thành dạng rút gọn NADPH trong con đường chuyển hoá pentose phosphate (hình 1). NADPH bảo vệ tế bào chống lại những xâm hại do oxy hoá. Vì hồng cầu không tạo ra được NADPH bằng bất cứ con đường nào khác, nên chúng dễ bị phá huỷ hơn những tế bào khác khi bị tình trạng oxy hoá. Mức độ men G6PD trong hồng cầu dạng kích hoạt thì thấp hơn trong những tế bào khác. Bình thường tế bào hồng cầu không bị oxy hoá nhìn chung có mức độ men G6PD dạng kích hoạt khoảng 2% trong tổng số khả năng của chúng. Thậm chí, những men đó bị giảm, mà có ít hay không có triệu chứng lâm sàng. Sự thiếu men G6PD ở mức độ khác nhau được phân vào những mức độ lâm sàng nặng nhẹ tương ứng khác nhau.

Đường chuyển hoá Pentose Phosphate

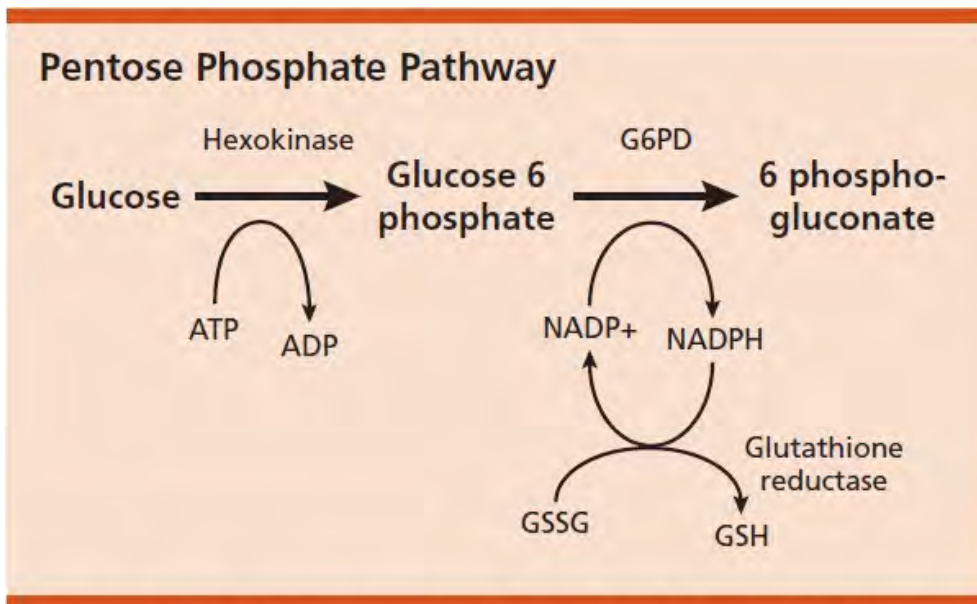


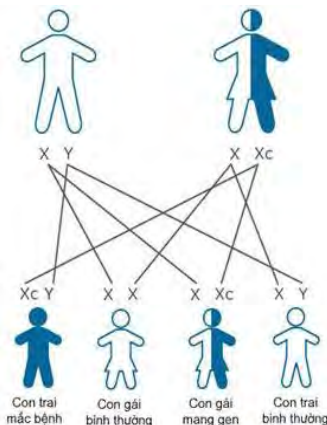
Figure 1. G6PD catalyzes NADP+ to its reduced form, NADPH, in the pentose phosphate pathway. (G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; ATP = adenosine triphosphate; ADP = adenosine diphosphate; NADP+ = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate [oxidized form]; NADPH = reduced NADP; GSSG = oxidized glutathione; GSH = reduced glutathione.)

Adapted with permission from *Glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency*. Accessed online July 20, 2005, at: <http://www.malariasite.com/malaria/g6pd.htm>.

BẢNG 1: Phân loại thiếu men G6PD

Xếp loại	Mức độ thiếu	Enzyme dạng kích hoạt	Tần suất
I	Nặng	Thiếu máu tán huyết mãn xuất hiện hồng cầu hình cầu	Hiếm gặp; xảy ra ở trấp nơi
II	Nặng	Ít hơn 10% bình thường	Thay đổi; thường gặp ở châu á, địa trung hải
III	Trung bình	10 đến 60% bình thường	10% nam da đen tại Mỹ
IV	Nhẹ	60 đến 150 % bình thường	Hiếm
V	Không	>150 % bình thường	Hiếm

DI TRUYỀN:



Di truyền men G6PD: gen vị trí X(Xq28), gen có 13 exon, dài 18,5kb. Bệnh G6PD do di truyền theo định luật Mendel hay bất thường gen trên NST X giới tính. Có khoảng trên 400 vị trí đột biến được xác định trên gen bệnh. Sự đột biến ảnh hưởng đến sự mã hoá men G6PD trên nhánh xa của nhiễm sắc thể X. Hầu hết những thể bệnh xảy ra rải rác, mặc dù thể thiếu men G6PD địa trung hải và thiếu men G6PD thể A xảy ra với tần suất cao với một vài chủng tộc.

BẢNG 2: SO SÁNH HAI THỂ THƯỜNG GẶP CỦA BỆNH THIỂU MEN G6PD

	G6PD Địa trung hải	G6PD thể A
Phân loại theo WHO	Class II	Class III
Dân số mắc bệnh cao	Ý, Hy Lạp, Tây Ban Nha, các nước Ả Rập, Do Thái	Châu phi
Vàng da sơ sinh	Có thể xảy ra nặng hơn	Có
Tán huyết do ăn đậu Fava	Thường gặp	Ít gặp
Tán huyết do thuốc	Có	Có

CHẨN ĐOÁN:

Chẩn đoán thiếu men G6PD được thực hiện bằng phân tích định lượng bằng đo ánh sáng quang phổ, thường hơn là test nhanh huỳnh quang phát hiện sự tạo NADPH từ NADP. Test này dương tính nếu mẫu máu không phát quang dưới ánh sáng tia cực tím. Trong lãnh vực nghiên cứu, số lượng bệnh nhân lớn do đó những test nhanh là cần thiết, những test khác vẫn sử dụng; tuy nhiên với một kết quả bất thường thì đòi hỏi một xét nghiệm đáng tin cậy. Phương pháp PCR (polymerase chain reaction) được dùng để phát hiện những đột biến cụ thể, và được sử dụng cho tầm soát cộng đồng, nghiên cứu gia đình, hay chẩn đoán tiền sản.

Những bệnh nhân tán huyết cấp, test chẩn đoán thiếu men G6PD có thể âm tính giả bởi vì những hồng cầu già bị thiếu men đã bị tán huyết. Những hồng cầu non và những hồng cầu lưới có lượng men G6PD gần bình thường hay bình thường. thể dị hợp tử ở nữ rất khó chẩn đoán bởi vì có hiện tượng lấn áp của nhiễm sắc thể X còn lại dẫn đến thiếu một phần nên không phát hiện với những test tầm soát.

Thiếu men G6PD là một trong những bệnh thiếu máu tán huyết bẩm sinh. Do đó, chẩn đoán nên được xem xét ở những trẻ có tiền sử gia đình về vàng da, thiếu máu, gan lách to, và sỏi mật, đặc biệt là những trẻ vùng châu á, phi và địa trung hải. chúng cũng được xem xét ở những trẻ có cơn tán huyết cấp gây ra bởi nhiễm trùng, dùng thuốc gây oxy hóa, hay ăn những thực phẩm có chứa đậu tằm. Mặc dù hiếm nhưng thiếu men G6PD cũng có thể gây ra thiếu máu tán huyết mãn không có hồng cầu hình cầu.

Tổ chức y tế thế giới (WHO) khuyến cáo nên tầm soát tất cả những trẻ sơ sinh, vì tần suất mắc bệnh có thể lên đến 3 – 5 % và nhiều hơn ở trẻ nam.

THỂ VÀNG DA SƠ SINH:

Tần suất vàng da sơ sinh gấp hai lần ở những trẻ nam và trẻ nữ thể đồng hợp tử có thiếu men G6PD. Hiếm khi xảy ra ở trẻ nữ thể dị hợp tử.

Cơ chế sinh bệnh của thiếu men G6PD gây ra vàng da sơ sinh hiện vẫn chưa được biết rõ. Mặc dù trẻ sơ sinh thiếu men G6PD có hiện tượng tán huyết và vàng da, nhưng những cơ chế khác dường như đóng vai trò quan trọng hơn trong cơ chế sinh ra vàng da sơ sinh. Vàng da tăng bilirubine ở trẻ sơ sinh có thể thứ phát sau tổn thương sự kết hợp của Bilirubine và sự chuyển hóa ở gan dẫn đến tăng bilirubine gián tiếp trong máu. Những trẻ thiếu men G6PD và bệnh Gilbert đặc biệt dễ mắc phải vàng da tăng bilirubine trong máu thứ phát sau giảm chức năng chuyển hóa bilirubine ở gan.

Vàng da sơ sinh trong thiếu men G6PD xảy ra trong vòng 24 giờ đầu, có tiền sử anh chị vàng da trước đó, bilirubine tăng cao có thể gây vàng da nhân và bé nam vùng châu á. Do đó, khi trẻ sơ sinh vàng da cần theo dõi sát và điều trị chiếu đèn hay thay máu sớm để tránh gây vàng da nhân.

THỂ TÁN HUYẾT CẤP:

Tán huyết cấp do nhiễm trùng, ăn đậu tằm, hay sự phơi nhiễm đối với thuốc oxy hóa. Tán huyết cũng có thể xảy ra sau tình trạng căng thẳng nhưng không liên tục như nhiễm trùng và ăn đậu tằm. Điều này được cho là do những hồng cầu già có sự thiếu men nhiều nhất và trải qua đợt tán huyết đầu tiên. Một khi tế bào hồng cầu thiếu men đã tán huyết, thì những tế bào trẻ và hồng cầu lưới chúng có mức men G6PD có thể chống đỡ được sự tổn thương do oxy hóa và không có sự tán huyết.

Về lâm sàng: tán huyết cấp có thể gây đau lưng, đau bụng và vàng da thứ phát do sự gia tăng bilirubine gián tiếp. Trong trường hợp chức năng gan bình thường, vàng da sẽ không xảy ra cho tới khi 50% số hồng cầu bị phá hủy.

BẢNG 3: Những thuốc nên tránh đối với bệnh nhân thiếu men G6PD

Tên thuốc	Công dụng
Dapsone	Kháng sinh điều trị bệnh phong
Flutamide (Eulexin)	Kháng androgen điều trị ung thư tuyến tiền liệt
Mafenide cream (Sulfamylon)	Kháng sinh bôi
Methylene blue (Urolene Blue)	Kháng methemoglobinemia
Nalidixic acid (NegGram)	Kháng sinh điều trị NTT
Nitrofurantoin (Macrochantin)	Kháng sinh điều trị NTT
Phenazopyridine (Pyridium)	Điều trị chứng tiểu khó
Primaquine	Điều trị sốt rét
Rasburicase (Elitek)	Chống ung thư
Sulfacetamide (Klaron)	Kháng sinh
Sulfamethoxazole (Gantanol)	Kháng sinh
Sulfanilamide (AVC)	Kháng nấm

BẢNG 5: Triệu chứng và xét nghiệm ở bệnh nhân thiếu men G6PD

Triệu chứng	Xét nghiệm	Dấu hiệu xét nghiệm
Đau lưng	CTM	Thiếu máu nhẹ đến nặng
	Đếm HC lưới	Gia tăng từ 4 đến 7 ngày sau tán huyết
Đau bụng	Phết máu ngoại biên	Có thể Heinz
	Haptoglobin	Giảm
Vàng da	SGOT, SGPT	Có thể bình thường
Gan lách to		
Hemoglobin niệu	Coombs' test	Âm tính
Vàng kết mạc		

Những thuốc gây ra tán huyết ở những người thiếu men G6PD là do chúng gây ra những tổn thương oxy hóa cho tế bào hồng cầu dẫn đến phá hủy hồng cầu. tán huyết xảy ra 24 đến 72 giờ sau khi dùng thuốc, và tự thoái lui trong 4 đến 7 ngày. Những bà mẹ cho con bú khi dùng những thuốc oxy hóa chúng có thể qua sữa mẹ và gây tán huyết cấp ở những trẻ thiếu men G6PD đang bú mẹ.

Nhiễm trùng cũng là nguyên nhân thường gặp nhất của tình trạng tán huyết cấp ở bệnh nhân thiếu men G6PD, mặc dù cơ chế chính xác của tình trạng này vẫn còn chưa rõ. Bạch cầu có thể giải phóng những chất oxy hóa chúng gây ra tình trạng stress cho tế bào hồng cầu; tuy nhiên việc giải thích này một mình nó không giải thích hết nhiều nhiễm trùng khác nhau liên quan đến tán huyết ở bệnh nhân thiếu men G6PD. Hầu hết những tác nhân nhiễm trùng thường gặp đều gây tán huyết như: Salmonella, Escherichia coli, beta-hemolytic streptococci, rickettsial infections, viral hepatitis, and influenza A.

TÁN HUYẾT MÃN

Trong thiếu máu tán huyết mãn không có hồng cầu hình cầu, chúng thường gây ra bởi một sự đột biến gen rải rác, hiện tượng tán huyết xảy ra trong sự chuyển hóa hồng cầu bình thường. Độ nặng của tán huyết thay đổi có thể nhẹ hay nặng phải truyền máu. Những cơn stress oxy hóa có thể gây ra tán huyết cấp ở bệnh nhân này.

NHỮNG VẤN ĐỀ LIÊN QUAN:

Những người thiếu men G6PD dễ mắc nhiễm trùng và những biến chứng liên quan đến nhiễm trùng sau khi chấn thương nặng. Mặc dù không có nghiên cứu nào chỉ ra rằng người nhận máu từ những người cho máu có thiếu men G6PD có những yếu nguy cơ cao, nhưng những ngân hàng máu nhìn chung vẫn không chấp nhận người cho là những người thiếu men G6PD.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị chính đối với thiếu men G6PD là tránh những tác nhân gây ra oxy hóa. Hiêm khi thiếu máu nặng phải truyền máu. Cắt lách nhìn chung không được khuyến cáo. Acid folic và sắt có khả năng sử dụng trong tán huyết, mặc dù thiếu men G6PD thì thường không có triệu chứng và sự tán huyết thường xảy ra ngắn. Những chất chống oxy hóa như Vitamin E và selenium không được chứng minh là hiệu quả trong điều trị thiếu men G6PD. Đang có những nghiên cứu thực hiện nhằm tìm ra những thuốc ức chế sự tán huyết của hồng cầu gây ra bởi sự oxy hoá ở bệnh nhân thiếu men G6PD.

Jennifer E. Frank, MAJ, MC, USA, Martin Army Community Hospital, Fort Benning, Georgia. *Am Fam Physician*. 2005 Oct 20;72(7):1277-1282.