

YH2.61

BỘ Y TẾ

BỆNH HỌC ĐẠI CƯƠNG

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO BÁC SĨ VÀ HỌC VIÊN SAU ĐẠI HỌC)

Chủ biên: PGS. TS. LÊ ĐÌNH ROANH



THƯ VIỆN
HUYẾT

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

BỘ Y TẾ

BỆNH HỌC ĐẠI CƯƠNG

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO BÁC SĨ VÀ HỌC VIÊN SAU ĐẠI HỌC)

MÃ SỐ: Đ01.Y09.W

NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM

HÀ NỘI – 2010



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Chỉ đạo biên soạn:

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ

Chủ biên:

PGS. TS. LÊ ĐÌNH ROANH

Những người biên soạn:

PGS. TS. LÊ ĐÌNH ROANH

PGS.TS. TRỊNH QUANG DIỆN

TS. NGUYỄN VĂN HÙNG

TS. TẠ VĂN TỜ

ThS. NGUYỄN VĂN CHỦ

Thư ký:

ThS. NGUYỄN VĂN CHỦ

BS. VŨ THỊ BÌNH

Tham gia tổ chức bản thảo:

ThS. PHÍ VĂN THÂM

TS. NGUYỄN MẠNH PHA

© Bản quyền thuộc Bộ Y tế (Vụ Khoa học và Đào tạo)

485–2010/CXB/79-727/GD



Mã số: 7K844Y0 – DAI

LỜI GIỚI THIỆU

Nhằm từng bước nâng cao chất lượng đào tạo nhân lực y tế, tạo điều kiện thuận lợi cho việc học tập của học viên, sinh viên ngành Y, Bộ Y tế đã tổ chức biên soạn và cho xuất bản các tài liệu dạy – học chuyên môn phục vụ cho công tác đào tạo đại học, cao đẳng, trung cấp và dạy nghề của ngành Y tế. Nay Bộ Y tế tiếp tục cho biên soạn các tài liệu dạy – học chuyên đề và text book để kịp thời phục vụ cho công tác đào tạo sau đại học và đào tạo liên tục cho cán bộ ngành Y tế.

Cuốn **Bệnh học đại cương** được biên soạn dựa vào chương trình đào tạo sau đại học của trường Đại học Y Hà Nội với phương châm: kiến thức cơ bản, hệ thống; nội dung chính xác, khoa học, cập nhật các tiến bộ khoa học – kỹ thuật hiện đại và thực tiễn Việt Nam.

Cuốn **Bệnh học đại cương** đã được biên soạn bởi các PGS, TS và các nhà giáo giàu kinh nghiệm của chuyên ngành *Giải phẫu bệnh*. Sách đã được Hội đồng chuyên môn thẩm định sách và tài liệu dạy – học chuyên ngành Bệnh học của Bộ Y tế thẩm định năm 2009. Bộ Y tế quyết định ban hành là tài liệu dạy – học đạt chuẩn chuyên môn của Ngành trong giai đoạn hiện nay. Trong quá trình sử dụng, sách sẽ được chỉnh lý, bổ sung và cập nhật.

Bộ Y tế xin chân thành cảm ơn các tác giả và Hội đồng chuyên môn thẩm định, đã dành nhiều công sức hoàn thành cuốn sách. Bộ Y tế xin cảm ơn GS. Vi Huyền Trác, Chủ tịch hội đồng và các ủy viên Hội đồng đã đọc, đóng góp nhiều ý kiến quý báu để cuốn sách được hoàn thiện.

Vì lần đầu xuất bản, chúng tôi mong nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp, các bạn sinh viên và các độc giả để sách được hoàn chỉnh hơn cho lần tái bản sau.

VỤ KHOA HỌC VÀ ĐÀO TẠO – BỘ Y TẾ



LỜI NÓI ĐẦU

Một đặc điểm quan trọng của đào tạo sau đại học là tự đào tạo và sách là nguồn tài liệu quan trọng nhất trong tự đào tạo. Đặc biệt, vào những năm cuối thế kỷ XX và đầu thế kỷ XXI, lượng kiến thức của các môn y học cơ sở bùng nổ và phát triển mạnh mẽ đến mức một số kiến thức mới in ra chưa ráo mực đã trở nên lạc hậu thì sách càng giữ vai trò cực kỳ quan trọng trong đào tạo y học.

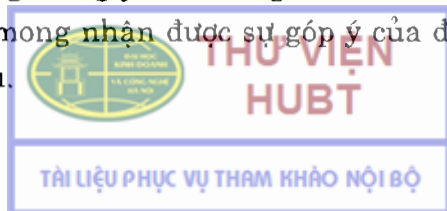
Nội dung của các môn học cũng biến đổi theo từng kiến thức nói trên và một số môn học như giải phẫu bệnh, sinh lý bệnh, hoá sinh đã gần như hội nhập khi nghiên cứu bệnh ở mức phân tử – bệnh học phân tử.

Tuy nhiên, ở trong nước những tài liệu phục vụ cho đào tạo sau đại học còn ở mức khiêm tốn. Xuất phát từ thực tế trên, được sự chỉ đạo và tạo điều kiện thuận lợi của Bộ Y tế, các tác giả biên soạn cuốn **Bệnh học đại cương** nhằm phục vụ cho công tác đào tạo sau đại học.

Các tác giả hy vọng những học viên sau đại học sẽ có một tài liệu hữu ích cho việc học tập và tham khảo. Sách cũng có thể là tài liệu tra cứu cho các bác sĩ thuộc các chuyên khoa khác nhau. Các tác giả cũng hy vọng những sinh viên say mê với việc tìm kiếm kiến thức mới cũng có thể sử dụng cuốn sách này.

Cuốn sách gồm 9 chương, đề cập đến những vấn đề cơ bản của bệnh học có liên hệ với dịch tễ học và lâm sàng. Khi biên soạn cuốn sách này, các tác giả này đã tham khảo những cuốn sách nổi tiếng mới nhất như Rubin's Pathology: Clinicopathologic foundations of medicine, 4th edition, Rubin E và CS in năm 2005 và 5th edition, Rubin R, Strayger DS, in năm 2008 và cuốn Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th edition, Kumar và CS in năm 2005 và 8th edition, Kumar và CS in năm 2010. Những tài liệu tham khảo liệt kê sau mỗi chương vừa là tài liệu tham khảo của cuốn sách và cũng là những trích dẫn tài liệu hữu ích để học viên có thể tìm đọc thêm trên mạng Internet.

Do những kiến thức trong cuốn sách bao gồm những thông tin cập nhật, nhiều thuật ngữ chưa được dùng trong y văn trong nước nên việc biên soạn không tránh khỏi sai sót, các tác giả mong nhận được sự góp ý của độc giả, để sách hoàn thiện hơn trong lần tái bản sau.



Các tác giả chân thành cảm ơn Hội đồng thẩm định sách chuyên ngành do GS. Vi Huyền Trác là chủ tịch hội đồng, GS.TS. Văn Đình Hoa, GS.TS. Trương Việt Dũng và các nhà khoa học trong hội đồng đã đóng góp những ý kiến quý báu để sửa chữa và hoàn thiện cuốn sách, xin chân thành cảm ơn Bộ Y tế đã tạo điều kiện cho việc xuất bản sách.

Chủ biên
PGS.TS. Lê Đình Roanh



MỤC LỤC

Lời giới thiệu	3
Lời nói đầu	5
Mục lục	7
Các từ viết tắt	9
CHƯƠNG 1. Tổn thương tế bào	13
CHƯƠNG 2. Bệnh học Viêm	76
CHƯƠNG 3. Tái sinh và sửa chữa mô	136
CHƯƠNG 4. Bệnh di truyền và rối loạn sự phát triển	162
CHƯƠNG 5. Rối loạn huyết động	258
CHƯƠNG 6. Bệnh học miễn dịch	293
CHƯƠNG 7. Bệnh học u	364
CHƯƠNG 8. Các bệnh nhiễm khuẩn	448
CHƯƠNG 9. Bệnh học môi trường và dinh dưỡng	600
Tài liệu tham khảo	657
Phụ lục: Ảnh minh họa	660

CÁC TỪ VIẾT TẮT

ANA	Anti- nuclear antigen
ACTH	Adrenocorticotrophic hormone
ADA	Adenosine deaminase
ADAM	Disintegrin and metalloproteinase-domain
ADCC	Antibody dependent cellular cytotoxicity
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AKT	Activating protein kinase B
Ang	Angiopoietin
APC	Antigen presenting cell
B 4 2	Dihydrobiopterin
B 4 4	Tetrahydrobiopterin
B F G F	Basic fibroblast growth factor
BMD	Becker muscular dystrophy
BPI	Bactericidal/permeability-increasing protein
BTK	Bruton tyrosine kinase
CARS	Compensated anti-inflammatory response syndrome
CMA	Chaperone-mediated autophagy
CAMP	Cyclic adenosine monophosphate
CDK	Cyclin dependent kinase
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CFU-E	Colony forming unit-erythrocyte
CFU-EO	Colony forming unit-eosinophil
CFU-GM	Colony forming unit-granulocyte-monocyte
CIVD	Common variable immunodeficiency
CL	Cardiolipin
Clk	Clock (mutation)
Co Q	Coenzyme Q
DHPR	Dihydropteridine reductase
DMD	Duchenne muscular dystrophy
DOPA	Dihydroxy phenylalanine
DUTP	Deoxyuridine triphosphate

ECM	Extracellular matrix
EDRF	Endothelium-derived relaxing factor
EDS	Ehlers-danlos syndrome
EGF	Epidermal Growth factor
FBN1	Fibrillin-1
FISH	Fluorescence in situ hybridization
FSH	Follicle-stimulating hormone
GADD	Growth arrest and DNA damage
GAG	Glycosaminoglycan
GEMM-CFU	Granulocytic, erythroid, monocytic-dendritic and megakaryocytic colony forming units
GPX	Glutathione peroxidase
GlyCAM-1	Glycosylation dependent cell adhesion molecule -1
HAART	High active antiretroviral therapy
HCS 70	Heat shock protein
HGF	Hepatocyte growth factor
HIF-1	Hypoxia-inducible factor-1
HIV	Human immunodeficiency viruses
HLA	Human leucocyte antigen
HNPCC	Hereditary nonpolyposis colon carcinoma
HSV- 2	Herpes simplex virus-2
IBM	Inclusion body myositis
ICAM- 1	Intercellular adhesion molecule-1
IGF	Insulin-like growth factor
IGF-IR	Insulin-like growth factor-I receptor
IKB	Inhibitor of NFkB
IL	Interleukin
INOS	Inducible nitric oxide synthase
IP3	Inositol triphosphate
JAK	Janus kinase
KGF	Keratocyte growth factor
LMNA	Lamin A
LTB 4	Leucotriene B4
MAP kinase	Mytogen- activated protein kinase
MARS	Mixed anti-inflammatory response syndrome
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1

MEN	Multiple endocrine to neoplasia
MIP- 2	Macrophage inflammatory protein-2
MMP	Matrix metalloproteinase
MOIS	Multiple organ dysfunction syndrome
MPS	Mucopolysaccharid
MPTP	Mitochondrial permeability transition pore
Mad CAM-1	Mucosal addressin cell adhesion molecule-1
MyD88	Mycoid differentiation protein
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAFQI	N-acety-p-benzoquinone imine
NF	Neurofibromatosis
NFAT	Nuclear of factor of activated T lymphocyte
NFKB	KB nucleic factor
NK	Neurokinin
NOR	Nuclear organizing region
ROS	Reactive oxygen species
NOS	Nitric oxide synthase
NPD	Niemann-Pick disease
OCA	Oculocutaneous albinism
OI	Osteogenesis imperfecta
OXPHOS	Oxidative phosphorylation
PAF	Platelet activating factor
PAH	Phenylalanine hydrolase
PARP	Poly-adenosine diphosphate-ribosyl polymerase
PDGF	Platelet- derived growth factor P
PI 3 kinase	Phosphatidylinositol-3-kinase
PI3	Phosphoinositide
PI3K	Phosphatidyl inositol bis-and phosphates
PIP2	Phosphatidylinositol biphosphate
PKB	Protein kinase B
PKU	Phenylketonuria
PLC7	Phospholipase C7
pRB	Protein retinoblastoma
PSGL-1	P-selectin glycoprotein-1
PTP	Permeability transition pore
ROS	Reactive oxygen species



RT	Reverse transcriptase
SCID	Severe combined immunodeficiency
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SIV	Simian immunodeficiency virus
SLPI	Secretory leucocyte inhibitor
Sm	Smith
SOD	Superoxide dismutase
SPARC	Secreted protein acidic and rich in cysteine
SRS- A1	Slow reacting substances of anaphylaxis
STAT	Signal transduction and activation of transcription
t-PA	Tissue-type plasminogen activator
TDT	Terminal deoxynucleotidyl transferase
TGF-2	Transforming growth factor – 2
TIMP	Toxoplasma other rubella, cytomegalovirus and herpes simplex
TIMP	Tissue inhibitor of metalloproteinase
TIR	Toll – like receptor
TNF	Tumor necrosis factor
TSH	Thyroid – stimulating hormone
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT)-mediated deoxyuridine triphosphate (dUTP)-digoxigenin nick end labeling
Ub	Ubiquitin
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VHL	Von Hippel-Lindau (gene)
WAGR	Wilms tumor with aniridia, genitourinary malformation and mental retardation
WASP	Wiskott Aldrich syndrome protein
WRN	Werner
WS	Werner syndrome

Chương 1

TỔN THƯƠNG TẾ BÀO

Bệnh học về cơ bản là khoa học nghiên cứu những bất thường về cấu trúc và chức năng biểu hiện như những bệnh của các cơ quan và hệ thống. Lý thuyết kinh điển về bệnh cho rằng bệnh là do sự mất cân bằng hoặc tác động của thể dịch trên những cơ quan đặc hiệu. Trong thế kỷ thứ XIX, Rudolf Virchow, thường được coi là người cha của bệnh học hiện đại cho rằng tổn thương của đơn vị sống nhỏ nhất của cơ thể, tế bào, là cơ sở của tất cả các bệnh. Đến nay, bệnh học lâm sàng và thực nghiệm còn đi theo quan niệm này.

Một tế bào sống phải duy trì khả năng sinh ra năng lượng. Vì vậy, nhu cầu cấp bách cho bất kỳ tế bào sống nào, có nhân rải rác hay nhân chuẩn, là thiết lập một hàng rào cấu trúc và chức năng giữa môi trường bên trong và môi trường bên ngoài của nó.

- Nó duy trì thành phần ion bên trong hằng định, đối lập với những thang nồng độ hoá học rất lớn giữa các khoang bên trong và bên ngoài.

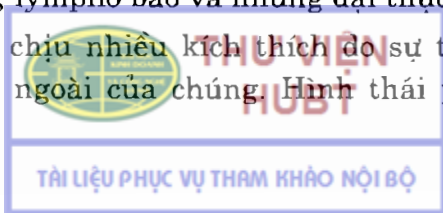
- Nó thu nhận một số phân tử trong khi không cho xâm nhập vào hoặc đẩy ra một số phân tử khác.

- Nó cung cấp một vỏ bọc cấu trúc để chứa đựng những thành phần thông tin, tổng hợp và chuyển hoá của tế bào.

- Nó cung cấp một môi trường chứa những phân tử truyền tín hiệu có vai trò thông tin giữa những môi trường ngoài và trong tế bào.

Đồng thời, để sống sót, một tế bào phải có khả năng đáp ứng với những điều kiện môi trường bất lợi, chẳng hạn như những thay đổi về nhiệt độ, những nồng độ của các chất hoà tan, hoặc việc cung cấp oxy; sự có mặt của những tác nhân độc; và những thay đổi khác. Sự tiến hoá của những cơ thể đa bào làm giảm bớt sự mất mát do rủi ro của những tế bào riêng lẻ nhờ việc xác lập được một môi trường ngoài tế bào được kiểm soát, trong đó nhiệt độ, sự cung cấp oxy, hàm lượng ion và sự cung cấp chất dinh dưỡng tương đối hằng định. Nó cũng tạo ra sự tinh tế của biệt hoá tế bào với những chức năng rất khác nhau như tàng trữ năng lượng (glycogen của tế bào gan và những tế bào mỡ), thông tin (những nơron), hoạt động co bóp (cơ tim), tổng hợp các protein hoặc các peptid để xuất tiết (gan, tụy, các tế bào nội tiết), hấp thu (ruột) và đề kháng với những yếu tố xâm phạm từ bên ngoài (những bạch cầu đa nhân, lympho bào và những đại thực bào).

Những tế bào có thể chịu nhiều kích thích do sự thay đổi trong những môi trường bên trong và bên ngoài của chúng. Hình thái phản ứng với những kích



thích như vậy là cơ sở tế bào của bệnh. Nếu một tổn thương vượt quá khả năng đáp ứng của tế bào, tế bào sẽ chết. Một tế bào phơi nhiễm với một tổn thương gây bán chết có những phản ứng có giá trị giới hạn, sự bộc lộ của phản ứng này được cắt nghĩa như bằng chứng của tổn thương tế bào. Nói chung, những tế bào của động vật có vú đáp ứng với tổn thương bằng cách bảo tồn nguồn lực của chúng: giảm hoặc dừng các chức năng biệt hoá và tập trung vào sự sống sót riêng của chúng. Như vậy, bệnh học nghiên cứu tổn thương của tế bào và sự bộc lộ khả năng có sẵn của tế bào để đáp ứng với tổn thương.

1. PHẢN ỨNG VỚI NHỮNG KÍCH THÍCH DAI DẲNG VÀ TỔN THƯƠNG TẾ BÀO

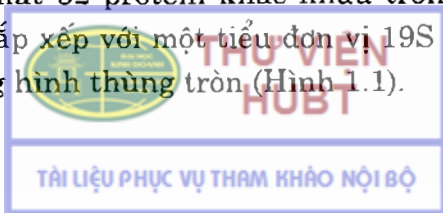
Một kích thích dai dẳng thường dẫn đến tổn thương tế bào mạn tính. Nói chung, một tổn thương cơ quan tồn tại lâu dài kết hợp với sự chết của từng tế bào riêng lẻ. Trái lại, phản ứng của tế bào với một tổn thương bán chết dai dẳng, do nguyên nhân hoá học hoặc lý học, phản ánh sự đáp ứng của tế bào với một môi trường không thích hợp. Hơn nữa, những thay đổi này phần lớn có thể hồi phục khi ngừng kích thích. Phản ứng với một kích thích gây tổn thương kéo dài, một tế bào có thể chết hay thích nghi. Vì vậy ở mức tế bào, sẽ thích hợp hơn khi gọi là *thích nghi mạn tính* hơn là tổn thương mạn tính. Những phản ứng thích nghi chính là teo, phì đại, quá sản, dị sản, loạn sản và tàng trữ tế bào. Thêm vào đó, một số thể của u có thể đến sau những phản ứng thích nghi.

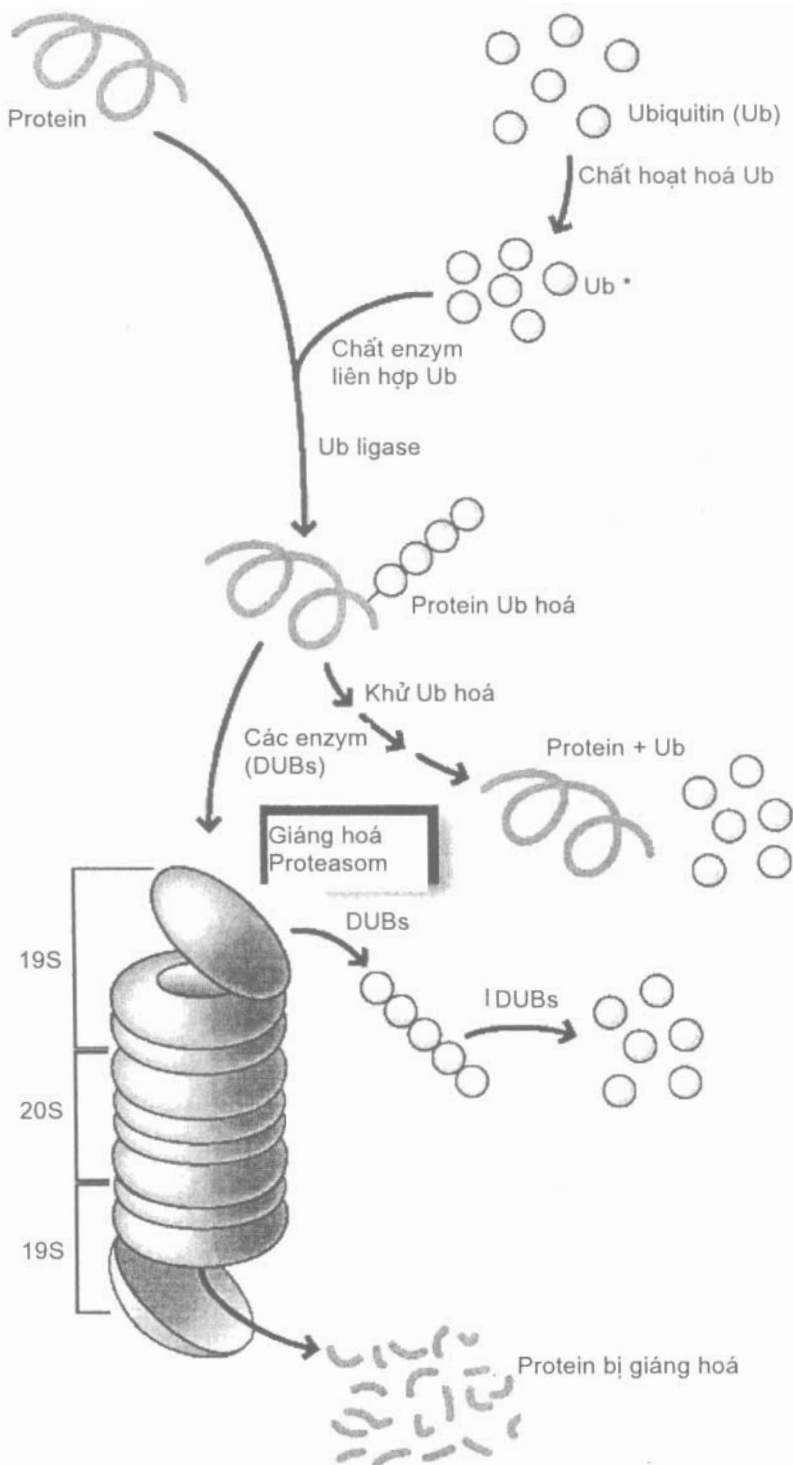
Proteasom

Proteasom là những thành phần tham gia chính trong sự cân bằng nội môi của tế bào, phản ứng với kích thích gây tổn thương và sự thích nghi với môi trường bên ngoài bị biến đổi.

Những phản ứng của tế bào với những biến đổi trong môi trường của chúng được đặc biệt quan tâm nghiên cứu bằng việc phân tích những thay đổi trong bộc lộ gen và việc sản xuất protein. Những tư liệu về sự phân giải protein hoặc bị bỏ qua hoặc bị xếp vào vị trí kém quan trọng với những hoạt động phân giải protein của các lysosom. Tuy nhiên, rõ ràng là sự cân bằng nội môi của tế bào đòi hỏi những cơ chế cho phép tế bào phá huỷ một số protein một cách chọn lọc. Mặc dù có nhiều đường như thế có thể tồn tại, cơ chế được hiểu biết rõ nhất theo đó các tế bào nhắm trúng đích những protein đặc hiệu để loại trừ là bộ máy ubiquitin (Ub)–proteasom.

Có hai typ khác nhau của những bào quan tế bào này, 20S và 26S. Đơn vị phân giải là lõi 20S, hai "mũ" 19S có thể gắn vào lõi này để tạo thành một proteasom 26S. Có ít nhất 32 protein khác nhau trong một phức hợp proteasom 2,5 MDa. Chúng được sắp xếp với một tiểu đơn vị 19S ở cả hai đầu của một trung tâm phân huỷ 20S giống hình thùng tròn (Hình 1.1).





Hình 1.1. Con đường Ubiquitin-proteasom. Đây là cơ chế mà protein đích ubiquitin (Ub) để loại trừ đặc hiệu proteasom. Ub được hoạt hoá (Ub*) bởi enzyme hoạt hoá ubiquitin E1, sau đó được chuyển thành E2 (enzyme liên hợp ubiquitin). Phức hợp E2-Ub* tương tác với E3 (ubiquitin ligase) để gắn vào một protein đặc biệt. Quá trình có thể được lặp lại nhiều lần để gắn vào chuỗi Ub bản phân. Các phức hợp này có thể bị khử ubiquitin bởi enzyme de-ubiquitinating (DUBs). Nếu sự giáng hoá tiếp tục proteasom 26S nhận ra đa protein liên hợp Ub qua đầu vị trí 19S của chúng và giáng hoá nó thành các oligopeptid. Trong quá trình, Ub bản phân được trở lại tế bào của các monomer ubiquitin.

Những protein là đích cho sự phân huỷ được nhận biết bởi một tiểu đơn vị 19S. Sau đó, chúng được phân huỷ trong một quá trình cần có một adenosin triphosphat (ATP), bởi một tiểu đơn vị 20S. Những sản phẩm của quá trình này là những peptid có kích thước 3 đến 25 acid amin, nó được thải ra qua tiểu đơn vị 19S.

Tầm quan trọng của cấu trúc này được nhấn mạnh bởi sự thực là nó có thể chiếm tới 1% tổng số protein của tế bào. Những proteasom được bảo toàn cao về tiến hoá và đã được mô tả trong tất cả các tế bào có nhân chuẩn. Đột biến trong những protein chìa khoá dẫn đến sự cản trở chức năng của proteasom bình thường gây chết tế bào.

Những proteasom 20S là quan trọng trong việc phân giải những protein đã oxy hoá. Trong những proteasom 26S, protein đã ubiquitin hoá bị phân giải.

Ubiquitin và ubiquitin hoá

Những protein bị phân huỷ được đánh dấu bằng sự gắn những chuỗi nhỏ của phân tử ubiquitin (Ub) vào chúng. Ub là một protein 76 acid amin, nó hoàn toàn giống men rượu ở người. Đó là chìa khoá cho việc loại trừ protein. Nó được kết hợp với những protein như một cờ hiệu để xác định những protein nào được phá huỷ. Quá trình gắn ubiquitin vào các protein được gọi là ubiquitin hoá.

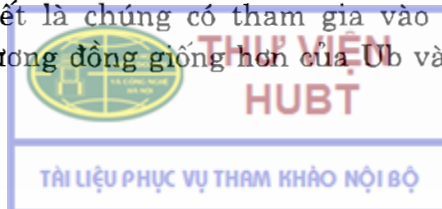
Một chuỗi các enzym tham gia vào quá trình này. Enzym hoạt hoá Ub, E1, gắn với Ub rồi chuyển nó thành một trong mười enzym kết hợp Ub (E2). E2 gắn với một trong số trên 500 enzym gắn Ub (E3), nó bổ sung Ub vào một nhóm acid amin G của lysin trên một protein bị phân giải. Trong đa chu kỳ của phản ứng này, những phân tử được chia kế tiếp của Ub được thêm vào phần nguồn gốc để tạo thành chuỗi polyubiquitin (ít nhất 4 Ubs). Tính đặc hiệu của quá trình này là ở sự kết hợp của các enzym E2 và E3. Những protein bị phân giải có những cấu trúc đặc hiệu được gọi là những degron, nó được nhận biết bởi phức hợp E2-E3. Những degron là những cấu trúc hai phần với một đơn vị nhận và một vị trí kết hợp Ub.

Tuy nhiên, hệ thống này phức tạp. Thứ nhất, có các enzym khử ubiquitin (DUBs), nó có thể làm đảo ngược quá trình. Hơn nữa, sự thêm vào chỉ một hay hai nửa của Ub có thể xảy ra như một phần của các chức năng tế bào khác. Việc ubiquitin hoá như vậy là quan trọng trong việc nảy chồi của màng tế bào, vận chuyển của cấu trúc túi nhỏ và tuyển chọn protein trong các khoang tế bào.

Hơn nữa, một số biến đổi của các protein có thể bảo vệ chúng khỏi bị ubiquitin hoá. Khi protein bị ức chế u, p53, được phosphoryl hoá để phản ứng với sự hư hại của DNA, nó được bảo vệ khỏi bị phân giải do tác động của Ub.

Những protein giống ubiquitin

Có một số protein giống, nhưng khác biệt về cấu trúc với Ub, và chúng có các chức năng hơi khác. Sentrin/SUMO có thể được bổ sung vào những protein giống Ub, nhưng chưa được biết là chúng có tham gia vào phân huỷ protein không. NEDD8 là thành phần tương đồng giống hơn của Ub và có thể thay thế Ub trong các chuỗi poly-Ub.



Tầm quan trọng của ubiquitin hoá

Tầm quan trọng của ubiquitin hoá và việc loại trừ protein đặc hiệu là cơ bản cho sự thích ứng của tế bào với kích thích gây tổn thương và tổn thương. Nó cũng tham gia vào quá trình bệnh. Việc ubiquitin hoá bị sai sót có thể có vai trò trong nhiều bệnh thần kinh thoái hoá quan trọng. Những đột biến trong các parkin, một ubiquitin ligase, và một enzym E3–DUB kết hợp được cho là nguyên nhân trong hai thể di truyền của bệnh Parkinson. Việc điều khiển khéo léo ubiquitin hoá có thể quan trọng trong việc phát triển của u. Vì vậy, các chủng virus u như ở người kết hợp với ung thư cổ tử cung ở người sản xuất ra protein E6, nó có thể làm mất hoạt hoá gen ức chế u p53. Sự mất hoạt hoá này có liên quan với việc phát sinh ung thư cổ tử cung. E6 thực hiện việc này bằng việc gắn với một E3 (ubiquitin ligase), vì vậy tạo thuận lợi cho việc kết hợp của nó với p53, dẫn đến sự ubiquitin hoá p53 cao và tăng nhanh sự phân huỷ p53. Cuối cùng, ngày càng có nhiều bằng chứng chứng minh rằng việc ubiquitin hoá bị cản trở có thể có vai trò trong một số những thay đổi thoái hoá của tế bào xảy ra trong sự già và trong một số bệnh tăng trưởng.

Ubiquitin hoá cũng có thể có vai trò trong bộc lộ gen. Yếu tố nhân κB (NF κB) là một yếu tố phiên mã quan trọng. Yếu tố ức chế của NF κB , được gọi là I κB , bị phân huỷ bởi ubiquitin hoá. Bước này khá quan trọng trong việc bộc lộ gen do trung gian của NF κB vì sự ức chế proteasom làm giảm mạnh sự hoạt hoá phiên mã gây nên do NF κB .

Những đường phân huỷ protein đặc hiệu khác

Có các cơ chế khác theo đó các tế bào có thể loại trừ một cách chọn lọc những protein đặc biệt. Ví dụ, trong tự thực do trung gian của chaperone (CMA), một chaperone liên quan với protein sốc nhiệt–70 được gọi là hsc70) gắn với những chuỗi đặc biệt trong những chuỗi protein và hướng chúng tới các lysosom để phá huỷ. CMA được hoạt hoá như một phản ứng thích nghi trong một số tình trạng kích thích gây tổn thương, chẳng hạn như đói lâu dài. Những sai sót trong đường này liên quan đến sự già và cũng liên quan với một số bệnh tăng trưởng protein, nhưng phạm vi theo đó những cơ chế của CMA có thể liên quan tới các quá trình bệnh khác còn là suy đoán.

1.1. Teo

Teo là một sự thích nghi với nhu cầu hoặc nguồn năng lượng cho các hoạt động của tế bào giảm.

Về lâm sàng, teo thường được ghi nhận là kích thước hoặc chức năng của một cơ quan giảm. Nó có thể xảy ra trong cả những hoàn cảnh bệnh lý và sinh lý. Vì vậy, teo có thể là hậu quả của việc không sử dụng các cơ xương hoặc do mất các tín hiệu dinh dưỡng như một phần của sự già bình thường. Teo có thể được coi là một phản ứng thích nghi nhỏ đó mà một tế bào điều tiết được với những thay đổi trong môi trường của nó, vì vậy tế bào có thể sống sót được.

Cần phân biệt teo của một cơ quan với teo của tế bào. Việc giảm kích thước của một cơ quan có thể phản ánh sự teo của tế bào có thể hồi phục được hoặc sự mất các tế bào không hồi phục được. Ví dụ, teo của não trong bệnh Alzheimer là thứ phát sau chết của tế bào lan rộng, kích thước của cơ quan không thể phục hồi được. Teo xảy ra trong nhiều hoàn cảnh dưới đây:

Nhu cầu chức năng giảm

Thể phổ biến của teo đến sau nhu cầu chức năng giảm. Ví dụ, sau bất động chân trong một khuôn đúc để điều trị gãy xương hoặc sau khi nằm trên giường kéo dài, các tế bào của cơ chân teo và sức mạnh của cơ bị giảm. Khi hoạt động bình thường lại tiếp tục trở lại, kích thước và chức năng của cơ trở lại.

Việc cung cấp oxy không đầy đủ

Việc cản trở cung cấp máu tới các mô được gọi là thiếu máu. Việc ngừng toàn bộ cung cấp máu tới các mô gây hậu quả chết tế bào. Tuy nhiên, khi thiếu oxy không đủ gây chết tế bào, thiếu máu một phần thường thích nghi với khả năng sống của tế bào. Trong những hoàn cảnh như vậy, teo tế bào là phổ biến. Teo thường được tìm thấy xung quanh các vùng rìa cung cấp máu không đầy đủ của hoại tử thiếu máu (nhồi máu) ở tim, não, thận sau tắc mạch máu của những cơ quan này.

Dinh dưỡng không đầy đủ

Đói kéo dài hoặc dinh dưỡng không đầy đủ kết hợp với bệnh mạn tính dẫn đến teo tế bào, đặc biệt là trong cơ xương. Rất dễ thấy là giảm cả khối đặc biệt rõ trong những tế bào không cần thiết cho sự sống còn của cơ thể. Cũng không thể loại bỏ khả năng là một phần của teo tế bào được quy kết là do thiếu máu, một phần phản ánh sự thiếu các chất dinh dưỡng.

Sự gián đoạn của những tín hiệu dinh dưỡng

Chức năng của nhiều tế bào phụ thuộc vào những tín hiệu được truyền bởi những chất trung gian hoá học. Hệ thống nội tiết và việc truyền tín hiệu thần kinh-cơ là những ví dụ rõ nhất. Những tác động của nội tiết tố hoặc với những cơ xương là việc truyền qua synap liên quan với những nhu cầu chức năng của tế bào. Việc này có thể được loại bỏ bằng việc loại trừ nguồn tín hiệu, ví dụ qua việc cắt bỏ tuyến nội tiết hoặc cắt bỏ dây thần kinh. Nếu tuyến yên trước được cắt bỏ bằng phẫu thuật, việc mất hormon kích thích tuyến giáp (TSH), hormon hướng thượng thận (ACTH cũng được gọi là corticotropin) và hormon kích thích nang (FSH) gây hậu quả là teo tuyến giáp, vỏ thượng thận và buồng trứng. Teo thứ phát sau suy tuyến nội tiết không chỉ giới hạn trong những trạng thái bệnh lý, ví dụ nội mạc tử cung teo khi mức estrogen giảm sau mãn kinh. Ngay cả những tế bào ung thư cũng có thể bị teo, ở một mức nào đó do thiếu hormon. Ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc androgen thoái triển một phần do đưa vào chất đối kháng của testosteron. Một số typ của ung thư tuyến giáp có thể ngừng phát triển nếu người ta ức chế

việc chế tiết TSH bằng cách dùng thyroxin. Nếu tổn thương thần kinh, từ viêm tủy xám (bệnh bại liệt) hoặc tổn thương tủy sống do chấn thương, dẫn đến mất thần kinh của cơ, dẫn truyền thần kinh cơ cần thiết cho trương lực cơ bị mất và những cơ chịu ảnh hưởng bị teo.

Tổn thương tế bào kéo dài

Tổn thương tế bào kéo dài phổ biến nhất gây nên do viêm mạn tính kết hợp với nhiễm khuẩn virus hay vi khuẩn kéo dài. Viêm mạn tính có thể gặp trong nhiều hoàn cảnh khác, bao gồm các bệnh miễn dịch hoặc u hạt. Một ví dụ điển hình là teo của niêm mạc dạ dày xảy ra kết hợp với viêm dạ dày mạn tính trong bệnh ỉa chảy mỡ. Ngay cả một tổn thương vật lý như chèn ép kéo dài ở những vị trí không thích hợp cũng gây teo. Suy tim dẫn đến áp lực tăng trong các mao mạch nan hoa của gan vì tim không thể hút máu tĩnh mạch trở về từ cơ quan này một cách hiệu quả. Vì vậy, những tế bào ở trung tâm của tiểu thùy gan bị phơi nhiễm với một áp lực lớn nhất trở nên teo.

Già

Một trong những dấu ấn của già, đặc biệt ở những tế bào không sinh sản, chẳng hạn như những tế bào của não và tim là teo tế bào. Kích thước của các cơ quan nhu mô giảm đi cùng với tuổi. Kích thước của não chắc chắn giảm đi và ở những người rất già, kích thước của tim có thể giảm đi đến mức thuật ngữ teo lão suy được sử dụng.

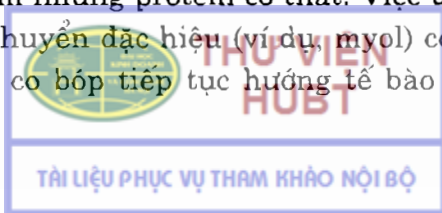
Teo là một quá trình tích cực

Teo liên quan với những thay đổi cả trong sản xuất và phá huỷ của những thành phần tế bào. Trong ý nghĩa cơ bản của hiện tượng, teo là sự tổ chức lại các hoạt động có thể hồi phục được của tế bào để tạo thuận lợi cho sự sống sót và thích nghi với những điều kiện sử dụng giảm.

Quá trình này được nghiên cứu rộng rãi ở cơ xương, nó đáp ứng nhanh với những thay đổi trong nhu cầu lực cơ bắp. Vì những tế bào cơ vân là biệt hoá tận cùng, chúng cho phép nghiên cứu teo và phì đại không có ảnh hưởng nhầm lẫn của sự tăng sinh tế bào. Hệ thống này được sử dụng ở đây để minh hoạ những cơ chế của teo tế bào. Khi nhu cầu cơ bắp giảm ("giảm tải"), những tế bào thiết lập nhiều cơ chế thích nghi chọn lọc.

- **Sự tổng hợp protein giảm:** Một thời gian ngắn sau khi giảm tải, việc tổng hợp protein giảm. Tác động này hình như chủ yếu phản ánh sự kéo dài của protein giảm ở những ribosom. Tuy nhiên, các mức RNA của các protein cơ bắp không thay đổi.

- **Sự phân huỷ protein:** Những đường phân huỷ protein đặc hiệu liên quan với ubiquitin được hoạt hoá. Những đường này tạo nên đáp ứng teo theo nhiều cách. Chúng dẫn đến việc giảm những protein cơ thất. Việc ubiquitin hoá (gắn ubiquitin) của những yếu tố vận chuyển đặc hiệu (ví dụ, myoI) có chức năng làm tăng bậc lộ của những gen protein cơ bắp tiếp tục hướng tế bào đi đến teo thích nghi. Việc



tăng loại trừ protein đặc hiệu là tạm thời và nếu tình trạng teo còn duy trì, tế bào đạt tới một tình trạng cân bằng mới trong đó khối lượng còn giảm và tỷ lệ tổng hợp và phân giải protein cân bằng.

- Sự bộc lộ gen: có sự giảm chọn lọc trong phiên mã các gen liên quan đến hoạt động co bóp. Sự phiên mã của một số gen được điều hoà tăng, đặc biệt các gen mã hoá enzyme E3 (Ub—ligase) liên quan đến những protein co bóp được ubiquitin hoá. Sự tổng hợp của tiểu đơn vị của proteasom cũng tăng.

- Việc truyền tín hiệu: phức tạp hơn và chưa được biết rõ, những thay đổi trong truyền tín hiệu nội bào xảy ra. Hoạt động của Ub tăng liên quan với teo gây ubiquitin hoá và loại trừ những yếu tố ức chế của NFκB. Do đó, dẫn đến hoạt động của NFκB tăng. Những hậu quả của biểu hiện này của phản ứng teo chưa được biết rõ.

- Việc sử dụng năng lượng: việc giảm chọn lọc trong việc sử dụng những acid béo tự do như một nguồn năng lượng đã được ghi nhận trong phản ứng đối với việc giảm gánh nặng năng lượng.

Vì vậy, teo là một phản ứng thích nghi tích cực, không phải là sự đóng lại thụ động quá trình hoạt động của tế bào, với quá trình này, đường Ub và loại trừ protein đặc hiệu bởi những proteasom là cơ bản. Phản ứng teo có thể hồi phục, sự phục hồi môi trường trước teo cho phép tế bào trở lại hoạt động chức năng trước teo của chúng.

1.2. Phù đại

Phù đại là tăng kích thước và chức năng của tế bào. Khi những tín hiệu dinh dưỡng hoặc nhu cầu chức năng tăng, những thay đổi thích nghi để thoả mãn những nhu cầu này dẫn đến kích thước tế bào tăng (phù đại) và trong một số trường hợp, số lượng tế bào tăng (quá sản).

Trong những cơ quan được cấu tạo từ những tế bào biệt hoá tận cùng (ví dụ, tim, cơ xương), những phản ứng thích nghi như vậy được thực hiện một cách đơn thuần bằng kích thước tế bào tăng. Trong các cơ quan khác (ví dụ, thận, tuyến giáp) cả số lượng tế bào và kích thước tế bào có thể tăng. Phần dưới đây trình bày về những cơ chế và hậu quả khi tế bào to ra để phù hợp với nhu cầu chức năng tăng với chúng. Một số cơ chế tham gia vào phản ứng phù đại là đặc hiệu typ tế bào và một số cơ chế chung cho nhiều loại tế bào hơn. Đồng thời một số tế bào có thể phân chia sử dụng một trong số những cơ chế cùng loại để kích thích gián phân trong khi những tế bào không phân chia sử dụng những cơ chế này để làm tăng kích thước.

Những cơ chế của phù đại tế bào

Khi một kích thích gây phù đại là gánh nặng hoạt động tăng hoặc những chất trung gian nội tiết hoặc thần kinh nội tiết tăng, có một quá trình nhất định thường góp phần vào việc sinh phù đại tế bào.

Sửa đổi lại tế bào trong phì đại

Khi các tế bào được kích thích làm tăng khối lượng bước hoạt động đầu tiên là sự phân huỷ các thành phần đại phân tử của tế bào được lựa chọn của proteasom tăng. Vì vậy, các protein không góp phần vào nhu cầu chức năng để bành trướng được phân huỷ, mặc dù việc sản xuất các protein góp phần như vậy tăng.

Những cơ chế truyền tín hiệu trong phì đại

Mặc dù những tín hiệu kích thích các phản ứng phì đại thay đổi, phụ thuộc vào typ tế bào và hoàn cảnh, ví dụ của phì đại cơ xương minh hoạ một số nguyên lý chung quan trọng. Vì vậy, nhiều typ truyền tín hiệu có thể dẫn đến phì đại tế bào:

- **Sự kích thích yếu tố phát triển.** Mỗi mô phản ứng với những tín hiệu khác nhau. Trong nhiều trường hợp một số yếu tố phát triển hình như là yếu tố khởi đầu quan trọng của phì đại. Vì vậy, yếu tố phát triển giống insulin-I (IGF-I) tăng trong phì đại cơ gây nên do gánh nặng hoạt động và trong những trạng thái thực nghiệm có thể kích thích phì đại ngay cả gánh nặng không tăng.

- **Sự kích thích nội tiết.** Trong một số mô, việc truyền tín hiệu tiết adrenalin hoặc không tiết adrenalin có thể quan trọng trong khởi đầu và/hoặc tạo thuận lợi cho phì đại.

- **Các kênh ion.** Những thay đổi ion có thể hoạt hoá sự thích nghi với nhu cầu tăng. Đặc biệt, hoạt động của kênh calci có thể kích thích một loạt những enzym xuôi dòng (ví dụ, calcineurin) gây phì đại.

- **Những chất trung gian hoá học khác.** Phụ thuộc vào mô đặc biệt, những yếu tố như oxid nitric ($\text{NO}\cdot$), angiotensin II và bradykinin có thể hỗ trợ những phản ứng phì đại tế bào.

- **Sự cung cấp oxy.** Nhu cầu chức năng tăng rõ rệt trên các tế bào đòi hỏi việc cung cấp năng lượng tăng. Sự tạo mạch máu mới được kích thích khi sự thiếu hụt oxy của mô được phát hiện và có thể là một yếu tố cần thiết của phì đại thích nghi.

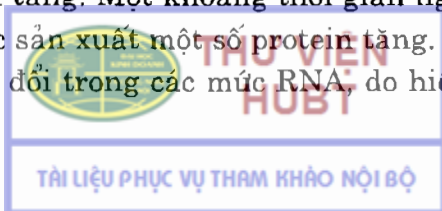
- **Những yếu tố đối kháng của phì đại.** Một số cơ chế kích thích phì đại tế bào, một số cơ chế khác ức chế phì đại. Yếu tố nhĩ và yếu tố tăng bài tiết natri, nồng độ cao của $\text{NO}\cdot$ và nhiều yếu tố khác có thể kiềm chế hoặc dự phòng sự thích nghi của tế bào bằng phì đại.

Các đường tác động

Bất kể là những cơ chế nào khởi động quá trình truyền tín hiệu để kích thích sự phì đại, có một số giới hạn các đường thuận chiều làm trung gian cho những tác động của việc truyền tín hiệu như vậy.

- Sự phân huỷ protein tăng (đã mô tả trên)

- Sự dịch mã protein tăng. Một khoảng thời gian ngắn sau khi nhận được một tín hiệu tiền phì đại, việc sản xuất một số protein tăng. Điều này xảy ra rất nhanh và không có những thay đổi trong các mức RNA, do hiệu quả dịch mã tăng. Hoạt



động của các yếu tố khởi động và yếu tố kéo dài dịch mã thường bị kích thích trong pha sớm của phì đại, tạo ra sự tăng nhanh các protein cần thiết để đáp ứng yêu cầu chức năng tăng.

- Sự bộc lộ gen tăng. Nồng độ của các protein quan trọng cũng tăng do điều hoà tăng sự phiên mã của các gen mã hoá các protein này. Nhiều đường truyền tín hiệu được hoạt hoá bởi những cytokin, những yếu tố dẫn truyền thần kinh và như vậy, hoạt hoá sự sắp xếp trật tự của các yếu tố phiên mã. Vì vậy, ví dụ như calcineurin khử phosphat của một yếu tố nhân bị đặt nhầm tên của các lympho bào T đã bị hoạt hoá (NFAT), tạo thuận lợi cho sự vận động của NFAT vào nhân bằng cách thay đổi tín hiệu vị trí nhân của nó và dẫn đến sự phiên mã tăng của các gen đích. Phì đại có thể liên quan đến sự phiên mã tăng của các gen mã hoá các yếu tố phiên mã thúc đẩy phát triển, chẳng hạn như Fos và Myc.

- Sự sống sót. Trong các chức năng được hoạt hoá phì đại có sự ức chế chết tế bào. Vì vậy, sự kích thích của nhiều thụ thể làm tăng hoạt động của nhiều kinase (Akt, PI3K và các kinase khác). Đến lượt, những kinase này hỗ trợ cho sự sống sót của tế bào, chủ yếu do việc ức chế chết tế bào theo chương trình.

- Các chức năng hỗ trợ. Trong một số tình trạng, phì đại có thể tham gia vào những thay đổi trong mối tương quan của tế bào với môi trường của nó, chẳng hạn như sửa đổi lại chất cơ bản ngoài tế bào. Đã có gợi ý rằng sự phì đại của cơ xương có thể bao gồm sự chiêu mộ những tế bào vệ tinh quanh cơ để hoà nhập với các hợp bào cơ, cung cấp những nhân bổ sung để mở rộng cơ.

Tóm lại, những kích thích khác nhau dẫn đến phì đại tế bào kích thích sự sửa đổi lại tế bào thích nghi, làm tăng việc sản xuất protein, tạo thuận lợi cho chức năng tế bào và hỗ trợ cho sự sống sót của tế bào.

1.3. Quá sản

Phì đại và quá sản thường không phải là không liên quan với nhau và thường xảy ra đồng thời. Quá sản là tăng số lượng các tế bào trong một cơ quan hoặc mô. Một kích thích đặc hiệu gây quá sản và những cơ chế theo đó chúng tác động thay đổi lớn giữa các mô và typ tế bào. Những tác nhân khác nhau kích thích những phản ứng quá sản trong một mô có thể xảy ra theo những cơ chế hoàn toàn khác nhau. Tuy nhiên, về cơ bản khi bị kích thích, quá sản đòi hỏi sự kích thích những tế bào đang nghỉ ngơi G0 đi vào chu kỳ tế bào (G1) và rồi tăng sinh. Nó có thể là một phản ứng với một môi trường nội tiết bị biến đổi, nhu cầu chức năng tăng hoặc tổn thương mạn tính.

Sự kích thích của hormon

Những thay đổi trong nồng độ hormon có thể kích thích sự tăng sinh của các tế bào phản ứng. Những thay đổi này có thể phản ánh những ảnh hưởng của sự phát triển, được lý học và bệnh học. Vì vậy, sự tăng bình thường của estrogen vào

tuổi dậy thì hoặc đầu chu kỳ kinh dẫn đến tăng số lượng của các tế bào nội mạc và các tế bào mô đệm của tử cung. Việc sử dụng estrogen cho những phụ nữ mãn kinh có một số tác động. Sự to ra của vú nam giới, được gọi là chứng vú to nam giới có thể xảy ra trong suy gan khi gan không thể chuyển hoá được estrogen nội sinh dẫn đến sự tích lũy hormon này, hoặc ở những bệnh nhân nam được dùng estrogen để điều trị ung thư tuyến tiền liệt. Việc sản xuất hormon lạc chỗ, ví dụ sản xuất erythropoietin bởi các u thận có thể dẫn đến quá sản (trong trường hợp này là quá sản hồng cầu trong tuỷ xương) và có thể là triệu chứng biểu hiện đầu tiên của u.

Nhu cầu chức năng tăng

Quá sản, giống như phì đại, có thể là một phản ứng với một nhu cầu sinh lý tăng. Ở độ cao tăng cao, phân áp oxy của không khí thấp dẫn đến sự quá sản bù trừ của những tế bào tiền thân của hồng cầu trong tuỷ xương và tăng hồng cầu trong máu (tăng hồng cầu thứ phát). Trong trường hợp này, số lượng các tế bào tăng bù trừ cho việc giảm lượng oxy được vận chuyển bởi mỗi hồng cầu. Số lượng hồng cầu giảm nhanh tới số trung bình khi trở lại độ cao của biển. Một cách tương tự, mất máu mạn tính, như trong chảy máu kinh nguyệt quá mức, cũng gây quá sản của các hồng cầu.

Phản ứng miễn dịch với nhiều kháng nguyên có thể dẫn đến quá sản lympho bào, ví dụ to amidan và sưng to hạch bạch huyết xảy ra trong viêm họng do liên cầu. Hạ calci huyết xảy ra trong suy thận mạn tính dẫn đến nhu cầu hormon tuyến cận giáp tăng để làm tăng mức calci huyết. Hậu quả là quá sản của các tuyến cận giáp.

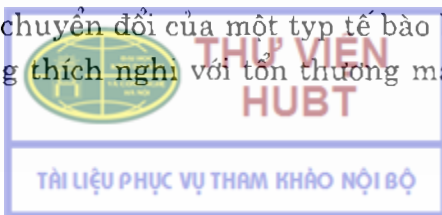
Tổn thương mạn tính

Tổn thương tồn tại dai dẳng có thể dẫn đến quá sản. Viêm kéo dài hoặc tổn thương vật lý hoặc hoá học mạn tính thường gây hậu quả là một phản ứng quá sản. Ví dụ, sức ép từ giày không phù hợp gây quá sản da chân, thường là chai chân. Nếu người ta coi chức năng chính của da là bảo vệ những cấu trúc ở dưới, quá sản như vậy gây hậu quả là dày da và kích thích khả năng chức năng của da. Viêm mạn tính của bàng quang thường gây quá sản của biểu mô bàng quang, có thể nhìn thấy được như những mảng trắng ở mặt trong bàng quang.

Quá sản không phù hợp có thể có hại – bằng chứng là những hậu quả khó chịu của bệnh vẩy nến, bệnh có đặc điểm là sự quá sản rõ rệt của da. Sự kích thích quá mức của estrogen, có thể nguồn gốc từ nội sinh hay ngoại sinh dẫn đến quá sản nội mạc tử cung. Những cơ chế tế bào và phân tử gây ra những phản ứng quá sản liên quan rõ rệt với sự kiểm soát tăng sinh tế bào.

1.4. Dị sản

Dị sản thường là sự chuyển đổi của một typ tế bào biệt hoá này thành một typ khác và là một phản ứng thích nghi với tổn thương mạn tính, kéo dài. Đó là một



mô sẽ đảm đương một kiểu hình để nó được bảo vệ tốt nhất khỏi mọi xâm phạm. Phổ biến nhất là biểu mô tuyến được thay thế bởi một biểu mô vảy. Những tế bào phủ hình trụ hay hình khối vuông có thể có chức năng sản xuất chất nhầy, nhưng có thể không đủ để kháng với các tác động của những kích thích mạn tính của một hoá chất độc hại. Ví dụ, sự phơi nhiễm kéo dài của biểu mô phế quản với khói thuốc dẫn đến dị sản vảy. Một phản ứng tương tự xảy ra trong cổ tử cung, kết hợp với một nhiễm khuẩn mạn tính (Hình 1PL). Về mặt phân tử, dị sản liên quan đến việc thay thế sự bộc lộ của một bộ các gen biệt hoá bởi một bộ gen khác.

Quá trình này không giới hạn với sự biệt hoá vảy. Khi những chất chứa trong dạ dày có độ acid cao trào ngược một cách mạn tính vào phần thực quản thấp, biểu mô vảy của thực quản có thể được thay thế bởi một niêm mạc tuyến giống dạ dày (biểu mô Barrett). Hiện tượng này có thể được cho là một sự thích nghi để bảo vệ thực quản khỏi bị tổn thương bởi acid và pepsin của dạ dày. Dị sản cũng có thể là sự thay thế của một biểu mô tuyến bởi một biểu mô tuyến khác. Trong viêm dạ dày mạn tính, một bệnh của dạ dày có đặc điểm là một viêm mạn tính, các tuyến của dạ dày teo được thay thế bởi những tế bào giống tế bào của ruột non. Ý nghĩa thích nghi của tình trạng này, được gọi là dị sản ruột, chưa được biết rõ. Dị sản của biểu mô chuyển tiếp thành biểu mô tuyến xảy ra khi bàng quang bị viêm mạn tính (viêm bàng quang tuyến).

Mặc dù phản ứng này có thể được cho là để thích nghi, dị sản vảy có thể bảo vệ phế quản khỏi bị tổn thương bởi khói thuốc lá, nhưng nó cũng cản trở sự chế tiết chất nhầy và sự làm sạch của vi nhung mao. Sự chuyển dạng u có thể xảy ra trong biểu mô dị sản, ung thư phổi, cổ tử cung, dạ dày và bàng quang thường phát sinh trong những vùng này. Tuy nhiên, nếu tổn thương mạn tính dừng lại, có ít kích thích để các tế bào tăng sinh và biểu mô không trở thành ung thư.

Dị sản thường hồi phục hoàn toàn. Nếu kích thích độc hại được loại bỏ (ví dụ, khi người ta dừng hút thuốc lá), biểu mô dị sản thường trở lại bình thường hoàn toàn.

1.5. Loạn sản

Loạn sản là sự phát triển và thuần thực của các thành phần tế bào của một mô bị rối loạn. Những tế bào tạo thành một biểu mô thường đồng đều về kích thước, hình dạng và nhân. Hơn nữa, chúng thường được sắp xếp một cách đều đặn, ví dụ, một biểu mô vảy tiến triển từ những tế bào đáy tròn thành những tế bào bề mặt dẹt. Trong loạn sản, hình ảnh đồng đều của tế bào này bị rối loạn do (1) sự thay đổi về kích thước và hình dạng tế bào, (2) sự to ra, không đều và tăng chất nhiễm sắc của nhân, và (3) sự lộn xộn trong cách sắp xếp các tế bào trong biểu mô (Hình 2PL). Loạn sản hay xảy ra nhất trong biểu mô vảy quá sản, như thấy trong

dày sừng quang hoá (gây nên do ánh sáng mặt trời) và trong những vùng dị sản vảy, chẳng hạn như phế quản và cổ tử cung. Tuy nhiên, nó không chỉ xảy ra ở biểu mô vảy. Viêm đại tràng loét, một bệnh viêm của đại tràng, thường bị biến chứng bởi những thay đổi của dị sản trong các tế bào hình trụ của niêm mạc.

Giống như dị sản, loạn sản là một phản ứng với một ảnh hưởng của tổn thương kéo dài và sẽ thường thoái triển, ví dụ khi ngừng thuốc lá hoặc sự biến mất của virus u nhú ở cổ tử cung. Tuy nhiên, loạn sản có nhiều đặc điểm tế bào học của ung thư và giới hạn giữa hai tổn thương này có thể rất mỏng manh. Ví dụ, khó có thể phân biệt loạn sản nặng với ung thư sớm của cổ tử cung. Loạn sản là một tổn thương tiền u, nó là một giai đoạn cần thiết trong sự tiến triển của tế bào nhiều bước thành ung thư. Thực ra, loạn sản nằm trong những phân loại hình thái học những giai đoạn của tân sản nội biểu mô của nhiều cơ quan (ví dụ, cổ tử cung, tuyến tiền liệt, bàng quang). Loạn sản nặng được coi là một chỉ định của liệu pháp dự phòng xâm phạm để chữa khỏi hoàn toàn nguyên nhân bệnh, loại trừ tác nhân độc hại, hoặc loại bỏ bằng phẫu thuật mô bị xâm phạm.

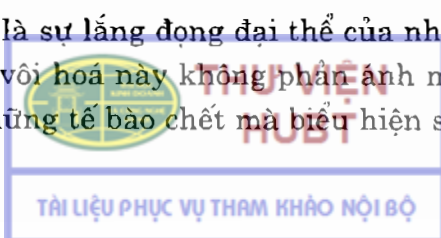
Như trong phát triển của ung thư, loạn sản là hậu quả của những đột biến chuỗi trong một quần thể tế bào đang tăng sinh. Sự trung thành của sự phiên mã DNA là không hoàn chỉnh và những đột biến ngẫu nhiên là không thể tránh khỏi. Khi một đột biến đặc biệt liên quan với một lợi ích phát triển hoặc sống sót, thế hệ con cháu của một tế bào bị ảnh hưởng có xu hướng chiếm ưu thế. Sau đó, sự tăng sinh tiếp tục của chúng tạo ra những cơ hội lớn hơn cho những đột biến phụ thêm. Sự tích lũy của những đột biến như vậy làm cho tế bào xa dần với những giới hạn điều hoà bình thường. Loạn sản là sự bộc lộ hình thái học của sự rối loạn điều hoà phát triển. Tuy nhiên, không giống các tế bào ung thư, những tế bào loạn sản không tự chủ hoàn toàn và với sự can thiệp, hình ảnh của mô có thể trở lại bình thường.

1.6. Vôi hoá

Vôi hoá là một quá trình bình thường hoặc bất thường. Sự lắng đọng của những muối khoáng calci là một quá trình bình thường trong sự hình thành xương từ sụn. Như đã biết, việc calci đi vào các tế bào đã chết hay đang chết là bình thường do những tế bào này không thể duy trì thang nồng độ calci bão hoà. Sự vôi hoá của tế bào này thường không nhìn thấy được trừ trường hợp những thể vùi trong các ty thể.

Vôi hoá loạn dưỡng

Vôi hoá loạn dưỡng là sự lắng đọng đại thể của những muối calci trong những mô bị tổn thương. Loại vôi hoá này không phản ánh một cách đơn giản sự tích tụ calci có nguồn gốc từ những tế bào chết mà biểu hiện sự lắng đọng ngoài tế bào từ



máu hoặc dịch kẽ. Vôi hoá loạn dưỡng rõ ràng đòi hỏi sự tồn tại kéo dài của mô hoại tử, nó thường có thể nhìn thấy được bằng mắt thường như những hạt sạn, giống cát tóit một vật liệu cứng, giống đá. Ở nhiều vị trí, chẳng hạn như trong những trường hợp hoại tử bã đậu do lao trong phổi và các hạch, vôi hoá không gây những hậu quả chức năng. Tuy nhiên, vôi hoá loạn dưỡng cũng có thể xảy ra ở những vị trí quan trọng, chẳng hạn như trong các lá van hai lá và van động mạch chủ. Trong những trường hợp này, vôi hoá dẫn đến dòng máu bị cản trở vì nó tạo nên những lá van cứng nhắc và những lỗ van hẹp (hẹp van hai lá và van động mạch chủ). Vôi hoá loạn dưỡng trong những động mạch vành bị xơ vữa góp phần làm hẹp những mạch máu này. Mặc dù những phân tử tham gia vào sự lắng đọng calci sinh lý trong xương— ví dụ, osteopontin, osteonectin và osteocalcin — vừa được báo cáo có kết hợp với vôi hoá loạn dưỡng, những cơ chế thực sự của quá trình này chưa được biết rõ.

Vôi hoá loạn dưỡng cũng có vai trò trong chẩn đoán X quang. Chụp vú chủ yếu dựa vào việc phát hiện những vôi hoá trong ung thư vú; bệnh toxoplasma bẩm sinh, một bệnh nhiễm khuẩn gây tổn thương hệ thống thần kinh trung ương, được gợi ý bởi việc nhìn thấy vôi hoá trong não của trẻ còn ẵm ngửa.

Vôi hoá di căn

Vôi hoá di căn phản ánh sự chuyển hoá calci bị rối loạn, trái với vôi hoá loạn dưỡng, nó có nguồn gốc trong các tế bào bị tổn thương. Vôi hoá di căn kết hợp với nồng độ calci huyết thanh tăng (tăng calci huyết). Nói chung, gần như bất kỳ một bệnh nào làm tăng mức calci huyết thanh có thể dẫn đến vôi hoá ở những vị trí không thích hợp như vách phế nang của phổi, các ống thận và các mạch máu. Vôi hoá gặp trong các bệnh khác nhau, bao gồm suy thận mạn tính, nhiễm độc vitamin D và cường tuyến cận giáp.

Sự hình thành sỏi chứa carbonat calci ở những vị trí như túi mật, bể thận, bàng quang, ống tụy là một thể khác của vôi hoá bệnh lý. Trong một số điều kiện, các muối khoáng kết tủa từ dung dịch và tạo thành tinh thể xung quanh các ổ vật liệu hữu cơ. Những người chịu đựng cơn đau quặn quai của cơn đau túi mật hoặc thận sẽ chứng thực những hậu quả khó chịu của typ vôi hoá này.

1.7. Kính hoá (hyalin)

Thuật ngữ kính hoá được sử dụng trong những mô tả kính điển của những tổn thương khác nhau và không liên quan, để chỉ bất kỳ một vật liệu gì có vẻ đồng nhất, màu đỏ nhạt khi nhuộm Hematoxylin và Eosin. Những thuật ngữ chuẩn bao gồm xơ cứng tiểu động mạch kính hoá, kính hoá do rượu trong, màng kính hoá (màng trong) ở phổi và những giọt hyalin trong những tế bào khác nhau. Những tổn thương khác nhau được gọi là kính hoá không có đặc điểm gì chung. Kính hoá do rượu bao gồm những tơ của khung tế bào; hialin được tìm thấy trong những

tiểu động mạch của thận có nguồn gốc từ các màng đáy, và các màng hialin bao gồm những protein lắng đọng trong các phế nang. Thuật ngữ này lỗi thời và ý nghĩa đáng ngờ nhưng vẫn được sử dụng như một mô tả hình thái.

2. CƠ CHẾ VÀ HÌNH THÁI HỌC CỦA TỔN THƯƠNG TẾ BÀO

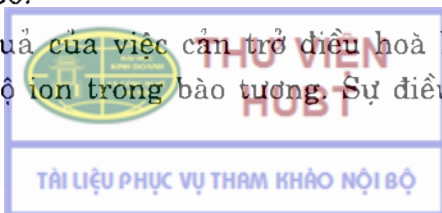
Tất cả các tế bào đều có các cơ chế hiệu quả để đối phó với những biến đổi của môi trường. Vì vậy, các kênh ion mở hoặc đóng, những hoá chất có hại được giải độc, những dự trữ chuyển hoá chẳng hạn như mỡ hoặc glycogen có thể được huy động, và các quá trình dị hoá dẫn đến việc phân tách các tiểu phần nội tế bào. Tuy nhiên, khi những thay đổi của môi trường vượt quá khả năng của tế bào duy trì sự ổn định nội môi bình thường, người ta có thể nhận biết tổn thương của tế bào cấp tính. Nếu kích thích gây tổn thương được loại bỏ kịp thời hoặc nếu tế bào chịu đựng được một cách thành công sự tấn công, tổn thương tế bào có thể hồi phục được và tính toàn vẹn về cấu trúc và chức năng được phục hồi hoàn toàn. Ví dụ, khi tuần hoàn tới tim bị gián đoạn dưới 30 phút, tất cả những biến đổi cấu trúc và chức năng có thể hồi phục được. Tế bào cũng có thể phơi nhiễm với một kích thích gây tổn thương bán chết kéo dài như trong kích thích cơ học của da hoặc phơi nhiễm của niêm mạc phế quản với khói thuốc lá. Trong những trạng thái này, tế bào có thời gian thích nghi với một tổn thương hồi phục được bằng một số cách, mỗi cách có một biểu hiện hình thái học. Mặt khác, nếu kích thích gây tổn thương nặng, tổn thương không hồi phục dẫn đến sự chết của tế bào. Thời điểm chính xác vào lúc đó một tổn thương hồi phục được biến thành một tổn thương không thể hồi phục được, "điểm không trở lại" đến nay vẫn không thể xác định được.

2.1. Sưng phù

Sưng phù là sự tăng có thể hồi phục được về khối lượng tế bào có, đặc điểm là bào tương rộng, nhạt màu và nhân khu trú ở vị trí bình thường. Khối lượng lớn hơn phản ánh lượng nước tăng. Sưng phù phản ánh tổn thương tế bào cấp tính, hồi phục được và có thể là hậu quả của những nguyên nhân khác nhau như hoá chất và các độc tố sinh học, những nhiễm khuẩn virus hoặc vi khuẩn, thiếu máu, nóng hoặc lạnh quá và những nguyên nhân khác.

Dưới kính hiển vi điện tử, số lượng các bào quan không thay đổi, mặc dù hình như chúng phân tán trong một khối lượng lớn hơn. Dịch quá nhiều tích lũy chủ yếu trong những bể của lưới nội nguyên sinh, chúng bị giãn ra rõ rệt, có thể do sự chuyển hướng của ion và khoang này. Sưng phù hoàn toàn hồi phục được khi nguyên nhân được loại bỏ.

Sưng phù là hậu quả của việc cản trở điều hoà khối lượng tế bào, một quá trình kiểm soát nồng độ ion trong bào tương. Sự điều hoà này, đặc biệt là natri



liên quan đến ba thành phần: (1) màng tế bào, (2) bơm natri của màng bào tương và (3) việc cung cấp ATP. Màng tế bào tạo ra một hàng rào với dòng chảy của natri (Na^+) làm giảm thang nồng độ trong tế bào và ngăn cản sự tuôn ra tương tự của Kali (K^+) từ tế bào. Hàng rào với natri không hoàn chỉnh và có lỗ rò tương đối qua đó ion cho phép việc đi vào thụ động của natri trong tế bào. Để bù trừ cho sự xâm nhập này, bơm natri của màng bào tương phụ thuộc năng lượng ($\text{Na}^+/\text{K}^+ - \text{ATPase}$), nó được cung cấp nhiên liệu bởi ATP, đẩy natri ra khỏi tế bào. Những tác nhân gây tổn thương có thể cản trở quá trình điều hoà màng này do (1) việc tăng tính thấm của màng bào tương với natri, vì vậy, vượt quá khả năng của bơm đẩy natri ra; (2) tổn thương bơm một cách trực tiếp; hoặc (3) cản trở việc tổng hợp của ATP, vì vậy lấy đi bơm năng lượng của nó. Trong bất kỳ trường hợp nào, sự tích lũy của natri trong tế bào dẫn đến sự tăng hàm lượng nước để duy trì tình trạng cân bằng nội môi và sau đó tế bào sưng phồng.

2.2. Những thay đổi siêu cấu trúc ở các tế bào bị tổn thương hồi phục được

- **Lưới nội nguyên sinh.** Những bề của lưới nội nguyên sinh bị giãn rộng do dịch trong sưng phồng. Trong các thể khác của tổn thương tế bào cấp tính có thể hồi phục được, các polysom có màng bao bọc có thể bị phân tách và bong ra khỏi bề mặt của lưới nội nguyên sinh có hạt.

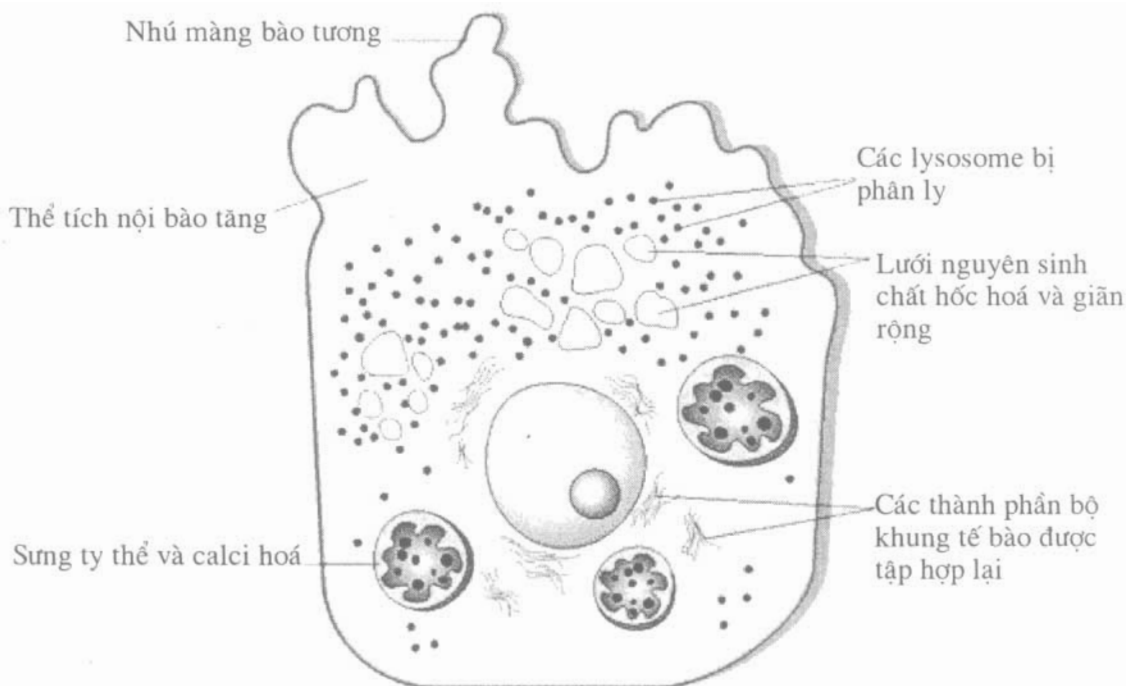
- **Các ty thể.** Trong một số thể của tổn thương cấp tính, đặc biệt thiếu máu, các ty thể sưng phồng. Sự nở to của ty thể này phản ánh sự biến mất của thang năng lượng và sự cản trở việc kiểm soát khối lượng của ty thể. Những đám đậm đặc vô hình giàu phospholipid có thể xuất hiện, nhưng những tác động này có thể hồi phục hoàn toàn khi khởi.

- **Màng tế bào.** Những túi phồng của màng bào tương— đó là sự phình ra khu trú của bào tương đôi khi được xác định. Những túi phồng này có thể bong ra khỏi màng vào môi trường xung quanh mà không mất khả năng sống của tế bào.

- **Nhân tế bào.** Trong nhân, tổn thương có thể hồi phục được được phản ánh chủ yếu trong thay đổi của hạt nhân. Những thành phần tơ và hạt của hạt nhân có thể bị phân tách. Thành phần hạt có thể giảm, chỉ để lại lõi tơ.

Những thay đổi này trong những bào quan tế bào được phản ánh trong những rối loạn chức năng (ví dụ, tổng hợp protein giảm và việc sản xuất năng lượng bị cản trở) (Hình 1.2). Sau khi thoát khỏi một kích thích gây tổn thương cấp tính dẫn đến tổn thương tế bào có thể hồi phục được, tế bào trở lại trạng thái bình thường của nó.





Hình 1.2. Các đặc điểm siêu cấu trúc của tổn thương tế bào hồi phục

2.3. Tổn thương tế bào do thiếu máu

Tổn thương tế bào do thiếu máu thường là hậu quả của tắc dòng máu. Khi các mô bị thiếu oxy, ATP không thể được sản xuất theo chuyển hoá ưa khí và được sinh ra một cách không hiệu quả bằng chuyển hoá yếm khí. Thiếu máu gây ra một loạt những mất cân bằng hoá học và pH, kèm theo là sự sinh ra do kích thích các loại gốc tự do gây tổn thương. Tổn thương gây nên do những giai đoạn ngắn của thiếu máu có xu hướng hồi phục được nếu tuần hoàn phục hồi. Tuy nhiên, những tế bào bị thiếu máu trong thời gian dài trở nên bị tổn thương không hồi phục và chết.

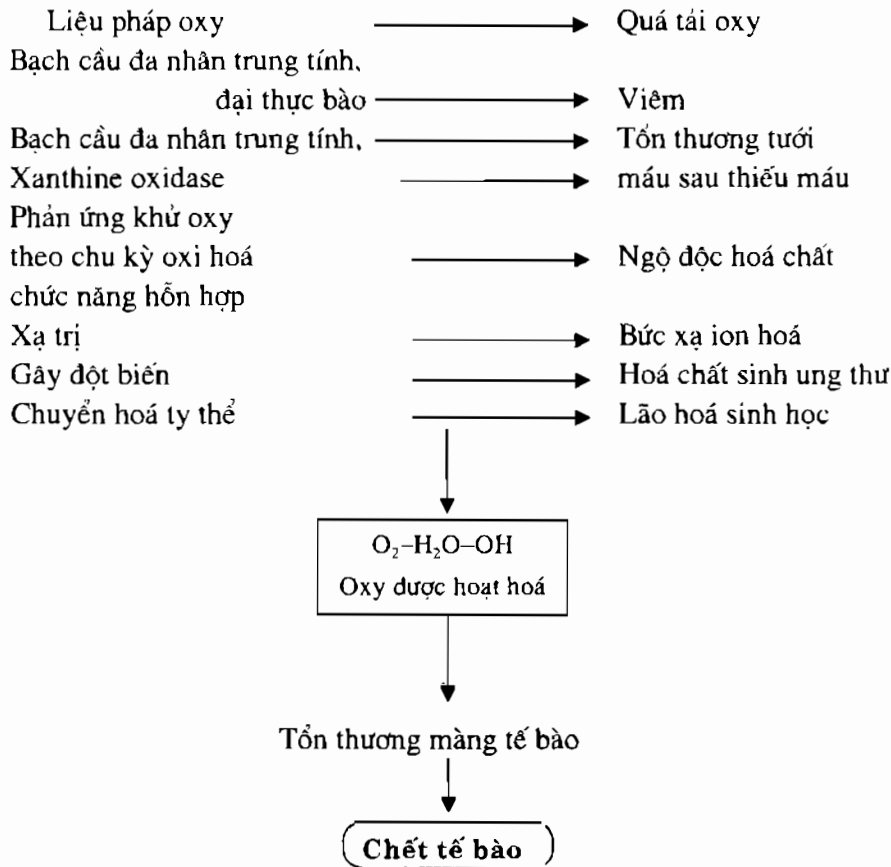
2.4. Tổn thương tế bào do các chất kích thích gây tổn thương oxy hoá

Đối với cuộc sống con người, oxy "vừa là phúc vừa là hoạ". Không có oxy thì không có cuộc sống, nhưng sự chuyển hoá của nó có thể sản xuất ra những loại oxy khử một phần, có thể phản ứng với bất kỳ phân tử nào mà chúng tiếp cận được.

Các loại oxy phản ứng (ROS)

ROS vừa được xác định như nguyên nhân của tổn thương tế bào trong nhiều bệnh (Hình 1.3). Quá trình viêm cấp hoặc mạn tính có thể gây nên sự phá huỷ mô nghiêm trọng. Trong những trường hợp này, những gốc oxy khử một phần được sản xuất bởi những đại thực bào là những chất trung gian quan trọng của tổn thương. Tổn thương của các tế bào là hậu quả của các gốc oxy được hình thành bởi những tế bào viêm đã được quy cho là nguyên nhân của nhiều bệnh ở các khớp và nhiều cơ quan, bao gồm thận, phổi và tim. Độc tính của nhiều chất hoá học có thể phản ánh

sự hình thành của nhiều loại oxy độc. Ví dụ, việc giết các tế bào bằng bức xạ ion hình như là hậu quả của sự hình thành trực tiếp các gốc hydroxyl ($\cdot\text{OH}$) do sự phân ly phóng xạ của nước (H_2O). Cũng có bằng chứng về vai trò của các loại oxy trong sự hình thành những đột biến trong quá trình sinh ung thư do hoá chất. Cuối cùng, tổn thương do oxi hoá cũng được cho là nguyên nhân của già sinh học.



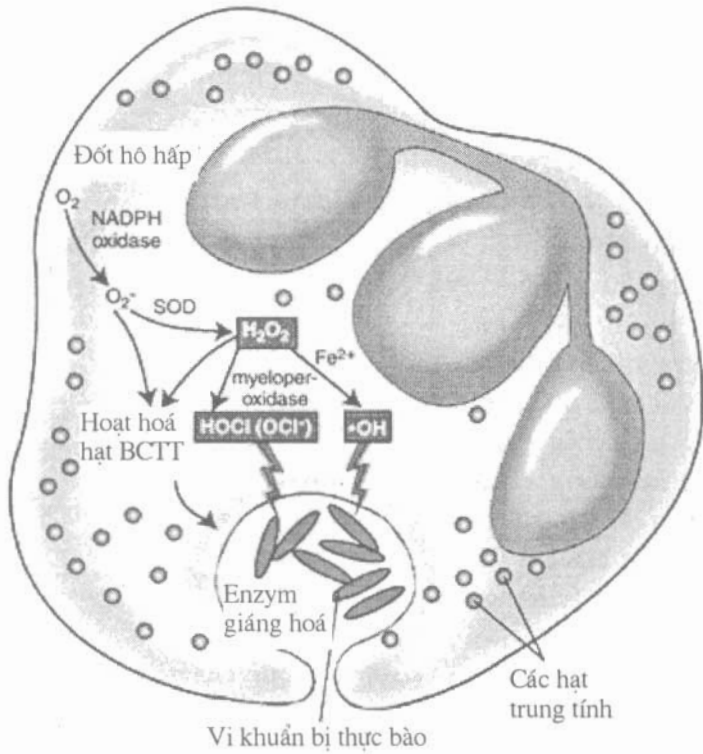
Hình 1.3. Vai trò của các loại oxy được hoạt hoá ở bệnh của người
 H_2O_2 = hydrogen peroxide; O_2 = oxy; O_2^- = superoxide; $\cdot\text{OH}$ = gốc hydroxyl;

Những tế bào cũng có thể bị tổn thương khi oxy có nồng độ cao hơn bình thường. Trước đây, hiện tượng này xảy ra chủ yếu trong những trường hợp điều trị khi oxy được dùng cho bệnh nhân cao hơn 20% so với không khí hít vào bình thường. Phổi của người lớn bình thường và mắt của trẻ sơ sinh dễ non là những đích chủ yếu của nhiễm độc oxy như vậy.

Oxy (O_2) có vai trò chuyển hoá chính như một chất nhận cuối cùng sự vận chuyển điện tử của ty thể. Cytochrome oxidase xúc tác việc khử 4 điện tử của O_2 để thành H_2O . Năng lượng sinh ra được trang bị như một thế năng điện hoá qua màng trong của ty thể.

Việc khử hoàn toàn của O_2 thành H_2O_2 liên quan đến sự vận chuyển của 4 điện tử. Có ba loại khử một phần là trung gian giữa O_2 và H_2O_2 , biểu hiện sự chuyển giao của những số lượng khác nhau của những điện tử (Hình 1.4). Chúng

là O_2^- , superoxid (một điện tử); H_2O_2 , hydrogen peroxid (hai điện tử), và $\cdot OH$, gốc hydroxyl (ba điện tử). Phần lớn những loại ROS này được sản xuất chủ yếu do sự rò rỉ trong vận chuyển điện tử của ty thể với sự góp phần phụ thêm của hệ thống oxigenase chức năng hỗn hợp (P450).



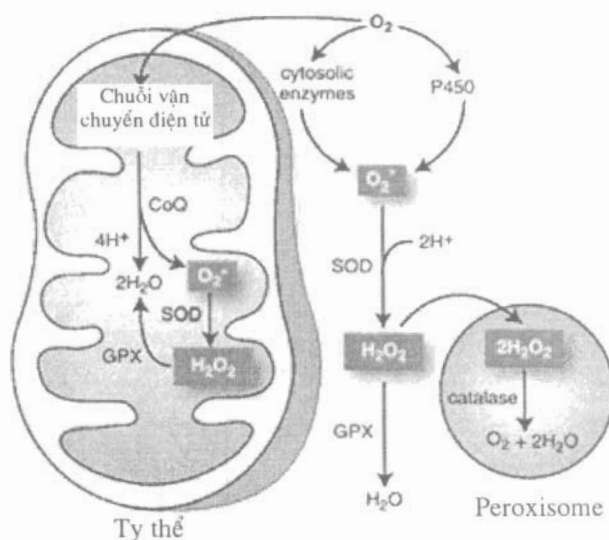
Hình 1. 4. Sự tạo ra các chủng oxy phản ứng ở bạch cầu trung tính là hậu quả của thực bào vi khuẩn
 Fe^{2+} = ion sắt 2; H_2O_2 = hydrogen peroxid; $HOCl$ = hypochloric acid;
 $NADPH$ = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; OCl^- = hypochlorid radical; $\cdot OH$ = hydroxyl radical; SOD = superoxide dismutase, BCTT = bạch cầu trung tính

Những loại oxy phản ứng (ROS)

Phản tử	Những đặc điểm
Hydrogen peroxid (H_2O_2)	Tạo thành những gốc tự do que Fe^{2+} – xúc tác phản ứng Fenton
Superoxid anion (O_2^-)	Khuếch tán rộng rãi trong tế bào. Sinh ra sự rò rỉ trong chuỗi vận chuyển điện tử và một số phản ứng chất dịch bào tương. Khử các loại ROS khác Không lan toả ra ngoài vùng của nó
Gốc hydroxyl ($\cdot OH$)	Sinh ra từ H_2O_2 do Fe^{2+} – phản ứng Fenton xúc tác Phần lớn gốc trong tế bào gây ra sự tấn công trên các đại phân tử
Peroxynitrit ($ONOO^-$)	Được hình thành từ phản ứng của nitric oxid (NO) với O_2^- làm hư hại các đại phân tử
Các gốc lipid peroxid ($RCOO^-$)	Các gốc hữu cơ hình thành trong quá trình peroxid hoá lipid
Hypochloric acid ($HOCl$)	Được sản xuất bởi những đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính trong quá trình đốt cháy hô hấp theo thực bào. Phân ly để có được gốc hypochlorid (OCl^-)

Superoxid

Superoxid anion (O_2^-) được sản xuất ra chủ yếu do sự rò rỉ trong vận chuyển điện tử của ty thể hoặc như một phần của phản ứng viêm. Trong ví dụ đầu tiên, sự kết hợp ngẫu nhiên của coenzym (CoQ) và chuỗi vận chuyển điện tử cho phép sự vận chuyển các điện tử tới O_2 để có được O_2^- . Trong trường hợp của các tế bào viêm thực bào, sự hoạt hoá của một oxidase của màng bào tương sản xuất ra O_2^- , sau đó nó chuyển đổi thành H_2O_2 và thành các ROS khác (Hình 1.5). Những ROS này thường được coi như những yếu tố tác động chủ yếu phản ứng oxy hoá của tế bào, những phản ứng này phá huỷ những tác nhân gây bệnh, những mảnh vụn của những tế bào bị hoại tử và những vật liệu được thực bào khác. Hiện nay có bằng chứng gợi ý rằng vai trò chính của chúng trong những phản ứng đề kháng của tế bào có thể là sự truyền các tín hiệu trung gian để kích thích việc giải phóng các enzym thuỷ phân protein và các enzym thuỷ phân khác. Chính những enzym này có lẽ là yếu tố tác động quan trọng nhất của sự phá huỷ những vi khuẩn và những vật lạ khác do vai trò của bạch cầu đa nhân trung tính.



Hình 1.5. Cơ chế gốc oxy phản ứng được tạo ra từ các oxy phân tử và sau đó bị khử oxy bởi các enzyme tế bào.

CoQ = coenzym Q; GPX = glutathione peroxidase;
 H^+ = ion hydro; H_2O = nước;
 H_2O_2 = hydrogen peroxid; O_2 = oxygen;
 O_2^- = superoxid; SOD = superoxid dismutase.

Peroxid hydro

Những anion O_2^- bị dị hoá bởi SOD để sinh ra H_2O_2 . Hydrogen peroxid hydro cũng được sản xuất một cách trực tiếp bởi một số oxidase trong những peroxisom của bào tương (Hình 1.4). Bản thân nó, H_2O_2 không gây tổn thương một cách đặc hiệu và phần lớn được chuyển hoá thành H_2O do catalase. Tuy nhiên, khi được sản xuất quá nhiều, nó được chuyển hoá thành $^{\bullet}OH$ phản ứng cao. Trong những bạch cầu đa nhân trung tính, myeloperoxidase chuyển H_2O_2 thành gốc hypochlorid mạnh ($OCl^{\bullet}$), nó gây chết các vi khuẩn và tế bào.

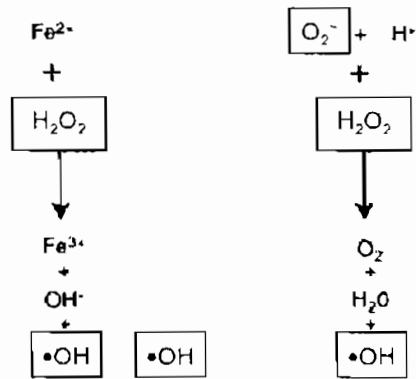
Hầu hết các tế bào có cơ chế hiệu quả để loại bỏ H_2O_2 . Hai enzym khác nhau khử H_2O_2 thành nước: (1) catalase trong những peroxisom và (2) glutathion peroxidase (GPX) trong cả bào tương và ty thể. GPX sử dụng glutathion khử (GSH) như một đồng yếu tố, sản xuất hai phân tử của glutathion oxi hoá (GSSG) với mỗi phân tử H_2O_2 được khử thành nước. GSSG được khử lại thành GSH bởi glutathion reductase với nicotinamid adenin dinucleotid phosphat đã được khử (NADPH) như một đồng yếu tố.

Gốc hydroxyl

Các gốc hydroxyl ($\cdot\text{OH}$) được hình thành do (1) sự phân ly do phóng xạ, (2) phản ứng của H_2O_2 với ion sắt 2 (Fe^{2+}) (phản ứng Fenton), và (3) phản ứng của O_2^- với H_2O_2 (phản ứng Haber-Weiss) (Hình 1.6). Gốc hydroxyl là phân tử phản ứng mạnh nhất của ROS và có nhiều cơ chế theo đó nó có thể làm hư hại các đại phân tử.

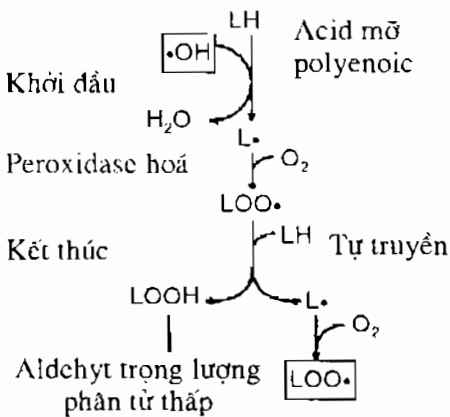
Sắt thường là chất tham gia tích cực trong gây tổn thương tế bào do oxi hoá qua phản ứng Fenton. Nhiều bằng chứng thực nghiệm hiện nay đã chứng minh rằng trong một số typ tế bào khác nhau H_2O_2 kích thích sự thu nhận sắt và vì vậy tăng sản xuất các gốc hydroxyl.

Các phản ứng Fenton Phản ứng Haber-Weiss



Hình 1.6. Phản ứng Fenton và Haber-Weiss để tạo ra gốc hydroxyl phản ứng cao.

Các chữ phản ứng màu đỏ: Fe^{2+} = ion sắt 2; Fe^{3+} = ion sắt 3; H^+ = ion hydro; H_2O_2 = hydrogen peroxid; OH^- = hydroxid; $\cdot\text{OH}$ = gốc hydroxyl.



Hình 1.7. Sự peroxidase hoá lipid bắt đầu bằng gốc hydroxyl ($\cdot\text{OH}$).

$\text{L}\cdot$ = gốc lipid; $\text{LOO}\cdot$ = gốc lipid peroxy; LOOH = lipid peroxide.

- Peroxid hoá lipid: gốc hydroxyl loại bỏ nguyên tử hydro từ những acid béo không bão hoà của những phospholipid màng, một quá trình tạo thành một gốc lipid tự do (Hình 1.7). Đến lượt mình, gốc lipid phản ứng với oxy phân tử và tạo thành một gốc peroxid lipid. Gốc peroxid này có thể hoạt động như một yếu tố khởi động loại trừ một nguyên tử hydro khác từ một acid béo không bão hoà thứ hai. Một peroxid lipid và một gốc lipid mới sinh ra và một phản ứng chuỗi được khởi động. Những peroxid lipid không ổn định và bị phân tách thành những phân tử nhỏ. Sự phá huỷ những acid béo không bão hoà của những phospholipid gây hậu quả là sự mất tính toàn vẹn của màng.

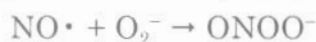
- Những tương tác của protein: các gốc hydroxyl cũng có thể tấn công các protein. Những acid amin chứa sulfur cystein và methionin, cũng như arginin, histidin và prolin đặc biệt dễ bị hư biến với sự tấn công của $\cdot\text{OH}$. Do hậu quả của sự hư hại do oxi hoá, các protein bị đứt đoạn, liên kết chéo, kết dính và thường bị phân giải.

- Sự hư hại của DNA: DNA là đích quan trọng của gốc hydroxyl. Nhiều biến đổi cấu trúc bao gồm đứt gãy sợi, các base bị biến đổi và những liên kết chéo giữa

các sợi. Trong nhiều trường hợp, tính toàn vẹn của các bộ gen có thể được thiết lập do những đường sửa chữa DNA khác nhau. Tuy nhiên, nếu hư hại do oxi hoá với DNA đủ lan rộng sẽ dẫn đến chết tế bào.

Peroxynitrit

Peroxynitrit (ONOO^-) được hình thành do sự tương tác của superoxid (O_2^-) với nitric oxid ($\text{NO}\cdot$)



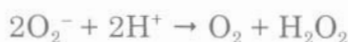
Gốc tự do ONOO^- tấn công một giới hạn rộng của những phân tử quan trọng về sinh học, bao gồm các lipid, protein và DNA. Nitric oxid, một phân tử được sinh ra trong nhiều mô, là một yếu tố giãn mạch mạnh và là một chất trung gian của những quá trình sinh học quan trọng. Vì vậy, sự hình thành peroxynitrit chiếm một vị trí quan trọng trong độc học của gốc tự do.

Những phản ứng của tế bào chống lại các gốc oxy tự do

Các tế bào biểu hiện những phản ứng kháng chất oxi hoá mạnh chống lại ROS, bao gồm việc giải độc các enzym và thu dọn các gốc tự do ngoại lai (vitamin). Những enzym chính chuyển hoá ROS thành những phân tử ít phản ứng hơn là superoxid dismutase (SOD), catalase và glutathion peroxidase (GPX).

Giải độc các enzym

- SOD đứng hàng đầu trong phản ứng chống O_2^- , chuyển hoá nó thành H_2O_2 và O_2 (H^+ = ion hydro)



- Catalase, chủ yếu có trong các peroxisom, là một trong hai enzym hoàn thành việc huỷ bỏ O_2^- bằng việc loại trừ H_2O_2 và vì vậy chuyển hoá thành $\cdot\text{OH}$.

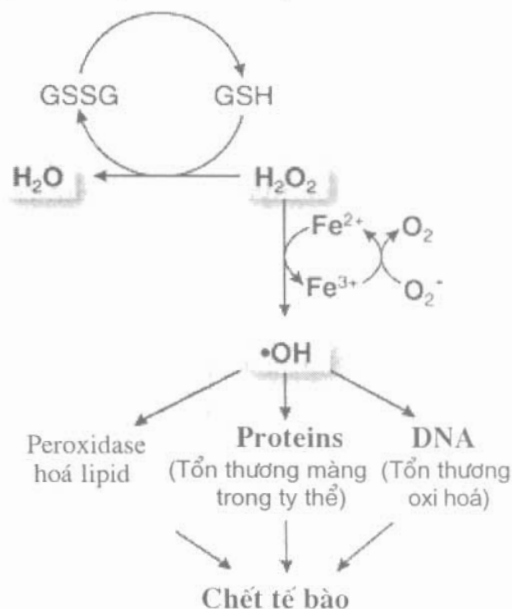


- GPX xúc tác sự khử H_2O_2 và những peroxid lipid trong các ty thể và tế bào chết.



Những chất dọn sạch ROS

- Vitamin E (α -tocopherol) là một yếu tố tiếp nhận điện tử cuối cùng và vì vậy, ức chế những phản ứng chuỗi gốc tự do. Nó hoà tan trong mỡ và có hoạt tính trong các màng lipid, bảo vệ chúng khỏi bị peroxid hoá lipid.



Hình 1.8. Cơ chế tổn thương tế bào bởi các loại oxy được hoạt hoá.

Fe^{2+} = ion sắt 2; Fe^{3+} = ion sắt 3; GSH = glutathione; GSSG = glutathione; H_2O_2 = hydrogen peroxide; O_2 = oxy, O_2^- = superoxide anion; $\cdot\text{OH}$ = gốc hydroxyl.

- Vitamin C (ascorbat) hoà tan trong nước và phản ứng một cách trực tiếp với O_2 , $\cdot OH$ và một số sản phẩm của peroxid hoá lipid. Nó cũng giúp tái sinh thể khử của vitamin E.

- Retinoid, tiền tố của vitamin E, hoà tan trong lipid và chức năng như chất kháng oxi hoá bề gây chuỗi.

- $NO\cdot$ là sản phẩm của những nitric oxid synthase có tác động và chịu cảm ứng (NOSs). Mặc dù nó có thể gắn với superoxid để tạo thành peroxynitrit phản ứng cao, oxid nitric cũng là một cơ chế chính nhờ đó ROS được kìm hãm. $NO\cdot$ có thể thực hiện việc này theo nhiều đường. Việc chelat hoá sắt và thu dọn các gốc tự do đã được gợi ý nhưng những nghiên cứu mới đây gợi ý rằng khả năng của $NO\cdot$ làm tăng hoạt động của proteasom và vì vậy làm giảm thu nhận sắt của tế bào nhờ thụ thể transferin có thể có liên quan.

2.5. Những đột biến chức năng tế bào không gây chết tế bào

Có bằng chứng là những đột biến trong các gen mã hoá các protein điều hoà một số hoạt động của tế bào, nhưng không nhất thiết gây chết, những tế bào bị tổn thương có thể dẫn đến nhiều hội chứng lâm sàng. Ở mức độ tăng lên, những đột biến này tạo ra những liên kết bệnh sinh trong những bệnh về lâm sàng hình như không liên quan.

Bệnh chaperon

Những chaperon phân tử ("bảo mẫu phân tử") là quan trọng trong việc duy trì sự gấp nếp đúng của protein, nhận biết những protein gấp nếp sai hoặc biến đổi không thích hợp và tạo điều kiện cho sự phân giải của chúng. Một loạt các bệnh được gọi là bệnh chaperon liên quan với những đột biến trong gen mã hoá những chaperone này hoặc những phân tử khác tham gia vào quá trình này. Những hệ thống cơ quan và phức hợp các triệu chứng biểu hiện của những bệnh này khác nhau. Một đột biến trong một đồng yếu tố của chaperone có thể gây ra một thể của bệnh viêm vồng mạc sắc tố liên kết X. Bệnh liệt cứng di truyền liên quan với một đột biến trong protein sốc nhiệt (hsp) 60, một chaperone của ty thể. Trong bệnh Von Hippel–Lindau (VHL), một đột biến trong gen của protein VHL dẫn đến sự gắn của một chaperone kém với VHL. Protein VHL bị gấp nếp sai được sinh ra làm mất hoạt hoá của hoạt động ức chế u và dẫn đến sự phát triển các u của thượng thận, thận và não.

Bệnh kênh ion

Các kênh ion là những protein tạo thành lỗ xuyên màng cho phép các ion, chủ yếu là Na^+ , K^+ , calci (Ca^{++}) và chlorua (Cl^-) chảy vào và chảy ra khỏi tế bào. Những chất này là quan trọng cho nhiều quá trình sinh lý học, chẳng hạn như nhịp đập của tim, co và giãn cơ, điều hoà chế tiết insulin của tế bào beta ở tụy. Chẳng hạn như hoạt hoá và mất hoạt hoá của các kênh natri và kali tạo ra tiềm năng hoạt động

trong các nơron và các kênh calci là quan trọng trong co và giãn của cơ tim và cơ xương. Những sai sót bẩm sinh gây nên do những đột biến trong các gen mã hoá những protein của kênh ion, hiện nay được gọi là các bệnh kênh. Những đột biến trên 60 gen kênh ion được biết gây nên nhiều bệnh, bao gồm loạn nhịp tim (ví dụ, hội chứng QT ngắn và dài) và hội chứng thần kinh cơ (ví dụ, tăng trương cơ lực, liệt chu kỳ gia đình). Ví dụ, một số bệnh di truyền ở người ảnh hưởng đến sự co của cơ xương, nhịp tim và chức năng của hệ thống thần kinh trung ương được cho là do sự đột biến trong những gen mã hoá, những kênh natri của điện thế. Những bệnh kênh cũng mới được cho là nguyên nhân của một số hội chứng động kinh. Đồng thời những mô không bị kích thích cũng có thể bị ảnh hưởng. Trong những tế bào beta của tụy, những kênh kali nhạy cảm ATP điều hoà việc chế tiết insulin và những đột biến trong những gen của kênh này dẫn đến một số thể của đái tháo đường.

2.6. Sự tích lũy trong tế bào

Sự tích lũy trong tế bào là sự ứ trệ của các vật liệu trong tế bào. Chất được tích lũy có thể là bình thường hoặc bất thường, nội sinh hoặc ngoại sinh, có hại hoặc vô hại.

- **Những chất dinh dưỡng**, chẳng hạn như mỡ, glycogen, các vitamin và các muối khoáng được tàng trữ để sử dụng muộn hơn.

- **Những phospholipid được phân giải** là hậu quả của sự chuyển hoá những màng nội sinh được tàng trữ trong những lysosom và có thể được tái sinh.

- **Những chất không thể được chuyển hoá** tích lũy trong các tế bào. Những chất này bao gồm (1) những cơ chất nội sinh không được xử lý tiếp vì những enzym chìa khoá bị mất (bệnh tàng trữ do di truyền), (2) những sắc tố nội sinh không hoà tan (ví dụ, lipofuscin và melanin), (3) sự tập hợp của những protein bình thường và bất thường, (4) những hạt ngoại sinh, chẳng hạn như silic và carbon được hít vào hoặc những sắc tố để xăm được tiêm vào.

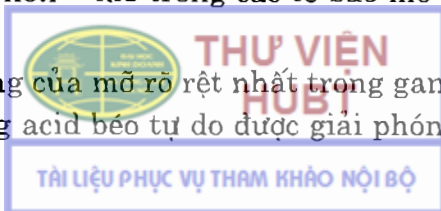
- **Sự quá tải những thành phần của cơ thể bình thường**, bao gồm sắt, đồng, cholesterol, gây tổn thương nhiều loại tế bào.

- **Những protein bất thường** có thể gây độc khi chúng được giữ lại trong tế bào. Ví dụ, những thể Lewis trong bệnh Parkinson và $\alpha 1$ -antitrypsin bị đột biến.

Mỡ

Những vi khuẩn và những cơ thể đơn bào khác phải tiếp nhận một cách liên tục các chất dinh dưỡng. Trái lại, các động vật không cần ăn một cách liên tục. Chúng ăn có chu kỳ và có thể sống sót kéo dài vì chúng tàng trữ những chất dinh dưỡng để sử dụng muộn hơn – mỡ trong các tế bào mỡ và glycogen trong gan, tim và cơ.

Sự tích lũy bất thường của mỡ rõ rệt nhất trong gan. Những tế bào gan thường chứa một số mỡ vì những acid béo tự do được giải phóng từ mô mỡ được thu nhận



bởi gan. Ở đây, chúng được oxi hoá và chuyển hoá thành triglycerid. Hầu hết những triglycerid được chế tiết bởi gan như những lipoprotein. Khi việc giải phóng các acid béo tự do vào gan tăng, như trong đái tháo đường hoặc khi sự chuyển hoá lipid trong gan bị rối loạn, như trong nghiện rượu, triglycerid tích lũy trong các tế bào. Gan mỡ được xác định về hình thái học như những hình cầu nhỏ trong bào tương. Những cơ quan khác, bao gồm tim, thận, cơ xương cũng tàng trữ mỡ. Tuy nhiên, sự tàng trữ mỡ thường có thể phục hồi và không có bằng chứng là mỡ quá nhiều trong bào tương cản trở chức năng tế bào.

Glycogen

Glycogen là polyme chuỗi dài của glucose, được hình thành và tàng trữ chủ yếu trong gan và ở mức độ ít hơn trong các tế bào cơ. Nó được khử polyme thành glucose và được giải phóng khi có nhu cầu. Glycogen được phân giải theo những bước bởi một loạt những enzym, mỗi enzym này có thể bị thiếu hụt do hậu quả của một sai sót chuyển hoá bẩm sinh. Do sự thiếu hụt một enzym đặc hiệu, hậu quả là một bệnh tàng trữ glycogen. Những bệnh di truyền này ảnh hưởng đến gan, tim, cơ xương và có giới hạn từ bệnh nhẹ và không triệu chứng đến những bệnh tiến triển nặng dần và tử vong.

Lượng glycogen được tàng trữ trong các tế bào bình thường được điều hoà bởi nồng độ glucose trong máu và tình trạng tăng calci huyết kết hợp sự tàng trữ glycogen tăng. Vì vậy, trong đái tháo đường không kiểm soát được, những tế bào gan và tế bào biểu mô của ống lượn gần to ra do quá nhiều glycogen.

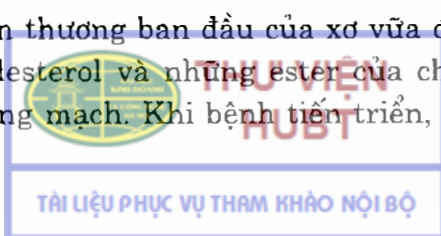
Bệnh tích lũy lysosom do di truyền

Cũng giống như dị hoá của glycogen, sự phá vỡ của một số lipid phức hợp và mucopolysaccharid (glysaminoglycan) xảy ra do một trình tự của các bước enzym. Vì những enzym này khu trú trong các lysosom, thiếu những enzym này gây tàng trữ trong lysosom của những lipid không được phân huỷ hoàn toàn, chẳng hạn như cerebrosit (ví dụ, bệnh Gaucher) và gangliosid (ví dụ bệnh Tay Sachs) hoặc những sản phẩm của mucopolysaccharid (ví dụ, các hội chứng Hurler và Hunter). Tất cả những bệnh này đều tiến triển nặng dần nhưng thay đổi từ to cơ quan không triệu chứng đến bệnh não gây tử vong nhanh chóng.

Cholesterol

Cơ thể con người có mối liên quan “yêu – ghét” với cholesterol. Một mặt, nó là thành phần quan trọng của tất cả các màng bào tương. Mặt khác, khi tích lũy quá nhiều, nó kết hợp chặt chẽ với xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch, nguyên nhân chính của tử vong ở các nước phương Tây.

Một cách tóm tắt, tổn thương ban đầu của xơ vữa động mạch (vạch mỡ) phản ánh sự tích lũy của cholesterol và những ester của cholesterol trong những đại thực bào của nội mạc động mạch. Khi bệnh tiến triển, những tế bào cơ trơn cũng



tàng trữ cholesterol. Những tổn thương muộn của xơ vữa động mạch có đặc điểm là sự lắng đọng của cholesterol ngoài tế bào.

Trong một số bệnh có đặc điểm là tăng mức cholesterol máu (ví dụ, tăng cholesterol huyết gia đình hoặc xơ gan mật tiên phát), các đại thực bào tàng trữ cholesterol. Khi những cụm tế bào này trong các mô dưới da trở nên nhìn thấy rõ trên đại thể, chúng được gọi là u vàng.

Những protein bất thường

Nhiều bệnh mắc phải và di truyền có đặc điểm là sự tích lũy những protein bất thường trong tế bào. Cấu trúc thứ ba lệch chuẩn của protein có thể là hậu quả của một đột biến di truyền làm thay đổi trình tự của acid amin đầu tiên bình thường hoặc có thể phản ánh một khuyết tật mắc phải trong gấp nếp của protein. Dưới đây là những ví dụ.

- **Thiếu $\alpha 1$ -antitrypsin** là một bệnh di truyền trong đó những đột biến trong gen mã hoá $\alpha 1$ -antitrypsin tạo ra một protein hoà tan. Protein đột biến không dễ dàng bài xuất ra ngoài. Nó tích lũy trong những tế bào gan, gây nên tổn thương tế bào và xơ gan.

- **Bệnh prion** bao gồm một nhóm các bệnh thần kinh thoái hoá (những bệnh não xốp) gây nên do sự tích lũy của những protein prion gấp nếp một cách bất thường. Bất thường này phản ánh sự chuyển hoá của một cấu trúc hình xoắn ốc bình thường α thành hình dải gấp nếp β . Những protein prion bất thường có thể là hậu quả của một đột biến di truyền hoặc do sự phơi nhiễm với một thể dị thường của protein. Chức năng của một protein prion bình thường chưa được biết rõ. Đã có báo cáo là nó có hoạt động chống oxi hoá giống SOD, vai trò trong những tương tác của lympho bào T- tế bào có tua, kích thích khả năng tăng sinh của tế bào tiền thân của thần kinh và vai trò chìa khoá trong sự phát triển của trí nhớ lâu dài.

- **Những thể Lewy (α -synuclein)** có trong các nơron của chất xám trong bệnh Parkinson.

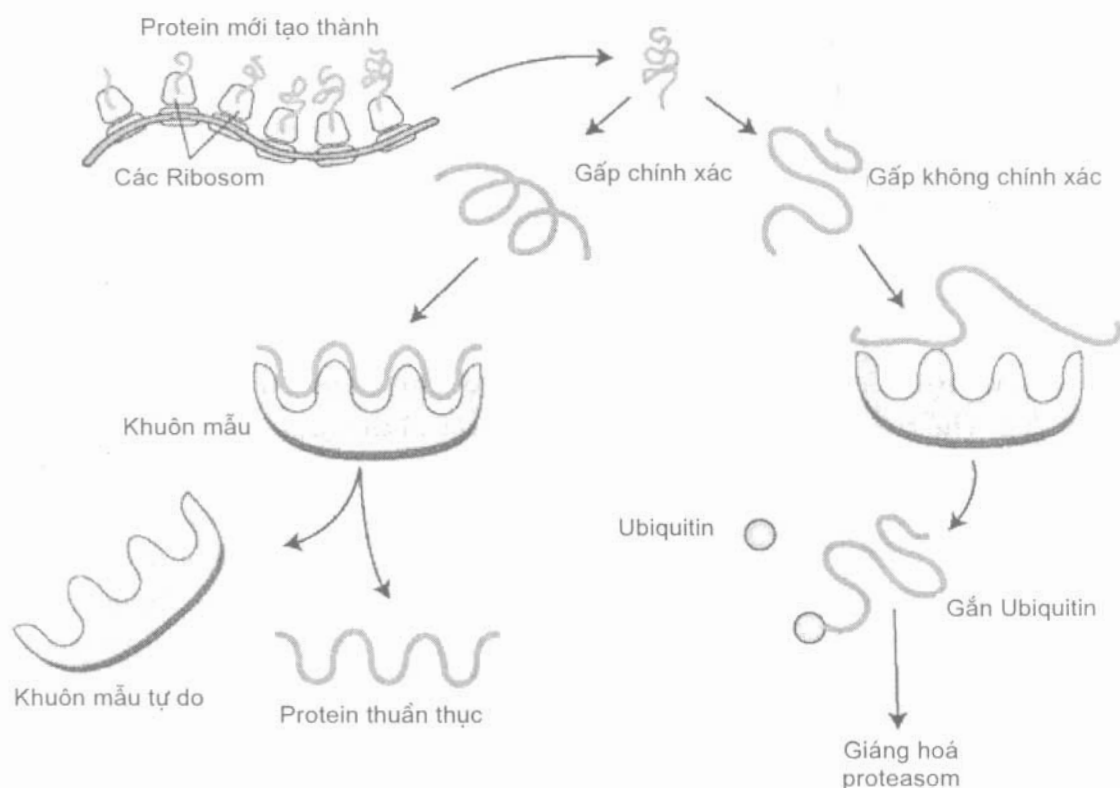
- **Những mớ rối tơ thần kinh (protein tau)** là đặc trưng của những nơron vỏ trong bệnh Alzheimer.

- **Những thể Mallory** (những tơ trung gian) là những thể vùi của tế bào gan trong tổn thương gan do rượu.

Bệnh sinh. Sau khi những polypeptid mới ra đời nhô lên từ những ribosom, chúng được gấp nếp để tạo nên một hình dạng thứ ba của những protein thuần thực. Sự gấp nếp đúng đòi hỏi những protein tạo ra một cấu trúc đặc biệt từ một nhóm protein có hình dạng không đúng. Sẽ thuận lợi hơn nhiều cho tế bào sản xuất ra nhiều loại nếp gấp và rồi chỉnh lý toàn bộ các protein hơn là việc sản xuất ra chỉ một loại hình dạng duy nhất đúng. Những khuôn mẫu phân tử kết hợp với những polypeptid trong lưới nội nguyên sinh và thúc đẩy sự gấp nếp đúng, sau đó chúng tách khỏi những protein vừa được tạo ra một hình dạng đúng (Hình 1.9).

Trái lại, những protein được gấp nếp không đúng còn gắn với những khuôn mẫu của chúng và sau đó được phân giải bởi hệ thống ubiquitin– proteasom. Sự ưu tiên về tiến hoá trong sự bảo toàn năng lượng giải thích rằng một tỷ lệ quan trọng những protein mới được hình thành là độc hại và không thích hợp cho một xã hội tế bào văn minh.

Nhiều bệnh di truyền và mắc phải gây nên do sự tránh khỏi hệ thống kiểm tra chất lượng có nhiệm vụ xúc tiến việc gấp nếp đúng và loại trừ những protein sai. Những protein bị gấp nếp sai gây tổn thương tế bào theo một số đường.



Hình 1.9. Sự biểu hiện khác nhau của protein được gấp chính xác (mũi tên trái)

Các protein được gấp chính xác được đi kèm với ribosom để tạo ra chúng thành đích tế bào cuối cùng của chúng. Các protein không gấp chính xác gắn với ubiquitin, một sự kết hợp trực tiếp protein với proteasom, nơi các protein gấp không chính xác bị giáng hoá.

• **Mất chức năng.** Một số đột biến cản trở việc gấp nếp đúng của những protein quan trọng, sau đó chúng không hoạt động một cách chính xác hoặc không được sát nhập vào một vị trí đúng. Ví dụ, một số đột biến dẫn đến bệnh xơ nang gây nên sự gấp nếp sai của một protein kênh ion. Protein này không đến được vị trí của nó trên màng tế bào, dẫn đến sai sót trong vận chuyển chlor gây nên bệnh xơ nang. Những ví dụ khác của mất chức năng bao gồm những đột biến của thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) trong một số tăng cholesterol huyết của adenesine triphosphatase (ATPase) và chuyển động trong bệnh Wilson.

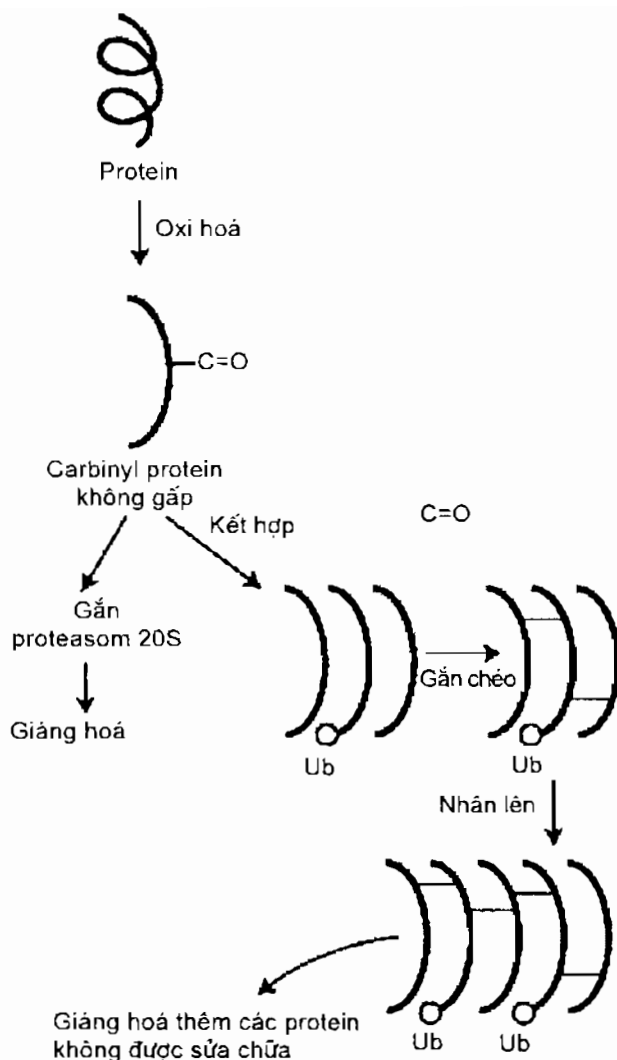
• **Sự hình thành những phức hợp protein độc.** Những sai sót trong cấu trúc protein có thể mắc phải hay do di truyền. Vì vậy, đặc biệt trong những tế bào đang không phân chia sự cản trở phản ứng chống oxi hoá của tế bào liên quan với tuổi dẫn đến sự oxi hoá của protein, nó làm thay đổi cấu trúc thứ ba của protein, phối nhiệm với những acid amin không ưa nước ở bên trong bình thường không bộc lộ rõ. Trong trường hợp có một kích thích oxi hoá nhẹ đến vừa, những proteasom 20S nhận biết nửa không ưa nước bị phối nhiệm và phân giải những protein này. Tuy nhiên, nếu kích thích oxi hoá nặng, những protein này tập hợp lại do sự kết hợp của những cầu nối không ưa nước và ion. Những tập hợp này không hoà tan và có xu hướng tách riêng những ion Fe^{2+} , giúp tạo ra ROS bổ sung và kích thích của tập hợp tăng. Dù các protein chứa trong những tập hợp có gắn ubiquitin hay không, những tập hợp này không thể được tiêu hủy (Hình 1.10). Bất kỳ Ub nào gắn với chúng đều bị mất, nó có thể gây nên sự thiếu hụt Ub của tế bào và cản trở sự phân giải của protein nói chung. Do việc sinh ra những ROS độc và sự ức chế phân giải của proteasom của chúng, những tập hợp này có thể dẫn đến chết tế bào. Sự tích lũy của protein β amyloid trong bệnh Alzheimer và α -synuclein trong bệnh Parkinson có thể xảy ra theo loại cơ chế này.

• **Sự ứ đọng của những protein được chế tiết.** Nhiều protein có định hướng được chế tiết ra ngoài tế bào đòi hỏi có một hình dạng gấp nếp đúng để được vận chuyển qua các khoang tế bào và được giải phóng ở màng tế bào. Những đột biến trong những gen mã hoá protein này (ví dụ, α 1-antitrypsin) dẫn đến tổn thương tế bào vì sự tích lũy nhiều những protein gấp nếp sai trong tế bào gan. Sự thất bại trong việc chế tiết loại kháng protease này vào dòng tuần hoàn cũng dẫn đến điều hoà tăng việc phân huỷ protein của mô liên kết trong phổi và mất tính đàn hồi của phổi (khí phế thũng).

• **Sự lắng đọng ngoài tế bào của những protein được kết hợp lại.** Những protein gấp nếp sai có xu hướng bộc lộ kiểu hình nếp gấp β ở vị trí của các góc ngẫu nhiên hoặc hình xoắn ốc α . Những protein bất thường này thường tạo thành những tập hợp không hoà tan, chúng có thể được nhìn thấy như những lắng đọng ngoài tế bào, hình ảnh này phụ thuộc vào bệnh đặc hiệu. Những tích lũy này thường tạo nên những typ khác nhau của chất dạng tinh bột và gây nên tổn thương tế bào trong bệnh thoái hoá dạng tinh bột hệ thống và nhiều bệnh thoái hoá thần kinh.

Lipofuscin

Lipofuscin là một hỗn hợp của các lipid và protein có chứa một sắc tố nâu vàng được gọi là ceroid. Lipofuscin có xu hướng được tích lũy lại do sự tăng dần của các protein được liên kết chéo, oxi hoá được gọi là ceroid và không tiêu hủy được (Hình 1.10). Chúng xảy ra chủ yếu trong những tế bào đã biệt hoá tận cùng (những neuron và tế bào cơ tim) hoặc trong những tế bào đi vào chu kỳ không thường xuyên (những tế bào gan). Nó thường rõ rệt hơn trong những bệnh kết hợp với teo của một cơ quan.



Hình 1.10. Cơ chế tích lũy và bài tiết protein oxi hoá. Khi tiếp xúc với các loại oxy phản ứng (ROS), protein bị oxi hoá thành protein carbonyl. Quá trình này làm thay đổi cấu trúc bậc ba của protein, tiếp xúc với đầu kỵ nước ở đầu trong protein. Các protein carbonyl này có thể được tiết ra bởi proteasom 20S không có ubiquitin hoá hoặc, đặc biệt nếu stress oxi hoá nặng, chúng có thể tập hợp trên nền tương tác kỵ nước. Một số protein được tập hợp có thể bị ubiquitin hoá, nhưng, sự tập hợp như thế không thể bị giáng hoá. Với sự dính thêm nữa, tập hợp bị liên kết chéo và tiếp tục to ra. Ub = ubiquitin

Mặc dù trước đây được cho là lành tính, có nhiều bằng chứng là lipofuscin có thể vừa là hậu quả vừa là nguyên nhân của kích thích oxi hoá đang tăng trong các tế bào. Nó có thể cản trở cả chức năng của proteasom và sự phân giải của lysosom của những bào quan lão hoá hoặc chức năng kém. Cuối cùng, những ty thể có chức năng không hiệu quả hoặc kém có thể tích lũy lại, sinh ra nhiều ROS hơn và làm cho chu kỳ kéo dài mãi.

Melanin

Melanin là một sắc tố màu nâu đen không hoà tan được tìm thấy chủ yếu trong những tế bào thượng bì của da nhưng cũng được tìm thấy ở mắt và những cơ quan khác. Nó khu trú trong những bào quan của tế bào và được gọi là những melanosom

và là hậu quả của việc polyme hoá một số sản phẩm oxi hoá của tyrosine. Số lượng melanin tạo ra những khác biệt trong màu da của những chủng tộc khác nhau cũng như màu của mắt. Nó có chức năng bảo vệ do khả năng hấp thu tia cực tím. Ở những người da trắng, sự phơi nhiễm với ánh nắng mặt trời làm tăng hình thành melanin (tăm nắng). Sự không có khả năng sản xuất ra melanin do di truyền gây hậu quả là bệnh được biết là bệnh bạch biến. Sự có mặt của melanin cũng là dấu ấn của một ung thư phát sinh từ những tế bào hắc tố (u hắc tố).

Sắc tố ngoại sinh

Bệnh bụi than phổi là sự tàng trữ những tiểu phần carbon trong phổi và các hạch bạch huyết vùng. Thực ra tất cả những người sống ở các thành phố đều hít những tiểu phần carbon hữu cơ do sự đốt cháy những sản phẩm hoá thạch. Những tiểu phần này tích lũy trong những đại thực bào của phế nang và được vận chuyển tới các hạch bạch huyết của rốn phổi và trung thất, ở đây những vật liệu không thể tiêu hoá được, được tàng trữ vĩnh viễn trong những đại thực bào. Mặc dù hình ảnh đại thể của phổi ở những người bị bệnh bụi than phổi có thể đáng lo ngại, nhưng bệnh không có hại.

Xăm là hậu quả của việc đưa những sắc tố kim loại hoặc thực vật vào da, ở đây chúng bị thực bào và tràn ngập trong những đại thực bào của trung bì và tồn tại suốt đời.

Sắt và những kim loại khác

Khoảng 25% toàn bộ lượng sắt của cơ thể là một tổ hợp tàng trữ trong tế bào bao gồm những protein tàng trữ sắt ferritin và hemosiderin. Gan và tủy xương đặc biệt giàu ferritin mặc dù nó có mặt hầu như trong tất cả các tế bào. Hemosiderin là một thể biến chất một phần của ferritin, nó tập hợp một cách dễ dàng và được nhận biết như những hạt màu vàng nâu trong bào tương của tế bào dưới kính hiển vi. Bình thường hemosiderin được tìm thấy chủ yếu trong lách, tủy xương và những tế bào Kupffer của gan.

Sắt của toàn bộ cơ thể có thể tăng do sự hấp thu sắt của ruột tăng như trong một số trường hợp thiếu máu hoặc do đưa vào cơ thể những hồng cầu có chứa sắt trong truyền máu. Trong trường hợp khác, sự quá nhiều sắt được tàng trữ trong tế bào như ferritin và hemosiderin. Hàm lượng sắt của toàn bộ cơ thể tăng dần đến sự tích lũy nặng dần của hemosiderin, một bệnh được gọi là nhiễm hemosiderin. Trong bệnh này, sắt không chỉ có mặt trong những cơ quan bình thường có hemosiderin mà có trong khắp cơ thể, ở những vị trí như da, tủy, tim, thận và các cơ quan nội tiết. Sự tích lũy của sắt trong nhiễm hemosiderin thường không gây tổn thương tế bào. Tuy nhiên, nếu tăng lượng sắt của toàn cơ thể quá mức, người ta gọi là hội chứng quá tải sắt, trong đó sự lắng đọng sắt nặng đến mức nó gây tổn thương những cơ quan sống như tim, gan và tủy. Quá tải sắt nặng có thể là hậu quả của một bất thường di truyền trong hấp thu sắt, nhiễm sắc tố sắt di truyền.

Mật khác, quá tải sắt nặng cũng có thể xảy ra sau truyền máu nhiều lần, chẳng hạn như trong điều trị bệnh ưa chảy máu hoặc một số bệnh thiếu máu di truyền.

Sự tàng trữ sắt quá nhiều trong một số cơ quan cũng kết hợp với tăng nguy cơ ung thư. Bệnh bụi sắt phổi gặp ở một số người đánh bóng kim loại kèm theo bởi tăng nguy cơ ung thư phổi. Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô dẫn đến tỷ lệ mới mắc cao của ung thư gan.

Sự tích lũy quá nhiều chì, đặc biệt ở trẻ em gây chậm phát triển tinh thần và thiếu máu. Sự tàng trữ những kim loại khác cũng có nguy hiểm. Trong bệnh Wilson, một bệnh do di truyền của chuyển hoá đồng, sự tàng trữ quá nhiều đồng trong gan và não có thể dẫn đến bệnh mạn tính nặng của những cơ quan này.

2.7. Tổn thương do thiếu máu/máu lưu thông lại

Tổn thương do thiếu máu/máu lưu thông lại phản ánh kích thích gây thương tổn oxi hoá, là một vấn đề lâm sàng chung, phát sinh trong bệnh tim mạch tắc, nhiễm khuẩn, choáng và nhiều bệnh cảnh khác. Tổn thương thiếu máu/máu lưu thông lại phản ánh sự tương tác của thiếu máu tạm thời, tổn thương mô do hậu quả của thiếu máu và sự tiếp xúc của mô bị tổn thương với oxy khi dòng máu được thiết lập lại (máu chảy lại). Ban đầu, tổn thương tế bào do thiếu máu sinh ra những loại gốc tự do. Dòng máu chảy lại cung cấp nhiều O_2 phân tử kết hợp với các gốc tự do tạo thành ROS. Sự tiến triển của tổn thương thiếu máu/máu chảy lại sau khi tắc cũng liên quan với nhiều yếu tố, bao gồm những chất trung gian của viêm [yếu tố hoại tử α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1)], yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (PAF), NOS NO $^{\bullet}$, những phân tử dính giữa các tế bào và nhiều yếu tố khác.

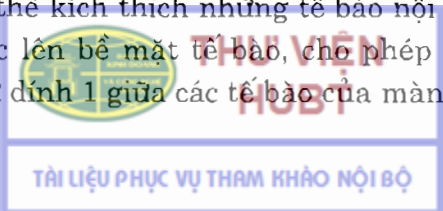
Xanthine oxidase

Xanthine dehydrogenase có thể được chuyển hoá bằng thủy phân protein trong giai đoạn thiếu máu thành xanthine oxidase. Khi máu chảy trở lại, oxy trở lại và nhiều purin có nguồn gốc từ chuyển hoá ATP trong thiếu máu cung cấp các cơ chất cho xanthine oxidase. Enzym này đòi hỏi có oxy để xúc tác hình thành acid uric, những loại oxy hoạt hoá là những sản phẩm phụ của phản ứng này.

Vai trò của bạch cầu đa nhân trung tính

Một nguồn phụ thêm của ROS trong quá trình máu chảy lại là bạch cầu đa nhân trung tính. Những biến đổi của bề mặt tế bào xảy ra trong quá trình thiếu máu và máu lưu thông trở lại gây nên dính và hoạt hoá của những bạch cầu đa nhân trung tính đang lưu thông. Những tế bào này giải phóng ra một số lượng lớn những loại oxy phản ứng và những enzym thủy phân, cả hai loại này có thể gây tổn thương những tế bào bị thiếu máu trước đó.

Máu chảy lại cũng có thể kích thích những tế bào nội mô vận chuyển P-selectin cũng đã hình thành trước lên bề mặt tế bào, cho phép những bạch cầu đa nhân trung tính gắn với phân tử dính 1 giữa các tế bào của màng tế bào nội mô (ICAM-1)



và lần dọc theo tế bào nội mô. Sự chiếu mộ những tế bào viêm này tới vùng bị tổn thương làm tăng việc sản xuất tại chỗ những gốc oxy tự do.

Vai trò của oxid nitric

Có hai thể oxid nitric (NOS): một thể có thể hoạt động được, có phổ biến trong những tế bào nội mô và những tế bào trung mô (ví dụ, tế bào gan, những neuron) và một thể cảm ứng được (iNOS), chủ yếu được tìm thấy trong những tế bào viêm. Oxid nitric làm giãn lưới vi mạch do làm giãn các cơ trơn, ức chế sự kết dính tiểu cầu và làm tăng dính giữa những bạch cầu và bề mặt nội mô. Tất cả những hoạt động này đều do khả năng của $\text{NO}\cdot$ làm giảm Ca^{2+} của dịch bào tương, do đẩy calci ra khỏi tế bào hoặc cất giữ tạm thời trong các kho của tế bào.

$\text{NO}\cdot$ cũng phản ứng với O_2^- để tạo thành các loại phản ứng cao ONOO^- . Bình thường O_2^- được giải độc bởi SOD và một lượng nhỏ ONOO^- được sản xuất ra. Tuy nhiên, thiếu máu/máu lưu thông lại kích thích iNOS và $\text{NO}\cdot$ được sản xuất ra làm mất hoạt hoá SOD, vì vậy làm tăng lượng $\text{NO}\cdot$ và tạo thuận lợi cho việc sản xuất ONOO^- . Gốc tự do gây ra sự đứt gãy của dây DNA và peroxid hoá lipid ở màng tế bào.

Vì vậy $\text{NO}\cdot$ là cái kiếm hai lưỡi trong tổn thương thiếu máu/máu lưu thông lại. Ion Fe^{2+} có vai trò quan trọng trong việc tiếp tục sinh ra ROS trong tổn thương thiếu máu/máu lưu thông lại. Như đã nêu trên, $\text{NO}\cdot$ làm giảm tiếp nhận sắt do tác động trung gian của ferritin, và vì vậy có thể phần nào bảo vệ tế bào khỏi bị tổn thương của thiếu máu/máu lưu thông lại.

Những cytokin viêm

Tổn thương do thiếu máu/máu lưu thông lại dẫn đến việc giải phóng những cytokin, chúng (1) kích thích sự co mạch, (2) kích thích sự dính của những tế bào viêm và tiểu cầu vào nội mô và (3) có những tác động ở những vị trí xa với chính tác động của thiếu máu.

Sự giải phóng tại chỗ của $\text{TNF}-\alpha$ ở vị trí tổn thương thiếu máu/máu lưu thông lại gây hậu quả là hoá hướng động và huy động bạch cầu đa nhân trung tính do việc điều hoà tăng sự bộc lộ của những phân tử dính trên cả bạch cầu đa nhân trung tính và những tế bào nội mô. Cytokin này cũng gây ra tăng di chuyển của bạch cầu đa nhân trung tính và tổn thương do bạch cầu đa nhân trung tính gây ra ở vị trí xa với vị trí của tổn thương do thiếu máu/máu chảy lại, vì vậy gây những tác động hệ thống. Do tăng mức của yếu tố hoạt hoá tiểu cầu PAF, tổn thương thiếu máu/máu lưu thông lại làm suy giảm chức năng mạch cả tại chỗ và hệ thống. Hơn nữa, việc tăng giải phóng endothelin trong tổn thương thiếu máu/máu lưu thông lại kích thích sự dính của các tế bào viêm và tăng trương lực, tính thấm của mạch.

Có ba mức độ của tổn thương tế bào do máu chảy lại phụ thuộc vào thời gian thiếu máu:

- Với những thời gian ngắn của thiếu máu, việc máu chảy lại (và vì vậy cung cấp lại oxy) làm hồi phục hoàn toàn tính toàn vẹn về cấu trúc và chức năng của tế bào. Tổn thương của tế bào trong trường hợp này là hồi phục hoàn toàn.

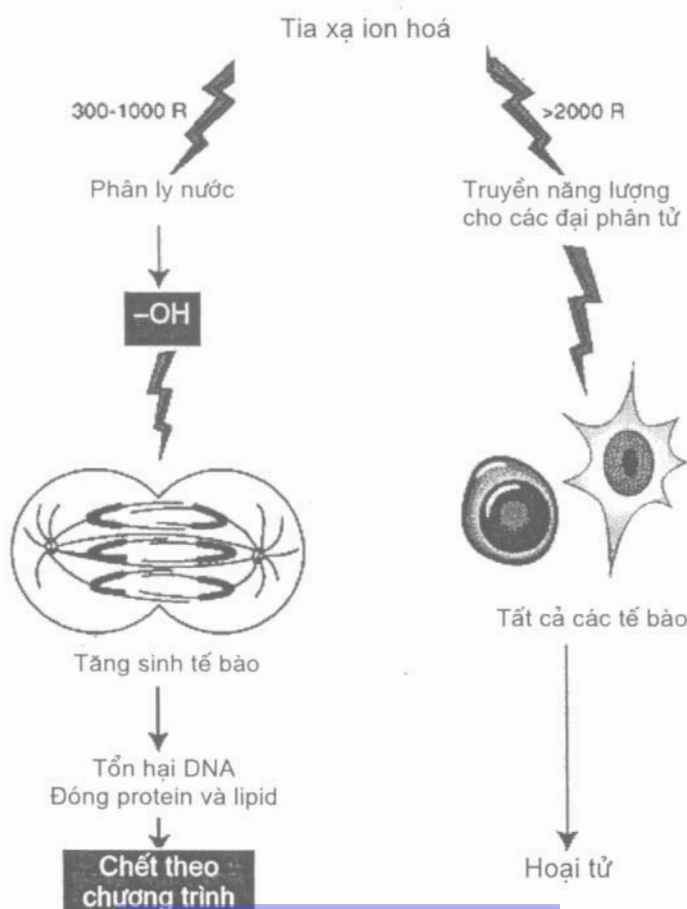
- Với những thời gian dài hơn của thiếu máu, việc máu lưu thông lại không kết hợp với sự hồi phục cấu trúc và chức năng tế bào mà lại làm hư hại và chết tế bào. Trong trường hợp này, tổn thương tế bào gây chết xảy ra trong thời kỳ máu lưu thông trở lại.

Tổn thương chết tế bào có thể xảy ra trong chính thời kỳ thiếu máu, trong trường hợp này máu lưu thông trở lại không phải là một yếu tố gây tổn thương. Thời gian lâu hơn của thiếu máu là cần thiết cho loại tổn thương thứ ba của tế bào này. Trong trường hợp này tổn thương thứ ba của tế bào không phụ thuộc vào sự hình thành các loại oxy hoạt động.

Proteasom và tổn thương thiếu máu/máu lưu thông lại

Nhiều cytokin gây tổn thương mô trong tổn thương thiếu máu/máu lưu thông lại được bộc lộ dưới sự kiểm soát của NFκB. Trong một số mô hình thực nghiệm, hoạt động của proteasom giảm sau thiếu máu/máu lưu thông lại. Điều này làm ổn định NFκB-IκB và giới hạn tổn thương mô.

2.8. Bức xạ ion gây oxi hoá



Hình 1.11. Cơ chế bức xạ ion hóa mức độ liều thấp và liều cao gây chết tế bào.
 H_2O = nước, $\bullet OH$ = gốc hydroxyl; R = rads; CTCT = chết theo chương trình

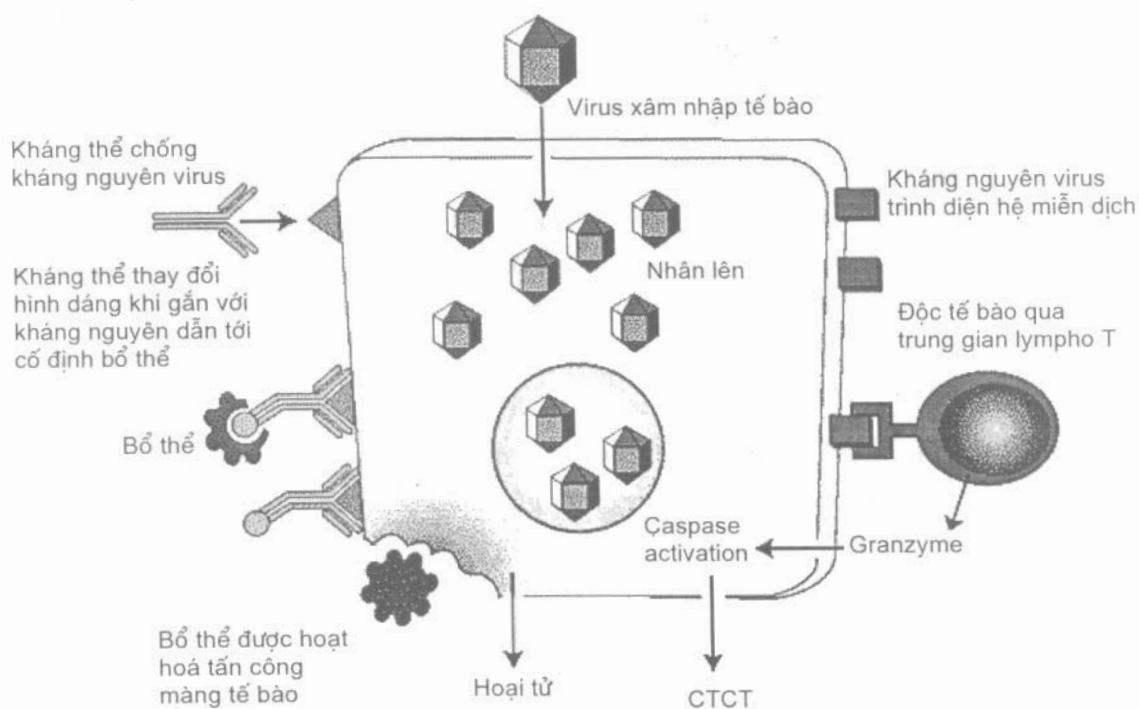
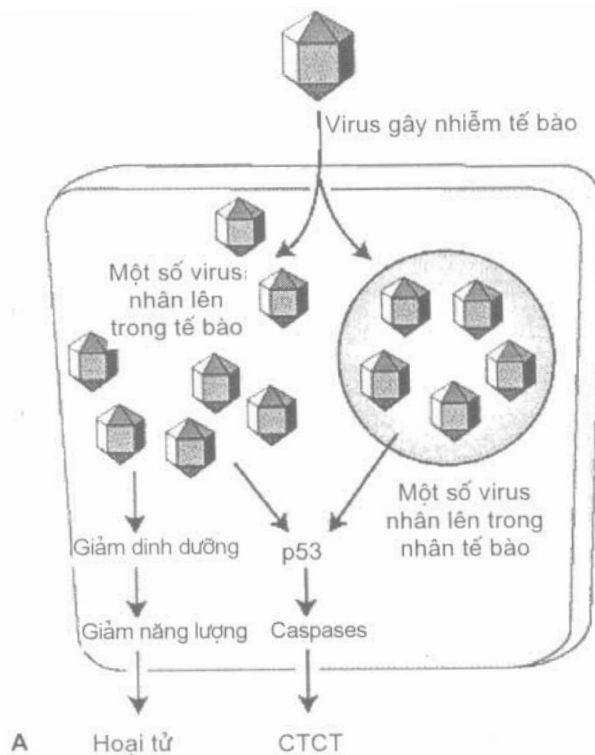
Thuật ngữ bức xạ ion có nghĩa là khả năng gây nên phân huỷ do bức xạ của phân tử nước, vì vậy hình thành trực tiếp các gốc hydroxyl. Như đã nêu trên, các gốc hydroxyl tương tác với DNA và ức chế sự phiên mã của DNA. Với những tế bào không phân chia, chẳng hạn như tế bào gan và neuron, việc không có khả năng phân chia gây ít hậu quả. Tuy nhiên, với một số tế bào đang tăng sinh, sự ngăn cản gián phân gây mất nghiêm trọng chức năng của tế bào. Một khi tế bào đang phân chia không tăng sinh nữa, nó chết do chết tế bào theo chương trình. Nó có thể làm cho cơ thể mất đi những tế bào có chức năng quan trọng. Những tác động đột biến trực tiếp của bức xạ ion hoá cũng quan trọng. Tác động độc tế bào của bức xạ ion hoá cũng phụ thuộc liều. Trong khi việc phơi nhiễm với những nguồn có ý nghĩa của bức xạ cản trở khả năng phiên mã của các tế bào đang trong chu kỳ, nhiều liều nặng của bức xạ có thể giết cả những tế bào đang tăng sinh và những tế bào đang nghỉ ngơi một cách trực tiếp (Hình 1.11).

2.9. Độc tế bào do virus

Những phương thức theo đó virus gây tổn thương và chết tế bào là khác nhau, phụ thuộc loại virus, có thể trực tiếp hoặc do trung gian miễn dịch. Không giống như vi khuẩn, virus đòi hỏi tức chủ để (1) sống trong tế bào, (2) cung cấp những enzym, những cơ chất và những nguồn khác cho sự phơi nhiễm của virus và (3) là nguồn phát tán khi những virion thuần thực sẵn sàng lan tràn tới những tế bào khác. Virus có nhiều cơ chế nhờ đó chúng tránh được việc cắt đứt nguồn nuôi dưỡng chúng (ít nhất cho đến khi chúng đã có một nguồn nuôi dưỡng khác). Khả năng virus tồn tại trong một tế bào nhiễm khuẩn đòi hỏi phải có mối tương quan ký sinh, mặc dù tạm thời trong tế bào của tức chủ. Trong pha dễ bị hư hại này, virus phải tránh được việc loại trừ những tế bào nhiễm khuẩn bởi hệ thống miễn dịch. Tiếp sau thời kỳ này là pha trong đó virus phát tán, hoặc bằng cách nảy chồi (không nhất thiết phá huỷ tế bào) hoặc do phân huỷ (phá huỷ tế bào). Trong một số nhiễm virus (ví dụ, herpes simplex, sởi, zoster– varicella), sự nhiễm khuẩn của tế bào tức chủ có thể kéo dài nhiều năm hoặc cả cuộc đời, trong trường hợp này tế bào không bị phá huỷ. Có những hình thái tổn thương tế bào liên quan với nhiễm virus xứng đáng được ghi nhớ:

- **Độc trực tiếp:** Những virus có thể gây tổn thương tế bào một cách trực tiếp do phá huỷ những enzym của tế bào và dùng hết các chất dinh dưỡng của tế bào, do đó làm rối loạn những cơ chế ổn định nội môi bình thường của tế bào. Tuy nhiên, những cơ chế là cơ sở cho sự huỷ tế bào do virus có lẽ phức tạp hơn (Hình 1.12).





Hình 1.12. Tổn thương tế bào do virus.

A. Tổn thương trực tiếp do nhiễm virus bao gồm cả miễn dịch tế bào và hoạt hoá cơ chế phát tín hiệu chết tế bào theo chương trình. B. Cơ chế dẫn tới phá hủy tế bào bị nhiễm virus qua trung gian miễn dịch.

CTCT = Chết tế bào theo chương trình

• **Sự điều khiển khéo léo chết tế bào theo chương trình:** Trong chu kỳ phiên mã và trước khi sự lắp ghép của virion được hoàn thiện, có nhiều hoạt động của virus có thể kích thích chết tế bào theo chương trình. Ví dụ, chết tế bào theo chương trình được hoạt hoá khi tế bào phát hiện sự phiên mã DNA của episom (thể bổ sung ngoài nhiễm sắc thể). Vì những virus phải tránh chết tế bào trước khi chúng sinh ra thế hệ con cháu nhiễm khuẩn, chúng đã phát triển dần dần và tự nhiên những cơ chế để ngăn chặn tác động này bằng điều hoà tăng những protein chống chết tế bào theo chương trình và ức chế những protein hỗ trợ chết tế bào theo chương trình. Một số virus cũng mã hoá những protein gây chết tế bào theo chương trình khi những virion con đã thuần thục.

• **Độc tế bào do trung gian miễn dịch:** Cả hệ thống miễn dịch và tế bào của hệ thống miễn dịch bảo vệ chống lại những tác động có hại của nhiễm khuẩn virus bằng cách loại trừ những tế bào nhiễm khuẩn. Vì vậy, sự trình diện những protein của virus với hệ thống miễn dịch trong trạng thái của phức hợp hoà hợp mô chính của bản thân (MHC) trên bề mặt tế bào dẫn đến những phản ứng miễn dịch chống lại yếu tố xâm phạm và kích thích những tế bào giết và những kháng thể kháng virus. Những phương tiện này của hệ thống miễn dịch loại trừ những tế bào nhiễm virus bằng cách gây chết tế bào theo chương trình hoặc bằng đường phân huỷ tế bào với bổ thể.

2.10. Những hoá chất gây tổn thương tế bào

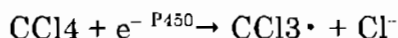
Rất nhiều hoá chất có thể gây tổn thương bất kỳ tế bào nào trong cơ thể. Khoa học độc học mong muốn xác định những cơ chế quyết định cả tính đặc hiệu của tế bào đích và cơ chế tác động của những hoá chất. Những hoá chất độc hoặc (1) tương tác một cách trực tiếp với những thành phần của tế bào không đòi hỏi sự hoạt hoá chuyển hoá, hoặc (2) chính chúng không độc nhưng được chuyển hoá để đạt được độc tính, sau đó để tương tác với tế bào đích. Dù theo cơ chế nào, hậu quả đều là chết tế bào do hoại tử.

Hoại tử gan gây nên do những sản phẩm chuyển hoá của hoá chất

Những nghiên cứu về một số hợp chất gây tổn thương gan ở loài gặm nhấm giúp chúng ta hiểu biết các hoá chất gây tổn thương tế bào gan như thế nào. Những nghiên cứu này tập trung chủ yếu vào những hợp chất được chuyển hoá thành những chất chuyển hoá độc. Tetrachlorua carbon (CCl_4) và acetaminophen là những chất độc với gan đã được nghiên cứu rất kỹ. Mỗi hợp chất này được chuyển hoá bởi một hệ thống oxidase chức năng hỗn hợp của lưới nội nguyên sinh và mỗi loại đều gây nên hoại tử tế bào gan. Những độc tố gan này được chuyển hoá một cách khác nhau và nó có thể liên quan với sự tiến triển tiếp theo của tổn thương gây chết tế bào với những hình ảnh đặc hiệu của chuyển hoá này.

Tetrachlorua carbon

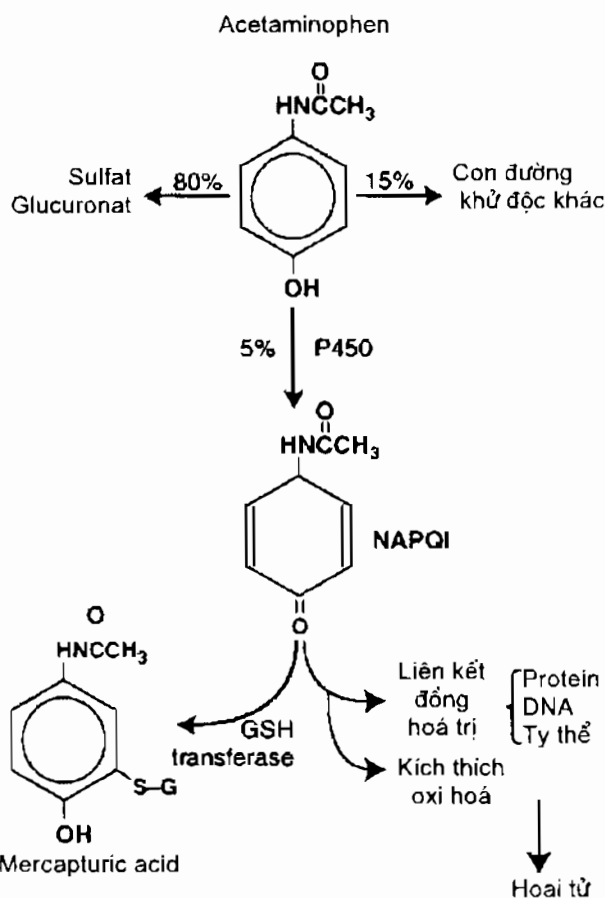
Chuyển hoá của CCl_4 là một hệ thống mẫu cho những nghiên cứu độc học. CCl_4 được chuyển hoá qua hệ thống oxigenase chức năng hỗn hợp của gan (P450) thành ion chlor và gốc tự do trichloromethyl phản ứng cao ($\text{CCl}_3\cdot$)



Giống như các gốc hydroxyl, gốc trichloromethyl là một yếu tố kích thích peroxid hoá lipid mạnh, mặc dù nó cũng có thể tương tác với những đại phân tử khác. Tuy nhiên, xét về độ nhanh chóng trong đó CCl_4 giết các tế bào (trong vài giờ), tổn thương peroxid hoá với màng tế bào là nguyên nhân chính.

Acetaminophen

Acetaminophen, một thành phần quan trọng của nhiều loại thuốc giảm đau là vô hại với những liều được chỉ định, nhưng khi dùng quá liều, nó có độc tính cao với gan. Hầu hết acetaminophen được chuyển hoá bằng enzym trong gan thành glucuronid không độc hoặc những chất chuyển hoá sulfat. Dưới 5% acetaminophen thường được chuyển hoá bởi những yếu tố tương đồng của P450 thành NAPQI (N-acetyl-p-benzoquinone imine), một quinone phản ứng cao (Hình 1.13). Tuy nhiên, khi những liều lớn của acetaminophen lấn át đường glucuronid hoá, những lượng độc của NAPQI được hình thành. NAPQI gây ra độc tính liên quan với acetaminophen là do sự kết hợp của nó với GSH hoặc các nhóm sulfhydryl trên những protein của gan để tạo thành những thiol este. Chất này



Hình 1.13. Phản ứng hoá học liên quan tới độc gan do acetaminophen. GSH = glutathione; NAPQI = N-acetyl-p-benzoquinone imine.

gây rối loạn chức năng tế bào lan rộng và dẫn đến tổn thương. Ở cùng thời điểm này, NAPQI sử dụng hết GSH chống oxi hoá, làm cho tế bào nhạy cảm hơn nhiều với tổn thương gây nên do gốc tự do. Vì vậy, những điều kiện làm cạn kiệt GSH (ví dụ, sự đói) kích thích độc tính của acetaminophen. Thêm vào đó, chuyển hoá acetaminophen tăng nhanh do nghiện rượu mạn tính, một tác động do vai trò

trung gian của sự tăng đồng thể 3A4 của P450. Do đó, những lượng độc của NAPQI tích lũy nhanh và có thể phá hủy gan.

Tóm lại, sự chuyển hoá của các hoá chất độc với gan bởi sự oxi hoá chức năng hỗn hợp dẫn đến tổn thương tế bào qua việc gắn đồng hoá trị của các chất chuyển hoá phản ứng và sự peroxid hoá những phospholipid của màng. Sự peroxid hoá lipid được khởi phát bởi (1) một chất chuyển hoá của hợp chất ban đầu (như với CCl₄) hoặc (2) do các loại oxy hoạt hoá được hình thành trong quá trình chuyển hoá của độc tố (như với acetaminophen), độc tố này tăng do những phản ứng kháng oxi hoá yếu đi.

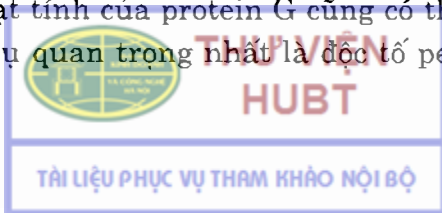
Những hoá chất không được chuyển hoá

Những hoá chất gây độc tế bào một cách trực tiếp tương tác với các thành phần của tế bào, sự biến đổi do chuyển hoá trước đó là không cần thiết. Nhiều hoá chất có thể gây độc các thành phần khác nhau của tế bào, ví dụ ty thể (những kim loại nặng và cyanid), khung xương tế bào (phalloidin, paclitaxel) và DNA (những tác nhân alkyl hoá trong điều trị hoá chất). Đồng thời, sự tương tác của những hoá chất độc tế bào một cách trực tiếp với glutathione (những tác nhân alkyl hoá làm suy yếu những phản ứng chống oxi hoá của tế bào).

2.11. Hoạt tính của protein G bất thường

Hoạt tính của protein G bất thường dẫn đến tổn thương chức năng tế bào. Chức năng tế bào bình thường đòi hỏi sự hợp tác của nhiều dòng thác truyền tín hiệu hoạt hoá và điều hoà. Sự cản trở do di truyền hay mắc phải với đường truyền tín hiệu có thể gây hậu quả là rối loạn chức năng tế bào có ý nghĩa như được minh hoạ bởi các bệnh kết hợp với những protein G sai sót. Nhiều thụ thể màng (ví dụ, những thụ thể gây tiết adrenalin hoặc thụ thể vasopressin) liên kết với những protein G trong tế bào, chúng hoạt hoá việc truyền tín hiệu xuôi dòng. Những sai sót do di truyền những tiểu phần của protein G có thể dẫn đến sự hoạt hoá quan trọng của protein. Trong một chứng di truyền như vậy, những biểu hiện nội tiết chiếm ưu thế, bao gồm nhiều u trong tuyến yên và tuyến giáp. Một đột biến của một protein G khác hình như chiếm ưu thế trong nhiều trường hợp cao huyết áp vô căn, trong đó việc hoạt hoá quá mức của việc truyền tín hiệu của protein G gây hậu quả là tăng tính nhạy cảm của mạch với những kích thích gây co mạch. Một số vi khuẩn (ví dụ, *Vibrio cholerae* và *Escherichia coli*) gây tác hại bằng việc sản xuất ra những độc tố hoạt hoá những protein G.

Tính nhạy cảm giảm của những protein G với những tương tác phối tử – thụ thể cũng có thể gây nên do một số đột biến trong những tiểu thành phần của protein G. Đồng thời, hoạt tính của protein G cũng có thể bị ức chế bởi một số sản phẩm của vi khuẩn, ví dụ quan trọng nhất là độc tố pertussin, nguyên nhân của chứng ho gà.



3. SỰ CHẾT CỦA TẾ BÀO

Việc hiểu biết những cơ chế gây ra sự chết của tế bào không phải chỉ đơn giản là sự trích dẫn về lý thuyết; việc can thiệp về sinh học và được lý học hiện nay đang là một lĩnh vực nghiên cứu chính. Ví dụ, nếu chúng ta hiểu biết về sinh hoá học sự chết do thiếu máu của tế bào cơ tim, nguyên nhân tử vong chính của thể giới phương Tây, chúng ta có thể kéo dài sự sống sót của tế bào cơ sau khi tắc động mạch vành cho đến khi tuần hoàn được phục hồi.

Ngược lại, sự sống sót của một cơ thể đòi hỏi sự hy sinh của những tế bào riêng lẻ là cần thiết cho sự chuyển dạng của một mầm cơ quan phôi thành những cơ quan phát triển đầy đủ, nó cũng rất quan trọng cho việc điều hoà số lượng tế bào trong những cơ quan khác nhau bao gồm thượng bì, đường tiêu hoá và hệ thống tạo máu. Chết tế bào sinh lý liên quan đến sự hoạt hoá của một chương trình tự tử có sẵn, nó gây chết tế bào bởi một quá trình được gọi là chết tế bào theo chương trình.

Trái lại, chết tế bào bệnh lý không được điều hoà và luôn gây tổn thương tới cơ thể. Nó có thể là hậu quả của nhiều tác hại tới tính toàn vẹn của tế bào (ví dụ, thiếu máu, bỏng và các độc tố). Hoại tử xảy ra khi một tác nhân gây hại tác động đến cấu trúc hoặc chức năng sống của một bào quan (màng tế bào, ty thể, v.v...), và không kích thích chết tế bào theo chương trình. Tuy nhiên, chết tế bào bệnh lý cũng có thể là hậu quả của chết tế bào theo chương trình, như ví dụ do nhiễm virus và bức xạ ion.

3.1. Hình thái học của hoại tử

Hoại tử tế bào do tổn thương tế bào ngoại sinh và được phản ánh trong vùng ảnh hưởng của chết tế bào. Ở mức tế bào, hoại tử có đặc điểm là sự sưng phồng của tế bào và bào quan, sự thiếu hụt ATP, tăng tính thấm màng tế bào, giải phóng các đại phân tử và thường là viêm. Mặc dù những cơ chế gây nên hoại tử thay đổi theo bản chất của yếu tố xâm phạm và cơ quan bị tổn thương, nhiều tình trạng hoại tử có cùng một số cơ chế giống nhau. Mô hình của chết tế bào hoại tử đã được nghiên cứu nhiều nhất về mặt cơ chế là tổn thương do thiếu máu của các tế bào cơ tim. Một trình tự những biến đổi đã được thừa nhận chỉ riêng cho những tế bào cơ tim, nhưng nhiều đặc điểm thích hợp với các typ tế bào và các tác nhân gây tổn thương khác.

3.2. Hoại tử do những kích thích ngoại sinh gây tổn thương

Hoại tử là một quá trình theo đó những tác nhân ngoại sinh giết tế bào. Những tế bào tồn tại trong một môi cân bằng thiên về một phía với môi trường bên ngoài của chúng. Màng tế bào là hàng rào phân tách dịch bên ngoài tế bào với môi trường trong tế bào. Bất kể tác nhân xâm phạm gây chết là gì, hoại tử tế bào được báo hiệu trước bởi rối loạn chức năng của hàng rào tính thấm của màng bào tương.

Bình thường những nồng độ của natri và calci tuân theo quy luật lớn hơn nồng độ bên trong tế bào. Sự trái ngược xảy ra với kali. Tính thấm ion chọn lọc đòi hỏi (1) năng lượng lớn, (2) tính toàn vẹn cấu trúc của hai lớp lipid của màng tế bào, (3) những protein kênh ion nguyên vẹn và (4) sự kết hợp bình thường của màng với các thành phần của khung xương tế bào. Khi một hoặc nhiều hơn những thành phần này bị hư hại nặng, sự rối loạn cân bằng ion bên trong sinh ra được cho là biểu hiện "điểm không trở lại" với tế bào bị tổn thương.

Vai trò của calci trong bệnh sinh của chết tế bào đang được chú ý đặc biệt. Nồng độ Ca^{2+} trong dịch ngoài tế bào nằm trong giới hạn millimol (10^{-3}M). Trái lại, nồng độ của Ca^{2+} của dịch bào tương thấp hơn 10.000 lần, ở mức 10^{-7}M . Nhiều chức năng tế bào quan trọng được điều hoà một cách nhạy cảm bằng những biến đổi nhẹ trong nồng độ calci tự do của dịch bào tương. Vì vậy, việc xâm nhập quá nhiều Ca^{2+} qua màng tế bào bị tổn thương gây mất khả năng sống của tế bào.

Hoại tử đông

Hoại tử đông là những biến đổi hiển vi quang học trong một số tế bào đã chết và đang chết. Một thời gian ngắn sau chết tế bào, giới hạn của chúng được duy trì. Khi nhuộm với sự kết hợp thông thường của hematoxylin và eosin, bào tương của tế bào hoại tử ưa eosin đậm hơn bình thường. Trong nhân, chất nhuộm sắc ban đầu tạo thành những cụm dày rồi phân bố trở lại dọc theo màng nhân.

Ba biến đổi hình thái học như sau:

- **Nhân đông:** nhân trở nên nhỏ hơn và nhuộm kiềm tính hơn khi sự đông vón của chất nhuộm sắc tiếp tục.
- **Nhân tan:** nhân đông bị phá vỡ thành nhiều mảnh nhỏ hơn phân tán khắp bào tương.
- **Nhân tiêu:** nhân đông có thể bị đẩy ra khỏi tế bào hoặc nhân có thể biểu hiện mất sự nhuộm màu của chất nhuộm sắc.

Những biến đổi siêu cấu trúc sớm của một tế bào đang chết hoặc đã chết phản ánh sự mở rộng những biến đổi của tổn thương tế bào có thể hồi phục được. Cùng với những biến đổi của nhân được mô tả ở trên, tế bào chết biểu hiện lưới nội nguyên sinh giãn rộng, những ribosom bong ra, những ty thể sưng to và vôi hoá, những thành phần của khung xương tế bào kết dính lại và màng bào tương tạo thành những túi phồng nhỏ.

Sau một thời gian thay đổi phụ thuộc vào loại mô và hoàn cảnh, sự chết của tế bào là đối tượng của hoạt động thủy phân của những enzym trong và ngoài tế bào. Do đó, tế bào tan ra. Điều này đặc biệt xảy ra khi những tế bào hoại tử kích thích một phản ứng viêm cấp.

Hình ảnh của tế bào hoại tử theo truyền thống được gọi là hoại tử đông vì nó giống với sự đông của những protein xảy ra khi đun nóng. Tuy nhiên, ý nghĩa của thuật ngữ lịch sử này hiện nay là đáng ngờ.

Trong khi hình thái học của chết tế bào có xu hướng giống nhau với những typ tế bào khác nhau, những phản ứng của mô biến đổi nhiều hơn. Sự khác biệt này được mô tả bởi một số thuật ngữ phản ánh những hình thái mô học đặc hiệu phụ thuộc vào cơ quan và trạng thái bệnh.

Hoại tử hoá lỏng

Khi tỷ lệ tan biến của những tế bào hoại tử nhanh hơn nhiều so với tỷ lệ sửa chữa, hình ảnh hình thái học sinh ra được gọi là hoại tử hoá lỏng. Những bạch cầu đa nhân của một phản ứng viêm cấp chứa những hydrolase tiềm năng mạnh làm tiêu những tế bào chết. Sự tụ tập khu trú rõ của những tế bào viêm cấp này, thường xảy ra trong phản ứng với nhiễm khuẩn vi khuẩn, gây chết tế bào và tan biến mô nhanh. Hậu quả thường là một áp xe, nó là một khoang được hình thành do hoại tử hoá lỏng trong một mô đặc. Thường áp xe có vách là một vỏ xơ chứa chất áp xe.

Hoại tử đông của não có thể xảy ra sau tắc động mạch não và thường sau đó là sự tan biến nhanh— hoại tử hoá lỏng— của mô bị chết do một cơ chế không thể quy kết do tác động của một phản ứng viêm cấp. Chưa rõ tại sao hoại tử đông ở trong não, chứ không phải ở nơi khác, lại dẫn đến sự tan biến của những tế bào hoại tử, hiện tượng này có thể do sự có mặt của nhiều enzym lysosom hoặc những hydrolase khác đặc hiệu cho những tế bào của hệ thống thần kinh trung ương. Hoại tử hoá lỏng những vùng lớn của hệ thống thần kinh trung ương có thể để lại một xoang thực sự hoặc một nang tồn tại suốt đời.

Hoại tử mỡ

Hoại tử mỡ là tổn thương đặc hiệu của mô mỡ và thường là hậu quả của viêm tụy hoặc chấn thương. Đặc điểm duy nhất quyết định typ hoại tử này là sự hiện diện của những triglycerid trong mô mỡ. Quá trình bắt đầu khi những enzym tiêu hoá, bình thường chỉ được tìm thấy trong ống tụy và ruột non, được giải phóng từ những tế bào của túi tụy và các ống tụy bị tổn thương vào những khoang ngoài tế bào. Khi được hoạt hoá ngoài tế bào, những enzym này tiêu hoá mô tụy cũng như những mô xung quanh, bao gồm cả những tế bào mỡ:

1. Những phospholipase và protease tấn công màng tế bào của những tế bào mỡ, giải phóng những triglycerid tàng trữ của chúng.
2. Lipase của tụy thuỷ phân triglycerid, một quá trình sản sinh ra những acid béo tự do.
3. Những acid béo tự do gắn với calci và kết tủa như những xà phòng calci. Chúng xuất hiện như những lắng đọng kiềm tính, vô hình ở rìa của những đảo không đều của tế bào mỡ hoại tử.

Trên đại thể, hoại tử mỡ xuất hiện như những vùng không đều màu trắng giống phấn vùi trong một mô mỡ tương đối bình thường. Trong trường hợp hoại tử mỡ do chấn thương, những triglycerid và lipase được giải phóng từ những tế bào

mỡ bị tổn thương. Trong vú, hoại tử mỡ thứ phát sau chấn thương không phổ biến và biểu hiện giống u.

Hoại tử bã đậu

Hoại tử bã đậu là đặc trưng của bệnh lao. Những tổn thương của bệnh lao là những u hạt lao hoặc những củ lao. Trong vùng trung tâm của những u hạt này, những tế bào đơn nhân gây nên một phản ứng viêm mạn tính với những mycobacterium xâm phạm bị giết. Trong hoại tử bã đậu, không giống như hoại tử đông, những tế bào hoại tử không có giới hạn tế bào. Tuy nhiên, chúng không bị biến mất do thủy phân như trong hoại tử hoá lỏng. Những tế bào chết tồn tại mãi mãi như những mảnh vụn, dạng hạt thô, vô hình. Trên đại thể những mảnh vụn này có màu trắng xám nhạt, mềm và mủn. Nó giống như bã đậu, vì vậy được gọi là hoại tử bã đậu (dạng pho mát). Typ đặc biệt của hoại tử này thường được cho là do tác động độc của vách tế bào của mycobacterium, nó chứa chất sáp phức hợp (peptidoglycolipid) có những tác động sinh học mạnh.

Hoại tử dạng tơ huyết

Hoại tử dạng tơ huyết là một biến đổi của thành huyết quản bị tổn thương, trong đó sự thấm vào và sự tích lũy của những protein huyết tương làm cho thành mạch nhuộm màu mạnh với eosin. Tuy nhiên, thuật ngữ không thích hợp vì tính ưa eosin của những protein huyết tương được tích lũy che khuất những biến đổi cơ bản trong huyết quản, gây khó khăn hoặc không thể xác định liệu đó có phải là hoại tử thực sự trong thành huyết quản không.

3.3. Hoại tử do những kích thích nội bào

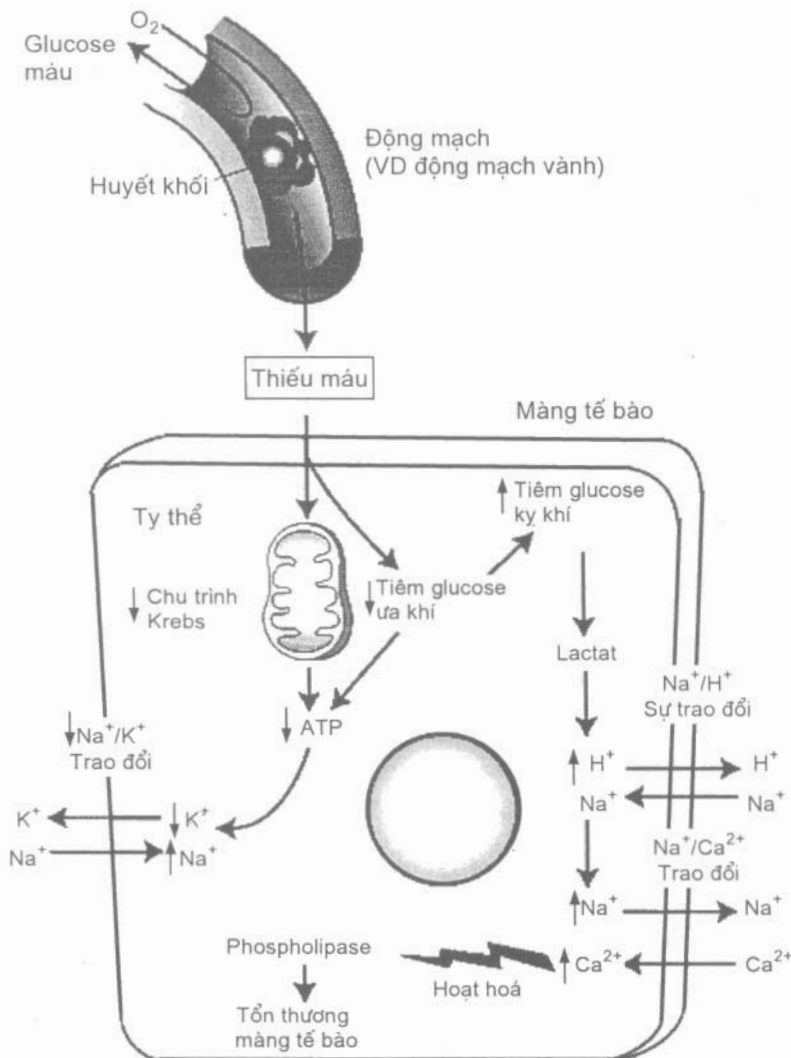
Hoại tử thường liên quan đến sự tích lũy một số thương tổn nội bào. Quá trình theo đó những tế bào trải qua chết do hoại tử thay đổi theo nguyên nhân, cơ quan và typ tế bào. Một ví dụ được nghiên cứu tốt nhất và quan trọng nhất về lâm sàng là hoại tử thiếu máu của những tế bào cơ tim. Những cơ chế gây ra sự chết của những tế bào cơ tim có phần riêng biệt, nhưng quá trình cơ bản cũng giống với quá trình xảy ra trong các cơ quan khác. Một số biến đổi có thể xảy ra đồng thời, một số biến đổi khác xảy ra theo trình tự (Hình 1.14).

1. *Sự gián đoạn cung cấp máu làm giảm cung cấp oxy và glucose.* Sự thiếu oxy, hoặc phát sinh do thiếu máu (ví dụ, xơ vữa động mạch) hoặc những nguyên nhân khác (ví dụ, mất máu do chấn thương) làm giảm việc cung cấp của cả oxy và glucose tới các tế bào cơ tim. Với nhiều tế bào, đặc biệt với những tế bào cơ tim (chúng không tàng trữ nhiều năng lượng), tác động kết hợp này là dữ dội.

2. *Tiêu glucose yếm khí dẫn đến sản xuất quá nhiều lactat và giảm pH nội bào.* Sự thiếu oxy trong thiếu máu cơ tim vừa ức chế việc sản xuất ATP vừa ức chế sự oxi hoá pyruvat của ty thể. Lẽ ra pyruvat được khử thành lactat trong dịch bào tương, ở đây sự tích lũy của nó làm giảm pH nội bào. Sự acid hoá của

chất dịch bào tương kích thích vòng xoáy đi xuống của các biến cố đẩy tế bào đi đến bị huỷ hoại.

3. *Rối loạn hoạt động của các loại bơm trong màng tế bào làm biến đổi cân bằng ion của tế bào.* Na^+ tích lũy lại do sự thiếu ATP làm cho sự trao đổi ion Na^+/K^+ không hoạt động, một tác động dẫn đến sự hoạt hoá của yếu tố trao đổi ion Na^+/H^+ . Bơm ion này bình thường không hoạt động, nhưng khi nhiễm acid trong tế bào chính xác là nguy hiểm, nó bơm H^+ ra khỏi tế bào khi trao đổi để duy trì pH trong tế bào. Sự tăng natri trong tế bào hoạt hoá sự trao đổi của ion $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$, nó làm tăng sự đi vào tế bào của calci. Thông thường, Ca^{2+} trong tế bào tăng quá mức được đẩy ra bởi bơm calci phụ thuộc ATP. Tuy nhiên, chỉ với việc cung cấp ATP trong một thời gian rất ngắn và Ca^{2+} tích lũy trong tế bào.



Hình 1.14. Cơ chế thiếu máu dẫn tới chết tế bào.

ATP = adenosine triphosphate; Ca^{2+} = ion calci; H^+ = ion hydro; K = ion kali; Na^+ = ion natri; O_2 = oxy.

4. *Sự hoạt hoá của phospholipase A2 (PLA2) và protease gây rối loạn màng tế bào và khung xương tế bào.* Những nồng độ calci cao trong dịch bào tương của một tế bào thiếu máu hoạt hoá PLA2, dẫn đến sự phân huỷ của những phospholipid của màng và sau đó giải phóng những acid béo tự do và những lysophospholipid. Lysophospholipid tác động như những chất tẩy rửa hoà tan các màng tế bào. Cả những acid béo và phospholipid là những chất trung gian mạnh của viêm, một tác động có thể phá huỷ tiếp tính toàn vẹn của một tế bào đã bị làm hư hại.

Calci cũng hoạt hoá một loạt những protease tấn công khung xương tế bào và phá vỡ sự dính của chúng với màng tế bào. Vì sự dính giữa những protein của khung xương tế bào và màng tế bào bị phá vỡ, những mụn phồng của màng được hình thành và hình dạng của tế bào bị biến đổi. Sự kết hợp của mất cân bằng điện giải và tính thấm của màng tế bào tăng làm cho tế bào sưng phồng, một biểu hiện hình thái dẫn đến sự tan rã của tế bào.

5. *Sự thiếu O_2 cản trở sự vận chuyển điện tử của ty thể, vì vậy làm giảm tổng hợp của ATP và tạo thuận lợi cho việc sản xuất ROS.* Trong những điều kiện bình thường, khoảng 3% oxy đi vào chuỗi vận chuyển điện tử được chuyển hoá thành ROS. Trong thiếu máu, sự sản sinh ROS tăng vì (1) giảm sự có sẵn những cơ chất phù hợp cho chuỗi vận chuyển điện tử, (2) tổn thương các thành phần của chuỗi và (3) hoạt động của SOD trong ty thể giảm. ROS gây peroxid hoá cardiolipin, một phospholipid màng chỉ có duy nhất ở ty thể và nhạy cảm với tổn thương oxi hoá do hàm lượng cao của acid béo không bão hoà. Sự tấn công này ức chế chức năng của chuỗi vận chuyển điện tử và làm giảm khả năng sản xuất ATP của nó.

6. *Tổn thương của ty thể kích thích việc giải phóng cytochrom C vào chất dịch bào tương.* Trong những tế bào bình thường lỗ chuyển tiếp khả năng thấm ty thể MPTP mở và đóng theo chu kỳ. Tổn thương thiếu máu với ty thể gây mở kéo dài của MPTP với hậu quả mất cytochrom C từ chuỗi vận chuyển điện tử. Quá trình này tiếp tục làm giảm tổng hợp ATP và trong một số hoàn cảnh có thể cũng kích thích chết tế bào.

7. *Tế bào chết.* Khi một tế bào không thể tự duy trì lâu hơn như một đơn vị chuyển hoá, chết tế bào hoại tử xảy ra. Ranh giới giữa tổn thương tế bào hồi phục được và không hồi phục được (có nghĩa là "điểm không trở lại") không được xác định một cách chính xác, nhưng có lẽ xảy ra ở thời điểm MPTP đang mở. Mặc dù chính biến cố này không nhất thiết gây chết, vào thời điểm nó xảy ra, sự rối loạn của chuỗi vận chuyển điện tử trở nên không sửa chữa được và thường chết tế bào hoại tử là không thể tránh khỏi được.

Những tư liệu phong phú từ những nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng chỉ rõ rằng sự can thiệp được lý học với một số biến đổi liên quan với bệnh sinh của hoại tử tế bào có thể bảo toàn khả năng sống của tế bào sau tác động của thiếu máu. Yếu tố trao đổi Na^+/H^+ đã trở thành một đích đang được chú ý để can thiệp

điều trị duy trì khả năng sống của tế bào cơ tim trong thiếu máu cấp. Những biện pháp điều trị làm tăng hấp thu glucose và điều chỉnh một số mất cân bằng ion có thể bảo tồn khả năng sống của tế bào cơ trong thiếu máu. Vì vậy, một số kết quả đã được báo cáo với việc dùng đơn thuần sự kết hợp của glucose, insulin và kali.

3.4. Chết tế bào theo chương trình

Chết tế bào theo chương trình là con đường đã sắp đặt sẵn của chết tế bào bởi tín hiệu ngoài và trong tế bào. Đó là một phần của sự cân bằng giữa sống và chết của các tế bào và quyết định một tế bào chết khi nó không còn có ích hoặc nó có thể có hại cho cơ thể lớn. Đó cũng là một cơ chế tự bảo vệ, những tế bào bị nhiễm các tác nhân gây bệnh hoặc có những biến đổi gen vừa xảy ra bị phá huỷ. Trong hoàn cảnh này, nhiều tác nhân gây bệnh phát triển dần dần và tự nhiên những cơ chế để làm mất hoạt hoá những thành phần chìa khoá của chuỗi truyền tín hiệu chết tế bào theo chương trình.

Chết tế bào theo chương trình phát hiện và phá huỷ những tế bào có những đột biến nguy hiểm. Vì vậy, duy trì sự ổn định về di truyền và ngăn cản sự phát triển của ung thư. Trái lại, như trong trường hợp những tác nhân nhiễm khuẩn, những dòng có hiệu quả của những tế bào u thường sáng tạo những cơ chế để tìm cách tránh chết tế bào theo chương trình.

Hình thái học của chết tế bào theo chương trình

Những tế bào chết theo chương trình được nhận biết bởi sự vỡ vụn của nhân hoặc nhân đông, thường trên một nền các tế bào sống. Điều quan trọng là những tế bào riêng lẻ hoặc những nhóm nhỏ tế bào bị chết tế bào theo chương trình, trong khi hoại tử liên quan một cách đặc trưng với những vùng lớn hơn của chết tế bào. Hình ảnh siêu cấu trúc của chết tế bào theo chương trình bao gồm (1) cô đặc và vỡ vụn nhân, (2) sự phân tán các bào quan của bào tương vào những vùng riêng biệt, (3) tạo thành những hình phình nhỏ của màng tế bào và (4) những mảnh tế bào có màng bao bọc, thường không có nhân.

Những tế bào trải qua chết tế bào do hoại tử có xu hướng kích thích phản ứng viêm mạnh. Tuy nhiên, viêm thường không xuất hiện xung quanh những tế bào chết theo chương trình. Những thực bào đơn nhân có thể chứa những mảnh vụn tế bào của những tế bào chết theo chương trình, nhưng sự chiêu mộ những bạch cầu đa nhân trung tính hoặc lympho bào không phổ biến. Xét về nhiều chức năng phát triển, sinh lý học và bảo vệ của chết tế bào theo chương trình, việc thiếu phản ứng viêm rõ ràng là một lợi ích cho cơ thể.

Chết tế bào theo chương trình trong quá trình phát triển và sinh lý học

Sự phát triển của phôi liên quan đến sự xuất hiện và thoái triển theo trình tự của nhiều cấu trúc giải phẫu:

- Một số cung của động mạch chủ không tồn tại



– Trung thân thoái triển để tạo thuận lợi cho hậu thân

Những mô giữa các ngón biến mất để cho phép phân tách các ngón tay và ngón chân

Những neuron quá nhiều được loại khỏi não đang phát triển. Trong khi sinh ra sự khác biệt về miễn dịch, những dòng tế bào nhận biết kháng nguyên bình thường của chính chúng bị loại bỏ bằng chết tế bào theo chương trình.

Chết tế bào theo chương trình sinh lý liên quan chủ yếu đến thế hệ tế bào con của những tế bào mầm phân chia một cách liên tục (ví dụ, những tế bào mầm của hệ thống tạo máu, niêm mạc dạ dày ruột và thượng bì). Chết tế bào theo chương trình của những tế bào thuần thực trong những khoang tế bào riêng biệt bằng việc loại bỏ những tế bào già và vì vậy duy trì cấu trúc và kích thước của các hệ thống cơ quan.

Chết tế bào theo chương trình loại bỏ những tế bào không còn chức năng

Sự thay đổi bình thường của những tế bào trong nhiều cơ quan là quan trọng để duy trì kích thước và chức năng của khoang tế bào. Ví dụ, những tế bào máu được cung cấp một cách liên tục cho máu lưu thông, những bạch cầu già và kém chức năng phải được loại bỏ để duy trì sự bổ sung bình thường của tế bào. Đương nhiên, sự tích lũy bệnh lý của những bạch cầu đa nhân trong bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính là hậu quả của một đột biến ức chế chết tế bào theo chương trình và vì vậy cho phép những tế bào này tồn tại. Trong niêm mạc ruột non, những tế bào di chuyển từ dưới sâu của các khe tuyến tới đỉnh của các vi nhung mao, ở đây chúng bị chết theo chương trình và bong vào lòng ruột.

Chết tế bào theo chương trình cũng duy trì sự cân bằng mật độ tế bào trong cơ quan phản ứng với những kích thích dinh dưỡng, chẳng hạn như những hormon. Một minh họa của tác động này là sự thoái triển của sự quá sản thời kỳ tiết sữa của vú phụ nữ vừa dừng cho con bú. Trái với sự phân chia thời kỳ sinh sản của nội mạc tử cung, những phụ nữ sau mãn kinh bị teo nội mạc sau khi sự cung cấp hormon hết nguồn.

Chết tế bào theo chương trình loại bỏ những tế bào đột biến

Tính toàn vẹn của cơ thể đòi hỏi nó có khả năng nhận biết sự hư hại không thể sửa chữa được đối với DNA, sau đó những tế bào đã bị hư hại phải được loại trừ bằng chết tế bào theo chương trình. Có một tỷ lệ sai sót có giới hạn trong phiên mã của DNA do sự không trung thành của DNA polymerase. Thêm vào đó, những kích thích của môi trường, chẳng hạn như ánh sáng cực tím, bức xạ ion hoá, và những hoá chất gắn với DNA cũng có thể làm biến đổi cấu trúc của DNA. Có nhiều phương thức, quan trọng nhất trong các phương thức này có lẽ là p53, nhờ nó tế bào nhận biết được những bất thường của bộ gen và "đánh giá" liệu chúng có thể được sửa chữa không. Nếu hư hại DNA quá nặng không thể sửa chữa được, một loạt những biến cố dẫn đến việc chết tế bào theo chương trình được hoạt hoá và tế bào chết. Quá trình này bảo vệ cơ thể khỏi những hậu quả của một tế bào không có

chức năng hoặc một tế bào không thể kiểm soát được sự phát triển của chính nó (ví dụ, một tế bào ung thư).

Chết tế bào theo chương trình là một phản ứng chống lại sự phát tán của vi khuẩn

Khi một tế bào "phát hiện" sự phiên mã DNA của episom (thể bổ sung– ngoài nhiễm sắc thể) như trong nhiễm khuẩn virus, nó dẫn đến sự khởi động chết tế bào theo chương trình. Quá trình này có thể được coi như một phương thức để loại trừ những tế bào nhiễm khuẩn trước khi chúng có thể phát tán virus. Nhiều virus tạo ra những cơ chế bảo vệ để điều khiển một cách khéo léo chết theo chương trình của tế bào. Những sản phẩm của gen virus ức chế chết tế bào theo chương trình vừa được xác định với nhiều loại virus, bao gồm virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV), virus u nhú ở người (HPV), adenovirus và nhiều loại khác. Trong một số trường hợp, những protein của virus gắn và làm mất hoạt hoá một số protein của tế bào (ví dụ, p53), chúng có vai trò quan trọng trong truyền tín hiệu chết tế bào theo chương trình. Trong những trường hợp khác, chúng có thể tác động ở những điểm khác nhau trong những đường truyền tín hiệu hoạt hoá chết tế bào theo chương trình.

Truyền tín hiệu chết tế bào theo chương trình

Chết tế bào theo chương trình là cơ chế tác động cuối cùng có thể được khởi động bởi nhiều kích thích khác nhau, những tín hiệu của chúng được truyền theo một số đường. Không giống như hoại tử, chết tế bào theo chương trình sử dụng những dòng thác truyền tín hiệu của riêng tế bào. Vì vậy, một tế bào bị chết theo chương trình tham gia một cách tích cực vào cái chết của chính nó (tự tử). Hầu hết những enzym trung gian truyền những tín hiệu chết tế bào theo chương trình thuộc nhóm cysteine protease được gọi là những caspase.

3.5. Những yếu tố khởi đầu của chết tế bào theo chương trình

Chết tế bào theo chương trình có thể được khởi đầu bằng những tương tác thụ thể – phối tử ở màng tế bào

Những yếu tố khởi đầu được biết rõ nhất của chết tế bào theo chương trình ở màng tế bào là sự gắn của TNF- α vào thụ thể của nó (TNFR) và sự gắn của phối tử Fas vào thụ thể của nó (Fas hoặc thụ thể của Fas). TNF thường là một cytokin tự do trong khi phối tử Fas khu trú ở màng tế bào của một số tế bào, chẳng hạn như những lympho bào tác động độc tế bào.

Những thụ thể của TNF- α và phối tử Fas trở nên bị hoạt hoá khi chúng gắn với phối tử của chúng. Những protein xuyên màng này có những trình tự acid amin đặc hiệu, được gọi là những vùng chết, ở đuôi bào tương của chúng, nó tác động như những vị trí tiếp cận với những vùng chết của những protein khác tham gia vào quá trình truyền tín hiệu dẫn đến chết tế bào theo chương trình (Hình 3PLA).

Sau khi gắn với những thụ thể, những protein sau này hoạt hoá những phân tử truyền tín hiệu xuôi dòng, đặc biệt procaspase-8, nó được chuyển hoá thành caspase-8. Đến lượt mình, caspase-8 khởi động chuỗi hoạt hoá của những caspase xuôi dòng khác trong đường chết tế bào theo chương trình. Những caspase (3, 6 và 7) hoạt hoá một số enzym của nhân (ví dụ, poly-adenosine diphosphat [ADP]-ribosyl polymerase [PARP]) có vai trò làm vỡ vụn nhân của chết tế bào theo chương trình.

Sự hoạt hoá của việc truyền tín hiệu caspase cũng xảy ra khi những lympho bào giết tế bào, chủ yếu là những tế bào T độc tế bào, nhận biết một tế bào là tế bào lạ. Những lympho bào này giải phóng perforin và granzym B. Perforin, như tên của nó gợi ý, chọc thủng một lỗ trong màng tế bào của tế bào đích, qua đó granzym B đi vào tế bào và hoạt hoá những caspase-3, -8 và -9 một cách trực tiếp (Hình 3PL.B).

Chết tế bào theo chương trình và những protein của ty thể

Màng ty thể là yếu tố điều hoà chìa khoá của sự cân bằng giữa chết của tế bào và sống sót của tế bào. Những protein của họ Bcl2 nằm ở màng trong của ty thể và là yếu tố hỗ trợ chết tế bào theo chương trình hay chống chết tế bào theo chương trình (hỗ trợ sống sót). Những protein hỗ trợ chết tế bào theo chương trình bao gồm Bax, Bad, Bid và Bik; những protein chống chết tế bào theo chương trình là Bcl-2, Bcl-X1 và A1. Những thành phần này của họ Bcl-2 tạo thành những đồng và dị dime trong màng ty thể. Những dị dime của những protein Bcl-2 hỗ trợ và chống chết tế bào theo chương trình hoặc những đồng dime của những protein chống chết tế bào theo chương trình hỗ trợ sự sống sót của tế bào. Nếu sự cân bằng nghiêng về phía những đồng dime của những protein hỗ trợ chết tế bào theo chương trình, dòng thác chết tế bào theo chương trình được hoạt hoá.

Cytochrom C có vai trò chìa khoá trong chết tế bào theo chương trình. Bình thường, nó được gắn bởi một phospholipid, cardiolipin (CL) vào màng ty thể trong. Cytochrom C tham gia vào nhiều quá trình của ty thể, bao gồm vận chuyển điện tử và trạng thái lỏng của màng. ROS (ví dụ, superoxid) gây chết tế bào theo chương trình do việc mở những lỗ chuyển tiếp tính thấm của ty thể (PTP). Quá trình này có thể liên quan đến sự oxi hoá của CL gây hậu quả là giải phóng cytochrom C qua PTP.

Sự hình thành gốc oxid nitric ($\text{NO}\cdot$) có những hậu quả tương tự. ROS cũng hoạt hoá enzym sphingomyelinase trung tính, một enzym của dịch bào tương giải phóng ceramid khỏi sphingomyelin của màng tế bào. Đến lượt mình, ceramid kích thích những phản ứng gây tổn thương tế bào (proteine kinase hoạt hoá kích thích gây tổn thương), sau đó nó hoạt hoá procaspase-8.

Sự hoạt hoá của p53 do hư hại của DNA hoặc do những tác động khác cũng khởi động việc truyền tín hiệu chết tế bào theo chương trình qua ty thể. Như một

yếu tố phiên mã, p53 làm tăng việc sản xuất protein Bax của ty thể hỗ trợ chết tế bào theo chương trình và FasR. Chết tế bào theo chương trình cũng được khởi đầu bởi p53 qua những phương thức không liên quan với hoạt hoá phiên mã. Gần đây, một cơ chế gây chết tế bào theo chương trình khác mới được phát hiện do tác động thông qua ty thể. Những dime của Bcl-2 ở màng ty thể gắn với protein Apaf-1. Sự có quá nhiều các thành phần hỗ trợ chết tế bào theo chương trình của họ Bcl-2 dẫn đến việc giải phóng Apaf-1. Đồng thời PTP mở và cytochrom C rò rỉ qua màng ty thể. Cytochrom C của tế bào chất hoạt hoá Apaf-1, sau đó yếu tố này chuyển hoá procaspase-9 thành caspase xuôi dòng (3, 6 và 7) theo cùng phương thức như caspase-8.

Sự cân bằng giữa những tín hiệu hỗ trợ và chống chết tế bào theo chương trình

Chết tế bào theo chương trình có thể được coi như một con đường được cài đặt trước (ngầm định) và sự sống sót của nhiều tế bào phụ thuộc vào những tín hiệu chống chết tế bào theo chương trình (hỗ trợ sống sót) hàng định. Nói cách khác, tế bào phải lựa chọn một cách tích cực sự sống hơn là chịu thất bại trước sự tuyệt vọng của chết tế bào theo chương trình. Những tín hiệu sống sót được truyền qua những thụ thể liên kết với phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K), một enzym phosphoryl hoá PTP2 và PiP3 (phosphatidyl inositol bis- và triphosphate). Bằng việc gây đối kháng với chết tế bào theo chương trình, PI3K có vai trò quan trọng trong khả năng sống của tế bào. Một thụ thể nguyên mẫu truyền tín hiệu theo cơ chế này là thụ thể của yếu tố phát triển I giống insulin (IGF-IR). Ngược lại, PI3K cũng được hoạt hoá bởi TNFR sau khi gắn với TNF- α . Vì vậy, cùng một thụ thể của màng tế bào gây chết tế bào trong một số hoàn cảnh cũng có thể khởi động việc truyền tín hiệu chống chết tế bào trong những trạng thái khác.

PI3K thực hiện những tác động chống chết tế bào theo chương trình qua những yếu tố trung gian nội bào, nó hỗ trợ cho việc sống sót bằng việc hoạt hoá protein kinase B (PKB) cũng gọi là Akt. Yếu tố này đến lượt mình hoạt hoá nhiều protein hỗ trợ hoạt hoá chết tế bào theo chương trình (ví dụ, một thành phần của họ Bcl-2, Bad). Quan trọng hơn, PKB hoạt hoá NF κ B (yếu tố hoạt hoá nhân KB), một yếu tố phiên mã quan trọng thúc đẩy sự bộc lộ của các protein (A1 và Bcl-X1) ngăn cản việc mất cytochrom C từ các ty thể và kích thích sự sống sót của tế bào. PKB cũng kích thích những cơ chế truyền tín hiệu hoạt hoá sự phân chia tế bào.

Chết tế bào theo chương trình được hoạt hoá bởi p53

Một phân tử quan trọng trong vũ điệu sống và chết của tế bào là protein p53 có nhiều chức năng, nó bảo toàn khả năng sống của một số tế bào bị tổn thương khi sự hư hại của DNA có thể được sửa chữa, nhưng nó đẩy tế bào theo hướng chết tế bào theo chương trình sau một thương tổn không sửa chữa được vừa xảy ra.

Sự ổn định nội môi của p53

Một sự cân bằng tinh tế tồn tại giữa sự ổn định và sự phá huỷ của p53. Vì vậy, p53 gắn với nhiều protein (ví dụ, Mdm2), những protein này kích thích sự phân giải của nó qua việc gắn với ubiquitin (ubiquitin hoá). Khả năng p53 tránh khỏi sự kết hợp nguy hại này phụ thuộc vào một số biến đổi cấu trúc trong protein phản ứng với kích thích gây tổn thương, sự hư hại DNA và những tác động khác. Những biến đổi phân tử này làm giảm sự tương tác của nó với Mdm2, vì vậy kích thích sự sống sót của p53 và cho phép nó tích lũy lại.

Chức năng của p53

Sau khi gắn với vùng hư hại của DNA, p53 hoạt hoá những protein làm dừng tế bào trong giai đoạn G1 của chu kỳ tế bào, cho phép có thời gian cho việc sửa chữa DNA được tiến hành. Nó cũng hướng những enzym sửa chữa DNA về vị trí của tổn thương. Nếu sự hư hại của DNA không thể được sửa chữa, p53 hoạt hoá những cơ chế dẫn đến chết tế bào theo chương trình.

Có nhiều đường theo đó p53 gây chết tế bào theo chương trình. Nó điều hoà giảm sự phiên mã của protein chống chết tế bào theo chương trình Bcl-2; trong khi nó điều hoà tăng phiên mã của những gen hỗ trợ chết tế bào theo chương trình bax và bak. Đồng thời, một số DNA helicase và những enzym khác được hoạt hoá bởi sự nhận biết hư hại của DNA do vai trò trung gian của p53, một tác động dẫn đến chuyển vị trí của một số protein hỗ trợ chết tế bào theo chương trình (ví dụ, Fas) từ màng tế bào vào dịch bào tương.

Kích thích gây tổn thương cũng dẫn đến sự tích lũy của p53. Sự hoạt hoá của một số gen u, chẳng hạn như *c-myc*, làm tăng khối lượng của một protein gắn Mdm2 (p14^{arf}), vì vậy bảo vệ p53 khỏi sự phá huỷ do Mdm2 gây nên. Những thể phụ thêm của những kích thích gây tổn thương dẫn đến sự tích lũy của p53 bao gồm thiếu oxy, thiếu hụt ribonucleotid và sự mất dính tế bào – tế bào trong sinh ung thư.

Sự mất hoạt hoá của p53

Những protein của một số virus sinh ung thư làm mất hoạt hoá của p53 do gắn với nó. Thực ra, p53 lần đầu tiên được xác định như một protein của tế bào cùng kết tủa với một protein tương tự (kháng nguyên T lớn của SV40). Những đột biến làm mất hoạt hoá của p53 là những biến đổi DNA phổ biến nhất trong ung thư ở người, nó thể hiện vai trò như một cái ngắt điện cho phép sửa chữa DNA nhưng kích thích sự tự tử của tế bào nếu sự sửa chữa không thể thực hiện được.

Những phương pháp định lượng chết tế bào theo chương trình

Những tế bào chết theo chương trình có thể được phát hiện bằng việc xác định DNA bị đứt gãy. Một phương pháp phổ biến liên quan đến việc sử dụng "mức thang" của nucleosom. Hình thức chẩn đoán thực sự này của sự phân giải DNA, đặc trưng của chết tế bào theo chương trình, là hậu quả của việc tách DNA của

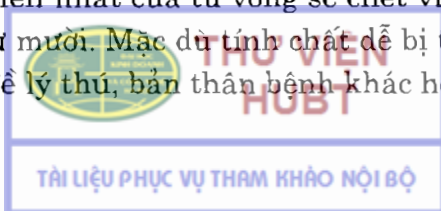
những sắc thể ở các nucleosom do những endonuclease đã bị hoạt hoá. Vì những nucleosom được chia khoảng cách một cách đều đặn dọc theo bộ gen, một hình thái của các băng đều đặn có thể được nhìn thấy khi những đoạn của DNA tế bào được phân tách bởi điện di.

Những phương pháp khác cũng được sử dụng để phát hiện và định lượng chết tế bào theo chương trình. Một phương pháp là thử nghiệm TUNEL (terminal deoxyribonucleotidyl transferase [TdT]-mediated deoxyuridine triphosphat [dUTP] - digoxigenin nick and labeling) trong đó TdT vận chuyển một nucleotid phát huỳnh quang tiếp xúc với những điểm gãy trong DNA. Những tế bào chết theo chương trình kết hợp với nucleotid đã được đánh dấu nhìn thấy bằng kính hiển vi huỳnh quang. Những tế bào chết theo chương trình vừa đẩy ra ngoài một số DNA có ít hơn lượng lưỡng bội bình thường của nó. Việc đo tự động lượng DNA ở những tế bào riêng lẻ bằng đếm tế bào dòng chảy tạo nên một sự phân bố số tế bào theo lượng DNA (đo tế bào huỳnh quang). Những phương pháp khác phát hiện chết tế bào theo chương trình phụ thuộc vào việc định lượng những thể hoạt hoá của enzym truyền tín hiệu chết tế bào theo chương trình bao gồm những protein nhân PARP và laminin A.

Nói tóm lại, các tế bào được làm cân bằng một cách liên tục giữa sống sót và chết tế bào theo chương trình: số phận của chúng là ở sự cân bằng giữa những lực tiềm năng mạnh trong và ngoài tế bào, những tín hiệu của chúng tác động và ngăn chặn tác động lẫn nhau một cách hằng định. Thông thường, chết tế bào theo chương trình hoạt động như một cơ chế có chương trình sẵn tự bảo vệ dẫn tới sự tử tử của tế bào khi sự sống sót của nó có thể gây hại cho cơ thể. Ở những thời điểm khác, chết tế bào theo chương trình có thể là một quá trình bệnh lý có thể góp phần vào nhiều bệnh, đặc biệt những bệnh thoái hoá. Vì vậy, điều khiển một cách khéo léo bằng được lý học chết tế bào theo chương trình là một lĩnh vực tích cực trong việc phát triển thuốc.

4. GIÀ SINH HỌC

Tuổi là hậu quả của một nền văn minh. Nó là một trạng thái hiếm gặp ở giới động vật hoặc trong những xã hội nguyên thủy. Về một phối cảnh tiến hoá, quá trình già biểu hiện những khó khăn về khái niệm. Bởi vì những động vật hoang dã không đạt đến tuổi thọ tối đa của chúng, quá trình già của chúng tiến triển như thế nào? Vì những hậu quả của già phát sinh sau thời kỳ sinh sản, vì vậy không có ảnh hưởng về tiến hoá. Sự già đi phải được phân biệt một mặt với tử vong và mặt khác với bệnh tật. Chết là một biến cố ngẫu nhiên. Một người già không ngã quỵ vì một nguyên nhân phổ biến nhất của tử vong sẽ chết vì một nguyên nhân phổ biến thứ hai, thứ ba hoặc thứ mười. Mặc dù tính chất dễ bị tổn thương do bệnh tật tăng ở người già là một vấn đề lý thú, bản thân bệnh khác hoàn toàn với sự già.



4.1. Khoảng thời gian sống tối đa còn không thay đổi

Một nghìn năm trước đây bài hát thánh ca ca ngợi khoảng thời gian sống tự nhiên là 70 tuổi, những người cường tráng có thể sống tới 80 tuổi. Trái lại, đã có ước đoán là tuổi trung bình lúc chết của những thời kỳ đồ đá là 20 đến 25 tuổi và thời gian sống trung bình ngày nay ở một số vùng thường chỉ kéo dài hơn khoảng 10 năm.

Sự khác biệt giữa những người trong môi trường nguyên thủy và văn minh cũng giống như sự khác biệt được quan sát thấy giữa những động vật trong đời sống tự nhiên của chúng và những động vật trong vườn thú. Đối với những động vật hoang dại, sau tử vong cao thời kỳ đầu trong quá trình thành thục, đường biểu diễn sống thêm giảm dần được ghi nhận, kết thúc ở khoảng thời gian sống tối đa của loài. Sự giảm đều đặn số động vật thành thục không phản ánh sự già mà là những biến cố riêng lẻ, chẳng hạn như gặp phải động vật ăn thịt, chấn thương do tai nạn, nhiễm khuẩn, chết đói, v.v... Trái lại, sự sống sót trong môi trường được bảo vệ của vườn thú có đặc điểm là sự giảm chậm cho đến tuổi già. Ở thời điểm này sự giảm theo đường dốc đứng về số lượng được cho là do quá trình già. Đáng chú ý là thời gian sống tối đa đạt được không thay đổi một cách có ý nghĩa trong môi trường được bảo vệ. Một tình trạng tương tự cũng thấy trong những nghiên cứu về tử vong ở người. Gần một thế kỷ trước, đường biểu đồ dốc đứng ở người trưởng thành chủ yếu phản ánh tai nạn ngẫu nhiên và nhiễm khuẩn. Với sự an toàn và vệ sinh được cải thiện, kháng sinh và những thuốc khác với phương pháp chẩn đoán và điều trị tốt hơn, tử vong điều chỉnh theo tuổi ở nhiều nước đã giảm nhiều (tại Mỹ giảm 40% từ năm 1970) và tuổi thọ đã kéo dài (tại Mỹ vào năm 2004, tuổi thọ kể từ khi đẻ là 80,4 năm cho nữ giới và 75,2 năm cho nam giới).

Thời gian sống tối đa của người còn hằng định vào khoảng 110 năm. Ngay cả nếu các bệnh kết hợp với tuổi già, chẳng hạn như bệnh tim mạch và ung thư được loại bỏ, chỉ có tăng vừa phải tuổi thọ trung bình có thể xảy ra. Một thời gian dài của tình trạng sức khỏe tốt và tỷ lệ tử vong thấp có thể được kế tiếp bởi tỷ lệ tử vong tăng theo đường dốc đứng do chính tuổi già, thực tế khoảng thời gian sống có thể còn ở phía thấp hơn 100 tuổi. Xét về tuổi thọ hiện tại, việc dự phòng hoặc chữa khỏi những nguyên nhân của chết non có thể có ít ảnh hưởng đến tuổi thọ trung bình.

Vì sao phụ nữ sống lâu hơn nam giới? Tỷ lệ nam/nữ là 106:100 vào lúc đẻ, nhưng từ thời điểm này, nhiều phụ nữ hơn nam giới sống ở mỗi tuổi và ở tuổi 75, tỷ lệ nam/nữ là 2:3. Đáng chú ý là tuổi thọ ở nữ lớn hơn là chung cho giới động vật. Ở mức tế bào, những tế bào soma với kiểu hình nữ không chịu đựng những hoàn cảnh khó khăn hơn so với những tế bào với kiểu hình nam. Những yếu tố liên quan với sự khác biệt trong tuổi thọ trung bình ở người bao gồm tỷ lệ tử vong ở nam giới

lớn hơn do những nguyên nhân bạo lực và sự nhạy cảm lớn hơn với bệnh tim mạch, ung thư, bệnh đường hô hấp và xơ gan ở tuổi trung niên và tuổi già. Sự khác biệt lịch sử giữa các giới trong việc hút thuốc lá và tiêu thụ rượu cũng là nguyên nhân quan trọng trong sự khác biệt về giới trong tuổi thọ. Đương nhiên, hút thuốc lá đơn thuần đã được ước đoán cho sự khác biệt về giới trong tuổi thọ từ 4 đến 7 năm. Vì vậy, nếu nam giới thoát khỏi những rủi ro này, sự khác biệt trong tuổi thọ giữa hai giới giảm dần với tuổi cao chỉ trên 1 năm ngoài tuổi 85.

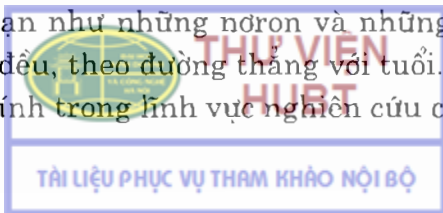
4.2. Thay đổi chức năng và cấu trúc kèm theo sự già

Những tác động kín đáo của sự già có thể được phát hiện ở những người tương đối khỏe mạnh. Những bước nhảy lớn của khả năng sáng tạo trong vật lý và toán học lý thuyết gần như chỉ được thực hiện bởi người trẻ. Trong nhiều môn thể thao, tuổi 30 của một nam hay nữ vận động viên có thể được gọi là "đã già". Ngay cả khi không có những bệnh đặc hiệu hoặc những bất thường mạch máu, khi bắt đầu vào thập kỷ thứ tư của đời sống đã có sự giảm dần trong nhiều chức năng sinh lý, bao gồm những thông số có thể đo được như sức mạnh của cơ, dự trữ (năng lượng) của tim, thời gian dẫn truyền thần kinh, dung tích sống của phổi, sự lọc của cầu thận và tính đàn hồi của mạch. Sự trở nên xấu đi này được kèm theo bởi những thay đổi cấu trúc. Khối cơ của cơ thể giảm và tỷ lệ mỡ tăng. Những thành phần chất cơ bản của mô liên kết biểu hiện sự liên kết chéo ngày càng nặng dần. Sắc tố lipofuscin tích lũy trong các cơ quan như não, tim và gan.

Đặc điểm dễ thấy của tuổi già không phải chỉ là sự giảm khả năng chức năng cơ bản mà còn là sự giảm khả năng đáp ứng với những kích thích gây tổn thương của môi trường. Mặc dù mạch lúc nghỉ ngơi không thay đổi, sự tăng tối đa của mạch khi tập thể dục giảm với tuổi và thời gian đòi hỏi để trở lại nhịp tim bình thường kéo dài. Một cách tương tự, tuổi già có khả năng thích nghi kém với carbohydrat; mức glucose máu lúc nhịn ăn thường bình thường như ở những người trẻ hơn nhưng tăng nhanh sau khi ăn carbohydrat và giảm chậm hơn.

4.3. Cơ sở tế bào học của sự già

Mặc dù cơ sở sinh học của sự già chưa được biết rõ, có sự thống nhất chung là việc làm sáng tỏ nó, như trong tất cả những điều kiện bệnh lý, có thể được tìm kiếm ở mức tế bào. Những lý thuyết khác nhau về sự già của tế bào đã được đề nghị, nhưng bằng chứng viện dẫn cho những lý thuyết này hầu hết là gián tiếp và thường có nguồn gốc từ những số liệu đạt được trong những tế bào nuôi cấy. Một lý thuyết phù hợp cần phải được lưu ý, có thể so sánh được những khác biệt đặc hiệu loài trong khoảng thời gian sống và phù hợp với thực tế là hầu hết những tế bào không phân chia, chẳng hạn như những neuron và những tế bào cơ có sự giảm về chức năng tương đối đồng đều, theo đường thẳng với tuổi. Phần dưới đây trình bày những vấn đề cần lưu ý chính trong lĩnh vực nghiên cứu còn nhiều tranh cãi này.



Sự ủng hộ cho quan niệm về khoảng thời gian sống được lập chương trình về di truyền xuất phát từ những nghiên cứu, những tế bào đang phiên mã trong nuôi cấy mô. Không giống như những tế bào ung thư, những tế bào bình thường không có khả năng phiên mã không giới hạn. Những nguyên bào xơ ở người được nuôi cấy trải qua khoảng 50 lần nhân đôi số lượng, sau đó chúng dừng không hồi phục được ở pha G1 của chu kỳ tế bào và không phân chia tiếp nữa. Nếu chúng phơi nhiễm với một virus sinh ung thư hoặc một hoá chất gây ung thư, chúng có thể tiếp tục phiên mã, về ý nghĩa, chúng trở thành bất tử. Một mối tương quan không chính xác giữa số lượng nhân đôi quần thể trong những nguyên bào xơ và khoảng thời gian sống vừa được báo cáo ở nhiều loài. Ví dụ, những nguyên bào xơ của chuột có số lần nhân đôi ít hơn nhiều so với nguyên bào xơ của người. Hơn nữa, những tế bào thu nhận được từ những người mắc hội chứng già sớm, chẳng hạn như lão hoá trẻ em cũng có số lượng nhân đôi quần thể in vitro giảm rõ rệt.

Những nghiên cứu in vitro

Không có một thay đổi liên quan với tuổi có thể chứng minh được in vitro trong khả năng phiên mã của những tế bào có chu kỳ nhanh (ví dụ, những tế bào biểu mô của ruột). Vì vậy, có sự trái ngược rõ rệt là những tế bào đang phiên mã trong nuôi cấy có thời gian sống hạn chế, trong khi sự già in vivo hình như chủ yếu ảnh hưởng đến khả năng chức năng của những tế bào sau gián phân. Nói cách khác, người ta không già vì những tế bào của đường ruột hoặc tuỷ xương không phiên mã được. Tuy nhiên, nếu người ta cho rằng chức năng của những tế bào in vitro là tăng sinh, đương nhiên là chúng biểu hiện sự yếu kém cơ bản trong khả năng chức năng và trong nhiều nghiên cứu, những tế bào nuôi cấy được sử dụng như một mô hình trong nghiên cứu sự già.

Sự già của tế bào in vitro cũng là một tính trạng di truyền trội. Vì vậy, những tế bào lai giữa những tế bào người bình thường in vitro, có một số lượng giới hạn những lần phân chia tế bào và những tế bào bất tử với khả năng phân chia không giới hạn cũng bị già đi. Phát hiện này chỉ rõ sự già đi là trội so với sự bất tử. Những gen liên quan với sự già vừa được xác định ở một số nhiễm sắc thể của người, nhưng chức năng chính xác được mã hoá bởi hầu hết những gen này chưa được làm sáng tỏ.

Telomerase và sự già

Một sự cắt nghĩa hấp dẫn cho sự già của tế bào in vitro tập trung vào những thành phần di chuyển ở những đầu nhiễm sắc thể được coi là những telome (khúc cuối của nhiễm sắc thể). Đây là những loạt trình tự nucleotid lặp lại ngắn (TTAGGG ở những động vật có xương sống) thay đổi từ kích thước 70 ở Tetralyma (một nguyên sinh động vật) đến 2000 trong những nhiễm sắc thể của người. Vì DNA polymerase không thể sao chép những nhiễm sắc thể đường thẳng đến tận đỉnh, những telome của nhiễm sắc thể có xu hướng ngắn dần sau mỗi lần phân chia tế bào cho đến khi sự giảm quan trọng về kích thước này cản trở việc phiên mã. Hơn

nữa, những kích thích gây tổn thương oxy hoá làm hư hại sợi đơn trong DNA của telome và những sai sót này không được sửa chữa trong những telome.

Để vượt qua vấn đề "phiên mã cuối cùng" này, hầu hết những tế bào có nhân chuẩn sử dụng một enzym nucleoprotein được gọi là telomerase, nó có thể kéo dài những phần tận cùng của nhiễm sắc thể. Đã có ý kiến cho rằng việc làm ngắn telome tác động như một đồng hồ phân tử ("máy đo phiên mã"), nó tạo nên sự già sau một số lần phân chia tế bào nhất định. Trong trạng thái này, sự bộc lộ sai vị trí của telomerase làm chuyển đổi kiểu hình già và sau khi làm bất tử các tế bào in vitro, hoạt động của telomerase có thể được chứng minh.

Sự già cũng hoạt động như cơ chế ức chế u, giới hạn khả năng sinh sản của tế bào in vitro. Việc làm ngắn những telome đến một độ dài nhất định gây hoạt hoá hệ thống điểm kiểm soát của p53 trong chu kỳ tế bào. Chuột bị đột biến với một thể hoạt hoá của p53 biểu hiện sớm những kiểu hình kết hợp với già, bao gồm khoảng thời gian sống ngắn, teo cơ quan toàn thể, chứng loãng xương và sức chịu đựng với một số kích thích gây tổn thương giảm. Những tư liệu này phù hợp với nhận xét là chuột đột biến thiếu telomerase có các mức cao của p53 hoạt hoá và cũng có giảm tuổi thọ và kiểu hình liên quan với già. Những gen ức chế u khác cũng bị hoạt hoá do sự ngắn đi của telomerase và những chất ức chế của những kinase phụ thuộc cyclin (p16, p21, p27) được coi như những yếu tố tác động chìa khoá của sự già do phiên mã. Có bằng chứng về một đường không phụ thuộc telome cho sự dừng phát triển ở người. Dựa vào những tư liệu này, những quan niệm hiện nay cho rằng sự dừng phát triển ức chế sự sinh u, nhưng những thay đổi chức năng góp phần vào sự già.

4.4. Những yếu tố di truyền ảnh hưởng đến sự già

Những mô hình thực nghiệm

Những động vật không xương sống bao gồm giun tròn và ruồi biểu hiện sự phức tạp sinh học vượt ra ngoài những gì nuôi cấy mô mang lại. Thời gian phát sinh ngắn của những sinh vật này được khai thác để nghiên cứu những ảnh hưởng của di truyền trên sự già và tuổi thọ.

Caenorhabditis elegans là một loài giun có những đột biến của một gen duy nhất làm kéo dài đời sống đã được xác định. Một loạt những đột biến như vậy (những đột biến Age) làm tăng thời gian sống của những giun này lên gấp 5 lần, tăng lớn hơn so với bất kỳ mô hình nào khác. Cùng với việc kéo dài thời gian sống, những đột biến Age (tuổi) trong *C. elegans* cũng liên quan đến một sự sắp xếp phức tạp của những kiểu hình khác. Ví dụ, cái gọi là đột biến Clock (*Clk*) hạ thấp hầu hết những chức năng liên quan với tỷ lệ chuyển hoá chung (sự tiến triển của chu kỳ tế bào, bơi, bơm thức ăn, v.v...). Những đột biến Age cũng liên quan đến sự đề kháng với những kích thích gây tổn thương của môi trường (ngoại sinh) và nội sinh, bao gồm các gốc oxy tự do, sốc nhiệt và bức xạ tia cực tím. Vì vậy, những gen

kéo dài đời sống trong *Celegans* rõ ràng tác động làm giảm sự tích lũy "những tổn thương" tế bào tác hại đến những cơ chế ổn định nội môi và rút ngắn khoảng thời gian sống.

Trong những thử nghiệm với *Drosophila*, các chủng ruồi sống lâu có thể được tạo nên bằng việc sử dụng những ruồi già nhất để gây giống. Trong những nghiên cứu này, sức khoẻ tốt hơn của những ruồi già kết hợp với "việc đổi lấy" sự sống giảm sức khoẻ ở những ruồi trẻ như được chứng minh bằng sự hoạt động và khả năng sinh sản kém hơn so với ở những ruồi typ hoang dại. Vì vậy, quần thể ban đầu phải có một bộ những alen thu được sức khoẻ tốt hơn ở tuổi trẻ và sức khoẻ giảm ở tuổi già hơn, một hiện tượng được gọi là "*tính nhiều tính trạng đổi kháng*". Học thuyết này cũng áp dụng trong việc bảo vệ chống lại ung thư bởi cơ chế ức chế u với cái giá phải trả là thúc đẩy quá trình già.

Những bệnh già sớm

Ở người mối liên quan về tuổi thọ giữa những người cùng một gia đình và sự phù hợp tuyệt vời về khoảng thời gian sống của những người sinh đôi giống nhau cung cấp bằng chứng là sự già chịu ảnh hưởng bởi những yếu tố di truyền. Sự tồn tại của những bệnh di truyền kết hợp với già nhanh củng cố khái niệm này. Toàn bộ quá trình già, bao gồm những đặc điểm như hói trán kiểu nam giới, đục nhân mắt, bệnh động mạch vành được dồn nén vào khoảng thời gian sống dưới 10 năm trong một hội chứng di truyền được gọi là *lão hoá trẻ em Hutchinson Guilford*. Nguyên nhân của lão hoá trẻ em rõ ràng là một đột biến trong gen LMNA, sản phẩm của nó là một protein được gọi là lamin A. Gen đột biến mã hoá một tiền chất sai sót của protein lamin A, nó được gọi là progerin. Protein bất thường này tích lũy trong nhân từ thế hệ tế bào này đến thế hệ tế bào sau, vì vậy làm ảnh hưởng đến tính toàn vẹn cấu trúc của nhân và gây hậu quả là hình nhiều thùy. Sự tập trung của progerin cũng cản trở việc sắp xếp dị protein của nhân, một thành phần được cho là điều hoà sự bộc lộ của nhiều gen. Đáng chú ý là những thay đổi của nhân trong tế bào mắc hội chứng lão hoá trẻ em được sửa chữa bằng việc xử lý tế bào với những chất ức chế farnesyltransferase, nó ngăn cản progerin không bị farnesyl hoá. Sự ức chế trên thực nghiệm việc sản xuất progerin cũng sửa chữa những thay đổi của nhân trong những tế bào nuôi cấy lấy từ những bệnh nhân lão hoá trẻ em.

Lão hoá trẻ em Hutchinson Guilford hiện nay được nhận biết là một trong khoảng 10 bệnh kết hợp với những đột biến trong gen LMNA, bao gồm một nhóm được gọi là "những bệnh lamin". Cũng chưa biết là liệu những thay đổi trong lamin A có góp phần vào sự già bình thường không, nhưng nhân tế bào của những người già vừa được chứng minh là có những biến đổi giống như biến đổi trong tế bào của những bệnh nhân lão hoá trẻ em.

Hội chứng Werner (WS)

Hội chứng Werner là một bệnh lặn nhiễm sắc thể thường hiếm gặp có đặc điểm là đục nhân mắt sớm, rụng tóc, teo da, loãng xương và xơ vữa động mạch. Những người bị bệnh cũng tăng nguy cơ phát sinh một số bệnh ung thư. Bệnh nhân thường chết vào thập kỷ thứ tư do ung thư hay bệnh tim mạch. Kiểu hình di truyền của bệnh nhân với WS gây ấn tượng là già sớm. WS gây nên do mất chức năng của gen Werner (WRN), nó mã hoá một protein có nhiều hoạt động enzym phụ thuộc DNA bao gồm ATPase, helicase, exonuclease và tạo sợi. Có bằng chứng thực nghiệm là WRN có vai trò trong giải quyết tắc nghẽn phiên mã và trong duy trì telome. Sự mất của nó dẫn đến việc xử lý hư hại và phiên mã DNA sai sót. Trên thực nghiệm, việc làm mất hoạt hoá ngoại di truyền của WRN bằng việc làm im lặng phiên mã kết hợp với kích thích tăng methyl hoá gây hậu quả là sự không ổn định nhiễm sắc thể và tăng chết tế bào theo chương trình. Đã có gợi ý là tỷ lệ mắc của ung thư tăng trong WS có thể phản ánh những thay đổi của nhiễm sắc thể, trong khi sự già nhanh hơn có lẽ phản ánh rối loạn chức năng của telome.

4.5. Tổn thương soma

Sự già có thể phản ánh tích lũy nhiễm sắc thể thường bị tổn thương. Những kích thích gây thương tổn do oxi hoá là một hậu quả không thể tránh khỏi của cuộc sống trong bầu khí quyển giàu oxy. Một giả thuyết quan trọng chứng minh rằng sự mất chức năng là đặc trưng của sự già được gây nên do sự tích lũy của tổn thương oxi hoá phân tử ngày càng nặng dần và không hồi phục. Những tổn thương như vậy có thể biểu hiện như (1) sự peroxid hoá của những lipid màng, (2) biến đổi DNA (đứt sợi, những biến đổi của base, liên kết chéo protein DNA) và (3) oxi hoá protein (mất các nhóm sulfhydryl, carbonyl hoá). Những kích thích gây thương tổn oxi hoá trong những tế bào bình thường là không quan trọng, vì có tới 3% tổng số tiêu thụ oxy sinh ra những anion superoxid và peroxid hydro. Đã có ước đoán là một tế bào riêng lẻ trải qua 100.000 cuộc tấn công trên DNA một ngày do những gốc oxy tự do và vào bất kỳ thời điểm nào, 10% các phân tử protein bị biến đổi do những sản phẩm phụ của carbonyl. Vì vậy, những phản ứng oxi hoá không đủ hiệu quả và những hư hại do oxi hoá nặng dần có thể là nguyên nhân, ít nhất một phần, của quá trình già.

Tỷ lệ sinh ra ROS liên quan với tỷ lệ chuyển hoá chung của cơ thể. Lý thuyết là sự già liên quan với kích thích gây tổn thương oxi hoá dựa trên nhiều nhận xét: (1) những động vật lớn hơn sống lâu hơn những động vật nhỏ hơn, (2) tỷ lệ chuyển hoá liên quan một cách đảo ngược với kích thước cơ thể (động vật lớn hơn, tỷ lệ chuyển hoá thấp hơn) và (3) sự sinh ra những loại oxy hoạt hoá liên quan một cách đảo ngược với kích thước cơ thể.

Vai trò của kích thích gây tổn thương oxi hoá trong sự già được chứng minh bằng những thực nghiệm ở *Drosophila* trong đó sự bộc lộ quá mức của các gen với

SOD và catalase kéo dài một cách có ý nghĩa khoảng thời gian sống của ruồi. Hơn nữa, như đã thảo luận trên, thực ra tất cả những giun tròn và ruồi có đời sống dài, có phản ứng chống oxi hoá tăng. Hoạt động của SOD trong gan của những linh trưởng khác nhau cũng được báo cáo tương xứng với khoảng thời gian sống tối đa. Sự liên quan của hư hại do oxi hoá được minh hoạ tiếp bằng việc chứng minh hư hại do oxi hoá tăng với những lipid, protein và DNA ở những động vật già.

Bằng chứng phụ thêm về tổn thương do oxi hoá nặng dần với sự già là sự lắng đọng của những protein tập hợp lại và sắc tố lipofuscin, chủ yếu trong những tế bào sau gián phân của những cơ quan chẳng hạn như não, tim và gan. Việc đánh giá rõ ràng vai trò của oxi hoá protein và lipid với sự hình thành những tập hợp như vậy và sự cản trở mạnh chức năng tế bào do nó gây ra chứng minh vai trò của tổn thương oxi hoá trong việc giảm những hoạt động tế bào kèm theo sự già.

Tổn thương oxi hoá với các ty thể cũng vừa được chứng minh có vai trò chính trong sự già. Sự hô hấp ưa khí trong các ty thể là nguồn giàu nhất của ROS trong tế bào. DNA của ty thể cực kỳ nhạy cảm với tổn thương do gốc hydroxyl và phát triển dần dần trên 100 thiếu đoạn DNA khác nhau trong đời sống con người. Đến lượt mình, những sai sót của DNA này có thể dẫn đến sự tăng sinh ra những loại oxy độc của ty thể, vì vậy xác lập một vòng luẩn quẩn.

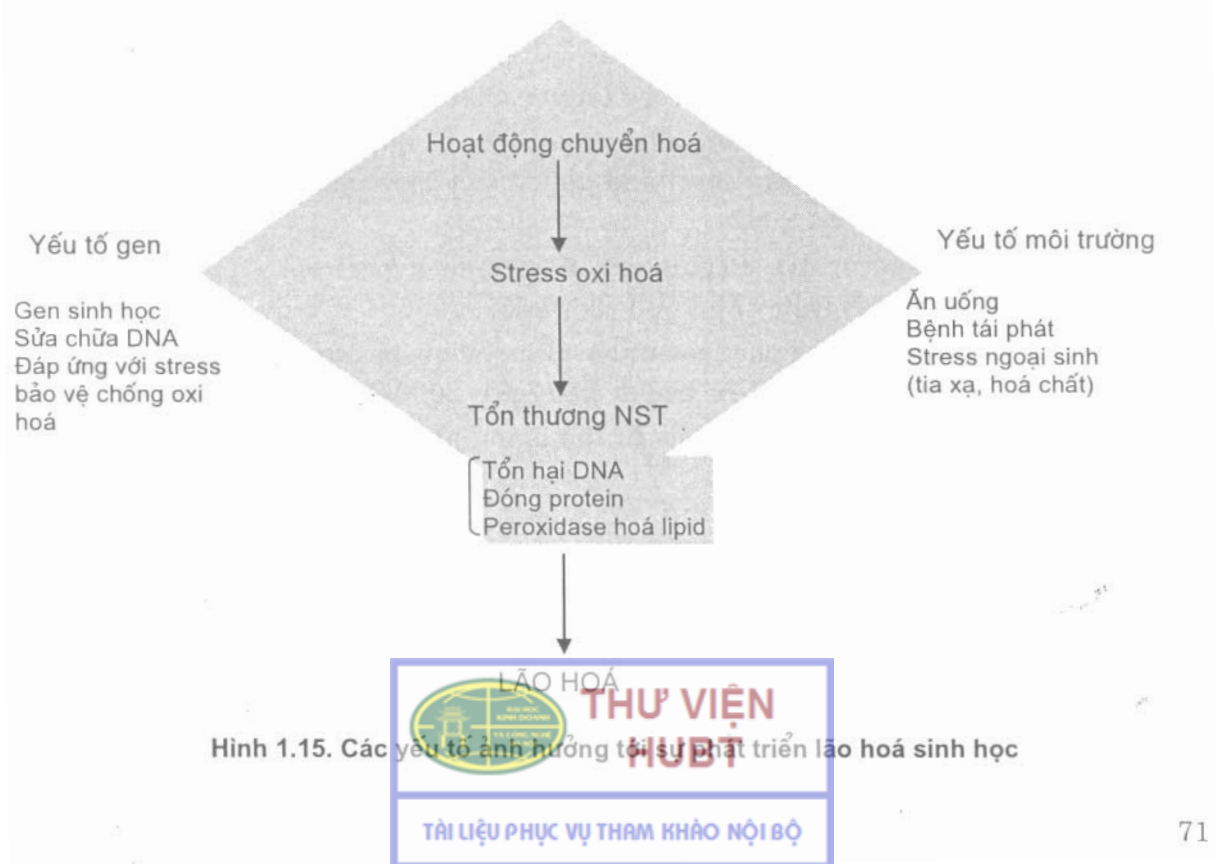
Có bằng chứng ngày càng tăng là những chaperon phân tử (khuôn mẫu phân tử) giảm cả về hoạt động và sự tập trung cùng với tuổi và những lý do chưa biết rõ. Vì những chaperon, chẳng hạn như hsp70 là quan trọng trong việc nhằm vào những protein gấp nếp sai, việc mất chức năng của chaperon ảnh hưởng đến nhiều mặt của chức năng cơ quan và sự sửa chữa tế bào. Hsp70 ảnh hưởng đến nhiều chức năng của phản ứng miễn dịch, chẳng hạn như sản xuất cytokin và trình diện kháng nguyên. Hơn nữa, có bằng chứng chứng minh rằng tính đa hình thái alen của những gen hsp70 có thể ảnh hưởng đến tuổi thọ ở người. Ví dụ, những người có acid amin ở vị trí exon493 trong vùng gắn protein của protein HSP70-HOM là methionine vừa được báo cáo là sống lâu hơn mức trung bình so với những người có acid amin là threonine. Sự ảnh hưởng mạnh về chức năng của chaperon phân tử trong sự già là một lĩnh vực đang được quan tâm nghiên cứu nhiều.

Sự hạn chế năng lượng ở loài gặm nhấm và những loài thấp hơn từ lâu đã được biết là làm tăng tuổi thọ. Tuy nhiên, mô hình toán học chứng minh rằng thời gian sống của người không thể tăng nhiều do sự hạn chế năng lượng nhiều. Không có bằng chứng chỉ rõ rằng sự kéo dài thời gian sống của loài gặm nhấm kết hợp với tình trạng giảm chuyển hoá giống như tác động của những đột biến "clock" trong C.elegans. Những động vật được hạn chế calo có giảm bớt mức tăng tỷ lệ sinh ra ROS của ty thể liên quan với tuổi, hạ thấp sự tích lũy tổn thương oxi hoá và có bằng chứng giảm peroxid hoá lipid và giảm những biến đổi oxi hoá của protein.



4.6. Giả thuyết tóm tắt về sự già

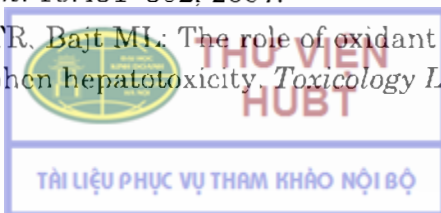
Sau thời kỳ sinh sản, sự tiến hoá mất đi lợi ích của cơ thể và bỏ mặc cơ thể với những biến cố không có sự chống lại để tự bảo vệ. Như đã nêu trên, học thuyết về tính nhiều tính trạng đối kháng thừa nhận sự tồn tại của những gen có lợi trong thời kỳ phát triển và sinh sản, nhưng có những ảnh hưởng xấu vào giai đoạn muộn của đời người. Giả thuyết lựa chọn tích lũy đột biến cho rằng sự ức chế tiến hoá của các gen có hại với những người trẻ của một loài tạo nên áp lực tạo thuận lợi cho những alen trì hoãn việc trở thành một kiểu hình có hại cho đến thời kỳ sau sinh sản. Cuối cùng giả thuyết không di truyền cơ bản cho rằng sự tích lũy đơn thuần của những tổn thương tế bào khác nhau dẫn tới kết quả là sự già. Bằng chứng hiện nay ủng hộ quan niệm là những giả thuyết này không trái ngược nhau và tất cả có thể góp phần vào sự già (Hình 1.15). Theo quan niệm này, mặc dù sự già chịu kiểm soát của di truyền ở một mức độ nào đó, không chắc chắn là có một chương trình di truyền định sẵn cho sự già. Hình như là những tác động kết hợp của một số gen thường dẫn tới sự tích lũy của những đột biến tế bào thân, sự khiếm khuyết trong sửa chữa DNA, sự tăng thêm dần tổn thương oxi hoá với những đại phân tử, và nhiều sai sót khác trong chức năng tế bào, tất cả đạt tới đỉnh cao nhất là sự thất bại nặng dần của những cơ chế ổn định nội môi đặc trưng của sự già. Như Maimonides nói "cùng những lực hoạt động khi trẻ và sự tồn tại tạm thời của người cùng hoạt động trong sự phá huỷ và tử vong của người".



Hình 1.15. Các yếu tố ảnh hưởng tới sự phát triển lão hoá sinh học

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Balaban RS, et al: Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 120:483, 2005.
2. Baldwin KM, Haddad F: Skeletal muscle plasticity: cellular and molecular responses to altered physical activity paradigms. *American journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 81:S40–51, 2002.
3. Bohr VA: Repair of oxidative DNA damage in nuclear and mitochondrial DNA, and some changes with aging in mammalian cells. *Free Radical Biology & Medicine*. 32:804–12, 2002.
4. Copin MC, Buisine MP, Devisme L, Leroy X, Escande F, Gosselin B, Aubert JP, Porchet N: Normal respiratory mucosa, precursor lesions and lung carcinomas: differential expression of human mucin genes. *Frontiers in Bioscience*. 6:D1264–75, 2001.
5. D'Autreaux B, Toledano MB: ROS as signaling molecules: mechanisms that generate specificity in ROS homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:813, 2007.
6. Fadeel B, Orrenius S: Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in human disease. *J Intern Med* 258:479, 2005. .
7. Faragher RG: Cell senescence and human aging: where's the link? *Biochemical Society Transactions*. 28:221–06, 2001.
8. Golstein P, Kroemer G: Cell death by necrosis: towards a molecular definition. *Trends Biochem Sci* 32:37, 2007.
9. Granger MP, Wright WE, Shay JW: Telomerase in cancer and aging. *Critical Reviews in Oncology– Hematology*. 41:29–40, 2002.
10. Greider CW: Cellular responses to telomere shortening: cellular senescence as a tumor suppressor mechanism. *Harvey Lectures*. 96:33–50, 2000–2001.
11. Harkema JR, Wagner JG: Non-allergic models of mucous cell metaplasia and mucus hypersecretion in rat nasal and pulmonary airways. *Novartis Foundation Symposium*. 248:181–97, 2002.
12. Heineke J, Molkentin JD: Regulation of cardiac hypertrophy by intracellular signaling pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7:589, 2006.
13. Herry CJ: Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing. *European Journal of Clinical Nutrition*. 54 Suppl 3:S77–91, 2000.
14. Higami Y, Shimokawa I: Apoptosis in the aging process. *Cell & Tissue Research*. 301:125–32, 2000.
15. Hodes RJ, Hathcock KS, Weng NP: Telomeres in T and B cells. *Nature Reviews. Immunology*. 2:699–706, 2002.
16. Holleyman SD, Larson DF: Apoptosis in the in the ischemic reperfused myocardium. *Perfusion*. 16:491–502, 2001.
17. Jaeschke H, Knight TR, Bajt MI: The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology Letters*. 144:279–88, 2003.



18. Jaeschke H: Molecular mechanisms of hepatic ischemia reperfusion injury and preconditioning. *American Journal of Physiology – Gastrointestinal & Liver Physiology*. 284:G15–26, 2003.
19. Jassem W, Fuggle SV, Rela M, Koo DD, Heaton ND: The role of mitochondria in ischemia/reperfusion injury. *Transplantation*. 73:493–9, 2002.
20. Jenkins GJ, Doak SH, Parry JM, D'Souza FR, Griffiths AP, Baxter JN: Genetic pathway involved in the progression of Barrett's metaplasia to adenocarcinoma. *British Journal of Surgery*. 89:824–37, 2002.
21. Kaminski KA, Bonda TA, Korecki J, Musial WJ: Oxidative stress and neutrophil activation-- the two key stones of ischemia/reperfusion injury. *International Journal of cardiology*. 86:41–59, 2002.
22. Kolesnick R, Fuks Z: Radiation and ceramide-induced apoptosis. *Oncogene*. 22:5897–906, 2003.
23. Kowald A: The mitochondrial theory of aging. *Biological Signals & Receptors*. 10:162–75, 2001.
24. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC: Cellular response to stress and toxic insults: Adaptation, injury and death. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight edition. Saunder Elsevier*. 3, 2010.
25. Kundu M, Thompson CB: Autophagy: basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol*. 3:427, 2008.
26. Lalu MM, Wang W, Schulz R: Peroxynitrite in myocardial ischemia– reperfusion injury. *Heart Failure Reviews* 7:359–69, 2002.
27. Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC: Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annual Review of Medicine*. 54:131–52, 2003.
28. Lawen A: Apoptosis – an introduction. *Bioessays*. 25:888–96, 2003.
29. Li C, Jackson RM: Reactive species mechanisms of cellular hypoxia– reoxygenation injury. *American Journal of Physiology–Cell Physiology*. 282:C227–41, 2002.
30. Liaudet L, Szabo G, Szabo C: Oxidative stress and regional ischemia– reperfusion injury: the peroxynitrite–poly(ADP– ribose) polymerase connection. *Coronary Artery Disease*. 14:115–22, 2003.
31. McBride WH, Iwamoto KS, Syljuasen R, Pervan M, Pajonk F: The role of the ubiquitin/proteasom system in cellular responses to radiation. *Oncogene*. 22:5755–73, 2003.
32. Mentzer RM Jr, Lasley RD, Jessel A, Karmazyn M: Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition anh clinical myocardial protection. *Annals of Thoracic Surgery*. 75:S700–8, 2003.
33. Murphy E, Cross HR, Steenbergen C: Is Na/ Ca exchange during ischemia and reperfusion beneficial or detrimental? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 976:421–30, 2002.



34. Nieminen AL: Apoptosis and necrosis in health and disease: role of mitochondria. *International Reviews of Cytology*. 224:29–55, 2003.
35. Ostler EL, Wallis CV, Sheerin AN, Faragher RG: A model for the phenotypic presentation of Werner's syndrome. *Experimental Gerontology*. 37:258–92, 2002.
36. Piper HM, Meuter K, Schafec C: Cellular mechanisms of ischemia reperfusion injury. *Annals of Thoracic Surgery*. 75:S644–8, 2003.
37. Rensing L, Meyer-Grahe U, Ruoff P: Biological timing and the clock metaphor: oscillatory and hourglass mechanisms. *Chronobiology International*. 18:329–69, 2001.
38. Ryazanov AG, Nefsky BS: Protein turnover plays a key role in aging: *Mechanisms of Ageing & Development*. 123:207–12, 2002.
39. Ryter SW, et al: Mechanisms of cell death in oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 9:49, 2007.
40. Sack MN, Yellon DM: Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia: a proposed direct myocardial cell survival effect independent of metabolic modulation. *Journal of the American College of Cardiology*. 41:1404–7, 2003.
41. Salvemini D, Cuzzocrea S: Superoxide, superoxide dismutase and ischemic injury. *Current Opinion in Investigational Drugs*. 3:886–95, 2002.
42. Saretzki G, Von Zglinicki T: Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 959:24–9, 2002.
43. Sax JK, El-Diery WS: P53 downstream targets and chemosensitivity. *Cell Death & Differentiation*. 10:413–7, 2003.
44. Schmidt-Ullrich RK, Dent P, Grant S, Mikkelsen RB, Valerie K: Signal transduction and cellular radiation responses. *Radiation Research*. 153:245–57, 2000.
45. Schultz DR, Harrington WJ Jr: Apoptosis: Programmed cell death at a molecular level. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 32:345–69, 2003.
46. Shearer MJ: Role of vitamin K and Gla protein in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 3:433–8, 2000.
47. Slack JM: Metaplasia and transdifferentiation: from pure biology to the clinic. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8:369, 2007.
48. Sohal RS: Role of oxidative stress and protein oxidation in the aging process. *Free Radical Biology & Medicine*. 33:37–44, 2002.
49. Squier TC: Oxidative stress and protein aggregation during biological aging. *Experimental Gerontology*. 36:1539–50, 2001.
50. Steensma DP, Timm M, Witzig TE: Flow cytometric methods for detection and quantification of apoptosis. *Methods in Molecular Medicine*. 85:323–32, 2003.
51. Strayer DS, Rubin E: Cell Injury. *Rubin's Pathology*. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 1, 2008.
52. Szabo C, et al: Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 6:662, 2007.

53. Tatar M, Bartke A, Antebi A: The endocrine regulation of aging by insulin-like signals. *Science*. 299:1346–51, 2003.
54. Thomson LH, Schild D: Recombinational DNA repair and human disease. *Mutation Research*. 509:49–78, 2002.
55. Valko M, et al: Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39:44, 2007.
56. Vanlagenakker N, et al: Molecular mechanisms and pathophysiology of necrotic cell death. *Curr Mol Med*. 8:207, 2008.
57. Walter L, Miyoshi H, Leverve X, Bernard P, Fontaine E: Regulation of the mitochondrial permeability transition pore by ubiquinone analogs. A progress report. *Free Radical Research*. 36:405–12, 2002.
58. Wymann MP, Zvelebil M, Laffargue M: Phosphoinositide 3 kinase signalling which way to target? *Trends in Pharmacological Sciences*. 24:366–76, 2003.
59. Yoshida H: The role of Apaf-1 in programmed cell death: from worm to tumor. *Cell Structure & Function*. 28:3–9, 2003.
60. Yu BP, Lim BO, Sugano M: Dietary restriction downregulates free radical and lipid peroxide production: plausible mechanism for elongation of life span. *Journal of Nutritional Science & Vitaminology*. 48:257–64, 2002.
61. Yuasa Y: DNA methylation in cancer and ageing. *Mechanisms of Ageing & Development*. 123:1649–54, 2002.

Chương 2

BỆNH HỌC VIÊM

1. ĐẠI CƯƠNG

Viêm là phản ứng của mô và vi tuần hoàn của mô với tác nhân gây bệnh. Nó có đặc điểm là sinh ra những chất trung gian của viêm và sự di chuyển của dịch và những bạch cầu từ mạch máu vào trong các mô kẽ. Bằng cách này, tức chủ bao vây lại và loại trừ những tế bào đã bị biến đổi về chuyển hoá, những tiểu phần lạ, những vi sinh vật hoặc những kháng nguyên.

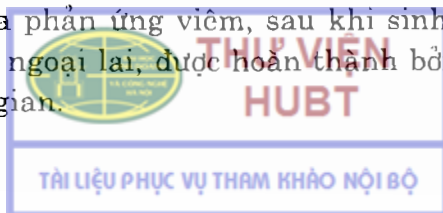
Những dấu hiệu lâm sàng của viêm, đã được mô tả từ thời cổ đại. Nhà bác học La Mã Aulus Celsus đã mô tả bốn triệu chứng cơ bản của viêm, được gọi là sưng (tumor), nóng (calor), đỏ (rubor) và đau (dolor). Theo những quan niệm thời Trung cổ, viêm là sự mất cân bằng của những "thể dịch" khác nhau, bao gồm máu, chất nhầy và mật. Sự hiểu biết hiện đại về cơ sở huyết quản của viêm đã bắt đầu trong thế kỷ XVIII với những quan sát của John Hunter, người đã ghi nhận sự giãn mạch máu và đã nhận thức được là mủ, thể hiện sự tích lũy của một chất có nguồn gốc từ máu. Viêm thường là một phản ứng với tổn thương mô ban đầu đã được mô tả bởi Rudolf Virchow, học trò của ông là Julius Cohnheim lần đầu tiên đã liên kết viêm với sự di chuyển của bạch cầu qua những thành của lưới vi mạch. Đến thế kỷ thứ XIX, vai trò của thực tượng trong quá trình viêm đã được nhấn mạnh bởi nhà động vật học rất lỗi lạc người Nga Eli Metchnikoff. Cuối cùng, tầm quan trọng của những chất trung gian hoá học trong phản ứng viêm đã được Thomas Lewis mô tả, ông đã chứng minh rằng histamin và những chất khác gây nên tăng tính thấm thành mạch và kích thích sự di chuyển của bạch cầu vào những khoang ngoài mạch.

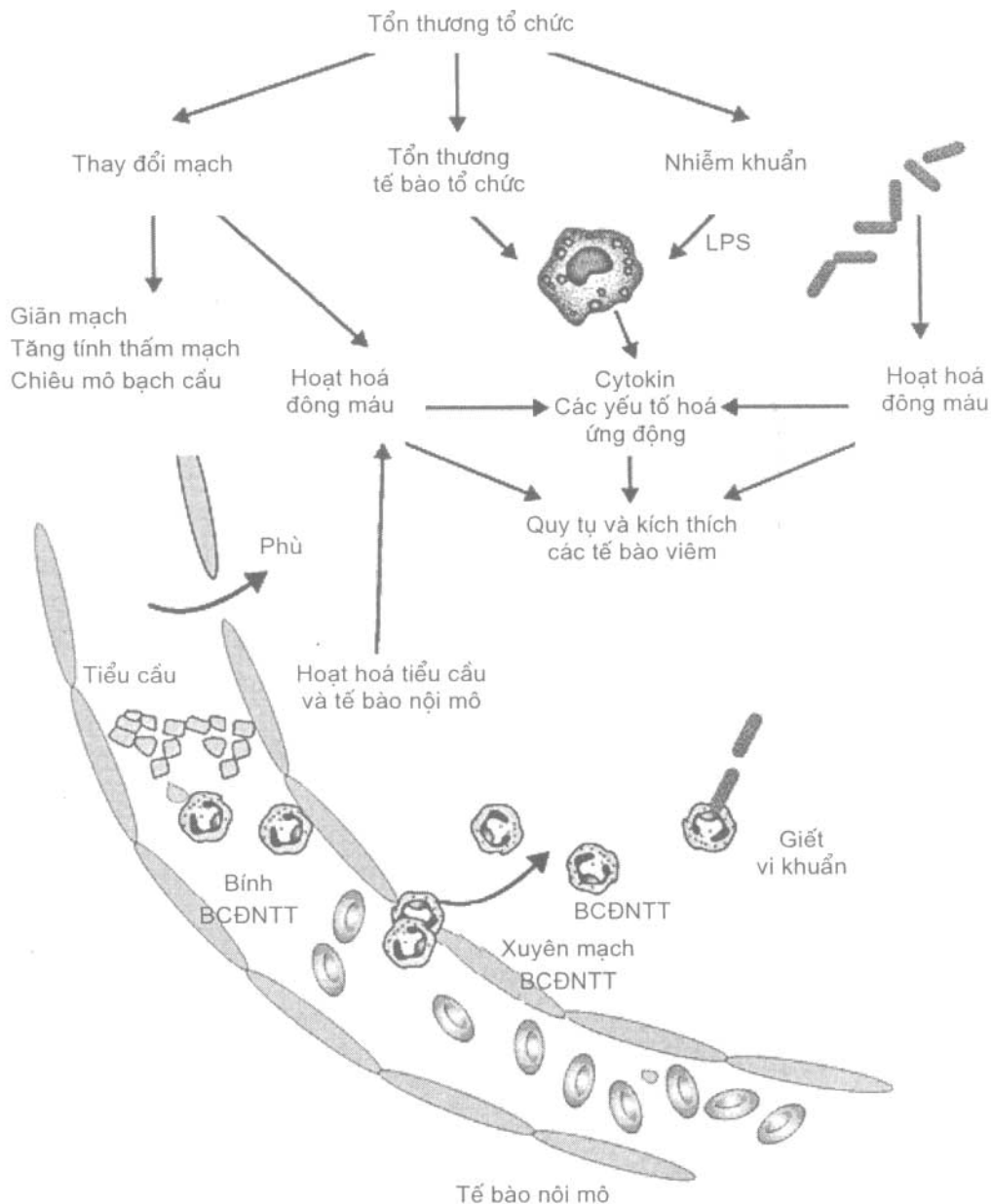
Chức năng đầu tiên của phản ứng viêm là loại trừ tác nhân gây bệnh và loại bỏ những thành phần của mô bị tổn thương. Một quá trình viêm cấp hoàn thành việc tái sinh cấu trúc mô bình thường với sự trở lại của chức năng sinh lý học hoặc tạo thành một mô sẹo để thay thế mô không thể sửa chữa được (Hình 2.1). Viêm tiến triển như sau:

1. Sự khởi đầu của những cơ chế chịu trách nhiệm khu trú lại và làm sạch những chất lạ và những mô bị tổn thương được kích thích bởi việc nhận biết là tổn thương với các mô đã xảy ra.

2. Sự khuếch đại của phản ứng viêm, trong đó cả những chất trung gian và những hệ thống tế bào viêm được hoạt hoá, theo sau sự nhận biết tổn thương.

3. Sự kết thúc của phản ứng viêm, sau khi sinh ra những tác nhân viêm và việc loại trừ tác nhân ngoại lai, được hoàn thành bởi những chất ức chế đặc hiệu với những chất trung gian.





Hình 2.1. Đáp ứng viêm với tổn thương.

Các chất trung gian hoá học và các tế bào được giải phóng khỏi huyết tương sau khi tổn thương tổ chức. Sự giãn mạch và tổn thương mạch máu dẫn tới rỉ dịch vào tổ chức (phù). Tiểu cầu được hoạt hoá để bắt đầu hình thành cục máu đông và cầm máu và tăng thấm thành mạch qua giải phóng histamin. Các tế bào nội mô góp phần hình thành cục máu đông, co lại cho phép tính thấm thành mạch tăng và neo bạch cầu trung tính từ tuần hoàn qua phân tử dính của chúng. Các vi khuẩn bắt đầu hoạt hoá thác bổ thể, cùng với các chất trung gian hòa tan, từ đại thực bào, chiều mô bạch cầu trung tính tới vị trí tổn thương. Bạch cầu trung tính loại trừ vi khuẩn và lấy bỏ tổ chức bị tổn thương để sự sửa chữa có thể bắt đầu.

PMN = BCĐNTT (polymorphonuclear neutrophil).

Trong một số trường hợp, khả năng làm sạch mô bị tổn thương và những tác nhân ngoại lai bị cản trở hoặc những cơ chế điều hoà phản ứng viêm bị biến đổi. Trong những trường hợp này, viêm có hại cho tổ chức chủ và gây nên sự phá huỷ và tổn thương mô quá nhiều, dẫn đến mất chức năng của cơ quan hoặc mô. Trong

những trường hợp khác, một phản ứng miễn dịch với những sản phẩm của vi khuẩn và những thành phần của tổn thương mô còn lại cũng kích thích một phản ứng viêm kéo dài, được gọi là viêm mạn tính.

Sự khởi đầu của phản ứng viêm bắt đầu như kết quả của một tổn thương hoặc kích thích trực tiếp của những thành phần tế bào hoặc cấu trúc của một mô bao gồm:

- Những tế bào nhu mô.
- Lưới vi mạch.
- Những đại thực bào và dưỡng bào của mô.
- Những tế bào trung mô (ví dụ, những nguyên bào xơ).
- Chất cơ bản ngoài tế bào.

Một trong những phản ứng mô sớm nhất sau tổn thương mô xảy ra trong lưới vi mạch ở mức mao mạch và tiểu tĩnh mạch sau mao mạch. Trong lưới mạch này là những thành phần chính của phản ứng viêm, bao gồm huyết tương, những tiểu cầu, những hồng cầu và những bạch cầu lưu thông. Những thành phần này bình thường được giới hạn trong khoang nội mạch bởi một lớp liên tục của những tế bào nội mô, chúng được nối với nhau bởi những chỗ nối chặt chẽ và phân tách với mô bởi một màng đáy giới hạn. Sau tổn thương mô, những thay đổi trong cấu trúc của thành mao mạch dẫn đến những thay đổi sau:

- Sự hoạt hoá của những tế bào nội mô.
- Mất tính nguyên vẹn của mạch.
- Rò rỉ dịch và các thành phần của huyết tương từ khoang trong mạch.
- Di chuyển của hồng cầu và bạch cầu từ khoang mạch vào mô ngoài mạch.

Những chất trung gian đặc hiệu của viêm được sản xuất tại những vị trí của tổn thương điều hòa phản ứng của mạch này với tổn thương. Trong số những chất trung gian này có những phân tử vận mạch, chúng tác động một cách trực tiếp trên các mạch máu để làm tăng tính thấm mạch máu. Đồng thời những yếu tố hoá hướng động được sinh ra và chiêu mộ bạch cầu từ khoang mạch vào mô bị tổn thương. Khi có mặt trong các mô, những tế bào này chế tiết những chất trung gian phụ thêm của viêm, chúng kích thích hoặc ức chế phản ứng viêm.

Theo lịch sử, viêm được phân biệt thành cấp tính hay mạn tính phụ thuộc vào sự tồn tại của tổn thương, những triệu chứng lâm sàng và bản chất của phản ứng viêm. Những nét nổi bật của viêm cấp bao gồm: (1) tích lũy dịch và các thành phần của huyết tương trong mô bị tổn thương, (2) kích thích trong mạch của tiểu cầu, và (3) sự có mặt của bạch cầu đa nhân trung tính. Trái lại, những thành phần tế bào đặc trưng của viêm mạn tính là những lympho bào, tương bào và đại thực bào. Phản ứng viêm mạn tính kéo dài, với sự tồn tại của những tế bào viêm và tổn thương mô thường gây hậu quả sửa chữa khác thường.

2. VIÊM CẤP

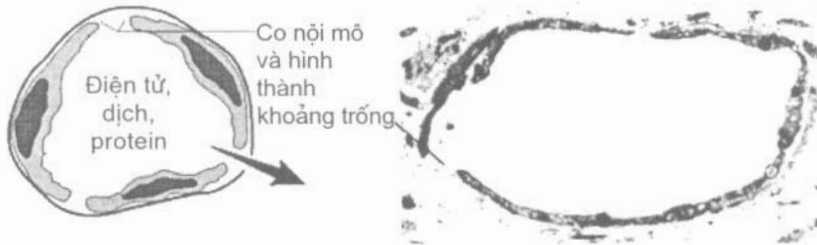
2.1. Những hiện tượng của mạch máu

Sự trao đổi dịch xảy ra một cách bình thường giữa lòng mạch và ngoài mạch, với hoạt động chức năng của nội mô như một hàng rào có thể thấm qua. Sự cản trở chức năng của hàng rào này là dấu hiệu của viêm cấp. Sự thay đổi tính thấm của mạch máu có thể xảy ra một cách tạm thời để đáp ứng với những chất trung gian hoá học, chẳng hạn như histamin và bradykinin. Những cơ chế rò rỉ của mạch máu bao gồm sự co nhỏ của tế bào nội mô và những thay đổi trong trao đổi qua tế bào. Khi hàng rào nội mô bị tổn thương, hoặc tổn thương trực tiếp tế bào nội mô hoặc tổn thương gián tiếp qua trung gian bạch cầu, mất hàng rào tính thấm có thể lan rộng và gây hậu quả phù (Hình 2.2).

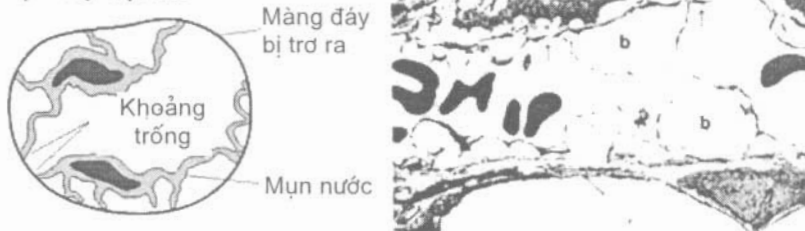
A. Tĩnh mạch bình thường



B. Tổn thương do chất trung gian đồng vận



C. Tổn thương trực tiếp nội mô



Hình 2.2. Đáp ứng của các vi mạch nuôi với tổn thương

A. Thành tĩnh mạch bình thường bị gắn chặt bởi mối liên kết chặt giữa các tế bào nội mô liền kề.

B. Trong tổn thương nhẹ do chất trung gian hoạt mạch, các tế bào nội mô tách rời và cho phép các thành phần dịch của máu đi qua. C. Với tổn thương trực tiếp nặng, các tế bào nội mô hình thành các nhú (b) và bong khỏi màng đáy. Các vùng màng đáy bị trơ ra (mũi tên) cho phép sự thoát các thành phần dịch khỏi các vi mạch nuôi kéo dài.

2.2. Dịch của huyết quản và mô được điều hoà bởi sự cân bằng giữa các lực

Trong những điều kiện bình thường, có sự vận chuyển liên tục của dịch từ lòng mạch ra mô kẽ. Dịch được tích lũy trong mô kẽ bình thường được làm sạch qua các bạch mạch và quay trở lại dòng tuần hoàn. Việc điều hoà vận chuyển dịch qua thành mạch đã được mô tả một phần theo nguyên lý của Starling. Theo luật này, sự trao đổi qua lại của dịch giữa lòng mạch và mô kẽ là kết quả của sự cân bằng các lực hút dịch vào lòng mạch và ra ngoài vào mô kẽ. Những lực này bao gồm:

- Áp lực thuỷ tĩnh là kết quả dòng chảy của máu và buộc dịch đi ra ngoài mạch.
- Áp lực keo phản ánh nồng độ của protein huyết tương, nó hút dịch vào trong các huyết quản.
- Áp lực thẩm thấu được quyết định bởi những khối lượng natri và nước trong các khoang mạch và mô.
- Dòng chảy bạch huyết (có nghĩa là sự chuyển dịch qua hệ thống bạch huyết) dẫn lưu một cách liên tục ra khỏi mô vào các khoang bạch mạch.

2.3. Phù không do viêm

Khi sự cân bằng của các lực điều hoà sự vận chuyển dịch của mạch máu bị biến đổi, dòng chảy đi vào khoang ngoài mạch và việc làm sạch qua các bạch mạch bị rối loạn. Hậu quả rõ rệt là sự tích lũy dịch trong các khoang kẽ được gọi là phù. Dịch quá nhiều này mở rộng các khoang giữa các tế bào và các thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào và dẫn đến sưng to của mô. Một loạt các bệnh cảnh lâm sàng hoặc hệ thống, hoặc đặc hiệu cơ quan, kết hợp với phù. Tắc dòng chảy về của tĩnh mạch (huyết khối) hoặc chức năng thất phải giảm (suy tim xung huyết) gây hậu quả áp lực ngược trở lại trong huyết quản, vì vậy áp lực thuỷ tĩnh tăng. Mất albumin (các bệnh thận) hoặc giảm tổng hợp các protein của huyết tương (bệnh gan, suy dinh dưỡng) làm giảm áp lực thẩm thấu keo của huyết tương. Bất kỳ một bất thường nào của sự ứ đọng natri và nước sẽ làm thay đổi áp lực thẩm thấu và sự cân bằng các lực của dịch. Cuối cùng, tắc dòng chảy của bạch mạch có thể xảy ra trong một số bệnh cảnh lâm sàng, phổ biến nhất là do việc loại bỏ bằng phẫu thuật các hạch bạch huyết hoặc tắc do u. Sự tích lũy dịch này được gọi là phù bạch mạch.

2.4. Phù viêm

Trong những phản ứng sớm nhất với tổn thương mô là những thay đổi trong giải phẫu và chức năng của vi tuần hoàn. Nó có thể thúc đẩy việc tích lũy dịch trong các mô. Những thay đổi bệnh lý này là đặc trưng của một "phản ứng bộ ba" kinh điển lần đầu tiên được Sir Thomas Lewis mô tả. Trong những thực nghiệm

ban đầu, một đường đỏ mờ xuất hiện ở vị trí tổn thương nhẹ của da, sau đó là sự phát triển của một vùng da đỏ, và rồi xuất hiện một nốt phồng (sưng). Lewis giả định là sự có mặt của một chất trung gian vận mạch gây giãn mạch và làm tăng tính thấm mạch máu ở vị trí tổn thương. Phản ứng ba pha có thể được cắt nghĩa như sau:

1. *Co mạch tạm thời của các tiểu động mạch* ở vị trí tổn thương là phản ứng của mạch sớm nhất với một tổn thương nhẹ của da. Quá trình này gây nên do cả hệ thống thần kinh và hệ thống các chất trung gian hoá học và thường tự mất đi sau vài giây đến vài phút.

2. *Giãn mạch của những tiểu động mạch tiền mao mạch* làm tăng dòng máu tới mô, một trạng thái được gọi là xung huyết. Giãn mạch gây nên do việc giải phóng những chất trung gian đặc hiệu và gây ra đỏ và nóng ở vị trí tổn thương mô.

3. *Sự tăng tính thấm của hàng rào tế bào nội mô* gây hậu quả phù. Sự mất dịch từ các khoang trong mạch khi máu đi qua những tiểu tĩnh mạch, mao mạch dẫn đến ứ trệ tại chỗ và nút các mạch nhỏ giãn với những hồng cầu. Những thay đổi này là có thể phục hồi được sau tổn thương nhẹ, và sau nhiều phút đến nhiều giờ, dịch ngoài mao mạch được làm sạch qua các bạch mạch.

Tổn thương của lưới mao mạch là một sự kiện động và thường bao gồm những thay đổi sinh lý học và bệnh học theo trình tự. Những yếu tố trung gian vận mạch, có nguồn gốc từ cả huyết tương và tế bào, được sinh ra ở vị trí tổn thương mô theo nhiều cơ chế. Những yếu tố trung gian này gắn với những thụ thể đặc hiệu trên những tế bào nội mô huyết quản và những tế bào cơ trơn gây co mạch hoặc giãn mạch. Giãn mạch của những tiểu động mạch làm tăng dòng chảy của máu và có thể làm trầm trọng thêm việc rò rỉ dịch vào mô. Đồng thời sự co mạch của những tiểu tĩnh mạch hậu mao mạch làm tăng áp lực thuỷ tĩnh trong giường mao mạch, có khả năng hình thành phù. Giãn mạch của những tiểu tĩnh mạch làm giảm áp lực thuỷ tĩnh của mao mạch và ức chế sự di chuyển của dịch vào các khoang ngoài mạch.

Mặc dù tiểu tĩnh mạch hậu mao mạch là vị trí đầu tiên ở đó những chất trung gian vận mạch gây nên những thay đổi của nội mô, những phần tử này cũng ảnh hưởng đến những huyết quản tiền mao mạch. Việc gắn những chất trung gian vận mạch với những thụ thể đặc hiệu trên những tế bào nội mô gây hoạt hoá chúng, gây sự co nhỏ lại (có thể phục hồi được) của tế bào nội mô và tạo thành khe hở. Việc phá vỡ hàng rào nội mô này dẫn đến sự thoát ra ngoài mạch (rò rỉ) của dịch trong mạch vào khoang ngoài mạch. Trái với tác động này của những chất trung gian vận mạch, tổn thương trực tiếp với tế bào nội mô, chẳng hạn tổn thương gây nên do bỏng hoặc hoá chất ăn da có thể gây tổn thương không hồi phục được. Trong những trường hợp này, nội mô bị tách ra khỏi màng đáy. Tổn thương này dẫn đến tạo mụn nước của tế bào (xuất hiện những chỗ phồng lên hoặc mụn nước giữa nội mô và màng đáy) và những vùng màng đáy bị bóc trần. Tổn thương trực

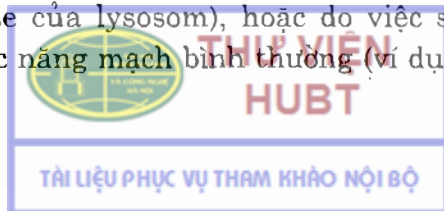
tiếp nhẹ với nội mô gây hậu quả phản ứng hai pha: một thay đổi sớm trong tính thấm xảy ra trong 30 phút sau tổn thương, theo sau là một tăng tính thấm mạch máu sau 3 đến 5 giờ. Khi tổn thương nặng lên, sự xuất tiết của dịch trong lòng mạch vào khoang ngoài mạch tăng lên mạnh, đạt tới đỉnh cao giữa 3 và 4 giờ sau tổn thương.

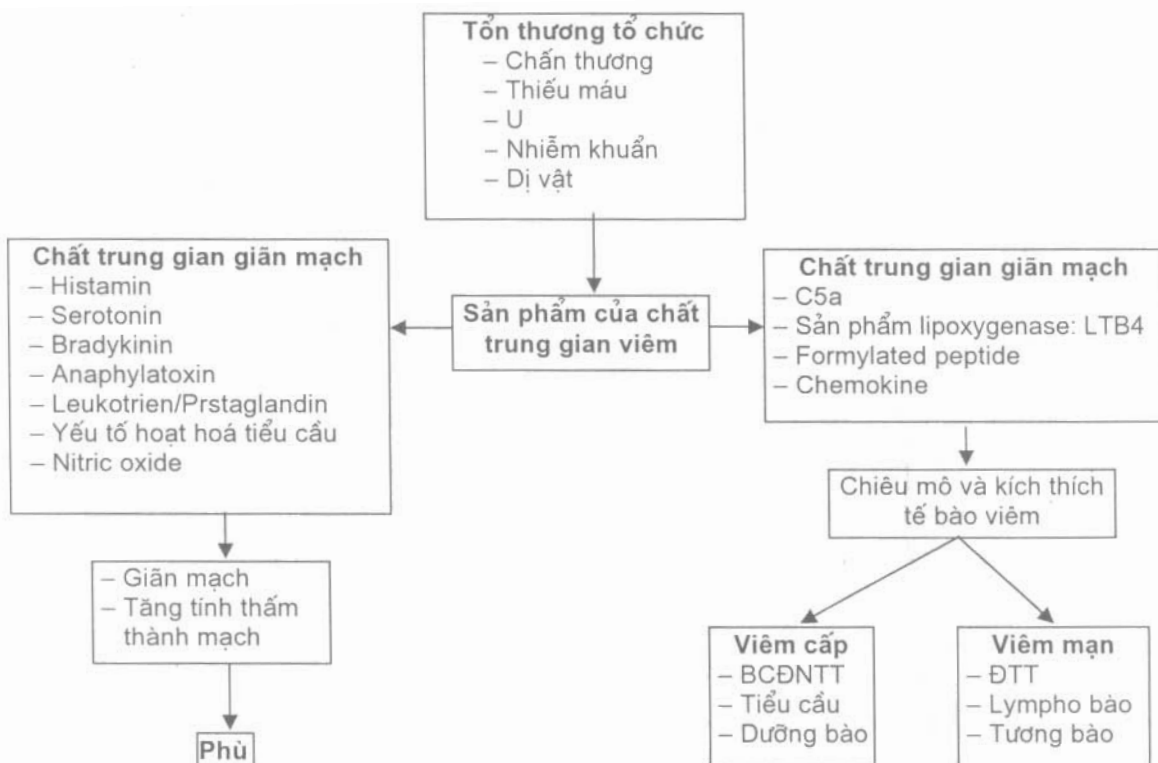
Nhiều định nghĩa quan trọng để hiểu được những hậu quả của viêm:

- Phù là sự tích lũy dịch trong khoang ngoài mạch và các mô kẽ.
- Tràn dịch là dịch quá nhiều trong các khoang của cơ thể, ví dụ phúc mạc hoặc màng phổi.
- Dịch thấm là dịch phù với lượng protein thấp (tỷ trọng đặc hiệu $<1,015$).
- Dịch rỉ là dịch phù với nồng độ protein cao (tỷ trọng đặc hiệu $>1,015$), thường chứa những tế bào viêm. Dịch rỉ xuất hiện sớm trong những phản ứng viêm cấp và gây nên do những tổn thương nhẹ như bỏng nắng hoặc bỏng nước nhỏ do chấn thương.
- Dịch rỉ thanh dịch hay tràn dịch có đặc điểm là không có phản ứng tế bào chiếm ưu thế và có màu vàng chanh.
- Dịch rỉ hay tràn dịch thanh dịch – máu chứa nhiều hồng cầu và có màu đỏ.
- Dịch rỉ tơ huyết chứa những lượng lớn tơ huyết do hậu quả của sự hoạt hoá hệ thống đông máu. Khi dịch rỉ tơ huyết xảy ra trên bề mặt thanh mạc, chẳng hạn như màng phổi hoặc màng tim, tổn thương được gọi là viêm màng phổi tơ huyết hay viêm màng tim tơ huyết.
- Dịch rỉ hay tràn dịch mủ là dịch chứa thành phần tế bào chiếm ưu thế. Dịch rỉ và tràn dịch mủ thường kết hợp với những tình trạng bệnh lý, chẳng hạn như những nhiễm khuẩn vi khuẩn sinh mủ, trong đó typ tế bào chiếm ưu thế là bạch cầu đa nhân.
- Viêm mưng mủ là trạng thái dịch rỉ mủ kết hợp với một hoại tử hoá lỏng có ý nghĩa, đó là mủ.

3. CHẤT TRUNG GIAN CÓ NGUỒN GỐC HUYẾT TƯƠNG CỦA VIÊM

Những nguồn tế bào có tiềm năng cao của những chất trung gian vận mạch bao gồm những tiểu cầu lưu thông, những dưỡng bào, những bạch cầu ưa kiềm, những bạch cầu đa nhân trung tính, những tế bào nội mô, những bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và chính mô bị tổn thương. Nói chung, những chất trung gian này (1) có nguồn gốc từ sự chuyển hoá của những phospholipid và acid arachidonic (ví dụ, prostaglandin, thromboxan, leucotrien, lipoxin và yếu tố hoạt hoá tiểu cầu), (2) được tạo thành từ trước và tàng trữ trong các hạt bào tương (ví dụ, histamin, serotonin, những hydrolase của lysosom), hoặc do việc sản xuất bị biến đổi của những yếu tố điều hoà chức năng mạch bình thường (ví dụ, oxid nitơ và neurokinin) (Hình 2.3).

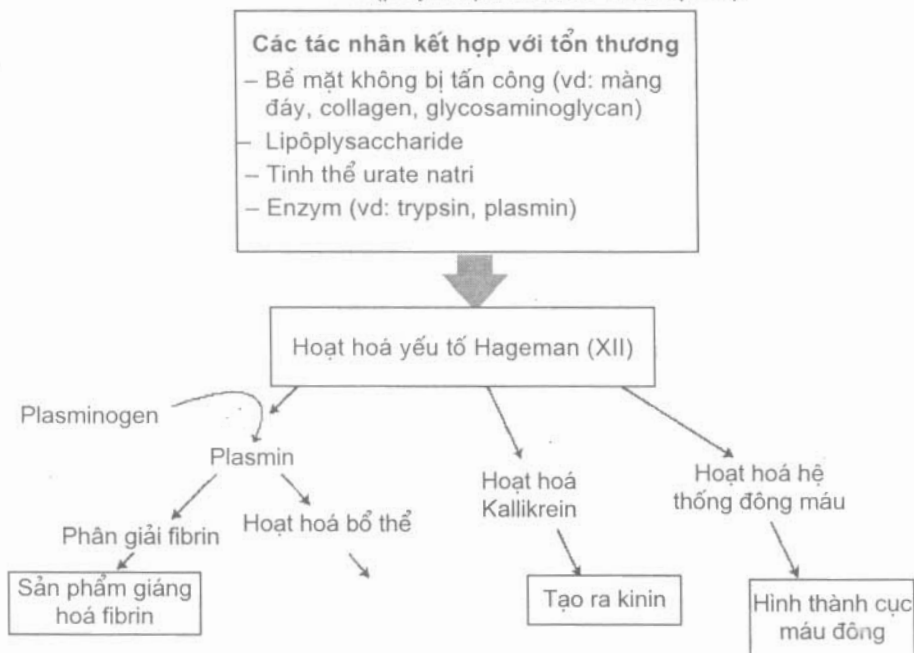




Hình 2.3. Các chất trung gian của đáp ứng viêm

Tổn thương tổ chức kích thích sản sinh ra các chất trung gian viêm trong bào tương và được giải phóng vào tuần hoàn. Các yếu tố khác được tạo ra bởi các tế bào tổ chức và tế bào viêm. Các yếu tố trung gian hoá hướng động và hoạt mạch này thúc đẩy dịch phù và chiêu mộ các tế bào viêm tới vị trí tổn thương.

PMNs = BCĐNTT (polymorphonuclear neutrophils).



Hình 2.4. Hoạt hoá yếu tố Hageman và sự tạo ra các chất trung gian viêm

Hoạt hoá yếu tố Hageman là một sự kiện then chốt dẫn tới sự chuyển plasminogen thành plasmin, dẫn tới sinh ra các sản phẩm tách fibrin và các sản phẩm bổ thể hoạt động. Sự hoạt hoá kallikrein sinh ra kinin và sự hoạt hoá hệ thống đông máu dẫn tới hình thành cục máu đông.

Huyết tương chứa ba nhóm enzym quan trọng, mỗi nhóm bao gồm nhiều protease được hoạt hoá theo trình tự. Những hệ thống liên quan với nhau này bao gồm (1) chuỗi đông máu, (2) sinh kinin và (3) hệ thống bổ thể (Hình 2.4).

3.1. Yếu tố Hageman

Yếu tố Hageman (yếu tố đông XII) sinh ra trong huyết tương, cung cấp một nguồn chính của những chất trung gian vận mạch. Yếu tố Hageman được hoạt hoá do phối nhiệm với những bề mặt tích điện âm, chẳng hạn như các màng đáy, những enzym thuỷ phân protein, lipopolysaccharid của vi khuẩn và những vật lạ (bao gồm những tinh thể urat trong bệnh Goute). Quá trình này là hậu quả của việc hoạt hoá nhiều protease của huyết tương phụ thêm, bao gồm:

- Chuyển plasminogen thành plasmin: plasmin được sinh ra do yếu tố Hageman được hoạt hoá gây tiêu fibrin. Những sản phẩm của việc phân giải fibrin (những sản phẩm phân tách fibrin) làm tăng tính thấm mạch máu ở cả da và phổi. Plasmin cũng phân tách những thành phần của hệ thống bổ thể, sinh ra những sản phẩm có hoạt tính sinh học, bao gồm những độc tố phản vệ C3a và C5a.

- Chuyển prekallikrein thành kallikrein: Kallikrein của huyết tương, được sinh ra do yếu tố Hageman đã được hoạt hoá, phân tách kininogen trọng lượng phân tử cao, vì vậy sản sinh ra nhiều peptid vận mạch trọng lượng phân tử thấp, được gọi tên chung là những kinin.

- Hoạt hoá đường bổ thể tất.
- Hoạt hoá hệ thống đông.

3.2. Kinin khuếch đại phản ứng viêm

Những kinin được tạo thành trong huyết tương và mô do tác động của serine protease kallikrein trên glycoprotein của huyết tương, những kininogen trọng lượng phân tử cao. Những tác nhân viêm mạch này, bao gồm bradykinin và những peptid liên quan, có chức năng trong nhiều quá trình sinh lý bao gồm kiểm soát huyết áp, co và giãn của cơ trơn, sự thoát ra ngoài mạch của huyết tương, sự di chuyển của tế bào, hoạt hoá của tế bào viêm, và phản ứng đau do trung gian của viêm. Những tác động ngay tức thì của những kinin là do tác động trung gian của hai thụ thể: những thụ thể B_1 được gây nên do những chất trung gian của viêm và được hoạt hoá một cách chọn lọc do những chất chuyển hoá của bradykinin và những thụ thể B_2 được bộc lộ một cách cơ bản và rộng rãi. Những kinin bị phân giải nhanh thành những sản phẩm không hoạt động bởi những kinase và vì vậy có những chức năng nhanh và đời sống ngắn. Có lẽ chức năng có ý nghĩa nhất của những kinin là khả năng của chúng khuếch đại những phản ứng viêm bằng việc kích thích những tế bào mô tại chỗ và những tế bào viêm để sinh ra những chất trung gian bao gồm những prostanoid, những cytokin (đặc biệt là yếu tố hoại tử α [TNF- α] và những interleukin), oxid nitric, và những tachykinin.

3.3. Hoạt hoá bổ thể

Bổ thể được hoạt hoá theo ba đường để tạo thành phức hợp tấn công màng. Hệ thống bổ thể bao gồm một nhóm các protein có trong huyết tương và trên các bề mặt của tế bào, chức năng đầu tiên của chúng là sự đề kháng chống vi khuẩn. Bổ thể lần đầu tiên được xác định như một yếu tố không bền vững với nhiệt của huyết tương, nó giết những vi khuẩn và những kháng thể đã được "bổ thể". Hệ thống bổ thể hiện nay được biết bao gồm trên 30 protein, gồm có những enzym của huyết tương, những protein điều hoà, và những protein huỷ tế bào, vị trí tổng hợp chính của chúng là gan. Cùng với việc là nguồn của những chất trung gian mạch hoạt, những thành phần của bổ thể là phần chính của hệ thống miễn dịch và có vai trò quan trọng trong phản ứng của túc chủ chống lại nhiễm khuẩn vi khuẩn. Những hoạt động sinh lý học của hệ thống bổ thể bao gồm (1) phản ứng chống lại nhiễm khuẩn vi khuẩn sinh mủ bằng opsonin hoá, hoá hướng động, hoạt hoá bạch cầu và huỷ vi khuẩn và những tế bào; (2) làm cầu nối của miễn dịch bẩm sinh và đáp ứng cho phản ứng chống lại những tác nhân vi khuẩn bằng cách làm tăng những phản ứng kháng thể và kích thích trí nhớ miễn dịch; và (3) phá huỷ một cách có hệ thống những sản phẩm miễn dịch và những sản phẩm của tổn thương viêm bằng việc làm sạch những phức hợp miễn dịch từ các mô và loại bỏ những tế bào chết theo chương trình. Những thành phần của bổ thể cũng hoạt động như những chất trung gian mạch hoạt, được gọi là những độc tố phản vệ. Những bổ thể đặc hiệu cố định những opsonin trên những bề mặt tế bào và những bổ thể khác gây huỷ tế bào bằng việc sinh ra phức hợp phân huỷ C5b-9 (phức hợp tấn công màng [MAC]). Những protein tham gia vào hoạt hoá bổ thể là chính những bổ thể đã được hoạt hoá theo ba đường đồng quy được gọi là kinh điển, lectin gắn mannose (MBL) và đường tắt.

Đường kinh điển

Những yếu tố hoạt hoá của đường kinh điển bao gồm những phức hợp kháng nguyên – kháng thể và những sản phẩm của vi khuẩn và virus, những protease, những tinh thể urat, những tế bào chết theo chương trình và những polyanion (polynucleotid). Những protein của đường này được sắp xếp từ C1 đến C9, đặt tên theo trình tự lịch sử phát hiện. Đường này bắt đầu khi phức hợp kháng nguyên kháng thể (KN-KT) hoạt hoá C1 và kết thúc bằng phân huỷ tế bào. Quá trình diễn biến từ hoạt hoá bổ thể tới hình thành phức hợp tấn công màng MAC xảy ra như sau:

1. Phức hợp kháng nguyên kháng thể hình thành trên bề mặt tế bào vi khuẩn gắn với phức hợp C1. Phức hợp C1 này gồm C1q, hai phân tử C1r và hai phân tử C1s. Những kháng thể trong những phức hợp miễn dịch gắn với C1q, vì vậy kích thích việc hoạt hoá C1r và C1s.

2. C1s trước hết phân tách C4, nó gắn với bề mặt vi khuẩn và rồi phân tách C2. Những phân tử đã được phân tách tạo thành phức hợp C4b2a, cũng gọi là C3

convertase, nó duy trì việc gắn đồng hoá trị với bề mặt vi khuẩn. Nó gắn chặt hệ thống bổ thể ở những vị trí mô đặc hiệu. Nếu cầu kết nối đồng hoá trị không được hình thành, phức hợp này bị mất biệt hoá, vì vậy cản trở việc tiếp tục của thác bổ thể trong những tế bào hoặc mô của tác chủ bình thường.

3. C3 convertase phân tách C3 thành C3a và C3b. Đó là bước quan trọng nhất trong việc sinh ra những thành phần của bổ thể hoạt động sinh học. C3a được giải phóng như một độc tố phản vệ và C3b phản ứng với những protein của tế bào để định vị hoặc "cố định" trên bề mặt tế bào. C3b và những sản phẩm phân giải của nó, đặc biệt là iC3b, trên bề mặt của những tác nhân gây bệnh kích thích thực tượng. Quá trình bọc một tác nhân gây bệnh với một phân tử kích thích thực tượng được gọi là opsonin hoá, phân tử này được gọi là opsonin.

4. Phức hợp C4b, C2a và C3b (được gọi là C5 convertase) tách C5 thành C5a và C5b. C5a có chức năng như một độc tố phản vệ, và C5b có vai trò như một điểm khởi đầu cho việc gắn theo trình tự của C6, C7 và C8 để tạo thành MAC.

5. MAC tụ tập trên những tế bào đích, gắn trực tiếp vào màng bào tương nhờ một liên kết kỵ nước của C7 với hai lớp lipid. Một kênh xuyên màng hình trụ được sinh ra làm hỏng chức năng hàng rào của màng bào tương và dẫn đến huỷ tế bào.

Đường liên kết mannose

Đường hoạt hoá bổ thể thứ hai là đường liên kết mannose hoặc lectin, nó có một số thành phần chung với đường kinh điển. Đường này được khởi đầu bằng việc gắn của vi khuẩn mang các nhóm mannose tận cùng với lectin liên kết mannose (MBL), một thành phần của nhóm *lectin phụ thuộc calci*, được gọi là *những collectin*. Protein của pha cấp da chức năng này có những đặc tính giống như của kháng thể globulin miễn dịch M (IgM) (nó gắn với một dãy rộng của những cấu trúc oligosaccharid), IgG (nó tương tác với những thụ thể của thực bào) và C1q. Đặc tính sau này làm cho nó có thể tương tác với C1r–C1s hoặc với một serine protease được gọi là MASP (MBL kết hợp với serine protease) để hoạt hoá đường bổ thể. Việc hoạt hoá đường MBL diễn ra như sau:

1. MBL tương tác với C1r và C1s để tạo ra hoạt động của C1–esterase. Một cách lựa chọn và ưu tiên hơn, MBL tạo thành một phức hợp với một tiền tố của serine protease MASP. MBL và MASP gắn với những nhóm mannose trên những glycoprotein và carbohydrat trên bề mặt của tế bào vi khuẩn. Sau gắn của MBL với một cơ chất, tiền enzym MASP được phân tách thành hai chuỗi và bộc lộ hoạt động của C1–esterase.

2. Hoạt động của C1–esterase, hoặc do sự tương tác của C1r/C1s–MBL hoặc MBL–MASP, phân tách C4 và C2 và hậu quả là sự tụ tập của C3 convertase đường kinh điển. Dòng thác bổ thể sau đó tiếp diễn như đường kinh điển.

Đường tắt

Đường tắt được khởi đầu bởi tác động của những sản phẩm chuyển hoá của vi sinh vật chẳng hạn như endotoxin (từ bề mặt của tế bào vi khuẩn), zymozan (vách

tế bào nấm men), polysaccharid, yếu tố nọc độc rắn hổ mang bành, những virus, những tế bào, những vật liệu lạ. Những protein của đường tắt được gọi là những yếu tố sau đó là một chữ cái. Hoạt hoá của đường tắt diễn ra như sau:

1. Một khối lượng nhỏ C3 trong huyết tương được phân tách thành C3a và C3b. C3b này liên kết đồng hoá trị với những carbohydrat và những protein trên bề mặt những tế bào vi khuẩn. Nó gắn với yếu tố B và yếu tố D để tạo thành C3 convertase của đường tắt, C3bBb được làm ổn định bởi properdin.

2. C3 convertase sinh ra C3b và C3a bổ sung. Sự gắn của một phân tử C3b thứ hai vào C3 convertase chuyển nó thành C5 convertase, C3bBb3b.

3. Như trong đường kinh điển, việc tách C5 bởi C5 convertase sinh ra C5b và C5a và dẫn đến sự tụ tập của MAC.

Điều hoà hệ thống bổ thể

Hệ thống bổ thể được điều hoà một cách chặt chẽ để sinh ra những phân tử hỗ trợ viêm.

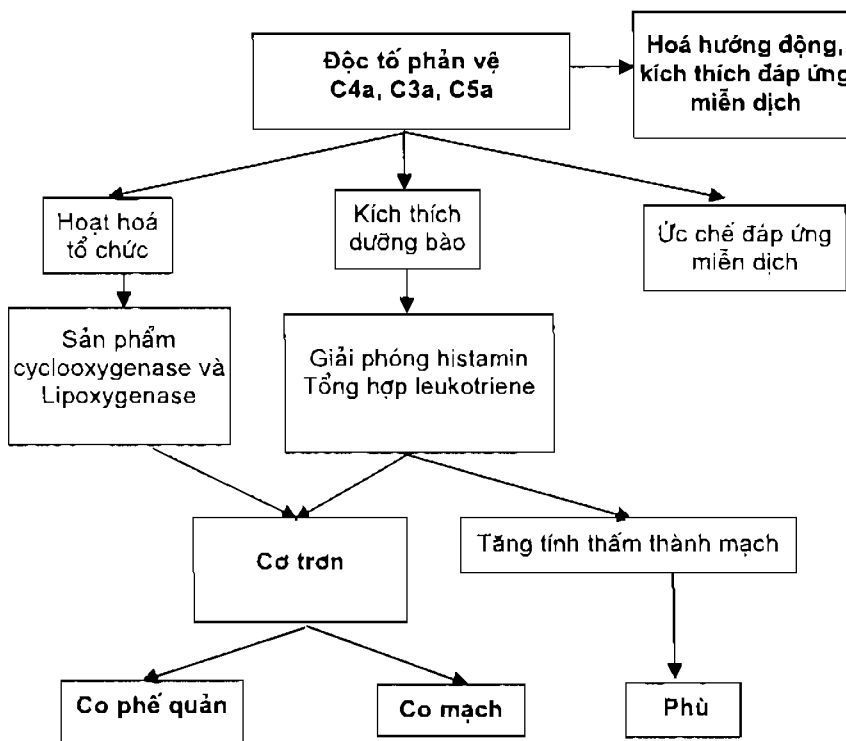
Hoạt tính sinh học của các thành phần bổ thể

Điểm cuối cùng của dòng thác bổ thể là sự hình thành MAC và huỷ tế bào. Những sản phẩm của sự phân tách được sinh ra ở mỗi bước trong hệ thống này không chỉ xúc tác bước tiếp theo trong dòng thác, nhưng trong chính chúng có những đặc tính bổ sung làm cho chúng trở thành những phân tử viêm quan trọng. Những thành phần bổ thể dưới đây có hoạt tính sinh học.

- Những độc tố phản vệ (C3a, C4a, C5a).
- Những opsonin (C3b, iC3b).
- Những phân tử tiền viêm (MAC, C5a).

Những độc tố phản vệ C3a, C4a, C5a kích thích cơ của tế bào cơ trơn. Cả C3a và C5a gây mất hạt của những dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm và việc giải phóng sau đó của histamin có khả năng làm tăng tính thấm thành mạch (Hình 2.5). Một khi hệ thống bổ thể được hoạt hoá, việc huỷ vi khuẩn có thể tiếp theo hoặc bằng sự tụ tập những phức hợp tấn công màng MAC hoặc bằng kích thích sự làm sạch vi khuẩn sau opsonin hoá. Opsonin hoá vi khuẩn là một quá trình theo đó một phân tử đặc hiệu (ví dụ, IgG hoặc C3b) gắn với bề mặt vi khuẩn. Quá trình này kích thích thực tượng do tạo khả năng cho những thụ thể trên màng của tế bào thực bào (ví dụ, thụ thể Fc hoặc thụ thể C3b) nhận biết và gắn với vi khuẩn đã được opsonin hoá. Những virus, vi khuẩn và những tế bào chuyển dạng cũng hoạt hoá hệ thống bổ thể theo những cơ chế tương tự, một tác động dẫn đến sự mất hoạt hoá hoặc chết của chúng. Những thụ thể với những thành phần của bổ thể, đặc biệt là C3b và những sản phẩm phân giải của nó là quan trọng không chỉ cho thực tượng vi khuẩn mà cũng cần thiết cho việc làm sạch những phức hợp miễn dịch kháng nguyên – kháng thể hoà tan. Những thụ thể của bổ thể trên những hồng cầu gắn

với và "lọc sạch" những phức hợp miễn dịch lưu thông vừa mới gắn với C4b hoặc C3b. Ở lách và gan, những thực bào đơn nhân gắn với và phân giải những phức hợp đã gắn với hồng cầu và trả tế bào trở lại dòng tuần hoàn.



Hình 2.5. Hoạt động sinh học của độc tố phản vệ

Sản phẩm hoạt hoá bổ được tạo ra trong quá trình hoạt hoá thác bổ thể, điều hòa tính thấm mạch máu, chiêu mộ tế bào và co cơ trơn.

MAC và C5a hoạt hoá những bạch cầu và những tế bào của mô, và MAC hoạt hoá những thực bào để sinh ra những chất oxi hoá và những cytokin. C5a làm tăng tính thấm mạch máu và là một yếu tố hoá hướng động mạnh, đặc hiệu với những bạch cầu đa nhân trung tính. MAC gây điều hoà tăng của những phân tử dính của tế bào nội mô ICAM-1, VCAM-1 và E-selectin. MAC, cũng như C5a làm tăng bộc lộ của P-selectin.

Điều hoà của hệ thống bổ thể

Những protein trong huyết tương và trên bề mặt tế bào bảo vệ tức chủ khỏi tổn thương "không lựa chọn" bởi những sản phẩm của hoạt hoá bổ thể. Việc thiếu nhiều trong số những protein điều hoà này kết hợp với những hội chứng lâm sàng đặc hiệu. Việc hoạt hoá của hệ thống bổ thể trước hết được điều hoà bởi bốn cơ chế.

- **Trở nên suy yếu tự phát:** những phức hợp hoạt hoá enzym (C4b2a và C3bBb) và những sản phẩm phân giải của chúng (C3b và C4b) trở nên suy yếu, gây hậu quả giảm những sản phẩm phụ này.

- **Sự mất hoạt hoá của thụ thể protein:** những thành phần bị mất hoạt hoá do sự tương tác với những yếu tố ức chế của huyết tương. Những yếu tố ức chế

này bao gồm yếu tố 1 (một yếu tố ức chế của C3b và C4b) và carboxypeptidase N của huyết tương (SCPN) – SCPN phân tách arginin tận cùng carboxy từ những độc tố phản vệ C4a, C3a và C5a. Việc lấy đi một acid amin đơn độc làm giảm rõ rệt hoạt tính sinh học của mỗi phân tử này.

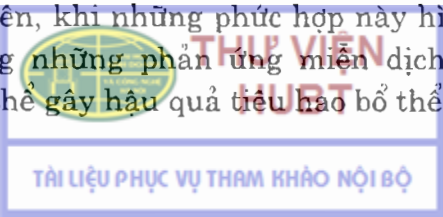
• **Sự liên kết của những bổ thể hoạt hoá**
Chất ức chế C1–esterase (C1INA) gắn với C1r và C1s để tạo thành một phức hợp mất hoạt hoá không thể thay đổi được. Những protein liên kết bổ sung trong huyết tương bao gồm yếu tố H và protein liên kết C4b. Những protein này tạo thành những phức hợp với C3b và C4b, theo thứ tự, và kích thích tính nhạy cảm của chúng với phân tách thuỷ phân protein bởi yếu tố I.

• **Những phân tử kết hợp với màng tế bào:** những phân tử của màng có tác động điều hoà mạnh trên hoạt hoá bổ thể. Protein đồng yếu tố của màng (protectin, CD59) gắn với C4b và C3b gắn màng và thúc đẩy sự mất hoạt hoá bởi yếu tố I. Hai protein liên kết với màng tế bào bởi những móc glycophos–phoinositol là yếu tố thúc đẩy nhanh phân huỷ (DAF), nó phá vỡ C3 convertase của đường tắt và protectin (CD59), nó ngăn cản sự tạo thành MAC.

Hệ thống bổ thể và bệnh
Hệ thống bổ thể được điều hoà một cách tinh tế để việc hoạt hoá của bổ thể tập trung trên bề mặt của những vi khuẩn, trong khi sự lắng đọng trên những tế bào và mô bình thường bị hạn chế. Khi những cơ chế điều hoà sự cân bằng này không hoạt động một cách chính xác, hệ thống bổ thể có thể gây tổn thương mô.

Thiếu hụt bổ thể	Sự kết hợp về lâm sàng
C3b, iC3b, C5, MBL	Những nhiễm khuẩn vi khuẩn sinh mủ Viêm cầu thận màng tăng sinh
C3, properdin, protein MAC	Nhiễm khuẩn Meisseria
Yếu tố ức chế C1	Phù mạch di truyền
CD59	Tiêu huyết, huyết khối
C1q, C1r và C1s, C4, C2	Lupus ban đỏ hệ thống
Yếu tố H và yếu tố 1	Hội chứng urê huyết, tiêu huyết Viêm cầu thận màng tăng sinh

Phức hợp miễn dịch
Phức hợp miễn dịch (phức hợp kháng nguyên – kháng thể) tạo thành trên những bề mặt vi khuẩn và kết hợp với bổ thể C1q, vì vậy kích thích sự hoạt hoá của đường kinh điển. Bổ thể sau đó thúc đẩy việc làm sạch những phức hợp miễn dịch lưu thông. Tuy nhiên, khi những phức hợp này hình thành một cách liên tục quá nhiều (ví dụ, trong những phản ứng miễn dịch mạn tính), việc hoạt hoá "không thương tiếc" bổ thể gây hậu quả tiêu hao bổ thể và vì vậy thiếu bổ thể. Việc



không có hiệu quả của bổ thể, do thiếu bổ thể, sự liên kết của bổ thể không đầy đủ hoặc sai sót trong hoạt hoá bổ thể, gây hậu quả lắng đọng miễn dịch và viêm, chính phản ứng này có thể kích thích tự miễn dịch.

Bệnh nhiễm khuẩn

Phản ứng chống nhiễm khuẩn là vai trò chìa khoá của những sản phẩm của bổ thể và chức năng của hệ thống bổ thể không đầy đủ dẫn đến tăng tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn. C3b và iC3b, những đoạn phân tách của C3 bình thường gắn với những bề mặt vi khuẩn để đẩy mạnh thực bào vi khuẩn. Tính nhạy cảm tăng với nhiễm khuẩn sinh mủ bởi những vi khuẩn chẳng hạn như *Hemophilus influenzae* và *Streptococcus pneumoniae* kết hợp với những sai sót trong sản xuất kháng thể, những protein bổ thể, hoặc chức năng thực bào. Những thiếu hụt trong việc tạo thành MAC cũng kết hợp với tỷ lệ mắc cao của những nhiễm khuẩn, đặc biệt với những vi khuẩn màng não cầu trùng. Thiếu hụt MBL ở những trẻ em nhỏ tuổi với những nhiễm khuẩn tái phát chứng minh rằng đường MBL là quan trọng phản ứng chống nhiễm khuẩn vi khuẩn ở những trẻ em nhỏ tuổi. Tuy nhiên, một số vi khuẩn có thể đề kháng với bổ thể. Ví dụ, những vỏ vi khuẩn dày có thể ngăn cản việc phân huỷ bởi bổ thể. Những enzyme có thể ức chế hệ thống bổ thể, đặc biệt C5a, hoặc làm tăng dị hoá của các thành phần, chẳng hạn như C3b, vì vậy làm giảm hình thành C3 convertase.

Mặt khác, những virus có thể lợi dụng hệ thống bổ thể, sử dụng những thành phần liên kết tế bào và những thụ thể như một đường vào bên trong tế bào. *Mycobacterium tuberculosis*, virus Epstein-Barr, virus sởi, picornavirus, HIV và flavivirus sử dụng những thành phần của bổ thể để nhằm vào mục tiêu các tế bào viêm và tế bào biểu mô.

Viêm và hoại tử

Một trong những chức năng chính của hệ thống bổ thể là khuếch đại phản ứng viêm. Những độc tố phản vệ C5a và C3a hoạt hoá bạch cầu và C5a và MAC hoạt hoá những tế bào nội mô gây nên việc sinh ra những chất oxi hoá những cytokin, chúng có hại với các mô khi có quá nhiều. Việc hoạt hoá bổ thể cũng có thể gây hoại tử mô, sau đó, những mô hoại tử không thể điều hoà bình thường bổ thể.

Thiếu hụt bổ thể

Tầm quan trọng của một hệ thống bổ thể nguyên vẹn và được điều hoà một cách chuẩn xác được minh hoạ ở những người có thiếu hụt mắc phải hoặc bẩm sinh của những thành phần bổ thể đặc hiệu hoặc những protein điều hoà. Thiếu hụt bẩm sinh phổ biến nhất là thiếu C2, nó được di truyền như một đặc tính trội nhiễm sắc thể thường, với một tần số gen khoảng 1%. Những thiếu hụt mắc phải của những thành phần bổ thể sớm xảy ra ở những bệnh nhân, với một số bệnh tự miễn dịch, đặc biệt những bệnh kết hợp với những phức hợp miễn dịch lưu thông. Những bệnh này bao gồm viêm cầu thận màng và bệnh lupus ban đỏ hệ thống.

Những thiếu hụt bẩm sinh trong thành phần sớm của hệ thống bổ thể, bao gồm C1q, C1r, C1s và C4 kết hợp mạnh với tính nhạy cảm của bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Những bệnh nhân có thiếu hụt các thành phần giữa của bổ thể (C3, C5) có những nhiễm khuẩn sinh mủ tái phát, viêm cầu thận màng tăng sinh và phát ban trong khi những bệnh nhân thiếu những thành phần tận cùng của bổ thể (C6, C7, C8) dễ bị nhiễm khuẩn với các loài *Neisseria*. Những sự khác biệt như vậy trong tính nhạy cảm với bệnh giúp thấy rõ hơn nữa tầm quan trọng của từng thành phần hệ thống bổ thể trong việc giám sát chống lại nhiễm khuẩn vi khuẩn. Những thiếu sót bẩm sinh đã được báo cáo trong những protein điều hoà của hệ thống bổ thể bao gồm chất ức chế C1 và SCPN. Thiếu hụt yếu tố ức chế C1 với sự phân tách quá mức của C4 và C2 bởi C1s kết hợp với hội chứng phù mạch di truyền, có đặc điểm là phù của các mô mềm từng thời kỳ, không đau, ấn không có vết lõm. Bệnh này là hậu quả của hoạt hoá bổ thể mạn tính với việc sinh ra những peptid mạch hoạt từ C2 và có thể đe dọa đến đời sống vì xảy ra phù thanh quản.

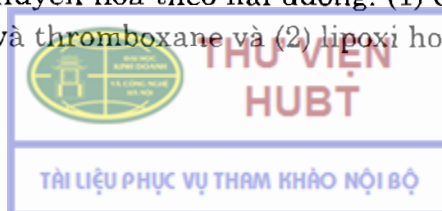
4. NHỮNG CHẤT TRUNG GIAN CÓ NGUỒN GỐC TẾ BÀO CỦA VIÊM

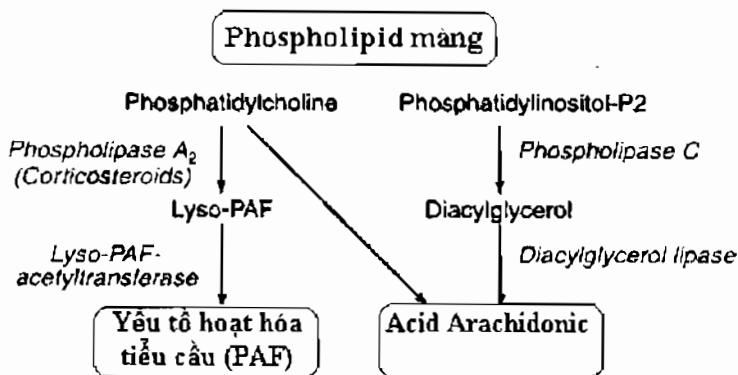
4.1. Acid arachidonic và yếu tố hoạt hoá tiểu cầu có nguồn gốc từ phospholipid màng

Những phospholipid và những dẫn xuất của acid được giải phóng từ những màng tế bào được chuyển hoá thành những chất trung gian và những yếu tố điều hoà cân bằng nội môi bởi những tế bào viêm và những mô bị tổn thương (Hình 2.6). Như một phần của mạng lưới điều hoà phức hợp, những prostanoid, leucotrien, và lipoxin có nguồn gốc từ acid arachidonic vừa thúc đẩy vừa ức chế phản ứng viêm. Sự tác động phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm mức và đặc điểm của việc sản xuất prostanoid, cả hai đều thay đổi trong thời gian diễn biến của phản ứng viêm.

Acid arachidonic

Phụ thuộc vào tế bào viêm đặc hiệu và bản chất của kích thích, những tế bào đã bị hoạt hoá sinh ra acid arachidonic bởi một trong hai đường (Hình 2.6). Một đường tham gia vào việc giải phóng acid arachidonic từ nền móng glycerol của những phospholipid màng tế bào (đặc biệt là phosphatidylcholine) là sự hoạt hoá gây nên kích thích của phospholipase A2 (PLA2). Cơ chế phân tử khác của việc sinh ra acid arachidonic là sự chuyển hoá của phosphatidylinositol phosphate thành diacylglycerol và inositol phosphat bởi phospholipase C. Diacylglycerol lipase sau đó phân tách acid arachidonic từ diacyl glycerol. Một khi được sinh ra, acid arachidonic được chuyển hoá theo hai đường: (1) cyclooxi hoá, với sự sản xuất tiếp của prostaglandin và thromboxane và (2) lipoxi hoá để tạo thành leucotrien và lipoxin (Hình 2.6).





Hình 2.6. Chất trung gian xuất phát từ màng tế bào

Yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (PAF) được sinh ra từ glycerophospholipid chứa cholin ở màng tế bào. Acid arachidonic sinh ra từ phosphatidylinositol phosphate và từ phosphatidyl choline.

Những corticosteroid được sử dụng rộng rãi để ức chế việc phá huỷ mô kết hợp với nhiều bệnh viêm, bao gồm những phản ứng dị ứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống. Corticosteroid gây nên việc tổng hợp một chất ức chế của PLA2 và ức chế việc giải phóng acid arachidonic trong những tế bào viêm. Mặc dù những corticosteroid (ví dụ, prednisone) được sử dụng rộng rãi để ức chế những phản ứng viêm, việc dùng kéo dài những hợp chất này có thể có những tác động có hại, có ý nghĩa, bao gồm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn, tổn thương mô liên kết và teo tuyến thượng thận.

Yếu tố hoạt hoá tiểu cầu

Một chất trung gian viêm mạn khác có nguồn gốc từ những phospholipid màng là yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (PAF) được tổng hợp bởi hầu như tất cả những tế bào viêm đã được hoạt hoá, những tế bào nội mô, và những tế bào mô bị tổn thương. Trong những phản ứng viêm và dị ứng, PAF có nguồn gốc từ những glycerophospholipid chứa choline trong màng tế bào, ban đầu do PLA2, theo sau bởi acetyl hoá do một acetyl transferase. Trong huyết tương, PAF-acetylhydrolase giám sát hoạt động của PAF. Một đường mới khác, gây tổng hợp chủ yếu PAF trong các cơ quan, chẳng hạn như não và thận và có vai trò ít quan trọng hơn trong viêm.

PAF có thể hoạt động như theo cách cận tiết (ảnh hưởng đến những tế bào ở gần), nội tiết (ảnh hưởng đến những tế bào ở xa) và tiết kế cận (ảnh hưởng đến tế bào gần kề). Trong chức năng sau cùng này, PAF được sinh ra bởi những tế bào nội mô hợp tác với P-selectin. P-selectin làm dính nhẹ bạch cầu với tế bào nội mô, cho phép PAF từ tế bào nội mô gắn với thụ thể của nó trên bề mặt bạch cầu và gây truyền tín hiệu nội bào. PAF có giới hạn hoạt động rộng, trong đó có tác động kích thích trên những tiểu cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, những tế bào nội mô và những tế bào cơ trơn thành mạch. Nó gây nên sự kết dính và mất hạt của tiểu cầu ở vị trí tổn thương mô và kích thích việc giải phóng serotonin, vì vậy gây nên những thay đổi trong tính thấm thành mạch. PAF kích thích phản ứng chức năng của bạch cầu (ví dụ, sản xuất O_2 , mất hạt) với một

kích thích thứ hai và gây nên bộc lộ những phân tử dính, đặc biệt là những integrin. PAF cũng là một yếu tố giãn mạch cực kỳ mạnh, làm tăng tính thấm của vi tuần hoàn ở những vị trí tổn thương mô.

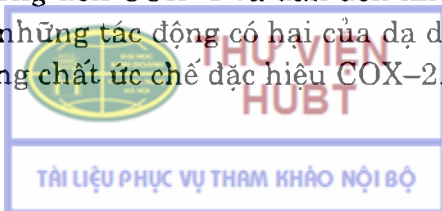
4.2. Prostanoid, leucotrien và lipoxin

Prostanoid, leucotrien và lipoxin là những chất chuyển hoá có hoạt tính sinh học của acid arachidonic.

Prostanoid

Acid arachidonic được chuyển hoá tiếp bởi cyclooxygenase 1 và 2 (COX-1, COX-2) để sinh ra những prostanoid. COX-1 về cơ bản được bộc lộ bởi tất cả các tế bào, mặc dù một số nghiên cứu gợi ý rằng nó có thể làm tăng hoạt hoá tế bào. Nó là một enzym quan trọng trong tổng hợp những prostaglandin; những prostaglandin này (1) bảo vệ lớp phủ niêm mạc dạ dày, (2) điều hoà sự cân bằng của nước/chất điện giải, (3) kích thích sự kết dính tiểu cầu để duy trì việc cầm máu bình thường và (4) duy trì sự đề kháng trên bề mặt tế bào nội mô của mạch. Sự bộc lộ của COX-2 nói chung thấp và không thể phát hiện được, nhưng tăng lên rõ rệt khi có kích thích, sinh ra những chất chuyển hoá quan trọng trong việc gây đau và viêm. Phản ứng của prostanoid trong giai đoạn sớm của viêm phụ thuộc COX-1; COX-2 trở nên nguồn chính của prostanoid khi viêm tiến triển. Cả hai thể của COX sinh ra prostaglandin H (PGH₂), sau đó nó là chất cơ bản cho việc sản xuất prostacyclin (PGI₂), PGD₂, PGF₂ α và TXA₂ (thromboxane). Đặc điểm của việc sản xuất prostaglandin (ví dụ, khối lượng và loại được sản xuất trong viêm) phụ thuộc một phần vào những tế bào có mặt và tình trạng hoạt động của chúng. Vì vậy, những dưỡng bào chủ yếu sản xuất PDG₂, những đại thực bào sản xuất ra PGE₂ và TXA₂, những tiểu cầu là nguồn chính của TXA₂; và những tế bào nội mô sản xuất PGI₂. Những prostanoid ảnh hưởng đến chức năng của tế bào miễn dịch do gắn với những thụ thể bề mặt tế bào ghép đôi protein G, dẫn đến sự hoạt hoá của hàng loạt những đường tín hiệu nội bào trong những tế bào miễn dịch và tế bào của mô. PGF₂, PGI₂ và TXA₂ gắn với những thụ thể riêng, trong khi PGD₂ và PGE₂ gắn với nhiều thụ thể và những thứ typ của thụ thể. Toàn bộ thành phần của thụ thể được bộc lộ bởi những tế bào miễn dịch có khác nhau và phản ứng chức năng của chúng thay đổi một cách khác nhau theo sự có mặt của prostanoid.

Sự ức chế của COX là một cơ chế, theo cơ chế đó những thuốc chống viêm không steroid (NSAIDs), bao gồm aspirin, indomethacin và ibuprofen biểu hiện những tác động giảm đau và kháng viêm mạnh. NSAIDs ức chế COX-2, yếu tố gây hình thành prostaglandin, vì vậy làm giảm nhẹ đau và viêm. Tuy nhiên, chúng cũng gây ảnh hưởng đến COX-1 và dẫn đến những chức năng cân bằng nội môi giảm, gây hậu quả những tác động có hại của dạ dày và thận. Vấn đề này dẫn đến việc phát triển những chất ức chế đặc hiệu COX-2.



Leucotrien

Những chất phản ứng chậm của choáng phản vệ (SRS-A) đã được nhận biết từ lâu như một chất kích thích cơ trơn và một chất trung gian của phản ứng quá mẫn. SRS-A không chỉ là một chất đơn thuần mà là một hỗn hợp những leucotrien, nhóm chính thứ hai của những dẫn chất acid arachidonic. Enzym 5-lipoxygenase (5-LOX) chịu trách nhiệm tổng hợp 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid (5-HpETE) và leutrien A4 (LTA4) từ acid arachidonic. LTA4 có chứa ba cầu nối kết hợp và có vai trò như một tiền tố của những phân tử leucotrien khác. Trong những bạch cầu đa nhân trung tính và trong một số quần thể đại thực bào, LTA4 được chuyển hoá thành LTB4, một hỗn hợp có hoạt tính hoá hướng động mạnh với những bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào. Trong những typ tế bào khác nhau, đặc biệt là những dưỡng bào, bạch cầu ưa kiềm và đại thực bào, LTA4 được chuyển hoá thành LTC4 và sau đó là LTD4 và LTE4. Những cysteinyl-leucotriene này, LTC4, LTD4 và LTE4, (1) kích thích cơ cơ trơn, (2) làm tăng tính thấm của mạch máu và (3) và làm phát sinh nhiều triệu chứng lâm sàng kết hợp với những phản ứng typ dị ứng. Qua những cơ chế này, chúng có vai trò chính trong việc phát triển hen. Những leucotrien tác động qua những thụ thể đặc hiệu ái lực cao, chúng có thể trở thành những đích quan trọng của điều trị bằng thuốc.

Lipoxin

Những sản phẩm thuộc lớp thứ ba của acid arachidonic, lipoxin, được sinh ra trong lòng mạch bởi tương tác tế bào – tế bào. Lipoxin là eicosanoid chứa trihydroxytetraen gây tăng viêm được sinh ra trong viêm, xơ vữa động mạch và huyết khối. Nhiều typ tế bào có thể tổng hợp lipoxin từ những leucotrien. LTA4 được giải phóng từ những bạch cầu đã được hoạt hoá sẵn sàng cho chuyển hoá enzym qua tế bào bởi những typ tế bào lân cận. Khi tiểu cầu dính vào bạch cầu đa nhân trung tính, LTA4 từ những bạch cầu đa nhân trung tính được chuyển hoá bởi lipoxygenase-12 của tiểu cầu, kết quả là hình thành Lipoxin A4 và B4 (LXA4 và LXB4). Những bạch cầu đơn nhân, bạch cầu ái toan và tế bào biểu mô đường hô hấp sinh ra 15S-hydroxyeicosatetraenoic acid (15S-HETE), chất này tiếp tục được bạch cầu đa nhân trung tính chuyển hoá thành lipoxin qua 5-LOX. Việc hoạt hoá đường này cũng ức chế sinh tổng hợp leucotrien, vì vậy tạo ra một đường điều hoà. Aspirin cũng khởi đầu sự sinh tổng hợp qua tế bào của một nhóm lipoxin được gọi là những lipoxin do aspirin kích thích, hoặc 15-epi-lipoxin (15-epi-LXs). Khi aspirin được đưa vào với sự có mặt những chất trung gian của viêm, 15R-HETE được sinh ra bởi COX-2. Sau đó, những bạch cầu đa nhân trung tính đã được hoạt hoá chuyển hoá 15R-HETE thành những 15 epimeric lipoxin (15-epi-LXs), chúng là những chất trung gian lipid chống viêm. Đây là một đường khác của những tác động có lợi của aspirin.



4.3. Cytokin

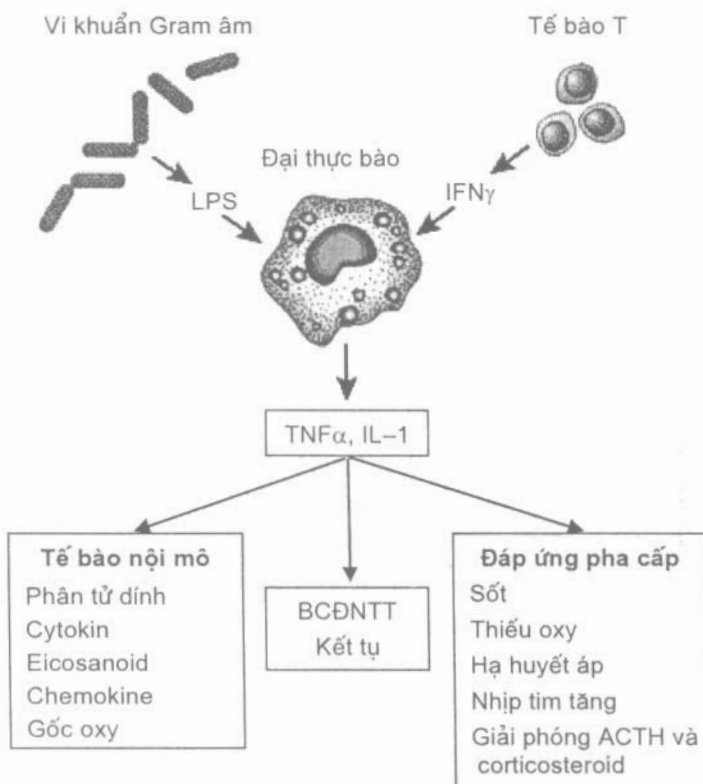
Cytokin là một nhóm những protein trọng lượng phân tử thấp được chế tiết bởi tế bào, là những hormon viêm nguồn gốc tế bào. Nhiều cytokin này được sản xuất ở những vị trí viêm và bao gồm:

- Interleukin.
- Yếu tố phát triển và yếu tố kích thích bào lạc.
- Interferon.
- Chemokin.

Cytokin

Việc sản xuất những cytokin tại những vị trí tổn thương mô điều hoà những phản ứng viêm từ những thay đổi ban đầu trong tính thấm của huyết quản đến việc làm hết viêm và phục hồi tính toàn vẹn của mô. Những phân tử này hoạt động như những hormon viêm, biểu hiện những chức năng tự tiết (ảnh hưởng đến những tế bào ở gần) và nội tiết (ảnh hưởng đến những tế bào trong những mô khác). Hầu hết các tế bào có thể sản xuất ra những cytokin, mặc dù những tế bào khác nhau trong dự trữ cytokin của chúng. Qua việc sản xuất những cytokin của mình, đại thực bào là tế bào then chốt trong việc điều hành phản ứng viêm trong các mô. Lipopolysaccharide (LPS), một phân tử có nguồn gốc từ màng tế bào ngoài của vi khuẩn Gram âm là một trong những kích thích mạnh nhất của những đại thực bào, cũng như những tế bào khác, bao gồm những tế bào nội mô và bạch cầu (Hình 2.7). LPS có thể hoạt hoá các tế bào qua những thụ thể đặc hiệu, hoặc trực tiếp hoặc sau khi gắn với một protein liên kết LPS của huyết tương (LBP). Nó là một yếu tố kích thích mạnh với việc sản xuất TNF- α và những interleukin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 và những interleukin khác). Những cytokin có nguồn gốc đại thực bào điều hoà sự dính của tế bào nội mô – bạch cầu (TNF- α), chiêu mộ bạch cầu (IL-8), phản ứng pha cấp (IL-6, IL-1) và những chức năng miễn dịch (IL-1, IL-6, IL-12).

Interferon-gamma (IFN- γ) là một yếu tố kích thích mạnh thứ hai với hoạt hoá đại thực bào và sản xuất cytokin. Mặc dù IFN- γ được sản xuất bởi một phân nhóm những lympho bào T như một phần của phản ứng miễn dịch, nó cũng được tổng hợp bởi những tế bào giết tự nhiên (NK) như một phản ứng của tức chủ đầu tiên với những tác nhân gây bệnh trong tế bào (ví dụ, *Listeria monocytogenes*) và một số nhiễm khuẩn virus. Những tế bào NK là những lympho bào có những hạt lớn trong bào tương chứa những protein phân huỷ, nó di chuyển vào những mô ở những vị trí tổn thương. Khi tiếp xúc với IL-12 và TNF- α , những tế bào NK được hoạt hoá để sản xuất ra IFN- γ . Vì vậy, một đường khuếch đại tồn tại theo đó những đại thực bào của mô đã hoạt hoá sản xuất TNF- α và IL-12, vì vậy kích thích việc sản xuất IFN- γ bởi những tế bào NK với sự kích thích tiếp theo của những đại thực bào mới được chiêu mộ đến.



Hình 2.7. Vai trò trung tâm của interleukin (IL)-1 và yếu tố hoại tử u (TNF) trong viêm

Lipopolysaccharid (LPS) và IFN- γ hoạt hoá đại thực bào để giải phóng ra cytokin viêm, IL-1 và TNF- α chính, chịu trách nhiệm cho việc định hướng đáp ứng viêm toàn thân hoặc cục bộ. ACTH = adrenocorticotrophic hormone.

Chemokine

Những cytokin hoá hướng động hoặc chemokine, định hướng quá trình di chuyển của tế bào, hoặc hoá hướng động, nó là một hoạt động động và phụ thuộc năng lượng. Sự tụ tập những tế bào viêm ở một vị trí tổn thương mô đòi hỏi sự di chuyển của những tế bào này từ khoang trong mạch vào mô ngoài mạch. Trong quá trình di chuyển, tế bào kéo dài chân giả theo hướng gradien hoá hướng động tăng. Ở phần đầu của giả túc, những thay đổi rõ rệt trong mức calci nội bào kết hợp với sự tụ tập và co của những protein khung tế bào. Quá trình này gây hậu quả là kéo phần đuôi còn lại của tế bào theo gradien hoá học. Những yếu tố hoá hướng động quan trọng nhất với bạch cầu đa nhân trung tính là:

- C5a, nguồn gốc từ bổ thể.
- Những sản phẩm của vi khuẩn và của ty thể, đặc biệt là những peptid N-formyl hoá trọng lượng phân tử thấp (chẳng hạn như N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanin [FMLP]).
- Những sản phẩm của chuyển hoá của acid arachidonic, đặc biệt là LTB₄.
- Những chemokine.

Những chemokin tạo nên một nhóm lớn của những cytokin (trên 50 loại), chúng điều hoà sự di chuyển của bạch cầu trong viêm và miễn dịch. Khác với những cytokin khác, những chemokin là những phân tử nhỏ hơn, chúng tương tác với những thụ thể của protein ghép đôi G trên những tế bào đích. Những protein chế tiết này được sản xuất bởi nhiều loại tế bào, hoặc do bản năng hoặc sau kích thích và khác biệt lớn về hoạt tính sinh học của chúng. Sự khác biệt này có thể là do những typ tế bào đặc hiệu đã được định mục tiêu, sự hoạt hoá thụ thể đặc hiệu hoặc những khác nhau trong truyền tín hiệu nội bào.

Hai nhóm chức năng của chemokin đã được phân biệt: những chemokin viêm và chemokin về nhà. Những chemokin viêm được sản xuất trong phản ứng với những độc tố vi khuẩn và những cytokin viêm (đặc biệt là IL-1, TNF- α , INF- γ) bởi nhiều những tế bào của mô cũng như bạch cầu trong những phản ứng viêm của túc chủ. Những chemokin về nhà, được bộc lộ một cách cơ bản và điều hoà tăng trong những tình trạng bệnh, hướng sự di chuyển và về nhà của những lympho bào và tế bào có tua về những mô lympho trong phản ứng miễn dịch. Những chemokin này bộc lộ và điều hoà tăng chủ yếu trong những tình trạng bệnh.

Cấu trúc và danh pháp

Những chemokin này được tổng hợp như những protein chế tiết bao gồm khoảng 70 đến 130 acid amin với bốn cystein được bảo tồn liên kết bởi những cầu nối disulfid. Hai nhóm chính được gọi là những chemokin CXC hoặc CC (trước đây được gọi là những chemokin α và β) được phân biệt bởi vị trí của hai cystein đầu tiên, những cystein này hoặc được phân tách bởi một acid amin (CXC) hoặc đứng sát nhau (CC). Những cầu nối disulfid giữa hai cặp cystein quyết định cấu trúc quai chặt chẽ trong không gian ba chiều và quan trọng cho việc nhận biết thụ thể và hoạt tính sinh học. Vị trí trong quai chặt tác động như một "vị trí nối" và vị trí liên kết của vùng amin – tận cùng là "vùng kích thích", vùng này hoạt hoá thụ thể. Hai nhóm phụ thêm của chemokin, mỗi nhóm có một số lượng riêng, vừa được xác định. Lymphotactin có hai thay thế cho bốn cystein được bảo tồn (XC) và fractaline (hoặc neurotactin) có ba acid amin giữa hai cystein đầu tiên (CX3C). Những chemokin được đặt tên theo những cấu trúc của chúng theo sau bởi chữ "L" và số gen của chúng (CCL1, CXCL1 v.v...). Tuy nhiên, nhiều tên truyền thống của chemokin hiện nay vẫn được sử dụng. Những thụ thể của chemokin được đặt tên theo cấu trúc của chúng, chữ "R" và một số (CCR1, CXCR1, v.v...). Sáu thụ thể cho những chemokin CXC (CXCR) và 10 thụ thể cho những chemokin CC (CCRs) vừa được xác định rõ theo những thuật ngữ chức năng và cấu trúc của chúng. Hầu hết những thụ thể nhận biết nhiều chemokin và nhiều chemokin nhận biết nhiều thụ thể. Việc gắn thụ thể của những chemokin với những phối tử của chúng có thể gây hậu quả hoạt động điều vận hoặc chống điều vận với cùng một chemokin hoạt động như một yếu tố điều vận với một thụ thể và một yếu tố chống điều vận với

một thụ thể khác. Việc chiêu mộ bạch cầu hoặc về nhà của lympho bào được điều hoà bởi sự kết hợp của những hoạt động điều vận và chống điều vận.

Gắn kết và hoạt động

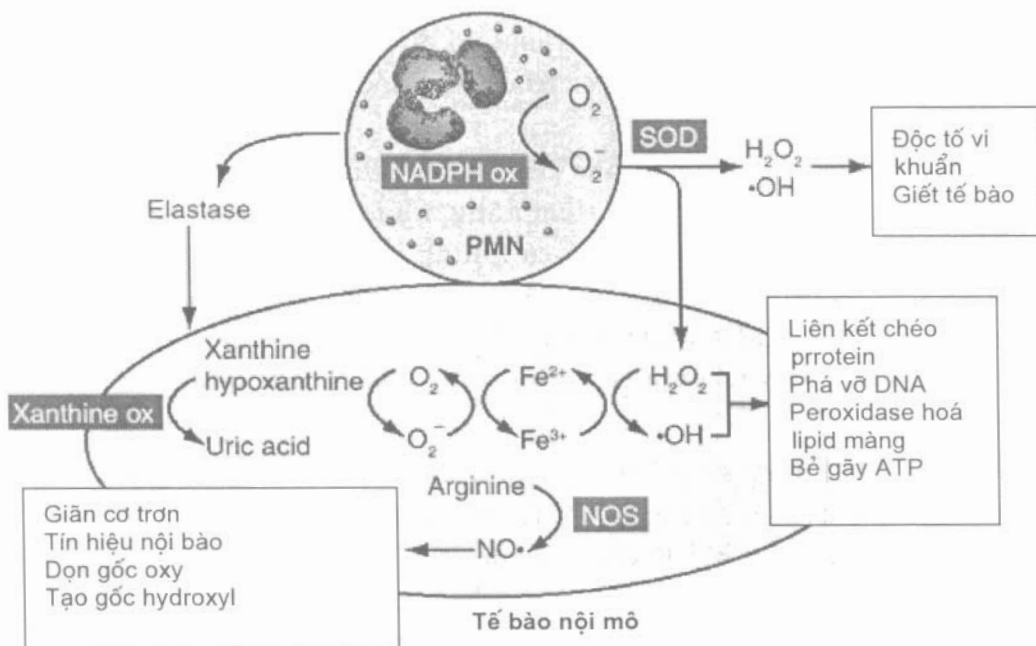
Những chemokin hoạt động theo hai đường, như những phân tử cố định hay hoà tan. Một trong những cơ chế theo đó những chemokin sinh ra một gradien hoá hướng động là do việc gắn với proteoglycan của chất cơ bản ngoài tế bào hoặc với những bề mặt tế bào. Vì vậy, nồng độ cao của chemokin tồn tại ở những vị trí tổn thương mô. Những thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của những bạch cầu đang di chuyển gắn với những chemokin đã liên kết với chất cơ bản và kết hợp với những phân tử dính, một quá trình có xu hướng làm di chuyển những tế bào theo gradien hoá hướng động tới vị trí tổn thương. Quá trình phản ứng với chất hoá hướng động gắn chất cơ bản được gọi là tính hướng động tiếp xúc. Trong việc chiêu mộ bạch cầu tới những mô bị viêm, những chemokin cũng có thể biểu lộ trên những tế bào nội mô của mạch đã được hoạt hoá bởi cytokin. Quá trình này cũng có thể làm tăng việc dính của bạch cầu phụ thuộc integrin của *kháng nguyên 4 rất chậm* (VLA-4) gây hậu quả bám chắc của chúng. Như những phân tử hoà tan, những chemokin cũng kiểm soát sự vận động và hạn chế ở một vùng trong mô ngoài mạch do việc xác lập một gradien hoá hướng động. Tính chất đa dạng và sự kết hợp của những thụ thể chemokin trên những tế bào cho phép có một trạng thái khác nhau lớn trong chức năng sinh học. Những bạch cầu đa nhân trung tính, những bạch cầu đơn nhân, những bạch cầu ái toan và bạch cầu ái kiềm có chung một số thụ thể nhưng bộc lộ những thụ thể khác một cách độc quyền; vì vậy những kết hợp chemokin có thể chiêu mộ những quần thể tế bào chọn lọc.

Những chemokin trong các bệnh

Những chemokin có liên quan với nhiều bệnh cấp tính và mạn tính. Những bệnh này bao gồm những trạng thái với một thành phần viêm nổi bật, trong trường hợp này nhiều chemokin được bộc lộ trong mô viêm. Những ví dụ là viêm khớp dạng thấp, viêm đại tràng loét, bệnh Crohn, viêm phổi (viêm phế quản mạn tính, hen), những bệnh tự miễn dịch (đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh lupus ban đỏ hệ thống), và những bệnh mạch, bao gồm xơ vữa động mạch.

4.4. Các loại oxy phản ứng

Các loại oxy phản ứng (ROS) là những phân tử phản ứng hoá học có nguồn gốc oxy, hoạt động như những phân tử truyền tín hiệu, diệt vi khuẩn và độc tế bào. Trong những trạng thái bình thường, chúng bị mất hoạt hoá nhanh, nhưng khi chúng được sinh ra một cách không thích hợp, chúng gây độc. ROS hoạt hoá những đường truyền tín hiệu và kết hợp với những protein, lipid và DNA, một tình trạng được gọi là tình trạng kích thích gây phản ứng oxi hoá. Kích thích gây phản ứng oxi hoá kéo dài dẫn đến mất chức năng của tế bào và sau đó là chết tế bào theo chương trình hoặc hoại tử. ROS nguồn gốc bạch cầu, được giải phóng vào trong những thể thực bào gây diệt khuẩn (Hình 2.8).



Hình 2.8. Các hiện tượng sinh hoá của sự tương tác tế bào nội mô và BCTT

Khi BCTT được gắn chặt với tế bào nội mô, gốc oxy và các phân tử hoạt động khác được tạo ra bởi cả hai sự tương tác tế bào. Superoxide (O_2^-) được tạo ra bởi NADPH oxidase bạch cầu trung tính (NADPH ox) được khôi phục thành hydrogen peroxide (H_2O_2) và gốc hydroxyl ($\bullet OH$) độc. Trong tế bào nội mô, xanthine oxidase (xanthine ox) khôi phục xanthine thành acid uric, cuối cùng tạo ra O_2^- từ oxy phân tử. Nitric oxide synthase (NOS) tạo ra nitric oxide ($NO\bullet$) từ arginine. Loại oxy phản ứng góp phần vào nhiều sự kiện tế bào. ATP = adenosine triphosphate; Fe^{2+} = ion sắt 2; Fe^{3+} = ion sắt 3; PMN = BCĐNTT (polymorphonuclear neutrophil).

Những ROS phổ biến nhất và quan trọng trong viêm bao gồm superoxid (O_2^-), oxid nitơ ($NO\bullet$), peroxid hydro và gốc hydroxy ($\bullet OH$). Hai loại sau này là quan trọng nhất trong tổn thương mô và phản ứng chống vi khuẩn và được mô tả dưới đây:

Superoxid

Oxy phân tử được chuyển hoá thành anion superoxid (O_2^-) theo nhiều đường. Trong những tế bào, sự hình thành O_2^- xảy ra một cách tự phát ở gần màng ty thể trong. Trong những tế bào nội mô của huyết quản, O_2^- được sinh ra bởi những flavoenzym chẳng hạn như xanthine oxidase, cũng như lipoxigenase và cyclooxygenase. Quan trọng là trong trạng thái viêm, những bạch cầu cũng như những tế bào nội mô, sử dụng nicotinamide adenine dinucleotid phosphat (NADPH) oxidase khử để sản xuất O_2^- .

Enzym chuyển hoá purine của chất dịch bào tương, xanthine oxidase chuyển hoá thành xanthine và hypoxanthine thành acid uric, vì vậy sinh ra O_2^- . Đường này được cho là nguồn nội bào chính của O_2^- trong tổn thương tế bào gây nên do bạch cầu đa nhân trung tính. Nhiều chất trung gian trợ viêm, bao gồm elastase của bạch cầu và nhiều cytokine chuyển hoá xanthine dehydrogenase thành xanthine oxidase hoạt động. O_2^- trong tế bào nội mô tương tác với những phân tử chẳng

hạn như NF- κ B và AP-1 và hoạt hoá một số đường truyền tín hiệu. O_2^- sau đó được chuyển hoá để sinh ra những gốc tự do độc, đặc biệt là *OH , nó tham gia vào tổn thương tế bào do viêm.

NADPH-oxidase của những thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào là một phức hợp enzym đa tiềm năng, nhờ nó những nồng độ cao của O_2 ngoài và trong tế bào được sinh ra và có những chức năng diệt khuẩn và độc tế bào. Oxidase này sử dụng NADH và NADPH như những cơ chất cho việc chuyển điện tử tới oxy phân tử. Một phức hợp enzym tương tự có trong những tế bào nội mô của huyết quản, ở đây nó sinh ra những nồng độ O_2^- có ý nghĩa mặc dù thấp.

Oxid nitric

Oxid nitric (NO^*) được tổng hợp bởi nitric oxide synthase (NOS), nó thúc đẩy việc oxi hoá của guanidino nitrogen của L-arginine khi có mặt oxy phân tử. Có ba đồng thể chính của enzym bậc lộ nitric oxide synthase của thần kinh (nNOS) và nội mô (eNOS) và một đồng thể cảm ứng (iNOS). Những cytokin viêm làm tăng bậc lộ thể cảm ứng của NOS, sinh ra NO^* trong và ngoài tế bào. Không phụ thuộc vào nguồn enzym, NO^* có vai trò khác nhau trong sinh lý học và sinh lý bệnh của hệ thống huyết quản bao gồm:

- NO^* được sinh ra bởi eNOS hoạt động như một yếu tố nối lỏng nguồn gốc nội mô (EDRF), nó có vai trò làm trung gian cho sự nối lỏng cơ trơn của mạch máu.
- NO^* trong những nồng độ sinh lý học, riêng nó hay trong cân bằng với O_2^- có vai trò như một yếu tố thông tin nội bào.
- NO^* ngăn cản dính và kết dính tiểu cầu ở vị trí tổn thương mạch. làm giảm chiều mô bạch cầu và dọn sạch những gốc oxy.
- Việc sản xuất quá mức NO^* , đặc biệt cùng với O_2^- gây hậu quả sinh những phân tử độc tế bào cao.

4.5. Protein kích thích gây phản ứng bảo vệ chống lại tổn thương viêm

Khi những tế bào rơi vào những trạng thái kích thích gây phản ứng, nhiều tế bào bị tổn thương không hồi phục và chết và những tế bào khác bị tổn thương nặng. Tuy nhiên, một xử lý nhiệt nhẹ trước một tổn thương gây chết tạo ra sự dung nạp với một tổn thương sau đó. Hiện tượng này kết hợp với việc bậc lộ tăng của nhóm sốc nhiệt của những protein kích thích gây phản ứng (HSP). Những protein kích thích gây phản ứng thuộc nhóm nhiều gen và được đặt tên theo kích thước phân tử, ví dụ Hsp27, Hsp70, Hsp90. Những phân tử này được điều hoà tăng bởi những yếu tố kích thích gây phản ứng khác nhau, bao gồm những kích thích gây oxi hoá/thiếu máu và viêm, và kết hợp với việc bảo vệ trong nhiễm khuẩn huyết và kích thích chuyển hoá. Sự hư hại của protein và những protein gấp nếp sai là những mẫu số chung phổ biến trong tổn thương và bệnh. Việc bảo vệ chống lại những kích thích phản ứng không gây chết do tác động trung gian của những HSP, chúng hoạt động như những khuôn mẫu phân tử nó làm tăng bậc lộ

protein do kích thích việc gấp nếp của những protein mới sinh ra và dự phòng sự gấp nếp sai. Những chức năng quan trọng của những protein kích thích gây phản ứng bao gồm sự ức chế những cytokin trợ viêm và NADPH oxidase, bảo vệ tế bào do trung gian của oxid nitơ và kích thích tổng hợp collagen.

4.6. Neurokinin

Nhóm neurokinin của những peptid bao gồm chất P (SP), neurokinin A (NKA) và neurokinin B (NKB). Những peptid này phân bố khắp hệ thống thần kinh trung ương và ngoại vi và là một liên kết giữa những hệ thống nội tiết, thần kinh và miễn dịch. Một phạm vi rộng của những quá trình sinh học kết hợp với những peptid này bao gồm thoát mạch của protein huyết tương và phù, giãn mạch, co và giãn cơ trơn, xuất tiết nước bọt, co thắt của đường hô hấp và truyền những phản ứng cảm nhận đau. Từ rất sớm vào năm 1876, Stricker đã ghi nhận sự kết hợp giữa thần kinh cảm giác và đau. Ngày nay, người ta đã biết rằng tổn thương những tận cùng thần kinh trong viêm gây tăng neurokinin, chính những neurokinin này gây ảnh hưởng đến việc sản xuất những chất trung gian của viêm, bao gồm histamin, oxid nitric và những kinin. Những tác dụng của neurokinin là do trung gian của việc hoạt hoá ít nhất ba loại thụ thể NK1, NK2 và NK3. Chúng được phân bố trong các mô khắp cơ thể. Hệ thống kinin liên kết với viêm trong những hoàn cảnh sau:

- Sự hình thành của phù: SP, NKA, NKB gây hình thành phù do thúc đẩy việc giải phóng histamin và serotonin từ những dưỡng bào.
- Tổn thương do nhiệt: SP và NKA được sản xuất ra sau tổn thương do nhiệt và gây phù sớm.
- Viêm khớp: SP được phân bố rộng rãi trong những dây thần kinh của các khớp và làm tăng tính thấm mạch máu. SP và NKA có thể điều hoà những hoạt động của những tế bào viêm và miễn dịch.
- Viêm đường hô hấp: SP và NKA vừa được chứng minh có vai trò trong co thắt phế quản, phù niêm mạc, dính và hoạt hoá bạch cầu và tăng tính thấm thành mạch.

5. NHỮNG CHẤT TRUNG GIAN CỦA CHẤT CƠ BẢN NGOÀI TẾ BÀO

Sự tương tác của những tế bào với chất cơ bản ngoài tế bào điều hoà phản ứng mô trong viêm. Môi trường ngoài tế bào bao gồm chất cơ bản đại phân tử đặc hiệu với một mô đã biết. Những tế bào viêm thường trú tương tác với chất cơ bản này, đặc biệt trong tổn thương. Collagen, những sợi chun, những protein của màng đáy, những glycoprotein, những proteoglycan thuộc những đại phân tử cấu trúc tạo nên chất cơ bản ngoài tế bào. Những protein của chất cơ bản ngoài tế bào là những đại phân tử được chế tiết phục vụ cho việc liên kết tế bào với chất cơ bản ngoài tế bào hoặc làm gián đoạn những tương tác tế bào – chất cơ bản ngoài tế bào. Những cytokin và những yếu tố phát triển ảnh hưởng đến sự kết hợp giữa những tế bào,

chất cơ bản ngoài tế bào và những protein của chất cơ bản ngoài tế bào. Những protein chất cơ bản của tế bào gồm:

- SPARC (những protein chế tiết acid và giàu) là một glycoprotein đa chức năng, nó tổ chức những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào và điều hoà hoạt động của yếu tố phát triển. Nó ảnh hưởng đến sự tăng sinh, di chuyển và biệt hoá của tế bào và tác động như một protein chống dính, đặc biệt trên các tế bào nội mô.
- Tenascin C, X, và R là những phân tử chống dính bọc lộ trong quá trình phát triển, tổn thương mô và hàn gắn vết thương.
- Syndecan là những heparan sulfat proteoglycan tham gia những thác đông máu, truyền tín hiệu của yếu tố phát triển, dính của tế bào với chất cơ bản ngoài tế bào, và tạo u.
- Osteopontin là một glycoprotein phosphoryl hoá quan trọng trong khoáng hoá xương. Nó cũng (1) làm trung gian cho những tương tác tế bào–chất cơ bản, (2) hoạt động như một cytokin để hoạt hoá những đường truyền tín hiệu (đặc biệt trong những tế bào T), (3) là một chất hoá hướng động và hỗ trợ cho dính bạch cầu, và (4) có những tác động chống viêm qua việc điều hoà chức năng của đại thực bào.

6. NHỮNG TẾ BÀO VIÊM

Những bạch cầu là những thành phần tế bào chính của phản ứng viêm và bao gồm những bạch cầu đa nhân trung tính, những lympho bào T và B, những bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, bạch cầu ái toan, dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm. Mặc dù những chức năng đặc hiệu đã được xác định với mỗi typ tế bào này, chúng trùng lặp và thay đổi cùng với pha của viêm. Đồng thời, những tế bào của mô tại chỗ tương tác lẫn nhau và với những tế bào trong một phản ứng tiếp tục với viêm và nhiễm khuẩn.

6.1. Những tế bào viêm và tế bào tại chỗ của mô tương tác trong viêm

Bạch cầu đa nhân trung tính

Những bạch cầu đa nhân trung tính là tế bào dấu ấn tiêu chuẩn của viêm cấp. Những tế bào này có hạt trong bào tương với một nhân có hai đến bốn thùy. Những bạch cầu đa nhân trung tính được tàng trữ trong tuỷ xương, lưu thông trong máu và tụ tập nhanh chóng ở những vị trí tổn thương hay nhiễm khuẩn (Hình 2.9A). Chúng được hoạt hoá để đáp ứng với những kích thích thực bào, những cytokin, những chất trung gian hoá hướng động, hoặc những phức hợp kháng nguyên kháng thể, chúng gắn với những thụ thể đặc hiệu trên bề mặt tế bào. Một cách đặc hiệu, những thụ thể của bạch cầu đa nhân trung tính phản ứng với đoạn Fc của IgG và những phân tử IgM, những thành phần của hệ thống bổ thể C5a, C3b và iC3b; những chất chuyển hoá của acid arachidonic (ví dụ, LTB₄), những yếu tố hoá hướng động (ví dụ, FMLP, IL8) và những cytokin (ví dụ, TNF- α). Trong các mô, những bạch cầu đa

nhân trung tính thực bào, những vi khuẩn xâm nhập và mô đã chết. Một khi chúng đã được chiêu mộ vào mô, chúng không trở lại dòng tuần hoàn.

Tế bào nội mô

Tế bào nội mô là những tế bào dệt tạo thành một lớp phủ các lòng huyết quản. Chúng duy trì sự thông suốt dòng chảy của máu qua việc sản xuất những tác nhân chống tiểu cầu và chống huyết khối và điều hoà trương lực huyết quản qua việc sản xuất những yếu tố giãn mạch và co mạch. Một lớp phủ tế bào nội mô nguyên vẹn ức chế việc dính của tiểu cầu và tạo thành cục máu đông, trong khi tổn thương của thành huyết quản làm thay đổi hàng rào nội mô và phơi nhiễm với tín hiệu trợ đông tại chỗ. Tế bào nội mô huyết quản có khả năng kích thích hoặc ức chế việc truyền máu tới mô và sự xâm nhập của tế bào viêm do nhiều cơ chế, vì vậy điều hoà chức năng mô và sự phát triển của phản ứng viêm.

Bất kỳ một tế bào viêm nào lưu thông qua hệ thống huyết quản phải vượt qua nội mô của mạch để đi ra ngoài huyết quản vào mô. Những tế bào nội mô hoạt động như những người gác cửa trong việc chiêu mộ những tế bào viêm, trình diện những phân tử dính để neo giữ những bạch cầu đang trôi theo dòng chảy. Chúng hoạt hoá bạch cầu bằng những tương tác dính này, cũng như bằng việc sinh ra những cytokin và bằng việc trình diện những phân tử lớp I và II của phức hợp hoà hợp mô chính (MHC). Những tế bào nội mô phản ứng nhanh với những tác nhân gây viêm, chẳng hạn như bradykinin và histamin, endotoxin và cytokin. Những chất này làm thay đổi việc bộc lộ những phân tử dính cần thiết cho việc chiêu mộ những bạch cầu và việc sản xuất những chất trung gian mạch hoạt và viêm quan trọng. Những chất trung gian này gồm:

- Oxid nitric (NO^{*}): ban đầu được xác định là một yếu tố làm giãn tế bào nội mô (EDRF), NO^{*} là một yếu tố giãn mạch trọng lượng phân tử thấp, nó ức chế kết dính tiểu cầu, điều hoà trương lực mạch bằng kích thích giãn cơ trơn và tương tác với những gốc oxy để gây tổn thương tế bào.

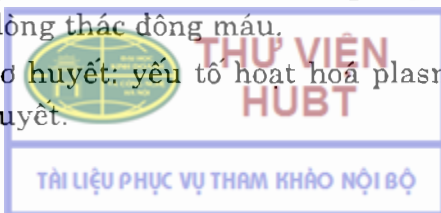
- Các endothelin: những endothelin-1, 2 và 3 là những peptid trọng lượng phân tử thấp được sản xuất bởi tế bào nội mô. Chúng là yếu tố co mạch mạnh và là tác nhân làm áp lực của máu tăng lên, chúng gây co mạch kéo dài cơ trơn của mạch.

- Các yếu tố co thắt có nguồn gốc từ acid arachidonic: những gốc oxy được sinh ra do hoạt động của hydroperoxidase của cyclooxygenase và prostanoid chẳng hạn như TXA₂ và PGH₂ gây co cơ trơn.

- Các cytokin: IL-1, IL-6, TNF- α và những cytokin viêm khác được sinh ra do những tế bào nội mô đã hoạt hoá.

- Các yếu tố chống đông: những phân tử giống heparin và thrombomodulin làm mất hoạt hoá của đông thắc đông máu.

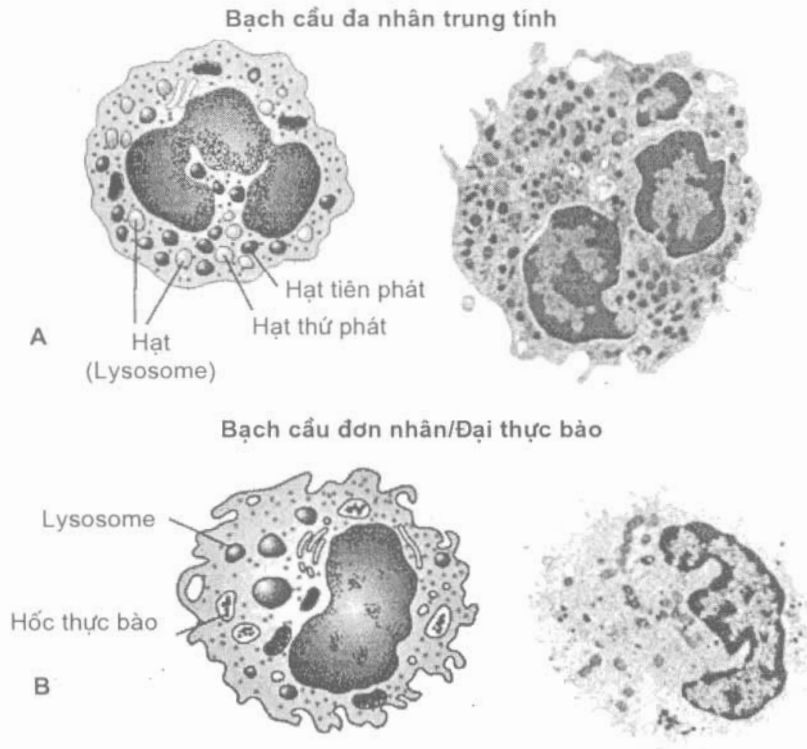
- Các yếu tố tiêu sợi huyết: yếu tố hoạt hoá plasminogen typ mô (t-PA) thúc đẩy hoạt động tiêu sợi huyết.



• Các tác nhân gây huyết khối: yếu tố von Willebrand tạo thuận lợi cho việc dính của những tiểu cầu và yếu tố mô hoạt hoá chuỗi đông máu nội sinh.

Bạch cầu đơn nhân/dại thực bào

Bạch cầu đơn nhân lưu thông có một nhân hình thùy hay hình thận. Chúng có nguồn gốc từ tủy xương và có thể đi ra khỏi dòng tuần hoàn để di chuyển vào mô và trở thành đại thực bào tại chỗ. Khi phản ứng với những chất trung gian do viêm, chúng tụ tập ở những vị trí của viêm cấp. Những đại thực bào là những thực bào, chúng bắt giữ và xử lý vi khuẩn và trình diện những kháng nguyên đã gắn với phức hợp hoà hợp mô chính lớp II (MHC) với những lympho bào. Những đại thực bào cũng có thể biệt hoá thành những tế bào có tua, những tế bào này là những tế bào trình diện kháng nguyên hiệu quả cao. Những bạch cầu đơn nhân/dại thực bào là nguồn của những chất trung gian mạch hoạt, bao gồm những sản phẩm của chuyển hoá acid arachidonic (những prostaglandin, leucotrien), PAF và những cytokin của viêm. Những đại thực bào đặc biệt quan trọng trong duy trì tình trạng viêm mạn tính (Hình 2.9B).



Hình 2.9. Các tế bào viêm: hình thái và chức năng.
A. Bạch cầu trung tính. B. Bạch cầu đơn nhân/Đại thực bào.

Dưỡng bào và bạch cầu ưa base

Những dưỡng bào và bạch cầu ưa base là những tế bào có hạt có chứa thụ thể IgE trên bề mặt tế bào của chúng. Chúng là nguồn tế bào bổ sung của những chất trung gian mạch hoạt, đặc biệt trong đáp ứng với những dị nguyên. Những dưỡng

THƯ VIỆN HUYẾT

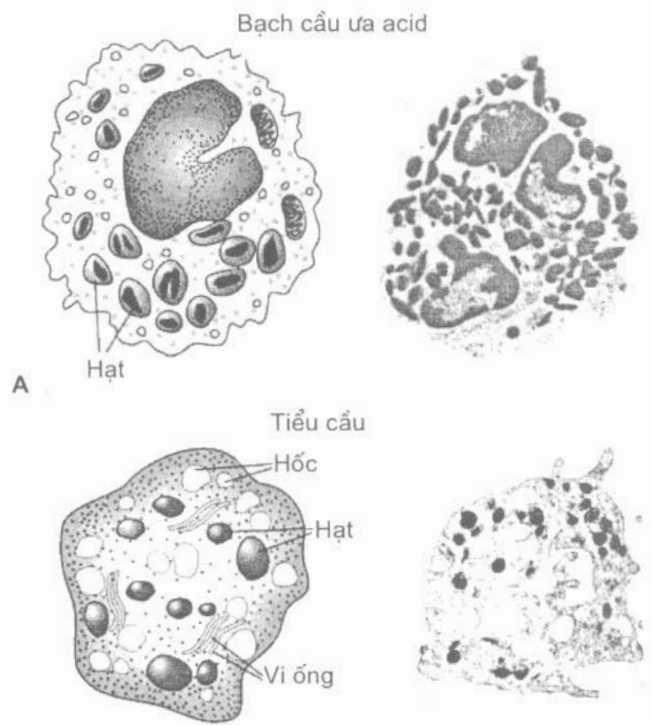
TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

bào nằm trong mô liên kết của cơ thể và đặc biệt có nhiều trong những bề mặt niêm mạc của phổi và đường tiêu hoá, trung bì của da và vi tuần hoàn. Những bạch cầu ưa base có số lượng ít trong tuần hoàn và có thể di chuyển vào mô.

Khi những dưỡng bào hoặc bạch cầu ưa base đã được mẫn cảm bởi IgE bị kích thích bởi kháng nguyên, những chất trung gian viêm chứa trong những hạt đặc bào tương của chúng được chế tiết vào mô ngoài tế bào. Sự mất hạt của chúng cũng có thể gây nên do những tác nhân vật lý, chẳng hạn như lạnh hay chấn thương và những protein cation có nguồn gốc từ những tiểu cầu và những hạt lysosom của bạch cầu đa nhân trung tính. Những hạt này chứa mucopolysaccharid acid (bao gồm heparin), serine protease và những chất trung gian hoá học với bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu ái toan, histamin. Histamin là một chất trung gian đầu tiên gây tăng tính thấm thành mạch sớm, nó tác động trên mạch máu do gắn với những thụ thể H1 đặc hiệu trên thành huyết quản, bao gồm gây co của tế bào nội mô, tạo thành lỗ hổng và phù, một tác động có thể bị ức chế về dược lý học bằng những chất kháng thụ thể H1. Sự kích thích của những dưỡng bào và bạch cầu ái kiềm cũng dẫn đến việc giải phóng những sản phẩm chuyển hoá của acid arachidonic, bao gồm LTC₄, LTD₄ và LTE₄, và những cytokin, chẳng hạn như TNF- α và IL-4. Những sản phẩm của dưỡng bào có vai trò quan trọng trong điều hoà tính thấm thành mạch và trương lực cơ trơn của huyết quản, đặc biệt trong nhiều thể của những phản ứng quá mẫn dị ứng.

Bạch cầu ưa eosin

Bạch cầu ưa eosin (ái toan) lưu thông trong máu và được chiêu mộ đến ổ viêm theo cách tương tự như với bạch cầu đa nhân trung tính. Chúng là những phản ứng do tác động trung gian của IgE đặc trưng, chẳng hạn như trong quá mẫn cảm và những phản ứng dị ứng và hen. Những bạch cầu ưa eosin chứa những leucotrien và PAF, cũng như phosphatase acid và peroxidase. Chúng bộc lộ những thụ thể của IgA và chứa những hạt lớn với protein kiềm tính cao của bạch cầu ưa eosin, cả hai đều tham gia vào phản ứng chống ký sinh trùng (Hình 2.10A).

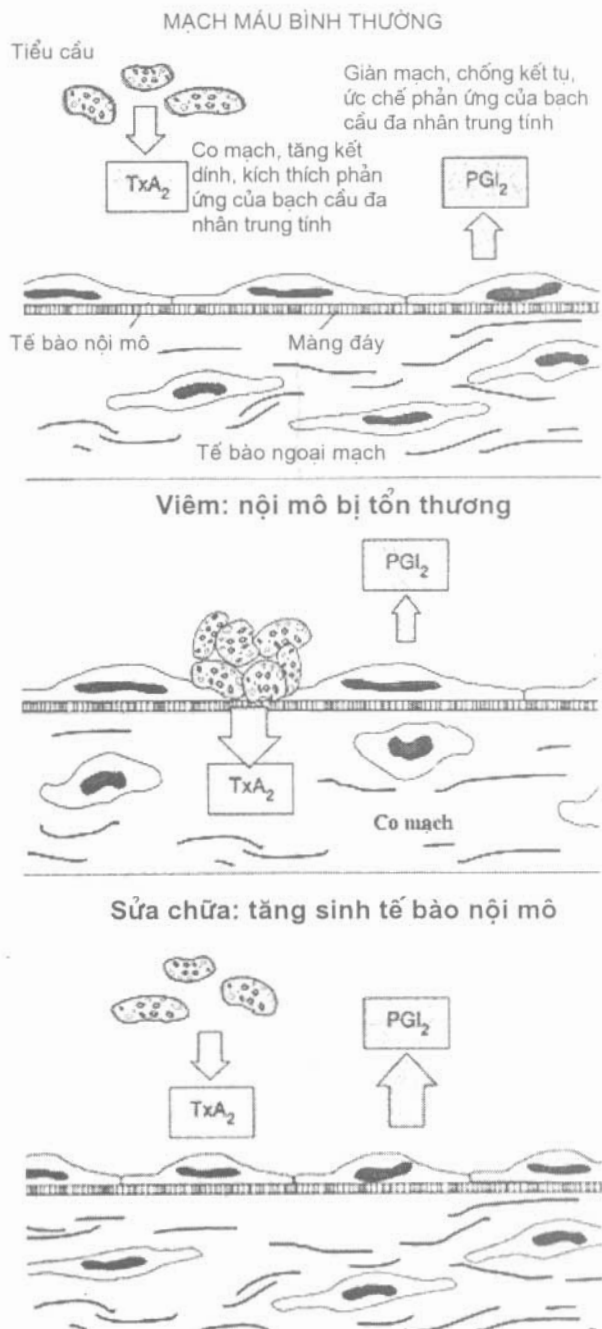


Hình 2.10. Các tế bào viêm: hình thái và chức năng:
A. Bạch cầu ưa acid. B. Tiểu cầu.
ADP = adenosine diphosphate

Tiểu cầu

Những tiểu cầu có vai trò đầu tiên trong cầm máu bình thường và trong sự khởi đầu, điều hoà việc hình thành cục máu đông. Chúng là nguồn của những chất trung gian của viêm, bao gồm những chất mạch hoạt mạnh và những yếu tố phát triển điều hoà sự tăng sinh của tế bào trung mô. Tiểu cầu có kích thước nhỏ (đường kính $2\mu\text{m}$), không có nhân và có chứa ba loại thể vùi khác biệt: (1) những hạt đặc, giàu serotonin, histamin, calci và adenosine diphosphat (ADP); (2) những hạt α , chứa fibrinogen, những protein đông, những yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) và những peptid và protein khác; và (3) lysosom, chúng tàng trữ hydrolase acid (Hình 2.10B).

Sự dính, kết dính và mất hạt của tiểu cầu xảy ra khi chúng tiếp xúc với chất tạo keo dạng tơ (sau tổn thương huyết quản làm bộc lộ những protein của chất cơ bản của mô kẽ) hoặc thrombin sau hoạt hoá hệ thống đông máu (Hình 2.11). Sự mất hạt của tiểu cầu kết hợp với việc giải phóng serotonin (5-hydroxytryptamine), chất này làm tăng trực tiếp tính thấm mạch máu, giống như histamin. Đồng thời chất chuyển hoá của acid arachidonic TXA_2 , được sản xuất bởi những tiểu cầu, giữ vai trò chìa khoá trong làn sóng thứ hai của kết dính tiểu cầu và gây co của cơ trơn. Khi bị hoạt hoá, những tiểu cầu, cũng như những thực bào, chế tiết những protein cation làm trung hoà những tích điện âm trên nội mô và kích thích tăng tính thấm thành mạch.



Hình 2.11. Điều hòa tương tác tế bào nội mô và tiểu cầu bằng thromboxane A₂ (TXA_2) và prostaglandin I₂ (PGI_2).

Trong viêm, sự cân bằng bình thường bị thay đổi thành co mạch, tập trung tiểu cầu, đáp ứng của BCDNTT. Trong quá trình sửa chữa, prostaglandin ảnh hưởng chủ yếu.



THƯ VIỆN
HUBT

6.2. Những đường nội tế bào kết hợp với hoạt hoá tế bào viêm

Một quá trình nhờ đó những kích thích khác nhau dẫn đến những phản ứng chức năng của tế bào viêm (ví dụ, mất hạt hoặc kết dính được gọi là sự ghép cặp phản ứng kích thích). Những kích thích có thể bao gồm những sản phẩm của vi khuẩn và nhiều những chất trung gian viêm nguồn gốc huyết tương hoặc tế bào. Mặc dù những đường kích thích nội bào là phức tạp và thay đổi theo typ tế bào và kích thích một số đường trong tế bào kết hợp với sự hoạt hoá của thụ thể TNF (TNFR) và JAK–Stat

Đường protein G

Nhiều chemokin, hormon và yếu tố dẫn truyền thần kinh, cũng như những chất trung gian hoá học của viêm khác, sử dụng protein thuộc nhóm gắn guanine nucleotide (protein G) của những yếu tố truyền tín hiệu. Có bốn thành phần lớn của nhóm, chúng thay đổi theo những liên kết nội bào của chúng, nhưng những quan niệm phổ biến bao gồm:

- Gắn thụ thể – phối tử: việc gắn của một yếu tố kích thích với một thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào gây hậu quả hình thành một phức hợp phối tử – thụ thể. Khi có gắn của một yếu tố kích thích với một thụ thể, sự chuyển hoá của GDP thành GTP gây hoạt hoá protein G, nó phân tách thành những tiểu thành phần. Những tiểu thành phần này hoạt hoá phospholipase C và phosphatidylinositol-3-kinase (PI-3-kinase).
- Chuyển hoá phospholipid của những màng tế bào: Phospholipase C thủy phân một phosphoinositide trong màng chất nguyên sinh, (phosphatidylinositol biphosphat [PIP₂]), vì vậy tạo thành hai chất chuyển hoá mạnh, diacyl glycerol và inositoltriphosphat (IP₃).
- Calci tự do của chất dịch bào tương tăng: IP₃ gây giải phóng calci trong tế bào được tàng trữ. Kết hợp với sự tràn vào của ion calci từ môi trường ngoài tế bào, IP₃ làm tăng calci tự do của chất dịch bào tương, một sự kiện quan trọng cho sự hoạt hoá của hầu hết những tế bào viêm.
- Phosphoryl hoá và khử phosphoryl của protein: Những tyrosine kinase đặc hiệu gắn phức hợp phối tử-thụ thể và khởi đầu một loạt phosphoryl hoá protein.
- Sự hoạt hoá của protein kinase C: Protein kinase C và những protein kinase khác hoạt hoá nhiều đường tín hiệu trong tế bào, bao gồm cả việc phiên mã gen.

Đường TNFR

TNF là quan trọng trong sự phát triển của viêm. Nó cũng gây chết tế bào theo chương trình của tế bào u và điều hoà những chức năng miễn dịch. TNF và những protein liên quan tương tác với hai thụ thể bề mặt tế bào, gây hậu quả tạo thành một phức hợp truyền tín hiệu nhiều protein. Phức hợp này có thể kích thích (1) những enzym liên quan với chết tế bào theo chương trình, được gọi là những caspase, (2) những yếu tố ức chế chết tế bào theo chương trình, hoặc (3) hoạt hoá một yếu tố phiên mã của nhân gọi là NF- κ B, nó điều hoà sự phiên mã gen. NF- κ B

được điều hoà bởi sự kết hợp của nó hoặc sự tách ra với I κ B, một thành phần ức chế ngăn cản sự chuyển vị trí của NF- κ B vào nhân tế bào. Đường sau cùng này là quan trọng trong điều hoà những sự kiện do trung gian của TNF trong viêm.

Đường JAK-STAT

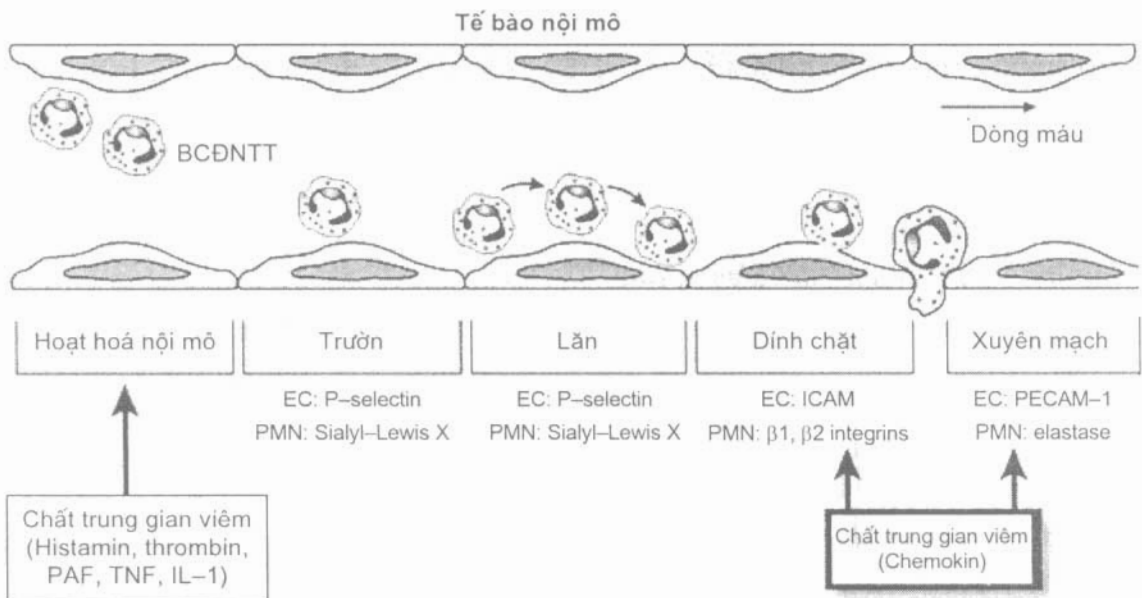
Đường này cung cấp đường truyền tín hiệu trực tiếp từ những polypeptid ngoài tế bào (ví dụ, những yếu tố phát triển) hoặc những cytokin (ví dụ, những interferon hoặc interleukin) qua những thụ thể tế bào tới phối tử sinh ra những phức hợp phiên mã bao gồm JAK-STAT (yếu tố truyền tín hiệu Janus-kinase và yếu tố hoạt hoá những protein phiên mã). Những protein STAT chuyển vị trí vào nhân tế bào, ở đây chúng tương tác với những yếu tố thúc đẩy gen. Kết quả của những cơ chế truyền tín hiệu này là gây cảm ứng hoặc kích thích những phản ứng chức năng đặc hiệu, bao gồm thực tương, mất hạt, kết dính tế bào và tiểu cầu, sản xuất những chất oxy hoá, bộc lộ phân tử dính, sản xuất cytokin, và phiên mã gen. Việc hiểu biết về sự kích thích tế bào viêm cung cấp cơ sở cho những chiến lược mới cho việc điều chỉnh phác đồ điều trị viêm ở người.

7. CHIÊU MỘ BẠCH CẦU TRONG VIÊM CẤP

Một trong những đặc điểm chính của viêm là sự tụ tập bạch cầu, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính trong những mô bị tổn thương. Những bạch cầu dính vào nội mô của huyết quản, trở nên bị hoạt hoá. Sau đó, chúng dẹt lại và di chuyển từ trong mạch máu, qua lớp tế bào nội mô và vào trong mô xung quanh. Trong mô ngoài hạch, những bạch cầu đa nhân trung tính nuốt những vật lạ, những vi khuẩn và mô chết.

7.1. Sự dính bạch cầu vào nội mô

Sự dính bạch cầu vào nội mô do sự tương tác của những phân tử dính hỗ trợ. Sự chiêu mộ bạch cầu trong những tiểu tĩnh mạch hậu mao mạch liên quan đến hiện tượng dính, nó đến sau một dòng thác các sự kiện được khởi đầu bởi sự tương tác của những bạch cầu với những selectin của tế bào nội mô, một sự kiện được gọi là "cột lại". Sự tương tác này làm cho bạch cầu di chuyển chậm trong dòng máu, vì vậy chúng vận động dọc theo bề mặt của tế bào nội mô với một vận động thích hợp được gọi là dính (Hình 2.12). Những bạch cầu đa nhân trung tính trở nên hoạt hoá ngay cạnh nội mô và sự có mặt của những chất trung gian hoá học của viêm và tạo nên một sự dính chắc với tế bào nội mô, làm cho chúng dừng lại. Sau đó là sự xuất ngoại của bạch cầu từ khoang mạch di chuyển qua những mô ngoài mạch tới vị trí tổn thương. Những sự kiện liên quan đến sự chiêu mộ của bạch cầu được điều hoà bởi (1) sự bộc lộ của những phân tử dính trên những bề mặt tế bào nội mô của huyết quản, nó dính với những phân tử tác động tương hỗ trên những bề mặt của những bạch cầu đang lưu thông; (2) những yếu tố hoá hướng động, chúng thu hút bạch cầu theo một gradien hoá học tới vị trí tổn thương; và (3) những chất trung gian của viêm, chúng kích thích những tế bào của mô tại chỗ, bao gồm cả những tế bào nội mô huyết quản.



Hình 2.12. Dinh và xuất ngoại bạch cầu trung tính.

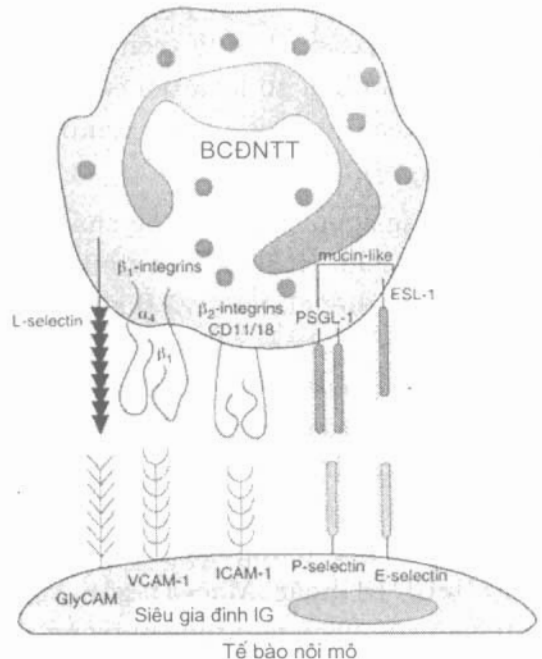
Các chất trung gian viêm hoạt hoá tế bào nội mô để tăng bộc lộ các phân tử dính. Sialyl Lewis X ở PSGL-1 và ESL-1 bạch cầu trung tính gắn với selectin-E và -P để thuận tiện cho việc trườn và dính của bạch cầu trung tính. Integrin tăng ở bạch cầu trung tính được hoạt hoá gắn với ICAM-1 ở tế bào nội mô để hình thành một sự dính chặt. Các tế bào nội mô tách rời nhau và lúc đó bạch cầu trung tính đi qua giữa các tế bào nội mô bị tách rời để đi vào vào tổ chức. EC = tế bào nội mô; ICAM = phân tử dính nội bào; IL = interleukin; PAF = yếu tố hoạt hoá tiểu cầu; PMN = BCDNTT; TNF = yếu tố hoại tử.

Phân tử dính

Bốn nhóm phân tử của những phân tử dính tham gia vào chiêu mộ bạch cầu (Hình 2.13).

Selectin

Những phân tử dính trong nhóm selectin bao gồm P-selectin, E-selectin và L-selectin. Những phân tử này bộc lộ trên bề mặt của những tiểu cầu, những tế bào nội mô và những bạch cầu. Những selectin có cùng một cấu trúc phân tử tương tự, nó có một chuỗi của những glycoprotein xuyên màng với một vùng gắn lectin ngoài tế bào. Lectin phụ thuộc calci hoặc typ C này gắn với oligosaccharid đã sialyl hoá, đặc biệt là phần sialyl-Lewis X trên addressin, sự gắn của chúng cho phép dính nhanh và lăn của các tế bào.



Hình 2.13. Phân tử dính tế bào nội mô và bạch cầu.

GlyCAM = phân tử dính tế bào mang glycan;
ICAM-1 = phân tử dính nội bào;
VCAM = phân tử dính tế bào mạch máu.

P-selectin (CD62P, GMP-140, PADGEM) được tạo thành từ trước và tàng trữ trong những thể Weibel-Palade của tế bào nội mô và hạt α của tiểu cầu. Khi bị kích thích bởi histamin, thrombin hoặc những cytokin viêm đặc hiệu, P-selectin nhanh chóng được vận chuyển lên bề mặt tế bào, ở đây nó gắn với sialyl-Lewis X trên những bề mặt bạch cầu. P-selectin được tạo thành từ trước có thể nhanh chóng được giải phóng lên bề mặt tế bào, cho phép sự tương tác dính nhanh chóng giữa những tế bào nội mô và bạch cầu.

E-selectin (CD62E, ELAM-1) bình thường không bộc lộ trên các bề mặt tế bào nội mô, chỉ bộc lộ do những chất trung gian viêm, chẳng hạn như những cytokin và lipopolysaccharide (LPS) của vi khuẩn. E-selectin kích thích dính của những bạch cầu đa nhân trung tính, bạch cầu đơn nhân và một số lympho bào, qua việc gắn với Lewis X hoặc Lewis A

L-selectin (CD62L, LAM-1, Leu 8) được bộc lộ trên nhiều typ bạch cầu và lần đầu tiên được xác định như một "thụ thể về nhà". Nó giúp cho việc dính của những lympho bào với những tiểu tĩnh mạch nội mô cao trong mô lympho, vì vậy điều hoà sự di chuyển của nó qua mô này. L-selectin gắn với phân tử dính tế bào mang glycan-1 (Gly CAM-1) phân tử dính tế bào của niêm mạc-1 (Mad CAM-1) và CD 34.

Addressin

Những addressin của mạch máu là những glycoprotein giống mucin, chẳng hạn như GlyCAM-1, PSGL-1, ESL-1 và CD34. Những phân tử này có những vùng carbohydrat, một phần sialyl-Lewis X, nó gắn với vùng lectin của selectin. Những addressin bộc lộ trên bề mặt của những bạch cầu và nội mô của mô đặc hiệu và điều hoà sự khu trú của những tiểu quần thể bạch cầu. Chúng cũng tham gia vào việc hoạt hoá những lympho bào.

Integrin

Những chemokin, những chất trung gian lipid và những phân tử trợ viêm hoạt hoá một nhóm thứ hai của những phân tử dính, những integrin. Những integrin bao gồm những chuỗi α và β xuyên màng được sắp xếp như những dị dimer. Những phân tử trong nhóm này tham gia vào những tương tác tế bào – tế bào cũng như sự liên kết của tế bào – chất cơ bản ngoài tế bào. Những integrin $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 7$ tham gia vào việc chiêu mộ bạch cầu. Những phân tử hoạt hoá rất chậm VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) trên những bạch cầu và những lympho bào gắn với VCAM-1 trên những tế bào nội mô. Những integrin $\beta 2$ (CD48) tạo thành những phân tử kết hợp với integrin những chuỗi α : $\alpha 1 \beta 2$ (cũng gọi là CD11a/CD18 hoặc LFA-1) và $\alpha m \beta 2$ (cũng gọi là CD11b/CD18 hoặc Mac-1) gắn với ICAM-1 và ICAM-2. Theo thứ tự, những integrin của bạch cầu tồn tại trong tình trạng ái lực thấp nhưng được chuyển sang trạng thái ái lực cao khi những tế bào này được hoạt hoá.

Globulin miễn dịch

Những phân tử dính của một họ chung globulin miễn dịch bao gồm ICAM-1, ICAM-2 và VCAM-1, tất cả chúng tương tác với những integrin trên những bạch

cầu để kích thích việc chiêu mộ tế bào. Chúng bộc lộ trên bề mặt của những tế bào nội mô và một số bạch cầu đã bị kích thích bởi cytokin, cũng như một số tế bào biểu mô, chẳng hạn như những tế bào phế nang của phổi.

Sự chiêu mộ bạch cầu

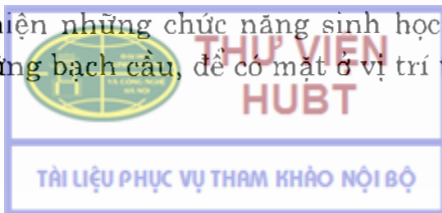
Việc dừng lại và lăn, do tác động của những selectin, và dính chắc, gây nên do integrin, là những điều kiện phải có trước cho việc chiêu mộ những bạch cầu từ máu vào các mô và những phản ứng viêm sau đó. Với một tế bào đang lăn để dính, nhiều tình trạng có thể xảy ra. Trước hết phải có sự giảm tốc độ lăn do tăng đậm độ của những selectin. Việc tăng sớm trong tốc độ lăn của bạch cầu phụ thuộc vào P-selectin, trong khi E-selectin khởi động dính sớm. Những thành phần của nhóm integrin hoạt động bằng cách hợp tác với những selectin để tạo thuận lợi cho việc lăn và dính sớm của những bạch cầu, và là quan trọng cho việc di cư sau này. Những integrin của bạch cầu gắn với nhóm chung Ig của những phối tử bộc lộ trên nội mô mạch máu. Những tương tác này sau đó làm chậm sự di chuyển của bạch cầu, làm tăng chiều dài tiếp xúc của mỗi bạch cầu với nội mô. Việc dính vào nhau của những phân tử dính cũng hoạt hoá những đường truyền tín hiệu nội bào bằng việc sinh ra những tín hiệu xuyên màng. Do đó, những bạch cầu và những tế bào nội mô tiếp tục được hoạt hoá, điều hoà tăng việc gắn L-selectin và integrin. Hậu quả rõ rệt là sự dính chắc.

Việc chiêu mộ những phân nhóm đặc hiệu của bạch cầu tới những vùng viêm có thể là hậu quả của những hình thái độc nhất hoặc mật độ tương đối của những phân tử dính trên bề mặt tế bào. Trong trường hợp của những phân nhóm bạch cầu, mỗi typ tế bào có thể bộc lộ những phân tử dính đặc hiệu. Những cytokin và những chemokin đặc hiệu với quá trình viêm gây nên sự bộc lộ những phân tử dính trên nội mô huyết quản và những thay đổi trong ái lực của những phân tử dính này với phối tử của chúng. Ví dụ trong viêm do dị ứng hoặc hen, sự cảm ứng cytokin của VCAM-1 trên những tế bào nội mô làm tăng sự chiêu mộ của những bạch cầu ưa eosin mang VLA-4 hơn là với những bạch cầu đa nhân trung tính không bộc lộ VLA-4.

Sự chiêu mộ của bạch cầu trong một số mô có thể không theo khuôn mẫu vừa mô tả. Ví dụ, ở trong gan những bạch cầu có thể không cần lăn trong những mao mạch nan hoa (hình sin) trước khi dính vào nội mô. Sự dính của bạch cầu vào những tiểu động mạch và những mao mạch có thể có những yêu cầu khác phản ánh những lực huyết động khác nhau trong những huyết quản này.

7.2. Những phân tử hoá hướng động

Phân tử hoá hướng động hướng bạch cầu đa nhân trung tính tới vị trí tổn thương. Những bạch cầu phải được định vị vào một vị trí chính xác ở vùng tổn thương viêm để thực hiện những chức năng sinh học của chúng. Với những phân nhóm đặc hiệu của những bạch cầu, để có mặt ở vị trí tổn thương một cách kịp thời,



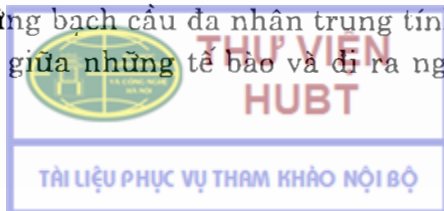
chúng phải nhận nhiều định hướng đặc hiệu. Những tế bào này được hướng dẫn qua những khoang mạch và ngoài mạch bởi một tương tác phức tạp của những chất hấp dẫn và những phân tử dính. Hoá hướng động là một quá trình di chuyển tế bào theo định hướng, nó là một hoạt động và đòi hỏi năng lượng. Những bạch cầu được chiêu mộ từ máu bởi những chất hấp dẫn hoá học được giải phóng bởi những tế bào nội mô, di chuyển tiếp khỏi tế bào nội mô đi về phía mô đích. Chúng di chuyển theo một gradien chức năng của một chất hấp dẫn hoá học để phản ứng với một gradien chất hấp dẫn hoá học thứ hai ở xa hơn. Những bạch cầu đa nhân trung tính phải tổng hợp những tín hiệu khác nhau để đi đến một vị trí chính xác và thời gian chính xác, để thực hiện những nhiệm vụ được đặt ra của chúng. Những yếu tố hoá hướng động quan trọng nhất với những bạch cầu đa nhân trung tính là C5a, những sản phẩm của vi khuẩn và ty thể (đặc biệt là những peptid đã được N-formyl hoá trọng lượng phân tử thấp chẳng hạn như FMLP), những sản phẩm của chuyển hoá của acid arachidonic (đặc biệt là LTB₄), những sản phẩm của sự phân giải chất cơ bản ngoài tế bào và những chemokin. Những chemokin là một trong những cơ chế quan trọng nhất của sự chiêu mộ bạch cầu bởi vì chúng sinh ra một thang hoá hướng động do việc gắn với những proteoglycan của chất cơ bản ngoài tế bào. Do đó, nồng độ cao của những chemokin tồn tại ở vị trí tổn thương mô. Sau đó, những thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của bạch cầu đang di chuyển gắn với những chemokin đã liên kết với chất cơ bản, một quá trình dẫn tới sự di chuyển tế bào theo gradien hoá hướng động tới vị trí tổn thương.

Những yếu tố hoá hướng động với những typ tế bào khác nhau, bao gồm những lympho bào, những bạch cầu ưa base và những bạch cầu ưa acid cũng được sản xuất ở những vị trí tổn thương mô và có thể được chế tiết bởi những tế bào nội mô đã hoạt hoá, những tế bào nhu mô của mô, hoặc những tế bào viêm khác. Chúng bao gồm PAF, yếu tố phát triển chuyển dạng β (TGF- β), những protein cation của bạch cầu đa nhân trung tính và những lymphokin. Một hỗn hợp những chemokin có mặt trong một mô được quyết định phần lớn bởi typ bạch cầu, được thu hút tới vị trí tổn thương. Những tế bào đang đi tới nơi dự định của chúng phải có khả năng dừng lại ở mô đích. Sự hướng dẫn tiếp xúc, dính được điều hoà hoặc những tín hiệu ức chế có thể quyết định sự dừng lại cuối cùng của những tế bào đặc hiệu ở những vị trí mô đặc hiệu.

7.3. Bạch cầu di chuyển vào mô

Sự xuyên mạch của bạch cầu

Những bạch cầu dính vào nội mô của huyết quản di cư bằng việc đi qua khoảng giữa các tế bào nội mô tiếp giáp với nhau, một quá trình được gọi là sự xuyên mạch của bạch cầu cạnh tế bào. Khi hoạt động để phản ứng với những gradien chemokin, những bạch cầu đa nhân trung tính trải dài những chân giả và lựa để đi vào dần dần giữa những tế bào và đi ra ngoài khoang mạch. Những tế



bào nội mô nối với nhau bởi những chỗ tiếp giáp kết nối chặt và những chỗ tiếp giáp bám vào nhau. Cả hai vùng tiếp giáp tách ra dưới ảnh hưởng của những chất trung gian viêm, những tín hiệu nội bào được sinh ra do sự gài vào nhau của phân tử dính và những tín hiệu từ những bạch cầu đa nhân trung tính dính. Những bạch cầu đa nhân trung tính huy động elastase tới những màng chân giả của chúng gây nên co tế bào nội mô ở phần trước của bạch cầu đa nhân trung tính. Những tế bào này cũng gây nên tăng calci nội bào của tế bào nội mô, với calci chúng phản ứng bởi phần đang được kéo theo.

Những bạch cầu đa nhân trung tính cũng di chuyển qua những tế bào nội mô bằng sự xuyên mạch của bạch cầu qua tế bào. Những bạch cầu đa nhân cũng đi qua bào tương của tế bào nội mô, len qua những lỗ tròn nhỏ hơn là gây co tế bào nội mô. Trong một số mô, chẳng hạn như niêm mạc dạ dày ruột và các tuyến chế tiết, chúng chứa những vi huyết quản có cửa sổ, những bạch cầu đa nhân có thể đi qua những vùng mỏng của nội mô được gọi là những cửa sổ, không gây tổn thương nội mô. Trong những vi huyết quản không có cửa sổ, những bạch cầu đa nhân có thể đi qua nội mô sử dụng những hốc nhỏ hoặc những túi ẩm tượng nhỏ, nó tạo thành những đường đi qua có màng bao bọc nhỏ qua tế bào.

Sự tương tác của mô

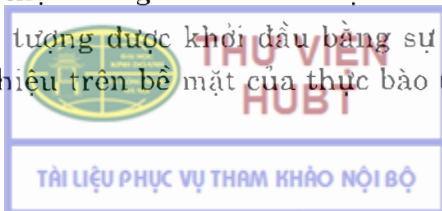
Sự tụ tập chọn lọc của những phân nhóm bạch cầu ở những vị trí viêm phụ thuộc trước hết vào những tín hiệu ở giao diện (bề mặt chung) máu–tế bào nội mô. Sự chọn lọc cũng xảy ra trong chính mô đệm. Sau khi vượt qua những tế bào nội mô, những bạch cầu đi vào vi môi trường của mô đệm trong đó chúng phải tương tác với những tế bào và chất cơ bản ngoài tế bào, dính và trở thành dừng một chỗ. Những tín hiệu tại chỗ bao gồm những chemokin, cytokin, những yếu tố phát triển, chúng tạo điều kiện cho những bạch cầu bám chắc vào mô và trở nên bị hoạt hoá tiếp.

8. CHỨC NĂNG CỦA BẠCH CẦU TRONG VIÊM CẤP

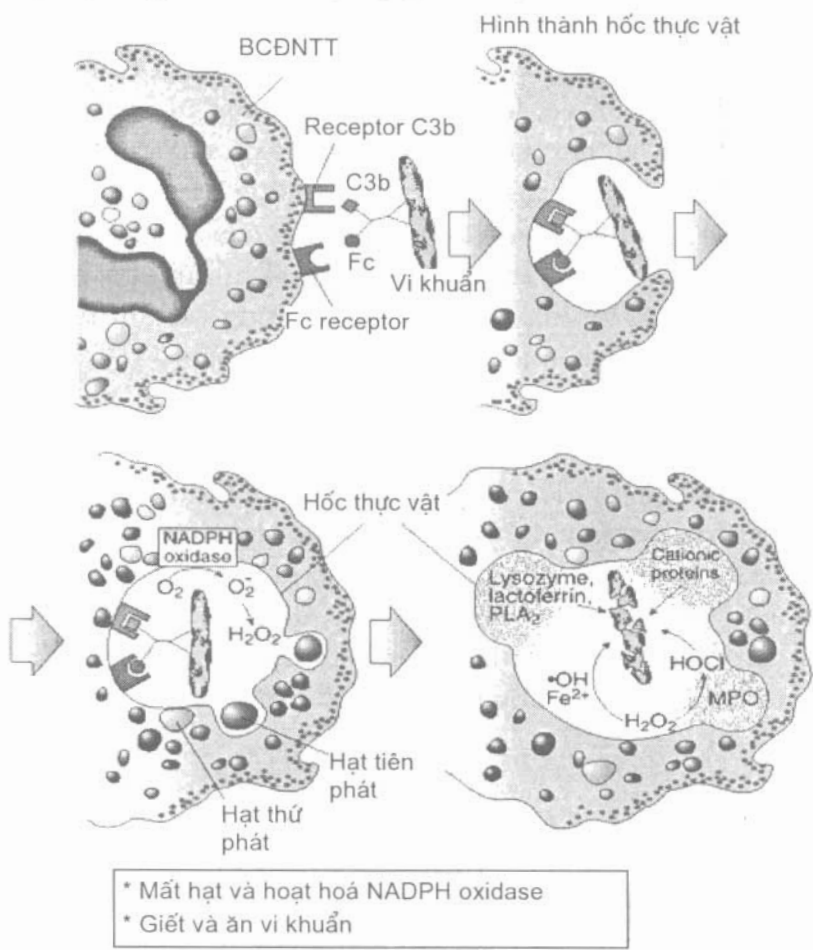
8.1. Thực bào

Có nhiều tế bào viêm, bao gồm bạch cầu đơn nhân, đại thực bào của mô, những tế bào có tua và bạch cầu đa nhân trung tính, nhận biết, vùi vào trong bào tương và tiêu hoá dị vật, những vi sinh vật hoặc những mảnh vụn tế bào, một quá trình được gọi là thực tượng. Thuật ngữ này đã được sử dụng hơn một thế kỷ trước bởi Elie Metchnikoff và ngày nay được định nghĩa là việc tiêu hoá những tiểu phần không hoà tan và những vi sinh vật bởi những tế bào nhân chuẩn. Những tế bào thực hiện chức năng này được gọi là những thực bào. Quá trình thực bào gồm nhiều sự kiện qua màng và truyền tín hiệu trong tế bào theo một trình tự phức tạp (Hình 2.14).

• **Nhận biết:** thực tượng được khởi đầu bằng sự nhận biết những tiểu phần bởi những thụ thể đặc hiệu trên bề mặt của thực bào (Hình 2.14). Thực tượng của



hầu hết những tác nhân sinh học bị kích thích bởi, sự bao bọc chúng (opsonin hoá) với những thành phần của huyết tương (những opsonin), đặc biệt là những globulin miễn dịch hoặc đoạn C3b của bổ thể. Những thực bào có những thụ thể opsonin đặc hiệu, bao gồm những thụ thể với globulin miễn dịch Fcγ và những thành phần của bổ thể. Tuy nhiên, nhiều tác nhân gây bệnh đã phát triển những cơ chế để tránh khỏi bị thực tượng bởi thực bào. Những vỏ polysaccharid, protein A, protein M hoặc peptidoglycan xung quanh vi khuẩn có thể ngăn cản sự lắng đọng của bổ thể hoặc sự nhận biết kháng nguyên và gắn thụ thể.



Hình 2.14. Cơ chế giết tế bào và thực bào vi khuẩn của bạch cầu trung tính.
Opsonin như C3b bao phủ bề mặt vi khuẩn cho phép thụ thể C3b bạch cầu trung tính nhận ra. Cụm receptor khởi động phát tín hiệu nội bào và tập hợp actin trong bạch cầu trung tính. Giả tức hình thành bao quanh vi khuẩn bọc chúng vào trong một phagosome. Các hạt lysosom hợp với phagosome để hình thành một phagolysosome, ở đó các enzym của lysosom và các gốc oxy được giải phóng để giết và giáng hoá vi khuẩn. Fe²⁺ = iron sắt 2; HOCl = hypochlorous acid; MPO = myeloperoxidase; PLA₂ = phospholipase A₂.

• **Truyền tín hiệu:** việc tụ tập bổ thể trên bề mặt vi khuẩn gây hậu quả là sự tụ tập những thụ thể Fcγ trên màng thực bào. Sự phosphoryl hoá sau đó của những yếu tố thúc đẩy hoạt hoá dựa vào truyền tín hiệu của thụ thể miễn dịch (ITAM) nằm trong vùng chất dịch bào tương của tế bào hoặc tiểu thành phần γ của thụ

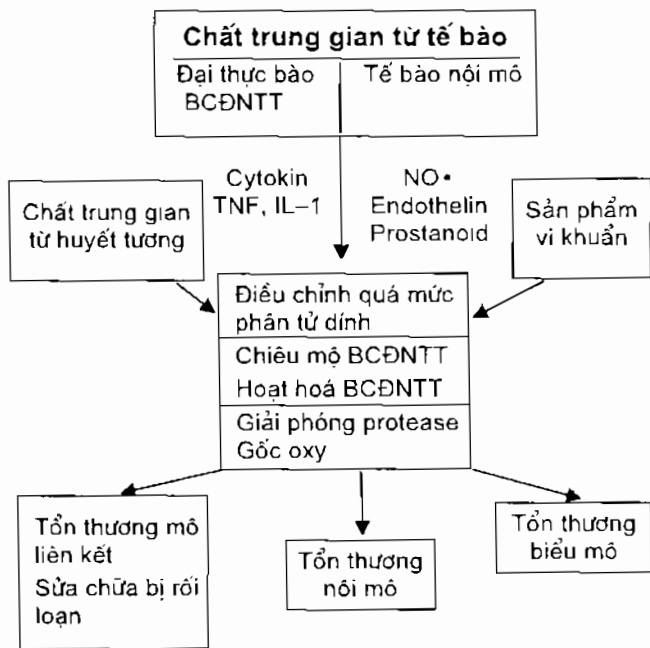
thể, kích thích hoạt động của đường truyền tín hiệu trong tế bào. Tyrosin kinase kết hợp với thụ thể Fcγ là cần thiết cho việc truyền tín hiệu trong thực tượng (Hình 3.PL).

• **Sát nhập vào trong bào tương:** trong trường hợp của thụ thể Fcγ hoặc CR3, sự tụ tập của actin xảy ra ngay dưới vật đích của thực bào. Những tơ actin được trùng hợp đẩy màng bào tương về phía trước gây hậu quả tạo thành một hố thực tượng và nhấn chìm vật lạ vào trong bào tương. Quá trình này liên quan đến việc sửa đổi lại màng bào tương để làm tăng diện tích bề mặt và cho phép màng bào tương tạo thành những chân giả vây quanh vật lạ. Việc "đóng khoá kéo" (phéc mơ tuya) xung quanh một tiểu phần đã opspnin hoá bao quanh vật lạ trong một hốc bào tương được gọi là thể thực bào (Hình 2.14 và 3.PL).

• **Tiêu hoá:** thể thực bào chứa tiểu phần lạ hoặc vi khuẩn hợp nhất với những hạt lysosom của bào tương để tạo thành một thể thực bào lysosom. Những enzym của lysosom được giải phóng vào trong thể thực bào này. Những enzym thuỷ phân này được hoạt hoá bởi pH acid trong thể thực bào lysosom, sau đó chúng phân huỷ vật liệu được thực bào. Một số vi sinh vật phát triển dần và tự nhiên những cơ chế để ngăn cản quá trình mất hạt của những hạt lysosom hoặc ức chế những enzym của bạch cầu đa nhân trung tính, vì vậy tránh khỏi bị giết bởi bạch cầu đa nhân trung tính.

8.2. Những enzym của bạch cầu đa nhân trung tính

Những enzym của bạch cầu đa nhân trung tính cần cho sự đề kháng chống vi khuẩn và dọn sạch vết thương. Mặc dù những bạch cầu đa nhân trung tính là quan trọng trong việc phân giải những vi khuẩn và những mảnh vụn tế bào, chúng cũng góp phần vào tổn thương mô (Hình 2.15). Những chất trung gian viêm nguồn gốc tế bào và huyết tương, cũng như nội độc tố của những vi khuẩn hoạt hoá những bạch cầu đa nhân trung tính. Hậu quả rõ rệt là việc chiêu mộ những tế bào viêm này tới vị trí tổn thương, ở đây chúng giải phóng



Hình-2.15. Tổn thương viêm trung gian qua bạch cầu.
IL = interleukin; LPS = lipopolysaccharid; NO• = nitric oxide; PMN = BCĐNTT; TNF = yếu tố hoại tử u.

những chất chứa trong các hạt của chúng. Quá trình này có hậu quả hai mặt. Một mặt việc dọn sạch mô bị tổn thương qua việc phá vỡ bằng thủy phân mô là có lợi. Mặt khác, tổn thương mô gây nên do tổn thương của những tế bào nội mô và biểu mô và việc phân huỷ mô liên kết tiếp diễn.

Những hạt của bạch cầu đa nhân trung tính

Những enzym cần thiết cho việc phân giải những vi khuẩn và mô được sinh ra và chứa trong những hạt riêng biệt của bào tương của bạch cầu đa nhân. Những hạt thứ nhất, thứ hai và thứ ba này khác nhau về hình thái học và sinh hoá học, mỗi hạt có một phổ enzym duy nhất.

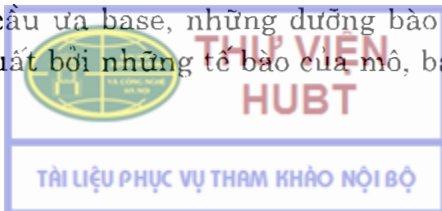
- Những hạt thứ nhất (những hạt ưa azur): thành phần của những hạt này có hoạt tính chống vi khuẩn và hoạt tính của proteinase và có thể hoạt hoá một cách trực tiếp những tế bào viêm khác. Những hydrolase acid mạnh và những serine protease trung tính tiêu hoá nhiều loại đại phân tử. Lysozym và PLA₂ là những enzym chống vi khuẩn. Chúng phân giải những vách tế bào vi khuẩn và những màng sinh học và quan trọng trong giết vi khuẩn. Myeloperoxidase, là chìa khoá với chuyển hoá của peroxid hydro, dẫn đến việc sinh ra những gốc oxy độc.

- Những hạt thứ phát (những hạt đặc hiệu): những cấu trúc này chứa PLA₂ và lysozym. Thêm vào đó những chất chứa gồm protein cation, lactoferrin, protein gắn vitamin B₁₂ và một metalloproteinase của chất cơ bản (collagenase) đặc hiệu với collagen typ IV. Cũng có trong những hạt này là những protein khởi động việc giết những tế bào đặc hiệu.

- Những hạt thứ ba (những hạt tàng trữ nhỏ, những hạt C): những hạt này chứa những proteinase cathepsin, gelatinase và yếu tố hoạt hoá plasminogen typ urokinase (u-PA). Những hạt thứ ba này được giải phóng ở phần phía trước dẫn đường của bạch cầu đa nhân trong hoá hướng động và là nguồn của những enzym thúc đẩy sự di chuyển của các tế bào qua màng đáy và các mô. Những hạt tương tự có trong những bạch cầu đơn nhân và những đại thực bào.

Proteinase

Những enzym thủy phân protein (proteinase) được tàng trữ trong những hạt bào tương và những túi chế tiết của bạch cầu đa nhân trung tính. Vì những tế bào này lưu thông trong dòng tuần hoàn, những proteinase được giải phóng làm cho chúng có thể xuyên qua chất cơ bản ngoài tế bào và di chuyển tới những vị trí tổn thương. Ở vị trí mô bị tổn thương, chúng phân giải chất cơ bản, những mảnh vụn tế bào và những tác nhân gây bệnh. Tuy nhiên, những bạch cầu đa nhân trung tính không phải là nguồn duy nhất của những proteinase. Những enzym này cũng bộc lộ bởi nhiều tế bào viêm, bao gồm những bạch cầu đơn nhân, những bạch cầu ưa eosin, những bạch cầu ưa base, những dưỡng bào và những lympho bào. Hơn nữa, chúng được sản xuất bởi những tế bào của mô, bao gồm những tế bào nội mô của mạch.



Những proteinase này là những enzym phân tách những cấu peptid trong những polypeptid. Chúng được phân loại thành bốn nhóm theo hoạt động xúc tác của chúng: những serine protease và metalloproteinase là những enzym trung tính có khả năng hoạt động trong những khoảng ngoài tế bào; những cysteine proteinase và aspartic proteinase là những enzym acid và hoạt động trong môi trường acid của những lysosom. Những enzym này có đích là nhiều loại protein trong tế bào và ngoài tế bào.

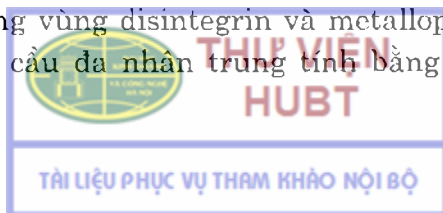
- Những sản phẩm của viêm, mảnh vụn của những tế bào bị tổn thương, protein của vi khuẩn, protein của chất cơ bản.
- Những vi sinh vật.
- Protein của huyết tương, bao gồm những thành phần của bố thể, yếu tố đông máu, globulin miễn dịch và cytokin.
- Những đại phân tử của chất cơ bản (ví dụ, collagen, elastin, fibronectin và laminin).
- Những lympho bào và tiểu cầu, chúng được hoạt hoá bởi những proteinase.

Serine proteinase

Được tàng trữ như những enzym hoạt động trong các hạt của bạch cầu, serine proteinase phân huỷ nhiều loại protein ngoài tế bào, mảnh vụn tế bào và vi khuẩn. Elastase của bạch cầu người (HLE) có vai trò trong phân giải fibronectin. Cathepsin G chuyển hoá angiotensin I thành angiotensin II, vì vậy làm co cơ trơn và thay đổi tính thấm thành mạch. Proteinase 3 (PR3) có những đặc tính kháng nguyên liên quan tới u hạt Wegener. u-PA làm tan cục đông tơ huyết, sinh ra plasmin ở những vị trí vết thương. Enzym này có vai trò chìa khoá trong di chuyển của bạch cầu từ lưới mao mạch, phân giải những protein của chất cơ bản ngoài tế bào và hoạt hoá procollagenase để tạo nên con đường nhỏ cho những bạch cầu di chuyển. Mặc dù những serine proteinase là quan trọng nhất trong vai trò tiêu hoá những phân tử của chất cơ bản ngoài tế bào, việc thay đổi hoạt động của cytokin là một chức năng có ý nghĩa tương tự. Serine proteinase làm hoà tan những cytokin có màng bao bọc và những thụ thể bằng việc tách những cytokin hoạt động từ những tiền thân không hoạt động của chúng. Chúng cũng tách những thụ thể của cytokin khỏi những màng tế bào, vì vậy điều hoà hoạt động sinh học của cytokin.

Metalloproteinase

Nhóm metalloproteinase của những enzym gồm ít nhất 25 thành viên hiện nay đã xác định được. Những metalloproteinase của chất cơ bản (MMPs, những matrixin) phân giải tất cả những thành phần của chất cơ bản, bao gồm cả những màng đáy. Chúng được phân loại theo tính đặc hiệu của những cơ chất thành những collagenase của mô kẽ, gelatinase, stromelysin, metalloelastase và matrilysin. Những protein với những vùng disintegrin và metalloproteinase (ADAM) điều hoà sự xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính bằng việc nhắm vào đích những



disintegrin. Những phân tử này là những polypeptid làm gián đoạn sự liên kết của những tế bào với nhau và với chất cơ bản do trung gian của integrin.

Cysteine proteinase và aspartic proteinase

Những proteinase acid hoạt động trước hết trong lysosom của những bạch cầu để phân huỷ những protein nội bào.

Những chất ức chế proteinase

Môi trường thuỷ phân protein được điều hoà bởi nhiều chất ức chế được tổng hợp bởi những tế bào viêm và tế bào của mô và có trong dịch của cơ thể và những khoang của mô. Trong hàn gắn vết thương, những antiprotease này bảo vệ chống lại tổn thương bằng việc hạn chế hoạt động của protease. Việc xây dựng lại chất cơ bản ngoài tế bào xảy ra trong khung cảnh của sự cân bằng giữa những enzym và yếu tố ức chế. Trong những vết thương mạn tính, sự xâm nhập liên tục của những bạch cầu đa nhân trung tính và những loại oxy phản ứng lán át và làm mất hoạt hoá của những yếu tố ức chế, cho phép việc thuỷ phân protein tiếp tục. Những chất ức chế proteinase đã biết bao gồm:

- α -macroglobulin: yếu tố ức chế không đặc hiệu của tất cả các loại proteinase, trước hết có trong huyết tương.
- Serpin: những yếu tố ức chế chính của serine proteinase.
- α -Antiprotease (α 1-antitrypsin, α 1-antichymotrypsin): ức chế elastase của bạch cầu ở người và cathepsin G.
- Yếu tố ức chế proteinase của bạch cầu chế tiết (SLPI), Elafin: ức chế proteinase 3.
- Yếu tố ức chế mô của metalloproteinase (TIMP-1, 2, 3, 4): đặc hiệu với những metalloproteinase trong mô.

8.3. Những tế bào viêm có hoạt tính diệt vi khuẩn oxy hoá và không oxy hoá

Hoạt tính diệt khuẩn của bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào do tác động trung gian một phần bởi việc sản xuất những loại oxy phản ứng và một phần bởi những cơ chế không phụ thuộc oxy.

Diệt vi khuẩn oxy hoá

Thực tượng được thực hiện bởi những phản ứng chuyển hoá trong những tế bào viêm dẫn đến việc sản xuất một số chất chuyển hoá oxy. Những sản phẩm này phản ứng mạnh hơn chính oxy và góp phần vào việc giết vi khuẩn đã được thực bào.

- *Superoxid anion* (O_2^-): Quá trình thực tượng hoạt hoá NADPH oxidase trong màng tế bào của những bạch cầu đa nhân trung tính. NADPH oxidase là một phức hợp vận chuyển điện tử đa tiềm năng, nó khử phân tử oxy thành O_2^- . Sự hoạt hoá của enzym này bị kích thích trước hết bởi sự phơi nhiễm của tế bào với một kích thích hoá hướng động hoặc lipopolysaccharid của vi khuẩn. Sự hoạt hoá của

NADPH oxidase kết hợp với một tăng tiêu thụ oxy và kích thích rẽ tắt dòng (shunt) của hexose monophosphate. Vì vậy, những phản ứng của tế bào này được gọi là *sự bùng nổ hô hấp*.

• *Peroxid hydro (H₂O₂)*: O₂⁻ nhanh chóng được chuyển hoá thành H₂O₂ bởi superoxide dismutase ở bề mặt tế bào và trong những thể thực bào lysosom. H₂O₂ ổn định và có vai trò như một cơ chất cho việc sinh ra những chất oxi hoá phản ứng phụ thêm.

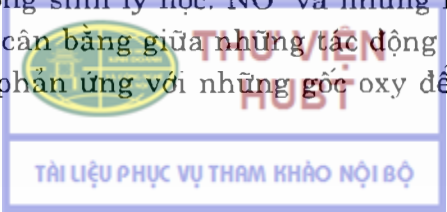
• *Acid hypochloric*: Myeloproteinase (MPO), một sản phẩm của bạch cầu đa nhân trung tính có tính ion dương mạnh, được chế tiết từ các hạt khi được thải ra ngoài tế bào và xúc tác việc chuyển hoá của H₂O₂ khi có mặt của một halid để tạo hypochloric. Một halogen quan trọng nhất trong hệ thống sinh học là chlorine, và vì vậy acid hypochloric (HOCl) được sản xuất sau kích thích của bạch cầu đa nhân trung tính. Chất oxi hoá mạnh này là tác nhân diệt khuẩn chính được sản xuất bởi những thực bào. Thêm vào đó HOCl cũng tham gia vào việc hoạt hoá collagenase và gelatinase có nguồn gốc từ bạch cầu đa nhân trung tính, cả hai enzym này được chế tiết như những enzym tiềm tàng. HOCl cũng hoạt hoá α1-antitrypsin.

• *Gốc hydroxyl (·OH)*: việc khử H₂O₂ xảy ra qua phản ứng Haber–Weiss để tạo thành một gốc oxy phản ứng cao. Mặc dù phản ứng này xảy ra chậm ở một pH sinh lý học, khi có mặt của sắt II (Fe²⁺) phản ứng Fenton nhanh chóng chuyển hoá H₂O₂ thành ·OH, một gốc với hoạt tính diệt khuẩn mạnh. Việc khử tiếp theo của ·OH dẫn đến hình thành H₂O.

Những phản ứng liên quan đến các chất chuyển hoá oxy phản ứng được sản xuất bởi thực bào

Phản ứng khử của oxy phân tử $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$	Superoxid tích điện âm
Phản ứng phân đôi của O ₂ ⁻ $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$	Peroxid hydro
Phản ứng Haber– Weiss $H_2O_2 + O_2^- + H^+ \rightarrow OH^\bullet + H_2O_2 + O_2$	Gốc hydroxyl
Phản ứng Fenton (xúc tác– sắt) $H_2O_2 + Fe^{2+} \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + \cdot OH$	Gốc hydroxyl
Phản ứng myeloperoxidase $H_2O_2 + Cl^- + H^+ \rightarrow HOCl + H_2O$	Acid hypochloric

• *Oxid nitric (NO·)*: những thực bào cũng như những tế bào nội mô sản xuất oxid nitric (NO·) và những dẫn xuất của nó, có một giới hạn đáng kể của những tác động sinh lý học và không sinh lý học. NO· và những loại gốc oxy khác tương tác lẫn nhau để tạo nên sự cân bằng giữa những tác động độc tế bào và bảo vệ tế bào của chúng. NO· có thể phản ứng với những gốc oxy để tạo thành những phân tử



độc, chẳng hạn như peroxynitrite và S-nitrosothiol hoặc nó có thể dọn sạch O_2^- , vì vậy làm giảm khối lượng những gốc oxy độc.

Những bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và những bạch cầu ưa eosin cũng sản xuất những gốc oxy, phụ thuộc vào tình trạng hoạt hoá và những kích thích chúng bị phơi nhiễm. Việc sản xuất những chất chuyển hoá oxy phản ứng của những tế bào này vừa được chứng minh là có vai trò trong hoạt động diệt vi khuẩn và diệt nấm, cũng như khả năng giết một số ký sinh trùng. Tầm quan trọng của những cơ chế phụ thuộc oxy trong diệt khuẩn bởi những thực bào được chứng minh trong bệnh u hạt mạn tính của trẻ em. Những trẻ em mắc bệnh này bị thiếu hụt do di truyền của NADPH oxidase, gây hậu quả là không sản xuất được superoxide anion và peroxid hydro trong thực bào. Những người mắc bệnh này nhạy cảm với những nhiễm khuẩn tái phát, đặc biệt với những cầu khuẩn Gram dương. Một cách tương tự, những bệnh nhân thiếu myelo-peroxydase không thể sản xuất được HOCl và có tăng nhạy cảm nhiễm khuẩn tác nhân nấm candida.

Diệt vi khuẩn không oxi hoá

Những thực bào, đặc biệt là những bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, bộc lộ hoạt tính diệt vi khuẩn quan trọng không phụ thuộc oxy. Hoạt động này chủ yếu dựa vào một số protein diệt khuẩn, chúng là những thành phần được hình thành từ trước trong những hạt bào tương. Những thành phần này bao gồm nhiều hydrolase acid của lysosom và những protein không xúc tác chuyên biệt với hoạt tính diệt vi sinh vật duy nhất với những tế bào viêm.

- *Những hydrolase của lysosom*: những hạt thứ nhất và thứ hai của bạch cầu đa nhân trung tính và những lysosom của những thực bào đơn nhân chứa những hydrolase khác nhau có hoạt tính kháng vi sinh vật, bao gồm những protease, lipase và hydrolase hoạt động chống lại polysaccharid và DNA, và những enzym khác, chẳng hạn như sulfatase và phosphatase.

- *Protein làm tăng tính thấm/điệt khuẩn (BPI)*: protein tích điện dương này trong những hạt thứ nhất của bạch cầu đa nhân có khả năng diệt khuẩn mạnh với nhiều vi khuẩn Gram âm nhưng không độc với những vi khuẩn Gram dương hoặc với những tế bào nhân điển hình. BPI gắn vào màng ngoài của vi khuẩn và làm tăng tính thấm của nó. Sự hoạt hoá của một số phospholipase và những enzym sau đó phân giải những peptidylglycan của vi khuẩn.

- *Những defensin*: những hạt thứ nhất của bạch cầu đa nhân trung tính và những lysosom của một số thực bào đơn nhân chứa một nhóm những protein tích điện dương, được đặt tên là những defensin, chúng giết nhiều vi khuẩn Gram dương và Gram âm, nấm và một số virus có vỏ bọc. Một số những polypeptid này cũng giết những tế bào của túc chủ theo phương thức phụ thuộc vào chuyển hoá tích cực của mô đích. Những defensin là những yếu tố hoá hướng động với những bạch cầu thực bào, những tế bào có tua không thuần thực và những lympho bào, vì vậy tham gia vào việc huy động và khuếch đại miễn dịch chống vi khuẩn.

• **Lactoferrin:** lactoferrin là một glycoprotein gắn sắt có chứa trong những hạt thứ hai của bạch cầu đa nhân trung tính. Nó cũng có mặt trong hầu hết những dịch chế tiết của cơ thể. Đặc tính kháng vi sinh vật của nó liên quan đến khả năng giữ sắt, cho phép nó cạnh tranh sắt với vi khuẩn. Đồng thời lactoferrin cũng có thể tham gia vào việc giết vi khuẩn oxi hoá bằng việc kích thích hình thành HOCl .

• **Lysozym:** enzym diệt khuẩn này được tìm thấy trong nhiều mô và dịch của cơ thể, được chứa trong những hạt thứ nhất và thứ hai của bạch cầu đa nhân và trong những lysosom của thực bào đơn nhân. Những peptidoglycan của những vách tế bào vi khuẩn Gram dương cực kỳ nhạy cảm với sự phân huỷ bởi lysosom; những vi khuẩn Gram âm như quy luật dễ kháng với tác động này.

• **Những protein diệt khuẩn của bạch cầu ưa eosin:** những bạch cầu ưa eosin chứa nhiều protein tích điện dương có màng bao bọc, quan trọng nhất trong số đó là protein kiềm cao (MBP) và protein tích điện dương của bạch cầu ưa eosin. MBP chiếm khoảng một nửa lượng protein của hạt bạch cầu ưa eosin. Cả hai loại protein không có hiệu quả chống lại vi khuẩn nhưng là những tác nhân độc mạnh với nhiều ký sinh trùng.

Thiếu hụt chức năng bạch cầu

Tầm quan trọng của việc bảo vệ những tế bào viêm cấp tạo ra được nhấn mạnh bởi tần suất và sự trầm trọng của những nhiễm khuẩn khi bạch cầu đa nhân trung tính giảm nặng hoặc mất chức năng. Sự thiếu hụt bạch cầu phổ biến nhất là giảm bạch cầu do điều trị hoá chất ung thư. Sự cản trở chức năng của những thực bào có thể xảy ra ở bất cứ chỗ nào trong chuỗi trình tự bao gồm dính, di chuyển, hoá hướng động và thực tượng. Những bệnh này có thể là mắc phải hay bẩm sinh. Những bệnh mắc phải, chẳng hạn như bệnh bạch cầu, đái tháo đường, suy dinh dưỡng, nhiễm virus, nhiễm khuẩn huyết và thường kèm theo bởi những sai sót trong chức năng của tế bào viêm. Những ví dụ đại diện của những bệnh bẩm sinh liên quan với chức năng thực bào bị sai sót được trình bày trong bảng dưới đây.

Những bệnh bẩm sinh của sự khiếm khuyết chức năng thực bào được đặc trưng bởi những nhiễm vi khuẩn tái phát

Bệnh	Sai sót
Thiếu dính bạch cầu	LAD-1: Sự bộc lộ hoặc chức năng của integrin B2 sai sót (CD11/CD18) LAD-2 (sai sót của fucosyl hoá, gắn selectin)
Nhiễm khuẩn tái phát tăng IgE, hội chứng Job	Hoá hướng động kém
Hội chứng Chediak- Higashi	Những hạt lysosom sai sót, hoá hướng động kém
Thiếu hạt của bạch cầu đa nhân trung tính	Không có hạt của bạch cầu đa nhân trung tính
Bệnh u hạt mạn tính	Thiếu NADPH oxidase, với không sản xuất H_2O_2
Thiếu Myeloperoxidase	Sản xuất HOCl không đầy đủ



THƯ VIỆN
HUBT

9. ĐIỀU HOÀ CỦA VIÊM

Những yếu tố trung gian trợ viêm nguồn gốc huyết tương và tế bào mô tả trên khuếch đại phản ứng mô và là một vòng tác động ngược dương tính với sự khuếch đại nặng dần của phản ứng và tổn thương mô sau đó. Nếu để diễn biến tự nhiên không kiểm soát, tổn thương do viêm mạnh này dẫn đến suy cơ quan. Những yếu tố bổ thể, những cytokin trợ viêm và trong một số trường hợp, những phức hợp miễn dịch hoạt hoá những đường truyền tín hiệu kiểm soát sự bộc lộ gen của những yếu tố trợ viêm bao gồm TNF- α , IL-1, những chemokin và những phân tử dính. Những cytokin đã được chế tiết sau đó làm tăng phản ứng bằng cách hoạt hoá những typ tế bào khác, sử dụng đường này và những đường tương tự.

Phản ứng của những tế bào và những mô trước hết theo hướng trợ viêm. Tuy nhiên, những chất trung gian nội sinh kiểm soát sự lan tràn của tổn thương viêm bằng sự ức chế tác động ngược âm tính của sự phiên mã gen trợ viêm, vì vậy dự phòng tình trạng viêm không kiểm soát được. Những yếu tố sau đây là đặc biệt quan trọng trong điều hoà viêm:

- *Những cytokin*: những cytokin IL-6, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13 thuộc loại những cytokin giới hạn viêm bằng cách làm giảm việc sản xuất một cytokin trợ viêm mạnh, TNF- α . Trong một số hoàn cảnh, tác động này xảy ra vì sự phân giải của thành phần ức chế của NF- κ B là I κ B bị ngăn cản, vì vậy ức chế sự hoạt hoá tế bào và sự giải phóng tiếp những chất trung gian của viêm.

- *Những yếu tố ức chế protease*: SLPI và TIMP-2 là đặc biệt quan trọng trong việc làm giảm những phản ứng của nhiều typ tế bào, bao gồm những đại thực bào và những tế bào nội mô và làm giảm tổn thương của mô liên kết.

- *Những lipoxin*: những lipoxin và những lipoxin đã bị kích thích bởi aspirin là những chất trung gian lipid chống viêm, chúng ức chế tổng hợp leukotriene.

- *Những glucocorticoid*: việc kích thích trực dưới đồi tuyến yên- tuyến thượng thận gây hậu quả giải phóng glucocorticoid ức chế miễn dịch.

- *Những kinase*: yếu tố trung gian trợ viêm mạnh bradykinin được phân giải bởi những kinase trong huyết tương và máu.

- *Những phosphatase*: một trong những cơ chế quan trọng nhất được sử dụng bởi những đường truyền tín hiệu, điều hoà việc truyền tín hiệu của tế bào viêm là việc phosphoryl hoá nhanh và phản hồi được. Những phosphatase và những protein điều hoà kết hợp của chúng tạo ra sự điều hoà cân bằng của hệ thống phosphoryl hoá.

10. HẬU QUẢ CỦA VIÊM CẤP

Do kết quả của những thành phần điều hoà và khoảng thời gian sống ngắn của bạch cầu da nhân trung tính, những phản ứng viêm cấp thường tự giới hạn và mất đi. Việc giải quyết phản ứng viêm này gồm loại bỏ những tế bào chết, làm

sạch những tế bào phản ứng cấp và sự phát triển lại của mô liên kết. Việc hoạt hoá của phản ứng viêm dẫn đến một số hậu quả khác nhau:

- **Tiêu viêm:** trong những điều kiện lý tưởng, nguồn tổn thương mô được loại trừ, phản ứng viêm tiêu đi và cấu trúc mô bình thường và chức năng sinh lý của mô được phục hồi. Sự tiến triển của viêm phụ thuộc vào sự cân bằng của sự chiêu mộ tế bào, sự phân chia tế bào, sự xuyên mạch của bạch cầu và sự chết của tế bào. Với mô, để trở lại bình thường, quá trình này phải được trở lại trạng thái cũ, kích thích gây tổn thương được loại bỏ, những tín hiệu trợ viêm mất đi, sự xâm nhập của tế bào viêm cấp kết thúc, sự cân bằng dịch của mô được phục hồi, những mảnh vụn của tế bào và mô được loại bỏ, hàng rào biểu mô được sửa chữa và chất cơ bản ngoài tế bào được tái sinh. Do những tín hiệu của viêm cấp giảm đi, sự chết tế bào theo chương trình của bạch cầu đa nhân trung tính giới hạn phản ứng miễn dịch và kích thích pha tiêu viêm.

- **Áp xe:** Nếu vùng viêm cấp bị ngăn bằng một vách ngăn bởi những tế bào viêm và xơ hoá, sự phá huỷ của mô bởi những sản phẩm của bạch cầu đa nhân trung tính xảy ra và tạo thành một áp xe.

- **Hình thành sẹo:** Nếu mô bị tổn thương không hồi phục được, cấu trúc bình thường được thay thế bằng một sẹo, mặc dù đã loại bỏ kích thích gây bệnh ban đầu.

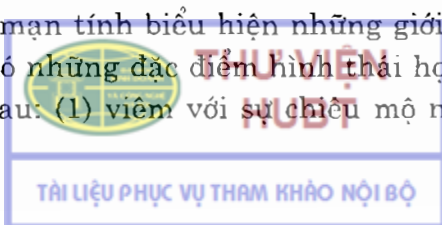
- **Viêm hạch:** Cả viêm cấp khu trú và viêm mạn tính đều dẫn đến một phản ứng trong những bạch mạch và những hạch dẫn lưu mô bị tổn thương. Tổn thương nặng gây viêm thứ phát của đường bạch mạch (viêm bạch mạch) và hạch bạch huyết (những viêm hạch) về lâm sàng, những đường bạch mạch bị viêm trên da biểu hiện là những vạch đỏ và chính các hạch to ra và đau. Về vi thể, các hạch quá sản của các nang lympho và tăng sinh của những thực bào đơn nhân trong các xoang (tăng mô bào xoang).

- **Viêm kéo dài:** Sự thất bại trong việc loại trừ tác nhân gây bệnh hoặc không có khả năng kích thích sự tiêu viêm gây hậu quả tồn tại lâu dài của phản ứng viêm. Nó có thể biểu hiện như một phản ứng viêm cấp kéo dài với sự xâm nhập tiếp tục của bạch cầu đa nhân trung tính và sự phá huỷ mô, hoặc phổ biến hơn như một viêm mạn tính.

11. VIÊM MẠN TÍNH

Khi pha tiêu viêm của một viêm cấp bị cản trở hoặc trở nên rối loạn, viêm mạn tính xảy ra. Trong trạng thái này, có sự tồn tại kéo dài của những tế bào viêm, phản ứng mô đệm tăng sinh và rút cuộc dẫn đến sự phá huỷ mô và sẹo hoá. Kết quả cuối cùng là rối loạn chức năng của cơ quan do mất đi sự toàn vẹn của mô bình thường.

Viêm cấp và viêm mạn tính biểu hiện những giới hạn của một quá trình liên tục năng động, trong đó những đặc điểm hình thái học của những phản ứng viêm này thường gối lên nhau: (1) viêm với sự chiêu mộ những tế bào viêm mạn tính



được tiếp diễn bởi (2) tổn thương mô do sự kéo dài của phản ứng viêm, và (3) sự sửa chữa. Nó thường là một cố gắng phục hồi tính toàn vẹn của mô bị rối loạn. Những biến cố này dẫn đến một phản ứng viêm bị khuếch đại giống với viêm cấp ở một số hình ảnh:

- Những kích thích đặc hiệu, những sản phẩm của vi khuẩn hoặc tổn thương khởi đầu một phản ứng.
- Những chất trung gian hoá học chi phối sự chiêu mộ, hoạt hoá và tương tác của những tế bào viêm. Sự hoạt hoá của những dòng thác đông máu và bổ thể sinh ra những peptid nhỏ hoạt động kéo dài phản ứng viêm.
- Những tế bào viêm được chiêu mộ từ tuần hoàn huyết quản. Những tương tác của tế bào giữa những lympho bào, đại thực bào, những tế bào có tua và những nguyên bào xơ sinh ra những phản ứng đặc hiệu kháng nguyên.
- Hoạt hoá tế bào mô đệm và tái tạo lại chất cơ bản ngoài tế bào, cả hai đều ảnh hưởng đến phản ứng miễn dịch. Những mức độ khác nhau của xơ hoá có thể xảy ra, phụ thuộc vào sự lan rộng của tổn thương mô và sự tồn tại của kích thích gây bệnh và phản ứng viêm.

Mặc dù viêm mạn tính không đồng nghĩa với nhiễm khuẩn mạn tính, quá trình này có thể trở thành mạn tính nếu phản ứng viêm không thể loại trừ tác nhân gây tổn thương. Nó cũng có thể là hậu quả của một viêm cấp hoặc một phản ứng miễn dịch với một kháng nguyên lạ. Những dấu hiệu là hậu quả của một phản ứng lan rộng bao gồm:

- *Những ký sinh trùng, những vi khuẩn, virus*: những tác nhân này có thể cung cấp những dấu hiệu về sự tồn tại của một phản ứng viêm. Phản ứng viêm trong trường hợp này hướng về việc cô lập vi sinh vật khỏi túc chủ.
- *Chấn thương*: tổn thương mô lan rộng giải phóng những chất trung gian có khả năng gây nên một phản ứng viêm lan rộng.
- *Ung thư*: sự có mặt của những tế bào viêm mạn tính, đặc biệt là những đại thực bào và những lympho bào T là sự bộc lộ về hình thái học của một phản ứng miễn dịch với những tế bào u ác tính. Hoá trị ung thư có thể gây ức chế phản ứng miễn dịch bình thường, gây hậu quả tăng tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn.
- *Những yếu tố miễn dịch*: nhiều bệnh tự miễn dịch, bao gồm viêm khớp dạng thấp, viêm tuyến giáp mạn tính và xơ gan mật tiên phát, được đặc trưng bởi một phản ứng viêm mạn tính trong những mô bị tổn thương. Trạng thái này có thể kết hợp với sự hoạt hoá của cả những cơ chế miễn dịch phụ thuộc kháng thể và do trung gian tế bào. Người ta cho rằng phản ứng tự miễn dịch là nguyên nhân của tổn thương tế bào trong những cơ quan bị tổn thương.

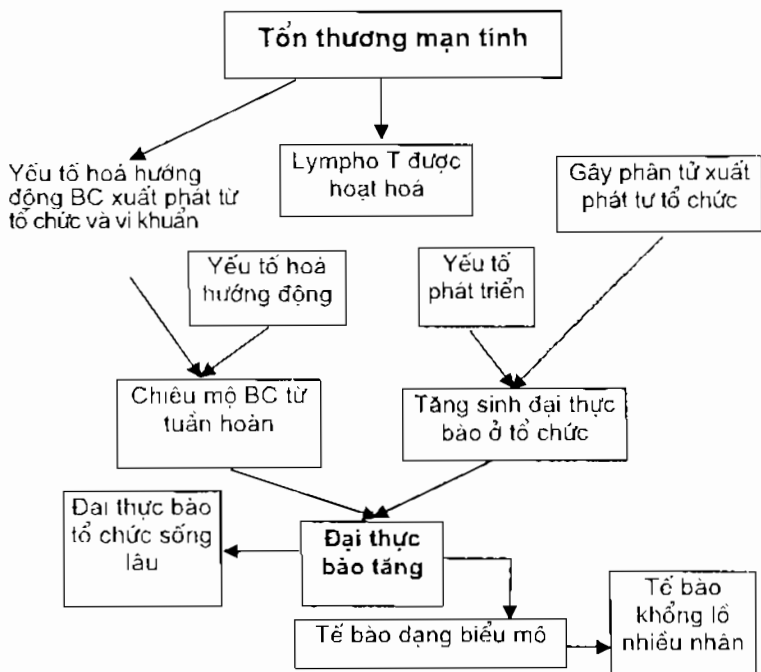
11.1. Thành phần tế bào của viêm mạn tính

Những thành phần tế bào của phản ứng viêm mạn tính bao gồm những tế bào được chiêu mộ từ tuần hoàn máu (những đại thực bào, những tương bào, những

lympho bào và những bạch cầu ưa eosin) và những tế bào của mô (những nguyên bào xơ và những tế bào nội mô huyết quản).

Bạch cầu đơn nhân/dại thực bào

Những đại thực bào tụ tập qua việc chiêu mộ những bạch cầu đơn nhân trong máu để phản ứng với những kích thích hoá hướng động và sự biệt hoá của chúng thành những đại thực bào của mô. Sự tăng sinh của những đại thực bào của mô sống tại chỗ cũng góp phần vào việc tăng tại chỗ của những thực bào đơn nhân. Đại thực bào có vai trò quan trọng trong việc điều hoà những phản ứng dẫn tới viêm mạn tính, vì nó thực hiện chức năng như một nguồn của cả những chất trung gian viêm và miễn dịch. Hơn nữa, những đại thực bào điều hoà những phản ứng của lympho bào với những kháng nguyên và chế tiết những chất trung gian khác điều hoà sự tăng sinh và chức năng của những nguyên bào xơ và những tế bào nội mô (Hình 2.16).



Hình 2.16. Tích tụ đại thực bào trong viêm mạn tính

Trong những mô khác nhau, những đại thực bào sống tại chỗ khác nhau trong việc trang bị những enzym của chúng và có thể phản ứng với những tín hiệu viêm tại chỗ. Những bạch cầu đơn nhân của máu có chứa những hạt có serine proteinase giống như những hạt tìm thấy trong những bạch cầu đa nhân trung tính. Vì những bạch cầu đơn nhân lưu thông trong hệ thống huyết quản, chúng tổng hợp những enzym bổ sung, đặc biệt là những enzym MMP. Khi những bạch cầu đơn nhân đi vào mô và biệt hoá tiếp để trở thành những đại thực bào, chúng có khả năng sinh ra những MMP và những cysteine proteinase nhưng mất khả năng sản xuất ra serine proteinase. Hoạt động của những enzym này là quan trọng với

việc phá huỷ mô trong viêm mạn tính. Ví dụ, trong khí thũng, những đại thực bào sống tại chỗ sinh ra những proteinase, đặc biệt những MMP với hoạt động phân huỷ elastin, nó phá huỷ thành phế nang và chiêu mộ những bạch cầu đơn nhân của máu vào phổi.

Tương bào

Những tế bào dạng lympho này giàu lưới nội nguyên sinh có hạt và là nguồn quan trọng của những kháng thể. Việc sản xuất những kháng thể với những kháng nguyên đặc hiệu ở những vị trí của viêm mạn tính là quan trọng trong việc trung hoà kháng nguyên, làm sạch những kháng nguyên và những tiểu phần ngoại lai và trong độc tế bào do trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể.

Lympho bào

Những tế bào T và B thực hiện những chức năng quan trọng trong cả những phản ứng miễn dịch thể dịch và qua trung gian tế bào. Những lympho bào T có chức năng điều hoà việc hoạt hoá và chiêu mộ đại thực bào qua việc chế tiết những chất trung gian đặc hiệu (những lymphokine), điều hoà việc sản xuất kháng thể và độc tế bào qua trung gian tế bào và duy trì trí nhớ miễn dịch. Những tế bào NK, cũng như những thứ typ lympho bào khác, tham gia vào việc đề kháng chống lại những nhiễm khuẩn virus và vi khuẩn.

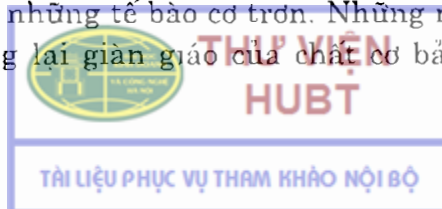
Những lympho bào ngây thơ về nhà tới những cơ quan lympho thứ phát, ở đây chúng gặp những tế bào trình diện kháng nguyên. Để phản ứng với sự tương tác này, chúng trở thành những lympho bào đặc hiệu kháng nguyên. Những tương bào và những tế bào T rời những cơ quan lympho thứ phát lưu thông trong hệ thống huyết quản và được chiêu mộ tới những mô ngoại vi.

Tế bào có tua

Những tế bào có tua là chìa khoá để sinh ra một phản ứng miễn dịch với kháng nguyên. Chúng thực bào kháng nguyên và di chuyển tới các hạch bạch huyết, ở đây chúng trình diện kháng nguyên trong khung của phân tử MHC trên những bề mặt của chúng. Việc nhận biết kháng nguyên và những phân tử đồng kích thích khác bởi những tế bào T gây hậu quả là việc chiêu mộ những phân nhóm tế bào đặc hiệu với quá trình viêm. Trong viêm mạn tính, những tế bào có tua có mặt trong mô viêm, ở đây chúng giúp duy trì một phản ứng kéo dài.

Nguyên bào xơ

Những nguyên bào xơ là những tế bào có ở khắp nơi, đời sống dài, chức năng chính của chúng là sinh ra những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào. Chúng có nguồn gốc từ trung bì hoặc mô mào thần kinh và có thể biệt hoá thành những tế bào của mô liên kết khác, bao gồm những tế bào sụn, những tế bào mỡ, những tế bào xương và những tế bào cơ trơn. Những nguyên bào xơ là những thợ xây dựng mô, xây dựng lại giàn giáo của chất cơ bản ngoài tế bào trên đó mô được thiết lập lại.



Những nguyên bào xơ không chỉ phản ứng với những tín hiệu miễn dịch gây nên việc tăng sinh và hoạt hoá của chúng mà còn có vai trò tích cực trong phản ứng miễn dịch. Những tế bào này tương tác với những tế bào viêm, đặc biệt là những lympho bào qua những phân tử bề mặt và những thụ thể của cả hai loại tế bào. Ví dụ, CD40 trên những nguyên bào xơ gắn với một phối tử trên những lympho bào gây hậu quả hoạt hoá của cả hai loại tế bào. Những nguyên bào xơ sản xuất ra những cytokin, chemokin và prostanoid, tạo ra một vi môi trường của mô điều hoà tiếp việc ứng xử của những tế bào viêm trong mô bị tổn thương. Khi một hỗn hợp của những phân tử miễn dịch – điều hoà không thích hợp, sự chuyển tiếp từ một viêm cấp sang sự khôi phục lại của một mô bình thường không xảy ra. Những nguyên bào xơ duy trì một phenotyp đã hoạt hoá, tồn tại dai dẳng, gây hậu quả chất cơ bản ngoài tế bào thừa thải và thường lộn xộn.

Những tế bào của viêm cấp

Mặc dù những bạch cầu đa nhân trung tính nói chung quan trọng trong trạng thái viêm cấp, chúng cũng có thể có mặt trong viêm mạn, để phản ứng với nhiễm khuẩn và tổn thương mô tiếp diễn. Những bạch cầu ưa eosin là những thành phần dễ thấy của những typ đặc hiệu của những phản ứng viêm mạn tính. Chúng đặc biệt rõ ràng trong những phản ứng dị ứng và nhiễm ký sinh trùng.

11.2. Tổn thương và sửa chữa trong viêm mạn tính

Viêm mạn tính do tác động trung gian của cả những cơ chế miễn dịch và không miễn dịch và thường được quan sát thấy kết hợp với những phản ứng sửa chữa, được gọi là mô hạt và xơ hoá.

Phản ứng viêm lan rộng dẫn đến tổn thương kéo dài

Vai trò quan trọng nhất của những bạch cầu đa nhân trung tính trong viêm là phản ứng của túc chủ và thu dọn sạch mô bị tổn thương. Tuy nhiên, phản ứng của bạch cầu đa nhân trung tính là một con dao hai lưỡi. Khi phản ứng thích hợp, những sản phẩm của bạch cầu đa nhân trung tính có vai trò bảo vệ túc chủ bằng việc tham gia vào phản ứng chống vi khuẩn và dọn sạch mô bị tổn thương. Khi phản ứng lan rộng và không được điều hoà, chính những sản phẩm này kéo dài tổn thương mô và kích thích viêm mạn. Những enzym cùng loại của bạch cầu đa nhân trung tính có lợi khi được hoạt hoá nội bào trong thực tượng, có thể có hại với các mô khi được giải phóng ra môi trường ngoài tế bào. Trong quá trình phát triển của viêm, những bạch cầu đa nhân trung tính tụ tập trong mô và mô liên kết bị tiêu hoá bởi những enzym của chúng.

Tổn thương gây nên do những tế bào viêm kéo dài liên quan với bệnh sinh của nhiều bệnh, chẳng hạn như khí thũng phổi, viêm khớp dạng thấp, một số bệnh phức hợp miễn dịch, bệnh goute, và hội chứng suy hô hấp người lớn. Sự dính của những tế bào thực bào, sự thoát khỏi những chất chuyển hoá oxy phản ứng và việc giải phóng những enzym của lysosom hoạt động theo cách hiệp lực để kích thích

phản ứng độc tế bào và phân giải mô. Hoạt động của protease tăng lên có ý nghĩa trong những vết thương mạn tính, tạo nên một môi trường thủy phân protein ngăn cản việc lành vết thương.

Cơ chế sửa chữa bị biến đổi ngăn cản việc tiêu viêm

Quá trình sửa chữa khởi đầu như một phần của phản ứng viêm có thể phục hồi cấu trúc và chức năng bình thường. Những nỗ lực sửa chữa sớm giống như hàn gắn vết thương. Tuy nhiên, khi phản ứng viêm kéo dài, quá trình sửa chữa không đủ hiệu quả và gây nên biến đổi cấu trúc và chức năng của mô.

- Sự tăng sinh của những tế bào biểu mô có thể gây hậu quả dị sản. Ví dụ, dị sản của tế bào hình cốc đặc trưng cho đường hô hấp của những người hút thuốc lá và những người hen.

- Sự tăng sinh và hoạt hoá của những nguyên bào xơ gây hậu quả là chất cơ bản ngoài tế bào tăng và bất thường. Vì những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào chẳng hạn như collagen chiếm giữ những khoảng bình thường chỉ dành cho những tế bào của mô chức năng, chức năng của cơ quan bị biến đổi.

- Chất cơ bản ngoài tế bào có thể bất thường. Sự phân giải và sản xuất của chất cơ bản làm thay đổi hỗn hợp bình thường của những protein ngoài tế bào. Ví dụ, sự phân giải elastin đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của khí phế quản.

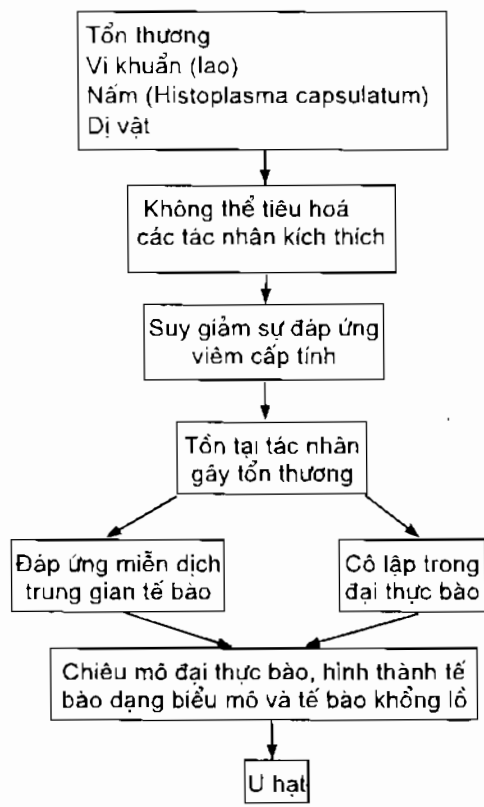
- Chất cơ bản ngoài tế bào đã thay đổi (ví dụ, fibronectin) có thể là một chất hoá hướng động cho những tế bào viêm và là một giàn giáo khác cho những tế bào điều hoà sự di chuyển của tế bào.

12. VIÊM U HẠT

Những bạch cầu đa nhân trung tính thường loại bỏ những tác nhân kích thích gây phản ứng viêm cấp. Tuy nhiên, có những hoàn cảnh trong đó những chất gây phản ứng viêm cấp không thể được tiêu hoá bởi những bạch cầu đa nhân phản ứng. Một tình trạng như vậy có thể gây hậu quả nguy hiểm, vì nó có thể dẫn đến một vòng xấu của (1) thực tượng, (2) thất bại của việc tiêu hoá, (3) chết của bạch cầu đa nhân trung tính, và (4) giải phóng những tác nhân kích thích không được tiêu hoá. Một vật liệu xâm phạm, một khi được tự do ngoài bạch cầu đa nhân trung tính, có thể lại được thực bào bởi một bạch cầu đa nhân trung tính mới được chiêu mộ (Hình 2.17). Hậu quả có thể là một viêm cấp tồn tại và phá huỷ. Tuy nhiên, có một cơ chế để đối phó với những chất không thể tiêu hoá, được gọi là viêm u hạt.

Những tế bào chính tham gia vào viêm u hạt là những đại thực bào và lympho bào. Những đại thực bào sống lâu hơn nhiều so với bạch cầu đa nhân trung tính. Nếu chúng không bị giết bởi một tác nhân độc, chúng có thể cô lập tác nhân độc này trong bào tương ở những thời kỳ không xác định được, vì vậy ngăn cản nó tiếp

tục gây một phản ứng viêm cấp. Những đại thực bào là những tế bào di động, chúng di chuyển liên tục qua những mô liên kết ngoài mạch của cơ thể. Việc chiêu mộ chúng tới những vị trí tổn thương, cũng như việc hoạt hoá của chúng được điều hoà bởi việc sinh ra tại chỗ những yếu tố hoá hướng động, đặc biệt là những sản phẩm của vi khuẩn (ví dụ, LPS) và những cytokin được chế tiết bởi những lympho bào T đã được hoạt hoá. Nhiều cytokin kích thích chức năng của đại thực bào (ví dụ, IFN- γ), trong khi những cytokin khác ức chế hoạt hoá đại thực bào (ví dụ, IL-4, IL-10). Vì vậy, những lympho bào là cực kỳ quan trọng trong sự phát triển và làm tiêu những phản ứng viêm. Sau khi thu nhận những chất chúng không thể tiêu hoá được, những đại thực bào mất khả năng vận động, tụ tập ở vị trí tổn thương và trải qua một thay đổi đặc trưng trong cấu trúc của chúng, chúng chuyển dạng thành những tế bào bán liên (dạng biểu mô) nhạt màu. Sự tụ tập thành nốt của những tế bào bán liên này tạo thành những u hạt, một dấu ấn tiêu chuẩn về hình thái học của viêm u hạt.



Hình 2.17. Cơ chế hình thành u hạt

U hạt là những tụ tập nhỏ (<2mm) của những tế bào bán liên (thường được vây quanh bởi một riềm những lympho bào) và những tế bào khổng lồ nhiều nhân, chúng được hình thành do sự hoà hợp bào tương của những đại thực bào. Khi những nhân được sắp xếp xung quanh vùng chu vi của tế bào theo hình móng ngựa, tế bào này được gọi là tế bào khổng lồ Langhans. Thông thường, một tác nhân gây bệnh ngoại lai (ví dụ, oxid silic hoặc một bào tử của *Histoplasma*) hoặc một vật liệu khác

không tiêu hoá được trong bào tương của một tế bào khổng lồ, trong trường hợp này thuật ngữ tế bào khổng lồ dị vật được sử dụng. Tất cả những typ tế bào khác là đặc trưng của một viêm mạn tính, bao gồm những lympho bào, những bạch cầu ưa eosin, và những nguyên bào xơ, cũng có thể kết hợp với những u hạt.

Tuy những đại thực bào có đời sống dài trong những phản ứng u hạt, những tế bào này tiếp tục sinh sản mặc dù chậm. Khi đại thực bào bị chết, những tác nhân gây bệnh không thể tiêu hoá thoát ra ngoài và tiếp tục gây một phản ứng viêm cấp. Vì vậy, nhiều phản ứng u hạt có số lượng khác nhau của những bạch cầu đa nhân trung tính. Sự đổi mới của những tế bào bán liên cũng chịu ảnh hưởng bởi độc tính của tác nhân kích thích. Tác nhân ít độc tính hơn, sự đổi mới của các tế bào càng chậm hơn. Diễn biến của một phản ứng u hạt không chỉ chịu ảnh hưởng bởi độc tính của tác nhân kích thích mà cũng chịu ảnh hưởng bởi tính chất gây miễn dịch của nó. Tính nhạy cảm miễn dịch có thể phát triển thành một tác nhân độc được giải phóng một cách chậm chạp từ những đại thực bào và những tế bào bán liên. Đặc biệt, những phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào với một tác nhân kích thích có thể làm thay đổi phản ứng u hạt bằng việc chiêu mộ và hoạt hoá nhiều đại thực bào và lympho bào hơn.

Viêm u hạt là điển hình của phản ứng mô được kích thích bởi những nhiễm trùng nấm, bệnh lao, bệnh phong, schistosomias và sự có mặt của dị vật (ví dụ, chỉ khâu, bột talc). Nó kết hợp một cách đặc trưng với những vùng hoại tử bã đậu gây nên do những tác nhân nhiễm khuẩn, đặc biệt là *Mycobacterium tuberculosis*. Một số bệnh có bệnh căn chưa rõ, đặc biệt là bệnh sarcoid được phân biệt bởi một viêm u hạt phát triển mạnh, mặc dù tác nhân kích thích không rõ ràng.

13. VIÊM MẠN TÍNH VÀ UNG THƯ

Nhiều bệnh nhiễm khuẩn mạn tính kết hợp với sự phát triển của u ác tính. Ví dụ, bệnh AIDS gây nên do HIV kết hợp với những u lympho và sacôm Kaposi; schistosomias dẫn đến ung thư bàng quang; viêm gan virus mạn tính kết hợp với ung thư gan. Viêm không kết hợp một cách đặc hiệu với nhiễm khuẩn cũng là một yếu tố nguy cơ với ung thư. Những bệnh nhân với viêm phế quản mạn tính, khí phế thũng, viêm thực quản, bệnh ruột viêm có tăng tỷ lệ mới mắc ung thư của những cơ quan này. Môi trường tạo nên viêm mạn tính dẫn đến việc thúc đẩy phát sinh những u ác tính và có thể liên quan với một số cơ chế.

- Sự tăng sinh của tế bào tăng: những trạng thái đột biến tồn tại khi có tăng phân chia tế bào, chẳng hạn như trong một ổ viêm.
- Những chất chuyển hoá của oxy và oxid nitric: những chất chuyển hoá của viêm, chẳng hạn như nitrosamin, có thể gây nên tổn thương của bộ gen.
- Sự hoạt hoá miễn dịch mạn tính: sự phơi nhiễm với kháng nguyên mạn tính tạo nên sự biến đổi của cơ cấu cytokin, dẫn đến việc ức chế những phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào và tạo nên một môi trường cho phép u ác tính phát triển.

- Tạo mạch máu mới: sự phát triển của những huyết quản mới kết hợp với viêm và hàn gắn vết thương và cần thiết cho sự duy trì những tổn thương u.
- Sự ức chế chết tế bào theo chương trình: viêm mạn tính ức chế chết tế bào theo chương trình. Sự phân chia của tế bào tăng và giảm chết tế bào theo chương trình dẫn đến sự sống sót và sự bành trướng của quần thể tế bào đã đột biến.

14. NHỮNG BIỂU HIỆN TOÀN THÂN CỦA VIÊM

Mục tiêu của phản ứng viêm là (1) giới hạn vùng viêm, (2) làm sạch tác nhân gây bệnh đang kích thích và mô bị tổn thương và (3) phục hồi chức năng của mô. Tuy nhiên, trong một số hoàn cảnh, tổn thương tại chỗ có thể gây nên những tác động hệ thống nổi bật dẫn đến sự suy nhược. Những tác động này thường là hậu quả của việc tác nhân gây bệnh đi vào dòng máu, một trạng thái được biết là nhiễm khuẩn huyết. Biến cố này gây hoạt hoá hệ thống của hệ thống những chất trung gian trong huyết tương và của những tế bào viêm. Tuy nhiên, một tổn thương tại chỗ cũng có thể dẫn đến việc giải phóng những chất trung gian của viêm, đặc biệt những cytokin vào trong dòng tuần hoàn, vì vậy gây nên những tác động hệ thống. Những cytokin, bao gồm IL-1 α , IL-1 β , TNF- α , và IL-6 và interferon, thường tác động một cách hợp lực và gây nên một cách trực tiếp hay gián tiếp cả những tác động tại chỗ và hệ thống của viêm. Những triệu chứng kết hợp với viêm, bao gồm sốt, đau cơ, đau khớp, chán ăn và buồn ngủ được cho là do những cytokin. Những biểu hiện hệ thống nổi bật nhất của viêm được gọi là *hội chứng phản ứng viêm hệ thống* (SIRS) là sự hoạt hoá của trục dưới đồi – tuyến yên – thượng thận, tăng bạch cầu phản ứng của pha cấp, sốt và choáng.

Trục dưới đồi – tuyến yên – thượng thận

Việc phát hiện ra là dùng glucocorticoid hệ thống có tác động chống viêm chứng minh sự hoạt hoá của trục dưới đồi – tuyến yên – thượng thận như một phản ứng với viêm mạn tính và bệnh miễn dịch mạn tính. Viêm gây hậu quả là việc giải phóng những glucocorticoid kháng viêm từ vỏ thượng thận, và mất chức năng của thượng thận có thể làm tăng tính trầm trọng của viêm. Nhiều tác động hệ thống của viêm được gây nên qua trục này.

Tăng bạch cầu

Tăng bạch cầu được định nghĩa là tăng số lượng những bạch cầu lưu thông và kết hợp một cách phổ biến với viêm cấp. Tăng bạch cầu trung tính là tăng những bạch cầu đa nhân, trong đó những bạch cầu đa nhân không thuần thực cũng có thể được tìm thấy trong máu ngoại vi. Nó xảy ra khá phổ biến kết hợp với nhiễm khuẩn vi khuẩn và tổn thương mô. Tăng bạch cầu gây nên do việc giải phóng những chất trung gian đặc hiệu bởi những đại thực bào và có lẽ cả những tế bào khác, chúng thúc đẩy việc tăng giải phóng những bạch cầu đa nhân trung tính từ tủy xương. Sau đó, những đại thực bào và những lympho bào T được kích thích để sản xuất ra một nhóm protein (được gọi là *những yếu tố kích thích tạo bào lạc*) gây

nên sự tăng sinh của những tế bào tiền thân tạo máu của tủy xương. Đôi khi, những bạch cầu lưu thông và những tế bào tiền thân của chúng có thể đạt những số lượng rất cao. Một tình trạng như vậy được gọi là *phản ứng dạng bệnh bạch cầu* và đôi khi khó phân biệt với bệnh bạch cầu. Trái với nhiễm khuẩn vi khuẩn, những nhiễm khuẩn virus (bao gồm tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn) có đặc điểm là tăng lympho bào, một tăng tuyệt đối số lượng của những lympho bào lưu thông. Những nhiễm ký sinh trùng và một số phản ứng dị ứng gây tăng bạch cầu ưa cosin (nghĩa là tăng số lượng của bạch cầu ưa eosin trong máu ngoại vi).

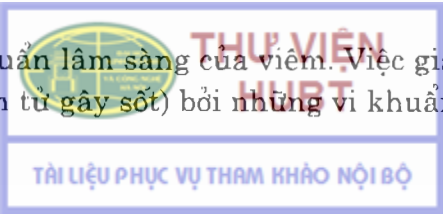
Giảm bạch cầu
Giảm bạch cầu được định nghĩa là giảm tuyệt đối số đếm của bạch cầu lưu thông. Giảm bạch cầu đôi khi gặp trong những trạng thái của viêm mạn tính, đặc biệt ở những bệnh nhân suy dinh dưỡng hoặc ở những bệnh nhân bị những bệnh gây suy yếu như ung thư phát tán. Giảm bạch cầu cũng có thể gây nên do sốt thương hàn và một số nhiễm khuẩn virus và rickettsia.

Phản ứng của pha cấp
Phản ứng của pha cấp là một phản ứng sinh lý học được điều hoà xảy ra trong những trạng thái viêm. Nó có đặc điểm trên lâm sàng là sốt, tăng bạch cầu, chán ăn và thay đổi giấc ngủ và về hoá học là những thay đổi trong các mức huyết tương của những protein pha cấp. Những protein này được tổng hợp trước hết bởi gan và được giải phóng với những số lượng lớn vào trong dòng tuần hoàn để phản ứng với một viêm cấp. Những thay đổi trong các mức huyết tương của những protein pha cấp được điều hoà trước hết bởi IL-1, IL-6 và TNF- α . Những mức huyết tương tăng của một số protein pha cấp được phản ánh bởi tốc độ lắng hồng cầu tăng, nó là một chỉ số được sử dụng trong lâm sàng để theo dõi hoạt tính của nhiều bệnh viêm.

Những protein của pha cấp

Protein	Chức năng
Protein liên kết mannose	Opsonin hoá/hoạt hoá bổ thể
Protein phản ứng C	Opsonin hoá
α 1-Antitrypsin	Yếu tố ức chế serine protease
Haptoglobin	Gắn hemoglobin
Ceruloplasmin	Chống oxi hoá, gắn đồng
Fibrinogen	Đông máu
Protein amyloid A huyết tương	Không có lipoprotein
α 2-Macroglobulin	Antiprotease
Chất ức chế cysteine protease	Antiprotease

Sốt
Sốt là dấu ấn tiêu chuẩn lâm sàng của viêm. Việc giải phóng những yếu tố gây sốt ngoại lai (những phân tử gây sốt) bởi những vi khuẩn, virus hoặc những tế bào



đã bị tổn thương có thể tác động một cách trực tiếp tới trung tâm điều nhiệt dưới đồi. Quan trọng hơn là chúng kích thích việc sản xuất những yếu tố gây sốt nội sinh, chủ yếu là những cytokin, bao gồm IL-1 α , IL-1 β và TNF- α cũng như IL-6 và những interferon gây sốt yếu hơn. Những cytokin này, được giải phóng trước hết từ những đại thực bào nhưng cũng từ những tế bào của mô, có những tác động tại chỗ và hệ thống. IL-1 là một protein 15-kd kích thích tổng hợp prostaglandin trong những trung tâm điều nhiệt dưới đồi, vì vậy làm thay đổi "máy điều nhiệt" kiểm soát nhiệt độ của cơ thể. Những yếu tố ức chế cyclooxygenase (ví dụ, aspirin) ức chế phản ứng sốt bằng việc ức chế tổng hợp PGE2 được kích thích bởi IL-1 trong vùng dưới đồi. TNF- α và IL-6 cũng làm tăng nhiệt độ cơ thể do tác động trực tiếp lên vùng dưới đồi. Cảm giác lạnh, rét run (cảm giác lạnh sâu có run và dựng lông) và ra mồ hôi (cho phép tiêu nhiệt) là những triệu chứng kết hợp với sốt.

Dau

Quá trình đau kết hợp với (1) sự nhận cảm đau (có nghĩa là phát hiện những kích thích đau và truyền lên não), (2) sự cảm thấy đau và (3) chịu đựng và cách ứng xử với đau. Sự cảm nhận đau trước hết là một phản ứng của thần kinh được khởi đầu trong những mô bị tổn thương bởi những thụ thể đau đặc hiệu, đó là những thụ thể có ngưỡng cao với những kích thích nhiệt, hoá chất và cơ học. Hầu hết những chất trung gian hoá học của viêm được mô tả trong những chương này bao gồm những ion, kinin, histamin, oxid nitric, prostanoid, cytokin và những yếu tố phát triển, hoặc hoạt hoá trực tiếp, hoặc gián tiếp bộ phận nhận cảm đau ngoại vi. Những kinin, đặc biệt là bradykinin, được hình thành sau chấn thương mô và trong viêm; chúng hoạt hoá những nơron cảm giác tiên phát qua những thụ thể B₂ làm trung gian cho dẫn truyền đau. Một kinin khác, des-arg bradykinin, hoạt hoá những thụ thể B₁ để gây đau chỉ trong viêm. Những cytokin, đặc biệt TNF- α , IL-1, IL-6 và IL-8 gây nên tăng nhạy cảm đau với những kích thích cơ học và nhiệt. Những prostaglandin và những yếu tố phát triển có thể hoạt hoá một cách trực tiếp những cơ quan nhận cảm đau nhưng hình như là quan trọng nhất trong kích thích tính nhạy cảm của cơ quan nhận cảm đau. Sự nhận thức đau và cách ứng xử sau đó phát sinh trong phản ứng với tính nhạy cảm đã bị kích thích với cả những kích thích đau và những kích thích bình thường vô hại.

Sốc

Trong những điều kiện tổn thương mô nặng hoặc nhiễm khuẩn lan tràn vào máu (nhiễm khuẩn huyết), những số lượng có ý nghĩa của những cytokin, đặc biệt là TNF- α và những chất trung gian hoá học khác của viêm có thể được sinh ra trong dòng tuần hoàn. Do những tác động của chúng trên tim và hệ thống mạch ngoại vi, sự có mặt kéo dài của những chất trung gian này gây mất bù của tim mạch. Những tác động hệ thống bao gồm giãn mạch toàn thân, tính thấm mạch máu tăng và mất khối lượng máu trong mạch suy cơ tim và hiệu suất của tim giảm được gọi là hội chứng phản ứng viêm hệ thống. Trong những trường hợp

nặng, sự hoạt hoá của những đường đông máu có thể sinh ra những vi huyết khối khắp cơ thể với sự tiêu phí những thành phần đông máu và tạo khuynh hướng cho sự chảy máu, một tình trạng được định nghĩa là đông máu nội mạch phát tán. Hậu quả rõ rệt là rối loạn chức năng cơ quan của nhiều hệ thống (MODS) và tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 8:464, 2007.
2. Baggiolini M: Chemokines in pathology and medicine. *J Intern Med.* 250:91, 2001.
3. Biedermann BC: Vascular endothelium: checkpoint for inflammation and immunity. *News Physiol Sci.* 16:84, 2001.
4. Booth JW, Trimble WS, and Grinstein S: Membrane dynamics in phagocytosis. *Semin Immunol.* 13:357, 2001.
5. Bornstein P, Sage EH: Matricellular Proteins: extracellular modulators of cell function. *Curr. Opin. Cell Biol.* 14:608, 2002.
6. Buckley CD, Pilling D, Lord JM, Akbar AN, Scheel-Toellner D, and Salmon M: Fibroblasts regulate the switch from acute resolving to chronic persistent inflammation. *Trends in Immunol.* 22:199, 2001.
7. Bunting M, et al: Leukocyte adhesion deficiency syndromes: adhesion and tethering defects involving beta 2 integrins and selectin ligands. *Curr Opin Hematol* 9:30, 2002.
8. Cook– Mills JM, Deem TL: Active participation of endothelial cells in inflammation. *J Leukoc Biol.* 77:487, 2005
9. Fitzgerald GA, Loll P: Cox in a crystal ball: Current status and future premise of Prostaglandin. *J Clin Invest.* 107:1335, 2001.
10. Gordon S, Taylor PR: Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat Rev Immunol.* 5:953, 2005.
11. Grisham MB, Jourde'heuil D, and Wink DA: Review article: chronic inflammation and reactive oxygen and nitrogen metabolism– implications in DNA damage and mutagenesis. *Alimentary Pharmacol & Therap.* 14:3, 2000.
12. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC: Acute and chronic inflammation. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight edition. Saunderson Elsevier.* 43, 2010.
13. Ley K: Pathways and Bottlenecks in the Web of Inflammatory Adhesion Molecules and Chemoattractants. *Immunolo Res.* 24:87, 2001.
14. McIntyre TM, Prescott SM, Weyrich AS, Zimmerman GA: Cell–cell interactions: leukocyte–endothelial interactions. *Cur Opin Hematol.* 10:150, 2003.
15. Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev.* 86:279, 2006.

16. Miller SB: Prostaglandins in health and disease: an overview. *Semin Arthritis Rheum.* 36:37, 2006.
17. Murphy HS: Inflammation. In: Strayer DS, Rubin E: *Cell Injury. Rubin's Pathology.* Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 37, 2008.
18. Nishimoto N, Kishimoto T: Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2:619, 2006.
19. Nussler AK, Wittel UA, Nussler NC, and Beger HG: Leukocytes, the Janus cells in inflammatory disease. *Langenbecks Arch Surg.* 384:222, 1999.
20. Rock KL, Kono H: The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 3:99, 2008.
21. Rossi D, and Zlotnik A: The biology of chemokines and their receptors. *Ann Rev Immunol.* 18:217, 2000.
22. Sears MR: Consequences of long-term inflammation. The natural history of asthma. *Clin Chest Med.* 21:315, 2000.
23. Sperandio M: Selectins and glycosyltransferases in leukocyte rolling in vivo. *FEBS J.* 276:4377, 2006.
24. Steeber DA, and Tedder TF: Adhesion molecule cascades direct lymphocyte recirculation and leukocyte migration during inflammation. *Immunol Res.* 22:299, 2001.
25. Vaday GG, Franitza S, Schor H, Hecht I, Brill A, Cahalon L, HersHKoviz R, and Lider O: Combinatorial signals by inflammatory cytokines and chemokines mediate leukocyte interactions with extracellular matrix. *J Leuk Biology.* 69:885, 2001.
26. Walport MJ: Complement I. *New Eng J Med.* 344:1058, 2001.
27. Walport MJ: Complement II. *New Eng J of Med.* 344:1140, 2001.
28. Watts C, and Amigorena S: Phagocytosis and antigen presentation. *Semin in Immunol.* 13:373, 2001.
29. Weber C, et al: The role of junctional adhesion molecules in vascular inflammation. *Nat Rev Immunol.* 7:467, 2007.
30. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR, and Gilroy D: Resolution of inflammation. *Internat J Immunopharmacol.* 22:1131, 2000.
31. Yoshie O: Role of chemokines in trafficking of lymphocytes and dendritic cells. *Internat J Hematol.* 72:399, 2000.

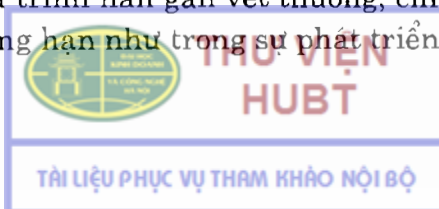
Chương 3

TÁI SINH VÀ SỬA CHỮA MÔ

Tổn thương của các tế bào và mô tạo nên sự vận động của một loạt các sự kiện bao gồm tổn thương và sự khởi đầu của quá trình hàn gắn vết thương. Quá trình này có thể được phân tách thành sự tái sinh và sửa chữa. Tái sinh là hậu quả của sự khôi phục hoàn toàn mô bị mất hoặc bị tổn thương, sửa chữa có thể khôi phục một số cấu trúc nguồn gốc nhưng có thể gây nên những biến đổi cấu trúc. Trong những mô khoẻ mạnh, sự lành vết thương xảy ra sau bất kỳ một xâm phạm nào gây phá hủy mô và cần thiết cho sự sống sót của cơ thể.

Tái sinh là sự tăng sinh của những tế bào và mô để thay thế những cấu trúc, chẳng hạn như sự phát triển của một chi bị cắt cụt ở loài lưỡng cư. Ở động vật có vú, những cơ quan hoàn chỉnh và những mô phức tạp hiếm khi tái sinh sau tổn thương và thuật ngữ thường được áp dụng cho quá trình này là sự phát triển, chẳng hạn như sự phát triển của gan sau cắt gan bán phần hoặc hoại tử, vì quá trình này bao gồm sự phát triển bù trừ hơn là tái sinh thực sự. Những mô với khả năng tăng sinh cao, chẳng hạn như hệ thống tạo máu và biểu mô của da và đường tiêu hoá đổi mới liên tục và có thể tái sinh sau tổn thương, với điều kiện là những tế bào mầm của những mô này không bị phá hủy.

Thông thường nhất, sửa chữa bao gồm sự kết hợp của tái sinh và hình thành sẹo do sự lắng đọng của collagen. Sự góp phần có liên quan của tái sinh và sẹo hoá trong sửa chữa mô phụ thuộc vào khả năng của mô tái sinh và mức độ lan rộng của tổn thương. Ví dụ, vết thương da nông khỏi bệnh qua sự tái sinh của biểu mô bề mặt. Tuy nhiên, sự hình thành sẹo là quá trình hàn gắn vết thương chiếm ưu thế xảy ra khi khung chất cơ bản ngoài tế bào bị hư hại do tổn thương nặng. Viêm mạn tính kèm theo tổn thương dai dẳng cũng kích thích hình thành sẹo vì sự sản xuất tại chỗ của những yếu tố phát triển và cytokin, chúng kích thích sự tăng sinh của nguyên bào xơ và sự tổng hợp collagen. Thuật ngữ xơ hoá được sử dụng để mô tả sự lắng đọng lan rộng của collagen xảy ra trong những trường hợp này. Chất cơ bản ngoài tế bào là cần thiết cho sự hàn gắn vết thương vì chúng tạo ra khung cho sự di trú của tế bào và duy trì cực tính tế bào đúng trong khi lắp ráp lại những cấu trúc nhiều lớp và tham gia vào sự tạo thành những huyết quản mới (tạo mạch). Hơn nữa, những tế bào trong chất cơ bản ngoài tế bào (những nguyên bào xơ, những đại thực bào và những typ tế bào khác sản xuất ra những yếu tố phát triển, những cytokin và những chemokin cần thiết cho sự tái sinh và sửa chữa. Mặc dù sự sửa chữa là một quá trình hàn gắn vết thương, chính nó có thể gây nên rối loạn chức năng của mô, chẳng hạn như trong sự phát triển của xơ vữa động mạch.



Để hiểu được những cơ chế của tái sinh và sửa chữa, cần phải có một số hiểu biết về sự kiểm soát tăng sinh tế bào, những đường truyền tín hiệu và nhiều chức năng của những thành phần chất cơ bản ngoài tế bào.

1. KIỂM SOÁT SỰ TĂNG SINH TẾ BÀO VÀ PHÁT TRIỂN MÔ

Trong những mô trưởng thành kích thước của quần thể tế bào được quyết định bởi tỷ lệ tăng sinh tế bào, sự biệt hoá và sự chết tế bào theo chương trình và sự tăng số lượng tế bào có thể là hậu quả của sự tăng sinh quá mức trong khi chết tế bào giảm. Những tế bào đã biệt hoá không còn khả năng sao chép được gọi là những tế bào biệt hoá tận cùng. Sự cản trở biệt hoá phụ thuộc vào mô xảy ra biệt hoá, trong một số mô, những tế bào đã biệt hoá không được thay thế trong khi trong những mô khác chúng chết nhưng được thay thế một cách liên tục bởi những tế bào mới sinh ra từ những tế bào mầm.

Sự tăng sinh tế bào có thể được kích thích bởi những hoàn cảnh sinh lý và bệnh lý. Sự tăng sinh của những tế bào nội mạc tử cung do sự kích thích của estrogen trong chu kỳ kinh và sự sao chép do sự kích thích của hormon kích thích tuyến giáp trong khi có mang là những ví trí của tăng sinh sinh lý. Những kích thích sinh lý có thể trở nên quá mức tạo nên những trạng thái bệnh lý, chẳng hạn như quá sản dạng cục của tuyến tiền liệt do kích thích của dihydrotestosterone và sự phát triển của bướu giáp nhân trong tuyến giáp là hậu quả của sự tăng mức huyết thanh của hormon kích thích tuyến giáp. Sự tăng sinh tế bào phần lớn được kiểm soát bởi những tín hiệu (hòa tan hoặc phụ thuộc tiếp xúc) từ môi trường vi thể hoặc kích thích hoặc ức chế tăng sinh. Sự quá nhiều những yếu tố kích thích hoặc thiếu những yếu tố ức chế dẫn đến sự phát triển rõ rệt.

1.1. Hoạt động tăng sinh mô

Chu kỳ tế bào bao gồm các pha G1 (tiền tổng hợp), S (tổng hợp DNA), G2 (tiền gián phân) và M (gián phân); những tế bào yên lặng là một tình trạng sinh lý được gọi là G0 (chúng có thể từng thời kỳ đi vào chu kỳ tế bào); những kết hợp khác nhau của những tế bào đang phân chia một cách liên tục, những tế bào đã biệt hoá đến giai đoạn cuối và những tế bào mầm cũng có mặt. Các mô được phân chia thành ba nhóm theo khả năng tăng sinh của chúng.

- Phân chia một cách liên tục (luôn luôn thay đổi): những tế bào phân chia suốt đời, thay thế những tế bào đã bị phá huỷ (ví dụ, những tế bào biểu mô bề mặt và những tế bào tạo máu của tủy xương. Thông thường, những tế bào thuần thực có nguồn gốc từ những tế bào nguồn với khả năng tái sinh không giới hạn và khả năng biệt hoá khác nhau.

- Yên lặng (ổn định): những tế bào bình thường tham gia vào phiên mã ở mức thấp nhưng có khả năng phân chia nhanh để đáp ứng với những kích thích (ví dụ, gan, thận, nguyên bào xơ, cơ trơn, và những tế bào nội mô).



- Không phân chia (tồn tại mãi mãi): những tế bào không thể phân chia trong đời sống sau khi sinh (ví dụ, các neuron, cơ xương và cơ tim).

1.2. Tế bào mầm

Những tế bào mầm có đặc điểm là khả năng tự đổi mới kéo dài và sự phiên mã không cân đối (ví dụ, với mỗi lần phân chia tế bào, một tế bào giữ lại khả năng tự đổi mới trong khi một tế bào khác biệt hoá để trở thành một tế bào thuần thực, không phân chia).

Tế bào mầm của phôi

Những tế bào mầm đa tiềm năng này có khả năng biệt hoá thành bất kỳ typ mô nào. Được tách ra từ những túi mầm (túi phôi), những tế bào mầm của phôi có thể được duy trì như những dòng tế bào hoặc được kích thích để biệt hoá cùng với nhiều dòng tế bào.

Tế bào mầm

- Được sử dụng để xác định những tín hiệu cần thiết cho việc biệt hoá mô bình thường.
- Là trung tâm trong việc sinh ra những động vật thiếu hụt bẩm sinh một số gen đặc hiệu (những cuộc đấu loại) bằng việc làm mất hoạt hoá xoá một gen trong tế bào mầm phôi và rồi tích hợp tế bào mầm phôi đã biến đổi này vào một túi mầm đang phát triển.

- Có tiềm năng được sử dụng để tạo lại những cơ quan bị tổn thương.

Tế bào mầm ở người trưởng thành

Những số lượng nhỏ của những tế bào dự trữ trong những mô của người lớn trưởng thành khu trú trong những ổ duy nhất với mỗi mô (ví dụ, vùng phình ra của những nang lông); so với những tế bào mầm phôi, những tế bào này có khả năng biệt hoá giới hạn hơn và có xu hướng đặc hiệu dòng. Tuy nhiên, những tế bào mầm ở người lớn với tiềm năng biệt hoá tương đối rộng xảy ra ở tuỷ xương và trong những tế bào mầm của mô ngoài tuỷ xương.

- Tuỷ xương chứa những tế bào mầm tạo máu có khả năng sinh ra tất cả những thành phần của tế bào máu; tuỷ xương cũng chứa những tế bào của mô đệm đa tiềm năng (có khả năng biệt hoá, ví dụ thành xương, sụn, mỡ và cơ).

- Những tế bào mầm của mô đệm tạo máu (những tế bào dòng trung bì) có khả năng biệt hoá thành những neuron (ngoại bì), những tế bào gan (nội bì) và những dòng tế bào của người trưởng thành khác, cái gọi là chuyển biệt hoá.

- Những tế bào mầm cũng có thể hợp nhất với những tế bào của tủy chủ, truyền vật liệu di truyền và tạo ra ấn tượng (giả) của sự chuyển biệt hoá.

- Mặc dù tính mềm dẻo gây ấn tượng mạnh, những tế bào mầm tạo máu không góp phần một cách có ý nghĩa vào sự cân bằng nội mô của mô bình thường hoặc vào việc thay thế những mô bị tổn thương; vai trò của chúng có thể trong việc sản xuất tại chỗ những yếu tố phát triển để thúc đẩy sự lành bệnh.

- Những tế bào của thể hệ con cháu ở người lớn đa tiềm năng cũng được tìm thấy trong tuỷ xương và nhiều vị trí mô khác (ví dụ, não, da và cơ): những tế bào này tăng sinh trong môi trường nuôi cấy không có sự già đi và có khả năng phát triển rộng.

Vai trò của tế bào mầm trong sự cân bằng nội môi của mô

Những tế bào mầm của mô thường có chức năng sinh ra những tế bào thuần thực của cơ quan trong đó chúng cư trú, vì vậy duy trì sự ổn định nội môi, chúng cũng có tiềm năng thay đổi để biệt hoá rộng hơn và để tái tạo lại quần thể các mô sau thương tổn.

- Biểu mô: hầu hết những bề mặt biểu mô (ví dụ, da, các màng niêm mạc, đường tiêu hoá) được duy trì một cách hằng định bởi những tế bào mầm với một nhóm riêng biệt của các dòng biệt hoá. Những tế bào đã biệt hoá ở giai đoạn cuối không phân chia và bong ra liên tục ở mặt. Sau tổn thương, những tế bào mầm có thể phục hồi lại mô.

- Gan: những tế bào mầm của gan ở trong những ống Hering (vùng nối của các tế bào gan và hệ thống ống mật) và sinh ra những *tế bào hình bầu dục*, chúng có khả năng tạo thành những tế bào gan hoặc biểu mô đường mật, chúng chỉ hoạt động nếu sự biệt hoá của tế bào gan trực tiếp không thể thực hiện được (ví dụ, suy gan đột phát).

- Não: mặc dù các nơron là nguyên mẫu của những tế bào tồn tại mãi mãi không phân chia, những tế bào mầm thần kinh tồn tại và thậm chí có thể tham gia vào sự quay vòng của thần kinh. Chức năng của chúng chưa được biết rõ.

- Cơ vân: những tế bào cơ xương và cơ vân không thể tăng sinh; sự tái sinh của cơ xương bị tổn thương được thực hiện bởi việc tăng sinh những tế bào sao, một tổ hợp tế bào mầm trong cơ người lớn. Nếu những tế bào tương tự có trong tim (có thể gây tranh luận), chúng không góp phần vào một mức độ có ý nghĩa trong việc tái sinh cơ tim (ví dụ, sau nhồi máu).

1.3. Những yếu tố phát triển

Tình trạng dư thừa của các yếu tố phát triển đã được biết; một số tác động trên nhiều typ tế bào, trong khi một số khác có những đích tế bào giới hạn. Ngoài kích thích tăng sinh, chúng có thể gây ảnh hưởng đến sự vận động của tế bào, sự co bóp, biệt hoá và tạo mạch – tất cả những quá trình quan trọng trong sự hàn gắn vết thương. Những yếu tố phát triển quan trọng trong việc tái sinh và hàn gắn vết thương.

- Yếu tố phát triển biểu bì (EGF) và yếu tố chuyển dạng α (TGF- α) có rất nhiều đặc tính giống nhau và tác động trước hết qua việc gắn với thụ thể EGF cùng loại (EGFR1 và ERB B1), một yếu tố xuyên màng với hoạt động của tyrosine kinase nội sinh. Chúng gây phân bào với các tế bào biểu mô, tế bào gan và nguyên bào xơ.

- Yếu tố phát triển tế bào gan (HGF) được sản xuất bởi những nguyên bào xơ,



những tế bào nội mô và những tế bào gan; nó có tác động gây gián phân trên hầu hết những tế bào biểu mô cũng như kích thích sự phát triển của phôi. Thụ thể của HGF (một sản phẩm của tiền gen u C-MET) bộc lộ quá mức trong nhiều u.

- Yếu tố phát triển tế bào nội mô của mạch (VEGF) là một nhóm các protein kích thích sự hình thành mạch máu trong giai đoạn phát triển sớm (tạo mạch) và có vai trò trung tâm trong sự phát triển những mạch máu mới ở người trưởng thành (tạo mạch); nó đặc biệt quan trọng trong tạo mạch kết hợp với tình trạng viêm mạn tính và trong hàn gắn vết thương. Những thành phần của VEGF tác động bằng việc gắn với các thụ thể hoạt động của tyrosinkinase nội sinh (VEGFR1-VEGFR3), VEGFR-2 được bộc lộ bởi các tế bào nội mô và là thụ thể chính cho tạo mạch. VEGF-C và D gắn với VEGFR-3 gây tăng sinh của tế bào nội mô bạch mạch (tạo bạch mạch).

- Yếu tố phát triển nguồn gốc bạch mạch (PDGF) là một nhóm protein được tìm thấy trong các hạt α , nhưng cũng được sinh ra bởi các tế bào nội mô và các tế bào cơ trơn. Bằng việc gắn với những thụ thể α và β , PDGF gây di chuyển và tăng sinh của những nguyên bào xơ, những bạch cầu đơn nhân và những tế bào cơ trơn.

- Những tế bào phát triển nguyên bào xơ (FGF) là một nhóm yếu tố phát triển bao gồm các dạng acid và kiềm; chúng được chế tiết bởi nhiều loại tế bào và gắn với heparan sulfat của chất cơ bản ngoài tế bào để tạo thành những dạng dự trữ của những yếu tố không hoạt động FGF kiềm có thể gây nên tất cả những bước cần thiết cho sự tạo mạch và những thành viên của FGF tham gia chính vào việc sửa chữa vết thương, phát triển mô và tạo máu.

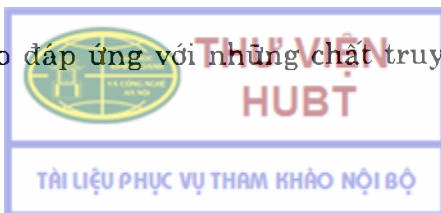
- TGF- β thuộc một nhóm lớn của các yếu tố phát triển với những chức năng có giới hạn rộng. Được sản xuất bởi nhiều typ tế bào (đặc biệt là những đại thực bào), TGF- β là một yếu tố ức chế phát triển với hầu hết các tế bào biểu mô (qua thụ thể kinase phosphoryl hoá những yếu tố phiên mã của bào tương Smad) và có tác động chống viêm mạnh. Nó cũng thúc đẩy quá trình xơ hoá bằng việc kích thích hoá hướng động, tăng sinh và tổng hợp chất cơ bản ngoài tế bào của nguyên bào xơ và bằng việc ức chế phân huỷ sợi tạo keo.

Những cytokin trước hết là quan trọng như những chất trung gian của những phản ứng miễn dịch và viêm; tuy nhiên, nhiều cytokin cũng có những hoạt động thúc đẩy phát triển.

1.4. Cơ chế truyền tin trong sự phát triển của tế bào

Những phôi tử của yếu tố phát triển gắn với những thụ thể của tế bào đích đặc hiệu; liên kết thụ thể này truyền những tín hiệu trong tế bào để gây phiên mã và thúc đẩy tế bào đi vào chu kỳ tế bào. Những phương thức chung của truyền tin hiệu giữa các tế bào là:

- Tự tiết: các tế bào đáp ứng với những chất truyền tín hiệu do chính chúng tiết ra.



- **Cận tiết:** một tế bào sản xuất ra những chất ảnh hưởng đến những tế bào đích ở rất gần.

- **Nội tiết:** những tế bào tổng hợp các hormon lưu thông trong máu để tác động lên các tế bào đích ở xa.

Khái quát về các thụ thể và những đường truyền tín hiệu

Những đường theo đó những tương tác của phối tử và thụ thể truyền những tín hiệu trong tế bào được trình bày ở phần dưới đây. Những tương tác thụ thể–phối tử thường gây nên nhị trùng hoá và tam trùng hoá của thụ thể để truyền tín hiệu. Những phân tử thụ thể đơn cũng có thể truyền tín hiệu, nhưng thường chỉ sau khi chiêu mộ những protein đáp ứng trong dịch bào tương thứ phát. Một cách đơn giản, truyền tín hiệu (chuyển đổi những kích thích ngoài tế bào thành những sự kiện trong tế bào) xảy ra bằng cách sinh ra những lớp protein kinase có thứ tự.

- Những thụ thể với hoạt động của kinase nội sinh: hầu hết những thụ thể của yếu tố phát triển (ví dụ, PDGFR, EGFR, FGFR) có những hoạt động của tyrosine kinase nội sinh, chúng được hoạt hoá sau gắn phối tử. Những kinase hoạt động BMP, protein tạo hình xương; MMP, matrix metalloproteinase; HA, acid hyaluronic, TIMP, yếu tố ức chế mô của matrix sau đó phosphoryl hoá những phân tử tác động xuôi dòng dẫn đến hoạt hoá chúng. Những tyrosin của thụ thể đã được phosphoryl hoá cũng cho phép đưa vào và hoạt hoá những protein của chất dịch bào tương khác nhau, bao gồm những protein trong đường truyền tín hiệu của Ras, đường phosphoinositide-3 (PI-3)-kinase, phospholipase C γ (PLC γ) trong đường protein kinase C và những thành phần của nhóm Sre của các kinase.

- Ras đã hoạt hoá gắn với Raf, nó phosphoryl hoá một nhóm các protein kinase hoạt hoá gián phân (MAP).

- Đường PI3 hoạt hoá những loạt kinase bao gồm Akt thường dẫn đến sự sống sót của tế bào.

- Sự hoạt hoá PLC γ dẫn đến việc sản xuất inositol 1,4,5-triphosphat (IP3) theo sau là việc giải phóng calci từ lưới nội nguyên sinh, và hình thành diacylglycerol với sự hoạt hoá của protein kinase C (và phosphoryl hoá protein phụ thêm).

- Những thụ thể không có hoạt hoá của kinase nội sinh; Những thụ thể này kết hợp với hoạt hoá những protein kinase của chất dịch bào tương; ví dụ, Janus kinase (JAKs) của bào tương liên kết những thụ thể đã hoạt hoá với STATs (truyền tín hiệu đã hoạt hoá phiên mã) xuôi dòng, nó chuyển động như con thoi vào nhân và hoạt hoá việc phiên mã gen.

- Những thụ thể liên kết protein G: những thụ thể này (>1500 đã được mô tả cho đến nay) cũng chứa bảy chiều dài xuyên màng; chúng bao gồm những thụ thể chemokin cũng như những thụ thể cho epinephrine và glucagon. Việc gắn phối tử hoạt hoá một phức hợp protein G truyền tín hiệu sinh ra những yếu tố truyền tín thứ phát trong tế bào bao gồm calci và 3', 5'-cyclic adenosine monophosphat (cAMP).

• Những thụ thể của hormon steroid: những phối tử cho những thụ thể này là ưa lipid và vì vậy khuếch tán một cách trực tiếp qua màng bào tương; những thụ thể này là những yếu tố phiên mã trong nhân được hoạt hoá bởi gắn phối tử.

Yếu tố phiên mã

Những yếu tố này bao gồm những sản phẩm của gen thúc đẩy phát triển (ví dụ, C-MYC và C-Jun) và những gen ức chế chu kỳ tế bào (ví dụ p53); chúng có cách sắp xếp modun với những vùng riêng biệt cho gắn DNA và điều hoà phiên mã. Kết quả cuối cùng của việc truyền tín hiệu là việc phiên mã gen bị thay đổi được điều khiển bởi những thay đổi trong hoạt động của yếu tố phiên mã. Nói chung, những phản ứng nhanh đòi hỏi việc truyền tín hiệu của tế bào không cho phép tổng hợp mới những yếu tố phiên mã, mà thường dựa vào những biến đổi sau phiên mã cho phép việc di chuyển của yếu tố phiên mã vào nhân. Những biến đổi bao gồm nhị trùng hoá, phosphoryl hoá và giải phóng những yếu tố ức chế gắn cơ bản.

Bảng 3.1. Yếu tố phát triển và cytokin tham gia vào việc tái sinh và hàn gắn vết thương

Cytokin	Viết tắt	Nguồn gốc	Chức năng
Yếu tố phát triển biểu bì	EGF	Tiểu cầu, đại thực bào, nước bọt, nước tiểu, sữa, huyết tương	Sinh gián phân với những tế bào sừng và nguyên bào xơ, kích thích sự di chuyển của tế bào sừng và sự hình thành mỡ hạt
Yếu tố phát triển chuyển dạng alpha	TGF- α	Những đại thực bào, lympho bào T, những tế bào sừng và nhiều mô	Giống như EGF, kích thích sự phiên mã của những tế bào gan và một số tế bào biểu mô
Yếu tố phát triển tế bào gan/yếu tố tản ra	HGF	Những tế bào trung mô	Kích thích sự tăng sinh của những tế bào biểu mô, nội mô và của tế bào gan; làm tăng sự vận động của tế bào
Yếu tố phát triển của tế bào nội mô mạch (A, B, C, D)	VEGF	Những tế bào trung mô	Tăng tính thấm mạch máu, gây gián phân với những tế bào nội mô
Yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu (A, B, C, D)	PDGF	Tiểu cầu, đại thực bào, tế bào nội mô, các tế bào sừng, tế bào cơ trơn	Hoá ứng động với bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, nguyên bào xơ và những tế bào cơ trơn; hoạt hoá bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, nguyên bào xơ gây gián phân với những nguyên bào xơ, những tế bào nội mô và những tế bào cơ trơn; kích thích sản xuất MMPs, fibronectin và HA; kích thích tạo mạch và có vết thương; sửa đổi, ức chế kết dính tiểu cầu, điều hoà bộc lộ integrin
Yếu tố phát triển nguyên bào xơ 1 (acid), 2 (kiềm)	PGF	Đại thực bào, dưỡng bào, lympho bào T, tế bào nội mô nguyên bào xơ, và nhiều mô	Hoá hướng động với những nguyên bào xơ; gây gián phân với những nguyên bào xơ và những tế bào sừng; kích thích sự di chuyển của tế bào sừng, tạo mạch, co vết thương và lắng đọng chất cơ bản

Cytokin	Viết tắt	Nguồn gốc	Chức năng
Yếu tố phát triển chuyển dạng beta (1,2,3), những thành phần khác của nhóm này là BMP và activin	TGF- β	Những tiểu cầu, lympho bào T, đại thực bào, tế bào nội mô, tế bào sừng, tế bào cơ trơn, nguyên bào xơ	Hoá hướng động với những bạch cầu đa nhân trung tính, đại thực bào, lympho bào, nguyên bào xơ, và tế bào cơ vân, kích thích tổng hợp TIMP, di chuyển tế bào sừng, tạo mạch và tạo xơ; ức chế sản xuất MMPs và tăng sinh của tế bào sừng; điều hoà sự bộc lộ của integrin và những cytokin khác; gây sản xuất TGF- β
Yếu tố phát triển tế bào sừng (cũng gọi là FGF-7)	KGF	Nguyên bào xơ	Kích thích sự di chuyển tăng sinh và biệt hoá của tế bào sừng
Yếu tố phát triển giống insulin 1	IGF-1	Đại thực bào, nguyên bào xơ và những tế bào khác	Kích thích tổng hợp những proteoglycan sulfat, collagen, sự di chuyển của tế bào sừng và tăng sinh của tế bào xơ; tác động nội tiết tố giống như hormon phát triển
Yếu tố hoại tử u	TNF	Những đại thực bào, dưỡng bào và lympho bào T	Hoạt hoá đại thực bào, điều hoà những cytokin khác; nhiều chức năng
Interleukin	IL1 v.v	Đại thực bào, dưỡng bào, tế bào sừng, lympho bào và nhiều mô	Nhiều chức năng. Một số ví dụ: hoá hướng động với bạch cầu đa nhân trung tính (IL1) và những nguyên bào xơ (IL4), kích thích tổng hợp MMP-1 (IL1), tạo mạch (IL8), tổng hợp TIMP (IL6); điều hoà những cytokin khác
Interferon	IFN- α v.v...	Những lympho bào và những nguyên bào xơ	Hoạt hoá đại thực bào; ức chế tăng sinh nguyên bào xơ và tổng hợp của MMPs; điều hoà những cytokin khác

Chu kỳ tế bào và việc điều hoà tăng sinh tế bào

Nói chung, sự tăng sinh tế bào được kích thích bởi một số kết hợp của những yếu tố phát triển hoà tan và việc truyền tín hiệu từ những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào (ECM).

- Một số đường phosphoryl hoá protein liên quan đến những cyclin và những kinase phụ thuộc (CDK). CDK là những protein kinase được bộc lộ một cách cơ bản, chúng chỉ trở nên hoạt động sau khi tạo thành những phức hợp với những cyclin đặc hiệu. Cyclin là những protein điều hoà, nồng độ của chúng tăng và giảm trong chu kỳ tế bào.

- Những sự kết hợp khác nhau của những cyclin và CDKs kết hợp với những bước chuyển tiếp quan trọng của chu kỳ tế bào. Ví dụ, sự chuyển tiếp G/S là một điểm giới hạn quan trọng vì tế bào phải chuyển một nguồn lực chính của tế bào để phiên mã DNA của nó. Những phức hợp cyclin- CDK điều hoà chu kỳ tế bào bằng việc phosphoryl hoá những protein đích khác nhau (ví dụ, những protein tham gia vào việc khởi đầu của việc phiên mã DNA hoặc tạo thành thoi gián phân). Những

phức hợp Cyclin– CDK được điều hoà bằng hiện tượng dị hoá hoặc bằng việc gắn với các chất ức chế của CDK.

- Những điểm kiểm soát tạo được một cơ chế giám sát để đảm bảo rằng những bước chuyển tiếp quan trọng trong chu kỳ tế bào xảy ra theo một trật tự đúng đắn và những sự kiện quan trọng được thực hiện với độ chính xác cao. Ví dụ, gen ức chế p53 được hoạt hoá để đáp ứng với tổn thương DNA và ức chế sự tiến triển tiếp theo vào chu kỳ tế bào bằng việc tăng bậc lộ của chất ức chế CD8 (thậm chí nó có thể gây chết tế bào theo chương trình).

2. CƠ CHẾ CỦA TÁI SINH MÔ

Những sinh vật lưỡng cư có khả năng tái sinh rất ấn tượng được cho là do khả năng những tế bào yên lặng (ngay cả những tế bào cơ tim) đi vào lại chu kỳ tế bào và sự biệt hoá có hiệu quả của những tế bào mầm trong những vùng tổn thương. Những động vật có vú không có khả năng này và việc tái sinh trong mô bị tổn thương phần lớn là một sự phát triển bù trừ liên quan đến phì đại và tăng sinh tế bào; nó thường hồi phục khả năng chức năng nhưng không nhất thiết hồi phục được đặc điểm giải phẫu ban đầu. Sự không tương xứng của một tái sinh thực sự ở những động vật có vú được quy cho là do một phản ứng tăng sinh sơ nhanh và sự hình thành sẹo sau thương tích. Mặc dù một số mô của người lớn trưởng thành có thể tái sinh ở một mức độ có ý nghĩa (ví dụ, quá sản gan bù trừ), những cơ quan khác (thận, tụy, các tuyến thượng thận, tuyến giáp, và phổi) có khả năng tái sinh cực kỳ giới hạn ngoài một số năm đầu của đời sống. Do đó, vì thận ở người lớn không thể tạo ra những ống sinh niệu mới, sự phát triển của thận còn lại sau cắt thận một bên chỉ là sự phì đại của ống sinh niệu và sự phiên mã (sinh sản) của tế bào biểu mô ống có giới hạn. Sự tái sinh những tế bào β của tụy liên quan đến sự biệt hoá của những tế bào mầm hoặc sự chuyển biệt hoá của những tế bào ống tụy. Sự tái sinh của gan sau cắt gan một phần là sự sinh sản của những tế bào thuần thực không có sự tham gia của tế bào mầm.

Sự tái sinh của gan

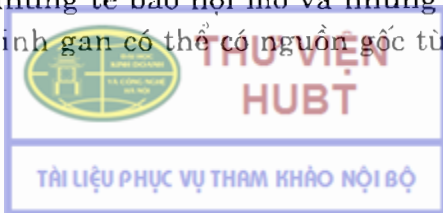
Gan người có khả năng đặc biệt trong tái sinh như được chứng minh bằng sự phát triển của nó sau cắt gan bán phần được thực hiện khi cắt bỏ u hoặc ghép gan của người cho sống. Ở người, cắt khoảng 60% gan của những người cho sống gây hậu quả nhân đôi phần gan còn lại trong khoảng một tháng. Những phần còn lại của gan sau cắt gan bán phần tạo nên một “gan mini” nguyên vẹn, nó bành trướng một cách nhanh chóng và đạt tới khối lượng gan ban đầu. Sự phục hồi của khối gan không có sự phát triển những thủy gan đã được cắt bỏ khi phẫu thuật. Thay vào đó, sự phát triển xảy ra do sự to ra của những thủy còn lại sau phẫu thuật, một quá trình được gọi là phát triển bù trừ hay quá sản bù trừ. Ở cả người và loài gặm nhấm, điểm cuối cùng của tái sinh gan sau cắt gan bán phần là phục hồi lại khối chức năng hơn là cấu tạo hình thể ban đầu (Hình 4 PL).

Hầu như tất cả những tế bào gan nhân lên trong tái sinh gan sau cắt gan bán phần. Vì những tế bào gan là những tế bào yên tĩnh, cần mất nhiều giờ để chúng đi vào chu kỳ tế bào, tiến triển qua G1 và đạt tới pha S của phiên mã DNA. Lần sống nhân lên của tế bào gan xảy ra đồng thời và sau đó là sự nhân lên đồng thời của những tế bào không phải nhu mô (những tế bào Kupffer, những tế bào nội mô và những tế bào hình sao).

Có bằng chứng rõ ràng là sự tăng sinh của tế bào gan trong gan tái sinh được kích thích bởi những tác động kết hợp của những cytokin và yếu tố phát triển polypeptid. Với ngoại lệ của hoạt động tự tiết của TGF- α , sự nhân lên của tế bào gan phụ thuộc chặt chẽ vào tác động cận tiết của những yếu tố phát triển và những cytokin chẳng hạn như HGF và IG-6 được sản xuất bởi những tế bào không nhu mô của gan. Có hai điểm giới hạn chính với sự sao chép; sự chuyển tiếp Go/G1 đưa những tế bào gan vào chu kỳ tế bào và sự chuyển tiếp G1/S cần thiết cho sự đi qua điểm giới hạn cuối cùng của G1. Sự bộc lộ gen trong gan tái sinh xảy ra theo những pha, bắt đầu với một phản ứng gen sớm ngay tức thì, đó là một phản ứng sớm tạm thời tương ứng với sự chuyển tiếp Go/G1. Trên 70 gen được hoạt hoá trong phản ứng này bao gồm những tiền gen u c-FOS và c-JUN, những sản phẩm của chúng dime hoá để tạo thành yếu tố phiên mã AP-1; c-MYC, nó mã hoá một yếu tố phiên mã hoạt hoá nhiều gen khác; và những yếu tố phiên mã khác, chẳng hạn như NF- κ B, STAT-3 và C/EBP. Phản ứng gen sớm tức thì mở ra giai đoạn cho sự hoạt hoá theo trình tự của nhiều gen và tế bào gan đi vào pha G1.

Những tế bào gan yên lặng trở nên có tiềm năng đi vào chu kỳ tế bào qua pha chuẩn bị phần lớn do tác động của những cytokin TNF và IL-6 và những thành phần của hệ thống bổ thể. Những tín hiệu chuẩn bị hoạt hoá nhiều đường truyền tín hiệu như một sự loại trừ cần thiết đối với tăng sinh tế bào. Dưới những kích thích của HGF, TGF- α và HB-EGF, những tế bào gan đã được chuẩn bị đi vào chu kỳ tế bào và sao chép DNA. Norepinephrine, serotonin, insulin, hormon tuyến giáp và hormon phát triển, tác động như những yếu tố hỗ trợ cho sự tái sinh của tế bào gan, tạo thuận lợi cho những tế bào gan đi vào chu kỳ tế bào.

Những tế bào gan riêng lẻ sao chép một hoặc hai lần trong khi tái sinh rồi đi vào im lặng trong một trình tự của các sự kiện được điều hoà một cách chặt chẽ, nhưng cơ chế của sự ngừng phát triển chưa được xác định. Những yếu tố ức chế phát triển chẳng hạn như TGF- β và activin có thể tham gia vào việc kết thúc sự sao chép của tế bào gan nhưng chưa có sự hiểu biết rõ rệt về hình thức tác động của chúng. Những tế bào mầm hoặc tế bào tổ tiên trong gan không có vai trò trong sự phát triển bù trừ xảy ra sau cắt gan bán phần và không có bằng chứng về sự sinh ra tế bào gan từ những tế bào nguồn gốc tuỷ xương trong những quá trình này. Tuy nhiên, những tế bào nội mô và những tế bào không phải nhu mô khác tham gia vào tái sinh gan có thể có nguồn gốc từ những tế bào tiền thân từ tuỷ xương.



3. SỰ TƯƠNG TÁC CỦA CHẤT CƠ BẢN NGOÀI TẾ BÀO VÀ CHẤT CƠ BẢN - TẾ BÀO

Sự sửa chữa và tái sinh mô phụ thuộc không chỉ vào sự hoạt động của những yếu tố hoà tan mà cũng phụ thuộc vào sự tương tác giữa những tế bào và những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào. Chất cơ bản ngoài tế bào điều hoà sự phát triển, tăng sinh, vận động và biệt hoá của những tế bào sống trong nó. Nó được sửa chữa thường xuyên, sự tổng hợp, phân giải của nó đi kèm sự tạo hình thái, tái sinh, hàn gắn vết thương, quá trình xơ hoá mạn tính, xâm nhập u và di căn. Chất cơ bản ngoài tế bào cô lập nước, tạo sức trương phồng cho những mô mềm, cung cấp muối khoáng tạo ra độ cứng của xương và có vai trò quan trọng trong việc lấp đầy những khoảng trống quanh tế bào để duy trì cấu trúc.

Những chức năng khác nhau của nó bao gồm:

- Nâng đỡ cơ học cho sự kết dính tế bào, di chuyển tế bào và duy trì cực tính của tế bào.
- Kiểm soát sự phát triển của tế bào. Những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào có thể điều hoà sự tăng sinh của tế bào nhờ việc truyền tín hiệu qua những thụ thể của họ integrin.
- Duy trì sự biệt hoá của tế bào. Typ của những protein có thể ảnh hưởng đến mức độ biệt hoá của các tế bào trong mô, cũng tác động phần lớn qua những integrin của bề mặt tế bào.
- Làm giàn giáo cho sự đổi mới mô. Sự duy trì cấu trúc mô bình thường đòi hỏi màng đáy và giàn giáo của mô đệm. Tính toàn vẹn của màng đáy hoặc mô đệm của những tế bào nhu mô là quan trọng cho sự tái sinh có tổ chức của các mô. Cần đặc biệt ghi nhớ là mặc dù những tế bào dễ thay đổi và cố định có khả năng tái sinh, tổn thương của những mô này gây hậu quả hồi phục cấu trúc bình thường chỉ khi chất cơ bản ngoài tế bào không bị tổn thương. Sự rối loạn những cấu trúc này dẫn đến lắng đọng collagen và hình thành sẹo.
- Xác lập những vi môi trường của mô. Màng đáy tác động như ranh giới giữa biểu mô và mô liên kết nằm dưới và cũng tạo thành một phần của bộ máy lọc trong thận.
- Tàng trữ và trình diện những phân tử điều hoà. Ví dụ, những yếu tố phát triển giống như FGF và HGF được chế tiết và tàng trữ trong chất cơ bản ngoài tế bào trong một số mô. Nó cho phép triển khai nhanh những yếu tố phát triển sau tổn thương tại chỗ hoặc trong khi tái sinh.

Chất cơ bản ngoài tế bào bao gồm ba nhóm đại phân tử; những protein cấu trúc sợi, chẳng hạn như collagen và elastin tạo sức mạnh đàn hồi; những glycoprotein dính liên kết những thành phần của chất cơ bản với nhau và với những tế bào; proteoglycan và hyaluronan tạo ra sự đàn hồi và bôi trơn. Những phân tử này tập

hợp lại để tạo thành hai dạng cơ bản của chất cơ bản ngoài tế bào: chất cơ bản kẽ và những màng đáy. Chất cơ bản kẽ được tìm thấy trong những khoang giữa những tế bào biểu mô, nội mô và cơ trơn, cũng như trong mô liên kết. Nó bao gồm chủ yếu là collagen dạng tơ và không tơ, elastin, fibronectin, proteoglycan và hyaluronan. Những màng đáy kết hợp chặt chẽ với những bề mặt tế bào và collagen dạng không tơ (chủ yếu là typ IV), laminin, heparan sulfat và proteoglycan.

Chất tạo keo (collagen)

Những protein của mô liên kết này tạo nên sức bền căng giãn. Thông thường, ít nhất một phần của mỗi phân tử sợi tạo keo bao gồm một sợi tết hình xoắn ba của ba chuỗi polypeptid, mỗi chuỗi có một sự nối tiếp lặp lại quan trọng nhất của glycine-X-Y (X và Y là bất kỳ một acid amin nào). Có ít nhất 27 typ sợi tạo keo. Các typ I, II, III, V và XI là những chất tạo keo dạng tơ và nhiều nhất; chất tạo keo của da và xương phần lớn là typ I, trong khi chất tạo keo của sụn hầu hết là typ II. Typ IV tạo thành những dải thay cho những tơ và là loại sợi tạo keo chính được tìm thấy trong màng đáy. Những chất tạo keo khác có thể tạo thành những mạng lưới của chất cơ bản ngoài tế bào hoặc tham gia vào việc làm chỗ dựa vững chắc của tế bào.

Chất tiền tạo keo được tổng hợp như những chuỗi α riêng lẻ, sau đó được hydroxyl hoá bằng enzym của prolin và lysin. Ba chuỗi sau đó liên kết để tạo thành một chuỗi xoắn ba và là sản phẩm được chế tiết. Trong khoảng ngoài tế bào, những đoạn C-hình cầu và N-tận cùng được phân tách do tiêu protein và lysin oxidase (hoạt động enzym của nó phụ thuộc vào vitamin C) oxi hoá lysin và hydroxylysin để cho phép liên kết chéo giữa các chuỗi và ổn định các tơ.

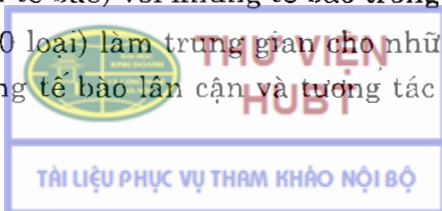
Fibrillin và các sợi chun

Elastin cung cấp chất cơ bản ngoài tế bào có tính chun giãn (kéo dài ra và co lại). Những sợi chun bao gồm một lõi trung tâm elastin với một khung giàn giáo kết hợp của fibrillin, một glycoprotein 350-kD. Những sai sót do di truyền của fibrillin (ví dụ, trong hội chứng Marfan) gây hậu quả hình thành những sợi chun bất thường.

Protein dính tế bào

Những protein này được xếp loại thành bốn nhóm chính: CAM thuộc họ globulin miễn dịch, cadherin, integrin và selectin. Trong các màng tế bào, chúng tác động như những thụ thể gắn với những phân tử tương tự hoặc khác. Cadherin và integrin là những protein xuyên màng liên kết với bề mặt tế bào (và vì vậy được gọi là chất cơ bản ngoài tế bào) với khung tế bào trong tế bào.

- Cadherin (trên 90 loại) làm trung gian cho những tương tác phụ thuộc calci với cadherin trên những tế bào lân cận và tương tác với khung xương tế bào qua



catenin; những cadherin gắn β -catenin liên kết với α -catenin rồi gắn với actin. Những tương tác tế bào–tế bào do tác động trung gian của cadherin và catenin giữ vai trò chính trong sự vận động và biệt hoá của tế bào; chúng cũng gây ra "ức chế tiếp xúc" của tăng sinh tế bào xảy ra khi chúng sát vào nhau. Những đột biến của β -catenin tham gia vào việc sinh ung thư.

- Integrin tham gia trong dính tế bào – tế bào cũng như dính với chất cơ bản ngoài tế bào do gắn với fibronectin và laminin.

- Fibronectin gắn với nhiều phân tử (ví dụ, collagen, fibrin, proteoglycan và những thụ thể bề mặt tế bào. Sự tách intron xen kẽ khỏi mRNA của fibronectin tạo ra hoặc fibronectin của mô (tạo thành những tập hợp tơ ở vị trí vết thương đang hàn gắn) hoặc fibronectin huyết tương tạo thành những cục máu đông tạm thời trong những vết thương trước khi có lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào.

- Laminin là glycoprotein có nhiều nhất trong màng đáy; nó có những vùng gắn cho cả chất cơ bản ngoài tế bào và những thụ thể bề mặt tế bào.

- Việc gắn của phối tử với những integrin gây ra việc hình thành bó và tạo thành những phức hợp *dính ổ*; những phức hợp này có chức năng như những thụ thể đã hoạt hoá để kích thích những đường truyền tín hiệu. Có sự trùng lặp chức năng giữa việc truyền tín hiệu của integrin và thụ thể của yếu tố phát triển, cả hai truyền những tín hiệu của môi trường để tế bào tham gia vào việc điều hoà tăng sinh, chết tế bào theo chương trình hoặc biệt hoá.

Những phân tử dính được chế tiết có ý nghĩa khác là:

SPARC (protein chế tiết acid và giàu cystein), cũng được biết như osteonectin; góp phần vào việc tái tạo lại mô sau tổn thương và là một yếu tố ức chế tạo mạch.

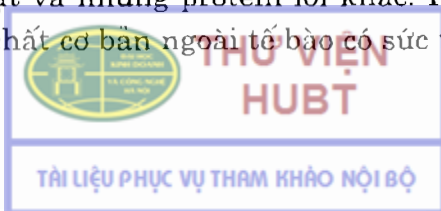
Thrombospondin, một nhóm những protein lớn nhiều chức năng; một số ức chế tạo mạch.

Osteopontin điều hoà vôi hoá và cũng kích thích di chuyển bạch cầu.

Tenacin, những protein nhiều monome lớn tham gia vào phát triển hình dạng và dính tế bào.

Proteoglycan và acid hyaluronic

Những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào này có một lõi protein liên kết với một hoặc nhiều polysaccharid được gọi là glycosaminoglycan– polyme lặp lại dài của disaccharid đã biến đổi (ví dụ, heparan sulfat). Những proteoglycan cũng có thể là những protein màng tích hợp (ví dụ, syndecan). Hyaluronan là một phân tử hết sức lớn với nhiều đoạn lặp lại của disaccharid; nó có vai trò như một phối tử cho những thụ thể bề mặt và những protein lõi khác. Hyaluronan gắn với những lượng lớn nước, làm cho chất cơ bản ngoài tế bào có sức trương phồng của nó và đề kháng với sức ép.



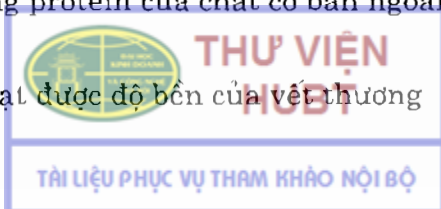
Những typ collagen chính, sự phân bố mô và các bệnh di truyền

Typ collagen	Phân bố mô	Những bệnh di truyền
Collagen tơ		
I	Có khắp nơi trong những mô cứng và mềm	Tạo xương không hoàn chỉnh Hội chứng Ehlers–Danlos–typ lỏng khớp
II	Sụn, đĩa đệm liên đốt sống, thể thủy tinh	Loạn sinh sụn typ II, hội chứng loạn sản đầu xương sống
III	Các cơ quan rỗng, những mô mềm	Hội chứng Ehlers–Danlos mạch máu
V	Những mô mềm, mạch máu	Hội chứng Ehlers–Danlos kinh điển
XI	Sụn, thủy tinh thể	Hội chứng Stickler
Collagen của màng đáy		
IV	Các màng đáy	Hội chứng Alport
Những collagen khác		
VI	Khắp nơi trong các tơ	Bệnh cơ Bethlem
VII	Những tơ neo ở vùng nối thượng bì–trung bì	Mụn bọng rộp tiêu thượng bì loạn dưỡng
IX	Sụn, những đĩa liên đốt sống	Nhiều loạn sản đầu xương
XVII	Collagen xuyên màng trong những tế bào thượng bì	Mụn bọng rộp, teo thượng bì toàn diện teo lạnh tính
XV và XVIII	Những collagen tạo endostatin, những tế bào nội mô	Hội chứng Knobloch (collagen typ XVIII)

4. SỬA CHỮA BẰNG HÀN GẮN VẾT THƯƠNG, HÌNH THÀNH SỢ VÀ XƠ HOÁ

Sau tổn thương, các mô có thể tái sinh hoặc lành bệnh. Tái sinh có nghĩa là hồi phục mô giống như mô đã bị mất sau tổn thương; lành bệnh là một phản ứng tăng sinh xơ, nó "vá" hơn là phục hồi mô. Một số mô có thể được tổ chức lại hoàn toàn sau tổn thương (ví dụ, xương sau gãy xương, hoặc biểu mô sau vết thương da nông). Với những mô không có khả năng tái sinh, việc sửa chữa được thực hiện bằng sự lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào, tạo nên một sẹo. Nếu tổn thương tiếp diễn, viêm trở nên mạn tính, tổn thương mô và sửa chữa xảy ra đồng thời; lắng đọng chất cơ bản ngoài tế bào trong trạng thái này được gọi là xơ hoá. Thông thường, từ xơ hoá áp dụng cho bất kỳ một lắng đọng bất thường nào của mô liên kết. Trình tự của sự hàn gắn vết thương bao gồm:

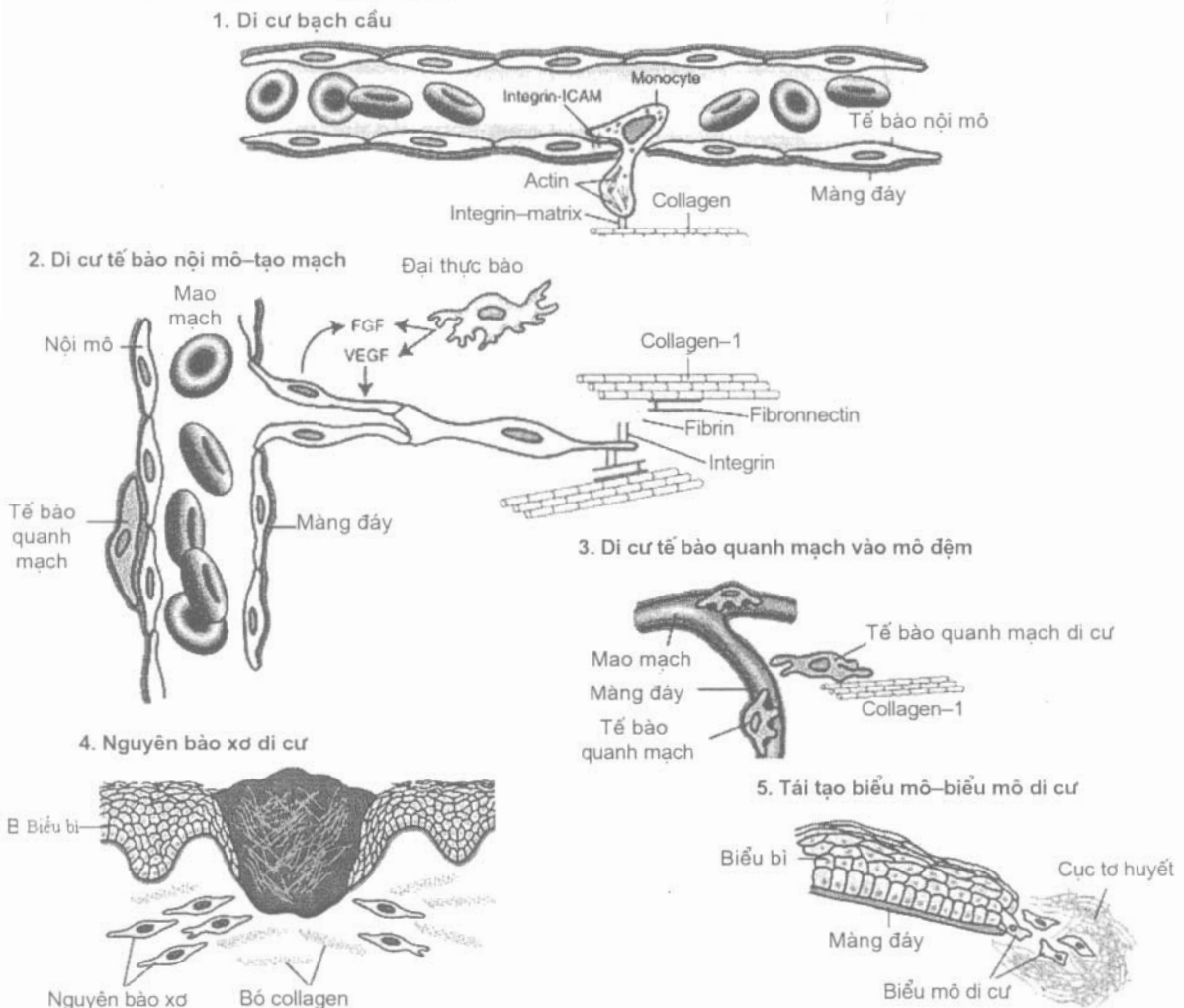
- Một phản ứng viêm loại trừ những kích thích ban đầu, loại bỏ mô bị tổn thương và gây ra lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào.
- Tăng sinh và di chuyển của các tế bào của trung mô và mô liên kết.
- Tạo thành những huyết quản mới (tạo mạch) và mô hạt.
- Tổng hợp của những protein của chất cơ bản ngoài tế bào.
- Cấu trúc lại mô.
- Co vết thương và đạt được độ bền của vết thương



Những yếu tố chính tham gia vào mỗi bước được trình bày dưới đây:

Những yếu tố phát triển và cytokin ảnh hưởng đến các bước khác nhau trong hàn gắn vết thương

Hoạt động trong hàn gắn vết thương	Những yếu tố tham gia
Hoá hướng động bạch cầu đơn nhân	PDGF, FGF, TGF- β
Di chuyển của nguyên bào xơ	PDGF, EGF, FGF, TGF- β , TNF, IL1
Tăng sinh của nguyên bào xơ	PDGF, EGF, FGF, TNF
Tạo mạch	VEGF, Ang, FGF
Tổng hợp collagen	TGF- β , PDGF
Tiết collagenase	PDGF, FGF, EGF, TNF, chất ức chế TGF- β



Hình 3.1. Di cư tế bào trong sửa chữa. (1) Bạch cầu gắn và di cư giữa, tế bào nội mô mao mạch, xâm nhập màng đáy, và đi vào chất nền. (2) Tế bào nội mô mao mạch tách khỏi màng đáy, di cư qua chất nền để hình thành mao mạch mới. (3) Các tế bào quanh mạch thoát khỏi các tế bào nội mô và màng đáy để di cư vào chất nền. (4) Nguyên bào xơ trở thành lượng cục và di cư qua chất nền tới vị trí tổn thương. (5) Các tế bào biểu mô sùng hóa tách khỏi các tế bào lân cận và màng đáy, di cư giữa vảy vết thương và vết thương dọc theo chất nền mới của biểu bì. FGF = yếu tố phát triển nguyên bào xơ; VEGF = yếu tố phát triển trên tế bào nội mô.

Sự sửa chữa bắt đầu sớm trong viêm. Vào 24 giờ sau tổn thương, những nguyên bào xơ và những tế bào nội mô của huyết quản bắt đầu tăng sinh để tạo thành mô hạt, một dấu ấn của sự hàn gắn vết thương, thuật ngữ này có nguồn gốc từ hình ảnh hạt, mềm, màu hồng trên bề mặt vết thương. Về mô học, có những nguyên bào xơ tăng sinh với nhiều huyết quản tân tạo trong một chất cơ bản lỏng lẻo. Mô kẽ phù vì những huyết quản mới dễ rò rỉ, cho phép protein và hồng cầu đi ra ngoài (Hình 3.1).

Tạo mạch

Tạo mạch là một quá trình cơ bản ảnh hưởng đến những phản ứng sinh lý (ví dụ, hàn gắn vết thương, tái sinh, phát triển mạch máu cho những mô thiếu máu và kinh nguyệt) và những quá trình bệnh lý, chẳng hạn như phát triển u và di căn, bệnh vông mạc do đái tháo đường và viêm mạn tính. Vì vậy, có những nỗ lực lớn được thực hiện để hiểu những cơ chế tạo mạch và phát triển những thuốc có hoạt tính hỗ trợ hoặc chống tạo mạch. Như đã biết, các mạch máu được hình thành trong quá trình phát triển phôi từ những tế bào tiền thân của tế bào nội mô (những nguyên bào mạch) hoặc từ những tế bào tiền thân kép tạo máu/nội mô được gọi là nguyên bào mạch. Sự hình thành mạch máu ở những người trưởng thành được gọi là tạo mạch hoặc phát triển mạch máu mới liên quan đến việc chia nhánh và mở rộng của những mạch máu tồn tại từ trước kể cận, nhưng nó cũng có thể xảy ra do sự chiêu mộ những tế bào nội mô tiền thân từ tủy xương.

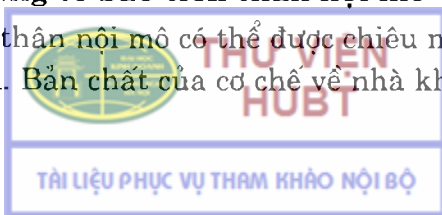
Tạo mạch từ những mạch máu tồn tại từ trước

Trong loại tạo mạch này có sự giãn mạch và tăng tính thấm của những mạch máu đang tồn tại, sự phân giải của chất cơ bản và sự di chuyển của những tế bào nội mô. Những bước chính như sau:

- Giãn mạch phản ứng với oxid nitric và tính thấm tăng gây nên do VEGF của những mạch máu tồn tại từ trước.
- Sự phân hủy do thủy phân của màng đáy huyết quản nguồn gốc do matrix metalloproteinase (MMPs) và sự gián đoạn tiếp xúc tế bào với tế bào giữa những tế bào nội mô do yếu tố hoạt hoá plasminogen.
- Sự di chuyển của những tế bào nội mô về phía những kích thích tạo mạch.
- Sự tăng sinh của những tế bào nội mô ngay sau những tế bào đang di chuyển phía trước.
- Sự thuần thực của những tế bào nội mô, bao gồm sự ức chế phát triển và tạo lại những ống mao mạch.
- Sự chiêu mộ những tế bào quanh nội mô (những tế bào quanh mạch và những tế bào cơ trơn).

Tạo mạch từ những tế bào tiền thân nội mô

Những tế bào tiền thân nội mô có thể được chiêu mộ từ tủy xương vào các mô để kích thích sự tạo mạch. Bản chất của cơ chế về nhà không chắc chắn. Những tế bào



này bộc lộ một số dấu ấn của những tế bào nguồn tạo máu, chẳng hạn như VEGF-2 và cadherin nội mô mạch máu (VE-cadherin). Những tế bào tiền thân nội mô có thể góp phần vào việc tái tạo nội mô của những cây ghép mạch và sự phân bố mạch máu mới của những cơ quan thiếu máu, những vết thương da, những khối u. Số lượng những tế bào tiền thân nội mô lưu thông tăng ở những bệnh nhân có tình trạng thiếu máu chứng tỏ rằng những tế bào tiền thân nội mô có thể ảnh hưởng đến chức năng mạch và quyết định nguy cơ của những bệnh tim mạch.

Những yếu tố phát triển và những thụ thể tham gia tạo mạch

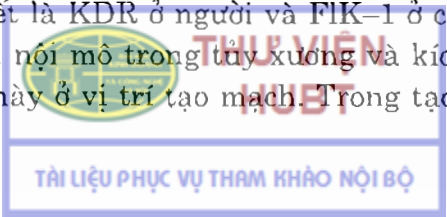
Mặc dù có tính đa dạng của những yếu tố tham gia tạo mạch. VEGF là một yếu tố phát triển quan trọng nhất ở những mô của người trưởng thành trong tạo mạch sinh lý (ví dụ, tăng sinh nội mạc tử cung) cũng như tạo mạch xảy ra trong viêm mạn tính, hàn gắn vết thương, u và bệnh mạch do đái tháo đường.

Yếu tố phát triển nội mô mao mạch (VEGF)

Những protein	Các thành phần của họ VEGF (VEGF-A), VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D Glycoprotein dimeric với nhiều đồng thể Những đột biến đích của VEGF gây hậu quả tạo mạch sai sót
Sự bộc lộ	Bộc lộ ở mức thấp trong nhiều mô trưởng thành và ở những mức cao ở một số vị trí, chẳng hạn như tế bào cổ chân, ở cấu thận và những tế bào của tim.
Những tác nhân gây ra	Thiếu oxy TGF-β PDGF TGF-α
Những thụ thể	VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 (những tế bào nội mô bạch mạch) Những đột biến đích trong những thụ thể gây hậu quả không có tạo mạch
Những chức năng	Kích thích tạo mạch Tăng tính thấm của mạch Kích thích di trú của tế bào nội mô Kích thích sự tăng sinh của tế bào nội mô VEGF-C gây tăng sinh một cách chọn lọc bạch mạch. Điều hòa tăng sự bộc lộ nội mô của yếu tố hoạt hoá plasminogen, yếu tố ức chế của yếu tố hoạt hoá plasminogen 1 và collagenase

PDGF: Platelat-derived growth factor; TGF-β, α: transforming growth factor beta, alpha.

VEGF được chế tiết bởi nhiều tế bào của nhu mô và mô đệm. Trong số những thụ thể của VEGF, VEGF-2, một thụ thể tyrosine kinase là quan trọng nhất trong tạo mạch. Nó được bộc lộ bởi những tế bào nội mô và những tế bào tiền thân nội mô, bởi những typ tế bào khác và bởi nhiều tế bào u. VEGF, hoặc đặc hiệu hơn, những đồng thể lưu thông của nó VEGF121 và VEGF165 truyền tín hiệu qua VEGF-2 (cũng được biết là KDR ở người và Flk-1 ở chuột). VEGF gây di trú của những tế bào tiền thân nội mô trong tủy xương và kích thích sự sinh sản và biệt hoá của những tế bào này ở vị trí tạo mạch. Trong tạo mạch bắt nguồn từ những



mạch máu đã có từ trước, việc truyền tín hiệu của VEGF kích thích sự sống sót của những tế bào nội mô, sự tăng sinh của chúng và sự khởi đầu nảy chồi của những mạch máu mới. Những thành phần chính của hệ thống VEGF/VEGFR và những tác động chính của chúng được trình bày trong bảng về VEGF.

Như đã biết về tính đa dạng trong những tác động của VEGF và những cơ chế khác nhau điều hòa sự bộc lộ của nó, vậy thì những tế bào nội mô phát triển như thế nào để trở thành hình thái hoàn chỉnh của các mạch máu trong quá trình tạo mạch. Một cơ chế được xác định mới đây cho việc điều hòa tạo mạch là đường Notch, nó kích thích sự phân nhánh chính xác hơn những mạch máu mới và ngăn cản sự tạo mạch quá mức bằng cách làm giảm tính dễ phản ứng của VEGF. Những phối tử Notch và những thụ thể là những phân tử gắn màng được bảo tồn giữa các loài. Ở động vật có vú có 5 phối tử Notch (Jagged 1 và 2, và phối tử giống Delta [Dll] 1, 3 và 4) và bốn thụ thể xuyên màng Notch (Notch 1–4). Những thụ thể có chứa đoạn lặp lại giống EGF trên bề mặt ngoài tế bào của chúng có vai trò như những vị trí gắn phối tử. Phối tử gắn giống Delta4 (Dll4) là đặc hiệu nội mô và được bộc lộ ở trong những động mạch và mao mạch nhưng không có trong những tĩnh mạch; tầm quan trọng của phối tử này được chứng minh bằng sự chết của phối tử chuột không có alen của phối tử giống Delta4 đơn độc. Trong quá trình tạo mạch tế bào chính được biết là tế bào đầu tăng sinh và di chuyển nhưng những tế bào thân vẫn duy trì sự kết nối với mạch đã có sẵn. VEGFR gây ra phối tử giống Delta4 trong những tế bào đầu trong khi Notch1 và Notch4 bộc lộ trong những tế bào thân. Sự tương tác giữa phối tử giống Delta4 và những thụ thể Notch trong những tế bào kề cận tế bào đầu và tế bào thân dẫn đến sự phân tách do thủy phân protein hai bước của thụ thể, giải phóng vùng nội tế bào của Notch, nó chuyển chỗ vào trong nhân và hoạt hoá những gen làm giảm phản ứng với VEGF. Sự ức chế phối tử giống Delta4 làm tăng sự tăng sinh của các tế bào nội mô và sự nảy chồi của mao mạch. Sự ức chế VEGF có những tác động đối lập và cũng làm giảm sự sống sót của những tế bào nội mô.

Không kể tới quá trình dẫn đến hình thành mao mạch, những huyết quản mới được hình thành dễ bị hư hại và cần phải trở thành ổn định. Sự ổn định đòi hỏi sự chiếu mộ của những tế bào quanh mạch và những tế bào cơ trơn (những tế bào quanh nội mô và sự lắng đọng những protein của chất gian bào). Những angiopoietin 1 và 2 (Ang1 và Ang2), PDGF và TGF- β tham gia vào quá trình ổn định này. Ang1 tương tác với một thụ thể trên tế bào nội mô được gọi là Tie2 để chiếu mộ những tế bào quanh mạch. PDGF tham gia vào chiếu mộ những tế bào cơ trơn, trong khi TGF- β làm ổn định những huyết quản mới được hình thành bằng việc kích thích sản xuất những protein của chất cơ bản ngoài tế bào. Sự tương tác Ang1–Tie2 kích thích sự thuần thực của huyết quản từ những ống nội mô đơn thuần thành những cấu trúc huyết quản phức tạp hơn và giúp duy trì sự yên lặng của nội mô. Trái lại, Ang2 cũng tương tác với Tie2 và có tác động đối lập làm cho những tế bào nội mô trở nên nhạy cảm hơn với sự kích thích bởi những yếu tố phát triển như VEGF hoặc khi không có VEGF, nhạy cảm hơn với những yếu tố ức chế tạo mạch. Bằng chứng có

sức thuyết phục về tầm quan trọng của những phân tử này là sự tồn tại của một bệnh di truyền gây nên do những đột biến của Tie2 được đặc trưng bởi những dị dạng tĩnh mạch.

Những protein của chất cơ bản ngoài tế bào như những yếu tố điều hòa tạo mạch

Yếu tố chìa khóa của tạo mạch là sự vận động và sự di trú có định hướng của những tế bào nội mô cần thiết cho sự hình thành những mạch máu mới. Những quá trình này được kiểm soát bởi nhiều loại protein, bao gồm (1) những integrin, đặc biệt là $\alpha\beta 3$, nó là cần thiết cho sự hình thành và duy trì những mạch máu mới được hình thành, (2) những protein của chất cơ bản tế bào bao gồm thrombospondin1, SPARC và tenascin, chúng làm cho những tương tác của chất cơ bản tế bào trở nên không bền vững và vì vậy kích thích sự tạo mạch và (3) những proteinase, chẳng hạn như những yếu tố hoạt hoá plasminogen và MMP, chúng có vai trò quan trọng trong sửa chữa mô trong quá trình xâm nhập của nội mô. Đồng thời, những proteinase phân tách những protein ngoài tế bào, giải phóng những yếu tố phát triển gắn với chất cơ bản chẳng hạn như VEGF và FGF-2 kích thích tạo mạch. Những protease cũng có thể giải phóng những yếu tố ức chế chẳng hạn như endostatin, một đoạn nhỏ của collagen ức chế sự tăng sinh của tế bào nội mô và sự tạo mạch. Sự bộc lộ của Integrin $\alpha\beta 3$ trong những tế bào nội mô được kích thích bởi sự thiếu oxy và có nhiều tác động trên tạo mạch: nó tương tác với metallo-proteinase (MMP-2), nó gắn với và điều hòa hoạt động của VEGF-2, và nó kích thích sự dính với những thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào chẳng hạn như fibronectin, thrombospondin và OPN.

4.2. Sự hình thành sẹo

Sự hình thành sẹo xảy ra trong khung của mô hạt ban đầu. Có ba bước chung xảy ra:

Sự di chuyển và tăng sinh của nguyên bào xơ

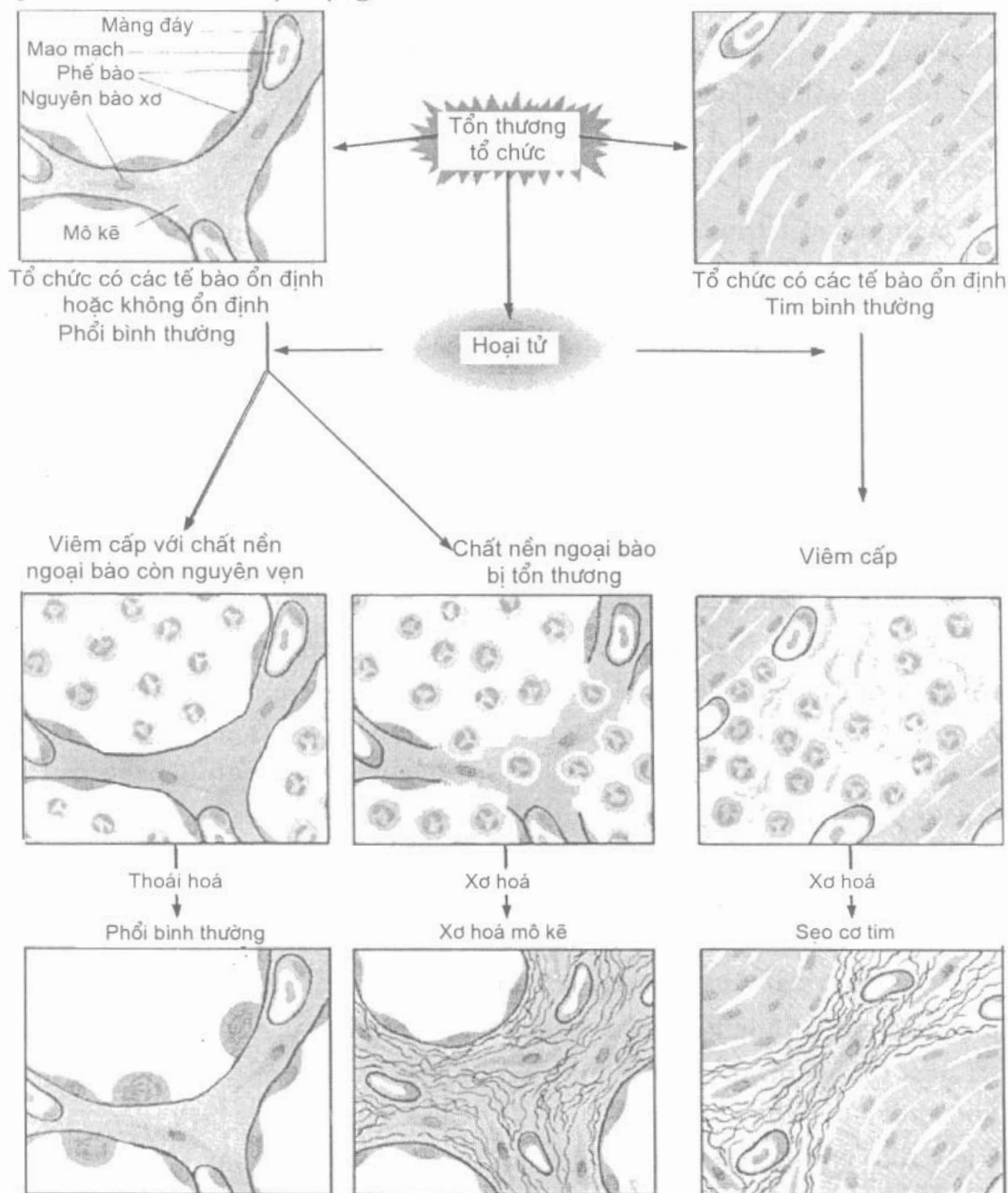
Tính thấm thành mạch tăng gây lắng đọng protein của huyết tương (ví dụ, fibronectin và fibrinogen), cung cấp chất cơ bản tạm thời cho sự xâm nhập vào trong của nguyên bào xơ. PDGF, EGF, FGF và TGF- β và những cytokin IL1 và TNF điều hoà sự di chuyển và tăng sinh của nguyên bào xơ.

Sự lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào và hình thành sẹo

Khi việc sửa chữa tiến triển, số lượng những tế bào nội mô và những nguyên bào xơ đang tăng sinh giảm, những nguyên bào xơ tổng hợp nhiều hơn, lắng đọng nhiều collagen và những thành phần khác của chất cơ bản ngoài tế bào. Việc tổng hợp của chất cơ bản ngoài tế bào được kích thích bởi những yếu tố phát triển (ví dụ, PDGF, FGF, TGF- β) và những cytokin (ví dụ, IL1) được chế tiết bởi những nguyên bào xơ và bạch cầu trong những vết thương đang liền. Sự phân giải của chất cơ bản ngoài tế bào cũng giảm. Thông thường, một khung giàn giáo của mô hạt được chuyển đổi thành một sẹo bao gồm những nguyên bào xơ và sợi tạo keo.

Việc sửa lại mô

Việc thay thế một mô hạt bằng một sẹo sau đó liên quan với những thay đổi của thành phần chất cơ bản ngoài tế bào. Ngoài việc điều hoà tổng hợp của chất cơ bản ngoài tế bào, những yếu tố phát triển khác cũng điều hoà việc tổng hợp và hoạt hoá của những metalloproteinase của chất cơ bản (MMP), một nhóm của trên 20 enzym phân giải chất cơ bản ngoài tế bào. Việc sản xuất MMP bị ức chế bởi TGF- β . MMP được chế tiết như một tiền enzym và được hoạt hoá ngoài tế bào, chúng cần có kẽm để hoạt động.



Hình 3.2. Tổng quát sự sửa chữa. Hình này cho thấy sự tổng quát mà sự tương quan lẫn nhau giữa các sự kiện chức năng sớm trong sửa chữa. Thành thời gian sớm này không được kể ra, sức mạnh cơ giãn ban đầu, giai đoạn đầu ngay lập tức phát triển. Sự sửa chữa khó xác định, kéo dài từ lúc bắt đầu sớm trong sửa chữa tới hàng tuần hoặc hàng tháng.

- Collagenase của mô kẽ phân tách collagen dạng tơ typ I, II và III.
- Gelatinase phân giải collagen vô hình cũng như fibronectin.
- Stromelysin tác động trên nhiều thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào, bao gồm proteoglycan, laminin, fibronectin và collagen vô hình.
- ADAMs (vùng disintegrin và metalloproteinase) là MMP giới hạn màng được giải phóng ra vùng ngoài tế bào của những protein bề mặt tế bào (ví dụ, những thể tiền thân của TNF và TGF- α). Những MMP đã được hoạt hoá bị ức chế nhanh chóng bởi những chất ức chế mô khác nhau của metalloproteinase (TIMPs). Tác động rõ rệt của việc tổng hợp ECM so với việc phân giải gây hậu quả là loại bỏ mô hoại tử ở những vị trí bị tổn thương và tạo lại khung mô liên kết.

5. HÀN GẮN VẾT THƯƠNG DA

Việc hàn gắn vết thương trong da được minh hoạ theo những nguyên lý sửa chữa với nhiều mô. Trong những vết thương rất nông, biểu mô được tái tạo lại và chỉ hình thành một sẹo rất nhỏ. Với một tổn thương rộng hơn, sản phẩm cuối cùng không hoàn chỉnh về chức năng; những phần phụ của thượng bì (lông, những tuyến mồ hôi) không tái sinh và sẹo mô liên kết thay thế một mạng lưới collagen trong trung bì ban đầu.

Việc hàn gắn vết thương tiến triển theo cách có trình tự qua những giai đoạn trùng khớp của một quá trình được mô tả dưới đây:

- Gây nên viêm do một tổn thương ban đầu.
- Sự hình thành của mô hạt và tái tạo lại biểu mô.
- Lắng đọng của chất cơ bản ngoài tế bào và tái tạo lại với sự co kéo vết thương.

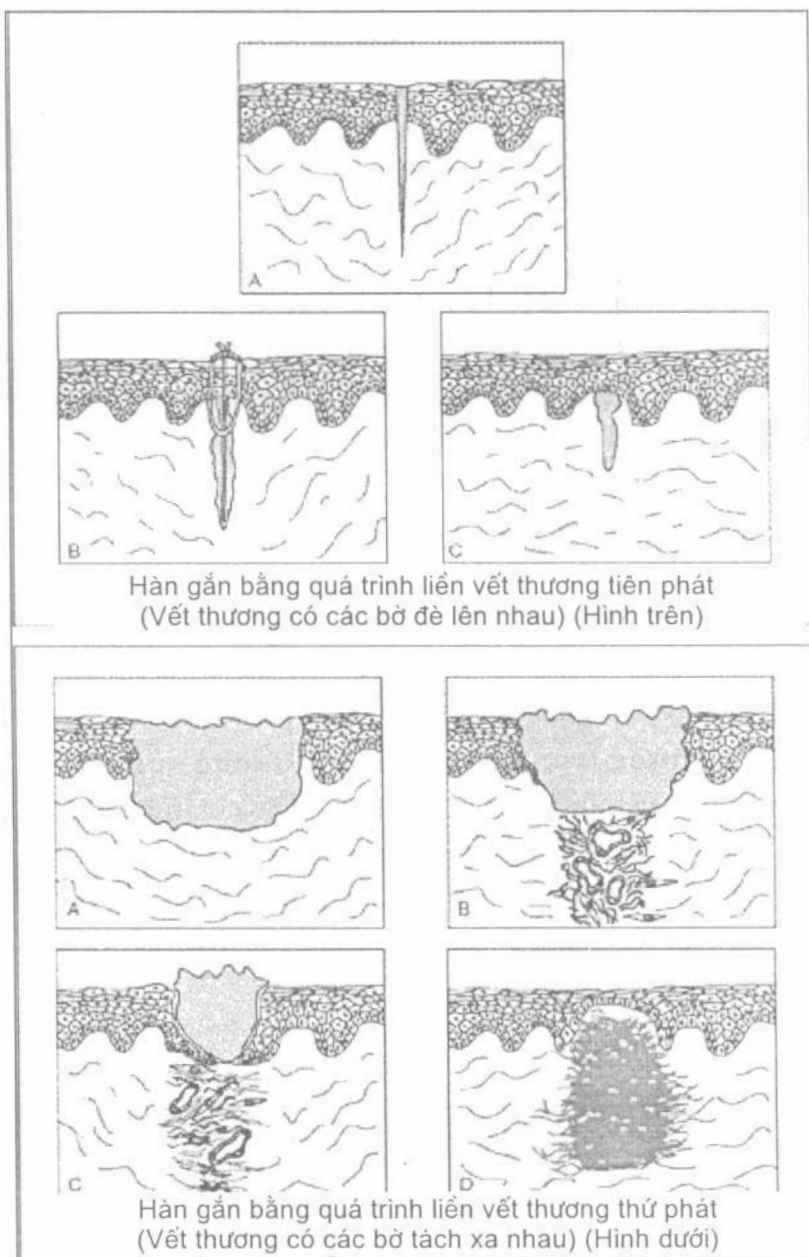
Những vết thương da được mô tả một cách kinh điển như là hàn gắn vết thương theo ý định ban đầu hay thứ hai. Quá trình hàn gắn vết thương về cơ bản giống nhau trong cả hai trường hợp. Sự khác biệt là do bản chất của những vết thương.

Hàn gắn vết thương theo cách thứ nhất (những vết thương với mép đối diện nhau)

Một đường rạch ngoài khoa sạch gây chết tế bào tối thiểu và gián đoạn của màng đáy tối thiểu (Hình 3.3). Quá trình hàn gắn vết thương bao gồm nhiều bước:

- 0 giờ: đường rạch được lấp đầy bởi những cục máu đông.
- 3 đến 24 giờ: những bạch cầu đa nhân trung tính.
- 24 đến 48 giờ: những tế bào biểu mô di chuyển từ mép vết thương tạo màng đáy, tăng sinh của tế bào là tối thiểu.
- Ngày thứ 3: những bạch cầu đa nhân trung tính được thay thế bởi những đại thực bào. Mô hạt bắt đầu xuất hiện.
- Ngày thứ 5: đường rạch được lấp đầy bởi mô hạt, tạo mạch máu mới và tăng sinh tế bào biểu mô là tối đa, những collagen bắt đầu xuất hiện.

- Tuần lễ thứ 2: viêm, phù, tăng mạch máu trở nên ít đi; tăng sinh nguyên bào xơ kèm theo sự tích lũy collagen tiếp diễn.
- Tháng thứ 2: vết sẹo bao gồm mô liên kết không có viêm được phủ bởi một thượng bì nguyên vẹn.



Hình 3.3. Hàn gắn bằng liền vết thương tiên phát (Hình trên). (A) Một vết thương với bờ dè sát lên nhau và mất rất ít tổ chức. (B) Một vết thương như thế chỉ cần sự tăng sinh tế bào và tạo mạch máu mới ít để hàn gắn. (C) Kết quả là một sẹo nhỏ. **Hàn gắn bằng liền vết thương thứ phát (Hình dưới).** (A) Một vết thương bị đục thủng, các bờ vết thương xa nhau và mất nhiều tổ chức. (B) Vết thương này cần phải co rút vết thương, tăng sinh tế bào và tạo mạch máu mới nhiều (tổ chức hạt) để hàn gắn. (C) Vết thương được tái tạo biểu mô từ bờ và các bó collagen được lắng đọng ở tổ chức hạt. (D) Tổ chức hạt cuối cùng được tái hấp thu và được thay thế bằng một sẹo lớn không có chức năng và cảm giác.

Hàn gắn vết thương theo cách thứ hai (vết thương với mép bị tách ra)

Trường hợp này xảy ra khi có mất mô lan rộng hơn. Phản ứng viêm mạnh hơn và nhiều mô hạt hơn được hình thành; sẽ có hình thành sẹo lớn và thượng bì phủ trên sẽ mỏng. Là hàn gắn vết thương theo cách thứ hai có đặc điểm là sự co kéo của vết thương trong đó vùng bị tổn thương giảm rõ rệt so với kích thước ban đầu, chủ yếu do những hoạt động co lại của những nguyên bào xơ cơ.

Độ bền của vết thương phần lớn phụ thuộc vào việc khâu, khi chỉ khâu bị bỏ đi (thường vào 1 tuần) độ bền vết thương chỉ khoảng 10% so với bình thường. Độ bền co kéo thường chỉ đạt tới đỉnh cao ở 70% đến 80% so với bình thường trong vòng ba tháng. Điều này kết hợp với tăng tổng hợp collagen vượt quá sự phân huỷ collagen, sau đó là liên kết chéo và tăng kích thước sợi collagen.

Các yếu tố tại chỗ và hệ thống ảnh hưởng đến sự hàn gắn vết thương

- Kích thước, vị trí và loại vết thương ảnh hưởng đến sự hàn gắn.
- Những yếu tố tại chỗ làm chậm hàn gắn vết thương bao gồm những nhiễm khuẩn, những lực cơ học (ví dụ, sự vận động hoặc sức căng vết thương).
- Những yếu tố hệ thống.

Tình trạng dinh dưỡng của túc chủ (ví dụ, dinh dưỡng protein, việc dùng vitamin C).

Tình trạng chuyển hoá (đái tháo đường làm chậm hàn gắn vết thương).

Tình trạng tuần hoàn và tình trạng đầy đủ mạch máu.

Những hormon (ví dụ, glucocorticoid) (có thể cản trở quá trình viêm – sửa chữa).

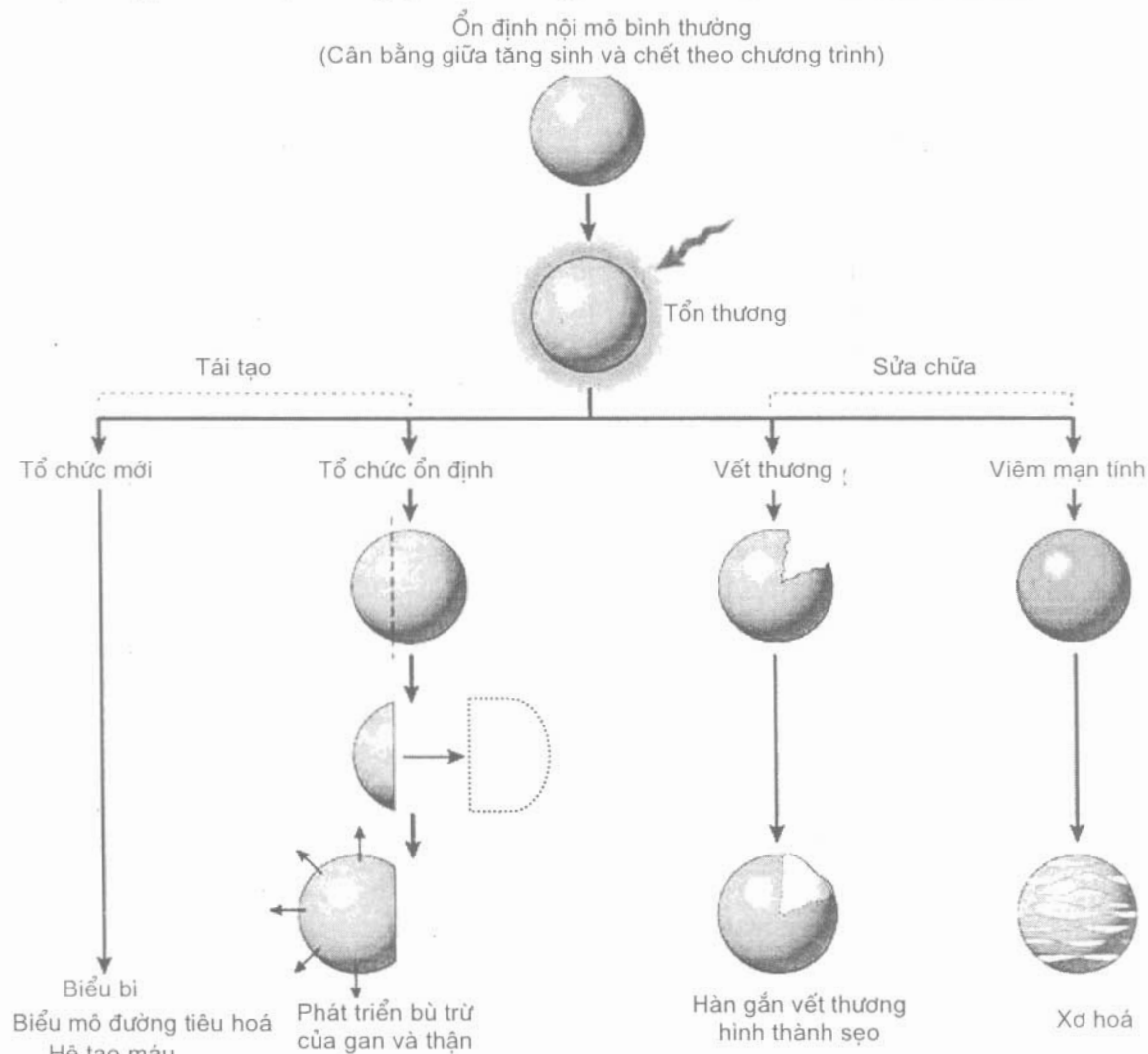
Những biến chứng trong hàn gắn vết thương của da

- Sự hình thành sẹo không đầy đủ: mô hạt hoặc lắng đọng collagen không đầy đủ, sự sửa chữa có thể dẫn đến nứt vết thương hoặc loét.
- Sự sửa chữa quá mức: mô hạt quá nhiều có thể lồi cao lên so với da xung quanh và ngăn cản việc tái tạo lại thượng bì. Sự tích lũy collagen quá nhiều tạo thành một sẹo phì đại lồi cao, sự tiến triển dần vượt xa ngoài vùng tổn thương ban đầu được gọi là sẹo lồi.
- Sự hình thành những co cứng: mặc dù sự co vết thương là một phần bình thường của sự hàn gắn vết thương, một quá trình quá mức được gọi là sự co cứng. Nó gây nên biến dạng vết thương (ví dụ, gây biến dạng bàn tay *quắp*, hoặc giới hạn vận động của khớp).

6. XƠ HOÁ

Sự tăng sinh của tế bào, những tương tác tế bào–tế bào và tế bào–chất cơ bản và sự lắng đọng của chất cơ bản tham gia vào việc hàn gắn vết thương cũng gây nên xơ hoá kết hợp với những bệnh viêm mạn tính, chẳng hạn như viêm khớp dạng thấp hoặc xơ gan. Những bệnh viêm mạn tính là do những kích thích ban đầu vẫn còn tồn tại (ví dụ, tiếp tục phơi nhiễm với độc tố) hoặc sự tồn tại của phản ứng viêm (ví dụ,

tổn thương do bức xạ hoặc tự miễn dịch). Trong nhiều trường hợp, những tương tác giữa lympho bào và đại thực bào kéo dài việc tổng hợp và chế tiết những yếu tố phát triển và những cytokin sinh xơ, những protease và những phân tử hoạt động sinh học khác; vì vậy viêm tiếp diễn gây tổn thương mô và xơ hoá tiến triển nặng dần.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adams RH, Alitalo K: Molecular regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 8:464, 2007.
2. Ahmed W, et al: PPARs and their metabolic modulation: new mechanisms for transcriptional regulation? *J Intern Med.* 262:184, 2007.
3. Baramova E, Foidart JM: Matrix metalloproteinase family. *Cell Biol Int.* 19:239, 1995. (The chemistry and biology of collagen degradation pathways).

4. Bartek J, Lukas J: DNA damage checkpoints: from initiation to recovery or adaptation. *Curr Opin Cell Biol.* 19:238, 2007.
5. Birchmeier C, et al: Factors controlling growth, motility, and morphogenesis of normal and malignant epithelial cells. *Int Rev Cytol.* 160:221, 1995.
6. Carmeliet P: Angiogenesis in life, disease and medicine. *Nature.* 438:932, 2005.
7. Conover JC, Notti RQ: The neural stem cell niche. *Cell Tissue Res.* 331:211, 2008
8. Conway K, et al: The molecular and clinical impact of hepatocyte growth factor, its receptor, activators, and inhibitors in wound healing. *Wound Repair Regen.* 14:2, 2006.
9. Cross MJ, Claesson-Welsh L: FGF and VEGF function in angiogenesis: signaling pathways, biologic responses and therapeutic inhibition. *Trends Pharmacol Sci.* 22:201, 2001.
10. Darby IA, Hewitson TD: Fibroblast differentiation in wound healing and fibrosis. *Int Rev Cytol.* 257:143, 2007.
11. Dvorak HF, et al: Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 237:97, 1999.
12. Elicieri BP: Integrin and growth factor receptor cross-talk. *Circ Res.* 89:1104, 2001.
13. Fausto N, Campbell JS: The role of hepatocytes and oval cells in liver regeneration and repopulation. *Mech Dev.* 120:117, 2003.
14. Fausto N, et al: Liver regeneration. *Hepatology.* 43:S45, 2006.
15. Fausto N: Liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells, and stem cells. *Hepatology.* 39:1477, 2004.
16. Gurtner GC, et al: Wound repair and regeneration. *Nature.* 453:314, 2008.
17. Hanahan D: Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science.* 227:48, 1997.
18. Hanna J, et al: Direct reproGramming of terminally differentiated mature B lymphocytes to pluripotency. *Cell.* 133:250, 2008.
19. Hantash BM, et al: Adult and fetal wound healing. *Front Biosci* 13:51, 2008.
20. Holderfield MT, Hughes CCW: Crosstalk between vascular endothelial growth factor, Notch and transforming growth factor- β in vascular morphogenesis. *Circ Res.* 102:637, 2008.
21. Kerbel RS: Tumor angiogenesis. *N Engl J Med.* 358:2039, 2008.
22. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC: Tissue renewal, repair, and regeneration. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight edition, Saunder Elsevier.* 111, 2010.
23. Lania L, et al: Transcriptional control by cell-cycle regulator: a review. *J Cell Physiol.* 179:134, 1999.
24. LeBleu VS, et al: Structure and function of basement membranes. *Exp Biol Med (Maywood).* 232:112, 2007.
25. Levesque JP, Winkler IG: Mobilization of hematopoietic stem cells: state of the art. *Curr Opin Organ Transplant.* 13:53, 2008.

26. Martínez FO, et al: Macrophage activation and polarization. *Front Biosci.* 13:453, 2008.
27. Mimeault M, et al: Stem cells: a revolution in therapeutics— recent advances in stem cell biology and their therapeutic application in regenerative medicine and cancer therapies. *Clin Pharmacol Ther.* 82:252, 2007.
28. Mori R, et al: Molecular mechanisms linking wound inflammation and fibrosis: knockdown of osteopontin leads to rapid repair and reduced scarring. *J Exp Med.* 205:43, 2008.
29. Myllyharju J, Kivirikko KI: Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet.* 20:33, 2004.
30. Nagy JA, et al: VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Annu Rev Pathol.* 2:251, 2007.
31. O'Toobe EA: Extracellular matrix and keratinocyte migration. *Clin Exp Dermatol.* 26:525, 2001.
32. Okita K, et al: Generation of germline-competent induced pluripotent stem cell. *Nature.* 448:313, 2007.
33. Park IH, et al: Disease- specific induced pluripotent stem cells. *Cell.* 134:877, 2008.
34. Prockop DJ, Kivirikko KI: Collagens: molecular biology, diseases and potentials for therapy. *Annu Rev Biochem.* 64:403, 1995. (A detailed description of the chemistry and biology of ECM).
35. Rane SG, Reddy EP: Janus kinases: components of multiple signaling pathways. *Oncogene.* 19:5662, 2000.
36. Ravanti L, Kahari VM: Matrix metalloproteinases in wound repair. *Int J Mol Med.* 6:391, 2000.
37. Scatena M, et al: Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27:2302, 2007.
38. Schlessinger J: Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell.* 103:211, 2000.
39. Schwartz MA, Assosian RK: Integrins and cell proliferation: regulation of cyclin-dependent kinases via cytoplasmic signaling pathways. *J Cell Sci.* 114:2553, 2001.
40. Singer AJ, Clark RA: Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 341:737, 1999.
41. Slavin J: Fibroblast growth factors: at the heart of angiogenesis. *Cell Biol Int.* 19:431, 1995.
42. Takahashi K, et al: Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 131:861, 2007.
43. Thompson MD, Monga SP: WNT/beta-catenin signaling in liver health and disease. *Hepatology.* 45:1298, 2007.
44. Watt FM, et al: Epidermal stem cells: an update. *Curr Opin Genet Dev.* 16:518, 2006.
45. Yamaguchi Y, Yoshikawa K: Cutaneous wound healing: an update. *J Dermatol.* 28:521, 2001.
46. Yu J, et al: Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. *Science.* 318:1916, 2007.



Chương 4

BỆNH DI TRUYỀN VÀ RỐI LOẠN SỰ PHÁT TRIỂN

Từ rất xa xưa người ta đã biết một số bệnh là do di truyền hoặc liên quan với những rối loạn phát triển trong tử cung. Tuy nhiên, hầu hết những hiểu biết khoa học hiện nay của chúng ta về những bệnh của sự phát triển và di truyền cũng chỉ đạt được trong vòng ba thập kỷ mới đây và sự phát triển theo hàm số mũ của di truyền phân tử vừa cung cấp những phương tiện cho việc khám phá bệnh căn và bệnh sinh của những bệnh này. Thực ra, cơ sở phân tử của hầu hết những bệnh di truyền gây nên do những đột biến gen duy nhất hoặc hiện nay đã biết hoặc sẽ được mô tả trong một số năm tới.

Những bệnh có nguồn gốc trong sự phát triển trước khi sinh biểu hiện từ những trạng thái gây nên đặc biệt vì những yếu tố trong môi trường thai nhi tới những bệnh đặc biệt được quyết định do những bất thường của bộ gen. Cũng có những bệnh đóng vai trò minh họa cho sự tương tác giữa những khuyết tật di truyền và những ảnh hưởng của môi trường. Một ví dụ là chứng phenylketon niệu trong đó sự thiếu hụt do di truyền của phenylalanine hydroxylase gây nên sự chậm phát triển tinh thần chỉ khi trẻ em bị phơi nhiễm với phenylalanin của thức ăn.

Những bệnh phát triển và di truyền được phân loại như sau:

- Những sai sót của sự phát triển hình thái.
- Những bất thường của nhiễm sắc thể.
- Những sai sót của một gen duy nhất.
- Những bệnh do di truyền đa gen.

Thai nhi cũng có thể bị tổn thương do những ảnh hưởng qua rau thai có hại hoặc do những biến dạng và tổn thương gây nên do chấn thương trong tử cung hoặc trong quá trình đẻ. Sau khi sinh, những bệnh mắc phải của trẻ còn âm ỉ giữa và trẻ em cũng là những nguyên nhân quan trọng của bệnh tật và tử vong.

1. TẦM QUAN TRỌNG CỦA VẤN ĐỀ

Trên phạm vi toàn cầu, ít nhất 1/50 trẻ mới sinh có bất thường bẩm sinh quan trọng và 1/100 trẻ em có một bất thường gen duy nhất và 1/200 trẻ em có bất thường nhiễm sắc thể quan trọng.

Trên 2/3 tất cả những sai sót do đẻ, nguyên nhân không rõ. Không quá 6% tất cả những sai sót do đẻ có thể do những yếu tố tử cung, những bệnh của mẹ, chẳng hạn như mất cân bằng chuyển hoá hoặc nhiễm khuẩn trong khi có thai và những nguy cơ khác do môi trường, bao gồm phơi nhiễm với các thuốc, hoá chất và bức xạ. Hầu hết, những tình trạng còn lại được cho là do sai sót của bộ gen, hoặc những

đặc tính di truyền, hoặc những đột biến tự phát và một số lượng nhỏ hơn do những bất thường nhiễm sắc thể.

Mặc dù những bất thường nhiễm sắc thể chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ những dị tật khi sinh ở trẻ sơ sinh, những phân tích tế bào di truyền những thai nhi sảy thai tự phát sớm cho thấy có tới 50% những bất thường nhiễm sắc thể. Tỷ lệ những bất thường số lượng nhiễm sắc thể đặc hiệu ở thai nhi bị sảy thai nhiều lần cao hơn ở những trẻ đẻ đủ tháng, chứng tỏ rằng hầu hết những bất thường nhiễm sắc thể như vậy gây chết. Vì vậy chỉ một tỷ lệ nhỏ những trẻ em với những bất thường nhiễm sắc thể sống sót.

Ở những nước phương Tây, những bất thường khi đẻ về phát triển và di truyền chiếm khoảng một nửa số tử vong của trẻ còn ẵm ngửa và trẻ em. Trái lại ở những nước đang phát triển, 95% tử vong ở những trẻ còn ẵm ngửa là do những nguyên nhân môi trường chẳng hạn như bệnh nhiễm khuẩn và suy dinh dưỡng. Việc tiếp tục làm giảm tỷ lệ mắc của những bất thường khi sinh ở những xã hội đã công nghiệp hoá sẽ đòi hỏi sự tư vấn về di truyền, chẩn đoán trước sinh sớm, xác định những trường hợp mang thai nguy cơ cao và tránh những yếu tố gây quái thai ngoại sinh. Đồng thời việc bổ sung acid folic và chế độ ăn trước đẻ làm giảm tỷ lệ mắc khuyết ống thần kinh bẩm sinh.

2. NHỮNG NGUYÊN LÝ VỀ QUÁI THAI HỌC

Quái thai học nghiên cứu những bất thường phát triển. Những yếu tố gây quái thai là hoá chất, vật lý và những tác nhân sinh học gây ra các bất thường của sự phát triển. Có ít chất gây quái thai được chứng minh ở người, nhưng nhiều loại thuốc và hoá chất gây quái thai ở động vật, vì vậy cần được xem là có tiềm năng nguy hiểm ở người.

Những dị hình là một sai sót hình thái hoặc sự bất thường của một cơ quan, một phần của một cơ quan, hoặc một vùng giải phẫu gây hậu quả là việc tạo hình thái bị rối loạn. Việc phơi nhiễm với một yếu tố gây quái thai có thể gây hậu quả là một dị hình, nhưng không phải bao giờ cũng xảy ra như vậy. Những quan sát như vậy đã dẫn đến việc diễn tả rõ ràng và chính xác những nguyên lý của quái thai học:

- **Tính nhạy cảm với một yếu tố gây quái thai thay đổi.** Có thể yếu tố quyết định chính của sự biến đổi này là genotyp của phôi và người mẹ. Thực nghiệm đã chứng minh rằng một số chủng của chuột lai cùng dòng nhạy cảm với một số yếu tố gây quái thai trong khi những chủng khác không nhạy cảm. Một ví dụ về tính biến dị ở người trong khả năng dễ bị tổn thương do những yếu tố gây quái thai là hội chứng rượu của thai nhi, ảnh hưởng đến một số trẻ em con những bà mẹ nghiện rượu trong khi những trẻ khác không bị ảnh hưởng.

- **Tính nhạy cảm với những yếu tố gây quái thai là đặc hiệu cho mỗi**

giai đoạn phát triển. Hầu hết các tác nhân chỉ gây quái thai trong những giai đoạn quan trọng của sự phát triển. Ví dụ, nhiễm khuẩn rubella (bệnh sởi) của mẹ gây bất thường ở thai nhi chỉ trong ba tháng đầu có thai.

- **Cơ chế gây quái thai là đặc hiệu cho mỗi yếu tố gây quái thai.** Những thuốc gây quái thai ức chế hoạt động của những enzym hoặc thụ thể quan trọng, cản trở việc hình thành những thoi gián phân hoặc ức chế việc sản xuất năng lượng, vì vậy ức chế những bước chuyển hoá quan trọng cho việc tạo hình thái bình thường. Nhiều thuốc và virus ảnh hưởng đến những mô đặc hiệu (ví dụ, tính hướng thần kinh, tính hướng tim), vì vậy gây tổn thương một số cơ quan đang phát triển hơn là những cơ quan khác.

- **Sự gây quái thai phụ thuộc liều.** Về lý thuyết, điều này có nghĩa là mỗi yếu tố gây quái thai phải có một liều "an toàn", dưới liều đó không xảy ra gây quái thai. Tuy nhiên, vì có nhiều yếu tố quyết định có thể gây quái thai, tất cả những yếu tố gây quái thai đã được xác định, cần phải tránh trong khi có mang. Một liều an toàn tuyệt đối không thể được dự báo cho mỗi phụ nữ.

- **Những yếu tố gây quái thai gây tử vong, chậm phát triển, dị hình hoặc cản trở chức năng.** Kết cục phụ thuộc vào sự tương tác giữa những ảnh hưởng gây quái thai, cơ thể người mẹ và khối thống nhất thai – rau.

Việc tìm kiếm những yếu tố gây quái thai đòi hỏi (1) những giám sát quần thể, (2) những nghiên cứu tiền và hồi cứu của những dị hình đơn lẻ và (3) việc nghiên cứu những tác động nguy hại đã được báo cáo của các thuốc và các hoá chất khác. Danh sách những yếu tố gây quái thai đã được chứng minh rất dài và bao gồm hầu hết những thuốc độc tế bào, rượu, một số thuốc chống động kinh, những kim loại nặng và thalidomid. Mặt khác, nhiều thuốc và hoá chất vừa được công bố là an toàn cho việc sử dụng khi có thai vì những nghiên cứu không gây quái thai ở những động vật trong phòng thí nghiệm. Tuy nhiên, có tính đặc hiệu loài cho mỗi loại thuốc và một sự thực là một thuốc không gây quái thai với chuột và thỏ nhưng không nhất thiết là vô hại với người: thadolamide được tìm thấy không gây quái thai ở họ chuột Muridae và chuột Rattus nhưng gây nên những dị tật phức hợp ở người khi nhiều phụ nữ uống thuốc trong ba tháng đầu có thai. Đáng chú ý là một thời gian dài sau khi thuốc được chứng minh là gây quái thai ở người, tính chất gây quái thai của nó được chứng minh ở thỏ và khỉ.

3. NHỮNG SAI SÓT TRONG SỰ PHÁT TRIỂN HÌNH THÁI

Sự phát triển trong tử cung và sau đẻ phụ thuộc vào sự hoạt hoá theo tuần tự và sự kiểm chế những gen di truyền từ bố mẹ. Mặc dù trứng được thụ tinh (hợp tử) có tất cả những gen được tìm thấy trong cơ thể người trưởng thành, hầu hết chúng không hoạt động. Khi hợp tử đi vào những giai đoạn phân chia của sự phát triển, những gen riêng lẻ hoặc các nhóm gen được hoạt hoá theo các đặc hiệu giai đoạn. Ban đầu, sự hoạt hoá liên quan đến những gen cần thiết cho sự phiên mã và phát

triển của tế bào, sự tương tác tế bào – tế bào, và việc điều hoà những hoạt động tạo hình thái quan trọng. Những gen bị hoạt hoá một cách bất thường hoặc bất thường về cấu trúc trong hợp tử và những tế bào phôi sớm có thể gây hậu quả chết sớm.

Những tế bào tạo thành phôi hai tế bào và bốn tế bào (những nguyên bào phôi) là có khả năng như nhau về mặt phát triển và mỗi nguyên bào có thể phát sinh thành một cơ thể trưởng thành. Sự phân tách những nguyên bào phôi ở giai đoạn này gây hậu quả sinh đôi hoặc sinh tư giống nhau. Vì vậy, những nguyên bào phôi có tiềm năng như nhau và có thể trao đổi lẫn nhau, mất một nguyên bào phôi đơn độc ở giai đoạn này của sự phát triển có thể qua đi không có những hậu quả nghiêm trọng. Mặt khác, vì những nguyên bào phôi giống nhau, nếu một nguyên bào phôi chứa một số những gen gây chết, hình như những nguyên bào phôi khác cũng chứa những gen này. Vì vậy, sự hoạt hoá của chúng chắc chắn dẫn đến cái chết của thai. Hơn nữa, nếu thai bị phơi nhiễm với những ảnh hưởng ngoại sinh bất lợi, tác nhân độc có cùng tác động trên tất cả những nguyên bào phôi và cũng gây tử vong. Có thể rút ra kết luận là những ảnh hưởng của môi trường có hại trên phôi giai đoạn trước làm tổ biểu hiện một tác động tất cả hoặc không có gì, thai sẽ chết hoặc quá trình phát triển tiếp diễn không bị gián đoạn, vì những nguyên bào phôi có thể thay thế được sự mất mát. Theo quy luật, những độc tố ngoại sinh tác động trên phôi giai đoạn trước làm tổ không gây ra những sai sót trong tạo hình thái và không gây hậu quả dị tật. Hậu quả phổ biến nhất của phơi nhiễm với độc tố ở giai đoạn trước làm tổ của trứng là sự chết của phôi và thường qua đi không nhận biết được hoặc được nhận thấy như một xuất huyết trong hành kinh nặng và chậm.

Tổn thương trong 8 đến 10 ngày đầu sau thụ tinh thường gây hậu quả là một phân tách không hoàn toàn của những nguyên bào phôi, một tác động dẫn đến sự hình thành những trẻ sinh đôi giống nhau. Những trẻ sinh đôi giống nhau đối xứng là những trẻ sinh đôi phân tách không hoàn toàn, dính ở những vị trí khác nhau, chẳng hạn như ở đầu (quái thai đôi dính đầu), ở ngực (quái thai đôi dính ngực) hoặc chậu hông (quái thai đôi dính chậu hông). Những trẻ sinh đôi dính nhau không đối xứng có một trẻ phát triển tốt và một trẻ chưa phát triển đầy đủ hoặc giảm sản. Trẻ sinh đôi phát triển không đầy đủ thường bất thường và hoặc dính vào bên ngoài hoặc vùi vào bên trong cơ thể của trẻ sinh đôi phát triển tốt hơn (thai trong thai). Một số u quái bẩm sinh, đặc biệt là u quái ở vùng cùng cụt là những quái thai không đối xứng.

Những bất thường phát triển phức tạp nhất ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan gây nên do những tổn thương bắt đầu từ khi làm tổ của túi phôi qua giai đoạn đầu của tạo cơ quan. Cùng với việc phân chia tế bào nhanh, thời kỳ này được đặc trưng bởi sự biệt hoá của các tế bào và sự hình thành cái gọi là những vùng phát triển, trong đó các tế bào tương tác và quyết định định mệnh phát triển lẫn nhau. Quá trình này dẫn đến sự biệt hoá không hồi phục của những nhóm tế bào khác nhau. Những biến đổi hình thái học phức tạp tạo thành một cơ quan nguyên thủy (mầm) và các cơ quan liên kết với nhau trong những hệ thống hoạt động chức

năng. Sự tạo thành những hệ thống cơ quan nguyên thủy là giai đoạn phát triển của phôi nhạy cảm nhất với sinh quái thai, và nhiều bất thường phát triển quan trọng có lẽ do hoạt động gen sai sót hoặc những tác động có hại của những độc tố ngoại sinh trên phôi ở thời điểm này. Việc tạo hình thái rơi vào tình trạng rối loạn hoặc gián đoạn có thể có những hậu quả tối thiểu hoặc quan trọng ở mức (1) những tế bào và mô, (2) cơ quan và các hệ thống cơ quan, và (3) những vùng giải phẫu.

Sự không sinh sản là sự thiếu hoàn toàn của một cơ quan nguyên thủy. Nó có thể biểu hiện như (1) sự thiếu hoàn toàn của một cơ quan như sự không sinh sản một bên hoặc hai bên của thận; (2) thiếu một phần của một cơ quan, như không có thể chai của não; hoặc (3) không có mô hoặc các tế bào trong một cơ quan, như không có những tế bào mầm của tinh hoàn trong vô sinh bẩm sinh (hội chứng "chỉ có tế bào Sertoli").

Bất sản là sự không có của một cơ quan cùng với sự tồn tại của một mầm cơ quan hoặc một cơ quan thô sơ không bao giờ phát triển một cách hoàn chỉnh. Vì vậy, bất sản của phôi là một trạng thái trong đó một phế quản chính tận cùng một cách không rõ ràng trong một mô không thể mô tả được bao gồm những ống thô sơ và mô liên kết.

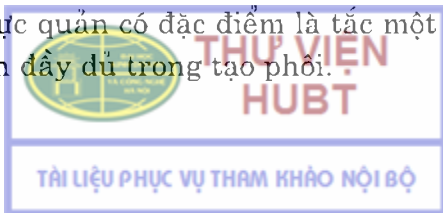
Thiếu sản là kích thước giảm do sự phát triển không đầy đủ của tất cả hay một phần của cơ quan. Những ví dụ bao gồm tật mắt nhỏ, tật má nhỏ, tật não nhỏ và đầu nhỏ.

Dị tật mất đường giữa là những sai sót gây nên do thất bại trong việc hợp nhất các cấu trúc đối xứng. Tật nứt đốt sống là một bất thường trong đó ống sống không đóng kín hoàn toàn, xương và da phủ trên không hợp nhất, vì vậy gây khuyết đường giữa.

Không thoái triển phản ánh sự tồn tại của những cấu trúc phôi hay thai nhi phải thoái triển ở một giai đoạn nào đó của sự phát triển. Ống lưỡi – giáp tồn tại là hậu quả của sự thoái triển không hoàn toàn của đường nối đáy lưỡi với tuyến giáp đang phát triển.

Không phân chia gây nên do sự phân tách không hoàn toàn của những mô phôi khi quá trình này phụ thuộc vào sự chết của các tế bào theo chương trình. Những ngón tay và ngón chân được hình thành ở những cực xa của nụ chỉ do sự mất đi của những tế bào khu trú giữa những cấu trúc nguyên thủy chứa sụn. Nếu những tế bào này không chết theo cách chết theo chương trình, những ngón tay sẽ dính với nhau hoặc phân tách một cách không hoàn toàn (tật dính ngón).

Teo là những khuyết tật do hình thành lòng ống không đầy đủ. Nhiều cơ quan rộng có nguồn gốc từ những dải hay những dây tế bào, trong đó những dải tế bào ở trung tâm có chương trình chết, vì vậy hình thành một hốc hay hoặc lòng ống ở trung tâm. Teo của thực quản có đặc điểm là tắc một phần của lòng ống, nó không được thiết lập một cách đầy đủ trong tạo phôi.



Loạn sản gây nên do sự tổ chức bất thường của các tế bào trong các mô, một tình trạng là hậu quả của một tạo mô bất thường. (Loạn sản ở đây có một ý nghĩa khác với từ loạn sản được sử dụng để chỉ tổn thương tiền ung thư loạn sản biểu mô). Xơ cứng củ là một ví dụ nổi bật của loạn sản, có đặc trưng là sự phát triển bất thường của não, nó chứa những tụ tập của tế bào phát triển bất thường sắp xếp thành những "củ" nhìn rõ trên đại thể.

Sự lạc chỗ là một bất thường trong đó một cơ quan ở ngoài vị trí giải phẫu bình thường của nó. Vì vậy một tim lạc chỗ có thể nằm ngoài lồng ngực. Những tuyến cận giáp lạc chỗ có thể nằm trong tuyến ức ở trung thất trước.

Sự loạn vị là sự duy trì của một cơ quan ở một vị trí, ở đây nó khu trú trong quá trình phát triển. Ví dụ, hai thận ban đầu nằm trong khung chậu và sau đó di chuyển lên vị trí cao hơn ở lưng. Những thận loạn vị là những thận còn ở trong khung chậu. Những tinh hoàn loạn vị còn ở trong ống bẹn, không di chuyển hoàn toàn xuống vị trí của nó ở bìu (tinh hoàn ẩn).

Những dị dạng phát triển gây nên do sự cản trở tạo hình thái:

Tác động đa khu trú là một tình trạng trong đó những kích thích có hại ảnh hưởng tới nhiều cơ quan đồng thời ở những giai đoạn quan trọng của sự phát triển.

Tác động đơn khu trú là một dị tật khu trú duy nhất, là hậu quả của một dòng thác các sự kiện bệnh sinh.

Dị tật nối tiếp phát triển (dị tật phức tạp) là hình thái của những khuyết tật có liên quan với một dị tật hoặc cơ chế bệnh sinh duy nhất. Trong dị tật nối tiếp phát triển, những yếu tố khác nhau dẫn đến cùng những hậu quả qua một con đường chung. Tình trạng này biểu hiện hậu quả của một tác động đơn typ, như được minh họa bởi phức hợp Potter, trong đó thiếu sản phôi, những dấu hiệu ngoài của sự chèn ép thai trong tử cung và những thay đổi hình thái học của màng ối, tất cả liên quan với ít nước ối (sự giảm nặng lượng nước ối). Một thai nhi bị bao bọc trong một túi ối với lượng nước ối không đủ phát sinh những hình ảnh đặc biệt của phức hợp Potter không phụ thuộc vào nguyên nhân của ít nước ối.

Một hội chứng phát triển gồm nhiều dị tật liên quan với nhau về bệnh sinh. Thuật ngữ hội chứng để chỉ một nguyên nhân duy nhất cho những dị tật trong những cơ quan khác nhau vừa bị tổn thương do cùng một tác động nhiều vùng trong một giai đoạn phát triển quan trọng. Nhiều hội chứng phát triển liên quan với những bất thường nhiễm sắc thể hoặc những sai sót của một gen duy nhất. Trái lại, sự kết hợp phát triển, hoặc tương tác giữa nhiều yếu tố, để chỉ nhiều dị tật kết hợp với nhau theo thống kê nhưng không nhất thiết có cùng những cơ chế bệnh sinh. Nhiều dị tật hiện nay hình như không liên quan với nhau có thể một ngày nào đó được chứng minh là có cùng một nguyên nhân. Tuy nhiên, cho đến khi những sự kết hợp như vậy được chứng minh, điều quan trọng là phải nhớ rằng không phải tất cả những khuyết tật bẩm sinh có liên quan với nhau. Trong thực tế, sự ra đời của một đứa trẻ với nhiều dị tật bẩm sinh không chứng tỏ rằng người

mẹ phơi nhiễm với một yếu tố sinh quái thai ngoại sinh hoặc rằng tất cả những dị tật khác nhau đều gây nên bởi cùng một khuyết tật di truyền. Việc nhận biết những hội chứng đặc hiệu và sự khác biệt của chúng do những kết hợp ngẫu nhiên là quan trọng cho sự ước đoán nguy cơ xảy ra sự lặp lại những dị tật tương tự ở những đứa trẻ sau đó của cùng một gia đình.

Sau tháng có mang thứ ba, việc phơi nhiễm của một thai nhi người với những ảnh hưởng gây u quái hiếm khi gây hậu quả những sai sót quan trọng của tạo hình thái. Tuy nhiên, những hậu quả hình thái học và đặc biệt về chức năng còn tìm thấy ở những trẻ em phơi nhiễm với những yếu tố sinh u quái trong ba tháng thứ hai và thứ ba. Mặc dù các cơ quan đã được hình thành vào cuối tháng thứ ba có mang, hầu hết còn phải trải qua sự cấu trúc lại và sự thuần thực cần thiết cho đời sống ngoài tử cung. Sự thuần thực về chức năng có trước ở những tỷ lệ khác nhau trong những cơ quan khác nhau. Ví dụ, hệ thống thần kinh trung ương còn chưa đạt được sự thuần thực về chức năng đến nhiều năm sau khi sinh và còn nhạy cảm với nhiều ảnh hưởng ngoại sinh có hại, không chỉ trong khi có mang mà cả trong một thời gian sau khi sinh.

Một biến dạng được định nghĩa là một bất thường về hình thể, hình dáng hoặc vị trí của một phần cơ thể gây nên do những lực cơ giới. Hầu hết những khuyết tật về giải phẫu gây nên do những ảnh hưởng có hại trong ba tháng thứ hai và thứ ba của có mang thuộc loại này. Những lực tác động có thể gây tác động từ bên ngoài (ví dụ, dải màng ối trong tử cung) hoặc nội sinh (ví dụ, giảm vận động gây nên do tổn thương hệ thống thần kinh trung ương). Vì vậy, một biến dạng được biết là bàn chân vẹo vào do đè ép các chi bởi thành tử cung trong nước ối ít hoặc do biến dạng tuỷ sống dẫn đến việc phân bố thần kinh và vận động của chân bị sai sót.

Những dị tật da cơ quan quan trọng về lâm sàng

Quái thai không não và những khuyết tật ống thần kinh khác

Quái thai không não là thiếu bẩm sinh của vòm sọ với những bán cầu đại não mất hoàn toàn hoặc giảm kích thước thành những khối nhỏ dính vào đáy sọ.

Dị tật tế học: Quái thai không não là khuyết tật khi sinh đa yếu tố điển hình với thay đổi về địa lý toàn cầu về tỷ lệ mới mắc. Tại Mỹ, tần số của dị tật này là 0,3 cho 1000 trẻ đẻ ra sống và còn sống, trong khi ở Ireland và xứ Wales, tỷ lệ này lớn hơn gấp 20 lần (5 đến 6 cho 1000 thai). Điều kỳ lạ là những người nhập cư Ireland vào Bắc Mỹ có tỷ lệ mới mắc quái thai không não cao nhất trên lục địa, mặc dù nó thấp hơn (2 đến 3 cho 1000) so với ở Ireland. Tần số mới mắc cao của quái thai không não cũng vừa được báo cáo ở Iran. Tỷ lệ mới mắc của bệnh này đặc biệt thấp ở người da đen.

Bệnh sinh và bệnh học: Quái thai không não là khuyết tật rối loạn đường giữa của việc đóng ống thần kinh. Trong quá trình phát triển của phôi, bản thân kinh vùi vào và chuyển dạng trong ống thần kinh do sự hợp nhất các mặt sau. Mô trung mô nằm trên ống thần kinh nguyên thủy sẽ tạo khuôn xương sọ và những

cung đốt sống ở phía sau tuỷ sống. Thất bại trong việc đóng kín ống thần kinh gây hậu quả không có cấu trúc xương phủ trên sọ và không có vòm sọ, da, các mô dưới da của vùng này. Não lộ ra được hình thành không đầy đủ, thậm chí hoàn toàn không có, nền sọ chỉ chứa những phần nhỏ của mô thần kinh và màng nội tuỷ và những phần sót lại của màng não. Tật không sọ (thiếu hoàn toàn hoặc một phần của xương sọ) là hậu quả của tổn thương phôi giữa những ngày thứ 23 và 26 của thai nghén.

Những yếu tố di truyền hình như có vai trò trong bệnh sinh của quái thai không não. Dị tật phổ biến hơn hai lần ở nữ so với nam giới, nó xảy ra với tần số cao hơn ở một số gia đình. Nguy cơ quái thai không não cho lần đẻ thứ hai là 2 đến 5% và sau hai lần quái thai không não, nguy cơ tăng tới 25% cho mỗi lần có mang sau đó.

Acid folic được cung cấp trong thời kỳ thụ thai làm giảm thấp tỷ lệ mới mắc của khuyết tật ống thần kinh.

Hình ảnh lâm sàng: Hai phần ba thai không sọ chết trong tử cung và những thai còn sống khi sinh hiếm khi sống sót trên một tuần. Việc sàng lọc những phụ nữ có mang bằng α -fetoprotein và xét nghiệm bằng siêu âm cho phép phát hiện tất cả những quái thai không sọ. Việc sử dụng những cơ quan từ những thai nhi không sọ còn là vấn đề khó khăn về đạo đức.

Những khuyết tật ống thần kinh khác

Ống thần kinh đóng lại theo trình tự của hướng sọ đuôi và một khuyết tật trong quá trình này gây nên những bất thường của cột sống.

- Tật nứt sọ cột sống xảy ra khi việc đóng không đầy đủ lan tràn từ xương sọ tới tuỷ sống hoặc cột sống.

- Tật nứt cột sống là việc đóng không hoàn toàn của tuỷ sống và cột sống hoặc cả hai. Dị tật này thường khu trú ở vùng lưng và biểu hiện dị tật đường giữa nhẹ nhất của hệ thống thần kinh trung ương. Tật nứt đốt sống là hậu quả của một tổn thương giữa những ngày thứ 25 và 30 của thai nghén, phản ánh sự đóng theo trình tự của ống thần kinh.

- Thoát vị màng não là sự lỗi ra do thoát vị của màng não qua một khuyết tật của cột sống.

- Thoát vị tuỷ – màng tuỷ là cùng một trạng thái như một thoát vị màng não nhưng bị biến chứng bởi sự lỗi ra do thoát vị của chính tuỷ sống.

Dị tật gây nên do thalidomide

Khuyết tật rút ngắn chân, liên quan tới một đến cả bốn chi, là những khuyết tật bẩm sinh hiếm gặp phần lớn nguyên nhân không rõ ràng và ảnh hưởng đến 1 trong 5000 trẻ em giữa sinh ra sống sót. Những khuyết tật này được biết từ lâu: một bức họa của Goya diễn hình trong bảo tàng Louvre ở Paris. Trong những năm 1960, sự tăng đột ngột của tỷ lệ biến dạng rút ngắn chi ở Đức và ở Anh có liên

quan với việc người mẹ dùng thuốc an thần trong những giai đoạn sớm có mang. Được biết dưới tên phổ biến thalidomide, dẫn xuất của acid glutamic này sinh quái thai giữa những ngày 28 và 50 của thai nghén. Nhiều trẻ em sinh từ những người mẹ phơi nhiễm với thalidomide biểu hiện những biến dạng của xương và những khuyết tật da hình thái trong những cơ quan khác, phần lớn ở tai (tật tai nhỏ và không có tai) và tim. Thông thường tay của trẻ em mắc dị tật ảnh hưởng bị ngắn và biến dạng và giống chân hải cẩu (quái tượng hải cẩu). Đôi khi các chi bị mất hoàn toàn (tật không chi). Hệ thống thần kinh trung ương không bị tổn thương và trẻ em có tri thức bình thường. Sau khi được biết khuyết tật này liên quan về nguyên nhân với thalidomide, thuốc này đã bị nghiêm cấm trên thị trường, nhưng trước đó, người ta ước tính có 3000 trẻ em dị tật đã ra đời.

Hội chứng hydanton

Mười phần trăm trẻ em sinh ra từ những người mẹ động kinh được điều trị trong khi có mang bằng thuốc chống động kinh, chẳng hạn như hydanton có hình ảnh mặt đặc trưng, thiếu sấn của các móng tay và ngón tay và những dị tật tim bẩm sinh khác nhau. Vì hội chứng này xảy ra chỉ hai đến ba lần phổ biến hơn ở những bệnh nhân không được điều trị, không chắc chắn là những dị tật này hoàn toàn do những tác động của thuốc. Tuy nhiên, hình như tính nhạy cảm của thai với bệnh này liên quan với mức của enzym epoxide hydrolase giải độc microsom của thai. Có lẽ, sự tích lũy những chất trung gian phản ứng được giải độc kém của chuyển hoá hydanton thúc đẩy việc tạo quái thai.

Hội chứng rượu của thai nhi

Hội chứng rượu của thai nhi là một phức hợp những bất thường gây nên do việc tiêu thụ những đồ uống có rượu của người mẹ bao gồm (1) sự chậm phát triển, (2) rối loạn chức năng của hệ thống thần kinh trung ương và (3) biến dạng hình thái của mặt đặc trưng. Vì không phải tất cả những trẻ em chịu tác động có hại do việc sử dụng rượu của người mẹ bộc lộ một giới hạn rộng các dị tật, thuật ngữ tác động của rượu trên thai nhi được sử dụng.

Dịch tễ học và bệnh sinh: Một tác động gây tổn thương do việc phơi nhiễm với rượu trong tử cung đã được ghi nhận từ thời kinh thánh và đã được báo cáo trong thời kỳ bệnh dịch của rượu Gin London lịch sử (1720 đến 1750). Tuy nhiên, cho mãi đến năm 1968 một hội chứng đặc hiệu đã được xác định. Tỷ lệ mắc của hội chứng rượu của thai nhi ở Mỹ và châu Âu là từ 1 đến 3 cho 1000 trẻ đẻ sống. Tuy nhiên, trong những quần thể dân cư với tỷ lệ nghiện rượu cực kỳ cao, chẳng hạn một số bộ tộc của thổ dân Mỹ tỷ lệ mới mắc có thể gây kinh hoàng (20 đến 150 cho 1000). Có thể nghĩ rằng những bất thường này liên quan với tác động của rượu trên thai nhi, đặc biệt là suy giảm phát triển tinh thần nhẹ và bệnh xúc cảm, phổ biến hơn nhiều so với hội chứng rượu thai nhi phát triển đầy đủ.

Số lượng tối thiểu của rượu gây hậu quả tổn thương thai nhi không được xác định rõ, nhưng những trẻ em với hội chứng rượu phát triển đầy đủ thường sinh ra

từ những bà mẹ nghiện rượu mạn tính. Việc tiêu thụ rượu nặng trong ba tháng đầu có mang là đặc biệt nguy hiểm. Cơ chế theo đó rượu gây tổn thương thai đang phát triển còn chưa được biết rõ mặc dù đã có những nghiên cứu rất lớn.

Bệnh học và những biểu hiện lâm sàng

Những trẻ còn âm ỉ sinh ra từ những bà mẹ nghiện rượu thường có chậm phát triển trước đẻ và tiếp tục chậm phát triển sau đẻ. Biến dạng mặt của hội chứng rượu thai nhi bao gồm chứng não nhỏ, những rãnh nếp quặt ở mắt, những vết nứt mí mắt, thiếu sán hàm, môi trên mỏng, má nhỏ và nhân trung kém phát triển. Khuyết vách tim được mô tả ở một phần ba số bệnh nhân, mặc dù nhiều lỗ khuyết này đóng kín tự phát. Những dị hình tối thiểu của khớp và chi có thể xảy ra.

Hội chứng rượu thai nhi là nguyên nhân phổ biến của sự chậm phát triển tinh thần. Một phần năm số trẻ em với hội chứng rượu thai nhi có IQ dưới 70, và 40% số trường hợp ở mức giữa 70 và 85. Ngay cả với IQ bình thường, những trẻ em này có xu hướng có thời gian trí nhớ ngắn, tính bốc đồng, và tính không ổn định về xúc cảm.

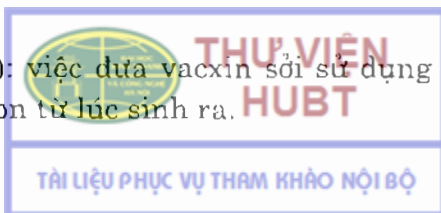
Phức hợp Torch

Phức hợp Torch là phức hợp các dấu hiệu và triệu chứng tương tự gây nên do nhiễm khuẩn thai nhi hoặc trẻ sơ sinh với nhiều loại vi khuẩn, bao gồm toxoplasma (T), rubella (R), cytomegalovirus (C) và herpes simplex virus (H). Trong chữ viết tắt TORCH, chữ "O" là chữ "other" (khác). Thuật ngữ này được tạo ra để cảnh báo các nhà nhi khoa một sự thực là những nhiễm khuẩn ở thai nhi và những trẻ sơ sinh bởi những tác nhân gây bệnh TORCH thường là không thể phân biệt lẫn nhau và việc xét nghiệm một trong bốn tác nhân gây TORCH có thể bao hàm cả việc xét nghiệm cho ba tác nhân khác và có thể cho cả những tác nhân khác nữa. Những nhiễm khuẩn "khác" bao gồm giang mai, lao, listeriosis, leptospirosis, nhiễm virus varicella–zoster và nhiễm virus Epstein–Barr. Virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV) và parovirus của người (B19) vừa được bổ sung vào danh sách.

Nhiễm khuẩn với những tác nhân TORCH xảy ra ở từ 1 – 5% tất cả những trẻ sinh ra còn sống ở Mỹ và thuộc số những nguyên nhân chính của bệnh tật và tử vong của trẻ sơ sinh. Tổn thương nặng gây nên do những vi khuẩn này hầu hết là không sửa chữa được và việc dự phòng (khi có thể được) là sự lựa chọn duy nhất. Đáng tiếc chuẩn độ của những kháng thể huyết thanh chống lại những tác nhân của TORCH ở trẻ sơ sinh hoặc người mẹ thường không có giá trị chẩn đoán, và nguyên nhân chính xác của bệnh còn chưa được biết rõ.

- Toxoplasma: bệnh toxoplasma không triệu chứng là phổ biến và 25% phụ nữ trong những năm sinh đẻ của họ có kháng thể chống tác nhân gây bệnh này. Tuy nhiên, nhiễm khuẩn toxoplasma trong tử cung chỉ xảy ra ở 0,1% tất cả những trường hợp thai nghén.

- Rubêon (bệnh sởi): việc đưa vaccin sởi sử dụng ở một vài nước gần như đã loại trừ được bệnh rubêon từ lúc sinh ra.



• Cytomegalovirus: hai phần ba phụ nữ ở tuổi mang thai có thử nghiệm dương tính immunoglobulin G của cytomegalovirus (IgG) và tới 2% trẻ mới sinh ở Mỹ nhiễm virus trước khi sinh. Vì hầu hết những trẻ còn âm ỉ bình thường mang kháng thể được truyền từ mẹ, tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán cytomegalovirus là nuôi cấy nước tiểu.

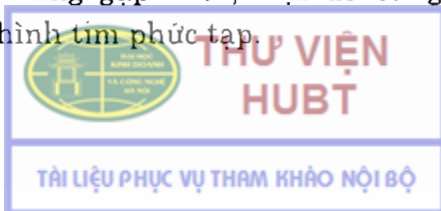
• Herpesvirus: nhiễm khuẩn trong tử cung với virus herpes simplex typ 2 (HSV-2) là không phổ biến và nhiễm khuẩn phần lớn thường mắc phải khi đi qua ống đẻ của người mẹ với herpes sinh dục hoạt động. Chẩn đoán được xác lập bằng xét nghiệm lâm sàng của người mẹ, sự xuất hiện những tổn thương da điển hình ở trẻ sơ sinh và xét nghiệm huyết thanh học và nuôi cấy HSV-2. Nhiễm herpes đường sinh dục bẩm sinh có thể dự phòng bằng mổ đẻ những bà mẹ có tổn thương đường sinh dục hoạt động.

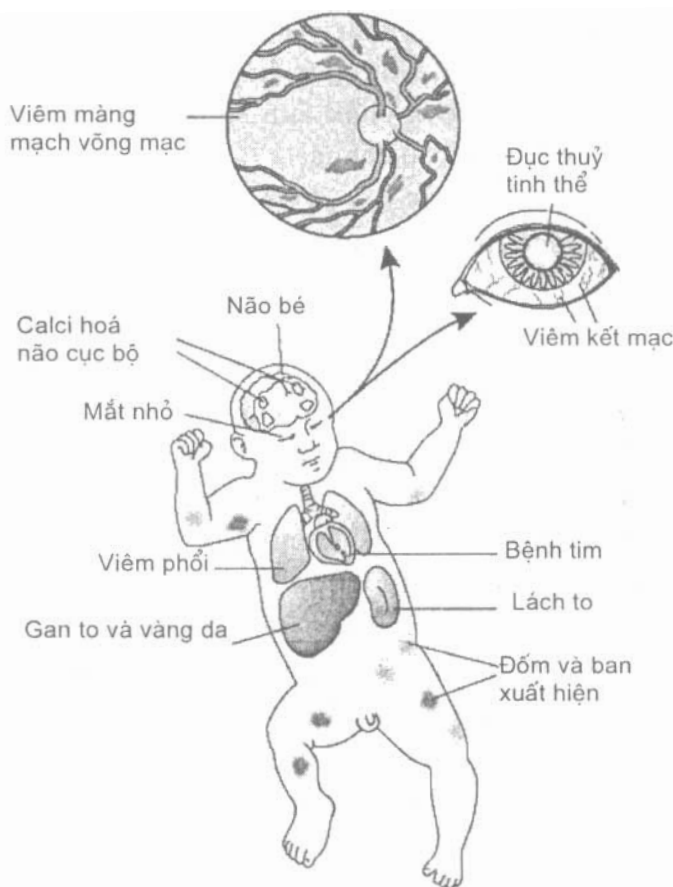
Bệnh học: Những phát hiện lâm sàng và bệnh học ở trẻ sơ sinh không triệu chứng thay đổi và chỉ một số nhỏ biểu hiện bệnh nhiều hệ thống và hình ảnh đầy đủ của những bất thường. Sự chậm phát triển và những bất thường của não, mắt, gan, hệ thống tạo máu và tim là phổ biến.

Những tổn thương của não biểu hiện những thay đổi bệnh lý nghiêm trọng nhất ở những trẻ em nhiễm khuẩn TORCH. Bệnh não cấp tính kết hợp với những ổ hoại tử ban đầu được vây quanh bởi những tế bào viêm. Muộn hơn, những tổn thương trở nên vôi hoá và có thể nhìn thấy được trên X quang, rõ nhất trong bệnh toxoplasma bẩm sinh, tràn dịch não và những hồi và khe não hình dạng bất thường (hồi não nhỏ) thường gặp. Trên X quang, những khuyết tật của chất não (bệnh lỗ não) mất hành khứu giác và những khuyết tật não quan trọng nhất định có thể được xác định. Tổn thương não nặng được phản ánh bởi sự chậm phát triển thần kinh vận động, những khuyết tật thần kinh và những cơn động kinh.

Khuyết tật của mắt nổi bật trong phức hợp TORCH, đặc biệt là bệnh phổi do sởi, trong đó trên hai phần ba số bệnh nhân biểu hiện đục nhân mắt và tật mắt nhỏ. Chứng thiên đầu thống và những dị tật của võng mạc (tật khuyết của mắt có thể xảy ra). Viêm màng mạch võng mạc, phổ biến trong nhiễm khuẩn với sởi, *Toxoplasma* và *cytomegalovirus* thường hai bên và trên soi đáy mắt xuất hiện như những vùng nhạt màu, có vết lấm chấm vây quanh bởi một viền sắc tố. Viêm giác – kết mạc là tổn thương nhãn cầu phổ biến nhất ở trẻ sơ sinh bị tác động bởi herpes simplex.

Dị hình tim xảy ra ở nhiều trẻ em với hội chứng TORCH, phổ biến nhất trong bệnh rubêon bẩm sinh. Ống động mạch mở và những khuyết vách tim khác nhau là những bất thường thường gặp nhất, mặc dù cũng gặp ngẫu nhiên hẹp động mạch phổi và những dị hình tim phức tạp.





Hình 4.1. Phức hợp TORCH. Trẻ em bị ảnh hưởng trong tử cung do nhiễm Toxoplasma, Rubella, virus hợp bào, hoặc virus herpes cho thấy các hiệu quả tương tự nhau nổi bật.

Giang mai bẩm sinh

Vì khuẩn gây giang mai, *Treponema pallidum*, được truyền sang thai nhi bởi người mẹ mắc giang mai khi có thai. Có khả năng là thai nhi sẽ phát sinh giang mai nếu bà mẹ bị nhiễm khuẩn hai năm trước khi có thai, mặc dù nguy cơ hiện nay không thể được đánh giá một cách chính xác. Ở những phụ nữ giang mai có thai, trẻ còn sống xảy ra ở một phần ba số trường hợp và trong số những trẻ có thai tới hạn, hai phần ba biểu hiện giang mai bẩm sinh.

T.pallidum xâm nhập thai nhi ở bất cứ thời điểm nào khi có thai. Những nhiễm khuẩn sớm hầu hết gây nên sảy thai và những dấu hiệu nhìn thấy rõ được của giang mai bẩm sinh chỉ xuất hiện ở thai nhi bị nhiễm khuẩn sau tuần lễ thứ 16 của thai nghén. Xoắn trùng phát triển trong tất cả những mô thai nhi và biểu hiện lâm sàng có đặc điểm là những biểu hiện hay thay đổi.

Những trẻ em sinh ra với giang mai bẩm sinh bước đầu bình thường hoặc có những thay đổi không thể phân biệt được với những thay đổi của phức hợp TORCH. Những tổn thương sớm trong các cơ quan khác nhau chứa đầy xoắn trùng và có đặc điểm bởi xâm nhập của lympho bào và tương bào đặc biệt xung quanh những huyết quản và tổn thương giống u hạt được gọi là gôm. Nhiều trẻ em còn ẵm ngửa không

có triệu chứng, chỉ xuất hiện những dấu vết điển hình của giang mai bẩm sinh trong những năm đầu của đời sống. Những triệu chứng của giang mai bẩm sinh trở nên rõ ràng nhiều năm muộn hơn và phản ánh sự phá huỷ mô phát triển dần dần và (tự nhiên một cách chậm chạp và sửa chữa:

- Viêm mũi: chảy dịch mũi nhầy mù rõ rệt, được biết theo thông tục là "khụt khịt", hầu như luôn luôn biểu hiện như một dấu hiệu sớm của giang mai bẩm sinh. Niêm mạc mũi bị phù và có xu hướng loét, dẫn đến chảy máu mũi. Sự phá huỷ của sống mũi thường gây hậu quả làm phẳng mũi, cái được gọi là "*mũi yên ngựa*".

- Da: ban dát sần là một phát hiện sớm phổ biến trong giang mai bẩm sinh. Lòng bàn tay và bàn chân thường bị tổn thương (giống như giang mai thứ phát ở người lớn) mặc dù nó có thể gây tổn thương ở toàn bộ cơ thể hoặc bất cứ vị trí nào. Những chỗ rạn nứt và vết nứt xảy ra xung quanh miệng, hậu môn và âm hộ. Những mảng gồ cao phẳng (condilom phẳng) xung quanh hậu môn và cơ quan sinh dục có thể phát sinh sớm hoặc sau một số năm.

- Những cơ quan nội tạng: một viêm phổi đặc thù, có đặc trưng là hai phổi nhạt màu, giảm tiếng nổ lách tách (viêm phổi trắng) có thể phát sinh ở giai đoạn sơ sinh. Gan lách to, thiếu máu, bệnh hạch có thể được quan sát thấy trong giang mai bẩm sinh sớm.

- Răng: sự nảy chồi của răng cửa và răng hàm năm thứ 6 phát sinh sớm trong đời sống sau đó, thời gian khi giang mai bẩm sinh đặc biệt xâm nhập mạnh. Vì vậy, răng của vĩnh viễn có thể có vết khía (răng Hutchinson) và những răng hàm bị biến dạng (răng hàm hình cây dâu tằm).

- Các xương: Tổn thương phổ biến nhất là một viêm của màng xương cùng với sự hình thành xương mới (viêm màng xương). Biến đổi này đặc biệt rõ ở phía trước xương chày gây hậu quả là sự cong ra ngoài rõ rệt được gọi là xương chày hình kiếm.

- Mắt: Sự tạo mạch tiến triển nặng dần của giác mạc (viêm giác mạc kẽ) là một biến chứng đặc biệt gây lo ngại của giang mai bẩm sinh, xảy ra sớm trong 4 năm đầu, cũng như muộn vào lúc 20 tuổi. Giác mạc thường sẹo hoá và trở nên đặc.

- Hệ thống thần kinh: Hệ thống thần kinh thường bị tổn thương trong giang mai bẩm sinh, với những triệu chứng bắt đầu ở tuổi còn ẵm ngửa hoặc sau một tuổi. Viêm màng não chiếm ưu thế trong giang mai bẩm sinh, gây hậu quả là co giật, tràn dịch não nhẹ và chậm phát triển tinh thần. Giang mai mạch máu – màng não là một tổn thương phổ biến trong giang mai muộn, nó có thể gây hậu quả điếc, chậm phát triển tinh thần, liệt và những biểu hiện khác của giang mai thần kinh. Tam chứng Hutchinson là sự kết hợp của điếc, viêm kết mạc kẽ và răng cửa có vết khía.

Chẩn đoán giang mai bẩm sinh được gợi ý bởi những phát hiện lâm sàng và lịch sử nhiễm khuẩn của người mẹ. Việc xác định bằng huyết thanh học nhiễm khuẩn giang mai có thể khó ở trẻ sơ sinh vì việc truyền qua rau thai IgG của mẹ cho kết quả dương tính giả. Penicillin còn là thuốc lựa chọn cho cả giang mai trong

tử cung và sau đẻ. Nếu penicillin được dùng cho đời sống trong tử cung và trong hai năm đầu của đời sống sau đẻ, tiên lượng là rất tốt và hầu hết các triệu chứng của giang mai bẩm sinh sớm và muộn có thể được dự phòng.

4. BẤT THƯỜNG NHIỄM SẮC THỂ

Tế bào di truyền là bộ môn khoa học nghiên cứu về nhiễm sắc thể và những bất thường của nhiễm sắc thể. Hệ thống phân loại hiện nay được sử dụng là hệ thống quốc tế về Danh pháp Tế bào di truyền người (ISCN).

4.1. Nhiễm sắc thể bình thường

Bộ nhiễm sắc thể bình thường là 46 nhiễm sắc thể: 44 nhiễm sắc thể thường và 2 nhiễm sắc thể giới tính.

Phân tích nhiễm sắc thể có thể được thực hiện trên bất kỳ tế bào nào đang phân chia một cách tự phát, nhưng trong hầu hết các trường hợp, người ta sử dụng những lympho bào đang tuần hoàn, chúng dễ dàng bị kích thích để trải qua gián phân. Những tế bào gián phân được xử lý bằng colchicine để làm dừng chúng ở gian kỳ, sau đó chúng được trải trên phiến kính để làm phân tán các nhiễm sắc thể. Những nhiễm sắc thể sau đó được nhuộm với kỹ thuật huyết học chuẩn có thể xác định chính xác hơn các nhiễm sắc thể trên cơ sở các băng khác nhau.

4.2. Cấu trúc nhiễm sắc thể

Sử dụng một kỹ thuật nhuộm, chẳng hạn như Giemsa, các nhiễm sắc thể được xếp loại dựa trên độ dài của chúng và vị trí của chỗ thắt hẹp, hoặc tâm động. Tâm động là điểm ở đó hai sợi DNA giống nhau của nhiễm sắc thể, được gọi là những nhiễm sắc tử chị em dính với nhau trong gián phân. Vị trí của tâm động được sử dụng để xếp loại các nhiễm sắc thể là nhiễm sắc thể tâm giữa (dạng V), tâm lệch (tâm gần giữa) và tâm ngọn (dạng que). Những nhiễm sắc thể tâm giữa (gồm 1, 3, 19, và 20) có tâm động ở chính giữa. Trong những nhiễm sắc thể tâm lệch (2, 4–12, 16–18 và X), tâm động chia nhiễm sắc thể thành một tay ngắn (p, từ tiếng Pháp, petit) và một tay dài (q, chữ tiếp theo trong bảng chữ cái). Những nhiễm sắc thể tâm ngọn (13, 14, 15, 21, 22 và Y) có những tay rất ngắn hoặc những cuống và những vệ tinh gắn vào một tâm động ở vị trí lệch tâm.

Nhuộm huyết học được sử dụng để phân loại những nhiễm sắc thể thành bảy nhóm, thường được đánh dấu bằng những chữ từ A đến G. Vì vậy, nhóm A gồm hai nhiễm sắc thể tâm giữa lớn và một nhiễm sắc thể tâm lệch lớn, nhóm B gồm hai nhiễm sắc thể tâm lệch lớn khác nhau, nhóm C gồm 6 nhiễm sắc thể tâm lệch và v.v...

Lai tại chỗ huỳnh quang (FISH)

FISH sử dụng chất dò DNA gắn huỳnh quang để xác định những gen riêng lẻ hoặc những vùng nhỏ của nhiễm sắc thể. Nó cũng được sử dụng để xác định những

mất mát hoặc việc có thêm một vật liệu nhiễm sắc thể. Bằng việc sử dụng những chất dò với những fluorophore khác nhau, nó cũng có thể xác định một số chuyển đoạn nhiễm sắc thể. Những áp dụng mới hơn, được gọi là FISH nhiều màu, hoặc định kiểu nhân quang phổ, liên quan đến việc sử dụng những chất dò lai toàn bộ những nhiễm sắc thể, nó cho phép phát hiện những bất thường nhiễm sắc thể lớn.

Xác định băng nhiễm sắc thể

Để xác định từng nhiễm sắc thể riêng biệt, những phương pháp nhuộm đặc biệt miêu tả bằng chi tiết màu sắc những băng đặc hiệu có cường độ nhuộm khác nhau trên mỗi nhiễm sắc thể. Hình thái của các băng là độc nhất cho mỗi nhiễm sắc thể và làm cho có thể (1) ghép cặp hai nhiễm sắc thể tương đồng, (2) nhận biết mỗi nhiễm sắc thể và (3) xác định những thiếu hụt trên mỗi đoạn nhiễm sắc thể.

Những băng nhiễm sắc thể được đánh dấu như sau:

- **Những băng G:** những đoạn nhiễm sắc thể này nhuộm với Giemsa (vì vậy là "G").
- **Những băng Q:** những băng này nhuộm với Giemsa và cũng phát huỳnh quang khi nhuộm với quinacrine (vì vậy là "Q").
- **Những băng R:** khi nhuộm thích hợp, những băng R biểu hiện như hình ảnh đảo ngược của các băng G và Q (vì vậy là "R"); đó là những băng G tối và những băng R sáng, và ngược lại.
- **Xác định băng C:** đây là phương pháp nhuộm những tâm động (vì vậy gọi là "C") và những phần khác của nhiễm sắc thể chứa dị nhiễm sắc thể cấu trúc. Trái lại, dị nhiễm sắc thể không bắt buộc tạo nên nhiễm sắc thể X không hoạt động (thể Barr).
- **Nhuộm vùng cấu tạo hạt nhân NOR:** những chít hẹp thứ phát (những cuống) của nhiễm sắc thể với những vệ tinh được chứng minh bởi nhuộm NOR.
- **Xác định băng T:** kỹ thuật này nhuộm những đầu tận cùng (vì vậy gọi là "T") của nhiễm sắc thể.

4.3. Những bất thường cấu trúc của nhiễm sắc thể

Những bất thường của nhiễm sắc thể cấu trúc phát sinh trong quá trình phân chia của tế bào thân (gián phân) hoặc trong sinh giao tử (phân bào giảm nhiễm).

Trong trường hợp phân chia của tế bào thân, phổ biến nhất trong những mô phân chia nhanh, ví dụ, ruột non hoặc da, một nhiễm sắc thể bất thường về cấu trúc phát sinh trong gián phân có thể còn mã hoá cho những chức năng chính của tế bào, vì vậy cho phép tế bào sống sót trong một khoảng thời gian sống bình thường (thường ngắn). Trái lại, những suy giảm về cấu trúc hoặc chuyển hoá là hậu quả của một nhiễm sắc thể, trong trường hợp này chỉ một tế bào duy nhất chết. Trong cả hai trường hợp này, những bất thường của nhiễm sắc thể về cấu trúc xảy ra trong phân chia của tế bào thân không gây hậu quả. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, những bất thường về cấu trúc xảy ra ở những tiền gen u và góp phần vào bệnh sinh của một số ung thư.

Những bất thường về cấu trúc của nhiễm sắc thể có nguồn gốc trong quá trình sinh giao tử quan trọng một cách khác, vì chúng được truyền tới tất cả các tế bào thân của con cái và có thể gây hậu quả bệnh di truyền. Trong phân bào giảm nhiễm bình thường, những nhiễm sắc thể tương đồng (ví dụ, hai nhiễm sắc thể 1) tạo thành những cặp, được gọi là những thể lưỡng trị. Nhờ một quá trình bình thường được gọi là sự trao đổi chéo, những phần của nhiễm sắc thể này được trao đổi, vì vậy có sự sắp xếp lại những thành phần di truyền của mỗi nhiễm sắc thể. Một sự trao đổi của vật liệu di truyền như vậy cũng có thể xảy ra giữa những cặp không tương đồng (ví dụ, giữa những nhiễm sắc thể 3 và 21), do một quá trình bất thường được gọi là chuyển đoạn. Hai thể chính của chuyển đoạn nhiễm sắc thể đã biết rõ, được gọi là chuyển đoạn thuận nghịch và chuyển đoạn cả nhánh (chuyển đoạn Robertson).

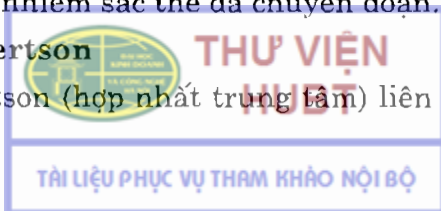
Chuyển đoạn thuận nghịch

Chuyển đoạn thuận nghịch là sự trao đổi của những đoạn nhiễm sắc thể không có đoạn trung tâm giữa hai nhiễm sắc thể khác nhau (không tương đồng) (Hình 4.2). Chuyển đoạn thuận nghịch được gọi là cân bằng khi không có mất vật liệu di truyền, đó là khi một nhiễm sắc thể được chuyển đoạn trong sự toàn vẹn của nó. Khi những chuyển đoạn như vậy xảy ra trong các tế bào sinh dục (tinh trùng hoặc trứng), những tế bào con cháu duy trì những cấu trúc nhiễm sắc thể bất thường trong tất cả những tế bào thân. Vì những chuyển đoạn cân bằng như vậy không kết hợp với việc mất các gen sống, hầu hết những tế bào mang những chuyển đoạn cân bằng như vậy bình thường về kiểu hình miễn dịch. Những chuyển đoạn thuận nghịch cân bằng có thể được thừa kế qua nhiều thế hệ. Những chuyển đoạn thuận nghịch đặc biệt được chứng minh rõ bằng những kỹ thuật nhuộm băng hiện nay.

Tuy nhiên, những tế bào mang chuyển đoạn cân bằng có nguy cơ sản sinh ra thế hệ con cháu với kiểu nhân không cân bằng và bất thường kiểu hình nặng. Những vị trí bất thường của những đoạn nhiễm sắc thể đã được trao đổi có thể làm đảo lộn sự phân bào giảm nhiễm và dẫn đến sự phân tách bất thường của những nhiễm sắc thể. Trong một tế bào mang chuyển đoạn, sự hình thành những thể lưỡng trị có thể bị rối loạn. Để đạt được sự ghép đôi hoàn toàn của những đoạn được chuyển đoạn, một cấu trúc giống lai phức tạp (bốn tia), nó gồm hai nhiễm sắc thể mang chuyển đoạn và hai nhiễm sắc thể tương đồng bình thường của chúng, được hình thành. Không giống như một thể lưỡng trị bình thường, nó được phân chia nhờ một di chuyển có trật tự của hai nhiễm sắc thể về hai cực đối diện, cấu trúc bốn tia có thể được chia theo nhiều bình diện khác nhau. Một số tế bào sinh dục được sinh ra mang những nhiễm sắc thể không cân bằng và khi thụ tinh sinh ra những trứng thụ tinh với những kết hợp khác nhau của thể ba tán phần và thể đơn cho những đoạn của nhiễm sắc thể đã chuyển đoạn.

Chuyển đoạn Robertson

Chuyển đoạn Robertson (hợp nhất trung tâm) liên quan đến những tâm động



của những nhiễm sắc thể có tâm ở ngọn. Khi hai nhiễm sắc thể bị ngắt quãng ở gần tâm động, chúng có thể trao đổi hai tay để tạo thành một nhiễm sắc thể đều lớn và một đoạn nhiễm sắc thể nhỏ. Đoạn này không có tâm động và thường bị mất trong một phân chia tiếp. Như trong chuyển đoạn thuận nghịch, chuyển đoạn Robertson là cân bằng nếu không có sự mất đi có ý nghĩa của vật liệu di truyền. Người mang chuyển đoạn này cũng thường bình thường về kiểu hình, nhưng có thể bị vô sinh. Tuy nhiên, khi thụ tinh, người mang chuyển đoạn Robertson cân bằng có nguy cơ sinh ra những chuyển đoạn không cân bằng trong những tế bào sinh dục của họ, trong trường hợp này, thế hệ con cháu có thể sinh ra với những dị tật bẩm sinh (Hình 4.2).

Thiếu đoạn nhiễm sắc thể

Một thiếu đoạn là việc mất một phần nhiễm sắc thể và liên quan với một đoạn tận cùng hoặc đoạn giữa. Sự rối loạn cân bằng trong phân bào giảm nhiễm, trong tế bào mầm hoặc nhiễm sắc tử bị phá vỡ trong gián phân của tế bào thân có thể gây hậu quả là sự hình thành những đoạn nhiễm sắc thể không được sát nhập vào bất kỳ nhiễm sắc thể nào và vì vậy bị mất đi trong lần phân chia tiếp.

Sự ngắt đi của những nhiễm sắc thể do bị mất đoạn có thể rõ ràng trên những tiêu bản nhiễm sắc thể nhuộm thường quy. Những kỹ thuật nhuộm băng được áp dụng để xác định xem tay của nhiễm sắc thể có bị ngắt đi không vì sự thiếu đoạn của phần tận cùng hoặc vì sự phá vỡ kép trong những phần trung tâm hơn (Hình 4.2). Hiện tượng sau này thường dẫn đến sự thiếu đoạn của đoạn giữa và sự hợp nhất của những đoạn còn lại nối thêm vào.

Sự thiếu đoạn của giao tử có thể kết hợp với sự phát triển bình thường hoặc bất thường. Một ví dụ của sự bất thường là hội chứng mèo kêu (cri du chat), nó kết hợp với thiếu đoạn của một phần tay ngắn của nhiễm sắc thể 5. Sự thiếu đoạn liên quan với nhiều ung thư ở người, bao gồm một số thể di truyền của ung thư. Ví dụ, một số u nguyên bào vồng mạc gia đình kết hợp với những thiếu đoạn trong tay dài của nhiễm sắc thể 13. Hội chứng không móng mắt của u Wilms kết hợp với những thiếu đoạn trong tay ngắn của nhiễm sắc thể 11.

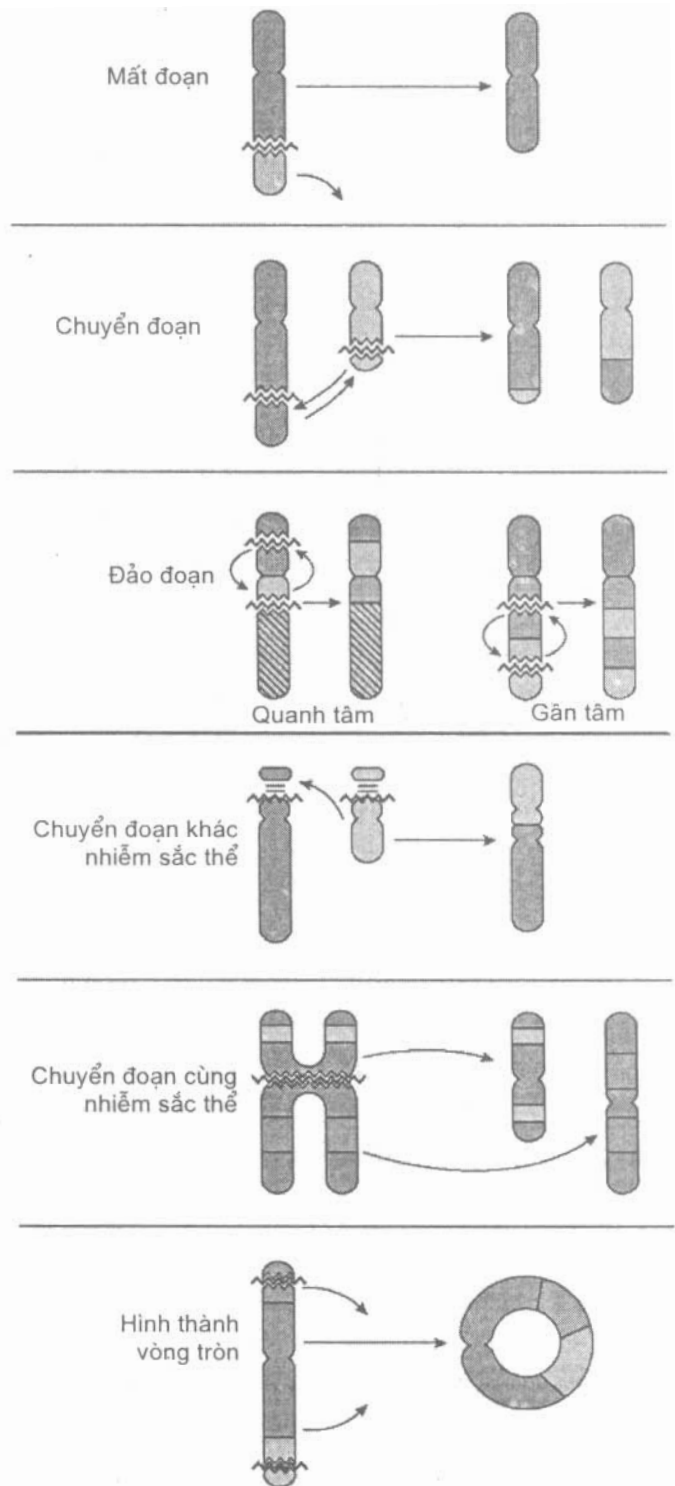
Đảo đoạn nhiễm sắc thể

Đảo đoạn của nhiễm sắc thể là (1) sự bẻ gãy của một nhiễm sắc thể ở hai điểm, (2) sự đảo đoạn giữa hai điểm gãy và (3) sự nối lại giữa hai đầu tận cùng đã bị gãy. Sự đảo đoạn quanh tâm là hậu quả của sự bẻ gãy ở phần đối diện của tâm động, trong khi sự đảo đoạn gần tâm liên quan đến những chỗ gãy ở cùng một tay của nhiễm sắc thể. Trong phân bào giảm nhiễm, những nhiễm sắc thể tương đồng mang những đảo đoạn không trao đổi, những đoạn của nhiễm sắc tử do sự trao đổi chéo giữa như những nhiễm sắc thể bình thường, vì sự trở ngại của ghép đôi. Mặc dù có hậu quả nhỏ cho kiểu hình của thế hệ con cháu, nó có thể quan trọng về tiến hoá, vì nó có thể dẫn đến việc tạo thành một số đặc điểm di truyền.

Nhiễm sắc thể vòng

Những nhiễm sắc thể vòng được tạo thành do sự gãy của cả hai đoạn tận cùng của nhiễm sắc thể, sau đó do sự thiếu đoạn không trung tâm và sự hợp nhất tận- tận của những phần trung tâm còn lại của nhiễm sắc thể (Hình 4.2). Hậu quả phụ thuộc trước hết vào khối lượng vật liệu di truyền bị mất vì sự bể gãy. Một nhiễm sắc thể hình dạng bất thường có thể cản trở sự phân chia của phân bào giảm nhiễm bình thường, nhưng trong nhiều trường hợp, sự bất thường của nhiễm sắc thể này không gây hậu quả.

Hình 4.2. Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể người. Sự mất một phần nhiễm sắc thể dẫn tới mất vật chất di truyền và nhiễm sắc thể bị ngắn lại. Sự chuyển đoạn tương hỗ bao gồm sự gãy hai nhiễm sắc thể không tương đồng, có sự trao đổi đoạn không có tâm. Một sự đảo đoạn cần hai đoạn gãy ở một nhiễm sắc thể. Nếu sự gãy ở vị trí đối tâm, sự đảo đoạn là quanh tâm, nếu ở cùng một nhánh, sự đảo đoạn là gần tâm. Sự chuyển đoạn khác nhiễm sắc thể xảy ra khi hai nhiễm sắc thể que không tương đồng gãy gần tâm của chúng, sau đó hai nhánh dài ghép lại với nhau hình thành một nhiễm sắc thể khuynh tâm lớn. Chuyển đoạn cùng nhiễm sắc thể phát sinh từ sự chia tâm bị sai sót dẫn tới nhân đôi nhánh dài (cùng q) và mất nhân ngắn hoặc đảo ngược (cùng p). Nhiễm sắc thể vòng bao gồm sự gãy cả hai phần cuối của một nhiễm sắc thể, mất phần không tâm và dính phần có tâm còn lại.



Nhiễm sắc thể đều

Nhiễm sắc thể đều được hình thành do sự phân chia sai của tâm động. Bình thường, sự phân chia của tâm động xảy ra trên một mặt phẳng song song với trục của nhiễm sắc thể, dẫn đến sự hình thành hai nửa nhiễm sắc thể không giống

nhau. Nếu tâm động phân chia trong một mặt phẳng đi ngang qua trục dài của nhiễm sắc thể, một cặp nhiễm sắc thể đều được tạo thành. Một cặp tương ứng với những tay ngắn dính vào phần trên của trung thể và một cặp khác tương ứng với những tay dài dính vào đoạn thấp (Hình 4.2).

Bệnh cảnh lâm sàng quan trọng nhất liên quan với những nhiễm sắc thể đều là hội chứng Turner, trong đó 15% những người bị bệnh có một nhiễm sắc thể đều của nhiễm sắc thể X. Vì vậy, một phụ nữ với một nhiễm sắc thể X bình thường và một nhiễm sắc thể đều bao gồm những tay dài của nhiễm sắc thể X là thể nhiễm sắc lẻ cho tất cả các gen khu trú trên tay ngắn bị mất (có nghĩa là những nhiễm sắc thể đều khác bị mất trong quá trình phân chia gián phân giảm nhiễm). Bệnh nhân nữ này cũng có ba bộ gen khu trú ở tay dài. Sự thiếu của những gen trên tay ngắn là nguyên nhân của sự phát triển bất thường của những người này.

Nguyên nhân bất thường số lượng nhiễm sắc thể

Một số thuật ngữ là quan trọng để hiểu biết những khuyết tật phát triển kết hợp với những sai sót về số lượng nhiễm sắc thể.

- **Thể đơn bội.** Một bộ đơn của mỗi nhiễm sắc thể là đặc trưng cho loài (23 ở người). Chỉ những tế bào mầm có số lượng đơn bội (n) của những nhiễm sắc thể.

- **Thể lưỡng bội.** Một bộ kép ($2n$) của mỗi nhiễm sắc thể (46 ở người). Hầu hết các tế bào thân.

- **Thể bội chỉnh.** Số lượng nhiều bất kỳ (từ n đến $8n$) của số đơn bội nhiễm sắc thể. Ví dụ, nhiều tế bào gan bình thường có chứa gấp đôi ($4n$). DNA của những tế bào thân lưỡng bội và vì vậy là thể bội hoàn chỉnh, hoặc đặc hiệu hơn, tứ bội. Khi bội số lớn hơn 2 (ví dụ, lớn hơn lưỡng bội, kiểu nhân được gọi là **đa bội**).

- **Thể lệch bội lẻ.** Những kiểu nhân không phải là những bội số chính xác của số đơn bội. Nhiều tế bào ung thư là lệch bội lẻ, một đặc điểm thường kết hợp với đặc tính sinh học xâm lấn.

- **Hiện tượng thể một** (hiện tượng thiếu một nhiễm sắc thể). Sự thiếu trong tế bào thân của một nhiễm sắc thể ở một cặp tương đồng. Ví dụ, hội chứng Turner có đặc điểm là sự có mặt của một nhiễm sắc thể X duy nhất.

- **Hiện tượng thể ba.** Sự có mặt trong tế bào thân một bản sao dư của nhiễm sắc thể đã ghép cặp bình thường. Ví dụ, hội chứng Down gây nên do sự có mặt của ba nhiễm sắc thể 21.

Sự không phân ly nhiễm sắc thể

Sự không phân ly nhiễm sắc thể là sự thất bại trong việc phân tách của những nhiễm sắc thể và những nhiễm sắc tử đã ghép cặp và di chuyển về các cực đối diện của thoi trong hậu kỳ trong phân bào nguyên nhiễm và phân bào giảm nhiễm. Những bất thường của nhiễm sắc thể về số lượng phát sinh trước hết do sự không phân ly nhiễm sắc thể. Sự không phân ly nhiễm sắc thể dẫn đến thể lệch bội lẻ

nếu chỉ một cặp nhiễm sắc thể không phân ly được. Nó gây hậu quả đa bội nếu toàn bộ nhiễm sắc thể không phân chia và tất cả nhiễm sắc thể bị tách riêng trong một tế bào con. Trong những tế bào thân, hiện tượng lệch bội lẻ thứ phát sau sự không phân ly dẫn đến một tế bào con bội lẻ hiện tượng thể ba ($2n + 1$) và hiện tượng thể một khác ($2n - 1$) cho một cặp nhiễm sắc thể bị ảnh hưởng. Những tế bào mầm lệch bội lẻ (số bội không chẵn) có hai phiên bản của cùng một nhiễm sắc thể ($n + 1$) hoặc hoàn toàn không có nhiễm sắc thể bị ảnh hưởng ($n - 1$).

Giai đoạn ẩn của hậu kỳ là một thể đặc biệt của sự không phân ly nhiễm sắc thể, trong đó một nhiễm sắc thể hoặc một nhiễm sắc tử duy nhất không ghép đôi với thể tương đồng của nó trong hậu kỳ. Nó tụt lại phía sau những nhiễm sắc thể hoặc nhiễm sắc tử khác trên thoi và vì vậy không sát nhập vào nhân của tế bào con. Do hậu quả của giai đoạn ẩn của gian kỳ và sự mất đi của một nhiễm sắc thể đơn, một tế bào con là thể nhiễm sắc thể lẻ do mất nhiễm sắc thể, một tế bào khác là thể bội chẵn.

Bệnh sinh của sai lệch chuẩn về số lượng

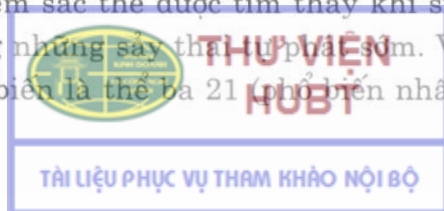
Nguyên nhân của những lệch chuẩn nhiễm sắc thể còn chưa được biết rõ. Những yếu tố ngoại sinh được giả định, chẳng hạn như tia xạ, virus và hoá chất ảnh hưởng đến thoi gián phân hoặc việc tổng hợp DNA và gây ra những rối loạn của phân bào nguyên nhiễm và phân bào giảm nhiễm trên những động vật thực nghiệm. Tuy nhiên, vai trò của những yếu tố này trong việc sinh ra những bất thường của nhiễm sắc thể ở người còn là suy đoán. Những yếu tố miễn dịch vừa được nêu ra khi xem xét mối tương quan giữa những tự kháng thể và những bất thường của nhiễm sắc thể ở những gia đình có những bệnh tuyến giáp tự miễn dịch. Việc thất bại trong phân bào giảm nhiễm có tính chất gia đình và những bất thường nhiễm sắc thể cung cấp một số bằng chứng về sự tồn tại của những gen người tạo khuynh hướng cho sự phân chia tế bào sai sót. Tuy nhiên, những cất nhắc này có tính giả thuyết và chỉ có hai hiện tượng đã được chứng minh, được biết là có tầm quan trọng trong việc sinh ra những sai lệch nhiễm sắc thể.

- Việc không phân ly nhiễm sắc thể trong giảm phân xảy ra phổ biến hơn ở những người có những nhiễm sắc thể bất thường về cấu trúc. Điều này có liên quan với một sự thực là những nhiễm sắc thể này không ghép đôi hoặc phân ly trong quá trình sinh sản của tế bào sinh dục như những tế bào bình thường.

- Những trẻ em sinh ra ở những phụ nữ già hơn có những bất thường của nhiễm sắc thể về số lượng thường gặp hơn ở những trẻ sinh ra từ những bà mẹ trẻ hơn.

Những sai lệch nhiễm sắc thể ở những giai đoạn khác nhau của thai nghén

Những bất thường nhiễm sắc thể được tìm thấy khi sinh khác với những bất thường được tìm thấy trong những say thai. Vào lúc sinh, những bất thường nhiễm sắc thể phổ biến là thể ba 21 (phổ biến nhất), thể ba 18, thể ba 13



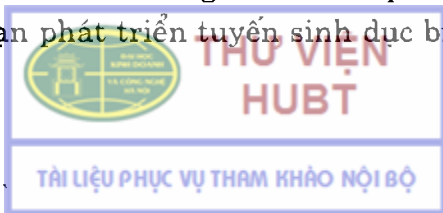
và thể ba của những nhiễm sắc thể sinh dục (47, XXX; 47XXY, và 47, XYY). Khoảng 0,3% tất cả những trẻ đẻ ra sống có một bất thường nhiễm sắc thể. Trong sảy thai tự phát, những bất thường nhiễm sắc thể phổ biến nhất được quan sát thấy là 45,X (phổ biến nhất), thể ba 16, thể ba 21, và thể ba 22. Tuy nhiên, thể ba của hầu như bất kỳ nhiễm sắc thể nào có thể được quan sát thấy trong những sảy thai tự phát. Có tới 35% những sảy thai tự phát có một bất thường nhiễm sắc thể, tỷ lệ này cao hơn nhiều so với ở những trẻ đẻ ra sống. Lý do của sự khác biệt này có lẽ liên quan với sự sống sót trong tử cung. Rất ít những thai nhi với 45,X sống sót tới lúc đẻ và thể ba 16 gần như luôn luôn chết trong tử cung; một thai nhi với thể ba 21 có cơ hội tốt hơn sống sót tới lúc đẻ.

Tác động lệch chuẩn của nhiễm sắc thể

Hầu hết những bất thường nhiễm sắc thể quan trọng không phù hợp với đời sống. Những sai lệch này thường gây chết với những thai nhi đang phát triển, dẫn đến chết sớm hoặc sảy thai tự phát. Việc mất vật liệu di truyền (ví dụ, hiện tượng thể một nhiễm sắc thể thường gây hậu quả trên phôi thường không sống sót trong thai kỳ. Trái lại, hiện tượng thể một của nhiễm sắc thể X (45,X) có thể phù hợp với đời sống, mặc dù trên 95% những phôi này mất trong quá trình có mang. Việc thiếu một nhiễm sắc thể X (ví dụ, kiểu nhân 45,Y) luôn luôn gây hậu quả sảy thai sớm.

Những thể ba của nhiễm sắc thể thường thường kết hợp với nhiều dị tật phát triển và thai nhi bị bệnh thường chết khi có mang hoặc một thời gian ngắn sau đẻ. Thể ba 21, nó gây hội chứng Down là một ngoại lệ và những người như vậy sống sót trong nhiều năm. Thể ba của nhiễm sắc thể X có thể gây sự phát triển bất thường nhưng không gây tử vong.

Sự không phân ly nhiễm sắc thể trong gián phân có thể liên quan đến những tế bào phôi trong những giai đoạn sớm của sự phát triển và gây hậu quả lệch chuẩn của nhiễm sắc thể. Những lệch chuẩn nhiễm sắc thể này được truyền một cách chọn lọc qua một số dòng tế bào chứ không phải qua tất cả các dòng tế bào khác. Tình trạng trong đó cơ thể chứa hai hoặc nhiều hơn các dòng tế bào khác nhau về kiểu nhân được gọi là hiện tượng khảm. Giống như tất cả những bất thường nhiễm sắc thể khác liên quan với sự không phân ly nhiễm sắc thể, hiện tượng khảm có thể liên quan với nhiễm sắc thể thường hay nhiễm sắc thể giới tính. Kiểu hình của một người thể khảm phụ thuộc vào nhiễm sắc thể bị biến đổi và mức lan rộng của hiện tượng khảm. Hiện tượng khảm của nhiễm sắc thể thường, phần lớn do trạng thái này thường gây chết. Mặt khác, hiện tượng khảm liên quan với những nhiễm sắc thể giới tính là phổ biến và được tìm thấy ở những bệnh nhân với loạn phát triển tuyến sinh dục biểu hiện hội chứng Turner hoặc Klinefelter.

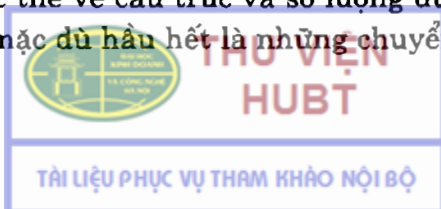


Danh pháp lệch chuẩn nhiễm sắc thể

Danh pháp của nhiễm sắc thể

Gọi tên số của nhiễm sắc thể tế bào thân	1– 22
Những nhiễm sắc thể giới tính	X, Y
Thêm vào toàn bộ hoặc một phần của một nhiễm sắc thể	+
Mất toàn bộ hoặc một phần của một nhiễm sắc thể	–
Hiện tượng khảm về số (ví dụ, 46/47)	/
Tay ngắn của nhiễm sắc thể (petite)	p
Tay dài của nhiễm sắc thể	q
Nhiễm sắc thể đều	i
Nhiễm sắc thể vòng	r
Sự thiếu đoạn	del
Sự ghép	ins
Chuyển đoạn	t
Nhiễm sắc thể dẫn xuất (mang chuyển đoạn)	der
Tận cùng	ter
Những kiểu nhân	
Nam với thể ba 21 (hội chứng Down)	47,XY,+21
Nữ mang chuyển đoạn typ hợp nhất giữa các nhiễm sắc thể 14 và 21	45,XX,-14,-21, + t(14q21q)
Hội chứng mèo kêu (nam) với thiếu đoạn của một phần tay ngắn của nhiễm sắc thể 5	46,XY,del(5p)
Nam với nhiễm sắc thể vòng 19	46, XY, r(19)
Hội chứng Turner với thể đơn X	45, X
Hội chứng Klinefelter khảm	46,XY/47,XXY

Những bất thường của nhiễm sắc thể về cấu trúc và số lượng được xếp loại theo (1) tổng số nhiễm sắc thể, (2) tên (số) của nhiễm sắc thể bị ảnh hưởng và (3) bản chất và vị trí của sai lệch trên nhiễm sắc thể. Kiểu nhân được mô tả lần lượt theo thứ tự: (1) tổng số nhiễm sắc thể, (2) phần bổ sung của nhiễm sắc thể giới tính và (3) bất kỳ bất thường nào. Tay ngắn của một nhiễm sắc thể được gọi là p (theo tiếng Pháp, petite nghĩa là bé) và tay dài được gọi là q. Việc thêm vào một vật liệu nhiễm sắc thể, toàn bộ một nhiễm sắc thể hoặc một phần nhiễm sắc thể được chỉ rõ bằng một dấu cộng (+) trước số nhiễm sắc thể bị ảnh hưởng và việc mất vật liệu nhiễm sắc thể bằng một dấu trừ (–). Việc mất (thiếu đoạn) của một phần nhiễm sắc thể có thể được gọi theo một biểu tượng **del** được theo sau bởi vị trí của vật liệu bị thiếu trên nhiễm sắc thể bị ảnh hưởng. Một chuyển đoạn được viết là t theo sau bởi dấu ngoặc đơn có chứa những nhiễm sắc thể bị ảnh hưởng. Những lệch chuẩn của nhiễm sắc thể về cấu trúc và số lượng được tìm thấy trong 5 đến 7 cho 1000 trẻ đẻ ra sống, mặc dù hầu hết là những chuyển đoạn cân bằng và không triệu chứng.



4.4. Những hội chứng nhiễm sắc thể thường

Hội chứng của nhiễm sắc thể thường có thể do bất thường số lượng hoặc cấu trúc. Những lệch chuẩn của nhiễm sắc thể thường về số lượng ở hầu như tất cả là những hiện tượng thể ba. Những lệch chuẩn cấu trúc có thể gây hậu quả các bệnh trên lâm sàng bao gồm chuyển đoạn, thiếu đoạn và đứt gãy nhiễm sắc thể.

Biểu hiện lâm sàng của những hội chứng nhiễm sắc thể thường

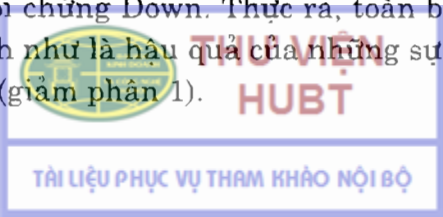
Những hội chứng	Những đặc điểm
Những hội chứng thể ba	
Nhiễm sắc thể 21 (hội chứng Down 47,XX hoặc XY + 21:1/800	Những nếp quạt ở mắt, móng mắt có đốm bản, sống mũi dẹt, bệnh tim bẩm sinh, nếp ngang lòng bàn tay, bệnh Hirschprung, tăng nguy cơ bệnh bạch cầu
Nhiễm sắc thể 18 (47,XX hoặc XY, +18 : 1/8000)	Sự ưu thế ở nữ, tật hàm nhỏ, bệnh tim bẩm sinh, thận hình móng ngựa, những ngón tay biến dạng.
Nhiễm sắc thể 13 (47,XX hoặc XY, +13 : 1/20.000)	Hemoglobin phôi tồn tại, tật đầu nhỏ, bệnh tim bẩm sinh, thận đa nang, tật thừa ngón, nếp ngang lòng bàn tay.
Những hội chứng thiếu đoạn	
Hội chẩn 5p– (mèo kêu 46, XX hoặc XY, 5p–)	Tiếng khóc giống mèo, cân nặng khi đẻ thấp, tật đầu nhỏ, nếp gấp hình quạt (ở mắt), bệnh tim bẩm sinh, tay và chân ngắn, nếp ngang lòng bàn tay.
Hội chứng 11p–(46, XX hoặc XY, 11p–)	Tật không móng mắt, u Wilms, u nguyên bào sinh dục, sự mơ hồ của cơ quan sinh dục nam
Hội chứng 13q–(46,XX hoặc XY, 13q)	Cân nặng khi sinh thấp, tật đầu nhỏ, u nguyên bào võng mạc, bệnh tim bẩm sinh.

Ba nhiễm sắc thể 21 (hội chứng Down)

Hiện tượng ba nhiễm sắc thể 21 là nguyên nhân phổ biến nhất duy nhất của chậm phát triển tinh thần. Hơn nữa, những trẻ đẻ ra sống chỉ là một số nhỏ của tất cả những thai với khuyết tật nhiễm sắc thể này. Hai phần ba là sảy thai tự phát và chết trong tử cung. Hy vọng sống giảm. Những nghiên cứu mới đây về điều trị các bệnh nhiễm khuẩn, phẫu thuật những dị tật bẩm sinh và hoá trị với bệnh bạch cầu, những nguyên nhân chính của tử vong ở những bệnh nhân với hội chứng Down – đang làm tăng hy vọng sống của bệnh nhân.

Bệnh sinh: có ba cơ chế theo đó ba phiên bản của các gen trên nhiễm sắc thể 21 gây nên hội chứng Down có thể biểu hiện trong những tế bào thân (tế bào sinh dưỡng):

- **Không phân ly nhiễm sắc thể** trong phân chia giảm phân đầu tiên của sinh sản tế bào sinh dục là lý do hầu hết các bệnh nhân (92– 95%) với hội chứng Down có hiện tượng thể ba 21. Nhiễm sắc thể phụ 21 có nguồn gốc từ mẹ trong khoảng 95% trẻ em có hội chứng Down. Thực ra, toàn bộ sự không phân ly nhiễm sắc thể của người mẹ hình như là hậu quả của những sự kiện xảy ra trong sự phân chia giảm phân đầu tiên (giảm phân 1).



• **Chuyển đoạn** của một tay dài phụ của nhiễm sắc thể 21 tới một nhiễm sắc thể có tâm ở ngọn khác gây nên khoảng 5% các trường hợp của hội chứng Down.

• **Hiện tượng thể khảm của thể ba 21** gây nên do sự không phân ly nhiễm sắc thể trong gián phân của tế bào thân trong những giai đoạn sớm của tạo phôi và là nguyên nhân của 2% trẻ em sinh ra với hội chứng Down.

Tỷ lệ mới mắc của thể ba 21 liên quan nhiều với tuổi mẹ tăng; vì vậy, những bà mẹ già hơn có nguy cơ sinh ra con có hội chứng Down lớn hơn nhiều. Vào giữa những năm 30 tuổi, những phụ nữ có nguy cơ xảy ra thường xuyên sinh ra những trẻ thể ba nhiễm sắc thể vào khoảng 1 cho 1000 trẻ sinh ra sống. Nguy cơ tăng lên mạnh và đạt tới tỷ lệ mới mắc ở 1 trong 30 ở tuổi 45. Nguy cơ tái phát của hội chứng Down ở những trẻ em kế tiếp sinh ra ở cùng một người mẹ là 1%, không phụ thuộc vào tuổi của người mẹ, trừ khi hội chứng kết hợp với chuyển đoạn của nhiễm sắc thể 21.

Cơ chế theo đó tuổi của người mẹ tăng kết hợp với nguy cơ lớn hơn có mang trẻ với thể ba 21 chưa được biết rõ. Cho đến mới đây, một giả thuyết xen kẽ cho rằng một tác động gây nên do những noãn bào già hoặc khả năng môi trường tử cung thải loại thai thể ba nhiễm sắc thể bị cản trở do tuổi. Từ những nghiên cứu phân tử hiện nay đã rõ là ảnh hưởng tuổi của mẹ liên quan với hiện tượng không phân ly nhiễm sắc thể của người mẹ, sai sót này là ở quá trình giảm phân trong noãn bào và không xảy ra trong tử cung. Hội chứng Down kết hợp với một chuyển đoạn hoặc hiện tượng thể khảm không liên quan với tuổi người mẹ.

Hội chứng Down gây nên do một chuyển đoạn của một đoạn phụ thêm của nhiễm sắc thể 21 xảy ra trong hai tình trạng. Hoặc bố mẹ có thể là người mang một chuyển đoạn cân bằng bình thường về kiểu hình hoặc sự chuyển đoạn có thể phát sinh mới trong quá trình sinh sản tế bào sinh dục. Những chuyển đoạn này thường là chuyển đoạn robertson, có xu hướng chỉ xảy ra ở nhiễm sắc thể có tâm ở ngọn với tay ngắn chứa một vệ tinh và cuống (những nhiễm sắc thể 13, 14, 15, 21 và 22). Những chuyển đoạn giữa những nhiễm sắc thể đặc biệt phổ biến vì chúng tụ tập lại trong giảm phân và vì vậy xảy ra phổ biến hơn so với những nhiễm sắc thể khác về đứt gãy và tái-kết hợp. Chuyển đoạn phổ biến nhất trong hội chứng Down (50%) là hợp nhất những tay dài của những nhiễm sắc thể 21 và 14, t(14q; 21q), sau đó ít phổ biến hơn về tần số (40%) do sự hợp nhất tương tự của hai nhiễm sắc thể 21 (t21q; 21q).

Nếu sự chuyển đoạn được thừa kế từ cha mẹ, một chuyển đoạn cân bằng được chuyển đổi thành chuyển đoạn không cân bằng. Tuy nhiên, khi người mẹ mang chuyển đoạn, tỷ lệ mắc có thật chỉ là 10 đến 15%, và vì những lý do chưa được biết rõ, tỷ lệ này là dưới 5% khi người cha là người mang chuyển đoạn. Tỷ lệ mới mắc giảm này có lẽ liên quan với sự mất sớm của hầu hết những phôi với thể ba 21.

Di truyền phân tử của hội chứng Down

Nhiễm sắc thể 21 là nhiễm sắc thể thường ở người nhỏ nhất, bao gồm dưới 2%

của bộ gan ở người. Nó có cấu trúc tâm ngọn và tất cả những gen có chức năng đã biết (ngoài RNA của ribosom) đều khu trú trên tay dài (21q). Dựa trên những nghiên cứu về những chuyển đoạn di truyền, trong đó chỉ một phần của nhiễm sắc thể 21 được nhân đôi, một vùng trên nhiễm sắc thể 21 gây nên kiểu hình của hội chứng Down đầy đủ vừa được giới hạn trên vùng 21q22.2, a4-Mb của băng DNA được gọi là vùng nguy kịch của hội chứng Down. Những gen trong DSCR có thể liên quan với hội chứng Down mới đây đã được xác định. Chúng mã hoá những yếu tố phiên mã của yếu tố nhân những tế bào T hoạt hoá (NFAT), nó được biết là ảnh hưởng sự phát triển somer.

Bệnh học và những biểu hiện lâm sàng: Chẩn đoán hội chứng Down thường được thực hiện vào lúc đẻ bằng việc quan sát tình trạng yếu ớt và hình ảnh thực thể đặc trưng của đứa trẻ. Chẩn đoán sau đó được khẳng định bằng phân tích tế bào di truyền. Khi trẻ đã phát triển, một nhóm những bất thường điển hình xuất hiện.

- **Tình trạng tinh thần:** Những trẻ em với hội chứng Down thường bị chậm phát triển tinh thần nặng, với sự giảm liên tục và nặng dần của IQ với tuổi. Bắt đầu với IQ trung bình 70 dưới một tuổi, sự thông minh tối tệ dần trong thập kỷ đầu tiên của đời sống tới IQ trung bình là 30. Khiếm khuyết chính hình như là việc không có khả năng phát triển một quá trình nhận thức tiến bộ hơn, quá trình này trở nên rõ ràng hơn khi trẻ nhiều tuổi hơn. Mặc dù những trẻ này được mô tả theo truyền thống là đặc biệt dịu dàng và dễ mến, những nghiên cứu mới đây vừa gạt bỏ sự nghi ngờ về tính hợp lý của những tính cách cá nhân này.

- **Những đặc điểm sọ - mặt:** Mặt và vùng cằm có xu hướng phẳng, với sống mũi thấp, khoảng cách giữa hai đồng tử giảm và những rãnh nứt của mí mắt nghiêng. Những nếp gấp hình rẽ quạt của mắt tạo ra hình ảnh á đông, một hình ảnh là lý do của thuật ngữ cổ bệnh Langdon Down. Hình ảnh có đốm của móng mắt được gọi là những đốm Brushfield. Tai to và biến dạng. Lưỡi lộ rõ, thường không có rãnh trung tâm, thò ra qua một miệng mở.

- **Tim:** Một phần ba số trẻ em với hội chứng Down mắc bệnh tim bẩm sinh, tỷ lệ này còn cao hơn ở những thai bị sảy. Những dị tật có dạng ống nhĩ thất, khuyết vách ngăn thất và nhĩ, tứ chứng Fallot và còn ống động mạch. Hầu hết những dị hình tim đều là những biến đổi của một vấn đề chung trong việc hình thành đường chảy vào tĩnh mạch của tim.

- **Xương:** Những trẻ này có xu hướng nhỏ do các xương ngắn hơn của xương sườn, xương chậu và các chi. Bàn tay rộng, ngắn và bộc lộ những vân ngang, đó là một vân ngang duy nhất qua lòng bàn tay. Ngón giữa của ngón thứ năm thiếu sụn, một bất thường dẫn đến sự cong vào của ngón này.

- **Đường tiêu hoá:** hẹp hoặc teo tá tràng, hậu môn không thủng, và bệnh Hirschprung (dại tràng to) xảy ra ở 2 đến 3% trẻ em với hội chứng Down.

- **Hệ thống sinh sản:** Nam giới với thể ba 21 luôn luôn là vô sinh do việc tạo

tình trạng bị dừng lại. Một số phụ nữ với hội chứng Down có sinh con, nhưng có tới 40% số trẻ có thể ba 21.

- **Hệ thống miễn dịch:** mặc dù hệ thống miễn dịch trong hội chứng Down đã là chủ đề của nhiều nghiên cứu, không có hình thái rõ ràng của những khuyết tật đặc hiệu biểu hiện. Tuy nhiên, những trẻ bị bệnh thường nhạy cảm với những nhiễm khuẩn đường hô hấp và những nhiễm khuẩn khác. Trước kỷ nguyên kháng sinh, hầu hết trẻ em với hội chứng Down chết lúc còn ẵm ngửa vì những bệnh nhiễm khuẩn.

- **Huyết học:** Những người với hội chứng Down có nguy cơ đặc biệt cao phát sinh bệnh bạch cầu ở mọi tuổi. Nguy cơ mắc bệnh bạch cầu ở những trẻ mắc hội chứng Down dưới tuổi 15 là khoảng 15 lần lớn hơn bình thường. Ở những trẻ em dưới ba tuổi, bệnh bạch cầu không lympho chiếm ưu thế. Sau tuổi này, khi hầu hết các bệnh bạch cầu trong hội chứng Down xảy ra, hầu hết các trường hợp là bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính. Lý do tỷ lệ cao của bệnh bạch cầu chưa được biết rõ, nhưng những phản ứng dạng bạch cầu (tăng bạch cầu đa nhân trung tính rõ rệt tạm thời) thường gặp ở những trẻ sơ sinh với hội chứng Down. Trong hội chứng Down thể khảm, những bạch cầu tăng sinh luôn luôn là thể ba 21.

- **Thần kinh:** Việc tìm kiếm những thay đổi bệnh học thần kinh đặc hiệu trong não kết hợp với hội chứng Down đã được chứng minh là không có hiệu quả và không có hình thái tổn thương bất thường được phát hiện. Hơn nữa, cũng không có những thay đổi đặc trưng trên diện não đồ. Tuy nhiên, có thể là những tế bào thần kinh có thể ba 21 đương nhiên là khác với bình thường. Thực ra tất cả những thông số điện và một số thông số sinh lý học bị biến đổi trong nơron của những trẻ mắc hội chứng Down được nuôi cấy. Một trong những đặc điểm thần kinh học nổi bật nhất của hội chứng Down là sự kết hợp với bệnh Alzheimer, một mối liên quan đã được xác định từ hơn một thế kỷ trước. Những tổn thương hình thái học là đặc trưng của bệnh Alzheimer tiến triển nặng dần ở tất cả những bệnh nhân với hội chứng Down và thường được phát hiện ở tuổi 35. Những thay đổi này trong não bao gồm (1) thoái hoá hạt – hốc, (2) sự rối của tơ thần kinh, (3) những mảng lão suy và (4) mất nơron. Những mảng lão suy và các huyết quản của não trong bệnh Alzheimer và hội chứng Down thường chứa một chất dạng tinh bột bao gồm cùng loại protein dạng tơ (protein β -amyloid). Sự tương tự giữa những đặc điểm bệnh học thần kinh của hội chứng Down và bệnh Alzheimer cũng phản ánh sự xuất hiện mất trí nhớ ở một phần tư tới một nửa những bệnh nhân hội chứng Down già hơn và sự mất nặng dần của nhiều chức năng trí tuệ không thể chỉ quy kết cho sự chậm phát triển tinh thần.

- **Tuổi thọ:** Trong thập kỷ đầu tiên của đời sống, yếu tố quyết định chính của sự sống sót trong hội chứng Down là việc có hay không có bệnh tim bẩm sinh. Ở những người có tim bình thường, chỉ khoảng 5% số bệnh nhân chết trước 10 tuổi, trong khi khoảng 25% số trường hợp với bệnh tim chết trong thời gian này. Sau 10

tuổi, tuổi thọ ước đoán (tuổi vào lúc chết) là 55 năm, một khoảng thời gian sống 20 năm hoặc ít hơn so với quần thể dân cư nói chung. Vào tuổi 70 chỉ 10% còn sống.

Hiện tượng thể ba nhiễm sắc thể 18, 13 và 22

Thể ba 18 là hội chứng nhiễm sắc thể thường phổ biến nhất thứ hai, xảy ra trong khoảng 1 cho 8000 trẻ đẻ ra sống, một tỷ lệ mắc ít phổ biến hơn hội chứng Down. Bệnh này gây hậu quả chậm phát triển tinh thần và gây bệnh ở nữ gấp bốn lần ở nam giới. Thực ra tất cả những trẻ còn ẵm ngửa với thể ba 18 bị bệnh tim bẩm sinh và chết trong vòng 3 tháng đầu của đời sống.

Thể ba 13 và 22 hiếm gặp và cả hai đều kết hợp chậm phát triển tinh thần, bệnh tim bẩm sinh và những bất thường khác. Những hội chứng kết hợp với thể ba của những nhiễm sắc thể 8 và 9 cũng mới được phát hiện.

Hội chứng chuyển đoạn

Chuyển đoạn nguyên mẫu gây hậu quả thể ba một phần là hội chứng Down. Nhiều hiện tượng thể ba bán phần khác vừa được mô tả, được chứng minh rõ nhất trong số đó là hội chứng thể ba 9p-. Trong bệnh này, tay ngắn của nhiễm sắc thể 9 có thể bị chuyển đoạn tới một số những nhiễm sắc thể thường khác, và nhiều người họ hàng bị hội chứng này đã được mô tả. Quan trọng là, như trong hội chứng Down, những người mang chuyển đoạn nhiễm sắc thể 9 cân bằng là không triệu chứng nhưng có thể truyền một chuyển đoạn không cân bằng sang con cháu họ. Bệnh lâm sàng này có đặc điểm là chậm phát triển tinh thần, tật đầu nhỏ và những bất thường sọ mặt khác. Một chuyển đoạn thuận nghịch giữa tay dài của nhiễm sắc thể 22 và 11 cũng đã được biết rõ. Những trẻ mang chuyển đoạn này có thể có một nhiễm sắc thể phụ chứa những phần của cả nhiễm sắc thể 11 và 22, trong trường hợp này trẻ có thể có bán phần của cả hai nhiễm sắc thể, gây hậu quả tật não nhỏ và nhiều những bất thường khác.

Hội chứng thiếu đoạn nhiễm sắc thể

Sự thiếu đoạn của một nhiễm sắc thể thường hoàn chỉnh (cũng có nghĩa là thể một) thường không phù hợp với đời sống. Tuy nhiên, nhiều hội chứng phát sinh do thiếu đoạn những phần nhiễm sắc thể. Trong nhiều trường hợp, những hội chứng bẩm sinh là đơn phát, nhưng trong một số ít trường hợp, những chuyển đoạn thuận nghịch được phát hiện ở bố mẹ. Thực ra, tất cả những hội chứng thiếu đoạn này có đặc điểm là cân nặng khi sinh thấp, chậm phát triển tinh thần, tật đầu nhỏ và những bất thường của sọ – mặt và bộ xương. Bệnh tim bẩm sinh và những bất thường sinh dục tiết niệu là phổ biến.

- **Hội chứng 5p- (hội chứng mèo kêu):** Đây là hội chứng thiếu đoạn được biết rõ nhất, vì tiếng khóc cường độ cao của trẻ giống tiếng kêu của con mèo gây sự chú ý tới bệnh này. Hầu hết các trường hợp là đơn phát, nhưng những chuyển đoạn thuận nghịch vừa được báo cáo ở một số cha mẹ.

- **Hội chứng 11p-:** Sự thiếu đoạn ở tay ngắn của nhiễm sắc thể 11, đặc biệt là băng 11p13, gây hậu quả là thiếu bẩm sinh móng mắt và thường kết hợp với u Wilms.

- **Hội chứng 13q-** : Thiếu đoạn ở tay dài của nhiễm sắc thể 13 kết hợp với u nguyên bào võng mạc do mất gen ức chế u Rb.

- **Những hội chứng thiếu đoạn khác:** Những thiếu đoạn của cả tay ngắn và tay dài của nhiễm sắc thể đã được chứng minh, dẫn đến những hình thái khác nhau của chậm phát triển tinh thần và những bất thường sọ mặt. Việc mất vật liệu di truyền từ những nhiễm sắc thể 19, 20, 21 và 22 thường kết hợp với sự hình thành những nhiễm sắc thể vòng. Những hội chứng kết hợp với 21q- và 22q- là phổ biến nhất và thường giống hội chứng Down.

- Những thiếu đoạn và những sắp xếp lại của những chuỗi gần đoạn cuối. Những đoạn cuối là những đoạn tận cùng của nhiễm sắc thể và bao gồm chuỗi lặp lại (TTAGGG)_n. Những vùng gần đoạn cuối của nhiễm sắc thể có nhiều gen. Sự thiếu đoạn và sự sắp xếp lại của những vùng này của bộ gen vừa được chứng minh là nguyên nhân chính của sự chậm phát triển tinh thần từ nhẹ đến nặng và những hình ảnh biến dạng. Những bất thường này thường không thể được phát hiện bằng nhuộm tế bào di truyền thông thường và đòi hỏi việc áp dụng kỹ thuật FISH để phát hiện.

Hội chứng đứt nhiễm sắc thể

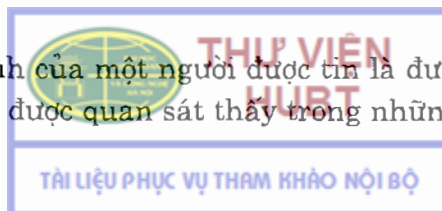
Một số hội chứng di truyền lặn kết hợp với sự đứt và việc sắp xếp lại của nhiễm sắc thể thường kèm theo bởi nguy cơ có ý nghĩa của bệnh bạch cầu và các ung thư khác. Những bệnh này gồm bệnh khô da nhiễm sắc tố (bệnh Kaposi), hội chứng Bloom (ban đỏ giãn mao mạch bẩm sinh với tình trạng lùn), thiếu máu Fanconi (giảm cả ba dòng bất sản thể tạng) và mất điều hoà giãn mạch. Những đứt gãy và những sắp xếp lại của nhiễm sắc thể mắc phải (những chuyển đoạn) kết hợp với các bệnh bạch cầu và u lympho, bệnh được chứng minh rõ nhất là bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính t(9;22) và u lympho Burkitt, chủ yếu là t(8;14).

4.5. Những bất thường về số lượng nhiễm sắc thể giới tính

Những lệch chuẩn về số lượng của những nhiễm sắc thể giới tính phổ biến hơn nhiều so với những lệch chuẩn của nhiễm sắc thể thường với ngoại lệ của nhiễm sắc thể 21. Những lý do chưa được biết rõ hoàn toàn, nhưng có thể là những nhiễm sắc thể giới tính phụ thêm gây nên sự mất cân bằng di truyền nhẹ hơn những nhiễm thể thường phụ thêm và vì vậy không làm rối loạn những giai đoạn quan trọng của sự phát triển. Sự tương phản giữa những nhiễm sắc thể X và Y dễ thấy. Trong khi nhiễm sắc thể X là một trong những nhiễm sắc thể lớn nhất, chứa 6% của toàn bộ DNA, nhiễm sắc thể Y đặc biệt nhỏ. Trên 1300 gen trên nhiễm sắc thể X vừa được xác định; trong khi đó nhiễm sắc thể Y chỉ có khoảng 200 gen, một trong những gen này là gen quyết định tính hoàn (SRY, cũng được biết là TDF).

Nhiễm sắc thể Y

Trong lịch sử, giới tính của một người được tin là được quyết định bởi số nhiễm sắc thể X, một tình trạng được quan sát thấy trong những nghiên cứu di truyền của



Drosophila. Tuy nhiên, những phát hiện kiểu hình XXY (hội chứng Klinefelter) là nam và kiểu hình XO (hội chứng Turner) là nữ đã chứng minh vai trò của nhiễm sắc thể Y trong việc tạo thành kiểu hình nam. Gen quyết định tính hoàn (SRY, vùng quyết định giới tính, Y) là một gen ít intron (vùng DNA không phiên mã) ở gần đoạn cuối của tay ngắn của nhiễm sắc thể Y. Gen SRY mã hoá một protein nhỏ của nhân với vùng gắn DNA. Protein này gắn với một protein khác (SIP-1) để tạo thành một phức hợp hoạt động như một yếu tố hoạt hoá phiên mã của những gen nhiễm sắc thể thường, sự bộc lộ của chúng kiểm soát sự phát triển của kiểu hình nam. Những đột biến trong gen này kết hợp với những nữ XY, trong khi những chuyển đoạn đưa gen này vào những nhiễm sắc thể X kết hợp với nam XX.

Một tỷ lệ nhỏ những nam giới vô sinh không có tinh trùng hoặc ít tinh trùng nặng có những chuyển đoạn nhỏ trong những vùng nhiễm sắc thể Y. Tuy nhiên, vị trí và kích thước của những thiếu đoạn thay đổi và không liên quan với sự trầm trọng của thất bại trong tạo tinh trùng.

Nhiễm sắc thể X

Mặc dù nam giới chỉ mang một nhiễm sắc thể X, cả nam và nữ sản xuất ra cùng những khối lượng những sản phẩm gen được mã hoá bởi nhiễm sắc thể X. Sự khác biệt này đã được cắt nghĩa bởi tác động Lyon, dựa trên những nguyên tắc sau đây:

- Ở nữ giới, một nhiễm sắc thể X được làm mất hoạt hoá không phản hồi trong quá trình tạo phôi. Nhiễm sắc thể X bị làm mất hoạt hoá có thể được phát hiện trong những nhân ở gian kỳ như những khối nhỏ chất nhiễm sắc dị sắc dính vào màng trong của nhiễm sắc thể, được gọi là thể Barr. Một nhiễm sắc thể X mất hoạt hoá được methyl hoá ở những vùng kiểm soát gen và ức chế phiên mã. Tuy nhiên, một số nhỏ có ý nghĩa của những gen liên kết X thoát khỏi sự mất hoạt hoá và tiếp tục được bộc lộ bởi cả hai nhiễm sắc thể X. Khả năng có thể là một nhiễm sắc thể X bị làm mất hoạt hoá hình như có liên quan với mức bộc lộ của một gen liên kết X khác, XIST, nó chỉ được bộc lộ bởi hình thái không hoạt động.

- Có thể một nhiễm sắc thể của cha hay của mẹ bị mất hoạt hoá một cách ngẫu nhiên.

- Sự mất hoạt hoá của một nhiễm sắc thể X là hoàn toàn.

- Sự mất hoạt hoá của nhiễm sắc thể X là vĩnh viễn và được truyền cho những tế bào con. Nói một cách khác, những nhiễm sắc thể X từ cha hay mẹ được truyền theo-dòng. Vì vậy, tất cả phụ nữ là thể khảm với những nhiễm sắc thể X nguồn gốc từ cha hay từ mẹ. Hiện tượng thể khảm với glucose-6- phosphat dehydrogenase ở phụ nữ là quan trọng trong việc chứng minh nguồn gốc đơn dòng của các u.

Sự mất hoạt hoá của nhiễm sắc thể X đặt ra vấn đề trong việc hiểu biết những kiểu hình của nhiều bệnh được đặc trưng bởi một phần bổ sung bất thường của những nhiễm sắc thể X, nếu một nhiễm sắc thể X trở nên hoàn toàn không có chức

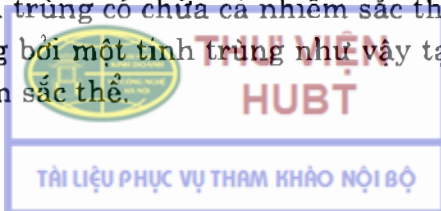
năng, những người với kiểu nhân XXY (Klinefelter) hoặc XO (Turner) có thể bình thường về kiểu hình. Một thực sự là những người như vậy có nhiều bất thường về kiểu hình, chứng tỏ rằng nhiễm sắc thể X bị mất hoạt hoá vẫn còn một số gen chức năng. Thực ra, một vùng ở tay ngắn của nhiễm sắc thể X được biết là thoát khỏi sự mất hoạt hoá – X. Vùng này, có thể ghép đôi với vùng tương đồng trên tay ngắn của nhiễm sắc thể Y và trải qua tái kết hợp trong giảm phân giữa hai vùng, được biết là **vùng giả nhiễm sắc thường**. Những gen trong vị trí này có mặt trong hai phiên bản chức năng của cả nam và nữ. Vì vậy, những bệnh nhân với hội chứng Turner (45,X) là đơn bội thiếu của những gen này và những bệnh nhân với trên hai nhiễm sắc X (ví dụ, hội chứng Klinefelter) có nhiều hơn hai phiên bản chức năng. Một trong những gen ở vùng này, SHOX, kết hợp với chiều cao, và tính đơn bội thiếu của nó trong hội chứng Turner có thể cắt nghĩa tầm vóc thấp kết hợp với tình trạng này. Cũng có nhiều gen khác ở ngoài vùng giả nhiễm sắc thể thường trong nhiễm sắc thể X thoát khỏi sự mất biệt hoá của X. *Trong cả những trẻ em kiểu hình nam và nữ với những nhiễm sắc thể X phụ thêm, mức độ chậm phát triển tinh thần có liên quan mạnh với số những nhiễm sắc X.*

Hội chứng Klinefelter (47,XXY)

Hội chứng Klinefelter, hoặc loạn tạo tinh hoàn liên quan với sự có mặt của một hoặc nhiều hơn những nhiễm sắc thể X vượt quá phần bổ sung XY của nam bình thường. Trạng thái lâm sàng quan trọng nhất kết hợp với thể ba của những nhiễm sắc thể giới tính. Hội chứng này là nguyên nhân quan trọng của giảm năng tuyến sinh dục và vô sinh.

Bệnh sinh: Hầu hết những người với hội chứng Klinefelter (80%) có một nhiễm sắc thể X thừa, đó là kiểu hình 47,XXY. Một số nhỏ là thể khảm (ví dụ, 46,XY/47,XXY) hoặc có nhiều hơn hai nhiễm sắc thể (ví dụ, 48, XXXY). Đáng chú ý là không phụ thuộc vào số lượng nhiễm sắc thể X thừa ra (ngay cả tới bốn nhiễm sắc thể X), sự có mặt của nhiễm sắc thể Y đảm bảo kiểu hình nam giới. Tuy nhiên, những nhiễm sắc thể X phụ thêm liên quan với kiểu hình bất thường nhiều hơn, mặc dù sự không hoạt hoá của những nhiễm sắc thể X phụ thêm. Có lẽ cùng những gen thoát khỏi sự mất hoạt hoá ở một phụ nữ bình thường còn có chức năng trong hội chứng Klinefelter.

Hội chứng Klinefelter xảy ra ở một trong 1000 trẻ mới sinh nam giới, có thể so sánh một cách không chính xác với tỷ lệ mới mắc của hội chứng Down. Đáng chú ý là một nửa trong số tất cả kiểu hình 47,XXY bị mất như những sảy thai tự phát. Những nhiễm sắc thể X phụ thêm phát sinh như hậu quả của sự không phân ly nhiễm sắc thể trong giảm phân của quá trình sinh sản ở tế bào sinh dục. Trong một nửa số trường hợp, sự không phân ly nhiễm sắc thể xảy ra trong giảm phân I của cha, dẫn đến một tinh trùng có chứa cả nhiễm sắc thể X và Y. Sự thụ tinh của một noãn bào bình thường bởi một tinh trùng như vậy tạo ra một hợp tử với phần bổ sung 47,XXY của nhiễm sắc thể.



Bệnh học: sau dậy thì, những tinh hoàn bất thường nội sinh không đáp ứng với kích thích của gonadotropin và cho thấy những biến đổi thoái triển dần dần. Những ống nhỏ sinh tinh dịch biểu hiện teo, kính hoá và xơ hoá quanh ống. Những tế bào mầm và tế bào Sertoli thường không có một cách điển hình, và thường những ống nhỏ biểu hiện như những dây collagen đặc. Thường những tế bào Leydig có tăng về số lượng nhưng chức năng của chúng thường bị cản trở, như được chứng minh là mức testosterone thấp trong khi mức hormon hoàng thể (LH) tăng.

Biểu hiện lâm sàng: chẩn đoán hội chứng Klinefelter thường không được thực hiện cho đến sau tuổi dậy thì vì những biểu hiện chính của bệnh trong tuổi trẻ em là thái độ ứng xử và thần kinh. Chậm phát triển tinh thần rõ là không phổ biến, mặc dù IQ trung bình có giảm nhẹ. Vì hội chứng phổ biến như vậy, cần nghi ngờ ở tất cả trẻ em có sự suy giảm tinh thần hoặc những vấn đề thái độ ứng xử nặng.

Những trẻ em với hội chứng Klinefelter có xu hướng cao và gầy với chân tương đối dài (về ngoài cơ thể giống bị thiếu). Việc phát triển của tinh hoàn và nam hoá bình thường ở tuổi dậy thì không xảy ra, và tinh hoàn và dương vật còn nhỏ. Những đặc tính của nữ biểu hiện như giọng nói cao, vú to nam giới và hình thái lông mu của nữ (kiểu mọc lông mu nữ). Chứng không có tinh trùng gây hậu quả vô sinh. Tất cả những thay đổi này là hậu quả của thiếu năng sinh dục và thiếu androgen. Các mức testosterone của huyết thanh thấp hơn bình thường, trong khi hormon hoàng thể hoá LH và hormon kích thích nang (FHS) cao hơn rõ rệt, chứng tỏ chức năng của tuyến yên bình thường. Các mức estradiol lưu thông cao làm tăng tỷ lệ estradiol so với testosterone, nó quyết định mức độ nữ tính hoá. Việc điều trị bằng thuốc testosterone có hiệu quả trong việc làm nam tính hoá những bệnh nhân này nhưng không phục hồi khả năng sinh sản.

Nam giới XYY

Ý nghĩa của kiểu hình XYY (1 trong 1000 trẻ em nam mới sinh) có nguồn gốc từ những nghiên cứu trong Viện khoa học hình sự, trong đó tỷ lệ của kiểu hình nhân này được báo cáo cao hơn có ý nghĩa so với quần thể nói chung. Tuy nhiên, quan niệm "thể đục trội" biểu hiện thái độ ứng xử không phù hợp với xã hội quá mạnh là hậu quả của một nhiễm sắc thể Y phụ thêm không được chứng minh trong những nghiên cứu khác và chủ đề này còn đang tranh cãi. Chỉ có những đặc điểm của kiểu hình XYY là được đồng ý về tình trạng chiều cao, một xu hướng trướng cá nang và một số vấn đề về sự phát triển của vận động và ngôn ngữ. Hiện tượng lệch bội lẻ của nhiễm sắc thể Y là hậu quả của không phân ly nhiễm sắc thể trong giảm phân ở người cha.

Hội chứng Turner (45,X)

Hội chứng Turner là một nhóm những bất thường nhiễm sắc thể do hậu quả có thêm một nhiễm sắc thể X hoặc một phần của nhiễm sắc thể X trong kiểu hình nữ. Hội chứng này ít phổ biến hơn hội chứng Klinefelter, xảy ra trong khoảng 1 trong

5000 trẻ em sinh ra là nữ. Trong ba phần tư số trường hợp, một nhiễm sắc thể X duy nhất của hội chứng Turner có nguồn gốc từ mẹ, chứng tỏ rằng sai sót trong giảm phân xu hướng có nguồn gốc từ mẹ. Tỷ lệ mới mắc của hội chứng này không liên quan với tuổi của mẹ và nguy cơ sinh ra một trẻ gái bị bệnh thứ hai không tăng.

Kiểu nhân 45,X hiện nay là một trong những bất thường lệch bội lẻ phổ biến nhất ở những thai người, nhưng gần như tất cả đều bị sảy thai tự phát. Thực ra, có tới 2% tất cả những sảy thai biểu hiện sự lệch chuẩn này. Vì những bệnh nhân với hội chứng Turner sống sót bình thường sau khi sinh, vì sao nhiễm sắc thể X bị mất gây chết trong quá trình phát triển phôi? Tuy nhiên, sự có mặt của chỉ một nhiễm sắc thể chứng tỏ rằng nhiễm sắc thể X mất hoạt hoá ở những phụ nữ bình thường (hoặc nhiễm sắc thể Y ở nam giới) bảo vệ chống lại sự chết sớm của phôi. Người ta tin rằng những gen tương đồng của những gen Y trong vùng giả nhiễm sắc thể thường của nhiễm sắc thể X thoát khỏi sự mất hoạt hoá và là quan trọng trong sự sống sót của thai nhi nữ. Chỉ khoảng một nửa số phụ nữ với hội chứng Turner không có toàn bộ một nhiễm sắc thể X (thể một X). Số còn lại là thể khảm hoặc bội lộ những lệch chuẩn cấu trúc của nhiễm sắc thể X, chẳng hạn như nhiễm sắc thể đều của tay dài, những chuyển đoạn và thiếu đoạn. Những thể khảm có đặc điểm bởi kiểu nhân 45,X/46,XX (15%) có xu hướng có những biểu hiện kiểu hình của hội chứng Turner nhẹ hơn và thậm chí có thể sinh sản. Trong khoảng 5% bệnh nhân, kiểu nhân thể khảm là 45,X/46,XY, trong trường hợp này, hợp tử nam nguồn gốc sau đó bị biến đổi bởi sự không phân ly nhiễm sắc thể trong gián phân. Những người thể khảm như vậy có nguy cơ 20% phát sinh ung thư tế bào mầm và có thể được cắt những tuyến sinh dục bất thường dự phòng.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng. Nét nổi bật về lâm sàng của hội chứng Turner là tính không phát triển được về sinh dục với vô kinh tiên phát và vô sinh. Trong nhiều trường hợp, bệnh không được phát hiện cho đến khi không có sự bắt đầu kinh nguyệt làm cho đứa trẻ được chú ý để phát hiện. Thực ra, tất cả những phụ nữ này có chiều cao dưới 152cm. Những biểu hiện lâm sàng khác gồm cổ ngắn, có nếp gấp như chân vịt, đường tóc phía sau thấp, góc mạng của tay rộng (cẳng tay cong ra), vùng ngực rộng với khoảng cách hai núm vú rộng, móng tay lồi nhiều. Một nửa số bệnh nhân có phim chụp Xquang đường niệu bất thường và bất thường phổ biến nhất là thận hình móng ngựa và xoang không bình thường. Nhiều bệnh nhân có những bất thường về mặt, trong số đó là xương hàm nhỏ, tai to và các rãnh nếp quạt. Nghe và nhìn kém là phổ biến và có tới một phần năm số bệnh nhân được báo cáo là bất thường về phát triển tinh thần. Những cơ-vi sắc tố trở nên nổi bật theo tuổi của bệnh nhân. Vì những lý do không rõ, nhưng phụ nữ với hội chứng Turner có nguy cơ lớn hơn với viêm tuyến giáp tự miễn dịch mạn tính và bướu giáp nhân.

Những bất thường tim mạch là phổ biến trong hội chứng Turner, xảy ra trong



gần như tới một nửa số bệnh nhân. Hẹp động mạch chủ gấp trong 15% và van động mạch chủ hai lá được phát hiện bằng siêu âm tâm đồ trong một phần ba số trường hợp. Tăng huyết áp rõ xảy ra ở một số bệnh nhân và phình tắc động mạch chủ đôi khi là nguyên nhân của tử vong.

Những biến đổi bệnh lý trong buồng trứng của phụ nữ với hội chứng Turner biểu hiện là sự tăng nhanh rõ rệt quá trình già của cơ quan này. Buồng trứng của thai nhi nữ ban đầu chứa khoảng 7 triệu noãn bào, trong đó dưới một nửa sống tới lúc đẻ. Sự mất đi của những noãn bào tiếp tục và đến khi bắt đầu hành kinh chỉ khoảng 5% (400.000) của tổng số ban đầu còn lại và vào lúc mãn kinh chỉ còn 0,1% còn sống sót. Mặc dù buồng trứng của những thai nhi với hội chứng Turner ban đầu có chứa những noãn bào nhưng chúng mất đi nhanh chóng và không noãn bào nào còn lại vào lúc 2 tuổi. Những buồng trứng biến đổi thành những vạch xơ, trong khi tử cung, các vòi trứng và âm đạo phát triển bình thường. Có thể nói rằng trẻ em với hội chứng Turner đã trải qua mãn kinh rất lâu trước khi đến tuổi bắt đầu hành kinh.

Đáng chú ý là những gia đình trong đó có nhiều phụ nữ mãn kinh sớm và bộc lộ những thiếu đoạn của những phần ở tay dài nhiễm sắc thể. Những số liệu này cùng với những quan sát của hội chứng Turner tiếp tục ủng hộ quan niệm là những gen kiểm soát sự phát triển và chức năng của buồng trứng trên những nhiễm sắc thể X mất biệt hoá tiếp tục bộc lộ ở những phụ nữ bình thường.

Những trẻ em với hội chứng Turner được điều trị với hormon phát triển và estrogen và có tiên lượng rất tốt cho một đời sống bình thường.

Hội chứng có nhiều nhiễm sắc thể X ở phụ nữ

Một nhiễm sắc thể X phụ thêm ở một kiểu hình nữ (ví dụ, kiểu nhân 47,XXX) là một bất thường phổ biến nhất của những nhiễm sắc thể giới tính ở phụ nữ, xảy ra ở khoảng cùng một tỷ lệ như hội chứng Klinefelter. Hầu hết những phụ nữ này có sự thông minh bình thường, mặc dù họ được báo cáo là có một số khó khăn trong lời nói, học tập và những phản ứng xúc cảm. Những bất thường tối thiểu về thực thể cũng gặp, bao gồm những nếp gấp hình quạt và ngón quẹo (cong vào trong của ngón thứ 5). Vô sinh là quy luật, nhưng một tỷ lệ mới mắc tăng của những khuyết tật bẩm sinh có thể được tìm thấy ở trẻ em con những phụ nữ 47,XXX.

Những phụ nữ với bốn hoặc năm nhiễm sắc thể X vừa được chứng minh, thực ra tất cả những người này có chậm phát triển tinh thần. Những phụ nữ này về ngoài giống hội chứng Down và không trưởng thành về giới tính. Những phụ nữ với những nhiễm sắc thể X thừa vượt quá mức bình thường, có những thể Barr phụ thêm, chứng tỏ sự không hoạt hoá của tất cả chú không phải của một nhiễm sắc thể X. Rõ ràng là một số gen trên những nhiễm sắc thể X đã mất hoạt hoá tiếp tục bộc lộ.

4.6. Những bất thường do một gen duy nhất tạo ra

Những luật kinh điển của thừa kế do di truyền Mendel, được đặt theo tên để tưởng nhớ Gregor Mendel như sau:

- Một tính trạng Mendel được quyết định bởi hai bản sao của cùng một gen, được gọi là alen, nó khu trú ở cùng một ổ gen trên hai nhiễm sắc thể tương đồng. Trong trường hợp của những nhiễm sắc thể X và Y ở nam giới, một tính trạng được quyết định bởi chỉ một alen.

- Những gen của nhiễm sắc thể thường là những gen khu trú trên một trong 22 nhiễm sắc thể thường.

- Những tính trạng liên quan với giới tính được mã hoá bởi những ổ gen trên nhiễm sắc thể X.

- Một tính trạng của kiểu hình trội đòi hỏi sự có mặt của chỉ một alen trong một cặp gen tương đồng. Nói cách khác, kiểu hình trội nếu những gen của alen là đồng hợp tử hoặc dị hợp tử.

- Một tính trạng của kiểu hình lặn đòi hỏi cả hai alen giống nhau, là đồng hợp tử.

- Đồng trội là một tình trạng trong đó cả hai alen trong một cặp gen dị hợp tử bộc lộ đầy đủ (ví dụ, các gen của nhóm máu AB).

Những tính trạng Mendel được xếp loại như (1) trội nhiễm sắc thể thường, (2) lặn nhiễm sắc thể thường, (3) trội liên quan với giới tính hoặc (4) lặn liên quan với giới tính. Những bệnh kết hợp với sự bộc lộ của những gen trội liên quan với giới tính hiếm gặp và ít có ý nghĩa thực tiễn.

Đột biến

Học thuyết trung tâm của sinh học phân tử cho rằng DNA được phiên mã thành RNA, sau đó nó được xử lý thành mRNA, đến lượt, nó được dịch mã thành protein. Vì vậy, một thay đổi trong DNA có thể được phản ánh hoặc bằng một thay đổi tương ứng trong chuỗi acid amin của một protein đặc hiệu hoặc cản trở việc tổng hợp nó.

Một đột biến là một thay đổi trong DNA ổn định, có thể di truyền được. Nhưng hậu quả của đột biến thay đổi lớn. Một số không có hậu quả chức năng trong khi những đột biến khác gây chết và không thể được truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác. Giữa hai thái cực này là một phạm vi rộng của những đột biến tạo nên tính đa hình thái di truyền rõ rệt của mọi loài. Hình như là 1 trong 1000 cặp base là đa hình thái trong bộ gen người. Đương nhiên, sự tiến triển dựa trên việc diễn ra theo thời gian của những đột biến không gây chết làm biến đổi tính thích nghi của các loài với môi trường. Trên quan điểm bệnh của người, chúng ta quan tâm chủ yếu đến những đột biến gây hậu quả những biến đổi có thể nhận biết được trong cấu trúc hoặc chức năng của các protein. Những typ chính của những đột biến gặp trong nghiên cứu những bệnh di truyền ở người như sau:

- Những đột biến điểm: sự thay thế của một base bởi một base khác được gọi là đột biến điểm. Trong vùng mã hoá, một đột biến điểm có ba chuỗi.

Đột biến điểm đồng nghĩa trong đó một codon mới chứa một đột biến còn mã hoá cùng một acid amin. Ví dụ, UUU và UUC cả hai cùng mã hoá phenylalanine.

Đột biến sai nghĩa (ba phần tư số base thay đổi trong vùng mã hoá) là tình trạng trong đó một codon mới mã hoá một acid amin mới. Trong bệnh thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm, sự thay thế của adenine cho thymine gây hậu quả là sự thay thế của acid glutamic (GAG) bởi valine (GUG) trong chuỗi β -globin của hemoglobin.

Đột biến vô nghĩa (4%) là một đột biến trong đó sự thay thế của một base làm thay đổi một codon bình thường thành codon tận cùng, vì vậy sự dịch mã dừng lại ở vị trí đột biến. Ví dụ, UAU mã hoá tyrosine, nhưng UAA là một codon dừng lại.

Đột biến xô dịch khung: một chuỗi các base trong RNA thông tin được đọc ba lần ở thời điểm quyết định acid amin được tích hợp vào một polypeptid đang phát triển. Hiện tượng thêm vào hoặc bớt đi của một số base không phải là sự nhân lên gấp 3 vào vùng mã hoá của DNA làm thay đổi khung đọc của thông tin này. Trong tình trạng này, mỗi codon trong cùng một gen đến sau một đột biến có một chuỗi mới và mã hoá cho một acid amin mới hoặc một tín hiệu tận cùng, sự tách intron (ra khỏi RNA) hoặc việc xử lý của mRNA.

- **Thiếu đoạn lớn:** khi một đoạn rộng của DNA bị mất đi, vùng mã hoá của một gen có thể bị lấy đi hoàn toàn, trong trường hợp này sản phẩm protein không có. Mặt khác, một thiếu hụt lớn có thể gây hậu quả là sự gần lại của những gen cạnh nhau, vì vậy tạo nên một gen hoà hợp mã hoá một protein lai, đó là một protein, trong đó một chuỗi tận cùng của một protein được theo sau bởi một chuỗi ban đầu của một protein khác.

- **Sự mở rộng của những chuỗi lặp lại của trinucleotid không ổn định:** Bộ gen người có chứa những chuỗi lặp lại của trinucleotid xếp nối tiếp hay xảy ra, một số kết hợp với bệnh. Một số bản sao của một số chuỗi trinucleotid lặp lại thay đổi giữa các cá thể, vì vậy biểu hiện tính đa hình thái alen của các gen trong đó chúng được tìm thấy. Nói chung, số lượng của những đoạn lặp lại dưới ngưỡng đặc biệt không thay đổi trong gián phân hay giảm phân, trong khi ở trên ngưỡng này, số lượng các đoạn lặp lại có thể mở rộng hoặc co lại, sự mở rộng thường phổ biến hơn nhiều. Một số hiện tượng mở rộng trinucleotid rõ rệt vừa được xác định trong bệnh ở người.

Bệnh Huntington: bệnh Huntington là bệnh thoái hoá thần kinh di truyền gây nên do sự bành trướng của đoạn lặp lại CAG trong chuỗi mã hoá của một gen mã hoá protein huntington. Trong bệnh Huntington, những alen ổn định chứa 10 đến 30 đoạn lặp lại, trong khi những người bị bệnh có 40 đến 100 đoạn lặp lại. CAG mã hoá glutamine và sự mở rộng bất thường của đường polyglutamine trong bệnh Huntington tạo ra một chức năng độc với huntington. Mặc dù cơ chế chính xác theo đó Huntington đột biến gây mất neuron chọn lọc chưa được hiểu rõ, có bằng chứng chứng tỏ rằng những tương tác protein-protein bị biến đổi là cơ sở cho tác động này. Cùng với bệnh Huntington, những đoạn lặp lại của CAG bành trướng vừa được xác định như nguyên nhân của một số bệnh thoái hoá thần kinh khác.

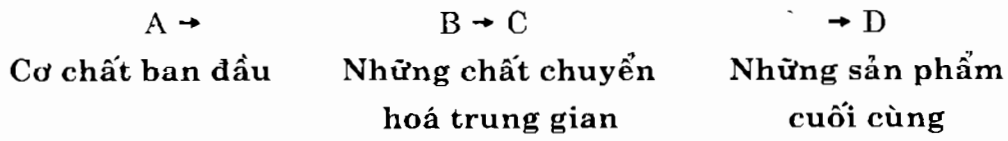
Hội chứng X dễ hư biến: bệnh di truyền này, một nguyên nhân phổ biến nhất của sự chậm phát triển tinh thần di truyền, gây nên do lặp lại mở rộng của CGG trong một vùng không mã hoá ngay sát gen FMR1 trên nhiễm sắc thể X. Theo một cách chưa được biết rõ, sự lặp lại CGG mở rộng làm im lặng gen FMR1 bằng methyl hoá yếu tố kích thích của nó. Sự lặp lại bất thường kết hợp với một "vị trí dễ hư biến" có thể xảy ra trên nhiễm sắc thể X, nó xuất hiện trong những nghiên cứu tế bào di truyền như một kẻ hở không nhuộm hoặc một đứt gãy nhiễm sắc thể.

Loạn dưỡng trương lực cơ (MD): loạn dưỡng trương lực cơ, loạn dưỡng cơ nhiễm sắc thể thường thường gặp nhất, gây nên do sự mở rộng của sự lặp lại CTG ở vùng 3'- không phiên dịch của gen MD. Những người bình thường mang tới 35 đoạn lặp lại CTG, trong khi những bệnh nhân loạn dưỡng trương lực cơ có tới 2000 đoạn lặp lại. Đáng chú ý là cấu trúc của sản phẩm gen, một protein kinase, không bị ảnh hưởng của đột biến. Đáng nghi ngờ là sự bành trướng bất thường làm cho những gen ở gần khác bị rối loạn chức năng.

Sự mất điều vận Friedreich: sự mất điều vận Friedreich là một bệnh thoái hoá lặn nhiễm sắc thể thường ảnh hưởng đến hệ thống thần kinh trung ương và tim, kết hợp với sự bành trướng của sự lặp lại của GAA trong gen *frataxin*, nó mã hoá một protein của ty thể. Những người bị bệnh bị 120 đến 1700 lần lặp lại trong intron đầu tiên (không mã hoá) của gen *frataxin*.

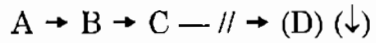
Những hậu quả chức năng của đột biến

Một đường sinh hoá biểu hiện những tác động theo trình tự của một loạt enzym, chúng được mã hoá bởi những gen đặc biệt. Một đường điển hình có thể biểu hiện bởi một chuyển hoá của một cơ chất (A) qua các chất chuyển hoá trung gian (B và C) thành một sản phẩm cuối cùng (D).

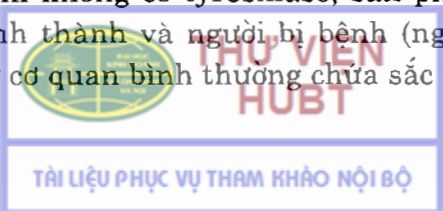


Sai sót của một gen duy nhất có nhiều hiệu quả:

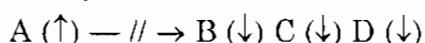
- **Thất bại trong thực hiện đường chuyển hoá:** trong tình trạng này, một loạt sản phẩm cuối cùng (D) không được tạo thành vì một enzym cần thiết cho việc hoàn thiện một chuỗi chuyển hoá đang bị mất đi:



Một ví dụ của sự thất bại để thực hiện một đường chuyển hoá là chứng bạch tạng, một bệnh sắc tố gây nên do thiếu hụt tyrosinase. Enzym này xúc tác sự chuyển hoá của tyrosine thành melanin qua sự hình thành trung gian dihydroxy-phenylalanine (DOPA). Khi không có tyrosinase, sản phẩm cuối cùng, được gọi là melanin, không được hình thành và người bị bệnh (người "bạch tạng") không có sắc tố trong tất cả những cơ quan bình thường chứa sắc tố, trước hết là mắt và da.

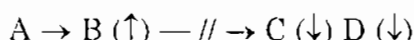


- **Sự tích lũy một cơ chất không được chuyển hoá:** enzym chuyển hoá cơ chất ban đầu thành chất chuyển hoá trung gian đầu tiên có thể bị mất, một tình trạng gây hậu quả tích lũy quá mức cơ chất ban đầu.



Một ví dụ của tình trạng này là acid phenylpyruvic – niệu, một bệnh trong đó phenylalanin của thức ăn tích lũy do thiếu hụt bẩm sinh của phenylalanine hydroxylase. Nồng độ độc là hậu quả của phenylalanin làm cản trở sự phát triển sau sinh của não và gây nên sự chậm phát triển tinh thần nặng.

- **Sự tàng trữ của một chất chuyển hoá trung gian:** một chất chuyển hoá trung gian dễ dàng được xử lý thành sản phẩm cuối cùng và bình thường chỉ ở những lượng tối thiểu nếu enzym đảm bảo sự chuyển hoá này bị thiếu hụt.



Typ này của bệnh di truyền được ví dụ bởi bệnh von Gierke, một bệnh tàng trữ glycogen là hậu quả của một thiếu hụt glucose- 6- phosphatase. Sự không có khả năng chuyển hoá glucose-6-phosphat thành glucose dẫn đến sự chuyển hoá thay thế của cơ chất này thành glycogen.

- **Sự hình thành của một sản phẩm cuối cùng bất thường:** thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm là hậu quả của sự thay thế của một valine cho một acid glutamic trong chuỗi β của hemoglobin.

Những điểm nóng của đột biến

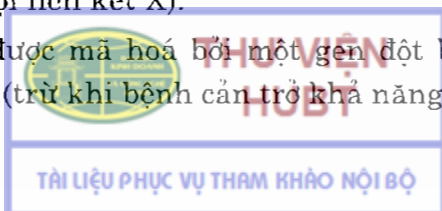
Việc phân tích sự phân bố của những đột biến vừa phát hiện là một số vùng của bộ gen có tỷ lệ đột biến cao hơn nhiều so với mức trung bình. Điểm nóng được xác định đặc điểm tốt nhất là cặp dinucleotid CG, nó dễ dàng trải qua đột biến thành TG. Lý do là sự methyl hoá của cytosine trong những dinucleotid là thường xảy ra được cho là tham gia điều hoà bộc lộ gen. Nói chung, sản phẩm methyl hoá 5-methylcytosine, ức chế sự phiên mã gen. Quan trọng là 5-methylcytosine có thể trải qua khử amin tự phát để tạo thành thymine. Nếu đột biến này xảy ra ở tế bào sinh dục, nó có thể trở thành một tính trạng di truyền cố định trong thế hệ con cháu.

4.7. Bệnh trội nhiễm sắc thể thường được bộc lộ trong dị hợp tử

Một bệnh trội xảy ra khi chỉ một gen sai sót (ví dụ, alen đột biến) có mặt, trong khi alen ghép đôi của nó trên nhiễm sắc thể tương đồng là bình thường. Những đặc điểm dễ thấy của những tính trạng trội nhiễm sắc thể thường như sau:

- Nam và nữ bị bệnh như nhau, vì theo định nghĩa gen đột biến nằm trong 22 nhiễm sắc thể thường. Vì vậy, có thể có sự truyền từ cha sang con (hiện tượng này không có trong bệnh trội liên kết X).

- Một tính trạng được mã hoá bởi một gen đột biến có thể được truyền cho những thế hệ tiếp theo (trừ khi bệnh cản trở khả năng sinh sản).



- Những thành viên không bị ảnh hưởng của gia đình, không truyền tính trạng này cho thế hệ con cháu của họ. Do đó, mỗi người có bệnh có cha mẹ không bị ảnh hưởng, chứng tỏ rằng bệnh không phải là một đột biến mới.

- Những tỷ lệ của những con cháu bình thường và bị bệnh của những cha mẹ mắc bệnh là như nhau, vì hầu hết những người bị bệnh là dị hợp tử trong khi vợ hoặc chồng bình thường của họ không mang gen sai sót.

Những đột biến mới đối lập với những đột biến được di truyền

Như đã nêu trên, bệnh trội nhiễm sắc thể thường có thể là hậu quả từ một đột biến mới hơn là việc truyền từ bố mẹ bị bệnh. Tuy nhiên, con của những người với một đột biến trội mới có nguy cơ 50% phát sinh bệnh. Tỷ lệ của những đột biến mới được di truyền cho những người trong số những người có bệnh nhiễm sắc thể thường trội thay đổi theo tác động của bệnh trên khả năng sinh sản. Sự cản trở khả năng sinh sản lớn hơn thì tỷ lệ của những đột biến mới cũng lớn hơn. Ở một thái cực của giới hạn, một đột biến mới dẫn đến vô sinh hoàn toàn luôn luôn là một đột biến mới. Khi khả năng sinh sản chỉ bị cản trở một phần, tỷ lệ của những đột biến mới cũng thấp hơn một cách tương ứng. Tình trạng này xảy ra với bệnh xơ cứng củ, một trạng thái trội nhiễm sắc thể thường, trong đó sự chậm phát triển tinh thần giới hạn tiềm năng sinh sản và trong đó những đột biến mới chiếm 80% các trường hợp. Tuy nhiên, trong một bệnh trội có ít tác động trên hoạt động sinh sản (ví dụ, tăng cholesterol huyết gia đình), thực ra tất cả mọi người bị ảnh hưởng có những hệ quả biểu hiện truyền thẳng kinh điển của bệnh.

Cơ sở sinh hoá của bệnh trội nhiễm sắc thể thường

Những bệnh trội nhiễm sắc thể thường đại diện của nhóm

Bệnh	Tần số	Nhiễm sắc thể
Tăng cholesterol huyết gia đình	1/500	19p
Bệnh von Willebrand	1/8000	12p
Bệnh hồng cầu tròn di truyền (những thể chính)	1/5000	14,8
Bệnh hồng cầu hình bầu dục (tất cả các thể)	1/2500	1,1p,2q,14
Tao xương không hoàn chỉnh (các typ I – IV)	1/10000	17q, 7q
Hội chứng Ehlers– Danlos, typ III	1/5000	?
Hội chứng Marfan	1/10000	15q
Bệnh u xơ thần kinh typ 1	1/3500	17q
Mùa vờn Huntington	1/15000	4p
U nguyên bào võng mạc	1/14000	13q
U Wilms	1/10000	11p
Bệnh polyp u tuyến gia đình	1/10000	5q
Loạn chuyển hoá porphyrin gián đoạn cấp tính	1/15000	11p
Bệnh thoái hoá dạng tinh bột di truyền	1/100000	18q
Bệnh thận đa u nang người lớn	1/1000	16p

Có nhiều cơ chế chính theo đó sự có mặt của một alen đột biến và một alen bình thường gây bệnh lâm sàng.

- Khi một sản phẩm gen là một thành phần giới hạn tỷ lệ của một mạng lưới chuyển hoá phức tạp (ví dụ, một thụ thể hoặc một enzym), một nửa khối lượng bình thường của sản phẩm gen có thể không đủ để duy trì tình trạng bình thường. Tình trạng này được biết là *đơn bội thiếu*. Những ví dụ của cơ chế là bệnh thiếu máu Cooley và tăng cholesterol huyết gia đình.

- Trong một số bệnh, sự có mặt của một phiên bản thừa của một alen làm phát sinh một kiểu hình. Một ví dụ của kiểu hình này là bệnh Charcot–Marie–Tooth, typ 1A, bệnh gây nên do sự in ra nhiều bản của gen myelin protein–22 ngoại vi.

- Sự hoạt hoá cốt yếu của một gen gặp trong một số hội chứng ung thư gia đình. Ví dụ, những đột biến trong tiền gen u RET được tìm thấy trong những gia đình với đa u nội tiết (MEN), typ 2. Những đột biến này gây tăng hoạt tính một cách bất thường một tyrosine kinase, nó kích thích sự tăng sinh tế bào.

- Những đột biến trong những gen mã hoá những protein (ví dụ, collagen và những thành phần của bộ xương) gây ra những tương tác phân tử bất thường và gây biến đổi của những hình thái bình thường. Tình trạng này được ví dụ như tạo xương không hoàn chỉnh và bệnh hồng cầu tròn di truyền.

Có trên 1000 bệnh ở người được di truyền như những đặc tính trội nhiễm sắc thể thường, mặc dù hầu hết những bệnh này hiếm gặp. Những ví dụ về những bệnh này được trình bày ở bảng trên.

4.8. Bệnh di truyền của mô liên kết

Bệnh di truyền của mô liên kết là không đồng nhất và thường được di truyền như những tính trạng trội nhiễm sắc thể thường. Phần dưới đây trình bày ba trong số những bệnh phổ biến nhất và được nghiên cứu kỹ nhất: hội chứng Marfan, hội chứng Ehler–Danlos và tạo xương không hoàn chỉnh. Ngay cả trong những bệnh đã được xác định rõ ràng, triệu chứng học lâm sàng thường trùng lặp. Chẳng hạn, một số bệnh nhân biểu hiện sự chuyển chỗ của khớp điển hình của hội chứng Ehlers–Danlos, trong khi những thành phần khác của cùng gia đình bị gãy xương nhiều vị trí là đặc trưng của tạo xương không hoàn chỉnh. Tuy nhiên, những người khác trong cùng gia đình với cùng một khuyết tật di truyền có thể không có triệu chứng. Vì vậy, những phân loại hiện tại, dựa trên những tiêu chuẩn lâm sàng, thường được thay thế bởi những tên khác đặc hiệu với những khuyết tật gen, theo cách tương tự như các bệnh hemoglobin.

Hội chứng Marfan

Hội chứng Marfan là một bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường của mô liên kết có đặc điểm là nhiều bất thường trong nhiều cơ quan bao gồm tim, động mạch chủ, bộ xương, mắt và da. Một phần ba các trường hợp biểu hiện những đột biến đơn phát. Tỷ lệ mới mắc của hội chứng này ở Mỹ là 1 cho 10.000.

Bệnh sinh: Nguyên nhân của hội chứng Marfan vừa được xác định như những đột biến không có ý nghĩa riêng biệt trong gen mã hoá fibrillin-1 (FBN1), nó khu trú trên tay dài của nhiễm sắc thể 15 (15q21.1). Fibrillin thuộc họ các protein của mô liên kết giống như collagen, trong số đó hiện nay có khoảng 10 thể khác nhau về di truyền. Nó được phân bố rộng rãi trong nhiều mô dưới dạng hệ thống sợi được gọi là những vi tơ. Quan sát bằng kính hiển vi điện tử, những vi tơ là những tơ mỏng giống sợi bông tạo thành những sợi lớn hơn, chúng được tổ chức thành hình gậy, hình dải hoặc thành những mạng lưới được kết lại. Những sợi của vi tơ có vai trò như một giàn giáo cho sự lắng đọng của elastin trong quá trình phát triển của phôi, sau đó chúng tạo thành một phần của những mô chun. Ví dụ, sự lắng đọng của elastin trên những lá của sợi vi tơ tạo nên những vòng đồng tâm của elastin trong thành động mạch chủ. Bằng việc sử dụng hiển vi huỳnh quang, những sợi của vi tơ bất thường được nhìn thấy trong tất cả các mô bị tổn thương trong hội chứng Marfan.

Fibrillin 1 là một glycoprotein lớn, giàu cystein tạo thành những vi tơ 10-nm trong chất cơ bản ngoài tế bào của nhiều mô. Sự chuyển lệch vị trí của thể thủy tinh của mắt là một hình ảnh đặc trưng của hội chứng Marfan. Những thiếu hụt trong khối lượng và sự phân bố của các sợi vi tơ vừa được chứng minh trong da và môi trường nuôi cấy nguyên bào cơ của những bệnh nhân với hội chứng Marfan, nó làm cho những sợi chun không có khả năng đề kháng với những áp lực bình thường.

Bệnh học và những biểu hiện lâm sàng: Những người với hội chứng Marfan thường cao (nhưng không phải không thay đổi) và phần dưới hơn của cơ thể (từ xương mu đến gan bàn chân) dài hơn trên của cơ thể. Một thể trạng mảnh khảnh phản ánh sự nghèo mỡ dưới da được bổ sung bằng các chi và ngón tay mảnh dài, được gọi là chân nhện (ngón tay nhện). Nói chung, những người bị bệnh giống những hình ảnh trong một bức vẽ của El Greco.

- **Hệ thống xương:** xương trong hội chứng Marfan dài một cách đặc trưng (sọ dài) với những gò trán dô. Những bệnh của xương sườn rõ ràng tạo nên hố lõm của xương ức và hình sống tàu của xương ức (ngực chim bồ câu). Những gân, dây chằng và những bao khớp yếu, một trạng thái dẫn đến tăng kéo giãn của các khớp dẫn đến trật khớp, thoát vị và gù vẹo cột sống, tổn thương cột sống này thường nặng.

- **Hệ thống tim mạch:** khuyết tật tim mạch quan trọng nhất nằm ở động mạch chủ, trong đó tổn thương chính ở trung mạc bị sai sót. Sự yếu đi của trung mạc dẫn đến sự giãn với mức độ khác nhau của động mạch chủ xuống và với tỷ lệ cao của phình mạch tách. Phình mạch tách, thường của động mạch chủ lên, có thể vỡ vào khoang ngoại tâm mạc hoặc có thể đi xuống phần dưới của động mạch và vỡ vào khoang sau phúc mạc. Sự giãn rộng của vòng động mạch chủ gây hậu quả chảy ngược của động mạch chủ, nó có thể đủ nặng để gây đau ngực và suy tim xung huyết. Van hai lá có thể có những lá van và dây chằng thừa, những thay đổi

gây hậu quả là hội chứng sa van hai lá. Những bệnh tim mạch là nguyên nhân phổ biến nhất của tử vong trong hội chứng Marfan.

Xét nghiệm vi thể động mạch chủ phát hiện sự đứt đoạn và sự mất rõ rệt của những sợi chun, kèm theo sự tăng mucopolysaccharid nhuộm lục sắc. Ở từng ổ, sự khiếm khuyết sợi chun tạo nên những đám nhỏ riêng biệt của một vật liệu nhuộm lục sắc vô hình, giống hình ảnh thấy trong hoại tử trung mạc nang hoá (vô căn) Erdheim. Những tế bào cơ trơn to ra và mất cách sắp xếp theo hình vòng tròn một cách trật tự.

• **Mắt:** những thay đổi của mắt là phổ biến trong hội chứng Marfan và phản ánh tổn thương nội sinh trong mô liên kết. Những thay đổi này bao gồm chuyển vị trí của thủy tinh thể (thủy tinh thể lạc chỗ), cận thị nặng do kéo dài mắt và bong võng mạc.

Những người nam giới với hội chứng Marfan không điều trị thường chết ở tuổi (30 – 39) và những phụ nữ không được điều trị chết ở lứa tuổi 40. Tuy nhiên, với việc sử dụng các thuốc làm giảm huyết áp và thay thế động mạch chủ bằng ghép bộ phận giả, tuổi thọ đạt tới bình thường.

Hội chứng Ehlers–Danlos

Những hội chứng Ehlers–Danlos (EDS) là một nhóm các bệnh di truyền, trội nhiễm sắc thể thường, hiếm gặp của mô liên kết có biểu hiện là tăng sợi chun rõ rệt và tính dễ tổn thương của da, tăng vận động của khớp và thường là một địa tạng chảy máu. Bệnh này không đồng nhất về lâm sàng và di truyền. Hơn 10 loại hội chứng Ehlers–Danlos vừa được phân biệt và những tổn thương phân tử đã được xác định trong nhiều bệnh.

Bệnh sinh: những tổn thương di truyền và sinh hoá ở 7 trong 10 typ của hội chứng Ehlers–Danlos (EDS) vừa được xác định. Hình ảnh chung của tất cả các EDS là khuyết tật toàn thể của collagen, bao gồm những bất thường trong cấu trúc phân tử, tổng hợp, chế tiết và phân giải. Trong EDS I đến IV, VI, và X những nghiên cứu hiển vi điện tử của da cho thấy tăng kích thước của những tơ collagen, với những bó nhỏ một cách bất thường, những hình ảnh này phù hợp với sự có mặt của collagen bất thường. Những thay đổi như vậy liên quan với collagen typ III trong EDS IV và collagen typ I trong EDS VII. EDS VII phát sinh từ những đột biến làm thay đổi những vị trí phân tách của acid amin tận cùng của những chuỗi tiền collagen 1 và 2 của collagen typ I. Sự thiếu những enzym xử lý collagen đặc hiệu bao gồm lysyl hydroxylase và lysyl oxidase đã được xác định trong EDS VI và IX theo thứ tự. Bất kể sai sót sinh hoá là nền tảng có thể có như thế nào, kết quả cuối cùng là collagen bị thiếu hoặc sai sót. Phụ thuộc vào typ của EDS, những tổn thương phân tử này kết hợp với sự yếu đi rõ rệt của những cấu trúc nâng đỡ của da, các khớp, các động mạch và những cơ quan nội tạng.

Bệnh học và những biểu hiện lâm sàng: tất cả các typ của EDS có đặc điểm là da mềm, dễ bị tổn thương, giãn quá mức. Những bệnh nhân thường có thể kéo dài da của họ ra nhiều cm và những tổn thương không quan trọng có thể dẫn đến những vết thương nghiêm trọng. Vì những đường khâu không được giữ chắc,

việc nứt các đường rạch phẫu thuật là phổ biến. Tăng vận động của các khớp cho phép giãn ra và uốn bất thường, một tình trạng được gọi là "hình người cuộn thùng" hoặc những người uốn dẻo. EDS IV là loại nguy hiểm nhất do xu hướng vỡ tự phát của những động mạch lớn, ruột và tử cung có mang. Chết do những biến chứng này là phổ biến trong những thập kỷ thứ ba và thứ tư của đời sống.

Hội chứng Ehlers–Danlos VI cũng có những biến chứng rất quan trọng bao gồm gù vẹo cột sống nặng, mù do xuất huyết võng mạc hoặc vỡ nhãn cầu, và chết do vỡ động mạch chủ. Bệnh quanh răng nặng với mất răng vào thập kỷ thứ ba là đặc điểm của EDS VIII. EDS IX biểu hiện bằng sự phát triển của túi cùng bàng quang ở tuổi trẻ em, với nguy hiểm vỡ bàng quang và biến dạng xương.

Nhiều người có những bất thường về lâm sàng gợi ý EDS không được khẳng định thuộc bất kỳ typ nào được chứng minh của bệnh này. Việc định rõ thêm những đặc điểm di truyền và hoá sinh hình như làm mở rộng bảng phân loại của EDS.

Bệnh tạo xương không hoàn chỉnh

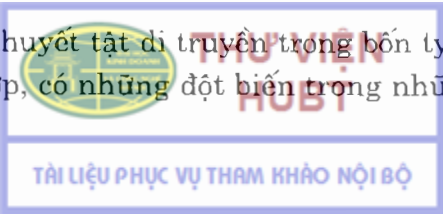
Bệnh tạo xương không hoàn chỉnh hoặc bệnh xương giòn (OI) là một nhóm các bệnh di truyền trong đó sự bất thường toàn thân của mô liên kết được bộc lộ chủ yếu là tính dễ gãy của xương. OI được di truyền dưới hình thái trội nhiễm sắc thể thường, mặc dù có những trường hợp hiếm gặp là thể lặn nhiễm sắc thể thường.

Hội chứng Ehlers–Danlos

Loại	Di truyền	Tần số	Tổn thương sinh hoá	Biểu hiện lâm sàng
I	AD	1/30.000	Collagen typ V	Da tăng giãn, khớp tăng di động
II	AD	1/30.000	Collagen typ V	Tương tự nhưng ít nặng hơn typ I
III	AD	1/5.000	Không rõ	Tăng di động các khớp
IV	AD	1/100.000	Collagen typIII	Da mỏng, dễ bầm tím, vỡ các động mạch, ruột và tử cung có mang
V	XLR	Hiếm	Không rõ	Giống typ II
VI	AR	Hiếm	Lysylhydrolase	Tổn thương nhãn cầu và mù, tăng giãn và di động các khớp
VII	AD	Hiếm	Collagen typ I	Trật khớp háng bẩm sinh, tăng di động các khớp
VIII	AD	Hiếm	Không rõ	Bệnh quanh răng, da tăng giãn
IX	XLR	Hiếm	Lysyl oxidase (chuyển hoá đồng)	Da lỏng lẻo, túi cùng và vỡ bàng quang, biến dạng xương
X	AR	Hiếm	Fibronectin	Giống typ II

AD: trội nhiễm sắc thể thường; AR: lặn nhiễm sắc thể thường; XLR: lặn liên kết X.

Bệnh sinh. Những khuyết tật di truyền trong bốn typ của OI không đồng nhất. Trong 90% các trường hợp, có những đột biến trong những gen collagen pro- α 1 (I)



và pro- $\alpha 2$ (I), hầu hết những gen này là hậu quả của sự thay thế những acid amin khác cho mỗi glycine bắt buộc có ở nhóm thứ ba.

Bệnh học và những hình ảnh lâm sàng

OI typ I có đặc điểm là vẻ ngoài bình thường khi đẻ, nhưng những gãy nhiều xương xảy ra ở tuổi còn ẵm ngửa và vào thời điểm trẻ học đi. Những trẻ với OI typ I thường có cùng mạc màu xanh lơ là do thiếu những sợi collagen, nó ngăn cản sự trong mờ của cùng mạc. Một tỷ lệ cao của mất thính lực xảy ra do gãy và hợp nhất các xương của tai giữa giới hạn như di động của chúng.

OI typ II thường gây chết trong tử cung hoặc một thời gian ngắn sau đẻ. Những trẻ còn ẵm ngửa bị bệnh có vẻ mặt đặc trưng và những bất thường của xương. Những trẻ sinh ra còn sống thường chết vì suy hô hấp trong tháng đầu của đời sống.

OI typ III là một biến thể có biến dạng tiến triển nặng dần, bệnh thường được phát hiện khi đẻ do vóc người của trẻ thấp và những biến dạng gây nên do gãy xương trong tử cung. Bất thường của răng và mất thính lực là phổ biến. Không giống những typ khác của BXGi, typ III thường được di truyền như một tính trạng lặn nhiễm sắc thể thường.

OI typ IV giống typ I, trừ cùng mạc là bình thường và kiểu hình thay đổi nhiều hơn.

Bệnh u xơ thần kinh

Bệnh u xơ thần kinh (NF) bao gồm hai bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường khác biệt có đặc điểm là sự phát triển của nhiều u xơ thần kinh, đó là những u lành tính của thần kinh ngoại vi có nguồn gốc từ tế bào Schwann.

Bệnh u xơ thần kinh typ I (bệnh von Recklinghausen)

Bệnh u xơ thần kinh typ I (NF 1) có đặc điểm là (1) những u xơ thần kinh biến dạng, (2) những vùng nhiễm sắc tố của da (vết cà phê sữa) và (3) những tổn thương nhiễm sắc tố của móng mắt (những nốt Lisch). Nó là một trong những bệnh trội nhiễm sắc thể thường phổ biến hơn, ảnh hưởng đến 1/3500 người. Gen NF1 có tỷ lệ cao bất thường của những đột biến và một nửa số trường hợp là đơn phát hơn là gia đình. Bệnh được mô tả lần đầu năm 1882 bởi von Recklinghausen, nhưng những tài liệu tham khảo về bệnh này có thể được tìm thấy từ đầu thế kỷ thứ 13.

Bệnh sinh: những đột biến dòng mầm trong gen NF1, khu trú ở tay dài của nhiễm sắc thể 17 (17q11.2), bao gồm những thiếu đoạn, những đột biến sai nghĩa, những đột biến không có ý nghĩa. Sản phẩm protein của gen NF1 được gọi là neurofibromin, được bộc lộ trong nhiều mô và thuộc nhóm những protein hoạt hoá GTPase (GAPs), nó làm mất hoạt hoá protein ras. Với ý nghĩa này, NF1 là một gen ức chế u kinh điển. Mất hoạt hoá của GAP cho phép hoạt hoá của ras không kiểm soát được, một tác động có lẽ tạo tiền đề cho sự hình thành các u xơ thần kinh.

Bệnh học và những biểu hiện lâm sàng: Những biểu hiện lâm sàng của NF1 có thay đổi lớn và khó cắt nghĩa đầy đủ trên cơ sở của một khiếm khuyết gen duy nhất. Những hình ảnh điển hình của NF1 như sau:

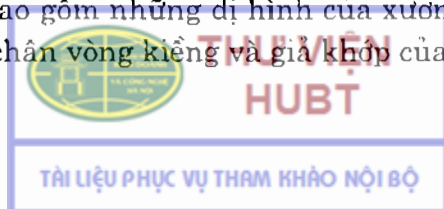
- **U xơ thần kinh:** trên 90% các bệnh nhân với NF1 phát triển những u xơ thần kinh da và dưới da vào cuối thời thơ ấu hoặc ở tuổi thanh thiếu niên. Những u dưới da này có thể có tổng số đến trên 500, biểu hiện như những khối mềm có cuống, thường có đường kính khoảng 1cm. Tuy nhiên, đôi khi chúng có thể đạt tới những tỷ lệ đáng lo ngại và chiếm ưu thế về ngoài của bệnh nhân với những tổn thương lớn nhất có đường kính 25cm. Những u xơ thần kinh dưới da biểu hiện như những nốt mềm dọc theo đường đi của những dây thần kinh. Những u xơ thần kinh dạng đám rối xảy ra chỉ trong bệnh cảnh của NF1 và có giá trị chẩn đoán bệnh này. Những u này thường xảy ra ở những dây thần kinh ngoại vi lớn nhưng đôi khi có thể phát sinh từ những dây thần kinh sọ và trong cột sống. Những u xơ thần kinh dạng đám rối thường là những u xâm nhập, lớn gây nên những biến dạng của mặt hoặc chi.

Về vi thể, u phát sinh trong một dây thần kinh lớn có đặc điểm là một tăng sinh nội thần kinh của những tế bào hình thoi với những nhân kéo dài, bào tương ưa toan và màng tế bào không rõ. Nằm phân tán giữa những tế bào thoi là một chất cơ bản dạng nhầy ngoài tế bào, những dải hình sóng của sợi tạo keo và những sợi thần kinh còn sót lại. Đường đi của những sợi thần kinh trong u xơ thần kinh trái với những hình thái trong u tế bào Schwann, trong đó những sợi thần kinh bị đẩy ra ngoài vi vào trong vỏ u. Sự tăng sinh của u xơ thần kinh thường vượt ra ngoài bó thần kinh vào mô kế cận. Có từ 2 đến 5% những u xơ thần kinh kết hợp với NF1 có chuyển dạng ác tính thành u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính. Sự có mặt của mật độ tế bào cao và những hình nhân chia chứng tỏ sự chuyển dạng ác tính. NF1 cũng kết hợp với một tăng tỷ lệ mới mắc của những u thần kinh khác, bao gồm u màng não, u thần kinh đệm thị giác và u tế bào ưa crôm.

- **Những vết cà phê sữa:** mặc dù những người bình thường đôi khi có thể có những mảng nâu sáng trên da, trên 95% những người bị NF1 có sáu hoặc nhiều hơn những tổn thương như vậy. Những tổn thương này trên 5mm trước tuổi dậy thì và lớn hơn 1,5cm sau đó. Những vết cà phê sữa có xu hướng hình trứng với trục dài hơn theo hướng của thần kinh da. Nhiều vết tàn nhang, đặc biệt ở nách cũng phổ biến.

- **Những nốt Lisch:** trên 90% những người với NF1 có những nốt sắc tố của móng mắt, nó gồm những khối của sắc tố bào. Những tổn thương gỗ cao này được cho là những ô mô thừa.

- **Tổn thương xương:** một số những tổn thương xương thường xảy ra trong NF1. Những tổn thương này bao gồm những dị hình của xương bướm và sự mỏng đi của vỏ những xương dài, với chân vòng kiềng và giả khớp của xương chày, u nang xương và vẹo cột sống.



- Tình trạng tinh thần: sự suy giảm thông minh nhẹ thường gặp ở những bệnh nhân với NF1, nhưng chậm phát triển tinh thần trầm trọng không phải là một phần của hội chứng.

- Bệnh bạch cầu: nguy cơ của những bệnh bạch cầu loại tủy ác tính ở trẻ em với NF1 là 200 đến 500 lần nguy cơ bình thường. Ở một số bệnh nhân cả hai alen của gen NF1 bị mất hoạt hoá trong những tế bào bạch cầu.

Bệnh u xơ thần kinh typ II (bệnh u xơ thần kinh trung ương)

Bệnh u xơ thần kinh typ II (NF2) là một hội chứng được xác định bởi những u hai bên của thần kinh sọ thứ 8 (u thần kinh thính giác) và một cách phổ biến bởi những u màng não và u thần kinh đệm. Bệnh ít phổ biến hơn nhiều so với NF1, xảy ra ở một trong 50.000 người. Hầu hết các bệnh nhân bị u thần kinh thính giác hai bên, nhưng bệnh có thể được chẩn đoán khi có u thần kinh thính giác một bên nếu hai trong số những tổn thương sau đây có mặt: u xơ thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, u tế bào Schwann hoặc đục thủy tinh thể sau tuổi thanh niên.

Bệnh sinh: mặc dù có sự giống nhau bề ngoài giữa NF1 và NF2, chúng không phải là những biến thể của cùng một bệnh và đương nhiên có những nguồn gốc di truyền riêng. Gen NF2 nằm ở giữa của tay dài của nhiễm sắc thể 22 (22q, 11.1–11.1). Trái với NF1, những u trong NF2 thường có những thiếu đoạn hoặc mất những dấu ấn của DNA dị hợp tử. Gen NF2 mã hoá một protein ức chế u được gọi là merlin hoặc schwannomin, nó là thành phần của một nhóm lớn các protein liên kết khung xương tế bào với màng tế bào. Những thành phần khác của nhóm này bao gồm ezrin, moesin, radixin, talin và protein 4.1. Merlin được phát hiện trong những mô biệt hoá nhất, bao gồm những tế bào Schwann.

Còi cọc không tạo sụn

Còi cọc không tạo sụn là một rối loạn di truyền trội nhiễm sắc thể thường của sự phát triển nguyên bào sụn đầu xương dẫn đến sự hình thành xương nội sụn không đầy đủ. Bất thường này gây nên một thể riêng biệt của bệnh còi cọc có đặc điểm là chân ngắn với đầu và thân mình bình thường. Người bị bệnh có mặt nhỏ, trán phồng, sống mũi hõm sâu. Còi cọc không tạo sụn hiếm gặp, xảy ra trong 1 trên 3000 trẻ đẻ ra sống.

Tăng cholesterol huyết gia đình

Tăng cholesterol huyết gia đình là một bệnh trội nhiễm sắc thể thường có đặc điểm là các mức cao của lipoprotein tỷ trọng thấp (LDLs) trong máu, kèm theo bởi lắng đọng cholesterol trong các động mạch, gân và da. Đây là một bệnh trội nhiễm sắc thể thường phổ biến nhất và dưới dạng dị hợp tử từ sự tăng sinh đáng kinh ngạc. Chỉ một trong một triệu người là dị hợp tử với bệnh này. Ý nghĩa của bệnh có nguồn gốc thu hút sự chú ý của xơ vữa động mạch và những biến chứng.

Bệnh sinh

Tăng cholesterol huyết gia đình là hậu quả của những bất thường trong gen



mã hoá một thụ thể bề mặt tế bào, thụ thể này loại bỏ LDL từ máu. Gen cho thụ thể LDL khu trú trên tay ngắn của nhiễm sắc thể 19. Trên 150 đột biến khác nhau trong gen thụ thể LDL được mô tả, bao gồm những đoạn ghép, thiếu đoạn, những đột biến điểm không có ý nghĩa và sai nghĩa.

Thụ thể LDL được (1) tổng hợp trong lưới nội nguyên sinh, (2) vận chuyển vào phức hợp Golgi, (3) chuyển lên bề mặt tế bào và (4) vùi vào trong tế bào bằng nhập nội bào do trung gian thụ thể trong những hốc được bao bọc sau khi gắn LDL. Những loại khuyết tật di truyền của mỗi bước trong những bước này đã được mô tả.

- Loại 1: đây là loại sai sót phổ biến nhất và dẫn đến thất bại của việc tổng hợp protein thụ thể LDL mới hình thành trong lưới nội nguyên sinh. Hầu hết những sai sót loại 1 phản ánh những thiếu đoạn lớn trong gen này (những alen số không).

- Loại 2: những đột biến này ngăn cản việc vận chuyển của thể mới được tạo thành từ lưới nội nguyên sinh tới bộ máy Golgi. Vì vậy, thụ thể đột biến không bao giờ được vận chuyển lên bề mặt tế bào.

- Loại 3: những thụ thể LDL của những đột biến loại 3 bộc lộ trên bề mặt tế bào nhưng có sai sót trong vùng gắn phối tử (alen sai sót ngắn).

- Loại 4: trong loại đột biến hiếm gặp này, việc gắn LDL với thụ thể là bình thường, nhưng sai sót di truyền ngăn cản việc tụ tập các thụ thể trong các hốc được bao bọc, vì vậy ngăn cản việc vùi vào trong bào tương của chúng bằng nhập nội bào tương (alen sai sót nhập nội).

- Loại 5: trong tình trạng này, phức hợp thụ thể LDL đã được nhập nội bào tương không được giải phóng khỏi hạt cơ quan nội bào và việc đưa lại thụ thể lên màng bào tương không thực hiện được (alen quay vòng sai sót).

Thụ thể LDL nằm trên bề mặt tế bào gan và ở một mức độ nhất định trên những tế bào khác. Sau khi gắn với thụ thể, LDL được vùi vào trong bào tương và phân giải trong những lysosom, vì vậy giải phóng cholesterol cho bước chuyển hoá tiếp theo. Việc thiếu những thụ thể LDL dẫn đến tăng LDL huyết tương vì tỷ lệ làm sạch LDL tỷ lệ một cách đảo ngược với số lượng những thụ thể LDL. Vì vậy, cholesterol LDL bị các đại thực bào của mô thu giữ và tích lũy để tạo thành những mảng vữa động mạch và những mụn sần hoặc những nốt đại thực bào chứa lipid (những u vàng). Vai trò trung tâm của gan trong bệnh sinh của tăng cholesterol huyết gia đình được khẳng định bằng việc điều trị có hiệu quả của bệnh này bằng ghép gan.

Biểu hiện lâm sàng: tăng cholesterol huyết gia đình dị hợp tử và đồng hợp tử tạo nên hai hội chứng lâm sàng riêng biệt, phản ánh tác động của liều gen rõ rệt. Trong những dị hợp tử, mức cholesterol huyết tăng (trung bình 350mg/dL; bình thường < 200mg/dL) được ghi nhận khi trẻ. Những u vàng của gan phát triển trong một nửa số bệnh nhân trước 30 tuổi và những triệu chứng của bệnh tim động mạch vành thường xảy ra trước tuổi 40. Trong những đồng hợp tử, lượng cholesterol máu

đạt mức vô cùng cao (600 đến 1200mg/dL) và gần như tất cả các bệnh nhân có bệnh u vàng gân và xơ vữa động mạch toàn thân ở tuổi ấu thơ. Những đồng hợp tử không được điều trị thường chết vì nhồi máu cơ tim trước tuổi 30.

4.9. Bệnh lặn nhiễm sắc thể thường

Trong những bệnh lặn nhiễm sắc thể thường kết hợp với những triệu chứng lâm sàng khi cả hai alen ở một ổ gen trên những nhiễm sắc thể tương đồng bị sai sót, người bị bệnh là đồng hợp tử cho một tính trạng lặn. Hầu hết các bệnh di truyền có kiểu di truyền lặn nhiễm sắc thể thường. Sự thực là những gen lặn không phổ biến và sự cần thiết có hai alen đột biến cho việc bộc lộ bệnh lâm sàng quyết định những đặc điểm quan trọng của di truyền lặn nhiễm sắc thể thường. Một số đặc điểm dễ thấy của bệnh lặn nhiễm sắc thể thường như sau:

- Gen đột biến ít phổ biến hơn trong quần thể dân cư nói chung, khả năng cha mẹ không liên quan mang đặc tính thấp hơn. Vì vậy, những bệnh lặn nhiễm sắc thể thường hiếm gặp thường là sản phẩm của những cuộc hôn nhân cùng dòng máu.
- Cả cha mẹ thường là đồng hợp tử cho một tính trạng và bình thường về lâm sàng.
- Những triệu chứng xuất hiện trung bình là một phần tư của con cháu. Một nửa của tất cả các con cháu là dị hợp tử cho một tính trạng và vì vậy không có triệu chứng.
- Như trong những bệnh trội nhiễm sắc thể thường, những tính trạng lặn nhiễm sắc thể thường được truyền như nhau tới nam và nữ, vì vậy theo định nghĩa, gen đột biến nằm trên một trong 22 nhiễm sắc thể thường khác nhau.
- Triệu chứng học của bệnh lặn nhiễm sắc thể thường ít biến đổi hơn triệu chứng học của những bệnh trội. Vì vậy, những tính trạng lặn thường rõ ràng hơn ở tuổi trẻ em, trong khi những bệnh trội có thể xuất hiện lần đầu ở người lớn.
- Tính thay đổi trong bộc lộ lâm sàng của nhiều bệnh lặn nhiễm sắc thể thường được quyết định bởi hoạt động còn lại của enzym bị ảnh hưởng. Biến đổi này được biểu hiện trong (1) những mức độ khác nhau về sự trầm trọng của bệnh trên lâm sàng, (2) tuổi vào lúc khởi phát, hoặc (3) sự tồn tại của thể cấp hoặc mạn tính của bệnh đặc hiệu.

Hầu hết những gen đột biến gây nên những bệnh lặn nhiễm sắc thể thường hiếm gặp trong quần thể dân cư nói chung, vì những đồng hợp tử cho những tính trạng này có xu hướng chết trước khi đạt tới tuổi sinh sản. Ngược lại, một số ít bệnh lặn nhiễm sắc thể thường gây chết là phổ biến. Trong trường hợp của bệnh thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm, vừa có gợi ý là sự đề kháng của dị hợp tử với nhiễm ký sinh trùng sốt rét của hồng cầu tạo ra một lợi ích sinh học bù trừ cho sự mất mát của đồng hợp tử. Hầu như tất cả những nam giới bị bệnh xơ nang là vô sinh vì thiếu hai bên bẩm sinh của túi tinh và những phụ nữ có giảm khả năng sinh sản; bất kỳ sự thích hợp sinh học nào được tăng thêm của dị hợp tử còn chưa rõ.

Những đột biến mới cho những bệnh lặn khó được xác định về lâm sàng vì

những dị hợp tử sinh ra không có triệu chứng. Hôn nhân không cùng dòng máu của hai dị hợp tử như vậy chỉ có thể xảy ra một cách ngẫu nhiên ở nhiều thế hệ sau đó, hoặc không bao giờ xảy ra.

Những bệnh lặn nhiễm sắc thể thường

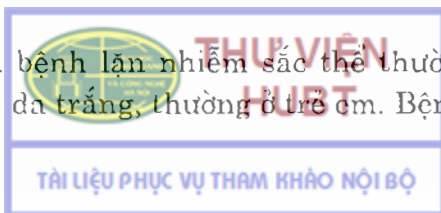
Bệnh	Tỷ lệ	Nhiễm sắc thể
Bệnh xơ nang	1/2500	7q
Bệnh Cooley- α	cao	16p
Bệnh Cooley- β	Cao	11p
Thiếu máu hồng cầu lưỡi liềm	Cao	11p
Thiếu Myeloperoxidase	1/2000	17q
Acid phenylpuruvic- niệu	1/10.000	12q
Bệnh Gaucher	1/1000	1q
Bệnh Tay- Sachs	1/4000	15q
Hội chứng Hurler	1/100.000	22p
Bệnh tàng trữ glycogen Ia (von Gierke)	1/100.000	17
Bệnh Wilson	1/50.000	13q
Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô di truyền	1/1000	6p
Thiếu Antitrypsin- α_1	1/7000	14q
Bạch biến mắt da	1/20.000	11q
Alkapton niệu	< 1/100.000	3q
Loạn dưỡng chất trắng não dị sắc	1/100.000	22q

Cơ sở sinh hoá của những bệnh lặn nhiễm sắc thể thường

Những bệnh lặn nhiễm sắc thể thường gây nên một cách đặc trưng do những thiếu hụt enzym hơn là những bất thường trong những protein cấu trúc. Một đột biến gây hậu quả mất hoạt hoá của một enzym thường không tạo ra một kiểu hình bất thường, vì những cơ chế bù trừ sẵn sàng sửa chữa một khiếm khuyết chức năng. Chẳng hạn, vì hầu hết những enzym của tế bào hoạt động ở những nồng độ cơ chất thấp hơn mức bão hoà một cách có ý nghĩa, một thiếu hụt enzym được sửa chữa một cách dễ dàng bằng tăng lượng cơ chất. Trái lại, sự mất của cả hai alen trong một đồng hợp tử gây hậu quả mất hoàn toàn hoạt động của enzym, một tình trạng không có khả năng sửa chữa bằng những cơ chế điều hoà. Sau đó là những bệnh gây nên do cản trở những đường dị hoá liên quan đến việc tích lũy những chất trong thức ăn (ví dụ, acid phenylpyruvic- niệu, galactose huyết) hoặc những thành phần tế bào (bệnh Tay- Sachs, Hurler) là những bệnh lặn nhiễm sắc thể thường, vì sự tích lũy của cơ chất vượt quá sự thiếu hụt enzym một phần trong dị hợp tử.

4.10. Bệnh xơ nang

Bệnh xơ nang (CF) là bệnh lặn nhiễm sắc thể thường gây tử vong phổ biến nhất trong quần thể người da trắng, thường ở trẻ em. Bệnh có đặc điểm là (1) bệnh



phổi mạn tính, (2) chức năng của tụy ngoại bị suy giảm và (3) những biến chứng khác của chất nhầy bị cô đặc trong một số cơ quan, bao gồm ruột non, gan và đường sinh dục. Bệnh là hậu quả của sự vận chuyển chất điện ly bất thường gây nên do chức năng của kênh clorua của các tế bào biểu mô bị cản trở.

Trên 95% các trường hợp được báo cáo ở người da trắng và bệnh được tìm thấy chỉ như một ngoại lệ ở người da đen và hầu như không bao giờ gặp ở người châu Á. Có ước đoán là 1 trong 25 người da trắng là những người mang dị hợp tử của gen CF và tỷ lệ mới mắc của bệnh xơ nang là 1 trong 2.500 trẻ mới sinh. Tỷ lệ cao của những đột biến CF ở những quần thể người da trắng đã đặt ra câu hỏi về lợi ích chọn lọc có thể cho những dị hợp tử. Mặc dù chủ đề này là nguồn của sự suy đoán, một lợi ích của sự chọn lọc với gen CF vừa được chứng minh.

Bệnh sinh: gen gây nên CF khu trú trên tay dài của nhiễm sắc thể 7 (7q31.2) và mã hoá một protein của 1480 acid amin được gọi là yếu tố điều hoà dẫn truyền xuyên màng của bệnh xơ nang (CFTR). CFTR là một thành phần của nhóm gắn ATP của những protein vận chuyển tạo nên kênh clorua trong hầu hết các biểu mô. Protein này có hai vùng kéo dài của màng, hai vùng gắn ATP và một vùng "R" chứa những vị trí phosphoryl hoá. Hoạt động của kênh này được điều hoà bởi sự cân bằng giữa những hoạt động của kinase và phosphatase (có nghĩa là phosphoryl hoá và khử phosphoryl). Việc phosphoryl hoá của vùng R kích thích gắn ATP. Sự hoạt hoá bởi phosphoryl hoá chủ yếu do tác động của protein kinase A phụ thuộc cAMP, mặc dù những kinase khác cũng có thể tham gia. Việc chế tiết những ion âm clorua bởi những tế bào biểu mô chế tiết chất nhầy kiểm soát việc chế tiết đồng thời của dịch và vì vậy kiểm soát độ nhớt của chất nhầy. Trong những biểu mô chế tiết nhầy bình thường, cAMP hoạt hoá protein kinase, enzym này lần lượt phosphoryl hoá vùng điều hoà của CFTR và cho phép mở kênh này. Việc gắn của ATP với CFTR cũng góp phần điều hoà chức năng của kênh.

Trong CF, những đột biến trong gen mã hoá CFTR làm rối loạn chức năng của kênh clorua có thể được sắp loại như sau:

- *Sự thất bại trong tổng hợp CFTR:* những đột biến của gen CFTR gây hậu quả trong những tín hiệu kết thúc sớm dẫn đến sự cản trở việc tổng hợp protein CFTR có chiều dài đầy đủ. Vì thế có sự thiếu hoàn toàn việc chế tiết clorua do tác động của CFTR trong những biểu mô bị ảnh hưởng.

- *Sự thất bại của việc vận chuyển CFTR tới màng bào tương:* một số đột biến ngăn cản việc gấp nếp đúng đắn của protein mới sinh ra, sau đó chúng là đích của sự phân giải hơn là sự vận chuyển lên màng tế bào. Đột biến này gặp ở 70% tất cả các trường hợp CF ở Mỹ, chủ yếu là mất nhóm phenylalanine ở vị trí 508, ($\Delta F508$), thuộc loại này. Tuy nhiên, sự đóng góp của đột biến $\Delta F508$ vào CF có sự biến đổi về địa lý và chủng tộc rõ rệt. Ở Đan Mạch, đột biến này chiếm 90% tất cả các trường hợp BXN; ở những người Do Thái Ashkenazi, đột biến này chỉ chiếm 30%. Một phân

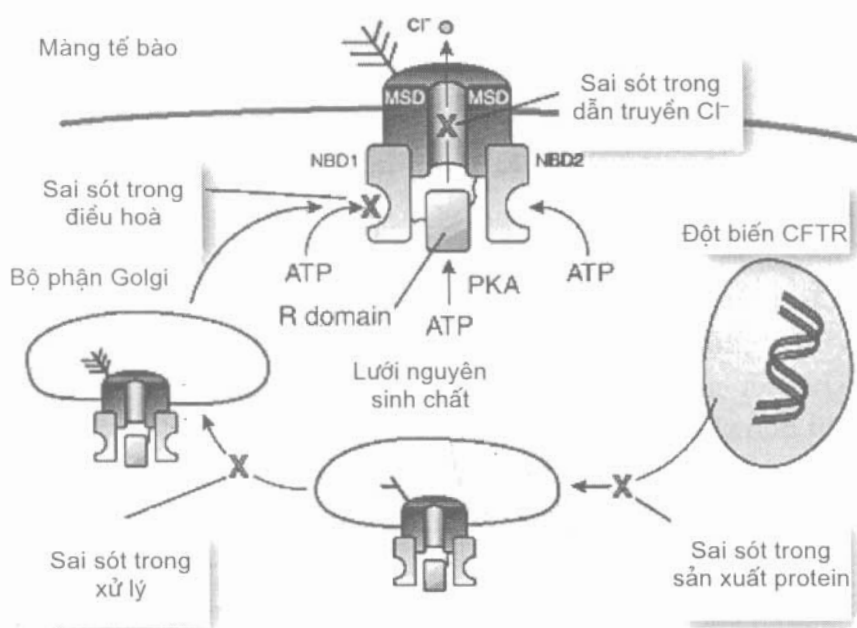
tích những kiểu đơn (halotyp) đã chứng minh rằng đột biến $\Delta F508$ có nguồn gốc từ 50.000 năm trước ở Trung Đông, từ đó nó lan tràn dần sang châu Âu.

- **Việc gắn của ATP với CFTR bị sai sót:** một số đột biến cho phép những protein CFTR đến được nhưng làm hư hại vùng gắn ATP, vì vậy cản trở việc điều hoà của kênh và làm giảm nhưng không huỷ bỏ việc tiết clorua.

- **Việc chế tiết clorua bị sai sót do CDTR bị đột biến:** những đột biến trong lỗ kênh này ức chế việc chế tiết clorua.

Liên quan giữa những kiểu gen này (trên 1000 đột biến đã được biết) và mức độ trầm trọng về lâm sàng của CF phức tạp và thường không hằng định. Mỗi tương quan rõ nhất hình như giữa những trẻ em có hay không có suy tụy. Những triệu chứng trầm trọng thường được tìm thấy ở những trẻ em có suy tụy (85% của tất cả những trường hợp CF), trong khi những trường hợp nhẹ hơn kết hợp việc bảo tồn chức năng tụy. Những đột biến loại I và II thường được tìm thấy ở những bệnh nhân bị bệnh trầm trọng. Trái lại, những thể nhẹ hơn của CF là đặc điểm của những đột biến loại III và IV.

Tất cả những hậu quả bệnh học của CF có thể góp phần vào sự có mặt của chất nhầy đặc một cách bất thường, nó làm tắc lòng đường hô hấp, các ống tụy, mật và ruột thai nhi và cản trở chức năng nhầy– tiêu mao của đường hô hấp. Thực ra, thuật ngữ của CF là bệnh nhầy nhớt. CFTR bình thường vừa được chứng minh là sửa chữa sự suy giảm trong việc chế tiết clorua trong những tế bào nuôi cấy từ những bệnh nhân mắc CF.



Hình 4.3. Các vị trí tế bào bị phá vỡ trong tổng hợp và chức năng của sự điều hoà dẫn truyền qua màng xơ nang (CFTR) trong xơ nang (CF).

ATP: adenosine triphosphate; Cl^- : ion clo; MSD: domain qua màng; NBD: domain gắn nucleotide; PKA: protein kinase A.

Bệnh học: CF ảnh hưởng đến nhiều cơ quan sản xuất những chất chế tiết ngoại tiết.

Đường hô hấp: bệnh phổi là nguyên nhân của hầu hết bệnh tật và tử vong kết hợp với bệnh xơ nang. Tổn thương sớm nhất là tắc những tiểu phế quản do chất nhầy, với nhiễm khuẩn thứ phát và viêm của thành phế quản. Những chu kỳ tái diễn của tắc và nhiễm khuẩn gây hậu quả là viêm tiểu phế quản và viêm phế quản, nó làm tăng tính trầm trọng khi bệnh tiến triển. Những tuyến nhầy trong phế quản bị phì đại và quá sản và đường hô hấp bị giãn do những chất chế tiết đặc và bám chắc. Giãn phế quản lan rộng trở nên rõ rệt vào 10 tuổi và thường sớm hơn. Vào những giai đoạn muộn của bệnh, những nang giãn phế quản lớn và những áp xe phổi là phổ biến. Những thay đổi mạch máu do tăng huyết áp động mạch phổi thứ phát làm phức tạp thêm viêm phế quản mạn tính.

Tụy: hầu hết bệnh nhân (85%) mắc CF có một thể của viêm tụy mạn tính và trong những trường hợp bệnh kéo dài, một tụy ngoại ít hoặc không có chức năng vẫn tồn tại. Những chất chế tiết cô đặc trong các ống tụy gây giãn thứ phát và thay đổi nang của những ống xa. Viêm tụy tái phát dẫn đến mất các tế bào túi tụy và xơ hoá. Khi khám nghiệm tử thi thường chỉ là một mô xơ mỡ nang chứa những đảo Langerhans, vì vậy tên ban đầu của bệnh là CF của tụy.

Gan: những chất xuất tiết nhầy đặc trong hệ thống đường mật trong gan làm tắc dòng chảy của mật trong vùng dẫn lưu của những ống bị tổn thương và làm phát sinh xơ gan mật thứ phát, ổ gặp ở một trong bốn bệnh nhân khi khám nghiệm tử thi. Về vi thể, gan có những kết thể đặc trong những ống mật và ống nhỏ, viêm mạn tính, xơ hoá vách. Đôi khi (2– 5%) những tổn thương gan lan rộng đủ để dẫn đến những biểu hiện lâm sàng của xơ gan mật (Hình 5PL).

Đường tiêu hoá: một thời gian ngắn sau khi sinh, trẻ sơ sinh bình thường đi ngoài ra những chất chứa trong ruột được tích lũy trong tử cung (phân xu). Tổn thương quan trọng nhất của đường tiêu hoá trong CF là tắc ruột non ở trẻ sơ sinh được gọi là tắc ruột phân xu, bệnh gây nên do phân xu không thải ra được ngay sau khi đẻ. Biến chứng này xảy ra ở 5 đến 10% trẻ sơ sinh với CF, vừa được quy cho là chất chế tiết của tụy thất bại trong việc làm tiêu phân xu, có thể đã tăng lên do độ nhớt lớn hơn chất chế tiết của ruột non.

Đường sinh dục: tất cả những trẻ em trai với CF có teo hoặc xơ hoá hệ thống ống sinh dục, bao gồm ống dẫn tinh, mào tinh hoàn và túi tinh. Bệnh sinh của những tổn thương này liên quan với tắc của lòng ống do chất chế tiết cô đặc vào giai đoạn sớm sau đẻ và thậm chí trong tử cung. Vì vậy, chỉ 2 đến 3% nam giới trở nên có khả năng sinh sản, hầu hết không có tinh trùng trong tinh dịch.

Chỉ một số ít phụ nữ với CF có khả năng sinh sản và nhiều người có những chu kỳ không phóng noãn là do dinh dưỡng kém và viêm mạn tính. Hơn nữa, nút nhầy của cổ tử cung đặc và dính một cách bất thường.

Những biểu hiện lâm sàng:

Chẩn đoán bệnh xơ nang được thực hiện một cách đáng tin cậy nhất bằng việc chứng minh nồng độ của chất điện giải trong mồ hôi tăng. Độ dẫn clorua giảm là đặc trưng của CF gây hậu quả là không tái hấp thu được clorua bởi những tế bào của ống tuyến mồ hôi và vì vậy có sự tích lũy của clorua natri. Vì vậy, những trẻ em với CF được mô tả như "có vị mặn" và có thể có những tinh thể muối trên da sau khi tiết mồ hôi mạnh.

Diễn biến lâm sàng của CF có thay đổi lớn. Ở một thái cực, tử vong có thể là hậu quả của tắc ruột do phân xu trong thời kỳ sơ sinh, trong khi một số bệnh nhân được báo cáo sống đến 50 tuổi. Việc chăm sóc y tế được cải thiện và việc nhận biết những thể nhẹ hơn của CF đã giúp kéo dài đời sống của nhiều bệnh nhân, hiện nay vào khoảng 30 tuổi. Những triệu chứng của phổi của CF bắt đầu bằng ho, bệnh có xuất tiết những lượng lớn đờm mủ và dai dính. Những giai đoạn của viêm phế quản nhiễm khuẩn và phế quản phế viêm trở thành thường xuyên hơn và thường phát sinh hơi thở ngắn. Suy hô hấp và biến chứng tim của tăng huyết áp động mạch phổi là di chứng muộn.

Những vi khuẩn phổ biến nhất gây nhiễm khuẩn đường hô hấp trong CF là *Staphylococcus* và các loài *Pseudomonas*. Khi bệnh tiến triển, *Pseudomonas* có thể là vi khuẩn duy nhất được nuôi cấy từ phổi. Thực ra sự tái sinh của các loài *Pseudomonas*, đặc biệt là biến thể dạng nhầy từ phổi của một trẻ em với bệnh phổi mạn tính có giá trị chẩn đoán CF. Nhiễm khuẩn *Burkholderia cepacia* kết hợp với hội chứng cepacia, một nhiễm khuẩn rất trầm trọng đề kháng cao với điều trị kháng sinh và thường gây tử vong.

Sự suy giảm chức năng chế tiết của tuyến ngoại dẫn đến kém hấp thu của mỡ và protein được phản ánh bằng phân nhiều, hôi thối (ỉa chảy mỡ), suy dinh dưỡng và chậm phát triển.

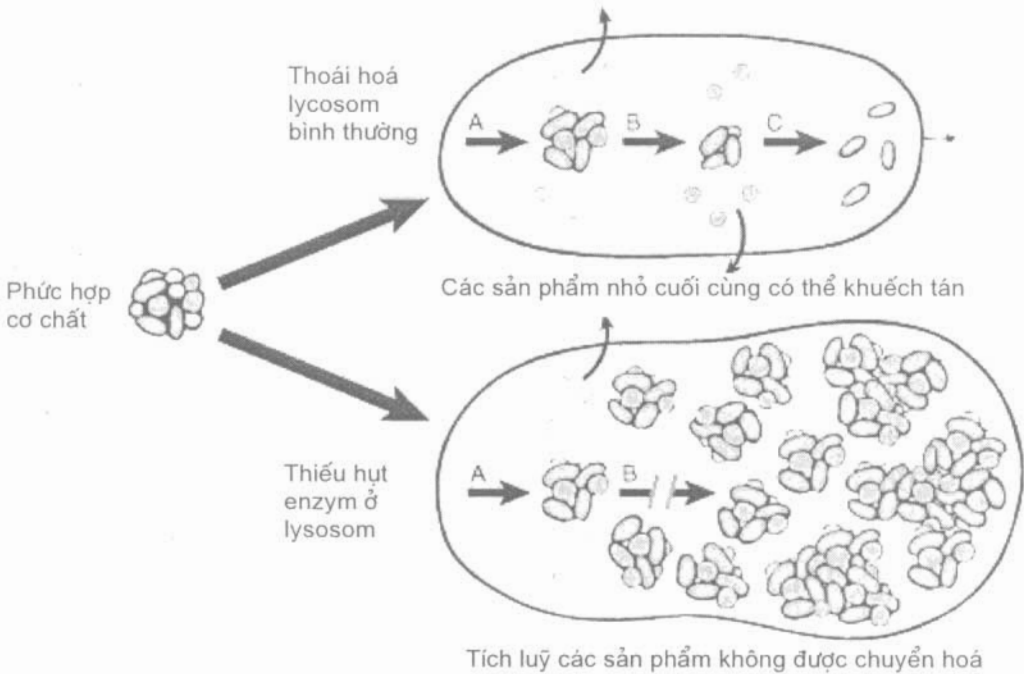
Việc dẫn lưu theo tư thế của đường hô hấp, điều trị kháng sinh và bổ sung enzym của tuyến là những chỗ dựa chính của việc điều trị CF. Chẩn đoán phân tử trước sinh của CF trên những bệnh phẩm thu được từ chọc nước ối hoặc lấy mẫu nhung mao rau hiện nay chính xác tới 95% các trường hợp.

4.11. Bệnh tích lũy lysosom

Bệnh tích lũy lysosom có đặc điểm là sự tích lũy những cơ chất bình thường không được chuyển hoá trong những lysosom vì thiếu những hydrolase acid đặc hiệu. Những lysosom là những túi có màng bọc chứa enzym thuỷ phân được sử dụng để tiêu hoá nội bào của những đại phân tử có kiểm soát. Những enzym tiêu hoá của lysosom được gọi là "những hydrolase acid" vì chúng hoạt động tối ưu trong giới hạn acid (pH 3,5–5,5). Môi trường này được duy trì bằng bơm proton phụ thuộc ATP trong màng lysosom. Những enzym này phân giải gần như tất cả những đại phân tử sinh học. Những đại phân tử ngoại tế bào được sát nhập vào

bào tương bằng nhập nội tế bào hoặc thực tượng và những thành phần trong tế bào là đối tượng của hiện tượng tự thực được tiêu huỷ trong những lysosom thành những thành phần cơ bản của chúng. Những sản phẩm cuối cùng có thể được vận chuyển qua màng lysosom vào trong dịch bào tương, ở đây chúng được sử dụng lại để tổng hợp những đại phân tử mới.

Gần như tất cả những bệnh tích lũy lysosom là hậu quả của những đột biến trong những gen mã hoá những hydrolase của những lysosom. Sự thiếu hụt của một trong số trên 40 hydrolase acid có thể gây hậu quả không có khả năng dị hoá cơ chất đại phân tử bình thường của enzym này. Vì vậy, cơ chất không được tiêu hoá tích lũy lại trong những lysosom dẫn đến việc chứa đầy những bào quan này và việc giãn rộng khoang lysosom. Sự giãn rộng của những lysosom thường ở mức tiêu hao những thành phần tế bào quan trọng khác, đặc biệt ở não, tim và có thể dẫn đến suy chức năng tế bào.



Hình 4.4. Sự tích lũy lysosome

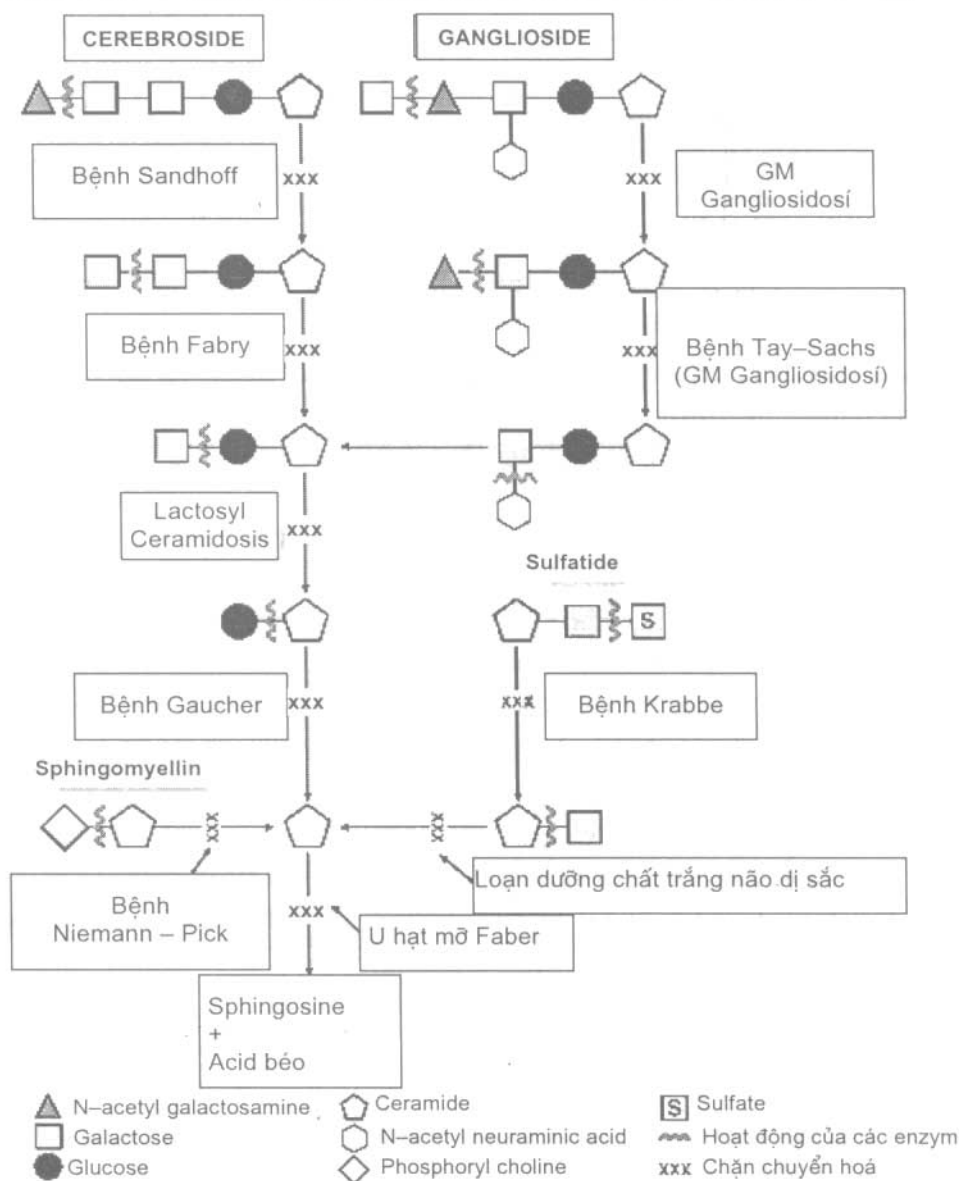
Bệnh tích lũy lysosom được xếp loại theo vật liệu được giữ lại trong lysosom. Vì vậy, khi cơ chất được tích lũy là những sphingolipid người gọi là những *bệnh sphingolipid*. Một cách tương tự, sự tích lũy của mucopolysaccharid (những glycosaminoglycans) dẫn đến những *bệnh mucopolysaccharid*. Trên 30 bệnh tích lũy lysosom khác nhau vừa được mô tả, nhưng phần dưới đây chỉ trình bày ví dụ quan trọng hơn (Hình 4.4).

Bệnh sphingolipid

Bệnh sphingolipid là những bệnh tích lũy của lysosom có đặc điểm là sự tích



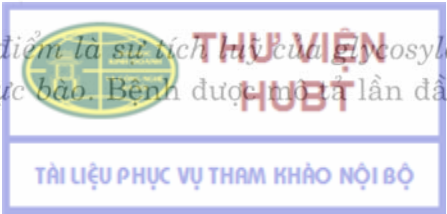
lũy của một số lipid có nguồn gốc từ sự chuyển đổi của những màng tế bào không còn sử dụng nữa. Những cerebroside, ganglioside, sphingomyelin và sulfatide là những thành phần sphingolipid của những màng của nhiều loại tế bào. Những chất này được phân giải trong những lysosom bởi những đường chuyển hoá phức tạp thành sphingosine và những acid béo. Những thiếu hụt của nhiều hydrolase acid làm trung gian cho những bước đặc hiệu trong đường này gây hậu quả tích lũy của những cơ chất trung gian không được tiêu hoá trong những lysosom.



Hình 4.5. Sự phân bố chuyển hoá lipid ở các sphingolipidose khác nhau

Bệnh Gaucher

Bệnh Gaucher có đặc điểm là sự tích tụ của glucosylceramide, trước hết trong những lysosom của đại thực bào. Bệnh được mô tả lần đầu tiên trong một luận án



bác sĩ của Gaucher, nhưng bệnh gia đình đã không được nhận biết trong khoảng 20 năm.

Bệnh sinh: bất thường cơ bản của bệnh Gaucher là thiếu enzym glucocerebrosidase, một typ của β -glucosidase. Sự thiếu hụt của enzym này có thể được tìm ra dấu vết bằng nhiều đột biến của một base duy nhất của β -glucosidase, nó nằm trong tay dài của nhiễm sắc thể 1 (1q21). Mỗi một trong ba typ lâm sàng của bệnh có những đột biến phức tạp trong gen β -glucosidase, mặc dù cơ sở phân tử cho những khác biệt kiểu hình cần được xác định một cách chính xác.

Glucosylceramide tích lũy trong những tế bào Gaucher trong lách, gan, tủy xương và những hạch bạch huyết có nguồn gốc chủ yếu từ việc di hoá của những bạch cầu già. Màng của những tế bào này giàu cerebroside và khi sự phân giải của chúng bị ngăn cản do việc thiếu glucocerebrosidase, chất chuyển hoá trung gian, glucosylceramide bị tích lũy lại. Glucosylceramide của tế bào Gaucher trong não được cho là có nguồn gốc từ chuyển hoá của ganglioside màng bào tương của những tế bào trong hệ thống thần kinh trung ương.

Bệnh học: dấu hiệu tiêu chuẩn của bệnh này là sự có mặt của những tế bào Gaucher, chúng là những đại thực bào chứa đầy lipid có mặt đặc trưng trong tủy đỏ của lách, những xoang mao mạch nan hoa của gan, các hạch bạch huyết, phổi, tủy xương, mặc dù chúng có thể tìm thấy trong bất cứ cơ quan nào của cơ thể. Những tế bào này có nguồn gốc từ những đại thực bào thường trực trong những cơ quan riêng biệt, ví dụ tế bào Kupffer của gan và những đại thực bào phế nang trong phổi. Trong những biến thể không phổ biến của bệnh Gaucher với tổn thương của hệ thống thần kinh trung ương, những tế bào Gaucher có nguồn gốc từ những tế bào quanh ngoại mạc trong những khoang Virchow-Robin.

Những tế bào Gaucher có kích thước lớn (đường kính 20 – 10 μ m) và có bào tương sáng và nhân lệch tâm. Trên kính hiển vi quang học, bào tương tế bào có dạng tơ đặc trưng, nó được ví như với "giấy lụa nhăn" và dương tính mạnh với nhuộm PAS (periodic acid-Schiff). Trên hiển vi điện tử, vật liệu tàng trữ được tìm thấy trong những lysosom nở to ra và xuất hiện như những lớp song song của những cấu trúc ống nhỏ.

Sự to ra của lách là phổ biến trong bệnh Gaucher. Trong thể trưởng thành của bệnh, lách to có thể rất lớn, với trọng lượng của lách tới 10kg. Mật cắt của một lách to chắc và nhạt màu và thường chứa những ổ nhồi máu có giới hạn rõ. Về vi thể, tủy đỏ có những xâm nhập dạng nốt hay lan toả của những tế bào Gaucher, cùng với xơ hoá vừa phải.

Gan thường to ra do sự có mặt của những tế bào Gaucher trong những mao mạch nan hoa, nhưng những tế bào gan không bị tổn thương. Trong những trường hợp nặng, xơ hoá gan và thậm chí xơ gan có thể xảy ra. Sự lan rộng của tổn thương tủy xương có thể thay đổi nhưng dẫn đến những bất thường trên X quang trong 50 đến 75% các trường hợp.

Những tế bào Gaucher cũng có thể được tìm thấy trong nhiều cơ quan khác, bao gồm hạch bạch huyết, phổi, các tuyến nội tiết, da, đường tiêu hoá. Mặc dù triệu chứng của những cơ quan này không phổ biến (Hình 6PL).

Khi nào bị tổn thương, những tế bào Gaucher xuất hiện trong những khoảng Virchow–Robin xung quanh các huyết quản. Trong thể (bệnh thần kinh) ở trẻ còn ẵm ngửa của bệnh Gaucher, những tế bào này cũng được tìm thấy trong nhu mô, ở đây chúng có thể kích thích tăng sinh thần kinh đệm và hình thành những nốt thần kinh đệm.

Biểu hiện lâm sàng: bệnh Gaucher được xếp loại thành ba thể, dựa trên tuổi lúc khởi phát và mức độ tổn thương thần kinh.

- Typ 1 (không bệnh thần kinh mạn tính): biến thể này của bệnh Gaucher là phổ biến nhất của tất cả các bệnh tàng trữ của lysosom và được tìm thấy chủ yếu ở những người Do Thái Ashkenazi trưởng thành, tỷ lệ mới mắc giữa 1 trong 600 và 1 trong 2500. Tuổi lúc khởi phát của bệnh thay đổi lớn với một số trường hợp được chẩn đoán ở những trẻ em còn ẵm ngửa và những trường hợp khác ở những người tuổi 70. Một cách tương tự, sự trầm trọng của những biểu hiện lâm sàng cũng thay đổi lớn. Hầu hết các trường hợp không được chẩn đoán đến tuổi trưởng thành và biểu hiện ban đầu như lách to không đau và những biến chứng của cường lách (ví dụ, thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu). Trong khi lách to là phổ biến, bệnh gan lâm sàng không phổ biến. Tổn thương xương dưới dạng đau và những gãy xương bệnh lý là nguyên nhân chính của sự tàn tật và có thể đủ nặng để giam giữ bệnh nhân trong xe lăn. Tuổi thọ của hầu hết những người với bệnh Gaucher typ 1 là bình thường. Typ này của bệnh Gaucher hiện nay được điều trị có hiệu quả bằng việc tiêm tĩnh mạch glucose cerebrosidase acid, mặc dù giá cực kỳ đắt hạn chế việc sử dụng. Ghép tuỷ xương cũng có hiệu quả nhưng ít được sử dụng vì những nguy cơ kết hợp với việc điều trị này. Chẩn đoán trước sinh, dựa trên hoạt tính của β -glucosidase trong nước ối hoặc nhung mao rau hoặc trên kỹ thuật DNA hiện nay đã có thể thực hiện thường quy.

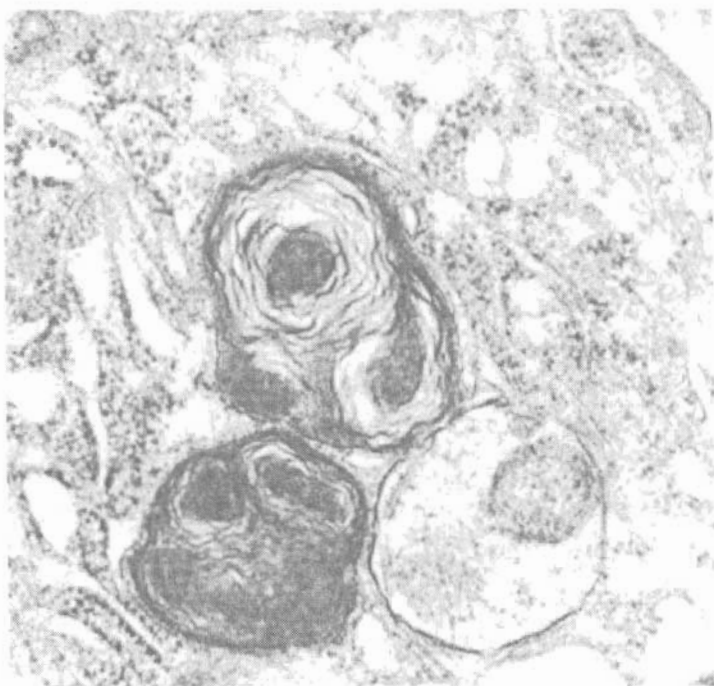
- Typ 2 (bệnh thần kinh cấp tính): bệnh Gaucher typ 2 hiếm gặp và khác rõ rệt với typ 1 về tuổi lúc khởi phát bệnh và biểu hiện lâm sàng. Bệnh thường biểu hiện vào 3 tháng tuổi với gan lách to và không có ái tính chủng tộc. Sau một vài tháng, trẻ còn ẵm ngửa biểu hiện những dấu hiệu thần kinh với bộ ba triệu chứng kinh điển là cứng khít hàm, lác mắt và ngửa cổ ra sau. Sự trở nên xấu hơn của những triệu chứng thần kinh diễn ra nhanh sau đó và hầu hết bệnh nhân chết trước 1 tuổi.

- Typ 3 (bệnh thần kinh bán cấp): thể này của bệnh Gaucher cũng hiếm gặp và kết hợp những đặc điểm của bệnh typ 1 và typ 2. Sự trở nên xấu đi của biểu hiện thần kinh xuất hiện ở tuổi già hơn so với typ 2 và tiến triển chậm hơn.

Bệnh Tay-Sachs (bệnh ganglioside GM₂, typ 1)

Bệnh Tay-Sachs là biến thể tai biến của trẻ còn ẵm ngửa của một loại bệnh

tàng trữ lysosom được biết là bệnh gangliosid typ GM2, trong đó ganglioside lắng đọng trong những nơon của hệ thống thần kinh trung ương, do thất bại của việc phân giải của lysosom. Sự kết hợp của một "điểm đỏ anh đào" và sự chậm phát triển tinh thần và thể lực lần đầu tiên được chỉ rõ trong năm 1881 bởi Warren Tay, một nhà nhân khoa người Anh. Mười lăm năm sau, Bernard Sachs – một nhà thần kinh học người Mỹ mô tả những đặc điểm mô học của bệnh và dùng thuật ngữ "chứng ngu và mù gia đình". Bệnh Tay–Sachs được di truyền như một tính trạng lặn nhiễm sắc thể thường và là một bệnh chiếm ưu thế hơn ở những người Do Thái Ashkenazi, ở những người này tỷ lệ mang gen là 1 trong 30, và tỷ lệ mới mắc tự nhiên của những đồng hợp tử là 1 trong 4000 trẻ sơ sinh sống. Trái lại, tỷ lệ mới mắc của bệnh Tay– Sachs ở quần thể dân người Mỹ không Do Thái là dưới 1 cho 100.000 trẻ đẻ ra sống. Những chương trình sàng lọc cho những dị hợp tử ở những người Do Thái Ashkenazi đã làm giảm tỷ lệ mới mắc tới 90%. Những bệnh ganglioside GM2 khác cực kỳ hiếm.

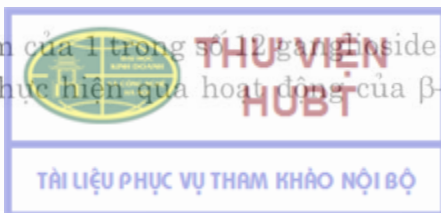


Hình 4.6. Bệnh Tay–Sachs.

Bào tương các tế bào thần kinh chứa lysosomes chứa các màng bào tương hình xoáy ốc.

Bệnh sinh: những ganglioside là những glycosphingolipid bao gồm một ceramide và một chuỗi oligosaccharide chứa acid N- acetylneuraminic. Chúng có trong lá ngoài của màng tế bào ở những tế bào động vật, đặc biệt trong những nơon của não.

Sự dị hoá của lysosom của 1 trong số 2 ganglioside đã biết trong não, nghĩa là ganglioside GM2, được thực hiện qua hoạt động của β -hexosaminidase (A và B),



nó bao gồm những cấu trúc dưới phân tử α và β và đòi hỏi sự tham gia của protein hoạt hoá GM2. Sự thiếu hụt bất kỳ thành phần nào của những thành phần này gây hậu quả bệnh lâm sàng.

Bệnh Tay-Sachs (cũng được biết như thiếu cấu trúc dưới phân tử α của hexosaminidase) là hậu quả của khoảng 50 đột biến khác nhau trong gen trên nhiễm sắc thể 15q23 – 24 mã hoá cấu trúc dưới phân tử α của hexosaminidase A, với hậu quả thiếu hụt trong tổng hợp của enzym này. Việc ghép thêm vào 4 nucleotide trong exon 11 là đột biến phổ biến nhất ở những người Do Thái Ashkenazi. Chiếm khoảng hai phần ba những người mang bệnh và 2% quần thể. Những cấu trúc dưới phân tử β được tổng hợp một cách bình thường và kết hợp để tạo thành một dimer được biết là hexosaminidase B, mức của enzym này là bình thường hoặc thậm chí tăng trong bệnh Tay-Sachs.

Bệnh Sandhoff là hậu quả của một đột biến trong gen trên nhiễm sắc thể 5 mã hoá cấu trúc dưới phân tử β và dẫn đến thiếu của cả hexosaminidase A và B.

Một biến thể hiếm gặp thứ ba là hậu quả của thiếu hụt trong tổng hợp của protein hoạt hoá GM2 (nhiễm sắc thể 5) trong khi hoạt động của hexosaminidase bình thường.

Bệnh học: ganglioside GM2 được tích lũy trong những lysosom của tất cả các cơ quan trong bệnh Tay-Sachs nhưng rõ nhất trong những nơon của não và những tế bào của võng mạc. Kích thước của não thay đổi theo khoảng thời gian sống sót của trẻ bị bệnh. Những trường hợp sớm thường biểu hiện bằng teo não, trong khi não có thể nhiều gấp đôi trọng lượng ở những bệnh nhân sống sót ngoài một năm. Xét nghiệm vi thể phát hiện những nơon căng phồng rõ rệt với một vật liệu tàng trữ nhuộm dương tính với lipid. Xét nghiệm hiển vi điện tử cho thấy những nơon bị nhồi nhét những "thể màng bào tương", chúng bao gồm những vòng xoắn đồng tâm của những cấu trúc đó. Khi bệnh tiến triển, những nơon bị mất đi, và nhiều đại thực bào chứa đầy mỡ hiện rõ trong chất xám của vỏ não. Cuối cùng, tầng thần kinh đệm trở nên rõ rệt và myelin những trục thần kinh trong chất xám mất đi. Những thay đổi bệnh học trong những thể khác của bệnh ganglioside GM2 tương tự như của bệnh Tay-Sachs, mặc dù thường là ít trầm trọng hơn.

Những biểu hiện lâm sàng: triệu chứng học của bệnh Tay-Sachs xuất hiện giữa 6 và 10 tháng tuổi và có đặc điểm bởi sự yếu di, giảm trương lực, và sự chú ý giảm. Tình trạng xấu đi về vận động và tinh thần tiến triển nặng dần, thường với cơn co giật toàn thân theo sau một cách nhanh chóng. Thị lực bị cản trở và mù đã là nguyên nhân tên gọi ban đầu của bệnh "ngu và mù gia đình". Tổn thương của những tế bào hạch của võng mạc được phát hiện bằng soi đáy mắt như **điểm đỏ anh đào** trong điểm vàng. Hình ảnh này phản ánh sự nhạt màu đi của những tế bào bị tổn thương, nó làm tăng sự nổi rõ của những huyết quản nằm dưới hố trung tâm của võng mạc. Hầu hết những trẻ em với bệnh Tay-Sachs chết dưới 4 tuổi.

Bệnh Niemann–Pick

Bệnh Niemann–Pick (NPD) là những loạn dưỡng mỡ có đặc điểm là sự tàng trữ của sphingomyelin trong lysosom của đại thực bào ở nhiều cơ quan, trong các tế bào gan và trong não. Những bệnh này được xếp thành hai loại, được gọi là typ A và B. NPD typ A xuất hiện ở trẻ còn ẵm ngửa và có đặc điểm là gan lách to và thoái hoá thần kinh tiến triển nặng dần, với tử vong xảy ra vào lúc 3 tuổi. Bệnh NPD typ B thay đổi hơn và biểu hiện chủ yếu là gan lách to và triệu chứng học thần kinh tối thiểu, với sống sót tới tuổi trưởng thành. Tỷ lệ đặc biệt cao của bệnh NPD được tìm thấy ở những người Do Thái Ashkenazi nhưng bệnh cũng gặp ở những nhóm dân tộc khác. Ở những người Do Thái Ashkenazi, tỷ lệ mới mắc của NPD typ A là 1 trong 40.000 và typ B là 1 trong 80.000, với tỷ lệ mới mắc của dị hợp tử kết hợp là 1 trong 100.

Bệnh sinh: Sphingomyelin là một phospholipid của màng bao gồm phosphorylcholine, sphingosine (một amino alcohol chuỗi dài), và một acid béo, nó chiếm tới 14% của toàn bộ phospholipid của gan, lách và não. Sai sót chuyển hoá trong NPD phản ánh 12 đột biến khác nhau trong gen (11p15.1–15.4) mã hoá sphingomyelinase, một enzym của lysosom thuỷ phân sphingomyelin thành ceramide và phosphorylcholin. NPD typ A phản ánh sự thiếu hoàn toàn hoạt động của sphingomyelinase, trong khi ở những bệnh nhân typ B có tới 10% hoạt động bình thường có thể được phát hiện.

Bệnh học: tế bào tàng trữ đặc trưng trong NPD là tế bào bọt, đó là những đại thực bào to ra (20– 90µm), trong đó bào tương căng phồng do sự có mặt của những hốc nhỏ đồng đều chứa sphingomyelin và cholesterol. Dưới kính hiển vi điện tử, có những vòng xoáy những cấu trúc lá sắp xếp một cách đồng tâm làm giãn rộng những lysosom.

Những tế bào bọt đặc hiệu nhiều trong lách, hạch bạch huyết và tuỷ xương nhưng cũng được tìm thấy trong gan, phổi và đường tiêu hoá. Lách to ra, thường đạt tới những kích thước lớn và trên vi thể, những tế bào bọt được phân bố một cách lan toả khắp tuỷ đỏ. Những hạch bạch huyết to ra do những tế bào bọt được phân bố ở nhiều vị trí. Những mô tạo máu của tuỷ xương có thể được thay thế bởi những đám tế bào bọt. Gan to ra do sự có mặt của sphingomyelin và cholesterol được tàng trữ trong những lysosom của những tế bào Kupffer và những tế bào gan.

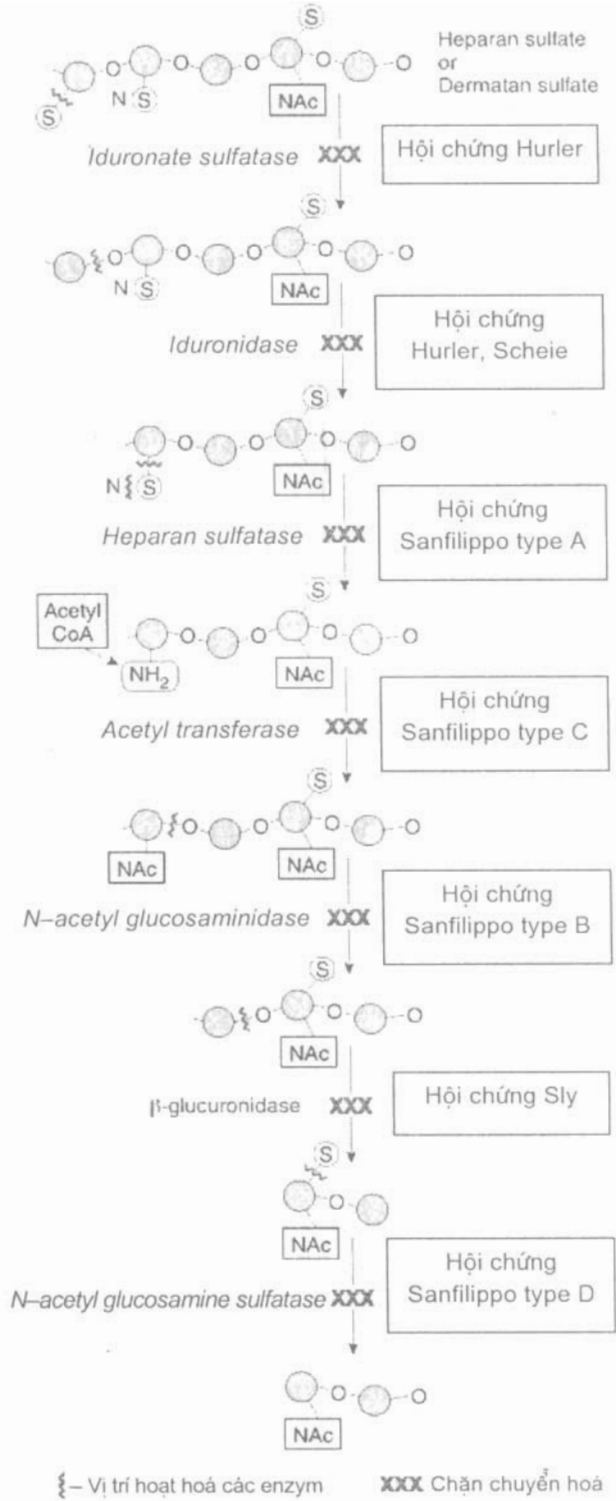
Não là cơ quan quan trọng nhất bị tổn thương trong typ A của NPD và tổn thương thần kinh là nguyên nhân thường gặp của tử vong. Khi khám nghiệm tử thi, não bị teo và trong những trường hợp nặng não có thể nhỏ bằng một nửa trọng lượng bình thường. Những nơon căng phồng do sự có mặt của những hốc nhỏ chứa cùng loại lipid được tàng trữ tìm thấy ở những vị trí khác trong cơ thể. Những trường hợp bệnh ở giai đoạn muộn có đặc điểm là sự mất nghiêm trọng của những nơon và đôi khi do mất myelin. Những tế bào bọt được tìm thấy ở nhiều vị trí khác. Một nửa số trẻ em bị bệnh typ A có điểm đỏ anh đào trong võng mạc, giống hình ảnh gặp trong bệnh Tay–Sachs.

Biểu hiện lâm sàng: NPD typ A biểu hiện ở giai đoạn sớm của trẻ còn ẵm ngửa với sự to ra rõ rệt của lách và gan và sự chậm phát triển tinh thần – vận động. Có sự mất dần chức năng vận động và tri thức, đứa trẻ thường chết ở giữa hai và ba tuổi. Hầu hết những bệnh nhân typ B được chẩn đoán bệnh ở tuổi trẻ em vì gan lách to rõ rệt. Xâm nhập phổi bởi những đại thực bào chứa đầy sphingomyelin thường dẫn đến chức năng hô hấp bị cản trở ở nhiều bệnh nhân với bệnh typ B. Tuy nhiên, những bệnh nhân với ít những biểu hiện thần kinh có thể sống sót trong nhiều năm.

Bệnh mucopolysaccharid

Bệnh mucopolysaccharid (MPS) là một nhóm đã được xếp loại của những bệnh tàng trữ lysosom có đặc điểm là sự tích lũy của những glycosaminoglycan (mucopolysaccharid) trong nhiều cơ quan. Tất cả các typ của MPS được di truyền như những tính trạng lặn nhiễm sắc thể thường với ngoại lệ của hội chứng Hunter, một bệnh lặn liên kết– X. Bệnh hiếm gặp này gây nên do sự thiếu của một enzym bất kỳ trong 10 enzym của lysosom liên quan đến sự phân giải theo trình tự của glycosaminoglycan. Sáu kiểu hình bất thường đã được mô tả, mỗi loại có sự thay đổi thiếu hụt enzym đặc hiệu.

Bệnh sinh: những glycosaminoglycan (GAG) là những polyme lớn bao gồm những cấu trúc dưới phân tử lặp lại của disaccharide chứa N– acetylhexosamine và một hexose hoặc acid hexuronic. Một trong những thành phần của disaccharide



Hình 4.7. Chặn chuyển hoá ở mucopolysaccharidose khác nhau nó ảnh hưởng tới sự giải phóng heparan sulfate và dermatan sulfate. Acetyl CoA = acetyl coenzym A; NAc = N – acetyl bản phần.

có thể được sulfat hoá. Những GAG được tích lũy lại (sulfat dermatan, sulfat heparan, sulfat keratan và sulfat chondroitin) trong MPS đều có nguồn gốc từ sự phân tách của những proteoglycan, chúng là những thành phần quan trọng của chất cơ bản ngoài tế bào. GAG được phân giải từng bước theo hình bậc thang bằng việc lấy đi các nhóm đường hoặc những nhóm sulfat. Vì vậy, việc thiếu của bất kỳ một enzym nào của glucosidase hoặc sulfatase gây hậu quả tích lũy những GAG không được phân giải. Một trường hợp đặc biệt là thiếu một enzym N-acetyltransferase, nó dẫn đến sự lắng đọng của sulfat heparan trong bệnh Sanfilippo C.

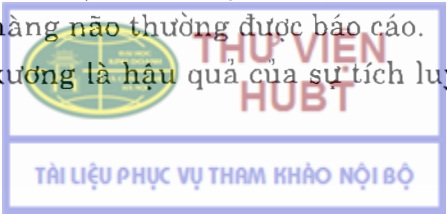
Bệnh Mucopolysaccharide

Typ	Người được đặt tên	Vị trí gen	Biểu hiện lâm sàng
IH	Hurler	4p16.3	To cơ quan, những tổn thương tim, loạn phát xương nhiều ổ, mờ giác mạc, chết thời thơ ấu
IS	Scheie	4p16.3	Cứng khớp, mờ giác mạc, sự thông minh bình thường, sống lâu
II	Hunter	X	To cơ quan, loạn phát xương nhiều ổ, chậm phát triển tinh thần, chết trước 15 tuổi
III	Sanfillipo	12q14	Chậm phát triển tinh thần
IV	Morquio	16q24	Biến dạng bộ xương, mờ giác mạc
V	Cổ không dùng nữa		
VI	Maroteaux Lamy	5q13–14	Loạn phát xương nhiều ổ, mờ giác mạc, chết trong thập kỷ thứ hai
VII	Sly	5q21.1–22	Gan lách to, loạn phát xương nhiều ổ

Bệnh học: mặc dù sự trầm trọng và vị trí của những tổn thương trong MPS thay đổi với thiếu một enzym đặc hiệu, một số hình ảnh là chung cho hầu hết những hội chứng này. Nhưng GAG không được phân giải có xu hướng tích lũy trong những tế bào của mô liên kết, những thực bào đơn nhân (bao gồm những tế bào Kupffer), những tế bào nội mô, nơron và tế bào gan. Những tế bào bị tổn thương phồng to, sáng và nhuộm lác sác khẳng định sự có mặt của GAG. Trên hình ảnh hiển vi điện tử, nhiều lysosom giãn rộng có chứa một vật liệu dạng hạt được ghi nhận.

Những tổn thương quan trọng nhất của MPS liên quan đến hệ thống thần kinh trung ương, bộ xương, tim, mặc dù gan lách to và mờ đục của giác mạc là phổ biến.

- Hệ thống thần kinh trung ương ban đầu chỉ có sự tích lũy của GAGs, nhưng với bệnh giai đoạn muộn, có sự mất lan rộng của những nơron và tăng sinh thần kinh đệm, những thay đổi được biểu hiện bằng teo vỏ não. Tràn dịch não thông não thất do tổn thương màng não thường được báo cáo.
- Biến dạng của bộ xương là hậu quả của sự tích lũy GAG trong những tế bào



sụn, một quá trình thường làm cản trở trình tự xương hoá nội sụn bình thường. Những ổ bất thường của chất dạng xương và xương đan xen là phổ biến trong một khung xương biến dạng.

- Tổn thương tim thường nặng và có đặc điểm là dày và biến dạng của các van, những dây chằng và nội tâm mạc. Những động mạch vành thường bị hẹp do dày nội mạc gây nên do lắng đọng của GAG trong những tế bào cơ trơn.

- Gan lách to là thứ phát do sự nở to của những tế bào Kupffer và những tế bào gan và sự tụ tập của những đại thực bào chứa đầy GAG trong lách.

Biểu hiện lâm sàng: hội chứng Hurler (BMPSIH) thể lâm sàng nặng nhất của MPS và còn là nguyên mẫu của những hội chứng này. Những triệu chứng của hội chứng Hurler trở nên rõ ràng vào giữa 6 tháng và 2 tuổi. Những trẻ em này thường biểu hiện những biến dạng xương, gan và lách to, nét mặt đặc trưng và cứng khớp. Sự kết hợp của những nét mặt thô và tình trạng còi cọc là đặc trưng của hội chứng Hurler.

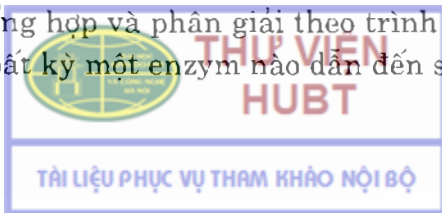
Những trẻ em với hội chứng Hurler có chậm phát triển, rụng tóc, mờ đục của giác mạc và sự xấu đi của tình trạng tinh thần tiến triển nặng dần. Áp lực nội sọ tăng do tràn dịch não thông não thất có thể gây biến chứng. Hầu hết bệnh nhân chết trước 10 tuổi do những nhiễm khuẩn phổi tái phát và biến chứng tim.

Việc phát hiện những dị hợp tử thường khó vì sự trùng lặp trong hoạt động enzym của những tế bào nuôi cấy với quần thể bình thường. Chẩn đoán trước sinh có thể thực hiện cho tất cả những MPS và đã được thực hiện thường quy cho những hội chứng Hurler và Hunter tại Mỹ.

Bệnh glycogen (bệnh tích lũy glycogen)

Những bệnh glycogen là một nhóm ít nhất mười bệnh di truyền khác nhau có đặc điểm là sự tích lũy glycogen, chủ yếu ở gan, cơ xương và tim. Mỗi bệnh phản ánh sự thiếu hụt của một trong những enzym đặc hiệu liên quan đến chuyển hoá của glycogen. Với một ngoại lệ hiếm gặp (thiếu phosphorylase kinase liên kết- X), tất cả các typ của bệnh tàng trữ glycogen biểu hiện những tính trạng lặn nhiễm sắc thể thường. Những bệnh glycogen là những bệnh hiếm gặp, thay đổi tần số từ 1 cho 100.000 đến 1 cho một triệu.

Glycogen là một polyme của glucose lớn 20.000 – 30.000 đơn vị glucose cho một phân tử, nó được tàng trữ trong hầu hết các tế bào để cung cấp một nguồn năng lượng sẵn có trong tình trạng cấp thiết. Gan và cơ đặc biệt giàu glycogen mặc dù chức năng của chúng khác nhau trong mỗi cơ quan. Gan dự trữ glycogen không phải cho mục đích sử dụng riêng của nó mà sử dụng cho mục đích cung cấp nhanh glucose vào máu, đặc biệt cho nhu cầu của não. Trái lại, glycogen trong cơ xương được sử dụng như nguồn năng lượng tại chỗ, khi việc cung cấp oxy hoặc glucose giảm đi. Glycogen được tổng hợp và phân giải theo trình tự do tác động của một số enzym, sự thiếu hụt của bất kỳ một enzym nào dẫn đến sự tích lũy của glycogen.



Mặc dù mỗi bệnh tàng trữ glycogen đều liên quan đến sự tích lũy của glycogen, tổn thương của một cơ quan có ý nghĩa thay đổi theo sự thiếu hụt của enzym đặc hiệu. Một số bệnh gây tổn thương chủ yếu ở gan, trong khi những bệnh khác biểu hiện chủ yếu bởi rối loạn chức năng của tim hoặc cơ xương. Điều quan trọng là những triệu chứng của bệnh glycogen có thể phản ánh hoặc sự tích lũy của chính glycogen (bệnh Pompe, bệnh Anderson) hoặc sự thiếu glucose bình thường có nguồn gốc từ sự phân giải glycogen (bệnh von Gierke, bệnh McArdle). Trong phần dưới đây, chúng tôi chỉ trình bày những ví dụ đại diện của bệnh glycogen đã biết.

Bệnh von Gierke (bệnh glycogen typ IA)

Bệnh von Gierke có đặc điểm là sự tích lũy của glycogen trong gan do hậu quả của việc thiếu glucose-6-phosphatase. Những triệu chứng phản ánh sự không có khả năng chuyển hoá glycogen thành glucose, một sai sót gây hậu quả gan to và hạ glucose huyết. Bệnh thường biểu hiện rõ ràng ở tuổi còn ẵm ngửa hoặc trẻ em nhỏ tuổi. Mặc dù sự phát triển thường bị kìm hãm, với phương pháp điều trị hiện đại tiên lượng cho sự phát triển tinh thần bình thường và tuổi thọ nói chung tốt.

Bệnh Pompe (bệnh glycogen typ II)

Bệnh Pompe là một bệnh tích lũy của lysosom gây tổn thương hầu như của tất cả các cơ quan và gây hậu quả tử vong trước 2 tuổi. Những biến thể của thanh thiếu niên và người lớn ít phổ biến hơn và có tiên lượng tốt hơn. Bình thường một lượng nhỏ của glycogen của bào tương được phân giải trong những lysosom sau một quá trình tự thực bào. Bệnh glycogen typ II gây nên do thiếu hụt một enzym của lysosom α - glucosidase acid (17q23), nó dẫn đến sự tích lũy không thể cưỡng được của glycogen không được phân giải trong những lysosom của nhiều tế bào khác nhau. Rất may là bệnh nhân không bị hạ đường huyết vì những đường chuyển hoá chính của tổng hợp và phân giải của glycogen trong bào tương vẫn bình thường.

Bệnh Anderson (bệnh glycogen typ IV)

Bệnh Anderson là bệnh rất hiếm gặp, trong đó một thể bất thường của glycogen, được gọi là amylopectin, lắng đọng chủ yếu trong gan, nhưng cũng lắng đọng ở trong tim, cơ và hệ thống thần kinh. Những trẻ em với bệnh glycogen typ IV thường chết giữa tuổi 2 và 4 tuổi do xơ gan. Bệnh là hậu quả của sự thiếu hụt một enzym nhánh (amino glucantransferase) (3p12) đảm bảo việc tạo ra những điểm nhánh trong phân tử glycogen bình thường. Việc thiếu hụt một enzym nhánh dẫn đến sự hình thành và tích lũy của một thể không hoà tan và độc của glycogen bình thường không có trong những tế bào của động vật và giống tinh bột của thực vật. Việc ghép gan chữa khỏi bệnh Anderson. Đáng chú ý là sự lắng đọng của amylopectin trong tim và những mô ngoài gan khác giảm đi một cách có ý nghĩa sau ghép gan, mặc dù cơ chế của sự tác động nghịch lý này chưa được biết rõ.

Bệnh McArdle (bệnh collagen typ V)

Bệnh McArdle có đặc điểm là sự tích lũy của glycogen trong cơ vân do thiếu phosphorylase của cơ (11q13), enzym có vai trò giải phóng glucose-1-phosphate từ glycogen. Những triệu chứng thường xuất hiện ở thanh thiếu niên và những người trưởng thành trẻ và gồm những đợt co cơ (chuột rút) và co thắt khi luyện tập và đôi khi tiêu cơ và gây hậu quả myoglobin niệu. Việc tránh luyện tập dự phòng các triệu chứng.

Bệnh loạn dưỡng cystin

Bệnh loạn dưỡng cystin là một bệnh tàng trữ của lysosom, có đặc điểm là sự tích lũy của cystin tinh thể trong những lysosom vì thiếu cystinosisin, một yếu tố vận chuyển cystin qua màng. Gen bị ảnh hưởng do đột biến này khu trú ở nhiễm sắc thể 17p13. Bệnh loạn dưỡng cystin xảy ra ở 1 cho 100.000 đến 200.000 trẻ sinh ra sống. Bệnh biểu hiện một cách đặc trưng bởi hội chứng Fanconi thận (khát nhiều, bài tiết những lượng nước tiểu nhiều và loãng, mất nước, mất cân bằng điện giải, chậm phát triển và còi xương) bắt đầu giữa 6 và 12 tháng tuổi. Khi không được điều trị, bệnh loạn dưỡng cystin tiến triển nặng dần tới suy thận trước tuổi thanh thiếu niên. Những bất thường về chức năng phổi và não gặp phổ biến ở những bệnh nhân già hơn. Những tinh thể cystin gần như được quan sát thấy trong tất cả những tế bào và cơ quan. Ghép thận có thể được sử dụng để điều trị suy thận trong bệnh loạn dưỡng cystin. Việc sử dụng cysteamine để làm giảm cystin của lysosom đã làm giảm mạnh sự tiến triển của bệnh và có kết quả là sống lâu hơn cho những bệnh nhân mắc loạn dưỡng cystin.

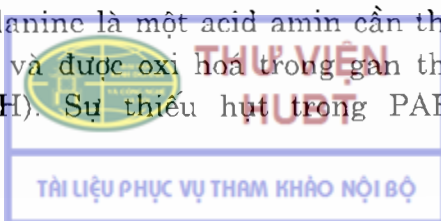
4.12. Những sai sót di truyền của chuyển hoá acid amin

Những bệnh di truyền liên quan đến chuyển hoá của nhiều acid amin vừa được mô tả. Một số bệnh gây tử vong sớm ở tuổi trẻ em, những bệnh khác là những sai sót về sinh hoá không triệu chứng và không có ý nghĩa lâm sàng. Trong phần dưới đây, chúng tôi chỉ trình bày ví dụ về những sai sót trong chuyển hoá của phenylalanine và tyrosine.

Bệnh Phenylketon niệu

Phenylketon niệu (PKU, tăng phenylalanine huyết, acid phenylpyruvic niệu) là một bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường có đặc điểm là sự trở nên xấu đi về tinh thần ngày càng tiến triển trong những năm đầu của đời sống do các mức cao của phenylalanine lưu thông trong máu thứ phát sau thiếu một enzym của gan phenylalanine hydroxylase. Tỷ lệ mắc chung của PKU là 1 cho 10.000 người da trắng và châu Á, nhưng có thay đổi lớn qua những vùng địa lý khác nhau. Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất (1 trong 5000) ở Ireland và Tây Scotland và ở những người Do Thái Yemenite.

Bệnh sinh: phenylalanine là một acid amin cần thiết có nguồn gốc độc nhất từ thức ăn thường ngày và được oxy hoá trong gan thành tyrosine do phenylalanine hydroxylase (PAH). Sự thiếu hụt trong PAH gây hậu quả cả tăng



phenylalanine huyết và sự hình thành phenylketon do việc chuyển nghịch amin (transamin hoá) phenylalanine. Việc xuất tiết trong nước tiểu acid phenylpyruvic và những dẫn xuất của nó là lý do tên ban đầu của bệnh "acid phenylpyruvic niệu". Tuy nhiên, hiện nay đã xác định được là chính phenylalanine chứ không phải những chất chuyển hoá của nó, gây nên tổn thương thần kinh là biểu hiện chính của bệnh này. Vì vậy, thuật ngữ *tăng phenylalanine huyết* là cách gọi tên chính xác hơn hiện nay của PKU.

Một loạt những đột biến điểm trong gen PAH khu trú trên tay dài của nhiễm sắc thể 12 (12q22–24.1) gây nên thiếu PAH ở hầu hết bệnh nhân nguồn gốc châu Âu. Trái lại, PKU ở những người Do Thái Yemenite đã được mô tả như một thiếu đoạn đơn thuần trong gen PAH. Phân tích những lịch sử gia đình của cộng đồng người Do Thái vừa xác định nguồn gốc của sai sót của một dòng dõi chung sống ở Sanà, thủ đô của Yemen trước thế kỷ thứ XVIII. Một thiếu đoạn khác trong gen PAH vừa được xác định ở một quần thể Scotland bị bệnh.

Cơ chế của độc thần kinh kết hợp với tăng phenylalanine huyết ở trẻ em tuổi còn ẵm ngửa chưa được xác định chính xác, nhưng nhiều quá trình vừa được xem xét: (1) sự cản trở cạnh tranh với những hệ thống vận chuyển acid amin trong não, (2) sự ức chế việc tổng hợp những yếu tố dẫn truyền thần kinh và (3) rối loạn của những quá trình chuyển hoá khác. Những sai sót này có lẽ dẫn đến sự phát triển không đầy đủ của những nơron và việc tổng hợp không đầy đủ của myelin.

Sự thiếu hụt trong hoạt động của PAH không nhất thiết phải là tuyệt đối và tăng phenylalanine huyết nhẹ hơn xảy ra trong PKU kinh điển vừa được mô tả. Trong những trường hợp này, acid phenylpyruvic không được bài tiết trong nước tiểu. Những bệnh nhân có dưới 1% hoạt động bình thường của PAH thường kiểu hình của PKU, trong khi những người với trên 5% được cho là có tăng phenylalanine huyết không PKU. Điều quan trọng là sự tăng không biểu hiện bệnh này không có tổn thương thần kinh và sự phát triển bình thường. Có thể là tăng phenylalanine không PKU được gây nên do những đột biến khác với những đột biến trong PKU kinh điển.

Tăng phenylalanine huyết ác tính

Xảy ra ở một số ít (< 5%) trẻ em còn ẵm ngửa có tăng phenylalanine huyết. Trong hoàn cảnh này, sự giới hạn phenylalanine trong thức ăn hàng ngày không làm dừng được tình trạng ngày càng xấu đi về thần kinh. Những bệnh nhân này có thiếu tetrahydrobiopterin (BH4), một đồng yếu tố cần thiết cho sự hydroxyl hoá của phenylalanine do PAH. Trong một số trường hợp, thiếu sót này là hậu quả của sự thất bại trong tái sinh của BH4, thiếu do di truyền của dihydropteridine reductase (DHPR), một enzym khử dihydrobiopterin (BH2) thành thể tetrahydro (BH4). Gen DHPR đột biến khác với gen PAH, có vị trí trên tay ngắn của nhiễm sắc thể 4. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, việc tổng hợp của BH4 bị cản trở. Mặc dù những trẻ còn ẵm ngửa với tăng phenylalanine huyết cấp tính ban đầu

không thể phân biệt được về kiểu hình với PKU, việc thiếu BH4 cũng cản trở việc tổng hợp của những yếu tố dẫn truyền thần kinh dopamin (phụ thuộc tyrosine hydroxylase) và serotonin phụ thuộc tryptophan hydroxylase. Vì vậy, cơ chế là nền tảng của tổn thương não trong tăng phenylalanine huyết ác tính hình như liên quan nhiều hơn đến việc tăng đơn thuần các mức phenylalanine.

Biểu hiện lâm sàng: PKU biểu hiện sự tương tác giữa "tự nhiên và sự nuôi dưỡng" trong bệnh sinh của bệnh. Bệnh xuất phát từ sai sót di truyền nhưng sự bộc lộ của nó phụ thuộc vào nguồn cung cấp đồ ăn thức uống của một thành phần trong đồ ăn hàng ngày. Trẻ còn ẵm ngửa bị bệnh có vẻ bình thường vào lúc đẻ, nhưng sự chậm phát triển tinh thần trở nên rõ ràng trong vài tháng. Vào lúc 12 tháng tuổi, trẻ không được điều trị mất khoảng 50 điểm IQ, có nghĩa là một đứa trẻ thông minh bình thường đã giảm để trở thành một đứa trẻ ngốc đòi hỏi sự chăm sóc riêng. Những trẻ ẵm ngửa có xu hướng da sáng, tóc vàng hoe, mắt xanh, vì không có khả năng chuyển hoá phenylalanine thành tyrosine dẫn đến giảm tổng hợp melanin. Những bệnh nhân này đổ mồ hôi, mùi chuột do sự hình thành acid phenylacetic.

Việc điều trị PKU liên quan đến việc giới hạn phenylalanine trong đồ ăn hàng ngày giữa 250 và 500mg/ngày, nó thường đòi hỏi một công thức bán tổng hợp. Thời gian cần thiết của việc điều trị bằng chế độ ăn kiêng như vậy chưa được thống nhất. Mặc dù có thời kỳ người ta cho rằng chế độ ăn kiêng có thể được nói lỏng vào lúc 6 tuổi, đó là sau khi não đã thuần thực phần lớn. Những bằng chứng mới hơn chứng minh rằng nhiều bệnh nhân già hơn bị tác động có hại khi đưa lại phenylalanine vào chế độ ăn hàng ngày. Vì vậy, đã có khuyến nghị là một số giới hạn phenylalanine được duy trì mãi.

Ở những nước phát triển, kiểu hình lâm sàng của PKU kinh điển hiện nay chỉ có ý nghĩa lịch sử nhiều hơn là nỗi lo lắng về sức khỏe cộng đồng có ý nghĩa. Khoảng 10 triệu trẻ sơ sinh trên thế giới được sàng lọc hàng năm về tăng phenylalanine huyết bằng một xét nghiệm máu đơn thuần và phần lớn trong số 1000 trường hợp mới được ước đoán điều trị kịp thời.

Kết quả của những chương trình sàng lọc trẻ sơ sinh để phát hiện PKU và việc xác lập kịp thời một chế độ ăn có phenylalanine thấp đã mang đến cho nhiều người đồng hợp tử mắc PKU một cuộc sống bình thường và khả năng sinh sản. Vì vậy, đã hình thành dịch vụ chăm sóc sức khỏe cho những bà mẹ có hy vọng có thai là đồng hợp tử của PKU (PKU của mẹ). Việc xác lập lại một chế độ ăn có phenylalanine thấp được kiểm soát một cách chặt chẽ trong khi có mang là cần thiết để thai nhi tránh được những biến chứng kết hợp với tăng phenylalanine nguồn gốc từ mẹ. Những trẻ còn ẵm ngửa phơi nhiễm với các mức cao của phenylalanine trong tử cung có một nhóm những bất thường bao gồm tật đầu nhỏ, chậm phát triển tinh thần, chậm phát triển và những khuyết tật cấu trúc của tim. Nói cách khác, các mức cao của phenylalanine sinh quái thai.

Bệnh tyrosine huyết

Bệnh tyrosin huyết (tyrosin huyết gan thận, tyrosin huyết typ I) là một sai sót di truyền lặn nhiễm sắc thể thường hiếm gặp (1 trong 100.000) của dị hoá tyrosin, biểu hiện như một bệnh gan cấp tính ở giai đoạn đầu của lứa tuổi còn ẵm ngửa hoặc như một bệnh mạn tính hơn của gan, thận và não ở trẻ em. Những mức tyrosin và những chất chuyển hoá của nó tăng được tìm thấy trong máu. Cả hai thể của bệnh gây nên do thiếu fumarylacetoacetate hydrolase (15q23–25), enzym này trong quá trình dị hoá chuyển hoá tyrosin thành fumarat và acetoacetat. Thể cấp có đặc điểm là thiếu hoàn toàn hoạt động của enzym, trong khi những trẻ em với bệnh mạn tính biểu hiện những hoạt động còn dư lại của enzym. Tổn thương tế bào trong bệnh tyrosin huyết được quy cho là do sự hình thành những chất chuyển hoá độc bất thường, đó là succinylaceton và succinylacetat.

Bệnh tyrosin huyết cấp tính biểu hiện trong những tháng đầu của đời sống như gan to, phù, chậm lớn, và mùi mồ hôi giống cải bắp. Trong vòng ít tháng, trẻ chết do suy gan.

Bệnh tyrosin huyết mạn tính có đặc điểm là xơ gan, rối loạn chức năng ống thận (hội chứng Fanconi) và những bất thường thần kinh. Ung thư biểu mô tế bào gan xảy ra trong khoảng trên một phần ba số bệnh nhân. Hầu hết trẻ em chết trước 10 tuổi. Ghép gan sữa chữa những bất thường chuyển hoá của gan và ngăn cản những cơn bệnh thần kinh. Ghép gan thận kết hợp cũng mới được thực hiện để điều trị bệnh tyrosin huyết mạn tính. Chẩn đoán trước sinh được thực hiện bằng việc phát hiện succinylacetat trong nước ối hoặc thiếu fumarylacetoacetate hydrolase trong những tế bào thu được do chọc dịch ối hoặc lấy mẫu nhung mao rau.

Bệnh alcapton niệu (*bệnh mô xám nâu*)

Bệnh alcapton niệu là một bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường hiếm gặp có đặc điểm là việc bài tiết acid homogentisic trong nước tiểu, nhiễm sắc tố toàn thể và viêm khớp. Việc thiếu hụt homogentisic, một sản phẩm gen trung gian trong chuyển hoá của phenylalanin và tyrosin. Bệnh alcapton niệu có ý nghĩa lịch sử lớn hơn là tầm quan trọng lâm sàng. Những nghiên cứu của gần một thế kỷ trước bởi Garrod và những tác giả khác đã mô tả hình thái di truyền của bệnh alcapton niệu và là lần đầu tiên xác định quan niệm về những sai sót bẩm sinh di truyền trong chuyển hoá.

Những bệnh nhân mắc alcapton niệu, bài tiết nước tiểu thâm màu đi nhanh, phản ánh sự hình thành của một sắc tố trong oxi hoá không do enzym của acid homogentisic. Trong bệnh alcapton niệu kéo dài, một sắc tố tương tự lắng đọng trong nhiều mô, đặc biệt là củng mạc mắt, sụn trong nhiều vùng (xương sườn, thanh quản, khí quản), gân, các màng khớp. Mặc dù sắc tố có màu đen – xanh nhạt khi nhìn bằng mắt thường, nó có màu nâu dưới kính hiển vi và là lý do có tên bệnh mô xám nâu (màu đất son) được đặt tên bởi Virchow. Bệnh khớp thoái hoá thường gây tàn tật ("viêm khớp mô xám nâu") thường phát hiện sau nhiều năm bị

bệnh alcapton niệu. Đây là ý tưởng quy cho bệnh khớp do lắng đọng sắc tố nhưng điều đó không được chứng minh. Mặc dù tổn thương của nhiều cơ quan, bệnh alcapton niệu không làm giảm tuổi thọ của người bị bệnh.

Bạch biến

Bạch biến là một nhóm không đồng nhất của nhiều bệnh di truyền có đặc điểm là giảm sắc tố do hậu quả của không có hoặc sinh tổng hợp melanin giảm. Bệnh này được tìm thấy ở tất cả thế giới động vật (từ côn trùng tới người). Typ phổ biến nhất là bạch biến da mắt (OCA), một nhóm các bệnh liên quan chặt chẽ với nhau và từ một ngoại lệ hiếm gặp duy nhất, bệnh biểu hiện là những tính trạng lặn nhiễm sắc thể thường. OCA có đặc điểm là thiếu hoặc hoàn toàn không có sắc tố melanin trong da, nang lông và mắt. Tỷ lệ của OCA ở người da trắng là thay đổi từ 1 cho 18.000, ở Mỹ tới 1 cho 10.000 ở Ireland. Những người da đen Mỹ có cùng tỷ lệ cao của OCA như người Ireland.

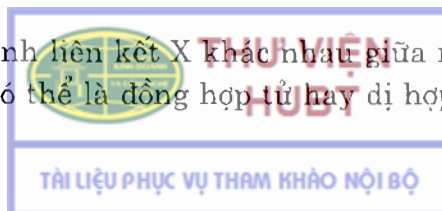
Hai thể chính của OCA được phân biệt bằng sự có mặt hoặc không có của tyrosinase, enzym đầu tiên trong đường sinh tổng hợp chuyển hoá tyrosine thành melanin.

OCA tyrosinase dương tính là typ phổ biến nhất của bạch biến ở cả người da trắng và da đen. Những bệnh nhân này thường bắt đầu cuộc sống với bạch biến hoàn toàn, nhưng khi lớn lên, một lượng nhỏ sắc tố có thể được phát hiện trên lâm sàng tích lũy lại. Sai sót gây nên việc cản trở tổng hợp melanin trong OCA tyrosinase dương tính được cho là do những đột biến trong gen p(15q11.2–13), gen này tương đồng với gen pink-eyed (p) của chuột. Gen P được giả định là mã hoá một protein vận chuyển tyrosin.

OCA tyrosinase âm tính là typ thứ hai của những typ phổ biến nhất của bạch biến và có đặc điểm là không có hoàn toàn tyrosinase (11q14–21) và melanin, mặc dù có những tế bào hắc tố và chứa những melanosom (thể melanin) không có sắc tố. Người bị bệnh có tóc trắng tuyết, da màu hồng nhạt, móng mắt xanh và đồng tử màu đỏ nổi bật, do không có sắc tố của võng mạc. Những người mắc OCA thường có những vấn đề nhãn khoa trầm trọng, bao gồm sợ ánh sáng, lác mắt, giật nhãn cầu và độ tinh của thị giác giảm. Da của tất cả các typ bạch biến có sự nhạy cảm mạnh với ánh nắng mặt trời và cần thiết bôi kem chống nắng ở những vùng phơi nhiễm. Những bệnh nhân này có nguy cơ mắc ung thư biểu mô vảy cao của da ở những vị trí phơi nhiễm ánh nắng. Thực ra, trong một nhóm trên 500 người bị bạch biến ở châu Phi xích đạo, không người nào sống quá 40 tuổi, gần như tất cả đều chết vì ung thư. Điều lạ là những người bạch biến có tỷ lệ mắc u hắc tố ác tính thấp hơn bình thường.

4.13. Bệnh liên kết X

Sự bộc lộ của một bệnh liên kết X khác nhau giữa nam và nữ. Những phụ nữ có hai nhiễm sắc thể X có thể là đồng hợp tử hay dị hợp tử cho một tính trạng đã



biết. Do đó, sự bộc lộ trên lâm sàng của một tính trạng ở phụ nữ thay đổi phụ thuộc vào nó là trội hoặc lặn. Trái lại, những đàn ông chỉ có một nhiễm sắc thể X và được gọi là bán hợp tử cho cùng một tính trạng. Vì vậy, bất kể tính trạng là trội hoặc lặn, nó luôn luôn bộc lộ ở nam giới.

Một thuộc tính cơ bản của di truyền liên kết X, trội hoặc lặn, là không truyền từ cha sang con trai. Điều này phản ánh là người cha có triệu chứng chỉ truyền cho nhiễm sắc thể Y bình thường của mình cho con trai. Trái lại, người bố này thường truyền nhiễm sắc thể X của mình cho con gái. Vì vậy, con gái bắt buộc mang tính trạng này. Do đó, bệnh theo kinh điển bỏ cách quãng một thể hệ nam giới và người phụ nữ mang bệnh truyền tính trạng cho cháu trai của một người đàn ông có triệu chứng ban đầu.

Những tính trạng trội liên kết X

Sự trội liên kết X là sự bộc lộ của một tính trạng giữa sự di truyền trội và lặn. Những đặc điểm riêng biệt của những bệnh trội liên kết X như sau:

- Tỷ lệ nữ bị bệnh gấp hai lần nam giới.
- Một phụ nữ dị hợp tử truyền bệnh cho một nửa số con, bất kể nam hay nữ.
- Một người đàn ông có bệnh liên kết X trội chỉ truyền bệnh cho những con gái của mình.
- Sự bộc lộ trên lâm sàng của bệnh có xu hướng ít trầm trọng hơn và biến đổi nhiều hơn ở những phụ nữ dị hợp tử so với ở nam giới bán hợp tử.

Chỉ một ít bệnh trội liên kết X được mô tả, trong đó có bệnh còi xương phosphat huyết thấp gia đình và thiếu ornithine transcarbamylase. Trong những bệnh như vậy, những biến đổi trong sự bộc lộ kiểu hình của một tính trạng ở phụ nữ có thể được cắt nghĩa, ít nhất một phần, bởi tác động Lyon (ví dụ, sự mất hoạt hoá của một nhiễm sắc thể X). Sự mất hoạt hoá ngẫu nhiên này gây hậu quả thể khám cho alen đột biến, một trạng thái có thể kết hợp với sự bộc lộ không hằng định của tính trạng.

Những tính trạng lặn liên kết X

Hầu hết những tính trạng liên kết X là lặn, đó là những phụ nữ dị hợp tử không bộc lộ bệnh lâm sàng. Những đặc điểm của kiểu di truyền này như sau:

- Con trai của những phụ nữ mang một tính trạng có nguy cơ 50% có bệnh do di truyền, những con gái không có triệu chứng.
- Tất cả con gái của người bị bệnh là những người mang tính trạng không triệu chứng, nhưng những con trai của người đàn ông này không mang tính trạng, vì vậy không thể truyền cho con cái họ.
- Những người đàn ông đồng hợp tử không triệu chứng là hậu quả của sự kết đôi hiếm hoi của một người đàn ông bị bệnh và một người phụ nữ dị hợp tử.
- Những tính trạng có xu hướng xảy ra ở những người chú bác của mẹ và ở những người anh em chú bác là con những người chị của mẹ.

Những bệnh lặn liên kết X

Bệnh	Tỷ lệ ở nam
Hội chứng X dễ hư biến	1/2.000
Bệnh ưa chảy máu A (thiếu yếu tố VIII)	1/10.000
Bệnh ưa chảy máu B (thiếu yếu tố IX)	1/70.000
Loạn dưỡng cơ Duchenne– Becker	1/3.500
Thiếu glucose–6–phosphate dehydrogenase	Tới 30%
Hội chứng Lesch– Nyhan (thiếu HPRT)	1/10.000
Bệnh u hạt mạn tính	Không hiếm
Bệnh vô gammaglobulin huyết liên kết X	Không hiếm
Suy giảm miễn dịch kết hợp nặng liên kết X	Hiếm
Bệnh Fabry	1/40.000
Hội chứng Hunter	1/70.000
Bệnh thượng thận– loạn dưỡng chất trắng não	1/100.000
Bệnh Menke	1/100.000

Loạn dưỡng cơ liên kết X (*loạn dưỡng cơ Duchenne và Becker*)

Loạn dưỡng cơ là một số bệnh loạn dưỡng cơ tàn phá, hầu hết những bệnh này là liên kết X, mặc dù một số ít là lặn nhiễm sắc thể thường. Những bệnh loạn dưỡng cơ liên kết X là những bệnh di truyền ở người thường gặp nhất, xảy ra ở 1 cho 3500 con trai, một tỷ lệ gần với tỷ lệ bệnh xơ nang.

Loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD), một biến thể phổ biến nhất, là bệnh thoái hoá cơ tiến triển nặng dần gây tử vong xuất hiện trước 4 tuổi.

Loạn dưỡng cơ Becker (BMD) là alen tương ứng với DMD nhưng thường gặp hơn và nhẹ hơn.

Bệnh sinh DMD và BMD được gây nên do thiếu dystrophin, một thành phần của nhóm các protein của khung tế bào màng, bao gồm α -actinin và spectrin. Protein này khu trú ở mặt bào tương của màng tế bào của những tế bào cơ và gắn với nó bởi những glycoprotein màng thiết yếu (phức hợp glycoprotein kết hợp dystrophin), chính phức hợp này lại gắn với laminin ngoài tế. Vì vậy, những phân tử dystrophin tạo thành một mạng lưới kết nối những tơ actin với chất cơ bản ngoài tế bào, một chức năng có lẽ duy trì những đặc tính cơ học của tế bào cơ và tính đàn hồi cần thiết trong quá trình co và giãn của các sợi cơ. Đã có ý kiến cho rằng thiếu dystrophin dẫn đến một màng không hoàn chỉnh, màng này bị tổn hại trong quá trình co, một tác động tạo tiền đề cho sự chết của tế bào cơ.

Gen DMD (loạn dưỡng cơ Duchenne), mã hoá dystrophin là một trong những gen của người đã biết, lớn nhất (khoảng 2×10^6 cặp base) và khu trú ở tay ngắn của nhiễm sắc thể X (Xp21). Những thiếu đoạn trong DMD gây nên những sai sót, trong hơn 60% các trường hợp loạn dưỡng cơ. Với hầu hết những trường hợp còn lại

biểu hiện những đột biến điểm. Những bệnh nhân Duchenne bị bệnh trầm trọng hơn không có dystrophin có thể phát hiện, trong khi những bệnh nhân với biến thể Becker có phân tử dystrophin nhỏ hơn bình thường. Một phần ba những bệnh nhân với DMD biểu hiện những đột biến mới, một phần ba những đột biến ở người mẹ, và một phần ba những đột biến trong một gia đình nhiều hơn một thế hệ.

Trong hầu hết các trường hợp, những khác nhau giữa DMD và BMD phản ánh bản chất của đột biến trong gen DMD. Hầu như tất cả (96%) bệnh nhân DMD có những thiếu đoạn xê dịch khung gây hậu quả hoặc thiếu hoàn toàn của dystrophin có thể phát hiện được hoặc là một protein giảm về kích thước và biểu hiện những bất thường hoặc thiếu đoạn của vùng tận cùng- C. Trái lại, 85% bệnh nhân DMD có những đột biến trong khung dẫn đến sự đảo ngược cắt ngang của protein, nhưng trong đó vùng tận cùng C còn được bảo toàn.

Biểu hiện lâm sàng: những triệu chứng của DMD tiến triển theo tuổi. Trong năm đầu của đời sống, trẻ còn ẵm ngửa có vẻ bình thường, nhưng trên một nửa số trẻ chưa đi được vào 18 tháng tuổi, sau đó dáng đi nặng nề. Sự teo đi của những cơ gần tâm và giả phì đại của những cơ bắp chân trở nên rõ rệt. Trên 90% trẻ em trai bị bệnh gắn liền với chiếc ghế tựa vào tuổi 11. Trong bệnh giai đoạn muộn, những triệu chứng của tim là phổ biến và bệnh cơ tim là nguyên nhân phổ biến của tử vong. Có sự giảm mức độ thông minh và một phần năm bệnh nhân có sự chậm chạp có ý nghĩa. Sự có mặt của dystrophin trong vỏ não có lẽ là nguyên nhân kết hợp DMD với suy giảm tinh thần. Tuổi trung bình tử vong của trẻ em trai với DMD là 17 tuổi, một con số chỉ lâu hơn hai năm so với con số đã được báo cáo từ một thế kỷ trước.

Biến thể Becker của loạn dưỡng cơ giống như thể Duchenne nhưng với khởi phát muộn hơn và triệu chứng học lâm sàng nhẹ hơn. Gần như tất cả các bệnh nhân còn đi được đến 12 tuổi và 95% sống sót ngoài 21 tuổi. Sự chậm phát triển tinh thần không phải là đặc điểm của kiểu hình DMD.

Việc chẩn đoán DMD/BMD trong trạng thái lâm sàng được thực hiện bằng việc phát hiện các mức creatine kinase tăng trong máu và những phát hiện bệnh học trong sinh thiết cơ. Chẩn đoán trước sinh và phát hiện người mang bệnh có thể được thực hiện bằng phân tích DNA. Hai phần ba những phụ nữ mang bệnh có các mức creatinine kinase huyết thanh tăng.

Bệnh ưa chảy máu A (thiếu yếu tố VIII)

Bệnh ưa chảy máu là một bệnh lặn liên kết X của quá trình đông máu gây hậu quả chảy máu tự phát, đặc biệt vào các khớp, cơ và nội tạng. Hiện nay đã biết rõ là bệnh ưa chảy máu kinh điển gồm hai bệnh khác biệt, một bệnh là hậu quả của những đột biến trong gen mã hoá yếu tố VIII (bệnh ưa chảy máu A) và một bệnh khác gây nên do những sai sót trong gen của các yếu tố IX. Vì bệnh ưa chảy máu A là một bệnh chảy máu di truyền liên kết giới tính gặp phổ biến nhất (1 cho 5000 đến 10.000 nam giới), phần dưới đây chỉ trình bày về biến thể này.

Bệnh ưa chảy máu là một trong những bệnh di truyền ở người cổ xưa nhất đã được mô tả trong bộ kinh cơ bản về luật lệ và truyền thống Do Thái Talmud gần hai nghìn năm trước. Những trẻ trai còn ẵm ngửa của những gia đình chảy máu gây tử vong sau lễ cắt bao quy đầu được miễn nghi thức lễ này. Sự truyền thiên hướng chảy máu cho con trai của những bà mẹ không bị bệnh đã được biết từ hai trăm năm trước. Sau đó, bệnh trở thành sự chú ý của công chúng sau sự phát tán bệnh ưa chảy máu khắp các gia đình hoàng gia của châu Âu do những con gái của nữ hoàng Victoria. Cuối cùng, gen của yếu tố VIII được xác định dòng năm 1984, cho phép phát hiện cơ sở phân tử của bệnh ưa chảy máu A.

Bệnh sinh: những đột biến trong gen của yếu tố VIII rất lớn ở đầu của tay dài nhiễm sắc thể X (Xq28) bao gồm đảo ngược gen, những mất đoạn, những đột biến và ghép đoạn. Mỗi gia đình với bệnh ưa chảy máu trong lịch sử hiện thời có một đột biến khác (alen đột biến riêng). Trong một nửa số trường hợp bệnh ưa chảy máu A, bệnh có thể được xác định qua nhiều thế hệ, nhưng ở một nửa khác, những đột biến mới xảy ra trong hai thế hệ là nguyên nhân của địa tạng chảy máu. Trong hầu hết những đột biến mới phát sinh này, nguồn gốc từ mẹ, ông của mẹ hoặc bà của mẹ vừa được xác định.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng: những bệnh nhân với bệnh ưa chảy máu A có xu hướng chảy máu nhẹ, vừa hoặc nặng. Ở hầu hết những bệnh nhân này, sự trầm trọng của bệnh tương đương với khối lượng của hoạt động của yếu tố VIII trong máu. Một nửa số bệnh nhân gần như không có hoạt động của yếu tố VIII và thường bị chảy máu tự phát. Một phần ba số bệnh nhân có tới 10 đơn vị yếu tố VIII cho một decilit, chỉ ngẫu nhiên có chảy máu tự phát, nhưng những xuất huyết là phổ biến sau một chấn thương tối thiểu. Một phần năm những người bị bệnh ưa chảy máu có trên 10U/dL và chỉ bị bệnh chảy máu sau một chấn thương hay phẫu thuật có ý nghĩa.

Biến chứng thường gặp nhất của bệnh ưa chảy máu A là viêm khớp biến dạng gây nên do chảy máu lặp lại vào nhiều khớp. Mặc dù không phổ biến, chảy máu vào não trước đây là nguyên nhân thường gặp nhất của tử vong ở những người bệnh ưa chảy máu. Huyết niệu, tắc ruột, tắc đường hô hấp có thể xảy ra do chảy máu vào các cơ quan này.

Việc điều trị bằng truyền yếu tố VIII để duy trì mức yếu tố đông này thường kiểm soát được địa tạng chảy máu. Đáng tiếc, nhiều bệnh nhân mắc hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) và viêm gan do virus do hậu quả việc ô nhiễm những chế phẩm của yếu tố VIII. Những biến chứng này hầu như đã được loại bỏ nhờ việc sàng lọc những người cho máu và việc xử lý bằng nhiệt để làm mất hoạt hoá HIV trong những sản phẩm của yếu tố VIII được tinh chế. Việc có sẵn yếu tố VIII tái tổ hợp của người hiện nay tránh được tất cả những biến chứng nhiễm khuẩn. Việc sàng lọc ở phụ nữ để phát hiện những người mang bệnh và chẩn đoán trước đẻ những thai nhi bị bệnh bằng việc dùng những dấu ấn DNA chính xác cao.

Hội chứng X dễ bị hư hại

Hội chứng X dễ bị hư hại là thể phổ biến nhất của chậm phát triển tinh thần di truyền và gây nên do sự trải rộng của đoạn lặp lại CGG ở vị trí dễ bị hư hại Xq27. Nó chỉ đứng thứ hai sau hội chứng Down về nguyên nhân có thể xác định được của chậm phát triển tinh thần. Bệnh ảnh hưởng đến 1 trong 1250 nam và 1 trong 2.500 nữ.

Bệnh sinh: một sự thực đã được biết rõ là nhiều nam giới hơn là nữ giới rơi vào tình trạng chậm phát triển tinh thần đã được gán cho là do những yếu tố xã hội. Tuy nhiên, vào đầu những năm 1970 người ta đã nhận biết rằng di truyền liên kết X của chậm phát triển tinh thần là nguyên nhân của phần lớn sự quá nhiều nam giới này. Trong khi gần 20% tất cả các trường hợp chậm phát triển tinh thần di truyền là những bệnh liên kết X, một phần năm những trường hợp này kết hợp với một sai sót gen duy nhất, nghĩa là một vị trí dễ bị hư hại trên nhiễm sắc thể X (Xq27).

Một vị trí dễ bị hư hại là một ổ gen đặc hiệu, hoặc một băng, trên một nhiễm sắc thể bị đứt gãy một cách dễ dàng. Nó thường được phát hiện trong những tiêu bản tế bào di truyền như một khe không nhuộm màu hoặc một chỗ thất lại. Điều quan trọng là trong điều kiện thường quy của những tế bào được chuẩn bị để phân tích kiểu nhân, hầu hết những vị trí dễ bị hư hại không được phát hiện. Tuy nhiên, khi cùng những tế bào này trong nuôi cấy được xử lý để cản trở việc tổng hợp DNA (ví dụ, methotrexate, floxuridine), những vị trí dễ bị hư hại được phát hiện. Có ít nhất 11 vị trí, có thể nhiều tới 50 vị trí dễ bị hư hại xảy ra trên bộ gen của nhiều người, cả trên những nhiễm sắc thể thường và nhiễm sắc thể X. Tuy nhiên, ổ gen ở Xq27 kết hợp với chậm phát triển tinh thần và những biểu hiện lâm sàng khác là đặc trưng của hội chứng X dễ bị hư hại. Như đã nêu trên, vị trí dễ bị hư hại ổ gen Xq27 là một loại riêng biệt của đột biến có đặc điểm là sự khuếch đại của đoạn lặp lại CGG.

Trong những gia đình X dễ bị hư hại liên quan với địa vị của gia phả, đó là, những thế hệ sau hơn dễ bị bệnh so với thế hệ sớm hơn (nghịch lý Sherman). Hiện tượng này liên quan với đặc tính tiến triển sự mở rộng của đoạn lặp lại bộ ba. Những nhiễm sắc thể có chứa khoảng 52 lần lặp lại có thể trải qua tăng số lượng lặp lại – cái gọi là sự bành trướng. Một sự bành trướng nhỏ có thể tăng lên, đặc biệt trong giảm phân của tế bào sinh dục ở phụ nữ, dẫn đến những bành trướng lớn hơn ở những thế hệ tiếp sau. Những thay đổi này được biết là những tiền đột biến và những người với những bành trướng nhỏ này không có triệu chứng. Những bành trướng với trên 200 lần lặp lại kết hợp với chậm phát triển tinh thần và biểu hiện những đột biến đầy đủ. Sự bành trướng của một tiền đột biến thành một đột biến đầy đủ trong quá trình hình thành giao tử chỉ xảy ra ở phụ nữ. Vì vậy, những con gái của những người đàn ông với những tiền đột biến (những người mang) không bao giờ có triệu chứng trên lâm sàng, trong chị em

gái của một người đàn ông truyền bệnh đôi khi sinh ra những người con gái bị bệnh. Tuy nhiên, con gái của những người đàn ông mang bệnh thường có tiền đột biến. Tỷ lệ của sự chuyển đổi một tiền đột biến thành một đột biến đầy đủ ở những người phụ nữ này (có nghĩa là con trai của họ có khả năng bị hội chứng X dễ hư hại) thay đổi theo chiều dài của đường bình trưởng. Những tiền đột biến có trên 90 lần lặp lại gần như luôn luôn được chuyển đổi thành những đột biến đầy đủ. Vì hội chứng X dễ hư hại là lặn, hầu hết những con gái của những người đàn ông mang bệnh truyền sự phát triển chậm về tinh thần cho 50% những con trai của họ. Xem xét này cắt nghĩa nguy cơ lớn hơn của bệnh cho những thế hệ kế tiếp của những gia đình X dễ hư hại.

Biểu hiện lâm sàng: những trẻ sơ sinh nam bị hội chứng X dễ bị hư hại có vẻ bình thường, nhưng ở tuổi trẻ em, những đặc điểm điển hình xuất hiện, bao gồm vòng đầu tăng, mặt thô, duỗi quá mức của khớp, tình hoàn to ra và những dị hình của các van tim. Chậm phát triển tinh thần nặng, với điểm IQ thay đổi từ 20 đến 60. Đáng chú ý là một tỷ lệ có ý nghĩa những trẻ em trai có thuộc tính tự kỷ mang nhiễm sắc thể X dễ hư hại. Trong người mang bệnh là nữ, họ là những người bị tật nguyền về tinh thần, sự trầm trọng của tình trạng xấu đi về trí tuệ thay đổi từ không có khả năng học tập với IQ bình thường tới chậm phát triển nghiêm trọng.

Chỉ 80% nam giới bộc lộ vị trí dễ hư hại của Xq27 là chậm phát triển tinh thần; 20% còn lại bình thường về lâm sàng nhưng có thể truyền tính trạng. Mới đây, một hội chứng mới có đặc điểm là run, mất điều hoà và khả năng nhận biết giảm ở những người nam giới già với những tiền đột biến X dễ hư biến. Bệnh này có sự giống về lâm sàng với bệnh Parkinson và được gọi là hội chứng mất điều hoà run X dễ bị hư biến. Trong số những nữ giới được biết là mang nhiễm sắc X dễ hư hại (người mang bắt buộc), hai phần ba bình thường về trí tuệ và vị trí dễ hư hại trên nhiễm sắc thể X không thể được xác định. Trái lại, một phần ba nữ giới mang nhiễm sắc thể X dễ hư hại chậm phát triển về tinh thần, gần như tất cả có ổ gen Xq27 dễ hư hại. Đã chứng minh được rằng tính biến đổi này trong bộc lộ kiểu hình ở nữ có thể có liên quan với hình thái của mất hoạt hoá X.

Bệnh Fabry

Bệnh Fabry là thiếu α -galactosidase A của lysosom. Hội chứng liên kết X này dẫn đến tích lũy globotriaosylceramide và những glycosphingolipid khác trong nội mô của não, tim, da, thận và những cơ quan khác. Một typ đặc biệt của u, u mạch sừng hoá là đặc trưng của những biểu hiện da của bệnh Fabry. Vì tuần hoàn bị ảnh hưởng về chức năng trở nên tăng tác hại, dẫn đến suy mạch máu nặng dần, gây hậu quả nhồi máu não, thận, tim. Những người bị bệnh chết sớm ở tuổi trẻ em do những biến chứng của bệnh mạch máu. Những phương pháp điều trị mới sử dụng α -D-galactose tái kết hợp hứa hẹn sự dừng tiến triển của bệnh.

5. BỆNH CỦA TY THỂ

Những protein của ty thể được mã hoá bởi cả những bộ gen của nhân và ty thể. Đặc biệt những protein chuỗi hô hấp của ty thể được mã hoá bởi những gen nhân, trong khi nhiều protein khác là sản phẩm bộ gen của ty thể. Một số bệnh (mendel) lặn nhiễm sắc thể thường, hiếm gặp là biểu hiện những sai sót trong những protein của ty thể được mã hoá bởi nhân vừa được mô tả. Tuy nhiên, hầu hết những sai sót di truyền trong chức năng của ty thể là hậu quả của những đột biến trong chính bộ gen của ty thể. Để hiểu rõ những bệnh này cần có sự hiểu biết di truyền học duy nhất của ty thể. Những đặc điểm này bao gồm như sau:

- **Sự di truyền từ mẹ:** tất cả những ty thể của động vật có xương sống được di truyền từ mẹ qua trứng, nó có tới 300.000 bản sao của DNA của ty thể (mtDNA).

- **Tính biến đổi của những bản sao mtDNA:** số lượng của những ty thể và số lượng những bản sao của mtDNA cho một ty thể thay đổi trong các mô khác nhau. Mỗi ty thể chứa từ 2 đến 10 bản sao mtDNA và nhu cầu của những typ tế bào khác nhau về ATP tương quan với lượng DNA cho mỗi ty thể.

- **Tác động ngưỡng:** vì bất kỳ một tế bào nào đã biết đều chứa nhiều ty thể và vì vậy nó chứa hàng trăm đến hàng nghìn bản sao mtDNA. Những đột biến trong mtDNA dẫn tới những quần thể hỗn hợp của những bộ gen của ty thể bình thường và đột biến. Tình trạng này được gọi là dị chất. Kiểu hình kết hợp với những đột biến của mtDNA phản ánh sự trầm trọng của đột biến, tỷ lệ của những bộ gen đột biến và nhu cầu của mô về ATP. Trong tình trạng này, các mô khác nhau đòi hỏi tỷ lệ tối thiểu khác nhau (những ngưỡng) của việc sản xuất ATP để duy trì hoạt tính chuyển hoá đặc trưng của chúng; não, tim và cơ xương có những nhu cầu năng lượng đặc biệt lớn.

- **Tỷ lệ đột biến cao:** tỷ lệ đột biến của mtDNA cao hơn rất nhiều so với DNA của nhân do khả năng sửa chữa của DNA kém (ít nhất một phần).

Những bệnh gây nên do những đột biến trong bộ gen của ty thể chủ yếu ảnh hưởng đến hệ thần kinh, tim và cơ xương. Suy giảm chức năng trong tất cả những bệnh này có thể được xác định bằng phosphoryl oxi hoá (OXPHOS) không đầy đủ. Những bệnh OXPHOS vừa được phân thành những loại sau: I, những đột biến nhân; II, những đột biến điểm của mtDNA; III, những thiếu đoạn của mtDNA và IV, do những sai sót di truyền chưa được xác định.

Tất cả những bệnh ty thể do di truyền hiếm gặp và có những biểu hiện lâm sàng khác nhau dựa trên những nhận xét đã thảo luận ở phần trên. Bệnh ở người đầu tiên gây nên do một đột biến điểm của mtDNA là bệnh thần kinh thị di truyền Leber, một bệnh có đặc điểm là mất thị lực tiến triển nặng dần. Từ đó, những bệnh cơ và những bệnh não cơ khác nhau đã được xác định. Bệnh cơ tim phì đại cũng là một biểu hiện phổ biến của những bệnh OXPHOS.

6. SỰ IN DI TRUYỀN

In di truyền là sự quan sát về một kiểu hình kết hợp với một số gen phụ thuộc vào alen được di truyền từ mẹ hoặc cha. Hiện tượng này có hàm ý là trong trường hợp của những gen đã được in, một alen của mẹ hoặc cha còn được giữ trong tình trạng không hoạt động. Quá trình sinh lý bình thường này là hậu quả của việc methyl hoá DNA của những nhóm cytosin trong những thành phần điều hoà của một alen đã được in. Alen không được in cung cấp chức năng sinh học của ổ gen di truyền. Nếu alen không được in sau đó bị đứt gãy do đột biến, alen in không thể bù trừ chức năng sinh học bị mất. Việc in xảy ra trong giảm phân của quá trình tạo giao tử và hình thái in được duy trì ở mức độ khác nhau trong những mô khác nhau. Đó là sự sắp xếp lại khuôn trong giảm phân ở những thế hệ tiếp theo, vì vậy sự lựa chọn của một alen được biết để in có thể thay đổi từ thế hệ này sang thế hệ sau.

Trong trường hợp cực độ đã chứng minh được trên thể thực nghiệm là phôi của động vật có vú trong đó cả hai bộ nhiễm sắc có nguồn gốc từ cha hoặc mẹ không bao giờ sống sót đến kỳ đẻ. Một biểu hiện ít trầm trọng hơn của in di truyền gặp trong thể hai từ một phía, cha hoặc mẹ, trong đó cả hai thành phần của một cặp nhiễm sắc thể duy nhất được thừa kế của cùng cha hoặc mẹ. Cặp nhiễm sắc thể này có thể là bản sao của một nhiễm sắc thể của cha hoặc mẹ (thể hai không đều của một cha hoặc mẹ). Thể hai duy nhất của cha hoặc mẹ là một bất thường nhưng vừa được chứng minh là những hình thái không mong đợi của sự thừa kế những tính trạng di truyền. Ví dụ, một đứa trẻ với một thể hai đều nhau của cha hoặc mẹ có thể biểu hiện như một bệnh lặn khi chỉ một cha hoặc mẹ mang tính trạng, như vừa được quan sát thấy ở một số ít trường hợp của bệnh xơ nang và bệnh ưa chảy máu A. Sự mất đi của một nhiễm sắc thể từ một thể ba hoặc sự nhân đôi của một nhiễm sắc thể trong trường hợp thể một có thể dẫn đến thể hai của một cha hoặc mẹ. Đáng chú ý là có nhiều tới 1% của những thai nhi có thể sống được mang thể hai của cha hoặc mẹ duy nhất.

In di truyền cũng được minh hoạ rõ bởi một số bệnh di truyền có kiểu hình được quyết định bởi nguồn từ cha hoặc mẹ của alen đột biến. Thiếu đoạn của ổ gen nhiễm sắc thể 15q11–13 gây hậu quả hội chứng Prader–Willi khi nhiễm sắc thể bị sai sót được thừa kế từ mẹ và trong hội chứng Angelman khi nó có nguồn gốc từ cha. Những kiểu hình của những bệnh này khác nhau rõ rệt. **Hội chứng Prader–Willi** biểu hiện giảm trương lực, béo phì, thiếu năng sinh dục, chậm phát triển tinh thần và một gương mặt đặc hiệu. Trái lại, những bệnh nhân với hội chứng Angelman tăng hoạt động, biểu hiện cười không đúng lúc và có bộ mặt khác với hội chứng Prader–Willi và bị những cơn co giật. Việc cắt nghĩa hội chứng Prader–Willi nằm ở việc in (làm im lặng) gen của mẹ trên nhiễm sắc thể 15 và thiếu đoạn cùng vùng trên nhiễm sắc thể của người cha. Tình trạng đảo ngược gặp trong **hội chứng Angelman**, trong đó gen của người cha được in và một gen khác bị thiếu.

Hình thái này giống như một dị hợp tử trong những gen ức chế u do methyl hoá chệch hướng trong một số trường hợp ung thư. Gen gây nên hội chứng Angelman hình như là **UBE3A**. Gen gây nên hội chứng Prader– Willi chưa được xác định chắc chắn.

In di truyền được chứng minh trong một số tình trạng liên quan với bệnh của người. Ví dụ, trong một số ung thư ở trẻ em, bao gồm u Wilms, sarcom xương, u, nguyên bào vồng mạc hai bên và sarcom cơ vân phôi, alen của mẹ trên một gen ức chế u được giả định bị mất, alen còn lại nằm trên một nhiễm sắc thể nguồn gốc từ cha. Trong trường hợp u cuộn mạch gia đình, một u của người lớn, cả nam và nữ có thể mang tính trạng này, nhưng chỉ được truyền qua nam giới. Vì vậy, gen gây bệnh chỉ hoạt động khi nó khu trú trên nhiễm sắc thể thường của người cha. Cuối cùng như đã nêu trên, tiền đột biến của hội chứng X dễ hư hại được mở rộng thành đột biến đầy đủ chỉ trong tạo giao tử ở nữ, chứng tỏ rằng sự lặp lại của ba nucleotid được xử lý một cách khác biệt khi truyền qua nữ hơn là ở nam.

7. DI TRUYỀN ĐA YẾU TỐ

Di truyền đa yếu tố là một thuật ngữ mô tả một quá trình theo đó bệnh là hậu quả của những tác động thêm vào của một số gen bất thường và những yếu tố môi trường. Hầu hết những tính trạng của người bình thường được di truyền như những thuộc tính mendel trội hoặc lặn. Ví dụ, di truyền đa yếu tố quyết định sự thông minh, chiều cao, màu da, vẻ ngoài cơ thể và kể cả tính tình. Một cách tương tự, hầu hết những bệnh mạn tính ở người lớn là những bệnh di truyền đa yếu tố và được biết rõ xảy ra trong những gia đình. Những bệnh như vậy bao gồm đái tháo đường, xơ vữa động mạch và nhiều thể của ung thư, viêm khớp và cao huyết áp. Sự truyền của một số khuyết tật khi sinh cũng là đa yếu tố (ví dụ, khe hở môi và hàm ếch, hẹp môn vị và bệnh tim bẩm sinh).

Những bệnh kết hợp với di truyền đa yếu tố

Người lớn	Trẻ em
Cao huyết áp	Hẹp môn vị
Xơ vữa động mạch	Khe hở môi và hàm ếch
Đái tháo đường, typ II	Bệnh tim bẩm sinh
Đĩa tạng dị ứng	Thoát vị màng não
Vảy nến	Quái thai không não
Tinh thần phân liệt	Tật lỗ tiểu thấp
Viêm cột sống cứng khớp	Chệch khớp háng bẩm sinh
Bệnh gut	Bệnh Hirschprung

Quan niệm về di truyền đa yếu tố dựa trên khái niệm là nhiều gen tương tác với những yếu tố môi trường khác nhau gây nên bệnh ở một bệnh nhân tách biệt. Sự di truyền như vậy dẫn đến sự quần tụ gia đình không tuân theo những quy

luật Mendel đơn giản. Vì vậy, sự di truyền của những bệnh đa gen được nghiên cứu theo những phương pháp di truyền học quần thể hơn là bằng việc phân tích những phả hệ gia đình riêng biệt. Số lượng những gen bị tổn thương chưa được biết với bất kỳ một bệnh đa gen nào. Vì vậy, không thể xác định một cách chính xác nguy cơ của một bệnh đặc biệt trong một trường hợp cụ thể. Xác suất của một bệnh chỉ có thể được dự báo từ số lượng của những người thân thuộc bị bệnh và sự trầm trọng bệnh của họ, được bổ sung bởi những đối chiếu thống kê dựa trên những phân tích quần thể. Trong khi di truyền một gen ý nói về một nguy cơ đặc hiệu của bệnh (ví dụ, 25 hoặc 50%), xác suất của những triệu chứng ở những người họ hàng cấp một của người bị bệnh nhiều gen thường ở mức độ 5 đến 10%.

Cơ sở sinh học của di truyền đa gen dựa trên bằng chứng là trên một phần tư tất cả những ổ gen ở những người bình thường chứa những alen đa hình thái. Tính không đồng nhất về di truyền như vậy tạo cơ sở cho tính biến đổi rộng trong những nhạy cảm với nhiều bệnh, nó được kết hợp với tính đa dạng của những tương tác với những yếu tố môi trường.

- **Sự bộc lộ những triệu chứng tương quan với số lượng những gen đột biến.** Những người họ hàng gần của người bị bệnh có nhiều gen đột biến hơn quần thể dân cư lớn và có nguy cơ lớn hơn bộc lộ bệnh trên lâm sàng. Xác suất bộc lộ cùng một số những gen đột biến cao nhất ở những trẻ sinh đôi giống hệt nhau.

- **Những yếu tố môi trường ảnh hưởng đến sự bộc lộ tình trạng.** Do đó, sự phù hợp về bệnh có thể chỉ xảy ra ở một phần ba những trẻ sinh đôi một trứng thụ tinh.

- **Nguy cơ ở những người họ hàng cấp độ thứ nhất** (cha mẹ, anh chị em ruột, các con) giống nhau (5 – 10%) xác suất bị bệnh giảm đi rõ rệt ở những người họ hàng cấp độ thứ hai.

- **Xác suất bộc lộ ở những con cháu về sau đó bị ảnh hưởng bởi sự bộc lộ tình trạng ở những anh chị em ruột trước đó.** Nếu một hay nhiều trẻ con sinh ra với một khuyết tật đa yếu tố, nguy cơ tái phát ở những con cháu thế hệ tiếp theo tăng gấp đôi. Điều này trái ngược với những tính trạng Mendel trong đó xác suất không phụ thuộc vào số lượng anh chị em ruột bị ảnh hưởng.

- **Sai sót di truyền càng trầm trọng hơn, nguy cơ truyền cho con cháu lớn hơn.** Những bệnh nhân với sai sót nhiều gen trầm trọng hơn có nhiều gen đột biến hơn và vì vậy con cái của họ có nguy cơ lớn hơn thừa kế những gen bất thường so với con cháu của những người bị bệnh ít trầm trọng hơn.

- **Một số bất thường được đặc trưng bởi sự di truyền đa yếu tố có xu hướng thiên lệch giới tính.** Ví dụ, hẹp môn vị phổ biến hơn ở trẻ còn ẵm ngửa nam, trong khi chệch khớp háng bẩm sinh phổ biến hơn ở trẻ nữ. Tính nhạy cảm khác biệt như vậy được cho là biểu hiện sự khác biệt trong ngưỡng bộc lộ của những gen đột biến ở hai giới. Ví dụ, nếu số lượng những đột biến đòi hỏi để sinh

ra hợp môn vị ở nam giới là A, nó có thể đòi hỏi 4A ở nữ. Trong hoàn cảnh như vậy, một phụ nữ bị hợp môn vị khi còn là một đứa trẻ ẵm ngửa có nhiều gen đột biến hơn một người đàn ông bị bệnh tương tự để truyền cho con cái của mình. Đương nhiên, con của một người phụ nữ như vậy có nguy cơ 25% sinh ra với hợp môn vị so với nguy cơ 4% với con của một người đàn ông bị bệnh. Như một quy luật chung, nếu có một tỷ lệ giới tính thay đổi trong tỷ lệ mắc của một khuyết tật đa gen, một thành viên của một giới bị bệnh ít phổ biến hơn có xác suất truyền khuyết tật lớn hơn nhiều.

Sứt môi và hở hàm ếch là bệnh di truyền đa yếu tố

Vào ngày thứ 35 của thai nghén, máu lõi trán kết hợp với máu hàm để tạo thành môi trên. Quá trình này có sự kiểm soát của nhiều gen và những rối loạn trong bộ gen (di truyền và môi trường) ở thời điểm này cản trở việc hợp nhất chính xác dẫn đến vết nứt môi, có hay không có vết nứt hàm ếch. Bất thường này cũng có thể là một phần của hội chứng dị tật hệ thống gây nên do những yếu tố gây quái thai (sỏi, thuốc chống động kinh) và thường gặp ở những trẻ em với những bất thường nhiễm sắc thể.

Tỷ lệ mắc của vết nứt môi có hay không có vết nứt hàm ếch là 1 cho 1000 và tỷ lệ của riêng vết nứt hàm ếch là 1 cho 2.500. Nếu một đứa trẻ sinh ra với vết nứt môi, nguy cơ 4% là đứa trẻ thứ hai sinh ra với cùng khuyết tật. Nếu hai đứa trẻ đều bị ảnh hưởng, nguy cơ tăng lên 9% cho đứa trẻ thứ ba. Khuyết tật giải phẫu càng trầm trọng hơn, xác suất truyền vết nứt môi sẽ lớn hơn. Trong khi 75% các trường hợp vết nứt môi xảy ra ở con trai, con trai của những phụ nữ bị vết nứt môi có nguy cơ mắc khuyết tật này cao hơn gấp bốn lần so với con trai của những người cha bị khuyết tật.

8. SÀNG LỌC NHỮNG NGƯỜI MANG BỆNH DI TRUYỀN

Cho đến mới đây, việc sàng lọc những người mang bệnh di truyền vẫn chưa phải là một công việc phổ biến. Trong những quần thể người Do Thái Ashkenazi, việc sàng lọc để xác định những người mang bệnh Tay– Sachs, một bệnh di truyền lặn nhiễm sắc thể thường, vừa được thực hiện vì tỷ lệ cao của bệnh trong nhóm người này. Một số bệnh di truyền khác cũng được đưa vào trong cái gọi là "sàng lọc Ashkenazi". Mục tiêu của việc sàng lọc này là xác định những cặp vợ chồng trong đó cả hai người là những người mang dị hợp tử và vì vậy họ có nguy cơ 25% con cái bị bệnh cho mỗi lần có thai. Những cặp vợ chồng này có thể được chẩn đoán trước sinh để xác định tình trạng di truyền của thai nhi. Thụ tinh in vitro kết hợp với chẩn đoán di truyền trước cấy ghép đã được thực hiện ở một số trung tâm để đảm bảo phôi được cấy ghép sẽ không có bệnh này.

Mới đây, việc sàng lọc trước sinh cho những người mang bệnh xơ nang đã được một số tổ chức khuyến cáo. Đây là việc áp dụng có quy mô lớn nhất trong xét nghiệm những người mang bệnh di truyền. Đường lối chỉ đạo khuyến cáo là việc

sàng lọc cho bệnh xơ nang chưa được thực hiện cho tất cả những người phụ nữ da trắng và Do Thái Ashkenazi. Vì tỷ lệ tương đối cao của bệnh xơ nang ở những nhóm này. Một nhóm 25 đột biến CF đã được chọn cho xét nghiệm dựa trên DNA này. Nếu một phụ nữ là một người mang đột biến CF, chồng của cô ta cần được xét nghiệm để quyết định liệu họ có nguy cơ có con cái bị bệnh không. Do sự phân bố của những đột biến CF, nhóm người tham gia xét nghiệm theo khuyến cáo chỉ được phát hiện khoảng 80% những đột biến CF đã biết ở người da trắng, nhưng trên 97% ở những người Do Thái Ashkenazi. Ở những nhóm chủng tộc khác, những tỷ lệ phát hiện thấp hơn.

9. CHẨN ĐOÁN TRƯỚC SINH CÁC BỆNH DI TRUYỀN

Chọc hút nước ối và sinh thiết nhung mao rau là những phương pháp quan trọng nhất trong chẩn đoán bệnh phát triển và di truyền. Cả hai phương pháp này đều an toàn, đáng tin cậy và dễ thực hiện. Những chỉ định của sinh thiết nhung mao rau hoặc chọc nước ối ở những phụ nữ có mang như sau:

- **Tuổi 35 và già hơn:** nguy cơ có con với hội chứng Down là khoảng 1 cho 300 cho một phụ nữ 40 tuổi, so với 1 trong 1200 ở tuổi 25. Nguy cơ này còn tăng với tuổi của người mẹ cao hơn.

- **Bất thường nhiễm sắc thể trước đó:** nguy cơ chung của tái phát hội chứng Down ở đứa trẻ tiếp theo của một phụ nữ đã sinh ra một trẻ với thể ba 21 là 1%.

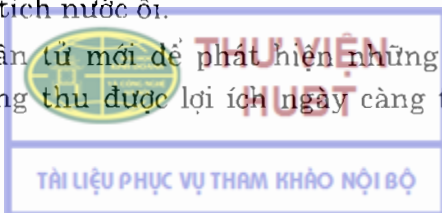
- **Những người mang chuyển đoạn:** ước đoán những nguy cơ con của những người mang chuyển đoạn thay đổi từ 3 đến 15%. Những người mang chuyển đoạn cân bằng có nguy cơ sinh ra những đứa trẻ với những kiểu nhân không cân bằng và gây hậu quả những bất thường về kiểu hình.

- **Tiền sử gia đình có sai sót chuyển hoá bẩm sinh:** những sai sót bẩm sinh lặn của chuyển hoá có nguy cơ 25% cho mỗi đứa trẻ nếu mỗi cha hoặc mẹ là dị hợp tử với tính trạng.

- **Những dị hợp tử đã được xác định:** chương trình phát hiện những người mang, chẳng hạn như chương trình dự phòng bệnh Tay-Sachs, xác định những cặp vợ chồng trong đó cả hai người đều mang cùng một gen lặn. Mỗi lần có mang ở những cặp vợ chồng này có nguy cơ 25% của một trẻ bị ảnh hưởng và chẩn đoán trước sinh có thể được thực hiện một cách thường quy.

- **Tiền sử gia đình có bệnh liên kết X:** việc xác định giới tính thai nhi, sử dụng những tế bào trong nước ối có thể giúp cho việc xác định người phụ nữ biết là mang những bệnh liên kết X. Chẩn đoán một số bệnh này có thể được xác định về sinh hoá học bằng phân tích nước ối.

Những kỹ thuật phân tử để phát hiện những người mang bệnh và chẩn đoán trước sinh sớm đang thu được lợi ích ngày càng tăng. Việc dò tìm DNA đặc



hiệu gen đã được phát triển cho nhiều bệnh di truyền bao gồm bệnh ưa chảy máu A và B, bệnh hemoglobin, bệnh acid phenylpuruvic niệu và thiếu $\alpha 1$ - antitrypsin. Hầu hết những người mang dị hợp tử với những loạn dưỡng cơ Duchenne và Becker, múa vờn Huntington và bệnh xơ nang có thể được xác định bằng kỹ thuật này.

10. BỆNH CỦA TRẺ ẨM NGỬA VÀ TRẺ EM

Thời kỳ từ khi sinh đến tuổi dậy thì được chia theo kinh điển thành nhiều giai đoạn:

- Tuổi sơ sinh (4 tuần đầu).
- Tuổi còn ẩm ngứa (năm đầu).
- Trẻ con sớm (1 đến 4 tuổi).
- Trẻ con muộn (5 đến 14 tuổi).

Mỗi giai đoạn này có những đặc điểm giải phẫu, sinh lý học và miễn dịch học riêng, nó quyết định bản chất và thể của những quá trình bệnh lý khác nhau. Những tỷ lệ bệnh tật và tử vong của thời kỳ sơ sinh khác rõ rệt với tuổi còn ẩm ngứa và trẻ em. Những trẻ còn ẩm ngứa và trẻ em không phải chỉ đơn giản là "những người lớn nhỏ" và chúng có thể bị những bệnh duy nhất trong nhóm tuổi đặc biệt của chúng.

11. ĐẼ NON VÀ THAI CHẬM PHÁT TRIỂN TRONG TỬ CUNG

Thời gian có mang ở người bình thường là 40 ± 2 tuần và hầu hết trẻ sơ sinh cân nặng 3300 ± 600 g. Đẻ non được Tổ chức Y tế Thế giới định nghĩa là thời gian có mang dưới 37 tuần (từ ngày đầu của kỳ kinh cuối cùng). Định nghĩa truyền thống của đẻ non là dưới 2500g, không tính đến tuổi thai. Tuy nhiên, hiện nay đã xác định được là trẻ mới đẻ đủ tháng có thể có cân nặng dưới 2500g do sự chậm phát triển trong tử cung hơn là đẻ non. Vì vậy trẻ có cân nặng khi đẻ thấp (> 2500 g) được xếp loại là (1) phù hợp với tuổi thai hoặc (2) nhỏ so với tuổi thai.

Một số trẻ sinh ra có cân nặng dưới 1500g được coi là trẻ có trọng lượng khi sinh rất thấp. Những trẻ như vậy chiếm khoảng một nửa tất cả những tử vong của trẻ sơ sinh và sự sống sót của trẻ được quyết định bởi cân nặng khi đẻ. Theo lịch sử, những trẻ sơ sinh cân nặng trên 1250g có tỷ lệ sống sót là 90%, trong khi chỉ 2% trẻ có cân nặng giữa 500g và 600g có hy vọng sống.

Ngày nay, ở những nước có nền y học tiên tiến trong đó những trẻ sơ sinh đẻ non được chăm sóc trong những đơn vị chăm sóc tích cực trẻ sơ sinh, 90% trẻ trên 750g sống sót. Giữa 500g và 750g, 40% trẻ sống sót và trong số đó trên một nửa phát triển bình thường.

Bệnh căn: những yếu tố gây đẻ non của một trẻ là: (1) bệnh của mẹ, (2) thiếu năng của tử cung, (3) những bệnh thai nhi, và (4) những bất thường của rau thai. Khi cuộc sống của thai nhi bị đe dọa do những trạng thái như vậy, có thể cần gây

đẻ sớm để cứu đứa trẻ. Trong một tỷ lệ lớn những trẻ phù hợp với tuổi thai, nguyên nhân của đẻ non không được biết rõ. Sự chậm phát triển trong tử cung và gây hậu quả là trẻ đẻ ra nhỏ so với tuổi thai kết hợp với những bệnh (1) làm cản trở sức khoẻ và dinh dưỡng của mẹ, (2) cản trở tuần hoàn hoặc chức năng của rau thai hoặc (3) làm rối loạn sự lớn lên và phát triển của thai nhi.

Biểu hiện lâm sàng: có sự trùng lặp cơ bản giữa những biến chứng của chính đẻ non và chậm phát triển trong tử cung. Tuy nhiên, có một số nguyên lý chung được áp dụng. Đẻ non thường kết hợp với suy hô hấp nặng, rối loạn chuyển hoá (ví dụ, tăng bilirubin huyết, tăng đường huyết, hạ calci huyết) những rối loạn tuần hoàn (thiếu máu, hạ thân nhiệt, hạ huyết áp) và nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn. Trái lại, những trẻ sinh ra nhỏ so với tuổi thai tạo nên một nhóm không đồng nhất hơn nhiều, bao gồm nhiều trẻ với những dị tật bẩm sinh và nhiễm khuẩn mắc phải trong tử cung. Ngay cả khi những nguyên nhân chậm phát triển trong tử cung này được loại trừ, những biến chứng thời kỳ sơ sinh của những trẻ nhỏ so với tuổi thai phản ánh tuổi thai hơn là cân nặng khi đẻ. Cùng với nhiều vấn đề kết hợp với đẻ non, những trẻ nhỏ so với tuổi thai thường bị ngạt khi đẻ, hít phải phân xu, viêm ruột hoại tử, xuất huyết phổi và những bệnh liên quan với những khuyết tật khi đẻ hoặc bệnh chuyển hoá do di truyền.

11.1. Sự không thuần thực cơ quan của trẻ sơ sinh

Sự không thuần thực của cơ quan là nguyên nhân bệnh ở trẻ sơ sinh. Sự phát triển của một trẻ sơ sinh có thể được định nghĩa cả bằng những thuật ngữ giải phẫu học và sinh lý học. Những cơ quan đang thuần thực khác về hình thái học với những cơ quan ở những trẻ đẻ đủ tháng, mặc dù sự thuần thực về hình thái học và sinh lý học hoàn toàn của nhiều cơ quan không đạt được trong những thời gian thay đổi từng ngày (phổi) tới những năm (não).

Phổi: sự không thuần thực của phổi là một trong những mối đe dọa phổ biến nhất và ngay lập tức tới sự sống còn của trẻ có cân nặng khi đẻ thấp. Những tế bào lọc các phế nang của thai nhi không biệt hoá thành những phế bào typ I và II cho đến giai đoạn muộn của có mang. Nước ối chứa đầy phế nang thai nhi, chảy ra từ phổi khi sinh ra, sau đó không khí mở rộng các khoang hô hấp. Thường hoạt động thở rất yếu của đứa trẻ non nớt không đủ loại bỏ dịch ối khỏi phổi. Do đó, những trẻ sơ sinh này chết vì suy hô hấp, phổi giãn ra không đầy đủ. Trên đại thể, phổi không có tiếng nổ lách tách, trên vi thể các phế nang giãn rộng ở những mức độ khác nhau. Đường hô hấp chứa những tế bào vảy bong (những vảy), lông tơ từ da thai nhi và dịch ối giàu protein. Mặc dù hình ảnh này thường được gọi là hít phải dịch ối, hiện nay được biết nó là nước ối còn lại.

Những phế nang được duy trì ở trạng thái giãn không chỉ bởi mô liên kết mà do sự giảm sức căng bề mặt do có mặt chất hoạt dịch của phổi. Vật liệu này được sản xuất bởi những phế bào typ II, là một hỗn hợp phức tạp của nhiều phospholipid,

75% phosphatidylcholine (C-lecithin) và 10% phosphatidylglycerol. Thành phần chất hoạt dịch của phổi thay đổi khi thai nhi thuần thực: (1) Nồng độ của lecithin tăng nhanh bắt đầu ở tháng thứ ba của thai và nhanh chóng đạt tới đỉnh cao gần lúc sinh; (2) trong khi hầu hết lecithin trong phổi thuần thực là dipalmitate, ở phổi không thuần thực nó là các loại α -palmitate, β -myristate hoạt tính bề mặt kém. (3) phosphatidylglycerol không có trong phổi trước tuần lễ thứ 36 của thai nghén, (4) trước tuần lễ thứ 35, chất hoạt dịch không thuần thực chứa tỷ lệ sphingomyelin cao hơn so với chất hoạt dịch ở người lớn.

Chất hoạt dịch của phổi được giải phóng vào nước ối, nó có thể được lấy mẫu bằng chọc hút dịch ối để đánh giá sự thuần thực phổi của thai nhi. Tỷ lệ lecithin so với sphingomyelin trên mức 2:1 chứng tỏ rằng thai nhi sẽ sống sót không phát triển hội chứng suy hô hấp. Sau tuần thứ 35, sự xuất hiện của phosphatidylglycerol trong dịch ối là bằng chứng tốt nhất về sự thuần thực của phổi thai nhi.

Gan: gan của trẻ đẻ non về hình thái học cũng giống như gan của người trưởng thành, với một ngoại lệ là sự tạo máu ngoài tuỷ rõ rệt. Tuy nhiên, tế bào gan có xu hướng là không thuần thực về chức năng. Gan của thai nhi thiếu glucuronyl transferase và hậu quả là cơ quan không có khả năng kết hợp bilirubin, thường dẫn đến vàng da của trẻ sơ sinh. Sự thiếu enzym này trầm trọng thêm do sự phá huỷ nhanh của hồng cầu thai nhi, quá trình này gây hậu quả tăng cung cấp bilirubin.

Não: mặc dù não của trẻ sơ sinh đẻ non khác với não của người trưởng thành, cả về hình thái học và chức năng, sự khác biệt này hiếm khi gây tử vong. Mặt khác, sự phát triển không đầy đủ của hệ thống thần kinh trung ương thường được phản ánh trong sự kiểm soát vận mạch kém, hạ thân nhiệt, những khó khăn trong nuôi dưỡng và sự nghẹt thở tái diễn.

Cho điểm Apgar

Những đánh giá lâm sàng về sự không thuần thực của trẻ sơ sinh thường được thực hiện vào từ 1 phút và 5 phút sau khi sinh và một số biến số được cho điểm theo những tiêu chuẩn được khuyến nghị bởi Virginia Apgar. Nói chung, điểm Apgar cao hơn, trạng thái lâm sàng của trẻ tốt hơn. Điểm được tính ở một phút là một chỉ số của ngạt thở và nhu cầu hô hấp hỗ trợ. Điểm lúc 5 phút là một chỉ điểm chính xác hơn của sự đe dọa tử vong hoặc tỷ lệ của tổn thương thần kinh tồn tại dai dẳng. Ví dụ, ở những trẻ sơ sinh cân nặng dưới 2000g có điểm Apgar 9 hoặc 10, tử vong trong tháng đầu là dưới 5%; tử vong là gần 80% khi điểm Apgar giảm tới 3 hoặc ít hơn.

11.2. Hội chứng suy hô hấp của trẻ sơ sinh

Hội chứng suy hô hấp thường kết hợp với đẻ non. Nó là nguyên nhân chính của bệnh tật và tử vong ở những trẻ còn ẩm ứa đẻ non và chiếm khoảng một

nửa tử vong của trẻ sơ sinh. Tỷ lệ mới mắc của suy hô hấp thay đổi một cách đảo ngược với tuổi thai và cân nặng khi đẻ. Vì vậy, trên một nửa trẻ sơ sinh dưới 28 tuần tuổi thai bị hội chứng suy hô hấp, trong khi chỉ một phần năm những trẻ giữa 32 và 36 tuần tuổi thai bị ảnh hưởng. Cùng với đẻ non, những nguy cơ khác của hội chứng suy hô hấp cấp bao gồm (1) ngạt của trẻ sơ sinh, (2) đái tháo đường của mẹ, (3) đẻ bằng mổ đẻ cesar, (4) đẻ ngôi ngược, và (5) có thai sinh đôi.

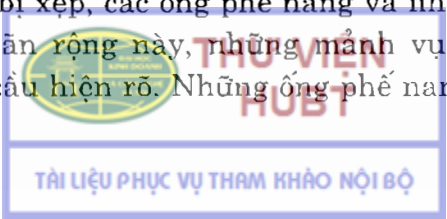
Bệnh sinh: bệnh sinh của hội chứng suy hô hấp ở trẻ sơ sinh liên quan chặt chẽ với sự thiếu chất hoạt dịch. Ở một trẻ sơ sinh bình thường, sự khởi đầu của thở kết hợp với việc giải phóng một lượng lớn của chất hoạt dịch đã được dự trữ. Chất liệu này làm hạ thấp sức căng bề mặt của các phế nang ở những khối lượng phổi thấp và vì vậy ngăn cản xẹp phế nang khi thở ra. Như đã nêu trên, phổi của trẻ đẻ non thiếu cả về khối lượng và thành phần của chất hoạt dịch. Tuy nhiên, bất kỳ tổn thương nào của những phế bào typ II (ví dụ, do ngạt thở) sẽ cản trở việc tổng hợp và chế tiết của chất hoạt dịch. Xẹp phổi thứ phát sau thiếu chất hoạt dịch gây hậu quả các phế nang được cung cấp máu nhưng không được thông khí, một tình trạng dẫn đến thiếu oxy và nhiễm acid với sự cản trở tiếp theo của những phế bào typ II trong sản xuất chất hoạt dịch. Hơn nữa, thiếu oxy gây co thắt động mạch phổi, vì vậy làm tăng rõ tắt dòng phải sang trái qua ống động mạch và lỗ bầu dục và ngay trong phổi. Thiếu máu phổi là hậu quả tiếp tục làm nặng thêm tổn thương của biểu mô và gây tổn thương nội mô của những mao mạch. Sự rò rỉ của dịch giàu protein vào phế nang từ giường huyết quản bị tổn thương góp phần vào những đặc điểm lâm sàng và bệnh học điển hình của hội chứng suy hô hấp cấp.

Điểm Apgar

Dấu hiệu	0	1	2
Nhịp tim	Không phát hiện được	Dưới 100/phút	Trên 100/phút
Gắng sức hô hấp	Không	Thấp, không đều	Tốt, khóc
Trương lực cơ	Kém	Một số cử động chi	Vận động tốt
Phản ứng với ống thông trong lỗ mũi	Không phản ứng	Nhân mặt	Ho hoặc hắt hơi
Màu sắc	Tím, nhạt	Cơ thể hồng, các chi tím	Hồng hoàn toàn

Sáu mươi giây đầu kể từ sau khi hoàn thiện cuộc đẻ, năm dấu hiệu khách quan này được đánh giá, mỗi dấu hiệu được cho điểm 0, 1 hoặc 2. Điểm tối đa là 10 chứng tỏ trẻ trong tình trạng có thể tốt nhất.

Bệnh học: quan sát đại thể cho thấy phổi màu đỏ thẫm và thiếu không khí. Về vi thể, các phế nang bị xẹp, các ống phế nang và những tiểu phế quản bị giãn. Trong những khoảng giãn rộng này, những mảnh vụn tế bào, những dịch phủ protein và những hồng cầu hiện rõ. Những ống phế nang được phủ bởi những cầu



trúc vô hình, giàu tơ huyết, ưa toan rõ rệt được gọi là những màng trong. Thành của những phế nang bị xẹp dày, những mao mạch xung huyết và những bạch mạch chứa đầy chất liệu protein.

Biểu hiện lâm sàng: hầu hết những trẻ sơ sinh có xu hướng phát sinh hội chứng suy hô hấp cấp có vẻ bình thường khi sinh ra và có điểm Apgar cao. Tuy nhiên, một số trẻ này đòi hỏi hồi sức vì ngạt thở khi đẻ. Triệu chứng đầu tiên thường xuất hiện trong vòng một giờ sau khi sinh là sự gắng sức thở tăng, co kéo liên sườn mạnh, và sử dụng những cơ phụ của cổ. Nhịp thở tăng tới trên 100 nhịp trong một phút và tím tái trở nên rõ rệt. Chụp X quang lồng ngực cho thấy dạng hạt "kính mờ" rõ rệt và trong giai đoạn cuối cùng, các phế nang chứa đầy dịch làm cho phổi "trắng ra". Trong những trường hợp nặng trẻ trở nên yếu dần. Một thời gian dài ngừng thở tiếp diễn và trẻ chết vì ngạt thở. Mặc dù có những tiến bộ trong chăm sóc tích cực trẻ sơ sinh, tử vong chung của hội chứng suy hô hấp là 15% và một phần ba số trẻ sinh ra trước 30 tuần tuổi thai chết vì bệnh này. Trong những trường hợp nhẹ, bệnh đạt đỉnh cao trong 3 ngày, sau đó tình trạng của trẻ được cải thiện dần.

Những triệu chứng chính của hội chứng suy hô hấp liên quan với thiếu oxy và nhiễm acid bao gồm:

- **Xuất huyết não trong não thất:** chất cơ bản thời kỳ đầu quanh não thất trong não trẻ sơ sinh đặc biệt dễ bị chảy máu vì những tĩnh mạch thành mỏng, giãn rộng trong vùng này bị vỡ một cách dễ dàng. Bệnh sinh của biến chứng này chưa được hiểu biết đầy đủ, nhưng được cho rằng do tổn thương thiếu oxy của những mao mạch quanh não thất, do huyết khối tĩnh mạch và việc tự điều hoà mạch máu bị cản trở.

- **Tồn tại ống động mạch rõ rệt.** Trong gần một phần ba những trẻ sơ sinh sống sót sau hội chứng/suy hô hấp cấp, ống động mạch còn tồn tại rõ ràng. Với sự hồi phục của bệnh phổi, áp lực của tuần hoàn phổi giảm và áp lực cao hơn trong động mạch chủ làm đảo ngược hướng của dòng máu trong ống động mạch, vì vậy tạo nên sự rẽ tắt dòng từ trái sang phải tồn tại.

- **Viêm tiểu kết tràng hoại tử:** biến chứng ruột của hội chứng suy hô hấp là tình trạng cấp cứu dạ dày ruột mắc phải phổ biến nhất ở những trẻ sơ sinh và được cho là liên quan với thiếu máu của niêm mạc ruột. Tổn thương này được tiếp tục bởi sự tụ tập của vi khuẩn, thường của *Clostridium difficile*. Những tổn thương này thay đổi từ viêm tiểu kết tràng giả mạc điển hình đến hoại tử và thủng ruột.

- **Loạn sản phế quản phổi:** biến chứng muộn này thường xảy ra ở những trẻ có cân nặng dưới 1500g và được duy trì trong bộ máy hô hấp áp lực dương với áp lực oxy cao. Người ta cho rằng bệnh là hậu quả của nhiễm độc oxy làm trầm trọng thêm hội chứng suy hô hấp. Ở những bệnh nhân này, suy hô hấp tồn tại sau ngày thứ ba và thứ tư và phản ánh thiếu oxy, nhiễm acid, sự phụ thuộc oxy và khởi phát của suy tim phải. Chụp X quang phổi phát hiện một thay đổi đồng đặc hoàn

toàn tới hình ảnh giống bọt biển, có đặc điểm là những vùng sáng nhỏ xen kẽ với những ổ đặc. Xét nghiệm vi thể phổi phát hiện quá sản của biểu mô phế quản và dị sản vảy trong những phế quản và tiểu phế quản. Xẹp phổi, phù kẽ và dày màng đáy phế nang được ghi nhận. Hầu hết những trẻ sống sót phục hồi chức năng phổi bình thường, nhưng suy tim phải và viêm tiểu phế quản hoại tử đe dọa một kết cục không thuận lợi.

11.3. Bệnh nguyên hồng cầu ở thai nhi

Bệnh nguyên hồng cầu ở thai nhi là một bệnh tiêu huyết gây nên do kháng thể của mẹ chống lại hồng cầu thai nhi. Bệnh lần đầu tiên được nhận biết bởi Hypocrates nhưng chưa hiểu biết đầy đủ mãi đến năm 1940, khi kháng nguyên Rh (Rhesus) trên hồng cầu được xác định. Trên 60 kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu có thể kích thích phản ứng kháng thể nhưng chỉ kháng nguyên D của nhóm Rh và hệ thống ABO là kết hợp với tỷ lệ mới mắc có ý nghĩa của bệnh tiêu huyết.

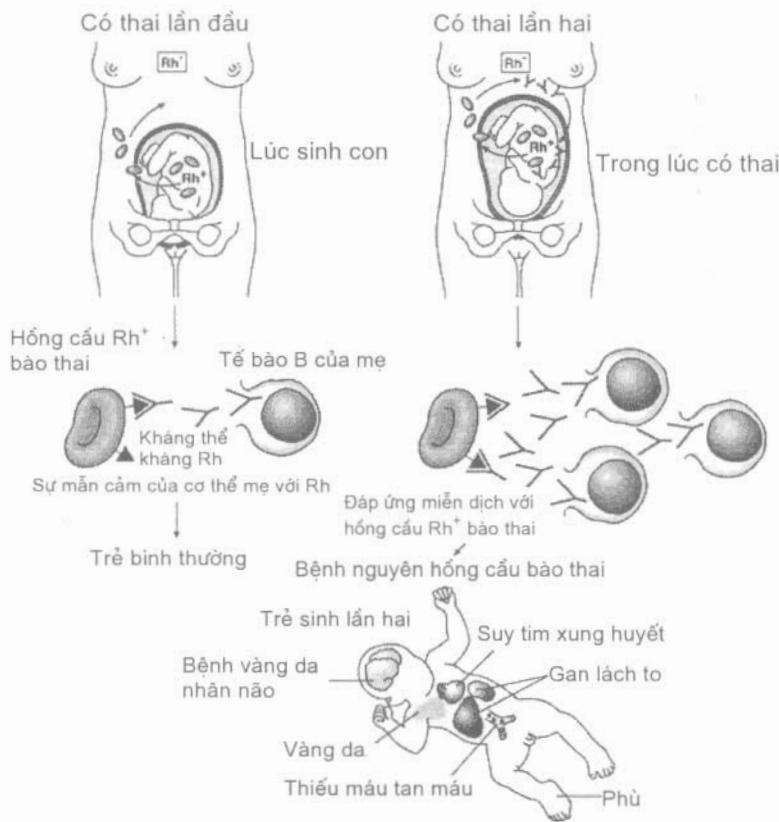
Sự không phù hợp Rh

Sự phân bố của những kháng nguyên Rh giữa các nhóm chủng tộc không giống nhau. Ở những người Mỹ da trắng, 15% là Rh âm tính (Rh D-) trong khi chỉ 8% người da đen là Rh D-. Những người Nhật Bản, người Trung Quốc, những người Mỹ da đỏ thổ dân gồm chủ yếu là những người Rh D-. Trái lại, trong quần thể xứ Basque, một đột biến gây nên kiểu hình Rh D- có thể tăng, tỷ lệ những người Rh D- là 35%.

Bệnh sinh: hệ thống nhóm máu Rh gồm khoảng 25 thành phần, trong số đó chỉ có những alen cde/CDE cần được xem xét ở đây. Trong những trẻ còn ẵm ngửa với bệnh nguyên hồng cầu thai nhi gây nên do sự không phù hợp Rh, 90% gây nên do kháng thể kháng D, với những trường hợp còn lại liên quan với C hoặc E. Việc xâm nhập của những hồng cầu thai nhi Rh- dương tính (> 1mL) vào dòng tuần hoàn một người mẹ Rh- âm tính làm nhạy cảm người mẹ với kháng nguyên D. Bệnh nguyên hồng cầu máu thai nhi thường không xảy ra trong khi có thai lần đầu, vì lượng hồng cầu thai nhi cần thiết gây nhạy cảm người mẹ được đưa vào dòng tuần hoàn của người mẹ chỉ vào thời điểm đẻ, quá muộn để ảnh hưởng tới thai nhi. Tuy nhiên, khi người mẹ đã được nhạy cảm lại có mang một thai nhi Rh- dương tính, những lượng kháng nguyên D thai nhi nhỏ hơn nhiều kích thích tăng lượng kháng thể. Trái với IgM, những kháng thể IgG đủ nhỏ để vượt qua rau thai và vì vậy gây tiêu huyết ở thai nhi. Chu kỳ này tăng quá mức ở những người phụ nữ đẻ nhiều lần, và sự trầm trọng của bệnh nguyên hồng cầu máu có xu hướng tăng dần với mỗi lần có mang tiếp theo.

Vì 15% phụ nữ da trắng là Rh D-, và vì vậy họ có cơ hội 85% kết hôn với một người đàn ông Rh D+, và 13% tất cả những cuộc hôn nhân về lý thuyết có nguy cơ không phù hợp Rh mẹ- thai nhi. Tuy nhiên, tỷ lệ hiện nay của bệnh nguyên hồng cầu thai nhi thấp hơn nhiều. Sự khác biệt này được cắt nghĩa bởi nhiều yếu tố: (1)

trên một nửa những người đàn ông Rh- dương tính là dị hợp tử (D/d), và vì vậy chỉ một nửa con cái của họ bộc lộ kháng nguyên D, (2) chỉ một nửa tất cả những trường hợp có mang có sự truyền máu từ thai nhi sang mẹ đủ lớn để gây nhạy cảm ở người mẹ, (3) thậm chí ở những người phụ nữ Rh-âm tính được phơi nhiễm với những lượng có ý nghĩa của máu Rh- dương tính của thai nhi, nhiều người không tạo ra được một phản ứng miễn dịch thực sự tồn tại. Thậm chí sau khi có mang nhiều lần, chỉ 5% những phụ nữ Rh-âm tính đã từng đẻ ra một trẻ có bệnh nguyên hồng cầu máu thai nhi.



Hình 4.8. Bệnh sinh của bệnh nguyên hồng cầu bào thai do không hòa hợp Rh của bào thai và mẹ.
Sự sinh miễn dịch của mẹ có Rh âm tính với hồng cầu Rh(+) ở lần có thai đầu dẫn tới hình kháng thể IgG kháng Rh. Kháng thể này phản ứng chéo với rau thai và gây tổn thương bào thai có Rh(+) ở lần có thai tiếp theo.

Bệnh học và những biểu hiện lâm sàng: sự trầm trọng của bệnh nguyên hồng cầu máu thai nhi thay đổi từ tiêu huyết nhẹ đến thiếu máu gây tử vong và những thay đổi bệnh học được quyết định bởi mức độ nặng của bệnh tiêu huyết.

- **Chết trong tử cung** xảy ra ở thể nặng nhất của bệnh, trong trường hợp này chết lệt nặng là rõ ràng khi đẻ. Nhiều nguyên hồng cầu được phát hiện trong nhiều cơ quan không bị tự hủy lan rộng.
- **Phù thai nhi** là thể trầm trọng nhất của bệnh nguyên hồng cầu máu thai nhi ở trẻ đẻ ra sống và có đặc điểm bởi phù nặng thứ phát sau suy tim xung huyết

gây thiếu máu nặng. Trẻ thường chết, trừ khi truyền máu thay thế thích hợp với những tế bào Rh- âm tính sửa chữa thiếu máu và cải thiện bệnh tiêu huyết. Mặc dù trẻ không bị vàng da khi sinh, tăng bilirubin huyết phát triển nhanh. Ở những trẻ bị chết, khám nghiệm tử thi phát hiện gan lách to rõ rệt và các cơ quan nhuộm màu mật. Về vi thể, quá sản nguyên hồng cầu của tuỷ xương và tạo máu ngoài tuỷ trong gan, lách, các hạch bạch huyết và các vị trí khác biểu hiện rõ rệt.

• **Bệnh vàng nhân não**, cũng gọi là **bệnh não bilirubin**, được định nghĩa là bệnh thần kinh kết hợp với vàng da nặng, nhân cầu và nhân răng trong tiểu não. Mặc dù tổn thương não ở những trẻ sơ sinh vàng da lần đầu tiên được ghi nhận ở thế kỷ thứ XV, sự kết hợp của bệnh vàng nhân não với những mức cao của bilirubin kết hợp chỉ được nhận biết vào năm 1952. Bệnh vàng nhân não chủ yếu gặp ở những trẻ sơ sinh với tăng bilirubin huyết không kết hợp nặng, thường liên quan với bệnh nguyên hồng cầu huyết. Bilirubin được giải phóng từ việc phá huỷ những hồng cầu và sự dị hoá của hem được giải phóng ra không được kết hợp một cách dễ dàng bởi một gan không thuần thực do bị thiếu glucuronyl transferase.

Sự phát triển của bệnh vàng nhân não liên quan một cách trực tiếp với mức bilirubin không kết hợp và hiếm gặp ở những trẻ đẻ đủ tháng khi mức bilirubin huyết thanh dưới 20mg/dl. Những trẻ đẻ non dễ bị tổn thương hơn với tăng bilirubin huyết và có thể mắc bệnh vàng nhân não ở mức thấp 12mg/dL. Bilirubin được cho là gây tổn thương những tế bào của não do cản trở chức năng của ty thể. Bệnh vàng nhân não dẫn đến sự mất phản xạ sợ hãi và những vận động kiểu múa vờn và 75% trường hợp tiến triển tới ngủ lịm và tử vong. Hầu hết những trẻ sống sót có múa giật – múa vờn nặng và chậm phát triển tinh thần; một số nhỏ có những mức độ khác nhau của sự chậm tri thức và vận động.

Dự phòng và điều trị: truyền máu thay thế có thể giữ bilirubin huyết thanh tối đa ở mức chấp nhận được. Tuy nhiên, liệu pháp ánh sáng làm chuyển hoá bilirubin không kết hợp thành những chất đồng phân không độc và được bài tiết qua nước tiểu làm giảm mạnh nhu cầu truyền máu thay thế.

Tỷ lệ mới mắc của bệnh nguyên hồng cầu máu thai nhi thứ phát sau sự không phù hợp Rh đã giảm mạnh (tới < 1% phụ nữ có nguy cơ) nhờ việc sử dụng globulin kháng D người (RhoGAM) trong vòng 72 giờ của cuộc đẻ. Một khối lượng RhoGAM được sử dụng cho người mẹ đủ để trung hoà 10ml những tế bào phôi kháng nguyên có thể đi vào tuần hoàn của người mẹ trong quá trình đẻ.

Sự không phù hợp ABO

Nhờ việc có sẵn biện pháp dự phòng cho những người mẹ Rh- âm tính, tỷ lệ mới mắc của bệnh nguyên hồng cầu máu Rh- không phù hợp đã giảm mạnh và hiện nay sự không phù hợp ABO là nguyên nhân chính của bệnh tiêu huyết ở trẻ em. Mặc dù sự thực là 25% những trường hợp mang thai có hậu quả không phù hợp ABO giữa mẹ và con cái, bệnh tiêu huyết chỉ phát triển ở 10% những trẻ như vậy, và thường ở những trẻ với nhóm máu A. Tính kháng nguyên thấp của những yếu

tổ ABO trong thai nhi là nguyên nhân của sự không trầm trọng trong bệnh tiêu huyết ABO. Những kháng thể kháng A và kháng B tự nhiên là IgM, kháng thể này không qua được rau thai. Tuy nhiên, một số kháng thể không hoàn toàn với kháng nguyên A có thể là IgG, nó vượt qua được rau thai. Vì vậy, bệnh miễn dịch đồng loại ABO có thể gặp ở những trẻ sinh lần đầu. Tuy nhiên, hầu hết những trường hợp thiếu máu tiêu huyết do không phù hợp ABO gặp sau lần có mang không phù hợp lần trước.

Hầu hết những trẻ còn âm ỉ không phù hợp ABO bị bệnh nhẹ và chỉ có vàng da là biểu hiện lâm sàng. Những biến chứng của bệnh nguyên hồng cầu máu kết hợp với không phù hợp Rh là bất thường với bệnh ABO. Tuy nhiên, bệnh vàng nhân não đôi khi được báo cáo.

11.4. Tổn thương do đẻ

Một số tổn thương khi đẻ liên quan với thao tác sản khoa kém, trong khi nhiều di chứng không tránh khỏi của đẻ thường gây mức độ tổn thương từ chấn thương cơ học đến tổn thương thiếu oxy. Tổn thương khi sinh xảy ra trong khoảng 5 cho 1000 lần đẻ con sống. Những yếu tố tạo khuynh hướng tổn thương khi sinh bao gồm sự không tương xứng đầu – chậu hông, chuyển dạ khó, đẻ non, ngôi mông.

Tổn thương sọ

Bướu huyết thanh là phù của da đầu gây nên do chấn thương đầu khi đi qua ống đẻ. Sự sưng phù nhanh chóng biến mất và là nỗi lo lắng của cha mẹ trẻ hơn là ảnh hưởng lâm sàng.

Máu tụ đầu được định nghĩa là chảy máu dưới màng xương giới hạn ở một xương sọ duy nhất và trở nên rõ ràng trong vòng vài giờ sau đẻ. Nó có thể kết hợp hoặc không kết hợp với gãy xương theo đường kẻ của xương nằm dưới. Hầu hết những máu tụ đầu tự tiêu không có biến chứng và không cần điều trị.

Gãy xương sọ trong đẻ là hậu quả của sự đụng chạm của đầu trên các xương chậu hoặc sức ép của forcep sản khoa. Những gãy xương thành đường kẻ, loại phổ biến nhất, không có triệu chứng và không đòi hỏi điều trị. Gãy xương do ấn xuống thường gây nên do chấn thương của forcep. Mặc dù nhiều gãy xương ấn lõm xuống ban đầu không gây những triệu chứng, chúng cần được nâng lên bằng cơ học vì nguy cơ chấn thương của xương sọ nằm dưới do sự đè ép tồn tại. Trái với hầu hết những gãy xương, gãy xương chẩm thường lan rộng qua các xoang tĩnh mạch nằm dưới và gây xuất huyết dẫn đến tử vong.

Xuất huyết nội sọ là một trong những tổn thương khi sinh nguy hiểm nhất và có thể do chấn thương, thứ phát sau ngạt, hoặc là hậu quả của một địa tạng chảy máu có sẵn. Xuất huyết nội sọ do chấn thương xảy ra trong tình trạng của (1) sự mất cân đối đầu – xương chậu có ý nghĩa, (2) đẻ dốc ngược, (3) ngôi mông, (4) chuyển dạ kéo dài hoặc (5) việc sử dụng forcep không thích hợp. Những chấn thương này có thể gây xuất huyết dưới màng cứng hay dưới màng nhện, nó thường

thứ phát sau sự xé rách của liềm não hay lều tiểu não liên quan đến tĩnh mạch Galen và các xoang tĩnh mạch, đặc biệt ở những trẻ đẻ non, thường kết hợp với xuất huyết trong não thất.

Tiền lượng của trẻ sơ sinh với xuất huyết nội sọ thay đổi theo sự lan rộng của nó. Xuất huyết nặng thường gây tử vong nhanh. Nếu trẻ sống sót, sự hồi phục có thể hoàn toàn hoặc trẻ có thể bị những di chứng thần kinh mạn tính, thường dưới dạng bại liệt não hoặc tràn dịch não. Tuy nhiên, nhiều trường hợp bại liệt não vừa được chứng minh bằng siêu âm liên quan với tổn thương não mắc phải 2 tuần hoặc lâu hơn trước đẻ hơn là do chấn thương khi đẻ.

Tổn thương thần kinh ngoại vi

Bại liệt cánh tay, với mức độ thay đổi của liệt chi trên, gây nên do sự kéo quá mức của đầu và cổ hoặc vai trong quá trình đẻ. Tổn thương có thể vĩnh viễn nếu thần kinh bị cắt đứt. Chức năng có thể phục hồi trong vài tháng nếu liệt là hậu quả của phù và xuất huyết.

Liệt thần kinh cơ hoành và liệt kết hợp của một nửa cơ hoành có thể kết hợp liệt cánh tay và gây hậu quả khó thở. Trạng thái này thường khởi một cách tự phát trong vài tháng.

Liệt thần kinh mặt thường biểu hiện liệt mềm một bên của mặt gây nên do tổn thương của dây thần kinh sọ thứ bảy trong chuyển dạ hoặc đẻ, đặc biệt do foocxép. Khi nặng, toàn bộ bên bị ảnh hưởng liệt, ngay cả mắt cũng không nhắm được. Tiền lượng cũng tùy thuộc vào thần kinh bị xé rách hay chỉ bị tổn thương do đè ép đơn thuần.

Gãy xương

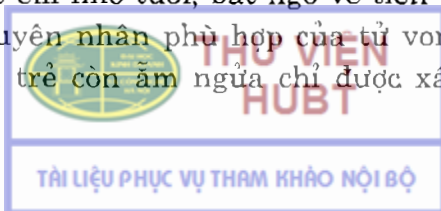
Xương sườn dễ bị gãy trong khi đẻ hơn là các xương khác và có thể kết hợp với gãy xương cánh tay. Việc bất động của tay và vai luôn là phương pháp điều trị duy nhất để chữa khỏi hoàn toàn. Gãy các xương dài khác và mũi đôi khi xảy ra trong đẻ nhưng khỏi dễ dàng.

Vỡ gan

Cơ quan nội tạng duy nhất ngoài não bị tổn thương trong chuyển dạ và đẻ là gan. Cơ quan này bị tổn thương do sức ép cơ giới trong đẻ khó hoặc đẻ sớm. Vỡ gan có thể dẫn đến sự hình thành một khối máu tụ đủ lớn để gây nên một khối ở bụng sờ thấy được và thiếu máu, việc sửa chữa vết rách bằng phẫu thuật có thể cần thiết.

11.5. Hội chứng đột tử ở trẻ còn ẵm ngửa

Hội chứng chết đột tử ở trẻ còn ẵm ngửa được định nghĩa là chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa hoặc trẻ em nhỏ tuổi, bất ngờ về tiền sử và khám nghiệm tử thi không xác định được nguyên nhân phù hợp của tử vong. Mặc dù chẩn đoán hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa chỉ được xác định bằng việc loại trừ



những nguyên nhân đặc hiệu khác của chết đột ngột, mặc dù vậy biến chứng này được coi là một thực thể lâm sàng – bệnh học riêng. Hội chứng chết đột ngột của trẻ ẵm ngửa lần đầu tiên được mô tả ở Mỹ năm 1686, nhưng sự chú ý mới đây tới bệnh chỉ bắt đầu từ vài thập kỷ mới đây.

Thông thường, nạn nhân của hội chứng chết đột tử của trẻ ẵm ngửa là một đứa trẻ về ngoài khoẻ mạnh, chết mà không có một dấu hiệu nào về một tai hoạ sắp xảy ra. Trẻ không tỉnh giấc một cách tự nhiên vào thời gian thường lệ và khi trẻ không thể được đánh thức dậy, cha mẹ trẻ mới nhận biết là trẻ đã chết. Khám nghiệm tử thi không phát hiện được nguyên nhân tử vong, chẳng hạn như phế viêm, hít phải thức ăn, nhiễm khuẩn huyết hoặc xuất huyết não. Cảnh bi thảm này đã gây ra sự lo lắng lớn của công chúng vì nó cần được phân biệt với tội giết người.

Dịch tễ học: ngoài thời kỳ sơ sinh, hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa là nguyên nhân chính của tử vong trong năm đầu của đời sống, chiếm trên một phần ba số tử vong trong thời kỳ này. Tỷ lệ này tại Mỹ là 2 cho 1000 trẻ sinh ra sống, hầu hết xảy ra trước 6 tháng tuổi. Hầu hết những tử vong này xảy ra vào mùa đông nhưng không kết hợp với những nhiễm khuẩn hô hấp đặc biệt. Tử vong thường xảy ra vào ban đêm. Hiện nay, tỷ lệ này đã giảm rõ rệt tại Mỹ.

Những yếu tố nguy cơ của hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa khó được xác định và chủ yếu dựa trên những nghiên cứu hồi cứu tại Mỹ. Những yếu tố nguy cơ nhiều nhất của mẹ như sau:

- Tình trạng kinh tế xã hội thấp.
- Tuổi trẻ dưới 20 tuổi vào lần có mang đầu tiên.
- Hút thuốc lá khi có mang.
- Sử dụng thuốc kích thích khi có mang.

Những yếu tố nguy cơ với trẻ còn nhiều tranh cãi. Những yếu tố chính bao gồm:

- Cân nặng khi đẻ thấp.
- Đẻ non.
- Bệnh dạ dày ruột vào 2 tuần cuối trước khi chết.
- Em ruột kế tiếp của những nạn nhân hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa.

• Sống sót sau một biến cố đe dọa đến đời sống, được xác định là một thời kỳ có đặc điểm là sự kết hợp của sự nghẹt thở, thay đổi màu sắc, biến đổi rõ rệt của trương lực cơ và làm tắc thở. Một nguyên nhân chắc chắn như co giật hoặc hít vào sau nôn chỉ được xác định trong một nửa số trường hợp.

Bệnh sinh: bệnh sinh của hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa còn chưa được biết rõ, và chưa có được câu trả lời rõ ràng đến thời điểm này. Cũng chưa biết rõ hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa là một thực thể bệnh

riêng hoặc là điểm cuối cùng chung cho nhiều bệnh khác nhau. Giả thuyết phổ biến nhất liên hệ hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa với một khoảng thời gian kéo dài của sự ngạt thở, sau đó là loạn nhịp tim hoặc choáng ở những trẻ còn ẵm ngửa đang ngủ, chúng không có khả năng tự thức dậy và dự phòng sự tiến triển đến một kết cục tử vong. Vì vậy, trong khi có thể là sự ngạt thở khi ngủ góp phần vào chuỗi các biến cố dẫn đến hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa, những số liệu hiện có không ủng hộ cho mối liên quan mạnh và có thể dự báo được giữa hai trạng thái này.

Nhiều nguyên nhân khác được cho rằng có liên quan với hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa nhưng bằng chứng cho mỗi nguyên nhân này còn yếu. Những nguyên nhân này bao gồm những bất thường tim mạch kích thích một loạn nhịp tim gây tử vong, tính nhạy cảm bất thường của thân não với những kích thích hô hấp, sự trào ngược dạ dày thực quản, các typ nhiễm khuẩn khác nhau, những sai sót chuyển hoá bẩm sinh, và loạn sản phế quản – phổi.

Bệnh học: khi khám nghiệm tử thi, một số biến đổi hình thái học đã được mô tả ở những nạn nhân của hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa, nhưng sự liên quan của nó với bệnh căn và bệnh sinh của bệnh này còn chưa rõ. Thiếu oxy mạn tính được chứng minh bằng sự tăng sinh thần kinh đệm của thân não, phì đại áo giữa của những động mạch phổi nhỏ, sự tồn tại của tạo máu ngoài tuỷ ở gan, sự ứ đọng của mỡ nâu quanh thượng thận và phì đại thất phải. Tuy nhiên, với một ngoại lệ là tăng sinh thần kinh đệm của thân não, không một thay đổi nào trong số những thay đổi này xảy ra một cách đều đặn. Những chấm xuất huyết trên bề mặt của phổi, tim, màng phổi và tuyến ức đã được báo cáo ở hầu hết những trẻ còn ẵm ngửa chết vì hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa và có lẽ là những biến chứng cuối cùng và được cho là do áp lực âm tính của lồng ngực gây nên do những gắng sức hô hấp.

12. NHỮNG U CỦA TRẺ CÒN ẵM NGỬA VÀ TRẺ EM

Những u ác tính giữa các tuổi 1 và 15 tuổi còn ít phổ biến, nhưng ung thư còn là nguyên nhân chính của tử vong do bệnh ở nhóm tuổi này. Tại Mỹ, ở trẻ em 10% của tất cả những tử vong gây nên do những u ác tính và chỉ chấn thương do tai nạn chiếm số tử vong lớn hơn. Không giống như những người lớn, ở nhóm này hầu hết những ung thư có nguồn gốc biểu mô (ví dụ, những ung thư biểu mô của phổi, vú, đường tiêu hoá), hầu hết những u ác tính ở trẻ em phát sinh từ những mô tạo máu, thần kinh và mô mềm. Một đặc điểm khác phân biệt những u của trẻ em với những u của người lớn là nhiều u của trẻ em là một phần của những phức hợp phát triển. Những ví dụ bao gồm u Wilms kết hợp tật không móng mắt, những dị tật đường tiết niệu sinh dục và chậm phát triển tinh thần (phức hợp WAGR); phì đại nửa cơ thể kết hợp với u Wilms, u nguyên bào gan và ung thư biểu mô tuyến thượng thận; và bệnh xơ cứng củ kết hợp với u của thận và sacôm cơ vân của tim.

Một số u đã rõ ràng khi đẻ và là những u của quá trình phát triển rõ rệt vừa phát triển trong tử cung. Đồng thời những cơ quan phát triển một cách bất thường, những cơ cấu thô sơ của cơ quan còn tồn tại và những phần sót lại của cơ quan đã chuyển vị trí đều dễ bị chuyển dạng u.

Những ung thư riêng lẻ của trẻ em, bao gồm các bệnh như những bệnh bạch cầu, u nguyên bào thần kinh, u Wilms, những sacôm và những u tế bào mầm là những u thuộc từng cơ quan hoặc hệ thống riêng.

12.1. Những u lành tính và những tình trạng giống u

U mô thừa (hamartoma): Những tổn thương này là những phát triển quá mức lành tính, thành ổ của một hay nhiều thành phần tế bào thuần thực của một mô bình thường, thường có một thành phần chiếm ưu thế. Thường những tế bào của một u mô thừa phát triển một cách không đều, sự phân biệt giữa một bất thường phát triển và một u lành thực sự thường là suy đoán.

U mô lạc chỗ (choristoma): Cũng gọi là sự lạc chỗ, những u mô nguyên thủy lạc vị giống những u mô thừa nhưng là tối thiểu hoặc chỉ là sự tụ tập vì thể của những thành phần mô bất thường ở các vị trí sai lạc. Những u mô nguyên thủy lạc vị là những phần sót lại của mô tụy trong thành của đường tiêu hoá hoặc mô thượng thận trong vỏ thận.

U mạch: Những tổn thương này có kích thước thay đổi ở những vị trí khác nhau và là những u gặp phổ biến nhất ở trẻ em. Liệu những u mạch này là những u thực sự hoặc u mô thừa thì chưa rõ, mặc dù một nửa số u có ngay khi đẻ và hầu hết thoái triển theo tuổi. Những u mạch phát triển nhanh, lớn có thể là những tổn thương nguy hiểm, đặc biệt khi chúng xảy ra ở đầu hoặc cổ. Một vết màu đỏ thâm là một u máu mao mạch bẩm sinh gặp ở da mặt và da đầu thường đủ lớn để bị biến dạng, tạo nên màu tím thâm của vùng bị tổn thương. Không giống như những u máu nhỏ, chúng tồn tại suốt đời và không dễ điều trị.

U bạch mạch: Cũng gọi là u nang mạch bạch huyết, những u bạch mạch là những vùng sưng phồng giới hạn không rõ thường đã có vào lúc sinh và sau đó tăng nhanh về kích thước. Hầu hết những u mạch xảy ra ở đầu và cổ, những sàn miệng, trung thất và mông là những vị trí phổ biến. Việc phân loại những u này không chính xác; một số nhà nghiên cứu coi chúng là những dị tật phát triển hoặc là những u mô thừa, và các tác giả khác gọi chúng là những u. Những u bạch mạch xuất hiện như những u nang một hốc hay nhiều hốc với những thành mỏng, trong và dịch màu vàng rơm. Về vi thể, nhiều khe bạch mạch giãn rộng được phân tách bởi những vách xơ. Không giống như những u máu, những tổn thương này không thoái triển một cách tự phát và cần được cắt bỏ.

U quái xương cùng cụt: Mặc dù hiếm gặp, những u tế bào mầm này là những u đặc phổ biến nhất ở trẻ sơ sinh, tỷ lệ mắc tại Mỹ là 1 trong 40.000 trẻ sinh ra sống. Ít nhất 75% những u quái xương cùng cụt xảy ra ở trẻ em gái và một

số lượng quan trọng gặp ở những trẻ sinh đôi. U thường được phát hiện khi dễ như một khối u ở vùng xương cụt và mông. U thường là những khối lớn hình nhiều thùy, thường to bằng đầu đứa trẻ. Một nửa các khối u phát triển ra ngoài và có thể nối với cơ thể bởi một cuống nhỏ. Một số u có cả những thành phần ngoài và trong khung chậu, trong khi một số u phát triển hoàn toàn trong khung chậu. Về vi thể, những u quái xương cụt bao gồm nhiều loại mô, đặc biệt nguồn gốc thần kinh. Hầu hết (90%) những u quái xương cụt được phát hiện trước hai tháng tuổi là lành tính, nhưng tới một nửa số u được chẩn đoán muộn hơn là u ác tính. Những dị tật bẩm sinh kết hợp của cột sống, hệ thống tiết niệu sinh dục và hậu môn trực tràng là phổ biến. Tổn thương cần được cắt bỏ kịp thời.

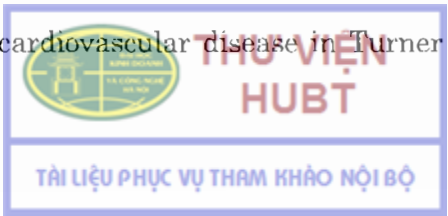
12.2. Ung thư ở trẻ em

Tỷ lệ mới mắc cho những u ác tính ở trẻ em là 1,3 cho 10.000 mỗi năm ở trẻ em dưới 15 tuổi ở Mỹ. Tử vong thay đổi rõ rệt theo đặc tính nội sinh của u và sự đáp ứng với điều trị, nhưng như một hình ảnh chung, tỷ lệ tử vong của ung thư ở trẻ em chỉ khoảng một phần ba tỷ lệ mới mắc. Gần như một nửa của tất cả những bệnh ác tính ở những bệnh nhân dưới 15 tuổi là những bệnh bạch cầu ác tính và những u lympho. Riêng những bệnh bạch cầu, đặc biệt bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính chiếm khoảng một phần ba tất cả những trường hợp ung thư trẻ em. Hầu hết những u ác tính khác là những u nguyên bào thần kinh, những u não, u Wilms, u nguyên bào vồng mạc, những ung thư xương và những sarcom mô mềm khác nhau.

Những ảnh hưởng của di truyền trong sự phát triển của những khối u ở trẻ em được nghiên cứu đặc biệt kỹ trong trường hợp u nguyên bào vồng mạc, u Wilms và sarcom xương.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anonymous: ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists. Prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 97(5 pt; suppl 1–12), 2001.
2. Anonymous: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: phenylketonuria screening and management. *Pediatrics.* 108:972–982, 2001.
3. Barski A, et al: High-resolution profiling of histone methylations in the human genome. *Cell.* 129:823, 2007.
4. Bojesen A, Gravholt CH: Klinefelter syndrome in clinical practice. *Nat Clin Pract Urol.* 4:192, 2007.
5. Bondy CA: Congenital cardiovascular disease in Turner syndrome. *Congenit Heart Dis.* 3:2, 2008.



6. Chen C. et al: Prader– Willi syndrome: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr.* 46:580, 2007.
7. Debaecker K, Kooy RF: Fragile sites and human disease. *Hum Mol Genet.* 16:R150, 2007.
8. Garber KB. et al: Fragile X syndrome. *Eur J Hum Genet.* 16:666, 2008.
9. Gartler SM, Goldman MA: Biology of the X chromosome. *Curr Opin Pediatr.* 13:340–345, 2001.
10. Gelineau–van Wacs J, Finnell RH: Genetics of neural tube defects. *Semin Pediatr Neurol.* 8:160–164, 2001.
11. Graeter LJ, Mortensen ME: Kids are different: Developmental variability in toxicology. *Toxicology.* 111:15–20, 1996.
12. Grahame R: Heritable disorders of connective tissue. *Ballieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 14:345–361, 2000.
13. Greger R, Mall M, Bleich M. et al: Regulation of epithelial ion channels by the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *J Mol Med.* 74:527–534, 1996.
14. Gutmann DH: The neurofibromatosis: When less is more. *Hum Mol Genet.* 10:747–755, 2001.
15. ansis C, Grifo J: Tay–Sachs disease and preimplantation genetic diagnosis. *Adv Genet.* 44:311–315, 2001.
16. Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: The genesis of human aneuploidy. *Natl Rev Genet.* 2:280–291, 2001.
17. Hendrickx J, Willems PJ: Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum Genet.* 97:551–556, 1996.
18. Hernandez D, Fisher EM: Down syndrome genetics: Unravelling a multifactorial disorder. *Hum Mol Genet.* 5:1411–1416, 1996.
19. Izraeli S, et al: Trisomy of chromosome 21 in leukemogenesis. *Blood Cells Mol Dis.* 39:156, 2007.
20. Killeen AA, Rubin E, Strayer DS: Developmental and Genetic Disease. In *Rubin's Pathology.* 5th edit, edited by Rubin E, Strayer DS. Wolters Kluwer, Lippincott Williams &Wilkins, 177, 2008.
21. Koch R, Fishler K, Azen C. et al: The relationship of genotype to phenotype in phenylalanine hydroxylase deficiency. *Biochem Mol Med.* 60:92–101, 1997.
22. Kumar V, Abbas AK, Fuasto N, Aster JC: Genetic disease. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight edition.* Saunder Elsevier, 135, 2010.
23. Lalande M, Calciano MA: Molecular epigenetics of Angelman syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 64:947, 2007.
24. Lindblad K, Schalling M: Expanded repeat sequences and disease. *Semin Neurol.* 19:289–299, 1999.
25. Liu B, et al: Receptor–mediated and bulk–phase endocytosis cause macrophage



- and cholesterol accumulation in Niemann– Pick C disease. *J Lipid Res.* 48:1710, 2007.
26. Mahenthiralingam E, Baldwin A, Vandamme P: Burkholderia cepacia complex infection in patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol.* 51:533–538, 2002.
 27. Mannucci PM, Tuddenham EGD: The hemophilias– from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med.* 344:1773–1779, 2001.
 28. Nagler J: Sudden infant death syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 14:247–250, 2002.
 29. Ozen H: Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 13:2541, 2007.
 30. Patterson D: Genetic mechanisms involved in the phenotype of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 13:199, 2007.
 31. Penagarikano O, et al: The pathophysiology of fragile X syndrome. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 8:109, 2007.
 32. Ramirez F, Dietz HC: Marfan syndrome: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *Curr Opin Genet Dev.* 17:252, 2007.
 33. Roizen NJ, Patterson D: Down's syndrome. *Lancet.* 361:1281, 2003.
 34. Soutar AK, Naoumova RP: Mechanisms of disease: genetic causes of familial hypercholesterolemia. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 4:214, 2007.
 35. Sullivan KE: Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge syndrome/ velocardiofacial syndrome. *Immunol Allergy Clin N Am.* 28:353, 2008.

Chương 5

RỐI LOẠN HUYẾT ĐỘNG

1. TUẦN HOÀN BÌNH THƯỜNG

Chức năng bình thường và chuyển hoá của các cơ quan và tế bào phụ thuộc vào một hệ thống tuần hoàn nguyên vẹn phục vụ cho việc cung cấp liên tục oxy, chất dinh dưỡng, hormon, chất điện giải và nước cũng như việc loại bỏ những chất không dùng được của chuyển hoá và dioxid carbon. Hệ thống tuần hoàn là một ống mạch được tạo thành bởi một bơm có nối với các ống (hoặc các mạch máu) phân phát máu tới các cơ quan và các mô và đưa máu trở về tim để hoàn thành một vòng tuần hoàn. Sự cung cấp và loại trừ ở mức tế bào được kiểm soát bởi những trao đổi giữa khoang nội mạch, khoang kẽ, khoang tế bào và khoang bạch mạch. Nó xảy ra trong những huyết quản đường kính nhỏ nhất của cơ thể (vi tuần hoàn).

Tim là một cái bơm hai phía

Tim là một cái bơm hai phía với những vòng tuần hoàn mạch. Khối lượng máu được thu về bởi thất phải – nó bơm máu vào phổi (tuần hoàn phổi) – phải luôn luôn bằng một cách chính xác với khối lượng máu đi ra khỏi tim trái – nó phân phối máu tới cơ thể (tuần hoàn hệ thống). Những thông số quan trọng về huyết động học là hiệu suất của tim, áp lực truyền và sức cản của mạch ngoại vi.

- Hiệu suất của tim là khối lượng máu được bơm bởi mỗi tâm thất và là toàn bộ dòng chảy của máu trong vòng tuần hoàn phổi và hệ thống. Hiệu suất tim phụ thuộc vào nhịp tim và thể tích tâm thu và như một chỉ số tim, nó thường được điều chỉnh bởi diện tích bề mặt cơ thể (tính theo mét vuông) như một chỉ số của chức năng tâm thất.

- Áp lực truyền (cũng gọi là áp lực đẩy) là sự khác biệt trong áp lực động giữa hai điểm dọc theo mạch máu. Dòng máu tới bất kỳ một đoạn nào của tuần hoàn phụ thuộc vào áp lực đẩy của động mạch. Tuy nhiên, mỗi cơ quan có thể tự điều hoà dòng chảy và quyết định khối lượng máu nó nhận từ dòng tuần hoàn. Việc kiểm soát như vậy của lực đẩy phụ thuộc vào sự điều hoà liên tục của giường vi mạch bởi những yếu tố nội tiết, thần kinh, chuyển hoá và huyết động.

- Sự cản trở của mạch ngoại vi là tổng của các yếu tố quyết định dòng máu của vùng trong mỗi cơ quan. Hai phần ba sức cản trong lưới mạch hệ thống được quyết định bởi những tiểu động mạch.

Tổng của tất cả các dòng chảy của vùng bằng dòng chảy trở về theo đường tĩnh mạch, nó quyết định hiệu suất tim. Việc xác định phản ứng của tim với dòng máu

vào (trước tải) và dòng máu ra (sau tải) dựa vào những phản xạ của tim cũng như tính toàn vẹn của cơ tim và sự điều hoà thần kinh nội tiết.

Động mạch chủ và các động mạch

Chức năng chính của động mạch chủ và các động mạch là vận chuyển máu tới các cơ quan và biến đổi một dòng chảy theo nhịp đập thành một dòng chảy đều kéo dài. Chức năng sau này xuất phát từ bản chất đàn hồi của động mạch chủ và sức cản gây nên do các cơ thắt tiểu động mạch.

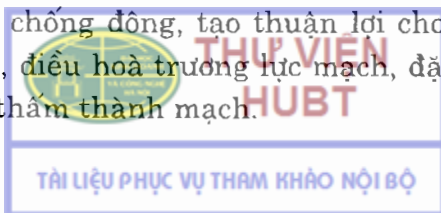
Tiểu động mạch, mao mạch và tiểu tĩnh mạch

Các mạch máu của vi tuần hoàn có đường kính dưới $100\mu\text{m}$. Máu từ một tiểu động mạch đi vào các mao mạch, chúng nối với nhau một cách tự do hoặc qua những hậu tiểu động mạch. Chiều dài mao mạch đo từ tiểu động mạch tận cùng tới tiểu tĩnh mạch thu góp, có giới hạn từ 0,1 đến 3mm, trung bình là 1mm. Tuy nhiên, chiều dài đường đi theo đó máu phải đi qua các mao mạch có thể dài hơn vì mạng nối lan rộng của chúng. Thực tế này là một yếu tố quan trọng cho sự trao đổi các chất của vi tuần hoàn chẳng hạn như oxy vì nó sẽ làm tăng thời gian cần thiết cho sự trao đổi xảy ra. Vùng bề mặt tổng thể lớn của các mao mạch làm cho tốc độ dòng máu thấp, nó kích thích sự trao đổi của vi mạch. Mật độ mao mạch trong một mô cũng ảnh hưởng đến sự trao đổi của vi tuần hoàn do ảnh hưởng đến khoảng cách khuếch tán. Ví dụ, trong các mô với nhu cầu oxy cao, chẳng hạn như tim, mật độ của mao mạch rất cao. Việc đi vào hệ thống mao mạch của máu được kiểm soát bởi những cơ thắt mao mạch, trừ những kênh lưu thông chính, nó đi đường vòng qua các mao mạch và luôn luôn mở. Vì không phải tất cả các mao mạch luôn luôn mở, dòng máu có thể tăng do việc sử dụng những mao mạch phụ thêm. Tổng số dòng máu qua giường mao mạch, những kênh lưu thông chính và những chỗ nối động – tĩnh mạch quyết định dòng máu của vùng.

Phương thức chính xác nhờ đó một cơ quan điều hoà dòng máu còn đang được tranh cãi nhưng có mối liên quan giữa nhu cầu oxy và dòng máu. Trong tim, dòng máu được điều chỉnh trên cơ sở thứ cấp đến thứ cấp. Những yếu tố làm trung gian và liên kết giãn mạch chuyển hoá đến chuyển hoá tế bào bao gồm adenosin, các nucleotid khác, oxid nitric, một số prostaglandin, dioxid carbon và pH. Vi tuần hoàn có vai trò quan trọng trong tất cả các thể xung huyết và phù và là một đích trong choáng nhiễm khuẩn. Điều hoà giãn mạch trong các động mạch dẫn truyền, các động mạch có sức cản và các tĩnh mạch là do sự tương tác tinh tế giữa máu, nội mô, những tế bào cơ trơn và mô đệm xung quanh.

Tế bào nội mô

Những tế bào nội mô tạo nên bức vách ngăn liên tục giữa máu và các mô, có vai trò quan trọng trong chống đông, tạo thuận lợi cho sự di chuyển các chất từ máu vào mô và ngược lại, điều hoà trương lực mạch, đặc biệt là các động mạch có sức cản và điều hoà tính thấm thành mạch.



Tĩnh mạch

Máu từ các mao mạch đi vào các tiểu tĩnh mạch và cuối cùng vào các tĩnh mạch trên đường về tim. Các tĩnh mạch không chỉ có vai trò dẫn truyền máu mà còn hoạt động như nơi dự trữ máu, 64% toàn bộ khối lượng máu nằm trong hệ thống tĩnh mạch.

Dịch mô kẽ

Dịch kẽ giữa các tế bào cung cấp phương tiện cho việc phân phát những chất dinh dưỡng và loại trừ những chất thải, chiếm 15% khối lượng toàn cơ thể. Hầu hết nước của mô kẽ gắn với một mạng lưới dày đặc glycosaminoglycan.

Bạch mạch

Dịch kẽ được tái hấp thu vào tuần hoàn ở chỗ tận cùng tĩnh mạch của mao mạch và một tỷ lệ nhỏ được dẫn lưu qua các bạch mạch. Những mao mạch bạch mạch dẫn truyền dịch bạch huyết từ ngoại vi về hệ thống tĩnh mạch trung tâm qua ống ngực. Sự co và giãn dao động bình thường của các bạch mạch góp phần vào sự trở về đều đặn của dịch bạch huyết tới tuần hoàn trung tâm. Dịch bạch huyết là dung môi hoà tan với những phân tử lớn không thể trở về tuần hoàn qua các mao mạch.

2. NHỮNG RỐI LOẠN TRUYỀN MÁU (CUNG CẤP MÁU)

2.1. Xung huyết

Xung huyết là có quá nhiều máu trong một cơ quan, có thể gây nên do việc cấp máu từ hệ thống động mạch tăng (xung huyết động) hoặc do sự trở về của máu qua đường tĩnh mạch bị cản trở (xung huyết tĩnh).

Xung huyết động

Xung huyết động là tăng cung cấp máu tới một cơ quan. Nó thường là một phản ứng sinh lý học với nhu cầu chức năng tăng như trong cơ tim và cơ xương trong quá trình tập thể dục. Những ảnh hưởng của thần kinh và nội tiết tố có vai trò trong xung huyết động, ví dụ sự ửng đỏ mặt do thẹn thùng và đỏ bừng mặt do mãn kinh (cơn bốc nóng). Mặc dù lợi ích của giãn mạch trong những ví dụ này không rõ, xung huyết da trong những tình trạng sốt có vai trò làm tiêu tan sức nóng. Hơn nữa, cơ xương có thể làm tăng dòng máu của nó (và vì vậy tăng cung cấp oxy) gấp 20 lần trong khi tập thể dục. Việc cung cấp máu tăng xảy ra do giãn tiểu động mạch và bổ sung các mao mạch chưa dẫn truyền máu.

Xung huyết động dễ thấy nhất xảy ra kết hợp với viêm. Những chất hoạt mạch được giải phóng bởi những tế bào viêm gây giãn các mạch máu, trong đó nó góp phần vào những biểu hiện "sưng, đỏ và nóng" (tumor, rubor và calor) kinh điển của viêm. Ví dụ, ở phổi, các mao mạch của phế nang chứa đầy hồng cầu trong phản ứng xung huyết với viêm. Vì viêm cũng có thể làm tổn thương các tế bào nội

mô và tăng tính thấm mao mạch, xung huyết do viêm thường kèm theo bởi phù và xuất ngoại tại chỗ của hồng cầu.

Xung huyết phản ứng xảy ra sau gián đoạn tạm thời của việc cung cấp máu (thiếu máu). Việc giải phóng tắc mạch theo sau bởi xung huyết phản ứng, có lẽ do tổn thương mô thiếu máu và việc giải phóng những tác nhân viêm, chẳng hạn như histamin. Mức độ và thời gian của xung huyết tương ứng với thời kỳ tắc mạch cho đến khi đạt được đoạn bằng của đồ thị phản ứng xung huyết.

Xung huyết tĩnh

Xung huyết tĩnh là sự ứ máu tĩnh mạch trong một cơ quan. Xung huyết tĩnh là hậu quả về lâm sàng của suy thất trái hay thất phải cấp tính. Với suy thất trái, hậu quả là ứ máu phổi dẫn đến việc tích lũy dịch tiết trong phế nang, một trạng thái được gọi là phù phổi. Với suy thất phải cấp tính, gan có thể bị xung huyết mạnh.

Việc tăng toàn diện áp lực tĩnh mạch, thường do suy tim mạn tính, gây hậu quả là dòng máu chảy chậm hơn và tăng khối lượng máu trong nhiều cơ quan, bao gồm gan, lách và thận. Trong quá khứ, suy tim do hẹp van hai lá do thấp là nguyên nhân phổ biến của xung huyết tĩnh toàn diện, nhưng với sự giảm đi của tỷ lệ sốt thấp và sự ra đời của việc thay thế van tim bằng phẫu thuật, những trường hợp như vậy không phổ biến. Suy tim xung huyết thứ phát sau bệnh động mạch vành và cao huyết áp, suy tim phải do bệnh phổi hiện nay phổ biến hơn.

Xung huyết tĩnh cũng có thể giới hạn ở một chi hoặc một cơ quan như hậu quả của một tắc khu trú hơn là của dẫn lưu tĩnh mạch. Những ví dụ bao gồm huyết khối tĩnh mạch sâu của tĩnh mạch chân với hậu quả phù chi dưới và huyết khối của tĩnh mạch gan (hội chứng Budd–Chiari) với xung huyết tĩnh mạn tính thứ phát của gan.

Phổi

Suy tâm thất trái mạn tính cản trở dòng máu đi ra từ phổi và dẫn đến xung huyết tĩnh mạn tính của phổi. Do đó áp lực trong các mao mạch phế nang tăng và những mạch máu này ứ đầy máu. áp lực trong các mao mạch phế nang tăng có bốn hậu quả:

- **Chảy máu vi thể** giải phóng hồng cầu vào trong khoang phế nang, ở đây chúng bị thực bào và phân huỷ bởi những đại thực bào phế nang. Sắt được giải phóng dưới dạng hemosiderin, còn lại trong những đại thực bào, do đó chúng được gọi là "những tế bào suy tim".

- **Dịch bị đẩy từ máu** vào trong các khoang phế nang gây phù phổi, nó cản trở sự trao đổi khí trong phổi.

- **Xơ hoá tăng trong mô kẽ của phổi.** Sự có mặt của xơ hoá và sắt được nhìn thấy trên đại thể như một khối chắc, nâu.

- **Tăng huyết áp phổi.** Xảy ra khi áp lực được truyền vào hệ thống động



mạch phổi. Nó có thể dẫn đến suy tim phải và xung huyết tĩnh mạch hệ thống toàn diện.

Gan

Tĩnh mạch gan đổ vào tĩnh mạch chủ ngay dưới tim, vì vậy gan đặc biệt dễ bị tổn thương với xung huyết tĩnh cấp và mạn tính. Những tĩnh mạch trung tâm của các tiểu thụ gan trở nên giãn rộng. Áp lực tĩnh mạch tăng được truyền đến các mao mạch nan hoa, chúng bị giãn ra và những tế bào gan ở trung tâm tiểu thụ bị teo. Trên đại thể, mặt cắt gan xung huyết mạn tính có những ổ sẫm màu của xung huyết trung tâm tiểu thụ được vây quanh bởi những vùng nhạt màu hơn ở những phần chu vi các tiểu thụ không bị ảnh hưởng. Hậu quả là hình ảnh mạng lưới giống diện cắt ngang của một hạt cau già ("gan hạt cau"). Trong những trường hợp đặc biệt nặng kết hợp với suy thất phải cấp tính, hoại tử chảy máu thực sự của tế bào gan những vùng trung tâm tiểu thụ là rõ ràng. Xung huyết tĩnh mạch gan kéo dài thường dẫn đến dày tĩnh mạch trung tâm và xơ hoá trung tâm tiểu thụ. Chỉ trong những trường hợp xung huyết tĩnh mạch cực nặng (ví dụ, viêm ngoại tâm mạc co thắt hoặc hẹp van ba lá là xơ hoá đủ để lan toàn diện và nặng để được gọi là xơ gan tim.

Lách

Áp lực nội mạch tăng trong gan, do suy tim hoặc tắc dòng máu trong gan (ví dụ, xơ gan), dẫn đến áp lực cao hơn trong tĩnh mạch lách và xung huyết của lách. Cơ quan này trở nên to ra, căng và diện cắt rỉ máu màu sẫm. Trong xung huyết kéo dài, xơ hoá lách lan toả phát sinh và có những ổ chảy máu cũ chứa sắt, xơ hoá và vôi hoá (những thể Gamma-Gandy). Một lách như vậy có thể nặng tới 250g đến 750g so với trọng lượng bình thường là 150g. Lách to ra đôi khi có hoạt động chức năng quá mức – được gọi là cường lách – dẫn đến những bất thường về huyết học (ví dụ, giảm tiểu cầu).

Phù và cổ trướng

Xung huyết tĩnh mạch cản trở dòng máu qua các mao mạch, vì vậy làm tăng áp lực thuỷ tĩnh và thúc đẩy sự hình thành phù. Sự tích lũy dịch phù trong suy tim dễ thấy trong các mô phụ thuộc tư thế cơ thể – cẳng chân và bàn chân ở những bệnh nhân đi lại được và lưng ở những người nằm liệt giường. Cổ trướng là sự tích lũy dịch trong khoang ổ bụng và phản ánh một trạng thái không có áp lực từ bên ngoài bù lại để đối lập với áp lực thuỷ tĩnh bên trong lòng các mạch máu.

2.2. Xuất huyết

Máu có thể thoát ra khỏi dòng tuần hoàn ra bên ngoài cơ thể hoặc vào trong những khoang của cơ thể không phải mạch máu. Nguyên nhân phổ biến nhất và rõ ràng nhất là chấn thương. Xơ vữa động mạch có thể làm yếu thành của động mạch chủ bụng, nó có thể phình ra như quả bóng để tạo thành một phình mạch. Phình mạch này có thể gây chảy máu vào khoang sau phúc mạc. Cũng như vậy, phình

mạch có thể là biến chứng của một động mạch não yếu bẩm sinh (phình mạch dạng quả mọng) và gây xuất huyết dưới màng nhện. Một số nhiễm khuẩn (ví dụ, lao phổi) và những u xâm nhập có thể ăn mòn các huyết quản và dẫn đến chảy máu.

Xuất huyết cũng có thể do tổn thương các mao mạch. Ví dụ, vỡ các mao mạch do một chấn thương do vật tù dẫn đến một vết bầm tím. Áp lực tĩnh mạch tăng cũng gây chảy máu từ những mao mạch của phổi. Thiếu vitamin C cũng kết hợp với tính dễ bị tổn thương của mao mạch và chảy máu, do thiếu cấu trúc mô liên kết nâng đỡ. Bản thân thành mao mạch không đủ để giữ máu trong khoang lòng mạch. Chấn thương tối thiểu với những huyết quản nhỏ và mao mạch do một vận động bình thường đòi hỏi một hệ thống đông máu nguyên vẹn để dự phòng chảy máu. Vì vậy, sự giảm năng số lượng tiểu cầu (chứng giảm tiểu cầu) hoặc thiếu một yếu tố đông (ví dụ, yếu tố VIII trong bệnh ưa chảy máu A) kết hợp với xuất huyết tự phát không có chấn thương rõ rệt.

Một người có thể mất hết máu vào một khoang bên trong, như trong xuất huyết đường tiêu hoá do loét dạ dày (xuất huyết động mạch) hoặc giãn tĩnh mạch thực quản (xuất huyết tĩnh mạch). Trong những trường hợp này, máu tươi chứa đầy toàn bộ đường tiêu hoá. Chảy máu vào khoang thanh mạc cũng có thể gây tích lũy một lượng lớn máu, thậm chí tới điểm mất hết máu.

- Khối máu tụ: xuất huyết vào mô mềm. Những tích tụ máu như vậy có thể chỉ là đau, như vết bầm máu trong cơ, hoặc gây tử vong nếu khu trú trong não.

- Tràn máu màng phổi: xuất huyết vào khoang màng phổi.

- Tràn máu màng tim: xuất huyết vào khoang ngoại tâm mạc.

- Tràn máu phúc mạc: xuất huyết vào khoang phúc mạc.

- Tràn máu màng khớp: chảy máu vào khoang khớp.

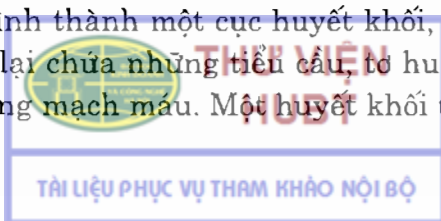
- Ban xuất huyết: xuất huyết nông lan toả trong da, tới 1cm đường kính.

- Bầm máu: xuất huyết nông lớn trong da. Có đổi màu đỏ tím ban đầu thành màu xanh rồi màu vàng trước khi tiêu đi. Trình tự của những biến đổi này phản ánh sự oxi hoá dần dần của bilirubin được giải phóng từ hemoglobin của những hồng cầu bị phân giải. Một ví dụ tốt của bầm máu là "mất đen".

- Đốm xuất huyết: những xuất huyết bằng mũi kim, thường trong da hoặc kết mạc. Tổn thương này là vỡ của một mao mạch hoặc tiểu động mạch và xảy ra kết hợp với các bệnh đông máu hoặc viêm mạch. Đốm xuất huyết cũng có thể được gây nên do những vi huyết khối từ những van tim bị nhiễm khuẩn (viêm nội tâm mạc do vi khuẩn).

3. HUYẾT KHỐI

Huyết khối là sự hình thành một cục huyết khối, được định nghĩa như là một tập hợp của máu đông lại chứa những tiểu cầu, tế bào huyết và những thành phần tế bào bị mắc vào trong lòng mạch máu. Một huyết khối theo định nghĩa dính vào nội



mô mạch máu và cần được phân biệt với một cục máu đông đơn thuần, nó chỉ phản ánh sự hoạt hoá của thác đông máu và có thể hình thành in vitro hoặc sau chết. Một cách tương tự, huyết khối khác với một khối máu tụ, nó là hậu quả của một xuất huyết và sự đông máu sau đó xảy ra ở ngoài hệ thống huyết quản. Dưới đây là những nguyên nhân và hậu quả của huyết khối ở những vị trí khác nhau.

3.1. Huyết khối của hệ thống động mạch

Bệnh sinh. Những mạch máu liên quan một cách phổ biến với huyết khối động mạch là các động mạch vành, não, mạc treo, thận và các động mạch chi dưới. Ít phổ biến hơn, huyết khối động mạch xảy ra trong các bệnh khác bao gồm viêm của các động mạch, chấn thương và các bệnh máu. Huyết khối cũng phổ biến trong phình mạch (giãn khu trú của lòng mạch) của động mạch chủ và những nhánh chính của nó, trong đó rối loạn dòng máu, kết hợp với bệnh mạch nội sinh gây huyết khối.

Yếu tố nguy cơ chính với huyết khối là nằm bất động sau phẫu thuật hoặc sau cố định chi. Những yếu tố nguy cơ khác bao gồm béo phì, tuổi cao, huyết khối từ trước và ung thư. Bệnh sinh của huyết khối động mạch chủ yếu liên quan với ba yếu tố.

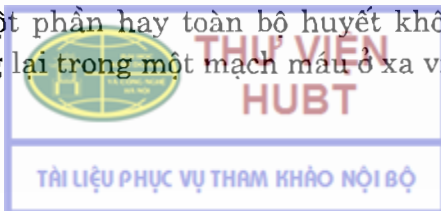
- *Tổn thương của nội mô*, thường do xơ vữa động mạch, làm rối loạn đặc tính chống đông của thành huyết quản và có vai trò như một ổ kết dính tiểu cầu và hình thành fibrin.

- *Những biến đổi của dòng máu*, hoặc do bị biến động trong một phình mạch hoặc ở vị trí chia nhánh của động mạch có khả năng dẫn đến huyết khối. Sự chậm lại của dòng máu trong những động mạch bị hẹp tạo thuận lợi cho huyết khối.

- *Khả năng đông máu tăng*, như gặp trong bệnh tăng hồng cầu vô căn hoặc kết hợp với một số ung thư, dẫn đến tăng nguy cơ huyết khối.

Bệnh học. Một huyết khối động mạch dính với thành mạch ban đầu mềm, mủn, màu đỏ sẫm với những băng xen kẽ mỏng của tiểu cầu màu vàng nhạt và tơ huyết, những vằn Zahn. Một khi đã hình thành huyết khối động mạch có nhiều hậu quả:

- Tiêu đi, do hoạt động tiêu huyết khối mạnh của máu.
- Bành trướng (tăng về kích thước) vì một huyết khối có vai trò như một ổ cho sự hình thành huyết khối tiếp.
- Tổ chức hoá, sự xâm nhập cuối cùng sẽ đến của các thành phần của mô liên kết, nó làm cho huyết khối trở nên cứng, màu trắng xám nhạt.
- Sự tạo kênh, nhờ đó những lòng mạch mới được phủ bởi những tế bào nội mô được hình thành trong một huyết khối đã tổ chức hoá.
- Tắc mạch, khi một phần hay toàn bộ huyết khối bị dời chỗ, di chuyển theo dòng tuần hoàn và dừng lại trong một mạch máu ở xa vị trí hình thành huyết khối.



Cấu trúc được tổ chức của huyết khối phản ánh sự tương tác chặt chẽ giữa những tiểu cầu và tơ huyết, khác nhau về hình dạng với một cặn máu sau chết hoặc một cặn máu hình thành trong ống nghiệm. Việc xác định một cặn máu hình thành khi còn sống (cặn máu trước chết) hoặc sau khi chết (cặn máu sau chết) thường quan trọng trong khám nghiệm tử thi y học và trong y pháp. Những vản Zahn chứng minh chắc chắn một huyết khối hình thành khi sống, trong khi một cặn máu sau chết có cấu trúc gelatin nhiều hơn. Những cặn máu sau chết xảy ra trong máu đông và độ nặng tách máu ra từng phần. Một phần của cặn máu có chứa nhiều hồng cầu và có dạng gelatin, màu đỏ nhạt. Cặn máu phủ trên chắc hơn, có màu trắng vàng nhạt bao gồm huyết tương đông, không có hồng cầu, giống mỡ gà cả về màu sắc và mật độ.

Biểu hiện lâm sàng. Huyết khối động mạch do xơ vữa là nguyên nhân phổ biến nhất của tử vong ở các nước đã công nghiệp hoá. Vì hầu hết những huyết khối động mạch làm tắc mạch máu, chúng thường dẫn đến hoại tử thiếu máu của mô được nuôi dưỡng bởi động mạch bị tắc (có nghĩa là nhồi máu). Vì vậy huyết khối của một động mạch vành hoặc động mạch não gây nhồi máu cơ tim và nhồi máu não (đột quỵ). Những động mạch tận khác bị ảnh hưởng bởi xơ vữa động mạch và thường bị huyết khối gồm động mạch mạc treo (nhồi máu ruột), động mạch thận (nhồi máu thận) và động mạch chi (hoại thư).

3.2. Huyết khối trong tim

Huyết khối trong tim phát triển trên nội tâm mạc. Cũng như trong hệ thống động mạch, tổn thương nội tâm mạc và những thay đổi trong dòng máu trong tim có thể dẫn đến những huyết khối thành, một huyết khối dính vào lớp thành nằm dưới của tim. Những bệnh gây huyết khối thành bao gồm:

- **Nhồi máu cơ tim:** huyết khối thành dính hình thành trong buồng thất trái trên vùng nhồi máu cơ tim do nội tâm mạc bị tổn thương và những biến đổi trong dòng máu kết hợp với vùng chức năng kém hoặc không hoạt động của cơ tim.

- **Rung tâm nhĩ:** nhịp tâm nhĩ bị rối loạn (rung tâm nhĩ) dẫn đến dòng máu chậm hơn và sự co bóp của tâm nhĩ trái bị cản trở, một tình trạng tạo thuận lợi cho sự phát sinh huyết khối thành trong tâm nhĩ.

- **Bệnh cơ tim:** những bệnh cơ tim tiên phát kết hợp với huyết khối thành trong tâm thất trái, có thể do tổn thương nội tâm mạc và huyết động bị biến đổi kết hợp với co bóp cơ tim kém.

- **Viêm nội tâm mạc:** những huyết khối nhỏ, những nodule cũng có thể phát triển trên những van tim, thường van hai lá hoặc van động mạch chủ bị nhiễm khuẩn (viêm nội tâm mạc do vi khuẩn). Đôi khi, những nodule được hình thành khi không có nhiễm khuẩn trên van hai lá hoặc ba lá bị tổn thương do bệnh lupus đỏ hệ thống (viêm nội tâm mạc Libman-Sacks). Trong những tình trạng giảm sút sức khoẻ mạn tính, như ung thư giai đoạn cuối, những nodule lớn, dễ vỡ có thể

xuất hiện trên các van tim (viêm nội tâm mạc suy kiệt) có thể phản ánh một tình trạng tăng đông máu.

Biến chứng chính của huyết khối ở bất kỳ vị trí nào trong tim là sự bong của các mảnh huyết khối và sự dừng lại của chúng trong những huyết quản ở những vị trí xa (tắc mạch).

3.3. Huyết khối trong hệ thống tĩnh mạch

Trước đây, huyết khối tĩnh mạch được gọi một cách rộng rãi là viêm tĩnh mạch huyết khối, ý nói là quá trình viêm hoặc nhiễm khuẩn gây tổn thương tĩnh mạch, vì vậy gây huyết khối. Tuy nhiên, với sự nhận biết là không có bằng chứng của viêm trong hầu hết các trường hợp, thuật ngữ huyết khối tĩnh mạch chính xác hơn. Tuy nhiên, cả hai thuật ngữ đều được thay thế phần lớn bằng tên gọi huyết khối tĩnh mạch sâu. Thuật ngữ sau cùng này đặc biệt thích hợp cho biểu hiện phổ biến nhất của bệnh, nhất là huyết khối của hệ thống tĩnh mạch sâu của chân.

Bệnh sinh: huyết khối tĩnh mạch sâu gây nên do cùng những yếu tố tạo thuận lợi cho huyết khối động mạch và huyết khối ở tim – tổn thương nội mô, ngừng trệ tuần hoàn và tình trạng tăng đông máu. Những điều kiện tạo thuận lợi cho sự phát sinh huyết khối tĩnh mạch sâu bao gồm:

- Sự ngừng trệ tuần hoàn (suy tim, suy tĩnh mạch mạn tính, bất động sau mổ, nằm tại giường kéo dài).
- Tổn thương (chấn thương, phẫu thuật, sinh đẻ).
- Tăng tính đông máu (uống thuốc tránh thai đường miệng, có thai muộn, ung thư, những bệnh huyết khối di truyền).
- Tuổi cao (tình trạng giãn tĩnh mạch, xơ cứng tĩnh mạch).
- Bệnh hồng cầu lưỡi liềm.

Bệnh học: hầu hết (>90%) những huyết khối tĩnh mạch xảy ra ở những tĩnh mạch sâu của chân; số còn lại thường xảy ra ở tĩnh mạch chậu. Phần lớn những huyết khối tĩnh mạch bắt đầu trong những tĩnh mạch bắp chân, thường trong các xoang ở trên những van tĩnh mạch. Ở vị trí này, những huyết khối tĩnh mạch có nhiều cách kết thúc:

- Tiêu đi: những huyết khối tĩnh mạch có thể còn nhỏ và thường bị tiêu đi, không đe dọa trực tiếp đến sức khoẻ.
- Tổ chức hoá: nhiều huyết khối bị tổ chức hoá giống như những huyết khối động mạch. Những huyết khối tĩnh mạch nhỏ được tổ chức hoá có thể sát nhập vào thành huyết quản; những huyết khối lớn hơn bị tạo kênh với sự hồi phục một phần đường dẫn lưu tĩnh mạch.
- Bành trướng: huyết khối tĩnh mạch thường có vai trò là một ổ cho sự hình thành tiếp huyết khối và vì vậy bành trướng gần tâm đến những tĩnh mạch đùi -- chậu lớn hơn.

- **Tắc mạch:** những huyết khối tĩnh mạch lớn hoặc những tĩnh mạch bành trướng gần tâm biểu hiện nguy hiểm có ý nghĩa với cuộc sống vì chúng có thể rời chỗ và đến phổi như những cục tắc mạch phổi.

Biểu hiện lâm sàng: những huyết khối nhỏ trong những tĩnh mạch cẳng chân thường không có triệu chứng và thậm chí những huyết khối lớn hơn trong hệ thống chậu đùi có thể không gây triệu chứng. Một số bệnh nhân có nhạy cảm đau của bắp chân và thường kết hợp với gập mu bàn chân mạnh (dấu hiệu Homans). Huyết khối tắc của các tĩnh mạch đùi và tĩnh mạch chậu dẫn đến xung huyết nặng, phù và tím tái của chi dưới. Những huyết khối tĩnh mạch sâu có triệu chứng được điều trị bằng những thuốc chống đông hệ thống và điều trị tiêu huyết khối có thể giảm nhẹ bệnh trong một số trường hợp. Một cái lọc có thể được đưa vào tĩnh mạch chủ để dự phòng tắc mạch phổi.

Chức năng của các van tĩnh mạch thường bị cản trở trong một tĩnh mạch bị huyết khối hoặc tổ chức hoá. Vì vậy, suy tĩnh mạch sâu mạn tính (dẫn lưu tĩnh mạch bị cản trở) là không thể tránh khỏi. Nếu tổn thương giới hạn trong một đoạn nhỏ của hệ thống tĩnh mạch sâu, bệnh có thể không có triệu chứng. Tuy nhiên, tổn thương lan rộng hơn dẫn đến nhiễm sắc tố, phù và cứng da chân. Loét trên mắt cá có thể xảy ra và thường khó điều trị.

Huyết khối tĩnh mạch ở những vị trí khác cũng có thể nguy hiểm. Huyết khối của các tĩnh mạch mạc treo có thể gây nhồi máu mạc treo xuất huyết; huyết khối của các tĩnh mạch não có thể gây tử vong; huyết khối tĩnh mạch gan (hội chứng Budd–Chiari) có thể phá huỷ gan.

Những bệnh đông máu di truyền có thể dẫn đến tính nhạy cảm với những biến cố này.

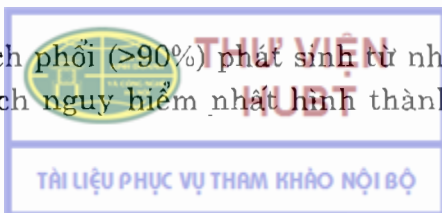
4. TẮC MẠCH

Tắc mạch là sự trôi theo tuần hoàn tĩnh mạch hoặc động mạch của bất kỳ vật liệu gì có thể mắc vào mạch máu và gây tắc lòng mạch. Vật tắc mạch phổ biến nhất là huyết khối – đó là một huyết khối được hình thành ở một vị trí nào đó bị bong ra khỏi vị trí nguồn gốc và di chuyển tới một vị trí ở xa.

4.1. Tắc mạch động mạch phổi

Tắc mạch là một thách thức chẩn đoán và điều trị quan trọng. Thực ra vật tắc mạch huyết khối phổi được báo cáo trong hơn một nửa của tất cả những khám nghiệm tử thi. Hơn nữa, biến chứng này xảy ra trong 1% đến 2% những bệnh nhân sau một cuộc phẫu thuật dài, nhiễm khuẩn sau phẫu thuật, ung thư và bệnh tĩnh mạch có từ trước.

Hầu hết vật tắc mạch phổi (>90%) phát sinh từ những tĩnh mạch sâu của chi dưới, những vật tắc mạch nguy hiểm nhất hình thành từ tĩnh mạch chậu – đùi



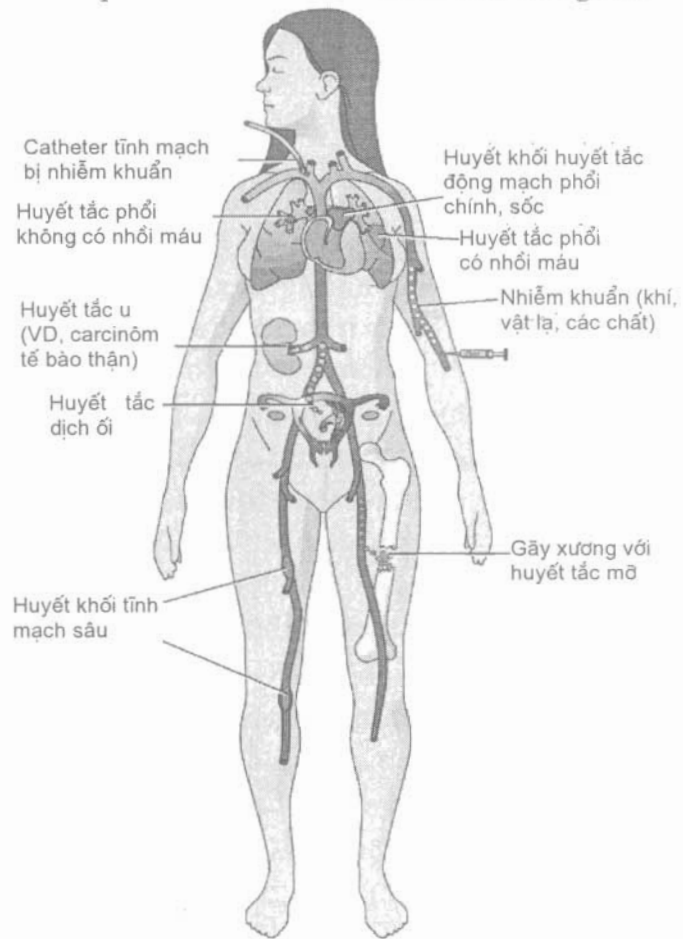
(Hình 5.1). Chỉ một nửa số bệnh nhân với bệnh huyết khối tắc mạch có dấu hiệu của huyết khối tĩnh mạch sâu. Một số huyết khối tắc mạch xuất phát từ đám rối tĩnh mạch chậu và một số khác từ bên tim phải. Các chi trên hiếm khi là nguồn của huyết khối tắc mạch.

Những biểu hiện lâm sàng của tắc mạch phổi được quyết định bởi kích thước của vật tắc mạch, sức khỏe của bệnh nhân và tắc mạch xảy ra một cách cấp tính hay mạn tính. Tắc mạch phổi cấp tính được chia thành những hội chứng như sau:

- Vật tắc mạch phổi nhỏ không triệu chứng.
- Khó thở và nhịp thở nhanh tạm thời, không có những triệu chứng khác.
- Nhồi máu phổi, có đau ngực do viêm màng phổi, ho ra máu và tràn dịch màng phổi.
- Truy tim mạch cùng với chết đột ngột.

Tắc mạch phổi mạn tính, với nhiều vật tắc nghẽn nằm trong những động mạch nhỏ của phổi (thường không có triệu chứng, có thể dẫn đến tăng huyết áp phổi và suy tim phải).

Một trong những tai họa đáng chú ý nhất làm phức tạp việc điều trị là truy mạch và chết đột ngột của một bệnh nhân đang có vẻ tốt lên trên đường phục hồi không có nhiều biến cố. Nguyên nhân của tai biến này thường là tắc mạch phổi nặng do việc giải phóng một huyết khối tĩnh mạch lớn từ chi dưới. Về lâm sàng, bệnh nhân sau phẫu thuật ngã quy khi đi ra khỏi giường bệnh lần đầu tiên. Hoạt động của cơ làm di chuyển một huyết khối hình thành như hậu quả của sự ứ trệ do nằm trên giường lâu. Loại trừ những tử vong liên quan với phẫu thuật, tắc mạch phổi là nguyên nhân phổ biến nhất của tử vong sau phẫu thuật chỉnh hình lớn và là nguyên nhân không sản khoa thường gặp nhất của tử vong sau đẻ. Nó cũng là nguyên nhân đặc biệt phổ biến ở những bệnh nhân bị các bệnh tim và phổi mạn tính và ở những người bị bất động kéo dài vì bất cứ nguyên nhân gì. Nằm bất động kéo dài kết hợp với đi máy bay cũng có thể dẫn đến huyết khối tĩnh mạch và đôi khi tử vong do tắc mạch phổi.



Hình 5.1. Nguồn gốc và hậu quả của huyết tắc tĩnh mạch

Vật tắc mạch phổi lớn có thể nằm ở chỗ chia nhánh của động mạch phổi chính (vật tắc mạch yên ngựa), gây tắc dòng máu tới cả hai phổi (Hình 5.2). Vật tắc mạch gây tử vong cũng có thể được tìm thấy ở chỗ chia nhánh đầu tiên của các động mạch phổi phải hoặc trái. Nhiều vật tắc mạch nhỏ hơn có thể khu trú ở những nhánh thứ hai và gây tử vong. Nếu tắc cấp tính của nhiều hơn một nửa cây động mạch phổi, bệnh nhân thường bị hạ huyết áp nặng ngay tức thì (hoặc choáng) và có thể chết trong vài phút.

Hậu quả huyết động học của những tắc mạch phổi nặng như thế này là suy tâm thất phải cấp tính do tắc đột ngột dòng máu chảy ra và giảm rõ rệt hiệu suất tim của thất trái, thứ phát sau mất chức năng của thất phải. Hiệu suất tim thấp là nguyên nhân của sự xuất hiện đột ngột hạ huyết áp nặng.



Hình 5.2. Huyết tắc phổi. Động mạch phổi lớn và nhánh của nó đã được mở bóc lộ một khối huyết tắc hình yên ngựa lớn.

Tắc mạch phổi gây nhồi máu phổi

Vật tắc mạch phổi nhỏ thường không gây tử vong. Chúng có xu hướng khu trú ở những động mạch phổi ngoại vi. Đôi khi (15%–20% tất cả các vật tắc nghẽn phổi) gây ra nhồi máu phổi. Trên lâm sàng, nhồi máu phổi thường gặp trong bệnh cảnh suy tim xung huyết hoặc bệnh phổi mạn tính vì tuần hoàn đôi của phổi thường bảo vệ chống lại hoại tử thiếu máu; vì động mạch phế quản bơm máu vào vùng hoại tử, nhồi máu phổi thường là chảy máu. Chúng có xu hướng có hình tháp với đáy tháp ở trên bề mặt màng phổi. Bệnh nhân thường bị ho, có cơn đau nhói đột ngột, hơi thở ngắn và đôi khi ho ra máu. Tràn dịch màng phổi là phổ biến và thường có máu. Theo thời gian, máu trong ổ nhồi máu được hấp thu lại và vùng trung tâm của ổ nhồi máu trở nên nhạt màu. Mô hạt tạo thành ở rìa của ổ nhồi máu, sau đó được tổ chức hoá để tạo thành một sẹo xơ.

Tắc mạch phổi không gây nhồi máu

Vì phổi được cung cấp máu bởi cả các động mạch phế quản và động mạch phổi, hầu hết (75%) những vật tắc mạch phổi nhỏ không gây nhồi máu. Mặc dù hầu hết những tắc mạch phổi nhỏ không thu hút sự chú ý trên lâm sàng, một số nhỏ dẫn đến khó thở, ho, đau ngực và hạ huyết áp. Hiếm gặp (3%), tắc mạch phổi tái phát gây cao huyết áp phổi do chèn ép cơ học giường động mạch. Trong trường hợp này, sự co thắt mạch phản xạ và co thắt phế quản do việc giải phóng những chất mạch hoạt, có thể góp phần làm giảm kích thước của giường mạch phổi chức năng.

Trong hội chứng lâm sàng của "nhồi máu một phần", bệnh nhân có những biểu hiện lâm sàng và X quang của nhồi máu phổi do huyết khối tắc mạch. Tuy nhiên, tổn thương tiêu đi không gây co thắt, để lại sẹo. Trong những trường hợp này, xuất huyết và hoại tử xảy ra trong vùng bị tổn thương, nhưng khung mô vẫn còn nguyên vẹn. Tuần hoàn bàng hệ duy trì khả năng sống của mô và làm cho nó có thể tái sinh.

Diễn biến tắc mạch phổi do huyết khối

Những vật tắc mạch phổi nhỏ có thể tiêu đi hoàn toàn phụ thuộc vào (1) vật tắc mạch, (2) tình trạng đầy đủ của dự trữ mạch phổi, (3) tình trạng tuần hoàn bàng hệ của phế quản và (4) quá trình tiêu huyết khối. Huyết khối tắc mạch có thể được tổ chức hoá và để lại những dải mô xơ dính vào thành huyết quản trong lòng động mạch phổi. Những nghiên cứu X quang vừa chỉ rõ một nửa những huyết khối tắc mạch phổi tiêu đi và được tổ chức hoá trong 8 tuần, với hẹp nhẹ lòng mạch.

Tắc mạch đảo ngược

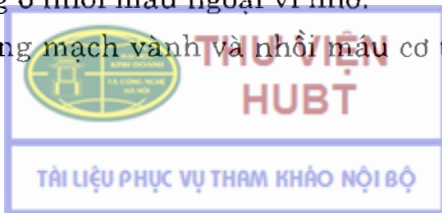
Tắc mạch đảo ngược là những vật tắc nghẽn phát sinh trong tuần hoàn tĩnh mạch và không đi qua phổi mà đi qua lỗ bầu dục đóng kín không hoàn toàn, sau đó đi vào phía trái của tim và gây tắc dòng chảy tới các động mạch hệ thống. Thường áp lực của nhĩ trái cao hơn áp lực nhĩ phải, hầu hết những trường hợp này xảy ra trong tình trạng rẽ tắt dòng phải sang trái.

4.3. Tắc mạch động mạch hệ thống

Huyết khối huyết tắc

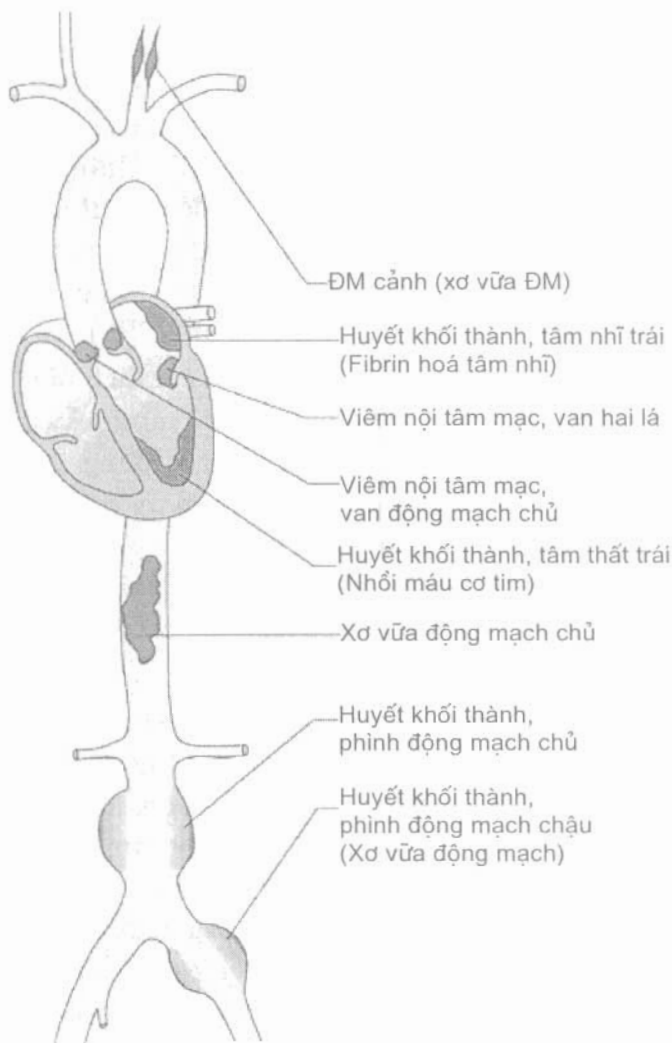
Tim là nguồn phổ biến nhất của huyết khối tắc động mạch (Hình 5.3), nó thường phát sinh từ những huyết khối thành hoặc những van bị bệnh. Những vật tắc nghẽn này có xu hướng dừng lại ở những điểm lòng mạch hẹp lại một cách đột ngột (ví dụ, ở những nơi chia nhánh hoặc ở những vùng mảng xơ vữa động mạch). Khả năng sống của mô được cung cấp máu bởi mạch máu bị tắc phụ thuộc sự sẵn có của tuần hoàn bàng hệ và "số phận" của chính vật tắc mạch. Huyết khối tắc mạch có thể bành trướng tại chỗ và dẫn tới tắc mạch trầm trọng hơn hoặc có thể vỡ ra từng mảnh và được tiêu đi. Những cơ quan bị ảnh hưởng nhiều nhất do huyết khối tắc động mạch bao gồm:

- Não: tắc mạch động mạch ở não gây hoại tử thiếu máu (đột quỵ).
- Ruột: trong tuần hoàn mạc treo ruột, tắc mạch gây nhồi máu ruột, nó biểu hiện như cơn đau bụng cấp tính và đòi hỏi phẫu thuật ngay.
- Chi dưới: tắc mạch ở động mạch chi dưới dẫn đến đau đột ngột, không có mạch và chân lạnh. Trong một số trường hợp, phải cắt cụt chân.
- Thận: tắc mạch động mạch thận có thể gây nhồi máu toàn bộ thận, nhưng phổ biến hơn gây những ổ nhồi máu ngoại vi nhỏ.
- Tim: tắc mạch động mạch vành và nhồi máu cơ tim là hậu quả có thể xảy ra nhưng hiếm gặp.



Tắc mạch do khí

Khí có thể đi vào tuần hoàn tĩnh mạch qua những vết thương ở cổ, thủ thuật chọc ngực hoặc chọc vào những mạch máu lớn trong những thủ thuật xâm nhập hoặc thăm tách máu. Những khối lượng nhỏ không khí lưu thông như những bong bóng nhỏ có ít hậu quả, nhưng khối lượng 100ml hoặc nhiều hơn có thể dẫn đến tử vong. Những bong bóng khí có xu hướng hợp nhất lại và gây tắc dòng máu về lý học ở phía phải của tim, tuần hoàn phổi và não. Về mô học, những bọt khí xuất hiện như những khoảng trống trong những mao mạch và huyết quản nhỏ của phổi. Những người phơi nhiễm với áp lực khí quyển tăng, chẳng hạn như những người lặn có mang bình khí ép và những công nhân trong những nghề làm việc dưới nước là đối tượng của



Hình 5.3. Nguồn gốc của huyết tắc động mạch

bệnh giảm sức ép, một thể duy nhất của tắc mạch khí. Trong khi đi xuống, những lượng lớn khí trơ (nitơ và helium) hoà tan trong dịch cơ thể. Khi người thợ lặn đi lên, khí được giải phóng khỏi dung dịch và được thở ra. Tuy nhiên, nếu lên quá nhanh, những bong bóng khí hình thành trong tuần hoàn và trong các mô gây tắc dòng máu và gây tổn thương tế bào một cách trực tiếp. Tắc mạch khí là nguyên nhân tử vong phổ biến thứ hai của lặn thể thao (chết đuối là thứ nhất).

Bệnh giảm áp lực cấp tính có đặc điểm là đau cơ và khớp nhất thời, do tắc những huyết quản nhỏ trong những mô này. Tuy nhiên, tổn thương nặng của các huyết quản não có thể gây hôn mê và thậm chí tử vong.

Bệnh thủng lặn là bệnh giảm áp lực (khí) trong đó tắc mạch gây nên nhiều ổ hoại tử thiếu máu của xương, đặc biệt ở đầu xương đùi, xương chày và xương cánh tay. Biến chứng này lần đầu tiên được mô tả ở những công nhân xây dựng trong những chuồng lặn (hoặc thủng lặn).

Tắc mạch do dịch ối

Trong tắc mạch ối, dịch ối có chứa những tế bào phôi và những mảnh vụn đi vào tuần hoàn mẹ qua những tĩnh mạch tử cung và cổ tử cung bị mở. Đó là một biến chứng hiếm gặp của việc sinh đẻ nhưng có thể là tai biến khi nó xảy ra. Bệnh này thường xảy ra vào cuối cuộc đẻ khi những vật tắc mạch phổi bao gồm những thành phần biểu mô đặc (vây) chứa trong dịch ối. Quan trọng hơn là sự khởi đầu của một bệnh đông máu tiêu thụ có tiềm năng gây tử vong do hoạt động của thromboplastin cao của dịch ối (Hình 7PL).

Biểu hiện lâm sàng của tắc mạch dịch ối có thể là nguy kịch, với khởi đầu đột ngột của tím tái và sốc, sau đó là hôn mê và tử vong. Nếu sống sót qua thời kỳ cấp tính này, bệnh nhân có thể chết do đông máu nội mạch rải rác. Vượt qua biến chứng này, bệnh nhân vẫn còn có nguy cơ lớn phát sinh hội chứng suy hô hấp cấp tính. Tắc mạch dịch ối nhỏ hơn có lẽ phổ biến và không có triệu chứng, vì khám nghiệm tử thi những người mẹ chết vì những nguyên nhân khác trong thời kỳ quanh đẻ thường thấy có bằng chứng của biến chứng này.

Tắc mạch mỡ

Tắc mạch mỡ là sự giải phóng những cục nghẽn tuỷ mỡ vào các huyết quản bị tổn thương sau một chấn thương nặng với mô chứa mỡ. Trong nhiều trường hợp tắc mạch mỡ không rõ ràng trên lâm sàng. Tuy nhiên, tắc mạch mỡ nặng dẫn đến hội chứng tắc mạch mỡ 1 đến 3 ngày sau tổn thương. Trong thể nặng nhất này, nó có thể gây tử vong, hội chứng này có đặc điểm là suy hô hấp cấp, thay đổi tinh thần, giảm tiểu cầu và những chấm xuất huyết lan rộng. Chụp X quang ngực phát hiện có mờ đục lan rộng của phổi, có thể tiến triển thành hình ảnh "cơn bão tuyết lớn" điển hình của hội chứng suy hô hấp cấp. Khi khám nghiệm tử thi, một số lượng các cầu mỡ không thể đếm được có thể được nhìn thấy trong vi tuần hoàn của phổi, não và đôi khi ở các cơ quan khác. Những tổn thương trong não bao gồm phù não, xuất huyết nhỏ và đôi khi có những ổ nhồi máu vi thể (Hình 8PL).

Tắc mạch mỡ thường được coi là hậu quả trực tiếp của chấn thương do mỡ đi vào những mao mạch bị vỡ ở vị trí gãy xương. Tuy nhiên, cách cắt nghĩa này có thể quá đơn giản. Đã có gợi ý rằng xuất huyết vào tuỷ xương và có lẽ cũng vào mỡ dưới da làm tăng áp lực của mô kẽ so với áp lực mao mạch, vì vậy mỡ bị đẩy vào tuần hoàn. Hơn nữa, có nhiều mỡ trong hệ thống mạch phổi có thể do sự vận chuyển đơn thuần của mỡ từ những dự trữ ngoại vi và thành phần hoá học của mỡ trong phổi khác với trong mô. Hơn nữa có sự khác biệt giữa tỷ lệ tắc mạch mỡ và tắc mạch tuỷ xương.

Tắc mạch tuỷ xương

Tắc mạch tuỷ xương vào phổi, đầy đủ với những tế bào tạo máu và mỡ, thường gặp trong khám nghiệm tử thi sau hội chứng sốc tim, một thủ thuật gây gãy xương ức và xương sườn một cách phổ biến. Chúng cũng có thể xảy ra sau những gãy xương dài. Trong hầu hết các trường hợp, tắc mạch tuỷ xương không có triệu chứng.

Các loại tắc mạch khác

Những người sử dụng ma túy đường tĩnh mạch sử dụng bột talc như một phương tiện vận chuyển để kích thích thuốc có thể được đưa vào qua dòng máu. Tắc mạch bột talc gây ra một phản ứng u hạt trong phổi. Vật tắc mạch bông phổ biến một cách ngạc nhiên và xảy ra do việc làm sạch da trước khi tiêm tĩnh mạch. Bệnh Schistosomia có thể kết hợp với tắc mạch của trứng sán tới phổi từ túi mật hoặc ruột, trong trường hợp này chúng kích thích một phản ứng u hạt dị vật. Tắc mạch u đôi khi gặp trong phổi do sự phát tán theo đường máu của ung thư.

5. NHỒI MÁU

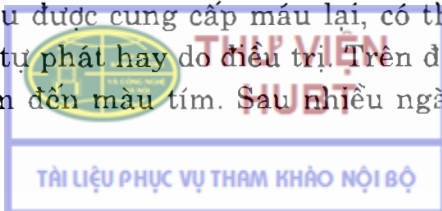
Nhồi máu là một quá trình hoại tử đông phát sinh trong một vùng xa chỗ tắc của một động mạch tận cùng. Vùng hoại tử là một ổ nhồi máu. Những nhồi máu của những cơ quan sống như tim, não, ruột là những tình trạng bệnh nghiêm trọng và là những nguyên nhân chính của bệnh tật và tử vong. Nếu bệnh nhân sống sót, nhồi máu khỏi để lại một sẹo. Tắc động mạch bán phần (ví dụ, hẹp) đôi khi gây hoại tử, nhưng phổ biến hơn dẫn đến biến đổi teo kết hợp thiếu máu mạn tính. Ví dụ, ở tim những biến đổi này bao gồm sự hốc hoá của những tế bào cơ tim, teo, mất các tơ cơ của tế bào cơ và xơ hoá kẽ.

5.1. Bệnh học

Hình ảnh đại thể và vi thể của một ổ nhồi máu phụ thuộc vào vị trí và tuổi của nó. Sau tắc mạch, vùng được cung cấp máu bởi mạch máu nhanh chóng trở nên sưng và đỏ sẫm. Về vi thể, giãn mạch, xung huyết và đôi khi xuất huyết mô kẽ được ghi nhận. Sau đó nhiều typ của nhồi máu được phân biệt bằng xét nghiệm đại thể.

Nhồi máu trắng là điển hình ở tim, thận và lách, mặc dù một số nhồi máu thận có thể có dạng nang. Hoại tử khô của chân gây nên do tắc động mạch (thường gặp trong đái tháo đường) hiện nay được cho là một hoại tử lớn nhạt màu. Xét nghiệm đại thể, một hoặc hai ngày sau xung huyết ban đầu, nhồi máu trở nên mềm, giới hạn rõ, và có màu vàng sáng. Vùng rìa có màu đỏ thẫm phản ánh chảy máu vào mô còn sống xung quanh. Về vi thể, nhồi máu nhạt màu biểu hiện hoại tử đông thuần nhất.

Nhồi máu đỏ có thể là hậu quả của tắc động mạch hoặc tĩnh mạch cũng có đặc điểm là hoại tử đông. Tuy nhiên, nó được phân biệt bằng sự chảy máu vào vùng hoại tử từ những động mạch và tĩnh mạch lân cận. Nhồi máu đỏ xảy ra chủ yếu trong những cơ quan được cung cấp máu bởi tuần hoàn đôi, như phổi hoặc những cơ quan có tuần hoàn bàng hệ rộng, như ruột non và não. Trong tim, nhồi máu đỏ xảy ra khi vùng nhồi máu được cung cấp máu lại, có thể xảy ra sau khi tiêu cục huyết khối gây tắc mạch tự phát hay do điều trị. Trên đại thể, nhồi máu đỏ có giới hạn rõ, chắc, màu đỏ sẫm đến màu tím. Sau nhiều ngày, những tế bào viêm cấp



xâm nhập vào vùng hoại tử từ vùng rìa còn sống. Những mảnh vụn tế bào được thực bào và được tiêu hoá bởi những bạch cầu đa nhân và muộn hơn bởi những đại thực bào. Mô hạt thường hình thành, sau đó được thay thế bằng một sẹo. Trong một nhồi máu lớn của một cơ quan như ở tim hoặc thận, dịch rỉ viêm còn chưa tiếp cận được vùng trung tâm hoại tử và có thể tồn tại trong nhiều tháng. Trong não, một ổ nhồi máu thường trải qua hoại tử hoá lỏng và trở thành một u nang chứa đầy dịch, được gọi là nhồi máu u nang.

Nhồi máu nhiễm khuẩn sinh ra khi mô hoại tử của một ổ nhồi máu bị phơi nhiễm với vi khuẩn sinh mủ và trở thành nhiễm khuẩn. Những ổ nhồi máu phổi thường bị nhiễm khuẩn, có lẽ do mô hoại tử đề kháng kém với những vi khuẩn bị hít vào. Trong trường hợp viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn, chính vật tắc mạch bị nhiễm khuẩn và nhồi máu được sinh ra cũng bị nhiễm khuẩn. Một ổ nhồi máu nhiễm khuẩn có thể trở thành một ổ áp xe thật sự.

5.2. Nhồi máu ở những vị trí đặc biệt

Nhồi máu cơ tim

Nhồi máu cơ tim có thể là xuyên thành (qua toàn bộ thành) hoặc dưới nội tâm mạc. Một nhồi máu xuyên thành là hậu quả của tắc hoàn toàn của một động mạch chính ngoài thành. Nhồi máu dưới nội tâm mạc phản ánh thiếu máu kéo dài gây nên do những tổn thương hẹp, do xơ vữa động mạch, gây tắc một phần của các động mạch vành khi nhu cầu oxy vượt quá mức được cung cấp. Tình trạng này thường xảy ra trong những bệnh như choáng, thiếu oxy hoặc cơn nhịp nhanh nặng. Nhồi máu cơ tim có thể nhạt màu hoặc đỏ phụ thuộc vào mức độ máu lưu thông lại vào vùng bị nhồi máu.

Nhồi máu phổi

Khoảng 10% những vật tắc nghẽn phổi gây ra những triệu chứng lâm sàng của nhồi máu phổi, thường sau khi tắc một động mạch phổi kích thước trung bình. Nhồi máu chỉ xảy ra nếu tuần hoàn từ các động mạch phổi bù trừ không đầy đủ lượng máu bị thiếu do các động mạch phổi bị tắc. Trạng thái này thường gặp trong tim xung huyết mạc dù sự ngưng trệ trong tuần hoàn phổi có thể góp phần gây bệnh. Sự xuất huyết vào các khoang phế nang do mô phủ phế nang hoại tử xảy ra trong 48 giờ.

Nhồi máu não

Nhồi máu não có thể là hậu quả của thiếu máu tại chỗ hoặc một giảm toàn diện dòng máu. Trường hợp giảm toàn diện dòng máu thường là hậu quả của một hạ huyết áp hệ thống, như trong choáng, và gây ra nhồi máu ở vùng ranh giới giữa những vùng cung cấp máu của những động mạch chính (nhồi máu lưu vực). Nếu kéo dài, hạ huyết áp nặng có thể gây hoại tử não lan rộng. Tắc của một động mạch đơn trong não (ví dụ, sau khi một vật tắc mạch mắc lại) gây thiếu máu và hoại tử trong một vùng giới hạn rõ. Nhồi máu não có thể nhạt màu hoặc đỏ, typ

đỏ thường phổ biến với tắc do vật tắc mạch. Tắc một động mạch lớn gây ra một vùng hoại tử rộng, sau đó vùng hoại tử có thể tiêu đi để lại một khoang chứa đầy dịch trong não.

Nhồi máu ruột

Những thay đổi của mô sớm nhất trong thiếu máu của ruột là hoại tử đình của những vi nhung mao trong ruột non và hoại tử của niêm mạc nông của đại tràng. Thiếu máu nặng hơn dẫn đến hoại tử chảy máu của hạ niêm mạc và lớp cơ, nhưng không gây tổn thương hạ niêm mạc. Nhồi máu niêm mạc nhỏ khỏi sau ít ngày, nhưng tổn thương nặng hơn dẫn đến loét. Những ổ loét này thường được tái tạo biểu mô. Tuy nhiên, nếu loét lớn hơn, chúng được sửa chữa bằng sẹo hoá, một quá trình có thể dẫn đến hẹp. Hoại tử xuyên thành nặng kết hợp với chảy máu nặng hoặc thủng ruột, những biến chứng thường dẫn đến choáng không hồi phục, nhiễm khuẩn huyết và tử vong.

6. PHÙ

Phù là sự tích quá nhiều dịch trong những khoảng kẽ của cơ thể. Phù tại chỗ trong hầu hết các trường hợp xảy ra trong viêm, sưng trong các biểu hiện "sưng, đỏ, đau" của viêm. Phù của chi, thường là chi dưới do hậu quả của tắc tĩnh mạch hay bạch mạch. Bọng gây phù tại chỗ rõ rệt do rối loạn tĩnh thấm của hệ mạch tại chỗ. Phù tại chỗ có thể là một thành phần nổi bật của một phản ứng miễn dịch, ví dụ chứng mày đay hoặc phù của nắp thanh quản hoặc thanh quản (phù mạch thần kinh).

Phù phát triển toàn thân, ảnh hưởng đến các cơ quan nội tạng và da của thân mình và các chi dưới, phản ánh một rối loạn toàn hệ thống của chuyển hoá dịch và điện giải, thường kết hợp nhiều nhất với suy tim. Phù phát triển toàn thân cũng thấy trong một số bệnh thận kết hợp với mất các protein của huyết tương vào nước tiểu (hội chứng thận hư) và xơ gan. Chứng phù toàn thân là phù phát triển toàn diện cực nặng, một trạng thái biểu hiện sự tích lũy rõ rệt của dịch trong các mô dưới da, các cơ quan nội tạng hoặc các khoang của cơ thể, chẳng hạn như khoang màng phổi (tràn dịch màng phổi), khoang phúc mạc (cổ trướng) hoặc khoang màng tim (tràn dịch màng tim).

Sự lọc của mao mạch bình thường

Sự hình thành bình thường và sự ứ đọng của dịch kẽ phụ thuộc và sự lọc và tái hấp thu ở mức mao mạch (các lực Starling). Áp lực bên trong hoặc áp lực thuỷ tĩnh trong đoạn tiểu động mạch của mao mạch là 32mm Hg. Ở vùng giữa của mao mạch, áp lực là 20mmHg. Vì áp lực thuỷ tĩnh của mô kẽ chỉ là 3mmHg, có sự lọc dịch đi ra phía ngoài là 14ml/phút. Áp lực thuỷ tĩnh được đối lập bởi áp lực thẩm thấu keo của huyết tương (26mmHg), nó gây hậu quả là sự tái hấp thu thẩm thấu 12ml/phút ở phần tận cùng tĩnh mạch của mao mạch. Vì vậy, dịch kẽ được hình

thành ở tốc độ 2ml/phút và được tái hấp thu bởi các bạch mạch, vì vậy trong trạng thái cân bằng không có sự thu được hay mất dịch rõ rệt trong mô kẽ.

Sự chuyển hoá của natri và nước

Nước chiếm 50% đến 70% trọng lượng cơ thể và được phân chia giữa những khoang dịch ngoài tế bào và trong tế bào. Dịch ngoài tế bào được phân chia tiếp thành các khoang kẽ và khoang mạch. Dịch của khoang kẽ bằng khoảng 75% dịch của khoang mạch.

Natri của toàn cơ thể là yếu tố quyết định chính của khối lượng dịch ngoài tế bào vì nó là ion dương chính trong dịch ngoài tế bào. Nói cách khác, natri của toàn cơ thể tăng phải được cân bằng bởi dịch ngoài tế bào nhiều hơn để duy trì nồng độ ổn định. Việc kiểm soát khối lượng dịch ngoài tế bào phụ thuộc phần lớn vào sự điều hoà chế tiết natri của thận, nó chịu ảnh hưởng bởi (1) yếu tố bài tiết natri của tâm nhĩ, (2) hệ thống renin–angiotensin của bộ máy cận cầu thận, và (3) hoạt động của hệ thống thần kinh giao cảm.

Phù do áp lực thuỷ tĩnh tăng

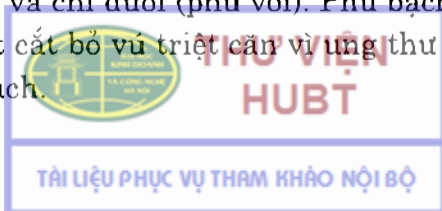
Sự tăng không có đối lập của áp lực thuỷ tĩnh gây hậu quả là mức lọc lớn hơn của dịch vào khoang kẽ và sự ứ đọng của nó gây phù. Tình trạng như vậy đặc biệt nổi bật trong bệnh tim mất bù trong đó áp lực ngược về phía sau trong phổi thứ phát sau suy thất trái dẫn đến phù phổi cấp suy thất phải và góp phần vào phù hệ thống. Một cách tương tự, áp lực trở về phía sau gây nên do tắc tĩnh mạch chi dưới gây phù chân. Sự tắc của dòng máu tĩnh mạch cửa trong xơ gan góp phần vào việc hình thành dịch ổ bụng (cổ trướng).

Phù do áp lực thẩm thấu keo giảm

Sự khác biệt trong áp lực giữa các khoang trong mạch và các khoang của mô kẽ được quyết định phần lớn bởi nồng độ của các protein của huyết tương, đặc biệt là albumin. Bất kỳ trạng thái nào làm hạ thấp các mức albumin huyết tương, hoặc là albumin niệu trong hội chứng thận hư hoặc việc tổng hợp albumin giảm trong bệnh gan mạn tính hoặc suy dinh dưỡng nặng, đều có xu hướng thúc đẩy phù phát triển toàn diện.

Phù do tắc bạch mạch

Trong những điều kiện bình thường, nhiều dịch hơn được lọc vào các khoang mô kẽ so với được tái hấp thu vào giường mao mạch. Dịch của mô kẽ quá nhiều này được dẫn lưu đi bằng các bạch mạch. Vì vậy, tắc dòng chảy bạch mạch dẫn đến phù khu trú. Các kênh bạch mạch có thể bị tắc do (1) các u ác tính, (2) xơ hoá do viêm hoặc bức xạ, và (3) cắt bỏ bằng phẫu thuật. Chẳng hạn như phản ứng viêm với giun chỉ (filariasis Bancroft và Malay) có thể gây hậu quả tắc bạch mạch gây nên phù nặng của bìu và chi dưới (phù voi). Phù bạch mạch của tay thường là biến chứng của phẫu thuật cắt bỏ vú triệt căn vì ung thư vú, gây nên do việc lấy bỏ các hạch nách và bạch mạch.



Phù bạch mạch khác với các thể khác của phù ở hàm lượng protein của nó, vì bạch mạch như một phương tiện chuyên chở nhờ nó protein và những tế bào của mô kê trở về tuần hoàn. Nồng độ protein tăng có thể là một yếu tố kích thích sinh xơ trong sự hình thành xơ hoá trung bì trong phù mạn tính (phù cứng).

Vai trò của ứ đọng natri trong phù

Phù phát triển toàn thân và cổ trướng luôn luôn phản ánh lượng natri của toàn bộ cơ thể tăng, một hậu quả của ứ đọng natri do thận. Khi phù ngoại vi lần đầu tiên được phát hiện trên lâm sàng, khối lượng dịch ngoài tế bào đã vượt quá ít nhất 5l. Những tình trạng bệnh có phù phát triển toàn thân bao gồm suy tim xung huyết, xơ gan, hội chứng thận hư và một số trường hợp suy thận mạn tính.

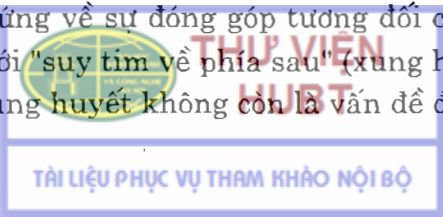
Các bệnh kết hợp với phù

Tăng áp lực thuỷ tĩnh	
Giãn tiểu động mạch	Viêm Bệnh tim
Tăng áp lực tĩnh mạch	Huyết khối tĩnh mạch Suy tim xung huyết Xơ gan (cổ trướng) Không hoạt động tư thế (ví dụ, đứng kéo dài)
Tăng khối lượng máu	Ứ đọng natri (ví dụ, giảm chức năng thận)
Áp lực thẩm thấu keo giảm	
Hạ protein huyết	Hội chứng thận hư Xơ gan Mất protein Bệnh dạ dày ruột Suy dinh dưỡng
Tĩnh mạch mao mạch tăng	Viêm Bỏng Hội chứng suy hô hấp người lớn
Tắc bạch mạch	Ung thư Phù sau phẫu thuật Viêm

6.1. Suy tim xung huyết

Suy tim xung huyết là một bệnh khá phổ biến ở các nước đã phát triển, là hậu quả của hiệu suất tim không đủ. Bệnh kết hợp phổ biến nhất với bệnh tim thiếu máu, mặc dù bất kỳ một bệnh tim thiếu máu nào đều có thể dẫn đến kết quả là suy tim xung huyết.

Bệnh sinh: bằng chứng về sự đóng góp tương đối của "suy tim về phía trước" (hiệu suất tim thấp) so với "suy tim về phía sau" (xung huyết tĩnh) trong bệnh sinh của phù trong suy tim xung huyết không còn là vấn đề được bàn bạc nhiều nữa. Cả



rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương đều góp phần vào hiệu suất tim thấp và áp lực đổ đầy thất cao là đặc trưng của suy tim xung huyết, mặc dù rối loạn chức năng tâm thu quan trọng hơn ở hầu hết các bệnh nhân.

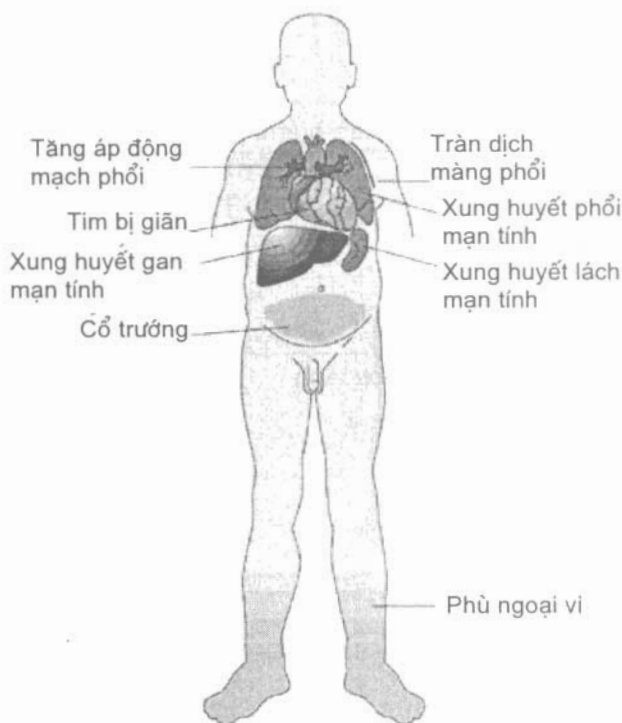
Hiệu suất tim không đủ trong suy tim xung huyết dẫn đến lọc cầu thận giảm và chế tiết renin tăng. Việc chế tiết renin hoạt hoá angiotensin dẫn tới giải phóng aldosteron, tái hấp thu natri sau đó và ứ đọng dịch. Hơn nữa, dòng máu của gan giảm cản trở sự chuyển hoá của aldosteron, vì vậy làm tăng tiếp nồng độ của nó trong máu. Như một cơ chế bù trừ, khối lượng dịch tăng duy trì một áp lực trong tim đủ. Hơn nữa, sự phóng thích giao cảm tăng dần tới các mức catecholamin tăng, nó kích thích sự co bóp của tim và ngăn cản tiếp việc làm xấu đi hiệu suất tim. Đồng thời sự giãn của tâm nhĩ do tăng khối lượng máu kích thích việc giải phóng peptid bài niệu của nhĩ, nó kích thích việc tiết natri của thận.

Sau suy tim kéo dài, những cơ chế bù trừ này thất bại, trong trường hợp này sự ứ đọng natri do thận lại trở nên quan trọng. Sự tăng tiếp khối lượng huyết tương dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch phổi và tĩnh mạch hệ thống, nó gây tăng áp lực thuỷ tĩnh trong các giường mao mạch riêng. áp lực mao mạch tăng, cùng với áp lực thẩm thấu keo của huyết tương giảm gây hậu quả phù do suy tim xung huyết.

Bệnh học: suy thất trái kết hợp chủ yếu với xung huyết tĩnh của phổi và phù phổi (Hình 5.4). Khi trở thành mạn tính, những rối loạn này dẫn đến cao huyết áp phổi và cuối cùng là suy thất phải. Suy thất phải có đặc điểm là phù dưới da phát triển toàn thân (nổi bật nhất ở những phần phụ thuộc của cơ thể), cổ trướng và tràn dịch màng phổi. Gan, lách và các cơ quan tạng khác thường bị xung huyết. Khi khám nghiệm tử thi, tim bị to ra và các buồng tim giãn.

Biểu hiện lâm sàng: tác động của suy tim phụ thuộc vào tâm thất nào đang bị suy, tuy nhiên cả hai tâm thất có thể bị suy đồng thời. Những bệnh nhân suy tim phải thường có hơi thở ngắn

(khó thở) khi gắng sức hoặc khi nằm (khó thở nằm). Họ có thể bị thức dậy do những thời kỳ khó thở đột ngột (khó thở đêm kịch phát). Khám lâm sàng thường phát hiện các tĩnh mạch cánh giãn. Những người có suy tim phải có phù lõm của



Hình 5.4. Hậu quả bệnh lý của suy tim xung huyết mạn tính

chi và gan to và mềm. Khi có cổ trướng, bụng căng phồng. Bệnh nhân trong suy tim xung huyết có phù phổi, có tiếng thở lép lép (ran) gây nên do sự giãn rộng của các phế nang chứa đầy dịch.

6.2. Phù phổi

Phù phổi biểu hiện dịch tăng trong các khoang phế nang và mô kẽ của phổi. Trạng thái này dẫn đến việc trao đổi khí giảm trong phổi, gây thiếu oxy và ứ đọng CO_2 .

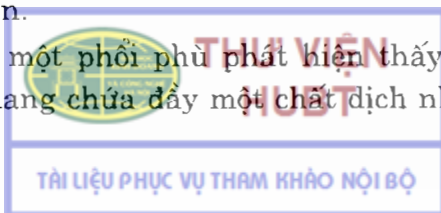
Bệnh sinh và bệnh học: phổi là một mô lỏng lẻo không có nhiều mô liên kết nâng đỡ, vì vậy đòi hỏi một số điều kiện để dự phòng sự phát sinh phù. Thuộc số những điều kiện này là:

- Áp lực đẩy trong các mao mạch phổi thấp, do áp lực thất phải thấp.
- Sự dẫn lưu có hiệu quả của khoang mô kẽ của phổi bởi các bạch mạch, nó có áp lực âm nhẹ và có thể điều hoà được tới 10 lần dòng chảy của bạch huyết đều đặn.
- Những đường nối tế bào chặt chẽ giữa các tế bào nội mô kiểm soát tính thấm của mao mạch. Phù phổi sinh ra nếu các cơ chế bảo vệ nêu trên bị rối loạn. Những nguyên nhân phổ biến nhất của phù phổi liên quan với những biến đổi huyết động trong tim làm tăng áp lực đẩy trong các mao mạch phổi và ức chế việc dẫn lưu bạch mạch có hiệu quả. Những điều kiện này bao gồm suy thất trái (nguyên nhân phổ biến nhất), hẹp van hai lá, hở van hai lá. Rối loạn tính thấm mao mạch là nguyên nhân phù phổi trong tổn thương phổi cấp kết hợp với hội chứng suy hô hấp cấp người lớn, hít phải khí độc, hít phải chất chứa trong dạ dày, nhiễm khuẩn virus và urê huyết. Tổn thương phổi cấp phản ánh sự phá huỷ của tế bào nội mô hoặc sự gián đoạn của những đường nối chặt chẽ giữa các tế bào này.

Phù phổi có thể là kẽ hay phế nang. Phù kẽ là pha sớm nhất là sự tăng quá mức của hoạt động lọc bình thường. Các bạch mạch trở nên giãn rộng và dịch tích lũy trong mô kẽ của các vách tiểu thụỷ và xung quanh các tĩnh mạch và các bó phế quản – mạch. Xét nghiệm X quang phát hiện hình thái nốt – lưới, rõ rệt hơn ở đáy phổi. Các vách tiểu thụỷ trở nên phù và tạo nên những bóng đường kẻ ("những đường kẻ Kerley B") trên phim chụp X quang lồng ngực. Phù gây hậu quả là rẽ tắt dòng của dòng máu từ các thụỷ đáy lên các thụỷ trên và sức cản trở dòng khí tăng xảy ra do phù của cây phế quản huyết quản. Bệnh nhân thường không có triệu chứng vào giai đoạn sớm này.

Khi dịch không thể được chứa lâu hơn nữa trong các khoảng kẽ, nó tràn vào các phế nang, một trạng thái được gọi là phù phế nang. Vào giai đoạn này, hình thái phế nang trên X quang được nhìn thấy thường xấu hơn trong những vùng trung tâm của phổi và những vùng thấp hơn. Bệnh nhân bị khó thở cấp và nghe phổi thường thấy ran nổ. Trong những trường hợp cực nặng, dịch có bọt được ho ra hoặc tuôn ra từ khí quản.

Xét nghiệm vi thể một phổi phù phát hiện thấy các mao mạch xung huyết nặng và các lòng phế nang chứa đầy một chất dịch nhuộm màu hồng, đồng nhất,



chứa nhiều bọt khí. Nếu phù phổi gây nên do tổn thương phế nang, các mảnh vụn tế bào, tơ huyết và các protein tạo thành những màng vật liệu protein, được gọi là màng trong, ở các phế nang.

Biểu hiện lâm sàng: sự tích lũy dịch trong phổi có thể ban đầu không gây sự chú ý, nhưng cuối cùng khó thở và ho trở thành nổi bật. Nếu phù nặng, những lượng lớn đờm hồng được khạc ra. Thiếu oxy huyết biểu hiện là tím.

Chức năng phổi bị giới hạn trong xung huyết nặng và trong phù phổi kẽ vì sự tích lũy dịch trong khoang kẽ gây giảm sự đàn hồi (sự tăng độ cứng của mô phổi). Vì vậy hoạt động hô hấp tăng để duy trì sự thông khí. Vì các vách phế nang bị dày lên, có một hàng rào lớn hơn đối với sự trao đổi oxy và CO_2 . CO_2 ít bị ảnh hưởng hơn so với oxy, hậu quả là thiếu oxy với mức CO_2 gần bình thường. Sự không tương xứng giữa thông khí (thường bị giảm) với sự cung cấp máu (vẫn tồn tại) góp phần vào sự phát triển của thiếu oxy huyết ở những bệnh nhân phù phổi.

6.3. Phù trong xơ gan

Xơ gan thường được kèm theo bởi cổ trướng và phù ngoại vi. Những sẹo gan làm tắc dòng chảy của tĩnh mạch cửa và dẫn đến tăng huyết áp tĩnh mạch cửa và tăng áp lực thủy tĩnh trong tuần hoàn của các tạng. Tình trạng này được kết hợp bởi việc tổng hợp albumin của gan giảm do hậu quả của rối loạn chức năng gan. Sự tích lũy dịch trong phúc mạc dẫn đến khối lượng máu có hiệu quả thấp hơn, nó gây hậu quả ứ đọng natri do thận theo cơ chế tương tự như những cơ chế tác động trong suy tim xung huyết. Ngoài ra, chính bệnh gan mạn tính cũng gây ứ đọng natri do thận. Sự tăng sau đó của khối lượng dịch ngoại tế bào tiếp tục làm tăng cổ trướng và phù, vì vậy tạo ra một vòng luẩn quẩn. Đồng thời sự rỉ dịch bạch huyết từ vỏ gan tăng bổ sung thêm dịch trong ổ bụng.

6.4. Phù trong hội chứng thận hư

Trong hội chứng thận hư, mức độ mất protein trong nước tiểu vượt quá mức độ nó được thay thế bởi gan. Sự giảm nồng độ protein huyết tương, đặc biệt là albumin làm giảm áp lực thẩm thấu keo của huyết tương và gây tăng phù. Sự giảm tiếp theo của khối lượng máu kích thích cơ chế renin–angiotensin–aldosteron, dẫn đến ứ đọng natri. Phù phát triển toàn thân nhưng hình như biểu hiện rõ hơn trong những mô liên kết mềm, mắt, mi mắt và các mô dưới da. Cổ trướng và tràn dịch màng phổi cũng xảy ra.

6.5. Phù não

Phù não là nguy hiểm, thường gây tăng áp lực nội sọ gây tử vong vì tính chất cứng của hộp sọ chỉ cho phép có một khoảng nhỏ để giãn rộng. Áp lực nội sọ tăng do phù cản trở việc cung cấp máu cho não, làm rối loạn cấu trúc đại thể của não và cản trở chức năng của hệ thống thần kinh trung ương. Phù não được phân chia thành các thể do mạch máu, độc tế bào và phù mô kẽ.

• **Phù do mạch**, loại phổ biến nhất của phù là dịch quá nhiều trong khoang ngoài tế bào của não. Nó là hậu quả của tính thấm mạch máu tăng, chủ yếu trong chất trắng. Những liên kết nội mô chặt chẽ của hàng rào máu– não bị gián đoạn và dịch được lọc vào trong khoang kẽ. Các bệnh kết hợp với phù do mạch của não gồm chấn thương, các khối u, viêm não, áp-xe, nhồi máu–xuất huyết và tổn thương não do nhiễm độc (ví dụ, nhiễm độc chì).

• **Phù do độc tế bào**, tương đương với sưng tế bào do ứ nước (sự tích lũy nước trong tế bào). Nó thường là một phản ứng với tổn thương tế bào, chẳng hạn như tổn thương do thiếu máu. Phù não độc tế bào thường ảnh hưởng đến chất xám.

• **Phù mô kẽ** là hậu quả của tràn dịch não, trong đó dịch tích lũy trong các não thất và chất trắng quanh não thất.

Khi khám nghiệm tử thi, các hồi não dẹt xuống và các rãnh não hẹp lại. Do những biến đổi trong chức năng não, bệnh nhân phù não có nôn, mất phương hướng và co giật. Phù não nặng dẫn đến thoát vị hạnh nhân não, thường là một biến cố gây tử vong.

6.6. Tích lũy dịch trong các khoang cơ thể

Khoang màng phổi

Tràn dịch màng phổi (dịch trong khoang màng phổi) là dịch màu vàng chanh có tỷ trọng đặc biệt thấp, chứa ít tế bào (chủ yếu là những tế bào trung biểu mô bong). Dịch tích lũy thường là biểu hiện của khuynh hướng phát triển toàn thân, tạo thành phù trong các bệnh như hội chứng thận hư, xơ gan, suy tim xung huyết. Tràn dịch màng phổi cũng là một phản ứng thường gặp với một quá trình viêm hay u ở phổi hoặc ở bề mặt màng phổi.

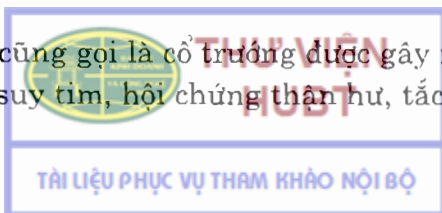
Ngoại tâm mạc

Dịch trong túi ngoại tâm mạc có thể là hậu quả của xuất huyết (tràn máu màng tim) hoặc tổn thương ngoại tâm mạc (tràn dịch ngoại tâm mạc). Tràn dịch ngoại tâm mạc xảy ra trong nhiễm khuẩn ngoại tâm mạc, các u di căn tới ngoại tâm mạc, urê huyết, lupus ban đỏ hệ thống. Đôi khi chúng cũng xảy ra sau phẫu thuật tim (hội chứng sau mổ màng tim) hoặc xạ trị ung thư.

Dịch màng ngoài tim có thể tích lũy nhanh, ví dụ xuất huyết do nhồi máu cơ tim vỡ, phình động mạch tách hoặc chấn thương. Trong những trường hợp này, áp lực khoang ngoại tâm mạc tăng vượt quá áp lực bơm đẩy máu của tim, một tình trạng được gọi là chèn ép tim. Sự giảm nặng đột ngột của hiệu suất tim thường gây tử vong. Nếu dịch màng ngoài tim tích lũy một cách nhanh chóng, giới hạn chịu đựng có thể chỉ là 90 đến 120ml, nhưng một lít hoặc nhiều dịch hơn có thể được làm cho thích nghi nếu quá trình xảy ra dần dần.

Phúc mạc

Tràn dịch phúc mạc, cũng gọi là cổ trướng được gây nên chủ yếu do xơ gan, các khối u ổ bụng, viêm tụy, suy tim, hội chứng thận hư, tắc tĩnh mạch gan (hội chứng



Budd–Chiari). Tắc ống ngực do ung thư có thể dẫn đến cổ trướng nhũ trấp, dịch có vẻ giống sữa và hàm lượng mỡ cao.

Những bệnh nhân với cổ trướng nặng tích lũy nhiều lít dịch và có bụng căng chướng hết sức lớn. Những biến chứng của cổ trướng có nguồn gốc từ áp lực ổ bụng tăng bao gồm chán ăn và nôn, viêm thực quản trào ngược, khó thở, thoát vị bụng, rò rỉ dịch vào khoang phế mạc.

7. MẤT DỊCH VÀ QUÁ TẢI DỊCH

Mất dịch quá nhiều (mất nước) hoặc quá tải dịch là tình trạng lâm sàng có tiềm năng gây những hậu quả nặng nề. Sự mất cân bằng dịch gây nên những rối loạn huyết động, những biến đổi trong nồng độ và khối lượng dịch trong các khoang trong lòng mạch, mô kẽ và tế bào có thể ảnh hưởng đến việc dẫn truyền dịch hoặc việc cung cấp các cơ chất, các chất điện giải hoặc dịch.

7.1. Mất nước

Mất nước là hậu quả của đầu vào của dịch không đầy đủ, sự mất nước quá mức hoặc cả hai. Mất nước có thể vượt quá lượng nước được đưa vào trong các trường hợp nôn, ỉa chảy, bỏng, ra mồ hôi quá nhiều và đái tháo nhạt. Khi mất dịch quá nhiều xảy ra, dịch được huy động từ các khoang kẽ vào khoang huyết tương. Dịch trong tế bào, khoang kẽ và khoang mạch trở nên cô đặc hơn, đặc biệt nếu có mất nước chiếm ưu thế chẳng hạn như trong việc tiết không thích hợp của các hormon chống bài niệu trong bệnh đái tháo nhạt. Khi những bệnh nhân bị bỏng, nôn, tiết mồ hôi quá nhiều hoặc ỉa chảy, họ không chỉ bị mất dịch mà còn bị rối loạn điện giải.

Trên lâm sàng, ban đầu chỉ có biểu hiện của khô da và niêm mạc, nhưng khi mất nước tiến triển nặng dần sức trương phồng của da bị mất. Nếu sự mất nước tồn tại kéo dài, thiếu niệu (giảm hiệu suất của nước tiểu) xảy ra như để bù trừ cho việc mất dịch. Sự mất dịch nặng hơn được kèm theo bởi sự chuyển hướng của nước từ trong tế bào ra ngoài tế bào, dẫn đến rối loạn chức năng tế bào nặng, đặc biệt trong não. Sự co rúm của mô não có thể gây hậu quả là vỡ các mạch máu nhỏ và chảy máu sau đó. Áp lực máu hệ thống tiếp tục giảm do mất nước và sự cung cấp máu giảm cuối cùng dẫn tới tử vong.

7.2. Quá tải dịch

Tình trạng quá nhiều dịch hiếm gặp trừ phi tổn thương thận giới hạn khả năng bài tiết của chúng hoặc chúng bị ngăn cản do sự điều hoà ngược (ví dụ, qua việc bài tiết quá nhiều hormon chống bài niệu). Sự quá tải dịch hiện nay chủ yếu gây nên do việc đưa vào một lượng dịch quá nhiều bằng đường tĩnh mạch. Tác động nghiêm trọng nhất của sự quá tải dịch như vậy là phù não hay suy tim xung huyết ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng tim.

8. SỐC

Sốc là một trạng thái rối loạn huyết động và chuyển hoá nặng có đặc điểm là sự thất bại của hệ thống tuần hoàn trong việc duy trì cung cấp máu phù hợp cho vi tuần hoàn, với hậu quả là việc truyền đẩy máu không đầy đủ tới các cơ quan sống. Trong trạng thái thường là tai biến này, việc truyền máu cho mô và cung cấp oxy rơi xuống mức thấp dưới yêu cầu bình thường, bao gồm cả thất bại trong việc loại bỏ các chất chuyển hoá một cách thích hợp. Thuật ngữ sốc bao gồm tất cả những phản ứng xảy ra để đáp ứng với những rối loạn như vậy. Trong diễn biến của một quá trình sốc không bù trừ, suy tuần hoàn nhanh dẫn tới chuyển hoá tế bào bị cản trở và tử vong. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp những cơ chế bù trừ cứu sống bệnh nhân, ít nhất trong một thời gian. Khi những thích nghi này bị thất bại, sốc trở nên không hồi phục được. Sốc là nguyên nhân chính của bệnh tật và tử vong trong những đơn vị hồi sức tích cực, mặc dù những nỗ lực ức chế phản ứng miễn dịch, hậu quả của sốc còn chưa thay đổi trong 50 năm qua.

Sốc không phải là từ đồng nghĩa với huyết áp thấp, mặc dù hạ huyết áp là một phần của hội chứng sốc. Hạ huyết áp hiện nay được coi là một dấu hiệu muộn của sốc và chỉ rõ thất bại trong bù trừ. Đồng thời với dòng máu ngoại vi giảm xuống dưới mức nguy kịch, cơ mạch cực mạnh có thể duy trì áp lực máu động mạch. Việc phân biệt giữa sốc và hạ huyết áp là quan trọng về lâm sàng vì việc phục hồi nhanh dòng máu hệ thống là mục đích đầu tiên trong điều trị sốc. Khi chỉ riêng huyết áp tăng lên do việc sử dụng các thuốc tăng huyết áp, dòng máu hệ thống có thể tạm thời giảm.

Bệnh sinh: việc cung cấp máu trong sốc giảm chủ yếu nhất là hậu quả của hiệu suất tim giảm, do tim không có khả năng bơm lượng máu trở về theo đường tĩnh mạch bình thường hoặc khối lượng máu có hiệu quả giảm dẫn đến lượng máu tĩnh mạch trở về giảm. Hai cơ chế này là cơ sở cho hai typ chính của sốc, sốc do tim và sốc giảm khối lượng máu. Giảm mạch hệ thống, có hay không có tăng tính thấm mao mạch là nguyên nhân của các typ khác của sốc: sốc nhiễm khuẩn huyết, sốc phản vệ và sốc do thần kinh.

- Sốc do tim gây nên do sự thất bại trong việc bơm máu của tim. Nó thường phát sinh sau nhồi máu cơ tim nặng, nhưng viêm cơ tim cũng có thể gây nên sốc tim. Những tình trạng ngăn cản việc làm đầy máu của tim trái hoặc phải làm giảm hiệu suất tim, gây hậu quả là "sốc tắc". Những tình trạng như vậy bao gồm tắc mạch phổi, chèn ép tim và u nhầy tâm nhĩ (hiếm gặp).

- Sốc giảm khối lượng máu thứ phát sau giảm rõ rệt khối lượng máu hoặc huyết tương, gây nên do mất dịch từ khoang mao mạch. Xuất huyết, mất dịch do bỏng nặng, ỉa chảy, hình thành nước tiểu quá nhiều, thoát mồ hôi và chấn thương là những cơ chế chính của mất dịch có thể dẫn đến sốc giảm khối lượng máu. Trong trường hợp bỏng hoặc chấn thương, tổn thương trực tiếp với vi tuần hoàn làm tăng tính thấm mạch máu.

- Sốc nhiễm khuẩn gây nên do nhiễm khuẩn vi khuẩn hệ thống nặng
- Sốc phản vệ là hậu quả của phản ứng quá mẫn hệ thống typ I, nó dẫn đến sự giãn mạch lan rộng và tăng tính thấm thành mạch.
- Sốc do thần kinh có thể đến sau tổn thương cấp với não và tủy sống, nó cản trở việc kiểm soát trương lực vận mạch của thần kinh, gây co mạch lan toàn thân. Trong trường hợp sốc cả phản vệ và do thần kinh, sự phân phối lại sau đó của máu tới ngoại vi có hay không có tăng tính thấm thành mạch, làm giảm khối lượng máu tuần hoàn có hiệu quả và huyết tương. Tác động này sau đó dẫn đến cùng những hậu quả như trong sốc giảm khối lượng máu.

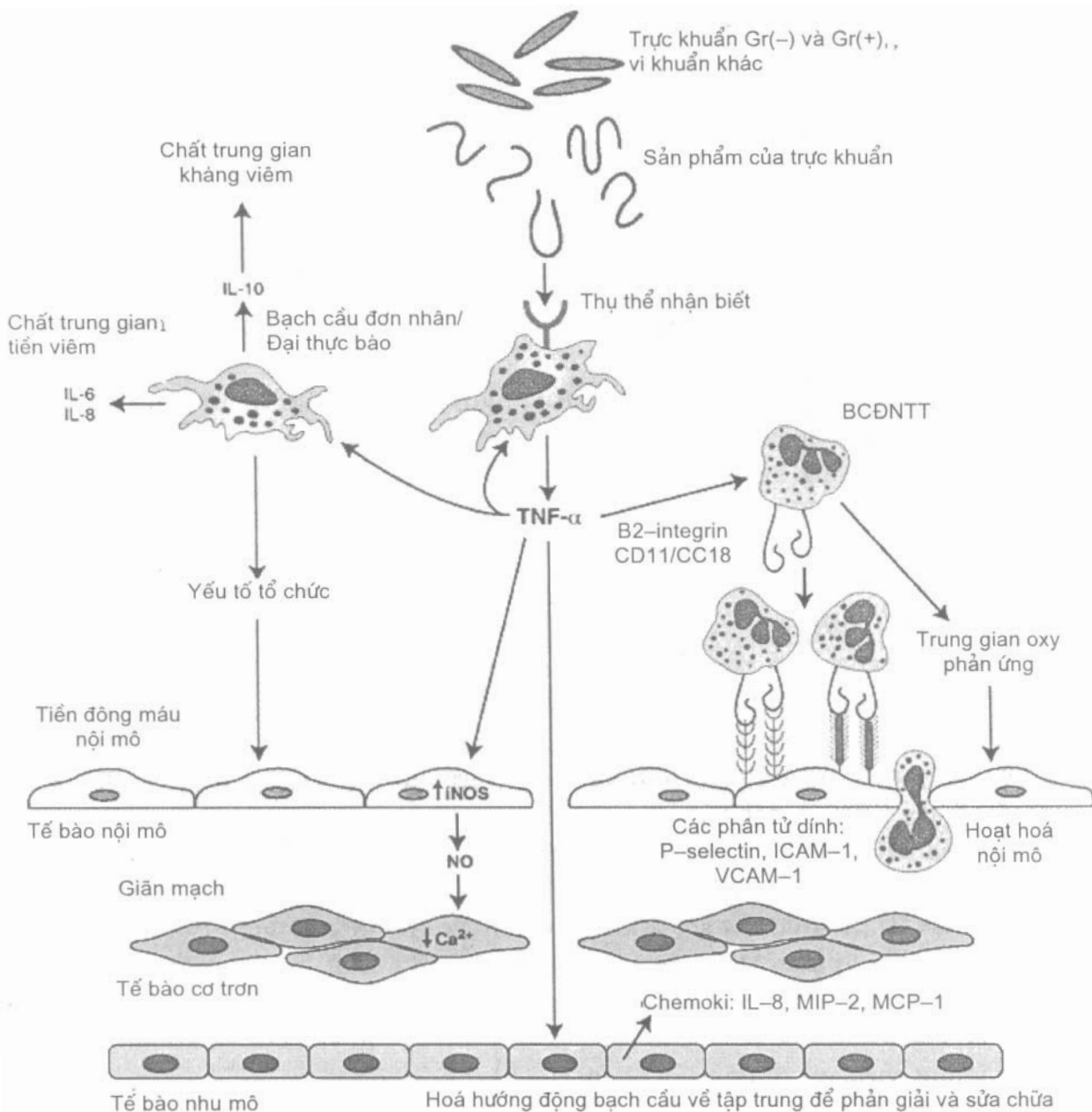
Trong sốc giảm khối lượng máu và sốc do tim, hiệu suất tim thấp và việc truyền máu tới mô giảm xảy ra sau đó là những bước chìa khoá của sự tiến triển từ sốc hồi phục được đến sốc không hồi phục được. Thiếu oxy tế bào là hậu quả của sự giảm ban đầu của việc truyền máu tới mô. Mặc dù những thay đổi này lúc đầu không gây hậu quả tổn thương không hồi phục, một vòng luẩn quẩn của việc truyền máu cho mô và tổn thương tế bào sau đó bị rối loạn do nhiều cơ chế:

- Tổn thương các tế bào nội mô, thứ phát sau thiếu oxy, gây nên do việc truyền máu tới mô bị giảm và tính thấm mạch máu tăng dẫn tới sự thoát dịch khỏi khoang mạch.
- Sự xuất tiết dịch tăng từ tuần hoàn làm giảm (1) khối lượng máu; (2) máu trở về bằng đường tĩnh mạch và (3) hiệu suất tim, vì vậy làm nặng thêm tổn thương tế bào do thiếu oxy.
- Sự truyền máu cho thận và cơ xương giảm gây hậu quả nhiễm acid chuyển hoá. Chính sự nhiễm acid chuyển hoá này làm giảm tiếp hiệu suất tim và truyền máu tới mô.

8.1. Hội chứng phản ứng viêm hệ thống

Hội chứng phản ứng viêm hệ thống (SIRS) là đặc trưng của sốc nhiễm khuẩn, là một biểu hiện tăng quá mức và phát triển toàn thân của phản ứng miễn dịch hoặc viêm tại chỗ, thường gây tử vong. SIRS là một tình trạng tăng chuyển hoá được biểu hiện bằng hai hoặc nhiều hơn các dấu hiệu của viêm hệ thống, chẳng hạn như sốt, nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh, tăng bạch cầu hoặc giảm bạch cầu – trong điều kiện của nguyên nhân viêm đã biết. Sốc nhiễm khuẩn được định nghĩa như một SIRS hệ thống nặng đến mức dẫn đến rối loạn chức năng của cơ quan và hạ huyết áp (Hình 5.5). Quá trình này thường tiến triển thành hội chứng rối loạn chức năng nhiều cơ quan (MODS), một thuật ngữ được sử dụng để mô tả những bất thường chức năng cơ quan không thể cắt nghĩa được ở những bệnh nhân ốm yếu nguy kịch.





Hình 5.5. Bệnh sinh của sốc nội độc tố. Nhiễm khuẩn do nhiễm trực khuẩn Gr(-) và các sản phẩm của nó như nội độc tố (lipopolysaccharid [LPS]) nó sẽ được giải phóng vào trong tuần hoàn, nơi nó gắn với các thụ thể nhận biết ở bề mặt bạch cầu đơn nhân/đại thực bào. Sự gắn này kích thích tiết ra chất hoại tử u alpha (TNF-α). TNF-α gây sốc nhiễm khuẩn bởi một số cơ chế: (1) kích thích giải phóng các chất trung gian kháng viêm và tiền kháng viêm khác nhau; (2) cảm ứng tiền đông máu nội mô bằng yếu tố tổ chức, do đó dẫn tới hình thành huyết khối và thiếu máu cục bộ; (3) tổn thương độc tế bào trực tiếp tới các tế bào nội mô; (4) hoạt hoá nội mô gây dính bạch cầu đa nhân trung tính; (5) kích thích sản xuất nitric oxide của tế bào nội mô và giãn mạch; và (6) giải phóng chemokine để gắn bạch cầu để phân giải và sửa chữa tổn thương mô. Ca²⁺ = calcium ion; ICAM = phân tử dính gian bào (intercellular adhesion molecule); IL = interleukin; iNOS = inducible nitric oxide synthetase; MCP-1 = monocyte chemotactic protein-1; MIP-2 = protein viêm-đại thực bào-2 (macrophage-inflammatory protein-2); NO = nitric oxide; VCAM-1 = phân tử dính tế bào mạch máu-1 (vascular cell adhesion molecule-1).

Phản ứng viêm nặng được định nghĩa như SIRS là hậu quả của việc giải phóng hệ thống của các cytokin, quan trọng nhất là yếu tố hoại tử u (TNF), interleukin-1 (IL-1), IL-6 và yếu tố hoạt hoá tiểu cầu (PAF). Trên 30 chất trung gian nội sinh được mô tả trong trạng thái này. Sự tương tác của chúng có thể quan trọng trong bệnh sinh của SIRS. Nhiễm khuẩn huyết với các vi khuẩn Gram âm là nguyên nhân phổ biến nhất của sốc nhiễm khuẩn. Vi khuẩn xâm nhập giải phóng nội độc tố, một lipopolysaccharid (LPS), hoạt động độc của nó nằm ở thành phần lipid A. Khi đi vào tuần hoàn, LPS gắn với protein gắn LPS qua lipid A, sau đó phức hợp này gắn với thụ thể của CD14 trên bề mặt của bạch cầu đơn nhân/đại thực bào. Phức hợp nhận biết nằm ở màng bào tương và bao gồm nhóm các protein TLR (toll-like receptor) và CD14. Những TCR là những yếu tố cảm nhận đầu tiên của hệ thống miễn dịch thiên bẩm, nó nhận dạng chung các vi khuẩn, nấm và nguyên sinh động vật. Đường xuôi dòng trực tiếp của việc gắn TLR là protein biệt hoá tương bào 88 (MyD88), protein đáp ứng chứa vùng toll-interleukin 1 (TIR), protein đáp ứng chứa vùng thụ thể TIR gây cảm ứng interferon β (TRIF) và phân tử đáp ứng liên quan với TRIF. Chúng làm trung gian cho việc truyền tín hiệu qua hoạt hoá yếu tố phiên mã, yếu tố nhân kappa B (NF- κ B) và điều hoà tăng bậc TNF. Việc gắn của LPS với TLR-4 làm cho thực bào đơn nhân chế tiết những lượng lớn cytokin, chẳng hạn như TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 và những yếu tố khác, nó kích thích nhiều phản ứng khác. Việc chế tiết những cytokin này và việc sản xuất tiếp theo oxid nitric (NO) và những protein gây đông máu, sau đó gây trụy tim mạch nặng là đặc trưng của sốc nhiễm khuẩn. Trong hoàn cảnh này, sự hoạt hoá của iNOS bởi TNF gây điều hoà tăng tổng hợp NO từ L-arginine, một tác động trước hết là nguyên nhân của sự hạ huyết áp trong nhiễm khuẩn. TNF cũng tham gia vào bệnh sinh của sốc kết hợp với nhiễm nội độc tố máu (ví dụ, sốc do tim). LPS là yếu tố kích thích giải phóng TNF mạnh nhất, nhưng những kháng nguyên khác cũng kích thích sự chế tiết này. Những yếu tố này bao gồm toxin-1 của hội chứng sốc do độc tố, độc tố ruột, những kháng nguyên của vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng, virus và những sản phẩm của hoạt hoá bổ thể.

Mặc dù TNF có những tác động có lợi do kích thích sự sửa chữa lại mô, hàn gắn vết thương và sự đề kháng chống nhiễm khuẩn tại chỗ, khi những đại thực bào tiếp xúc với LPS trong sốc nhiễm khuẩn, TNF được giải phóng một lượng quá lớn, thường với hậu quả tử vong. Việc dùng kháng thể kháng TNF trước khi cho động vật phơi nhiễm với nội độc tố hay vi khuẩn Gram âm bảo vệ hoàn toàn khỏi bị choáng nhiễm khuẩn. Đáng tiếc, những nghiên cứu tương tự ở người không đạt được kết quả.

TNF được giải phóng bởi bạch cầu đơn nhân/đại thực bào có tác động độc trực tiếp trên những tế bào nội mô do làm tổn hại đến tính thấm của màng và gây nên chết tế bào theo chương trình của tế bào nội mô. Nó cũng tác động một cách gián tiếp do (1) khởi động một dòng thác các chất trung gian khác làm khuếch đại

những tác động có hại, (2) thúc đẩy sự dính của những bạch cầu đa nhân với bề mặt nội mô, và (3) hoạt hoá đường đông máu ngoại sinh. Sự có mặt của TNF kích thích việc giải phóng IL-1 và IL-6, PAF và những eicosanoid khác có thể gây tổn thương mô. Đáng chú ý là những liều không gây chết của TNF trở thành gây chết khi được đưa vào cơ thể cùng với IL-1. TNF cũng có thể làm tăng sự bộc lộ những phân tử dính, chẳng hạn như phân tử dính giữa các tế bào (ICAM), phân tử dính của các tế bào mạch máu (VCAM), p-selectin và các phân tử dính nội mô – bạch cầu (ELAM) trên bề mặt nội mô, vì vậy thúc đẩy sự dính và dừng lại của bạch cầu. Cơ chế này có lẽ có vai trò trong hội chứng suy hô hấp tập trung trong tuần hoàn phổi và gây tổn thương phế nang. Các peptid mạch hoạt khác bao gồm các prostacyclin và endothelin-1 (ET-1), một yếu tố co mạch mạnh. Cần chú ý là thuật ngữ hội chứng nhiễm khuẩn là một phản ứng sinh lý học và chuyển hoá đặc trưng của tình trạng nhiễm khuẩn huyết khi không có nhiễm khuẩn.

Tính đa dạng di truyền trong các thụ thể TLR và yếu tố hoại tử u: Những thụ thể nhận biết mẫu TLR, nhận biết các mẫu vi khuẩn kết hợp với yếu tố bệnh sinh và vì vậy là quan trọng trong việc kích thích những phản ứng miễn dịch thiên bẩm. TLR-4 là quan trọng trong việc nhận biết LPS của các vi khuẩn Gram âm. Một đột biến từ acid aspartic với glycine ở acid amin 299 của TLR4 dẫn tới những phản ứng viêm giảm. Vì vậy TLR4 hình như quan trọng trong việc làm trầm trọng thêm phản ứng của nội độc tố và trong nhiễm khuẩn huyết. Những liên quan giữa những đột biến trong TLR và những kiểu hình tiến triển của bệnh là một lĩnh vực đang được nghiên cứu nhiều.

Tương tự như vậy, những đột biến được phát hiện mới đây trong gen TNF- α vừa cải thiện sự hiểu biết về vai trò của TNF- α trong nhiễm khuẩn huyết. Ví dụ, sự thay đổi của base G thành A ở vị trí 308 của gen khởi đầu TNF- α dẫn đến kích thích sự hoạt hoá của gen khởi đầu, sự bộc lộ tăng của TNF- α và kết hợp với nguy cơ nhiễm khuẩn huyết và sốc tăng.

8.2. Hội chứng rối loạn chức năng nhiều cơ quan (MODS)

Những tiến bộ trong việc điều trị sớm sốc và nhiễm khuẩn huyết đã cho phép bệnh nhân sống sót đủ dài để biểu hiện một vấn đề mới, sự xấu đi tiến triển nặng dần của chức năng cơ quan. Gần như tất cả các bệnh nhân bị sốc nhiễm khuẩn huyết có rối loạn chức năng của ít nhất một cơ quan. Tuy nhiên, rối loạn chức năng nhiều cơ quan xảy ra ở một phần ba số bệnh nhân với sốc nhiễm khuẩn, chấn thương hoặc bỏng và một phần tư trong số bệnh nhân này có viêm tụy cấp. Dù là nguyên nhân gì, sự xấu đi về lâm sàng của MODS là do hậu quả của những cơ chế chung của tổn thương mô được đưa vào một loại chung dưới tên SIRS. Tỷ lệ tử vong của SIRS/MODS vượt quá 50% làm cho nó là nguyên nhân của hầu hết tử vong ở những trường hợp hồi sức cấp cứu không phải do động mạch vành. Trong hầu hết các trường hợp, phản ứng viêm và sự tiến triển từ nhiễm khuẩn huyết tới

rối loạn chức năng cơ quan phản ánh sự cân bằng giữa các yếu tố trợ viêm và kháng viêm. Như đã nêu trên, TNF- α , IL-1 và NO có các tác động hệ thống. Phản ứng cấp với nhiễm khuẩn huyết có đặc điểm là việc giải phóng hormon hướng vỏ thượng thận, cortisol, adrenalin và noradrenalin, vasopressin, glucagon và hormon phát triển. Hậu quả rõ rệt nhất là việc đóng lại các hệ thống không quan trọng và tình trạng chuyển hoá chung. Mặc dù các yếu tố trợ viêm chiếm ưu thế trong SIRS, những yếu tố trợ viêm có vai trò quan trọng ở một số bệnh nhân. Hậu quả là một hội chứng phản ứng kháng viêm bù trừ (CARS), trong đó sự tê liệt của hệ thống miễn dịch dẫn đến hậu quả xấu. Hiện nay, người ta cho rằng sau nhiễm khuẩn vi khuẩn, có một phản ứng khởi đầu của viêm quá mức và sốc nhiễm khuẩn là đặc trưng của SIRS. Việc đưa vào các cytokin không kiểm soát xảy ra trước một giai đoạn mất đáp ứng và ức chế miễn dịch hoặc CARS. Những bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết có thể quay vòng theo chu kỳ giữa SIRS và CARS, trong trường hợp này họ có xu hướng bị tử vong cao. Những người có phản ứng không đồng nhất được gọi là có hội chứng phản ứng chống viêm hỗn hợp, (MARS).

Những cơ chế bù trừ của mạch

Những cơ chế bù trừ trong sốc chuyển hướng dòng máu về phía trung tâm, vì vậy duy trì dòng máu tới tim và não. Những phản ứng này liên quan đến hệ thống thần kinh giao cảm, việc giải phóng các yếu tố co mạch nội sinh và các chất hormon và sự điều hoà mạch tại chỗ. Kết quả là hiệu suất tim tăng đạt được do nhịp tim và sự co bóp của cơ tim tăng, trong khi các động mạch và tiểu động mạch co lại.

- Sự tăng hoạt động giao cảm làm tăng giải phóng catecholamin bởi tuỷ thượng thận. Các tiểu động mạch của cơ xương, giường mạch và những tiểu động mạch của da phản ứng với sự hoạt động giao cảm tăng. Vì vậy trương lực giao cảm tăng gây chuyển hướng dòng máu từ ngoại vi về tim và não. Sự co tiểu động mạch rõ rệt làm giảm áp lực thuỷ tĩnh của mao mạch và làm giảm dịch chuyển hướng vào mô kẽ. Điều này tạo thuận lợi cho dịch thẩm thấu chuyển hướng từ mô kẽ vào hệ thống mạch. Phản ứng giao cảm thượng thận có thể bù trừ một cách hoàn toàn sự mất máu của 10% khối lượng nội mạch, với sự thiếu hụt về khối lượng lớn hơn, hiệu suất tim và huyết áp bị ảnh hưởng và dòng máu tới mô bị giảm.

- Hệ thống rem-in-angiotensin-aldosteron cũng giúp bù trừ, do sự kích thích tái hấp thu natri và nước, vì vậy giúp duy trì khối lượng trong mạch. Một tác động duy trì nước tương tự được cung ứng bởi hormon chống bài niệu của tuyến yên.

- Sự tự điều hoà của mạch duy trì dòng máu của vùng tới các cơ quan sống, đặc biệt tim và não, do sự giãn mạch trong tuần hoàn động mạch vành và não để phản ứng với thiếu oxy và nhiễm acid. Sự co mạch phần lớn do tác động trung gian của các thụ thể gây tiết adrenalin α (α -adrenergic receptor) trong các tiểu tĩnh mạch và tĩnh mạch của mạc treo ruột giúp duy trì sự đổ đầy máu vào tim và áp lực

động mạch. Tuần hoàn tới các cơ quan chẳng hạn như da và cơ xương ít nhạy cảm hơn không có hoạt động tự điều hoà được kiểm soát chặt chẽ như vậy.

Bệnh học

Sốc kết hợp với những thay đổi đặc hiệu trong một số cơ quan bao gồm hoại tử ống thận cấp, hội chứng suy hô hấp cấp, suy gan, sự ức chế một số cơ chế phản ứng của túc chủ và suy tim.

Tim

Tim có xuất huyết dạng chấm xuất huyết của thượng tâm mạc và nội tâm mạc. Về vi thể, những ổ hoại tử trong cơ tim có mức độ từ mất những sợi cơ riêng lẻ tới những vùng hoại tử lớn. Các băng co bóp nổi bật có thể nhìn thấy rõ hơn trên hiển vi điện tử. Về siêu cấu trúc, những vùng dẹt xuống của đĩa xen kẽ là dấu hiệu của sưng phồng tế bào và sự lồng ghép vào nhau của các tế bào kề cận được cho là tổn thương gây nên do catecholamin.

Thận

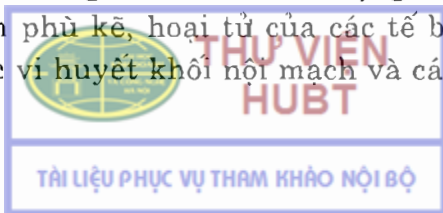
Hoại tử ống thận cấp (suy thận cấp), một biến chứng chính của sốc, được chia thành ba pha: (1) sự khởi đầu từ lúc bắt đầu tổn thương cho tới khi bắt đầu suy thận; (2) sự duy trì, từ khi bắt đầu suy thận cho tới khi chức năng thận giảm, ổn định; và (3) sự hồi phục. Ở những người sống sót qua thời kỳ sốc, pha hồi phục bắt đầu khoảng 10 ngày sau khởi đầu và có thể kéo dài đến 8 tuần.

Dòng máu thận bị giới hạn tới một phần ba mức bình thường sau pha thiếu máu cấp. Tác động này thậm chí còn nặng hơn ở vùng vỏ ngoài. Sự eo thắt của các tiểu động mạch làm giảm áp lực lọc, vì vậy làm giảm khối lượng lọc và góp phần gây vô niệu. Phù kẽ thận xảy ra, có lẽ qua một quá trình được gọi là dòng chảy ngược. Sự co mạch quá mức cũng liên quan với sự kích thích của hệ thống renin-angiotensin.

Trong suy thận cấp, thận to, sưng phồng và xung huyết, mặc dù vỏ thận có thể nhạt màu. Trên diện cắt thấy các ổ chảy máu ở vùng tuỷ. Trên vi thể, hoại tử ống thận cấp phát triển đầy đủ có biểu hiện là sự giãn rộng của các ống lượn gần và hoại tử thành ổ của các tế bào. Thông thường, những trụ sắc tố trong lòng ống cho thấy sự rò rỉ của hemoglobin và myoglobin. Những trụ thô, "quánh" được phát hiện thấy trong ống sinh niệu xa và ống lượn xa. Phù mô kẽ biểu hiện rõ ở vùng vỏ và những tế bào đơn nhân tụ tập trong các ống và mô kẽ xung quanh.

Phổi

Sau khởi phát nhanh của một sốc nặng và kéo dài, tổn thương thành phế nang có thể gây hậu quả là phổi sốc, nó là nguyên nhân của hội chứng suy hô hấp cấp. Sự nối tiếp của những biến đổi do tác động trung gian của những bạch cầu đa nhân và bao gồm phù kẽ, hoại tử của các tế bào nội mô và tế bào biểu mô và sự hình thành các vi huyết khối nội mạch và các màng trong phủ bề mặt phế nang.



Trên đại thể, phổi chắc và xung huyết và dịch có bọt thường chảy ra khỏi diện cắt. Dịch phủ trước hết nhìn thấy trong mô liên kết quanh phế quản và bạch mạch, sau đó chứa đầy mô liên kết kẽ. Trong thời kỳ đầu này, một khối lượng lớn dịch dẫn lưu vào các bạch mạch của phổi. Nếu việc dẫn lưu dịch di không đầy đủ và nếu sự cân bằng lực giữ dịch trong mô kẽ bị rối loạn, phù phế nang phát sinh.

Tổn thương phổi do sốc dẫn đến sự hình thành các màng trong của phế nang, thường phủ bề mặt phế nang và các tiểu phế quản tận. Những thay đổi của phổi này có thể khỏi hoàn toàn, nhưng trong một nửa số bệnh nhân, quá trình sửa chữa gây dày vách phế nang. Những phế bào typ II tăng sinh để thay thế những phế bào typ I và lợp các phế nang. Sự tăng sinh mô xơ có thể dẫn đến tổ chức hoá dịch tiết của phế nang. Những thay đổi mạn tính này có thể dẫn đến suy hô hấp tồn tại dai dẳng và thậm chí tử vong.

Đường tiêu hoá

Sốc thường gây hậu quả xuất huyết dạ dày ruột lan toả. Những vết xước của niêm mạc dạ dày và những hoại tử thiếu máu nông trong ruột là nguồn thông thường của những chảy máu này. Sự rối loạn chức năng hàng rào của ruột có thể dẫn đến nhiễm khuẩn huyết. Những tổn thương hoại tử nặng hơn góp phần vào việc làm xấu đi pha cuối cùng của sốc.

Gan

Ở những bệnh nhân chết trong sốc, gan to ra và mặt cắt có các vết lấm chấm và phản ánh những ổ ứ đọng máu trung tâm tiểu thùy. Tổn thương mô học nổi bật nhất là xung huyết và hoại tử trung tâm tiểu thùy. Cơ sở cho tính nhạy cảm tăng rõ rệt của những tế bào gan trung tâm tiểu thùy với sốc không chỉ đơn thuần là độ xa của chúng lớn hơn từ nguồn cung cấp máu qua các đường cửa, một vấn đề còn chưa được làm sáng tỏ.

Tụy

Giờng mạch tạng cung cấp máu cho tụy đặc biệt bị ảnh hưởng bởi tuần hoàn bị cản trở trong sốc. Tổn thương do thiếu máu là hậu quả đối với tụy ngoại tiết gây thả lỏng các enzym xúc tác đã bị hoạt hoá và gây viêm tụy cấp, một biến chứng tiếp tục kích thích sốc.

Não

Những tổn thương của não hiếm gặp trong sốc. Xuất huyết vi thể có thể gặp nhưng bệnh nhân phục hồi không có biểu hiện thần kinh. Trong những trường hợp nặng, đặc biệt ở những người có xơ vữa động mạch não, xuất huyết và hoại tử có thể xuất hiện ở những vùng trùng khớp nhau giữa những phân bố tận cùng của những động mạch chính, cái gọi là nhồi máu lưu vực.

Thượng thận

Trong sốc nặng, các tuyến thượng thận có xuất huyết rõ rệt ở vùng vỏ trong. Xuất huyết thường thành ổ. Tuy nhiên, nó có thể lan rộng và được kèm theo bởi

hoại tử chảy máu của toàn bộ tuyến, như gặp trong hội chứng Waterhouse–Friderichsen, thường kết hợp với nhiễm khuẩn huyết màng não cầu khuẩn.

Những phản ứng của cơ thể

Những thay đổi trong hệ thống miễn dịch và những phản ứng của túc chủ trong sốc chưa được biết rõ, mặc dù nó phổ biến với những bệnh nhân sống sót qua pha cấp của sốc để không vượt qua được một nhiễm khuẩn lần 2 sau đó. Cũng có thể là nhiều yếu tố tương tác, đặc biệt là viêm đại tràng thiếu máu, chấn thương mô, và sự ức chế miễn dịch và chuyển hoá của những phản ứng túc chủ. Miễn dịch thể dịch và hoạt động thực bào bởi những bạch cầu và đại thực bào đều bị ức chế, nhưng những cơ chế gây ra những tác động này chưa được biết rõ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aird WC: The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction Syndrome. *Blood*. 101:3765–77, 2003.
2. Aldridge AJ: Role of the neutrophil in septic shock and the adult respiratory distress syndrome. *Europ Surg*. 168:204–14, 2002.
3. Bateman RM, Sharpe MD, Ellis CG: Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis—hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care*. 7:359–73, 2003.
4. Bone RC: Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: What we do and do not know about cytokine regulation. *Crit Care Med*. 24:163–172, 1996.
5. Ceppa EP, Fuh KC, Bulkley GB: Mesenteric hemodynamic response to circulatory shock. *Curr Opin Crit Care*. 9:127–32, 2003.
6. Chen H, Schrier R: Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am J Med*. 119:S11, 2006.
7. Crawley J, et al: The central role of thrombin in hemostasis. *J Thromb Haemost*. 5 (Suppl 1):95, 2007.
8. Crawley J, Lane D: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007.
9. Cushman M: Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol*. 44:62, 2007.
10. Deutschman CS: Acute-phase responses and SIRS/MODS: The good, the bad, and the nebulous. *Crit Care Med*. 26:1630–1631, 1998.
11. Gando S: Disseminated intravascular coagulation in trauma patients. *Semin Thrombosis Hemostasis*. 27:585–92, 2001.
12. Goldhaber S: Pulmonary embolism. *Lancet*. 363:1295, 2004.
13. Hoffman M, Monroe D: Coagulation 2006: a modern view of hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 21:1, 2007.

14. Jacobi J: Pathophysiology of sepsis. *Am J Health Syst Pharm.* 59(suppl 1):S3–8, 2002.
15. Kearon C: Natural history of venous thromboembolism. *Circulation.* 107:122–30, 2003.
16. Knuefermann P, Nemoto S, Baumgarten G, et al: Cardiac inflammation and innate immunity in septic shock: is there a role for toll-like receptors? *Chest.* 121:1329–1336, 2002.
17. Kumar A, Haery C, Parrillo JE: Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin.* 16: 251–287, 2000.
18. Levi M: Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 35:21915, 2007.
19. Mackman N, et al: Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27:1687, 2007.
20. McManus BM, Allard MF, Yanagawa R: Hemodynamic Disorder. In *Rubin's Pathology.* 5th edit, edited by Rubin E, Strayer DS, Wolters Kluver, Lippincott Williams &Wilkins. 229, 2008.
21. Mirski M, et al: Diagnosis and treatment of vascular air embolism. *Anesthesiology.* 106:164, 2007.
22. Munford R: Severe sepsis and septic shock: the role of Gram-negative bacteremia. *Annu Rev Pathol.* 1:467, 2006.
23. Okajima K: Regulation of inflammatory responses by natural anticoagulants. *Immunol Rev.* 184:258–274, 2001.
24. Opal SM, Huber CE: Bench-to-bedside review: Toll-like receptors and their role in septic shock. *Crit Care.* 6:125–136, 2002.
25. Parrillo JE: Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med.* 3328:1471–1477, 1993.
26. Remick D: Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol.* 170:1435, 2007.
27. Ruggeri Z: Von Willebrand factor: looking back and looking forward. *Thromb Haemost.* 98:55, 2007.
28. Strassburg CP: Shock liver. *Best Practice Res Clin Gastroenterol.* 17:369–81, 2003.
29. Tjardes T, Neugebauer E: Sepsis research in the next millennium: Concentrate on the software rather than the hard-ware. *Shock.* 17:1–8, 2002.
30. Tracey KJ, Cerami A: Tumor necrosis factor: A pleiotropic cytokine and therapeutic target. *Annu Rev Med.* 45:491–503, 1994.
31. Van Amersfoort ES, Van Berkel TJ, Kuiper J: Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock. *Clin Microbiol Rev.* 16:379–414, 2003.
32. Varki A: Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood.* 110:1723, 2007.
33. Zwicker J, et al: Cancer-associated thrombosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 62:126, 2007.



Chương 6

BỆNH HỌC MIỄN DỊCH

Hệ thống miễn dịch là cơ chế chính để bảo vệ túc chủ khỏi sự xâm nhập của các tác nhân ngoại lai. Một phản ứng miễn dịch có thể được gây nên bởi nhiều loại tác nhân, bao gồm những ký sinh trùng, vi khuẩn, virus, hoá chất, độc tố và các loại thuốc. Như một bộ phận phản ứng của túc chủ, hệ miễn dịch có đặc điểm (1) ở khả năng phân biệt cái của mình và không phải của mình, (2) ở khả năng của chúng xử lý phân biệt với các yếu tố xâm phạm có tiềm năng mạnh (tính đặc hiệu) và (3) trí nhớ miễn dịch kết hợp với khả năng khuếch đại (nghĩa là khả năng nhớ lại những phơi nhiễm trước đó và tạo ra một phản ứng tăng cường hoặc hỗ trợ trí nhớ).

Hệ thống cấp bậc của tính phức tạp của các hệ thống phản ứng túc chủ trong thế giới động vật được ví dụ bằng việc so sánh dưới đây. Các động vật nguyên sinh có thể thực bào và tiêu hoá vi khuẩn. Người có các hàng rào vật lý, chẳng hạn như biểu mô đáp ứng vùng (ví dụ dạ dày, biểu mô hô hấp có lông chuyển, biểu mô đường tiết niệu hầu như không thể thấm qua được) và các vi sinh vật đường ruột cạnh tranh với các tác nhân gây bệnh mạnh. Các phản ứng huyết động được lấy làm khuôn mẫu, hệ thống các chất trung gian hoà tan và kết hợp với bề mặt tế bào (ví dụ bổ thể và hệ thống bổ thể) và các thực bào không đặc hiệu kháng nguyên (ví dụ những đại thực bào thường trực, bạch cầu đa nhân trung tính được làm thành đồng bộ trong phản ứng viêm bảo vệ).

Những phản ứng của túc chủ không đặc hiệu kháng nguyên được gọi là hệ miễn dịch “bẩm sinh”. Hệ miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên hoặc “đáp ứng” bao gồm những lympho bào, tương bào, tế bào trình diện kháng nguyên, phân tử tác động (ví dụ các globulin miễn dịch) và rất nhiều chất trung gian điều hoà. Như đã nêu trên, những đặc điểm đã được xác định rõ của miễn dịch đáp ứng gồm (1) tính đặc hiệu, (2) trí nhớ và (3) khả năng khuếch đại. Tính đặc hiệu và trí nhớ miễn dịch là hậu quả trực tiếp của việc hoạt hoá bởi kháng nguyên của các dòng lympho bào mang các thụ thể đặc hiệu. Có nhiều liên kết giữa các lớp khác nhau của phản ứng túc chủ. Ví dụ kháng thể có thể gắn với quyết định kháng nguyên trên một vi khuẩn dẫn đến việc cố định của bổ thể và sau đó sinh ra các peptid hoá hướng động thu hút bạch cầu đa nhân trung tính.

1. SINH LÝ HỌC CỦA HỆ MIỄN DỊCH

1.1. Những thành phần tế bào của hệ miễn dịch

Những thành phần tế bào của hệ miễn dịch có nguồn gốc từ những tế bào nguồn tạo máu đa tiềm năng. Vào gần cuối tháng đầu tiên của tạo phôi, những tế

bào nguồn tạo máu xuất hiện trong các đảo tạo hồng cầu ngoài phôi ở gần túi noãn hoàng. Vào 6 tuần, vị trí đầu tiên của hệ tạo máu được chuyển từ các đảo ngoài phôi đến gan phôi rồi đến tủy xương. Mặc dù có những thay đổi thành chuỗi kế tiếp đã được xác định rõ ở vị trí đầu tiên của hệ tạo máu, có những giai đoạn trùng lặp. Vào 8 tuần của thai kỳ, những tế bào nguồn của lympho bào có nguồn gốc từ tế bào nguồn tạo máu và được định trước để trở thành tế bào T lưu thông tới tuyến ức. Ở đây chúng được biệt hoá để trở thành lympho bào T thuần thực. Tế bào nguồn lympho được định hướng trở thành tế bào B biệt hoá đầu tiên trong gan phôi (8 tuần) và sau đó trong tủy xương (12 tuần). Trong sự phát triển của cả lympho T của tuyến ức và lympho B của tủy xương, môi trường vi thể (ví dụ biểu mô của tuyến ức, những tế bào mô đệm của tủy xương, các yếu tố phát triển) là quan trọng. Những lympho bào thuần thực đi ra khỏi tuyến ức và tủy xương và “về nhà” ở các mô lympho ngoại vi (ví dụ hạch bạch huyết, lách, da và niêm mạc). Quần thể các mô lympho ngoại vi với những tế bào T và B thuần thực và việc rời chỗ nhanh và trở lại dòng tuần hoàn của lympho bào thuần thực tới các phần khác nhau của hệ miễn dịch, thường ở xa là đặc hiệu về giải phẫu. “Việc về nhà và trở lại dòng tuần hoàn” được điều khiển bởi nhiều phân tử bề mặt bạch cầu và nội mô và được gọi là selectin và addressin.

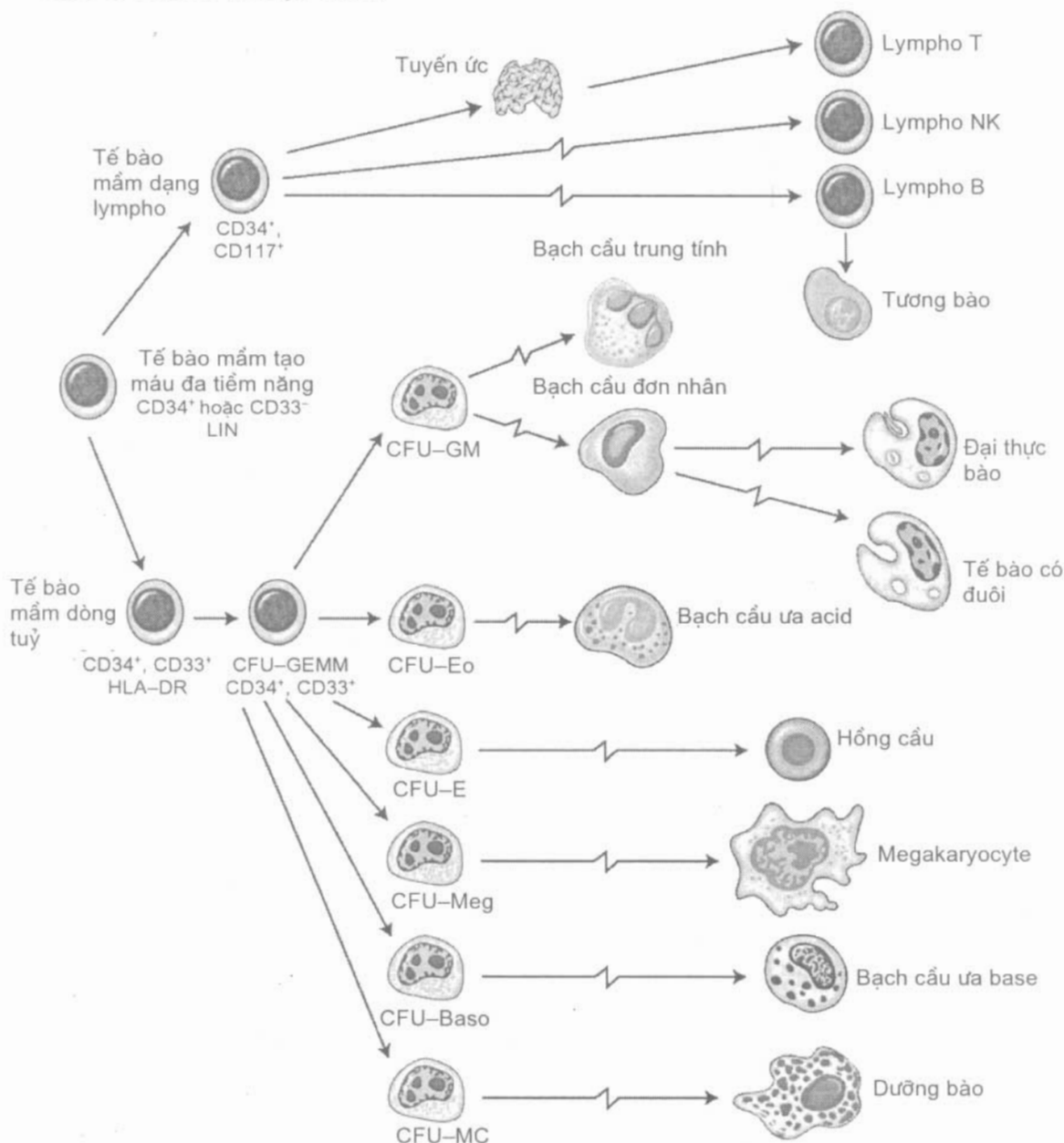
Những tế bào của hệ miễn dịch bộc lộ một số lượng lớn các phân tử bề mặt quan trọng trong sự biệt hoá của tế bào và sự thông tin giữa các tế bào (tế bào – tế bào). Các phân tử bề mặt là dấu ấn có lợi để xác định tế bào. Một hội đồng quốc tế về các kháng nguyên biệt hoá của bạch cầu chịu trách nhiệm về danh pháp của các dấu ấn này và đặt tên chúng theo các số của cái gọi là cụm biệt hoá (CD) đã được ấn định các số CD.

Những tế bào nguồn tạo máu

Những tế bào nguồn tạo máu chiếm khoảng 1% tế bào đơn nhân của tủy xương. Chúng biểu hiện đặc tính phân tán đặc trưng được đánh giá bởi đếm tế bào dòng chảy, thường bộc lộ một protein bề mặt được đặt tên là CD34 và nói chung “âm tính về dòng”. Thuật ngữ âm tính dòng để chỉ việc không có các phân tử bề mặt. Các phân tử này ở các tế bào thuần thực hơn là đặc trưng của các quần thể lympho bào đặc hiệu (ví dụ CD2, CD3, CD5, CD7, CD14, CD15 và CD16). Mới đây một quần thể nhỏ tế bào nguồn tạo máu CD34⁺ đã được mô tả. Những tế bào nguồn tạo máu CD34⁺ cũng được tìm thấy trong máu (tuần hoàn). Ở đây, nó chiếm từ 0,01 đến 0,1% các tế bào đơn nhân. Các tế bào nguồn tạo máu của tủy xương và máu bộc lộ tính không đồng nhất trong sự bộc lộ các dấu ấn lympho bào chọn lọc của chúng, các dấu ấn dạng tủy bào và các kháng nguyên hoạt hoá. Chúng cũng khác nhau về khả năng ghép tủy xương. Truyền tế bào nguồn tạo máu của máu ngoại vi với số lượng đầy đủ cho những người nhận ghép tủy xương dẫn đến sự hồi phục của tủy nhanh hơn sự hồi phục ở những người nhận ghép tế bào nguồn tạo máu nguồn gốc từ tủy xương. Trong ghép tế bào nguồn lâm sàng, một áp dụng phổ biến là người cho được

nhận các yếu tố phát triển kết hợp trước khi thu hoạch tế bào nguồn tạo máu. Áp dụng thực tế này dẫn đến số lượng các tế bào nguồn tạo máu thu được cao hơn và thời gian ghép giảm. Tỷ lệ những người nhận ghép tủy xương nhận tế bào nguồn tạo máu ngoại vi được thu hoạch so với tế bào nguồn tạo máu của tủy xương mới tăng rất mạnh trong những năm mới đây.

Tạo lympho và tạo máu



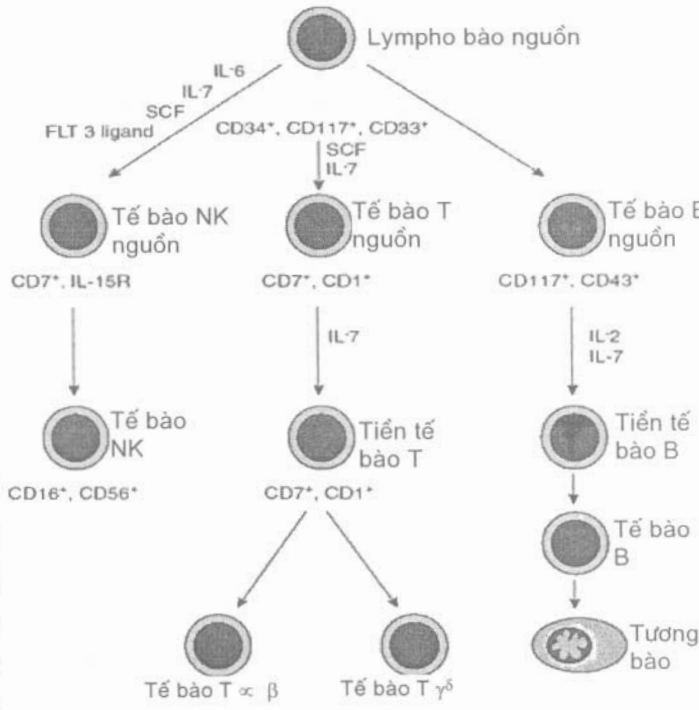
Hình 6.1. Các tế bào mầm tạo máu đa tiềm năng biệt hoá thành hoặc tế bào mầm lympho hoặc các tế bào tủy xương và trong trường hợp các tế bào mầm tủy xương, thành các đơn vị hình thành clone đặc hiệu dòng (CFUs). Dưới ảnh hưởng của một môi trường vi thể thích hợp, CFUs sinh ra các loại tế bào xác định. Các tế bào mầm lympho là các tế bào NK, lympho T và lympho B tiền thân. Lympho B sinh ra tương bào. CFU-GEMM = granulocytic, erythroid, monocytic-dendritic, and megakaryocytic colony-forming units; HLA = kháng nguyên chung bạch cầu người (human leukocyte antigen).

Tất cả các tế bào lympho thuần thực và tế bào tạo máu có nguồn gốc từ một quần thể chung của các tế bào nguồn tạo máu đa tiềm năng (Hình 6.1). Mỗi bước trong tạo lympho và tạo máu phụ thuộc vào một môi trường vi thể bao gồm những nét đặc trưng về cấu trúc đặc hiệu và cách sắp xếp phức tạp của các yếu tố phát triển. Điểm chia nhánh đầu tiên trong sự biệt hoá là giữa những tế bào nguồn gốc của lympho bào về tế bào nguồn gốc của tủy bào. Những tế bào nguồn gốc của các lympho bào sau đó sinh ra các lympho bào T, lympho bào B và tế bào giết tự nhiên NK, trong khi các tế bào nguồn gốc của các tế bào tủy phát triển thành các đơn vị tạo quần thể của các tế bào hạt, hồng cầu, bạch cầu đơn nhân— tế bào có tua và mẫu tiểu cầu (GEMM–CFUs). Xuôi dòng, các đơn vị tạo quần thể trở nên đặc hiệu dòng hơn. Các ví dụ là đơn vị tạo quần thể tạo bạch cầu hạt— bạch cầu đơn nhân CFU– GM, đơn vị tạo quần thể bạch cầu ưa eosin CFU–Eo, đơn vị tạo quần thể hồng cầu CFU–E v.v...

Đơn vị tạo quần thể là một tế bào sau đó sẽ phát sinh một quần thể “con cái”, chẳng hạn như những bạch cầu hạt, hồng cầu, bạch cầu đơn nhân, tế bào có tua và mẫu tiểu cầu. Những tế bào nguồn gốc của lympho bào đi ra khỏi tủy xương và di chuyển tới tuyến ức, ở đây cả lympho bào T alpha/beta (α/β) và gamma/delta (γ/δ) được tạo thành (Hình 6.2).

Các từ “alpha/beta” và “gamma/delta” để chỉ hai lớp chính của các thụ thể tế bào T heterodime nhận biết và gắn một cách đặc hiệu với các kháng nguyên khác nhau. Môi trường vi thể của tuyến ức được quyết định bởi mô đệm biểu mô. Tuyến ức sớm được hình thành từ ngoại bì và nội bì có nguồn gốc từ điểm phân chia phế quản thứ ba và túi hống hầu thứ ba và thứ tư. Cơ quan nguyên thủy của tuyến ức này được

hình thành bởi những tế bào nguồn tạo máu sẽ sinh ra những tế bào T, đại thực bào và tế bào có tua. Vỏ tuyến ức bao gồm một mạng lưới của tua các tế bào biểu mô vây quanh các nhóm tế bào không thuần thực mang các phân tử bề mặt CD4⁺

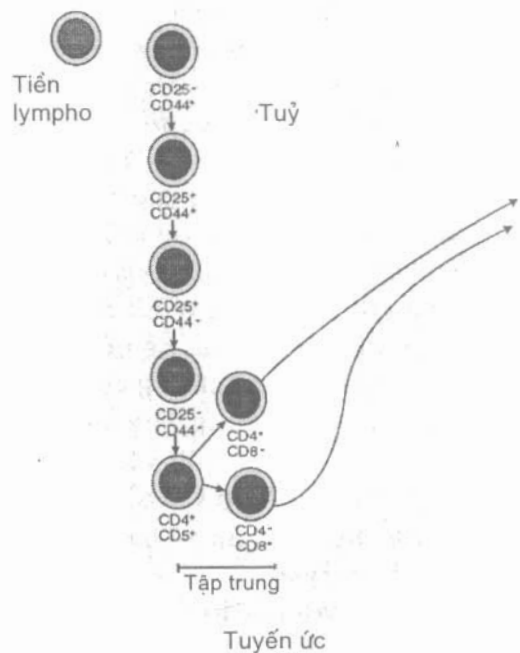


Hình 6.2. Các lympho bào nguồn (lympho bào mầm) sinh ra các lympho bào B và trưởng thành nhưng naïve. Các lympho sẽ trở thành lympho T định cư ở tuyến ức nơi chúng trở thành hoặc các tế bào T α/β hoặc γ/δ . Các tế bào hỗ trợ typ 1 và 2 có liên quan tới đặc trưng chức năng của tế bào T (xem bài). Các lympho bào khác biệt hoá trong tủy xương và sinh ra các quần thể dòng của các tế bào B sản xuất ra Ig bề mặt, nó có thể hình thành tương bào. CD = cluster designation, IL = interleukin.

và CD8⁺ (Hình 6.3). Khi những lympho bào T đã thuần thực, chúng xâm nhập vào vùng tủy tuyến ức. Ở đây chúng ở gần sát với các nhóm tế bào biểu mô. Chúng tạo thành các tế bào thuần thực hơn hoặc CD4⁺ hoặc CD8⁺. Vùng tiếp nối tủy và vỏ tuyến ức chứa nhiều đại thực bào và tế bào có tua có nguồn gốc từ tế bào nguồn tạo máu của tủy xương.

Phần lớn quá trình “chọn lọc dương tính” của các ức bào xảy ra ở vùng vỏ, “chọn lọc âm tính” có xu hướng xảy ra qua việc tiếp xúc với những ức bào đang phát triển thành tế bào có tua vỏ – tủy. Sự chọn lọc dương tính của tuyến ức là một quá trình trong đó sự gắn tạm thời của các thụ thể bề mặt tế bào TCR với các phân tử hoà hợp mô chính MHC lớp I và II của riêng từng cá thể ngăn cản chết tế bào. Sự chọn lọc âm tính của tuyến ức là một quá trình ngược lại trong đó việc gắn qua trung gian của TCR ái lực cao với các phân tử MHC lớp I và II của riêng một người nào đó gây hậu quả chết tế bào theo chương trình. Quá trình lựa chọn bổ sung này của tuyến ức là cốt lõi đối với sự phát triển của những lympho bào T. Nó có thể tương tác với các tế bào của chính túc chủ nhưng không phải theo cách dẫn đến hậu quả tự phản ứng quá mức. Sự thuần thực của lympho bào T của tuyến ức bao gồm nhiều quá trình. Những lympho bào T đang phát triển kết hợp các gen phân tán mã hoá các thụ thể tế bào T TCR α/β hoặc γ/δ . Những lympho bào α/β tiến triển qua các giai đoạn của sự phát triển có đặc điểm là CD4⁻, CD8⁻, rồi CD4⁺, CD8⁺ và rồi hoặc CD4⁺, CD8⁻ hoặc CD4⁻, CD8⁺ (Hình 6.2 và 6.3). Hầu hết những tế bào CD4⁺, CD8⁻ hoạt động như những tế bào T độc tế bào.

Như đã nêu trên, việc tạo lympho B ở những người trưởng thành xảy ra trong tủy xương. Tương tự như việc phát triển của lympho bào T, môi trường vi thể của gan phôi, hoặc ở người trưởng thành, của tủy xương là quan trọng với sự phát triển lympho bào B. Trong cả hai cơ quan này, chỉ có những lympho bào B đi qua nhiều giai đoạn cần thiết để tạo ra globulin miễn dịch bề mặt còn sống tiếp. Trái lại, những tế bào B đang phát triển trong đó globulin miễn dịch bề mặt gắn quá mạnh với các tự kháng nguyên được lựa chọn một cách âm tính và bị loại trừ. Tế bào NK được cho là hình thành trong cả tuyến ức và tủy xương.



Hình 6.3. Lympho bào nguồn sẽ trở thành tế bào T trưởng thành nhưng chưa thành thực, biệt hoá khi chúng đi qua tuyến ức. Các tế bào T CD4⁺ và CD8⁺ được sinh ra từ các tế bào tiền thân ở tuyến ức CD3⁺, CD4⁺, và CD8⁺.



**THƯ VIỆN
HUBI**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Những lympho bào

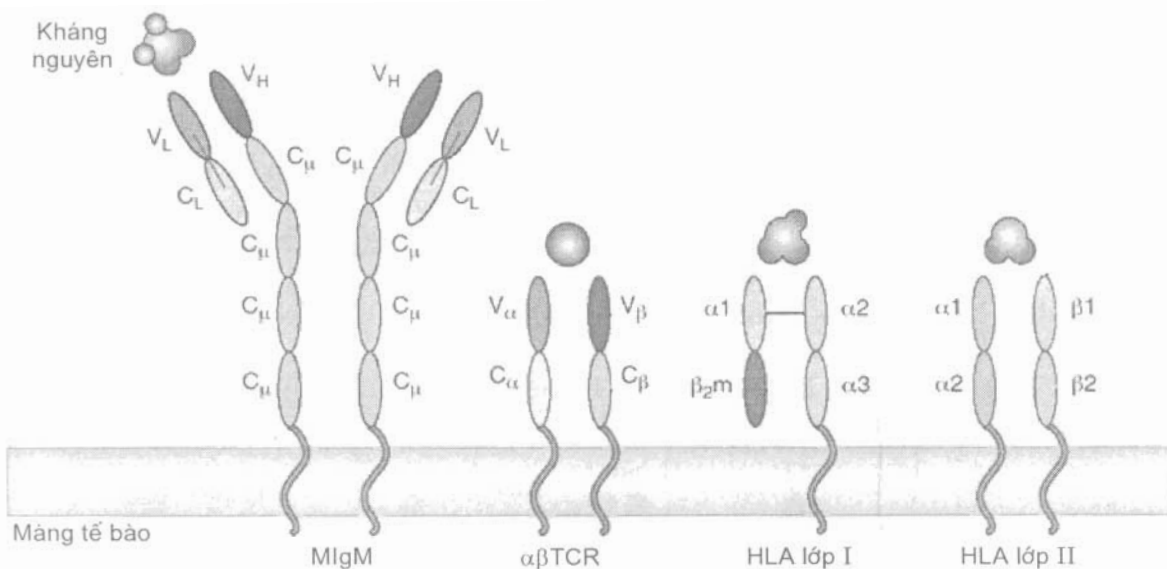
Có ba typ chính của lympho bào: tế bào T, tế bào B và tế bào NK, chúng chiếm khoảng 25% các bạch cầu ngoại vi. Khoảng 80% lympho bào lưu thông là tế bào T, 10% tế bào B và 10% tế bào NK. Tỷ lệ tương đối của các lympho bào trong máu ngoại vi và trong các mô lympho trung tâm và ngoại vi thay đổi, chỉ 30 đến 40% các lympho bào của lách và tủy xương là các tế bào T.

Những lympho bào T có thể được chia thành các quần thể theo chức năng chuyên biệt của chúng, phân tử CD bề mặt và trong một số trường hợp, theo các đặc điểm hình thái. Những tế bào nguồn gốc của những lympho bào được định hướng trở thành lympho bào T trở về tuyến ức theo các đợt sóng trong quá trình tạo phôi. Sau sự lựa chọn âm tính hoặc dương tính hoặc sự “huấn luyện”, lympho bào T đi ra khỏi tuyến ức và hợp thành quần thể trong các mô lympho ngoại vi. Trong tuyến ức, các thụ thể tế bào T đặc hiệu kháng nguyên được tạo thành và bộc lộ kết hợp với CD3, một phân tử hỗ trợ chủ yếu. Gần 95% lympho bào T lưu thông bộc lộ TCR α/β . Lần lượt, những tế bào T α/β cũng bộc lộ CD4 hoặc CD8. Một quần thể nhỏ hơn (5%) tế bào T bộc lộ TCRs γ/δ và CD3 nhưng không bộc lộ CD4 cũng như CD8.

Những lympho bào B biệt hoá thành tương bào chế tiết kháng thể trong tủy xương. Tương tự như tế bào T, chúng bộc lộ thụ thể gắn kháng nguyên bề mặt được gọi là globulin miễn dịch màng (mIg hoặc SIg). Nó cũng có tính đặc hiệu gắn kháng nguyên như các globulin miễn dịch hoà tan, về sau cũng được chế tiết bởi các tương bào tương ứng biệt hoá tận cùng. Giống như tế bào T, lympho bào B cũng bộc lộ tính không đồng nhất (ví dụ CD5⁺ [B] và CD5⁻ [Bx]).

Tế bào NK nhận biết tế bào đích trước hết qua các cơ chế phụ thuộc kháng nguyên. Tế bào NK mang nhiều typ thụ thể của phân tử MHC lớp I. Các thụ thể này khi gắn với MHC sẽ ức chế khả năng chế tiết các sản phẩm của chất dịch bào tương. Một số tế bào u và tế bào nhiễm virus mang một số lượng đã giảm đi của các phân tử MHC lớp I, vì vậy không ức chế các tế bào NK. Trong những trường hợp này, tế bào NK gắn vào các tế bào nhiễm virus hoặc các tế bào u và chế tiết các protein của dịch bào tương giống bổ thể (perforin), các granzym A và B, và các yếu tố phân huỷ khác. Tế bào NK cũng chế tiết granulysin, một protein ion dương gây chết tế bào theo chương trình của tế bào đích. Một ví dụ khác về sự liên kết giữa các hoạt động khác nhau của hệ miễn dịch là tế bào NK cũng có thể huỷ tế bào đích qua độc tế bào phụ thuộc kháng thể ADCC. Trong ADCC, tế bào NK, qua các thụ thể của chúng, gắn với vùng Fc của IgG, vùng gắn đặc hiệu với kháng nguyên trên bề mặt tế bào đích. Cũng như với tế bào T và B, tế bào NK bộc lộ ở một mức nào đó tính không đồng nhất (ví dụ CD16⁺, CD16⁻)

Những thụ thể của tế bào T TCR, cùng với các globulin miễn dịch và phân tử MHC lớp I và II tạo nên tính đặc hiệu của hệ miễn dịch là do khả năng gắn một cách đặc hiệu với các kháng nguyên ngoại lai của chúng. TCR, globulin miễn dịch và một phần của phân tử MHC lớp I được mã hoá bởi các thành viên của một nhóm gen trội của globulin miễn dịch. Tính thay đổi về cấu trúc và tính đặc hiệu cao của các TCR và globulin miễn dịch đạt được qua việc kết hợp di truyền của các gen TCR và Ig đã được cắt đoạn. Như đã nêu trên, một TCR của một cá thể là một heterodime tạo thành một vị trí gắn kháng nguyên (Hình 6.4).



Hình 6.4. Vị trí gắn kháng nguyên của receptor tế bào T (TCR) và Ig màng tế bào được hình thành bởi sự liên kết của những vùng khác nhau đầu tận cùng N của 2 chuỗi peptid. Mỗi vùng khác nhau (V) được sinh ra từ một sự sao chép là sản phẩm của sự sắp xếp lại đoạn gen VJ (TCR) hoặc V(D)J (Ig) ngẫu nhiên. Đường gắn kháng nguyên của phân tử MHC được hình thành bởi sự liên kết phân tử vùng α_1 và α_2 lớp I và phân tử vùng α_1 và β_1 lớp II. C chỉ ra một vùng hằng định và β_{2m} chỉ microglobulin β_2 , nó là thành phần của một HLA nguyên vẹn phân tử lớp I.

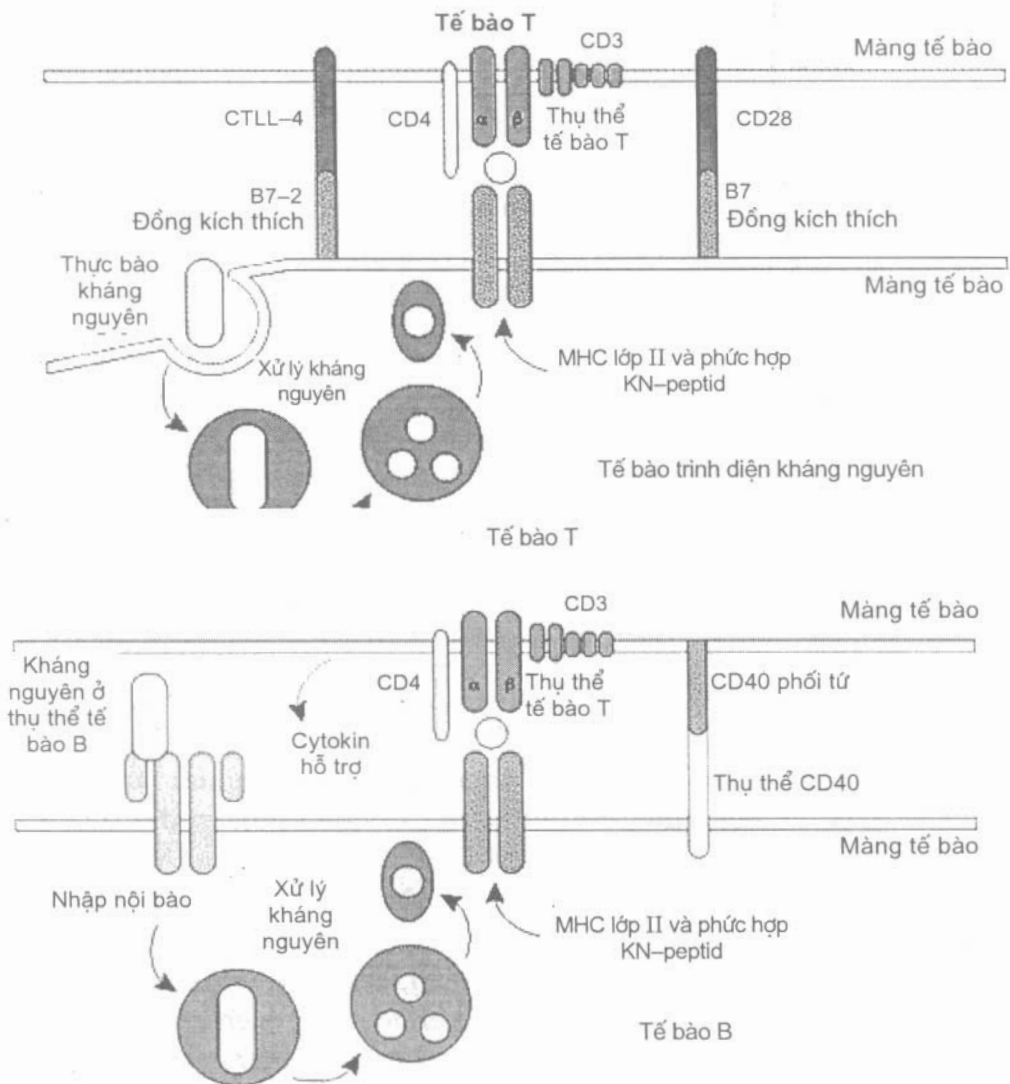
Những protein tạo thành TCR và globulin miễn dịch đều có một vùng (V) biến đổi gắn kháng nguyên tận cùng amin và một vùng hằng định (C) tận cùng carboxyl. TCR gắn với kháng nguyên trên bề mặt tế bào, trong khi những globulin miễn dịch hoặc gắn với thụ thể trên bề mặt tế bào B như mIg, hoặc trong trường hợp của globulin miễn dịch hoà tan kích thích các chức năng sinh học của nó.

Những thực bào đơn nhân, những tế bào trình diện kháng nguyên và những tế bào có tua

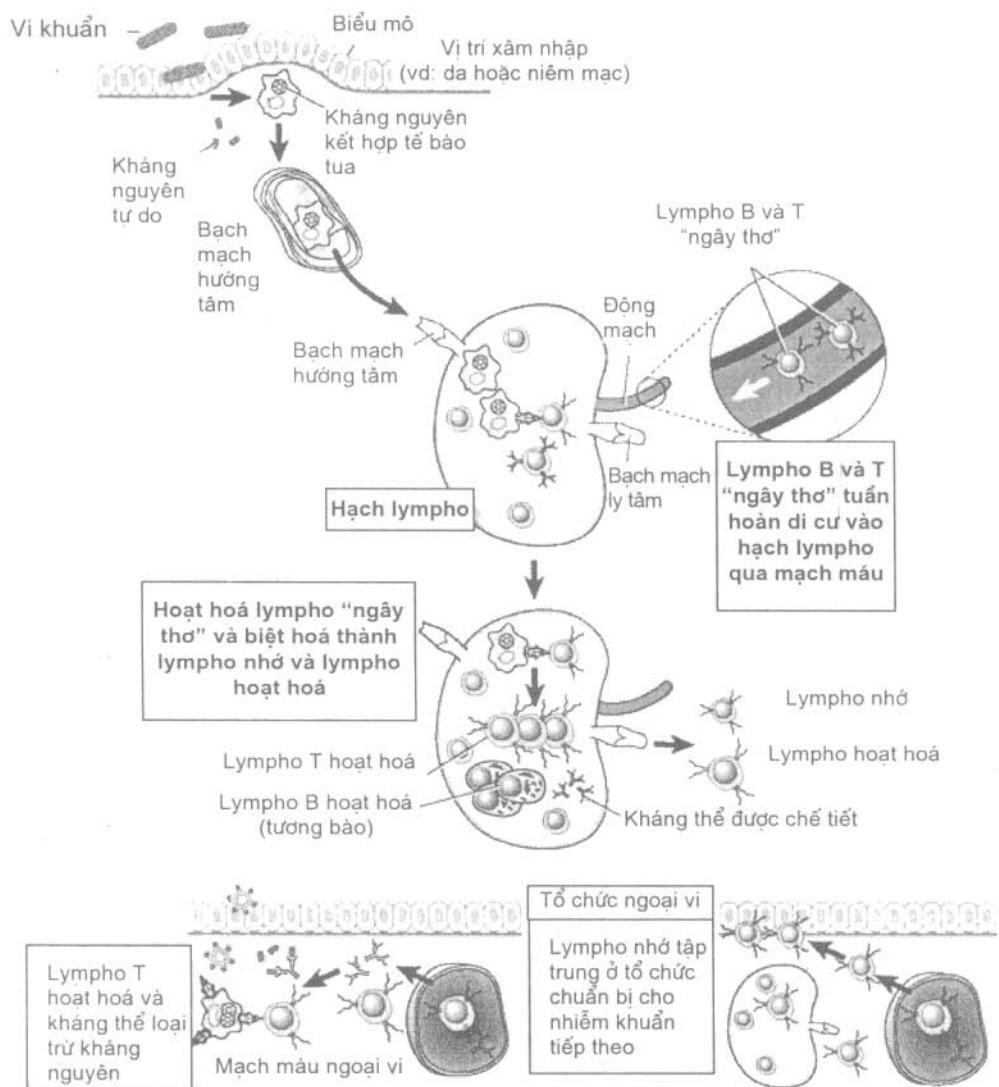
Những thực bào đơn nhân, chủ yếu là những bạch cầu đơn nhân, chiếm 10% bạch cầu lưu thông. Những bạch cầu đơn nhân lưu thông sinh ra đại thực bào tại chỗ của mô, bao gồm tế bào Kupffer, đại thực bào của phế nang và tế bào thần kinh đệm cùng với các tế bào khác. Những bạch cầu đơn nhân và đại thực bào bọc lộ một dãy những phân tử bề mặt đặc hiệu rất quan trọng cho các chức năng phản ứng của túc chủ. Các phân tử này bao gồm các phân tử MHC lớp I, CD14 (một thụ thể gắn với lipopolysaccharid của vi khuẩn và có thể kích thích việc hoạt hoá tế bào), nhiều typ thụ thể Fc của globulin miễn dịch, các phân tử dính và nhiều thụ thể của các cytokin tham gia vào việc điều hoà chức năng bạch cầu đơn nhân/ đại thực bào. Những đại thực bào đã hoạt hoá sản xuất ra nhiều cytokin và các chất trung gian hoà tan của phản ứng túc chủ (ví dụ interferon γ [IFN- γ], interleukin 1β [IL- 1β], yếu tố hoại tử α [TNF- α] và các thành phần của bổ thể.

Những tế bào trình diện kháng nguyên APC, được định nghĩa theo chức năng của chúng và có nguồn gốc từ tế bào nguồn tạo máu, có khả năng trình diện kháng

nguyên với những lympho bào T trong khuôn khổ của sự hoà hợp mô, sau điều hoà tăng của các phân tử MHC lớp II (Hình 6.5). Những bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào có tua và trong một số trường hợp, những lympho bào B, tế bào nội mô và tế bào biểu mô có thể hoạt động như những tế bào trình diện kháng nguyên. Ở một số vị trí, những tế bào trình diện kháng nguyên được chuyên biệt hoá cao về chức năng. Ví dụ, ở các nang giàu tế bào B của các hạch bạch huyết và lách, những tế bào trình diện kháng nguyên chuyên môn hoá được gọi là những tế bào có tua. Ở các vị trí này, nhờ việc kết gắn bổ thể và kháng thể qua các thụ thể Fc và C3b, những tế bào trình diện kháng nguyên bắt giữ các phức hợp kháng nguyên kháng thể. Ở hạch bạch huyết, các phức hợp này đến hạch qua bạch mạch đến và ở lách qua máu. Việc trình diện kháng nguyên bởi những tế bào có tua của nang dẫn đến việc sinh ra các tế bào B nhỏ (Hình 6.6).



Hình 6.5. A. Hoạt hoá lympho T (bởi thụ thể tế bào T [TCR]) xảy ra qua các peptid được tách ra từ kháng nguyên được thực bào (xử lý kháng nguyên) và được trình diện tới TCR trong hoàn cảnh phân tử MHC lớp II. Sự hoạt hoá tế bào T cũng đòi hỏi các tín hiệu đồng kích thích từ dòng lymo độc tế bào (CTLL)-4 or CD28. B. Một quá trình tương tự áp dụng với sự tương tác tế bào T và tế bào B. Receptor kháng nguyên tế bào B là Ig màng tế bào. KN = kháng nguyên



Hình 6.6. Trong một đáp ứng miễn dịch được hòa nhập, kháng nguyên được xử lý và trình diện bởi các tế bào tua, nó di cư qua các bạch mạch hướng tâm về hạch vùng. Trong khi kháng nguyên hạch vùng được trình diện cho lympho bào, nó lần lượt được hoạt hoá và có thể di cư (qua cơ chế về nhà) tới các vị trí ngoại vi đặc hiệu. HEVs = tĩnh mạch nội mô cao (high endothelial venules).

Những tế bào có tua là tế bào trình diện kháng nguyên chuyên biệt hoá, được gọi là tế bào có tua vì hình ảnh hình thái học giống con nhện. Chúng được tìm thấy trong các nang lympho giàu tế bào B, trong tuỷ tuyến ức và trong nhiều vị trí ngoại vi, bao gồm mô đệm của ruột non, phổi, đường sinh dục và da (Hình 6.6). Những tế bào có tua khu trú ở ngoại vi kém thuần thực hơn những tế bào trình diện kháng nguyên được tìm thấy trong các nang lympho và bộc lộ ở mức thấp hơn các phân tử hoạt hoá tế bào phụ thêm (CD80 [B7- 1], CD68 [B7- 2]) so với những tế bào có tua thuần thực. Một ví dụ điển hình của tế bào trình diện kháng nguyên ngoại vi là tế bào Langerhans của thượng bì. Sau khi tiếp xúc, những tế bào Langerhans vùi kháng nguyên vào bào tương, di chuyển tới hạch bạch huyết vùng qua bạch mạch đến, biệt hoá thành những tế bào có tua thuần thực hơn. Những tế

bào có tua có nguồn gốc từ tế bào Langerhans bộc lộ mật độ cao của các phân tử MHC lớp I và II và các phân tử đồng kích thích (CD80, CD86), trình diện kháng nguyên một cách có hiệu quả với những lympho bào T. Mặt khác, việc trình diện kháng nguyên với tế bào T xảy ra qua các TCR trong khuôn khổ của sự hoà hợp mô được quyết định bởi các phân tử MHC lớp II.

Việc trở về nhà và vào lại dòng tuần hoàn của lympho bào

Các đoạn DNA mã hoá các vùng gắn kháng nguyên của các thụ thể tế bào T TCR và Ig được sắp xếp lại khi phát triển những tế bào T và các tế bào B, theo thứ tự để tạo thành các gen “mới”. Qua quá trình kết hợp này và nhiều cơ chế phụ thêm vào, một số lượng lớn những thụ thể kháng nguyên khác nhau được sinh ra. Một người trưởng thành có khoảng 10^{12} lympho bào, trong số đó chỉ 10% ở trong máu lưu thông vào một thời điểm nhất định. Mặc dù có một số lượng lớn lympho bào, số lympho bào với một thụ thể kháng nguyên nào đó là tương đối nhỏ. Hơn nữa, các bề mặt của cơ thể, cửa vào cho những tác nhân xâm phạm ngoại lai, thường là rất lớn (ví dụ, da 2m^2 , đường hô hấp 100m^2 , đường tiêu hoá 400m^2). Sự lưu thông của lympho bào là một đặc điểm cần thiết của phản ứng tức chủ bởi vì nó cho phép một số lượng nhỏ của một nhóm lympho bào đặc hiệu kháng nguyên nào đó di chuyển tới một vị trí “cần”. Việc lưu thông của lympho bào, bắt buộc phải về nhà và trở lại dòng tuần hoàn, đã tiến triển để tạo ra một sự phân bố nhanh, linh hoạt và rộng của lympho bào và tập trung các quá trình miễn dịch đặc hiệu trong những vị trí kín đáo về giải phẫu (ví dụ vỏ hạch).

Sau khi hoàn thiện giai đoạn phát triển sớm, những lympho bào T và B chưa chuyên biệt sâu lưu thông qua hệ thống mạch máu tới các cơ quan và mô lympho thứ phát. Thuộc mô này là hạch bạch huyết, mô lympho kết hợp với niêm mạc (ví dụ các mảng Peyer) và lách. Trong các hạch lympho, sự di chuyển của lympho bào xảy ra qua những tiểu tĩnh mạch hậu mao mạch chuyên biệt được gọi là tiểu tĩnh mạch nội mô cao vì hình dạng khối vuông cao của tế bào nội mô. Tiểu tĩnh mạch nội mô cao bộc lộ nhiều phân tử dính tế bào – tế bào (ví dụ CD31), nó cho phép sự dính của lympho bào vào nội mô. Hình dáng khối vuông của các tế bào nội mô của tĩnh mạch nội mô cao góp phần làm giảm lực cuốn đi của dòng chảy và các chỗ nối giữa các tế bào đã được chuyên biệt hoá tạo thuận lợi cho việc đi ra của các lympho bào khỏi lòng huyết quản. Những lympho bào không tìm thấy kháng nguyên cùng gốc của chúng khi chúng đi qua các mô lympho thứ phát vào lại dòng tuần hoàn qua bạch mạch ra của hạch và ống ngực. Trái lại, những lympho bào mới kết gắn với một kháng nguyên rời mô lympho thứ hai và đi vào dòng tuần hoàn qua các bạch mạch và ống ngực. Sau đó chúng gắn một cách ưu tiên với những mô lympho ngoại vi (ví dụ hạch bạch huyết hoặc mô lympho kết hợp niêm mạc) từ đó kháng nguyên đang được hoạt hoá được đưa vào. Vì vậy, có ít nhất hai vòng chính, chủ yếu là hạch bạch huyết và mô lympho kết hợp niêm mạc. Trong hệ thống mô

lympho kết hợp niêm mạc, những lympho bào đã được chuyên biệt hoá có thể phân biệt giữa đường ruột, đường hô hấp và đường tiết niệu sinh dục. Việc “về nhà” của lympho bào (và bạch cầu đa nhân trung tính) vào các vị trí của viêm do tác động trung gian khác nhau của các bộ phận tử dính khác nhau của bạch cầu và tế bào nội mô. Các phân tử dính được hiểu biết rõ nhất liên quan đến việc lưu thông của lympho bào – mô lympho bao gồm những L-selectin (trên các lympho bào) và những addressin của hạch bạch huyết ngoại vi (PNAd), nó có vai trò như các vị trí dính cho các lympho bào. Các addressin bao gồm CD34, podocalyxin, phân tử dính của tế bào addressin niêm mạc Mad CAM- 1 và phân tử dính tế bào phụ thuộc glycosyl hoá GlyCAM-1.

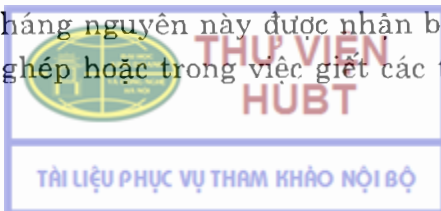
1.2. Phức hợp hòa hợp mô chính (MHC)

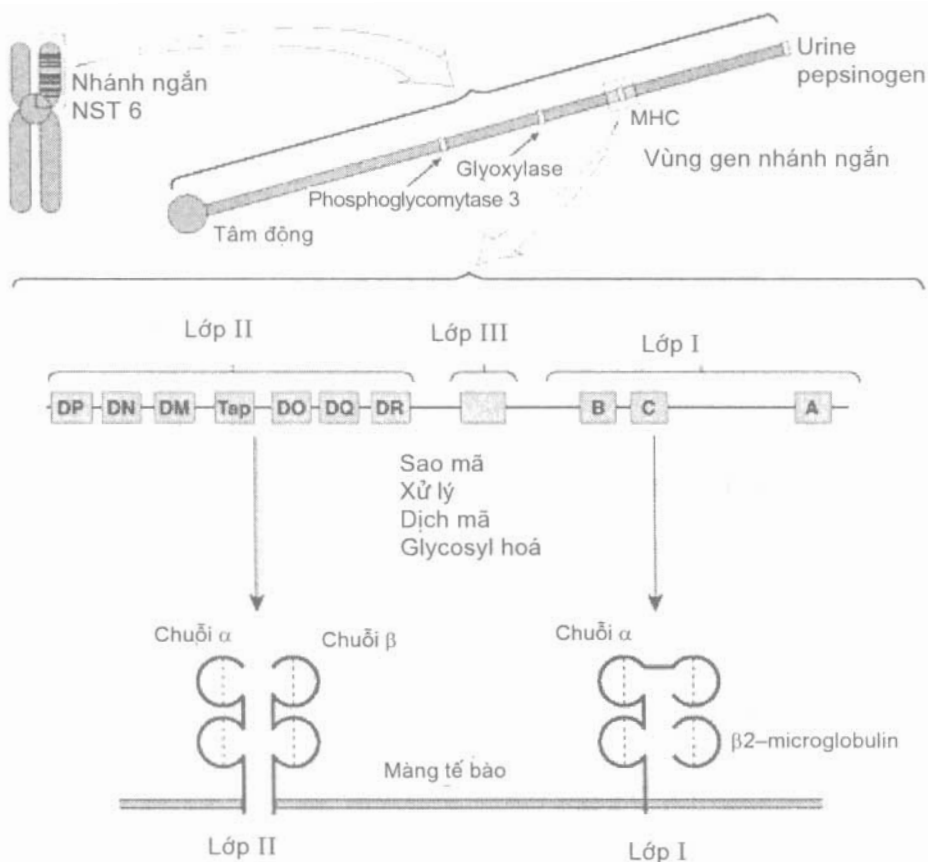
Việc phát hiện ra là huyết thanh của những phụ nữ sinh nhiều con trong một lần chứa đề và những bệnh nhân được truyền máu nhiều lần có chứa các kháng thể chống lại các bạch cầu máu ngoại lai dẫn đến định nghĩa về một hệ thống các protein bề mặt tế bào rất phức tạp được biết như những kháng nguyên hòa hợp mô chính. Những kháng nguyên này cũng được gọi là các kháng nguyên bạch cầu ở người HLA vì lần đầu tiên chúng được xác định trên các bạch cầu và bộc lộ ở nồng độ cao trên các lympho bào. Đã trở thành rõ ràng trong vòng 25 năm qua là HLA điều khiển những tác động qua lại tế bào – tế bào thiết yếu cho phản ứng miễn dịch. Những tác động qua lại quan trọng giữa các tế bào của hệ miễn dịch không xảy ra nếu không có sự phù hợp mô có ý nghĩa. Trái lại, những kháng nguyên này là những yếu tố gây miễn dịch chính và là các đích trong phản ứng thải ghép. Các phức hợp hòa hợp mô chính bao gồm các kháng nguyên lớp I, II và III. Các kháng nguyên lớp III là một số thành phần của bổ thể và không phải là các kháng nguyên hòa hợp mô.

Các phân tử hòa hợp mô lớp I

Các phân tử lớp I được mã hoá bởi các gen đa hình cao trong các vùng A, B và C của MHC (Hình 6.7). Những ổ này mã hoá các phân tử cấu trúc tương tự bộc lộ hầu như trong tất cả các mô.

Những kháng nguyên hòa hợp mô là các cấu trúc heterodime bao gồm hai chuỗi, một glycoprotein xuyên màng đa hình thái 44kd và một phân tử không đa hình thái 12–kd được gọi là β 2–microglobulin. β 2–microglobulin là một protein bề mặt nông, không có thành phần màng và được kết hợp không đồng hoá trị với một chuỗi nặng lớn hơn. β 2 microglobulin được mã hoá bởi một gen trên nhiễm sắc thể 15. Tính đa hình thái về cấu trúc trước hết xảy ra trong vùng ngoài tế bào của chuỗi α . Vì các alen này bộc lộ đồng trội, các mô mang các kháng nguyên lớp I được thừa kế từ cha mẹ. Các kháng nguyên này được nhận biết bởi các tế bào T độc tế bào trong phản ứng thải ghép hoặc trong việc giết các tế bào do virus qua trung gian của lympho bào T.





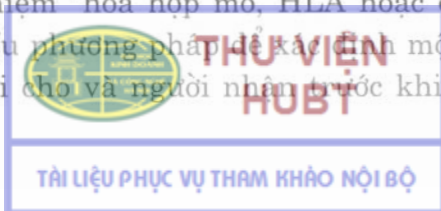
Hình 6.7. Các vị trí đa hình cao mã hoá các kháng nguyên hòa hợp mô chính được nằm ở nhánh ngắn nhiễm sắc thể số 6. Các phân tử lớp I và lớp II biểu hiện các cấu trúc khác nhau, nhưng về cơ bản mỗi lớp tham gia các tương tác tế bào-tế bào quan trọng.

Những phân tử hòa hợp mô lớp II

Những phân tử của lớp II được mã hoá bởi nhiều ổ gen trong vùng D: DP, DN, DM, DO, DQ và DR. Các locus vùng D mã hoá các phân tử tương tự về cấu trúc được bộc lộ trước hết trên các tế bào tham gia trình diện kháng nguyên. Như trên đã nêu, những tế bào trình diện kháng nguyên chính bao gồm những bạch cầu đơn nhân, những đại thực bào, những tế bào có tua và các lympho bào B. Nhưng kháng nguyên lớp II cũng mới được gọi là các kháng nguyên "Ia" (kết hợp miễn dịch). Những phân tử lớp II là các heterodime gồm hai chuỗi glycoprotein. Chuỗi β 34 kd có một cầu nối disulfid duy nhất; vùng ngoài tế bào của nó là vị trí chính của tính biến đổi kháng nguyên lớp II. Chuỗi α 29 kd có hai cầu nối disulfid. Cả hai chuỗi là những protein xuyên màng. Như trong trường hợp của những kháng nguyên lớp I, những alen bộc lộ đồng trội, và những mô mang kháng nguyên từ mỗi bố mẹ.

Định typ mô trên lâm sàng

Các phòng xét nghiệm "hoà hợp mô, HLA hoặc định typ mô" trên lâm sàng ngày nay sử dụng nhiều phương pháp để xác định một bộ các kháng nguyên lớp I và II của các mô người cho và người nhận trước khi ghép cơ quan. Trong nhiều



thập kỷ, những kháng nguyên lớp I đã được xác định về huyết thanh học. Những huyết thanh miễn dịch kháng các kháng nguyên khác nhau đã được xét nghiệm chống những lympho bào của người cho (hoặc người nhận). Hệ thống danh pháp cho các kháng nguyên lớp I dựa trên những ổ gen nguồn gốc (A1, A2, A3, B4, B6, C1, C2 v.v...). Việc định typ mô phát hiện hai kháng nguyên khác nhau bộc lộ một cách đồng trội ở mỗi ổ gen: một kháng nguyên (liều kép) khi có đồng hợp tử. Một cách tương tự, một mô có thể bộc lộ các kháng nguyên A1, A2, B4, B6, DR3 và DR4. Những sản phẩm của tất cả các ổ gen không được định typ một cách phổ biến trong các phòng xét nghiệm lâm sàng. Ngày một nhiều hơn, các phòng xét nghiệm định typ mô học đang sử dụng phương pháp phân tử để xác định các kháng nguyên lớp I.

Các kháng nguyên typ II được xác định theo truyền thống bằng các phương pháp huyết thanh học và thử nghiệm chức năng, nhưng phần lớn các phương pháp này mới được thay thế bằng các kỹ thuật di truyền phân tử. Đã trở nên rõ ràng là có sự biến đổi di truyền (và cấu trúc) so với việc nhận biết trước đây khi kỹ thuật chuẩn để định typ là huyết thanh học. Theo đó, danh pháp của các gen phù hợp mô và các kháng nguyên cũng đã trở nên phức tạp hơn.

1.3. Những phản ứng miễn dịch tế bào và thể dịch

Những phản ứng miễn dịch thể dịch và tế bào kết hợp bảo vệ chống lại sự xâm phạm của những tác nhân ngoại lai.

Sự tác động qua lại của lympho bào T

Những lympho bào T nhận biết các kháng nguyên, thường là các protein hay các hapten gắn protein. Chúng trải qua một loạt những biến đổi thuận thực khi được kết gắn lại qua TCR trong khuôn khổ của tế bào trình diện kháng nguyên hòa hợp mô (ví dụ MHC– matched). Những tín hiệu ngoại sinh được phát ra bởi các cytokin. Những tế bào $CD4^+$ và $CD8^+$ là những phân nhóm tế bào T có nhiều chức năng tác động và điều hoà. Những chức năng tác động bao gồm chế tiết các protein trợ viêm và giết các tế bào bộc lộ các kháng nguyên màng ngoại lai hoặc bị biến đổi. Những ví dụ về các chức năng điều hoà bao gồm tăng và ức chế các phản ứng miễn dịch, thường bằng việc chế tiết các cytokin hỗ trợ hoặc ức chế đặc hiệu.

Phân nhóm $CD4^+$ của những tế bào T và có thể cả phân nhóm $CD8^+$, có thể được phân biệt tiếp bởi các typ cytokin được sản xuất ra. Các tế bào hỗ trợ typ 1, hoặc Th1, sản xuất ra interferon– gamma ($IFN-\gamma$) và interleukin– 2 ($IL-2$), trong khi những tế bào hỗ trợ typ 2 hoặc Th2, chế tiết ra $IL-4$, $IL-5$ và $IL-10$. Những lympho bào Th1 liên quan với các hiện tượng trung gian tế bào và các tế bào Th2 liên quan với các phản ứng dị ứng. Nói chung, những tế bào T $CD4^+$ thúc đẩy các phản ứng kháng thể và viêm. Trái lại, những tế bào $CD8^+$ phần lớn có các chức năng ức chế và độc tế bào. Những tế bào $CD8^+$ này kìm hãm pha hoạt hoá của các phản ứng miễn dịch, gây độc với các tế bào đích bộc lộ các kháng nguyên đặc hiệu.

Tuy nhiên, rõ ràng là có sự trùng lặp, vì những tế bào CD8⁺ chế tiết các cytokin hỗ trợ và những tế bào Th1 và Th2 có các tác động ức chế điều hoà chéo.

Một đặc điểm quan trọng của việc nhận biết kháng nguyên của tế bào T là việc đòi hỏi kháng nguyên phải được trình diện trên bề mặt của một tế bào khác kết hợp với một protein màng phù hợp mô. Như đã nêu trên, những tế bào T mang một phức hợp thụ thể màng (TCR α/β cộng với các phân tử phụ CD3) trên bề mặt của chúng. Để có một phản ứng miễn dịch tối đa, phức hợp TCR-CD3 phải tương tác với kháng nguyên ngoại lai trong khuôn khổ hoà hợp mô của tế bào – tế bào. Kết quả là các kháng nguyên được trình diện với những tế bào T bởi những tế bào phụ thêm (tế bào trình diện kháng nguyên) mang các kháng nguyên hoà hợp mô thích hợp. Các kháng nguyên cũng có thể được trình diện với những tế bào T bởi những tế bào trình diện kháng nguyên khi bộc lộ trên bề mặt một protein lạ hoặc một protein của chính túc chủ đã bị biến đổi kết hợp với một phân tử hoà hợp mô thích hợp.

Các tế bào CD8⁺ (tế bào T độc tế bào) nhận biết các kháng nguyên kết hợp với các phân tử lớp I, trong khi những tế bào CD4⁺ (tế bào T hỗ trợ nhận biết các kháng nguyên cùng với các phân tử lớp II). Các phân tử CD4 và CD8 của màng tế bào T α/β giúp ổn định tác động gắn qua lại. Những tế bào T γ/δ cũng có thể nhận biết được CD8 ngoài tuyến ức và vì vậy sử dụng các kháng nguyên typ I để gắn các tế bào đích. Nên nhớ rằng những phân tử lớp I và II ngoại lai không phù hợp với túc chủ (ví dụ các kháng nguyên hoà hợp mô được ghép) là những yếu tố gây miễn dịch tiềm năng mạnh và có thể được nhận biết bởi những tế bào T của túc chủ. Đó là lý do vì sao phải cố gắng tìm kiếm các mô của người cho phù hợp HLA với người nhận ghép. Cùng với việc gắn các peptid ngoại lai được trình diện bởi các phân tử hoà hợp mô MHC với phức hợp TCR, một số các tương tác thụ thể phối tử khác phải xảy ra để hoạt hoá một cách tối đa những lympho bào. Những tế bào CD4⁺ trở thành những tế bào tác động đã được hoạt hoá khi được kích thích qua phức hợp TCR và các thụ thể “phụ thêm” (CD28 và CTLL-4), chúng gắn vào các phân tử đồng kích thích. Lần lượt, tế bào T hỗ trợ đã được hoạt hoá nhận biết một tế bào B đặc hiệu kháng nguyên qua thụ thể của nó. Tế bào T hỗ trợ sau đó cung cấp các tín hiệu đồng kích thích và điều hoà, chẳng hạn như phối tử CD40 và các cytokin “hỗ trợ” (ví dụ IL-4 và IL-5).

Sự tương tác của lympho bào B

Những lympho bào B thuần thực tồn tại trước hết trong trạng thái nghỉ ngơi, chờ đợi sự hoạt hoá bởi các kháng nguyên ngoại lai. Việc hoạt hoá đòi hỏi sự liên kết chéo của các thụ thể globulin miễn dịch màng với các kháng nguyên được trình diện bởi các tế bào phụ trợ và sự tương tác với các phân tử màng của các tế bào T hỗ trợ. Kích thích ban đầu dẫn đến sự tăng sinh và khuếch đại dòng của những tế bào B, một quá trình được khuếch đại bởi các cytokin có nguồn gốc từ cả những tế bào phụ trợ và những tế bào T. Nếu không có tín hiệu bổ sung được cung cấp,

những tế bào B đang tăng sinh trở lại trạng thái nghỉ ngơi và nhập vào nhóm thường trực của tế bào nhớ. Các sự kiện này xảy ra chủ yếu trong các mô lympho và có thể thấy như những trung tâm mầm. Trong các trung tâm mầm, những tế bào B cũng trải qua việc sắp xếp lại các gen soma (thận), dẫn đến việc sinh ra những tế bào sản xuất các đồng typ và thứ lớp globulin miễn dịch.

Thuật ngữ đồng typ (isotype) dành để chỉ một lớp chuỗi nặng được xác định của một phân tử globulin miễn dịch. Lần lượt mỗi thứ typ globulin miễn dịch bộc lộ một loạt các hoạt tính sinh học khác nhau. Khi không có kích thích kháng nguyên, các dòng tế bào B khác nhau bộc lộ một loạt các đồng typ và thứ lớp của chuỗi nặng: IgG ($\gamma 1$, $\gamma 2$, $\gamma 3$, $\gamma 4$), IgA ($\alpha 1$, $\alpha 2$), hoặc IgE (ϵ). Những tế bào T cũng tham gia vào việc biệt hoá của các tế bào B. Khi có mặt kháng nguyên, những tế bào T sản xuất ra các cytokin hỗ trợ, chúng kích thích sự phân chia đồng typ của tế bào B và gây nên sự tăng sinh của các quần thể tế bào đồng typ đã hình thành từ trước. Ví dụ, IL-4 gây phân chia đối với phân typ IgE.

Giai đoạn cuối cùng của sự biệt hoá tế bào B thành những tương bào tổng hợp kháng thể đòi hỏi sự tiếp xúc với các sản phẩm phụ thêm của các lympho bào T (ví dụ IL-5, IL-6), đặc biệt trong các trường hợp kháng nguyên protein. Tuy nhiên, một số tác nhân đa hoá trị gây tăng sinh của những tế bào B một cách trực tiếp và sự biệt hoá của chúng thành các tương bào, bỏ qua nhu cầu về các yếu tố phát triển và biệt hoá của tế bào B. Các tác nhân như vậy được gọi là các yếu tố hoạt hoá tế bào B đa dòng vì chúng không tương tác với vị trí gắn kháng nguyên và vì vậy không phải là những kháng nguyên đặc hiệu. Những ví dụ về các yếu tố hoạt hoá những tế bào B đa dòng là các sản phẩm của vi khuẩn (lipopolysaccharid, protein A của tụ cầu) và một số virus (virus Epstein Barr, cytomegalovirus).

Typ ưu thế của một globulin miễn dịch được sản xuất trong một phản ứng miễn dịch thay đổi theo tuổi. Những trẻ sơ sinh có xu hướng sản xuất chủ yếu là IgM. Trái lại, những trẻ em nhiều tuổi hơn và người trưởng thành lúc đầu sản xuất IgM sau kích thích kháng nguyên, nhưng sau đó nhanh chóng chuyển sang tổng hợp IgG.

Hoạt động của những đại thực bào đơn nhân là một thuật ngữ chung áp dụng cho các quần thể tế bào thực bào trong hầu hết các cơ quan và mô liên kết. Thuộc loại tế bào này là những đại thực bào, bạch cầu đơn nhân, tế bào Kupffer của gan, đại thực bào phế nang của phổi. Thuật ngữ cổ hơn mô bào là đồng nghĩa với đại thực bào, hoặc một đại thực bào lưu thông, hoặc đại bào của một mô cố định. Có các tiểu quần thể của những đại thực bào với các đặc tính chức năng và phenotyp khác nhau. Những tế bào tiền thân (nguyên bạch cầu đơn nhân và tiền bạch cầu đơn nhân) sinh ra trong tủy xương, di vào dòng tuần hoàn như những bạch cầu đơn nhân và rồi di chuyển vào các mô. Ở đây, chúng cư trú như những đại thực

bào của mô. Ở phổi, gan và lách, nhiều đại thực bào cư trú ở các xoang và các vùng quanh mao mạch để tạo thành một hệ thống lọc có hiệu quả, loại bỏ những tế bào suy yếu (hết thời hoạt động) và các vật liệu đặc thù ngoại lai. Hệ thống này trước đây được gọi là “hệ thống liên vòng nội mô” nhưng hiện nay được gọi là “hệ thống thực bào đơn nhân”. Cùng với các chức năng “giữ nhà” của chúng, đại thực bào giữ vai trò chính trong việc gây các phản ứng miễn dịch duy trì và giải quyết các phản ứng viêm.

Những đại thực bào là những tế bào hỗ trợ quan trọng do hiệu quả của việc bộc lộ các kháng nguyên hòa hợp mô lớp II của chúng. Chúng tiêu hoá và xử lý các kháng nguyên để trình diện cho các tế bào T kết hợp với các phân tử MHC lớp II. Sự đáp ứng của những tế bào T sau đó được khuếch đại tiếp bởi những cytokin nguồn gốc đại thực bào. Một trong những cytokin đã được xác định rõ đặc tính là cytokin IL-1. Cytokin IL-1 có hoạt động đa hướng, kích thích sự bộc lộ của các thụ thể IL-2 trên những tế bào T. Như một hậu quả, sự tăng sinh của các tế bào T được điều khiển bởi IL-2 tăng lên. Một trong nhiều tác động của IL-1 trên các mô khác là sự chuẩn bị của cơ thể để chống lại nhiễm khuẩn. Ví dụ IL-1 gây sốt và kích thích giáng hoá.

Đại thực bào là những tế bào tham gia tích cực trong các phản ứng viêm bán cấp và mạn tính. Trong viêm dai dẳng (mạn tính) số lượng bạch cầu đơn nhân được chiêu mộ từ tuỷ xương tăng. Dưới ảnh hưởng của hoá hướng động, chúng di chuyển tới những vị trí viêm. Ở đây, chúng thuận thực thành những đại thực bào. Cả những đại thực bào của mô tại chỗ và được chiêu mộ đến tăng sinh trong các ổ này, ở đây chúng chế tiết ra: protein, lipid, nucleotid và các chất chuyển hoá oxy phản ứng. Về mặt chức năng, các phân tử này có các chức năng tiêu hoá, opsonin hoá, độc tế bào, kích thích phát triển và ức chế phát triển.

Các hoạt động chức năng của những đại thực bào và một số các phân tử do chúng sản xuất ra được điều hoà bởi các yếu tố bên ngoài, chẳng hạn như các cytokin nguồn gốc từ tế bào T. Những đại thực bào tiếp xúc với các yếu tố này được hoạt hoá, vì vậy, chúng thu được một khả năng lớn hơn sản xuất ra các chất chuyển hoá oxy phản ứng, giết các tế bào u và loại trừ các vi khuẩn trong tế bào.

Nếu tác nhân kích thích quá trình viêm khó được tiêu hoá, có thể xảy ra phản ứng u hạt. Trong những điều kiện này, những đại thực bào được thuận thực tiếp và trở thành những tế bào bán liên và các tế bào khổng lồ nhiều nhân. Những tế bào khổng lồ được hình thành là do sự hợp nhất của đại thực bào và có hình ảnh của một hợp bào nhiều nhân. Phụ thuộc vào tác nhân kích thích, các typ khác nhau của những tế bào khổng lồ có thể được hình thành. Ví dụ, u hạt bị kích thích bởi vi khuẩn lao thường chứa những tế bào khổng lồ typ Langhans, nó có cách sắp xếp nửa vòng tròn của nhân. Những tế bào khổng lồ của u hạt vật lạ có sự phân bố ngẫu nhiên của các nhân. Cả những tế bào bán liên và những tế bào khổng lồ đều thực bào kém, chủ yếu chúng thu dọn và tiêu hoá các vật lạ.

2. TỒN THƯƠNG MÔ DO TRUNG GIAN MIỄN DỊCH

Những phản ứng miễn dịch không chỉ bảo vệ chống lại sự xâm nhập của các vi sinh vật lạ, chúng cũng có thể dẫn đến tổn thương mô. Vì vậy, nhiều bệnh viêm phản ánh “một tổn hại bằng hệ”, có nghĩa chúng là “những sản phẩm phụ” của các phản ứng miễn dịch. Rất nhiều các chất lạ (ví dụ: bụi, phấn hoa, vi khuẩn và virus) có thể tác động như những kháng nguyên và gây nên một phản ứng miễn dịch tự vệ. Trong một số tình trạng, những tác động bảo vệ của một phản ứng miễn dịch dẫn đến những tác động có hại có thể gây nên một loạt tổn thương. Những tổn thương này có thể gây nên những biểu hiện khó chịu tạm thời đến một tổn thương thực sự. Ví dụ: trong quá trình thực bào và phá hủy vi khuẩn, những thực bào (bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào) thường gây nên tổn thương mô xung quanh. Một phản ứng miễn dịch gây nên một tổn thương mô được gọi một cách khái quát là một phản ứng “quá mẫn”. Một số lớn các bệnh được xếp loại như các bệnh miễn dịch hoặc những bệnh do trung gian miễn dịch. Trong các bệnh này, nó là phản ứng miễn dịch với một kháng nguyên lạ hay tự kháng nguyên gây nên tổn thương. Các bệnh miễn dịch, hoặc do trung gian quá mẫn là phổ biến và bao gồm các bệnh như chứng phát ban (mày đay), hen, bệnh sốt mùa cỏ khô, viêm gan, viêm cầu thận và viêm khớp.

Các phản ứng quá mẫn được xếp loại theo typ của cơ chế miễn dịch. Các phản ứng quá mẫn typ I, II và III đòi hỏi sự hình thành một kháng thể đặc hiệu chống lại một kháng nguyên ngoại sinh (kháng nguyên lạ) hoặc một kháng nguyên nội sinh (của chính túc chủ). Một ngoại lệ là một phân nhóm của các phản ứng typ I. Loại kháng thể là yếu tố quyết định của cơ chế theo đó tổn thương mô xảy ra.

Trong hầu hết typ I, các phản ứng quá mẫn typ trung gian, kháng thể IgE được hình thành và gắn qua vùng Fc của nó với các thụ thể ái lực cao trên những dưỡng bào (tế bào mast) và những bạch cầu ái kiềm. Việc gắn tiếp theo của kháng nguyên với IgE kích thích việc giải phóng các sản phẩm của những tế bào này và gây nên các triệu chứng đặc trưng của các bệnh như phát ban, hen và choáng phản vệ.

Trong các phản ứng quá mẫn typ II, kháng thể IgG và IgM được hình thành chống lại một kháng nguyên, thường là một protein trên bề mặt tế bào. Ít phổ biến hơn, kháng nguyên là một thành phần cấu trúc nội sinh của chất cơ bản ngoài tế bào (ví dụ như một phần của màng đáy). Việc ghép cặp kháng nguyên – kháng thể này dẫn đến việc hoạt hoá bổ thể, sau đó gây ra phân huỷ tế bào (độc tế bào) hoặc hư hại đối với chất cơ bản ngoài tế bào. Trong một số phản ứng typ II, các tác động trung gian kháng thể khác có hiệu lực.

Trong những phản ứng quá mẫn typ II, kháng thể gây tổn thương mô thường là IgM hoặc IgG, nhưng cơ chế tổn thương mô có khác. Kháng nguyên không được cố định trên bề mặt tế bào mà lưu thông trong khoang huyết quản đến khi nó được gắn với kháng thể, sau đó phức hợp miễn dịch được hình thành và lắng đọng trên mô. Việc hoạt hoá bổ thể ở các vị trí gắn kháng nguyên – kháng thể dẫn đến việc

chiều mộ bạch cầu, chúng gây nên các tổn thương mô tiếp theo. Trong một số phản ứng typ III, kháng nguyên được gắn với kháng thể tại mô.

Những phản ứng typ IV cũng được biết là do trung gian tế bào hoặc typ chậm, không đòi hỏi việc hình thành kháng thể. Nói đúng hơn là việc hoạt hoá kháng nguyên của những lympho bào T, thường với sự hỗ trợ của những đại thực bào giải phóng sản phẩm của những tế bào này, vì vậy dẫn đến tổn thương mô.

Nhiều bệnh miễn dịch do vai trò trung gian của nhiều typ phản ứng quá mẫn. Một ví dụ điển hình là bệnh viêm phổi quá mẫn, một bệnh trong đó tổn thương phổi là hậu quả của sự tăng nhạy cảm đối với một kháng nguyên nấm được hít vào. Các phản ứng quá mẫn typ I, II, III và IV cũng tác động trong viêm phổi quá mẫn.

2.1. Phản ứng quá mẫn typ I hoặc phản ứng quá mẫn tức thì được kích thích bởi IgE gắn với dưỡng bào

Phản ứng quá mẫn typ I được biểu hiện bởi một phản ứng tại chỗ hoặc toàn diện xảy ra ngay (trong vòng vài phút) sau khi tiếp xúc với một kháng nguyên hay một “dị nguyên” ở một người đã được nhạy cảm từ trước với dị nguyên đó. Biểu hiện lâm sàng của phản ứng phụ thuộc vào vị trí tiếp xúc với kháng nguyên và mức độ nhạy cảm. Ví dụ, khi một phản ứng xảy ra ở da, phản ứng tại chỗ đặc trưng là “vết phồng và vùng da đỏ” hay chứng phát ban (mày đay). Khi những biểu hiện tại chỗ của một phản ứng quá mẫn tức thì xảy ra ở đường hô hấp trên và kết mạc gây nên hắt hơi và viêm kết mạc được gọi là cảm mạo (viêm mũi dị ứng). Trong thể toàn diện và trầm trọng hơn, những phản ứng quá mẫn tức thì kết hợp với co thắt phế quản, tắc đường hô hấp và suy tuần hoàn, như gặp trong choáng phản vệ.

Những phản ứng quá mẫn typ I có đặc điểm là sự hình thành kháng thể IgE. Các kháng thể IgE được hình thành theo cơ chế phụ thuộc tế bào T Th2 CD4⁺ và gắn chắc với các thụ thể Fc-epsilon trên những dưỡng bào và những bạch cầu ái kiềm. Việc gắn với ái lực cao của IgE giải thích cho thuật ngữ kháng thể ưa tế bào. Một khi tiếp xúc với một dị nguyên đặc hiệu gây kết quả là hình thành IgE. Một người nhạy cảm, những phản ứng với dị nguyên sau đó gây một phản ứng quá mẫn tức thì. Sau khi kháng thể IgE được hình thành, sự tiếp xúc lại với kháng nguyên gây hậu quả một cách điển hình là việc sản xuất các kháng thể IgE bổ sung chứ không phải là các kháng thể loại khác như IgM hoặc IgG.

IgE gắn với các thụ thể Fc-epsilon trên những dưỡng bào và những bạch cầu ái kiềm có thể tồn tại trong một thời gian dài, một đặc điểm duy nhất đối với IgE. Đến khi có sự tiếp xúc trở lại, các kháng nguyên hoặc các dị nguyên hoà tan gắn với IgE đã ghép cặp với các thụ thể Fcε bề mặt của nó và hoạt hoá dưỡng bào hoặc bạch cầu ái kiềm. Sự kiện này làm giải phóng các chất trung gian gây viêm, liễm năng mạnh gây nên những biểu hiện của phản ứng quá mẫn typ I (Hình 6.8).

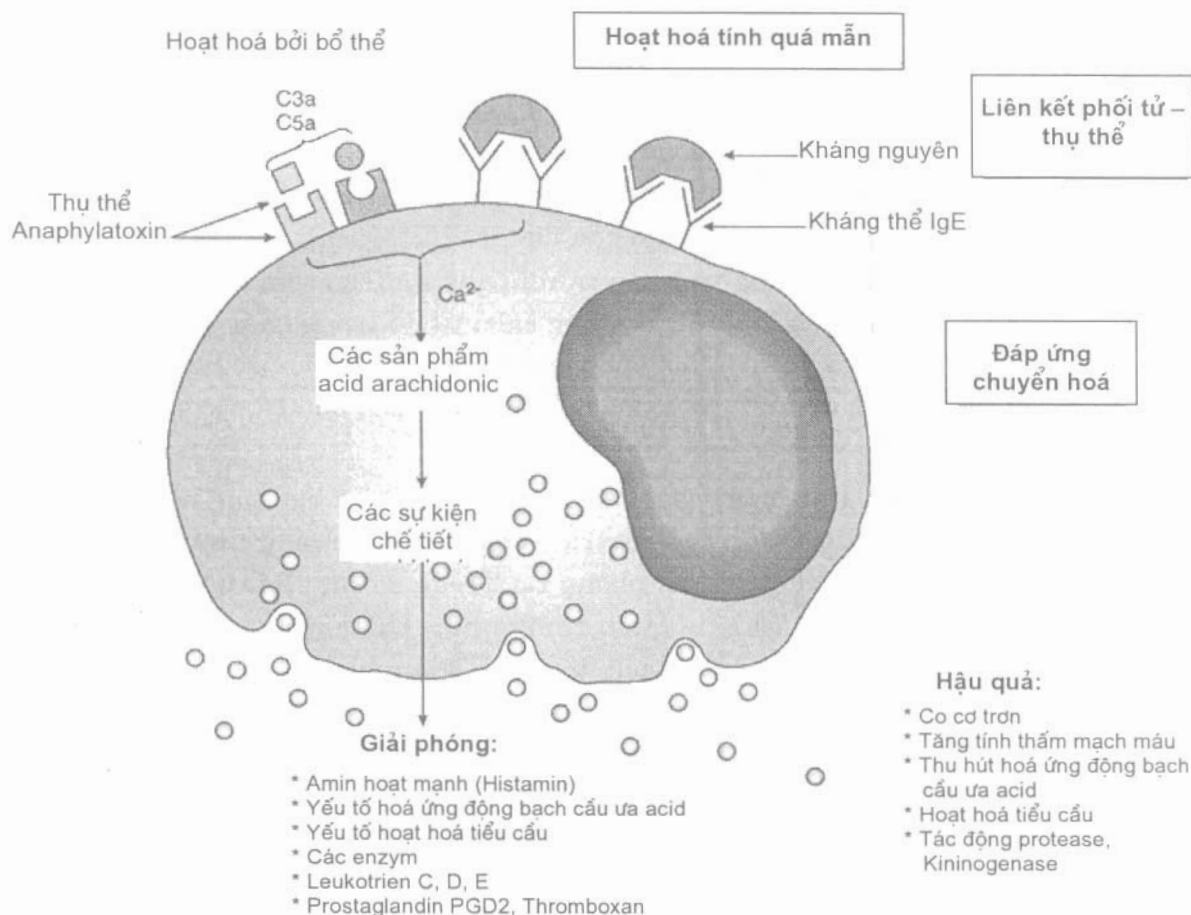
Kháng nguyên (dị nguyên) gắn với kháng thể IgE qua vị trí Fab của nó. Liên kết chéo của kháng nguyên với nhiều kháng thể Ig là cần thiết để hoạt hoá tế bào. Hầu hết những tế bào và những bạch cầu ái kiềm cũng có thể bị hoạt hoá bởi các tác nhân không phải kháng thể. Ví dụ một số người có thể bị nổi mề đay sau khi tiếp xúc với một khối nước đá (mề đay vật lý). Các peptid choáng phản vệ có nguồn gốc từ bồ thể, C3a và C5a cũng có thể kích thích trực tiếp những dưỡng bào bởi một quá trình trung gian thụ thể khác. Sự kiện hoạt hoá tế bào này kích thích việc giải phóng các thành phần của hạt dự trữ, việc tổng hợp nhanh và giải phóng các chất trung gian khác. Một số hợp chất chẳng hạn như mellitin (từ nọc ong) và một số thuốc (ví dụ morphine) hoạt hoá một cách trực tiếp những dưỡng bào và gây nên việc giải phóng các thành phần của hạt.

Bất kể việc hoạt hoá dưỡng bào xảy ra như thế nào, sự vận chuyển của calci vào chất dịch bào tương là cần thiết. Sự tăng calci tự do trong chất dịch bào tương kết hợp với tăng adenosine 3',5' – monophosphat vòng (cAMP), việc hoạt hoá nhiều đường chuyển hoá trong dưỡng bào và sự chế tiết tiếp theo của cả các sản phẩm đã được tạo thành từ trước và mới được tổng hợp.

Một số chất trung gian mạch hoạt được giải phóng từ các hạt trong vòng ít phút. Vì được tạo thành từ trước và tàng trữ trong các hạt, chúng thực hiện các tác động sinh học ngay sau khi được giải phóng ra. Trong số các thành phần của hạt, histamin (một amin biogen) có lẽ là quan trọng nhất. Histamin gây co thắt các cơ trơn của mạch và không phải của mạch, gây nên giãn của vi mạch và làm tăng tính thấm của tiểu tĩnh mạch. Những tác động sinh học này phần lớn do tác động trung gian qua các thụ thể của histamin. Histamin cũng làm tăng chế tiết acid của dạ dày qua các thụ thể của histamin H1. Ở da, histamin gây nên phản ứng mẫn ngứa và vùng da đỏ. Ở phổi, nó gây nên những biểu hiện sớm của phản ứng quá mẫn tức thì bao gồm co thắt phế quản, xung huyết mạnh và phù. Những sản phẩm được tạo thành từ trước được giải phóng từ các hạt của dưỡng bào bao gồm heparin, một loạt các protease trung tính (trypsin, chymotrypsin, carboxypeptidase, và hydrolase acid) và ít nhất hai yếu tố hoá hướng động, một yếu tố hoá hướng động của bạch cầu đa nhân trung tính và một yếu tố hoá hướng động của bạch cầu ưa eosin. Yếu tố sau này gây tụ tập của bạch cầu ưa eosin, một biểu hiện đặc trưng trong phản ứng quá mẫn tức thì.

Sự hoạt hoá của những dưỡng bào cũng gây nên tổng hợp các chất trung gian viêm tiềm năng mạnh. Trước tiên và quan trọng nhất trong các phân tử này là các sản phẩm khác nhau của chuyển hoá acid arachidonic, chúng được hình thành sau hoạt hoá của phospholipase A2. Các sản phẩm có nguồn gốc từ những hoạt động của cyclooxygenase (prostaglandin D2, E2, F2 và thromboxan) lipooxygenase (các leucotrien B4, C4, D4, E4) được hình thành. Những sản phẩm của acid arachidonic cũng được sinh ra bởi nhiều typ tế bào khác gây nên co cơ trơn, giãn mạch và phù. Các leucotrien C4, D4 và E4 cũng được biết là những chất phản ứng chậm của

choáng phản vệ SRS-As, là những phân tử quan trọng trong pha co thắt phế quản chậm của phản vệ. Leucotrien B₄, một yếu tố hoá hướng động mạnh với những bạch cầu đa nhân trung tính, những đại thực bào và những bạch cầu ái toan được hình thành trong phản vệ và tham gia vào việc thu hút những tế bào viêm tới các mô.



Hình 6.8. Trong phản ứng quá mẫn typ I, chất gây dị ứng gắn vào kháng thể IgE bề mặt tế bào ở dưỡng bào hoặc bạch cầu ưa base và khởi động hoạt hoá tế bào và giải phóng một dòng các chất trung gian tiền viêm. Các chất trung gian gây co cơ, hình thành dịch phù và chiêu mộ bạch cầu ưa acid.
Ca²⁺ = ion calci; Ig = immunoglobulin; PGD₂ = prostaglandin D₂.

Một chất trung gian viêm khác được tổng hợp bởi dưỡng bào là yếu tố hoạt hoá tiểu cầu, một lipid có nguồn gốc từ phospholipid màng tế bào. Như tên gọi, yếu tố hoạt hoá tiểu cầu PAF là một chất gây kết dính tiểu cầu mạnh và giải phóng các amin mạch hoạt từ những tiểu cầu. Nó có một giới hạn rộng các hoạt tính sinh học và có thể hoạt hoá tất cả các typ thực bào.

Như đã nêu trên, những tế bào T đã bị hoạt hoá, đặc biệt là typ Th2, sản xuất ra nhiều cytokin có vai trò quan trọng trong phản ứng dị ứng. Phân nhóm tế bào T Th2 đã được hoạt hoá sản xuất ra IL-4, IL-5 và IL-13, dẫn đến sản xuất ra IgE và làm tăng số lượng của các dưỡng bào và bạch cầu ưa eosin. Trong phản ứng dị

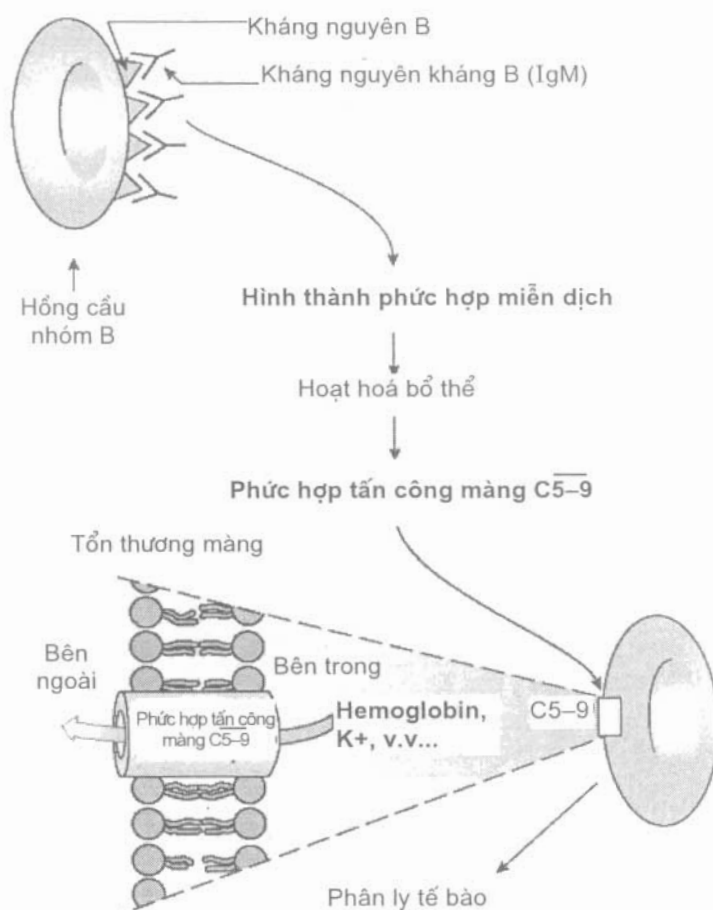
ứng, một phản ứng tương tự xảy ra qua các dòng tế bào sản xuất IL-4, IL-6 và IL-2, nồng độ của các chất này cũng tăng ở những người dị ứng. Những người này cũng có giảm mức IFN- γ (interferon gamma), nó ức chế sự phát triển của các dòng Th2 và việc sản xuất tiếp theo của IgE.

Tóm lại, các phản ứng quá mẫn (tức thì) typ I được đặc trưng bởi một kháng thể ưa tế bào đặc hiệu (IgE), nó gắn với những thụ thể ái lực cao trên những bạch cầu ưa base và những dưỡng bào, phản ứng với các kháng nguyên đặc hiệu. Những dưỡng bào và những bạch cầu ưa base đã được hoạt hoá giải phóng các sản phẩm (của hạt) đã được hình thành từ trước và tổng hợp các chất trung gian gây nên những biểu hiện kinh điển của quá mẫn tức thì.

2.2. Phản ứng quá mẫn typ II hoặc do trung gian kháng thể chống lại những kháng nguyên tế bào cố định hoặc ngoài tế bào

Những phản ứng quá mẫn typ II (hoặc typ độc tế bào) do trung gian của các kháng thể chống lại các kháng nguyên cố định. Các phản ứng typ I liên quan chủ yếu với IgE, nhưng IgG và IgM là trung gian cho các phản ứng typ II. Đặc điểm quan trọng nhất của các kháng thể sau này là khả năng của chúng hoạt hoá hệ thống bổ thể qua vùng Fc của globulin miễn dịch. Có nhiều cơ chế phụ thuộc kháng thể của độc tế bào.

Mô hình kiểu mẫu của phản ứng này là độc tế bào của hồng cầu do trung gian kháng thể. Kháng thể IgM hoặc IgG gắn với một kháng nguyên trên bề mặt của màng hồng cầu. Khi mật độ đủ, globulin miễn dịch đã gắn dẫn đến cố định bổ thể qua C1q và đường kinh điển (Hình 6.9).



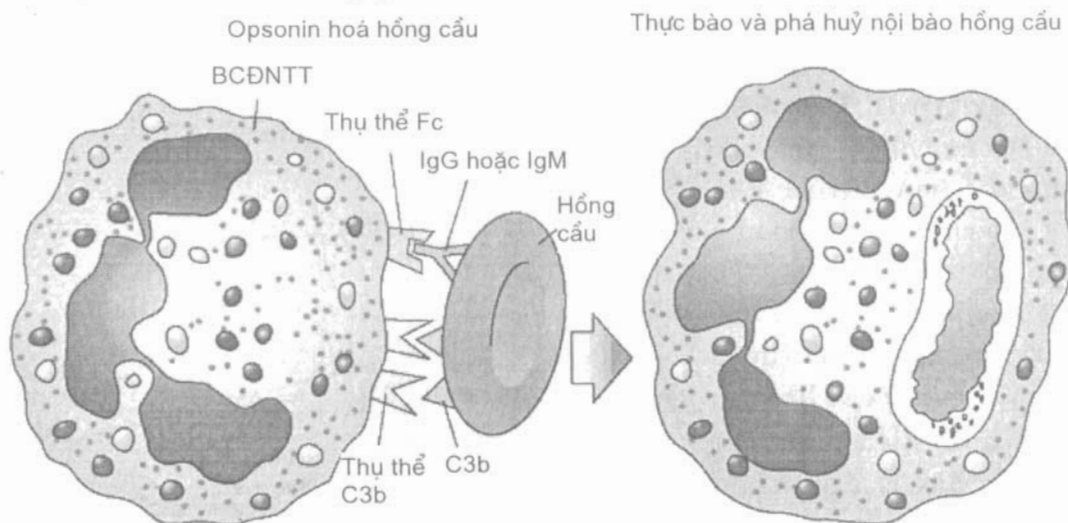
Hình 6.9. Trong phản ứng quá mẫn typ II, sự gắn của kháng thể IgG hoặc IgM vào một kháng nguyên bất động kích thích sự cố định bổ thể. Sự hoạt hoá bổ thể dẫn tới khuếch đại đáp ứng viêm và phức hợp tấn công màng (MAC) – trung gian qua phân ly tế bào. Ig = immunoglobulin; K⁺ = ion kali; RBC = hồng cầu (red blood cell).



**THƯ VIỆN
HUBT**

Một khi đã hoạt hoá, bổ thể có thể dẫn đến phá huỷ tế bào đích bằng nhiều cơ chế riêng biệt. Các sản phẩm của bổ thể có thể phân huỷ một cách trực tiếp các tế bào đích bằng việc hình thành phức hợp C5b-9. Phức hợp C5b-9 được gọi là phức hợp tấn công màng, vì khả năng lồng vào như những ván cong của một chiếc thùng tròn vào màng bào tương và tạo thành những lỗ hổng hay kênh ion, vì vậy phá huỷ hàng rào thẩm và gây nên huỷ tế bào. Loại này của huỷ tế bào do trung gian bổ thể được minh hoạ bởi một số typ của thiếu máu tiêu huyết tự miễn dịch liên quan với việc hình thành các kháng thể chống lại các kháng nguyên nhóm máu trên các hồng cầu. Trong những phản ứng truyền máu gây nên do không phù hợp của nhóm máu chính, tiêu huyết xảy ra qua việc hoạt hoá bổ thể.

Bổ thể có thể kích thích một cách trực tiếp sự phá huỷ của một tế bào đích bằng opsonin hoá. Sự hoạt hoá của bổ thể ở gần bề mặt của một tế bào đích dẫn đến sự hình thành và liên kết đồng hoá trị của C3b (Hình 6.10). Nhiều thực bào gồm những bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào, bọc lộ các thụ thể của C3b trên các màng tế bào của chúng. Bằng việc gắn với thụ thể của nó, C3b làm cầu nối giữa tế bào đích và tế bào tác động (thực bào), vì vậy kích thích việc thực bào và sự phá huỷ nội tế bào tiếp theo của tế bào đã được bao bọc bổ thể. Một số typ của thiếu máu tiêu huyết tự miễn dịch và một số phản ứng thuốc do tác động của opsonin hoá do trung gian của bổ thể.

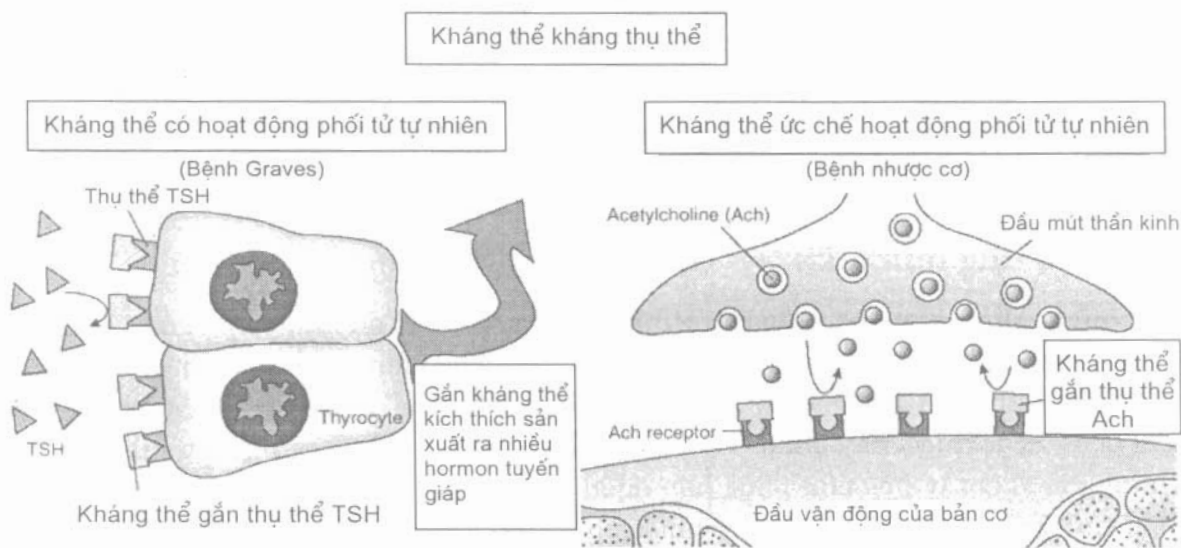


Hình 6.10. Trong phản ứng quá mẫn typ II, sự opsonin hoá bởi các kháng thể hoặc bổ thể dẫn tới thực bào qua Fc hoặc C3b, lần lượt. Ig = immunoglobulin; BCĐNTT = bạch cầu đa nhân trung tính

Có một typ khác của độc tế bào do trung gian kháng thể không đòi hỏi bổ thể. Độc tế bào do trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể ADCC liên quan với các bạch cầu huỷ tế bào, chúng tấn công các tế bào đích đã bao bọc kháng thể sau khi gắn với thụ thể Fc. Những thực bào và những tế bào NK có thể hoạt động như những tế bào tác động có hiệu quả trong độc tế bào do trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể. Những cơ chế trong đó những tế bào đích bị phá huỷ trong các phản ứng này chưa được biết rõ hoàn toàn. Trong một loạt các chất trung gian, các tế bào tác

động tổng hợp các chất tương ứng của các protein bổ thể tận cùng (ví dụ perforin) nó tham gia vào các hoạt động độc tế bào. Hiếm khi bổ thể là độc tế bào một cách trực tiếp. Trong những trường hợp có sự tham gia trước hết của các tế bào lympho, các cơ chế chết tế bào theo chương trình được hoạt hoá. Độc tế bào do trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể cũng có thể liên quan đến bệnh sinh của một số bệnh tự miễn dịch (ví dụ viêm tuyến giáp tự miễn).

Trong một số phản ứng typ II, việc gắn kháng thể với một thụ thể tế bào đặc hiệu không dẫn đến sự chết của tế bào mà dẫn đến những thay đổi trong chức năng của chúng. Các bệnh miễn dịch, chẳng hạn như bệnh Graves và bệnh nhược cơ nặng là biểu hiện của các kháng thể chống lại thụ thể hormon (Hình 6.11). Trong bệnh Graves, tự kháng thể trực tiếp chống lại hormon kích thích tuyến giáp (TSH) trên các tế bào tuyến giáp giống tác động của TSH, vì vậy kích thích sản xuất thyroxin và gây cường giáp (tăng năng tuyến giáp). Trái lại, trong bệnh nhược cơ nặng, các tự kháng thể gắn với các thụ thể của acetylcholin ở đĩa tận cùng thần kinh cơ, phong toả việc gắn acetylcholin hoặc làm trung gian cho việc tiếp nhận hoặc phá huỷ của thụ thể, vì vậy ức chế việc truyền của synap có hiệu quả. Những bệnh nhân với bệnh nhược cơ nặng biểu hiện yếu cơ. Các tự kháng thể điều hoà chống lại các thụ thể với insulin, hormon phát triển và các yếu tố truyền tin khác đã được mô tả.

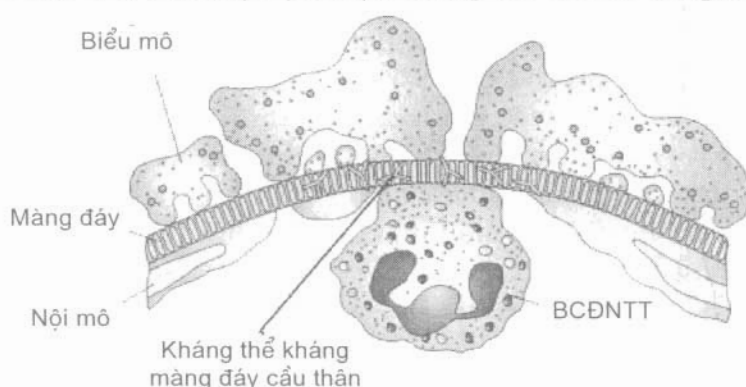


Hình 6.11. Trong phản ứng quá mẫn typ II, các kháng thể gắn vào một thụ thể bề mặt tế bào và gây ra sự hoạt hoá (ví dụ: thụ thể TSH trong bệnh Graves) hoặc ức chế/phá huỷ (ví dụ: thụ thể acetylcholin trong bệnh nhược cơ).

Một số phản ứng quá mẫn typ II là hậu quả của việc tạo thành một kháng thể chống lại một thành phần của mô liên kết cấu trúc. Những ví dụ kinh điển là hội chứng Goodpasture và bệnh da mụn phỏng, bệnh pemphigut và bệnh dạng pemphigut. Trong các bệnh này, kháng thể lưu thông gắn với kháng nguyên mô liên kết nội sinh và gây nên phản ứng viêm tại chỗ. Trong trường hợp hội chứng Goodpasture, một tự kháng thể gắn với vùng không collagen của collagen typ IV, nó là thành phần cấu trúc chính ở màng đáy của phổi và cầu thận (Hình 6.12). Sự hoạt

hoá bề mặt tại chỗ dẫn đến việc chiêu mộ những bạch cầu đa nhân tới vị trí đó, tổn thương mô, xuất huyết phổi và viêm cầu thận. Tổn thương do trung gian của bề mặt trực tiếp với các màng đáy của cầu thận và phế nang phổi qua phức hợp tấn công màng cũng có thể tham gia vào quá trình bệnh.

Tóm lại, những phản ứng quá mẫn typ II là độc tế bào trực tiếp hay gián tiếp qua tác động của các kháng thể chống lại các kháng nguyên trên bề mặt tế bào hay trong các mô liên kết. Bề mặt tham gia trong nhiều phản ứng độc tế bào này. Huỳnh tế bào do tác động trung gian trực tiếp bởi bề mặt, gián tiếp bởi opsonin hoá và thực tượng, và do sự thu hút những thực bào do hoá hướng động. Chúng tạo ra nhiều sản phẩm của tổn thương mô. Các phản ứng không phụ thuộc bề mặt, chẳng hạn như độc tế bào của tế bào phụ thuộc kháng thể ADCC cũng thuộc loại này.



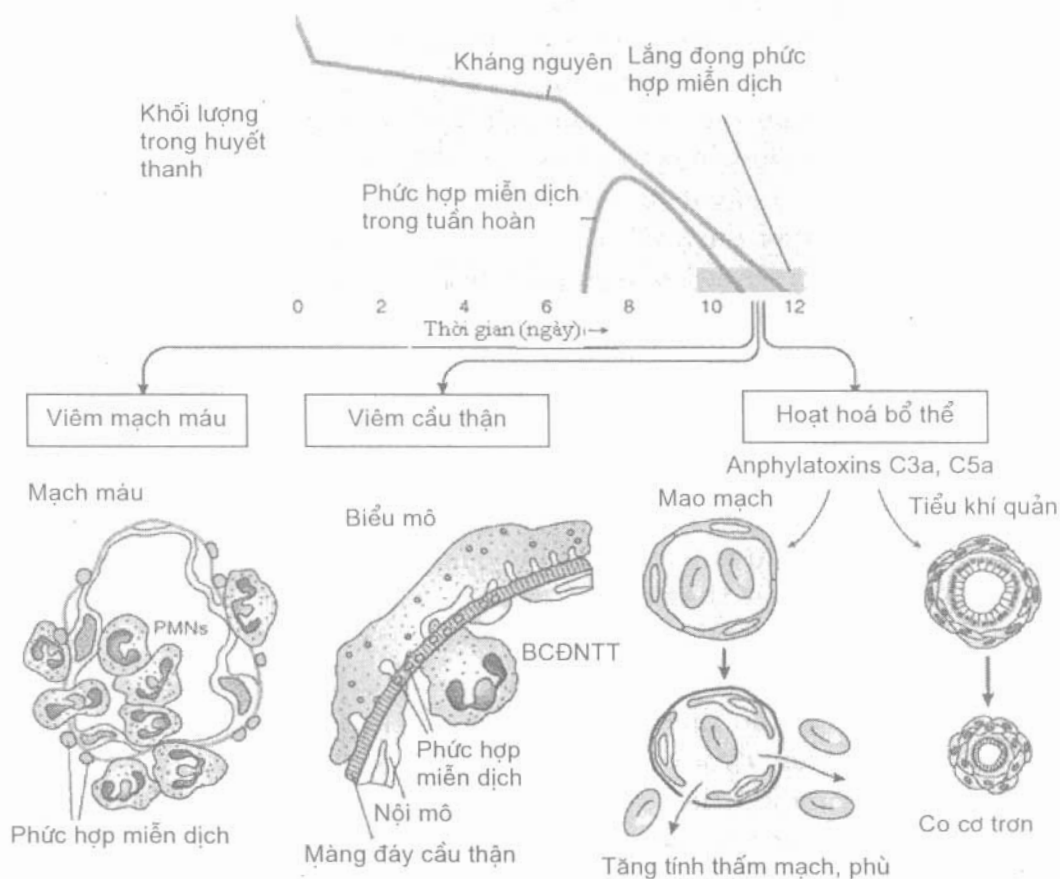
Hình 6.12. Hội chứng Goodpasture. Trong phản ứng quá mẫn typ II, kháng thể gắn với một kháng nguyên bề mặt, hoạt hoá hệ thống bổ thể và dẫn đến sự chiêu mộ những tế bào viêm gây tổn thương mô. Nhiều peptid nguồn gốc bề mặt (v.d., C5a) là những yếu tố hoá hướng động mạnh.

2.3. Phản ứng quá mẫn typ III hoặc do phức hợp miễn dịch

Những phản ứng quá mẫn typ III được đặc trưng bởi sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch (hoặc hình thành tại chỗ), cố định bổ thể và viêm khu trú. Kháng thể IgG, IgM và đôi khi IgA nhằm chống lại một kháng thể lưu thông hoặc một kháng thể lắng đọng hoặc được “cấy ghép” trên một mô có thể làm phát sinh phản ứng typ III. Những đặc điểm lý hoá của phức hợp miễn dịch, chẳng hạn như kích thước, sự tích điện, tính hoà tan quyết định hoặc một phức hợp miễn dịch có thể lắng đọng trong mô hoặc cố định bề mặt. Những phức hợp miễn dịch gây viêm kích thích một phản ứng viêm bằng hoạt hoá bề mặt, vì thế dẫn đến việc chiêu mộ bằng hoá hướng động những bạch cầu đa nhân trung tính và những bạch cầu đơn nhân tới vị trí viêm. Những tế bào này sau đó hoạt hoá và giải phóng các chất trung gian gây tổn thương mô của chúng, chẳng hạn như protease và các chất trung gian oxy phản ứng.

Các phức hợp miễn dịch đã được chứng minh là có vai trò trong bệnh sinh của nhiều bệnh ở người (Hình 6.13). Quan trọng nhất là những trường hợp trong đó việc chứng minh các phức hợp miễn dịch trong một mô bị tổn thương liên quan với sự phát triển của tổn thương. Một ví dụ đáng tin cậy là viêm mạch do cryoglobulin (globulin lạnh) kết hợp với nhiễm khuẩn viêm gan C, ban xuất huyết Henoch Schönlein

(trong đó lắng đọng IgA được tìm thấy ở vị trí viêm mạch) và bệnh lupus ban đỏ hệ thống (kháng chuỗi xoắn kép DNA trong các tổn thương viêm mạch). Trong nhiều bệnh, các phức hợp miễn dịch có thể được tìm thấy trong huyết tương mà không có bằng chứng rõ ràng của tổn thương mô. Bản chất lý hoá của các phức hợp miễn dịch lưu thông thường khác với bản chất của phức hợp lắng đọng trong các mô. Trong một số trường hợp, các yếu tố tính thấm mạch có thể có vai trò trong định vị các phức hợp miễn dịch lưu thông. Các bệnh được cho là do lắng đọng của các phức hợp miễn dịch là bệnh tự miễn dịch của mô liên kết, chẳng hạn như bệnh lupus ban đỏ hệ thống và bệnh viêm khớp dạng thấp, một số typ của bệnh viêm mạch và nhiều loại viêm cầu thận.



Hình 6.13. Trong phản ứng quá mẫn typ III, phức hợp miễn dịch bị lắng đọng và có thể dẫn tới hoạt hoá bổ thể và chiêu mộ các tế bào viêm gây tổn thương mô. Khả năng phức hợp miễn dịch trung gian gây tổn thương mô phụ thuộc vào kích thước, khả năng hòa tan, tấn công mạng lưới và khả năng cố định bổ thể.

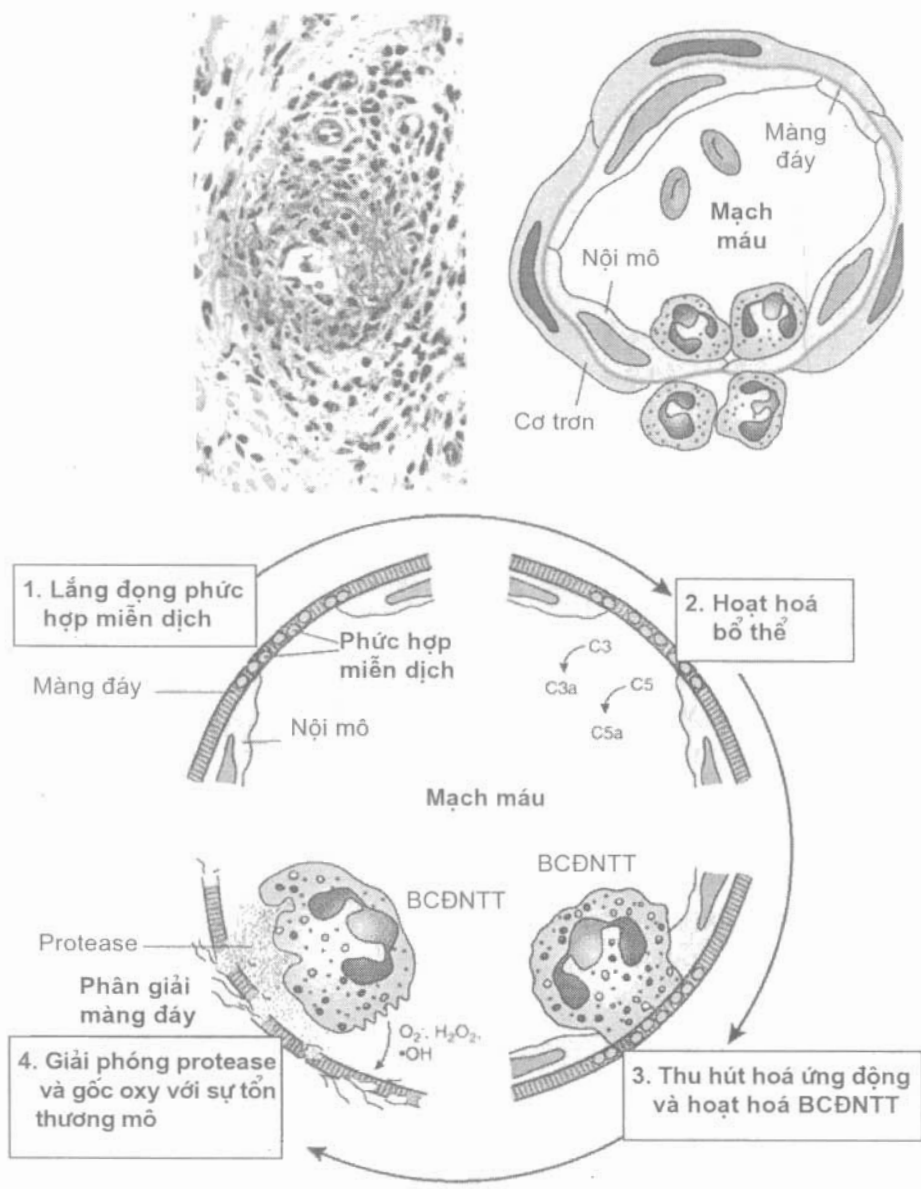
Bệnh huyết thanh là một bệnh cấp tính tự giới hạn xảy ra một cách điển hình, 6 đến 8 ngày sau khi tiêm một protein lạ. Mặc dù bệnh huyết thanh là phổ biến, nó không xảy ra ở những bệnh nhân đã nhận một protein lạ như các tác nhân để điều trị (ví dụ globulin kháng lympho bào). Bệnh huyết thanh có đặc điểm là sốt, đau khớp, viêm mạch và viêm cầu thận cấp. Trong bệnh huyết thanh cấp thực

nghiệm, mức kháng nguyên được tiêm từ ngoài vào trong tuần hoàn còn hằng định trong khoảng 6 ngày, sau đó giảm đi một cách nhanh chóng (Hình 6.13). Đồng thời các phức hợp miễn dịch (chứa IgM hoặc IgA gắn với kháng nguyên) xuất hiện trong tuần hoàn. Một số các phức hợp lưu thông này lắng đọng trong các mô, chẳng hạn như cầu thận và các thành mạch máu. Chúng trở nên hoà tan hơn do sự tương tác của chúng với hệ thống bổ thể, một quá trình kích thích lắng đọng mô. Sự tương tác của các phức hợp miễn dịch với bổ thể cũng sinh ra C3a và C5a, nó làm tăng tính thấm thành mạch bằng các cơ chế đã được mô tả trên.

Một khi các phức hợp miễn dịch gây viêm lắng đọng trong các mô, chúng kích thích một phản ứng viêm. Việc hoạt hoá tại chỗ hệ thống bổ thể bởi các phức hợp gây hậu quả hình thành C5a, nó là một chất hoá hướng động của bạch cầu đa nhân trung tính tiềm năng mạnh. Việc chiêu mộ những tế bào viêm là do tác động của các tác nhân hoá hướng động như C5a, leucotrien B₄ và IL-8. Sự dính và di chuyển của những bạch cầu đa nhân trung tính vào các vị trí lắng đọng của các phức hợp miễn dịch là do tác động của một loạt những tương tác gây dính do cytokin. Một số cytokin được cho là có vai trò điều hoà phản ứng này. Việc sản xuất sớm IL-1 và TNF- α gây điều hoà tăng các phân tử dính trên tế bào biểu mô và tăng sản xuất các cytokin trợ viêm khác. Các cytokin này bao gồm yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu PDGF, yếu tố phát triển chuyển dạng beta (TGF- β) và các interleukin IL-4, IL-6 và IL-10. Nó giúp điều hoà việc hoạt hoá của những bạch cầu và những nguyên bào xơ. Không phải tất cả những yếu tố này đều là trợ viêm (làm tăng viêm); đặc biệt IL-10 điều hoà giảm phản ứng viêm. Một khi bạch cầu đa nhân trung tính đến, chúng được hoạt hoá qua tiếp xúc với các phức hợp miễn dịch và hấp thụ chúng. Những bạch cầu đã được hoạt hoá giải phóng nhiều chất trung gian của viêm bao gồm các protease, các chất trung gian oxy phản ứng và các sản phẩm của acid arachidonic, chúng cùng gây tổn thương mô. Tổn thương mô kết hợp với bệnh huyết thanh thực nghiệm giống các tổn thương gặp trong nhiều typ của viêm mạch và các typ viêm cầu thận ở người.

“Phản ứng Arthus” vừa được xác định trên một mô hình thực nghiệm của viêm mạch trong đó một tổn thương khu trú gây nên bởi các phức hợp miễn dịch (Hình 6.14). Phản ứng này được quan sát thấy một cách kinh điển trong các mạch máu của trung bì da sau khi tiêm một kháng nguyên cho một người đã được miễn cảm trước với một kháng nguyên. Kháng thể lưu thông và kháng nguyên được tiêm tại chỗ khuếch tán về phía nhau và tạo thành các lắng đọng phức hợp miễn dịch trong thành các huyết quản nhỏ. Tổn thương mạch thu được do tác động của việc cố định bổ thể, theo sau là sự chiêu mộ và hoạt hoá những bạch cầu đa nhân trung tính, chính chúng sẽ giải phóng các chất trung gian gây tổn thương mô. Vì tổn thương trong phản ứng Arthus gây nên do những bạch cầu đa nhân trung tính được chiêu mộ và các sản phẩm của chúng, 2 đến 6 giờ là khoảng thời gian cần thiết cho bằng chứng của tổn thương mô. Điều đó là trái ngược rõ rệt với sự phát triển nhanh hơn của các phản ứng quá mẫn (tức thì) typ I. Về mô học, thành của các huyết quản bị tổn thương có chứa nhiều bạch cầu đa nhân trung tính và có bằng chứng của tổn thương, có phù và xuất huyết vào mô xung quanh. Thêm vào

đó, sự có mặt của tơ huyết tạo nên hình ảnh kinh điển của viêm mạch gây nên do phức hợp miễn dịch, được gọi là hoại tử dạng tơ huyết. Mô hình thực nghiệm của viêm mạch khu trú này là kiểu mẫu cho nhiều thể viêm mạch ở người, ví dụ viêm mạch của da là đặc trưng của một số phản ứng thuốc.



Hình 6.14: Phản ứng Arthus là phản ứng quá mẫn typ III được đặc trưng bởi sự lắng đọng phức hợp miễn dịch và miễn cảm đáp ứng viêm cấp tính trong thành mạch máu. Một số tổn thương viêm mạch máu biểu hiện hoại tử dạng tơ huyết. H₂O₂ = hydrogen peroxide; O₂⁻ = ion superoxide; •OH = gốc BCĐNTT = Bạch cầu đa nhân trung tính.

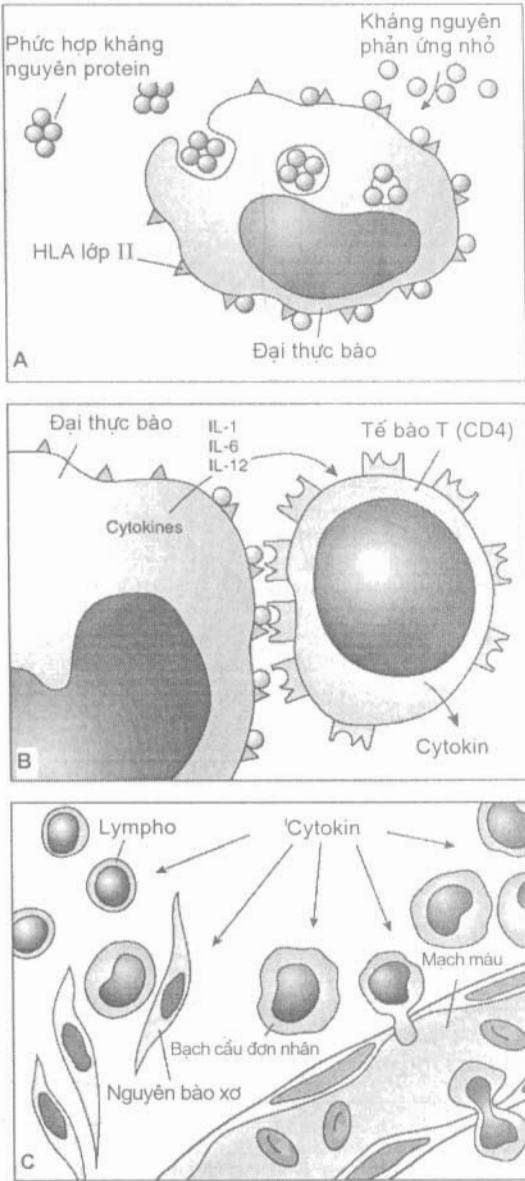
Tóm lại, các phản ứng quá mẫn typ III là ví dụ điển hình của tổn thương do trung gian phức hợp miễn dịch. Các phức hợp miễn dịch hoặc được hình thành trong dòng tuần hoàn và lắng đọng trong các mô hoặc được hình thành tại chỗ. Các phức hợp miễn dịch này sau đó gây nên phản ứng viêm tại chỗ do việc cố định

bổ thể, nó dẫn đến việc chiêu mộ những bạch cầu đa nhân trung tính và những bạch cầu đơn nhân. Việc hoạt hoá những tế bào viêm này bởi các phức hợp miễn dịch và các bổ thể, kèm theo việc giải phóng các chất trung gian viêm mạnh, là nguyên nhân trực tiếp của tổn thương (Hình 6.14). Nhiều bệnh ở người, bao gồm các bệnh tự miễn dịch như lupus ban đỏ hệ thống và nhiều typ viêm cầu thận, là do các phản ứng quá mẫn typ III.

2.4. Phản ứng quá mẫn typ IV hoặc do trung gian tế bào liên quan với lympho bào, đại thực bào và tế bào trình diện kháng nguyên

Phản ứng quá mẫn typ IV hoặc do trung gian tế bào là một phản ứng miễn dịch tế bào do kích thích của kháng nguyên, gây hậu quả tổn thương mô và không đòi hỏi sự tham gia của kháng thể. Thuộc các phản ứng này là các phản ứng viêm tế bào typ chậm và tác động độc tế bào do trung gian tế bào. Những phản ứng này thường xảy ra cùng với các phản ứng kháng thể chống chất lên, thường làm khó xác định các quá trình này. Những nghiên cứu với nhiều mô hình thực nghiệm đã chứng minh rằng typ phản ứng mô được quyết định phần lớn bởi bản chất của tác nhân kích thích.

Một cách kinh điển, quá mẫn typ chậm được định nghĩa là một phản ứng mô, trước hết với sự tham gia của những lympho bào và thực bào đơn nhân, nó xảy ra để phản ứng với một kháng nguyên protein hoà tan và đạt tới cường độ lớn nhất 24 đến 48 giờ sau sự khởi đầu. Một ví dụ của phản ứng typ IV kinh điển là phản ứng nhạy cảm tiếp xúc với cây sơn độc (Hình 6.15). Mặc dù các phối tử hoá học trong cây sơn độc



Hình 6.15. Trong phản ứng quá mẫn typ IV (Typ chậm), kháng nguyên phức hợp bị thực bào, xử lý và trình diện trên màng đại thực bào ở vùng nổi với kháng nguyên MHC lớp II. Lympho bào T độc tế bào, hòa hợp mô, đặc hiệu kháng nguyên gắn với kháng nguyên được trình diện và được hoạt hoá. Các tế bào độc tế bào được hoạt hoá tiết ra cytokin nó khuếch đại sự đáp ứng.

không phải là một protein, chúng gắn đồng hoá trị với các protein của tế bào, sau đó các phân tử hợp chất được nhận biết bởi những lympho bào đặc hiệu kháng nguyên.

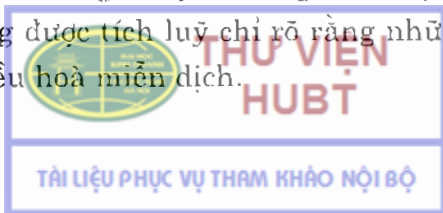
Trong pha khởi đầu, các kháng nguyên protein ngoại lai hoặc các phối tử hoá học tương tác với những tế bào phụ thuộc (những đại thực bào) mang các phân tử HLA lớp II (Hình 6.15A). Các kháng nguyên protein được xử lý một cách tích cực thành các peptid ngắn trong các thể thực bào lysosom của những đại thực bào và sau đó trình diện lên bề mặt tế bào kết hợp với các phân tử HLA lớp II. Các kháng nguyên đã được trình diện này được nhận biết bởi những tế bào T CD4⁺ (Hình 6.15B), chúng trở nên được hoạt hoá và tổng hợp một loạt các cytokin. Đến lượt các cytokin này chiêu mộ và hoạt hoá những lympho bào, bạch cầu đơn nhân, nguyên bào xơ và những tế bào viêm khác (Hình 6.15C). Nếu kích thích kháng nguyên được loại bỏ, phản ứng kết thúc một cách tự phát sau khoảng 48 giờ. Nếu kích thích vẫn tồn tại, những phản ứng nhằm cô lập kháng nguyên kích thích có thể gây hậu quả là một phản ứng ư hạt.

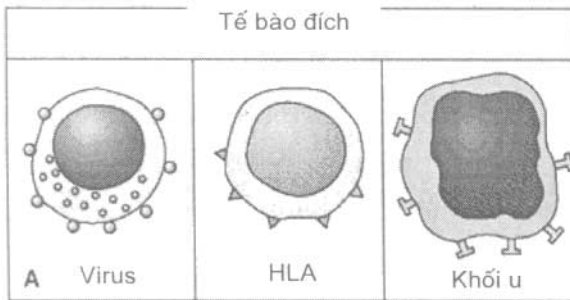
Một cơ chế khác theo đó những tế bào T gây tổn thương mô là huỷ tế bào trực tiếp của những tế bào đích (Hình 6.16). Cơ chế miễn dịch này là quan trọng trong việc phá huỷ và loại trừ những tế bào nhiễm virus và có thể cả những tế bào u bọc bọc các kháng nguyên mới (neoantigen). Những tế bào T độc tế bào cũng giữ vai trò quan trọng trong phản ứng thải ghép.

Trái với các phản ứng quá mẫn typ chậm, những tế bào T CD8⁺ độc tế bào phải tác động qua lại đồng thời với các kháng nguyên đích liên kết với các phân tử MHC lớp I (Hình 6.16).

Trong trường hợp của những tế bào nhiễm virus và những tế bào u, các kháng nguyên ngoại lai được trình diện một cách tích cực cùng với các kháng nguyên MHC của túc chủ. Trong phản ứng thải ghép, các kháng nguyên MHC ngoại lai là những yếu tố hoạt hoá các tế bào CD8⁺ tiềm năng mạnh. Một khi được hoạt hoá bởi các kích thích kháng nguyên, sự tăng sinh của những tế bào T độc tế bào được thúc đẩy bởi những tế bào T hỗ trợ và do tác động trung gian của các yếu tố phát triển hoà tan như IL-2⁺ (Hình 6-16C). Một quần thể đã được bành trướng của những tế bào giết đặc hiệu kháng nguyên được sinh ra. Việc giết tế bào hiện thời liên quan với việc gắn của tế bào T độc tế bào với một tế bào đích, sau đó lympho bào phát ra những tín hiệu phân tử cần thiết gây huỷ tế bào (Hình 6-16D).

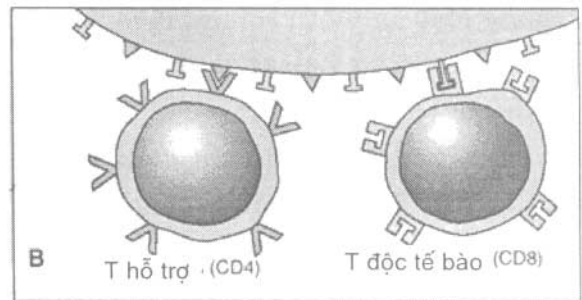
Việc xác định các đặc tính của tế bào NK đã được mô tả, tuy nhiên phạm vi mà những tế bào này tham gia trong các phản ứng miễn dịch gây tổn thương mô chưa được rõ. Bằng chứng đang được tích lũy chỉ rõ rằng những tế bào NK có cả vai trò tác động và chức năng điều hoà miễn dịch.





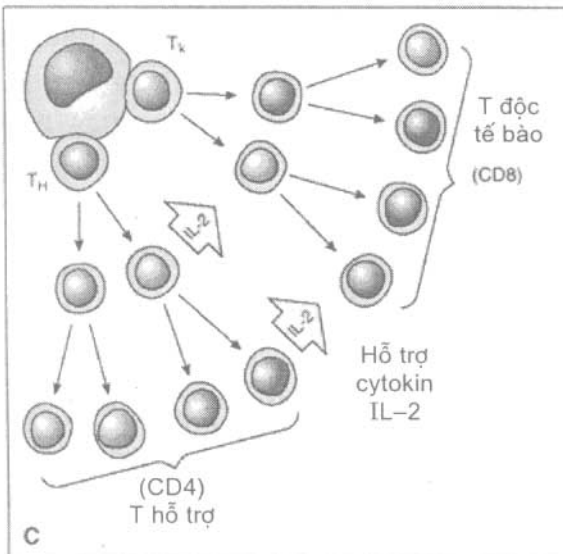
Kháng nguyên đích

- * Kháng nguyên màng được mã hoá bởi virus
- * Kháng nguyên hoà hợp mô được sửa đổi hoặc lạ
- * Kháng nguyên màng đặc hiệu u



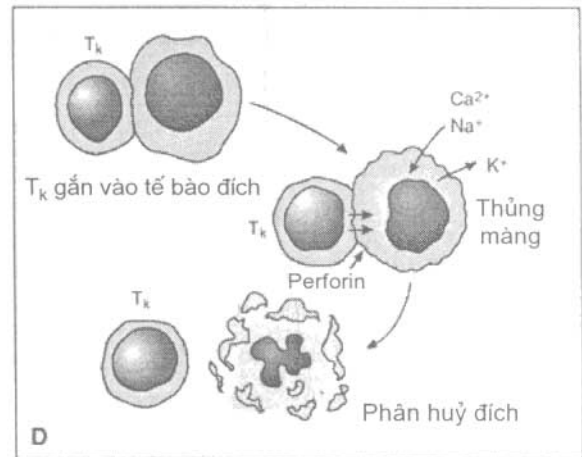
Tế bào T nhận biết kháng nguyên

- * Tế bào T hỗ trợ nhận biết kháng nguyên qua phân tử lớp II
- * Tế bào T độc tế bào nhận biết kháng nguyên qua phân tử lớp I



Hoạt hoá và khuếch đại

- * Tế bào T hỗ trợ hoạt hoá và tăng sinh, giải phóng phân tử hỗ trợ (vd: IL-2)
- * T độc tế bào/tế bào giết tăng sinh đáp ứng với phân tử hỗ trợ

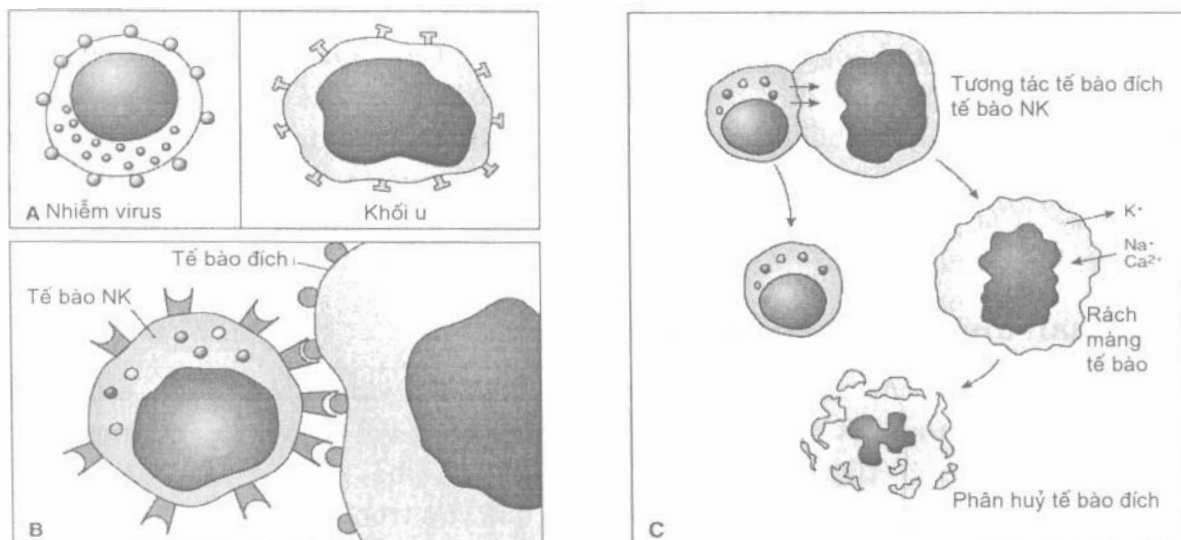


Giết tế bào đích

- * Tế bào T độc/tế bào giết gắn vào tế bào đích
- * Giải phóng perforin tín hiệu giết và mất tích toàn vẹn của màng tế bào
- * Tế bào đích bị phân huỷ

Hình 6.16. Trong độc tế bào qua trung gian tế bào T, những tế bào đích tiềm năng bao gồm (A) các tế bào u, các tế bào dị vật và tế bào bị nhiễm virus. B. Lympho T độc tế bào nhận biết kháng nguyên lạ trong khuôn khổ kháng nguyên bạch cầu người (HLA) phân tử lớp I. C. Các tế bào T hoạt hoá tiết ra phức hợp phân huỷ (ví dụ: perforin và các chất trung gian khác) và cytokin. Nó khuếch đại sự đáp ứng, đó là chết tế bào theo chương trình (giết tế bào đích) (D).

Những tế bào NK có thể nhận biết nhiều loại tế bào đích. Các phân tử đích bao gồm các protein màng được bộc lộ bởi một số tế bào nhiễm virus và những tế bào u. Trong một loạt những diễn biến giống như những diễn biến được mô tả với những tế bào T, những tế bào NK gắn với tế bào đích qua các thụ thể màng của chúng và rồi phát ra các tín hiệu phân tử gây huỷ tế bào. Những tế bào NK cũng bộc lộ các thụ thể Fc màng, nó có thể gắn với các kháng thể, cho phép giết tế bào nhờ tác động độc tế bào phụ thuộc kháng thể ADCC. Hoạt động của tế bào NK chịu ảnh hưởng của nhiều chất trung gian. Ví dụ, hoạt động của tế bào NK tăng lên bởi IL-2, IL-12 và IFN- γ và giảm đi bởi nhiều prostaglandin (Hình 6.17).



Hình 6.17. Trong độc tế bào qua trung gian tế bào giết tự nhiên (NK), các tế bào đích tiềm năng bao gồm các tế bào u và tế bào bị nhiễm virus (A). Các tế bào NK gắn vào các tế bào đích (B) được hoạt hoá và tiết ra phức hợp phân huỷ (C).

Tóm lại, các phản ứng quá mẫn typ IV, không giống như các typ khác của các phản ứng quá mẫn, không do kháng thể gây nên. Nói đúng hơn là các kháng nguyên được xử lý bởi những đại thực bào và được trình diện với những lympho bào T đặc hiệu kháng nguyên. Những lympho bào này trở nên bị hoạt hoá và giải phóng nhiều chất trung gian chiêu mộ và hoạt hoá những lympho bào, những đại thực bào và những nguyên bào xơ. Các tổn thương được gây nên bởi chính những lympho bào T, những đại thực bào, hoặc cả hai. Phản ứng viêm mạn tính là đặc trưng của nhiều bệnh miễn dịch bao gồm viêm tuyến giáp mạn tính, hội chứng Sjögren và xơ gan tiên phát là hậu quả của quá mẫn typ IV.

3. NHỮNG PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH VỚI MÔ GHÉP

Những kháng nguyên mã hoá bởi phức hợp hòa hợp mô chính MHC trên nhiễm sắc thể 6 là những phân tử sinh miễn dịch quan trọng, chúng có thể kích thích phản ứng thải ghép. Vì vậy, sự sống sót của ghép tối ưu xảy ra khi người cho và người nhận có sự phù hợp chặt chẽ của các kháng nguyên hoà hợp mô. Trong thực tế, sự phù hợp HLA ít khi đạt được trừ trường hợp ghép giữa những người sinh đôi một trứng thụ tinh. Vì vậy, kiểm tra có trình tự tình trạng chức năng của ghép và liệu pháp ức chế miễn dịch là cần thiết sau ghép. Trong những năm gần đây, những tiến bộ trong điều trị (ví dụ sử dụng cyclosporin và tacrolimus) đã cải thiện lớn tỷ lệ kết quả của ghép, ngay cả khi sự phù hợp mô đã được chứng minh. Khi các phản ứng miễn dịch tức chủ kháng ghép xảy ra, bất kỳ một sự kết hợp nào của các phản ứng miễn dịch có thể làm tổn thương mô ghép. Các phản ứng thải ghép đã được xếp loại theo truyền thống thành thải ghép “quá cấp, cấp tính và mạn tính” dựa trên nhịp điệu lâm sàng của phản ứng và trên các cơ chế sinh lý



THƯ VIỆN
Y HỌC
HUB

bệnh liên quan với mỗi quá trình. Tuy nhiên, trong thực tế, có thể có sự chồng chéo các hình ảnh và sự không rõ ràng trong chẩn đoán. Chẩn đoán phản ứng thái ghép còn trở nên phức tạp hơn do tác động độc của các thuốc ức chế miễn dịch và do vấn đề cơ học (ví dụ huyết khối mạch) hoặc sự tái phát của bệnh ban đầu (ví dụ, một số typ của bệnh viêm cầu thận). Những phần dưới đây mô tả các typ thái ghép trong ghép thận. Các phản ứng tương tự xảy ra trong các mô ghép khác, mặc dù mỗi loại mô ghép bộc lộ những vấn đề riêng.

3.1. Phản ứng thái ghép quá cấp

Phản ứng quá cấp tính xảy ra trong vài phút đến vài giờ sau ghép, biểu hiện về lâm sàng là dừng đột ngột bài xuất nước tiểu cùng với sốt và đau ở vùng ghép. Phản ứng thái ghép tức thì là một tai biến và cần phải loại bỏ thận bằng phẫu thuật. Những hình ảnh mô học của thái ghép quá cấp trong ghép thận là:

- Xung huyết.
- Những huyết khối tơ huyết– tiểu cầu trong các mao mạch.
- Viêm mạch bạch cầu đa nhân trung tính với hoại tử dạng tơ huyết.
- Phù kẽ nổi trội.
- Xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính.

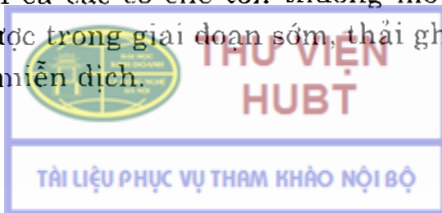
Loại phản ứng thái ghép này do tác động của các kháng thể được hình thành từ trước và các sản phẩm của hoạt hoá bổ thể, bao gồm các chất hoá ứng động và các chất trung gian khác của viêm. May mắn là thái ghép quá cấp không phổ biến khi việc sàng lọc kháng thể trước ghép thích hợp được thực hiện.

3.2. Phản ứng thái ghép cấp

Thái ghép cấp có đặc điểm là gặp trong một ít tuần đầu hoặc tháng đầu sau ghép, một khởi phát đột ngột của urê huyết và thiếu niệu, nó có thể kết hợp với sốt và tính dễ tổn thương của ghép. Một sinh thiết bằng kim thường được thực hiện để phân biệt biểu hiện của thái ghép và hoại tử ống thận cấp tính hoặc nhiễm độc do các thuốc ức chế miễn dịch. Những phát hiện vi thể bao gồm:

- Xâm nhập mô kẽ của lympho bào và đại thực bào.
- Phù.
- Viêm ống thận lympho bào.
- Hoại tử ống thận.

Thể nặng nhất cũng có tổn thương mạch biểu hiện như những viêm động mạch, hoại tử dạng tơ huyết và huyết khối. Tổn thương mạch là dấu hiệu đe dọa nhất vì nó thường có nghĩa là phản ứng thái ghép sẽ đề kháng với điều trị. Thái ghép cấp liên quan với cả các cơ chế tổn thương mô do trung gian tế bào và thể dịch. Nếu phát hiện được trong giai đoạn sớm, thái ghép cấp có thể được chữa khỏi bằng liệu pháp ức chế miễn dịch.



3.3. Thải ghép mạn tính

Trong thải ghép mạn tính xuất hiện một số tháng hoặc một số năm sau ghép, bệnh nhân phát sinh tăng urê huyết, thiếu niệu, cao huyết áp, tăng cân. Các hình ảnh mô học trội là:

- Dày thành động mạch và tiểu động mạch gây hẹp hoặc tắc mạch.
- Thành các mao mạch cầu thận dày.
- Teo ống thận.
- Xơ hoá kẽ.

Mô kẽ thường có xâm nhập rải rác bạch cầu đơn nhân và các ống có chứa trụ niệu. Thải ghép mạn tính có thể là hậu quả cuối cùng những đợt lặp lại của thải ghép tế bào, hoặc không có triệu chứng, hoặc có biểu hiện rõ trên lâm sàng. Tình trạng tổn thương nặng này không đáp ứng với điều trị. Như trong chẩn đoán lâm sàng, những hình ảnh mô học của thải ghép cấp và mạn tính có thể chồng chéo và thay đổi về mức độ và không có sự phân biệt rõ rệt trên sinh thiết thận.

3.4. Bệnh ghép chống túc chủ

Bệnh ghép chống túc chủ xảy ra khi những lympho bào trong mô ghép nhận biết và phản ứng với mô người nhận.

Việc ghép tủy xương cho những bệnh nhân bị cắt bỏ hệ miễn dịch hoặc cho những bệnh nhân suy giảm miễn dịch gây những biến chứng của bệnh ghép chống túc chủ. Những lympho bào có tiềm năng miễn dịch của tủy xương đã được ghép “loại bỏ” mô túc chủ. Bệnh ghép chống túc chủ cũng xảy ra khi một bệnh nhân suy giảm miễn dịch nặng được truyền các sản phẩm của máu có chứa những lympho bào không phù hợp HLA.

Những cơ quan chính bị ảnh hưởng trong bệnh ghép chống túc chủ bao gồm da, đường tiêu hoá và gan. Da và ruột non có xâm nhập của bạch cầu đơn nhân và hoại tử của những tế bào biểu mô. Gan có viêm quanh khoảng cửa, các ống mật bị tổn thương và tổn thương của tế bào gan. Trên lâm sàng, bệnh ghép chống túc chủ biểu hiện là phát ban, ỉa chảy, co cứng bụng, thiếu máu và rối loạn chức năng gan. Thể mạn tính của bệnh ghép chống túc chủ có đặc điểm là xơ cứng bì, hội chứng sicca (khô mắt và khô miệng thứ phát sau viêm mạn tính các tuyến lệ và tuyến nước bọt) và suy giảm miễn dịch. Điều trị bệnh ghép chống túc chủ đòi hỏi liệu pháp ức chế miễn dịch.

4. ĐÁNH GIÁ TÌNH TRẠNG MIỄN DỊCH

Khi có nghi ngờ trên lâm sàng một bệnh miễn dịch cần thực hiện các xét nghiệm chức năng miễn dịch. Ví dụ, nếu một bệnh nhân có những nhiễm khuẩn mạn tính, tái phát hoặc bất thường, một suy giảm miễn dịch cần được nghi ngờ. Trái lại, những người thường bị phù và ngứa sau khi tiếp xúc với một vật trong

môi trường có thể bị nghi ngờ là có một phản ứng quá mẫn với một kháng nguyên kết hợp với vật này. Việc khẳng định một chẩn đoán thường đòi hỏi những nghiên cứu xét nghiệm.

4.1. Các mức globulin miễn dịch được đo bằng điện di

Nồng độ toàn phần của các globulin miễn dịch khác nhau được đo bằng điện di protein huyết thanh. Các protein của huyết thanh được phân tách trên điện di, nhuộm với các phẩm nhuộm gắn các protein và sau đó được xác định bằng phép đo tỷ trọng. Hình thái điện di đặc trưng của một người bình thường và một người có giảm gamma globulin huyết được so sánh theo các vết tỷ trọng. Những globulin miễn dịch bao gồm phân số gamma globulin, nó di chuyển về phía cực âm và giảm ở những bệnh nhân có giảm gamma globulin huyết. Nồng độ kháng thể có thể đo được chính xác hơn bằng định lượng các isotyp hoặc các lớp globulin miễn dịch riêng lẻ, với việc sử dụng các kháng thể đặc hiệu chống lại các isotyp của các chuỗi nặng khác nhau. Định lượng cho phép xác định sự thiếu hụt chọn lọc của các phân lớp globulin miễn dịch và giúp đo lường nồng độ của globulin miễn dịch toàn phần của huyết thanh. Có nhiều bệnh liên quan với sự thiếu hụt chọn lọc của IgM, IgG, IgA của huyết thanh hoặc của IgA được chế tiết.

4.2. Miễn dịch phụ thuộc kháng thể có thể được đánh giá bằng xét nghiệm các kháng thể chống các kháng nguyên đặc hiệu

Những thiếu hụt miễn dịch nhẹ có thể được xét nghiệm bằng các phương pháp huyết thanh học. Các phương pháp này định lượng các mức kháng thể lưu thông với các kháng nguyên đặc hiệu mà nhiều người thường tiếp xúc. Sự tiếp xúc trong những trường hợp này có thể qua đường tiêm vaccin hoặc do tiếp xúc trong môi trường khá phổ biến. Những ví dụ của những kháng nguyên này là độc tố uốn ván, độc tố bạch hầu và virus sởi. Các phương pháp huyết thanh học này có thể hữu ích trong việc làm rõ những khác biệt trong các mặt đặc hiệu của hệ thống tế bào B, trong đó mức globulin huyết thanh toàn phần không có bất thường.

4.3. Miễn dịch do trung gian tế bào có thể được đo bằng sử dụng các tế bào T ngoại vi hoặc thử nghiệm nhạy cảm da

Vì phần lớn những lympho bào của máu là những lympho bào T, số đếm tổng số lympho bào là một chỉ số không hoàn chỉnh về khả năng của cơ thể sinh ra những số lượng thích hợp của những tế bào T. Việc sàng lọc chức năng của tế bào T có thể được thực hiện bằng một xét nghiệm về sự quá mẫn typ chậm với các kháng nguyên mà hầu hết mọi người đã tiếp xúc với chúng. Những người được thử nghiệm, được tiêm những khối lượng nhỏ các kháng nguyên này (ví dụ *Candida albicans*). Một phản ứng bình thường là sưng và đỏ trên bìm đường kính ở vị trí tiêm.

Những phân tích tinh tế hơn về chức năng của tế bào T có thể liên quan với

những nghiên cứu in vitro sử dụng lympho bào được chuẩn bị (tách) từ máu. Ví dụ, sự tăng sinh của những tế bào T đáp ứng với những kích thích đặc hiệu hoặc không đặc hiệu có thể cung cấp một chỉ điểm về tình trạng chức năng của lympho bào T. Những tế bào T bình thường tăng sinh để đáp ứng với các kích thích phân bào. Sự tăng sinh của tế bào T đòi hỏi tổng hợp DNA mới, nó có thể được đo lường bằng việc thêm vào các nucleotid được đánh dấu vào môi trường nuôi cấy mô. Ví dụ, một phản ứng tăng sinh mạnh với lectin phytohemagglutinin (PHA) nguồn gốc thực vật chứng tỏ tiềm năng nhận biết của những tế bào T của hệ miễn dịch vẫn còn nguyên vẹn. Sự tăng sinh yếu trong đáp ứng với PHA chứng tỏ sự khiếm khuyết về chất lượng hoặc số lượng ở những tế bào T hoặc một thiếu sót trong điều hoà tăng sinh của tế bào T.

4.4. Việc định lượng các quần thể lympho bào được thực hiện một cách phổ biến bằng đếm tế bào dòng chảy

Một phương pháp để đánh giá tiềm năng của hệ miễn dịch là xác định số lượng những lympho bào B và T trong máu ngoại vi, thường bằng đếm tế bào dòng chảy. Những lympho bào máu ngoại vi được xử lý với các kháng thể kháng trực tiếp các kháng nguyên màng của tế bào B hoặc T. Nhiều kháng nguyên màng được sử dụng cho các phân tích này được xếp loại theo hệ thống “đặt tên cụm” hoặc CD. Ví dụ, kháng nguyên của lympho bào B có thể được sử dụng cho mục đích này là CD20, trong khi một dấu ấn được sử dụng cho những tế bào T là CD3. Những tế bào T thường được định loại tiếp bằng sự bộc lộ của CD4 (các tế bào T hỗ trợ), hoặc CD8 (những tế bào T tác động). CD4 không chỉ bộc lộ ở tế bào T, nó cũng bộc lộ ở một số thực bào đơn nhân.

Các kháng thể đơn dòng chống lại các kháng nguyên đặc thù cho phép gắn với những tế bào muốn phát hiện. Các kháng thể này được gắn với các phẩm nhuộm huỳnh quang như fluorescein hoặc rhodamine (fluorophore). Một máy đếm tế bào dòng chảy phân phát các tế bào của toàn thể quần thể thành những giọt (vi thể), mỗi giọt chỉ chứa một tế bào. Khi các tế bào rơi xuống, nó đi qua nhiều chùm laser nhằm kích thích sinh huỳnh quang. Nếu một tế bào mang một kháng nguyên được nhận biết bằng một kháng thể đã đánh dấu, fluorophore bị kích thích và phát ra ánh sáng, có chiều dài bước sóng đặc biệt, nó được đo bởi một máy phát hiện. Sau đó, máy đếm tế bào dòng chảy cung cấp số lượng những tế bào phát ra ánh sáng có chiều dài bước sóng đặc biệt đang được tìm kiếm cùng với cường độ của sự phát sáng này. Phụ thuộc vào số lượng của chùm laser phù hợp với máy, một hoặc nhiều dấu ấn màng tế bào có thể được phân tích đồng thời.

5. NHỮNG BỆNH SUY GIẢM MIỄN DỊCH

Các bệnh suy giảm miễn dịch được xếp loại theo sự thiếu hụt là mắc phải hay bẩm sinh và loại hệ thống phản ứng của túc chủ bị thiếu sót. Các bệnh của hệ

thống bố thể và những thiếu sót của những thực bào không được đề cập đến ở đây. Tương phản quá rõ rệt với tỷ lệ thấp của các bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh, nhiễm HIV-1 và bệnh AIDS là phổ biến, ảnh hưởng tới 10 triệu người trên toàn cầu. Những khiếm khuyết chức năng của những lympho bào có thể được định vị ở những giai đoạn thuận thực đặc biệt trong sự phát triển cá thể của hệ miễn dịch hoặc theo sự gián đoạn của các sự kiện hoạt hoá miễn dịch kín đáo (Hình 6.18).

5.1. Những bệnh thiếu hụt kháng thể tiên phát

Những bệnh thiếu hụt kháng thể tiên phát có đặc điểm là việc sản xuất các kháng thể đặc hiệu bị cản trở, được biểu hiện là:

Nhiễm khuẩn vi khuẩn tái phát.

– Một số lượng giới hạn các typ đặc hiệu của nhiễm virus (ví dụ, nhiễm echovirus của hệ thống thần kinh trung ương ở những bệnh vô gamma globulin huyết Bruton).

– Nồng độ huyết thanh dưới mức bình thường của tất cả hoặc các phân typ đặc hiệu của globulin miễn dịch.

Bệnh không gammaglobulin huyết liên kết X Bruton

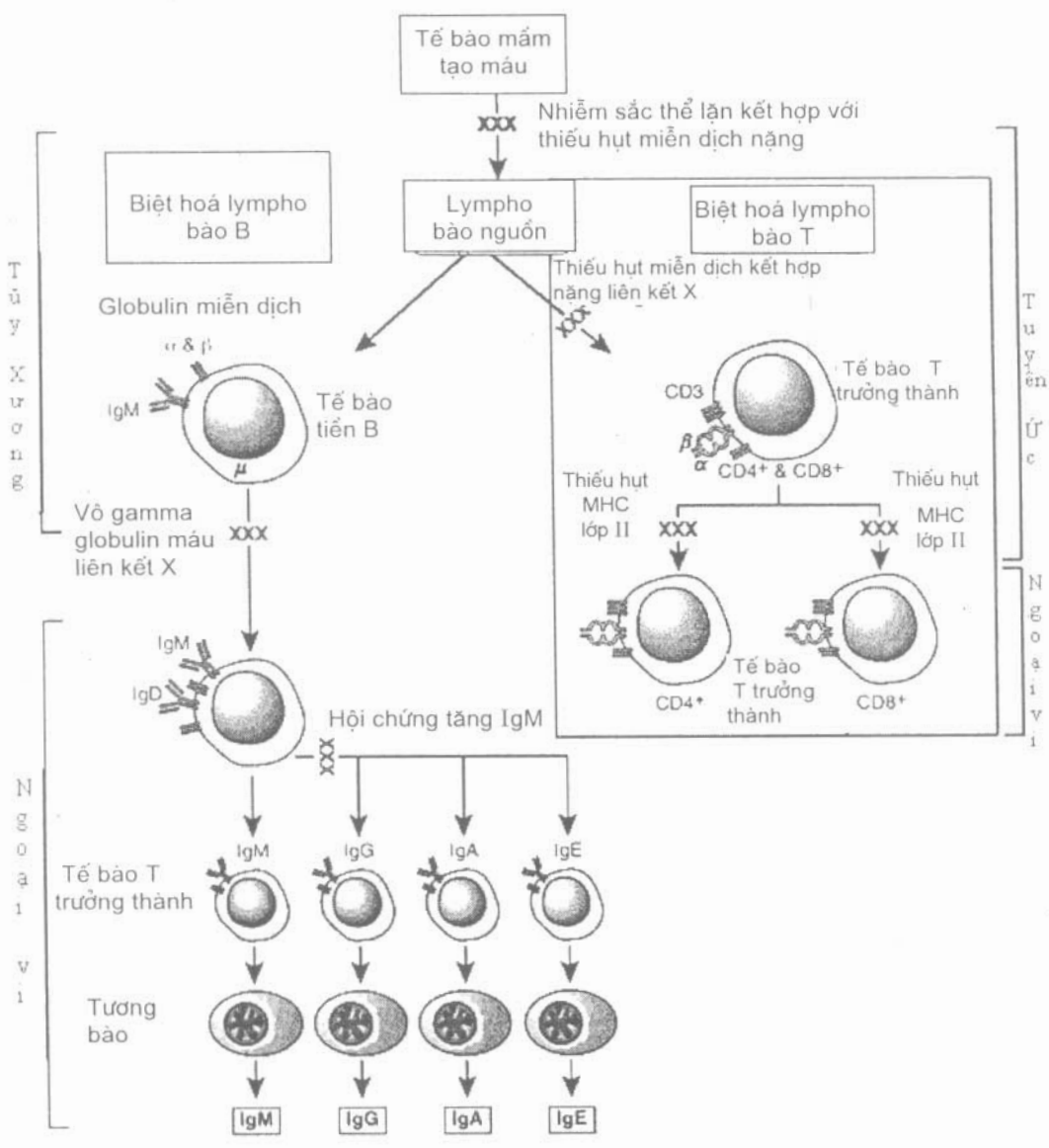
Bệnh không gammaglobulin huyết liên kết X Bruton bẩm sinh xuất hiện ở nam giới vào 5 đến 8 tháng tuổi, thời kỳ các mức kháng thể của mẹ bắt đầu giảm. Đứa trẻ thường bị các nhiễm khuẩn sinh mủ tái phát và giảm gammaglobulin huyết liên quan tới tất cả các đồng typ của globulin miễn dịch. Thường có thiếu cả các tế bào B thuận thực trong máu ngoại vi và những tương bào trong các mô lympho. Tuy nhiên, những tế bào trước B cũng có thể được phát hiện. Thiếu sót di truyền nằm ở tay dài của nhiễm sắc thể X là một đột biến không hoạt hoá của gen với tyrosine kinase của tế bào B (Bruton tyrosine kinase [BTK]), một enzym quan trọng cho sự thuận thực của lympho bào B.

Có nhiều trạng thái thiếu hụt của phân typ và thứ lớp globulin miễn dịch. Các trạng thái này bao gồm thiếu chọn lọc các chuỗi nặng của globulin miễn dịch và mất chọn lọc sự bộc lộ của chuỗi nhẹ. Đồng thời một số bệnh nhân có mức globulin miễn dịch bình thường nhưng không sản xuất được các kháng thể phản ứng với các kháng nguyên đặc hiệu, thường là polysaccharid. Những biểu hiện lâm sàng của các bệnh này rất thay đổi, một số bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường niêm mạc, trong khi những người khác không có triệu chứng.

Thiếu hụt IgA chọn lọc

Có đặc điểm là nồng độ IgA huyết thanh thấp, thiếu IgA chọn lọc là hội chứng suy giảm miễn dịch tiên phát phổ biến nhất với tỷ lệ mới mắc là 1:700 ở những người châu Âu đến 1:18.000 ở những người Nhật Bản. Mặc dù bệnh nhân thường không có triệu chứng, họ thường mắc nhiễm khuẩn đường hô hấp hoặc dạ dày ruột với mức độ trầm trọng thay đổi. Họ cũng thường hay bị dị ứng và mắc bệnh mạch

chất tạo keo. Những bệnh nhân có thiếu hụt IgA có số lượng những tế bào B mang IgA bình thường và khiếm khuyết chức năng của chúng là không có khả năng tổng hợp và chế tiết IgA.



Hình 6.18. Các tế bào mầm tạo máu sinh ra các tế bào lympho nguồn tập trung ở tủy xương hoặc ở tuyến ức. Một số rối loạn suy giảm miễn dịch nguyên phát được đặc trưng ở mức cơ chế phân tử hoặc gen. Ở một số rối loạn suy giảm miễn dịch, sự khiếm khuyết phân tử riêng rẽ gây ra một thể "kim hãm sự biệt hoá" trong sự phát triển của toàn bộ tế bào lympho chức năng và biệt hoá.

Suy giảm miễn dịch không ổn định thường xuyên (CVID)

Suy giảm miễn dịch không ổn định thường xuyên là một nhóm không đồng nhất của các bệnh có đặc điểm là giảm gammaglobulin huyết rõ rệt. Những bệnh nhân bị bệnh biểu hiện là những lần nhiễm khuẩn sinh mủ nặng tái phát, đặc biệt là phế viêm và ỉa chảy, ỉa chảy thường do nhóm *Giardia lamblia*. Những đợt tái

**THƯ VIỆN
HUYẾT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

phát của nhiễm herpes simplex là phổ biến, và herpes zoster phát sinh ở một trong 5 bệnh nhân. Bệnh xuất hiện từ nhiều năm đến hàng thập kỷ sau khi sinh với tuổi trung bình vào lúc khởi phát bệnh là 30 tuổi. Tỷ lệ mới mắc ước đoán là 1:50.000 và 1:200.000. Hình thái di truyền biến đổi và bệnh biểu hiện là nhiều sai sót về thuần thực và điều hoà trong hệ miễn dịch. Một tỷ lệ mới mắc đáng kể của bệnh ác tính gặp trong CVID, bao gồm tăng gấp 50 lần ung thư dạ dày. Đáng chú ý là u lympho phổ biến hơn gấp 300 lần ở phụ nữ mắc bệnh này so với nam giới bị bệnh. Suy dinh dưỡng thứ phát sau quá sản lympho và các bệnh viêm ruột. Những bệnh nhân CVID cũng nhạy cảm với các bệnh tự miễn dịch khác, bao gồm thiếu máu tan huyết, giảm bạch cầu da nhân trung tính, giảm tiểu cầu và thiếu máu ác tính.

Giảm gammaglobulin huyết tạm thời ở trẻ em

Giảm gammaglobulin huyết kéo dài xảy ra trong giảm gammaglobulin tạm thời ở trẻ em sau khi các kháng thể của người mẹ ở trẻ em đã đạt mức thấp nhất. Một số trẻ bị bệnh phát sinh những nhiễm khuẩn tái phát và cần được điều trị. Những trẻ em có giảm gammaglobulin huyết tạm thời có những tế bào B thuần thực tạm thời, không có khả năng sản xuất kháng thể. Thiếu sót này chưa được biết rõ nhưng được cho là do sự chậm trễ trong khả năng sinh tín hiệu của tế bào T hỗ trợ.

Hội chứng tăng IgM

Hội chứng tăng IgM thường được xếp loại như suy giảm miễn dịch thể dịch vì việc sản xuất globulin miễn dịch bị rối loạn. Tuy nhiên, nó cũng được xếp loại như một khiếm khuyết kết hợp của thể dịch và lympho bào T vì tổn thương di truyền là do thể liên kết X phổ biến nhất gây nên sự không bộc lộ được một phân tử của tế bào T, được gọi là phối tử CD40. Hội chứng này là một nhóm các bệnh, biểu hiện là những nhiễm khuẩn sinh mủ và cơ hội, đặc biệt là với *Pneumocystis carini*. Chúng cũng có xu hướng phát sinh các bệnh tự miễn dịch liên quan với những thành phần của máu đã được hình thành, đặc biệt là thiếu máu tiêu huyết tự miễn dịch, ban xuất huyết giảm tiểu cầu và giảm bạch cầu nặng tái phát. Những mức huyết thanh của IgG và IgA thấp, nhưng mức IgM cao hơn bình thường hoặc tăng rõ rệt. Những tế bào B lưu thông chỉ mang IgM và IgD. Thiếu sót hình như bắt đầu ở mức chuyển đổi IgD/IgM tới các phân typ chuỗi nặng khác. Trong trường hợp này sự tác động qua lại của thụ thể CD40 trên bề mặt của tế bào B với phối tử của CD40 là cần thiết cho sự chuyển đổi phối tử (Hình 6.18).

5.2. Những bệnh suy giảm miễn dịch tế bào T tiên phát

Những bệnh suy giảm miễn dịch tế bào T tiên phát liên quan với những sai sót trong sự biệt hoá hoặc chức năng của lympho bào T, gây hậu quả một cách điển hình là những nhiễm khuẩn virus và nấm tái phát hoặc kéo dài.

Hội chứng DiGeorge

Trong thể đầy đủ, hội chứng DiGeorge là một trong những bệnh suy giảm

miễn dịch của tế bào T nặng nhất. Hội chứng DiGeorge thường xuất hiện ở một trẻ em có dị tật tim bẩm sinh hạ calci huyết nặng (do thiếu năng tuyến giáp) và được nhận biết ngay sau khi đẻ. Những trẻ em sống qua thời kỳ sơ sinh là đối tượng của những nhiễm khuẩn virus, vi khuẩn, nấm và nguyên sinh động vật. Hội chứng DiGeorge gây nên do sự phát triển phôi thiếu sót của túi hầu thứ ba và thứ tư, nó sinh ra các tuyến ức và tuyến cận giáp. Hầu hết những bệnh nhân có thiếu sót điểm trong tay dài của nhiễm sắc thể 22. Khi không có tuyến ức, sự thuần thực của những tế bào T bị gián đoạn ở giai đoạn tiền tế bào T. Bệnh có thể được điều trị bằng ghép mô ức. Hầu hết bệnh nhân có hội chứng DiGeorge một phần, trong đó một phần sót lại nhỏ của tuyến ức tồn tại. Theo thời gian, những người này có hồi phục chức năng của tế bào T không cần điều trị. Một số bệnh nhân với đột biến 22p không bị suy giảm miễn dịch mà bị khuyết tật tim thân phổi.

Nhiễm Candida niêm mạc và da mạn tính

Nhiễm khuẩn nấm Candida da và niêm mạc mạn tính là kết quả của một sai sót bẩm sinh trong chức năng của tế bào T. Nó có đặc điểm là tính nhạy cảm với nhiễm khuẩn Candida kết hợp với một bệnh nội tiết (thiếu năng tuyến cận giáp, bệnh Addison, đái tháo đường). Mặc dù hầu hết các chức năng của tế bào T còn nguyên vẹn, phản ứng với kháng nguyên Candida bị cản trở. Nguyên nhân chính xác trong nhiễm Candida da và niêm mạc mạn tính còn chưa được biết rõ, nhưng nó có thể xảy ra trong nhiều thời điểm phát triển tế bào T. Những nghiên cứu mới đây vừa chứng minh rằng những người mắc bệnh này phản ứng với kháng nguyên Candida khác với người bình thường. Đặc biệt, chúng làm tăng phản ứng của tế bào T hỗ trợ typ II (IL-4/IL-6), nó không có hiệu quả trong việc đề kháng với tác nhân gây bệnh. Trái lại, hình ảnh phản ứng bình thường của những tế bào T typ I (IL-2/ IFN γ) kiểm soát một cách có hiệu quả nhiễm trùng nấm Candida.

5.3. Những bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp có giảm globulin miễn dịch và thiếu sót trong chức năng của tế bào T

Những thể suy giảm miễn dịch kết hợp nặng khác nhau rõ rệt và biểu hiện là các bệnh đe dọa đến đời sống.

Suy giảm miễn dịch kết hợp nặng (SCID)

Suy giảm miễn dịch kết hợp nặng là một bệnh của cả lympho bào T và B, có đặc điểm là nhiễm virus, vi khuẩn, nấm và nguyên sinh động vật. Thiếu hoàn toàn tế bào T kết hợp với giảm gammaglobulin huyết nặng. Nhiều trẻ bị bệnh này có giảm khối lượng mô lympho và một tuyến ức không thuần thực, không có lympho bào. Ở một số bệnh nhân, những lympho bào không phát triển vượt xa hơn những tế bào tiền B và tiền T.

Suy giảm miễn dịch nặng kết hợp cả hai thể liên kết X và lặn nhiễm sắc thể thường và xuất hiện điển hình trước 6 tháng tuổi. Ở một số bệnh nhân với thể lặn



nhuộm sắc thể thường, những lympho bào B tồn tại nhưng không hoạt động, có lẽ do thiếu hoạt động của những tế bào hỗ trợ. Trong thể liên kết X, sai sót phổ biến nhất là do đột biến của chuỗi γ của thụ thể IL-2, nó cũng được sử dụng bởi các thụ thể của các cytokin khác, chủ yếu là IL-4, IL-7, IL-9 và IL-15. Những bệnh nhân với thể lặn nhiễm sắc thể thường của bệnh suy giảm miễn dịch nặng kết hợp có những đột biến của gen Jak-3, nó mã hoá một protein kinase kết hợp với chuỗi γ . Vì vậy, những bất thường trong đường truyền Jak/STAT có thể là nguyên nhân của cả hai thể suy giảm miễn dịch kết hợp nặng. Thể ít phổ biến hơn gọi là các bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp nặng T-B dương tính là các bệnh suy giảm miễn dịch kết hợp nặng T-B âm tính, trong thể này cả những tế bào T và tế bào B đều không có với số lượng cần thiết.

Thiếu Adenosine Deaminase (ADA)

Thiếu Adenosine deaminase là một thể lặn nhiễm sắc thể thường của suy giảm miễn dịch kết hợp gây nên do các đột biến trong gen adenosine deaminase. ADA tham gia vào việc giáng hoá các purine nucleotid, chuyển adenosine thành inosine và deoxyadenosine thành deoxyinosine. Nếu enzym này bị thiếu hay không có, deoxyadenosine hoặc deoxyadenosine triphosphat tích lũy lại. Deoxyadenosine triphosphat ức chế ribonucleotid reductase, do đó gây thiếu deoxyribonucleotid triphosphat và chức năng lympho bào bị thiếu sót. Biểu hiện lâm sàng của thiếu ADA được xếp từ rối loạn chức năng nhẹ đến nặng của những tế bào T và B và bao gồm cả những bất thường phát triển đặc trưng của sụn.

5.4. Thiếu Purine Nucleoside Phosphorylase

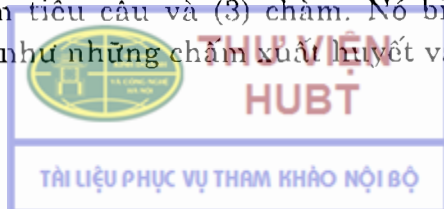
Một hội chứng suy giảm miễn dịch bẩm sinh khác liên quan với một enzym chuyển hoá purin. Bệnh hiếm gặp này có đặc điểm là một sai sót miễn dịch do nghèo tế bào T lưu thông, nhưng không giống thiếu ADA, chức năng của tế bào B được bảo tồn.

Suy giảm miễn dịch mắc phải vừa được quan sát thấy ở những người loạn phát triển tế bào mầm, sự bộc lộ của các phân tử MHC lớp II bị cản trở, thiếu TCR (CD3) và những đột biến trong các enzym truyền tín hiệu kết hợp với thụ thể. Tất cả đều là bệnh lặn nhiễm sắc thể thường và được minh hoạ là chức năng miễn dịch thích hợp có thể bị tổn hại ở bất cứ giai đoạn nào.

5.5. Hội chứng Wiskott–Aldrich

Hội chứng Wiskott–Aldrich là một sai sót liên kết X trong chức năng của cả tế bào B và tế bào T

Hội chứng hiếm gặp này có đặc điểm là (1) nhiễm khuẩn tái phát, (2) chảy máu thứ phát sau giảm tiểu cầu và (3) chàm. Nó biểu hiện ở trẻ em trong ít tháng đầu của đời sống như những chấm xuất huyết và nhiễm khuẩn tái phát (ví dụ ỉa chảy).



Hội chứng Wiskott–Aldrich (WAS) gây nên bởi nhiều đột biến rõ rệt trong một gen của nhiễm sắc thể X (Xp11.22–11.23). Chúng mã hoá một protein được gọi là protein của hội chứng Wiskott–Aldrich (WASP), nó bộc lộ ở mức cao trong những lympho bào và những mẫu tiểu cầu. WASP gắn với các thành phần của nhóm Rho của GTPase. Những enzym này kiểm soát nhiều quá trình của tế bào, bao gồm cả hình thái học và tạo phân bào. WASP còn kiểm soát việc tụ tập các tơ actin cần thiết cho việc tạo thành những vi tút.

Những bất thường miễn dịch trong WAS

Cả miễn dịch tế bào và dịch thể bị cản trở trong hội chứng WAS. Mặc dù các mức của hầu hết các globulin miễn dịch là bình thường hoặc tăng, mức IgM chỉ bằng nửa bình thường. Phản ứng kháng thể với nhiều kháng nguyên là bình thường nhưng phản ứng với nhiều kháng nguyên khác có thể không có. Vì nhiều kháng nguyên polysaccharid, đặc biệt là một số polysaccharid của vi khuẩn, kích thích chủ yếu là các phản ứng kháng thể IgM, những bệnh nhân với hội chứng WAS nhạy cảm với nhiễm khuẩn các vi khuẩn có vỏ chẳng hạn như phế cầu.

Những trẻ em trai với WAS có thiếu sót chọn lọc trong miễn dịch trung gian tế bào. Mặc dù số lượng các tế bào TCD4⁺ và CD8⁺ là bình thường, hầu hết những trẻ em này mất phản ứng với quá mẫn chậm của da. Những lympho bào của bệnh nhân với WAS phản ứng một cách bình thường với các lectin thực vật, chúng là những yếu tố kích thích phân bào của tế bào T mạnh (ví dụ PHA), nhưng phản ứng với các kháng nguyên đặc hiệu (ví dụ, *Candida albicans*) thường yếu. Thêm vào đó, miễn dịch tế bào T độc tế bào đặc hiệu virus thường không có, mặc dù những phản ứng kháng thể đặc hiệu virus có thể bình thường.

Những bệnh nhân với WAS có các nhiễm khuẩn tái phát một cách điển hình với *Streptococcus pneumoniae*, *Hemophilus influenzae* và các tác nhân gây bệnh cơ hội như *P. carinii*. Bệnh nhân có khuynh hướng dễ bị các bệnh nhiễm khuẩn chẳng hạn như cytomegalovirus và cũng thường chết vì nhiễm herpes simplex lan tràn hoặc thủy đậu. Giảm tiểu cầu có thể ở mức nặng (<30.000/ml) và những tiểu cầu thường nhỏ. Một phần ba các bệnh nhân chết một cách điển hình vì xuất huyết. Hiếm khi, chỉ giảm tiểu cầu có thể là biểu hiện duy nhất của đột biến trong WASP.

Nhiều bệnh tự miễn dịch cũng có thể là biến chứng của WAS. Các bệnh này gồm thiếu máu tan huyết tự miễn dịch và giảm tiểu cầu, viêm da khớp và viêm mạch của động mạch vành và động mạch não. Những bệnh nhân này cũng có tỷ lệ mới mắc cao của u lympho ác tính. Thể chính của giảm tiểu cầu (không miễn dịch) hầu như luôn luôn được điều trị khỏi bằng cắt lách. Ghép tủy xương điều trị khỏi WAS trong trên 90% các trường hợp.

5.6. Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS)

Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải liên quan với sự phá huỷ của hệ miễn dịch ở người bởi các virus suy giảm miễn dịch (HIV), là một bệnh lan tràn rộng gây



nên chủ yếu do HIV-1, mặc dù một số nhỏ các bệnh nhân nhiễm HIV-2. Những người nhiễm HIV bộc lộ một loạt những sai sót miễn dịch, thể nặng nhất là mất hoàn toàn miễn dịch tế bào. Do đó, những nhiễm khuẩn cơ hội tai biến nặng là không tránh khỏi. Tiến triển nặng nề của nhiễm khuẩn HIV ngày nay được nhận biết là một quá trình liên tục từ một tình trạng không triệu chứng ban đầu tới sự thiếu hụt miễn dịch có đặc điểm là bệnh nhân bị AIDS rõ rệt. Tổn thương cơ bản là nhiễm khuẩn của những lympho bào T hỗ trợ CD4⁺ bởi HIV, nó dẫn đến thiếu hụt quần thể tế bào này và chức năng miễn dịch bị cản trở. Tuy nhiên, những bệnh nhân nhiễm AIDS thường không chết vì nhiễm HIV, mà thường chết vì những nhiễm khuẩn cơ hội. Cũng có tỷ lệ mới mắc cao của các u ác tính, chủ yếu là các u lympho tế bào B và sacom Kaposi. Cuối cùng nhiễm khuẩn của hệ thống thần kinh trung ương với HIV thường dẫn đến một thể của bệnh não được gọi là phức hợp sa sút trí tuệ AIDS.

Dịch tế học

AIDS được báo cáo lần đầu tiên tại Mỹ năm 1981 với việc nhận biết viêm phổi do *P. Carini* ở 5 người đàn ông luyến ái đồng tính đã được chẩn đoán 8 tháng trước đó ở Los Angeles. Tuy nhiên, các kháng thể kháng HIV mới được tìm thấy trong mẫu máu được lưu trữ ở Cộng hoà Công-gô từ năm 1959, mặc dù những phân tích dựa trên phản ứng chuỗi polymerase (PCR) mới hơn nghi ngờ về phát hiện này. Bất kỳ tình huống nào, những trường hợp đơn phát của bệnh có thể được quy kết do AIDS chắc chắn xảy ra ở châu Phi trong những năm 1960. Vào cuối những năm 1970, các nhóm bệnh nhiễm khuẩn kỳ lạ ở New York và Mianmi (Mỹ) giữa những người đàn ông đồng tính luyến ái, những người sử dụng ma túy đường tĩnh mạch ngày nay được nhận biết là thứ phát sau AIDS. Đến năm 1982, những nhiễm khuẩn bất thường và sự tái phát của sacom Kaposi được tìm thấy, phản ánh một suy giảm miễn dịch làm nền móng và thuật ngữ "AIDS" được sử dụng. Đồng thời, đã trở nên rõ ràng là AIDS lan tràn do tiếp xúc với máu của những người được nghi ngờ mang tác nhân nhiễm khuẩn. Cùng với những người đàn ông luyến ái đồng tính và những người sử dụng ma túy đường tĩnh mạch dùng chung kim tiêm, những người có nguy cơ cũng đã được xác định trong số những người được truyền máu, những người có tiếp xúc quan hệ tình dục khác giới và những trẻ em sinh ra từ những người phụ nữ nghiện ma túy. Vào năm 1983, virus AIDS, ngày nay gọi là HIV-1, đã được xác định. Việc phát triển các xét nghiệm huyết thanh học với các kháng thể kháng HIV-1 trong năm 1985 cho phép chẩn đoán chính xác nhiễm khuẩn và cho phép cải thiện hơn nhiều việc giám sát sức khỏe cộng đồng.

Mặc dù AIDS được cho là có nguồn gốc từ châu Phi dưới sa mạc Sahara, bệnh trở thành đại dịch toàn cầu. Sự lan tràn của HIV được cho là do việc dễ dàng đi du lịch quốc tế và việc di cư của quần thể được khuyến khích, do đó trong nhiều xã hội đã có sự xảy ra đồng thời của việc tăng nhanh nạn mại dâm và các bệnh lây truyền theo đường tình dục. Vào năm 1996, Tổ chức Y tế Thế giới ước đoán tổng số tích lũy 6 triệu ca AIDS đã xảy ra trên toàn cầu. Hiện nay trên 40 triệu người nhiễm HIV.

Vào những năm giữa 1990 trên một triệu người HIV dương tính được báo cáo ở Mỹ. Về nguồn gốc, những người đàn ông quan hệ tình dục đồng giới chiếm hai phần ba các trường hợp này và 30% được cho là do những người sử dụng ma túy đường tình mạch và những người bạn tình của họ. Tuy nhiên, do những thay đổi hành vi, tỷ lệ mắc nhiễm khuẩn trong những người quan hệ tình dục đồng giới đã giảm. Nam giới chiếm phần lớn những người mắc AIDS, mặc dù tỷ lệ mắc ở nữ tiếp tục tăng. Khoảng 70% những bệnh nhân ưa chảy máu A và 35% bệnh nhân với bệnh ưa chảy máu B đã được truyền các sản phẩm máu trước năm 1985 bị nhiễm HIV. Rất may là từ đó, việc cho máu và huyết thanh được sàng lọc các kháng thể HIV-1 và các yếu tố đông máu được sử dụng trong điều trị bệnh ưa chảy máu, được điều trị để bất hoạt HIV.

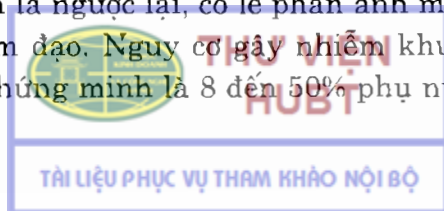
Những cư dân của châu Phi dưới Sahara chịu sự tàn phá của AIDS nhiều hơn những người ở các vùng khác. Mặc dù chưa có những thống kê chính xác ở vùng này như ở những nước đã công nghiệp hoá, trong các vùng ở dưới sa mạc Sahara được ước đoán khoảng 25% dân số dương tính với HIV. Hình thái dịch tễ học khác với ở Mỹ. Những bệnh nhân châu Phi hiếm khi được báo cáo là quan hệ tình dục đồng giới hoặc sử dụng ma túy đường tình mạch. Tỷ lệ về giới của AIDS ở châu Phi chỉ có ưu thế nhẹ ở nam giới, chứng tỏ sự ưu thế của sự lan tràn theo quan hệ tình dục khác giới của nhiễm khuẩn.

Nhiều trường hợp AIDS vừa được báo cáo ở các nước phương Tây. Cũng như ở Mỹ, phần lớn xảy ra ở những người đàn ông quan hệ tình dục đồng giới, những người sử dụng ma túy đường tình mạch và những người bạn tình của họ và những người làm nghề mãi dâm. AIDS vừa được báo cáo là đang tăng ở châu Á và ở một số nước trong vùng này (Thái Lan, Ấn Độ) vừa được mô tả là có tăng ngày càng nhanh về số lượng của nhiễm khuẩn HIV.

Sự truyền HIV

Ngày nay đã rõ là với ngoại lệ của truyền trực tiếp của HIV qua máu hoặc các sản phẩm của máu như sử dụng ma túy đường tình mạch và những người nhận truyền máu, AIDS được truyền chủ yếu như một bệnh hoa liễu cả quan hệ tình dục cùng giới và khác giới. Sự tăng có ý nghĩa của HIV vừa được phân lập không chỉ từ máu, mà cũng từ tinh dịch, dịch tiết âm đạo, sữa và dịch não tuỷ. Trừ dịch não tuỷ, sự hiện diện của HIV trong các dịch này phản ánh sự có mặt của cả các lympho bào và virus tự do.

Trong những người đàn ông quan hệ tình dục đồng giới, người giao hợp qua hậu môn có nguy cơ đặc biệt cao với nhiễm HIV. Virus được truyền từ tinh dịch qua dịch trong niêm mạc trực tràng và có thể gây nhiễm khuẩn những tế bào biểu mô một cách trực tiếp. Trong tiếp xúc của quan hệ tình dục khác giới, việc truyền thường từ nam qua nữ hơn là ngược lại, có lẽ phản ánh mật độ của HIV trong tinh dịch lớn hơn trong dịch âm đạo. Nguy cơ gây nhiễm khuẩn một phụ nữ với HIV được xác nhận bằng việc chứng minh là 8 đến 50% phụ nữ được thụ tinh nhân tạo



với tinh dịch của những người cho sau này được chứng minh là HIV dương tính đã trở thành bị nhiễm HIV. Hơn nữa, những tổn thương đường sinh dục, thường gây nên do các bệnh lây truyền theo đường tình dục khác, tạo thuận lợi cho việc xâm nhập của virus và dẫn đến một nguy cơ cao đặc biệt mắc AIDS.

AIDS không lây truyền do một tiếp xúc ngẫu nhiên không phải quan hệ tình dục. Một mối quan tâm đặc biệt của cán bộ y tế là khả năng nhiễm HIV do những tiếp xúc với virus do tai nạn. Trong những nghiên cứu tiên cứu của hàng trăm cán bộ y tế bị “đâm kim” hoặc những tiếp xúc do tai nạn với máu từ những bệnh nhân AIDS, dưới 1% các trường hợp phát triển các kháng thể với HIV. Việc điều trị trực tiếp với các tác nhân chống virus có hiệu quả.

Bệnh sinh

Tác nhân gây bệnh chính của AIDS là HIV-1, một retrovirus RNA có chứa một reverse transcriptase (polymerase DNA phụ thuộc RNA). HIV là một thành phần của họ retrovirus, đặc biệt một thứ nhóm của lentivirus. Lentivirus ở động vật đã được nhận biết trên một thế kỷ, nhưng lentivirus ở người mới được xác định dưới ba thập kỷ.

Genom của HIV-1 bao gồm hai chuỗi đơn RNA 9,7– kd giống nhau được bao bọc trong một lõi các protein của virus. Lõi này lại được bao bọc bởi hai lớp phospholipid có nguồn gốc từ màng tế bào của túc chủ, trong đó có các glycoprotein được mã hoá bởi virus (gp120 và gp41). Cùng với các gen *gap*, *pol* và *env* là đặc trưng của tất cả các virus RNA tiềm năng phiên mã mạnh, HIV-1 chứa 6 gen khác mã hoá những protein tham gia vào việc điều hoà phiên mã của virus. Những tế bào đích đặc hiệu với HIV-1 là những lympho bào T hỗ trợ CD4⁺ và những thực bào đơn nhân, mặc dù nhiễm khuẩn những tế bào khác, chẳng hạn như những lympho bào B, những tế bào thần kinh đệm và những tế bào biểu mô ruột cũng xảy ra.

Chu kỳ đời sống phiên mã của HIV-1 như sau:

1. Gắn: HIV tự do hoặc của một lympho bào nhiễm khuẩn có thể truyền virus tới một tế bào không nhiễm khuẩn. Glycoprotein của vỏ HIV gp120 hoặc trên các virus tự do hoặc trên bề mặt của một tế bào nhiễm khuẩn, gắn với phân tử CD4 trên bề mặt của những lympho bào T hỗ trợ.

2. Tiếp nhận: sự gắn của gp120 với CD4 cho phép gp41 cài vào màng tế bào của lympho bào. Vì vậy kích thích sự hoà hợp của vỏ virus với màng của lympho bào với sự tiếp nhận sau đó của virus. Việc HIV-1 đi vào tế bào đích in vitro đòi hỏi có sự gắn của virus với một đồng thụ thể, thụ thể β -chemokin 5 (CCR-5). Các phối tử của chemokin với thụ thể này là RANTES và protein của đại thực bào 1 α và 1 β (MIP-1 α , MIP-1 β). Khoảng 1% những người Capca (Georgian) là đồng hợp tử với những sai sót chính trong gen CCR-5 và còn không bị nhiễm khuẩn HIV, ngay cả khi phơi nhiễm mạnh với tác nhân này. Các dị hợp tử với alen CCR-5 đột biến cũng giúp bảo vệ một phần chống nhiễm khuẩn HIV. Đáng lý thú là, alen đột biến

được tìm thấy tới 20% những người Cap-ca, nhưng không có ở những người da đen hay người châu Á. Một số người đã tiếp xúc với HIV nhiều lần và không có biến đổi huyết thanh và có thể một số người nhiễm HIV dài hạn không tiến triển thành AIDS có mức chemokin cao, nó có thể ức chế các đồng thụ thể với HIV.

3. Tổng hợp DNA: Trong bào tương của lympho bào T, virus không được bao bọc và RNA của nó được sao chép vào DNA chuỗi xoắn kép bởi reverse transcriptase của retrovirus.

4. Sự tích hợp của virus: DNA nguồn gốc từ virus được tích hợp vào bộ gen của túc chủ bởi protein integrase của virus, vì vậy sản sinh ra thể tiềm tàng của HIV-1. Các gen virus được phiên mã cùng với các nhiễm sắc thể của túc chủ, vì vậy tồn tại cùng với đời sống của tế bào.

5. Sự phiên mã của virus: RNA của virus được tái sản xuất bởi sự hoạt hoá phiên mã của provirus HIV đã được tích hợp, một quá trình đòi hỏi “sự hoạt hoá” của tế bào T và sự có mặt của một số yếu tố phiên mã của túc chủ có thể gây cảm ứng được.

6. Sự lan tràn của virus: Để hoàn thiện chu kỳ sống, những virus mới sinh tụ tập trong bào tương và lan tràn sang những tế bào đích khác. Việc này được thực hiện hoặc bằng sự hợp nhất của một tế bào đã nhiễm khuẩn với một tế bào không nhiễm khuẩn hoặc bằng sự nảy chồi của các virion từ màng bào tương của một tế bào đã nhiễm khuẩn.

Cơ chế theo đó HIV giết chết những lympho bào T đã nhiễm khuẩn còn chưa được biết rõ. Trong các cơ chế tác động mạnh gây thiếu hụt những lympho bào CD4' là độc tế bào trực tiếp do virus, sự làm sạch miễn dịch những tế bào nhiễm khuẩn và tác động của các chất trung gian thứ phát như các cytokin. Dù các cơ chế như thế nào, có sự kết hợp giữa số lượng virus tăng và sự giảm số lượng của các lympho bào CD4'.

Khoảng thời gian dài giữa nhiễm HIV-1 và sự xuất hiện các triệu chứng lâm sàng của AIDS liên quan với một số lượng nhỏ những lympho bào T bị nhiễm khuẩn và sự tiềm tàng của virus. Chỉ 10^{-5} đến 10^{-1} tế bào đơn nhân lưu thông có mRNA của virus có thể phát hiện được, nhưng khoảng 1% tế bào T lưu thông có chứa DNA của provirus. Mặc dù nhiều tế bào nhiễm khuẩn không phiên mã virus, mà chỉ chứa HIV-1 tiềm tàng, nhiều tế bào có chứa các virus đang phiên mã một cách tích cực. Trong nhiễm khuẩn tiềm tàng, virus có thể tồn tại dưới ba dạng: RNA virus không sao chép có thể tồn tại trong bào tương của những tế bào T nghỉ ngơi; DNA của virus không tích hợp, và vì vậy không sao chép có thể có trong tế bào; trong một tế bào T nghỉ ngơi, DNA của provirus đã tích hợp có thể vẫn không sao chép. Những cơ chế là nền tảng cho sự tiềm tàng và sự chuyển đổi thành một nhiễm khuẩn phân huỷ chưa được hiểu biết rõ hoàn toàn.

Sự khởi phát của phiên mã virus trong một nhiễm khuẩn HIV-1 tiềm tàng

phụ thuộc vào sự cảm ứng các protein của túc chủ trong hoạt hoá tế bào T. Sự điều hoà phiên mã virus liên quan với sự lắp lại tận cùng dài LTR di chuyển dọc bên sườn của cả hai đầu tận của bộ gen virus. LTR được hoạt hoá bởi nhiều yếu tố phân bào của tế bào T và bởi những cytokin khác nhau do bạch cầu đơn nhân/đại thực bào sản xuất, bao gồm TNF- α và IL-1. Hơn nữa, LTR cũng có thể được hoạt hoá bởi các protein được sản xuất bởi những virus khác gây nhiễm khuẩn những bệnh nhân AIDS, chẳng hạn như herpesvirus, virus Epstein-Barr, adenovirus và cytomegalovirus. Vì vậy, việc hoạt hoá của hệ thống miễn dịch bởi nhiều tác nhân nhiễm khuẩn có thể thúc đẩy sự phiên mã của HIV.

Miễn dịch học của AIDS

Sự phá huỷ những tế bào T CD4⁺ bởi HIV có thể làm mất chức năng một cách cơ bản toàn bộ hệ miễn dịch vì phân nhóm này của những lympho bào bọc lộ các chức năng điều hoà và tác động liên quan với cả miễn dịch tế bào và thể dịch. Vì vậy, ở một bệnh nhân AIDS điển hình, tất cả các thành phần của hệ miễn dịch thường bị rối loạn, bao gồm những tế bào T, tế bào B, tế bào NK và bạch cầu đơn nhân/ đại thực bào.

Những lympho bào T CD4⁺ bao gồm hai loại chức năng: những tế bào hỗ trợ và khuếch đại (hay cảm ứng). Quần thể đầu tiên bị tác động trong nhiễm HIV là phân nhóm khuếch đại. Thông thường, toàn bộ số lượng của lympho bào CD4⁺ giảm xuống tới dưới 500 tế bào/ μ l và tỷ lệ tế bào T hỗ trợ với tế bào T ức chế giảm xuống từ một chuẩn bình thường là 2,0 xuống tới 0,5. Số lượng tế bào CD8⁺ (độc tế bào/ức chế) thay đổi, mặc dù trong AIDS, hầu hết những tế bào này hình như là loại độc tế bào.

Những thiếu sót trong chức năng tế bào T được biểu hiện bởi những phản ứng không đầy đủ với test da của nhiều kháng nguyên (quá mẫn chậm) và những phản ứng với các yếu tố phân bào và các kháng nguyên in vitro bị cản trở. Hơn nữa, sự thiếu hụt của những tế bào CD4⁺ làm giảm mức của IL-2, một cytokin được sản xuất ra trong phản ứng với các kháng nguyên kích thích việc giết các tế bào T độc tế bào. Vì vậy, ở một bệnh nhân AIDS, những tế bào T độc tế bào đặc hiệu kháng nguyên cần thiết cho việc làm sạch các virus và các tác nhân nhiễm khuẩn khác.

Ở những người nhiễm HIV, miễn dịch thể dịch cũng bất thường. Việc sản xuất ra các kháng thể phản ứng với một kích thích kháng nguyên đặc hiệu giảm rõ rệt, thường dưới 10% mức bình thường. Những tế bào B cũng có giảm phản ứng tăng sinh in vitro với các yếu tố phân bào và các kháng nguyên. Vì vậy, huyết thanh của những bệnh nhân AIDS thường có các mức cao của globulin miễn dịch đa dòng, các tự kháng thể và các phức hợp miễn dịch. Sự trái ngược rõ rệt này được cắt nghĩa bởi một sự thực là nhiễm khuẩn tái phát với các virus hoạt hoá tế bào B đa dòng (ví dụ, virus Epstein-Barr hoặc cytomegalovirus) kích thích một cách hằng định những tế bào B để sản xuất ra các globulin miễn dịch không đặc hiệu. Việc thiếu những lympho bào CD4⁺ cản trở việc tăng sinh của những tế bào T độc tế bào bình thường có thể loại trừ những tế bào B nhiễm khuẩn virus Epstein-Barr.

Hoạt động của những tế bào NK giảm nặng trong bệnh AIDS. Vì những tế bào này giết những tế bào nhiễm virus và tế bào u, sự thiếu hụt này có thể góp phần vào việc xuất hiện những u ác tính và nhiễm virus gây nguy hại cho những bệnh nhân này. Sự ức chế hoạt động của những tế bào NK liên quan với cả giảm số lượng tế bào NK và giảm mức IL-2, do mất những tế bào CD4'.

Lentivirus có xu hướng tấn công những bạch cầu đơn nhân/đại thực bào, vì vậy không lấy gì làm lạ là những đại thực bào bị nhiễm HIV-1 có thể là nguồn dự trữ cho sự lan tràn của virus. Đáng chú ý là một số đại thực bào bộc lộ CD4 trên bề mặt của chúng. Không giống như các lympho bào T bị giết bởi HIV, những đại thực bào bị nhiễm khuẩn bộc lộ ít hoặc không có độc tính. Những đại thực bào của những bệnh nhân AIDS có khả năng thực bào các phức hợp miễn dịch và các tiểu phần đã được opsonin hoá bị cản trở, hoá ứng động giảm và phản ứng với các kích thích kháng nguyên cũng bị cản trở.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng của AIDS

Những bệnh nhân AIDS không được điều trị biểu hiện một giới hạn rộng của những biểu hiện lâm sàng bắt đầu với một bệnh cấp tính, tự giới hạn và kết thúc sau nhiều tháng tới nhiều năm muộn hơn một suy giảm miễn dịch bùng nổ và những biến chứng gây chết người.

Hai đến ba tuần lễ sau khi tiếp xúc với HIV, trước khi xuất hiện những kháng thể chống virus, những người bị nhiễm khuẩn thường biểu hiện một bệnh cấp tính giống bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Ít phổ biến hơn, bệnh biểu hiện các triệu chứng thần kinh gợi ý một viêm não hoặc một số thể của bệnh thần kinh. Sốt, đau cơ, bệnh hạch, đau họng và ban đỏ là phổ biến. Hầu hết các triệu chứng này mất đi sau hai đến ba tuần, mặc dù bệnh hạch, sốt và đau cơ có thể tồn tại trong một số tháng. Biến đổi huyết thanh xảy ra từ 1 đến 10 tuần sau khởi phát của bệnh cấp tính này.

Bệnh hạch toàn thân dai dẳng được định nghĩa là những hạch to có thể sờ thấy được ở hai hoặc nhiều hơn các vị trí ngoài hạch bẹn, tồn tại trên ba tháng ở một người nhiễm HIV. Bệnh phát triển như một phần của hội chứng HIV cấp hoặc trong vòng một số tháng của chuyển đổi huyết thanh. Các vị trí phổ biến nhất của tổn thương là những hạch nách, bẹn và cổ sau, mặc dù hầu như bất kỳ nhóm hạch nào cũng có thể bị tổn thương. Nhiều tế bào trong các hạch bị tổn thương, đặc biệt những tế bào có tua của nang lympho có chứa các virus đang phiên mã một cách tích cực. Sinh thiết các hạch này phát hiện những thay đổi phản ứng với quá sản nang nhưng không có ý nghĩa chẩn đoán. Bệnh hạch toàn diện dai dẳng không có ý nghĩa chẩn đoán liên quan với sự tiến triển của nhiễm HIV tới AIDS.

Hầu hết những bệnh nhân nhiễm HIV bộc lộ các kháng nguyên virus và các kháng thể trong 6 tháng. Sự sao chép của virus còn ở mức tối thiểu trong khoảng thời gian thay đổi (tới 10 năm hoặc lâu hơn), trong thời gian này người bị nhiễm khuẩn không có triệu chứng. Tuy nhiên, như đã nêu trên, sự sao chép của virus lại

bắt đầu ở một thời điểm nào đó và số lượng của những tế bào T CD4⁺ bắt đầu giảm. Bệnh nhân vẫn không có triệu chứng cho đến khi tổng số lympho bào CD4⁺ giảm xuống dưới 500/ μ l. Vào thời điểm này, các triệu chứng thể trạng không đặc hiệu có thể xuất hiện cùng với những nhiễm khuẩn cơ hội. Ở mức dưới 150 tế bào CD4⁺/ μ l và tỷ lệ CD4:CD8 dưới 0,8, bệnh tiến triển một cách nhanh chóng. Rất nhiều loại vi khuẩn, virus, nấm và nguyên sinh động vật tấn công bệnh nhân suy giảm miễn dịch, sacom Kaposi và các bệnh tăng sinh lympho có thể xuất hiện và bệnh thần kinh là phổ biến.

Tính đa dạng của nhiễm khuẩn

Phần lớn những bệnh nhân AIDS bị nhiễm khuẩn phổi cơ hội. Viêm phổi do *Pneumocystis jiroveci* (trước đây là *P. Carini*) xảy ra vào một thời gian nào đó trong trên hai phần ba số bệnh nhân, và nhiễm khuẩn phổi do cytomegalovirus và *mycobacterium avium-intracellulare* là phổ biến. Những bệnh nhân AIDS cũng nhạy cảm với bệnh lao và nhiễm khuẩn *Legionella*.

Viêm màng não do *Cryptococcus* là một biến chứng tàn phá, chiếm 5 đến 8% tất cả những nhiễm khuẩn cơ hội ở bệnh nhân AIDS. Bệnh toxoplasma ở não là nguyên nhân phổ biến nhất của các tổn thương khối trong não. Viêm não Herpes đôi khi là biến chứng của AIDS.

Ỉa chảy là triệu chứng dạ dày ruột phổ biến nhất trong AIDS, xảy ra ở trên 75% các bệnh nhân. Những nhiễm khuẩn đồng thời với nhiều vi khuẩn là phổ biến. Tác nhân gây bệnh thường gặp nhất là các nguyên sinh động vật gồm *Cryptosporidium*, *Isospora belli* và *Giardia lamblia*. Các loài *M. avium-intracellulare* và *Salmonella* là những nguyên nhân vi khuẩn phổ biến nhất của ỉa chảy ở những bệnh nhân AIDS. Nhiễm Cytomegalovirus của đường tiêu hoá có thể biểu hiện như viêm đại tràng kết hợp với ỉa chảy nước.

Thực ra tất cả những bệnh nhân AIDS mắc một số thể bệnh của da, nhiễm khuẩn là những nguyên nhân chiếm ưu thế. Tụ cầu vàng là tác nhân vi khuẩn da phổ biến nhất, gây nên phỏng, tổn thương mụn mủ sâu (mụn mủ) và viêm nang lông. Nhiễm herpes simplex da – niêm mạc mạn tính cũng là đặc trưng của AIDS và được coi là một nhiễm khuẩn chỉ điểm trong việc xác định chẩn đoán. Những tổn thương da gây nên do u mềm lây (*molluscum contagiosum*) và virus u nhú ở người là phổ biến, cũng như bệnh ghê và các nhiễm khuẩn các chủng *Candida*.

Những nghiên cứu sau chết ở những bệnh nhân chết vì AIDS đã phát hiện những biến đổi bệnh lý trong hệ thống thần kinh trung ương ở trên ba phần tư số trường hợp và những triệu chứng thần kinh xảy ra ở một phần ba số bệnh nhân. Nhiễm khuẩn trực tiếp của não với HIV dẫn đến một bệnh não bán cấp, cũng được gọi là phức hợp sa sút trí tuệ AIDS. Bệnh chất trắng não nhiều ổ tiến triển nặng dần là một biến chứng gây tử vong.

Sacom Kaposi là một u ác tính nhiều trung tâm tương đối hiếm gặp. Nó có đặc điểm là những nhân u ở da và các tạng (ít phổ biến hơn), trong đó các kênh và các

khoang mạch được phủ bởi nội mô kết hợp với những tế bào hình thoi. Bệnh được mô tả một cách kinh điển ở những người đàn ông già nhưng cũng kết hợp với liệu pháp suy giảm miễn dịch trước đại dịch AIDS. Điều trị bằng corticosteroid và liệu pháp azathioprin cho ghép thận và các bệnh tự miễn dịch được tìm thấy kết hợp với một số ca sacom Kaposi. Một cách tương tự, những bệnh nhân AIDS, đặc biệt là ở những người đàn ông tình dục đồng giới hơn là những người sử dụng ma túy đường tình mạch, có nguy cơ rất cao phát sinh sacom Kaposi. Thực ra, việc xảy ra sacom Kaposi ở một người khoẻ dưới 60 tuổi được coi là bằng chứng để chẩn đoán AIDS. Không giống như loại lành tính kinh điển của sacom Kaposi, u da trong AIDS phổ biến là xâm lấn mạnh và thường xâm nhập đường tiêu hoá và phổi, xâm nhập phổi thường dẫn đến tử vong.

Những nghiên cứu mới đây vừa phát hiện một chủng mới của herpesvirus (HHV8) trong tất cả các thể của sacom Kaposi, bao gồm sacom Kaposi kết hợp với AIDS, thể châu Âu kinh điển ở những người đàn ông già và sacom Kaposi ở những người suy giảm miễn dịch nhận ghép tạng. HHV8 cũng được cho là nguyên nhân của thể u lympho đặc biệt kết hợp với AIDS (u lympho tràn dịch tiên phát) và của bệnh Castleman kết hợp với AIDS. Virus vừa được phát hiện ở cả những tế bào thoi và những tế bào nội mô dệt của tổn thương sacom Kaposi. Sự có mặt của HHV8 trong máu dự báo mạnh sự phát triển muộn hơn của sacom Kaposi. Thực ra 75% những người nhiễm HIV có HHV8 trong máu phát sinh Kaposi trong vòng 5 năm. Người ta cho rằng HHV8 được truyền theo đường tình dục vì hầu như tất cả những người mang gen HIV quan hệ tình dục đồng giới bị nhiễm virus này trong khi chỉ một phần tư những người sử dụng ma túy quan hệ tình dục khác giới nhiễm HIV có mang HHV8.

Những bệnh tăng sinh lympho tế bào B phổ biến ở những bệnh nhân AIDS. Tình trạng suy giảm miễn dịch bẩm sinh và mắc phải kết hợp với quá sản tế bào B, thường biểu hiện như bệnh hạch toàn diện. Hội chứng tăng sinh lympho này có thể dẫn đến sự xuất hiện những u lympho tế bào B độ cao. Thực ra, tất cả các bệnh nhân đã được điều trị suy giảm miễn dịch để ghép thận có nguy cơ phát sinh u lympho lớn gấp 35 lần người bình thường, và trong một phần ba số trường hợp bệnh khu trú ở hệ thần kinh trung ương. Những u lympho ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch mạn tính có thể biểu hiện như một tăng sinh tế bào B đa dòng xâm lấn hoặc như một u lympho tế bào B đơn dòng. Nhiều trong số những bệnh nhân này có bằng chứng huyết thanh học của một nhiễm khuẩn virus Epstein–Barr và bộ gen của những virus này đã được chứng minh trong những tế bào u.

Quá sản của tế bào B và bệnh hạch toàn thân có trước khi xuất hiện bệnh tăng sinh lympho ác tính. Những u lympho kết hợp HIV thường biểu hiện là loại tế bào lớn, cũng như thường gặp trong các bệnh suy giảm miễn dịch khác. Hình ảnh nổi bật của các u lympho kết hợp với AIDS là sự ưu thế đặc biệt của bệnh ngoài hạch, đặc biệt là u lympho tiên phát của não. Đồng thời các u lympho của đường tiêu

hoá, gan và tuỷ xương thường gặp. Bộ gen của virus Epstein–Barr cũng được chứng minh trong nhiều u lympho gặp trong bệnh AIDS.

Điều trị nhiễm khuẩn HIV

Những phương pháp được sử dụng để điều trị nhiễm HIV tập trung vào những protein HIV bắt buộc phải có cho sự sao chép của HIV và đủ khác biệt với những protein của tế bào bình thường để có các đích rõ ràng. Những tác nhân đầu tiên được dự định là ức chế chức năng của reverse transcriptase (RT), một enzym không phải của động vật có vú. Sử dụng các phức hợp ức chế RT và quan trọng nhất là phát triển các thuốc ức chế protease của HIV dẫn đến việc kết hợp các biện pháp điều trị để ức chế HIV. Các thuốc này được gọi là liệu pháp kháng retrovirus hoạt động cao (HAART). Việc dùng HAART là một cuộc cách mạng trong điều trị AIDS, làm giảm tử vong liên quan với AIDS và làm tăng các chỉ số sức khoẻ cho những bệnh nhân AIDS.

Không giống như các reverse transcriptase của hầu hết các retrovirus, RT của HIV không có chức năng sửa đổi và các đột biến của HIV thường gặp nhiều hơn so với các retrovirus khác. Tỷ lệ đột biến cao không chỉ tạo thuận lợi cho việc tránh khỏi hệ miễn dịch của chúng và cũng kích thích khả năng của chúng sinh ra những đột biến chức năng không nhạy cảm với HAART. Mặc dù sự kết hợp của ba hay nhiều hơn các thuốc trong hầu hết các phác đồ của HAART ức chế sự sao chép của virus, những đột biến của HIV đề kháng với nhiều tác nhân hoá trị liệu hiện nay chiếm một tỷ lệ có ý nghĩa của các thể phân lập HIV. Các thuốc HAART không vượt qua hàng rào máu – não một cách có hiệu quả và não có thể là nơi trú ẩn của virus này. Định lượng các tế bào HIV+ đã dẫn đến kết luận là điều trị triệt căn virus khỏi cơ thể không thể là hy vọng hiện thực khi sử dụng các loại hoá trị liệu hiện nay đã có sẵn. Cuối cùng, ngay cả nếu HAART dẫn tới loại bỏ hoàn toàn những tế bào HIV+ từ máu, việc dừng tạm thời việc điều trị cho phép hoạt hoá lại của HIV từ các nguồn dự trữ ngoài tuần hoàn.

HIV-2

Vào năm 1985, những người mãi dâm tương đối khoẻ mạnh ở Senegan được phát hiện có mang các kháng thể phản ứng chéo với retrovirus của khi được gọi là SIV. Một năm sau đó, một retrovirus giống HIV-2 được phân lập từ những bệnh nhân Tây Phi âm tính với các kháng thể kháng HIV-1. Các kháng thể với retrovirus mới này, ngày nay được gọi là HIV-2, cũng phản ứng chéo với các kháng nguyên SIV. Các huyết thanh làm lạnh đông từ Tây Phi ghi năm 1960 cũng vừa được chứng minh là có chứa các kháng thể kháng HIV-2. Ở Guinea-Bissau, nhiễm khuẩn HIV-2 vừa được phát hiện ở 8% những phụ nữ có mang, 10% những người cho máu nam giới và trên một phần ba gái mãi dâm. Nhiễm khuẩn này hiện nay cũng được báo cáo ở các vùng khác của châu Phi, châu Âu và Mỹ.

Về hình thái học, HIV-2 tương tự như HIV-1 và tình trạng suy giảm miễn dịch kết hợp với nhiễm HIV-2 không thể phân biệt được với AIDS gây nên do

HIV-1. Những yếu tố nguy cơ với nhiễm khuẩn cả hai bệnh hình như giống nhau. Tuy nhiên, HIV-2 khó lây truyền hơn nhiều so với HIV-1 và những người nhiễm HIV-2 ít khi tiến triển thành AIDS.

6. TỰ MIỄN DỊCH VÀ CÁC BỆNH TỰ MIỄN DỊCH

6.1. Bệnh tự miễn dịch xảy ra khi sự dung nạp miễn dịch bị phá vỡ

Tự miễn dịch có nghĩa là một phản ứng sinh ra chống lại các tự kháng nguyên. Trung tâm của quan niệm tự miễn dịch là sự phá vỡ khả năng của hệ miễn dịch phân biệt giữa các kháng nguyên của mình và không phải của mình. Tự miễn dịch được cắt nghĩa một cách kinh điển như một phản ứng miễn dịch bất thường gây bệnh một cách chắc chắn. Tuy nhiên, ngày nay người ta đã biết rõ rằng những phản ứng tự miễn dịch là phổ biến và cần thiết cho việc điều hoà của hệ miễn dịch. Bình thường các kháng thể kháng các vị trí tương quan (các kháng thể kháng vị trí gắn kháng nguyên của các globulin miễn dịch) có vai trò như các protein điều hoà quan trọng của phản ứng miễn dịch và sự có mặt của nó theo định nghĩa là một phản ứng tự miễn dịch. Khi các cơ chế điều hoà này do một tác động nào đó bị rối loạn, việc sản xuất các tự kháng thể không được kiểm soát hoặc sự xuất hiện một nhận biết tế bào – tế bào bất thường gây bệnh. Sự có mặt của các kháng thể đặc hiệu là có lợi trong chẩn đoán các bệnh tự miễn dịch nhưng chưa đủ để định rõ một bệnh tự miễn dịch. Cần chứng minh rõ mối tương quan nhân quả trong đó phản ứng tự miễn dịch (tế bào hoặc thể dịch) liên quan một cách trực tiếp với quá trình bệnh. Đến nay chỉ có một số ít các bệnh (ví dụ bệnh lupus ban đỏ hệ thống và viêm tuyến giáp) đáp ứng một cách chặt chẽ các tiêu chuẩn này.

Một phản ứng tự miễn dịch bất thường với các tự kháng nguyên có nghĩa là mất dung nạp miễn dịch. Thuật ngữ dung nạp theo truyền thống nghĩa là một trạng thái trong đó không có một phản ứng miễn dịch có thể đo lường được với các kháng nguyên đặc hiệu (thường là tự kháng nguyên). Lý do cho sự mất dung nạp miễn dịch trong các bệnh tự miễn dịch chưa được biết rõ. Những nghiên cứu thực nghiệm chứng minh rằng sự dung nạp bình thường với các tự kháng nguyên là một quá trình tích cực, đòi hỏi sự tiếp xúc giữa các tự kháng nguyên và các tế bào miễn dịch. Ở bào thai, sự dung nạp đã được xác định với các tự kháng nguyên mà ở người trưởng thành chúng gây nên các phản ứng miễn dịch mạnh. Không có bằng chứng nhiều về việc gây dung nạp là tập hợp các phản ứng miễn dịch tích cực và đang diễn ra, có thể được gây ra theo nhiều đường. Vì vậy, sự dung nạp tốt nhất được coi là một tình trạng tích cực trong đó phản ứng miễn dịch bị ức chế bởi các sản phẩm ức chế. Việc gây dung nạp với một kháng nguyên, một phần liên quan với liều của kháng nguyên mà các tế bào của một cơ thể nguyên vẹn tiếp xúc với nó. Cả những tế bào T và những tế bào B đều trở thành dung nạp – những tế bào T hỗ trợ sau khi phơi nhiễm với những liều thấp của kháng nguyên và những tế bào B sau khi phơi nhiễm với một liều lớn.

Những lý thuyết về tự miễn dịch

Các tự kháng nguyên không thể tiếp cận

Giả thuyết đơn giản nhất để cắt nghĩa sự mất dung nạp trong các trạng thái của bệnh tự miễn dịch là một phản ứng miễn dịch phát triển với một tự kháng nguyên bình thường không thể tiếp cận được với hệ miễn dịch. Các kháng nguyên của mô thường được chứa bên trong các tế bào và không phơi nhiễm hoặc không được giải phóng cho đến khi một số loại mô bị tổn thương. Khi các kháng nguyên này được giải phóng, một phản ứng miễn dịch phát sinh. Những ví dụ của typ phản ứng này là sự hình thành kháng thể chống lại tinh trùng, mô thủy tinh thể và myelin. Liệu các tự kháng thể này có thể gây tổn thương một cách trực tiếp? Trong trường hợp các kháng thể kháng tinh trùng, ngoài một viêm tinh hoàn khu trú, không có bằng chứng là chúng gây ra một tổn thương toàn diện. Vì vậy, mặc dù các tự kháng thể có thể hình thành chống lại các kháng nguyên “đã được cô lập” một cách bình thường, chỉ có bằng chứng không chắc chắn là chúng gây bệnh.

Chức năng tế bào T bất thường

Các phản ứng tự miễn dịch vừa được xác định như một hậu quả của những bất thường trong hệ thống của tế bào T. Hầu hết các phản ứng miễn dịch đòi hỏi sự tham gia của tế bào T để hoạt hoá những tế bào B đặc hiệu kháng nguyên. Vì vậy, những thay đổi trong số lượng hoặc các hoạt động chức năng của những tế bào T hỗ trợ hoặc ức chế có thể được cho là có ảnh hưởng tới khả năng của túc chủ phát triển một phản ứng miễn dịch. Thực ra, những bất thường của tế bào T, đặc biệt những tế bào T ức chế, đã được mô tả trong nhiều bệnh tự miễn dịch. Ví dụ, có các báo cáo về hoạt động của tế bào ức chế bị sai sót trong bệnh lupus ban đỏ hệ thống ở người và trên thực nghiệm. Các kháng thể hướng lympho cũng đã được mô tả ở những bệnh nhân lupus. Những bất thường trong chức năng của tế bào ức chế là đặc điểm của các bệnh miễn dịch khác, bao gồm xơ gan mật tiên phát, viêm tuyến giáp, đa xơ cứng, nhược cơ nặng, viêm khớp dạng thấp và xơ cứng bì. Tuy nhiên, vấn đề cơ bản là liệu những biến đổi này trong chức năng của tế bào ức chế gây ra bệnh hay chúng chỉ là hiện tượng ngẫu phát. Những thiếu sót trong chức năng của những tế bào ức chế cũng được mô tả ở những người không có bằng chứng của bệnh tự miễn dịch.

Cũng đã có sự chú ý về những bất thường trong chức năng của tế bào T hỗ trợ trong bệnh tự miễn dịch. Những tế bào T hỗ trợ được xác định bởi vai trò của chúng trong hoạt hoá tế bào B đặc hiệu kháng nguyên. Người ta cũng đã cho rằng những tế bào này duy trì sự dung nạp của tế bào T hỗ trợ gây nên do những liều thấp của kháng nguyên. Những bằng chứng mới đây chỉ rõ rằng những tế bào này trở nên tự phản ứng trong nhiều bệnh tự miễn dịch. Một cơ chế chia khoá trong tự miễn dịch là giảm methyl hoá gây nên do thuốc và các tác nhân khác. Tác động này dẫn đến tăng điều hoà của kháng nguyên chức năng bạch cầu 1 (LFA-1) và hoạt hoá của tế bào B không phụ thuộc kháng nguyên. Một ví dụ tự hoạt hoá của

tế bào T gây mất tính đặc hiệu kháng nguyên là lupus gây nên do thuốc. Trên thực nghiệm, cũng có thể phá vỡ typ này của sự dung nạp bằng việc thay đổi kháng nguyên theo cách để tế bào hỗ trợ được hoạt hoá và kích thích những tế bào B. Một ví dụ là sự biến đổi kháng nguyên do sự phân giải một phần hoặc sự kết hợp của một kháng nguyên với một protein vận chuyển. Một số bệnh thấp gây nên do những tự kháng thể với các protein của mô liên kết bị phân giải một phần, chẳng hạn như sợi tạo keo và sợi chun. Trong một số bệnh thiếu máu tan huyết gây nên do thuốc, sự gắn của thuốc với màng hồng cầu gây tiêu huyết.

Sự giống nhau về phân tử

Một cơ chế khác theo đó sự dung nạp của tế bào T hỗ trợ bị suy yếu liên quan với những kháng thể chống các kháng nguyên ngoại lai phản ứng chéo với tự kháng nguyên. Ở đây những tế bào T hỗ trợ hoạt động “đúng” và không gây hình thành tự kháng thể. Một ví dụ khác là bệnh thấp tim, trong đó các kháng thể được hình thành chống lại những kháng nguyên của vi khuẩn liên cầu phản ứng chéo với các kháng nguyên của cơ tim – một hiện tượng được biết là sự giống nhau về phân tử.

Sự hoạt hoá tế bào B đa dòng

Sự mất dung nạp có thể liên quan với hoạt hoá tế bào B đa dòng, trong đó những lympho bào B bị hoạt hoá một cách trực tiếp bởi các chất phức tạp chứa nhiều vị trí kháng nguyên (ví dụ các vách tế bào vi khuẩn và các virus). Sự phát triển của yếu tố dạng thấp trong viêm khớp dạng thấp, các kháng thể kháng DNA trong lupus ban đỏ và các kháng thể khác đã được mô tả sau nhiễm khuẩn vi khuẩn, virus và ký sinh trùng.

Tổn thương mô trong các bệnh tự miễn dịch

Tổn thương mô trong các bệnh tự miễn dịch theo truyền thống đã được coi là typ ban đầu (nguyên mẫu) của bệnh phức hợp miễn dịch, nó liên quan với các phức hợp được hình thành hoặc trong tuần hoàn hoặc trong các mô. Vì vậy, các phản ứng quá mẫn typ II (độc tế bào) và typ III (phức hợp miễn dịch) được cho là nguyên nhân của tổn thương mô trong hầu hết các typ của các bệnh tự miễn dịch. Mặc dù có thể đúng là những phản ứng quá mẫn này cắt nghĩa hầu hết tổn thương mô tự miễn dịch, vấn đề phức tạp hơn nhiều. Trong một số typ của các bệnh tự miễn dịch, những tế bào T đã được nhạy cảm với các tự kháng nguyên (chẳng hạn như thyroglobulin) có thể trực tiếp gây tổn thương mô, nhưng không rõ tới mức nào.

Một cơ chế khác của tổn thương mô là độc tế bào do kháng thể chống trực tiếp tế bào. Tuy nhiên, không phải tất cả các tự kháng thể gây tổn thương mô do các phản ứng độc tế bào. Trong các bệnh kháng thể chống thụ thể, chẳng hạn như bệnh Graves và nhược cơ nặng, kháng thể gắn với thụ thể nhưng bản thân nó không có tác động độc tế bào. Trong bệnh Graves, tự kháng thể chống lại thụ thể của TSH tác động như một yếu tố chính kích thích việc sản xuất ra hormone tuyến giáp, trong khi bệnh nhược cơ nặng do tự kháng thể ngăn cản việc gắn acetylcholin

với thụ thể của nó, vì vậy ngăn cản việc truyền của synap thần kinh cơ. Các kháng thể của thụ thể kháng insulin cũng đã được mô tả trong các bệnh như dày lớp gai đen và mất điều hoà giãn mạch, trong đó một số bệnh nhân biểu hiện một thể của đái tháo đường có đặc điểm là đề kháng mạnh với insulin.

Các phản ứng quá mẫn typ III (bệnh phức hợp miễn dịch) cắt nghĩa tổn thương mô trong một số typ của các bệnh tự miễn dịch. Một bệnh mẫu trong loại này là lupus ban đỏ hệ thống. Trong bệnh này, các phức hợp DNA – kháng DNA được hình thành trong tuần hoàn (hoặc ở các vị trí tại chỗ) và lắng đọng trong các mô. Ở đây, chúng gây viêm và tổn thương, chẳng hạn như xảy ra trong các viêm mạch và viêm cầu thận. Các ví dụ khác là viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì, viêm da cơ/viêm da cơ và hội chứng Sjögren. Tất cả các bệnh này có đặc điểm là hiện tượng miễn dịch và được xếp loại dưới đề mục các bệnh “mạch sợi tạo keo”. Biểu hiện lâm sàng là hệ thống, nhiều cơ quan và mô bị tổn thương một cách điển hình. Trái lại, các phản ứng tự miễn dịch độc tế bào (trung gian typ II) phần lớn là đặc hiệu cơ quan.

6.2. Lupus ban đỏ hệ thống

Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh viêm nhiều hệ thống, tự miễn dịch, mạn tính có thể gây tổn thương hầu như ở bất kỳ cơ quan nào nhưng gây tổn thương một cách đặc trưng ở thận, khớp, thanh mạc và da. Các tự kháng thể được hình thành chống lại nhiều kháng nguyên, bao gồm (1) các protein của huyết tương (các thành phần của bổ thể và yếu tố đông), (2) các kháng nguyên bề mặt tế bào (những lympho bào, bạch cầu da nhân trung tính, tiểu cầu và hồng cầu), (3) các thành phần bào tương trong tế bào (các vi thể, vi ống, lysosom, ribosom, RNA), (4) DNA của nhân, ribonucleoprotein và histon. Các tự kháng thể có giá trị chẩn đoán quan trọng nhất là tự kháng thể chống lại kháng nguyên nhân, đặc biệt là kháng thể với DNA chuỗi xoắn kép và với phức hợp kháng nguyên nhân hoà tan là một phần của spliceosom và được gọi là kháng nguyên Sm (Smith). Chuẩn độ cao của hai tự kháng thể này (được gọi là kháng thể kháng nhân) là đặc trưng của bệnh lupus ban đỏ hệ thống nhưng không phải độc tế bào trực tiếp. Các phức hợp kháng nguyên – kháng thể lắng đọng trong các mô dẫn đến viêm mạch, viêm màng khớp và viêm cầu thận đặc trưng. Vì lý do này, lupus ban đỏ hệ thống được cho là nguyên mẫu của các phản ứng quá mẫn typ III. Đôi khi có các kháng thể độc tế bào trực tiếp, đặc biệt các kháng thể được hình thành chống lại các kháng nguyên bề mặt của bạch cầu và hồng cầu.

Tỷ lệ mắc bệnh lupus ban đỏ hệ thống thay đổi trên toàn cầu. Ở Bắc Mỹ và Bắc Âu là 40/100.000 dân. Ở Mỹ, bệnh xuất hiện trầm trọng hơn ở những người da đen và những người Tây Ban Nha, mặc dù các yếu tố kinh tế xã hội có thể có vai trò nhất định. Trên 80% các trường hợp gặp ở phụ nữ tuổi sinh đẻ và lupus ban đỏ hệ thống có thể nhiều tới mức 1 trên 1000 phụ nữ ở nhóm tuổi này.

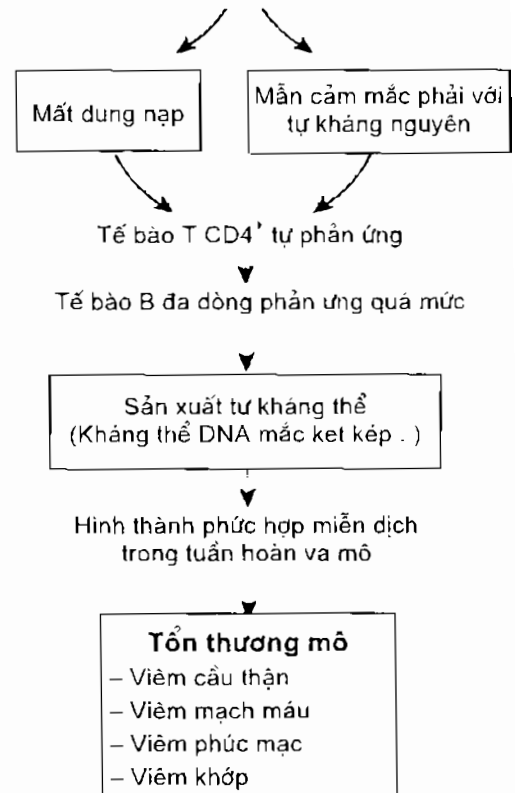
Bệnh sinh

Bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống chưa được biết rõ. Sự có mặt của nhiều kháng thể, đặc biệt là các kháng thể kháng nhân gợi ý sự phá vỡ các cơ chế giám sát miễn dịch dẫn đến mất dung nạp miễn dịch. Nhiều biểu hiện của lupus ban đỏ hệ thống là hậu quả của tổn thương mô gây nên do viêm mạch trung gian phức hợp miễn dịch. Những biểu hiện lâm sàng khác (ví dụ giảm tiểu cầu hoặc hội chứng kháng phospholipid) gây nên do những tự kháng thể chống lại các thành phần của huyết thanh hoặc các phân tử trên màng bào tương. Tuy nhiên, các kháng thể kháng nhân có ý nghĩa chẩn đoán không tham gia vào bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống. Hình như có nhiều yếu tố là tiền đề cho sự phát sinh của lupus ban đỏ hệ thống. Mặc dù đã có sự chú ý tới các tiểu phần virus typ C trong mô hình lupus ban đỏ hệ thống thực nghiệm ở chuột, hầu hết các bằng chứng phủ nhận vai trò bệnh sinh của virus trong lupus ban đỏ hệ thống ở người. Khuynh hướng bệnh xảy ra ở phụ nữ rõ rệt với lupus ban đỏ hệ thống cũng đúng với gần như tất cả các bệnh tự miễn dịch và hormon giới tính có thể giúp cắt nghĩa đặc điểm này. Phản ứng miễn dịch ở động vật bị ảnh hưởng mạnh bởi các hormon giới tính. Ở các mô hình lupus ban đỏ hệ thống ở chuột, estrogen làm tăng nhanh sự tiến triển của bệnh, trong khi các androgen chỉ có tác động vừa phải. Ý kiến còn trái ngược là liệu diễn biến của lupus ban đỏ hệ thống ở người có tiến triển theo cách tương tự như ở chuột không? Trên thực nghiệm, estrogen vừa được báo cáo là có làm tăng tỷ lệ suy giảm dung nạp miễn dịch (Hình 6.19).

Một vài tổ堡 di truyền với lupus được chứng minh bởi tỷ lệ mắc cao hơn trong một số gia đình và các anh em sinh đôi một trứng, biểu hiện sự phù hợp trong 30% đến 50% chứng tỏ rằng cả các yếu tố di truyền và môi trường đều có vai trò bệnh sinh. Tỷ lệ mắc của lupus ban đỏ hệ thống (và các bệnh tự miễn dịch khác) cao hơn ở những người bộc lộ một số kháng nguyên MHC lớp II DR và DQ. Các sản phẩm gen này tham gia trong hai chức năng không liên quan với nhau,

Các yếu tố sinh bệnh tiềm tàng

- * Virus (EBV)
- * Hormon (Estrogen)
- * Phôi nhiễm gen (HLA B8)
- * Thuốc (vd: procainamid)

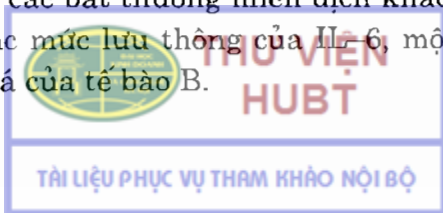


Hình 6.19. Bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống là đa yếu tố EBV = Virus Epstein-Barr, HLA = Kháng nguyên bạch cầu người.

chủ yếu là điều hoà miễn dịch và tác động của phản ứng miễn dịch. Vì vậy haplotyp của HLA-B8 thường được tìm thấy kết hợp với các bệnh tự miễn dịch, cũng kết hợp với các kháng nguyên DR trong một số bất thường điều hoà miễn dịch. Các bệnh này bao gồm các phản ứng của lympho bào bất thường với các kháng nguyên, giảm số lượng của những tế bào ức chế lưu thông và tăng số lượng của những tế bào B lưu thông. Trong số các chức năng tác động kết hợp với các haplotyp là sự giảm các thụ thể của C3 trên các tế bào làm sạch các phức hợp miễn dịch lưu thông. Vai trò chủ đạo của vùng D/DR trong bệnh sinh của lupus ban đỏ hệ thống được chứng minh bởi quan sát là những thiếu hụt do di truyền của một số thành phần của bổ thể, đặc biệt là C2 và C4, kết hợp với tăng tỷ lệ mới mắc của bệnh. Các gen mã hoá các thành phần sớm của bổ thể này nằm trong vùng HLA, sát với vị trí của D/DR.

Việc sản xuất các tự kháng thể chống lại một số lượng lớn các kháng nguyên là đặc trưng của lupus ban đỏ hệ thống, nhưng các cơ chế chính xác là cơ sở cho tăng hoạt tính của tế bào B thì chưa được biết rõ. Hai giả thuyết chung đã được đặt ra: Một giả thuyết cho rằng bệnh là do hoạt hoá tế bào B đa dòng, không đặc hiệu, mặc dù bản chất của kích thích chỉ là sự suy đoán. Giả thuyết thứ hai cho rằng các kháng thể được hình thành trong lupus ban đỏ hệ thống, biểu hiện một phản ứng với một kích thích kháng nguyên đặc hiệu. Ý kiến ủng hộ cho giả thuyết thứ hai này có nguồn gốc từ một quan sát là với thời gian các kháng thể của lupus ban đỏ hệ thống biểu hiện sự sắp xếp lại gen và những đột biến là điển hình của một phản ứng gây nên do kháng nguyên. Hơn nữa, một bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống thường có các kháng thể với nhiều quyết định kháng nguyên trên một kháng nguyên, chứng minh tiếp vai trò đầu tiên của một quá trình điều khiển bởi kháng nguyên. Mặc dù các kháng nguyên kích thích chưa được xác định, một số yếu tố làm cho các thành phần của một cơ thể bình thường trở nên sinh miễn dịch hơn, bao gồm nhiễm khuẩn, tiếp xúc với tia cực tím và các tác nhân của môi trường khác gây tổn thương tế bào. Các kháng nguyên ngoại lai gây giống về phân tử thường là các protein của virus, mặc dù không có các bằng chứng trực tiếp.

Vấn đề là liệu phản ứng tự miễn dịch trong lupus ban đỏ hệ thống có gây nên trước hết do kháng nguyên không. Sự đa dạng của tự kháng thể chứng tỏ một rối loạn chung của dung nạp miễn dịch, những tế bào T CD4⁺ trở thành tự phản ứng thứ phát sau giảm methyl hoá của DNA. Những tế bào T CD4⁺ tự phản ứng này bộc lộ phân tử dính của tế bào LFA-1 (CD11a), nó làm ổn định sự tương tác qua lại giữa những tế bào T và những tế bào trình diện kháng nguyên như những đại thực bào. Những tế bào T CD4⁺ tự phản ứng này đã được mô tả trên mô hình chuột, không có sự khiếm khuyết phù hợp trong quần thể tế bào T ức chế được tìm thấy ở người. Thuộc số các bất thường miễn dịch khác được mô tả trong lupus ban đỏ hệ thống là tăng các mức lưu thông của IL-6, một yếu tố ở những bệnh nhân này kết hợp với biệt hoá của tế bào B.



Bằng chứng cho giả thuyết này là lupus ban đỏ hệ thống chủ yếu là do trung gian bởi quá mẫn typ III bao gồm (1) sự xuất hiện các phức hợp miễn dịch lưu thông có chứa các kháng nguyên nhân, (2) sự có mặt của các phức hợp miễn dịch trong các mô bị tổn thương được xác định bằng miễn dịch huỳnh quang, và (3) nhận xét là các phức hợp miễn dịch có thể được chiết xuất từ các mô có chứa kháng nguyên nhân. Vì vậy có lý do chắc chắn để tin rằng phần lớn tổn thương trong lupus gây nên do lắng đọng của các phức hợp miễn dịch lưu thông được hình thành để chống lại các tự kháng nguyên, đặc biệt là chống lại DNA. Bằng chứng phụ thêm chứng minh rằng trong một số hoàn cảnh, sự hình thành của các phức hợp miễn dịch cũng xảy ra tại chỗ, đó là trong các mô hơn là trong tuần hoàn. Những ví dụ bao gồm các kháng thể được hình thành chống lại các thành phần của mô liên kết và có lẽ thể màng của viêm cầu thận do lupus. Các phản ứng quá mẫn typ II cũng tham gia trong lupus vì rằng các kháng thể độc tế bào chống lại những bạch cầu, hồng cầu và tiểu cầu vừa được mô tả.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Vì các phức hợp miễn dịch lưu thông lắng đọng trong hầu hết các mô, hầu như mọi cơ quan trong cơ thể đều có thể bị tổn thương.

Tổn thương da là phổ biến và biểu hiện như một ban đỏ ở những vị trí tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, một ban hình cánh bướm là đặc trưng nhất. Về vi thể, da biểu hiện một xâm nhập lympho quanh các mạch và thoái hoá nước (hóa lỏng) của các tế bào đáy. Nghiên cứu huỳnh quang miễn dịch phát hiện lắng đọng của globulin miễn dịch và bổ thể ở vùng nổi thượng bì – trung bì (băng lupus).

Bệnh khớp là biểu hiện phổ biến nhất của lupus ban đỏ hệ thống, trên 90% số bệnh nhân có đau nhiều khớp. Viêm bao hoạt dịch thường xảy ra, nhưng không giống như viêm khớp dạng thấp, thường không có phá huỷ khớp.

Bệnh thận, đặc biệt là viêm cầu thận gấp ở ba phần tư số bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống. Các kháng thể IgG với DNA chuỗi xoắn kép hình như giữ vai trò nổi bật trong viêm cầu thận gây nên do lupus ban đỏ hệ thống. Bốn typ chính của viêm cầu thận có thể được phân biệt như trong phân loại viêm thận do lupus của Tổ chức Y tế Thế giới.

1. *Viêm thận lupus gian mạch* là thể nhẹ nhất của tổn thương thận. Các phức hợp miễn dịch và bổ thể hầu như chỉ được tìm thấy trong các vùng gian mạch của cầu thận, nhưng chỉ có tăng nhẹ chất cơ bản gian mạch và số lượng của các tế bào gian mạch. Những bệnh nhân này chỉ có rối loạn chức năng thận nhẹ, protein niệu và huyết niệu nhẹ một cách điển hình. Tiên lượng rất tốt.

2. *Viêm thận lupus tăng sinh* ở có đặc điểm là tăng tế bào ở một số chứ không phải tất cả các cầu thận (ổ). Các cầu thận có tăng sinh của các tế bào nội mô và gian mạch và xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đơn nhân. Hoại tử và lắng đọng tơ huyết cũng thường gặp. Những nghiên cứu huỳnh quang miễn dịch và hiển vi điện tử phát hiện lắng đọng lan rộng của globulin miễn dịch và bổ thể, trước hết trong các vùng gian mạch của cầu thận. Tiên lượng của các

bệnh nhân với thể này của viêm thận lupus là hỗn hợp. Một số bệnh nhân ở thể nhẹ của bệnh trong khi những người khác tiến đến suy thận.

3. *Viêm thận lupus tăng sinh lan toả* là typ nặng nhất của bệnh thận. Nó xảy ra nhiều đến một nửa số có bệnh thận trên lâm sàng và kết hợp với tăng rõ rệt các tế bào của cầu thận, lắng đọng tơ huyết và hoại tử. Các liềm biểu mô cũng gặp phổ biến. Miễn dịch huỳnh quang và hiển vi điện tử phát hiện lắng đọng lan rộng của các phức hợp miễn dịch khắp cầu thận, trước hết trong gian mạch và ở màng đáy (dưới nội mô). Nhiều bệnh nhân với thể này của viêm thận lupus tiến tới suy thận.

4. *Viêm thận lupus màng* giống các thể khác của viêm cầu thận màng, kết hợp với protein niệu nặng và hội chứng thận hư. Thường có tăng sinh tế bào tối thiểu. Các cầu thận có các quai mao mạch dày lan toả, gây nên do lắng đọng của globulin miễn dịch và bổ thể ở mặt dưới biểu mô của màng đáy cầu thận.

Mặc dù viêm cầu thận là biểu hiện thận phổ biến nhất của lupus ban đỏ hệ thống, viêm thận kẽ hoặc hiếm hơn viêm mạch cũng có thể xảy ra. Trong nhiều trường hợp, các globulin miễn dịch và bổ thể có trong mô kẽ và các huyết quản của thận. Tổn thương các thanh mạc là phổ biến trong lupus ban đỏ hệ thống. Trên một phần ba số bệnh nhân có viêm màng phổi và tràn dịch màng phổi. Viêm ngoại tâm mạc và viêm phúc mạc cũng xảy ra nhưng ít phổ biến hơn.

Các bệnh của hệ thống hô hấp trong lupus ban đỏ hệ thống cũng thường gặp. Những biểu hiện lâm sàng khác nhau, từ bệnh màng phổi đến tổn thương đường hô hấp trên và bệnh nhu mô của phổi. Viêm phổi được cho là do lắng đọng của các phức hợp miễn dịch trong các vách phế nang và kết hợp với viêm cấp “màng”. Xơ hoá mô kẽ tiến triển nặng dần phát sinh ở một số bệnh nhân. Tỷ lệ mới mắc tăng của cao huyết áp do phổi cũng mới được báo cáo.

Tổn thương tim thường gặp trong lupus ban đỏ hệ thống, mặc dù suy tim xung huyết hiếm gặp và thường kết hợp với viêm cơ tim. Tất cả các lớp của tim có thể bị tổn thương, với viêm ngoại tâm mạc là phổ biến nhất. Viêm nội tâm mạc Libman-Sacks, bệnh thường không có ý nghĩa trên lâm sàng, có đặc điểm là các nụ sùi nhỏ không có vi khuẩn trên các lá van. Các tổn thương này cần được phân biệt với các nụ sùi lớn hơn của viêm nội tâm mạc do vi khuẩn hoặc những nụ sùi của viêm nội tâm mạc do thấp, chúng thường nằm ở đường đóng van.

Bệnh của hệ thống thần kinh là biến chứng đe dọa đời sống của lupus. Viêm mạch là tổn thương phổ biến dẫn đến xuất huyết và nhồi máu não, thường gây tử vong.

Một phần ba số bệnh nhân lupus ban đỏ hệ thống có tăng nồng độ của các kháng thể kháng phospholipid. Hiện tượng tự miễn dịch này làm cho bệnh nhân dễ bị các biến chứng huyết khối nghẽn mạch bao gồm đột quy, nghẽn mạch phổi, huyết khối tĩnh mạch sâu và huyết khối tĩnh mạch cửa.

Tổn thương của các cơ quan khác ít phổ biến hơn và thường gây nên do viêm mạch, nó là đặc trưng của lupus. Tổn thương lách biểu hiện điển hình là dày và xơ hoá đồng tâm của các động mạch nút lông, cái gọi là hình thái da hành.

Diễn biến lâm sàng của lupus ban đỏ hệ thống biến đổi lớn và biểu hiện một cách điển hình là những đợt bệnh trầm trọng lên và những đợt thuyên giảm. Trước khi có corticosteroid và các liệu pháp ức chế miễn dịch khác, lupus ban đỏ hệ thống thường là một bệnh gây tử vong. Tuy nhiên với việc nhận biết các thể nhẹ của bệnh, các thuốc chống cao huyết áp được cải thiện và việc sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch, tỷ lệ sống chung 10 năm đạt tới 90%. Tiên lượng xấu nhất gặp ở những bệnh nhân với bệnh nặng của thận và não và với những bệnh nhân có tăng huyết áp tâm thu.

6.3. Những bệnh giống lupus

Lupus do thuốc

Một hội chứng giống lupus ban đỏ hệ thống có thể xảy ra sau khi dùng một số thuốc bao gồm chủ yếu là procainamide (loạn nhịp), hydralazine (cao huyết áp) và isoniazid (lao). Lupus do thuốc thay đổi từ những bất thường xét nghiệm không triệu chứng (kết quả xét nghiệm kháng thể kháng nhân [ANA] dương tính) tới phát triển một hội chứng về lâm sàng giống lupus ban đỏ hệ thống. Không giống như lupus ban đỏ hệ thống, lupus do thuốc không có sự ưu thế về giới và hầu hết bệnh nhân đều trên 50 tuổi. Các yếu tố đặt tiền đề cho việc phát sinh hội chứng này bao gồm liều dùng hàng ngày lớn, tình trạng acetyl hoá thuốc chậm, và trong lupus do hydralazine là sự có mặt của genotyp HLA-DR4. Cũng như trong lupus ban đỏ hệ thống, sự lắng đọng của các phức hợp miễn dịch là đặc điểm của lupus do thuốc. Những bệnh nhân lupus do thuốc biểu hiện một cách điển hình những dấu hiệu thể trạng, viêm đa khớp, viêm màng phổi và kết quả xét nghiệm ANA dương tính. Hơn nữa, ở những bệnh nhân có thể xuất hiện bệnh, kết quả xét nghiệm dương tính giả với giang mai và kết quả test Coombs dương tính. Không giống như lupus ban đỏ hệ thống, tổn thương thận và hệ thống thần kinh trung ương hiếm khi xảy ra và ít khi tìm thấy các kháng thể với chuỗi xoắn kép DNA và kháng nguyên Sm. Các tự kháng thể với histon (nó giải thích cho kết quả của xét nghiệm ANA dương tính) là điển hình của lupus do thấp. Như trong lupus ban đỏ hệ thống, những tế bào T CD4⁺ tự phản ứng vừa được xác định có vai trò trong hoạt hoá tế bào B đa dòng. Việc ngừng thuốc là nguyên nhân gây bệnh, là biện pháp điều trị khỏi bệnh.

Lupus dạng đĩa mạn tính

Loại phổ biến nhất của lupus ban đỏ khu trú là bệnh da, mặc dù những tổn thương tương tự có thể xảy ra trong một số trường hợp lupus ban đỏ hệ thống. Các mảng ban đỏ, mất sắc tố, giãn mạch điểm được tìm thấy phổ biến nhất trên mặt và da đầu. Lắng đọng của các globulin miễn dịch và bổ thể ở mặt tiếp xúc thượng bì – trung bì trong lupus dạng đĩa mạn tính giống như tổn thương quan sát thấy trong lupus ban đỏ hệ thống. Tuy nhiên, không giống như trong lupus ban đỏ hệ thống, da không bị tổn thương, không chứa các lắng đọng miễn dịch. Mặc dù ANA phát

sinh trong khoảng một phần ba số bệnh nhân không có các kháng thể kháng DNA chuỗi xoắn kép và kháng nguyên Sm. Phần lớn các bệnh nhân lupus dạng đĩa không có biểu hiện bệnh. Nhưng có tới 10% biểu hiện những đặc điểm của lupus ban đỏ hệ thống.

Lupus da bán cấp

Lupus da bán cấp có đặc điểm là những tổn thương sần và vòng, chủ yếu trên thân mình. Bệnh nặng lên do tiếp xúc với ánh sáng tia cực tím (ánh sáng mặt trời, mặc dù các tổn thương thường biến mất không để lại sẹo. Các kháng thể với phức hợp ribonucleoprotein (SS-A hoặc kháng nguyên Ro) và sự kết hợp với genotyp HLA-DR-3 là đặc trưng.

6.4. Hội chứng Sjögren

Hội chứng Sjögren là một bệnh tự miễn dịch có đặc điểm là viêm giác kết mạc khô (khô mắt) và khô miệng, không có bệnh của mô liên kết khác. Định nghĩa này phân biệt hội chứng Sjögren tiên phát với các typ thứ phát kết hợp ngẫu nhiên với các bệnh khác của mô liên kết như lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì và viêm đa cơ. Typ tiên phát cũng thường kết hợp với tổn thương của các cơ quan khác bao gồm tuyến giáp, phổi và thận.

Hội chứng Sjögren tiên phát đứng hàng thứ hai trong các bệnh phổ biến nhất của mô liên kết, sau bệnh lupus ban đỏ hệ thống và chiếm tới 3% dân số. Giống như phần lớn các bệnh tự miễn dịch, bệnh xảy ra nhiều nhất ở phụ nữ (30 đến 65 tuổi). Có sự kết hợp mạnh giữa hội chứng Sjögren tiên phát và một số typ MHC, nhất là HLA-B8, Dw3, HLA-DR3, DRw-52, HLA-Dw2 và MT2 và cuối cùng là alloantigen của tế bào B. Bệnh gia đình cũng đã xảy ra và những gia đình này cũng có tỷ lệ mắc cao của các bệnh tự miễn dịch khác.

Nguyên nhân của hội chứng Sjögren chưa được biết rõ. Việc sản xuất ra các tự kháng thể, đặc biệt là các kháng thể kháng nhân ANA kháng DNA và các protein không histon xảy ra một cách điển hình ở những bệnh nhân mắc hội chứng Sjögren. Các tự kháng thể kháng các protein không histon của nhân hoà tan, đặc biệt là các kháng nguyên SS – aa (Ro) và SS – B (La) được tìm thấy ở một nửa số bệnh nhân với hội chứng Sjögren nguyên phát và kết hợp với những biểu hiện tuyến và ngoài tuyến nặng hơn. Các tự kháng thể với DNA hoặc histon hiếm gặp và sự có mặt của chúng gợi ý hội chứng Sjögren thứ phát kết hợp với lupus ban đỏ hệ thống. Các kháng thể đặc hiệu cơ quan, chẳng hạn như các kháng thể kháng các kháng nguyên của tuyến nước bọt không phổ biến. Cũng như trong lupus ban đỏ hệ thống, còn có ý kiến trái ngược về liệu việc sản xuất ra các tự kháng thể trong hội chứng Sjögren tiên phát phản ánh sự hoạt hoá đa dòng của những tế bào B hoặc do tác động của kháng nguyên. Mặc dù các quá trình này không phải là riêng biệt.

Hội chứng Sjögren vừa trở thành nguyên mẫu cho việc nghiên cứu bệnh sinh

do virus của bệnh tự miễn dịch. Sự chú ý đặc biệt được tập trung vào vai trò có thể của virus Epstein–Barr (EBV) và virus bệnh bạch cầu tế bào T ở người (HTLV–1). Mặc dù còn khó xác định vai trò của EBV trong bệnh sinh của hội chứng Sjögren, có bằng chứng là sự tái hoạt hoá của virus này tham gia vào việc trở thành vĩnh viễn của hội chứng Sjögren, sự hoạt hoá tế bào T đa dòng và sự phát triển của u lympho. Ở Nhật Bản, tỷ lệ huyết thanh của HTLV–1 ở những bệnh nhân mắc hội chứng Sjögren là 23%, so với 3,4% trong những người cho máu không lựa chọn. Trái lại, ở những người huyết thanh dương tính với HTLV–1, trên ba phần tư số người này có bằng chứng của hội chứng Sjögren.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

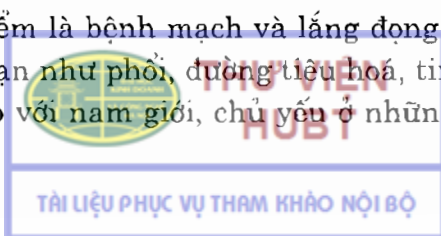
Hội chứng Sjögren có đặc điểm là xâm nhập lympho nặng trong các tuyến nước bọt, tuyến lệ. Xâm nhập lympho ở trong các tuyến này lúc đầu được tìm thấy quanh các ống. Hầu hết các tiểu thủy, đặc biệt là các vùng trung tâm của các tiểu thủy bị tổn thương. Hiếm gặp các trung tâm mầm phát triển rõ. Xâm nhập lympho phá huỷ các túi tuyến, các ống tuyến và các ống tuyến thường giãn rộng, chứa đầy các mảnh vụn tế bào. Mô đệm của tuyến còn được bảo tồn, một hình ảnh giúp phân biệt bệnh này với u lympho. Xâm nhập lympho trong các tuyến chủ yếu là những tế bào T CD4⁺, nhưng cũng có một ít tế bào B. Vào giai đoạn muộn của bệnh, các tuyến bị teo và có thể được thay thế bởi một mô xơ kính hoá và xơ hoá. Ở mắt, do không có nước mắt, giác mạc trở nên khô, nứt và có thể loét. Không có nước bọt gây teo, viêm và nứt của niêm mạc miệng. Tổn thương của các vị trí ngoài tuyến cũng phổ biến trong hội chứng Sjögren. Bệnh phổi xảy ra ở nhiều bệnh nhân, đặc biệt là teo tuyến phế quản kết hợp với xâm nhập lympho bào. Tác động này làm cho chất chế tiết đặc, xẹp phổi ổ, nhiễm khuẩn tái phát và xẹp phổi. Đường tiêu hoá cũng bị tổn thương và nhiều bệnh nhân có khó nuốt. Các tuyến dưới niêm mạc của thực quản bị xâm nhập bởi lympho bào. Thêm vào đó, viêm dạ dày teo xảy ra thứ phát sau xâm nhập lympho vào niêm mạc dạ dày. Bệnh gan, đặc biệt là xơ gan mật tiên phát gặp trong 5 đến 10% những bệnh nhân mắc hội chứng Sjögren, kết hợp với phá huỷ các ống mật trong gan và xâm nhập lympho dạng nốt. Viêm thận kẽ và viêm tuyến giáp mạn tính đôi khi đi kèm với hội chứng Sjögren. Hội chứng Sjögren kết hợp với nguy cơ u lympho ác tính tăng 40 lần, có lẽ qua việc khuếch đại dòng của tế bào B.

6.5. Xơ cứng bì (xơ cứng hệ thống tiến triển)

Xơ cứng bì (xơ cứng hệ thống tiến triển) là một bệnh tự miễn dịch của mô liên kết.

Bệnh sinh

Xơ cứng bì có đặc điểm là bệnh mạch và lắng đọng chất tạo keo quá mức ở da và các nội tạng, chẳng hạn như phổi, đường tiêu hoá, tim, thận. Bệnh xảy ra ở phụ nữ, cao hơn gấp 4 lần so với nam giới, chủ yếu ở những người giữa 25 và 50 tuổi.



Tỷ lệ của bệnh gia đình cũng đã được báo cáo. Có sự kết hợp giữa HLA- DQB1 và sự hình thành các kháng thể là đặc trưng của bệnh này.

Những bệnh nhân xơ cứng bì có những bất thường của hệ miễn dịch thể dịch và tế bào. Số lượng những lympho bào B lưu thông bình thường, nhưng có bằng chứng tăng hoạt động, biểu hiện là tăng gammaglobulin huyết và cryoglobulin huyết. Các kháng thể kháng nhân ANA là phổ biến nhưng thường có chuẩn độ thấp hơn so với trong lupus ban đỏ hệ thống. Các kháng thể thực sự đặc hiệu cho xơ cứng bì gồm (1) các tự kháng thể của hạt nhân (trước hết chống lại RNA polymerase); (2) các kháng thể với Scl-70, một protein của nhân không histon topoisomerase; và (3) các kháng thể kháng centromere (tâm động), thường kết hợp với biến thể "CREST" của bệnh. Tự kháng thể Scl-70 là phổ biến nhất và đặc hiệu cho thể lan toả và gặp ở 70% những bệnh nhân này. Tuy nhiên, không có sự tương quan giữa chuẩn độ ANA và mức độ trầm trọng của bệnh. Yếu tố thấp gặp phổ biến trong xơ cứng bì và các tự kháng thể đôi khi chống lại các mô khác, chẳng hạn như cơ trơn, tuyến giáp và các tuyến nước bọt. Các tự kháng thể kháng collagen typ I và IV cũng mới được mô tả.

Những rối loạn miễn dịch tế bào cũng gặp ở những bệnh nhân với xơ cứng bì hệ thống tiến triển. Trong bệnh hoạt động, có giảm những tế bào T ức chế $CD8^+$ lưu thông, bằng chứng của hoạt hoá tế bào T, những biến đổi của các chức năng do trung gian của IL-1 và tăng IL-2 và thụ thể của IL-2 hoà tan xảy ra trong bệnh hoạt động. Các mức IL-4 và IL-6 tăng cũng đã được mô tả. Các mô có phản ứng viêm của bạch cầu đơn nhân hoạt động, xảy ra trước khi phát triển bệnh mạch và xơ hoá là đặc trưng của bệnh này. Trong các xâm nhập này có tăng số lượng những tế bào T $CD4^+$ và YS^+ (chúng gắn với những nguyên bào xơ), cũng như những đại thực bào. Những dưỡng bào (đã mất hạt) cũng có trong da của những bệnh nhân này. Tỷ lệ mới mắc của các bệnh tự miễn dịch khác, chẳng hạn như viêm tuyến giáp và xơ gan mật tiên phát tăng ở những bệnh nhân xơ cứng bì hệ thống tiến triển. Những tế bào phôi thai nam giới lưu thông mới được phát hiện trong máu và trong các thành huyết quản của nhiều phụ nữ xơ cứng bì đã đẻ con trai nhiều năm trước khi bệnh khởi phát. Đã có gợi ý là xơ cứng bì ở những bệnh nhân này giống như bệnh mô ghép chống túc chủ.

Xơ cứng bì hệ thống tiến triển nặng dần có đặc điểm là lắng đọng chất tạo keo quá mức lan rộng. Mặc dù nguyên nhân còn chưa rõ, có bằng chứng rõ rệt là có bành trướng và hoạt hoá của các dòng tạo xơ của những nguyên bào xơ. Các dòng này trở thành tự chủ và tăng tổng hợp tiên - collagen, bao gồm tăng mức lưu thông của aminopropeptide của collagen typ III. Nhiều yếu tố có thể là nguyên nhân của sự hoạt hoá những nguyên bào xơ này. Những tế bào T YS^+ dính với các nguyên bào xơ và có thể gây nên hoạt hoá qua việc sinh ra cytokin. Những cytokin tham gia vào quá trình này bao gồm TGF- β , nó tăng trong các mô của những bệnh nhân này, cũng như IL-1 và IL-4, tất cả các yếu tố này kích thích tăng sinh

nguyên bào xơ và sinh tổng hợp collagen. Cũng có tăng mức IL-6, nó tham gia vào điều hoà tăng của metalloproteinase của chất cơ bản và quan trọng trong điều hoà chuyển hoá của collagen. Chính những nguyên bào xơ đã hoạt hoá sản xuất ra các cytokin và các yếu tố phát triển, chẳng hạn như IL-1, prostaglandin E (PGE), TGF- β và PDGF, những yếu tố này có thể hoạt hoá những nguyên bào xơ khác. Cuối cùng, những nguyên bào xơ đã hoạt hoá cũng bộc lộ những phân tử dính ICAM-1 trên bề mặt của chúng. Nó có thể là quan trọng trong dính của những tế bào T và đại thực bào và việc hoạt hoá tiếp của chúng.

Bệnh học

Da trong xơ cứng bì lúc khởi đầu biểu hiện phù và cứng. Da đã dày lên rõ rệt, có tăng rõ rệt các sợi tạo keo trong trung bì lưới, thượng bì bị mỏng đi, teo các phần phụ của trung bì, kính hoá và tắc các tiểu động mạch và xâm nhập của bạch cầu đơn nhân, bao gồm trước hết là những tế bào T. Giai đoạn cứng có thể tiến triển thành teo hoặc trở lại bình thường. Tăng lắng đọng chất tạo keo có thể xảy ra trong màng khớp, phổi, đường tiêu hoá, tim và thận.

Những tổn thương của các động mạch, tiểu động mạch, mao mạch và trong một số trường hợp có thể là biểu hiện đầu tiên của bệnh học được phát hiện. Phù dưới nội mạc với lắng đọng của tơ huyết theo sau đó là dày và xơ hoá của huyết quản và tăng gấp đôi hoặc tách ra của lá chun trong. Những huyết quản bị tổn thương có thể hẹp nặng gây cản trở dòng máu và có thể bị tắc do huyết khối.

Thận bị tổn thương trong trên một nửa số bệnh nhân xơ cứng bì. Thận thường có những thay đổi mạch rõ rệt, thường có chảy máu thành ổ và nhồi máu vỏ thận. Những huyết quản bị tổn thương nặng nhất là những động mạch gian thuỳ và những tiểu động mạch đến. Dày xơ – cơ sớm của lớp dưới nội mạc gây hẹp lòng mạch, theo sau đó là xơ hoá. Hoại tử dạng tơ huyết gặp phổ biến ở những tiểu động mạch đến. Những biến đổi của cầu thận là không đặc hiệu và những thay đổi ổ từ hoại tử lan rộng của tiểu động mạch đến tới xơ hoá cầu thận. Có sự lắng đọng lan toả của globulin miễn dịch, bổ thể và tơ huyết trong các huyết quản bị tổn thương vào giai đoạn sớm của bệnh, có lẽ do tăng tính thấm thành mạch.

Xơ hoá kẽ lan toả là bất thường đầu tiên ở phổi. Bệnh có thể tiến triển đến xơ phổi giai đoạn cuối, được gọi là phổi hình tổ ong.

Hầu hết những bệnh nhân xơ cứng bì có xơ hoá cơ tim thành mảng và trong khoảng một phần tư số trường hợp, trên 10% cơ tim bị tổn thương. Những tổn thương này là hậu quả của hoại tử cơ tim thành ổ, nó có thể phản ánh thiếu máu ổ thứ phát sau tái hoạt hoá giống Raynaud của lưới mạch vành.

Xơ hoá hệ thống tiến triển có thể gây tổn thương ở bất cứ điểm nào của đường tiêu hoá. Rối loạn chức năng của thực quản là phổ biến nhất và là biến chứng của đường tiêu hoá phức tạp. Teo của cơ trơn và sự thay thế bởi mô xơ gặp

ở phần dưới của thực quản. Ruột non thường bị tổn thương với xơ hoá mảng, chủ yếu của các lớp cơ.

Biểu hiện lâm sàng

Xơ cứng bì biểu hiện như hai bệnh lâm sàng riêng biệt, thể toàn diện (hệ thống tiến triển nặng dần) và thể da lan toả hoặc biến thể CREST. Xơ hoá hệ thống có đặc điểm là bệnh nặng và tiến triển nặng dần của da và khởi phát sớm của tất cả hoặc hầu hết những bất thường kết hợp của các cơ quan trọng. Các triệu chứng thường bắt đầu với hiện tượng Raynaud, chủ yếu là các cơn cách hồi của thiếu máu các ngón tay, biểu hiện bằng nhạt màu, tê và đau. Các triệu chứng này thường kèm theo hoặc theo sau bởi phù các ngón tay và bàn tay, chắc và dày của da, đau nhiều khớp và biểu hiện của những tổn thương nội tạng đặc hiệu. Những bệnh nhân ở thể điển hình của xơ cứng bì toàn diện biểu hiện về “mặt đá” do sự rắn chắc lại của da mặt và cử động của mồm bị hạn chế. Sự tiến triển của những tổn thương mạch của ngón tay được phản ánh bởi sự xuất hiện những tổn thương loét thiếu máu ở đầu ngón tay với sự ngấn lại và teo của các ngón tay. Nhiều bệnh nhân bị viêm gân đau và đau khớp là phổ biến. Tổn thương thực quản dẫn đến giảm vận động và khó nuốt, xơ hoá của ruột non ngăn cản vận động của ruột với hậu quả phát triển quá mức của vi khuẩn và kém hấp thu thứ phát. Khó thở khi gắng sức là triệu chứng đầu tiên của xơ hoá phổi trong xơ cứng bì xảy ra trong hơn một nửa số bệnh nhân. Bệnh phổi tiến triển nặng dần đến khó thở khi nghỉ ngơi và thường dẫn tới suy hô hấp. Những bệnh nhân mắc bệnh kéo dài có nguy cơ phát sinh tăng huyết áp phổi và tim phổi. Mặc dù hầu hết những bệnh nhân xơ cứng bì có xơ hoá cơ tim, suy tim xung huyết không phổ biến. Tuy nhiên, loạn nhịp thất có thể là nguyên nhân của chết đột ngột. Tổn thương mạch máu của thận trong xơ cứng bì toàn thể có thể là nguyên nhân của cái gọi là bệnh biến thận (cơn bệnh thận) do xơ cứng bì có đặc điểm là khởi phát của tăng huyết áp ác tính, suy thận tiến triển nặng dần và thường là thiếu máu tan huyết bệnh vi mạch. Một hội chứng phản ánh tổn thương thiếu máu thận thường xảy ra trong ít năm đầu của bệnh và thường biểu hiện là các mức renin lưu thông tăng rõ rệt.

CREST hoặc thể da lan toả của xơ cứng bì là bệnh nhẹ hơn xơ cứng bì toàn thể có đặc điểm là ngấm vôi, hiện tượng Raynaud, rối loạn vận động của thực quản, cứng bì ngón và giãn mao mạch điểm. Biến thể da lan toả thường không biểu hiện tổn thương hệ thống nặng trong giai đoạn sớm của bệnh, nhưng muộn hơn có thể tiến triển trước hết thành thể xơ hoá phổi kẽ lan toả. Những bệnh nhân với xơ cứng bì da lan toả thường có các kháng thể kháng tâm động lưu thông.

6.6. Viêm da cơ và viêm da cơ

Bệnh cơ viêm mạn tính với viêm cơ thể vùi (IBM) bao gồm một nhóm các bệnh tự miễn dịch hiếm gặp (1/100.000) ở trẻ em và người lớn. Thể phổ biến nhất là viêm da cơ ở thanh niên. Có lẽ tỷ lệ mắc bệnh ở một số gia đình và các

nhóm chủng tộc; ở những người da đen tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ba lần ở những người da trắng và phụ nữ mắc bệnh cao hơn hai lần so với nam giới. Có sự kết hợp mạnh của bệnh với HLA-DR3, HLA-DRw52 và HLA-DQ cũng như với một số alen của gen mã hoá vùng ổn định của phân tử globulin miễn dịch (phenotyp GM) ở nhiều bệnh nhân, đặc biệt là nam giới, có sự kết hợp giữa viêm cơ và ung thư. Cuối cùng viêm cơ cũng có thể gặp trong một hội chứng chồng chéo với các bệnh tự miễn dịch khác chẳng hạn như lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, bệnh mô liên kết kết hợp với hội chứng Sjögren.

Bệnh sinh

Cũng như trong các bệnh tự miễn dịch hệ thống khác, bệnh căn của các bệnh cơ viêm này cần được làm sáng tỏ. Những virus, chẳng hạn như picornavirus và những retrovirus (bao gồm HIV) vừa được gợi ý như là nguyên nhân, nhưng những tiểu phần virus không được phát hiện trong các viêm cơ ở người.

Trong viêm da cơ và viêm cơ thể vùi, tổn thương gây nên do tác động trung gian của những tế bào T đã hoạt hoá và những đại thực bào. Tổn thương cơ kết hợp với những tế bào T độc tế bào CD8⁺ vây quanh các sợi cơ bộc lộ các kháng nguyên MHC lớp I. In vitro, những tế bào T này là độc tế bào trực tiếp với các sợi cơ của bản thân. Những đại thực bào cũng được hoạt hoá, được đánh giá bởi việc sản xuất các cytokin của chúng.

Trong viêm da cơ, những tế bào T CD4⁺ cũng có mặt trong cơ, nhưng có bằng chứng là các cơ chế miễn dịch thể dịch giữ vai trò ưu thế. Những tế bào B có trong cơ, việc sản xuất ra các kháng thể chống lại các mao mạch trong cơ và những tế bào nội mô hình như quan trọng trong quá trình bệnh. Globulin và bổ thể lắng đọng ở vách các mao mạch trong cơ. Bổ thể, đặc biệt là C5b-9 vừa được cho là có vai trò trong bệnh sinh của tổn thương huyết quản.

Những tự kháng thể khác nhau gặp ở 60% đến 80% những bệnh nhân bệnh cơ viêm, bao gồm các tự kháng thể chống lại các kháng nguyên cơ chẳng hạn như myosin và ANA. Những tự kháng thể đặc hiệu nhất được gọi là các kháng thể đặc hiệu viêm cơ (MSA), một loại bao gồm các tự kháng thể chống lại tRNA synthetase, trong số đó anti-Jo-1 là phổ biến nhất. Các kháng thể này được tìm thấy cả trong viêm đa cơ và viêm da cơ. Các kháng thể đặc hiệu viêm cơ khác ít phổ biến hơn bao gồm các kháng thể chống lại một phức hợp protein RNA của bào tương (anti SRP) được tìm thấy trong viêm da cơ và kháng thể anti-Mi-2 kháng với các protein nhân trong viêm da cơ. Tự kháng thể kháng-PM-Scl chống lại các protein hạt nhân là đặc điểm cho một hội chứng chồng chéo xơ cứng bì – viêm cơ. Không có bằng chứng là những tự kháng thể đặc hiệu này là gây bệnh một cách trực tiếp.

Bệnh học

Những hình ảnh mô học của các typ viêm cơ khác nhau tương đối khác biệt, phản ánh cơ chế bệnh sinh khác nhau. Viêm da cơ biểu hiện là một bệnh vi mạch do trung gian thể dịch với lắng đọng sớm của các phức hợp miễn dịch và bổ thể.

Xâm nhập viêm bao gồm những tế bào T CD4⁺, lympho bào B và đại thực bào. Kết quả cuối cùng của viêm da cơ mạn tính là giảm số lượng mao mạch trong các sợi cơ, cùng với teo và xơ hoá phản ánh thiếu máu thứ phát.

Viêm da cơ và viêm cơ thể vùi biểu hiện bằng chứng của một bệnh mạch gây tổn thương cơ. Hơn nữa xâm nhập của những tế bào T độc tế bào CD8⁺ và những đại thực bào hoạt hoá vây quanh các sợi cơ bình thường bộc lộ các phân tử MHC lớp I. Vì vậy, trong những bệnh này, những tế bào T độc tế bào được cho là gây ra tổn thương cơ. Viêm cơ thể vùi cũng bộc lộ các thể vùi hốc đặc trưng bệnh trong những tế bào cơ bị tổn thương.

Trong 40% những bệnh nhân với bệnh cơ viêm, tổn thương da được biểu hiện là ban đỏ ở mặt (và ở các nơi khác), giống như tổn thương gặp trong lupus ban đỏ hệ thống. Tổn thương xảy ra ở mí mắt (ban hướng ánh sáng mặt trời) được coi là đặc hiệu cho viêm da cơ. Như trong lupus ban đỏ hệ thống, những thay đổi của da có đặc điểm là xâm nhập lympho quanh mạch và thoái hoá nước của những tế bào biểu mô đáy. Những nghiên cứu huỳnh quang miễn dịch của da có lợi trong việc phân biệt giữa hai bệnh này. Trong lupus ban đỏ hệ thống, lắng đọng globulin miễn dịch và bố thể dạng hạt ở vùng nổi trung bì – thượng bì xảy ra trong da bị tổn thương và không bị tổn thương và là đặc trưng bệnh học thực sự cho bệnh. Trái lại, viêm da cơ không kết hợp với lắng đọng của các thành phần miễn dịch ở vùng nổi thượng bì – trung bì.

Những hệ thống khác, bao gồm các khớp, thận, phổi và đường tiêu hoá cũng bị tổn thương. Trong thể trẻ em của viêm da cơ/viêm da cơ, có thể có viêm mạch. Tổn thương thận ban đầu được cho là hiếm gặp nhưng những nghiên cứu mới đây chứng minh rằng một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân (5 – 10%) có bệnh thận do trung gian phức hợp miễn dịch.

Biểu hiện lâm sàng

Chẩn đoán các bệnh cơ viêm mắc phải này không chỉ dựa trên hình ảnh mô học của cơ bị tổn thương mà còn dựa trên vị trí của cơ bị tổn thương, những biến đổi của điện cơ đồ và hoạt tính tăng của các enzym cơ trong máu, chủ yếu là aldolase và isoenzym MM của creatine phosphokinase.

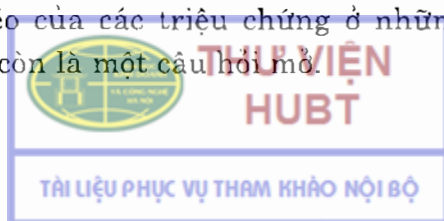
Tỷ lệ của các bệnh nhân với viêm da cơ/viêm da cơ có kết hợp với u ác tính thay đổi từ dưới 10% tới 50%. Dù sao, tỷ lệ của ung thư cũng cao hơn nhiều lần so với quần thể dân cư nói chung. Sự kết hợp với u ác tính đặc biệt rõ ở nam giới trên 50 tuổi, trong đó ba phần tư số trường hợp có ung thư đã được chẩn đoán hoặc sẽ phát sinh ung thư trong vòng một năm. Vì vậy, viêm da cơ/viêm da cơ thường là một hội chứng cận u và việc tìm kiếm thận trọng một u ác tính thường xác định được. Hầu hết các ung thư xảy ra ở phổi, đại tràng, dạ dày, mặc dù ở những phụ nữ không bị bệnh các u của vú, buồng trứng và tử cung cũng gặp.

Viêm da cơ thường đáp ứng với điều trị corticoid và tiên lượng thường được coi là tốt. Tuy nhiên, một số bệnh nhân phát sinh xơ cứng bì kinh điển và những bệnh nhân khác có tổn thương phổi và não có ý nghĩa.

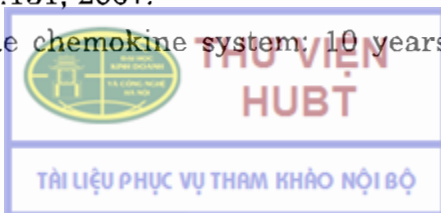
6.7. Bệnh mô liên kết hỗn hợp

Bệnh mô liên kết hỗn hợp kết hợp các hình ảnh của lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì và viêm da cơ. Các triệu chứng đặc trưng của lupus ban đỏ hệ thống bao gồm ban đỏ, hiện tượng Raynaud, viêm khớp và đau khớp, trong khi những triệu chứng của xơ cứng bì là sưng tay, giảm vận động của thực quản và bệnh kẽ phổi. Một số bệnh nhân cũng phát sinh các triệu chứng gợi ý một viêm khớp dạng thấp. Tỷ lệ mới mắc của bệnh mô liên kết hỗn hợp chưa được biết. Có tới 90% bệnh nhân là phụ nữ và hầu hết là những người trưởng thành (tuổi trung bình là 37 tuổi). Những bệnh nhân với bệnh mô liên kết hỗn hợp đã được báo cáo là đáp ứng tốt với liệu pháp corticoid, mặc dù một số nghiên cứu vừa không thừa nhận đánh giá này.

Bệnh căn và bệnh sinh của bệnh mô liên kết hỗn hợp chưa được biết rõ. Những bệnh nhân thường có bằng chứng của hoạt hoá tế bào B với tăng gammaglobulin huyết và kết quả thử nghiệm yếu tố thấp dương tính. Có ANA nhưng không giống như trong lupus ban đỏ hệ thống, chúng thường không phải kháng trực tiếp DNA chuỗi xoắn kép. ANA đặc trưng nhất là kháng trực tiếp một kháng nguyên nhân có thể chiết xuất được. Một cách đặc hiệu, những các bệnh nhân với bệnh mô liên kết hỗn hợp có chuẩn độ cao của kháng thể với một ribonucleoprotein giàu uridin (anti-U1-RNP) khi không có các kháng nguyên nhân có thể chiết xuất được, bao gồm PM-1 và Jo-1. Các kháng thể kháng-RNP đôi khi cũng gặp trong lupus ban đỏ nhưng thường ở chuẩn độ thấp hơn so với trong bệnh mô liên kết hỗn hợp. Nguyên nhân của sự hình thành và duy trì của chuẩn độ cao của kháng thể kháng-RNP chưa rõ. Tuy nhiên, có sự kết hợp với các genotyp HLA-DR4 và HLA-DR2 chứng tỏ vai trò của những tế bào T trong sản xuất tự kháng thể. Không có bằng chứng trực tiếp là các kháng thể này gây nên tổn thương đặc trưng của các hệ thống tạng khác nhau. Cũng có ý kiến trái ngược là liệu bệnh mô liên kết hỗn hợp là một đơn vị bệnh riêng biệt hoặc là một tập hợp không đồng nhất của những bệnh nhân với bệnh lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì hoặc viêm da cơ không biểu hiện từ đầu với những triệu chứng lâm sàng kinh điển của các bệnh này. Ví dụ, ở một số bệnh nhân, bệnh mô liên kết hỗn hợp hình như phát triển thành xơ cứng bì. Những bệnh nhân khác phát sinh bằng chứng của bệnh thận, một biểu hiện phù hợp với lupus ban đỏ hệ thống. Một số khác biệt hoá thành viêm khớp dạng thấp. Vì vậy, bệnh mô liên kết hỗn hợp ở nhiều bệnh nhân hình như là một giai đoạn trung gian trong một quá trình tiến triển do di truyền quyết định tới một bệnh tự miễn dịch có thể nhận biết được. Những người bệnh còn chưa xác định được có thể là một phân nhóm riêng. Đồng thời liệu bệnh mô liên kết biểu hiện một đơn vị bệnh riêng hoặc một cách đơn giản là sự chồng chéo của các triệu chứng ở những bệnh nhân có các typ bệnh mạch collagen khác còn là một câu hỏi mở.



- characteristics of NK and LAK based on functional and molecular markers. *Interferon Cytokine Res.* 17:435–447, 1997.
18. Galli SJ, et al: The development of allergic inflammation. *Nature.* 454:445, 2008.
 19. Germain RN: MHC–dependent antigen processing and peptide presentation: providing ligands for T lymphocyte activation. *Cell.* 76:287, 1994.
 20. Gianani R, Sarvetnick N: Viruses, cytokine, antigens and autoimmunity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 93:2257, 1996.
 21. Golden DB: What is anaphylaxis? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 7:331, 2007.
 22. Goodnow CC: Balancing immunity, autoimmunity, and selftolerance. *N Y Acad Sci.* 815:55–66, 1997.
 23. Goodnow CC: Multistep pathogenesis of autoimmune disease. *Cell.* 130:25, 2007.
 24. Hayakawa K, Asono M, Shinton SA, et al: Positive selection of natural autoreactive B cells. *Science.* 285:113, 1999.
 25. Hentges F: B lymphocyte ontogeny and immunoglobulin production. *Clin Exp Immunol.* 97 (suppl 1):3–9, 1994.
 26. Jameson SC, Hogquist KA, Bevan MJ: Positive selection of thymocytes. *Annu Rev Immunol.* 13:93, 1995.
 27. Jennette JC, Falk RJ: Nosology of primary vasculitis. *Curr Opin Rheumatol.* 19:10, 2007.
 28. Jiminez SA, Hitraya E, Varga J: Pathogenesis of scleroderma: Collagen. *Rheum Dis Clin North Am.* 22:647–674, 1996.
 29. Jonsson R, et al: Sjogren's syndrome – a plethora of clinical and immunological phenotypes with a complex genetic background. *Ann N Y Acad Sci.* 1108:433, 2007.
 30. Kumar V, Abbas AK, Fuasto N, Aster JC: Disease of the immune system. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight edition. Saunder Elsvier.* 183, 2010.
 31. Kunkel SL, Lukacs NW, Strieter RM, Chensue SW: Th1 and Th2 responses regulate experimental lung granuloma development. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 13:120–128, 1996.
 32. Lanier LL: NK cell receptors. *Annu Rev Immunol.* 16:359, 1998.
 33. Latiff AH, Kerr MA: The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. *Ann Clin Biochem.* 44:131, 2007.
 34. Lusso P: HIV and the chemokine system; 10 years later. *EMBO J.* 25:447, 2006.



35. Mills JA: Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 330:1871–1879, 1994.
36. Mitchell H, Bolster MB, LeRoy EC: Scleroderma and related conditions. *Med Clin North Am*. 81:129–149, 1997.
37. Morel L: Genetics of human lupus nephritis. *Semin Nephrol*. 27:2, 2007
38. Nossal GJV: Negative selection of lymphocytes. *Cell*. 76:229, 1994.
39. Oddis CV, Medsger TA Jr: Inflammatory myopathies. *Baillere's Clin Rheumatol*. 9:497–514, 1995.
40. Pantaleo G, Fauci AS: Immunopathogenesis of HIV infection. *Annu Rev Microbiol*. 50:825–854, 1996.
41. Picker LJ: Immunopathogenesis of acute AIDS virus infection. *Curr Opin Immunol*. 18:399, 2006.
42. Pike-Overzet K, et al: New insights and unresolved issues regarding insertional mutagenesis in X-linked SCID gene therapy. *Mol Ther*. 15:1910, 2007.
43. Plotz PH: NIH conference. Myositis: Immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. *Ann Intern Med*. 122:715, 1995.
44. Rahman AH, Eisenberg RA: The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin Immunopathol*. 28:131, 2006.
45. Reiner SL: Development in motion: helper T cells at work. *Cell*. 129–33, 2007
46. Romagnani S: Atopic allergy and other hypersensitivities. Interactions between genetic susceptibility, innocuous and/or microbial antigens and the immune system. *Curr Opin Immunol*. 9:773, 1997.
47. Sakaguchi S, Powrie F: Emerging challenges in regulatory T cell function and biology. *Science*. 317:627, 2007.
48. Schaffer AA, et al: Deconstructing common variable immunodeficiency by genetic analysis. *Curr Opin Genet Dev*. 17:201, 2007.
49. Shlomchik WD: Graft-versus-host disease. *Nat Rev Immunol*. 7:340, 2007.
50. Sierra S, et al: Basics of the virology of HIV–1 and its replication. *J Clin Virol*. 34:233, 2005.
51. Steinman RM, Banchereau J: Taking dendritic cells into medicine. *Nature*. 449:419, 2007.
52. Stojanovich L, et al: Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev*. 6:421, 2007.
53. Sullivan KE: DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome. the chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 601:37, 2007.
54. Swanson PC, Yung RL, Blatt NB, et al: New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Invest*. 73:746–759, 1995.

55. Truong LD, et al: Acute antibody-mediated rejection of renal transplant: pathogenetic and diagnostic considerations. *Arch Pathol Lab Med.* 131:1200, 2007.
56. Varga J, Abraham D: Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest.* 117:557, 2007.
57. Venables PJ: Mixed connective tissue disease. *Lupus.* 15:132, 2006.
58. Warren JS, Bennet DP, Pomerantz RJ: Immunopathology. In *Rubin's Pathology*. 5th edit, edited by Rubin E, Strayer DS, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 99, 2008.
59. White B: Immunologic aspects of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 7:541–545. 1995.
60. Yung RL, Johnson KJ, Richardson BC: New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Invest.* 73:746–759, 1995.
61. Zanoyska R: CD4 and CD8: Modulators of T cell receptor recognition of antigen and of immune responses? *Curr Opin Immunol.* 10:82, 1998.

Chương 7

BỆNH HỌC U

Ung thư là nguyên nhân tử vong thứ hai ở các nước phát triển, sau các bệnh tim mạch. Ung thư gây đau hơn là sự chịu đựng về tinh thần và thể xác do khối u gây nên. Những bệnh nhân thường hỏi “khi nào có thể chữa khỏi bệnh ung thư?”. Một số ung thư, chẳng hạn như bệnh Hodgkin có thể chữa khỏi được, trong khi các bệnh khác, chẳng hạn như ung thư tụy có tỷ lệ tử vong cao. Chỉ có một hy vọng kiểm soát được ung thư là việc hiểu biết nhiều hơn về nguyên nhân và bệnh sinh của nó và trong những thập kỷ gần đây, những tiến bộ lớn đã đạt được trong việc hiểu biết nguyên nhân và cơ sở phân tử của ung thư. Trong chương này chúng tôi sẽ trình bày sâu vào các vấn đề sinh học cơ bản của u, bản chất của các u lành và u ác tính, cơ sở phân tử của sự chuyển dạng u, phản ứng của túc chủ với u và những biểu hiện lâm sàng của u.

1. CÁC ĐỊNH NGHĨA

U (tân sản) về ngôn ngữ có nghĩa là “phát triển mới”. Theo định nghĩa của Willis, u là một khối mô bất thường mà sự phát triển của nó vượt quá, không hài hòa với các mô bình thường và tồn tại một cách quá mức sau khi ngừng các kích thích gây nên biến đổi này. Điểm cơ bản về nguồn gốc của tất cả các khối u là mất khả năng đáp ứng với sự kiểm soát phát triển bình thường. Những tế bào u được gọi là những tế bào chuyển dạng vì chúng tiếp tục phân chia, bỏ qua một cách rõ rệt các ảnh hưởng điều hòa kiểm soát sự phát triển của tế bào bình thường. Hơn nữa, các u hình như là những vật ký sinh và cạnh tranh với những tế bào và mô bình thường cho những nhu cầu chuyển hoá của chúng. Các u có thể phát triển mạnh ở những bệnh nhân đang bị suy mòn. Các khối u cũng có thể tự chủ ở một mức độ nhất định và tăng một cách tương đối đều đặn về kích thước bất kể môi trường tại chỗ của u và tình trạng dinh dưỡng của túc chủ ra sao. Tuy nhiên, tính tự chủ của u không phải là hoàn toàn. Một số u đòi hỏi sự hỗ trợ về nội tiết và sự phụ thuộc này đôi khi có thể được khai thác trong điều trị u. Tất cả các u phụ thuộc vào túc chủ về dinh dưỡng và cung cấp máu.

Việc chia các u thành các loại lành tính hay ác tính là quan trọng. Việc phân loại này chủ yếu dựa trên việc đánh giá về diễn biến lâm sàng của u.

Một u được gọi là lành tính khi những đặc điểm đại thể và vi thể của nó được coi là lành tính, có nghĩa là nó sẽ còn khu trú, không thể lan tràn tới các vị trí khác và bệnh nhân vẫn sống sót. Tuy nhiên, những u lành cũng có thể tạo thành

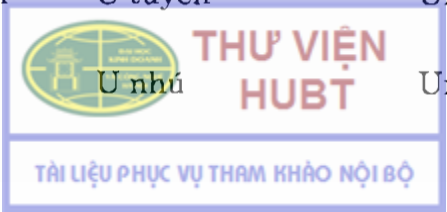
nhiều nhân u khu trú và đôi khi chúng gây ra những bệnh trầm trọng. Những u lành nằm ở vị trí quan trọng như ở não cũng có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng.

Những u ác tính được gọi chung là ung thư. Thuật ngữ ác tính để chỉ một tổn thương có thể xâm nhập và phá hủy những cấu trúc xung quanh và lan tràn tới các vị trí ở xa gây tử vong. Không phải tất cả các ung thư đều dẫn đến tử vong. Một số u ác tính được phát hiện sớm và được điều trị có hiệu quả, nhưng vẫn thuộc loại ác tính.

2. DANH PHÁP CÁC U

Danh pháp u

Mô nguồn gốc	Lành tính	Ác tính
Bao gồm một týp tế bào nhu mô		
<i>Những u nguồn gốc trung mô</i>		
Mô liên kết và liên quan	U xơ	Sacom xơ
	U mỡ	Sacom mỡ
	U sụn	Sacom sụn
	U xương	Sacom xương
Những mô nội mô và liên quan		
Những mạch máu	U mạch	Sacom mạch
Những bạch mạch	U bạch mạch	Sacom bạch mạch
Màng khớp		Sacom màng khớp
Trung biểu mô		U trung biểu mô
Màng mỡ	U màng não	U màng não xâm nhập
Những tế bào máu và những tế bào liên quan		
Những tế bào tạo máu		Bệnh bạch cầu
Mô lympho		U lympho
Cơ		
Cơ trơn	U cơ trơn	Sacom cơ trơn
Cơ vân	U cơ vân	Sacom cơ vân
<i>Những u nguồn gốc biểu mô</i>		
Biểu mô vảy	U nhú biểu mô vảy	Ung thư biểu mô vảy hoặc dạng thượng bì
Những tế bào đáy của da và phần phụ		Ung thư biểu mô đáy
Biểu mô lót các tuyến và ống	U tuyến	Ung thư biểu mô tuyến
	U nhú	Ung thư biểu mô nhú



	U tuyến nang	Ung thư biểu mô tuyến nang
Đường hô hấp	U tuyến phế quản	Ung thư biểu mô phế quản
Biểu mô thận	U tuyến ống thận	Ung thư biểu mô tế bào thận
Tế bào gan	U tuyến tế bào gan	Ung thư biểu mô tế bào gan
Biểu mô đường tiết niệu (chuyển tiếp)	U nhú tế bào chuyển tiếp	Ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp
Biểu mô rau thai	Chửa trứng	Ung thư biểu mô màng đệm
Biểu mô tinh hoàn (những tế bào mầm)		Ung thư biểu mô phôi

U của tế bào hắc tố Nốt ruồi U hắc tố ác tính

Nhiều hơn một tít tế bào u – Những u tít hỗn hợp thường có nguồn gốc từ một lớp tế bào mầm

Các tuyến nước bọt	U tuyến đa hình (U hỗn hợp tuyến nước bọt)	U hỗn hợp ác tính nguồn gốc tuyến nước bọt
Nguyên bào thận		U Wilms

Nhiều hơn một tế bào u – Tít có nguồn gốc từ một lớp tế bào mầm – U quái

Những tế bào đa tiềm năng trong những tuyến sinh dục hoặc trong những phần sót lại của phôi	U quái thuần thực, bướu túi bì	U quái không thuần thực, ung thư biểu mô quái
---	--------------------------------	---

Tất cả các u, lành tính và ác tính, đều có hai thành phần cơ bản : (1) nhu mô được tạo thành bởi những tế bào chuyển dạng hoặc tế bào u, và (2) mô đệm nâng đỡ, không tân sản, nguồn gốc từ túc chủ. Nhu mô u quyết định đặc tính sinh học của u và tên u được đặt tên theo mô nguồn gốc của nhu mô u. Mô đệm chứa các mạch máu nuôi dưỡng u, nâng đỡ cho sự phát triển của những tế bào nhu mô và rất quan trọng cho sự phát triển của u.

2.1. U lành tính

Những u lành tính được đặt tên theo loại tế bào từ đó u phát sinh. Một u lành tính phát sinh từ mô xơ được gọi là u xơ, một u sụn lành tính được gọi là u sụn. Danh pháp của những u biểu mô lành tính phức tạp hơn. Chúng được xếp loại trên

cơ sở hình thái vi thể của chúng và đôi khi trên cơ sở hình thái đại thể. Những u khác được xếp loại theo những tế bào nguồn gốc.

– **U tuyến:** được áp dụng cho các u biểu mô lành tính tạo nên các hình thái tuyến và với các u có nguồn gốc từ các tuyến nhưng không nhất thiết biểu hiện các hình thái tuyến. Một u biểu mô lành tính phát sinh từ những tế bào ống thận và phát triển thành các hình thái tuyến phải được gọi là u tuyến, cũng như một khối tế bào biểu mô lành tính không tạo nên các hình thái tuyến nhưng có nguồn gốc ở vỏ thượng thận cũng gọi là u tuyến.

– **U nhú** là các u biểu mô lành tính phát triển trên bất kỳ bề mặt nào, tạo nên những hình nhú giống ngón tay trên vi thể hoặc đại thể.

– **Polyp** là một khối lồi lên bề mặt niêm mạc, như ở ruột, tạo nên một cấu trúc nhìn thấy trên đại thể. Mặc dù thuật ngữ này được sử dụng phổ biến cho các u lành tính, một số u ác tính cũng có thể xuất hiện như những polyp. Đôi khi, đặc biệt ở đại tràng, thuật ngữ này được áp dụng cho những khối phát triển không phải u tạo thành các khối dạng polyp.

– **U tuyến nang** là những khối nang rỗng gặp điển hình ở buồng trứng.

2.2. U ác tính

Danh pháp của những u ác tính chủ yếu được đặt theo danh pháp của những u lành tính với một số điểm bổ sung khác.

Các u ác tính phát sinh trong các trung mô hoặc có nguồn gốc từ trung mô được gọi là sacom. Một ung thư có nguồn gốc là mô xơ là một sacom xơ và một u ác tính bao gồm những tế bào sụn được gọi là sacom sụn. Sacom là thuật ngữ để chỉ tạo mô học của chúng. Các u ác tính có nguồn gốc tế bào biểu mô được gọi là ung thư biểu mô. Cần nhớ là các biểu mô của cơ thể có nguồn gốc từ ba lớp tế bào mầm, một u ác tính xuất phát từ biểu mô ống thận (trung bì) là một ung thư biểu mô, cũng giống như các ung thư phát sinh trong da (ngoại bì) và biểu mô phủ của ruột (nội bì). Rõ ràng là từ trung bì có thể phát sinh những ung thư biểu mô và những sacom (trung mô). Những ung thư biểu mô có thể được xếp loại tiếp. Ung thư biểu mô tế bào vảy là một ung thư có những tế bào u giống biểu mô vảy lát tầng và ung thư biểu mô tuyến là một tổn thương trong đó những tế bào tân sản phát triển thành những cấu trúc tuyến. Đôi khi mô hay cơ quan nguồn gốc có thể được xác định như ung thư biểu mô tuyến tế bào thận chỉ nguồn gốc từ thận hoặc ung thư biểu mô ống mật, chỉ rõ nguồn gốc từ ống mật. Đôi khi u phát triển dưới hình thái không biệt hoá và phải được gọi là ung thư biểu mô kém biệt hoá.

Những tế bào trung mô trong một u, lành tính hoặc ác tính, giống nhau và được cho là có nguồn gốc từ cùng một loại tế bào nguồn. Đương nhiên, các u có nguồn gốc đơn dòng. Tuy nhiên, trong một số hoàn cảnh, những tế bào nguồn có thể biệt hoá khác nhau, tạo nên u hỗn hợp. Ví dụ điển hình nhất là u hỗn hợp của

tuyến nước bọt. Những u này có thành phần biểu mô, phân tán trong một mô đệm xơ nhầy rõ rệt, đôi khi có các đảo sụn hoặc xương. Tất cả những tế bào này được cho là có nguồn gốc từ những tế bào biểu mô, những tế bào cơ biểu mô hoặc từ cả hai loại tế bào trong tuyến nước bọt và thường được ưa gọi là u tuyến đa hình. U xơ tuyến vú phụ nữ là một dạng u hỗn hợp phổ biến khác. U lành tính này chứa một hỗn hợp của các tế bào ống tăng sinh (u tuyến) vùi trong một mô liên kết lỏng lẻo (u xơ). Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng chỉ có thành phần xơ là tân sản (u), thuật ngữ u xơ tuyến còn được sử dụng rộng rãi.

Một u hỗn hợp nhiều hình thái không được nhầm lẫn với một u quái, loại u chứa các tế bào và mô thuần thực và chưa thuần thực của hai loại tế bào mầm và đôi khi cả ba loại. Các u quái có nguồn gốc từ những tế bào đa tiềm năng như những tế bào bình thường có trong buồng trứng, tinh hoàn và đôi khi tồn tại một cách bất thường như phần sót lại của phôi nằm cô lập ở đường giữa. Những tế bào này có khả năng biệt hoá thành bất cứ loại tế bào nào có trong cơ thể người trưởng thành và vì vậy không lấy gì làm lạ là chúng có thể phát sinh thành các u có các thành phần hỗn loạn giống một mảnh của xương, biểu mô, cơ, mỡ, thần kinh và các mô khác. Khi tất cả các thành phần u là biệt hoá, nó là một u quái lành tính (thuần thực), khi kém biệt hoá hơn, nó là một u quái không thuần thực, có tiềm năng ác tính hoặc ác tính thực sự.

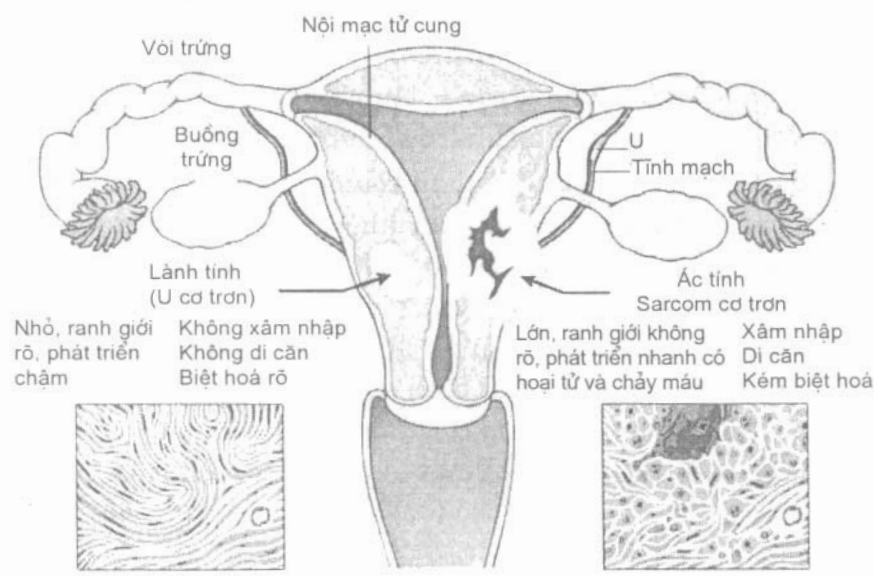
Những tên đặc hiệu của các thể phổ biến hơn được trình bày ở bảng danh pháp u. Một số điểm không thống nhất rõ ràng đã được ghi nhận. Ví dụ các thuật ngữ u lympho, u trung biểu mô, u hắc tố và u tinh được sử dụng cho những u ác tính. Việc sử dụng không chính xác này đã được củng cố vững chắc trong thuật ngữ y học.

Có một số trường hợp có sự nhầm lẫn về thuật ngữ. U mô thừa (hamartoma) là một dị dạng của một khối mô vô tổ chức nằm trong một vị trí đặc biệt. Người ta có thể nhìn thấy một khối tế bào gan thuần thực nhưng sắp xếp vô tổ chức, các mạch máu và có thể có cả các đường mật trong gan, hoặc có thể có một nhân u mô thừa trong phổi có chứa những đảo sụn, những tiểu phế quản, những mạch máu. Một sự nhầm lẫn thuật ngữ là u mô nguyên thủy lạc vị (choristoma). Bất thường bẩm sinh này được mô tả rõ hơn như phần sót lại lạc chỗ của những tế bào. Ví dụ một nhân nhỏ của mô tụy phát triển tốt và được tổ chức một cách bình thường, được tìm thấy ở hạ niêm mạc dạ dày, tá tràng hay ruột non. Mặc dù đáng tiếc là thuật ngữ của các u không đơn giản, nó vẫn quan trọng vì nó là ngôn ngữ theo đó bản chất và ý nghĩa của các u được định loại.

3. NHỮNG ĐẶC ĐIỂM CỦA U LÀNH VÀ ÁC TÍNH

Không gì quan trọng hơn với bệnh nhân có một u được trả lời là u lành tính. Trong nhiều trường hợp, việc dự báo này có thể được thực hiện với độ chính xác cao dựa trên những tiêu chuẩn lâm sàng và giải phẫu bệnh đã được xác định lâu dài, nhưng một số khối u không tuân theo việc xác định tính chất một cách dễ dàng.

Một số hình ảnh có thể chỉ rõ tính chất lành tính, một số hình ảnh khác chỉ rõ tính chất ác tính. Trong một số ít trường hợp, không có sự phù hợp hoàn toàn giữa hình ảnh của u và đặc tính sinh học của nó. Trong một số trường hợp, có thể cần biết thêm những đặc điểm phân tử. Tuy nhiên, những vấn đề này không phải là quy luật, nói chung có các tiêu chuẩn đáng tin cậy theo đó các u lành tính và ác tính có thể được phân biệt. Các u có thể được phân biệt trên cơ sở biệt hoá và mất biệt hoá, tỷ lệ phát triển, xâm nhập tại chỗ và di căn (Hình 7.1).



Hình 7.1. So sánh giữa u lành và u ác tính

So sánh giữa u lành và u ác tính

Những đặc điểm	Lành tính	Ác tính
Biệt hoá/mất biệt hoá	Biệt hoá cao, cấu trúc đôi khi điển hình của mô nguồn gốc	Một số không có biệt hoá tới mất biệt hoá, cấu trúc không điển hình
Tỷ lệ phát triển	Thường tiến triển dần và chậm, có thể dừng lại hoặc thoái triển, hình nhân chia hiếm gặp và bình thường	Thất thường và có thể chậm hoặc nhanh; những hình ảnh nhân chia có thể nhiều và bất thường
Xâm nhập tại chỗ	Thường là một khối giới hạn rõ bành trướng, không xâm lấn hoặc xâm nhập những mô bình thường xung quanh	Xâm nhập tại chỗ, xâm lấn mô xung quanh, đôi khi có vể dính và bành trướng
Di căn	Không di căn	Thường di căn, u càng lớn hơn và kém biệt hoá hơn u nguyên phát, càng di căn nhiều hơn

3.1. Biệt hoá và mất biệt hoá

Biệt hoá và mất biệt hoá là các thuật ngữ chỉ danh mô tả những tế bào nhu mô tạo nên các thành phần chuyên dạng của u. Nó đem có các mạch máu nuôi dưỡng

THƯ VIỆN
HUYT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

u là quan trọng cho sự phát triển của u nhưng không giúp phân biệt u lành tính với u ác tính. Tuy nhiên khối lượng mô liên kết đệm quyết định mật độ u. Một số u tạo nên một mô xơ phong phú, đặc (sinh xơ) làm cho u cứng, được gọi là u xơ chai. Thuật ngữ biệt hoá của các tế bào u để chỉ mức độ chúng giống các tế bào tiền thân về mặt hình thái và chức năng.

Các u lành tính bao gồm những tế bào biệt hoá cao rất giống với những tế bào bình thường của chúng. Một u mỡ được tạo thành bởi những tế bào mỡ chứa đầy các hốc mỡ trong bào tương và một u sụn được tạo thành từ những tế bào sụn thuần thực tổng hợp chất cơ bản của sụn thông thường, bằng chứng của sự biệt hoá về hình thái và chức năng. Trong các u lành tính biệt hoá cao, những nhân chia cực kỳ nghèo nàn về số lượng và có hình ảnh bình thường.

Các u ác tính có đặc điểm bởi một giới hạn rộng của sự biệt hoá tế bào nhu mô từ biệt hoá cao đến ngạc nhiên tới hoàn toàn không biệt hoá. Các u ác tính bao gồm những tế bào không biệt hoá được gọi là mất biệt hoá. Sự mất biệt hoá hoặc không biệt hoá được coi là dấu ấn của ác tính. Thuật ngữ mất biệt hoá theo nghĩa đen có nghĩa là “làm quay ngược lại”. Nó có nghĩa là sự giảm hoặc mất biệt hoá cấu trúc và chức năng của những tế bào bình thường. Tuy nhiên, hiện nay được biết là ung thư phát sinh từ những tế bào nguồn trong các mô, vì vậy đây là sự thất bại của biệt hoá hơn là thoái biệt hoá của những tế bào chuyên biệt, giải thích cho các u không biệt hoá.

Thiếu biệt hoá hoặc mất biệt hoá được biểu hiện bởi một số thay đổi hình thái học

- Đa hình thái. Cả những tế bào và nhân đều biểu hiện đa hình thái – biến đổi về kích thước và hình dạng. Những tế bào ung thư to hơn nhiều lần so với những tế bào xung quanh và những tế bào khác có thể rất nhỏ và dạng nguyên thủy.

- Hình thái học của nhân bất thường. Nhân thường chứa một lượng lớn DNA và nhuộm rất sẫm màu (nhân tăng sắc). Nhân to một cách mất cân đối với tế bào và tỷ lệ nhân/bào tương có thể đạt tới 1:1 thay cho tỷ lệ bình thường là 1:4 hoặc 1:6. Hình thái nhân thay đổi lớn và chất nhuộm sắc thường có dạng hạt thô phân bố dọc theo màng nhân. Những nhân này thường có hạt nhân lớn.

- Nhân chia. So với những u lành tính và u ác tính biệt hoá cao, những u không biệt hoá thường có những số lượng lớn nhân chia, phản ánh hoạt động tăng sinh cao hơn những tế bào nhu mô. Tuy nhiên, sự có mặt của những hình nhân chia không nhất thiết chứng tỏ một u là ác tính hoặc một mô là u. Nhiều mô bình thường có đổi mới nhanh, chẳng hạn như tủy xương có nhiều hình nhân chia và có những tăng sinh không phải u, như quá sản chứa nhiều tế bào đang phân chia. Một đặc điểm hình thái học quan trọng hơn của u ác tính là những hình ảnh nhân chia đa dạng, không điển hình, đôi khi tạo thành những hình thoi ba cực, bốn cực hoặc nhiều cực.

- Mất cực tính. Cùng với những bất thường về tế bào học, hướng của những tế

bào mất biệt hoá bị rối loạn rõ rệt (nghĩa là chúng mất cực tính bình thường). Những dải hoặc những khối lớn tế bào u phát triển hỗn loạn, không có tổ chức.

- Những thay đổi khác. Một hình ảnh khác của mất biệt hoá là sự hình thành những tế bào khổng lồ u, một số tế bào chỉ có một nhân đa hình thái lớn và những tế bào khác có hai hay nhiều nhân. Những tế bào khổng lồ này không bị nhầm lẫn với những tế bào khổng lồ Langhans hoặc những tế bào khổng lồ dị vật, chúng có nguồn gốc từ những đại thực bào và chứa nhiều nhân nhỏ, hình dạng bình thường. Trong một tế bào khổng lồ ung thư, nhân tăng sắc và có kích thước lớn. Mặc dù những tế bào u đang phát triển đòi hỏi việc cung cấp máu rõ rệt, mô đệm huyết quản thường nghèo nàn và trong nhiều u mất biệt hoá, những vùng trung tâm lớn thường bị hoại tử thiếu máu.

Như đã nêu trên, những u ác tính khác nhau nhiều về hình thái học so với bình thường. Ở một thái cực các u cực kỳ mất biệt hoá, ở một thái cực khác những ung thư giống một cách kỳ lạ với mô nguồn gốc của chúng. Ví dụ, một số ung thư biểu mô của tuyến giáp có thể tạo thành những nang vảy bình thường và một số ung thư biểu mô tế bào vảy chứa những tế bào không khác với những tế bào vảy bình thường. Chẩn đoán hình thái học ác tính trong những u ác tính cao đôi khi có thể rất khó. Giữa hai thái cực này là những u được gọi là biệt hoá vừa.

Sự biệt hoá của tế bào tốt hơn thì những tế bào càng có khả năng duy trì những hoạt động chức năng của những tế bào bình thường nguồn gốc. Các u lành tính và ngay cả các ung thư biệt hoá cao của các tuyến nội tiết thường sản xuất những hormon là đặc trưng của những tế bào nguồn gốc. Các ung thư biểu mô vảy biệt hoá cao sản xuất keratin, cũng như ung thư biểu mô tế bào gan biệt hoá cao sản xuất ra mật. Tuy nhiên, trong một số hoàn cảnh những chức năng bất lợi biểu hiện rõ. Một số ung thư có thể sản xuất ra những protein (kháng nguyên) phối không được sản xuất bởi những tế bào tương ứng ở người trưởng thành. Những ung thư không phải nguồn gốc nội tiết có thể tổng hợp một số hormon tạo ra cái gọi là các hormon lạc chỗ. Ví dụ những ung thư phế quản có thể sản xuất ra hormon hướng vỏ thượng thận (ACTH), hormon giống tuyến cận giáp, insulin, glucagon và các hormon khác. Mặc dù có những ngoại lệ, một u phát triển nhanh hơn và mất biệt hoá hơn càng ít có hoạt động chức năng chuyên biệt.

Ngoài khái niệm về biệt hoá và mất biệt hoá, cần hiểu rõ thêm về loạn sản, một thuật ngữ được sử dụng để mô tả tăng sinh một cách “lộn xộn” nhưng không phải u. Loạn sản xảy ra chủ yếu trong biểu mô. Đó là sự mất đồng đều của những tế bào riêng lẻ và mất định hướng cấu trúc của chúng. Những tế bào loạn sản biểu hiện đa hình thái rõ rệt (biến đổi về kích thước và hình dạng) và thường có những nhân nhuộm màu mạnh (tăng sắc) và lớn một cách bất thường so với kích thước của tế bào. Những hình nhân chia nhiều hơn thông thường. Thông thường những nhân chia xuất hiện ở các vị trí bất thường trong biểu mô. Trong biểu mô vảy lát tăng loạn sản, các nhân chia thường không gặp ở lớp đáy, ở đây bình thường có thể

có nhân chia, nhưng có thể xuất hiện ở tất cả các lớp và thậm chí trên các tế bào bề mặt. Có sự hỗn loạn về cấu trúc, ví dụ sự thuận thực tiến dần thông thường của những tế bào cao ở lớp đáy tạo thành những lớp vảy dẹt trên bề mặt có thể bị mất và bị thay thế bởi những tế bào giống tế bào đáy thâm màu sắp xếp hỗn loạn. Khi những thay đổi loạn sản rõ rệt xảy ra và chiếm toàn bộ bề dày của biểu mô, tổn thương được gọi là ung thư biểu mô tại chỗ, một giai đoạn tiền xâm nhập của ung thư (Hình 9PL). Mặc dù những thay đổi loạn sản thường được tìm thấy bên cạnh những ổ chuyển dạng ung thư, và mặc dù những nghiên cứu dài hạn ở những người hút thuốc lá chỉ rõ rằng loạn sản biểu mô hình như luôn luôn báo trước sự xuất hiện của ung thư, thuật ngữ loạn sản không đồng nghĩa với ung thư và loạn sản không nhất thiết tiến triển thành ung thư. Những thay đổi nhẹ đến trung bình không chiếm toàn bộ bề dày của biểu mô có thể hồi phục và với việc loại bỏ những nguyên nhân kích thích giả định, biểu mô có thể trở lại bình thường.

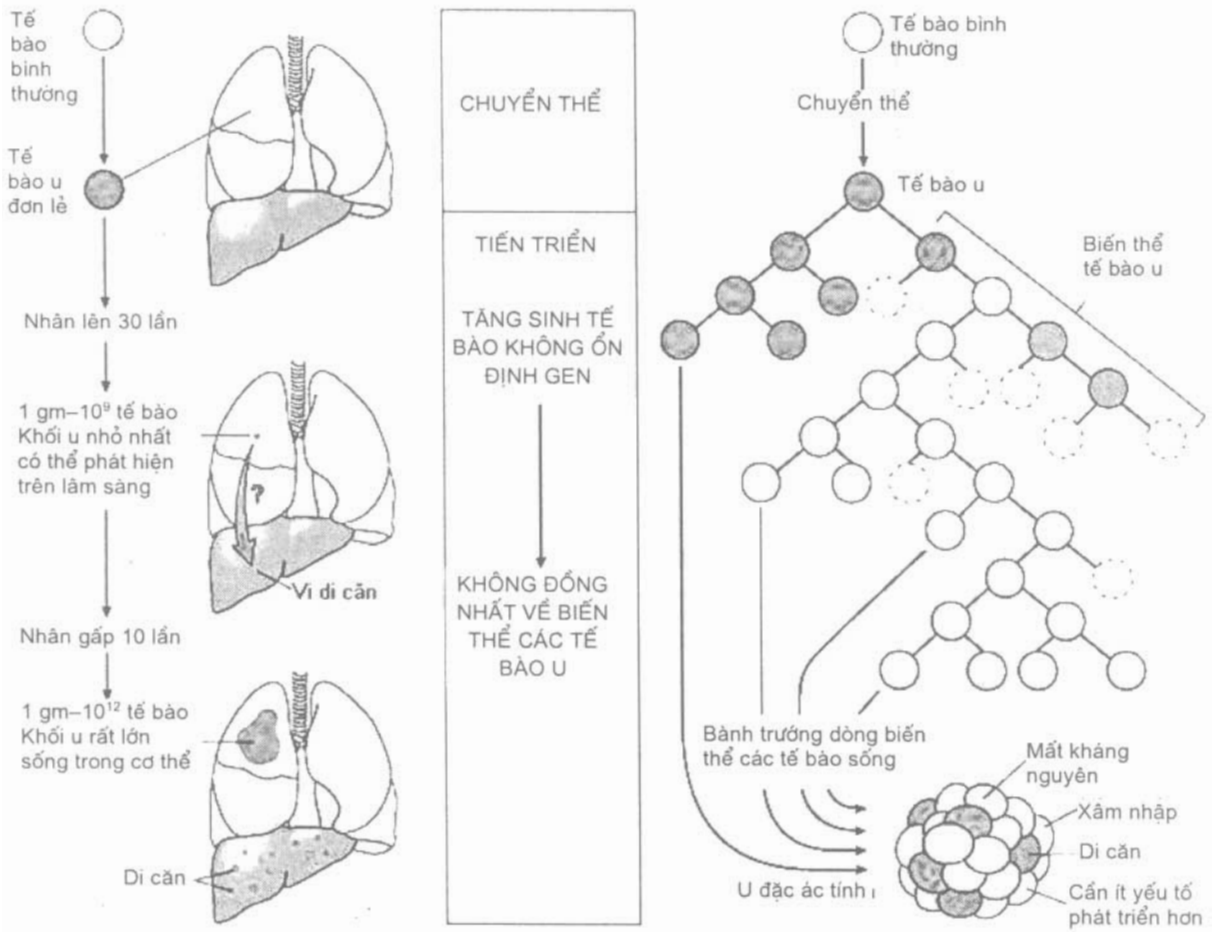
Tóm lại, những tế bào trong các u lành tính thường luôn là biệt hoá cao và giống những tế bào bình thường nguồn gốc của chúng. Những tế bào trong ung thư tương đối biệt hoá nhưng thường có mất biệt hoá.

3.2. Tỷ lệ phát triển

Hầu hết các u lành tính phát triển chậm, và hầu hết các ung thư phát triển nhanh hơn nhiều, thường lan tràn tại chỗ và tới những vị trí ở xa (di căn) và gây tử vong. Tuy nhiên, có nhiều ngoại lệ với quy luật chung này, một số u lành phát triển nhanh hơn so với một số ung thư. Ví dụ tỷ lệ phát triển của các u cơ trơn (u cơ trơn lành tính) của tử cung bị ảnh hưởng bởi mức estrogen lưu thông trong máu. Chúng có thể tăng nhanh về kích thước trong khi có mang và có thể dừng phát triển hoặc teo và trở thành xơ vôi hoá rộng sau mãn kinh. Những ảnh hưởng khác như cung cấp máu không đầy đủ và áp lực đè nén cũng có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ phát triển của các u lành tính. U tuyến của tuyến yên nằm gọn trong yên bướm đã được quan sát thấy bị co rúm đột ngột. Có lẽ chúng trải qua những làn sóng hoại tử vì sự to dần lên của u ngăn cản việc cung cấp máu. Tuy có những biến đổi này, một sự thật là hầu hết các u lành tính được theo dõi lâm sàng một thời gian dài có tăng kích thước chậm trong khoảng nhiều tháng đến nhiều năm, nhưng có sự thay đổi trong tỷ lệ phát triển từ một u này đến một u khác (Hình 7.2).

Tỷ lệ phát triển của các u ác tính liên quan nói chung với mức độ biệt hoá của chúng. Có sự thay đổi lớn. Một số u phát triển chậm trong nhiều năm, sau đó chúng đi vào một pha phát triển nhanh, chứng tỏ sự xuất hiện một thứ dòng xâm lấn của các tế bào chuyển dạng. Những u khác phát triển tương đối chậm và có một số hoàn cảnh ngoại lệ khi sự phát triển của u đi đến dừng lại. Thậm chí một cách ngoại lệ hơn, những ung thư (đặc biệt là ung thư biểu mô màng đệm) biến mất một cách tự phát vì chúng trở nên bị hoại tử hoàn toàn, chỉ để lại một số cây

ghép di căn thứ phát. Với ngoại lệ của một số trường hợp hiếm gặp này, hầu hết các ung thư tiến triển to dần theo thời gian, một số phát triển chậm, số khác phát triển nhanh, nhưng quan niệm cho rằng chúng “xuất hiện hoàn toàn bất ngờ” là không đúng sự thật. Nhiều tư liệu về bằng chứng thực nghiệm và lâm sàng chứng minh rằng hầu hết, nếu không phải là tất cả, các ung thư cần nhiều năm và đôi khi nhiều thập kỷ để trở thành những tổn thương rõ rệt trên lâm sàng. Các u ác tính phát triển nhanh thường chứa vùng trung tâm hoại tử do thiếu máu vì việc cung cấp máu cho u từ túc chủ không đủ đáp ứng nhu cầu oxy của một khối tế bào đang bành trướng.



Hình 7.2. Sinh học phát triển u. Kênh bên trái mô tả thời gian nhân đôi tế bào u tối thiểu, đi trước sự hình thành khối u có thể phát hiện được trên lâm sàng. Ngay khi có đủ bằng chứng để phát hiện một khối u đặc, nó đã hoàn thành phần lớn chu kỳ sống của nó rồi khi được đo bằng thời gian nhân đôi tế bào. Kênh bên phải minh họa sự tiến triển đơn dòng của khối u và sự sinh ra các tế bào u hỗn hợp. Các dòng tế bào nhỏ mới phát sinh từ các thế hệ con cháu các tế bào bị biến đổi nguồn gốc và với sự tiến triển, khối u trở nên đa dạng về các biến thể, nó khôn ngoan hơn để tránh khỏi sự chống lại của vật chủ và có thể ác tính hơn.

3.3. Xâm nhập tại chỗ

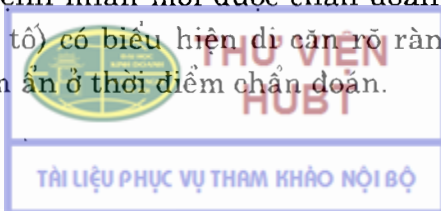
Những u lành tính còn khu trú ở vị trí ban đầu của chúng. Nó không có khả năng xâm nhập, xâm lấn hoặc di căn tới các vị trí xa như ung thư. Ví dụ các u xơ và u tuyến bàng quang chậm, hầu hết phát triển trong một vỏ bọc bao bọc phân tách chúng với mô của túc chủ. Vỏ này có lẽ có nguồn gốc từ mô đệm của mô tại chỗ vì các tế bào trung mô bị teo dưới sức ép của một u đang bàng quang. Mô đệm của u cũng có thể góp phần tạo thành vỏ. Tuy nhiên, cần nhấn mạnh rằng không phải tất cả các u lành tính đều có vỏ bọc. Ví dụ u cơ trơn của tử cung có giới hạn kín đáo với cơ trơn xung quanh bởi một vùng cơ tử cung bị chèn ép và bị làm mỏng đi, nhưng không có vỏ phát triển rõ. Tuy nhiên, một bình diện phân tách rõ tồn tại vây quanh những tổn thương này. Một số ít u lành tính không có vỏ bọc cũng không có giới hạn kín đáo, đây là đặc điểm của một u mạch máu lành tính ở trung bì da. Những ngoại lệ này được nêu ra chỉ để nhấn mạnh rằng mặc dù có vỏ bọc là quy luật trong các u lành tính, việc thiếu vỏ bọc không có nghĩa u là ác tính.

Những ung thư phát triển bằng cách xâm nhập ngày một mạnh hơn, xâm lấn, phá hủy và xâm nhập mô xung quanh. Chúng không phát triển các vỏ bọc giới hạn rõ. Tuy nhiên, có một số trường hợp ngẫu nhiên một u ác tính phát triển chậm xuất hiện một cách dễ gây nhầm lẫn như được bao bọc bởi một mô đệm của mô tại chỗ vây quanh, nhưng thông thường xét nghiệm vi thể phát hiện những chân giống chân của kín đáo xâm nhập vùng rìa và xâm nhập vào các cấu trúc phụ cận. Hình thái phát triển xâm nhập của u dẫn đến việc cần phải lấy bỏ vùng rìa rộng của mô lành vây quanh khi cắt bỏ bằng phẫu thuật một u ác tính. Các nhà giải phẫu bệnh ngoại khoa xét nghiệm một cách thận trọng vùng rìa của u được cắt bỏ để đảm bảo rằng chúng không có các tế bào ung thư (vùng rìa sạch). Bên cạnh việc phát sinh các di căn, xâm nhập tại chỗ là hình ảnh đáng tin cậy nhất để phân biệt các u ác tính với các u lành tính.

3.4. Di căn

Thuật ngữ di căn có nghĩa là sự phát triển của một cấy ghép thứ phát (di căn) không liên tục với u nguyên phát, có thể trong các mô ở xa. Bản chất xâm nhập và hơn nữa di căn xác định một cách không nhầm lẫn một u là u ác tính hơn bất kỳ các đặc tính khác của u. Tuy nhiên, không phải tất cả các ung thư có khả năng di căn như nhau. Ở một thái cực là những ung thư biểu mô đáy của da và hầu hết các u nguyên phát của hệ thống thần kinh trung ương là những u xâm nhập cao ở các vị trí nguồn gốc của chúng nhưng hiếm khi di căn. Ở một thái cực khác là những sacom tạo xương (của xương) thường di căn tới phổi ở thời điểm phát hiện ban đầu.

Khoảng 30% những bệnh nhân mới được chẩn đoán có các u đặc (trừ các ung thư da không phải u hắc tố) có biểu hiện di căn rõ ràng trên lâm sàng. Khoảng 20% nữa có các di căn tiềm ẩn ở thời điểm chẩn đoán.



Nói chung, u nguyên phát mất biệt hoá hơn và có kích thước lớn hơn, có khả năng lan tràn di căn càng nhiều hơn; tuy nhiên có những ngoại lệ. Những ung thư cực kỳ nhỏ được biết là di căn, trái lại một số tổn thương lớn lại không di căn. Sự lan tràn làm giảm nặng khả năng chữa khỏi bệnh, điều đó rõ ràng là không có một thành tựu nào có thể đạt được lợi ích lớn cho bệnh nhân hơn phương pháp dự phòng di căn.

Những u ác tính lan tràn theo một trong ba đường: (1) lan tràn trong các xoang cơ thể, (2) lan tràn theo đường bạch mạch, hoặc (3) lan tràn theo đường máu. Mặc dù sự cấy ghép trực tiếp của u có thể xảy ra (ví dụ, trên các dụng cụ phẫu thuật hoặc trên các găng mố) về lý thuyết có thể xảy ra, trong thực hành lâm sàng nó cực kỳ hiếm, trong bất kỳ trường hợp nào, đó là một hình thái lan tràn nhân tạo.

Sự gieo rắc của ung thư xảy ra khi u xâm nhập vào khoang tự nhiên của cơ thể. Ung thư biểu mô đại tràng có thể xuyên qua thành ruột và cấy ghép lại ở những vị trí xa trong khoang phúc mạc. Một tiến triển tương tự có thể xảy ra với những ung thư phổi trong các khoang màng phổi. Hình thái reo rắc này là đặc trưng của những ung thư buồng trứng, thường phủ bề mặt phúc mạc trên một diện rộng. Sự cấy ghép về lý thuyết có thể phủ toàn bộ các bề mặt của phúc mạc và không xâm nhập nhu mô nằm dưới của các cơ quan ổ bụng. Những u của hệ thống thần kinh trung ương như u nguyên bào tủy hay u màng nội tủy có thể xâm nhập vào các buồng não thất và có thể được vận chuyển bằng dịch não tủy để cấy ghép lại trên bề mặt màng não, trong não hoặc trong tủy sống.

Lan tràn theo đường bạch mạch là diễn hình hơn của ung thư biểu mô trong khi đường máu là đường di căn thuận lợi của sarcom. Tuy nhiên, có nhiều đường thông giữa các hệ thống bạch mạch và huyết quản, và vì vậy tất cả các ung thư có thể lan tràn theo một hoặc cả hai đường. Hình thái xâm nhập phụ thuộc chủ yếu vào vị trí của u nguyên phát và các đường bạch mạch tự nhiên dẫn lưu vị trí u. Những ung thư biểu mô phổi phát sinh trong đường hô hấp di căn trước hết tới các hạch bạch huyết của phế quản vùng, sau đó di căn tới các hạch khí phế quản và rốn phổi. Ung thư biểu mô của vú thường phát sinh ở một phần tư trên ngoài và trước hết lan tràn tới các hạch nách. Các tổn thương ở giữa vú được dẫn lưu qua thành ngực tới các hạch bạch huyết dọc theo động mạch vú trong. Sau đó trong cả hai trường hợp, các hạch bạch huyết thượng đòn và hạ đòn có thể bị di căn. Trong một số trường hợp, những tế bào ung thư hình như đi qua các kênh bạch mạch trong các hạch ở ngay gần khối u để bị giữ lại trong các hạch phía sau, tạo nên cái gọi là các di căn nhảy cách quãng. Những tế bào ung thư có thể đi qua tất cả các hạch bạch huyết để sau đó đi vào khoang mạch qua ống ngực.

Đáng chú ý là tất cả các hạch to ở gần u nguyên phát có thể gây nghi ngờ là lan tràn di căn, nhưng không phải luôn luôn là di căn. Các sản phẩm hoại tử của u và các kháng nguyên u thường gây những thay đổi phản ứng trong hạch, chẳng

hạn như mở rộng và quá sản của các nang (viêm hạch) và tăng sinh đại thực bào của các xoang dưới vỏ (tăng mô bào xoang).

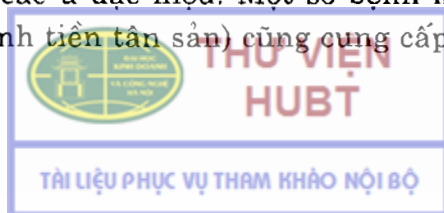
Lan tràn theo đường máu là hậu quả đáng sợ nhất của ung thư (Hình 10PL). Đây là con đường thuận lợi đối với các sacom, nhưng những ung thư biểu mô cũng di căn theo đường này. Các động mạch thường ít bị xâm nhập hơn so với các tĩnh mạch. Với xâm nhập tĩnh mạch, những tế bào di theo đường máu theo dòng chảy tĩnh mạch dẫn lưu vị trí u. Gan và phổi là những vị trí thứ phát bị xâm nhập phổ biến nhất trong lan tràn theo đường máu. Tất cả các dòng chảy dẫn lưu và tất cả các dòng chảy của máu tĩnh mạch chủ về phổi. Những ung thư phát sinh ở gần cột sống thường gây nghẽn mạch qua các đám rối cạnh cột sống. Con đường này có lẽ liên quan với những di căn cột sống thường gặp của các ung thư biểu mô tuyến giáp và tuyến tiền liệt.

Một số ung thư biểu mô có xu hướng xâm nhập các tĩnh mạch. Ung thư biểu mô tế bào thận thường xâm nhập tĩnh mạch thận để phát triển giống hình con rắn vào tĩnh mạch chủ dưới, đôi khi kéo dài tới phía phải của tim. Những ung thư biểu mô tế bào gan thường xâm nhập các tĩnh mạch cửa và gan để phát triển trong chúng tới các kênh tĩnh mạch chính. Điều đáng chú ý là sự phát triển trong tĩnh mạch có thể không bị kèm theo sự lan tràn rộng.

Nhiều nghiên cứu gợi ý rằng việc định vị giải phẫu tương đối của u và các đường dẫn lưu tĩnh mạch tự nhiên không thể cắt nghĩa sự phân bố hệ thống của các di căn. Ví dụ ung thư biểu mô tuyến tiền liệt thường lan tràn tới xương, ung thư biểu mô phế quản có xu hướng xâm nhập các tuyến thượng thận và não, u nguyên bào thần kinh lan tràn tới gan và xương. Trái lại các cơ xương hiếm khi là vị trí của các di căn.

4. DỊCH TỄ HỌC

Vì ung thư là một bệnh của sự phát triển và đặc tính của tế bào, nguyên nhân tiếp theo của chúng vừa được xác định ở mức tế bào và phân tử. Dịch tễ học của ung thư có thể góp phần một cách cơ bản vào sự hiểu biết về nguồn gốc của ung thư. Quan niệm đã được xác định rõ hiện nay là hút thuốc lá kết hợp về nguyên nhân với ung thư phổi xuất hiện lần đầu tiên từ những nghiên cứu dịch tễ học. So sánh tỷ lệ mắc ung thư đại tràng và chế độ ăn ở thế giới phương Tây và châu Âu đi tới nhận biết là chất mỡ và xơ trong thức ăn có thể là những yếu tố quan trọng trong việc gây ra loại ung thư này. Khả năng hiểu được sự thật lớn nhất về nguyên nhân ung thư có thể thu được nhờ những nghiên cứu dịch tễ học liên hệ những ảnh hưởng của môi trường, chủng tộc (có thể là di truyền) và văn hoá tới sự xuất hiện của các u đặc hiệu. Một số bệnh kết hợp với tăng nguy cơ phát sinh ung thư (các bệnh tiền tân sản) cũng cung cấp những đầu mối về bệnh căn của ung thư).



4.1. Tỷ lệ mắc ung thư

Một số tỷ lệ phát sinh những thể đặc biệt của ung thư có thể thu được từ các số liệu về tỷ lệ mắc bệnh và tỷ lệ tử vong.

Tỷ lệ tử vong của nhiều thể u ác tính cũng đã thay đổi ở một số nước. Đặc biệt việc lắng có ý nghĩa tỷ lệ tử vong chung do ung thư ở nam giới được cho là do ung thư phổi, nhưng gần đây tỷ lệ này cũng đã bắt đầu giảm. Trái lại, tỷ lệ tử vong chung ở phụ nữ đã giảm nhẹ, chủ yếu là do giảm tỷ lệ tử vong của ung thư tử cung, dạ dày và đại tràng. Xu hướng giảm đáng hoan nghênh này lại bị cân bằng trở lại với xu hướng tăng trong tỷ lệ ung thư phổi ở phụ nữ, mới cách đây không lâu còn là thể ung thư tương đối ít phổ biến ở giới này. Tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung giảm có thể là do việc kiểm soát tốt ung thư cổ tử cung bằng việc sử dụng rộng rãi những xét nghiệm tế bào học cho việc phát hiện sớm ung thư khi nó còn có thể chữa khỏi được. Nguyên nhân của việc giảm tỷ lệ tử vong của ung thư đại tràng và dạ dày còn chưa được biết rõ; tuy nhiên có sự suy đoán về việc giảm phơi nhiễm với các chất sinh ung thư trong thức ăn.

4.2. Những yếu tố địa lý và môi trường

Mặc dù những tiến bộ rất lớn trong việc hiểu biết bệnh sinh phân tử của ung thư nhờ việc phân tích những ung thư di truyền, phải nói rằng những yếu tố môi trường là yếu tố quyết định quan trọng của những ung thư đơn phát phổ biến. Trong một nghiên cứu lớn, tỷ lệ nguy cơ từ những nguyên nhân được tìm thấy là 65%, trong khi những yếu tố di truyền đóng góp từ 26% đến 42% nguy cơ ung thư. Những ước đoán này được ủng hộ bởi những khác biệt trong tử vong liên quan đến địa lý ở những thể đặc biệt của ung thư. Ví dụ, tỷ lệ tử vong do ung thư vú cao hơn khoảng bốn đến năm lần ở Mỹ và châu Âu so với Nhật Bản. Trái lại tỷ lệ tử vong vì ung thư biểu mô dạ dày ở cả nam và nữ giới Nhật Bản cao hơn ở Mỹ khoảng bảy lần. Ung thư biểu mô gan tương đối ít gặp ở Mỹ nhưng là ung thư gây tử vong cao nhất ở nhiều nhóm dân cư địa phương của châu Phi. Hầu như tất cả các bằng chứng đã chỉ rõ sự khác biệt về địa lý là do nguồn gốc môi trường hơn là di truyền. Những người Nhật thế hệ thứ hai sống ở Mỹ có tỷ lệ tử vong do một số ung thư là trung gian giữa những người bản địa sống ở Nhật và những người Mỹ gốc Nhật đã sống ở Mỹ qua nhiều thế hệ.

Có nhiều chất sinh ung thư trong môi trường. Chúng có ở trong môi trường sống, nơi làm việc, trong thức ăn và trong các hoạt động của con người. Chúng có thể là phổ biến như ánh nắng mặt trời, có thể được tìm thấy đặc biệt rõ ở các đô thị (ví dụ bụi amian), hoặc chỉ giới hạn ở một số nghề nghiệp. Trong số những ảnh hưởng môi trường có thể có, đáng lo nhất là những ảnh hưởng tự gây ra cho mình trong các hoạt động của con người, nhất là hút thuốc lá và nghiện rượu mạn tính. Nguy cơ của ung thư cổ tử cung liên quan với tuổi ở lần giao hợp đầu và số bạn tình (chỉ rõ vai trò nguyên nhân có thể về sự truyền qua đường tình dục của một

virus sinh ung thư). Không có cách nào khác, hình như tất cả mọi điều người ta làm để có được một sinh kế để sinh sống, hoặc để thưởng thức đời sống có thể trở thành bất hợp pháp, trái với đạo đức, và đáng lo ngại nhất là có thể gây ung thư.

4.3. Tuổi

Nói chung, tỷ lệ mắc ung thư tăng theo tuổi. Hầu hết những tử vong do ung thư xảy ra giữa 55 và 75 tuổi. Tỷ lệ mắc tăng theo tuổi có thể được cắt nghĩa do sự tích lũy những đột biến của tế bào thân với sự xuất hiện các u ác tính. Sự giảm tiềm năng miễn dịch kết hợp với tuổi cũng có thể là một yếu tố làm ung thư tăng theo tuổi.

Những ung thư gây tử vong ở trẻ em dưới 15 tuổi có tỷ lệ thấp hơn. Những ung thư gây tử vong chính ở trẻ em là bệnh bạch cầu, u của hệ thống thần kinh trung ương, u lympho, sarcoma mô mềm và sarcoma xương. Việc nghiên cứu về nhiều loại u ở trẻ em, đặc biệt là u nguyên bào võng mạc và u Wilms cung cấp những hiểu biết thấu đáo hơn về bệnh sinh của chuyển dạng ác tính.

4.4. Di truyền

Bằng chứng hiện nay đã chỉ rõ với nhiều typ ung thư, bao gồm các thể phổ biến nhất, không chỉ có những ảnh hưởng của môi trường mà còn có các tiền tố di truyền. Ví dụ ung thư phổi trong nhiều hoàn cảnh rõ ràng liên quan với hút thuốc lá, vì vậy tỷ lệ tử vong do ung thư phổi đã được chứng minh cao hơn bốn lần ở những người thân không hút thuốc lá (bố mẹ, anh em ruột) của các bệnh nhân ung thư phổi so với những người thân không hút thuốc lá của nhóm kiểm tra. Các thể di truyền của ung thư có thể chia thành ba loại.

Những hội chứng ung thư di truyền

Những hội chứng ung thư di truyền bao gồm nhiều ung thư đã được xác định rõ trong đó di truyền của một gen đột biến duy nhất làm tăng mạnh nguy cơ phát sinh ung thư ở người. Tiền đề cho các u này là hình thái di truyền trội tế bào thân. U nguyên bào võng mạc ở trẻ em là ví dụ điển hình nhất của loại u này. Khoảng 40% những u nguyên bào võng mạc là bệnh gia đình. Những người mang gen này có nguy cơ tăng 10.000 lần phát sinh u nguyên bào võng mạc, thường hai bên. Họ cũng có nguy cơ tăng mạnh phát sinh một ung thư thứ hai, đặc biệt là sarcoma xương. Một gen ức chế u cũng được cho là có vai trò trong bệnh sinh của u này. Bệnh polyp u tuyến gia đình là một bệnh di truyền khác được ghi nhận bởi một nguy cơ đặc biệt cao của ung thư. Những người có được do di truyền một đột biến trội tế bào thân vào lúc mới đẻ hoặc sớm sau đó đã có những u tuyến dạng polyp không đếm được ở đại tràng và thực sự 100% những bệnh nhân này phát sinh một ung thư biểu mô đại tràng vào tuổi 50.

Những u trong nhóm này thường kết hợp với một kiểu hình dấu ấn đặc hiệu. Có thể có nhiều u lành tính trong mô bị tổn thương như xảy ra trong bệnh polyp

gia đình của đại tràng và trong bệnh đa u nội tiết (MEN). Đôi khi có những bất thường trong mô không phải là đích của chuyển dạng (ví dụ các nốt Lisch hoặc các điểm “cà phê sữa” trong bệnh u xơ thần kinh typ I).

Những bệnh ung thư gia đình

Thực ra tất cả những typ phổ biến của ung thư xảy ra đơn phát đã được báo cáo xảy ra ở các thể gia đình. Những ví dụ bao gồm các ung thư biểu mô đại tràng, vú, buồng trứng và não. Những đặc điểm của ung thư gia đình bao gồm bệnh xuất hiện ở tuổi trẻ, u phát sinh ở hai hay ba người thân của người bệnh và đôi khi là nhiều u hay u hai bên. Các ung thư gia đình không kết hợp với một kiểu hình dấu ấn đặc hiệu. Ví dụ, trái với hội chứng đa polyp u tuyến gia đình, ung thư đại tràng gia đình không xuất hiện trên các polyp lành tính tồn tại từ trước. Hình thái di truyền của ung thư gia đình không rõ ràng. Nói chung các anh chị em có nguy cơ tương đối cao gấp 2 đến 3 lần. Phân tích cô lập các gia đình lớn thường phát hiện được tiền tố với các u là trội, nhưng sự thừa hưởng do di truyền nhiều yếu tố không thể dễ dàng loại trừ. Một số ung thư gia đình có thể liên quan với sự thừa hưởng do di truyền các gen đột biến. Những ví dụ bao gồm các gen BRCA1 và BRCA2 với các ung thư vú và buồng trứng gia đình.

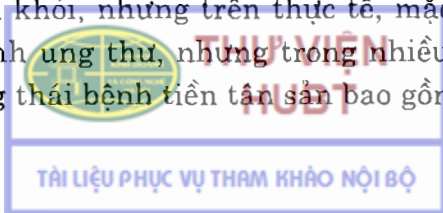
Những hội chứng di truyền lặn tế bào thân có DNA bị sai sót được sửa chữa

Bên cạnh những bệnh tiền ung thư di truyền trội, một nhóm nhỏ những bệnh di truyền lặn tế bào thân có đặc điểm là tính không ổn định của nhiễm sắc thể hoặc DNA. Một trong những ví dụ được nghiên cứu nhiều nhất là bệnh khô da nhiễm sắc tố (bệnh Kaposi), trong đó sự sửa chữa của DNA bị thiếu sót.

Nói tóm lại, không quá 5% đến 10% tất cả các ung thư ở người thuộc một trong ba loại ung thư đã nêu ở trên. Có thể nói gì về ảnh hưởng của di truyền trong phần lớn các u ác tính? Có bằng chứng nổi bật là ảnh hưởng của các yếu tố di truyền thường kín đáo và gián tiếp. Kiểu gen có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ của những ung thư gây nên do môi trường. Ví dụ tính đa hình thái trong các enzym chuyển hoá thuốc được coi là tiền đề di truyền cho những ung thư phổi ở những người hút thuốc lá. Tiền tố di truyền rõ rệt cho việc phát sinh các u trung biểu mô (một u kết hợp với nhiễm bụi amian) cũng đã được ghi nhận, những gen liên quan chưa được biết rõ.

4.5. Những bệnh tiền tân sản mắc phải

Cùng với các ảnh hưởng di truyền đã mô tả trên, một số bệnh cảnh lâm sàng là những tiền đề cho sự phát sinh u ác tính đã được nhận biết rõ và được cho là những bệnh tiền tân sản. Việc đặt tên này là không thích hợp bởi vì nó hàm ý việc chắc chắn không tránh khỏi, nhưng trên thực tế, mặc dù những bệnh này có thể làm tăng tỷ lệ phát sinh ung thư, nhưng trong nhiều trường hợp ung thư không phát sinh. Những trạng thái bệnh tiền tân sản bao gồm:



- Sự nhân lên của các tế bào tái sinh tồn tại dai dẳng (ví dụ ung thư biểu mô vảy ở vùng rìa của một lỗ rò của da mạn tính hoặc trong một vết thương da không khỏi kéo dài, ung thư biểu mô tế bào gan trong một xơ gan).

- Tăng sinh quá sản và loạn sản (ví dụ ung thư biểu mô nội mạc tử cung trong một quá sản nội mạc tử cung không điển hình; ung thư biểu mô phế quản trong một niêm mạc phế quản loạn sản của những người hút thuốc lá).

- Viêm dạ dày teo mạn tính (ví dụ ung thư biểu mô dạ dày trong thiếu máu ác tính).

- Viêm đại tràng loét mạn tính (ví dụ tăng tỷ lệ ung thư biểu mô đại trực tràng trong bệnh kéo dài).

- Bạch sản của khoang miệng, âm hộ hoặc dương vật (ví dụ tăng nguy cơ của ung thư biểu mô vảy).

- U tuyến vi nhung mao của đại tràng (ví dụ nguy cơ cao chuyển dạng thành ung thư biểu mô đại trực tràng).

Trong khung cảnh này, có thể đặt ra câu hỏi “cái gì là nguy cơ của chuyển dạng ác tính trong một u lành tính” hoặc nói cách khác “những u lành tính có phải là tiền ung thư không?” Đương nhiên câu trả lời là không, nhưng không tránh khỏi những ngoại lệ, và có lẽ tốt hơn khi nói rằng mỗi typ u lành tính kết hợp với một mức đặc biệt của nguy cơ, xếp hạng từ cao đến không tồn tại. Ví dụ, các u tuyến của đại tràng khi to ra có thể chuyển dạng ác tính trong 50% các trường hợp, trái lại chuyển dạng ác tính cực kỳ hiếm trong các u cơ trơn của tử cung.

5. TẠO UNG THƯ: CƠ SỞ PHÂN TỬ CỦA UNG THƯ

Có thể thừa nhận rằng sự phát triển của y văn về cơ sở phân tử của ung thư rất nhanh trong những thập kỷ mới đây. Có thể dễ dàng thu thập được rất nhiều trong rừng thông tin đang phát triển này. Trước tiên cần hiểu những nguyên lý cơ bản trước khi đi vào các chi tiết cơ sở phân tử của ung thư.

- Những tổn hại di truyền không gây tử vong là điểm mấu chốt của sinh ung thư. Những tổn hại di truyền này (hoặc đột biến) có thể thu được do tác động của các tác nhân môi trường, chẳng hạn như các hoá chất, phóng xạ, hoặc virus hoặc có thể có được do di truyền trong dòng mầm. Giả thuyết di truyền của ung thư hàm ý rằng một khối u là hậu quả của sự bành trướng dòng của một tế bào nguồn gốc duy nhất vừa bị tổn hại di truyền (điều đó có nghĩa các u là đơn dòng). Nhận định này đã được chứng minh trong hầu hết các u vừa được phân tích. Tính đơn dòng của khối u đã được đánh giá ở những phụ nữ là dị hợp tử với những dấu ấn liên kết X đa hình thái, chẳng hạn như enzym glucose-6-phosphat dehydrogenase hoặc tính đa hình chiều dài của đoạn giới hạn liên kết X.

- Ba loại gen điều hòa bình thường—tiền gen u kích thích phát triển; các gen ức chế ung thư, ức chế phát triển (gen kháng u—antioncogen); và gen điều hòa chết tế bào theo chương trình là những đích chính của tổn hại di truyền. Những

alen đột biến của tiền gen u được gọi là những gen u. Chúng được coi là trội vì chúng chuyển dạng các tế bào, mặc dù sự có mặt của các gen bình thường tương đồng. Trái lại cả hai alen bình thường của các gen ức chế u có thể bị tổn hại do sự chuyển dạng xảy ra, vì vậy nhóm các gen này đôi khi được gọi là các gen u lặn. Các gen điều hòa chết tế bào theo chương trình có thể là trội vì là gen tiền u hoặc chúng có thể là các gen ức chế u.

- Cùng với ba loại gen đã nêu trên, một loại thứ tư của các gen điều hòa sự sửa chữa DNA bị tổn hại có liên quan trong tạo ung thư. Các gen sửa chữa DNA ảnh hưởng đến sự tăng sinh hay sống sót của tế bào một cách gián tiếp do ảnh hưởng đến khả năng của cơ thể sửa chữa các tổn hại không gây chết trong các gen của chúng bao gồm các tiền gen u, các gen ức chế u và các gen điều hòa chết tế bào theo chương trình. Sự bất lực của các gen sửa chữa DNA có thể đặt tiền đề cho những đột biến lan rộng trong bộ gen và sự chuyển dạng u.

- Tạo ung thư là một quá trình nhiều bước ở cả mức kiểu hình và di truyền. Một u ác tính có nhiều đặc tính kiểu hình (phenotyp), như phát triển quá mức, xâm nhập tại chỗ và khả năng tạo thành những di căn xa. Các đặc điểm thu được theo cách từng bước tăng dần, một hiện tượng được gọi là tiến triển của u. Ở mức phân tử, tiến triển là hậu quả của sự tích lũy những tổn thương di truyền, các tổn thương này trong một số hoàn cảnh được tạo thuận lợi bởi các thiếu sót trong sửa chữa DNA. Những thay đổi di truyền kích thích sự tiến triển của u không chỉ liên quan với các gen điều hòa phát triển mà cũng liên quan với các gen điều hòa tạo mạch, xâm nhập và di căn. Những tế bào ung thư cũng phải vượt qua các quá trình bình thường của sự già giới hạn sự phân chia tế bào.

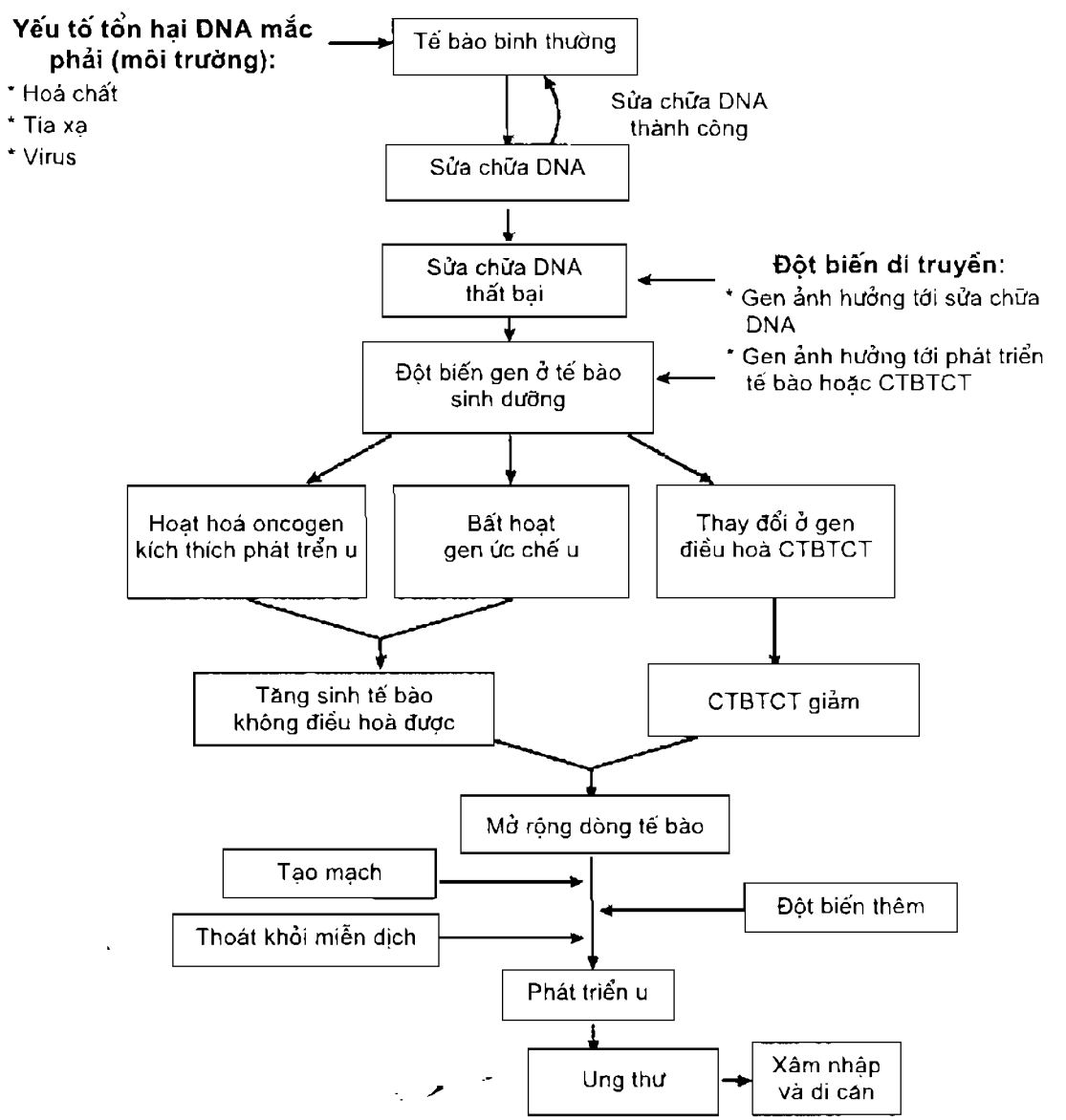
Với những hiểu biết tổng quát này (Hình 7.3), dưới đây chúng ta có thể đi sâu vào bệnh sinh phân tử của ung thư một cách chi tiết và thảo luận về các tác nhân ung thư gây ra tổn hại di truyền. Vào những năm 1980 và 1990 hàng trăm gen kết hợp với ung thư đã được xác định. Một số gen, ví dụ như TP53 (trước đây là p53) thường bị đột biến; các gen khác, chẳng hạn như C-ABL chỉ bị tổn hại trong một số bệnh bạch cầu. Mỗi gen ung thư này đều có chức năng đặc hiệu, sự rối loạn điều hòa của chúng góp phần vào nguồn gốc và sự tiến triển của u ác tính.

Việc mô tả các gen gây ung thư dựa trên cơ sở những chức năng dự đoán của chúng đã trở thành truyền thống. Tuy nhiên, sẽ có lợi hơn khi xem xét các gen liên quan với ung thư, trong khuôn khổ sáu thay đổi cơ bản trong sinh lý học của tế bào, những thay đổi này cấu thành kiểu hình ác tính:

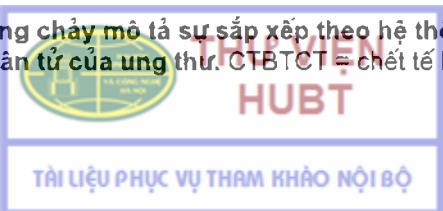
1. Tự cung cấp (đầy đủ) các tín hiệu phát triển.
2. Không nhạy cảm với các tín hiệu ức chế phát triển.
3. Sự né tránh chết tế bào theo chương trình.
4. Tiềm năng phiên mã (sinh sản) không giới hạn.
5. Sự phát triển tạo mạch nuôi u.
6. Khả năng xâm nhập và di căn.



Những đột biến trong các gen điều hòa, những nét đặc trưng của tế bào này gặp trong mỗi loại ung thư. Tuy nhiên các con đường di truyền chính xác làm phát sinh những thuộc tính này khác nhau giữa các ung thư, ngay cả trong cùng một cơ quan. Người ta tin chắc rằng việc xảy ra những đột biến trong các gen gây ung thư bị chi phối bởi tính vững chắc của bộ máy sửa chữa DNA của tế bào. Khi các gen bình thường dò tìm và sửa chữa hư hại của DNA bị cản trở hoặc mất đi, tính không ổn định của bộ gen tạo thuận lợi cho những đột biến trong các gen điều hòa sáu khả năng thu được của những tế bào ung thư. Nhóm các gen có khả năng (cho phép) này được xem xét cuối cùng bởi vì nó ảnh hưởng đến các gen trong tất cả các đường khác.



Hình 7.3. Sơ đồ dòng chảy mô tả sự sắp xếp theo hệ thống được đơn giản hoá sự cơ bản về phân tử của ung thư. CTBTCT = chết tế bào theo chương trình



5.1. Tự cung cấp các tín hiệu phát triển

Các gen kích thích sự phát triển tự chủ trong các tế bào ung thư được gọi là gen u. Chúng có nguồn gốc từ những đột biến trong các tiền gen u và có đặc điểm là có khả năng kích thích phát triển của tế bào khi không có các tín hiệu kích thích phát triển bình thường. Những sản phẩm của chúng được gọi là protein u giống các sản phẩm bình thường của các tiền gen u trừ ngoại lệ là những protein u không có thành phần điều hòa quan trọng và việc sản xuất ra chúng trong các tế bào chuyển dạng không phụ thuộc vào những yếu tố phát triển hoặc tín hiệu bên ngoài khác. Để giúp hiểu được bản chất và những chức năng của protein u, cần nhắc lại chuỗi các sự kiện là đặc điểm của sự tăng sinh của tế bào bình thường. Trong những điều kiện sinh lý bình thường, sự tăng sinh của tế bào có thể được chia thành những bước như sau:

- Sự gắn của một yếu tố phát triển với thụ thể đặc hiệu của nó trên màng tế bào.
- Sự hoạt hoá tạm thời và giới hạn thụ thể của yếu tố phát triển, chính nó sẽ hoạt hoá nhiều protein truyền tín hiệu ở lá trong của màng tế bào.
- Sự truyền của tín hiệu được truyền qua dịch bào tương vào nhân nhờ một yếu tố truyền tin thứ hai.
- Kích thích và hoạt hoá của các yếu tố điều hòa nhân, các yếu tố này khởi động việc phiên mã của DNA.
- Việc đi vào và tiến triển của một tế bào vào chu kỳ tế bào gây hậu quả sau đó là sự phân chia tế bào.

Với kiến thức này, chúng ta có thể hiểu được những phương thức tế bào ung thư sử dụng để đạt được việc tự cung cấp những tín hiệu phát triển. Những tín hiệu này có thể được phân nhỏ trên cơ sở vai trò của chúng trong dòng thác truyền tín hiệu và điều hòa chu kỳ tế bào.

Những yếu tố phát triển

Tất cả những tế bào bình thường đòi hỏi sự kích thích bởi các yếu tố phát triển để tăng sinh. Hầu hết những yếu tố phát triển hòa tan được sản xuất bởi một loại tế bào và tác động trên một tế bào bên cạnh để kích thích tăng sinh (tác động cận tiết). Tuy nhiên, nhiều tế bào ung thư có khả năng tự cung tự cấp tín hiệu phát triển bằng khả năng tổng hợp các yếu tố phát triển cùng loại mà chúng có thể sẵn sàng đáp ứng lại với các yếu tố này. Đây là trường hợp của yếu tố phát triển nguồn gốc tiểu cầu (PDGF) và yếu tố chuyển dạng α (TGF- α). Các vòng tự tiết tương tự khá phổ biến trong nhiều loại ung thư. Trong nhiều trường hợp, chính gen của yếu tố phát triển không bị thay đổi hoặc đột biến, mà các sản phẩm của các gen khác (ví dụ RAS) gây bội lệ quá mức các gen của yếu tố phát triển. Một cách hợp lý, tế bào có thể bị buộc chế tiết một lượng lớn yếu tố phát triển như TGF- α . Cùng với PDGF, những gen mã hoá yếu tố tương đồng của yếu tố phát triển nguyên bào xơ (ví dụ hst-1 và FGF3) đã được phát hiện trong nhiều u của dạ dày, ruột và vú.

Các thụ thể của yếu tố phát triển

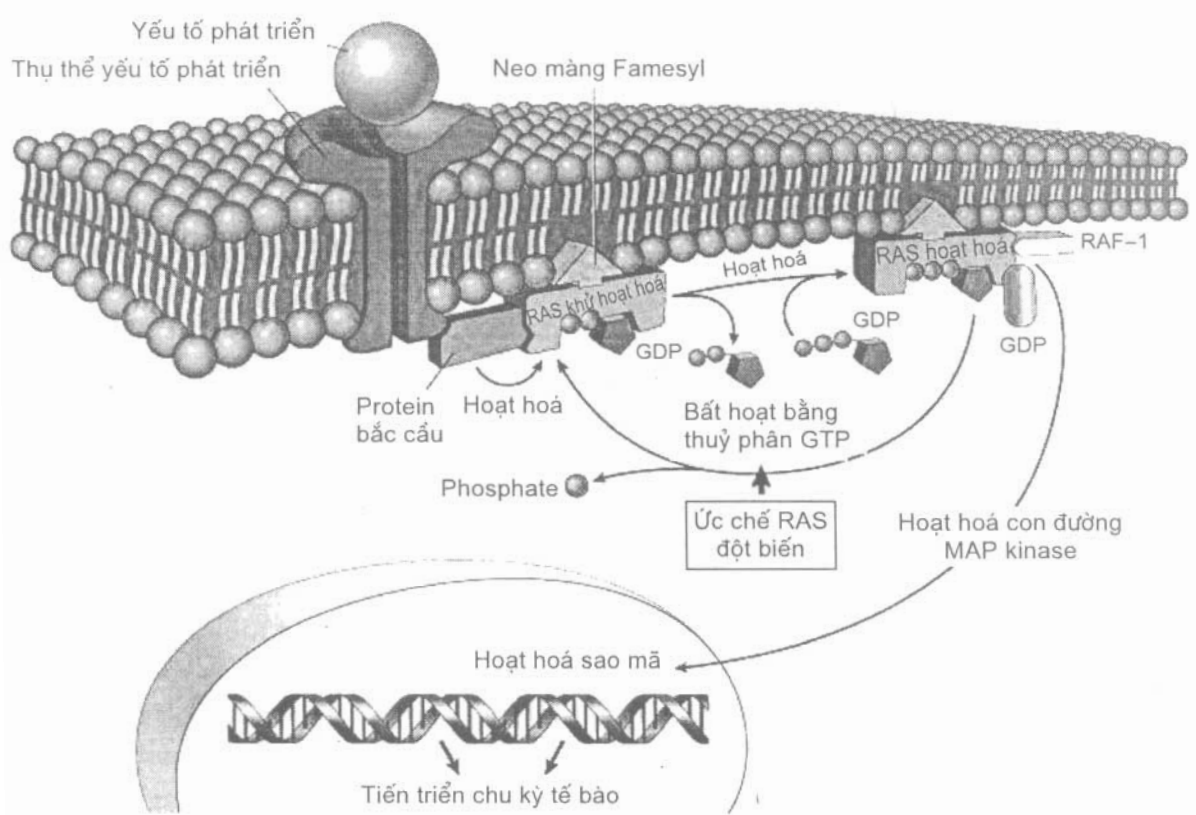
Nhóm tiếp theo trong chuỗi truyền tín hiệu liên quan với thụ thể của yếu tố phát triển và nhiều gen u mã hoá các thụ thể của yếu tố phát triển đã được tìm thấy. Những đột biến và sự bộc lộ quá mức, bệnh lý những thể bình thường của các thụ thể yếu tố phát triển đã được phát hiện trong nhiều loại u. Những protein thụ thể đột biến phát ra các tín hiệu phân bào liên tục tới tế bào ngay cả khi không có yếu tố phát triển trong môi trường. Phổ biến hơn những đột biến là sự bộc lộ quá mức thụ thể của yếu tố phát triển. Sự bộc lộ quá mức này làm cho những tế bào ung thư tăng đáp ứng với các mức bình thường của yếu tố phát triển, một mức có thể bình thường không kích thích tăng sinh. Những ví dụ được chứng minh rõ nhất sự bộc lộ quá mức liên quan nhóm thụ thể các yếu tố phát triển biểu bì. ERBB1, thụ thể của EGF bộc lộ quá mức trong 80% ung thư biểu mô vảy của phổi. Một thụ thể liên quan được gọi là Her-2 (ERBB2) được khuếch đại trong 25% đến 30% ung thư vú và ung thư biểu mô tuyến của phổi, buồng trứng và các tuyến bọt. Các u này rất nhạy cảm với hiệu quả phân bào của một lượng nhỏ các yếu tố phát triển và một mức cao của protein Her-2 trong các tế bào ung thư vú là dấu báo hiệu một tiên lượng xấu. Ý nghĩa của Her-2 trong bệnh sinh của ung thư vú được minh họa rõ ràng bằng lợi ích lâm sàng có được từ việc phong tỏa vùng ngoài tế bào của thụ thể này bằng các kháng thể kháng Her-2.

Những protein truyền tín hiệu

Một cơ chế tương đối phổ biến theo đó những tế bào ung thư thu được sự tự chủ phát triển bởi những đột biến trong các gen mã hoá các thành phần khác nhau của các đường tín hiệu. Các phân tử truyền tín hiệu này ghép cặp các thụ thể của yếu tố phát triển với các đích ở nhân của chúng. Nhiều protein tín hiệu này kết hợp với lá trong của màng bào tương. Ở đây, chúng nhận các tín hiệu từ các thụ thể của yếu tố phát triển đã bị hoạt hoá và truyền chúng tới nhân tế bào. Hai thành phần quan trọng trong loại này là RAS và ABL.

Khoảng 30% tất cả các u ở người chứa các phiên bản đột biến của gen RAS. Trong một số u, chẳng hạn như những ung thư đại tràng và tụy, tỷ lệ của các đột biến của RAS còn cao hơn. Đột biến của gen RAS là bất thường, gen u phổ biến nhất trong các u ở người. Nhóm các protein RAS gắn với guanosin nucleotid (guanosine triphosphat [GTP] và guanosine diphosphat [GDP]) cũng như các protein G đã được biết rõ. Những protein RAS bình thường dao động giữa một tình trạng truyền tín hiệu bị kích thích và tình trạng yên tĩnh. Trong tình trạng khử hoạt hoá, các protein RAS gắn GDP; khi các tế bào bị kích thích bởi các yếu tố phát triển, RAS không hoạt hoá trở thành bị hoạt hoá do chuyển đổi GDP thành GTP, RAS bị hoạt hoá đến lượt sẽ hoạt hoá các yếu tố điều hòa tăng sinh xuôi dòng bao gồm dòng thác phân bào RAF- MAP kinase, nó làm tràn ngập nhân với những tín hiệu tăng sinh tế bào (Hình 7.4). Giai đoạn phát tín hiệu kích thích của protein

RAS bình thường ngăn vì hoạt động của guanosine triphosphat nội sinh của nó thủy phân GTP thành GDP, giải phóng một nhóm phosphat và làm cho protein này trở lại trạng thái yên tĩnh của nó. Hoạt tính của GTPase của protein đã hoạt hoá được khuếch đại mạnh bởi nhóm protein đang hoạt hoá GTPase (GAP). GAP hoạt động như những cái hãm phân tử ngăn cản sự hoạt hoá của RAS không kiểm soát được bằng việc tạo thuận lợi cho việc thủy phân GTP thành GDP. Những protein RAS đột biến có thể gắn với GAP, nhưng hoạt động của GTPase không tăng. Vì vậy, RAS đột biến bị bắt giữ trong thể gắn GTP đã hoạt hoá và tế bào bắt buộc phải tiếp tục tăng sinh. Từ chuỗi các sự kiện trên có thể thấy hậu quả của những đột biến trong protein RAS có thể giống những đột biến trong GAP, nó không kiểm chế được các protein RAS bình thường. Đương nhiên, những đột biến làm mất chức năng của neurofibromin1 (NF-1), một protein hoạt hoá ATPase, kết hợp với bệnh u xơ thần kinh gia đình typ 1.



Hình 7.4. Vị trí dưới tế bào và chức năng của các lớp protein chính được mã hoá bởi các gen liên quan tới ung thư.

Gen RAS bị hoạt hoá một cách phổ biến bởi những đột biến điểm. Phân tích phân tử những đột biến RAS mới phát hiện được ba điểm nóng tập trung xung quanh các codon 12, 13 và 61. Cơ sở phân tử của các điểm nóng này được phát hiện bởi các cấu trúc phân tử của protein RAS, các acid amin được mã hoá bởi các

codon 12 và 13 xảy ra ở túi gắn GTP và codon 61, một vùng cần thiết cho thủy phân GTP. Những đột biến ở các vị trí này cản trở việc thủy phân GTP là cần thiết cho việc chuyển RAS vào một giai đoạn không hoạt hoá.

Cùng với RAS, nhiều tyrosine kinase không kết hợp với thụ thể cũng hoạt động trong các đường truyền tín hiệu. Trong nhóm này, ABL được xác định rõ nhất đối với tạo ung thư. Tiền gen u ABL có hoạt tính của tyrosine kinase bị kiểm chế bởi các vùng điều hòa âm tính. Trong bệnh bạch cầu loại tủy mạn tính và một số bệnh bạch cầu cấp tính, hoạt động này được giải phóng vì gen ABL được chuyển chỗ từ vị trí bình thường trên nhiễm sắc thể 9 sang nhiễm sắc thể 22, ở đây nó hợp nhất với một phần của gen BCR (cluster). Gen lai BCR – ABL có hoạt tính của tyrosine kinase mạnh, và nó hoạt hoá nhiều đường tín hiệu, bao gồm dòng thác RAS – RAF vừa mô tả. Vai trò chính của BCR – ABL trong chuyển dạng đã được xác định bằng đáp ứng lâm sàng rõ rệt của những bệnh nhân với bệnh bạch cầu loại tủy mạn tính sau điều trị bằng một chất ức chế của ABL kinase được gọi là STI 571 (Gleevec); đây là một ví dụ khác của việc dùng thuốc triệt căn xuất phát từ cơ sở phân tử của ung thư.

Những nghiên cứu khác vừa phát hiện một chức năng hoàn toàn mới của ABL trong tạo ung thư. Protein ABL bình thường khu trú trong nhân. Ở đây, vai trò của nó là kích thích chết tế bào theo chương trình ở các tế bào bị hư hại DNA. Nó tương tự như vai trò của gen TP53. Gen BCR – ABL không thể thực hiện chức năng này vì nó còn nằm trong bào tương. Vì vậy, một số tế bào với gen hòa hợp BCR – ABL bị rối loạn điều hòa theo hai đường. Có hoạt động tyrosine kinase thích hợp dẫn đến sự tự chủ phát triển và đồng thời chết tế bào theo chương trình bị ngăn cản. Thuốc STI 571 có hai tác động: ức chế sự phát triển bằng cách trung hòa hoạt động của kinase và nó kích thích chết tế bào theo chương trình nhờ việc định vị trong nhân của ABL.

Những yếu tố phiên mã của nhân

Cuối cùng, tất cả các đường truyền tín hiệu đi vào nhân tế bào và có tác động mạnh trên một ngân hàng lớn của các gen đáp ứng, chúng điều khiển một cách hài hòa sự tiến vào chu kỳ phân bào nguyên nhiễm của tế bào. Sự tự chủ phát triển có thể xảy ra như hậu quả của các đột biến ảnh hưởng đến các gen điều hòa phiên mã của DNA. Một túc chủ của các protein u, bao gồm các sản phẩm của gen u MYC, MYB, JUN, FOS và REL, mới được định vị trong nhân. Trong các gen này, gen MYC tham gia một cách phổ biến nhất trong các u ở người. Tiền gen u MYC bộc lộ hầu như trong tất cả các tế bào và protein MYC bị cảm ứng một cách nhanh chóng khi các tế bào yên tĩnh nhận một tín hiệu để phân chia. Protein MYC gắn với DNA, gây hoạt hoá phiên mã của nhiều gen liên quan với phát triển bao gồm các kinase phụ thuộc cyclin (CDK), sản phẩm của gen điều khiển tế bào đi vào chu kỳ tế bào. Trong những tế bào bình thường, các mức MYC giảm xuống đến gần mức cơ bản khi chu kỳ tế bào bắt đầu. Trái lại, tiền bản gen u của MYC kết hợp với sự

bộc lộ kéo dài hoặc bộc lộ quá mức, góp phần vào việc tăng sinh tế bào kéo dài. Rối loạn điều hòa gen MYC là hậu quả của chuyển đoạn t(8;14) xảy ra trong u lympho Burkitt, u tế bào B; MYC bị khuếch đại trong các ung thư vú, đại tràng, phổi và nhiều ung thư khác. Các gen liên quan N-MYC và L-MYC bị khuếch đại trong u nguyên bào thần kinh và ung thư tế bào nhỏ của phổi.

Cyclin và các kinase phụ thuộc cyclin

Hậu quả sau cùng của tất cả những kích thích thúc đẩy phát triển là những tế bào yên tĩnh đi vào chu kỳ tế bào. Ung thư có thể trở thành tự chủ nếu các gen điều khiển chu kỳ tế bào trở nên rối loạn điều hòa do những đột biến hoặc khuếch đại. Sự tiến triển một cách trật tự của tế bào qua các pha khác nhau của chu kỳ tế bào được điều hòa bởi CDK sau khi chúng được hoạt hoá bằng việc gắn với một nhóm protein khác được gọi là các cyclin. CDK phosphoryl hoá các protein đích quan trọng và bộc lộ liên tục trong chu kỳ tế bào nhưng dưới thể không hoạt hoá. Trái lại, những cyclin khác nhau được tổng hợp các pha đặc hiệu của chu kỳ tế bào và chúng có chức năng khử hoạt hoá các CDK bằng việc gắn với chúng. Khi hoàn thành nhiệm vụ này mức cyclin giảm nhanh. Do bản chất chu kỳ của việc sản xuất và phân giải của chúng, các protein này được gọi là cyclin. Một chu kỳ tế bào có thể được coi như một cuộc chạy đua tiếp sức, trong đó mỗi chặng của cuộc hành trình được điều hòa bởi một tập hợp các cyclin và khi một tập hợp cyclin rời đường ray, tập hợp tiếp theo bắt đầu “cai quản”. Khi các cyclin kích thích các CDK, các chất ức chế của chúng làm im lặng CDK và thực hiện việc kiểm soát âm tính với chu kỳ tế bào.

Mặc dù mỗi pha của chu trình này được kiểm soát một cách kỹ lưỡng, việc chuyển từ G1 đến S được coi là một điểm kiểm soát cực kỳ quan trọng trong vòng chu kỳ của tế bào. Khi một tế bào gặp tình cờ các tín hiệu kích thích phát triển, các mức của nhóm D của các cyclin tăng, CDK4 và CDK6 bị hoạt hoá. Điểm kiểm soát này được canh giữ bởi sản phẩm của protein retinoblastoma (pRB). Việc phosphoryl hoá của pRB do CDK giúp tế bào vượt qua được rào cản G → S và cho phép nó đi vào pha tổng hợp DNA. Sự tiến triển từ pha S sang pha G2 được tạo thuận lợi bởi sự điều hòa tăng của cyclin A, nó gắn với CDK2 và CDK1. Vào đầu pha G2, cyclin B đi vào điều hành. Bằng việc tạo thành các phức hợp với CDK1, nó giúp chuyển tế bào từ pha G2 sang pha M.

Việc hoạt hoá của CDK được điều hòa bởi hai nhóm chất ức chế CDK (CKI). Nhóm CKI gồm ba protein, được gọi là CDKN1 A (p21), p27 và p57, ức chế CDK một cách rộng rãi, trong khi một nhóm khác của CKI có tác động ức chế một cách chọn lọc trên cyclin D/CDK4 và cyclin D/CDK6. Bốn thành phần của nhóm này (p15, CDKN2 A [p16], p18, p19) đôi khi được gọi là các protein INK4 (bởi vì chúng là những chất ức chế của CDK4 và CDK6).

Với những kiến thức cơ bản này có thể dễ dàng nhận thấy rằng những đột biến làm rối loạn điều hòa của các cyclin và CDK có thể tạo thuận lợi cho sự tăng sinh

tế bào. Những rủi ro ảnh hưởng đến sự bộc lộ của cyclin D và CDK4 hình như là một hiện tượng phổ biến trong chuyển dạng u. Các gen cyclin D bộc lộ quá mức trong nhiều loại ung thư, bao gồm các gen ảnh hưởng đến vú, thực quản, gan và một phân nhóm u lympho. Việc khuếch đại của gen CDK4 xảy ra trong các u hắc tố, sarcom và các u nguyên bào thần kinh. Những đột biến ảnh hưởng đến cyclin B, cyclin E và các CDK4 khác cũng xảy ra trong một số u ác tính, nhưng nó ít phổ biến hơn những đột biến ảnh hưởng đến cyclin D/CDK4.

5.2. Tính không nhạy cảm với những tín hiệu ức chế phát triển

Isaac Newton dự báo là mỗi tác động đều có một phản ứng ngang bằng và đối lập. Mặc dù Newton không phải là một nhà sinh học ung thư, công thức của ông đúng với sự phát triển của tế bào. Mặc dù các gen u mã hoá những protein kích thích sự phát triển của tế bào, những sản phẩm của gen ức chế u kìm hãm sự phát triển của tế bào. Rối loạn của các gen này làm cho tế bào không đáp ứng với những ức chế phát triển và đáp ứng với các hiệu quả kích thích phát triển của các gen u. Trong phần này, chúng tôi trình bày các gen ức chế u, các sản phẩm của chúng và các cơ chế có thể theo đó việc mất các chức năng của chúng góp phần vào việc phát triển không điều hòa của tế bào.

Gen trước tiên cần đề cập đến là gen u nguyên bào võng mạc (RB), gen ức chế u đầu tiên và nguyên mẫu được phát hiện. Giống như nhiều tiến bộ trong y học, việc phát hiện các gen ức chế u lần đầu tiên được thực hiện bằng việc nghiên cứu một bệnh hiếm gặp, trong trường hợp này là u nguyên bào võng mạc, một u không phổ biến ở trẻ em. Khoảng 60% những u nguyên bào võng mạc là đơn phát, những trường hợp còn lại là bệnh gia đình, tổ bẩm u được truyền như một di truyền trội tế bào thân. Để giải thích cho việc xảy ra đơn phát và gia đình của cùng một u, năm 1974 Knudson đã đề nghị một giả thuyết “hai đòn” hiện nay đã trở thành nổi tiếng, giả thuyết này theo các thuật ngữ phân tử có thể giải thích như sau:

- Hai đột biến (đòn) là cần thiết để tạo nên u nguyên bào võng mạc. Những đột biến này liên quan với gen RB, khu trú trên nhiễm sắc thể 13q14. Cả hai alen bình thường của ổ gen RB phải bị khử hoạt hoá (hai đòn) cho sự phát triển của u nguyên bào võng mạc.
- Trong các trường hợp gia đình, trẻ em thừa hưởng một phiên bản thiếu sót của gen RB trong dòng mầm; một phiên bản khác bình thường. U nguyên bào võng mạc phát sinh khi gen RB bình thường bị mất trong những nguyên bào võng mạc như một hậu quả của bệnh đột biến tế bào thân. Vì trong các gia đình u nguyên bào võng mạc chỉ một đột biến tế bào thân duy nhất cần thiết cho sự bộc lộ của bệnh, sự truyền bệnh trong gia đình theo hình thái di truyền trội tế bào thân.

Trong những trường hợp đơn phát, cả hai alen bình thường bị mất do đột biến tế bào thân trong một nguyên bào võng mạc. Kết quả cuối cùng giống nhau: một tế bào võng mạc đã mất cả hai phiên bản bình thường của gen RB trở thành ung thư.

Mặc dù việc mất các gen RB bình thường được phát hiện lần đầu trong các u nguyên bào võng mạc, ngày nay đã biết là việc mất đồng hợp tử của gen này là một sự kiện khá phổ biến trong nhiều u bao gồm ung thư vú, ung thư tế bào nhỏ của phổi, ung thư bàng quang. Những bệnh nhân với u nguyên bào võng mạc cũng có nguy cơ cao phát sinh sacom xương và một số sacom mô mềm.

Về điểm này, chúng ta cần làm rõ một số thuật ngữ. Một tế bào dị hợp tử ở gen RB không phải là ác tính. Ung thư phát triển khi tế bào trở thành đồng hợp tử với một alen đột biến, nói cách khác, mất dị hợp tử của một gen RB bình thường. Vì chuyển dạng tân sản kết hợp với mất của cả hai phiên bản bình thường của gen RB, các gen ức chế u này và các gen khác cũng thường được gọi là gen ung thư lặn.

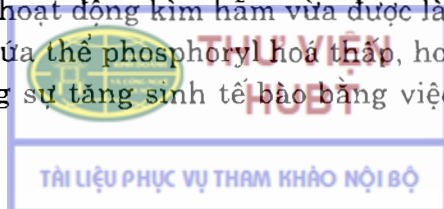
Những tín hiệu và những đường truyền tín hiệu với ức chế phát triển chưa được hiểu biết rõ như những hiểu biết về kích thích phát triển. Tuy nhiên sẽ hợp lý khi thừa nhận rằng tương tự như những tín hiệu phân bào, những tín hiệu ức chế phát triển có thể có nguồn gốc từ ngoài tế bào và sử dụng các thụ thể, yếu tố chuyển tín hiệu và yếu tố điều hòa phiên mã nhân để thực hiện tác động của chúng. Những gen ức chế u hình như mã hoá các thành phần khác nhau của đường ức chế phát triển này.

Về nguyên tắc, các tín hiệu chống phát triển có thể ngăn cản sự tăng sinh của tế bào bởi hai cơ chế hỗ trợ. Một tín hiệu chống phát triển có thể làm cho những tế bào đang phân chia đi vào Go (bất động), và chúng còn ở trong trạng thái này cho đến khi những tín hiệu bên ngoài thúc đẩy chúng trở lại trạng thái tăng sinh. Sau đó những tế bào có thể đi vào trạng thái biệt hoá, sau gián phân và mất tiềm năng tăng sinh. Như vậy đã rõ ràng là những tín hiệu chống phát triển ở mức phân tử phát huy tác động của chúng ở điểm kiểm soát $G1 \rightarrow S$ của chu kỳ tế bào. Sự chuyển pha này được giám sát bởi protein RB.

Gen RB và chu kỳ tế bào

Người ta hiểu biết nhiều về gen RB vì đó là gen ức chế u đầu tiên được phát hiện. Sản phẩm của gen RB là một protein gắn DNA bộc lộ trong mọi loại tế bào được xét nghiệm. Ở đây nó tồn tại trong trạng thái phosphoryl hoá thấp hoạt động và trạng thái tăng phosphoryl hoá không hoạt động. Trong trạng thái hoạt động, RB có vai trò như một cái hãm ngăn cản sự tiến triển của các tế bào từ pha $G1$ vào pha S của chu kỳ tế bào. Khi những tế bào bị kích thích bởi các yếu tố phát triển, protein RB bị mất hoạt hoá do phosphoryl hoá, phanh hãm mất hiệu lực và những tế bào này vượt qua điểm kiểm soát $G1 \rightarrow S$. Khi những tế bào đi vào pha S , chúng bắt đầu phân chia không có kích thích của yếu tố phát triển bổ sung. Khi đi tiếp vào pha M , các nhóm phosphat bị lấy khỏi RB bởi các phosphat của tế bào, sinh ra thể không phosphoryl hoá của RB.

Cơ sở phân tử của hoạt động kìm hãm vừa được làm sáng tỏ. Những tế bào yên lặng (ở Go hoặc $G1$) chứa thể phosphoryl hoá thấp, hoạt động của RB. Trong trạng thái này, RB dự phòng sự tăng sinh tế bào bằng việc gắn, và có thể bằng cô lập,



nhóm E2F của các yếu tố phiên mã. Khi các tế bào yên tĩnh bị kích thích bởi các yếu tố phát triển, nồng độ của các cyclin D và E tăng và sự hoạt hoá của cyclin D/CDK4, cyclin D/CDK6 và cyclin E/CDK2 dẫn đến phosphoryl hoá của RB. Thế tăng phosphoryl hoá của RB giải phóng các yếu tố phiên mã E2F và hoạt hoá sự phiên mã của nhiều gen đích. Nếu protein RB không có mặt hoặc khả năng của nó cô lập các yếu tố phiên mã bị rối loạn do những đột biến, chiếc hãm phân tử trên chu kỳ tế bào được giải phóng, và các tế bào chuyển vào pha S.

Những đột biến trong các gen khác kiểm soát phosphoryl hoá của RB có thể giống hiệu quả mất RB, những gen này bị đột biến trong nhiều ung thư hình như có các gen RB bình thường. Ví dụ, hoạt hoá đột biến của cyclin D hoặc CDK4 có thể hỗ trợ cho sự tăng sinh tế bào bằng cách tạo thuận lợi cho việc phosphoryl hoá của RB. Cyclin D bộc lộ quá mức trong nhiều u vì sự khuếch đại hoặc chuyển đoạn của gen. Sự khử hoạt hoá do đột biến của CDK1 cũng có thể điều khiển chu kỳ tế bào bằng hoạt hoá không điều hòa của các cyclin và các CDK. Một chất ức chế như vậy được mã hoá bởi gen CDKN2A (cũng gọi là chất ức chế của kinase 4 (INK4a) là một đích cực kỳ phổ biến của sự mất hoặc khử hoạt hoá do đột biến trong các u của người. Những đột biến dòng mầm của CDKN2A cũng xảy ra ở 25% những người có quan hệ huyết thống với người mắc u hắc tố. Sự thiếu hụt hoặc không hoạt hoá thu được ở tế bào thân gặp trong 75% ung thư biểu mô tụy, 40% đến 70% u nguyên bào thần kinh đệm, 50% ung thư thực quản, và 20% ung thư biểu mô tế bào không nhỏ của phổi, sarcom mô mềm và ung thư bàng quang. Một ví dụ nổi bật là mất giám sát của chu kỳ tế bào bình thường là cần thiết cho một chuyển dạng ác tính và ít nhất một trong bốn yếu tố điều hòa chìa khóa của chu kỳ tế bào (CDKN2A, cyclin 9, CDK4, RB) bị đột biến trong hầu hết những ung thư ở người. Trong những tế bào có đột biến trong CDKN2A, cyclin D hoặc CDK4, chức năng của gen RB bị rối loạn ngay cả nếu chính gen RB không bị đột biến. Những protein chuyển dạng của nhiều virus sinh u ở người và động vật hình như tác động một phần do sự trung hòa của những hoạt động ức chế phát triển của RB. Các kháng nguyên T lớn của SV40 và polyomavirus, protein E1A của adenovirus và protein E7 của virus u nhú người đều gắn với thể phosphoryl hoá thấp của RB. Protein RB không thể gắn với những yếu tố phiên mã E2F, bị mất chức năng và những tế bào mất khả năng bị ức chế bởi các tín hiệu chống phát triển thông qua mối liên hệ của RB.

Yếu tố phát triển chuyển dạng β

Mặc dù đã hiểu biết nhiều về vòng hãm với chu kỳ tế bào, những phân tử truyền tín hiệu chống tăng sinh tế bào chưa được xác định rõ. Hiểu biết rõ nhất là yếu tố phát triển chuyển dạng β (TGF- β), một thành phần của nhóm các yếu tố phát triển dime bao gồm những protein tạo hình và activin. Trong hầu hết những tế bào biểu mô, nội mô và tạo máu bình thường, TGF- β là một chất ức chế tăng sinh mạnh. Nó điều hòa các quá trình hoạt động của tế bào bằng việc gắn với ba thụ thể, được gọi là các typ I, II, và III. Những thụ thể này là những chất ức chế quá chống tăng sinh của TGF- β .

do tác động trung gian phần lớn bởi việc điều hòa các đường RB. TGF- β làm dừng các tế bào trong pha G1 của chu kỳ tế bào bằng việc kích thích sản xuất của CDKI p15 và bằng việc ức chế sự phiên mã của CDK2, CDK4 và những cyclin A và E. Những thay đổi này gây hậu quả là phosphoryl hoá của RB giảm và chu kỳ tế bào dừng lại.

Trong nhiều thể của ung thư, những hiệu quả ức chế phát triển của các đường TGF- β bị cản trở bởi những đột biến trong đường truyền tín hiệu TGF- β . Những đột biến này có thể ảnh hưởng đến thụ thể của TGF- β hoặc các phân tử SMAD. Nó giúp truyền những tín hiệu chống tăng sinh từ thụ thể tới nhân. Những đột biến ảnh hưởng đến thụ thể typ II gặp trong ung thư đại tràng, dạ dày và nội mạc tử cung. Sự khử hoạt hoá do đột biến của SMA-D4, một trong mười protein tham gia vào việc truyền tín hiệu của TGF- β , phổ biến trong các ung thư tụy. Trong 100% những ung thư tụy và 83% những ung thư đại tràng, ít nhất một thành phần của đường TGF- β bị đột biến.

Con đường β -catenin- bệnh polyp u tuyến đại tràng

Gen APC, sự mất gen này phổ biến trong ung thư đại tràng, thực hiện các tác động chống sinh sản một cách bất thường. Đó là một protein bào tương, chức năng trội của nó là điều hòa mức các mức β -catenin nội bào, một protein có nhiều chức năng. Một mặt, β -catenin gắn với E-adherin đoạn bào tương, một protein bề mặt tế bào duy trì sự dính giữa các tế bào, mặt khác nó chuyển vị trí vào nhân và hoạt hoá sự tăng sinh của tế bào. β -catenin là một thành phần quan trọng của đường truyền tín hiệu WNT. WNT là một yếu tố hòa tan có thể gây tăng sinh tế bào. Nó thực hiện chức năng này bằng việc gắn với thụ thể của nó và truyền các tín hiệu để ngăn cản việc phân giải β -catenin, cho phép nó chuyển chỗ vào nhân. Ở đây, nó tác động như một yếu tố hoạt hoá phiên mã kết hợp với một phân tử khác, được gọi là Tcf. Trong những tế bào nghỉ ngơi, không tiếp xúc với WNT, β -catenin của bào tương được phân hủy bởi một phức hợp phá hủy, trong đó APC là một thành phần tích hợp. Trong những tế bào nghỉ ngơi bình thường, APC ngăn cản việc truyền tín hiệu của β -catenin bằng việc tạo thuận lợi cho sự phá hủy nó. Khi mất APC (trong các tế bào ác tính) sự phân hủy của β -catenin bị cản trở và phản ứng truyền tín hiệu của WNT bị hoạt hoá một cách liên tục. Điều này dẫn đến sự phiên mã của các gen kích thích phát triển, chẳng hạn như cyclin D1 và MYC.

APC là một gen ức chế u điển hình. Một cá thể sinh ra với một alen đột biến phát sinh hàng trăm đến hàng nghìn polyp u tuyến ở đại tràng trong những năm 10 tuổi và 20 tuổi. Hầu như chắc chắn, một hay nhiều polyp sẽ chuyển dạng ác tính. Cũng như với các gen ức chế u khác, cả hai bản sao của gen APC phải mất đi cho sự phát triển u. Khi điều đó xảy ra, các u tuyến hình thành. Sau đó những đột biến bổ sung phải xảy ra để các ung thư đại tràng phát sinh. Những đột biến của

gen APC gặp trong 70% đến 80% những ung thư đại tràng đơn phát. Trong những ung thư đại tràng có các gen APC bình thường, các đột biến hoạt hoá β -catenin làm cho nó đề kháng với tác động phân giải của APC.

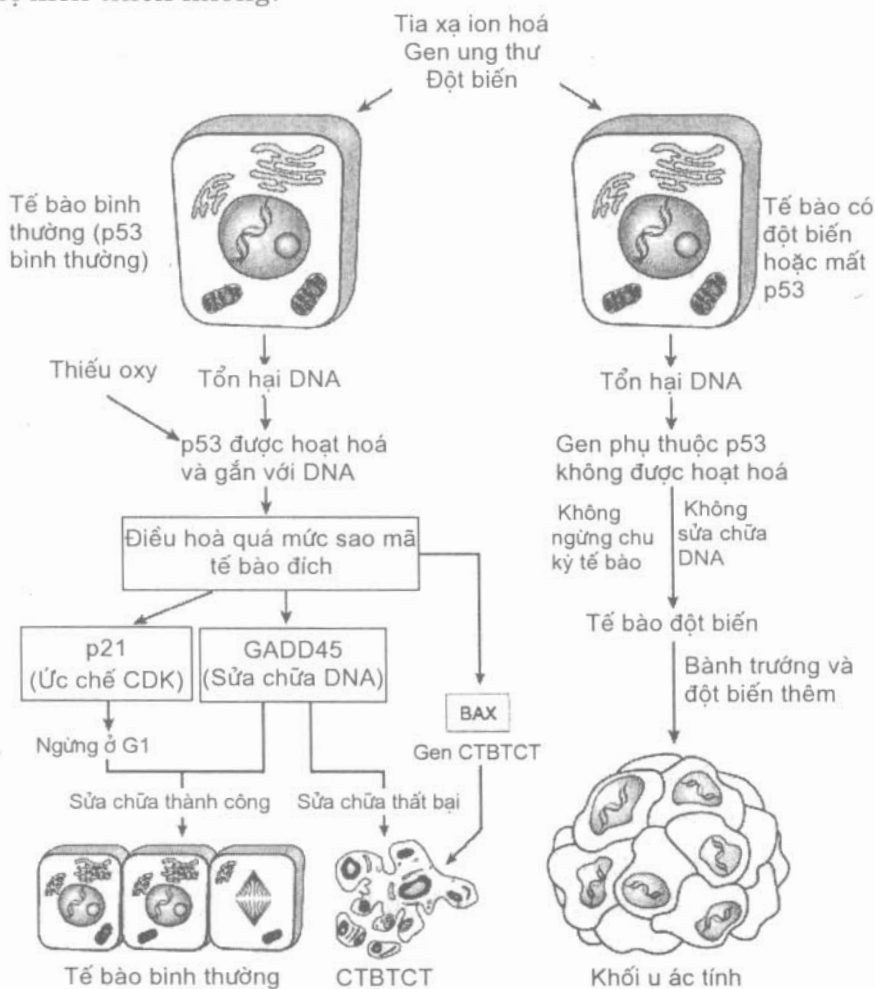
Gen TP53 – người lính gác của bộ gen

Gen ức chế u TP53 (trước đây là p53) là một trong những gen đột biến phổ biến nhất trong các ung thư ở người. Nó có nhiều chức năng và không thể được xếp loại thành bất kỳ một nhóm chức năng đặc hiệu nào giống như các gen khác được mô tả ở phần này. TP 53 có thể có những tác động chống tăng sinh tế bào, nhưng một chức năng quan trọng khác là điều hòa chết tế bào theo chương trình. Về cơ bản, TP53 có thể coi như một máy kiểm tra những kích thích gây phản ứng, hướng tế bào tới những phản ứng thích hợp, làm chu kỳ của tế bào dừng lại hoặc gây chết tế bào theo chương trình. Nhiều loại kích thích gây phản ứng có thể kích thích đường đáp ứng của TP53, bao gồm thiếu oxy, bộc lộ gen u không phù hợp (ví dụ MYC) gây tổn hại tới sự toàn vẹn của DNA. Bằng việc giám sát phản ứng tổn hại DNA, TP53 giữ vai trò trung tâm trong việc duy trì sự toàn vẹn của bộ gen.

TP53 bình thường trong những tế bào không bị kích thích gây phản ứng có nửa đời sống ngắn (20 phút). Nửa đời sống ngắn này gây nên do sự kết hợp với MDM2, một protein dẫn đến sự phá hủy của TP53. Khi một tế bào bị sang chấn, chẳng hạn như do một tấn công trên DNA của nó, TP53 trải qua những biến đổi sau phiên mã, được giải phóng khỏi MDM2 và làm tăng nửa đời sống của nó. Trong quá trình được giải phóng khỏi MDM2, TP53 cũng trở thành được hoạt hoá như một yếu tố phiên mã. Hàng chục gen với sự phiên mã bị kích thích bởi TP53 đã được tìm thấy. Chúng có thể được chia thành hai nhóm lớn: một nhóm gây dừng chu kỳ tế bào và một nhóm gây chết tế bào theo chương trình.

Sự dừng chu kỳ tế bào do tác động trung gian của TP53 có thể được coi là phản ứng cơ bản với sự hư hại của DNA (Hình 7.5). Nó xảy ra muộn trong pha G1 và gây nên chủ yếu do sự phiên mã phụ thuộc TP53 của CDKN1A (p21). Gen CDKN1A như đã mô tả ở trên, ức chế các phức hợp cyclin/CDK và ngăn cản phosphoryl hoá của RB cần thiết cho các tế bào đi vào pha G1. Sự dừng như vậy trong chu kỳ tế bào là rất thuận lợi vì nó cho tế bào “thời gian hô hấp” để sửa chữa hư hại DNA. TP53 cũng giúp cho quá trình này bằng cách đem lại một số protein, chẳng hạn như GADD45, giúp đỡ sửa chữa DNA. Nếu hư hại DNA được sửa chữa một cách có hiệu quả, TP53 điều hòa tăng phiên mã của MDM2, MDM2 sau đó lại điều hòa giảm TP53, giải tỏa sự tắc nghẽn của chu kỳ tế bào. Nếu trong lúc nghỉ, sự hư hại DNA không thể được sửa chữa một cách có hiệu quả, TP53 bình thường hướng tế bào tới “nghĩa địa” bằng việc kích thích chết tế bào theo chương trình. Nó thực hiện việc này bằng việc kích thích các gen gây chết tế bào theo chương trình như gen BAX. TP53 dò tìm sự hư hại của DNA như thế nào và nó quyết định việc sửa chữa DNA thích hợp như thế nào đến nay chưa được biết đầy đủ. Một tác nhân dò tìm sự hư hại DNA như vậy có thể là một protein ATM bị đột biến trong bệnh mất điều hòa giãn mạch ở người. Những bệnh nhân mất điều hòa giãn mạch

không thể sửa chữa hư hại do tia X. Protein ATM có thể gắn với DNA đã bị hư hại và phosphoryl hoá p53. Có thể suy đoán ra là những bệnh nhân với mất điều hòa giãn mạch không thể sửa chữa được hư hại của DNA vì yếu tố dò tìm ATM không thể kích thích đường TP53. Cùng với những yếu tố dò tìm hư hại ban đầu, TP53 phải có các yếu tố liên kết khác để thông báo cho nó liệu chết tế bào theo chương trình có bị kích thích không.



Hình 7.5. Vai trò của p53 trong sự duy trì sự toàn vẹn của bộ gen. Sự hoạt động của p53 bình thường bởi các tác nhân tổn hại DNA hoặc bởi sự thiếu oxy dẫn tới ngừng chu kỳ tế bào ở G₁ và cảm ứng sự sửa chữa DNA, lần lượt bằng sự sao mã điều hoà quá mức của p21 ức chế kinase phụ thuộc cyclin và gen GADD45. Sự sửa chữa DNA thành công cho phép tế bào tiếp tục đi vào chu kỳ tế bào, nếu sửa chữa DNA thất bại, sự hoạt hoá của gen BAX gây cảm ứng p53 kích thích CTBTCT. Trong các tế bào mất hoặc đột biến p53, tổn thương DNA không gây ra ngừng chu kỳ tế bào hoặc sửa chữa DNA và do vậy các tế bào bị tổn thương về di truyền tăng sinh và cuối cùng sinh ra các tế bào u ác tính.
CTBTCT = chết tế bào theo chương trình

Tóm lại, TP53 dò tìm hư hại của DNA bằng những cơ chế chưa được biết rõ và giúp cho việc sửa chữa DNA bằng việc gây ra sự dừng lại của G₁ và kích thích các gen sửa chữa DNA. Một tế bào có DNA bị hư hại không thể sửa chữa được bị điều khiển bởi TP53 để đi đến chết tế bào theo chương trình. Xem xét các hoạt động

này, TP53 được gọi một cách đúng đắn là “người canh gác bộ gen”. Với mất đồng hợp tử của TP53, sự hư hại của DNA không được sửa chữa, những đột biến trở nên được cố định trong những tế bào đang phân chia và tế bào chuyển vào con đường một chiều dẫn đến chuyển dạng ác tính.

Tầm quan trọng của TP53 trong kiểm soát sinh ung thư được chứng minh bởi sự thực là trên 70% những ung thư ở người có thiếu sót của gen này và số còn lại có những thiếu sót trong các gen điều hòa ngược dòng và xuôi dòng của TP53. Mất đồng hợp tử của gen TP53 được tìm thấy hầu như trong mọi typ của ung thư, bao gồm ung thư biểu mô phổi, đại tràng và vú, ba nguyên nhân chính của tử vong do ung thư. Trong nhiều trường hợp, những đột biến đang hoạt hoá ảnh hưởng đến cả hai alen của TP53 là cần thiết trong các tế bào thân. Ít phổ biến hơn, một số cá thể thừa hưởng do di truyền một alen TP53 đột biến. Cũng như với gen RB, sự thừa hưởng do di truyền của một alen đột biến đặt tiền đề cho một cá thể phát sinh các u ác tính vì chỉ cần một đòn phụ thêm là cần thiết cho sự hoạt hoá một alen bình thường thứ hai. Những cá thể này được gọi là có hội chứng Li–Fraumeni, có nguy cơ phát sinh một u ác tính ở tuổi 50 khoảng 25 lần lớn hơn so với quần thể dân cư nói chung. Trái với những bệnh nhân có di truyền một alen RB đột biến, phạm vi các u phát sinh ở những bệnh nhân với hội chứng Li–Fraumeni thay đổi; các typ phổ biến nhất là các sacom, ung thư vú, bệnh bạch cầu, u não và ung thư biểu mô của vỏ thượng thận. So với các u đơn phát, các u gặp ở những bệnh nhân với hội chứng Li–Fraumeni xảy ra ở tuổi trẻ hơn và những người bị bệnh có thể phát sinh nhiều u nguyên phát.

Cũng như với protein RB, TP53 bình thường cũng có thể trở nên không có chức năng bởi một số virus DNA. Những protein được mã hoá bởi HPV sinh u, virus viêm gan B (HBV) và có thể virus Epstein–Barr (EBV) có thể gắn với protein TP53 bình thường và vô hiệu hoá các chức năng bảo vệ của chúng. Vì vậy, virus DNA có thể làm suy yếu hai trong số các gen ức chế u được hiểu biết rõ nhất, RB và TP53.

Những gen khác hoạt động như những yếu tố ức chế u

Có ít nghi ngờ là nhiều gen ức chế u còn chưa được phát hiện. Thường vị trí của chúng bị nghi ngờ bởi việc phát hiện những vị trí hàng định của thiếu đoạn nhiễm sắc hoặc bằng việc phân tích LOH. Một số gen ức chế u kết hợp với những hội chứng lâm sàng đã được xác định rõ và được mô tả dưới đây:

INK4a/ARF. Cũng được gọi là ổ gen CDKN2A, ổ gen INK4a/ARF mã hoá hai sản phẩm protein; p16/INK4a CDKI, nó ức chế sự phosphoryl hoá RB do trung gian của cyclin D/CDK2. Sản phẩm gen thứ 2, p14/ARF, hoạt hoá đường p53 bằng việc ức chế MDM2 và ngăn cản sự phá hủy của p53. Cả hai sản phẩm protein này hoạt động như những yếu tố ức chế u; vì vậy, sự đột biến hay sự im lặng của ổ gen này cản trở cả đường RB và đường p53. p16 đặc biệt quan trọng trong việc gây lão hoá. Những đột biến ở ổ gen này đã được phát hiện trong những u của bàng quang, đầu và cổ, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính và ung thư biểu mô đường

mật. Trong một số u, chẳng hạn như ung thư cổ tử cung, p16INK4a thường bị im lặng do sự tăng methyl hoá của gen này mà không có đột biến. Những CDKI khác cũng hoạt động như những yếu tố ức chế u và thường bị đột biến hoặc bị im lặng trong nhiều u ác tính ở người, bao gồm 20% những u hắc tố gia đình, 50% những ung thư biểu mô tuyến tụy đơn phát và ung thư biểu mô vảy của thực quản.

Đường TGF- β . Trong hầu hết những tế bào biểu mô, tế bào nội mô và tế bào tạo máu bình thường, TGF- β là một yếu tố ức chế tăng sinh mạnh. Nó điều hòa những quá trình của tế bào bằng việc gắn với một phức hợp serine-threonine kinase bao gồm những thụ thể của TGF- β I và II. Sự dime hoá của thụ thể gắn phối tử dẫn đến sự hoạt hoá của kinase và sự phosphoryl hoá của thụ thể SMADs (R-SMAD). Sau khi phosphoryl hoá, R-SMAD có thể đi vào nhân tế bào, gắn với SMAD-4 và hoạt hoá sự phiên mã của các gen, bao gồm CDKI p21 và p15/INK4b. Thêm vào đó, việc truyền tín hiệu của TGF- β dẫn đến sự tái bộc lộ của C-MYC, CDK2, CDK4 và những cyclin A và E. Như đã nêu trên, những thay đổi này gây hậu quả là sự phosphoryl hoá của RB giảm và chu kỳ tế bào dừng lại.

Trong nhiều thể của ung thư, những tác động ức chế sự phát triển của các đường TGF- β bị cản trở bởi những đột biến trong đường truyền tín hiệu TGF- β . Những đột biến này có thể ảnh hưởng đến thụ thể TGF- β typ II hoặc ngăn cản những phân tử SMAD, những phân tử này phục vụ cho việc truyền những tín hiệu chống tăng sinh từ thụ thể tới nhân tế bào. Những đột biến ảnh hưởng đến thụ thể typ II gặp trong những ung thư đại tràng, dạ dày và nội mạc tử cung. Sự khử hoạt hoá do đột biến của SMAD4 là phổ biến trong những ung thư tụy. Trong 100% ung thư tụy và 83% những ung thư đại tràng ít nhất một thành phần của đường TGF- β bị đột biến. Tuy nhiên, trong nhiều ung thư, sự mất ức chế phát triển do trung gian của TGF- β xảy ra ở mức xuôi dòng của những đường truyền tín hiệu lỗi, ví dụ mất p21 và/hoặc bộc lộ kéo dài của c-MYC. Những tế bào u này cũng có thể sử dụng những thành phần khác của chương trình gây nên do TGF- β bằng việc ức chế/thoát khỏi hệ thống miễn dịch hoặc kích thích tạo mạch, tạo thuận lợi cho sự tiến triển của u. Vì vậy, TGF- β có thể có chức năng ngăn cản hoặc thúc đẩy sự phát triển u, phụ thuộc vào tình trạng của các gen khác trong tế bào.

PTEN. PTEN (Phosphatase and tensin homologue) là một phosphatase kết hợp với màng được mã hoá bởi một gen trên nhiễm sắc thể 10q23 bị đột biến trong hội chứng Cowden, một bệnh trội nhiễm sắc thể thường được đánh dấu bởi sự phát triển thường lành tính, chẳng hạn các u của phần phụ của da và một tỷ lệ mới mắc tăng của những ung thư biểu mô, đặc biệt là ung thư vú, nội mạc tử cung và tuyến giáp. PTEN tác động như một yếu tố ức chế u trên đường tiền – sống sót/tiền – phát triển PI3K/AKT. Con đường này bình thường bị kích thích (cùng với các đường RAS và JAK/STAT) khi những phối tử gắn với thụ thể tyrosine kinase và tham gia vào dòng thác phosphoryl hoá. Trước hết, PI3K (phosphoinositide 3-kinase) phosphoryl hoá lipid inositide phosphat làm phát sinh inositide 3,4,5-triphosphat.

nó gắn với và hoạt hoá kinase PDK1. Sau đó PDK1 và những yếu tố khác phosphoryl hoá và hoạt hoá serine/threonine kinase AKT, nó là một mắt xích quan trọng trong một đường hoạt hoá có nhiều chức năng quan trọng. Bằng việc phosphoryl hoá một số cơ chất bao gồm BAD và MDM2, AKT kích thích sự sống sót của tế bào. AKT cũng hoạt hoá phức hợp TSC1/TSC2. TSC1 và TSC2 là những sản phẩm của hai gen ức chế u bị đột biến trong bệnh xơ cứng củ, một bệnh trội nhiễm sắc thể thường kết hợp với những dị tật phát triển và những u lành tính bất thường, chẳng hạn như u xơ cơ của tim, u mạch cơ mỡ của thận và u tế bào khổng lồ. Sự khử hoạt hoá của TSC1/TSC2 thả lỏng hoạt động của một kinase khác được gọi là mTOR (dịch động vật có vú của rapamycin, một thuốc ức chế miễn dịch mạnh), nó kích thích việc hấp thu những chất dinh dưỡng, chẳng hạn như glucose và các acid amin cần thiết cho sự phát triển và làm tăng hoạt động của nhiều yếu tố cần thiết cho việc tổng hợp protein. Mặc dù sự mất do thu được của chức năng PTEN là một trong những đường phổ biến nhất làm cho việc truyền tín hiệu PI3K/AKT được điều hòa tăng trong những ung thư khác nhau, nhiều thành phần khác của con đường này, bao gồm chính PI3K cũng có thể bị đột biến để làm tăng việc truyền tín hiệu. Khi xem xét tất cả những tổn thương phân tử một cách tập hợp, có thể nói rằng đây là đường đột biến phổ biến nhất trong ung thư ở người. Vì vậy, có lợi ích lớn nhất khi hướng mục tiêu vào đường PI3K/AKT với những yếu tố ức chế mTOR, AKT và những kinase khác trong đường này.

NF1. Những cá thể thừa hưởng một alen đột biến của gen NF1 phát sinh nhiều u xơ thần kinh lành tính và u thần kinh đệm của thần kinh thị như hậu quả của việc khử hoạt hoá của phiên bản thứ hai của gen này. Bệnh này được gọi là u xơ thần kinh typ 1. Một số u xơ thần kinh này sau đó phát triển thành u vỏ thần kinh ngoại vi ác tính. Neurofibromin, sản phẩm protein của gen NF1 chứa một vùng hoạt hoá của GTPase, nó điều hòa việc truyền tín hiệu qua protein RAS. Cần nhắc lại rằng RAS truyền những tín hiệu phát triển và điều hòa lui tới giữa các trạng thái gắn GDP (khử hoạt hoá) và gắn GTP (hoạt hoá). Với việc mất chức năng của neurofibromin, RAS di vào tình trạng hoạt động, phát tín hiệu.

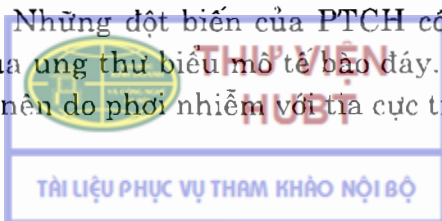
NF2. Những đột biến dòng mầm trong gen NF2 tạo tiền đề cho sự phát sinh của bệnh u xơ thần kinh typ 2. Những người có đột biến dòng mầm trong gen NF2 phát sinh u tế bào Schwann lành tính hai bên của thần kinh thính giác. Đồng thời, những đột biến tế bào thân ảnh hưởng đến cả hai alen của NF2 cũng được tìm thấy trong những u màng não và u màng nội tủy đơn phát. Sản phẩm của gen NF2, cũng được gọi là neurofibromin 2 hoặc merlin có sự tương đồng lớn với protein 4.1 ở khung xương tế bào của màng hồng cầu và liên quan với họ ERM (ezrin, radixin và moesin) của những protein kết hợp với khung xương tế bào của màng. Mặc dù cơ chế theo đó sự thiếu hụt merlin dẫn đến cơ chế sinh ung thư chưa được biết rõ, những tế bào thiếu những protein này không có khả năng xác lập những vùng kết nối tế bào – tế bào ổn định và không nhạy cảm với những tín hiệu dừng phát triển bình thường sinh ra do tiếp xúc tế bào với tế bào. Merlin là

thành phần chìa khóa của đường ức chế u Salvador–Warts–Hippo (SWH), lần đầu được mô tả trong *Drosophila*. Đường tín hiệu kiểm soát kích thước cơ quan bằng việc điều hòa sự phát triển, tăng sinh và chết tế bào theo chương trình. Nhiều gen ở người tương đồng với những gen trong đường SWH được cho là có vai trò trong những ung thư ở người.

VIII. Những đột biến dòng mầm của gen von Hippel–Lindau (VHL) trên nhiễm sắc thể 3p kết hợp với những ung thư tế bào thận di truyền, u tế bào ưa crom, u nguyên bào mạch của hệ thống thần kinh trung ương, u mạch võng mạc và u nang thận. Những đột biến của gen VHL cũng được ghi nhận trong những ung thư tế bào thận đơn phát. Protein VHL là một phần của phức hợp ubiquitin ligase. Một cơ chế quan trọng cho hoạt động này là yếu tố phiên mã do thiếu oxy 1 α (HIF1 α). Khi có oxy, HIF1 α được hydroxyl hoá và gắn với protein, dẫn đến việc gắn ubiquitin và phân giải proteasom. Phản ứng hydroxyl hoá đòi hỏi oxy, trong môi trường thiếu oxy phản ứng này không thể xảy ra và HIF1 α thoát khỏi sự nhận biết bởi VHL và sự phân giải sau đó. HIF1 α cũng có thể chuyển vị trí vào nhân và làm thay đổi nhiều gen, chẳng hạn như những yếu tố phát triển/tạo mạch, yếu tố phát triển nội mô mạch máu (VEGF) và PDGF. Không có hoạt động của VHL ngăn cản ubiquitin hoá và phân giải của HIF1 α và kết hợp với tăng các yếu tố phát triển tạo mạch.

WT1. Gen WT1, khu trú trên nhiễm sắc thể 11p13, kết hợp với sự phát triển của u Wilms, một ung thư thận ở trẻ em. Cả hai thể di truyền và đơn phát của u Wilms đều xảy ra và sự khử hoạt hoá do đột biến của ổ gen WT1 đều thấy ở cả hai thể. Protein WT1 là một yếu tố hoạt hoá phiên mã của các gen tham gia vào sự biệt hoá của thận và tuyến sinh dục. Nó điều hòa sự chuyển tiếp từ trung mô tới biểu mô xảy ra trong sự phát triển của thận. Mặc dù chưa được biết một cách chính xác, hình như tác động sinh u của sự suy giảm WT1 liên quan một cách mật thiết với vai trò của gen này trong sự biệt hoá của mô tiết niệu sinh dục. Đáng chú ý là mặc dù WT1 là một gen ức chế u trong u Wilms, nhiều ung thư ở người lớn, bao gồm bệnh bạch cầu và ung thư biểu mô vú cũng có bộc lộ quá mức WT1. Vì những mô này bình thường hoàn toàn không bộc lộ WT1, đã có gợi ý là WT1 có thể hoạt động như một gen u trong những ung thư này. Một gen u Wilms khác, WT2 khu trú trên 11p15, kết hợp với hội chứng Beckwith Wiedemann.

Patched (PTCH). PTCH1 và PTCH2 là những gen ức chế u mã hoá một protein màng tế bào (PATCHED), nó hoạt động như một thụ thể của một họ protein được gọi là Hedgehog. Đường Hedgehog/PATCHED điều hòa nhiều gen bao gồm TGF- β và PDGFRA và PDGFRB. Những đột biến trong PTCH liên quan với hội chứng Gorlin, một bệnh di truyền cũng được gọi là hội chứng ung thư biểu mô tế bào đáy dạng nơ-vi. Những đột biến của PTCH có trong 20% đến 50% những trường hợp đơn phát của ung thư biểu mô tế bào đáy. Khoảng một nửa những đột biến này thuộc typ gây nên do phơi nhiễm với tia cực tím.



Những gen ức chế u chọn lọc liên quan với các khối u ở người

Vị trí dưới mức tế bào	Gen	Chức năng	U kết hợp với đột biến soma	U kết hợp với đột biến di truyền
Bề mặt tế bào	Thụ thể TGF- β E-cadherin	Ức chế phát triển Đính tế bào	Ung thư đại tràng Ung thư biểu mô dạ dày	Không rõ Ung thư dạ dày gia đình
Mặt trong màng bào tương	NF-1	Ức chế truyền tín hiệu RAS và yếu tố ức chế chu kỳ tế bào p21	U nguyên bào thần kinh	U xơ thần kinh typ 1 và sacom
Khung xương tế bào	NF2	Ổn định khung xương tế bào	U Schwann và u màng não	U xơ thần kinh typ 2, u tế bào Schwann thính giác và u màng não
Dịch bào tương	APC/ β -catenin	Ức chế truyền tín hiệu	Ung thư biểu mô dạ dày, đại tràng, tụy, u hắc tố	Bệnh polyp u tuyến đại tràng gia đình/ung thư đại tràng
Nhân	PTEN	Truyền tín hiệu PI3 kinase	Ung thư nội mạc tử cung và tuyến tiền liệt	Hội chứng Cowden
	SMAD2 và SMAD4	Truyền tín hiệu TGF- β	U đại tràng, tụy	Không rõ
	RB1	Điều hòa chu kỳ tế bào	U nguyên bào võng mạc, sacom xương, ung thư biểu mô vú, đại tràng, phổi	U nguyên bào võng mạc, sacom xương
	p53	Dừng chu kỳ tế bào và chết tế bào theo chương trình đáp ứng với hư hại DNA	Hầu hết những ung thư ở người	Hội chứng Li-Fraumeni, nhiều ung thư biểu mô và sacom
	WT1	Phiên mã của nhân	U Wilms	U Wilms
	P16/INK4a	Điều hòa chu kỳ tế bào bằng ức chế CDK	Ung thư tụy, vú và thực quản	U hắc tố ác tính
	BRCA1 và BRCA2	Sửa chữa DNA	Không rõ	Ung thư vú và buồng trứng ở nữ và ung thư vú nam

PI3 kinase, phosphatidylinositol 3-kinase

5.3. Sự tránh khỏi chết tế bào theo chương trình

Sự tích lũy các tế bào u không chỉ là hậu quả của việc hoạt hoá các gen kích thích phát triển hoặc sự khử hoạt hoá của các gen ức chế u, ức chế phát triển mà

còn do đột biến trong các gen điều hòa tế bào chết theo chương trình. Đúng là sự phát triển của tế bào được điều hòa bởi các gen kích thích phát triển và ức chế phát triển và sự sống sót của tế bào được quyết định bởi các gen kích thích và ức chế chết tế bào theo chương trình. Một nhóm lớn các gen chết tế bào theo chương trình vừa được xác định. Trước khi chúng ta có thể hiểu các tế bào u lảng tránh chết tế bào theo chương trình như thế nào, cần phải xem xét lại một cách tóm tắt những con đường sinh hoá học đi đến chết tế bào theo chương trình. Chuỗi các biến cố dẫn đến chết tế bào theo chương trình bằng việc truyền tín hiệu qua thụ thể chết CD95 (Fas) và do hư hại DNA. Khi CD95 được gắn với phối tử của nó, CD95L, nó trimer hoá và vùng chết ở bào tương thu hút protein đáp ứng nội bào FADD. Protein này chiêu mộ procaspase 8 để tạo thành một phức hợp truyền tín hiệu gây chết tế bào. Procaspase 8 bị hoạt hoá bằng việc phân tách thành những tiểu đơn vị nhỏ hơn. Caspase 8 hoạt hoá các caspase xuôi dòng như caspase 3, một caspase “dao phủ” điển hình, nó phân tách DNA và các cơ chất khác gây nên chết tế bào. Con đường khác của chết tế bào gây nên do hư hại của DNA (và những nguyên nhân khác, chẳng hạn như thiếu yếu tố phát triển). Các ty thể giữ vai trò trung tâm trong đường này bằng việc giải phóng cytochrom C. Chính cytochrom C sẽ tạo thành một phức hợp với yếu tố 1 gây chết tế bào theo chương trình (APAF-1), procaspase 9 và ATP. Trong phức hợp này, procaspase 9 được hoạt hoá thành caspase 9, sau đó caspase 9 kích thích caspase 3 (ở đây hai con đường sẽ hợp nhất với nhau). Việc giải phóng cytochrom C được cho là sự kiện chìa khóa trong chết tế bào theo chương trình và nó được điều hòa bởi các gen của nhóm BCL2. Một số thành phần của nhóm này (ví dụ BCL-2, BCL-X1) ức chế chết tế bào theo chương trình bằng cách ngăn cản việc giải phóng cytochrom C, trong khi những yếu tố khác, chẳng hạn như BAD, BAX và BID kích thích chết tế bào theo chương trình bằng cách tạo thuận lợi cho việc giải phóng cytochrom C. Hiệu quả hỗ trợ chết tế bào theo chương trình của TP53 bị kích thích bởi sự hư hại DNA, hình như do tác động trung gian bằng điều hòa tăng tổng hợp của BAX. Một cách tương tự, caspase 8 hoạt hoá protein hỗ trợ chết tế bào theo chương trình BID.

Trong phạm vi này, có thể minh họa nhiều vị trí tại đó tiến trình chết tế bào theo chương trình bị làm rối loạn bởi những tế bào ung thư. Bắt đầu từ bề mặt, mức CD95 trong các ung thư biểu mô tế bào gan giảm làm cho những tế bào u ít nhạy cảm với chết tế bào theo chương trình bởi Fas L. Các mức CD95 bị điều hòa bởi TP53 và mất TP53 có thể là nguyên nhân của giảm CD95. Một số u có mức cao của FLIP, một protein có thể gắn với phức hợp truyền tín hiệu gây chết và ngăn cản sự hoạt hoá caspase 8. Trong số những gen này, có lẽ được xác nhận rõ rệt nhất là vai trò của BCL-2 trong việc bảo vệ những tế bào u khỏi bị chết tế bào theo chương trình. Khoảng 85% những u lympho tế bào B của typ nang mang một chuyển đoạn đặc trưng t(14;18)(q32;q21). Cần nhắc lại rằng 14q32, vị trí của những gen chuỗi nặng của globulin miễn dịch cũng liên quan với u lympho Burkitt. Việc xếp cạnh ở gen hoạt hoá phiên mã này với BCL-2 (khu trú ở 18q21) gây bộc lộ quá mức protein BCL-2. Việc bộc lộ quá mức BCL-2 bảo vệ những lympho bào khỏi chết tế bào theo chương trình và cho phép chúng sống tiếp trong

một thời gian dài; có sự tăng đều đặn của những lympho bào, gây nên một bệnh hạch và xâm nhập tủy xương. Vì các u lympho bậc lộ quá mức BCL-2 phát sinh phần lớn từ sự chết tế bào giảm hơn là sự tăng sinh tế bào bùng nổ, nó có xu hướng lành (phát triển chậm) so với hầu hết những u lympho khác.

Như đã nêu trên, TP53 là một gen hỗ trợ chết tế bào theo chương trình quan trọng. Nó gây chết tế bào theo chương trình trong các tế bào không có khả năng sửa chữa hư hại DNA. Những tác động của TP53 được hỗ trợ một phần bởi sự hoạt hoá phiên mã của BAX. Hai cơ chế mới theo đó những tế bào u lẩn tránh khỏi chết tế bào theo chương trình mới được phát hiện. Một số những tế bào u hắc tố có mất APAF-1, ức chế con đường ty thể-cytochrom C. Những tế bào này đề kháng với chết tế bào theo chương trình gây nên do TP53. Cuối cùng trong một số u có sự điều hòa tăng phiên mã của các chất ức chế chết tế bào theo chương trình, những chất này làm mất hoạt hoá của caspase. Sự điều hòa tăng này xảy ra trong một số u lympho của mô lympho niêm mạc (cái gọi là những u lympho MALT) là hậu quả của sự chuyển đoạn t (11;18).

5.4. Tiềm năng phiên mã không giới hạn

Hầu hết những tế bào bình thường của người có khả năng nhân đôi từ 60 đến 70 lần. Sau đó những tế bào này mất khả năng phân chia, đi vào quá trình già, không phiên mã. Hiện tượng này vừa được quy cho là do sự ngắn dần của những khúc cuối ở đầu tận cùng của các nhiễm sắc thể. Sau mỗi phân chia và đi ra ngoài một số điểm, việc mất những khúc cuối dẫn đến những bất thường nhiễm sắc thể nặng và chết tế bào. Việc trở nên già của các nguyên bào xơ của người được nuôi cấy có thể được ngăn cản một phần bằng cách làm mất khả năng hoạt động của các gen TP53 và RB của chúng. Những tế bào này thường trải qua một cơn khủng hoảng và có đặc điểm là chết tế bào hàng loạt. Riêng đối với khối u, để phát triển mãi mãi như thường xảy ra, chỉ riêng việc mất giới hạn phát triển là không đủ. Những tế bào u cũng phải phát triển những con đường để tránh sự già cỗi của tế bào, điều đó có thể đạt được bằng việc hoạt hoá của enzym telomerase, nó có thể duy trì chiều dài của những khúc cuối bình thường. Telomerase hoạt hoá trong những tế bào mầm bình thường nhưng không có ở hầu hết những tế bào thân. Trái lại, việc duy trì khúc cuối gặp ở tất cả các typ ung thư, trong 85% đến 95% các ung thư, điều đó gây nên do điều hòa tăng của enzym telomerase. Một số ít những ung thư sử dụng các cơ chế khác. Sự thích hợp của hoạt hoá telomerase in vivo được chứng minh bằng những thực nghiệm trên chuột. Chuột với mất đồng hợp tử của CDKN2A (p16, INK4A) phát sinh u khi tiếp xúc với yếu tố sinh ung thư.

5.5. Sự phát triển của tạo mạch kéo dài

Ngay cả với tất cả những bất thường di truyền, những u đặc không thể lớn hơn 1 đến 2cm đường kính trừ khi chúng đã được phân bố mạch. Giống như những mô bình thường, các u đòi hỏi việc cung cấp oxy, chất dinh dưỡng và loại bỏ những sản phẩm không dùng được; có thể tạm cho rằng vùng 1 đến 2mm là khoảng cách tối

đa oxy qua đó, các chất dinh dưỡng và sản phẩm thừa có thể khuếch tán từ các mạch máu. Những tế bào ung thư có thể kích thích tạo mạch, trong đó những mạch máu mới nảy chồi từ những mao mạch đã tồn tại từ trước, hoặc trong một số trường hợp tạo mạch, những tế bào nội mô được chiêu mộ từ tủy xương. Tuy nhiên, hệ mạch của u là bất thường. Những mạch máu rỉ dịch giãn và hình thái kết nối ngẫu nhiên. Hệ mạch mới có tác động kìm trên sự phát triển u: cung cấp các chất dinh dưỡng và oxy cần thiết và những tế bào nội mô mới hình thành kích thích sự phát triển của các tế bào u lân cận bằng việc chế tiết những yếu tố phát triển, chẳng hạn như yếu tố phát triển giống insulin (IGF), PDGF và yếu tố kích thích bào lạc tế bào hạt – đại thực bào. Tạo mạch không chỉ là cần thiết cho sự phát triển của u tiếp diễn mà cũng cần thiết cho sự tiếp cận hệ mạch và vì vậy cần thiết cho di căn. Tạo mạch vì vậy là một yếu tố sinh học cần thiết của ung thư.

Những u đang phát triển hệ mạch máu của nó như thế nào? Một khuôn mẫu nổi bật là tạo mạch u được kiểm soát bởi sự cân bằng giữa những yếu tố kích thích và ức chế tạo mạch. Vào giai đoạn sớm của sự phát triển, hầu hết những u ở người không gây tạo mạch. Chúng còn nhỏ hoặc tại chỗ, có thể trong nhiều năm cho đến khi việc bắt đầu tạo mạch kết thúc giai đoạn im lặng mạch. Cơ sở phân tử của việc bắt đầu tạo mạch liên quan đến việc tăng sản xuất các yếu tố tạo mạch và/hoặc mất các yếu tố ức chế tạo mạch. Những yếu tố này có thể được sản xuất một cách trực tiếp bởi chính những tế bào u hoặc những tế bào viêm (ví dụ, đại thực bào) hoặc những tế bào của mô đệm khác kết hợp với u. Những protease, hoặc được sản xuất bởi những tế bào u một cách trực tiếp hoặc từ những tế bào của mô đệm khi phản ứng với u, cũng tham gia vào điều hòa sự cân bằng giữa những yếu tố tạo mạch và chống tạo mạch. Nhiều protease có thể giải phóng những yếu tố phát triển nguyên bào xơ cơ bản hỗ trợ tạo mạch (bFGF) được tàng trữ trong chất cơ bản ngoài tế bào; trái lại ba yếu tố ức chế tạo mạch – angiostatin, endostatin và vasculostatin được sản xuất ra do sự phân tách bằng thủy phân protein của plasminogen, collagen và transthyretin, theo thứ tự. Sự khởi đầu tạo mạch được kiểm soát bởi nhiều kích thích sinh lý, chẳng hạn như thiếu oxy. Sự thiếu oxy tương đối kích thích HIF1 α , một yếu tố phiên mã nhạy cảm oxy, sau đó nó hoạt hoá sự phiên mã của nhiều cytokin tạo mạch, chẳng hạn như VEGF và bFGF. Những yếu tố này tạo nên một gradien tạo mạch kích thích sự tăng sinh của tế bào nội mô và hướng sự phát triển những mạch máu mới về phía u. VEGF cũng làm tăng sự bộc lộ những phối tử hoạt hoá đường truyền tín hiệu Notch, đường tín hiệu này có vai trò quan trọng trong điều hòa sự chia nhánh và mật độ của những mạch máu mới. Cả những yếu tố hỗ trợ và chống tạo mạch đều được điều hòa bởi những gen khác thường bị đột biến trong ung thư. Ví dụ, trong những tế bào bình thường, p53 có thể kích thích sự bộc lộ của những phân tử chống tạo mạch, chẳng hạn như thrombospondin-1 và ức chế sự bộc lộ của những phân tử hỗ trợ tạo mạch chẳng hạn như VEGF. Vì vậy, sự mất p53 trong những tế bào u không chỉ bỏ qua những điểm kiểm soát chu kỳ tế bào nêu trên mà còn tạo ra một môi trường cho phép tạo mạch. Sự phiên mã của VEGF cũng chịu ảnh hưởng bởi những tín hiệu của đường

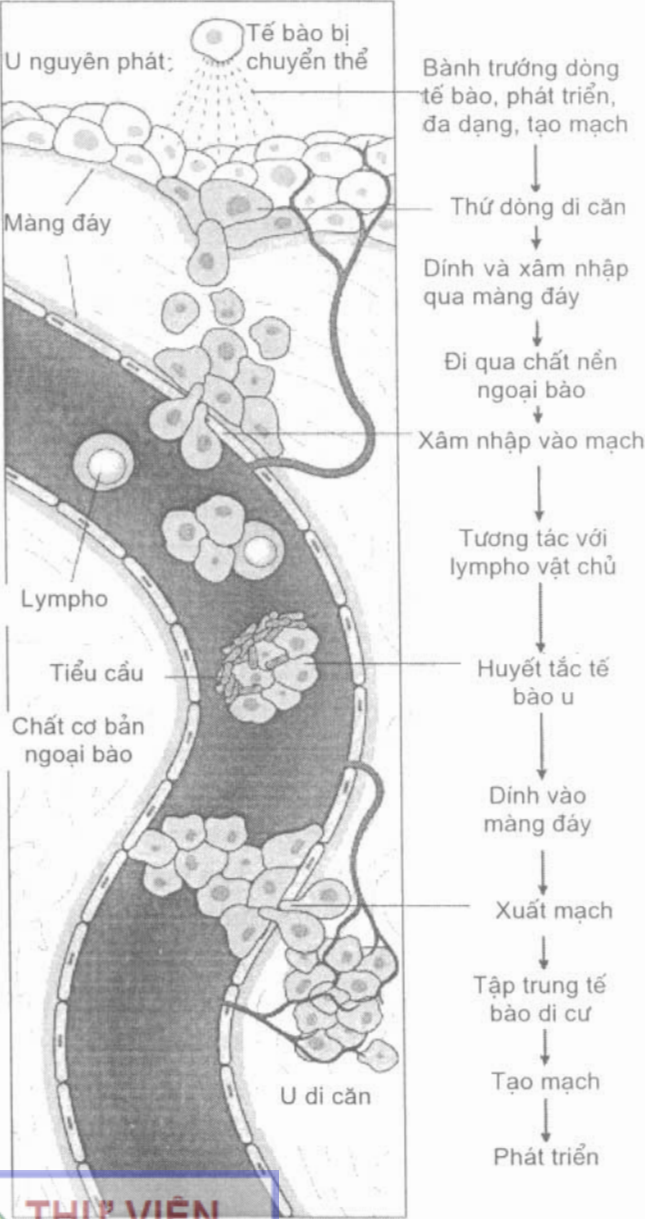
RAS–MAP kinase và những đột biến của RAS hoặc MYC làm tăng điều hòa sản xuất VEGF. bFGF và VEGF bộc lộ một cách phổ biến trong nhiều loại tế bào u và các mức cao của những yếu tố này có thể được phát hiện trong huyết thanh và nước tiểu ở một tỷ lệ có ý nghĩa với những bệnh nhân ung thư. Vì vậy, một kháng thể đơn dòng chống – VEGF, bevacizumab vừa được chấp thuận để điều trị nhiều loại ung thư. Những chiến lược điều trị đích nổi trội khác liên quan đến việc sử dụng những kháng thể ức chế hoạt hoá Notch. Những kháng thể này làm cho những mạch máu mới bị biến dạng, không thể cung cấp máu cho u một cách có hiệu quả.

5.6. Khả năng xâm nhập và di căn

Sự lan tràn của u là một quá trình phức tạp liên quan với một loạt các bước kế tiếp. Có thể dự đoán trước được là chuỗi các bước này có thể bị gián đoạn ở bất kỳ giai đoạn nào bởi những yếu tố liên quan với tức chủ hoặc liên quan với u. Những tế bào trong một u không đồng nhất về tiềm năng di căn. Chỉ một số thứ dòng có sự kết hợp đúng các sản phẩm gen để thực hiện tất cả các bước của di căn. Với mục đích dễ hiểu, dòng thác di căn có thể được chia thành hai pha: (1) xâm nhập vào chất cơ bản ngoài tế bào; (2) lan tràn theo đường mạch máu, trở về của những tế bào u và tạo quần thể (Hình 7.6).

Xâm nhập vào chất cơ bản ngoài tế bào

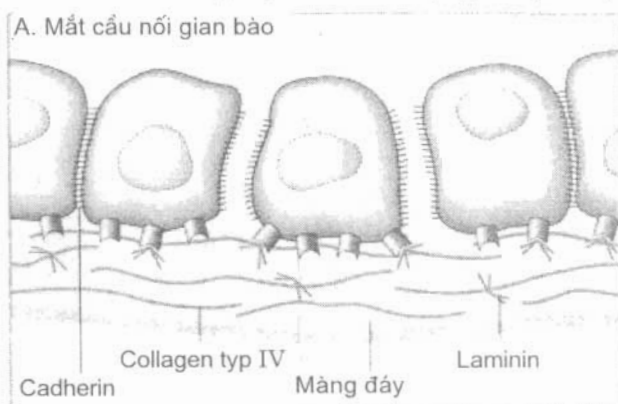
Như đã biết rõ, các mô của người được chia thành các khoang phân cách với nhau bởi hai loại chất cơ bản ngoài tế bào: màng đáy và mô liên kết kẽ. Mặc dù được tổ chức khác nhau, các thành phần của chất cơ bản ngoài tế bào bao gồm chất tạo keo, glycoprotein và proteoglycan. Những tế bào u phải tương tác với chất cơ bản ngoài tế bào ở nhiều giai đoạn trong dòng thác di căn. Một



Hình 7.6. Dòng di căn. Sơ đồ minh họa các bước liên tiếp liên quan với di căn u theo con đường mạch.

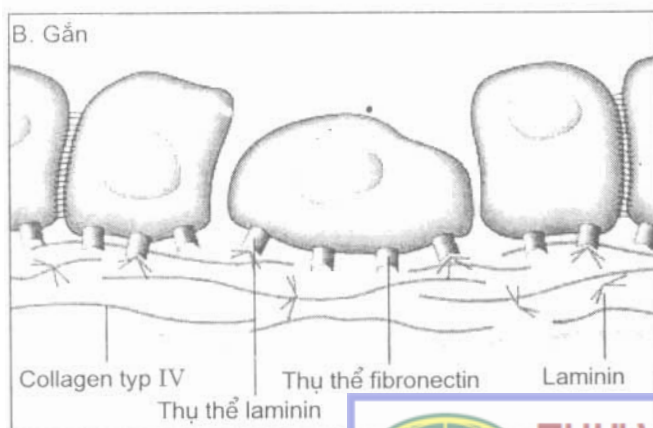
ung thư biểu mô trước hết phải phá vỡ màng đáy, sau đó đi qua mô liên kết và xâm nhập vào dòng tuần hoàn bằng cách xuyên qua màng đáy mao mạch. Chu trình này được lặp lại khi cục nghẽn tế bào u đi ra ngoài mạch máu ở một vị trí ở xa. Sự xâm nhập vào chất cơ bản ngoài tế bào là một quá trình động được thực hiện thành bốn bước (Hình 7.7):

1. Sự tách rời của những tế bào u.
2. Sự dính của những tế bào u vào các thành phần của chất cơ bản.
3. Sự phân giải chất cơ bản ngoài tế bào.
4. Sự di chuyển những tế bào u.



Hình 7.7 A

Bước đầu tiên trong dòng thác di căn là sự kết dính lỏng lẻo của những tế bào u. Như đã biết, E-cadherin tác động như chất hồ gắn giữa các tế bào và các phần bào tương gắn với β -catenin. Những phân tử E-cadherin lân cận không chỉ giữ các tế bào dính vào nhau, mà sự dính đồng typ do tác động trung gian của E-cadherin truyền các tín hiệu qua β -catenin. β -catenin tự do có thể hoạt hoá sự phiên mã các gen kích thích phát triển. Chức năng của E-cadherin bị mất trong hầu như tất cả các tế bào ung thư do sự hoạt hoá đột biến của các gen E-cadherin hoặc do sự hoạt hoá gen β -catenin. Những thay đổi trong hình thái bộc lộ của các phân tử dính tế bào khác của nhóm các globulin miễn dịch cũng góp phần vào việc xâm nhập. Ví dụ, trong những u nguyên bào thần kinh và những ung thư phổi tế bào nhỏ, có sự chuyển đổi đột ngột từ các thể dính cao thành các thể dính kém của phân tử dính tế bào thần kinh (N-CAM).



Hình 7.7B

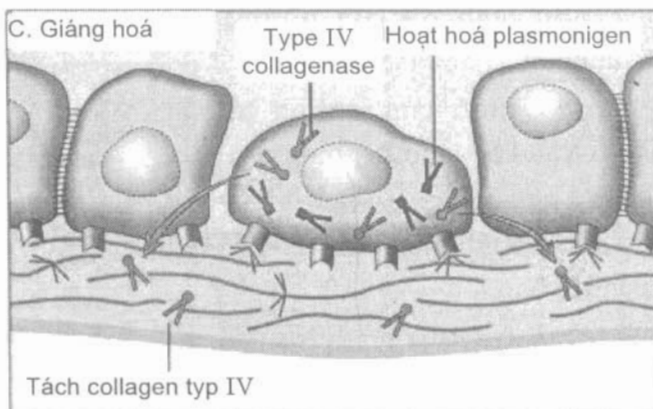
Bước thứ hai, dính của các tế bào u vào các protein của chất cơ bản ngoài tế bào, chẳng hạn như laminin và fibronectin là quan trọng cho sự xâm nhập và di căn. Những tế bào biểu mô bình thường có các thụ thể với laminin màng đáy, nó bị phân cực ở mặt đáy. Trái lại những tế bào ung thư biểu mô có nhiều thụ thể hơn và các thụ thể này được phân bố xung quanh toàn bộ màng tế bào. Có sự tương quan giữa mật độ



THƯ VIỆN
HUBT

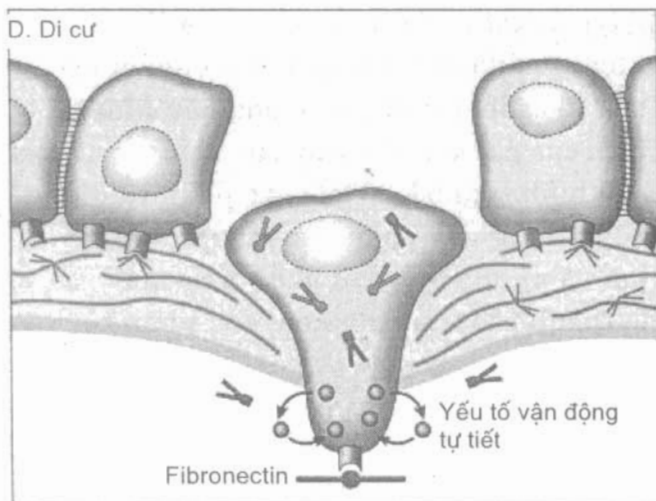
của các thụ thể laminin trên những tế bào ung thư biểu mô vú và các di căn hạch. Sự thay đổi hình thái bọc lộ của integrin cũng tạo thuận lợi cho sự xâm nhập. Trong nhiều tế bào ung thư biểu mô, sự dính với mô đệm được tạo thuận lợi bởi việc mất các integrin gắn với chất cơ bản ngoài tế bào và sự thay thế chúng bởi những integrin gắn với chất cơ bản ngoài tế bào đã bị phân giải bởi các protease.

Bước thứ ba của sự xâm nhập là sự phân hủy tại chỗ của màng đáy và mô liên kết kẽ. Chính những tế bào u chế tiết những enzym thủy phân protein hoặc kích thích những tế bào túc chủ (ví dụ những nguyên bào xơ) sản xuất các protease. Nhiều enzym phân hủy chất cơ bản được gọi là những metalloprotease, bao gồm gelatinase, collagenase và



Hình 7.7C

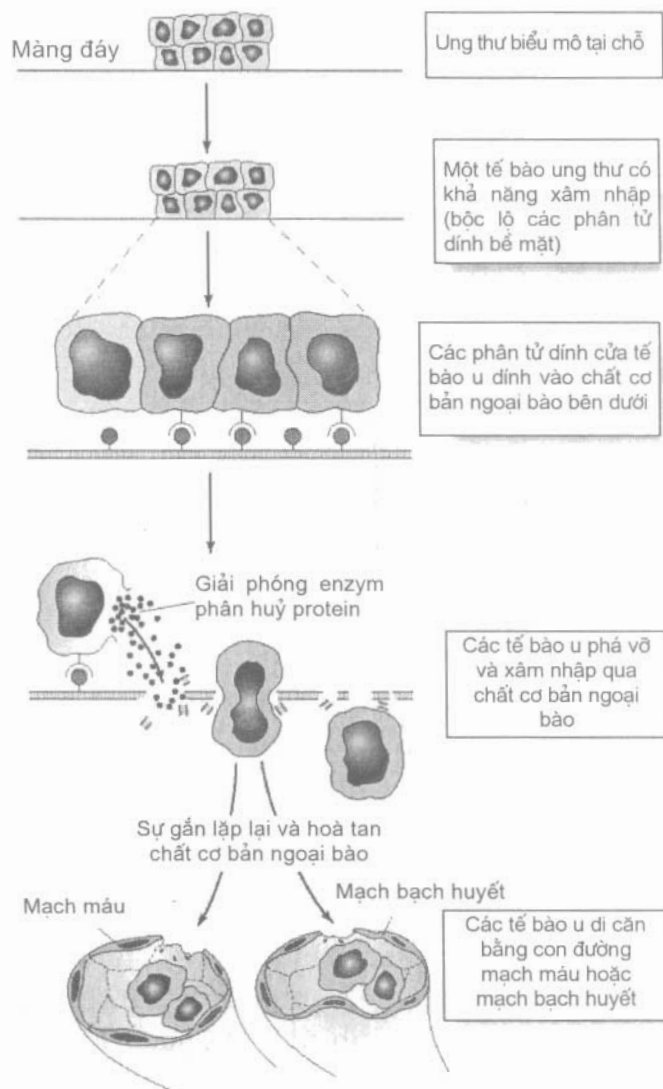
stromelysin tham gia vào quá trình này. Collagenase typ IV là một gelatinase phân tách collagen typ IV của màng đáy biểu mô và mạch máu. Những u lành tính của vú, đại tràng và dạ dày có hoạt động của collagenase typ IV thấp, trong khi những ung thư của những cơ quan này bọc lộ quá mức typ enzym này. Đồng thời các mức của các chất ức chế protease giảm, vì vậy sự cân bằng nghiêng nhiều về sự phân hủy mô. Những mối liên quan tương tự cũng được ghi nhận với những protease khác, bao gồm cathepsin D. Sự bọc lộ quá mức cathepsin D xảy ra trong những ung thư vú xâm nhập. Vì những phát hiện này, người ta có ý định sử dụng các chất ức chế protease như những tác nhân liệu pháp.



Hình 7.7D

Hình 7.7: A–D, Sơ đồ minh họa hậu quả của các sự kiện tế bào u xâm nhập qua màng đáy. Các tế bào u tách rời nhau vì sự kết dính giảm và lúc đó các tế bào gắn vào màng đáy qua thụ thể laminin và tiết ra enzyme tiêu protein, bao gồm collagenase typ IV và chất hoạt hoá plasminogen. Tiếp theo là giáng hoá màng đáy và di cư tế bào u.

Vận động là bước cuối cùng của sự xâm nhập, đẩy những tế bào u qua các màng đáy đã bị phân hủy và các vùng tiêu protein của chất cơ bản. Sự di chuyển hình như do trung gian của các cytokin có nguồn gốc từ những tế bào u, chẳng hạn như những yếu tố vận động tự tiết. Thêm vào đó, các sản phẩm phân tách của các thành phần chất cơ bản (ví dụ collagen, laminin) và một số yếu tố phát triển (ví dụ các yếu tố phát triển giống insulin I và II) có hoạt tính hoá hướng động với những tế bào u. Những tế bào của mô đệm cũng sản xuất ra các chất hiệu ứng cận tiết cho sự vận động của tế bào, chẳng hạn như yếu tố phát triển của tế bào gan/yếu tố phân tán (HGF/SCF). Chúng gắn với các thụ thể trên các tế bào u. Nồng độ HGF/ SCF tăng ở các ổ tiến triển muộn của u nguyên bào thần kinh đa hình thái, xâm lấn cao của não ủng hộ vai trò của chúng trong vận động của tế bào. Tuy nhiên hầu hết các tế bào u lưu thông như những tế bào riêng lẻ.



Hình 7.8. Cơ chế u xâm nhập và di căn. Cơ chế khối u ác tính đầu tiên xâm nhập qua màng đáy và sau đó xâm nhập vào môi trường ngoại bào xung quanh qua nhiều bước. Đầu tiên khối u cần có khả năng gắn vào các thành phần chất cơ bản ngoại bào. Sự tương tác này trung gian qua sự bộc lộ một số phân tử dính. Khi đó enzym tiêu protein được giải phóng khỏi các tế bào u và chất cơ bản ngoại bào bị giáng hoá. Sau khi di chuyển qua môi trường ngoại bào, ung thư xâm nhập vào mạch máu và mạch bạch huyết bằng cơ chế tương tự.

Sự lan tràn theo đường mạch máu và sự về nhà của tế bào u

Khi ở trong dòng tuần hoàn, những tế bào u dễ dàng bị phá hủy bởi những tế bào túc chủ. Trong dòng máu, một số tế bào u tạo thành các cục nghẽn do sự kết hợp lại và sự dính với những bạch cầu lưu thông, đặc biệt là những tiểu cầu. Những tế bào u kết dính lại có đủ khả năng bảo vệ khỏi những tế bào hiệu ứng của túc chủ chống lại u. Tuy nhiên, hầu hết các tế bào u lưu thông như những tế bào riêng lẻ. Sự thoát ra ngoài mạch của những tế bào u tự do hoặc các cục nghẽn u

liên quan với sự dính vào các tế bào nội mô của mạch máu, sau đó là sự đi ra qua màng đáy theo các cơ chế giống như các cơ chế liên quan với xâm nhập.

Vị trí thoát ra ngoài mạch máu và sự phân bố của các cơ quan di căn nói chung có thể dự đoán theo vị trí của u nguyên phát và sự dẫn lưu mạch hoặc bạch mạch của chúng. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp con đường tự nhiên của dẫn lưu không thể cắt nghĩa được sự phân bố của các di căn. Như đã chỉ rõ ở phần trên, một số u (ví dụ ung thư phổi) có xu hướng lan tràn tới thượng thận khá phổ biến nhưng hầu như không bao giờ lan tràn tới cơ xương. Một số ái lực với cơ quan có thể liên quan với sự bộc lộ của những phân tử dính của những tế bào u, các phối tử của chúng bộc lộ ưu tiên trên nội mô của các cơ quan đích. Một cơ chế mới khác của việc về nhà đặc hiệu vị trí liên quan với những chemokin và những thụ thể của chúng. Các chemokin liên quan với việc vận động có định hướng của các bạch cầu (hóa hướng động). Hình như những tế bào ung thư cũng sử dụng các cơ chế tương tự để về nhà trên các mô đặc hiệu. Những tế bào ung thư biểu mô vú của người bộc lộ mức cao của các gen thụ thể chemokin CXCR4 và CCR7. Những phối tử cho những thụ thể này (ví dụ các chemokin CCL21 và CXCL12) chỉ bộc lộ cao trong các cơ quan những tế bào ung thư di căn đến. Trên cơ sở của thực tế này, có thể suy đoán là việc phong tỏa các thụ thể của chemokin có thể giới hạn các di căn. Mặc dù với những suy đoán thận trọng, việc định vị chính xác các di căn không thể thực hiện được với bất kỳ thụ thể ung thư nào.

5.7. Sự không ổn định của bộ gen – khả năng ác tính

Các phần trên đã trình bày về sáu đặc điểm quyết định sự ác tính và những thay đổi di truyền tạo ra những đặc tính kiểu hình của các tế bào ung thư. Vậy các đột biến này phát sinh như thế nào? Mặc dù về lý thuyết con người đang sống trong môi trường tràn ngập các tác nhân gây đột biến (ví dụ các hoá chất, bức xạ ion, ánh nắng mặt trời). Ung thư là kết cục tương đối hiếm gặp của những trường hợp phơi nhiễm này. Tình trạng biến cố này là hậu quả của khả năng các tế bào bình thường sửa chữa hư hại DNA. Mặc dù những câu trả lời quyết định về nguồn gốc và sự tích lũy của những đột biến gây ung thư còn chưa có được, hình như khuynh hướng phát sinh các đột biến là hậu quả của những thiếu sót kín đáo hoặc rò rỉ trong sửa chữa DNA. Tầm quan trọng của việc sửa chữa DNA trong việc duy trì tính toàn vẹn được chứng minh bằng nhiều bệnh di truyền, trong đó các gen mã hoá các protein tham gia vào việc sửa chữa DNA bị thiếu sót. Những cá thể sinh ra với các đột biến di truyền của các protein sửa chữa DNA có nguy cơ cao phát sinh các ung thư. Các ví dụ như sau:

- Vai trò của các gen sửa chữa DNA trong việc đặt tiền đề cho ung thư được minh họa rõ rệt trong hội chứng ung thư biểu mô đại tràng không polyp di truyền HNPCC. Bệnh này có đặc điểm là những ung thư biểu mô đại tràng gia đình gặp chủ yếu ở manh tràng và đại tràng gần, là hậu quả của những thiếu sót trong các gen tham gia vào sửa chữa ghép đôi không tương xứng của DNA. Khi một sợi DNA

đang được sửa chữa, các gen này tác động như những người kiểm tra đánh vắn. Ví dụ nếu có một ghép đôi nhầm lẫn của G với T thay cho bình thường A với T, những gen sửa chữa ghép đôi không tương xứng sửa chữa thiếu sót này. Không có “những người đọc và sửa morat” này, những sai sót tích lũy chậm chạp trong nhiều gen, bao gồm những tiền gen u và những gen ức chế u. Những đột biến ít nhất trong 5 gen sửa chữa ghép đôi không tương xứng đã được tìm thấy làm nền tảng cho hội chứng ung thư biểu mô đại tràng không polyp di truyền. Mỗi cá thể bị ảnh hưởng thừa kế một bản sao thiếu sót của một trong nhiều gen sửa chữa ghép đôi không tương xứng của DNA và thu được “cú đòn” thứ hai trong những tế bào biểu mô đại tràng. Vì vậy, những gen sửa chữa DNA có kiểu thừa kế do di truyền giống như những gen ức chế u, nhưng trái với các gen ức chế u (và các gen u), chúng ảnh hưởng đến sự phát triển tế bào chỉ bằng cách gián tiếp cho phép những đột biến ở các gen khác trong quá trình phân chia của tế bào bình thường. Trong hội chứng HNPCC, những gen của thụ thể TGF- β typ II và gen BAX kiểm tra sự phát triển của tế bào và chết tế bào theo chương trình bị đột biến.

- Những bệnh nhân với một bệnh di truyền khác, bệnh khô da nhiễm sắc tố (bệnh Kaposi), có tăng nguy cơ phát sinh ung thư da tiếp xúc với ánh sáng tia cực tím có trong ánh nắng mặt trời. Cơ sở của bệnh này cũng là việc sửa chữa DNA bị sai sót. Ánh sáng tia cực tím gây liên kết chéo của nhóm pyrimidin, ngăn cản việc phiên mã của DNA bình thường. Một tổn thương DNA như vậy được sửa chữa bởi hệ thống sửa chữa cắt nucleotid. Nhiều protein và gen tham gia vào việc sửa chữa cắt nucleotid và sự mất do di truyền của bất kỳ gen nào có thể làm phát sinh bệnh Kaposi.

- Thêm vào với các ví dụ nêu trên, một nhóm các bệnh di truyền lẫn tế bào thân bao gồm hội chứng Bloom, mất điều hòa giãn mạch và thiếu máu Fanconi có đặc trưng là sự tăng nhạy cảm với các tác nhân gây hư hại DNA khác, chẳng hạn như bức xạ ion hoá (hội chứng Bloom và mất điều hòa giãn mạch) hoặc các tác nhân liên kết chéo DNA, chẳng hạn như mù tạt (thiếu máu Fanconi). Những kiểu hình của chúng phức tạp và bao gồm, cùng với các tổ hợp ung thư, còn có các đặc điểm như triệu chứng thần kinh (mất điều hòa giãn mạch), thiếu máu (thiếu máu Fanconi) và các dị tật phát triển (hội chứng Bloom). Gen mất điều hòa giãn mạch hình như kiểm soát nhiều quá trình, bao gồm hoạt động chức năng bình thường của gen TP53. Như đã nêu trên, ATM đòi hỏi việc dò tìm hư hại DNA và sự hoạt hoá tiếp theo của TP53.

- Bằng chứng về vai trò của những gen sửa chữa DNA trong nguồn gốc của ung thư cũng bắt nguồn từ việc nghiên cứu ung thư vú di truyền. Những đột biến trong các gen BRCA1 và BRCA2 chiếm khoảng 80% những trường hợp ung thư vú gia đình. Cùng với ung thư vú, những phụ nữ với đột biến BRCA1 có nguy cơ ung thư biểu mô buồng trứng cao hơn rõ rệt và nam giới có nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt cao hơn. Cũng như vậy, những đột biến trong gen BRCA2 làm tăng nguy cơ ung thư vú ở cả nam và nữ và ung thư của buồng trứng, tuyến tiền liệt, tụy, ống mật, dạ dày

và tế bào hắc tố. Mặc dù các chức năng của những gen này chưa được làm sáng tỏ một cách đầy đủ, có nhiều bằng chứng là chúng điều hòa sửa chữa DNA. Những tế bào thiếu các gen này phát sinh đột gây nhiễm sắc thể và lệch bội lẻ nặng. BRCA1 tương tác với nhiều protein trong đường sửa chữa DNA bao gồm protein ATM đã nêu trên. Bằng chứng hiện nay đã chỉ rõ rằng BRCA1, một phần của phức hợp nhiều protein, là cần thiết cho việc sửa chữa chỗ đứt đoạn của chuỗi xoắn kép trong nhiễm sắc thể. Giống như những gen ức chế u khác, cả hai phiên bản của BRCA1 và BRCA2 cần phải được khử hoạt hoá để ung thư phát triển. Mặc dù mối liên quan của BRCA1 và BRCA2 với những ung thư vú gia đình đã được xác định, những gen này hiếm khi bị khử hoạt hoá trong các trường hợp đơn phát của ung thư vú. Về điểm này, BRCA1 và BRCA2 khác với các gen ức chế u khác chẳng hạn như APC và TP53 bị khử hoạt hoá trong cả những ung thư gia đình và đơn phát.

5.8. Sự rối loạn điều hoà của các gen kết hợp với ung thư

Một hư hại di truyền hoạt hoá hoặc khử hoạt hoá những gen u có thể tinh tế (ví dụ, những đột biến điểm) hoặc có thể liên quan đến những đoạn nhiễm sắc thể đủ lớn để có thể phát hiện trong kiểu nhân thông thường. Sự hoạt hoá các gen u và chức năng ức chế u do những đột biến đã được đề cập đến. Trong phần này, chúng tôi trình bày những bất thường nhiễm sắc thể.

Những thay đổi nhiễm sắc thể

Trong một số u, những bất thường kiểu nhân không phải ngẫu nhiên và phổ biến. Những bất thường nhiễm sắc thể đặc hiệu vừa được xác định trong hầu hết các bệnh bạch cầu và u lympho, nhiều sarcom và số lượng ngày càng tăng của những ung thư biểu mô. Đồng thời toàn bộ những nhiễm sắc thể có thể được thêm vào hay mất đi. Mặc dù những thay đổi trong số lượng nhiễm sắc thể (thể lệch bội lẻ) và cấu trúc thường được coi là hiện tượng muộn trong tiến triển của ung thư, cũng đã có chứng minh là thể lệch bội lẻ và tính không ổn định của nhiễm sắc thể có thể được coi là sự kiện khởi đầu của phát triển u.

Việc nghiên cứu những thay đổi nhiễm sắc thể trong những tế bào u quan trọng về hai khía cạnh. Thứ nhất, việc định dòng phân tử của các gen trong vùng lân cận của những điểm đứt gãy hoặc thiếu đoạn là cực kỳ có lợi trong việc xác định những gen u (ví dụ, BCL2, ABL) và những gen ức chế u (ví dụ, APC, RB). Thứ hai, một số bất thường về kiểu nhân đủ đặc hiệu để có giá trị chẩn đoán và trong một số trường hợp chúng có giá trị dự báo diễn biến lâm sàng. Những chuyển đoạn kết hợp với gen u ABL trong bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính và c-MYC trong u lympho Burkitt vừa được đề cập tới ở trên trong phạm vi của những sai sót phân tử của những tế bào ung thư.

Hai typ sắp xếp lại nhiễm sắc thể có thể hoạt hoá những tiền gen u – những chuyển đoạn và đảo đoạn. Những chuyển đoạn nhiễm sắc thể phổ biến hơn nhiều. Những chuyển đoạn có thể hoạt hoá tiền gen u theo hai đường:

- Trong u lympho, những chuyển đoạn đặc hiệu gây bộc lộ quá mức những tiền gen u là do việc đổi những thành phần theo quy định bình thường với những thành phần của một gen khác.

- Trong nhiều u tạo máu, sácom và một số ung thư biểu mô, những chuyển đoạn cho phép những chuỗi bình thường không liên quan từ hai nhiễm sắc thể khác nhau kết hợp lại và tạo thành những gen kết hợp mã hoá những protein thể khảm thúc đẩy sự phát triển và sống sót một cách khác nhau, kích thích sự tự đổi mới tế bào hoặc ức chế biệt hoá.

Sự bộc lộ quá mức của một tiền gen u gây nên do chuyển đoạn được minh hoạ tốt nhất bởi u lympho Burkitt. Tất cả những u này mang ba chuyển đoạn, mỗi chuyển đoạn liên quan đến nhiễm sắc thể mang gen globulin miễn dịch. Ở ổ gen bình thường của nó, MYC được kiểm soát một cách chặt chẽ và bộc lộ cao nhất trong những tế bào đang phân chia một cách tích cực. Trong u lympho Burkitt, thể phổ biến nhất của chuyển đoạn gây hậu quả là sự di chuyển của đoạn chứa MYC của nhiễm sắc thể 8 sang nhiễm sắc thể 14q32 ở vị trí sát với gen IGH. Ký hiệu di truyền cho sự chuyển đoạn này là t(8;14) (q24;q32). Những cơ chế phân tử của sự hoạt hoá MYC kết hợp với những chuyển đoạn này khác nhau, như những đứt gãy chính xác trong gen. Trong hầu hết các trường hợp, sự chuyển đoạn gây đột biến hoặc mất những chuỗi điều tiết của gen MYC, thay thế chúng bằng những vùng kiểm soát của ổ gen IGH, nó bộc lộ cao trong những tế bào tiền thân của tế bào B. Vì những chuỗi mã hoá còn nguyên vẹn, gen bộc lộ ở mức cao một cách hàng định. Sự có mặt hàng định của gen MYC chuyển đoạn trong những u lympho Burkitt chứng minh tầm quan trọng của hoạt động quá mức của MYC trong bệnh sinh của u này.

Có những ví dụ khác của những gen u được chuyển đoạn vào những ổ gen thụ thể kháng nguyên trong những u lympho. Trong u lympho tế bào áo nang, gen cyclin D1 (CCND1) trên nhiễm sắc thể 11q13 bị bộc lộ quá mức do đặt cạnh ổ gen IGH trên nhiễm sắc thể 14q32. Trong những u lympho nang, chuyển đoạn t(14;18) (q32: q21), chuyển đoạn phổ biến nhất trong những u lympho ác tính, gây hoạt hoá gen BCL2. Không lấy làm lạ là tất cả những u trong đó gen globulin miễn dịch bị ảnh hưởng có nguồn gốc từ tế bào B. Trong tình trạng tương tự, sự bộc lộ quá mức của nhiều tiền gen u trong những u tế bào T là hậu quả của sự chuyển đoạn những gen u và những ổ gen của thụ thể kháng nguyên tế bào T. Những gen u bị ảnh hưởng là khác nhau, nhưng trong hầu hết các trường hợp, như với MYC, chúng mã hoá những yếu tố phiên mã của nhân.

Nhiễm sắc thể Philadelphia, đặc trưng của bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính và một phân nhóm của bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, cung cấp một ví dụ điển hình của một gen u được hình thành bằng sự chuyển đoạn lẫn nhau giữa những nhiễm sắc thể 9 và 22 di chuyển một đoạn cắt của tiền gen u c-ABL (từ

niêm sắc thể 9) và BCR (vùng cụm điểm đứt gãy) trên nhiễm sắc thể 22. Gen hoà hợp BCR–ABL mã hoá một protein thể khảm có hoạt động của tyrosine kinase. Vì vậy, BCR–ABL tyrosine kinase có vai trò như một đích để điều trị bệnh bạch cầu với những kết quả đáng ghi nhận. Mặc dù những chuyển đoạn này giống nhau về tế bào di truyền trong bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính và bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, chúng thường khác nhau ở mức phân tử. Trong hầu hết những trường hợp bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính, protein thể khảm có trọng lượng phân tử 210 kD, trong khi với bệnh bạch cầu cấp tính xâm lấn hơn, một protein hoà hợp BCR–ABL thường được tạo thành.

Những yếu tố phiên mã thường là những thành phần tạo thành một cặp trong những liên kết gen xảy ra trong tế bào ung thư. Ví dụ gen MLL (bệnh bạch cầu tuỷ, lympho) trên nhiễm sắc thể 11q23, chính nó là một thành phần của phức hợp sửa đổi chất nhiễm sắc được biết là liên quan đến 50 chuyển đoạn khác nhau với nhiều gen tạo thành cặp khác nhau, một số gen này mã hoá những yếu tố phiên mã. Sacom Ewing/u thần kinh ngoại bì nguyên thủy (PNET) được định nghĩa là sự chuyển đoạn của gen sacom Ewing (EWSR1) ở 21q12 tham gia vào nhiều chuyển đoạn và tất cả những gen tham gia tạo thành cặp của nó được phân tích cho đến hiện nay đều mã hoá một yếu tố phiên mã. Ví dụ, trong sacom Ewing/PNET gen EWSR1 kết hợp với gen FLI1, cũng là một thành phần của họ yếu tố phiên mã ETS; protein thể khảm EWS–FLI được sinh ra có khả năng chuyển dạng. Người ta có thể đặt ra câu hỏi vì sao những chuyển đoạn đặc hiệu kết hợp mạnh với những u đặc hiệu? Điều này chưa được biết rõ hoàn toàn nhưng ít nhất một trong những gen bị ảnh hưởng thường mã hoá một yếu tố phiên mã cần thiết cho sự phát triển và biệt hoá của những tế bào bình thường cùng dòng với khối u. Ví dụ: trong bệnh bạch cầu cấp tính, nhiều gen bị ảnh hưởng do những chuyển đoạn tái diễn (chẳng hạn như MLL) có vai trò quan trọng trong việc điều hoà sự tự thay thế những tế bào gốc và sự biệt hoá bình thường của những tế bào lympho và tế bào tuỷ. Những protein liên kết sinh ra do những chuyển đoạn thường ức chế, nhưng đôi khi làm tăng chức năng phiên mã. Cho đến mới đây, nhiều chuyển đoạn đã biết được phát hiện trong những bệnh bạch cầu/u lympho và sacom; một số chuyển đoạn phổ biến được phát hiện trong những ung thư biểu mô, thậm chí phổ biến hơn. Những kiểu nhân phức hợp của hầu hết những ung thư biểu mô làm cho việc xác định những chuyển đoạn khó khăn. Tuy nhiên, mới đây những chuyển đoạn liên quan đến gen điều hoà androgen TMPRSS2 (21q22) và một trong ba yếu tố phiên mã họ ETS (ERG [21q22], ETV1 [7q22.2] hoặc ETV4 [17q21]) được tìm thấy trong 50% hoặc nhiều hơn những ung thư biểu mô tuyến tiền liệt. Sự phát triển của chuyển đoạn này hình như xảy ra sớm trong tạo ung thư, trong đó nó cũng xảy ra trong tân sản nội biểu mô tuyến tiền liệt, một tổn thương tiền thân của ung thư. Mặc dù cơ chế của sự chuyển đoạn ung thư chưa được biết rõ hoàn toàn, nó di chuyển gen họ ETS khỏi vùng kiểm soát bình thường của nó và kết hợp nó với TMPRSS2. Vì vậy, yếu

tổ phiên mã họ ETS bộc lộ một cách không thích hợp trong những tế bào tuyến tiền liệt, và như đã nêu trên với sacom Ewing, khi những protein ETS bộc lộ một cách không thích hợp chúng có khả năng chuyển dạng. Có lợi ích và có ý nghĩa trong việc xác định những gen kết hợp phụ thêm trong những ung thư biểu mô khác. Nhiều gen kết hợp được cho là yếu tố khởi đầu trong sinh ung thư và có thể giá định là nhiều ung thư có thể được “bổ sung” vào những đặc tính của chúng, giống như việc bổ sung gen u gặp trong bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính với sự hợp nhất BCR – ABL. Vì vậy, sự ức chế những gen này có thể tạo ra khả năng điều trị đích.

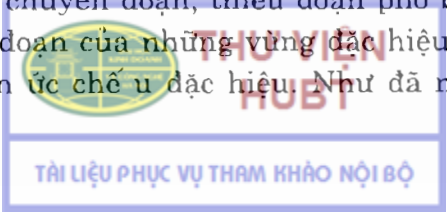
Những ví dụ chọn lọc của gen u bị hoạt hoá bởi nhiều chuyên đoạn

Bệnh ác tính	Chuyển đoạn	Gen bị ảnh hưởng
Bệnh bạch cầu tuỷ mạn tính	(9;22)(q34;q11)	ABL 9q34 BCR 22q11
Bệnh bạch cầu cấp tính (bệnh bạch cầu tuỷ cấp tính và bệnh bạch cầu lympho cấp tính)	(8;21)(q22;q22) (15;17)(q22;q21)	AML 8q22 ETO 21q22 PML 15q22 RARA 17q21
U lympho Burkitt	(8;14)(q24;q32)	c-MYC 8q24 IGH 14q32
U lympho tế bào áo nang	(11;14)(q13;q32)	CCND1 11q13 IGH 14q32
U lympho nang	(14;18)(q32;q21)	IGH 14q32 BCL2 18q21
Bệnh bạch cầu lympho cấp tính tế bào T	(10;14)(q24;q11)	HOX 11 10q24 TCRA 14q11
Sacom Ewing	(11;22)(q24;q12)	FLI1 11q24 EWSR1 22q12
Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt	(21;21)(q22;q22) (7;21)(p22;q22) (17;21)(p21;q22)	TMPRSS2 (21q22.3) ERG (21q22.2) ETV1 (7p21.2) ETV4 (17q21)

Ghi chú: Gen in đậm có nhiều chuyển đoạn

Thiếu đoạn

Thiếu đoạn nhiễm sắc thể là bất thường cấu trúc phổ biến thứ hai trong những tế bào u. So với những chuyển đoạn, thiếu đoạn phổ biến hơn trong những u đặc không tạo máu. Thiếu đoạn của những vùng đặc hiệu của nhiễm sắc thể kết hợp với việc mất những gen ức chế u đặc hiệu. Như đã nêu trên, sự thiếu đoạn của



nhễm sắc thể 13q14, vị trí của gen RB kết hợp với u nguyên bào võng mạc. Những thiếu đoạn của 17p, 5q và 18q được phát hiện trong ung thư đại trực tràng, những vùng này có ba gen ức chế u. Thiếu đoạn 3p được ghi nhận trong nhiều u, phổ biến nhất trong ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và thường có một hoặc nhiều gen u ở vị trí này.

Sự khuếch đại gen

Sự hoạt hoá của những tiền gen u kết hợp với sự bộc lộ quá mức những sản phẩm của chúng có thể do sự in ra nhiều bản hoặc sự khuếch đại những chuỗi DNA của chúng. Sự khuếch đại như vậy có thể sản sinh ra hàng trăm bản sao của tiền gen u trong tế bào ung thư. Những gen đã khuếch đại có thể dễ dàng được phát hiện bằng lai phân tử với những chất dò DNA thích hợp. Trong một số trường hợp, những gen khuếch đại gây ra những thay đổi nhiễm sắc thể có thể được xác định trên hiển vi quang học. Hai hình thái đặc hữu chung đã gặp: nhiều cấu trúc trung tâm nhỏ được gọi là đột biến trội kép và những vùng nhuộm đồng nhất. Những vùng này có nguồn gốc từ việc lồng ghép những gen đã khuếch đại vào những vị trí nhiễm sắc thể mới, nó có thể ở xa vị trí bình thường của gen bị tổn thương, do những vùng chứa gen đã khuếch đại không có hình thái bằng bình thường, chúng xuất hiện đồng nhất trong định kiểu nhân bằng băng G. Những trường hợp hay nhất của khuếch đại liên quan với N-MYC trong u nguyên bào thần kinh và ERBB2 trong ung thư vú. N-MYC được khuếch đại trong 25–30% những u nguyên bào thần kinh và sự khuếch đại này kết hợp với tiên lượng xấu. Trong những u nguyên bào thần kinh với sự khuếch đại của N-MYC, gen này có mặt trong cả những đột biến trội kép và những vùng nhuộm đồng nhất. Sự khuếch đại của ERBB2 xảy ra trong khoảng 20% ung thư vú và việc điều trị kháng thể chống lại thụ thể này có hiệu quả trong một số u. Sự khuếch đại của C-MYC, I-MYC hoặc N-MYC liên quan với tiên triển của bệnh trong ung thư biểu mô tế bào nhỏ của phổi.

Những thay đổi ngoại di truyền

Ngoại di truyền là những thay đổi hồi phục được, di truyền được trong bộc lộ gen xảy ra không có đột biến. Những thay đổi này liên quan với những biến đổi sau dịch mã của histon và methyl hoá DNA, cả hai thay đổi này đều ảnh hưởng đến bộc lộ gen. Trong những tế bào biệt hoá bình thường, phần lớn bộ gen không bộc lộ. Một số phần của bộ gen bị im lặng do methyl hoá dẫn đến sự cô đặc của DNA thành dị nhiễm sắc. Mặt khác, những tế bào ung thư có đặc điểm là giảm methyl hoá DNA tổng thể và tăng methyl hoá khu trú – kích thích chọn lọc. Trong những năm mới đây, đã chứng minh được là những gen ức chế u đôi khi im lặng do methyl hoá của những chuỗi thúc đẩy hơn là đột biến. Một ví dụ là CDKN2A, một ổ gen phức hợp mã hoá hai yếu tố ức chế u, p14/ARF và p16/INK4a từ hai khung đọc khác nhau; p14/ARF im lặng ngoại di truyền trong những ung thư đại tràng và dạ dày, trong khi p16/INK4a im lặng trong nhiều

loại ung thư. Vì ổ gen này sản sinh ra hai yếu tố ức chế u ảnh hưởng đến những đường p53 và Rb, việc làm im lặng ổ gen này có tác động loại bỏ hai điểm kiểm soát với một biến đổi duy nhất. Những gen ức chế u khác là đối tượng của sự làm im lặng bằng methyl hoá bao gồm BRCA1 trong ung thư vú, VHL trong ung thư biểu mô tế bào thận và gen ghép đôi không cân xứng MLH1 trong ung thư đại trực tràng. Methyl hoá cũng tham gia vào hiện tượng *in hệ gen* trong đó alen của mẹ hoặc của bố của một gen hoặc nhiễm sắc thể bị biến đổi do methyl hoá và bị khử hoạt hoá. Một hiện tượng đảo ngược – đó là sự khử methyl của một gen đã được in dẫn đến sự bộc lộ hai alen của nó (mất in) cũng có thể xảy ra trong những tế bào u. Có sự quan tâm lớn trong việc phát triển những tác nhân liệu pháp tiềm năng mạnh để khử methyl của những chuỗi DNA trong những gen ức chế u. Những số liệu mới đây đã chứng minh rằng sự methyl hoá thấp của bộ gen gây nên sự không ổn định của nhiễm sắc thể và gây nên u ở chuột đã giúp củng cố mạnh khái niệm là những thay đổi ngoại di truyền có thể góp phần một cách trực tiếp vào việc phát triển u.

Những thay đổi của chất nhiễm sắc góp phần vào việc sinh ung thư chưa được biết rõ. Có một quan niệm hiện nay là có một mã của histon trong đó những thay đổi khác nhau của những đoạn cuối, chẳng hạn như acetyl hoá và methyl hoá, dẫn đến sự hoạt hoá hoặc ức chế sự phiên mã. Nhiều enzym làm biến đổi chất nhiễm sắc, chẳng hạn như EZH2 vừa được chứng minh là bộc lộ quá mức trong những ung thư biểu mô vú và tuyến tiền liệt. EZH2 là thành phần enzym của một phức hợp ức chế đa mào (polycomb) đa protein, nó đặt những dấu ấn của chất nhiễm sắc ức chế ở vùng thúc đẩy của gen. Mặc dù đích của nó trong ung thư *in vivo* chưa được xác định, trong những dòng tế bào sự bộc lộ quá mức của nó dẫn tới sự ức chế những gen ức chế u, chẳng hạn như p21. Đáng chú ý là ở ruồi và động vật có vú, phức hợp ức chế đa mào cần thiết cho việc duy trì tế bào mầm, cũng như làm im lặng những yếu tố phiên mã đặc hiệu dòng cho đến khi những tín hiệu chính xác truyền tín hiệu biệt hoá. Sự ức chế không thích hợp hoặc bộc lộ của những gen này làm cho những tế bào ung thư có đặc tính không biệt hoá, giống tế bào mầm. Đương nhiên có sự đối thoại chéo có ý nghĩa giữa những enzym sửa đổi chất nhiễm sắc và bộ máy methyl hoá. Ví dụ, việc đặt những dấu ấn chất nhiễm sắc ức chế bởi những enzym giống EZH2 trong những tế bào ung thư gây hậu quả chiều mộ DNA methylase, methyl hoá những yếu tố thúc đẩy và ức chế có thời hạn sự bộc lộ gen.

* miRNA và ung thư

miRNA là những RNA sợi đơn, không mã hoá, nhỏ, chiều dài khoảng 22 nucleotid, chúng được tích hợp vào phức hợp làm im lặng gây nên do RNA, gây ra im lặng gen sau phiên mã. Như đã biết là miRNA kiểm soát sự phát triển biệt hoá của tế bào và sự sống sót của tế bào, không lấy gì làm lạ là chúng có vai trò trong

tạo ung thư. miRNA vừa được chứng minh là có những thay đổi trong bộc lộ những tế bào ung thư, những khuếch đại thường gặp và những thiếu đoạn của ổ gen miRNA đã được xác định trong nhiều ung thư. miRNA có thể tham gia vào chuyển dạng u hoặc do làm tăng sự bộc lộ của những gen u hoặc làm giảm sự bộc lộ của gen ức chế u, sự giảm về khối lượng hoặc chức năng của miRNA này sẽ dẫn đến sự sản xuất quá mức sản phẩm gen u, vì vậy, miRNA tác động như một yếu tố ức chế u. Trái lại, nếu đích của miRNA là một gen ức chế u, sự hoạt động quá mức của miRNA có thể làm giảm protein ức chế u, vì vậy miRNA tác động như một gen u. Những tương quan như vậy vừa được xác định qua việc phân tích miRNA của nhiều khối u ở người. Ví dụ, điều hoà giảm hoặc thiếu đoạn của một số miRNA trong một số bệnh bạch cầu và u lympho gây hậu quả là tăng bộc lộ BCL-2, những miRNA như vậy có vai trò như một gen ức chế u. Điều hoà tăng tương tự gây nên do miRNA của các gen u RAS và MYC trong những u của phổi và một số bệnh bạch cầu tế bào B, theo thứ tự. Trong một số u của não và vú, có sự bộc lộ lớn hơn gấp 5 đến 100 lần của một số miRNA. Mặc dù đích của những miRNA chưa được xác định, có lẽ chúng là những gen ức chế u, hoạt động của chúng bị giảm do bộc lộ quá mức của miRNA.

Những phát hiện này không chỉ cung cấp sự hiểu biết sâu sắc về tạo ung thư, chúng cũng có những ứng dụng thực tế. Ví dụ, những thuốc ức chế hoặc làm tăng chức năng của miRNA, có thể có lợi trong hoá liệu pháp. Vì miRNA điều hoà sự biệt hoá của tế bào bình thường, những hình thái bộc lộ của miRNA (miRNA profiling) cũng cung cấp những đầu mối về tế bào nguồn gốc và phân loại u, còn nhiều điều cần phải tìm hiểu về miRNA gen u này, cái gọi là “oncomirs”.

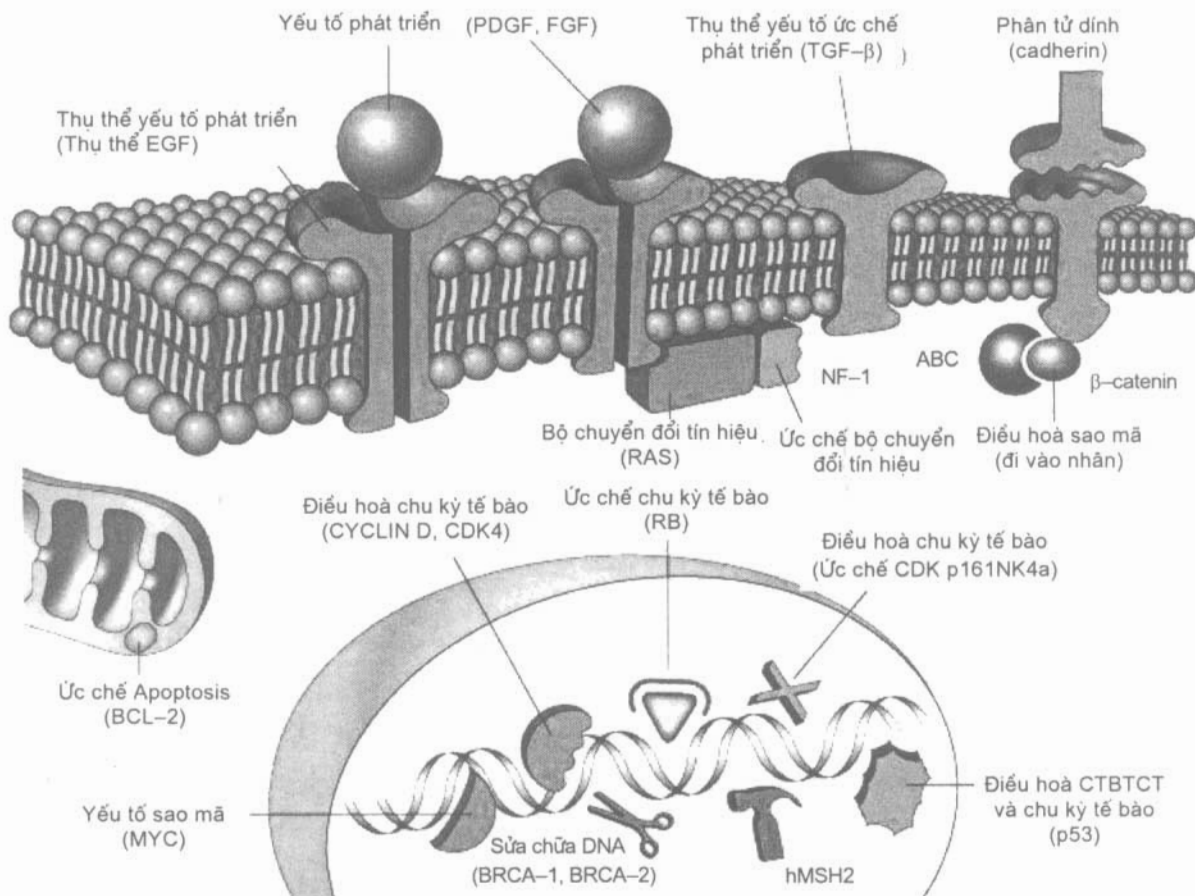
5.9. Cơ sở phân tử của tạo ung thư nhiều bước

Như trên đã chỉ rõ, các u ác tính phải phát triển sau những bất thường cơ bản, như vậy mỗi ung thư phải là hậu quả của sự tích lũy nhiều đột biến. Nhiều quan sát dịch tễ học, hình thái học và phân tử phù hợp với giả thuyết này.

- Ngay cả trước khi phát hiện ra những gen u và những gen ức chế u, các nhà dịch tễ học ung thư đã giả định rằng việc tăng kết hợp với tuổi trong ung thư có thể được cắt nghĩa tốt nhất bằng việc thừa nhận là năm hay sáu bước độc lập là cần thiết cho việc tạo ung thư.

- Mỗi ung thư ở người vừa được phân tích đã phát hiện được những biến đổi di truyền liên quan với việc hoạt hoá của nhiều gen u và mất cả hai hay nhiều hơn những gen ức chế u. Mỗi biến đổi này là những bước quan trọng trong tiến triển từ một tế bào bình thường thành một u ác tính. Một ví dụ gây ấn tượng là sự thu được từng bước một kiểu hình ác tính được chứng minh qua việc nghiên cứu ung thư biểu mô đại tràng. Những tổn thương này được cho là trải qua một loạt những giai đoạn xác định được về hình thái học: quá sản biểu mô đại tràng theo sau là sự hình thành một u tuyến, u này lớn dần và sau đó là chuyển dạng ác tính.

Sự tiến triển và tính không đồng nhất của u



Hình 7.9. Mô hình hoạt động gen RAS. Khi một tế bào bình thường bị kích thích qua một thụ thể của yếu tố phát triển, RAS khử hoạt hoá (được gắn GDP) được hoạt hoá thành trạng thái gắn GTP. RAS chiêu mộ RAF và kích thích con đường MAP-kinase để truyền tín hiệu kích thích phát triển tới nhân. Protein RAS đột biến được hoạt hoá thường xuyên vì không có khả năng thủy phân GTP, dẫn tới kích thích liên tiếp các tế bào không có bất kỳ một sự khởi động ngoại sinh nào. Sự neo RAS vào màng tế bào bởi farnesyl bán phần cần thiết cho sự hoạt động. CTBTCT = Chết tế bào theo chương trình

Đã xác định được là qua một thời gian nhiều u trở thành xâm lấn hơn và có được một tiềm năng ác tính hơn. Hiện tượng này được gọi là tiến triển u và phải được phân biệt với việc tăng kích thước u. Những nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm một cách thận trọng đã phát hiện là độ ác tính tăng (ví dụ phát triển tăng nhanh, xâm nhập và khả năng tạo thành những di căn ở xa), thường thu được một cách tăng dần. Hiện tượng sinh học liên quan với sự xuất hiện theo chuỗi nối tiếp nhau của các tiểu quần thể tế bào khác nhau về nhiều thuộc tính kiểu hình chẳng hạn như tính xâm nhập, tỷ lệ phát triển, khả năng di căn, kiểu nhân, sự đáp ứng nội tiết tố và tính nhạy cảm với các thuốc kháng u. Mặc dù một thực tế là hầu hết các u ác tính là đơn dòng về nguồn gốc, theo thời gian chúng trở nên rõ ràng trên lâm sàng, những tế bào tạo thành chúng là cực kỳ không đồng nhất. Ở mức phân tử, sự tiến triển u và tính không đồng nhất kết hợp chủ yếu là hậu quả của nhiều

đột biến được tích lũy một cách độc lập trong những tế bào khác nhau, sinh ra những thứ dòng với những đặc tính khác nhau. Một số đột biến này có thể gây chết tế bào, một số khác có thể thúc đẩy sự phát triển của tế bào do ảnh hưởng đến các gen tiền u (hỗ trợ u) hoặc các gen ức chế ung thư. Những thứ dòng được sinh ra như vậy phải chịu những áp lực chọn lọc miễn dịch và không miễn dịch. Ví dụ những tế bào có tính kháng nguyên cao bị phá hủy bởi các phản ứng của túc chủ, trong khi những tế bào với các nhu cầu của các yếu tố phát triển giảm được chọn lọc dương tính. Vì vậy, các u đang phát triển có xu hướng giàu các thứ dòng có lợi thế và có khả năng cao trong sống sót, phát triển, xâm nhập và di căn.

Tỷ lệ những thứ dòng đột biến được sinh ra khác nhau. Trong một số u, chẳng hạn như sarcoma xương, những thứ dòng di căn đã có khi bệnh nhân đến phòng khám lần đầu. Trong những u khác, diễn hình như các u hỗn hợp tuyến nước bọt, những thứ dòng xâm lấn xuất hiện muộn và không phổ biến. Sự hiểu biết về những khác biệt sinh học như vậy giúp hiểu biết tiềm năng lâm sàng của ung thư và quản lý bệnh nhân ung thư (Hình 7.9).

5.10. Những thay đổi của kiểu nhân trong các u

Một hư hại di truyền hoạt hoá các gen u hoặc khử hoạt hoá các gen ức chế u có thể kín đáo (ví dụ các đột biến điểm) hoặc đủ lớn để phát hiện được trong kiểu nhân. Gen u RAS là ví dụ tốt nhất của hoạt hoá do đột biến điểm. Như đã thảo luận ở phần trên, có nhiều điểm nóng đột biến trong gen RAS, tất cả đều tụ tập xung quanh túi gắn ATP và ảnh hưởng đến hoạt hoá của GTPase. Trong một số u, những bất thường của kiểu nhân là tất yếu và phổ biến. Những bất thường đặc hiệu đã xác định được trong hầu hết các bệnh bạch cầu và u lympho và với số lượng đang tăng dần trong các u không tạo máu. Những typ phổ biến của những bất thường cấu trúc tất nhiên trong những tế bào u bao gồm (1) chuyển đoạn cân bằng (2) thiếu hụt và (3) biểu hiện di truyền tế bào của khuếch đại gen. Thêm vào đó toàn bộ các nhiễm sắc thể có thể đạt được hoặc mất.

Những chuyển đoạn cân bằng. Những chuyển đoạn cân bằng là cực kỳ phổ biến, đặc biệt là những u tạo máu, đáng chú ý nhất là nhiễm sắc thể Philadelphia (Ph) trong bệnh bạch cầu thể tủy mạn tính, bao gồm sự chuyển đoạn lẫn nhau và cân bằng giữa các nhiễm sắc thể 22 hình như bị rút ngắn lại. Thay đổi di truyền này gặp trong trên 90% các trường hợp bệnh bạch cầu loại tủy mạn tính là một dấu hiệu tin cậy của bệnh. Một số ít các trường hợp nhiễm sắc thể Ph- âm tính của bệnh bạch cầu loại tủy mạn tính có bằng chứng phân tử của việc sắp xếp lại gen BCR-ABL, một hậu quả cần thiết cho sự chuyển đoạn Ph. Trong trên 90% các trường hợp u lympho Burkitt, các tế bào có sự chuyển đoạn, thường giữa các nhiễm sắc thể 8 và 14. Trong những u lympho tế bào B thể nang, sự chuyển đoạn lẫn nhau giữa các nhiễm sắc thể 14 và 18 là rất phổ biến.

Sự thiếu đoạn. Sự thiếu đoạn nhiễm sắc thể là bất thường cấu trúc chiếm ưu

thể thứ hai trong những tế bào u. So với chuyển đoạn, sự thiếu đoạn nhiễm sắc thể phổ biến hơn trong những u đặc không tạo máu. Như đã nêu, sự thiếu đoạn của nhiễm sắc thể 13q băng 14 kết hợp với u nguyên bào võng mạc. Sự thiếu đoạn của 17p, 5q và 18q được ghi nhận trong những ung thư đại trực tràng, có ba gen ức chế u. Sự thiếu đoạn 3p được ghi nhận trong nhiều u, cực kỳ phổ biến trong ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ và thường có một hoặc nhiều gen ức chế u ở vị trí này.

Sự khuếch đại gen. Có hai biểu hiện kiểu nhân của khuếch đại gen: các vùng nhuộm đồng nhất trên các nhiễm sắc thể đơn và đột biến trội kép, gặp trong các đoạn ghép đôi nhỏ của nhiễm sắc thể. Các u nguyên bào thần kinh và ung thư vú liên quan với các gen N-MYC và HER-2.

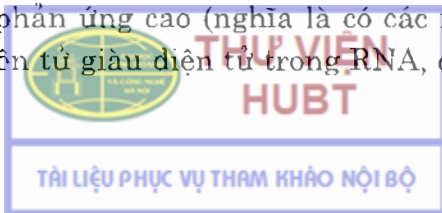
6. BỆNH CĂN CỦA UNG THƯ: TẠO UNG THƯ

Tổn hại di truyền là trung tâm của tạo ung thư. Những tác nhân nào gây tổn hại này? Ba loại tác nhân gây ung thư có thể được xác định: (1) hoá chất, (2) năng lượng bức xạ và (3) những tác nhân vi khuẩn. Các hoá chất và năng lượng bức xạ được chứng minh là nguyên nhân của ung thư ở người và các virus gây ung thư liên quan với bệnh sinh của u trong nhiều mô hình động vật và ít nhất ở một số khối u ở người. Trong phần dưới đây, mỗi nhóm tác nhân được xem xét riêng nhưng điều quan trọng cần ghi nhận là nhiều tác nhân có thể tác động hoà hợp với nhau và gây nên nhiều bất thường di truyền là đặc trưng của các tế bào u.

6.1. Những hoá chất sinh ung thư

Đã trên hai trăm năm kể từ khi bác sĩ phẫu thuật Sir Percival Pott ở Luân Đôn đã xác định một cách chính xác ung thư da bìu ở những người lau chùi ống khói do phổi nhiễm mạn tính với bồ hóng. Ít năm sau đó, dựa trên quan sát này Danish Chimney Sweep Guild đã loại trừ được bệnh bằng cách khuyên những người thợ này phải tắm rửa hàng ngày. Từ đó đến nay, chưa có biện pháp sức khoẻ công cộng nào kiểm soát được một thể ung thư có hiệu quả như vậy. Những nhận xét dưới đây đã thu được nhờ nghiên cứu các hoá chất sinh ung thư :

- Chúng có cấu trúc rất khác nhau và bao gồm các sản phẩm tự nhiên và tổng hợp.
- Một số phản ứng trực tiếp và không đòi hỏi sự chuyển dạng để gây nên ung thư nhưng phần lớn là phản ứng gián tiếp và chỉ trở nên hoạt động sau khi biến đổi chuyển hoá. Những tác nhân như vậy được gọi là các chất tiền sinh ung thư và các sản phẩm cuối cùng hoạt động của chúng được gọi là các chất sinh ung thư về sau.
- Tất cả các chất sinh ung thư hoá chất phản ứng trực tiếp và về sau là những chất có ái lực điện tử phản ứng cao (nghĩa là có các nguyên tử thiếu điện tử), nó phản ứng với các nguyên tử giàu điện tử trong RNA, các protein của tế bào và chủ yếu là DNA.



• Tính chất sinh ung thư của một số hoá chất tăng do các tác nhân chính, nó có ít hoặc không có hoạt động chuyển dạng. Những tác nhân làm tăng này theo truyền thống được gọi là các yếu tố thúc đẩy, nhiều tác nhân gây ung thư không đòi hỏi có các tác nhân thúc đẩy.

• Nhiều hoá chất sinh ung thư có thể tác động hài hoà với các loại tác nhân sinh ung thư khác (ví dụ các virus hoặc bức xạ ion) để sinh ung thư.

Các tác nhân tác động trực tiếp

Những tác nhân tác động trực tiếp không đòi hỏi sự chuyển đổi chuyển hoá để trở thành ung thư. Chúng là những tác nhân gây ung thư nhưng lại là các thuốc điều trị ung thư (ví dụ các tác nhân alkyl hoá) đã điều trị khỏi, kiểm soát hoặc làm chậm tái phát của một số ung thư (ví dụ bệnh bạch cầu, u lympho, bệnh Hodgkin và ung thư biểu mô buồng trứng), thường chỉ gây bệnh vào giai đoạn muộn thể thứ phát của ung thư, thường là bệnh bạch cầu. Tình trạng này còn bi thảm hơn khi việc sử dụng lần đầu thuốc cho những bệnh không phải u như viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh u hạt Wegener. Nguy cơ gây ung thư này thấp và sự thực đã có điều kiện luật pháp cho việc sử dụng những thuốc này.

Những tác nhân tác động gián tiếp

Tên gọi những tác nhân tác động gián tiếp được dành cho các hoá chất đòi hỏi sự chuyển đổi chuyển hoá trước khi chúng trở thành hoạt động. Một số hoá chất sinh ung thư gián tiếp có tiềm năng mạnh nhất – các hydrocarbon đa vòng có trong các nhiên liệu hoá thạch. Benz [a]–anthracene gây ung thư ở nơi được áp dụng khi

Các tác nhân sinh ung thư tác động trực tiếp

Các tác nhân alkyl hoá

1–Acetyl – imidazole

Dimethylcarbamyl chlorid

Tiền chất gây ung thư đòi hỏi hoạt hoá chuyển hoá

Các hydrocarbon thơm đa vòng và dị vòng

Benz [a] anthracen

Benzo [a] pyren

Diabenz [a,h] anthracen

3–Methylcholanthrene

7,12 – Dimethylbenz [a] anthracen

Aromatic amin, amid, phẩm nhuộm Azo

2–Naphthylamine (β -naphthylamine)

2– Acetylaminofluorene

Dimethylaminoazobenzene (vàng bơ – butter yellow)

Các sản phẩm thực vật và vi khuẩn tự nhiên

Aflatoxin B1



Griseofulvin

Betel nuts

Các chất khác

Nitrosamine và amid

Vinyl chlorid, nickel, chrom

Thuốc diệt cỏ, diệt nấm (Insecticid, fungicid)

Polychlorinat biphenyl (PCB)

Arsenic (thạch tím)

Amian (Abestas)

Bôi trên da, nó gây ung thư da, khi tiêm dưới da, nó gây sarcom xơ. Các tác nhân da vòng cũng gây nên do đốt cháy các chất hữu cơ. Ví dụ benzo [a]-pyren và các chất sinh ung thư khác được hình thành khi đốt cháy ở nhiệt độ cao của thuốc lá trong hút thuốc lá. Những sản phẩm này được cho là gây ung thư phổi ở những người hút thuốc lá. Các hydrocarbon đa vòng cũng có thể được sản xuất ra từ mỡ động vật trong quá trình hun nóng thịt và có trong thịt và cá hun khói. Sản phẩm hoạt động chính trong nhiều hydrocarbon là epoxid, nó tạo thành các sản phẩm phụ đồng hoá trị với các phân tử trong tế bào, chủ yếu là DNA, nhưng cũng với RNA và các protein.

Các acid amin thơm và các phẩm nhuộm azo là loại khác của các tác nhân gián tiếp. Trước khi tính chất sinh ung thư của nó được nhận biết, β -naphthylamin là nguyên nhân của tỷ lệ ung thư bàng quang tăng gấp 50 lần ở những người tiếp xúc nhiều với phẩm nhuộm anilin và công nghệ cao su. Một số phẩm nhuộm được phát triển để nhuộm thức ăn, ví dụ màu vàng bơ làm macgarin (thức ăn giống như bơ làm bằng mỡ động vật hoặc thực vật) hấp dẫn hơn và màu đỏ tươi cho quả anh đào đại. Vì nhiều hoá chất sinh ung thư đòi hỏi hoạt động chuyển hoá để chuyển đổi thành các tác nhân gây hư hại DNA, người ta đã chú ý nhiều đến việc nghiên cứu các tác động enzym đến quá trình này. Đặc biệt các monooxygenase phụ thuộc cytochrom P-450 tham gia vào việc sinh ra các chất trung gian đột biến từ nhiều chất sinh ung thư. Những gen mã hoá những enzym này là đa hình thái và hoạt động enzym thay đổi giữa các thế hệ khác nhau. Đáng nghi ngờ là tính nhạy cảm với sinh ung thư do hoá chất phụ thuộc ít nhất một phần vào dạng alen đặc hiệu có được do di truyền. Nghiên cứu này và nghiên cứu tương tự gợi ý rằng trong tương lai có thể đánh giá nguy cơ ung thư ở một cá thể đã biết bằng phân tích di truyền đa hình thái của enzym.

Một số ít các tác nhân khác cũng sẽ được đề cập dưới đây một cách tóm tắt. Những nitrosamin và nitrosamid đã gây sự chú ý lớn vì có bằng chứng là chúng có thể được tạo thành một cách nội sinh trong môi trường acid của dạ dày. Những amin khác nhau có nguồn gốc từ thực phẩm có thể trải qua quá trình nitrosyl hoá với các nitrit được thêm vào thực phẩm như các chất bảo quản hoặc có nguồn gốc

từ các nitrat do tác động của vi khuẩn. Những phức hợp nitroso cũng có trong khói thuốc lá và sau khi hấp thu có thể dẫn đến ung thư trong nhiều cơ quan. Aflatoxin B1 cũng được chú ý vì nó là một tác nhân xảy ra một cách tự nhiên, được sản xuất bởi một số chủng *Aspergillus*, một loại nấm mốc phát triển trong các loại ngũ cốc và các hạt được bảo quản không đúng cách. Có sự tương quan rõ rệt giữa mức ăn loại thức ăn nhiều Aflatoxin B1 và tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tế bào gan ở một số vùng châu Phi và Viễn Đông. Cũng có tương quan giữa tỷ lệ nhiễm HBV và ung thư biểu mô tế bào gan. Aflatoxin và HBV có thể tác động phối hợp với nhau để sinh ra ung thư gan. Saccharin và cyclamat vừa được xác định là những chất sinh ung thư ở các động vật thực nghiệm, nhưng vì việc gây ung thư với những chất làm ngọt nhân tạo này đòi hỏi những liều cực kỳ lớn, vai trò của chúng trong sinh ung thư ở người còn đang chỉ là nghi ngờ. Cuối cùng vinyl clorid, arsenic, nickel, crom, thuốc diệt côn trùng (insecticid), thuốc diệt nấm (fungicide) và polychlorinat biphenyl (PCB) là những chất sinh ung thư có tiềm năng mạnh ở nơi làm việc và ở quanh nhà.

Những cơ chế tác động của hoá chất sinh ung thư

Vì chuyển dạng ác tính là hậu quả của những đột biến ảnh hưởng đến những tiền gen u và những gen ức chế ung thư, không lấy gì làm lạ là hầu hết những hoá chất sinh ung thư là những chất gây đột biến. Mặc dù bất kỳ gen nào có thể là đích của các hoá chất sinh ung thư, những đột biến của gen RAS là đặc biệt phổ biến trong nhiều ung thư gây nên do hoá chất ở loài gặm nhấm. Trong các gen ức chế u, TP53 là đích quan trọng. Các chất gây ung thư là hoá chất đặc hiệu, chẳng hạn như aflatoxin B1 gây những đột biến đặc trưng trong gen TP53. Sự kết hợp đủ mạnh để kết tội cho aflatoxin nếu phân tích gen TP53 phát hiện có đột biến. Sự kết hợp này cung cấp những phương tiện tốt trong những nghiên cứu dịch tễ học của sinh ung thư do hoá chất.

Như đã nhấn mạnh ở phần trên là tính chất sinh ung thư của một số hoá chất tăng lên bởi việc đưa tiếp vào các chất thúc đẩy (ví dụ phorbol este, hormon, phenol và các thuốc) mà bản thân các chất này không sinh ung thư. Để có hiệu quả, sự tiếp xúc nhắc lại hoặc kéo dài với chất thúc đẩy phải xảy ra sau khi áp dụng các hoá chất gây đột biến hoặc chất khởi phát. Chuỗi sự kiện khởi phát – thúc đẩy của sinh ung thư do hoá chất làm phát sinh câu hỏi quan trọng: vì các chất thúc đẩy không gây đột biến, chúng góp phần vào sinh ung thư như thế nào? Mặc dù hiệu quả của các chất thúc đẩy u là đa hướng, sự cảm ứng tăng sinh tế bào là điều kiện cần thiết của sự thúc đẩy u. Tetra-decanoylphorbol-acetat (TPA), một este phorbol và một chất thúc đẩy u được nghiên cứu tốt nhất là một chất hoạt hoá tiềm năng mạnh của protein kinase C, một thành phần quan trọng của nhiều đường truyền tín hiệu, bao gồm những đường được hoạt hoá bởi các yếu tố phát triển. TPA cũng gây nên sự chế tiết của yếu tố phát triển bởi những tế bào u. Hình như khi áp dụng một chất khởi phát có thể gây nên hoạt hoá đột biến của một gen

u, chẳng hạn như gen RAS, việc áp dụng tiếp những chất thúc đẩy dẫn đến sự khuếch đại dòng của những tế bào đã được khởi phát (đã đột biến). Những tế bào như vậy (đặc biệt sau khi áp dụng hoạt hoá RAS) giám nhu cầu các yếu tố phát triển và có thể ít nhạy cảm hơn với các tín hiệu ức chế phát triển trong môi trường ngoài tế bào. Buộc phải phát triển, dòng khởi phát của các tế bào chịu các đột biến phụ thêm thường phát triển thành một u ác tính.

Quan niệm là sự tăng sinh tế bào kéo dài làm tăng nguy cơ đột biến, và vì vậy sự chuyển dạng u cũng có thể áp dụng được với sinh ung thư ở người. Chẳng hạn như quá sản bệnh lý của nội mạc tử cung và hoạt động tái sinh tăng kèm theo tổn thương tế bào gan mạn tính kết hợp với việc phát sinh ung thư ở những cơ quan này. Ảnh hưởng của estrogen đến sự phát sinh ung thư vú có thể một phần liên quan với tác động tăng sinh của estrogen trên biểu mô ống của vú. Sự thực là nhiều ung thư vú bộc lộ các thụ thể của estrogen và được điều trị có hiệu quả với các chất kháng thụ thể estrogen chứng minh vai trò của estrogen trong ung thư vú.

Cần phải nhấn mạnh rằng tổn hại gây nên do tác nhân gây ung thư không nhất thiết dẫn đến sự khởi phát ung thư. Nhiều thể của tổn hại DNA (xảy ra một cách tự phát hoặc qua tác động của các chất gây ung thư) có thể được sửa chữa bởi enzym của các tế bào. Nếu không như vậy, tỷ lệ của ung thư gây nên do môi trường còn cao hơn nhiều. Điều này được chứng minh rõ nhất bởi những bệnh di truyền hiếm gặp của sự sửa chữa DNA, bao gồm bệnh khô da nhiễm sắc tố, nó kết hợp với việc sửa chữa DNA bị thiếu sót và một nguy cơ ung thư cao do ánh sáng tia cực tím và một số hoá chất.

6.2. Tạo ung thư do bức xạ

Bức xạ, bất kể nguồn gốc là gì – các tia cực tím của ánh nắng mặt trời, tia X, sự phân hạch hạt nhân, các radionuclid là tác nhân sinh ung thư đã được xác định. Bằng chứng thì rất nhiều, nhưng chỉ một số ít ví dụ được nêu ra. Nhiều người mở đường trong việc phát triển tia X đã mắc ung thư da. Những thợ mỏ tiếp xúc với bức xạ có tỷ lệ mắc ung thư phổi tăng gấp mười lần. Theo dõi những người sống sót sau vụ nổ bom nguyên tử ở Hiroshima và Nagasaki đã phát hiện tỷ lệ mắc bệnh bạch cầu tăng rõ rệt, chủ yếu là bệnh bạch cầu loại tủy cấp và mạn tính sau một giai đoạn tiềm tàng khoảng 7 năm. Hàng thập kỷ sau, nguy cơ bệnh bạch cầu với những người phơi nhiễm nặng còn cao hơn nhiều so với những quần thể chung, cũng như tỷ lệ tử vong vì các ung thư biểu mô tuyến giáp, vú, đại tràng và các loại ung thư khác cũng cao hơn. Tai nạn năng lượng hạt nhân Chernobyl ở liên bang Xô Viết cũ tiếp tục thể hiện rõ mức độ nguy hại của nó với tỷ lệ ung thư cao ở những vùng xung quanh. Ngay cả tia xạ được sử dụng để điều trị cũng đã được chứng minh là gây ung thư. Ung thư tuyến giáp thể nhú phát sinh trong khoảng 9% ở những người tiếp xúc với xạ trị đầu và cổ thời kỳ trẻ em.

Đã rất rõ ràng là xạ trị sinh ung thư mạnh. Hiệu quả của bức xạ ion hoá liên

quan với những hiệu quả đột biến của chúng, nó gây nên sự phá vỡ nhiễm sắc thể, chuyển đoạn và ít phổ biến hơn là những đột biến điểm. Về mặt sinh học, sự phá vỡ chuỗi xoắn kép DNA hình như là quan trọng nhất với tạo ung thư do bức xạ. Cũng có một số bằng chứng là những liều không gây chết của bức xạ có thể gây nên sự không ổn định của bộ gen, tạo điều kiện sinh ung thư. Vì giai đoạn tiềm tàng của ung thư kết hợp với bức xạ cực kỳ dài, hình như ung thư xuất hiện chỉ sau khi thể hệ tế bào con của các tế bào được khởi phát tích lũy những đột biến phụ thêm và có thể gây nên do các yếu tố môi trường khác.

Hiệu quả sinh ung thư của các tia cực tím đáng được ghi chú đặc biệt vì nó làm sáng tỏ tầm quan trọng của việc sửa chữa DNA trong sinh ung thư. Bức xạ tia cực tím (UV) có nguồn gốc từ mặt trời có thể gây ung thư da (u hắc tố, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào đáy). Nguy cơ lớn nhất là những người da vàng sống ở những nơi nhận một lượng lớn ánh nắng mặt trời. Những ung thư của da bị phơi nhiễm với ánh nắng mặt trời đặc biệt phổ biến ở Australia và New Zealand. Những ung thư da không phải u hắc tố kết hợp với phơi nhiễm tích lũy toàn bộ bức xạ tia cực tím, trong khi những u hắc tố kết hợp với phơi nhiễm ánh nắng mặt trời mạnh, không liên tục như xảy ra khi tắm nắng. Ánh sáng tia cực tím có nhiều hiệu quả sinh học trên tế bào. Ý nghĩa đặc biệt đối với tạo ung thư là khả năng gây hư hại DNA bằng việc tạo thành các dime pyrimidine. Loại hư hại DNA này được sửa chữa bởi một phức hợp các protein tác động sửa chữa cắt nucleotid. Với sự phơi nhiễm lan rộng với ánh sáng tia cực tím, hệ thống sửa chữa có thể bị hư hại và ung thư da phát sinh. Tầm quan trọng của sửa chữa cắt nucleotid được minh họa rất rõ trong một bệnh di truyền được gọi là bệnh khô da sắc tố. Ở những cá thể này, cơ chế sửa chữa cắt nucleotid bị thiếu sót hoặc không đầy đủ và có sự tăng tổ mầm với các ung thư da. Ánh sáng tia cực tím gây nên những đột biến một cách đặc trưng trong gen TP53. Ba bệnh khác với sai sót trong sửa chữa DNA và tính không ổn định của bộ gen mất điều hoà giãn mạch, thiếu máu Fanconi và hội chứng Bloom cũng có đặc điểm là tăng nguy cơ ung thư, liên quan với việc không có khả năng sửa chữa hư hại DNA do di truyền.

6.3. Tạo ung thư do virus và vi khuẩn

Nhiều virus DNA và RNA đã được chứng minh là sinh ung thư ở những động vật khác hẳn nhau như ếch và động vật linh trưởng. Phần dưới đây sẽ trình bày về các virus gây ung thư ở người và vai trò của *Helicobacter pylori* trong ung thư dạ dày.

Các virus RNA gây ung thư

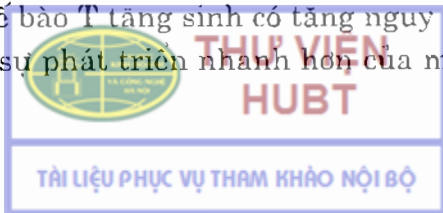
Nghiên cứu về retrovirus gây ung thư ở động vật đã giúp người ta hiểu biết rõ hơn về cơ sở di truyền của ung thư. Những retrovirus của động vật làm chuyển dạng tế bào theo hai cơ chế. Một số virus được gọi là những virus chuyển dạng cấp tính, chứa gen virus chuyển dạng (v-onc), chẳng hạn như V-SRC, V-ABL hoặc

V-MYB. Những virus khác được gọi là virus chuyển dạng chậm (ví dụ virus u vú của chuột) không chứa v- onc, nhưng DNA của provirus cũng thường được tìm thấy, được lồng ghép vào gần gen u của tế bào. Dưới ảnh hưởng của yếu tố thúc đẩy của retrovirus mạnh, gen u của tế bào bình thường hay đột biến phụ cận bộc lộ quá mức. Cơ chế này của chuyển dạng được gọi là đột biến lồng ghép. Để hiểu được về sinh ung thư do retrovirus ở động vật, chúng ta chỉ có thể nghiên cứu về retrovirus của người kết hợp với ung thư.

Virus bệnh bạch cầu tế bào T ở người typ 1

Virus bệnh bạch cầu tế bào T ở người typ 1 (HTLV-1) kết hợp với một thể của bệnh bạch cầu/u lympho, bệnh này thành dịch ở một số vùng của Nhật Bản và vùng Vịnh Caribe, nhưng chỉ tìm thấy đơn phát ở một số nơi khác. Giống như virus của bệnh suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), HTLV-1 có hướng tính với những tế bào T CD4+ và phân nhóm này của tế bào T là đích chính cho sự chuyển dạng u. Nhiễm khuẩn ở người đòi hỏi sự truyền của những tế bào T nhiễm khuẩn qua quan hệ tình dục, các sản phẩm máu hoặc cho bú. Bệnh bạch cầu chỉ phát sinh sau một giai đoạn tiềm tàng từ 20 đến 30 năm.

Rất ít nghi ngờ là nhiễm khuẩn HTLV-1 của những lympho bào T là cần thiết cho việc sinh bệnh bạch cầu nhưng những cơ sở phân tử của chuyển dạng chưa được biết rõ. Trái với những retrovirus, HTLV-1 không chứa v-onc và trái với retrovirus chuyển dạng chậm, không có sự tích hợp hằng định cạnh gen u của tế bào được phát hiện. Bộ gen của HTLV-1 có chứa một vùng duy nhất được gọi là vùng pX cùng với những gen thông thường của retrovirus. Vùng này mã hoá nhiều protein, bao gồm một protein được gọi là TAX. Hình như những bí mật trong hoạt hoá chuyển dạng của nó được lưu giữ (khóa) trong gen TAX. Protein TAX có thể hoạt hoá sự phiên mã nhiều gen của tế bào chủ, bao gồm các gen mã hoá cytokin IL-2 và thụ thể của nó và gen mã hoá GM-CSF. Đồng thời TAX có thể ức chế chức năng của nhiều gen ức chế kiểm soát chu kỳ tế bào. Những gen này bao gồm CDK1 CDKN2A/p16 và TP53. Từ những kết quả của nghiên cứu này và những nghiên cứu khác, nhận xét sau đây là nổi bật: nhiễm khuẩn HTLV-1 kích thích sự tăng sinh của những tế bào T. Sự kích thích này được mang đến bởi gen TAX, nó chuyển sang các gen mã hoá IL-2 và thụ thể của nó thiết lập nên một hệ thống tự tiết cho tăng sinh tế bào. Đồng thời con đường cận tiết được hoạt hoá bởi tăng sản xuất GM-CSF. Bằng tác động trên những đại thực bào ở xung quanh, yếu tố phát triển tế bào tuỷ gây nên tăng chế tiết các yếu tố phân bào khác của các tế bào T, chẳng hạn như IL-1. Tác động trong sự hài hoà với các hoạt động thúc đẩy – phát triển này là sự ức chế của các con đường phát triển – ức chế. Vào lúc khởi đầu, sự tăng sinh của những tế bào T là đa dòng vì virus gây nhiễm khuẩn nhiều tế bào. Những tế bào T tăng sinh có tăng nguy cơ chuyển dạng thứ phát (đột biến), sau đó dẫn đến sự phát triển nhanh hơn của một quần thể tế bào T tân sản đơn dòng.



Những virus DNA sinh ung thư

Cũng như với những virus RNA, nhiều virus sinh ung thư DNA gây nên những khối u ở các động vật đã được xác định. Bốn virus DNA-HPV, virus Epstein – Barr (EBV), virus herpes 8 ở người (HHV-8) và HBV – được chú ý đặc biệt vì chúng kết hợp mạnh với ung thư ở người.

Virus u nhú ở người (HPV)

Một số lượng lớn các typ khác nhau về di truyền của HPV đã được xác định. Một số typ (ví dụ 1, 2, 4 và 7) đã được xác định chắc chắn gây u nhú ở người. HPV cũng đã được xác định gây ra nhiều ung thư, đặc biệt ung thư biểu mô vảy của cổ tử cung và những ung thư của hậu môn, quanh hậu môn, âm hộ và dương vật. Bằng chứng nổi bật đã chỉ rõ rằng khoảng 20% các ung thư họng kết hợp với HPV. Những nghiên cứu dịch tễ học đã chỉ rõ rằng ung thư biểu mô cổ tử cung gây nên bởi những tác nhân truyền theo đường tình dục, đặc biệt là HPV. Các chuỗi DNA của các typ HPV16 và 18 được tìm thấy trong 75% đến 100% ung thư tế bào vảy xâm nhập và những tổn thương tiền thân của nó (ví dụ loạn sản nặng và ung thư biểu mô tại chỗ). Trái với ung thư cổ tử cung, u nhú đường sinh dục với tiềm năng ác tính thấp kết hợp với các typ HPV khác, chủ yếu là HPV-6 và HPV-11.

Tiềm năng sinh ung thư của HPV có thể liên quan với những sản phẩm của hai gen virus sớm, E6 và E7. Kết hợp với nhau, chúng tương tác với nhiều protein điều hoà phát triển được mã hoá bởi các gen u và các gen ức chế u. Protein E7 gắn với protein RB và thay thế yếu tố phiên mã E2F, yếu tố này bình thường được “cô lập” bởi RB. Nó cũng hoạt hoá CDKI CDKN1A/p21 và p27. Những protein E7 của các typ HPV (các typ 16, 18 và 31) gắn và có thể hoạt hoá những cyclin E và A. Protein E6 cũng có nhiều tác động. Nó gắn và hoạt hoá protein TP53, làm trung gian cho sự phân giải BAX, một thành phần trợ chết tế bào theo chương trình của họ BCL2; và nó hoạt hoá telomerase.

Tóm lại, nhiễm khuẩn với các typ HPV nguy cơ cao cũng giống như việc mất các gen ức chế u, hoạt hoá các cyclin, ức chế chết tế bào theo chương trình và chống lại sự già của tế bào. Vì vậy rõ ràng là nhiều dấu ấn đặc trưng của ung thư được thảo luận ở trên được điều khiển bởi các protein HPV nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, nhiễm khuẩn HPV không đủ để sinh ung thư. Ví dụ, khi những tế bào sừng của người được truyền DNA của HPV16, 18 và 31 in vitro, chúng trở thành bất tử, nhưng chúng không tạo thành các u trên các động vật thực nghiệm. Truyền đồng thời với một gen RAS đột biến gây chuyển dạng ác tính đầy đủ của những tế bào này. Tư liệu này gợi ý mạnh mẽ là HPV tác động hài hoà với các yếu tố môi trường khác.

Virus Epstein Barr (EBV)

EBV vừa được xác định có vai trò trong bệnh sinh của nhiều khối u ở người như u lympho Burkitt, bệnh tăng sinh lympho sau ghép, u lympho tiên phát của hệ thống thần kinh trung ương ở những bệnh nhân AIDS, một phân nhóm của u

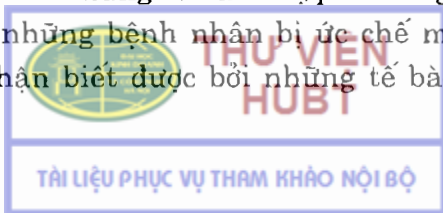
lympho Hodgkin và ung thư biểu mô vòm họng. Trừ trường hợp ngoại lệ ung thư biểu mô vòm họng, tất cả những u khác là u tế bào B. Một phân nhóm của những u tế bào T và những u lympho tế bào giết tự nhiên (NK) hiếm gặp cũng có thể liên quan với EBV.

U lympho Burkitt thành dịch ở một số vùng châu Phi và đơn phát ở các nơi khác. Trong những vùng thành dịch, những tế bào u ở hầu hết các bệnh nhân mang bộ gen EBV. EBV bộc lộ một hướng tính mạnh với những tế bào B, gây nhiễm khuẩn những tế bào B, làm cho chúng tăng sinh. In vitro, những nhiễm khuẩn như vậy dẫn đến sự bất tử của những tế bào B, tạo nên những dòng nguyên bào lympho. Những dòng tế bào này bộc lộ nhiều kháng nguyên mã hoá EBV.

Cơ sở phân tử của sự tăng sinh tế bào B gây nên do EBV là phức tạp. Một trong những gen mã hoá EBV được gọi là LMP 1, tác động như những gen u và sự bộc lộ của nó ở chuột chuyển gen gây nên những u lympho B. LMP-1 thúc đẩy sự tăng sinh của tế bào B bằng hoạt hoá các đường tín hiệu giống như hoạt hoá tế bào B qua phân tử CD40 ở bề mặt tế bào. Đồng thời LMP-1 ngăn cản chết tế bào theo chương trình bằng hoạt hoá BCL2. Một gen khác mã hoá EBV, EBNA-2, truyền hoạt hoá nhiều gen của tác chủ, bao gồm cyclin D và họ *src*.

Ở những người bình thường về miễn dịch học có tăng sinh của tế bào B đa dòng do EBV in vivo được kiểm soát và sẽ không có triệu chứng hoặc biểu hiện thời kỳ tự giới hạn của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Trong các vùng của thế giới có u lympho Burkitt thành dịch, sốt rét (thành dịch) lưu hành đồng thời (hoặc những nhiễm khuẩn khác) cản trở khả năng miễn dịch, cho phép tăng sinh của tế bào B kéo dài. Thêm vào đó những tế bào B không bộc lộ các kháng nguyên bề mặt tế bào có thể được nhận biết bởi những tế bào T của tác chủ. Thoát khỏi việc điều hoà miễn dịch, những tế bào B này có tăng nguy cơ thu được các đột biến, chẳng hạn như chuyển đoạn t(8;14), nó hoạt hoá gen u MYC và là đặc điểm phù hợp (hàng định) của u này. Sự hoạt hoá của MYC gây mất kiểm soát phát triển và tạo nên một giai đoạn cho một hư hại gen phụ thêm, sự hư hại này sau đó dẫn đến sự xuất hiện một khối u đơn dòng. Ở những vùng không thành dịch, 80% các u không có bộ gen của EBV, nhưng tất cả các u có chuyển đoạn đặc hiệu. Sự thực này gợi ý rằng những tế bào B bị kích thích bởi các cơ chế khác cũng có thể chịu các đột biến tương tự và phát sinh u lympho Burkitt không châu Phi.

Ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, bao gồm những bệnh nhân với bệnh virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV) và những người nhận ghép cơ quan, những tế bào B nhiễm EBV trải qua sự bành trướng đa dòng, tạo nên in vivo các dòng nguyên bào lympho. Trái với những tế bào u typ B trong u lympho Burkitt, những nguyên bào lympho B ở những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch bộc lộ các kháng nguyên bề mặt tế bào nhận biết được bởi những tế bào T. Sự tăng sinh có tiềm



năng gây chết tế bào này có thể được làm giảm bớt nếu tình trạng miễn dịch của tủy chủ được cải thiện, như có thể xảy ra với việc bỏ không dùng tiếp những thuốc ức chế miễn dịch ở những người nhận ghép.

Ung thư biểu mô vòm họng thành dịch ở nam Trung Quốc và một số địa phương khác và bộ gen EBV được tìm thấy ở tất cả các khối u. Cũng như trong u lympho Burkitt, EBV tác động trong sự hoà hợp với các yếu tố khác chưa xác định được.

Virus viêm gan B

Bằng chứng miễn dịch học gắn kết nhiễm HBV với ung thư biểu mô tế bào gan khá mạnh, nhưng hình thức tác động của virus trong việc sinh u chưa được hiểu biết rõ hoàn toàn. Bộ gen HBV không mã hoá bất kỳ một protein chuyển dạng nào và không có hình thái tích hợp hằng định trong những tế bào gan. Tuy nhiên DNA của HBV được tích hợp ở 90% những bệnh nhân ung thư gan dương tính với kháng nguyên viêm gan B bề mặt và khối u là có dòng do sự lồng ghép này. Hiệu quả sinh ung thư của HBV hình như là đa yếu tố. Trước hết, do gây tổn thương tế bào gan mạn tính và kèm theo sự tái sinh của tế bào gan, HBV đặt tiền đề cho các tế bào đi đến đột biến, có thể gây nên do các tác nhân của môi trường (ví dụ độc tố của thức ăn). Thứ hai, một thành phần điều hoà mã hoá HBV được gọi là HBx làm rối loạn sự phát triển bình thường của những tế bào gan bị nhiễm khuẩn bằng sự hoạt hoá phiên mã của nhiều gen kiểm soát phát triển qua con đường của NF- κ B. Thứ ba, những con đường truyền tín hiệu của dịch bào tương (ví dụ RAS-MAP kinase) bị kích thích. Còn chưa biết rõ là liệu HBx có gây bất hoạt hoá TP53 hay không. Vai trò của gen HBx trong sinh ung thư gan được ủng hộ bởi sự phát triển ung thư biểu mô tế bào gan ở chuột được chuyển gen này. Cuối cùng ở một số bệnh nhân, sự tích hợp của virus hình như gây nên sự sắp xếp lại của những nhiễm sắc thể bao gồm nhiều thiếu đoạn có chứa những gen ức chế u chưa được biết rõ. Vì vậy, hình như những hư hại gen gây nên do virus trong những tế bào gan tái sinh có thể tạo ra một giai đoạn cho sinh ung thư nhiều bước.

Mặc dù không phải là virus DNA, virus viêm gan C (HCV) cũng liên quan với ung thư biểu mô tế bào gan. Nói chung cơ chế của ung thư gan liên quan với HCV cũng như cơ chế được mô tả với HBV. Sự chết lan rộng của tế bào gan và sự rối loạn điều hoà phát triển là các yếu tố quan trọng gây nên những biến đổi bất thường trong nhân tế bào. Không giống như HBV, HCV không chứa protein X.

Helicobacter pylori

Lần đầu được xác định là nguyên nhân của loét dạ dày. *H. pylori* hiện nay được cho là nguyên nhân của ung thư biểu mô và u lympho của dạ dày. Những u lympho dạ dày có nguồn gốc từ tế bào B. Bình thường các tế bào B chuyển dạng nằm ở vùng rìa các nang lympho, các u này còn được gọi là MALToma (u lympho vùng rìa). Bệnh sinh của chúng liên quan với viêm dạ dày mạn tính tiên phát làm

cho các nang lympho phát triển trong niêm mạc dạ dày. Người ta cho rằng nhiễm khuẩn *H. pylori* dẫn đến hình thành những tế bào T phản ứng với *H. pylori*, chính những tế bào T này gây tăng sinh của tế bào B đa dòng. Đến một thời điểm, một u tế bào B đơn dòng xuất hiện trong những tế bào B tăng sinh, có lẽ là hậu quả của sự tích lũy những đột biến trong các gen điều hòa phát triển. Vì vậy, vào giai đoạn sớm của bệnh, việc điều trị triệt căn u lympho bằng việc loại bỏ kích thích kháng nguyên với những tế bào T.

Mặc dù *H. pylori* gây nên ba bệnh (loét dạ dày, u lympho dạ dày và ung thư biểu mô dạ dày), những bệnh này thường không xảy ra trên cùng một bệnh nhân. Vì những lý do chưa được biết rõ, những bệnh nhân có loét tá tràng (không có loét dạ dày) hầu như không bao giờ mắc u lympho.

7. PHẢN ỨNG CỦA TÚC CHỦ CHỐNG LẠI KHỐI U: MIỄN DỊCH U

Sự chuyển dạng ác tính như vừa được thảo luận kết hợp với những biến đổi di truyền phức tạp, một số biến đổi này có thể gây hậu quả bộc lộ những protein được nhận biết như không phải của mình bởi hệ thống miễn dịch. Ý tưởng cho rằng u không phải hoàn toàn là của mình đã được Ehlich đề xuất. Tác giả cho rằng sự nhận biết qua trung gian miễn dịch những tế bào u của bản thân có thể là một “cơ chế dương tính” có khả năng loại trừ những tế bào chuyển dạng. Sau đó Lewis Thomas và McFarlane Burnet hợp thức hoá quan niệm này bằng cách tạo ra thuật ngữ giám sát miễn dịch để chỉ sự nhận biết và sự phá huỷ những tế bào không phải của mình (non self) khi chúng xuất hiện. Sự thực là ung thư xảy ra chứng tỏ việc giám sát miễn dịch không hoàn thiện; tuy nhiên sự thực là một số thoát khỏi sự kiểm soát như vậy không loại trừ khả năng là các u khác có thể đã “bị tẩy”. Cần phải giải quyết một số vấn đề về miễn dịch u: Bản chất kháng nguyên u là gì? Hệ thống cơ quan phản ứng lại của túc chủ có thể nhận biết những tế bào u như thế nào? Miễn dịch u có hiệu quả chống lại các u tự phát không?

7.1. Những kháng nguyên u

Những kháng nguyên gây ra phản ứng miễn dịch trong nhiều u thực nghiệm và trong những ung thư ở người. Chúng có thể được chia một cách đại cương thành hai loại: những kháng nguyên đặc hiệu u chỉ có trên những tế bào u và không có trên bất kỳ một tế bào bình thường nào và những kháng nguyên kết hợp u, chúng có trên các tế bào u và trên một số tế bào bình thường. Những nghiên cứu thực nghiệm trên các mô hình chuột và việc nghiên cứu những lympho bào xâm nhập vào khối u ở người mới phát hiện ra vai trò quan trọng của những tế bào T độc tế bào CD8⁺ (CTL) trong miễn dịch u. Như đã biết rõ, những tế bào CTL này nhận biết những kháng nguyên peptid được trình diện trên bề mặt tế bào nhờ các phân tử loại I của phức hợp hoà hợp mô chính (MHC).

Các kháng nguyên tinh hoàn ung thư

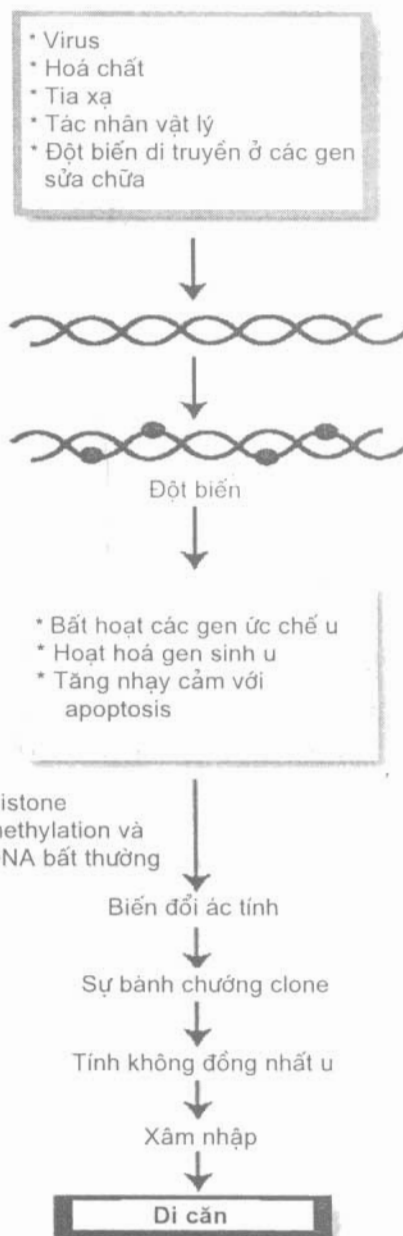
Những kháng nguyên này được mã hoá bởi các gen im lặng trong tất cả các mô của người trưởng thành trừ tinh hoàn. Mặc dù protein có trong tinh hoàn không bộc lộ trên bề mặt tế bào vì những tinh trùng không bộc lộ các kháng nguyên MHC I. Vì vậy, với mục đích thực hành, các kháng nguyên này là đặc hiệu u. Tiền typ của nhóm này là họ MAGE của các gen. Mặc dù chúng là đặc hiệu u, các kháng nguyên MAGE không phải là duy nhất cho một loại u. MAGE-1 bộc lộ trong 37% u hắc tố và ở một số lượng khác nhau của ung thư biểu mô phổi, gan, dạ dày và thực quản. Những kháng nguyên tương tự được gọi là GAGE, BAGE và RAGE vừa được phát hiện trong những u khác.

Những kháng nguyên đặc hiệu u

Các kháng nguyên thuộc loại này được coi là những kháng nguyên đặc hiệu biệt hoá và chúng bộc lộ trên những tế bào u và những tế bào cùng loại không chuyển dạng. Những kháng nguyên này bao gồm các protein đặc hiệu tế bào hắc tố như MART-1, gp100 và tyrosinase. Những peptid có nguồn gốc từ các kháng nguyên này bộc lộ trên các tế bào hắc tố bình thường và những u hắc tố. Vì vậy, những tế bào T độc tế bào chống lại các kháng nguyên này có thể phá huỷ không chỉ những tế bào u hắc tố mà còn phá huỷ những tế bào bình thường chứa melanin. Vì melanin có trong võng mạc và não, việc gây miễn dịch này cần được xem xét một cách thận trọng.

Những kháng nguyên là hậu quả của những thay đổi đột biến trong các protein

Những kháng nguyên thuộc loại này có nguồn gốc từ các protein u đột biến và những protein ức chế ung thư. Những kháng nguyên u duy nhất có nguồn gốc từ những sản phẩm của các gen β -catenin, RAS, TP53 và các gen CDK4, chúng thường bị đột biến trong các u. Vì những protein đột biến chỉ có trong các u, những peptid của chúng chỉ bộc lộ trên những tế bào u. Tuy nhiên, vì nhiều u có thể có cùng một đột biến, những gen này có thể có trong các u khác nhau. Mặc dù những



Hình 7.10. Tổng kết cơ chế phân tử của ung thư

tế bào T độc tế bào có thể chống lại các gen này, chúng không gây phản ứng tự phát in vivo.

Những kháng nguyên bộc lộ quá mức

Những kháng nguyên này là sản phẩm của những gen bình thường bị bộc lộ quá mức do sự khuếch đại gen hoặc do các cơ chế khác. Thuộc loại này gồm protein Her-2 (neu), nó bộc lộ quá mức trong 30% ung thư vú và ung thư buồng trứng. Mặc dù có trong những tế bào vú và buồng trứng bình thường, mức của nó nói chung quá thấp so với sự nhận biết của những tế bào T.

Những kháng nguyên virus

Những kháng nguyên virus có nguồn gốc từ những virus sinh ung thư như HPV và EBV có thể là đích của những tế bào T CD8+. Những kháng nguyên này có trong tất cả các u của các typ giống nhau ở những bệnh nhân khác nhau. Chúng có thể là các đích có hiệu quả cho liệu pháp miễn dịch bởi vì chúng không bộc lộ trong những tế bào bình thường.

Những kháng nguyên u khác

Mucin (chất nhầy) có thể làm phát sinh những kháng nguyên đặc hiệu u. Trong một số ung thư, chẳng hạn như những ung thư phát sinh từ tụy, buồng trứng và vú, việc glycosyl hoá không đầy đủ của các mucin sinh ra những quyết định kháng nguyên trước đây bị che lấp bởi carbohydrat. Vì vậy, những kháng nguyên này trong thực hành là đặc hiệu u. Thuộc nhóm này có kháng nguyên MUC-1.

Những kháng nguyên ung thư bào thai

Những kháng nguyên ung thư bào thai hay ung thư phôi, chẳng hạn như kháng nguyên ung thư biểu mô phôi (CEA) và α -fetoprotein bộc lộ trong quá trình tạo phôi nhưng không bộc lộ trong các mô của người trưởng thành bình thường. Sự giảm những gen mã hoá các kháng nguyên này gây nên sự tái bộc lộ của chúng trong những ung thư đại tràng và gan. Những kháng thể có phát sinh chống những kháng nguyên này và chúng có lợi cho việc phát hiện những kháng nguyên ung thư bào thai. Những kháng nguyên này có giá trị như các dấu ấn huyết thanh của ung thư.

Những kháng nguyên đặc hiệu biệt hoá

Những kháng nguyên đặc hiệu biệt hoá chẳng hạn như CD10 và kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) bộc lộ trên những tế bào B tân sản và bình thường trên biểu mô tuyến tiền liệt lành tính và ác tính, theo thứ tự. Những kháng nguyên này có ý nghĩa như những dấu ấn chẩn đoán cho những tế bào chuyển dạng.

7.2. Những cơ chế của phản ứng chống u

Miễn dịch qua trung gian tế bào

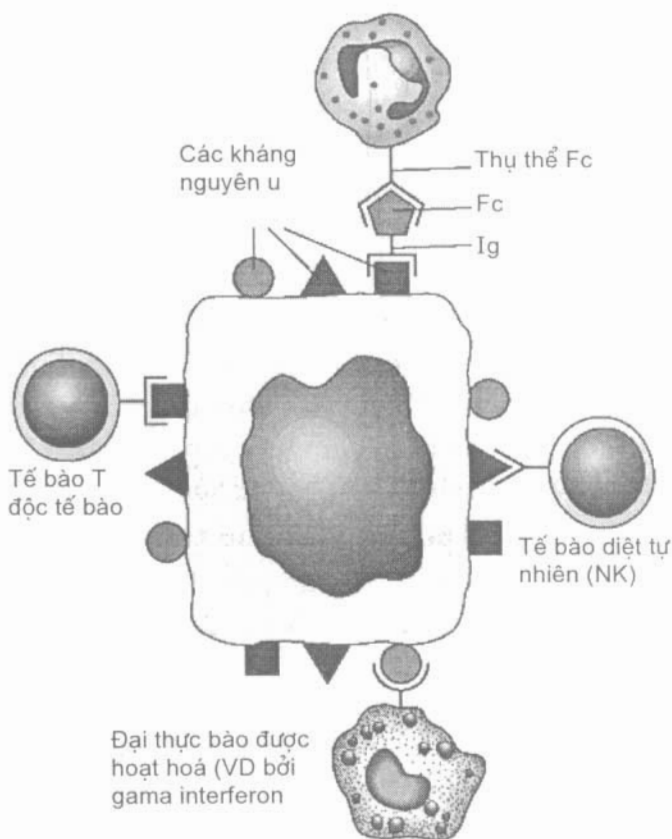
Những lympho bào T độc tế bào

Vai trò của những tế bào T độc tế bào đã được nhận ra một cách đặc hiệu trong những u thực nghiệm đã được xác định rõ. Ở người hình như chúng có vai

trò bảo vệ, chủ yếu chống lại những u kết hợp với virus (ví dụ u lympho Burkitt gây nên do EBV và các u gây nên do HBV). Sự có mặt của những tế bào CD8+ giới hạn MHC có thể giết các tế bào u của cùng một cá thể trong các khối u ở người chứng minh vai trò của những tế bào T trong miễn dịch chống lại các khối u ở người có thể lớn hơn so với trước đây người ta nghĩ ngờ. Chúng nhận biết những kháng nguyên được mô tả trên đây. Trong một số trường hợp, những tế bào T như vậy không phát triển một cách tự phát in vivo nhưng có thể được sinh ra bằng cách gây miễn dịch với các tế bào có tua trình diện kháng nguyên u.

Những tế bào giết tự nhiên

Những tế bào giết tự nhiên NK là những lympho bào có khả năng phá huỷ những tế bào u không có sự nhạy cảm trước. Chúng có thể tạo nên các phản ứng đầu tiên chống lại những tế bào u. Sau khi hoạt hoá với IL-2, những tế bào NK có thể huỷ nhiều loại u ở người, bao gồm nhiều u hình như không tạo miễn dịch với những tế bào T. Những tế bào T và những tế bào NK hình như tạo ra các cơ chế kháng u bổ trợ. Các u không bộc lộ được các kháng nguyên MHC typ I không thể được nhận biết bởi những tế bào T nhưng các u này có thể kích thích những tế bào NK bởi vì những tế bào này bị ức chế bởi sự nhận biết các phân tử lớp I của bản thân bình thường. Những thụ thể kích thích những tế bào NK cực kỳ khác nhau và thuộc nhiều họ gen.



Hình 7.11. Cơ chế gây độc tế bào u qua miễn dịch ở động vật thực nghiệm

Những protein NKG2D bộc lộ trên những tế bào NK và một số tế bào T là các thụ thể kích thích quan trọng. Chúng nhận biết các kháng nguyên gây kích thích phản ứng bộc lộ chủ yếu trên những tế bào u. Có một số bằng chứng trên chuột là ức chế các thụ thể NKG2D làm cho động vật nhạy cảm hơn với các yếu tố gây ung thư. Cùng với việc huỷ trực tiếp các tế bào u, những tế bào NK có thể tham gia vào phản ứng độc tế bào của tế bào phụ thuộc kháng thể.

Đại thực bào

Những đại thực bào bị hoạt hoá bộc lộ độc tế bào chọn lọc chống lại các tế bào

u in vitro. Những tế bào T, tế bào NK và đại thực bào có thể cùng hợp tác trong các phản ứng kháng u vì interferon- γ , một cytokin được chế tiết bởi những tế bào T và những tế bào NK là một chất hoạt hoá tiềm năng mạnh của các đại thực bào. Những tế bào này có thể giết các tế bào u theo những cơ chế tương tự như các cơ chế được sử dụng để giết vi khuẩn (ví dụ sản xuất ra các chất chuyển hoá oxy phản ứng) hoặc bằng việc chế tiết yếu tố hoại tử u (TNF). Cùng với nhiều tác động khác, cytokin này gây huỷ nhiều tế bào u.

Cơ chế thể dịch

Những cơ chế này có thể tham gia vào việc phá huỷ tế bào u bằng hai cơ chế: (1) hoạt hoá bổ thể và (2) gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể bởi những tế bào NK.

7.3. Giám sát miễn dịch

Bằng chứng mạnh mẽ nhất về sự tồn tại của việc giám sát miễn dịch là tăng tần số ung thư ở những túc chủ suy giảm miễn dịch. Khoảng 5% những người có suy giảm miễn dịch bẩm sinh mắc bệnh ung thư, một tỷ lệ cao hơn 200 lần so với những người không có suy giảm miễn dịch. Một cách tương tự, những người nhận ghép được điều trị ức chế miễn dịch và những bệnh nhân mắc bệnh AIDS có tăng tỷ lệ mắc các u ác tính. Cần phải ghi nhận là hầu hết (nhưng không phải tất cả) những u này là u lympho của những tế bào B đã được hoạt hoá. Một minh hoạ đặc biệt hay là bệnh tăng sinh lympho liên kết X. Khi đứa trẻ mắc bệnh này bị nhiễm virus EBV, nhiễm khuẩn này không có dạng tự giới hạn của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn mà bệnh biểu hiện là bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn mạn tính và đôi khi gây chết người, hoặc thậm chí xấu hơn là u lympho ác tính.

Hầu hết những ung thư xảy ra ở những người không bị bệnh suy giảm miễn dịch rõ rệt. Vậy thì nếu giám sát miễn dịch tồn tại, những ung thư tránh khỏi hệ thống miễn dịch ở những túc chủ có tiềm năng miễn dịch như thế nào?

Nhiều cơ chế thoát khỏi hệ thống miễn dịch đã được giả định:

- Kết quả chọn lọc tự nhiên của những biến thể kháng nguyên âm tính. Trong quá trình tiến triển của u, những thứ dòng sinh miễn dịch mạnh bị loại trừ.
- Mất hoặc giảm bộc lộ các kháng nguyên hòa hợp mô. Những tế bào u có thể không bộc lộ ở mức bình thường kháng nguyên bạch cầu người lớp I, thoát khỏi sự tấn công của những tế bào T độc tế bào. Tuy nhiên, những tế bào này có thể kích thích tế bào NK.
- Sự mất đồng kích thích. Sự nhạy cảm của những tế bào T đòi hỏi hai tín hiệu, một tín hiệu bởi một peptid ngoại lai được trình diện bởi phức hợp hoà hợp mô chính MHC và một tín hiệu khác bởi những phân tử đồng kích thích; mặc dù những tế bào u có thể bộc lộ các kháng nguyên peptid với các phân tử lớp I, chúng thường không bộc lộ những phân tử đồng kích thích, chẳng hạn như B7-1. Điều đó không những ngăn cản sự nhạy cảm mà cũng làm cho những tế bào T mất đáp ứng (anergic) hoặc làm cho chúng đi vào chết tế bào theo chương trình. Để tránh khỏi

vấn đề này, đang có các thử nghiệm tạo miễn dịch cho những bệnh nhân ung thư với những tế bào u cùng loại được truyền với B7-1. Trong một thử nghiệm khác, những tế bào có tua, được biết là có bộc lộ các mức cao của các phân tử đồng kích thích được kích thích với các peptid của u và được truyền cho bệnh nhân.

- Sự ức chế miễn dịch. Nhiều tác nhân sinh ung thư (ví dụ hoá chất và bức xạ ion) ức chế các phản ứng của vật chủ. Những u hoặc những sản phẩm u cũng có thể ức chế miễn dịch. Ví dụ yếu tố phát triển chuyển dạng β (TGF- β) được chế tiết với một lượng lớn bởi nhiều loại u là một chất ức chế miễn dịch mạnh. Trong một số trường hợp, phản ứng miễn dịch gây nên bởi u (ví dụ, sự hoạt hoá của những tế bào T điều hoà) có thể ức chế miễn dịch u. Một cơ chế “khôn ngoan” khác được sử dụng bởi u là sự bộc lộ phân tử Fas, nó gắn với Fas trên bề mặt tế bào T và gửi tín hiệu chết tới tế bào miễn dịch.

8. NHỮNG BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA U

Cuối cùng, tầm quan trọng của các u là ở tác động của chúng trên người. Bất cứ một u nào, thậm chí cả u lành tính, cũng có thể gây nên bệnh tật và tử vong. Mỗi tổn thương mới đều đòi hỏi đánh giá thận trọng là liệu có phải ung thư không. Việc phân biệt thể hiện rõ nét nhất với những u ở vú phụ nữ. Ung thư và nhiều bệnh lành tính khác ở vú phụ nữ biểu hiện như những khối sờ nắn thấy được. Mặc dù việc đánh giá lâm sàng có thể gợi ý u lành tính hay ác tính, chỉ khi khối u được cắt bỏ và được chẩn đoán giải phẫu bệnh mới xác định được là u lành tính hay ác tính. Điều này cũng là sự thật với tất cả các loại khối u. Tuy nhiên, khi có biểu hiện dính của u với mô xung quanh, cần có sự đánh giá thận trọng về lâm sàng. Ví dụ các u mỡ dưới da khá phổ biến và dễ dàng được nhận biết do mật độ mềm của nó. Trừ khi các u này gây khó chịu, dễ bị chấn thương hay ảnh hưởng đến thẩm mỹ, những tổn thương nhỏ thường chỉ được theo dõi xem tăng có ý nghĩa về kích thước không. Một vài ví dụ khác có thể được nêu ra nhưng đã đủ để nói rằng với rất ít ngoại lệ, tất cả các khối u cần được xét nghiệm giải phẫu bệnh.

8.1. Tác động của u trên túc chủ

Ung thư gây nguy hiểm cho túc chủ hơn nhiều so với u lành tính. Tuy nhiên cả hai loại u đều có thể gây phiền phức do vị trí và sự xâm phạm đến các cấu trúc xung quanh, tác động đến các hoạt động chức năng như tổng hợp nội tiết tố và gây ra chảy máu, nhiễm khuẩn thứ phát khi tổn thương bị loét qua bề mặt tự nhiên lân cận. Ung thư cũng có thể là nguyên nhân của suy dinh dưỡng và các hội chứng cận u.

Vị trí là quan trọng với cả các u lành tính và ác tính. Một u tuyến nhỏ của tuyến yên (1cm) có thể chèn ép và phá huỷ tuyến bình thường xung quanh và làm phát sinh thiếu năng tuyến yên. Một u có trên 0,5cm đường kính ở thành động mạch thận có thể dẫn đến thiếu máu thận và tăng huyết áp nghiêm trọng. Một

ung thư biểu mô nhỏ tương tự ở trong ống mật chung có thể gây tắc đường mật gây tử vong.

Sản xuất hormon gặp trong cả những u lành tính và ác tính phát sinh trong các tuyến nội tiết. U tuyến và ung thư biểu mô phát sinh từ những tế bào β của tiểu đảo tụy thường gây tăng insulin, đôi khi gây tử vong. Một cách tương tự, một số u tuyến và ung thư biểu mô của vỏ thượng thận sản xuất ra corticosteroid ảnh hưởng đến bệnh nhân (ví dụ aldosteron gây ứ trệ Na, cao huyết áp và hạ kali huyết). Những hoạt động hormon như vậy hình như phổ biến hơn ở những u lành tính biệt hoá cao hơn là những ung thư biểu mô tương ứng.

Loét qua bề mặt với chảy máu hoặc nhiễm khuẩn thứ phát là rõ ràng, nhưng một số hậu quả không biểu hiện rõ. Những u lành tính hay ác tính lồng vào trong lòng ruột có thể do nhu động ruột làm cho u và vị trí ban đầu của nó bị đẩy xuống đoạn dưới của ruột dẫn đến loét của niêm mạc hoặc thậm chí xấu hơn gây tắc ruột và nhồi máu.

Suy kiệt do ung thư

Nhiều bệnh nhân ung thư bị mất dần dần mỡ và khối cơ của cơ thể, kèm theo là yếu nặng, chán ăn và thiếu máu. Hội chứng hao mòn dần này được gọi là suy dinh dưỡng. Khi khối u bị bội nhiễm thì tình trạng tức chủ sẽ càng xấu đi. Nói chung có một số tương quan giữa kích thước, mức độ lan rộng của ung thư và sự trầm trọng của suy dinh dưỡng. Những ung thư nhỏ, khu trú nói chung im lặng và không gây nên suy dinh dưỡng nhưng cũng có nhiều ngoại lệ.

Nguồn gốc của suy dinh dưỡng do ung thư là đa yếu tố. Chán ăn là vấn đề phổ biến ở những bệnh nhân bị ung thư, ngay cả những người không có u ở đường tiêu hoá. Lượng thức ăn đưa vào liên quan với bất thường về khẩu vị và việc kiểm soát trung tâm chi phối việc ăn ngon miệng. Lượng calo đưa vào giảm không đủ để cắt nghĩa suy dinh dưỡng do ung thư. Ở những bệnh nhân ung thư, sự tiêu hao calo còn cao và tỷ lệ chuyển hoá cơ bản cao, mặc dù lượng thức ăn đưa vào giảm. Điều này trái với tỷ lệ chuyển hoá thấp xảy ra như một phản ứng đáp ứng trong đói ăn. Cơ sở của những bất thường chuyển hoá này chưa được biết rõ. Có lẽ những yếu tố lưu thông như TNF và IL-1 được giải phóng từ những đại thực bào bị hoạt hoá tham gia vào quá trình này. TNF ức chế việc ăn ngon miệng và ức chế tác động của lipoprotein lipase, ức chế việc giải phóng những acid béo từ các lipoprotein. Yếu tố huy động protein gây nên sự phá vỡ của các protein của cơ xương bằng con đường ubiquitin-proteasom đã được phát hiện trong huyết thanh của bệnh nhân. Ở những động vật khoẻ mạnh, việc tiêm chất này vào gây mất cân cấp tính mà không gây chán ăn. Những phân tử khác với tác động tiêu lipid cũng đã được tìm thấy. Không có một điều trị thoả đáng với suy dinh dưỡng do ung thư nào khác hơn là loại bỏ khối u.

Những hội chứng cận u

Những phức hợp các triệu chứng ngoài suy dinh dưỡng xảy ra ở những bệnh



nhân ung thư không thể được cắt nghĩa bởi sự lan tràn tại chỗ hoặc lan tràn xa của u hoặc bởi việc sản xuất ra những hormon có nguồn gốc từ mô sinh ra u được gọi là hội chứng cận u. Nó xuất hiện trong 10% đến 15% những bệnh nhân ung thư và việc nhận biết nó là rất quan trọng vì nhiều lý do:

- Chúng có thể là biểu hiện sớm nhất của một u tiềm ẩn.
- Ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng, chúng có thể là những vấn đề lâm sàng có ý nghĩa và có thể gây tử vong.
- Cũng có thể giống bệnh di căn và gây khó khăn cho việc điều trị.

Những hội chứng cận u khác nhau và kết hợp với nhiều u khác nhau. Những hội chứng phổ biến nhất là tăng calci huyết, hội chứng Cushing và viêm nội tâm mạc huyết khối không nhiễm khuẩn. Những khối u thường kết hợp với hội chứng này và các hội chứng khác là những ung thư phế quản, ung thư vú và những u ác tính của cơ quan tạo máu. Hội chứng Cushing là hiện tượng cận u thường liên quan với việc sản xuất lạc chỗ của những polypeptid ACTH hoặc giống ACTH bởi ung thư. Tác động gây tăng calci huyết, một biến chứng khác của hội chứng cận u là đa yếu tố. Có lẽ yếu tố quan trọng nhất là việc tổng hợp protein liên quan với hormon cận giáp PTHrP bởi những tế bào u, đặc biệt ung thư biểu mô vảy của phổi. Mặc dù PTHrP về mặt cấu trúc giống hormon cận giáp. Nó có thể được phân biệt với hormon cận giáp bằng một thử nghiệm đặc hiệu. Những yếu tố có nguồn gốc u khác cũng được cho là có liên quan, chẳng hạn như TGF- α , một yếu tố polypeptid hoạt hoá huỷ cốt bào và là một dạng hoạt động của vitamin D. Một cơ chế khác có thể là nguyên nhân của tăng calci huyết là bệnh di căn phá huỷ xương lan rộng, nhưng cần nhớ là tăng calci huyết do phá huỷ xương không phải là hội chứng cận u. Đôi khi một u có thể gây nên nhiều hội chứng đồng thời. Ví dụ, ung thư biểu mô phế quản có thể sản xuất ra những sản phẩm giống hoặc có các tác động của ACTH, hormon chống bài niệu, hormon cận giáp, serotonin, HCG và các chất có hoạt tính sinh học khác. Những hội chứng cận u có thể có nhiều thể khác, ví dụ như tăng đông máu dẫn đến huyết khối tĩnh mạch, viêm nội tâm mạc huyết khối không nhiễm khuẩn ngón tay dùi trống hoặc bệnh xương khớp phì đại ở những bệnh nhân ung thư biểu mô phổi.

8.2. Xếp độ và định giai đoạn của ung thư

Những phương pháp để lượng hoá tính chất xâm lấn lâm sàng có thể có của một u đã biết và biểu lộ sự lan rộng và sự lan tràn của nó ở một bệnh nhân là cần thiết để so sánh những kết quả cuối cùng của các phương pháp điều trị khác nhau. Ví dụ kết quả điều trị những ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao, cực kỳ nhỏ của tuyến giáp khác với các kết quả thu được từ việc điều trị các ung thư tuyến giáp mất biệt hoá cao đã xâm nhập các cơ quan vùng cổ.

Việc xếp độ một ung thư nhằm xác định việc ước đoán tính chất xâm lấn và mức độ ác tính của nó dựa trên sự biệt hoá về tế bào học của những tế bào u và số

lượng nhân chia trong u. Ung thư có thể xếp thành các độ I, II, III và IV theo thứ tự mất biệt hoá tăng. Những tiêu chuẩn cho mỗi độ thay đổi trong mỗi thể ung thư. Những khó khăn trong việc xác định những tiêu chuẩn rõ ràng đã dẫn đến trong một số trường hợp người ta định rõ đặc điểm u bằng việc mô tả (ví dụ “ung thư biểu mô tuyến biệt hoá cao, không có bằng chứng xâm nhập mạch hay bạch mạch” hoặc sacom mất biệt hoá cao với xâm nhập mạch lan rộng)

Việc định giai đoạn của ung thư dựa trên kích thước của tổn thương nguyên phát, sự lan rộng và lan tràn của nó tới hạch bạch huyết vùng và việc có hay không có di căn. Việc đánh giá này thường dựa trên xét nghiệm lâm sàng và X.quang (chụp cắt lớp vi tính và cộng hưởng từ hạt nhân) hoặc trong một số trường hợp phát hiện trong phẫu thuật. Hai hệ thống định giai đoạn hiện đang được sử dụng: hệ thống TNM (T: u nguyên phát; N: xâm nhập hạch bạch huyết vùng; M: di căn) và AJC. Trong hệ thống TNM, T1, T2, T3 và T4 mô tả kích thước tăng của u nguyên phát; N0, N1, N2 và N3 chỉ rõ xâm nhập hạch tăng dần; M0 và M1 phản ánh có hay không có di căn xa. Trong phương pháp của AJC, ung thư được chia thành các giai đoạn 0 đến IV, kết hợp kích thước của các tổn thương nguyên phát và sự có mặt của lan tràn hạch và di căn xa. Cần phải biết rằng khi so sánh với độ, giai đoạn cung cấp ý nghĩa lâm sàng lớn hơn.

8.3. Xét nghiệm chẩn đoán ung thư

Những phương pháp hình thái học

Trong nhiều trường hợp, chẩn đoán xét nghiệm ung thư không khó. Hai đầu tận cùng của một giới hạn lành tính – ác tính không có gì khó khăn, tuy nhiên phần giữa nằm trong “một mảnh đất không người”, ở đây con người khôn ngoan phải bước đi một cách thận trọng. Các nhà lâm sàng có xu hướng đánh giá quá thấp những đóng góp của mình trong chẩn đoán một khối u. Những tư liệu lâm sàng không có giá trị cho một chẩn đoán giải phẫu bệnh tối ưu. Những thay đổi gây nên do bức xạ trong da và niêm mạc có thể giống những thay đổi của ung thư. Những lát cắt từ một ổ gãy xương đang khỏi bệnh có thể giống một sacom xương. Việc đánh giá xét nghiệm của một tổn thương chỉ có thể tốt đúng như mẫu được đưa ra xét nghiệm. Mẫu bệnh phẩm phải đủ, đại diện cho tổn thương và phải được bảo quản tốt.

Nhiều phương pháp lấy mẫu thích hợp, bao gồm cắt bỏ hay sinh thiết, hút kim nhỏ và phiến đồ tế bào học. Khi cắt bỏ một tổn thương không thể thực hiện được, trong việc lựa chọn một vị trí thích hợp cho sinh thiết một khối u lớn cần phải biết rằng vùng rìa có thể không đại diện cho tổn thương và vùng trung tâm có thể bị hoại tử rộng. Một cách tương tự, với u lympho lan tràn (nghĩa là tổn thương nhiều hạch), các hạch ở vùng ben dẫn lưu một vùng lớn của cơ thể thường có những thay đổi phản ứng làm che lấp tổn thương. Yêu cầu một chẩn đoán cắt lạnh đôi khi được đặt ra, chẳng hạn như khi xác định bản chất một tổn thương của vú hoặc

trong đánh giá vùng rìa của một ung thư được cắt bỏ để xác định chắc chắn toàn bộ khối u đã được cắt bỏ. Khi áp dụng phương pháp này, bệnh phẩm được làm lạnh nhanh và cắt, cho phép đánh giá mô học trong vài phút. Ví dụ với một sinh thiết vú, chẩn đoán cắt lạnh cho phép xác định liệu tổn thương có ác tính không và có thể đòi hỏi cắt rộng hoặc lấy mẫu xét nghiệm các hạch xem có bị di căn không. Bệnh nhân tránh được tổn kém và chấn thương của một cuộc mổ tiếp theo. Với những người có kinh nghiệm, có thẩm quyền, chẩn đoán cắt lạnh là chính xác, nhưng có những trường hợp đặc biệt trong đó chi tiết mô học tốt hơn được cung cấp bởi các phương pháp thường quy tốn thời gian hơn là cần thiết cho một chẩn đoán tối ưu. Trong những trường hợp này, tốt hơn là nên đợi một ít ngày, mặc dù bất lợi, hơn là thực hiện một phẫu thuật không thích hợp hoặc không cần thiết.

Hút tế bào kim nhỏ các u là một phương pháp khác đang phát triển rộng. Đó là hút các tế bào từ một khối u, sau đó là xét nghiệm tế bào học phiến đồ. Phương pháp này được sử dụng phổ biến nhất với những tổn thương sờ nắn thấy được gây tổn thương vú, tuyến giáp, hạch và tuyến nước bọt. Những kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hiện đại giúp cho phương pháp được mở rộng tới các cấu trúc sâu hơn, chẳng hạn như gan, tụy và các hạch khung chậu. Nó giúp tránh được phẫu thuật và những nguy cơ kèm theo của phẫu thuật. Mặc dù có một số khó khăn, chẳng hạn như kích thước mẫu nhỏ và sai sót trong lấy mẫu, Với những nhà bệnh học có kinh nghiệm, nó có thể cực kỳ đáng tin cậy, nhanh và có lợi.

Chẩn đoán bằng phiến đồ tế bào học (Papanicolaou) là một phương pháp dễ phát hiện ung thư. Phương pháp này được sử dụng rộng rãi cho việc phát hiện ung thư biểu mô cổ tử cung, thường ở giai đoạn tại chỗ, nhưng nó cũng được sử dụng với nhiều thể khác của ung thư, chẳng hạn như ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô phế quản, những u của bàng quang và tuyến tiền liệt và ung thư biểu mô dạ dày; để phát hiện những tế bào u trong các dịch ổ bụng, màng phổi, khớp, não tủy; và ít phổ biến hơn, với các thể khác của u. Những tế bào tân sản ít dính hơn so với những tế bào khác và vì vậy rơi vào các dịch hoặc chất chế tiết. Những tế bào bị long được đánh giá các đặc điểm của mất biệt hoá chứng tỏ nguồn gốc của ung thư. Việc kiểm soát ung thư cổ tử cung đang có kết quả là bằng chứng tốt nhất về giá trị của phương pháp tế bào học.

Hoá mô miễn dịch cung cấp một phương pháp hỗ trợ đầy quyền lực cho phương pháp mô học thường quy. Việc phát hiện cytokeratin bằng kháng thể đơn dòng đặc hiệu được đánh dấu bằng peroxidase chứng minh chẩn đoán của ung thư biểu mô không biệt hoá hơn là một u lympho tế bào lớn (Hình 11PL). Một cách tương tự, việc phát hiện một kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) trong một tổn thương di căn bằng hoá mô miễn dịch cho phép chẩn đoán xác định một u nguyên phát của tuyến tiền liệt. Việc phát hiện bằng hoá mô miễn dịch các thụ thể estrogen và HER-2 (neu) cho phép tiên lượng và can thiệp điều trị trực tiếp trong các ung thư vú.

Đếm tế bào dòng chảy hiện nay được sử dụng thường quy trong phân loại bệnh

bạch cầu và các u lympho. Trong phương pháp này, những kháng thể huỳnh quang chống lại các phân tử bề mặt tế bào và các kháng nguyên biệt hoá được sử dụng để thu được kiểu hình miễn dịch của những tế bào ác tính. Đếm tế bào dòng chảy cũng có lợi trong việc đánh giá hàm lượng DNA của các tế bào u. Trong nhiều u, hàm lượng DNA (bội thể) có ý nghĩa tiên lượng.

Các phương pháp sinh hoá

Những phương pháp sinh hoá phát hiện các enzym liên kết u, hormon và các dấu ấn u khác không thể được coi như một phương pháp chẩn đoán ung thư. Tuy nhiên, chúng góp phần trong việc tìm kiếm những trường hợp ung thư và trong một số trường hợp có lợi trong việc xác định hiệu quả của điều trị. Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt có thể bị nghi ngờ khi có tăng lượng PSA trong máu. Mức PSA cũng có thể tăng trong quá sản tuyến tiền liệt và tăng PSA không có giá trị chẩn đoán một ung thư tiềm ẩn. Phương pháp miễn dịch phóng xạ phát hiện những hormon lưu thông có thể chỉ rõ sự có mặt của những u trong hệ thống nội tiết và trong một số trường hợp sự sản xuất lạc chỗ của các hormon này trong các u không phải nội tiết.

Rất nhiều các dấu ấn u lưu thông đã được mô tả và các dấu ấn mới được xác định hàng năm. Chỉ một số ít các dấu ấn được chứng minh là có lợi trên lâm sàng. Hai dấu ấn được xác định rõ nhất là CEA và α -fetoprotein. CEA bình thường được sản xuất trong mô bào thai của ruột, tụy và gan và là một phức hợp glycoprotein được sản xuất bởi nhiều loại u khác nhau. Dựa vào mức huyết thanh được chấp nhận là tăng có ý nghĩa, CEA được báo cáo là dương tính trong 60% đến 90% ung thư biểu mô đại tràng, 50% đến 80% ung thư tụy và 25% đến 50% u của dạ dày và tụy. Các mức CEA tăng đã được mô tả trong các thể khác của ung thư nhưng ít giá trị lâm sàng. Trong tất cả các typ u, các mức cao nhất được tìm thấy ở những bệnh nhân với di căn giai đoạn muộn. Tăng CEA cũng được báo cáo trong nhiều bệnh lành tính, chẳng hạn như xơ gan do rượu, viêm gan, viêm đại tràng loét và bệnh Crohn. Đôi khi mức kháng nguyên này tăng ở những người hút thuốc lá khỏe mạnh. Vì vậy, thử nghiệm CEA thiếu tính đặc hiệu và nhạy cảm cần thiết cho việc phát hiện những ung thư sớm. Tuy nhiên, nó vẫn có lợi trong việc cung cấp bằng chứng dự báo khả năng có ung thư biểu mô đại trực tràng vì u này có mức CEA cao nhất. Phương pháp này đặc biệt có lợi trong việc phát hiện những tái phát sau cắt bỏ. Với việc cắt bỏ có hiệu quả u, CEA biến mất trong huyết thanh, sự xuất hiện trở lại của nó thường có ý nghĩa là bắt đầu giai đoạn cuối.

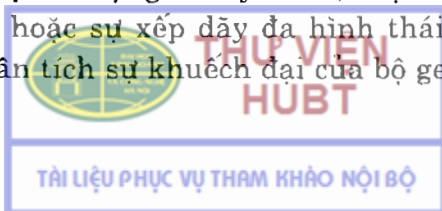
Một dấu ấn u đã được xác định rõ khác là α -fetoprotein. Những mức α -fetoprotein tăng gặp ở những người trưởng thành với những ung thư phát sinh chủ yếu ở gan và những phần sót lại của túi noãn hoàng trong các tuyến sinh dục. Ít phổ biến hơn, nó tăng trong u quái ung thư biểu mô và ung thư biểu mô tế bào phôi của tinh hoàn, buồng trứng, các vị trí ngoại cơ quan sinh dục và đôi khi trong

những ung thư của dạ dày và tụy. Cũng như với CEA, các bệnh lành tính bao gồm xơ gan, viêm gan và có mang (đặc biệt chết của bào thai) có thể gây tăng vừa phải α -fetoprotein. Vì vậy, độ nhạy và độ đặc hiệu của dấu ấn này bị hạn chế. Tuy nhiên, dấu ấn này còn có giá trị dự báo chẳng hạn như với ung thư biểu mô tế bào gan và có giá trị theo dõi kết quả điều trị.

Chẩn đoán phân tử

Nhiều kỹ thuật phân tử – một số đã được xác định, một số mới xuất hiện – mới được sử dụng để chẩn đoán và trong một số trường hợp để dự báo tiên lượng của khối u

• *Chẩn đoán các u ác tính*: mặc dù những phương pháp phân tử không phải là phương pháp quan trọng nhất của chẩn đoán ung thư, chúng có giá trị lớn trong những trường hợp được lựa chọn. Những kỹ thuật phân tử có lợi trong việc phân biệt những tăng sinh lành tính (đa dòng) của những tế bào T và tế bào B với những tăng sinh ác tính (đơn dòng). Vì mỗi tế bào T và B có những kiểu sắp xếp lại duy nhất của những gen thụ thể kháng nguyên của nó, việc phát hiện bằng PCR những gen thụ thể tế bào T hoặc gen globulin miễn dịch cho phép phân biệt giữa những tăng sinh u (tân sản) đơn dòng và những tăng sinh (phản ứng) đa dòng. Nhiều u tạo máu (những bệnh bạch cầu và những u lympho kết hợp với những chuyển đoạn đặc hiệu hoạt hoá những gen u. Việc phát hiện những chuyển đoạn như vậy bằng phân tích tế bào di truyền thường quy hoặc bằng kỹ thuật FISH thường cực kỳ có lợi trong chẩn đoán. Trong một số trường hợp, những kỹ thuật phân tử, chẳng hạn như PCR có thể phát hiện bệnh còn lại trong trường hợp kết quả âm tính qua những phân tích thường quy. Việc chẩn đoán những sarcom với những chuyển đoạn đặc trưng cũng được hỗ trợ bằng những kỹ thuật phân tử vì những tiêu bản nhiễm sắc thể khó có thể đạt được từ những u đặc. Ví dụ, nhiều sarcom ở trẻ em được gọi là u tế bào xanh tròn có thể khó phân biệt dựa trên cơ sở hình thái học. Tuy nhiên, sự có mặt của một chuyển đoạn đặc trưng t(11;22) (q24;q12) được xác định bằng PCR trong những u này khẳng định chẩn đoán sarcom Ewing. Một kỹ thuật tế bào di truyền phân tử được gọi là định typ nhân quang phổ có độ nhạy lớn và cho phép xét nghiệm tất cả nhiễm sắc thể trong một thực nghiệm duy nhất. Kỹ thuật này dựa trên nhuộm nhiễm sắc thể 24 màu với một hỗn hợp fluorochrom có thể phát hiện tất cả các typ sắp xếp lại nhiễm sắc thể trong những tế bào u, kể cả những chuyển đoạn và lồng ghép kín đáo, nhỏ. Nó cũng có thể phát hiện nguồn gốc của những nhiễm sắc thể chưa được xác định, được gọi là những nhiễm sắc thể dấu ấn gặp trong nhiều u ác tính. Một kỹ thuật khác đã có sẵn là lai bộ gen so sánh hiện nay đã được chuyển đổi một cách thuận tiện thành sắp xếp vi dây, nó cho phép phân tích sự thêm hay mất nhiễm sắc thể trong những tế bào u. Việc sử dụng vi dây DNA, hoặc xếp dây kiểu lát gạch, nó bao hàm toàn bộ gen người hoặc sự xếp dây đa hình thái nucleotid đơn (những chip SNP) cũng cho phép phân tích sự khuếch đại của bộ gen và những thiếu đoạn ở độ chính xác rất cao.



• *Tiền lượng của những u ác tính:* một số biến đổi di truyền kết hợp với tiền lượng xấu, vì vậy việc phát hiện ra chúng cho phép phân loại bệnh nhân để điều trị. Ví dụ, sự khuếch đại của gen N-MYC hoặc những thiếu đoạn của 1p dự báo tiên lượng xấu với những bệnh nhân u nguyên bào thần kinh, trong khi sự khuếch đại của Her-2/neu trong ung thư vú là một chỉ định điều trị bằng kháng thể đơn dòng kháng Her-2/neu. Sự khuếch đại này có thể được phát hiện bằng tế bào di truyền thông thường hoặc cũng có thể bằng thử nghiệm FISH hoặc PCR. Những u thần kinh đệm ít nhánh trong đó bất thường duy nhất của bộ gen là mất nhiễm sắc thể 1p và 19q đáp ứng tốt với điều trị và kết hợp với sống thêm dài khi so sánh với những u 1p và 19q nguyên vẹn nhưng có khuếch đại của thụ thể EGF.

• *Việc phát hiện bệnh tồn dư tối thiểu:* sau điều trị những bệnh nhân với bệnh bạch cầu và u lympho, sự có mặt của bệnh tối thiểu hoặc sự khởi đầu của tái phát có thể được kiểm tra bằng sự khuếch đại của những chuỗi acid nucleic duy nhất đối với một dòng ác tính bằng PCR. Ví dụ, việc phát hiện những sản phẩm phiên mã của BCR – ABL bằng PCR giúp đo mức những tế bào bệnh bạch cầu còn lại trong điều trị những bệnh nhân với bệnh bạch cầu loại tuỷ mạn tính. Một cách tương tự, việc phát hiện những đột biến KRAS đặc hiệu trong những mẫu phân của những người trước đây được điều trị ung thư đại tràng có thể báo trước cho bác sĩ lâm sàng về khả năng tái phát của u. Tầm quan trọng về tiền lượng của bệnh tối thiểu đã được xác định trong bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính và đang được đánh giá trong những u khác.

• *Chẩn đoán tổ bẩm di truyền với ung thư:* những đột biến dòng mầm trong nhiều gen ức chế u bao gồm BRCA1, BRCA2 và tiền gen u RET kết hợp với nguy cơ cao phát sinh những ung thư đặc hiệu. Vì vậy, việc phát hiện những alen đột biến này có thể cho phép bệnh nhân và bác sĩ đặt kế hoạch cho một chương trình sàng lọc tích cực, xem xét khả năng phẫu thuật dự phòng và tư vấn cho những người họ hàng có nguy cơ. Những phân tích như vậy đòi hỏi việc phát hiện một đột biến đặc hiệu (ví dụ, gen RET) hoặc giải trình tự toàn bộ gen. Việc giải trình tự toàn bộ gen là cần thiết khi nhiều đột biến kết hợp với ung thư khác nhau được biết là tồn tại. Mặc dù việc phát hiện những đột biến như vậy tương đối dễ dàng, khía cạnh đạo đức xung quanh việc chẩn đoán tiền triệu chứng là phức tạp.

Những đặc điểm phân tử của u

Cho đến mới đây, những nghiên cứu bộc lộ gen trong u liên quan với việc phân tích những gen riêng lẻ. Những nghiên cứu này vừa được cách mạng hoá bằng việc đưa vào những phương pháp có thể đo sự bộc lộ của gần như tất cả các gen trong bộ gen một cách đồng thời. Phương pháp phổ biến nhất cho việc phân tích quy mô rộng được sử dụng hiện nay dựa trên kỹ thuật vi dây DNA (Hình 12PL). Có hai phương pháp phân tích bộc lộ, hoặc các sản phẩm của những gen đã được định dòng hoặc những oligonucleotid tương đồng với các gen đang được tìm kiếm được rải thành điểm trên một lam kính. Mỗi phương pháp có những điều lợi và bất lợi

của nó. Những chip chứa vi dây có thể được mua từ những nhà cung cấp và những dây oligonucleotid tỷ trọng cao có thể chứa trên 2 triệu thành phần. Chip gen sau đó được lai với những “mẫu thăm dò” được chuẩn bị từ u và những mẫu kiểm tra (những mẫu thăm dò thường là những bản sao DNA bổ trợ của RNA được chiết xuất từ u và những mô không bị tổn thương) đã được đánh dấu bằng fluorochrome. Sau khi lai, chip được đọc sử dụng máy quét laser; một chương trình phần mềm mới được phát triển để đo cường độ huỳnh quang cho mỗi điểm. Nhiều phân tích sau đó có thể được thực hiện, một trong những phân tích có lợi cho việc nghiên cứu ung thư đã được xếp thành cụm theo trình tự, nó có thể được sử dụng theo nhiều đường để hiểu được tính không đồng nhất phân tử và đặc tính sinh học của ung thư. Người ta có thể xác định đặc điểm bộc lộ của nhiều u riêng biệt khác nhau có tiên lượng khác nhau, ví dụ những ung thư vú tái phát và không tái phát. Khi sử dụng việc ghép cụm trình tự, một danh sách ngắn (hy vọng như vậy) những gen bộc lộ một cách khác nhau trong hai nhóm này có thể được tạo ra. Kết quả này có thể được sử dụng để dự báo tiên lượng của u. Bằng con đường này, hy vọng là những đặc điểm bộc lộ gen sẽ cải thiện khả năng của chúng ta trong việc xếp lớp nguy cơ của bệnh nhân và hướng dẫn điều trị ngoài những giới hạn của mô học và định giai đoạn bệnh học. Đương nhiên, việc sắp xếp những u lympho tế bào B lớn giống nhau về kiểu hình miễn dịch từ những cá thể khác nhau cho thấy rằng những u này là không đồng nhất về đặc điểm bộc lộ gen của chúng. Điều quan trọng là những đặc điểm bộc lộ gen vừa được xác định cho phép phân loại những u lympho giống nhau về hình thái học thành những dưới – loại với tỷ lệ sống thêm khác nhau rõ rệt.

Một khó khăn chính trong việc phân tích bộc lộ gen trong các khối u là sự không đồng nhất của mô. Cùng với tính không đồng nhất của những tế bào u, những mẫu xét nghiệm có thể chứa những lượng khác nhau của mô liên kết đệm, xâm nhập viêm và những tế bào của mô bình thường. Một trong những con đường vượt qua những khó khăn này để thu được gần như hoàn toàn chỉ có tế bào u hoặc những u nhỏ không có mô đệm kết hợp khi sử dụng kỹ thuật vi phẫu tích laser. Trong kỹ thuật này, việc phẫu tích những tế bào u được thực hiện dưới một kính hiển vi qua chùm tia laser hội tụ. Vật liệu phẫu tích sau đó được thu thập và đựng trong một thiết bị nhỏ và phân lập RNA và DNA.

Việc áp dụng một kỹ thuật định hình phân tử đã được thực hiện. Công trình lôi cuốn sự chú ý của các nhà khoa học nhiều nhất liên quan đến việc xác định đặc điểm bộc lộ gen của ung thư vú. Cùng với việc xác định những thứ typ mới của ung thư vú, kiểu hình tiên lượng của 70 gen đã được xác định. Cũng đã có báo cáo là kiểu hình này là một yếu tố dự báo mạnh về tiên lượng bệnh của những bệnh nhân trẻ và đặc biệt chính xác trong dự báo di căn trong 5 năm đầu sau chẩn đoán. Tiên lượng quyết định bởi đặc điểm bộc lộ gen liên quan với độ mô học và tình trạng thụ thể estrogen nhưng không liên quan với sự lan tràn theo đường bạch mạch của u.

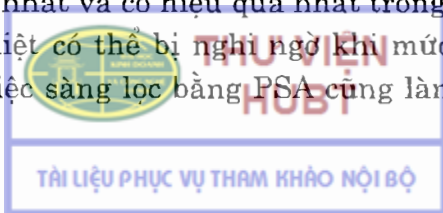
Một hệ thống nhỏ hơn của 21 gen hiện nay được sử dụng để đánh giá nguy cơ tái phát và lợi ích của việc điều trị hoá chất ở phân nhóm bệnh nhân ung thư vú.

Sự phát triển những nền vi dây mới và những kỹ thuật mới, chẳng hạn như giải trình tự hiệu suất cao làm cho việc phân loại có phương pháp tất cả những thay đổi của bộ gen có trong một tế bào ung thư trở thành một khả năng hiện thực. Việc lai bộ gen so sánh dựa trên sắp xếp dãy có thể được sử dụng để phát hiện những biến đổi trong cấu trúc gen, chẳng hạn như những khuếch đại và thiếu đoạn. Những thay đổi này có thể liên quan với những thay đổi trong bộc lộ gen. Cái gọi là những chip đa hình thái nucleotid đơn (SNP), bao gồm những SNP kéo dài toàn bộ bộ gen đã được sử dụng để phân tích liên kết rộng của bộ gen và những nghiên cứu kết hợp để xác định những gen kết hợp với nguy cơ ung thư tăng. Những sắp xếp bao trùm lên toàn bộ bộ gen có thể được sử dụng để phát hiện những phiên bản mã mới, những điểm khởi đầu mới và những biến thể tách intron mới. Những sắp xếp kiểu lát gạch này cũng có thể được sử dụng để xác định những biến cố ngoại di truyền, chẳng hạn như methyl hoá DNA và khi kết hợp với một kỹ thuật được gọi là kết tủa miễn dịch chất nhiễm sắc có thể xác định bản đồ vị trí trong ổ gen của những dấu vết chất nhiễm sắc cũng như vị trí gần trong bộ gen của những yếu tố phiên mã. Những phương pháp giải trình tự hiệu suất cao có thể tạo ra hàng trăm triệu đến hàng tỷ cặp base trong một lần chạy, có thể cho phép xác định những sản phẩm gen kết hợp chưa được biết, cũng như giải trình tự có hiệu quả toàn bộ bộ gen ung thư. Sự phấn khích tạo nên do việc phát triển những kỹ thuật mới để phân tích phân tử toàn bộ khối u đã làm cho một số nhà khoa học dự báo sự kết thúc của mô bệnh học là có thể thấy được và coi những phương pháp đang tồn tại để chẩn đoán u có giá trị như những phương pháp có phép thần thông trong dự báo. Đương nhiên, khó có thể thoát khỏi sự phấn khích được tạo nên do việc phát triển những phương pháp hoàn toàn mới và có ảnh hưởng mạnh trong việc phân tích phân tử. Tuy nhiên, sẽ không có sự thay thế kỹ thuật này bằng một kỹ thuật khác. Trái lại, một chẩn đoán và tiên lượng tốt nhất của ung thư chỉ có được khi có sự kết hợp những kỹ thuật hình thái học và phân tử.

Những dấu ấn u

Những phương pháp hoá sinh với những enzym kết hợp u, hormon và những dấu ấn u khác trong máu không thể được sử dụng để chẩn đoán xác định ung thư; tuy nhiên, chúng góp phần vào việc phát hiện ung thư và trong một số trường hợp có lợi trong việc xác định hiệu quả của việc điều trị và sự xuất hiện tái phát.

Nhiều dấu ấn u đã được mô tả và những dấu ấn mới được xác định mỗi năm. Chỉ có một số ít các dấu ấn đã được chứng minh là có lợi trên lâm sàng. PSA được sử dụng để sàng lọc ung thư biểu mô tuyến tiền liệt có thể là một trong những dấu ấn u được sử dụng nhiều nhất và có hiệu quả nhất trong thực hành lâm sàng. Ung thư biểu mô tuyến tiền liệt có thể bị nghi ngờ khi mức PSA tăng được tìm thấy trong máu. Tuy nhiên, việc sàng lọc bằng PSA cũng làm nổi bật những khó khăn



gặp phải hầu như với mỗi loại dấu ấn u. Mặc dù mức PSA thường tăng trong ung thư, PSA cũng có thể tăng trong những quá sản lành tính của tuyến tiền liệt. Hơn nữa, cũng không có mức PSA đảm bảo là một người không có ung thư tuyến tiền liệt. Vì vậy, PSA vừa có độ nhạy thấp và vừa có độ đặc hiệu thấp. Những dấu ấn khác đôi khi được sử dụng trong thực hành lâm sàng, bao gồm CEA, nó được sản xuất bởi những ung thư biểu mô của đại tràng, tụy, dạ dày và vú, và AFP được sản xuất bởi những ung thư biểu mô tế bào gan, những phần sót lại của túi noãn hoàng trong tuyến sinh dục và đôi khi trong u quái ung thư biểu mô và ung thư biểu mô tế bào phôi. Đáng tiếc, giống như PSA, cả hai dấu ấn này có thể được sản xuất bởi nhiều bệnh không phải u. Vì vậy giống như PSA, xét nghiệm CEA và AFP không có cả độ nhạy và độ đặc hiệu cần thiết cho việc phát hiện sớm những ung thư. Chúng cũng được sử dụng để phát hiện những tái phát sau cắt bỏ u. Với việc cắt bỏ u có hiệu quả, những dấu ấn này mất đi trong huyết thanh, sự xuất hiện lại của chúng thường có ý nghĩa là sự bắt đầu của bệnh quay trở lại.

Những dấu ấn khác được sử dụng rộng rãi là HCG cho những u tinh hoàn, CA-125 cho những khối u buồng trứng và những globulin miễn dịch trong đa u tủy và những u tương bào chế tiết khác. Việc phát triển những xét nghiệm phát hiện những dấu ấn ung thư trong máu và những dịch của cơ thể là một lĩnh vực nghiên cứu tích cực. Một số dấu ấn được đánh giá bao gồm việc phát hiện APC, p53 và RAS đột biến trong phân của những người ung thư đại trực tràng; sự có mặt của p53 đột biến và những gen tăng methyl hoá trong đờm của những người ung thư phổi và trong nước bọt của những người ung thư đầu và cổ và việc phát hiện p53 đột biến trong nước tiểu của những người ung thư bàng quang.

Phương pháp hoá mô miễn dịch

Những dấu ấn hoá mô miễn dịch là những kháng nguyên chỉ rõ nguồn gốc u. Những dấu ấn u là sản phẩm của u ác tính có thể được phát hiện trong chính các tế bào và các dịch của cơ thể. Những dấu ấn có ý nghĩa nhất có thể là dấu ấn cho phép phân biệt chắc chắn giữa những tế bào lành tính và ác tính, đáng tiếc không có một dấu ấn nào như vậy. Tuy nhiên, một số dấu ấn thường có lợi trong việc xác định tế bào nguồn gốc của một u nguyên phát di căn hoặc kém biệt hoá. Những u di căn có thể không biệt hoá về vi thể để phân biệt được giữa nguồn gốc biểu mô và trung mô. Những dấu ấn u dựa trên việc bảo tồn những đặc điểm của những tế bào tổ tiên hoặc sự tổng hợp những protein chuyên biệt của những tế bào u giúp cho việc phân biệt này. Việc xác định dòng tế bào của những khối u không biệt hoá là cực kỳ quan trọng, bởi vì những quyết định điều trị chỉ có thể dựa trên việc xác định chính xác dòng tế bào u. Ví dụ, việc điều trị những ung thư biểu mô thường là phẫu thuật, trong khi những u lympho ác tính được điều trị bằng xạ trị hoặc hoá chất. Thuộc số những dấu ấn có lợi cho chẩn đoán này là những sản phẩm khác nhau, chẳng hạn như những globulin miễn dịch, những protein phôi, những enzym, những hormon, những protein khung xương tế bào và kết nối.

- **Những ung thư biểu mô** bộc lộ một cách đồng nhất những cytokeratin, chúng là những tơ trung gian thuộc một họ đa gen của các protein. Những dấu ấn kết hợp dòng thường có lợi trong việc xác định nguồn gốc của một ung thư biểu mô kém biệt hoá. Ví dụ, những ung thư biểu mô tuyến tiền liệt thường bộc lộ glycoprotein kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) và phosphatase acid đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSAP). Trái lại, những ung thư đại tràng âm tính với những dấu ấn này nhưng thường bộc lộ kháng nguyên ung thư biểu mô phôi (CEA). Một số ung thư biểu mô tuyến giáp bộc lộ thyroglobulin và những ung thư biểu mô vú thường bộc lộ những thụ thể nhân với estrogen và progesteron. Sự bộc lộ của kháng nguyên ung thư CA 19-9 kết hợp với những ung thư tụy và ung thư dạ dày ruột trong khi CA-125 là một dấu ấn nhạy cảm với những ung thư buồng trứng.

- **Những ung thư biểu mô thần kinh nội tiết** cũng dương tính với cytokeratin như những ung thư biểu mô khác. Tuy nhiên, chúng có thể được xác định bằng dấu ấn chromogranin, một nhóm các protein được tìm thấy trong những hạt thần kinh nội tiết. Enolase đặc hiệu nơron (NSE) là một dấu ấn khác ít đặc hiệu hơn của những tế bào thần kinh nội tiết. Những dấu ấn khác của biệt hoá thần kinh nội tiết là synaptophysin và Leu-7 (CD57). Những kháng thể đặc hiệu tồn tại với một số hormon peptid, chẳng hạn như gastrin, bombesin, ACTH (hormon hướng vỏ thượng thận), insulin, glucagon, somatostatin và serotonin.

- **Những u hắc tố ác tính** có thể không chứa sắc tố và biểu hiện như những ung thư biểu mô kém biệt hoá. Chúng thường được phân biệt bằng những nghiên cứu hoá mô miễn dịch. Những u hắc tố bộc lộ HMB-45 và protein S-100, nhưng không giống như hầu hết những ung thư biểu mô, chúng không dương tính với cytokeratin.

- **Những sacom mô mềm** bộc lộ những tơ trung gian vimentin. Vì dấu ấn này cũng dương tính trong nhiều u trung mô. Sự bộc lộ của nó chỉ có ý nghĩa khi kết hợp với những dấu ấn khác và những tiêu chuẩn hình thái học. Desmin, một tơ trung gian có lợi khác có trong những u lành tính và ác tính có nguồn gốc từ những sợi cơ trơn hoặc cơ vân. Actin đặc hiệu cơ (MSA) là một dấu ấn khác của mô cơ. Những protein tơ thần kinh là những dấu ấn rất tốt cho những u bắt nguồn từ những nơron, bao gồm u nguyên bào thần kinh và u hạch thần kinh. Enolase đặc hiệu nơron cũng có sự kết hợp mạnh với mô nơron và được tìm thấy trong hầu như tất cả những u nguyên bào thần kinh. Protein acid tơ thần kinh đệm (GFAP), tơ trung gian đầu tiên được phát hiện bộc lộ mạnh trong những sao bào và trong hầu hết những u tế bào thần kinh đệm.

- **Những u lympho ác tính** thường dương tính với kháng nguyên chung bạch cầu (LCA, CD45). Những dấu ấn cho những u lympho và bệnh bạch cầu được gộp chung vào một nhóm được gọi là “tên cụm” CD, hiện nay đã có số trên 200 loại. Những dấu ấn kháng nguyên CD giúp phân biệt giữa những lympho bào T và B, bạch cầu đơn nhân, những tế bào hạt và những biến thể thuần thực và không

thuần thực của những tế bào này. Những u ác tính của tế bào B bao gồm những u tương bào biểu hiện sự giới hạn chuỗi nhẹ của globulin miễn dịch. Một số tế bào B riêng lẻ bộc lộ những chuỗi nhẹ κ hoặc λ . Sự có mặt của cả những tế bào B dương tính với các chuỗi nhẹ κ hoặc λ chứng tỏ không phải u ác tính, trong khi việc phát hiện được chỉ một typ trên những lympho bào chứng minh chắc chắn một u lympho tế bào B đơn dòng.

- **Những u mạch** có nguồn gốc từ những tế bào nội mô bao gồm những u mạch máu và sacom mạch được xác định bằng những kháng thể kháng– kháng nguyên liên quan với yếu tố VIII hoặc do việc gắn với một số lectin.

- **Những tế bào đang tăng sinh** bộc lộ Ki-67 hoặc kháng nguyên nhân tế bào đang tăng sinh (PCNA). Mặc dù sự có mặt của những tế bào đang tăng sinh đơn thuần không xác định một chẩn đoán u ác tính, sự có mặt của những tế bào đang trong chu kỳ ở những vị trí phát triển tế bào bình thường không có gợi ý một ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Adam JM, Cory S: Life-or-death decisions by Bcl-2 protein family. *Trends Biochem Sci.* 26:61, 2001.
2. Ahr A, et al: Identification of high risk breast cancer patients by gene expression profiling. *Lancet.* 359:131, 2002.
3. Badalamenti G, et al: Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): focus on histopathological diagnosis and biomolecular features. *Ann Oncol.* 18 (Suppl 6):vi36, 2007.
4. Bertram JS: The molecular biology of cancer. *Mol Aspects Med.* 21:167, 2001.
5. Brechot C, et al: Molecular basis for development of hepatitis B virus (HBV)–related hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol.* 10:211, 2000.
6. Butel JS: Viral carcinogenesis: revelation of molecular mechanisms and etiology of human disease. *Carcinogenesis.* 21:405, 2000.
7. Choi S–H, et al: Clinicopathologic analysis of sentinel lymph node mapping in early breast cancer. *Breast. J* 9:153, 2003.
8. Cleaver JE: Common pathways for ultraviolet skin carcinogenesis in the repair and replication defective groups of xeroderma pigmentosum. *J Dermatol Sci.* 23:1, 2000.
9. Clemons M, Goss P: Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 344:276, 2001.
10. Cohen JI: Epstein–Barr virus infections. *N Engl J Med.* 343:481, 2000.
11. Dang CV, et al: The interplay between MYC and HIF in cancer. *Nature Rev Cancer.* 8:51, 2008.

12. Deng Y. et al: Telomere dysfunction and tumor suppression: the senescence connection. *Nature Rev. Cancer*. 8:450, 2008.
13. Derynck R, Akkurst RJ, Balmain A: TGF β signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet*. 29:117, 2001.
14. Dominguez-Sola D, et al: Non-transcriptional control of DNA replication by c-Myc. *Nature*. 448:445, 2007.
15. Dutta A, Lee YS: MicroRNA in cancer. *Ann Rev Path Mech Dis*. 4: 175, 2009.
16. Eeles RA et al: Multiple newly identified loci associated with prostate cancer susceptibility. *Nat Genet*. (40)3:316, 2008.
17. Eichhorst ST, Krammer PH: Derangement of apoptosis in cancer. *Lancet*. 358:345, 2001.
18. Eisenhauer EA: From the molecule to the clinic – inhibiting HER-2 to beat breast cancer. *N Engl J Med*. 344:841, 2001.
19. Esteller M: Epigenetics in cancer. *N Engl J Med*. 358:1148, 2008.
20. Fearnhead NS, Briston MP, Bodmer WF: The ABC of APC. *Hum Mol Genet*. 10:721, 2001.
21. Fox JG, Wang TC: *Helicobacter pylori* – not a good bug after all. *N Engl J Med*. 345:829, 2001.
22. Haber D: Roads leading to breast cancer. *N Engl J Med*. 343:1566, 2000.
23. Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. *Cell*. 100:57, 2000.
24. Hara D, Yarden Y: Molecular mechanisms underlying ERBB2/HER-2 action in breast cancer. *Oncogene*. 19:6102, 2000.
25. He L, et al: microRNAs join the p53 network—another piece in the tumour-suppression puzzle. *Nat Rev Cancer*. 7:819, 2007.
26. Hudis C: Trastuzumab – mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*. 357:39, 2007.
27. Hunter DJ et al.: A genome-wide association study identifies alleles in EGFR2 associated with risk of sporadic postmenopausal breast cancer. *Nat Genet*. 39(7):870, 2007.
28. Hussain S, et al: TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene*. 26:2166, 2007.
29. Jiang B-H, Liu L-Z: PI3K/PTEN signaling in tumorigenesis and angiogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 1784:150, 2008.
30. Kaelin WG: von Hippel-Lindau disease. *Annu Rev Pathol*. 2:145, 2007.
31. Kerbel RS: Tumor angiogenesis: past, present and the near future. *Carcinogenesis*. 21:505, 2000.
32. Lakhani VT, et al: The multiple endocrine neoplasia syndromes. *Annu Rev Med*. 58:253, 2007.
33. Lichtenstein P, et al: Environmental and heritable factors in causation of cancers. *N Engl J Med*. 343:78, 2000.



34. Little JB: Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 21:397, 2000.
35. Lui Y, Kulesz–Martin M: TP53 protein at the hub of cellular DNA damage response pathways through sequence–specific and non–sequence specific DNA binding. *Carcinogenesis*. 22:851, 2001.
36. Ma L, et al: Tumor invasions and metastases initiated by microRNA–10b in breast cancer. *Nature*. 449:682, 2008.
37. Michaloglou C, et al: BRAFE600 in benign and malignant human tumours. *Oncogene*. 27:877, 2007.
38. Morrison SJ, Spradling C: Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell*. 132:598, 2008.
39. Murphy PM: Chemokines and the molecular basis of metastasis. *N Engl J Med*. 345:833, 2001.
40. Nevins JR: The RB/E2F pathway and cancer. *Hum Mol Genet*. 10:699, 2001.
41. Noguera–Troise I et al: Blockade of Dll4 inhibits tumour growth by promoting non–productive angiogenesis. *Nature*. 444: 1032, 2006.
42. Polakis P: More than one way to skin a catenin. *Cell*. 105:563, 2001.
43. Rana TM: Illuminating the silence: understanding the structure and function of small RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 8:23, 2007.
44. Renlvist N, et al: A listing of human tumor antigens recognized by T cell. *Cancer Immunol Immunother*. 50:3, 2001.
45. Ridgway J, et al: Inhibition of Dll4 signalling inhibits tumour growth by deregulating angiogenesis. *Nature*. 444:1803, 2006.
46. Rustgi A: The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev*. 21:2525, 2007.
47. Sahai E: Illuminating the metastatic cascade. *Nature Rev Cancer*. 7:737, 2007.
48. Shay JW, et al: Telomerase and cancer. *Hum Mol Genet*. 10:677, 2001.
49. Sonpavde G, et al: Bevacizumab in colorectal cancer. *N Engl J Med*. 351:1690, 2004.
50. Stricker TP, Kumar V: Neoplasia. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight edition. Saunder Elsvier*. 259, 2010
51. Tavazoie SF, et al: Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastases. *Nature*. 451:157, 2008.
52. Thomas G et al: Multiple loci identified in a genome–wide association study of prostate cancer. *Nat Genet*. 40(3):310, 2008.
53. Tisdale MJ: Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition*. 17:438, 2001.
54. Venkatiaman AR: Linking the cellular functions of *BRCA* gene to cancer pathogenesis and treatment. *Ann Rev Path Mech Dis*. 4:435, 2009.
55. Vousden K, Lane D: p53 in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 8:275, 2007.
56. Walker GJ, Hayward NK: p16INK4A and p14ARF tumor suppressors in melanoma: lessons from the mouse. *Lancet*. 359:7, 2002.

57. Webb CP, Van de Woude GF: Genes that regulate metastases and angiogenesis. *J Neurooncol.* 50:71, 2000.
58. Welch PL, King M C: BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum Mol Genet.* 10:705, 2001.
59. Williams GM: Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology.* 166:3, 2001.
60. Yoshida M: Multiple viral strategies of HTLV-1 for dysregulation of cell growth control. *Annu Rev Immunol.* 19:475, 2001.
61. Young LS, Dawson CW, Eliopoulos AG: The expression and function of Epstein-Barr virus encoded latent proteins. *J Clin Pathol Mol Pathol.* 53:238, 2000.
62. Zhang W, et al: MicroRNAs in tumorigenesis: a primer. *Am J Pathol.* 171:728, 2007.
63. Zheng L, Lee W-H: The retinoblastoma gene: a prototypic and multifunctional tumor suppressor. *Exp Cell Res.* 264:2, 2001.
64. Zur Hausen H: Papillomaviruses causing cancer: evasion from host cell control in early events in carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 92:690, 2000.

Chương 8

CÁC BỆNH NHIỄM KHUẨN

1. ĐẠI CƯƠNG

Những bệnh nhiễm khuẩn là nỗi đau phổ biến nhất của loài người, những lý do chính mà con người cần có sự chăm sóc y tế và là những nguyên nhân chính của tử vong vì bệnh tật. Là chảy do vi khuẩn và do virus, viêm phổi do nhiễm khuẩn, bệnh lao, sởi, sốt rét, viêm gan B, ho gà và uốn ván gây tử vong nhiều người hàng năm hơn là tất cả các ung thư và các bệnh tim mạch. Tác động của các bệnh nhiễm khuẩn lớn nhất ở các nước kém phát triển. Ở các nước này, hàng triệu người, chủ yếu là trẻ em dưới 5 tuổi chết vì các bệnh nhiễm khuẩn có thể điều trị hoặc dự phòng được. Ngay cả ở các nước đã phát triển của châu Âu và Bắc Mỹ, tử vong, bệnh tật và mất sức sản xuất do các bệnh nhiễm khuẩn là rất lớn. Ở Mỹ, mỗi năm bệnh nhiễm khuẩn gây trên 200.000 trường hợp tử vong, trên 50 triệu ngày nằm bệnh viện và trên 2 tỷ ngày nghỉ việc hoặc nghỉ học.

Những bệnh nhiễm khuẩn là những bệnh trong đó tổn thương mô hoặc rối loạn chức năng gây nên do vi sinh vật. Nhiều bệnh trong số những bệnh này như cúm, giang mai và lao là những bệnh lây, nghĩa là có thể truyền từ người này sang người khác. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhiễm khuẩn chẳng hạn như bệnh do legionella, histoplasma và toxoplasma không phải là bệnh lây. Người bị nhiễm khuẩn không chỉ từ những người khác mà cũng từ các nguồn khác nhau, bao gồm các động vật, côn trùng, đất, không khí, các vật không có sự sống và các chủng vi khuẩn nội sinh của cơ thể người.

1.1. Tính gây nhiễm khuẩn và độc tính

Độc tính là phức hợp các bản chất cho phép một vi khuẩn gây nhiễm khuẩn và gây bệnh với mức độ trầm trọng khác nhau. Vi khuẩn phải (1) vào được cơ thể, (2) tránh được nhiều phản ứng của túc chủ, (3) thích nghi được với sự phát triển trong môi trường của người, và sống ký sinh vào nguồn vật chất của người.

1.2. Các yếu tố bảo vệ của cơ thể trong nhiễm khuẩn

Các phương thức theo đó cơ thể ngăn cản hay chứa chấp các nhiễm khuẩn được biết là các cơ chế đề kháng. Có các hàng rào giải phẫu chính với các nhiễm khuẩn – da và hệ thống lọc khí động của đường hô hấp trên – nó ngăn cản hầu hết những vi khuẩn không bao giờ xâm nhập được vào cơ thể. Lớp phủ nhầy – tiêu mao của đường hô hấp cũng là một đề kháng chủ yếu, nó là một phương tiện đẩy

các vi khuẩn xâm nhập được vào hệ thống hô hấp ra ngoài. Những chủng vi khuẩn bình thường khu trú ở đường tiêu hoá và các lỗ khác nhau của cơ thể cạnh tranh với những vi khuẩn từ bên ngoài vào, dự phòng chúng lấy đủ chất dinh dưỡng và bám vào các vị trí của túc chủ. Các lỗ của cơ thể cũng được bảo vệ bằng việc chế tiết các chất có đặc tính chống vi khuẩn, cả không đặc hiệu (ví dụ lysozym và interferon) và đặc hiệu (thường là những globulin miễn dịch IgA). Thêm vào đó, acid của dạ dày và dịch mật phá huỷ về mặt hoá học nhiều vi khuẩn được nuốt vào.

1.3. Những khác biệt có thể di truyền được

Bước đầu tiên của nhiễm khuẩn thường là một tác động qua lại đặc hiệu cao của một phân tử dính trên vi khuẩn đang gây nhiễm khuẩn với một phân tử thụ thể trên túc chủ. Nếu túc chủ không có các thụ thể thích hợp, vi sinh vật không thể gắn vào đích. Một ví dụ là *Plasmodium vivax*, một ký sinh trùng gây sốt rét ở người. Nó gây nhiễm khuẩn hồng cầu ở người bằng sử dụng quyết định kháng nguyên của nhóm máu Duffy trên bề mặt tế bào như một thụ thể. Nhiều người, đặc biệt là những người da đen không có những quyết định kháng nguyên này nên không nhạy cảm với *P. vivax*. Do đó, *P. vivax* không có ở nhiều vùng châu Phi. Những khác biệt về chủng tộc và địa dư tương tự trong tính nhạy cảm là rõ rệt với nhiều tác nhân nhiễm khuẩn bao gồm *Coccidioides immitis*, nó phổ biến hơn gấp 14 lần ở người da đen và 175 lần ở những người có tổ tiên Filipin hơn những người da trắng.

1.4. Tuổi

Tác động của tuổi trên kết cục của việc phơi nhiễm với nhiều tác nhân nhiễm khuẩn cũng được minh hoạ rõ bởi những nhiễm khuẩn ở thai nhi. Một số tác nhân nhiễm khuẩn gây bệnh trầm trọng hơn trong tử cung so với ở trẻ em và người lớn. Nhiễm khuẩn thai nhi với cytomegalovirus, virus sởi, parvovirus B19 và *Toxoplasma gondii* cản trở sự phát triển của thai. Phụ thuộc vào vi sinh vật và thời gian phơi nhiễm, nhiễm khuẩn thai nhi có thể gây nên tổn thương tối thiểu, dị tật bẩm sinh lớn hoặc tử vong. Trái lại, khi những tác nhân gây bệnh này gây nhiễm khuẩn ở trẻ em hoặc người lớn, chúng thường gây ra những bệnh không triệu chứng hoặc triệu chứng tối thiểu.

Tuổi cũng ảnh hưởng đến diễn biến của những bệnh phổ biến, chẳng hạn như ỉa chảy do virus và vi khuẩn. Ở trẻ em lớn hơn và người trưởng thành, các nhiễm khuẩn gây nên khó chịu và phiền toái, nhưng hiếm khi là bệnh nặng. Kết cục có thể khác nhau ở trẻ em dưới ba tuổi, chúng không thể bù trừ mất khối lượng nhanh do ỉa chảy nặng.

Những ví dụ khác bao gồm nhiễm khuẩn với *Mycobacterium tuberculosis*, nó gây nên bệnh lao nặng, lan tràn ở trẻ em dưới ba tuổi, có lẽ vì sự không thuần thực của hệ thống miễn dịch do trung gian tế bào. Trái lại, những người nhiều tuổi hơn có diễn biến bệnh tốt hơn. Tuy nhiên, sự thuần thực không phải luôn luôn có lợi

trong các nhiễm khuẩn. Virus Epstein–Barr thường gây nên những nhiễm khuẩn có triệu chứng ở thanh niên và người trưởng thành hơn là trẻ em. Virus Varicella–Zoster, nguyên nhân của thủy đậu, gây bệnh nặng hơn ở người lớn, bệnh nhân thường dễ phát sinh viêm phổi do virus.

Những người già thường biểu hiện bệnh nặng hơn với tất cả các nhiễm khuẩn so với người trẻ. Những bệnh hô hấp phổ biến nhất như cúm, phế viêm do phế cầu thường gây tử vong ở những người trên 65 tuổi.

1.5. Lối sống

Mối liên quan giữa lối sống và nhiễm khuẩn có lẽ rõ ràng nhất với những bệnh lây truyền theo đường tình dục. Giang mai, lậu, nhiễm khuẩn chlamydia đường tiết niệu sinh dục, AIDS và một số bệnh nhiễm khuẩn khác được truyền trước hết do tiếp xúc tình dục. Loại và số lượng của các cuộc quan hệ tình dục ảnh hưởng mạnh mẽ đến nguy cơ mắc bệnh truyền theo đường tình dục.

Những đặc điểm khác của lối sống cũng ảnh hưởng đến nguy cơ của các bệnh nhiễm khuẩn mắc phải. Những người mắc bệnh Brucella và sốt Q, những bệnh do vi khuẩn tiên phát của các động vật thuần hoá của trang trại, do tiếp xúc nhiều với các động vật bị nhiễm khuẩn hoặc các chất xuất tiết của chúng. Những nhiễm khuẩn này xảy ra ở những người làm trang trại, người chăn giữ gia súc, người mổ thịt gia súc và trong trường hợp bệnh Brucella ở những người uống sữa không được tiệt trùng. Sự truyền của một số bệnh ký sinh trùng cũng bị ảnh hưởng nhiều bởi lối sống. Bệnh Schistosomia mắc phải khi ấu trùng của ký sinh trùng gây nhiễm khuẩn theo đường nước xâm nhập vào da của một túc chủ nhạy cảm trước hết là bệnh của những nông dân làm việc trên những cánh đồng được tưới bởi nước nhiễm khuẩn. Ngoài ra, những trẻ em bơi trong các hồ và/hoặc các ao có chứa các vi sinh vật này cũng bị nhiễm khuẩn. Ấu trùng của giun móc và giun lươn sống ở đất ẩm và xâm nhập da của các chi dưới ở những người đi chân đất. Việc dùng giấy có lẽ là yếu tố duy nhất, quan trọng nhất làm giảm tỷ lệ các giun tròn truyền qua đất. Bệnh do Anisakia và Diphyllbothria là những bệnh ký sinh trùng mắc phải do ăn cá không nấu chín hoàn toàn. Bệnh toxoplasma là một nhiễm khuẩn nguyên sinh động vật được truyền từ động vật sang người do ăn phải thịt nhiễm khuẩn không được nấu chín hoàn toàn hoặc do tiếp xúc với phân mèo nhiễm khuẩn. Ngộ độc Clostridium botulinum, ngộ độc thức ăn gây nên do độc tố vi khuẩn là do ăn phải thức ăn đóng hộp không đúng quy cách.

Do con người thay đổi lối sống của mình, họ mở ra những khả năng mới cho các bệnh nhiễm khuẩn. Mặc dù tác nhân của bệnh Legionnaires phổ biến trong môi trường, các khí dung gây nên do các cây đóng băng, các vòi nước, các máy giữ độ ẩm không khí cung cấp các phương tiện gây nên nhiễm khuẩn ở người. Những lối sống truyền thống không nhất thiết bảo vệ sức khỏe. Hàng trăm nghìn trường hợp uốn ván trẻ sơ sinh ở các nước kém phát triển do bọc cuống rốn bằng đồ dơ bẩn, hoặc

phomat làm tại nhà để cầm máu. Những vật liệu này làm dừng chảy máu nhưng thường chứa các bào tử của *Clostridium tetani*, chúng nảy mầm và giải phóng các độc tố gây bệnh uốn ván. Ở các vùng của châu Phi, nhiều trường hợp bệnh ấu trùng sán dây do uống các thuốc pha chế tại chỗ có chứa *cysticercosi*, cùng với các tá dược khác, phân của những người nhiễm *Taenia solium*.

1.6. Những phản ứng của cơ thể bị tổn hại

Một rối loạn hoặc không có bất kỳ một phản ứng nào của cơ thể là hậu quả của tăng số lượng và sự trầm trọng của những nhiễm khuẩn. Sự phá vỡ của bề mặt da do chấn thương hoặc bỏng thường dẫn đến những nhiễm khuẩn vi khuẩn hoặc nấm xâm nhập. Tổn thương của bộ máy nhầy – tiêu mao của đường hô hấp, như xảy ra trong hút thuốc lá hoặc cúm cản trở việc làm sạch những vi khuẩn được hít vào và gây tăng tỷ lệ mới mắc các phế viêm nhiễm khuẩn. Việc thiếu bẩm sinh các thành phần bổ thể C5, C6, C7 và C8 cản trở việc hình thành phức hợp tấn công màng hoạt động một cách đầy đủ và cho phép nhiễm khuẩn *Neisseria* lan tràn. Những bệnh và thuốc ngăn cản việc sinh sản hoặc chức năng của bạch cầu đa nhân trung tính làm tăng tỷ lệ của nhiễm khuẩn do vi khuẩn.

Khả năng kỹ thuật kéo dài cuộc sống của những người đã bị suy yếu, việc sử dụng rộng rãi các biện pháp độc tế bào và ức chế miễn dịch và sự bành trướng nhanh của đại dịch AIDS đã dẫn đến việc tăng ngày càng nhanh số bệnh nhân với những thiếu hụt nặng các phản ứng của cơ thể. Các đơn vị bỏng và chấn thương, các trung tâm ghép và các cơ sở chăm sóc tăng cường nội và ngoại khoa “chứa đầy” những bệnh nhân không có khả năng bình thường ngăn ngừa nhiễm khuẩn. Nhiều bệnh nhân bị ức chế miễn dịch nghĩa là sự thiếu hụt ảnh hưởng đến khả năng của họ tạo ra các phản ứng viêm hoặc miễn dịch. Không chỉ những cơ thể bị ức chế trở thành bị nhiễm khuẩn dễ dàng mà họ thường bị tấn công bởi những vi khuẩn là vô hại với những người bình thường. Ví dụ những bệnh nhân thiếu bạch cầu đa nhân trung tính thường phát sinh nhiễm khuẩn máu đe dọa đến đời sống với những vi khuẩn cộng sinh bình thường có trên da và đường tiêu hoá.

Những vi khuẩn gây bệnh chủ yếu ở những cơ thể có hệ thống miễn dịch suy giảm được gọi là những tác nhân gây bệnh cơ hội. Thuật ngữ này áp dụng cho những vi khuẩn, nhiều trong số những vi khuẩn này là một phần của các chủng vi khuẩn nội sinh ở người bình thường hoặc của môi trường lợi dụng điều kiện thuận lợi của các cơ chế đề kháng không đầy đủ của cơ thể để tạo ra một cuộc tấn công độc tính hơn.

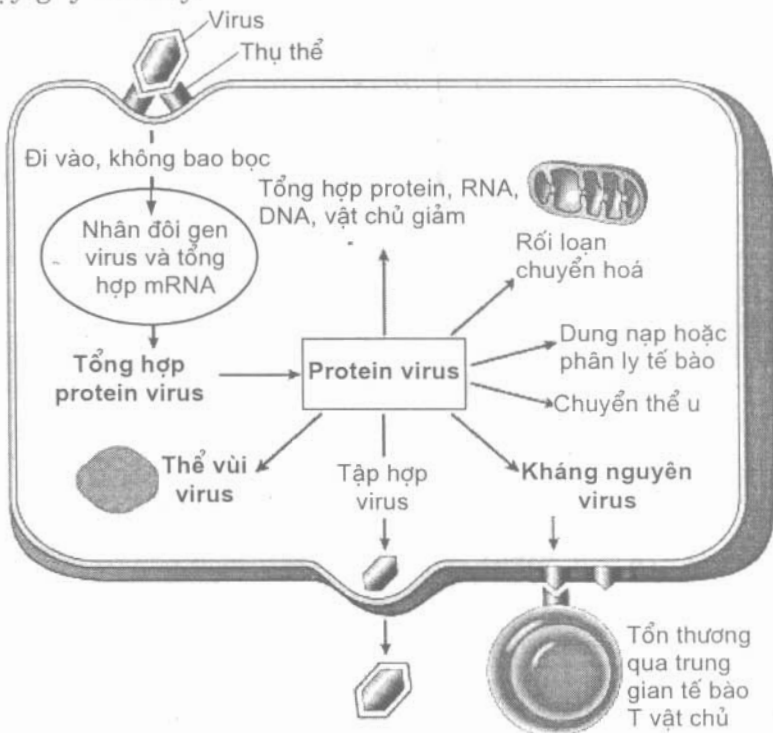
2. NHIỄM VIRUS

Những virus có kích thước từ 20 đến 30 nm và bao gồm RNA và DNA được chứa trong một vỏ protein. Một số virus được bao bọc trong một màng lipid. Những virus không có khả năng chuyển hoá hoặc sinh sản độc lập và vì vậy là những thể

ký sinh bắt buộc trong tế bào, đòi hỏi các tế bào sống trong đó chúng nhân lên. Sau xâm nhập tế bào, chúng làm chệch hướng khả năng tổng hợp và chuyển hoá của tế bào thành việc tổng hợp những acid nucleic và những protein mã hoá virus.

Virus thường gây bệnh bằng việc giết những tế bào nhiễm khuẩn, nhưng nhiều virus không giết các tế bào. Ví dụ, các rotavirus, một nguyên nhân phổ biến của ỉa chảy làm cản trở chức năng của những tế bào ruột bị nhiễm khuẩn mà không giết chúng, nó ngăn cản các tế bào ruột tổng hợp những protein vận chuyển các phân tử từ lòng ruột, vì vậy gây ỉa chảy.

Những virus cũng có thể thúc đẩy việc giải phóng các chất trung gian hoá học kích thích các phản ứng viêm và miễn dịch. Những triệu chứng của cảm lạnh phổ biến là do việc giải phóng bradykinin từ những tế bào nhiễm khuẩn. Những virus khác gây tăng sinh tế bào và tạo thành các khối u. Các virus u như ở người gây tăng sinh các tế bào vảy, bao gồm các u như thông thường và u nhú hậu môn – sinh dục.



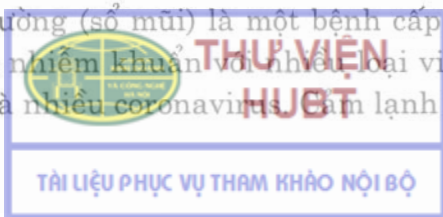
Hình 8.1. Cơ chế virus gây tổn thương tế bào

Một số virus gây nhiễm khuẩn và tồn tại trong các tế bào không cản trở các chức năng của tế bào, một quá trình được gọi là sự tiềm tàng. Những virus tiềm tàng có thể xuất hiện gây bệnh rất lâu sau nhiễm khuẩn tiên phát. Những nhiễm khuẩn cơ hội thường gây nên do các virus vừa gây những nhiễm khuẩn tiềm tàng. Cytomegalovirus và virus herpes simplex thuộc số các tác nhân cơ hội phổ biến như những tác nhân tiềm tàng và nổi lên gây bệnh ở những người có miễn dịch do trung gian tế bào bị cản trở.

2.1. Nhiễm virus đường hô hấp

Cảm lạnh thông thường

Cảm lạnh thông thường (sổ mũi) là một bệnh cấp tính tự giới hạn của đường hô hấp trên gây nên do nhiễm khuẩn với nhiều loại virus RNA, bao gồm trên 100 rhinovirus khác nhau và nhiều coronavirus. Cảm lạnh là phổ biến và phân bố toàn



cầu, lan tràn từ người sang người do tiếp xúc với các chất xuất tiết bị nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn thường hay xảy ra trong những tháng mùa đông ở vùng khí hậu ôn hoà và trong mùa mưa ở các vùng nhiệt đới, khi sự lan tràn được tạo thuận lợi bởi những chỗ đông người chen lấn.

Những virus gây nhiễm khuẩn những tế bào biểu mô hô hấp của mũi, gây sản xuất chất nhầy tăng và phù. Những rhinovirus và coronavirus có hướng tính với biểu mô đường hô hấp và sinh sản một cách tối ưu ở nhiệt độ dưới 37°C. Vì vậy, nhiễm khuẩn còn gắn với những nơi đi qua lạnh hơn của đường hô hấp trên. Những tế bào nhiễm khuẩn giải phóng các chất trung gian hoá học, chẳng hạn như bradykinin, nó gây ra nhiều triệu chứng kết hợp với cảm lạnh thông thường. Sản xuất chất nhầy tăng, cùng với xung huyết mũi và tắc ống Eustachi là tiền đề cho nhiễm khuẩn thứ phát gây viêm xoang nhiễm khuẩn và viêm tai giữa. Rhinovirus và Coronavirus không phá huỷ biểu mô hô hấp và không gây nên những biến đổi có thể nhìn thấy được. Về lâm sàng, cảm lạnh thông thường có đặc điểm là chảy nước mũi, viêm họng, ho và sốt nhẹ. Các triệu chứng kéo dài khoảng một tuần.

Cúm

Cúm là một nhiễm khuẩn cấp tự giới hạn của đường hô hấp trên và dưới gây nên bởi các chủng virus cúm (influenza virus), có thể là tiền đề cho viêm phổi. Những virus này có vỏ bọc và chứa một chuỗi đơn RNA.

Dịch tễ học

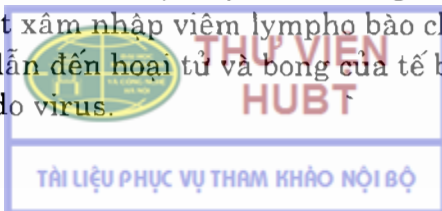
Mặc dù ba typ khác nhau của virus cúm A, B và C gây bệnh ở người, cúm A là tác nhân gây bệnh phổ biến nhất và gây bệnh trầm trọng nhất. Cúm lây nhiễm cao và các vụ dịch lan tràn khắp thế giới. Virus thay đổi theo chu kỳ các kháng nguyên bề mặt của chúng, vì vậy miễn dịch của túc chủ phát triển trong một vụ dịch thường không bảo vệ trong vụ dịch mới.

Bệnh sinh

Cúm lan tràn từ người này sang người khác do các giọt nhỏ và các chất chế tiết của đường hô hấp chứa virus. Khi tiếp cận được bề mặt tế bào biểu mô đường hô hấp, virus dính và đi vào tế bào do hợp nhất với màng tế bào, một quá trình do trung gian của glycoprotein của virus (hemagglutinin), nó gắn với các nhóm acid sialic trên biểu mô hô hấp ở người. Một khi đã ở trong tế bào, virus hướng tế bào sản xuất những virus thế hệ con cháu và gây chết tế bào. Nhiễm khuẩn thường gây tổn thương cả đường hô hấp trên và dưới. Sự phá huỷ của biểu mô có tiêu mao phá hỏng lớp màng nhầy – tiêu mao đặt tiền đề cho viêm phổi nhiễm khuẩn.

Bệnh học

Trong đường hô hấp, virus cúm gây hoại tử và bong của biểu mô đường hô hấp có tiêu mao, kết hợp với một xâm nhập viêm lympho bào chiếm ưu thế. Sự lan rộng của nhiễm khuẩn tới phổi dẫn đến hoại tử và bong của tế bào lớp phế nang và hình ảnh mô học của viêm phổi do virus.



Biểu hiện lâm sàng

Về lâm sàng, cúm biểu hiện là sự khởi phát nhanh của sốt, rét run, đau cơ, đau đầu, mệt mỏi và ho khan. Những triệu chứng có thể là những biểu hiện đầu tiên của nhiễm khuẩn đường hô hấp trên hoặc biểu hiện của viêm phế quản, viêm khí quản và viêm phổi. Những vụ dịch thường kèm theo tử vong do cả bệnh và những biến chứng của bệnh, đặc biệt ở những người già và những người mắc bệnh tim mạch. Các vaccin virus chết đặc hiệu với các chủng của vụ dịch có hiệu quả 75% trong dự phòng cúm.

Virus á cúm kết hợp với viêm tắc thanh quản

Những virus á cúm gây những nhiễm khuẩn đường hô hấp trên và dưới cấp tính, đặc biệt ở trẻ em nhỏ tuổi. Những virus có vỏ bọc chứa một chuỗi đơn RNA là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm tắc thanh quản (viêm thanh khí phế quản).

Dịch tễ học

Bệnh này phổ biến ở trẻ em dưới 3 tuổi và có đặc điểm là sưng phù dưới thanh môn, chèn ép đường khí và suy hô hấp cấp. Có bốn loại virus á cúm khác nhau về kháng nguyên. Những virus này lan truyền từ người sang người qua khí dung và những chất xuất tiết của đường hô hấp nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn này lây nhiễm cao và bệnh phân bố toàn cầu. Những virus á cúm được phân lập từ 10% trẻ em nhỏ tuổi có bệnh đường hô hấp cấp tính.

Bệnh sinh và giải phẫu bệnh

Những virus á cúm gây nhiễm khuẩn và giết những tế bào biểu mô hô hấp có tiêu mao và gây một phản ứng viêm. Ở những trẻ em rất nhỏ, quá trình này thường lan xuống đường hô hấp thấp hơn và gây nên viêm tiểu phế quản và viêm phổi. Ở trẻ em nhỏ tuổi, khí quản thường hẹp và thanh quản thì nhỏ. Khi viêm thanh khí quản xảy ra, phù chèn ép đường hô hấp trên đủ gây tắc đường thở và gây viêm tắc thanh quản. Nhiễm virus á cúm thường kết hợp với sốt, giọng khàn và ho. Viêm tắc thanh quản biểu hiện là ho như tiếng sữa, tiếng thở rít khi hít vào. Ở trẻ em lớn hơn và người lớn, những triệu chứng thường nhẹ.

Virus hợp bào đường hô hấp gây bệnh ở trẻ em

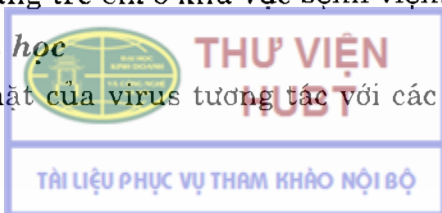
Virus hợp bào đường hô hấp (RSV) là virus RNA chuỗi xoắn đơn có vỏ bọc và là nguyên nhân chính của viêm tiểu phế quản và viêm phổi ở trẻ em.

Dịch tễ học

RSV lan truyền từ trẻ em qua trẻ em trong khí dung và chất tiết của đường hô hấp. Virus này phân bố trên toàn cầu lây nhiễm cao và hầu hết các trẻ em bị lây nhiễm RSV ở tuổi đi học. Sự lan truyền của RSV đặc biệt nhanh ở các quần thể nhạy cảm, chẳng hạn như những trẻ em ở khu vực bệnh viện.

Bệnh sinh và bệnh học

Những protein bề mặt của virus tương tác với các thụ thể đặc hiệu trên biểu



mô hô hấp của túc chủ gây nên sự gắn và hoà hợp của virus. RSV gây hoại tử và bong của biểu mô phế quản, tiểu phế quản và phế nang kết hợp với một xâm nhập viêm của lympho chiếm ưu thế. Những hợp bào nhiều nhân đôi khi được tìm thấy trong các mô nhiễm khuẩn.

Biểu hiện lâm sàng

Những trẻ còn ẵm ngửa và trẻ em nhỏ tuổi với viêm tiểu phế quản và phế viêm biểu hiện thở khô khè, ho, suy hô hấp cấp, đôi khi kèm theo sốt. Bệnh thường tự giới hạn, khỏi bệnh trong vòng 1 đến 2 tuần. Ở những trẻ em lớn hơn và người lớn, bệnh nhẹ hơn nhiều. Ở những trẻ em khoẻ mạnh, tử vong do nhiễm khuẩn RSV rất thấp, nhưng tăng rất cao (tới 20% – 40%) ở những trẻ em nằm trong bệnh viện với bệnh tim bẩm sinh hoặc suy giảm miễn dịch.

Adenovirus gây những tổn thương hoại tử đường hô hấp

Adenovirus là những virus DNA không có vỏ bọc được phân lập từ đường hô hấp và đường ruột của người và động vật. Một số typ huyết thanh là nguyên nhân phổ biến của bệnh đường hô hấp cấp và viêm phổi do adenovirus. Một số adenovirus là những nguyên nhân quan trọng của bệnh phổi mạn tính ở trẻ còn ẵm ngửa và trẻ em.

Bệnh học

Những tổn thương bệnh học bao gồm viêm phế quản và viêm tiểu phế quản hoại tử, trong đó những tế bào biểu mô bong và những tế bào viêm có thể lấp đầy các tiểu phế quản bị tổn thương. Viêm phổi kẽ có đặc điểm là những vùng cứng chắc với hoại tử lan rộng, xuất huyết và xâm nhập viêm của bạch cầu đơn nhân. Hai typ riêng biệt của các thể vùi trong nhân – những tế bào “hoen ô” và những thể vùi typ A Cowdry – gặp ở những tế bào biểu mô của tiểu phế quản và những tế bào lót phế nang.

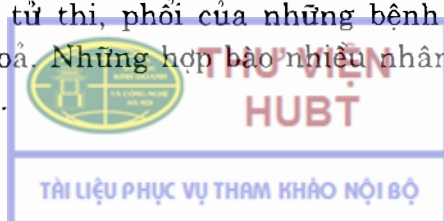
Những adenovirus typ 40 và 41 gây nhiễm khuẩn tế bào biểu mô của đại tràng và ruột non ở cả những túc chủ miễn dịch mạnh và suy giảm miễn dịch. Những bệnh nhân AIDS đặc biệt nhạy cảm với các nhiễm khuẩn đường tiết niệu gây nên do adenovirus typ 35.

Hội chứng hô hấp cấp tính trầm trọng (SARS) kết hợp với coronavirus

Vào đầu năm 1993, một vụ dịch viêm phổi nặng bắt đầu ở tỉnh Quảng Đông Trung Quốc. Sau đó bệnh lan tràn theo đường của những người du lịch tới các nước châu Á và Mỹ, Canada và châu Âu. Tác nhân gây bệnh nhanh chóng được xác định là một coronavirus mới, nó có thể là đột biến từ một túc chủ không phải người.

Bệnh học

Khi khám nghiệm tử thi, phổi của những bệnh nhân chết vì SARS có tổn thương phế nang lan toả. Những hợp bào nhiều nhân không có các thể vùi virus cũng đã được phát hiện.



Hình ảnh lâm sàng

Về lâm sàng, SARS bắt đầu với sốt và đau đầu, ngay sau đó là ho và khó thở. Giảm lympho bào trong máu là phổ biến và các mức aminotransferase tăng nhẹ. Hầu hết bệnh nhân hồi phục, nhưng tỷ lệ tử vong cao tới 15% ở những người già và ở những bệnh nhân mắc các bệnh đường hô hấp khác. Không có điều trị đặc hiệu.

2.2. Những ngoại ban do virus

Sởi (rubeon)

Virus sởi là virus RNA chuỗi đơn có vỏ bọc, gây bệnh tự giới hạn, lây nhiễm cao, cấp tính, có đặc điểm là có các triệu chứng của đường hô hấp trên cấp tính, sốt và phát ban, có thể gây nhiễm khuẩn đường hô hấp gây tử vong.

Dịch tễ học

Virus sởi được truyền tới người trong các khí dung và các chất xuất tiết của đường hô hấp. Trong những quần thể dân cư không được tiêm phòng dịch, sởi trước hết là một bệnh ở trẻ em. Cuộc sống hiện nay đã được cải thiện, những vaccin có hiệu quả cao trong dự phòng sởi và loại trừ sự lan tràn của virus. Những nỗ lực mới tiêm vaccin cho toàn dân đã làm cho bệnh sởi không còn phổ biến ở nhiều nước. Những nỗ lực tương tự cũng đang được tiến hành trên toàn thế giới để gây miễn dịch cho tất cả trẻ em. Sởi đặc biệt nặng ở những người trẻ, những người ốm, suy dinh dưỡng. Ở những nước nghèo khổ, bệnh có tỷ lệ tử vong cao (10 – 25%). Trong những năm mới đây, sởi được ước đoán gây ra tử vong 1,5 triệu trẻ em mỗi năm và còn là một nguyên nhân chính tử vong toàn cầu có thể dự phòng được bằng vaccin. Khi sởi lần đầu tiên được du nhập vào các quần thể dân cư trước đó chưa tiếp xúc (ví dụ những người Mỹ thổ dân, những người ở đảo Thái Bình Dương), nhiễm khuẩn lan rộng có tỷ lệ tử vong rất cao.

Bệnh sinh

Vị trí đầu tiên nhiễm khuẩn là các màng niêm mạc của vòm họng và phế quản. Hai glycoprotein bề mặt được gọi là các protein “H” và “F”, làm trung gian cho dính và hợp nhất virus với biểu mô hô hấp. Từ những tế bào này, những virus lan tràn tới các hạch bạch huyết vùng rồi đi vào dòng máu, dẫn đến lan tràn rộng với tổn thương chủ yếu của da và các mô lympho. Ban đỏ là do tác động của lympho bào T trên các tế bào nội mô bị nhiễm virus.

Bệnh học

Virus sởi gây hoại tử biểu mô hô hấp bị nhiễm khuẩn, kết hợp với một xâm nhập viêm lympho bào chiếm ưu thế. Ở da, virus gây nên viêm mạch của các mạch máu nhỏ. Quá sản lympho thường nổi bật ở các hạch bạch huyết cổ và mạc treo, lách, ruột thừa. Trong các mô lympho, virus đôi khi gây hợp nhất của các tế bào nhiễm khuẩn, sinh ra những tế bào khổng lồ nhiều nhân chứa tới hàng trăm nhân

với cả các thể vùi trong bào tương và trong nhân. Những tế bào này, được gọi là những tế bào khổng lồ Warthin Finkendey là đặc trưng bệnh học của bệnh sởi.

Biểu hiện lâm sàng

Sởi biểu hiện đầu tiên là sốt, chảy nước mũi, ho và viêm kết mạc và tiến triển tới những tổn thương niêm mạc và da đặc trưng. Những tổn thương niêm mạc được biết là các điểm Koplik, xuất hiện trên niêm mạc miệng phía sau và bao gồm các chấm trắng xám nhỏ trên một nền đỏ. Những tổn thương da bắt đầu ở mặt như một dát sần đỏ, nó thường lan tràn tới thân mình và các chi. Dát phai màu dần trong 3 đến 5 ngày và các triệu chứng giảm dần. Diễn biến lâm sàng của sởi có thể nặng hơn nhiều ở những trẻ em ít tuổi hơn, những người suy dinh dưỡng, hoặc những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Sởi thường dẫn đến nhiễm khuẩn vi khuẩn thứ phát, đặc biệt là viêm tai giữa và viêm phổi.

Bệnh rubeon kết hợp với các dị tật bẩm sinh

Virus Rubella là một virus RNA chuỗi đơn, có vỏ bọc gây bệnh hệ thống tự giới hạn, nhẹ, thường kết hợp với phát ban. Nhiều nhiễm khuẩn nhẹ đến mức không được chú ý đến. Tuy nhiên, ở phụ nữ có mang, rubella là một yếu tố bệnh sinh gây phá huỷ ở thai nhi. Nhiễm khuẩn vào giai đoạn đầu có mang có thể gây chết của bào thai, đẻ non, các dị tật bẩm sinh bao gồm điếc, đục nhân mắt, thiên đầu thống, dị hình tim và chậm phát triển tinh thần.

Dịch tễ học

Tác nhân gây bệnh lan tràn từ người sang người trước hết theo đường hô hấp. Nhiễm khuẩn xảy ra trên toàn cầu. Rubeon không lây nhiễm cao và ở những quần thể dân cư không được tiêm vaccin, 10 đến 15% những phụ nữ trẻ còn nhạy cảm với nhiễm khuẩn trong những năm còn chữa đẻ. Vaccin virus sống giảm độc lực hiện nay có thể dự phòng bệnh rubeon và đã loại trừ phần lớn bệnh ở các nước phát triển.

Bệnh sinh

Rubella gây nhiễm khuẩn biểu mô hô hấp, sau đó reo rắc tới các cơ quan khác nhau qua dòng máu và các bạch mạch. Ban rubeon được cho là hậu quả của một phản ứng miễn dịch với các virus đã lan tràn. Nhiễm khuẩn thai nhi xảy ra qua rau thai trong giai đoạn nhiễm virus huyết của bệnh ở người mẹ. Thai nhi bị nhiễm khuẩn bẩm sinh còn bị nhiễm khuẩn kéo dài và thải một lượng lớn virus vào các dịch của cơ thể, ngay cả sau khi sinh. Nhiễm khuẩn của người mẹ sau khi có mang 20 tuần thường không gây bệnh ở thai nhi một cách có ý nghĩa.

Bệnh học

Ở hầu hết bệnh nhân, bệnh rubeon là một bệnh sốt, cấp tính, nhẹ với chảy nước mũi, viêm kết mạc, bệnh hạch sau tai và ban lan tràn từ mặt xuống thân mình và các chi. Ban mất đi sau ba ngày và hiếm gặp các biến chứng. Có tới 30% những nhiễm khuẩn hoàn toàn không có triệu chứng.

Ở bào thai, tim, mắt và não là những cơ quan hay bị tổn thương nhất. Những tổn thương của tim bao gồm hẹp van động mạch phổi, thiếu sản động mạch phổi, khuyết vách liên thất, còn ống động mạch. Đục nhân mắt, thiên đầu thông và khuyết vồng mạc có thể xảy ra. Dieck là một biến chứng phổ biến của bệnh rubeon phổi. Tổn thương não nặng có thể gây chứng não nhỏ và chậm phát triển tinh thần.

Parovirus B19 ở người

Parovirus B19 ở người là một virus DNA chuỗi đơn gây các nhiễm khuẩn hệ thống có đặc điểm là ban, đau khớp và gián đoạn tạm thời trong sản xuất hồng cầu.

Bệnh sinh

Parovirus B19 ở người lan tràn từ người sang người theo đường hô hấp. Nhiễm khuẩn là phổ biến và xảy ra trong các đợt bộc phát, chủ yếu ở trẻ em. Cũng chưa biết rõ là những tế bào nào ngoài tiền thân của hồng cầu, hỗ trợ cho sự phiên mã của virus, nhưng sự phiên mã ở một số vị trí của đường hô hấp trước khi reo rắc vào các hồng cầu có thể xảy ra.

Bệnh học

Parovirus B19 ở người gây nên những biến đổi tế bào bệnh học đặc trưng trong các tế bào tiền hồng cầu. Nhân của tế bào bị tổn thương to ra và chất nhiễm sắc bị di chuyển ra chu vi do một vật liệu ưa eosin giống kính mờ ở trung tâm.

Những biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những bệnh nhân bị bệnh ngoại ban nhẹ được biết như “ban đỏ truyền nhiễm”, được kèm theo bởi sự gián đoạn không triệu chứng trong tạo hồng cầu. Tuy nhiên, ở những người thiếu máu tiêu huyết mạn tính, sự gián đoạn trong sản xuất hồng cầu gây nên một thiếu máu nặng có khả năng gây tử vong được biết là cơn bất sản tạm thời. Khi bào thai bị nhiễm khuẩn bởi parovirus B19 của người, sự dừng tạm thời tạo hồng cầu có thể dẫn đến thiếu máu nặng, phù thai nhi và chết trong tử cung, một kết cục xảy ra trong khoảng 10% những nhiễm khuẩn của mẹ.

Bệnh đậu mùa

Bệnh đậu mùa là một ngoại ban nguy hiểm vừa được tiêu diệt. Bệnh đậu mùa là một nhiễm khuẩn virus ngoại ban lây nhiễm cao gây nên bởi virus đậu mùa, một thành phần của họ Poxviridae. Những virus liên quan gồm bệnh đậu mùa khỉ và bệnh đậu mùa bò.

Dịch tễ học

Bệnh đậu mùa rõ ràng là một bệnh cổ. Ban giống bệnh đậu mùa được tìm thấy ở xác ướp của vua Ai cập cổ đại Ramses V, chết vào năm 1160 trước công nguyên. Nhiễm khuẩn này phổ biến ở châu Âu và đã được mang tới Tân Thế giới với sự di cư của những thực dân Tây Ban Nha vào thế kỷ XV và XVI. Jenner đã thực hiện việc dùng vắc xin có hiệu quả lần đầu vào năm 1796 khi ông sử dụng bạch huyết của đậu bò lấy từ tay của một người vắt sữa bò bị nhiễm khuẩn để chủng cho một đứa trẻ. Vào năm 1967 Tổ chức Y tế Thế giới bắt đầu thực hiện một chiến dịch có

hiệu quả để điều trị khỏi bệnh đậu mùa. Đại dịch đậu mùa xảy ra lần cuối cùng vào năm 1977 ở Somalia và những trường hợp ở người được báo cáo lần cuối cùng là những nhiễm khuẩn mắc phải ở trong phòng thí nghiệm. Vào ngày 5 tháng 5 năm 1980, Tổ chức Y tế Thế giới đã công bố tiêu diệt toàn cầu bệnh đậu mùa.

Bệnh sinh và bệnh học

Bệnh đậu mùa được truyền giữa những người bị đậu mùa và những người nhạy cảm qua những giọt nhỏ và khí dung của nước bọt bị nhiễm khuẩn. Chuẩn độ virus cao nhất trong tuần đầu của nhiễm khuẩn. Virus ổn định cao và còn duy trì tính nhiễm khuẩn của nó trong một thời gian dài ngoài túc chủ người. Hai typ riêng biệt của bệnh đậu mùa đã được nhận biết. Variola minor (hoặc alastrim) được tìm thấy ở châu Phi, Nam Mỹ và châu Âu và được phân biệt bằng độc tính nhẹ hơn của nó và tổn thương mụn đậu nhỏ hơn.

Những hình ảnh vi thể của các túi nhỏ ở da có thoái hoá liên vòng và các vùng thưa thớt của thoái hoá dạng cầu. Việc phát hiện các thể vùi ưa eosin trong bào tương, (các thể Guarnieri) có giá trị chẩn đoán. Những bong nước nhỏ cũng có thể xảy ra ở vòm miệng, họng, khí quản và thực quản. Trong những trường hợp nặng của bệnh đậu mùa, có tổn thương của dạ dày và ruột, viêm gan và viêm thận kẽ.

Biểu hiện lâm sàng

Thời gian ủ bệnh của bệnh đậu mùa là khoảng 12 ngày (giới hạn từ 7 đến 17 ngày) sau khi phơi nhiễm. Khi tiếp xúc với virus ở dạng khí dung, virus đậu mùa đi qua đường hô hấp trên và dưới đi vào các hạch bạch huyết vùng, ở đây chúng được nhân lên và gây hậu quả nhiễm virus máu. Những biểu hiện lâm sàng bắt đầu một cách đột ngột với một mẩn, sốt, nôn và đau đầu. Ban đặc trưng, rõ rệt nhất ở mặt nhưng cũng lan tới tay và cẳng tay sau hai đến ba ngày. Phát ban xuất hiện tiếp sau đó ở chân và lan tràn hướng tâm tới thân mình vào tuần lễ sau đó. Tổn thương thường theo kiểu phân bố ly tâm ở mặt và các chi. Tổn thương tiến triển nhanh chóng từ vết dát đến các vết sần rồi đến các nang của mụn mủ. Những tổn thương của đậu mùa thường còn đồng thời về giai đoạn phát triển. Trong 8 đến 14 ngày sau khởi phát bệnh, các mụn mủ tạo thành vảy, nó sẽ để lại một vết sẹo lõm khi khỏi sau ba đến bốn tuần lễ.

2.3. Quai bị

Virus quai bị là virus RNA sợi đơn có vỏ bọc gây nên một bệnh hệ thống tự giới hạn cấp tính, có đặc điểm là sưng tuyến mang tai và viêm não màng não.

Dịch tễ học

Quai bị phân bố toàn cầu và trước hết là một bệnh ở trẻ em. Bệnh lan tràn từ người sang người qua đường hô hấp. Bệnh lây nhiễm cao và 90% những người nhạy cảm phơi nhiễm trở thành bị nhiễm khuẩn, mặc dù chỉ 60% đến 70% các trường hợp phát sinh triệu chứng. Một vacxin quai bị giảm độc lực dự phòng được bệnh quai bị và bệnh đã được loại trừ ở hầu hết các nước phát triển.

Bệnh sinh

Quai bị bắt đầu với một nhiễm virus của biểu mô đường hô hấp. Virus sau đó lan tràn qua hệ thống máu và bạch huyết để gây nhiễm khuẩn các vị trí khác, phổ biến nhất là tuyến nước bọt (đặc biệt là tuyến mang tai), hệ thống thần kinh trung ương, tụy và tinh hoàn. Hệ thống thần kinh trung ương bị tổn thương trong hơn một nửa số trường hợp, gây bệnh có triệu chứng trong 10%. Viêm tinh hoàn – mào tinh hoàn xảy ra ở 30 % nam giới bị nhiễm khuẩn sau tuổi dậy thì.

Bệnh học

Virus quai bị gây hoại tử những tế bào bị nhiễm khuẩn, nó thường kết hợp với một xâm nhập viêm lympho bào chiếm ưu thế. Những tuyến nước bọt bị tổn thương, sưng to, các ống tuyến được phủ bởi một biểu mô hoại tử và mô kẽ bị xâm nhập bởi những lympho bào. Trong viêm tinh hoàn – mào tinh hoàn do quai bị, tinh hoàn bị sưng to gấp ba lần kích thước bình thường. Sưng của nhu mô tinh hoàn khu trú ở vùng vỏ trắng, gây nên những ổ nhồi máu. Viêm tinh hoàn do quai bị thường một bên và vì vậy hiếm khi gây vô sinh.

Biểu hiện lâm sàng

Quai bị thường bắt đầu với sốt, mệt mỏi, sau đó là sưng đau của các tuyến nước bọt, thường một hoặc cả hai bên tuyến mang tai. Tổn thương màng não có triệu chứng thường biểu hiện là đau đầu, cứng cổ và nôn. Trước khi vacxin được phổ cập, quai bị là nguyên nhân chính của viêm màng não và viêm não do virus. Mặc dù bệnh nặng ở tụy hiếm gặp trong quai bị, hầu hết bệnh nhân có biểu hiện tăng hoạt tính của amylase huyết tương.

2.4. Nhiễm virus đường ruột

Nhiễm rotavirus

Nhiễm rotavirus là nguyên nhân phổ biến nhất của ỉa chảy nặng trên toàn cầu, có thể dẫn đến mất nước và tử vong nếu không điều trị. Virus sợi kép RNA này thường gây nhiễm khuẩn ở trẻ em.

Dịch tễ học

Nhiễm rotavirus được truyền từ người này sang người khác theo con đường miệng– phân. Nhiễm khuẩn phổ biến nhất ở trẻ em. Bệnh nhân thường thải ra một lượng lớn virus trong phân. Những anh chị em ruột, các nhóm bạn cùng chơi, bố mẹ, thực phẩm, nước và các bề mặt của môi trường dễ bị lây nhiễm virus. Đỉnh cao của tuổi nhiễm khuẩn là 6 tháng đến 2 năm, và thực ra tất cả trẻ em đã bị nhiễm khuẩn vào lúc 4 tuổi.

Bệnh sinh

Rotavirus gây nhiễm khuẩn những tế bào ruột của đoạn trên ruột non, gây rối loạn hấp thu của đường, mỡ và các ion khác. Rối loạn thẩm thấu gây mất dịch rõ rệt vào trong lòng ruột, gây ỉa chảy và mất nước. Những tế bào nhiễm khuẩn bong

khỏi các vi nhung mao và biểu mô mới sinh mất khả năng hấp thu đầy đủ chất dinh dưỡng.

Bệnh học

Những thay đổi giải phẫu bệnh trong nhiễm rotavirus chủ yếu xảy ra ở tá tràng và hồi tràng. Ở đây, những vi nhung mao ruột ngắn lại kết hợp với xâm nhập nhẹ của những bạch cầu đa nhân trung tính và những lympho bào.

Biểu hiện lâm sàng

Nhiễm rotavirus biểu hiện là nôn, sốt, đau bụng, ỉa chảy nặng. Nôn thường tồn tại trong hai đến ba ngày, trong khi ỉa chảy tiếp tục trong 5 đến 8 ngày. Nếu không được bù nước thích hợp, ỉa chảy có thể gây mất nước dẫn đến tử vong ở trẻ em.

Ỉa chảy do virus Norwalk và các virus khác

Cùng với rotavirus, có nhiều virus khác gây ỉa chảy, bao gồm các adenovirus, calicivirus và astrovirus. Hiểu biết rõ nhất là họ Norwalk của các virus RNA không có vỏ, một nhóm các calicivirus có những tên riêng (ví dụ virus Norwalk, virus Snow Mountain, virus Sapporo) kết hợp với vị trí bùng phát đặc biệt. Virus Norwalk gây nên một phần ba tất cả các vụ bùng phát của ỉa chảy. Những virus này gây viêm dạ dày ruột ở trẻ em và người lớn với nôn và ỉa chảy tự giới hạn, giống như do rotavirus. Những virus Norwalk gây nhiễm khuẩn những tế bào của đoạn đầu ruột non và gây nên những thay đổi giống như những thay đổi xảy ra với rotavirus.

2.5. Sốt xuất huyết do virus

Sốt xuất huyết do virus là một nhóm ít nhất 20 nhiễm khuẩn do virus khác nhau gây xuất huyết, choáng mức độ khác nhau và đôi khi gây tử vong. Có nhiều loại sốt xuất huyết tương tự trong các vùng khác nhau của thế giới, phần lớn được gọi tên theo vùng ở đó, lần đầu tiên được mô tả. Sốt xuất huyết bao gồm các thành viên của bốn họ virus—Bunyaviridae, Flaviviridae, Arenaviridae và Filoviridae. Trên cơ sở sự khác nhau của đường lây truyền, những vật chủ trung gian và các đặc tính dịch tễ khác, sốt xuất huyết do virus được chia thành bốn nhóm: muỗi truyền, ve truyền, động vật truyền sang người và những filovirus, virus Marburg và Ebola, trong đó đường truyền chưa rõ.

Sốt vàng

Sốt vàng là một sốt xuất huyết cấp tính, đôi khi kết hợp với hoại tử gan lan rộng có thể dẫn đến suy gan nặng và vàng da. Bệnh gây nên do flavivirus do côn trùng truyền, một virus RNA sợi đơn có vỏ. Những flavivirus gây bệnh khác gây sốt xuất huyết Omsk và bệnh rừng Kyasanur.

Dịch tễ học

Sốt vàng lần đầu tiên được nhận biết như một bệnh ở Tân thế giới vào thế kỷ thứ XVII, nhưng nguồn gốc của nó có lẽ từ châu Phi. Ngày nay, virus chỉ giới hạn ở



một số vùng của châu Phi và Nam Mỹ, bao gồm cả những vùng rừng núi và thành thị. Nguồn dự trữ thông thường của virus là khỉ sống ở trên cây, tác nhân được truyền giữa chúng trong các vòm cây rừng bởi muỗi. Những con khỉ này là nguồn dự trữ vì các virus không bao giờ giết chúng hoặc làm cho chúng bị ốm. Những người mắc phải sốt vàng của rừng do họ đi vào rừng và bị đốt bởi muỗi *Aedes* nhiễm khuẩn. Khi trở về làng hoặc thành phố, người bị nhiễm virus trở thành nguồn dự trữ của sốt vàng thành dịch trong khung cảnh thành thị, ở đây *Aedes aegyptii* là vật chủ trung gian truyền bệnh.

Bệnh sinh

Khi được truyền sang người từ muỗi, virus nhân lên trong mô và tế bào nội mô và rồi được reo rắc qua dòng máu. Virus này có hướng tính với các tế bào gan, ở đây đôi khi nó gây nên phá huỷ tế bào gan cấp tính. Tổn thương lan rộng của nội mô của các huyết quản nhỏ có thể dẫn đến mất tính toàn vẹn của mạch máu, xuất huyết và sốc.

Bệnh học

Virus sốt vàng gây hoại tử đông của những tế bào gan, nó bắt đầu trong những tế bào ở vùng giữa của tiểu thụ gan và lan tràn về phía tĩnh mạch trung tâm và khoảng cửa. Nhiễm khuẩn đôi khi gây nên những vùng hội tụ ở vùng trung gian của tiểu thụ gan (hoại tử vùng trung gian). Trong những trường hợp nặng nhất, toàn bộ tiểu thụ có thể bị hoại tử. Một số tế bào gan bị hoại tử mất nhân và trở nên ưa eosin mạnh. Chúng thường tách khỏi những tế bào gan lân cận, trong trường hợp này chúng được biết là các thể Councilman (ngày nay được nhận biết là những thể chết tế bào theo chương trình). Những tế bào gan cũng có thể thoái hoá mờ dạng giọt nhỏ.

Biểu hiện lâm sàng

Sốt vàng có đặc điểm là khởi phát đột ngột của sốt, rét run, đau đầu, đau cơ, buồn nôn và nôn. Sau 3 đến 5 ngày, một số bệnh nhân có biểu hiện của suy gan, có vàng da (vì vậy được gọi là sốt vàng), thiếu các yếu tố đông máu và chảy máu lan toả. Nôn ra các cục máu đông ("nôn đen") là hình ảnh kinh điển của những trường hợp nặng của sốt vàng. Những bệnh nhân có suy gan nặng đi vào hôn mê và chết trong vòng 10 ngày kể từ khi khởi phát bệnh. Tử vong chung của sốt vàng là 5%, nhưng trong những trường hợp vàng da, nó tăng tới 30%.

Sốt xuất huyết Ebola

Sốt xuất huyết Ebola là một bệnh do virus nặng gây nên do virus Ebola, một virus RNA thuộc nhóm Filoviridae. Nó gây sốt xuất huyết với tỷ lệ tử vong cao ở người trong nhiều vùng của châu Phi. Chỉ có một Filovirus khác gây bệnh ở người là virus Marburg, nó gây nên sốt xuất huyết Marburg.

Dịch tễ học

Virus Ebola lần đầu tiên xuất hiện ở châu Phi với hai vụ bùng phát bệnh xảy



ra hầu như đồng thời ở Zaire và Sudan năm 1976. Những vụ bùng phát mới nhất của sốt xuất huyết Ebola xảy ra ở châu Phi năm 2000 và 2001. Ở Uganda, virus gây bệnh ở 425 người với tỷ lệ tử vong là 53% và ở biên giới của nước Cộng hoà Congo và Gabon có 122 người bị nhiễm khuẩn với tỷ lệ tử vong là 80%. Trong thể hoang dại, virus gây nhiễm khuẩn ở người, đười ươi, tinh tinh và khỉ. Nguồn dự trữ tự nhiên của virus Ebola còn chưa được biết rõ, mặc dù có giả thuyết cho rằng nguồn dự trữ từ động vật. Những cán bộ y tế và những thành viên của gia đình bị nhiễm khuẩn là do phơi nhiễm với virus trong khi điều trị cho những bệnh nhân sốt xuất huyết Ebola hoặc trong khi chuẩn bị lễ tang cho những thi thể của người bị chết. Virus có thể được truyền qua các chất tiết của cơ thể, máu hoặc các kim tiêm đã sử dụng.

Bệnh sinh và bệnh học

Virus Ebola gây tổn thương mô phá huỷ lan rộng nhất so với tất cả các tác nhân sốt xuất huyết do virus. Virus nhân lên mạnh trong những tế bào nội mô, những thực bào đơn nhân và những tế bào gan. Hoại tử nặng nhất trong gan, thận, các tuyến sinh dục, lách và các hạch bạch huyết. Những phát hiện đặc trưng trong gan bao gồm hoại tử tế bào gan, tăng sinh tế bào Kupffer, các thể Coucilman và thoái hoá mỡ hạt nhỏ. Phổi thường bị xuất huyết và những chấm xuất huyết thường có ở da, các màng niêm mạc, các cơ quan nội tạng. Tổn thương lưới vi mạch và tăng tính thấm thành mạch là những nguyên nhân quan trọng của sốc.

Biểu hiện lâm sàng

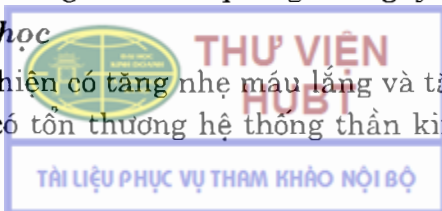
Thời kỳ ủ bệnh thay đổi từ 2 đến 21 ngày. Những triệu chứng ban đầu bao gồm đau đầu, yếu ớt và sốt, sau đó là ỉa chảy, buồn nôn và nôn. Một số bệnh nhân biểu hiện chảy máu rõ rệt, bao gồm chảy máu từ các vị trí tiêm, những chấm xuất huyết, chảy máu dạ dày ruột, chảy máu lợi. Những phụ nữ có mang thường xảy thai tự phát và tử vong cao ở những trẻ sinh từ những bà mẹ chết vì sốt xuất huyết Ebola.

Virus West Nile

Virus lan tràn giữa những vật chủ trung gian muỗi và chim và sự phân bố về địa lý của nó đang tăng do hậu quả của sự lan tràn của chim di trú bị nhiễm khuẩn. Virus West Nile (WNV) [Virus Tây sông Nile] được phân lập năm 1937 từ một phụ nữ bị sốt ở vùng Tây sông Nile ở Uganda. Từ đó, nó lan nhanh sang Địa Trung Hải và các vùng ôn đới ở châu Âu. Trong năm 1999, WNV được xác định ở Tây bán cầu lần đầu tiên khi nó gây một vụ bùng phát viêm não màng não ở thành phố New York và vùng xung quanh. Vụ bùng phát này làm cho 59 bệnh nhân phải vào bệnh viện và gây tử vong 7 trường hợp. Vào năm 2003, nhiễm khuẩn được xác định ở 4000 người từ 40 quốc gia và gây tử vong 263 trường hợp.

Bệnh sinh và bệnh học

Các xét nghiệm phát hiện có tăng nhẹ máu lắng và tăng bạch cầu nhẹ; dịch não tủy ở những bệnh nhân có tổn thương hệ thống thần kinh trung ương trong, lắng



vừa phải nhiều loại tế bào và tăng protein. Virus có thể được phân lập từ máu tới 10 ngày ở những người sốt có miễn dịch tốt, và muộn tới 22 đến 28 ngày sau nhiễm khuẩn ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Đỉnh cao của nhiễm virus máu xảy ra vào 4 đến 8 ngày sau nhiễm khuẩn. Khám nghiệm tử thi những trường hợp gây tử vong từ vụ bùng phát dịch ở Thành phố New York đã phát hiện viêm màng não hoặc viêm não bạch cầu đơn nhân. Viêm tạo thành các nốt thần kinh đệm nhỏ và những tụ tập viêm quanh mạch trong chất trắng và xám. Thân não, đặc biệt là tủy bị tổn thương lan rộng nhất và trong một số trường hợp các rễ thần kinh sọ có xâm nhập viêm của bạch cầu đơn nhân nội thần kinh. Có các mức khác nhau của hoại tử nơron trong chất xám, thoái hoá của nơron và thực thần kinh.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những nhiễm khuẩn WNV ở người không có biểu hiện lâm sàng, với bệnh rõ rệt chỉ xảy ra ở 1 trong 100 nhiễm khuẩn. Thời gian ủ bệnh là từ 3 đến 15 ngày. Khi các triệu chứng xảy ra, chúng thường bao gồm sốt, thường kèm theo là ban, bệnh hạch và viêm đa khớp. Những bệnh nhân với bệnh nặng có thể phát sinh viêm màng não và viêm não vô khuẩn cấp tính (kết hợp với cứng cổ, nôn, lẫn rối loạn ý thức, buồn ngủ, rung của các chi, các phản xạ bất thường, co giật, tê liệt và hôn mê). Viêm tủy trước, gan lách to, viêm gan, viêm tụy và viêm cơ tim xảy ra. Khả năng phát sinh bệnh nặng tăng theo tuổi. Nhiễm khuẩn hệ thống thần kinh trung ương kết hợp với tỷ lệ tử vong từ 4 đến 13% và cao nhất ở những người già.

2.6. Virus herpes

Họ virus Herpesviridae bao gồm một số lượng lớn những virus DNA có vỏ bọc nhiều trong số những virus này gây nhiễm khuẩn ở người. Hầu hết các virus herpes bộc lộ một số quyết định kháng nguyên chung và nhiều virus gây các triệu chứng lâm sàng. Ví dụ như nhân typ A (các thể ưa eosin vây quanh bởi một quang sáng). Những tác nhân gây bệnh ở người quan trọng nhất trong các virus herpes là varicella-zoster, herpes simplex, virus Epstein-Barr, virus herpes 6 ở người (HHV6, nguyên nhân của bệnh rubella) và cytomegalovirus. Mới đây virus herpes 8 ở người (HHV8) được cho là có vai trò bệnh sinh trong sarcoma kaposi ở những bệnh nhân nhiễm HIV. Những virus herpes cũng được phân biệt bởi khả năng của chúng còn tiềm tàng trong một thời gian dài.

Nhiễm varicella-zoster

Phơi nhiễm đầu tiên với virus varicella zoster gây thủy đậu, một bệnh hệ thống cấp tính, biểu hiện nổi bệnh là ban mụn nước của da toàn thân. Virus sau đó trở nên tiềm tàng và sự tái hoạt hoá của nó gây bệnh Zona (herpes zoster), ban mụn nước khu trú của da.

Dịch tế học

Virus varicella-zoster giới hạn ở các tế bào chủ người và lan truyền từ người sang người trước hết theo đường hô hấp. Chúng cũng có thể được lan truyền do tiếp xúc

với những chất xuất tiết từ các tổn thương da. Virus phân bố toàn cầu và lây nhiễm cao. Hầu hết những trẻ em bị nhiễm virus vào tuổi đi học và việc dùng vaccine có hiệu quả ở một số nước làm giảm tỷ lệ mới mắc bệnh.

Bệnh sinh

Virus varicella zoster lúc đầu gây nhiễm khuẩn những tế bào của đường hô hấp và biểu mô kết mạc. Ở đây, virus nhân lên và lan tràn qua dòng máu và hệ thống bạch huyết. Nhiều tạng bị nhiễm khuẩn trong giai đoạn nhiễm virus huyết, nhưng tổn thương da thường chiếm ưu thế trong những biểu hiện lâm sàng. Virus lan tràn từ nội mô mao mạch tới thượng bì, ở đây sự nhân lên của virus phá hủy những tế bào đáy. Do đó, lớp trên của thượng bì bị tách ra khỏi lớp đáy tạo thành mụn nước.

Trong nhiễm khuẩn tiên phát với varicella-zoster, tác nhân gây bệnh gây ra một nhiễm khuẩn tiềm tàng trong những tế bào vệ tinh quanh neuron của các hạch rễ thần kinh lưng. Sự phiên mã của các gen virus tiếp tục trong giai đoạn tiềm tàng và DNA của virus có thể được phát hiện nhiều năm sau nhiễm khuẩn ban đầu.

Bệnh zona xảy ra khi sự phiên mã đầy đủ của virus xảy ra trong những tế bào hạch và tác nhân di chuyển xuống theo thần kinh cảm giác, ở đây chúng gây nhiễm khuẩn thượng bì tương ứng, gây nên mụn nước đau, khu trú. Nguy cơ bệnh zona ở một người nhiễm khuẩn tăng theo tuổi và hầu hết các trường hợp xảy ra ở người già. Miễn dịch do trung gian tế bào bị suy giảm cũng làm tăng nguy cơ tái hoạt hoá bệnh zona.

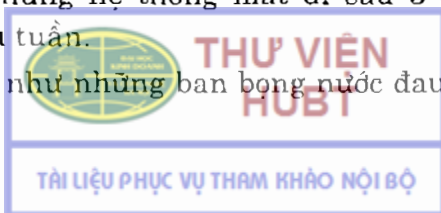
Bệnh học

Tổn thương da do thủy đậu và bệnh zona không thể phân biệt với nhau cũng như không thể phân biệt được với những tổn thương gây nên do virus herpes simplex (HSV). Những bong nước chứa đầy bạch cầu da nhân trung tính và nhanh chóng bị ăn mòn để lại một vết loét nông. Trong các tế bào nhiễm khuẩn, virus varicella zoster gây nên hình ảnh tế bào bệnh học đặc trưng, bao gồm sự đồng nhất của nhân, những thể vùi trong nhân (Cowdry typ A) và sự hình thành những tế bào khổng lồ nhiều nhân. Các thể vùi thường lớn, ưa eosin và được phân tách với màng nhân bởi một vùng sáng (quầng sáng) (Hình 13PL). Sau nhiều ngày, bong nước trở thành mụn mủ và sau đó vỡ và liền sẹo.

Biểu hiện lâm sàng

Thủy đậu biểu hiện là sốt, mệt mỏi và ban ngứa rõ rệt, bắt đầu ở đầu và lan tràn xuống thân mình và tứ chi. Những tổn thương da bắt đầu như những dát sần, nhanh chóng biến thành những mụn nước, rồi thành những mụn mủ, bị loét và đóng vảy. Những mụn nước cũng có thể xuất hiện trên màng niêm mạc, đặc biệt ở niêm mạc. Sốt và các triệu chứng hệ thống mất đi sau 3 đến 5 ngày và những tổn thương da khỏi sau nhiều tuần.

Bệnh zona biểu hiện như những ban bong nước đau, một bên, thường khu trú



ở một vùng da duy nhất. Đau có thể tồn tại nhiều tháng sau khi những tổn thương da đã khỏi.

Virus Herpes simplex

Những virus herpes simplex (HSV) là những tác nhân gây bệnh do virus ở người phổ biến. Chúng thường gây nên những ban bọng nước đau, tái phát ở da và niêm mạc, gây nhiễm khuẩn hoại tử ở những vị trí khác nhau của cơ thể. Hai loại virus herpes simplex khác nhau về kháng nguyên và dịch tế học gây bệnh ở người

- HSV1 được truyền qua những chất tiết của miệng gây bệnh điển hình ở “trên thất lưng” bao gồm các tổn thương ở miệng, mặt và mắt.

- HSV2 được truyền qua các chất tiết của đường sinh dục và gây bệnh điển hình ở “dưới thất lưng” bao gồm những loét của cơ quan sinh dục và nhiễm herpes của trẻ sơ sinh.

Dịch tế học

HSV lan tràn từ người sang người, trước hết qua tiếp xúc trực tiếp với những chất tiết nhiễm khuẩn hoặc những tổn thương mô. HSV1 lan tràn qua các chất tiết của miệng, và nhiễm khuẩn thường xảy ra ở trẻ nhỏ và phần lớn những người bị nhiễm khuẩn (50 – 90%) là những người lớn. HSV2 lan tràn do tiếp xúc với các tổn thương đường sinh dục và trước hết là một tác nhân lây truyền theo đường hoa liễu. Herpes của trẻ sơ sinh là một bệnh mắc phải khi trẻ sơ sinh đi qua đường sinh dục nhiễm khuẩn.

Bệnh sinh

Bệnh HSV tiên phát xảy ra ở vị trí cấy truyền virus đầu tiên, chẳng hạn như miệng họng, niêm mạc đường sinh dục hoặc da. Virus gây nhiễm khuẩn những tế bào biểu mô, sinh ra những virus thể hệ con cháu và phá huỷ những tế bào đáy trong biểu mô vảy và hình thành các bọng nước. Hoại tử tế bào cũng kích thích một phản ứng viêm, ban đầu chiếm ưu thế là những bạch cầu da nhân trung tính, sau đó là lympho bào. Nhiễm khuẩn lần đầu tiên được kết thúc bằng việc phát triển một phản ứng miễn dịch thể dịch và trung gian tế bào với virus.

Nhiễm khuẩn tiềm tàng được xác lập bằng cách tương tự như với virus varicella zoster. Virus xâm nhập vào những điểm tận cùng của thần kinh cảm giác của niêm mạc miệng và đường sinh dục, di lên các trục thần kinh và tạo nên một nhiễm khuẩn tiềm tàng trong những nơron cảm giác của các hạch tương ứng. Từng thời kỳ, nhiễm khuẩn tiềm tàng được tái hoạt hoá, HSV di chuyển lại xuống theo dây thần kinh đến vị trí biểu mô tương ứng của hạch, ở đây nó lại gây nhiễm khuẩn những tế bào biểu mô. Đôi khi những nhiễm khuẩn thứ phát này gây các tổn thương bọng nước loét. Vào các thời điểm khác, nhiễm khuẩn thứ phát không gây phá huỷ mô có thể thấy được, nhưng những virus thể hệ con cháu gây lây nhiễm được thải ra từ vị trí nhiễm khuẩn. Những yếu tố khác nhau, thường diễn hình với một người cụ thể gây tái hoạt hoá của một nhiễm HSV tiềm tàng. Những yếu tố này bao gồm ánh nắng mặt trời mạnh, những kích thích gây phản ứng cảm

xúc, bệnh sốt nhẹ và hành kinh. Cả HSV1 và HSV2 đều có thể gây bệnh kéo dài nặng và bệnh lan tràn ở những người suy giảm miễn dịch.

Viêm não do herpes là một biểu hiện của nhiễm HSV1 hiếm gặp (1 trên 100.000 nhiễm HSV) nhưng trầm trọng. Trong một số trường hợp, nó xảy ra khi virus tiềm tàng trong hạch dây thần kinh sinh ba được tái hoạt hoá và di chuyển ngược chiều lên não. Tuy nhiên, viêm não herpes cũng xảy ra ở những người không có tiền sử của “loét đau lạnh” và bệnh sinh của viêm não trong trường hợp này chưa được biết rõ. Viêm gan do herpes cũng hiếm gặp, bệnh có thể xảy ra ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch nhưng cũng đã được báo cáo ở một phụ nữ trẻ trước đó khoẻ mạnh.

Herpes ở trẻ sơ sinh là một biến chứng trầm trọng của nhiễm herpes đường sinh dục của người mẹ. Virus được truyền sang thai nhi từ đường sinh dục đã bị nhiễm khuẩn, thường từ cổ tử cung và sẵn sàng truyền sang trẻ mới sinh chưa được bảo vệ.

Bệnh học

Da và niêm mạc là những vị trí thông thường của nhiễm HSV, nhưng đôi khi bệnh gây tổn thương ở não, mắt, gan, phổi và các tạng khác. Ở bất kỳ vị trí nào, cả HSV1 và HSV2 gây hoại tử những tế bào nhiễm khuẩn, kèm theo là một phản ứng viêm mạnh. Các cụm tổn thương mụn nước loét và đau ở trên da hoặc niêm mạc là biểu hiện phổ biến nhất của nhiễm HSV. Những tổn thương này kéo dài 1 đến 2 tuần rồi khỏi. Những biến đổi của tế bào bao gồm (1) sự đồng nhất của nhân, (2) những thể vùi trong nhân Cowdry typ A và (3) sự hình thành những tế bào khổng lồ nhiều nhân.

Biểu hiện lâm sàng

Những biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn HSV thay đổi theo tính nhạy cảm của túc chủ (ví dụ, trẻ sơ sinh, túc chủ bình thường, túc chủ suy giảm miễn dịch), loại virus và vị trí nhiễm khuẩn. Một cảm giác “khó chịu” tiền triệu ở vị trí thường xuất hiện những tổn thương da. Những tổn thương tái phát xuất hiện nhiều tuần, nhiều tháng hay nhiều năm ở vị trí ban đầu hoặc ở vị trí tương ứng với cùng một hạch thần kinh. Những tổn thương herpes tái phát ở miệng hoặc ở môi thường được gọi là “những loét đau lạnh” hoặc “các mụn rộp sốt” và thường xuất hiện sau khi tiếp xúc với ánh nắng, chấn thương hoặc sốt nhẹ. Những bệnh nhân AIDS và những người bị suy giảm miễn dịch khác dễ phát sinh viêm thực quản herpes. Vào giai đoạn đầu, những tổn thương bao gồm các bóng nước tròn từ 1 đến 3 mm khu trú từ vùng giữa đến vùng thấp của thực quản. Do những tế bào vảy nhiễm HSV bong khỏi tổn thương, các vết loét có giới hạn rõ với bờ gồ cao được hình thành và hợp nhất với nhau. Quá trình này có thể gây mất lớp phủ của niêm mạc thực quản. Nhiễm nấm candida phủ lên tổn thương này là phổ biến. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, HSV cũng có thể gây nhiễm khuẩn niêm mạc hậu môn, ở đây nó gây các mụn nước đau và loét.

Herpes ở trẻ sơ sinh bắt đầu 5 đến 7 ngày sau đẻ với tình trạng kích thích, ngủ

lịm và mụn nước da – niêm mạc. Nhiễm khuẩn lan tràn nhanh gây tổn thương nhiều tạng bao gồm cả não. Trẻ nhiễm khuẩn phát sinh vàng da, chảy máu, suy hô hấp cấp, co giật và hôn mê. Điều trị những nhiễm khuẩn HSV nặng bằng acyclovir thường có hiệu quả, nhưng herpes ở trẻ sơ sinh còn có tỷ lệ tử vong cao.

Virus Epstein – Barr (EBV)

Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là một bệnh do virus EBV, có đặc điểm là sốt, viêm họng, bệnh hạch và tăng bạch cầu lưu thông. Ở người lớn, hầu hết mọi người đã bị nhiễm EBV, nhiễm khuẩn không triệu chứng, nhưng ở một số người, EBV gây tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn EBV cũng kết hợp với nhiều ung thư, bao gồm u lympho Burkitt ở châu Phi, u lympho tế bào B ở những người suy giảm miễn dịch và ung thư biểu mô vòm họng.

Dịch tễ học

Ở những vùng nghèo của thế giới, ở đây trẻ em sống trong những điều kiện đông đúc, nhiễm EBV thường xảy ra trước ba tuổi và tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn không xảy ra. Ở các nước phát triển, nhiều người còn không bị nhiễm khuẩn đến tuổi thanh niên và giai đoạn đầu của tuổi trưởng thành. Hai phần ba các trường hợp mới nhiễm khuẩn sau thời kỳ trẻ em phát sinh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn biểu hiện rõ trên lâm sàng.

EBV lan tràn từ người sang người qua tiếp xúc với các chất xuất tiết từ miệng. Một khi đã nhiễm khuẩn với virus, nhiễm khuẩn còn kéo dài không triệu chứng trong đời sống và một số người (10% – 20%) từng thời kỳ thải EBV ra ngoài. Nhiễm khuẩn tiềm tàng kéo dài trong đời sống tương tự như những nhiễm khuẩn tiềm tàng đặc trưng của những virus herpes khác. Sự truyền virus đòi hỏi tiếp xúc chặt chẽ với người nhiễm khuẩn. Vì vậy, EBV lan tràn nhanh giữa những trẻ em nhỏ tuổi sống trong các điều kiện đông đúc, ở đây chúng “chia sẻ” những chất xuất tiết từ miệng. Hôn cũng là phương thức có hiệu quả để truyền bệnh.

Bệnh sinh

Virus đầu tiên gắn và gây nhiễm khuẩn những tế bào của vòm họng và sau đó là phồng lympho bào B, chúng mang virus đi khắp cơ thể, gây nhiễm khuẩn toàn bộ các mô lympho.

EBV gây hoạt hoá những tế bào B đa dòng, sau đó những tế bào B đã bị hoạt hoá kích thích sự tăng sinh của những lympho bào T giết đặc hiệu và những tế bào T ức chế. Những tế bào T giết đặc hiệu phá huỷ những tế bào B nhiễm virus, trong khi những tế bào T ức chế kìm hãm việc sản xuất các globulin miễn dịch bởi những tế bào B. Virus cũng được chứng minh có vai trò trong bệnh sinh của u lympho Burkitt.

Bệnh học

Những biến đổi bệnh học của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn rõ rệt trong các hạch lympho và lách. Ở hầu hết bệnh nhân, bệnh hạch là đối xứng và biểu hiện rõ rệt nhất ở cổ. Các hạch thường di động, kín đáo và chắc. Về vi thể, cấu

trúc chung của hạch vẫn được bảo tồn. Các trung tâm mầm thường được mở rộng và giới hạn không rõ do sự tăng sinh của những nguyên bào miễn dịch. Chúng chứa nhiều nhân chia và các mảnh vụn tế bào, có lẽ từ những tế bào B bị thoái hoá. Các hạch đôi khi có chứa những tế bào tăng chất nhiễm sắc kích thước lớn với nhân nhiều thùy giống tế bào Reed–Sternberg. Hình ảnh tổn thương của các hạch có thể khó chẩn đoán vì sự tương tự về hình thái học với bệnh Hodgkin và những u lympho khác.

Lách to ra và mềm do tăng sinh của tuỷ đỏ và dễ vỡ. Nhiều nguyên bào miễn dịch ở khắp vùng tuỷ và xâm nhập các thành huyết quản, các bề và vỏ. Gan hầu như luôn luôn bị tổn thương, các mao mạch nan hoa và các khoảng cửa chứa những lympho bào không điển hình. Một trong những hình ảnh của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là tăng lympho bào với những lympho bào không điển hình, chúng là những lympho bào T bị hoạt hoá với những nhân lệch tâm hình nhiều thùy và bào tương có hốc. Chúng tham gia vào việc ức chế và giết những lympho bào B đã nhiễm EBV.

Một đặc điểm nổi bật của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn là việc phát sinh một kháng thể dị ái đặc hiệu, được gọi là kháng thể Paul Bunnell. Kháng thể dị ái này là một globulin miễn dịch được sinh ra từ một loài này lại phản ứng với kháng nguyên của một loài khác. Các kháng thể Paul Bunnell sinh ra ở những người bị tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn và được nhận biết bởi ái lực của nó với hồng cầu cừu. Phản ứng dị ái này là một test chẩn đoán chuẩn của tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Những xét nghiệm huyết thanh đặc hiệu về sự có mặt của các kháng nguyên cũng có giá trị.

Biểu hiện lâm sàng

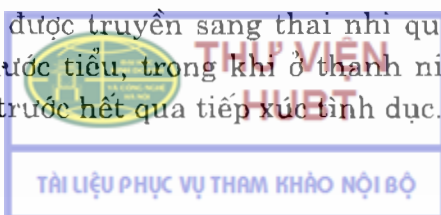
Tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn biểu hiện là sốt, mệt mỏi, bệnh hạch, viêm họng và lách to. Bệnh nhân thường có số lượng bạch cầu tăng với sự ưu thế của những lympho bào và những bạch cầu đơn nhân. Điều trị chỉ là nâng đỡ sức khoẻ và các triệu chứng thường mất đi sau 3 đến 4 tuần.

Những cytomegalovirus

Những cytomegalovirus (CMV) là một tác nhân gây bệnh bẩm sinh và cơ hội thường gây nên nhiễm khuẩn không triệu chứng. Tuy nhiên, thai nhi và những người suy giảm miễn dịch đặc biệt nhạy cảm với tác động phá huỷ của chủng virus này. CMV gây nhiễm khuẩn từ 0,5% đến 2,0% tất cả các thai nhi và gây tổn thương từ 10% đến 20% những thai nhi đã bị nhiễm khuẩn và làm cho nó trở thành tác nhân gây bệnh bẩm sinh phổ biến nhất.

Dịch tễ học

CMV lan tràn từ người sang người do tiếp xúc với các chất xuất tiết và dịch cơ thể đã nhiễm khuẩn và được truyền sang thai nhi qua rau thai. Trẻ emreo rắc virus qua nước bọt và nước tiểu, trong khi ở thanh niên và người trưởng thành, việc truyền bệnh xảy ra trước hết qua tiếp xúc tình dục.



Bệnh sinh

CMV gây nhiễm khuẩn những tế bào khác nhau ở người, bao gồm những tế bào biểu mô, lympho bào, bạch cầu đơn nhân và tạo ra một giai đoạn tiềm tàng trong bạch cầu. Phản ứng miễn dịch bình thường nhanh chóng kiểm soát được nhiễm CMV và những người đã bị nhiễm khuẩn thường không biểu hiện bệnh, mặc dù họ thải virus theo chu kỳ trong các dịch tiết của cơ thể. Giống như những virus herpes khác, CMV có thể còn tiềm tàng suốt đời.

Khi một người phụ nữ mang thai bị nhiễm khuẩn truyền virus qua thai nhi, thai nhi không được bảo vệ bởi các kháng thể có nguồn gốc từ mẹ và virus xâm nhập vào các tế bào của thai nhi với một phản ứng miễn dịch ban đầu yếu, gây nên một hoại tử lan rộng và viêm. Virus gây những tổn thương tương tự ở những người có ức chế miễn dịch mạnh qua trung gian tế bào. Ở hầu hết những người suy giảm miễn dịch, nhiễm khuẩn CMV reo rắc rộng có nguồn gốc từ sự tái hoạt hoá của một nhiễm khuẩn tiềm tàng nội sinh, mặc dù virus cũng có thể xâm nhập từ những nguồn ngoại sinh.

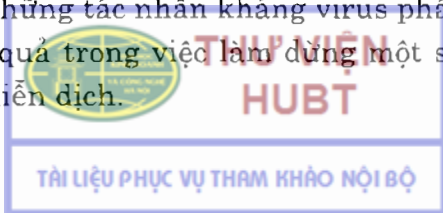
Bệnh học

Ở thai nhi với bệnh do CMV, những vị trí phổ biến nhất của tổn thương là não, tai trong, mắt, gan và tuỷ xương. Những thai nhi bị tổn thương nặng nhất có chứng não nhỏ, tràn dịch não, vôi hoá não, gan lách to và vàng da. Về vi thể, những tổn thương của bệnh CMV ở thai nhi có hoại tử tế bào và hình ảnh tế bào bệnh học đặc trưng gồm tế bào và nhân to lên rõ rệt với các thể vùi của nhân và bào tương. Những nhân khổng lồ, thường là một nhân có chứa một thể vùi trung tâm lớn được vây quanh bởi quang sáng. Những thể vùi của bào tương không nổi bật (Hình 14PI.).

Biểu hiện lâm sàng

Nhiễm CMV mắc phải bẩm sinh có một giới hạn rộng của những biểu hiện lâm sàng. Bệnh trầm trọng gây chết thai nhi trong tử cung, những tổn thương rõ rệt của hệ thống thần kinh trung ương, bệnh gan và xuất huyết. Tuy nhiên, hầu hết những nhiễm CMV bẩm sinh không gây những dị tật lớn mà biểu hiện như những khuyết tật thần kinh hoặc nghe nhẹ, chúng chỉ có thể được phát hiện vào giai đoạn muộn của đời sống.

Bệnh CMV ở những người suy giảm miễn dịch có những biểu hiện lâm sàng khác nhau. Nó biểu hiện như một giảm sự tinh tường của thị giác (viêm màng mạch võng mạc), ỉa chảy hoặc xuất huyết dạ dày ruột (loét đại tràng), thay đổi trạng thái tinh thần (viêm não), hơi thở ngắn (viêm phổi) và một giới hạn rộng của những biểu hiện khác. Những tác nhân kháng virus phát triển mới đây, chẳng hạn như ganciclovir có hiệu quả trong việc làm dừng một số trường hợp bệnh CMV ở những người suy giảm miễn dịch.



2.7. Virus u nhú người (HPV)

Virus u nhú người (human papillomavirus) gây những tổn thương tăng sinh của biểu mô vảy bao gồm u nhú (mụn cơm) thông thường, u nhú phẳng, u nhú gan bàn chân, u nhú hậu môn – sinh dục (condilom), bệnh u nhú thanh quản. Nhiễm HPV cũng góp phần vào sự phát sinh loạn sản biểu mô vảy và ung thư biểu mô vảy đường sinh dục.

Những tác nhân này là những virus DNA sợi kép, chúng là những thành phần của nhóm papovavirus. Trên 60 typ khác nhau của HPV đã được xác định và những typ virus khác nhau kết hợp với những tổn thương khác nhau. Ví dụ, những typ 1, 2 và 4 của HPV gây u nhú thông thường và u nhú gan bàn chân. Những typ 6, 10, 11 và 40 đến 45 gây u nhú hậu môn sinh dục. Những typ 16, 18 và 31 kết hợp với ung thư biểu mô vảy đường sinh dục nữ.

Nhiễm khuẩn virus u nhú người HPV lan tràn rộng và được truyền từ người sang người do tiếp xúc trực tiếp. Hầu hết trẻ em mắc u nhú thông thường (hột cơm). Những virus gây tổn thương cơ quan sinh dục được truyền qua quan hệ tình dục.

Bệnh sinh

Nhiễm HPV bắt đầu do cấy ghép virus vào biểu mô vảy lát tầng, ở đây virus đi vào nhân của các tế bào đáy. Nhiễm khuẩn kích thích sự nhân lên của biểu mô vảy gây nên các tổn thương tăng sinh khác nhau kết hợp với HPV. Những biểu mô vảy đang phát triển nhanh phiên mã một số lượng rất lớn các virus thế hệ con cháu, chúng được thải ra cùng với những tế bào biểu mô bề mặt thoái hoá. Nhiều tổn thương HPV mất đi một cách tự phát, mặc dù miễn dịch do trung gian tế bào bị suy giảm kết hợp với sự tồn tại kéo dài và sự lan tràn của các tổn thương HPV.

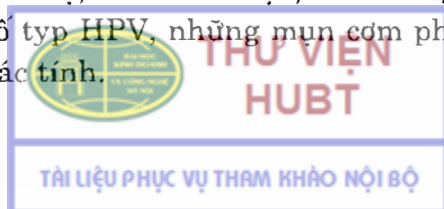
Bệnh học

Nhiễm HPV gây những tổn thương tăng sinh của tế bào vảy, chúng thay đổi về hình dạng và đặc tính sinh học. Hầu hết những tổn thương có dày lên của biểu mô bị tổn thương, do tăng sinh của tế bào vảy bị kích thích. Một số tế bào nhiễm HPV có hình ảnh tế bào bệnh học đặc trưng, được gọi là koilocytosis, đó là những tế bào vảy lớn với nhân bị co rúm được bao bọc trong một hốc bào tương lớn.

Biểu hiện lâm sàng

Những u nhú thông thường (hột cơm thông thường) là những tổn thương cứng, có giới hạn, nổi cao, bề mặt ráp, nó thường xuất hiện trên các bề mặt dễ bị tổn thương, đặc biệt là ở tay. U nhú gan bàn chân là những tổn thương tăng sinh của biểu mô vảy tương tự ở gan bàn chân nhưng bị đè ép vào trong do khi đứng và đi.

U nhú hậu môn sinh dục (condylom) là những tổn thương mềm, gồ cao được tìm thấy ở dương vật, âm hộ, thành âm đạo, cổ tử cung hoặc vùng quanh hậu môn. Khi gây nên bởi một số typ HPV, những mụn cơm phẳng có thể phát triển thành tăng sinh biểu mô vảy ác tính.



3. NHIỄM VI KHUẨN

Đại cương. Vi khuẩn là những tế bào sống nhỏ nhất, có đường kính từ 0,1 đến 10µm. Chúng gồm ba thành phần cấu trúc cơ bản: thể nhân, chất dịch bào tương và vỏ. Thể nhân bao gồm một phân tử cuộn tròn đơn của DNA sợi kép kết hợp với RNA và các protein. Thể nhân không phân cách với bào tương bởi một màng nhân, một đặc điểm mấu chốt phân biệt những vi khuẩn, chúng là những tế bào có nhân rải rác, với nhân chuẩn. Chất dịch bào tương đặc chứa các ribosom, protein, carbohydrat và không có những bào quan có cấu trúc của những tế bào nhân chuẩn, chẳng hạn như ty thể và bộ máy Golgi. Thể nhân và chất dịch bào tương đều được vây quanh bởi một vỏ bọc, nó có vai trò như một hàng rào tính thấm nhưng cũng tham gia tích cực vào việc vận chuyển, tổng hợp protein, sinh năng lượng, tổng hợp DNA và phân chia tế bào.

Những vi khuẩn được xếp loại theo những đặc điểm cấu trúc của vỏ vi khuẩn. Vỏ vi khuẩn đơn giản nhất chỉ là một màng tế bào bao gồm hai lớp phospholipid – protein. Ví dụ, những mycoplasma có một màng bọc đơn giản như vậy. Tuy nhiên, hầu hết các vi khuẩn có một vách cứng vây quanh bởi một màng tế bào. Hai typ cơ bản của vách tế bào vi khuẩn được phân biệt bởi đặc tính nhuộm với nhuộm Gram.

- *Những vi khuẩn Gram dương* giữ lại các phức hợp tím của iodin tinh thể khi tẩy màu và xuất hiện màu xanh lơ thẫm. Vách tế bào của chúng có chứa các acid teichoic và một lớp peptidoglycan dày.

- *Những vi khuẩn Gram âm* mất màu tím của iodin tinh thể khi tẩy màu và hiện màu đỏ khi nhuộm màu thêm. Màng ngoài của vi khuẩn Gram âm có chứa thành phần lipopolysaccharid, được biết là nội độc tố, nó là một chất trung gian mạch hoạt của sốc, một biến chứng của những nhiễm khuẩn với các vi khuẩn này.

Cả các vách của vi khuẩn Gram dương và Gram âm có thể được vây quanh bởi một lớp phụ thêm của gel polysaccharid hoặc protein. Khi gel này cô đặc lại xung quanh vách tế bào, nó được gọi là vỏ tế bào. Vỏ giúp cho việc dính của vi khuẩn, tụ tập quần thể và có thể ngăn cản thực bào của vi khuẩn. Các vi khuẩn thường được mô tả là “có vỏ bọc” và “không có vỏ bọc” vì tầm quan trọng của vỏ trong một số nhiễm khuẩn.

Vách vi khuẩn tạo độ cứng cho vi khuẩn và cho phép chúng được phân biệt trên cơ sở hình dạng và hình thái phát triển. Những vi khuẩn hình tròn hoặc hình trái xoan được gọi là những cầu khuẩn (cocci), các vi khuẩn phát triển thành những cặp điển hình được gọi là song cầu (diplococci). Những vi khuẩn kéo dài được gọi là trực khuẩn (bacilli) và những vi khuẩn hình cong được gọi là phẩy khuẩn (vibrios). Một số vi khuẩn có hình xoắn được gọi là xoắn khuẩn (spirochetes). Hầu hết các vi khuẩn có thể mọc in vitro trong những môi trường nhân tạo, không có tế bào sống và chúng thường được mô tả theo nhu cầu phát triển của chúng trong các môi trường này. Những vi khuẩn đòi hỏi một mức oxy cao được gọi là ái khí, những

vi khuẩn phát triển tốt nhất khi không có oxy được gọi là yếm khí và những vi khuẩn phát triển mạnh với một số lượng oxy hạn chế được gọi là các vi khuẩn ưa ít oxy (microaerophilic). Những vi khuẩn phát triển cả khi không có và có oxy được gọi là những vi sinh vật kỵ khí không bắt buộc.

Ngoại độc tố vi khuẩn. Nhiều vi khuẩn tiết độc tố (ngoại độc tố) làm tổn thương những tế bào của người hoặc ở vị trí vi khuẩn phát triển hoặc ở một vị trí xa. Những độc tố này được gọi tên theo vị trí hoặc theo cơ chế hoạt động của chúng. Vì vậy, những độc tố tác động trên hệ thống thần kinh được gọi là các độc tố thần kinh và những độc tố ảnh hưởng đến những tế bào của ruột được gọi là độc tố ruột. Một số độc tố, chẳng hạn như độc tố bạch hầu và một số độc tố của *Clostridium perfringens* giết chết những tế bào đích và được gọi là độc tố tế bào. Các độc tố khác, chẳng hạn như độc tố gây ỉa chảy của *Vibrio Cholerae* (phẩy khuẩn tả) hoặc độc tố thần kinh mạnh của *Clostridium botulinum* gây rối loạn những chức năng bình thường của những tế bào đích của chúng mà không gây tổn thương cấu trúc hoặc chết của những tế bào đích này. Một vi khuẩn, chẳng hạn như *C. perfringens* có thể sản xuất ra trên 20 độc tố khác nhau gây tổn hại cho người bằng các đường khác nhau.

Nội độc tố của vi khuẩn. Như đã nêu trên, những vi khuẩn Gram âm có chứa ở màng ngoài của chúng một thành phần cấu trúc được gọi là lipopolysaccharid. Cũng được biết như một nội độc tố, lipopolysaccharid hoạt hoá các hệ thống bổ thể, đông máu, tiêu tố huyết và bradykinin. Nó cũng gây giải phóng những chất trung gian đầu tiên của viêm, bao gồm yếu tố hoại tử u (TNF) và interleukin-1 (IL-1) và những yếu tố kích thích tạo cụm tế bào khác nhau. Những tác động của nội độc tố gây sốc, thiếu hụt bổ thể, đông máu nội mạch rải rác.

Nhiều vi khuẩn gây tổn hại các mô qua việc chúng kích thích gây những phản ứng viêm hoặc miễn dịch. *Streptococcus pneumoniae* là một ví dụ điển hình. Nó không sản xuất ra độc tố nhưng có một vỏ bảo vệ nó khỏi bị thực bào khi hoạt hoá một phản ứng viêm. Trong phổi, những vi khuẩn có vỏ bọc gây nên một xuất tiết dịch và những tế bào lấp đầy các phế nang. Phản ứng viêm cản trở việc thở nhưng ít nhất trong giai đoạn đầu không giới hạn sự tăng sinh của vi khuẩn. *Treponema pallidum*, một xoắn trùng gây giang mai, tồn tại trong cơ thể trong nhiều năm và kích thích những phản ứng viêm và miễn dịch tiếp tục phá huỷ các mô của vật chủ.

Mặc dù nhiều nhiễm khuẩn do vi khuẩn phổ biến (ví dụ, nhiễm khuẩn da do *Staphylococcus aureus*) có đặc điểm là một xuất tiết mủ, phản ứng mô trong bệnh nhiễm khuẩn rất khác nhau. Trong một số bệnh nhiễm khuẩn, chẳng hạn như ỉa chảy, ngộ độc *Clostridium botulinum* và uốn ván, không có phản ứng viêm ở vị trí quan trọng của tổn thương tế bào. Những nhiễm khuẩn vi khuẩn khác, bao gồm giang mai và bệnh Lyme, dẫn đến một phản ứng viêm của lympho bào và tương bào chiếm ưu thế (ví dụ bệnh *Brucella*) có đặc điểm là hình thành một u hạt.

Nhiều bệnh nhiễm khuẩn gây nên do những vi khuẩn bình thường cư trú

trong cơ thể. Có hệ vi khuẩn nội sinh rất phong phú ở đường tiêu hoá, đường hô hấp trên, da và âm đạo. Trong điều kiện bình thường những vi khuẩn này là hội sinh và vô hại. Tuy nhiên, khi chúng xâm nhập được vào các vị trí bình thường là vô khuẩn hoặc khi sự đề kháng của túc chủ suy giảm, những vi khuẩn này có thể gây phá huỷ lan rộng. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* và *Escherichia coli* là ví dụ của hệ vi khuẩn bình thường của người, chúng cũng là những tác nhân gây bệnh chính ở người.

3.1. Nhiễm cầu khuẩn Gram dương sinh mủ

Tụ cầu vàng

S. aureus (tụ cầu khuẩn vàng) là những cầu khuẩn Gram dương mọc điển hình thành các cụm và là một trong những tác nhân vi khuẩn phổ biến nhất. Vi khuẩn bình thường cư trú trên da và dễ dàng được cấy vào các mô sâu hơn, ở đây nó gây nên những nhiễm khuẩn sinh mủ. Thực ra, nó là nguyên nhân phổ biến nhất của những nhiễm khuẩn sinh mủ ở da, các khớp và xương và là nguyên nhân chính của viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn. *S. aureus* thường được phân biệt với những tụ cầu khác, ít độc tính hơn bằng test coagulase. *S. aureus* dương tính với coagulase, trong khi những tụ cầu khác âm tính với test coagulase.

S. aureus lan tràn do tiếp xúc trực tiếp với các bề mặt có vi khuẩn hoặc người mang vi khuẩn. Phần lớn trẻ em và người lớn từng thời kỳ có tiếp xúc với vi khuẩn, mang vi khuẩn ở da, lỗ mũi và quần áo. Vi khuẩn cũng sống trên những bề mặt không có sự sống trong một thời gian dài.

Bệnh sinh

Nhiều nhiễm khuẩn do *S. aureus* bắt đầu như những nhiễm khuẩn khu trú ở da và các phần phụ thuộc của da gây viêm và áp xe. Được trang bị với các enzym phá huỷ và độc tố, vi khuẩn đôi khi xâm nhập ra ngoài vị trí ban đầu, lan tràn theo dòng máu và hệ thống bạch huyết tới bất kỳ vị trí nào trên cơ thể. Xương, khớp, các van tim là những vị trí nhiễm khuẩn *S. aureus* di căn phổ biến nhất. *S. aureus* cũng gây nên nhiều bệnh khác do việc sản xuất ra các độc tố được mang tới những vị trí ở xa.

Bệnh học

Khi *S. aureus* được cấy vào một vị trí trước đây là vô khuẩn, nhiễm khuẩn thường gây mưng mủ và hình thành áp xe. Áp xe được xếp loại về kích thước từ những ổ vi thể đến những tổn thương có đường kính nhiều centimet và chứa đầy mủ và vi khuẩn.

Biểu hiện lâm sàng

Những biểu hiện lâm sàng của *S. aureus* thay đổi theo vị trí và các typ nhiễm khuẩn.

- Nhọt và chấp: những nhiễm khuẩn *S. aureus* ở sâu xảy ra bên trong và xung

quanh các nang lông. Nhọt xảy ra ở những bề mặt da có lông như cổ, đùi, mông của đàn ông và nách, vùng xương mu và mi mắt của cả hai giới. Nhọt bắt đầu như một cục nhỏ ở đáy của nang lông, sau đó là một mụn đỏ và đau trong một số ngày. Một đỉnh vàng hình thành và một lõi trung tâm trở thành hoại tử và mềm ra, vỡ hoặc rạch (chích) nhọt làm hết đau. Chấp là nhọt gây tổn thương của tuyến bã xung quanh mi mắt. Viêm quanh móng là nhiễm khuẩn tụ cầu của nền móng và chín mé là cùng một nhiễm khuẩn ở phía gan bàn tay của đầu ngón tay.

- **Nhọt độc (cụm nhọt):** những tổn thương này chủ yếu ở cổ là hậu quả của những nhiễm khuẩn *S. aureus* quanh các nang lông kết hợp làm một và gây nên những xoang được dẫn lưu.

- **Hội chứng da phóng:** bệnh này gặp ở trẻ em dưới ba tuổi biểu hiện như ban giống cháy nắng, bắt đầu ở mặt và lan tràn khắp cơ thể. Những bong nước bắt đầu được tạo thành và chỉ cọ xát nhẹ cũng làm bong da. Bệnh biến mất sau một đến hai tuần khi biểu mô tái sinh. Sự tróc vảy da là do tác động hệ thống của một ngoại độc tố đặc hiệu và vị trí tăng sinh của *S. aureus* thường kín đáo.

- **Viêm xương tuỷ xương:** viêm xương tuỷ xương do tụ cầu cấp tính, thường xảy ra ở những xương của chi dưới, chủ yếu gặp ở trẻ em trai giữa 3 và 10 tuổi, hầu hết có tiền sử nhiễm khuẩn hoặc chấn thương. Viêm xương tuỷ xương có thể trở thành mạn tính nếu không được điều trị đúng cách. Những người lớn trên 50 tuổi thường bị viêm xương tuỷ xương ở cột sống, bệnh có thể đến sau nhiễm khuẩn tụ cầu của da hoặc đường tiết niệu, phẫu thuật tuyến tiền liệt hoặc cố định gãy xương bằng đinh.

- **Nhiễm khuẩn bỏng hoặc vết thương phẫu thuật:** những vị trí này trở thành nhiễm khuẩn với *S. aureus* từ chính bệnh nhân hoặc từ nhân viên y tế. Trẻ sơ sinh và những người già, những người suy dinh dưỡng, đái tháo đường và những người béo phì có tăng nhạy cảm với nhiễm khuẩn.

- **Những nhiễm khuẩn đường hô hấp:** nhiễm khuẩn tụ cầu đường hô hấp là phổ biến nhất ở những trẻ em dưới hai tuổi, đặc biệt ở những trẻ em dưới hai tháng tuổi. Nhiễm khuẩn có đặc điểm là loét đường hô hấp trên, những ổ phế viêm rải rác, tràn dịch màng phổi, giãn phế nang và tràn khí màng phổi. Ở những người lớn, phế viêm do tụ cầu có thể đến sau cúm, một bệnh phá huỷ biểu mô bề mặt có lông chuyển và để lộ bề mặt của phế quản nhạy cảm với những nhiễm khuẩn thứ phát.

- **Viêm khớp do vi khuẩn:** *S. aureus* là vi khuẩn gây bệnh ở một nửa số trường hợp viêm khớp nhiễm khuẩn, chủ yếu ở những bệnh nhân từ 50 đến 70 tuổi. Viêm khớp do thấp và điều trị corticoid là những bệnh tiền đề cho viêm khớp do vi khuẩn.

- **Nhiễm khuẩn huyết:** nhiễm khuẩn huyết với *S. aureus* gây bệnh ở những bệnh nhân có sức đề kháng thấp đang ở trong bệnh viện vì những bệnh khác. Một số bệnh nhân có nhiễm tụ cầu là nền tảng của bệnh (ví dụ viêm xương tuỷ xương, viêm khớp nhiễm khuẩn), một số bệnh nhân mới được phẫu thuật (ví dụ, cắt bỏ

tuyến tiền liệt qua niệu đạo) và một số người nhiễm khuẩn từ các ống thông nội tĩnh mạch. Các áp xe hạt kê và viêm nội tâm mạc là những biến chứng trầm trọng.

- Viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn: viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn là một biến chứng phổ biến của nhiễm khuẩn huyết *S. aureus*. Nó có thể phát sinh một cách tự phát trên các van bình thường, trên các van bị tổn thương do sốt thấp hoặc các van nhân tạo. Sử dụng ma túy đường tĩnh mạch là yếu tố tiền đề cho viêm nội tâm mạc do tụ cầu.

- Hội chứng choáng nhiễm độc: bệnh này gặp phổ biến nhất ở những phụ nữ đang hành kinh, biểu hiện là sốt cao, buồn nôn, nôn, ỉa chảy và đau cơ. Sau đó, bệnh nhân bị sốc và sau một số ngày xuất hiện ban giống chấy nắng. Bệnh kết hợp với việc sử dụng những nút gạc (tampon), đặc biệt là những nút gạc hấp thu cao. Nó cung cấp vị trí cho sự nhân lên của *S. aureus* và sản sinh ra độc tố. Hội chứng sốc nhiễm khuẩn hiếm khi xảy ra ở những trẻ em và nam giới và thường kết hợp với nhiễm khuẩn *S. aureus*.

- Nhiễm độc thức ăn do tụ cầu: nhiễm độc thức ăn do tụ cầu bắt đầu một cách điển hình dưới 6 giờ sau khi ăn. Buồn nôn và nôn bắt đầu một cách đột ngột và thường hết sau 12 giờ. Bệnh gây nên do độc tố hình thành từ trước hơn là do việc chế tiết độc tố bởi những vi khuẩn được nuốt vào.

Những tụ cầu coagulase âm tính

Những tụ cầu coagulase âm tính là nguyên nhân chính của nhiễm khuẩn kết hợp với việc đưa vào các thiết bị y học, bao gồm những ống thông nội tĩnh mạch, những van tim nhân tạo, máy tạo nhịp tim, những bộ nắn chỉnh hình, những ống thông dịch não tủy và những ống thông phúc mạc.

Bệnh gây nên do những tụ cầu coagulase âm tính thường có nguồn gốc từ hệ vi khuẩn bình thường. Có trên 20 loài tụ cầu coagulase âm tính, 10 loại là những vi khuẩn cư trú bình thường trên các bề mặt của da và niêm mạc của người. *Staphylococcus epidermidis* là nguyên nhân phổ biến nhất của những nhiễm khuẩn kết hợp với các thiết bị y học. Các loài khác như *S. saprophyticus* gây nên 10% đến 20% những nhiễm khuẩn đường tiết niệu cấp tính ở những phụ nữ trẻ.

Bệnh sinh

Những tụ cầu coagulase âm tính dễ dàng gây nhiễm khuẩn các vật lạ. Vi khuẩn tăng sinh chậm trên các thiết bị được cấy ghép, gây nên phản ứng viêm phá hủy các mô kế cận. Nếu vi khuẩn có trên một bề mặt trong mạch máu, chẳng hạn như đầu của một ống thông trong mạch máu, nó có thể lan tràn theo dòng máu gây những nhiễm khuẩn di căn. Những tụ cầu coagulase âm tính không có những enzym và độc tố cho phép *S. aureus* gây phá hủy mô tại chỗ lan rộng. Một số chủng của tụ cầu coagulase âm tính sản xuất ra một gen polysaccharid, được gọi là “chất nhựa” kích thích sự dính của vi khuẩn với các vật lạ và bảo vệ chúng khỏi các phản ứng chống vi khuẩn của túc chủ.

Bệnh học

Những thiết bị y tế bị nhiễm tụ cầu coagulase âm tính thường được phủ một lớp mỏng tơ huyết màu nâu nhạt. Trái với nhiễm khuẩn do *S. aureus*, những nhiễm khuẩn tụ cầu coagulase âm tính thường không gây hoại tử mô tại chỗ lan rộng hoặc tạo ra những lượng lớn mủ. Xét nghiệm vi thể các thiết bị bị nhiễm khuẩn, phát hiện các cụm vi khuẩn Gram dương vùi trong tơ huyết và những mảnh vụn tế bào với một xâm nhập viêm cấp kết hợp.

Biểu hiện lâm sàng

Những nhiễm khuẩn tụ cầu coagulase âm tính thường chỉ có những biểu hiện lâm sàng kín đáo và triệu chứng của nhiễm khuẩn có thể chỉ là sốt nhẹ kéo dài. Nhiễm khuẩn những thiết bị chỉnh hình thường gây mất và rối loạn chức năng nặng dần của các thiết bị. Ở nhiều người, những nhiễm khuẩn này thường lành tính, nhưng ở những người giảm bạch cầu đa nhân trung tính và bị ức chế miễn dịch nặng, nhiễm khuẩn có thể gây tử vong. Việc điều trị thường đòi hỏi việc thay thế mọi vật lạ đã nhiễm khuẩn và một liệu pháp kháng sinh thích hợp.

Những liên cầu sinh mủ

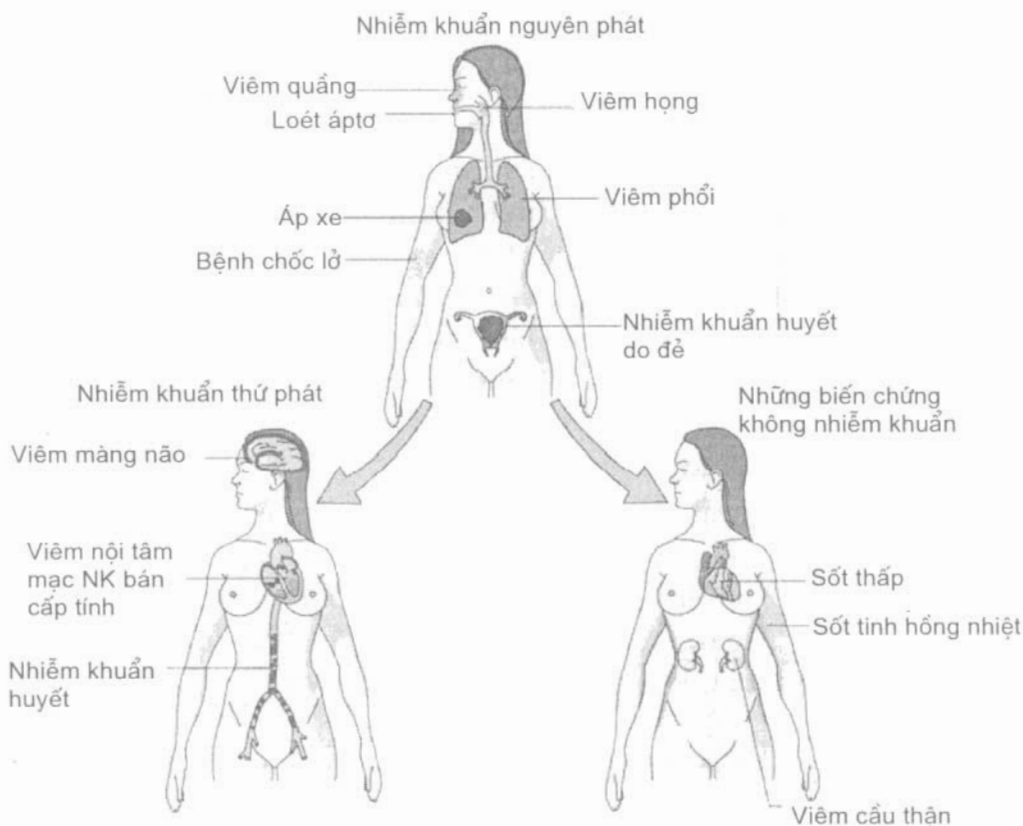
Những liên cầu sinh mủ (*Streptococcus pyogenes*) cũng được biết là liên cầu nhóm A là một trong những tác nhân nhiễm khuẩn thường gặp nhất ở người, gây nên nhiều bệnh của các hệ thống cơ quan khác nhau, từ viêm họng cấp tự giới hạn đến những bệnh quan trọng như sốt thấp. Những liên cầu sinh mủ là những cầu khuẩn Gram dương thường là một phần của hệ vi khuẩn nội sinh cư trú ở da và niêm – họng.

Những bệnh gây nên do những liên cầu sinh mủ có thể được chia thành hai loại: tạo mủ và không tạo mủ. Các bệnh tạo mủ xảy ra ở các vị trí, ở đó vi khuẩn xâm nhập và gây ra hoại tử mô, thường gây nên một phản ứng viêm cấp. Những nhiễm khuẩn do liên cầu sinh mủ có tạo mủ bao gồm viêm họng, chốc, viêm mô tế bào (liên kết, viêm cơ, phế viêm, nhiễm khuẩn sản khoa). Trái lại, những bệnh không tạo mủ xảy ra ở các vị trí xa vị trí xâm nhập của vi khuẩn. Những liên cầu sinh mủ gây hai biến chứng không tạo mủ chính: sốt thấp và viêm cầu thận do liên cầu cấp tính. Những biến chứng này (1) gây bệnh ở các hệ thống cơ quan xa vị trí xâm nhập của nhiễm khuẩn, (2) thường xảy ra một thời gian sau nhiễm khuẩn cấp và (3) có lẽ gây nên một phản ứng miễn dịch.

Những ngoại độc tố của liên cầu: những liên cầu sinh mủ sản xuất ra nhiều ngoại độc tố, bao gồm những độc tố gây ban đỏ và những độc tố huỷ tế bào (streptolysin S và O). Những độc tố gây ban đỏ gây nên ban của sốt tinh hồng nhiệt (sốt do nhiễm khuẩn có ban đỏ tươi). Những streptolysin S huỷ các tế bào nguyên sinh của vi khuẩn (các thể L) và có lẽ phá huỷ những bạch cầu đa nhân trung tính sau khi chúng “nuốt” những liên cầu sinh mủ. Streptolysin O gây ra một chuẩn độ kháng thể cao kéo dài, một dấu ấn có lợi trong chẩn đoán nhiễm khuẩn liên cầu sinh mủ và những biến chứng không sinh mủ của chúng.

Viêm họng do liên cầu

Những liên cầu sinh mủ, một nguyên nhân vi khuẩn phổ biến của viêm họng lan tràn từ người sang người do tiếp xúc trực tiếp với các chất tiết của mồm và đường hô hấp. Viêm họng liên cầu xảy ra trên toàn cầu, chủ yếu gây bệnh ở trẻ em và thanh niên.



Hình 8.2. Các bệnh do liên cầu khuẩn. NK = nhiễm khuẩn

Bệnh học

Liên cầu sinh mủ dính với những tế bào biểu mô do dính với fibronectin trên bề mặt của chúng. Vi khuẩn sản xuất ra nhiều enzym, bao gồm hemolysin, DNase, hyaluronidase và streptokinase, chúng cho phép vi khuẩn phá huỷ và xâm nhập các mô của người. Liên cầu sinh mủ cũng có những thành phần của vách tế bào bảo vệ chúng khỏi bị những phản ứng viêm. Một trong những thành phần này, được gọi là protein M lồi lên từ vách tế bào của các chủng độc và ngăn cản việc lắng đọng của bổ thể, vì vậy bảo vệ cho vi khuẩn khỏi bị thực bào. Một protein bề mặt khác phá huỷ C5a, ngăn cản tác động opsonin hoá của bổ thể và ức chế thực bào. Những vi khuẩn xâm nhập kích thích một phản ứng viêm cấp, thường gây nên chất xuất tiết của bạch cầu đa nhân trung tính ở hốc amidan.

Biểu hiện lâm sàng

Viêm họng do liên cầu biểu hiện là đau họng, sốt, mệt mỏi, đau đầu, tăng bạch



cầu. Bệnh thường tự giới hạn, thường kéo dài từ 3 đến 5 ngày. Trong một số trường hợp, viêm họng do liên cầu dẫn đến sốt thấp và viêm cầu thận sau nhiễm liên cầu cấp tính. Điều trị bằng penicillin rút ngắn diễn biến lâm sàng của viêm họng liên cầu và quan trọng hơn là dự phòng những di chứng không tạo mủ.

Sốt tinh hồng nhiệt

Sốt tinh hồng nhiệt (scarlatina) biểu hiện là những ban đỏ điểm trên da và niêm mạc trong một số nhiễm khuẩn tạo mủ do liên cầu sinh mủ, phổ biến nhất là viêm họng. Ban thường bắt đầu ở thành ngực và lan tràn tới các chi. Lưỡi thường có một lớp phủ màu vàng trắng, nó thường bong ra và để lộ một bề mặt đỏ như thịt bò. Sốt tinh hồng nhiệt gây nên do độc tố gây ban đỏ.

Viêm quầng

Viêm quầng (êrisipen) là sưng ban đỏ của da chủ yếu gây nên do liên cầu sinh mủ. Ban đỏ thường bắt đầu ở mặt và lan tràn nhanh. Viêm quầng thường phổ biến trong những thời tiết ẩm nhưng thường không gặp trước tuổi 20. Một phản ứng viêm cấp, phù, lan toả ở thượng bì và trung bì lan tràn vào các mô dưới da. Xâm nhập viêm bao gồm chủ yếu là những bạch cầu đa nhân trung tính và mạnh nhất xung quanh các huyết quản và các phần phụ của da. Những vi áp xe của da và những ổ hoại tử nhỏ khá phổ biến.

Chốc

Chốc (bệnh mụn da) là nhiễm khuẩn trong thượng bì, khu trú của da, gây nên do liên cầu sinh mủ và tụ cầu vàng (*S. aureus*). Những chủng liên cầu sinh mủ gây chốc khác về kháng nguyên và dịch tế học với những vi khuẩn gây viêm họng.

Chốc lan tràn từ người sang người do tiếp xúc trực tiếp. Bệnh gặp phổ biến nhất ở trẻ em từ 2 đến 5 tuổi. Một người, thường là trẻ em, đầu tiên có sự cư trú của vi khuẩn trên da. Một chấn thương nhẹ hay côn trùng đốt sẽ cấy vi khuẩn vào da. Ở đây chúng tạo thành những mụn mủ trong thượng bì. Những mụn mủ này sẽ vỡ ra và làm rỉ ra chất xuất tiết mủ.

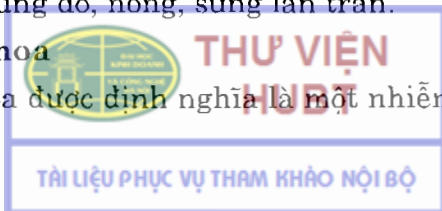
Những tổn thương bắt đầu trên bề mặt của cơ thể bị phơi nhiễm như những vết sần đỏ khu trú. Chúng nhanh chóng biến thành những mụn mủ, bị ăn mòn trong ít ngày để tạo thành một vảy màu vàng nâu dày. Chốc đôi khi dẫn đến viêm cầu thận sau liên cầu, nhưng không gây sốt thấp.

Viêm mô liên kết do liên cầu

Liên cầu sinh mủ gây nhiễm khuẩn lan tràn cấp tính của mô liên kết lỏng lẻo trong các lớp sâu của trung bì. Nhiễm khuẩn tạo mủ là hậu quả cấy vi khuẩn do chấn thương vào da và thường xảy ra ở các chi trong trạng thái dẫn lưu bạch huyết bị cản trở. Viêm mô liên kết thường bắt đầu ở các vị trí tổn thương không được chú ý và xuất hiện như một vùng đỏ, nóng, sưng lan tràn.

Nhiễm trùng sản khoa

Nhiễm trùng sản khoa được định nghĩa là một nhiễm khuẩn sau đẻ của buồng



tử cung bởi liên cầu sinh mủ. Bệnh trước đây phổ biến nhưng hiện nay hiếm gặp ở các nước phát triển. Nhiễm khuẩn có nguồn gốc từ những bàn tay bị lây nhiễm của những người đỡ đẻ, một sự kết hợp được xác định bởi những quan sát lịch sử của Semmelweis.

Liên cầu phế viêm

Liên cầu phế viêm (*Streptococcus pneumonia*), thường được gọi một cách đơn giản là phế cầu (*pneumococcus*), gây nhiễm khuẩn sinh mủ, trước hết gây tổn thương phổi (phế viêm), tai giữa (viêm tai giữa), các xoang (viêm xoang) và màng não (viêm màng não). Nó là một trong những tác nhân nhiễm khuẩn phổ biến nhất ở người. Vào lúc 5 tuổi, hầu hết trẻ em trên thế giới đã bị ít nhất một giai đoạn bệnh phế cầu (thường là viêm tai giữa).

Phế cầu là một song cầu Gram dương có vỏ, ái khí. Có trên 80 typ huyết thanh khác nhau về kháng nguyên của phế cầu; những kháng thể với một typ huyết thanh không bảo vệ khỏi bị nhiễm khuẩn với một typ khác. Phế cầu là vi khuẩn cộng sinh ở mũi họng và thực ra tất cả mọi người đều có vi khuẩn cư trú ở một thời điểm nào đó.

Bệnh sinh và bệnh học

Bệnh do phế cầu bắt đầu khi vi khuẩn xâm nhập vào những vị trí vô khuẩn, thường ở gần vị trí cư trú bình thường của chúng trong mũi họng. Viêm xoang và tai giữa do phế cầu thường đến sau một bệnh virus, chẳng hạn như cảm lạnh thông thường, nó gây tổn thương biểu mô có lông chuyển bảo vệ và lấp đầy các khoảng không khí bị tổn thương bởi dịch xuất tiết. Sau đó những phế cầu phát triển mạnh trong một dịch mô giàu chất dinh dưỡng. Nhiễm khuẩn các xoang và tai giữa có thể lan tràn tới màng não kế cận.

Phế viêm do phế cầu phát sinh theo cách tương tự. Đường hô hấp thấp được bảo vệ bởi một màng nhầy lông chuyển và phản ứng ho, bình thường nó đẩy những vi khuẩn bị hút vào đường hô hấp thấp lên phía trên. Những tác nhân xâm phạm cản trở phản ứng của đường hô hấp, bao gồm cúm, những bệnh đường hô hấp do virus khác, hút thuốc lá, nghiện rượu, cho phép sự tiếp cận của liên cầu phế viêm. Khi đã ở trong phế nang, vi khuẩn tăng sinh và kích thích một phản ứng viêm cấp. Vỏ polysaccharid của phế cầu ngăn cản sự hoạt hoá đường tắt của bổ thể, vì vậy ngăn cản việc sản xuất opsonin C3b. Vì vậy, trước khi một kháng thể IgG đặc hiệu được sản xuất ra, vi khuẩn có thể tăng sinh và lan tràn không bị cản trở bởi những thực bào. Ở phổi, phế cầu gây tổn thương nhanh chóng toàn bộ một thùy phổi hay nhiều thùy (phế viêm thùy). Những phế nang chứa đầy dịch protein, bạch cầu đa nhân trung tính và vi khuẩn. Liên cầu nhóm B là nguyên nhân chính của phế viêm, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh.

Liên cầu nhóm B

Liên cầu nhóm B là nguyên nhân chính của phế viêm, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh. Những vi khuẩn này cũng là nguyên nhân không phổ

biến của những nhiễm khuẩn sinh mủ. Những liên cầu nhóm B là những vi khuẩn Gram dương phát triển thành những chuỗi ngắn. Nhiễm khuẩn liên cầu nhóm B của trẻ sơ sinh còn gặp với tỷ lệ đáng kể ở nhiều nước, tỷ lệ tử vong còn cao. Liên cầu nhóm B là một phần của hệ vi khuẩn ở âm đạo bình thường và được tìm thấy ở 30% phụ nữ. Hầu hết những trẻ sơ sinh sinh ra từ các bà mẹ có hệ vi khuẩn này nhiễm vi khuẩn khi chúng đi qua đường sinh dục.

Bệnh sinh và bệnh học

Những yếu tố nguy cơ đặc biệt kết hợp với sự phát triển nhiễm khuẩn liên cầu nhóm B ở trẻ sơ sinh bao gồm đẻ non và mức các IgG chống vi khuẩn có nguồn gốc từ mẹ thấp. Những trẻ sơ sinh có dự trữ chức năng sản xuất bạch cầu thấp và một khi được hình thành, nhiễm khuẩn vi khuẩn nhanh chóng lấn át khả năng đề kháng của cơ thể. Nhiễm khuẩn liên cầu nhóm B có thể chỉ giới hạn ở phổi hay hệ thống thần kinh trung ương hoặc có thể reo rắc rộng. Về mô bệnh học, các mô bị tổn thương có phản ứng sinh mủ, thường với một số lượng áp đảo của những cầu khuẩn Gram dương.

3.2. Nhiễm khuẩn vi khuẩn ở trẻ em

Bạch hầu

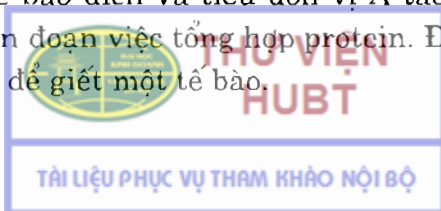
Nhiễm khuẩn với *Corynebacterium diphtheriae*, một trực khuẩn Gram dương, đa hình thái, ái khí, gây nhiễm khuẩn đường hô hấp trên gây hoại tử, đôi khi kết hợp với rối loạn tim và thần kinh. Bệnh bạch hầu có thể dự phòng được bằng cách tiêm vaccin với độc tố của *C. diphtheriae* đã bị khử hoạt hoá (toxoid).

Dịch tễ học

Chỉ có người là nguồn dự trữ có ý nghĩa của *C. diphtheriae* và hầu hết những người này là những người mang vi khuẩn không triệu chứng. Vi khuẩn truyền từ người sang người trong những giọt nhỏ li ti của không khí thở ra hoặc các chất xuất tiết từ miệng. Trước đây, bệnh bạch hầu là nguyên nhân chính của tử vong ở trẻ em 2 đến 15 tuổi, nhưng ở các nước có chương trình tiêm chủng vaccin, bệnh đã được loại trừ một cách cơ bản. Tuy nhiên, bệnh bạch hầu vẫn tồn tại như một vấn đề sức khoẻ quan trọng ở những nước kém phát triển.

Bệnh sinh

C. diphtheriae đi vào họng, ở đây vi khuẩn tăng sinh, phổ biến ở amidan. Độc tố bạch hầu được hấp thu một cách hệ thống và tác động trên các mô khắp cơ thể, với tim, thần kinh, thậm chí nhạy cảm nhất với tổn thương. Độc tố bạch hầu bao gồm hai tiểu đơn vị, được đặt tên là A và B. Tiểu đơn vị B gắn với các thụ thể glycolipid trên những tế bào đích và tiểu đơn vị A tác động trong bào tương trên yếu tố 2 kéo dài làm gián đoạn việc tổng hợp protein. Độc tố được biết là loại mạnh nhất và một phân tử đủ để giết một tế bào.



Bệnh học

Những tổn thương đặc trưng của bạch hầu là một màng dai như da, màu xám, dày bao gồm biểu mô bị bong ra, những mảnh vụn hoại tử, những bạch cầu đa nhân trung tính, tơ huyết và vi khuẩn phủ đường hô hấp bị tổn thương. Bề mặt biểu mô dưới các màng này đã bị bóc trần và lớp dưới niêm mạc bị viêm cấp, chảy máu. Quá trình viêm thường gây sưng phồng của mô liên kết xung quanh. Nó có thể đủ nặng để gây ra cản trở hô hấp. Khi tim bị ảnh hưởng, cơ tim có những giọt mỡ trong những tế bào cơ và hoại tử ổ. Trong trường hợp tổn thương thần kinh, những dây thần kinh ngoại vi bị tổn thương biểu hiện mất myelin.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh bạch hầu bắt đầu với sốt, đau họng và mệt mỏi. Một màng xám bán thường phát triển trước hết ở amidan và có thể lan tràn ra họng sau. Màng này thường dính chắc và việc cố gắng tách nó ra khỏi niêm mạc nằm dưới sẽ gây chảy máu. Những triệu chứng tim và thần kinh phát sinh ở một số ít những người bị nhiễm khuẩn, thường ở những người có bệnh tại chỗ nặng.

Bệnh bạch hầu da là hậu quả của việc cấy vi khuẩn vào vết rách trên da, biểu hiện như một mụn mủ hay loét, bệnh hiếm khi kết hợp với những biến chứng tim hoặc thần kinh. Bệnh bạch hầu được điều trị bằng cách dùng kháng độc tố và các kháng sinh.

Bệnh ho gà

Bệnh ho gà là một nhiễm khuẩn đường hô hấp trên kéo dài, có đặc điểm là các cơn kịch phát của ho làm suy yếu cơ thể. Theo sau cơn kịch phát là động tác hít vào rất mạnh, “tiếng rít cuối cơn ho gà” dẫn đến việc đặt tên bệnh. Vi khuẩn gây bệnh là *Bordetella pertussis*, một cầu trực khuẩn Gram âm nhỏ.

Dịch tễ học

B. pertussis lây nhiễm cao, lan tràn từ người sang người, trước hết do khi dung nhiễm khuẩn của đường hô hấp. Người là nguồn dự trữ của nhiễm khuẩn. Trong những quần thể nhạy cảm, ho gà trước hết là một bệnh ở trẻ em dưới 5 tuổi. Việc dùng vaccin bảo vệ chống lại *B. pertussis*, nhưng trên toàn cầu có khoảng 50 triệu trường hợp ho gà mỗi năm và gây khoảng 1 triệu tử vong, đặc biệt ở trẻ em.

Bệnh học và bệnh sinh

B. pertussis khởi đầu nhiễm khuẩn bằng việc dính với lông chuyển của những tế bào biểu mô hô hấp. Sau đó vi khuẩn sản xuất ra độc tố tế bào giết chết những tế bào có lông chuyển. Việc phá huỷ nặng dần biểu mô hô hấp lông chuyển và phản ứng viêm xảy ra sau đó gây nên những triệu chứng hô hấp tại chỗ. Nhiều độc tố khác bao gồm “độc tố ho gà” là tác nhân gây tăng lympho rõ rệt thường kết hợp với ho gà. Một độc tố khác ức chế adenyl cyclase, một tác động ức chế thực tượng vi khuẩn.

B. pertussis gây viêm khí phế quản lan rộng với hoại tử của biểu mô hô hấp có

lông chuyển và một phản ứng viêm cấp. Với việc mất màng nhầy – lông chuyển bảo vệ, có tăng nguy cơ phế viêm từ những vi khuẩn ở miệng được hít vào. Những cơn kịch phát của ho và nôn làm cho việc hít vào khó khăn và phế viêm do nhiễm khuẩn thứ phát là nguyên nhân tử vong phổ biến.

Biểu hiện lâm sàng

Ho gà là một bệnh đường hô hấp trên kéo dài thường 4 đến 5 tuần và diễn biến qua ba giai đoạn:

- Giai đoạn viêm họng giống bệnh đường hô hấp trên do virus nói chung với sốt nhẹ, chảy nước mũi, viêm kết mạc và ho.
- Giai đoạn kịch phát xảy ra một tuần sau khi bị bệnh. Ho nặng dần và trở thành cơn kịch phát với 5 đến 15 lần ho liên tục, theo sau là một tiếng rít hít vào cuối cơn ho gà. Bệnh nhân thường có tăng lympho bào rõ rệt, với tổng số đếm bạch cầu vượt quá 10.000 tế bào/ μ l. Cơn kịch phát kéo dài hai đến ba tuần.
- Giai đoạn hồi phục sức khỏe thường kéo dài nhiều tuần.

Haemophilus influenzae

Nhiễm khuẩn *Haemophilus influenzae* gây nhiễm khuẩn sinh mủ ở trẻ em nhỏ tuổi, gây tổn thương tai giữa, các xoang, da mặt, viêm nắp thanh quản, màng não, phổi và khớp. Vi khuẩn là tác nhân nhiễm khuẩn ở trẻ em và là nguyên nhân chính của viêm màng não do vi khuẩn trên phạm vi toàn cầu. *H. influenza* là cầu trực khuẩn Gram âm đa hình ái khí tồn tại ở cả hai chủng có vỏ và không có vỏ. Những chủng không có vỏ (typ a) thường gây nên những nhiễm khuẩn khu trú. Các chủng có vỏ (typ b) độc tính hơn và gây nên trên 95% những nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết xâm nhập.

Dịch tễ học

H. influenza là vi khuẩn ký sinh chặt chẽ của người, lan truyền từ người sang người trong những giọt li ti của hơi thở và chất xuất tiết của đường hô hấp. Vi khuẩn bình thường cư trú trong vòm họng của người, có ở 20% đến 50% những người lớn khỏe mạnh. Hầu hết các chủng cư trú ở đây là không có vỏ, chỉ 3 đến 5% là *H. influenzae* typ b.

Hầu hết những nhiễm khuẩn nặng do *H. influenzae* typ b xảy ra ở trẻ em dưới 6 tuổi. Tỷ lệ mới mắc của bệnh nặng đạt đỉnh cao ở 6 đến 18 tháng tuổi, tương ứng với giai đoạn mất miễn dịch thu được từ mẹ và thu được miễn dịch tự nhiên. Những biến chứng có thể dự phòng được bằng tiêm chủng cho trẻ em vaccin *H. influenzae* typ b.

Bệnh sinh

Các chủng *H. influenzae* không có vỏ bọc gây bệnh bằng cách lan truyền tại chỗ từ những vị trí cư trú bình thường của chúng tới những vị trí vô trùng lân cận, chẳng hạn như các xoang hoặc tai giữa. Sự lan truyền này được tạo thuận lợi do sự hư hại của cơ chế đề kháng bình thường, như xảy ra với bệnh đường hô hấp trên

do virus. Trong những vị trí vô khuẩn vừa nêu trên, những vi khuẩn không có vỏ tăng sinh và kích thích một phản ứng viêm cấp, chúng gây tổn thương mô tại chỗ và thường chứa ổ nhiễm khuẩn. Trong hầu hết các trường hợp, những chủng vi khuẩn không vỏ không gây vi khuẩn huyết.

H. influenzae typ b có khả năng xâm nhập mô. Polysaccharid của vỏ vi khuẩn typ b cho phép chúng tránh khỏi thực bào và nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết là phổ biến. Viêm nắp thanh quản, viêm mô liên kết của mắt, viêm khớp nhiễm khuẩn và viêm màng não là hậu quả của nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết xâm nhập. *H. influenzae* cũng sản xuất ra một IgA protease, nó tạo thuận lợi cho sự sống sót tại chỗ của vi khuẩn ở đường hô hấp.

Bệnh học

H. influenzae kích thích một phản ứng viêm rõ rệt và hình ảnh bệnh học đặc hiệu thay đổi theo vị trí bị tổn thương. Viêm màng não do *H. influenzae* giống những viêm màng não do vi khuẩn cấp tính khác với xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế trong màng não tủy mềm, đôi khi lan tràn vào khoang dưới nhện.

H. influenzae thường gây bệnh phổi mạn tính và trong một nửa số bệnh nhân, nó đến sau một nhiễm khuẩn do virus của đường hô hấp. Các phế nang chứa đầy những bạch cầu đa nhân trung tính, những đại thực bào chứa vi khuẩn và tơ huyết. Biểu mô của tiểu phế quản bị hoại tử và bị xâm nhập bởi những đại thực bào. Viêm nắp thanh quản bao gồm sưng và viêm của nắp thanh quản, những nếp phễu – nắp thanh quản và các xoang lê, đôi khi làm tắc hoàn toàn đường hô hấp trên. Trong viêm mô tế bào liên kết của mắt, vị trí của nhiễm khuẩn và viêm là trung bì, thường là má và vùng quanh hốc mắt.

Biểu hiện lâm sàng

Phần lớn những nhiễm khuẩn *H. influenzae* do vi khuẩn huyết gặp ở trẻ em. *H. influenzae* là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm màng não ở trẻ em dưới 2 tuổi. Khởi phát thường âm thầm và có thể đến sau một nhiễm khuẩn đường hô hấp trên hoặc một viêm tai giữa không đáng chú ý.

Phế quản phế viêm hoặc viêm phổi thùy có đặc điểm là sốt, ho, đờm mủ và khó thở.

Viêm nắp thanh quản gặp trước hết ở trẻ em từ 2 đến 7 tuổi, nhưng cũng có thể xảy ra ở người lớn. Tử vong có thể xảy ra do tắc đường hô hấp trên.

Viêm khớp nhiễm khuẩn thường thứ phát sau sự reo rắc của vi khuẩn huyết của những khớp chịu lực lớn. Những triệu chứng gồm sốt, nóng, đỏ, sưng và đau khi vận động.

Viêm mô liên kết của mắt hay viêm mô liên kết quanh hốc mắt là một loại nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết nặng khác gây bệnh trước hết ở trẻ em nhỏ tuổi. Bệnh nhân biểu hiện sốt, một mắt nặng và một vùng gồ cao, nóng, màu đỏ tím của mắt, thường ở má hoặc vùng quanh mắt. Thường có viêm màng não và viêm khớp nhiễm khuẩn.

Não mô cầu (*Neisseria meningitides*)

Neisseria meningitides, thường được gọi là não mô cầu, gây nên nhiễm khuẩn máu, gây viêm màng não mủ và thường kèm theo bởi sốc và rối loạn đông máu nặng. Vi khuẩn là những cầu khuẩn Gram âm, hình hạt đậu, đứng thành đôi. Có tám nhóm huyết thanh chính, ba nhóm trong đó (A, B, C) gây hầu hết các nhiễm khuẩn.

Dịch tễ học

Não mô cầu lan tràn từ người sang người, trước hết bởi những giọt li ti trong hơi thở. Một tỷ lệ nhỏ (5% đến 15%) quần thể mang vi khuẩn trong vòm họng như một vi sinh vật hội sinh. Những người mang vi khuẩn phát triển các kháng thể với một chủng *N. meningitides* và được miễn dịch với bệnh do não mô cầu gây nên bởi chủng này.

Bệnh nhiễm não mô cầu xuất hiện như những ca đơn phát, các cụm trường hợp và các vụ dịch. Phần lớn những nhiễm khuẩn ở các nước đã công nghiệp hoá là đơn phát và gây bệnh ở trẻ em dưới 5 tuổi. Bệnh thành dịch xảy ra ở những nơi đông đúc. Tử vong do bệnh não mô cầu phổ biến hơn ở những nước kém phát triển.

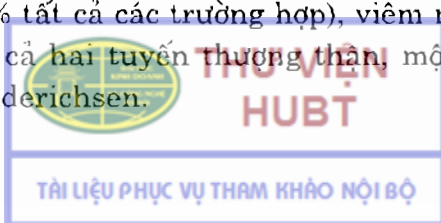
Bệnh sinh

Khi cư trú ở đường hô hấp trên, não mô cầu dính vào biểu mô hô hấp không có lông chuyển bằng những lông của vi khuẩn. Hầu hết những người bị phơi nhiễm phát triển các kháng thể bảo vệ diệt vi khuẩn vài tuần sau đó và một số người trở thành nguồn mang vi khuẩn. Nếu vi khuẩn lan tràn vào máu trước khi phát triển miễn dịch bảo vệ, nó có thể tăng sinh một cách nhanh chóng trong những mô không được bảo vệ, gây nên bệnh não mô cầu phát bệnh đột ngột. Nhiều tác động hệ thống của bệnh não mô cầu là do nội độc tố lipopolysaccharid trên màng ngoài vi khuẩn. Nội độc tố kích thích tăng rõ rệt việc sản xuất TNF và hoạt hoá đồng thời dòng thác bổ thể và đông máu. Sau đó là đông máu nội mạch rải rác, tiêu cơ huyết và sốc.

Bệnh học

- Bệnh não mô cầu có thể khu trú ở hệ thống thần kinh trung ương hoặc có thể lan tràn khắp cơ thể dưới dạng một nhiễm khuẩn.
- Trong trường hợp viêm màng não do não mô cầu, màng não tuỷ mềm và khoang dưới nhện bị xâm nhập bởi những bạch cầu đa nhân trung tính và nhu mô não nằm dưới bị sưng phồng và xung huyết.
- Nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu có đặc điểm là tổn thương lan toả của nội mô các huyết quản nhỏ gây nên những chấm và ban xuất huyết lan rộng ở da và các tạng.

Hiếm gặp (3% – 4% tất cả các trường hợp), viêm mạch máu và huyết khối gây hoại tử chảy máu của cả hai tuyến thượng thận, một hiện tượng được gọi là hội chứng Waterhouse–Friderichsen.



Biểu hiện lâm sàng

Viêm màng não bắt đầu với sự khởi phát của sốt, cứng cổ và đau đầu.

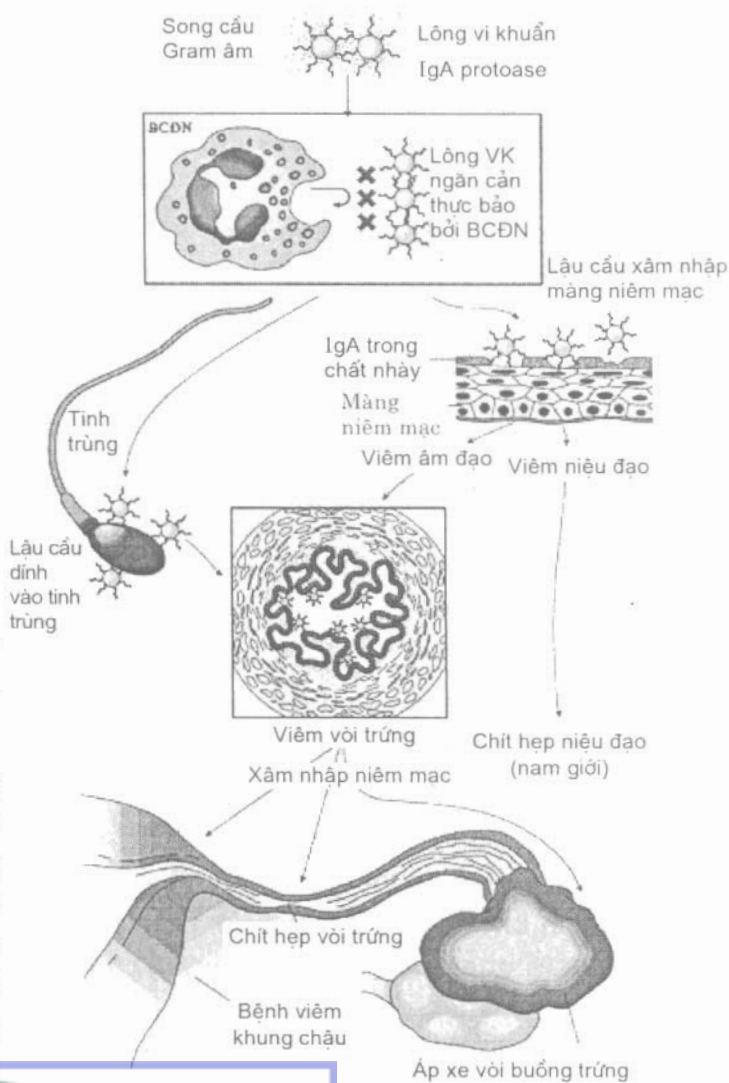
Trong nhiễm khuẩn huyết do não mô cầu, sốt, sốc và xuất huyết da- niêm mạc xuất hiện một cách đột ngột. Bệnh nhân có thể tiến triển tới sốc trong ít phút và việc điều trị đòi hỏi hỗ trợ huyết áp và kháng sinh. Trong thời kỳ trước kháng sinh, bệnh não mô cầu hầu như không tránh khỏi tử vong, nhưng điều trị hiện đại làm giảm tỷ lệ tử vong xuống dưới 15%. Một số bệnh nhân sống qua giai đoạn sớm của nhiễm não mô cầu phát sinh những biến chứng dị ứng chậm như viêm da khớp, viêm mạch da và viêm màng ngoài tim. Đôi khi viêm mạch nặng kết hợp với loét da lan rộng và đôi khi cả hoại thư các chi xa.

3.3. Những bệnh nhiễm khuẩn truyền theo đường tình dục

Bệnh lậu

Neisseria gonorrhoea, cũng gọi là lậu cầu, gây bệnh lậu, một nhiễm khuẩn sinh mủ cấp tính đường tình dục, biểu hiện bằng viêm niệu đạo ở nam giới và viêm cổ trong cổ tử cung ở phụ nữ, gây vô sinh. Nó là một trong những bệnh lây truyền theo đường tình dục đã biết từ lâu và vẫn còn là một bệnh lây truyền theo đường tình dục phổ biến nhất. *N. gonorrhoea* là song cầu Gram âm, hình hạt đậu, ái khí.

Những người loạn dâm đồng tính nam giới có nguy cơ viêm họng và viêm trực tràng do lậu. Ở phụ nữ, nhiễm khuẩn thường đi lên đường sinh dục, gây viêm nội mạc tử cung, viêm vòi trứng và bệnh viêm khung chậu. Sự lan tràn lên trên của bệnh ít phổ biến ở nam giới, nhưng khi xảy ra, nó gây viêm mào tinh hoàn. Hiếm hơn, nhiễm khuẩn lậu cầu trở thành vi khuẩn huyết, trong trường hợp này viêm khớp



Hình 3. Bệnh sinh nhiễm lậu cầu.
BCDN = bạch cầu đa nhân

khớp nhiễm khuẩn và tổn thương da xảy ra. Nhiễm khuẩn ở trẻ sơ sinh có nguồn gốc từ đường sinh dục của bà mẹ nhiễm lậu cầu, thường biểu hiện như một viêm kết mạc. Mặc dù nhiễm khuẩn lan tràn chỉ gặp ngẫu nhiên. Viêm kết mạc do lậu cầu đã được loại trừ ở các nước phát triển do việc nhỏ các kháng sinh vào kết mạc khi đẻ một cách thường quy, nhưng còn là nguyên nhân chính của mù ở nhiều nước châu Phi và châu Á.

Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn được truyền trực tiếp từ người sang người và ngoại lệ là truyền bệnh khi đẻ, sự lan tràn hầu như luôn luôn do quan hệ tình dục. Những người nhiễm khuẩn không có triệu chứng là nguồn dự trữ có ý nghĩa của nhiễm khuẩn. Mặc dù việc điều trị kháng sinh có hiệu quả đã được thực hiện gần 50 năm qua, bệnh còn lan tràn trên toàn cầu.

Bệnh sinh

Bệnh lậu bắt đầu như một nhiễm khuẩn các màng niêm mạc của đường tiết niệu sinh dục. Vi khuẩn dính vào bề mặt những tế bào, sau đó chúng xâm nhập nông và gây một viêm cấp. Lậu cầu không có vỏ polysaccharid thực sự, nhưng những phần kéo dài ra giống lông, được gọi là lông, mọc ra từ vách vi khuẩn. Những lông này chứa một protease làm tiêu IgA trên màng niêm mạc, vì vậy tạo thuận lợi cho sự dính của vi khuẩn vào biểu mô trụ và biểu mô chuyển tiếp của đường tiết niệu sinh dục.

Bệnh học

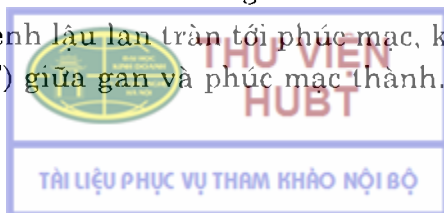
Bệnh lậu là một nhiễm khuẩn sinh mủ có đặc điểm là một phản ứng viêm cấp mạnh, sinh ra nhiều mủ và thường tạo thành những áp xe dưới niêm mạc. Nếu không điều trị, phản ứng viêm trở thành mạn tính, với những đại thực bào và lympho bào chiếm ưu thế.

Biểu hiện lâm sàng

Đàn ông nhiễm lậu cầu biểu hiện là một chảy dịch mủ niệu đạo và khó tiểu tiện. Nếu việc điều trị không được tiến hành kịp thời, hẹp niệu đạo là một biến chứng phổ biến. Vi khuẩn có thể lan tràn tới tuyến tiền liệt, mào tinh hoàn, viêm tinh hoàn và có thể gây vô sinh.

Ở khoảng một nửa số phụ nữ nhiễm khuẩn bệnh lậu còn không có triệu chứng. Những phụ nữ bị nhiễm khuẩn khác lúc đầu biểu hiện là viêm cổ trong cổ tử cung, với chảy dịch âm đạo hoặc chảy máu. Viêm niệu đạo biểu hiện như khó tiểu tiện hơn là chảy dịch niệu đạo. Nhiễm khuẩn thường lan tới các vòi trứng, ở đây vi khuẩn thường gây viêm vòi trứng cấp và mạn tính và thường gây bệnh viêm khung chậu. Những vòi trứng sưng to chứa mủ thường gây đau bụng cấp. Vô sinh xảy ra khi dính do viêm làm tắc vòi trứng.

Từ các vòi trứng, bệnh lậu lan tràn tới phúc mạc, khởi bệnh với những sợi dính mảnh ("dây đàn violon") giữa gan và phúc mạc thành. Viêm nội mạc tử cung mạn



tính là một biến chứng dai dẳng của nhiễm khuẩn tụ cầu và thường gây hậu quả là một viêm vôi trứng mạn tính do lậu.

Bệnh hạ cam

Bệnh hạ cam (chancroid) đôi khi được gọi là “bệnh hoa liễu thứ ba” (sau giang mai và lậu) là một nhiễm khuẩn được truyền theo đường tình dục cấp tính gây nên do *Haemophilus ducreyi*. Vi khuẩn này là một trực khuẩn Gram âm nhỏ. Chúng xuất hiện trong các mô như những cụm trực khuẩn song song và như các chuỗi, như những đàn cá. Bệnh hạ cam biểu hiện là những loét sinh dục đau nhiều kết hợp với bệnh hạch. Nhiễm khuẩn này là nguyên nhân chính của những loét sinh dục ở nhiều nước kém phát triển, đặc biệt ở châu Phi và một số vùng của châu Á và đã được gợi ý là những loét sinh dục tạo thuận lợi cho sự lan tràn của HIV.

Bệnh hạch

H. ducreyi xâm nhập những vết rách của da, ở đây vi khuẩn tăng sinh và gây một tổn thương gỗ cao, rồi bị loét ra. Những vết loét có đường kính 0.1 đến 2cm. Vi khuẩn được vận chuyển trong những đại thực bào tới các hạch bạch huyết vùng, các hạch có thể bị sưng mủ. Bảy đến 10 ngày sau khi xuất hiện tổn thương nguyên phát, ở một nửa số bệnh nhân, viêm hạch bẹn tạo mủ, đau nhiều, một bên (hạch xoài) xuất hiện. Da phủ trên trở nên viêm, vỡ ra và dẫn lưu mủ từ hạch nằm dưới. Chẩn đoán được thực hiện bằng việc xác định những trực khuẩn trong các lát cắt mô hoặc các phiến đồ nhuộm Gram âm được chuẩn bị từ các vết loét.

Điều trị bệnh hạ cam bằng erythromycin thường có hiệu quả.

Bệnh u hạt bẹn

Bệnh u hạt bẹn là một loét nông mạn tính, lây truyền qua đường tình dục của cơ quan sinh dục và những vùng bẹn và quanh hậu môn. Bệnh gây nên do *Calymmatobacterium granulomatis*, một trực khuẩn Gram âm, không di động, có vỏ, nhỏ.

Dịch tể học và bệnh hạch

Chỉ có người là tác chủ của *C. granulomatis*. Bệnh u hạt bẹn hiếm gặp ở những vùng khí hậu ôn đới nhưng phổ biến ở các vùng nhiệt đới và bán nhiệt đới. New Guinea, trung tâm của Úc và Ấn Độ có tỷ lệ mắc cao nhất. Phần lớn bệnh nhân từ 15 đến 40 tuổi, thời gian hoạt động tình dục lớn nhất. Vì những người loạn dâm đồng giới nam giới có vai trò thụ động chỉ có các tổn thương ở hậu môn và vì *C. granulomatis* được phân lập từ phân, vi khuẩn được cho là cư trú trong đường ruột. Nó gây nên bệnh u hạt qua tự cấy truyền, giao hợp qua hậu môn hoặc giao hợp âm đạo nếu âm đạo bị những vi khuẩn ruột cư trú.

Bệnh hạch

Tổn thương đặc trưng là một loét nông, đỏ, mềm, gỗ cao. Mô hạt phong phú giống một khối thịt lồi lên trên mặt da. Trên cơ thể, thượng bì và mô dưới da bị xâm nhập bởi những đại thực bào, tương bào và một số lượng ít hơn những bạch

cầu da nhân trung tính và lympho bào. Những đại thực bào được phân bố rải rác chứa nhiều vi khuẩn được gọi là những thể Donovan.

Biểu hiện lâm sàng

Những u hạt bẹn không được điều trị có diễn biến lành tính, tái phát, thường khởi với một sẹo teo. Nhiễm khuẩn thoi xoắn khuẩn thứ phát có thể gây loét, mất hoặc cắt cụt cơ quan sinh dục. Sẹo rộng của trung bì và dưới da gây phù voi của cơ quan sinh dục do tắc bạch mạch. Điều trị kháng sinh có hiệu quả trong những trường hợp sớm.

3.4. Nhiễm vi khuẩn gây bệnh ruột

Escherichia coli

Escherichia coli thuộc số các tác nhân gây bệnh vi khuẩn thường gặp nhất và quan trọng nhất ở người, gây ra trên 90% tất cả những nhiễm khuẩn đường tiết niệu và nhiều trường hợp bệnh ỉa chảy trên toàn cầu. Nó cũng là tác nhân gây bệnh cơ hội chính thường gây phế viêm và nhiễm khuẩn huyết ở những túc chủ suy giảm miễn dịch, viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết ở trẻ sơ sinh.

Những vi khuẩn E. coli là nhóm những vi khuẩn Gram âm, ái khí (yếm khí không bắt buộc), khác nhau về kháng nguyên và sinh học. Hầu hết các chủng là vi khuẩn cộng sinh của ruột, đáp ứng tốt với việc phát triển trong đại tràng của người không gây hại cho túc chủ. Tuy nhiên E. coli có thể trở nên xâm phạm khi nó xâm nhập được vào những vị trí của cơ thể bình thường vô khuẩn, chẳng hạn như đường tiết niệu, màng não hoặc phúc mạc. Những chủng E. coli gây ỉa chảy có đặc tính độc chuyên biệt, thường sinh plasmid, nó gắn liền với khả năng gây bệnh ruột.

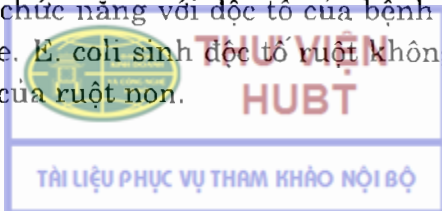
Ỉa chảy do E. coli

Có đến bốn chủng khác nhau của E. coli gây ỉa chảy.

E. coli sinh độc tố ruột (enterotoxigenic E. coli): E.coli sinh độc tố ruột là nguyên nhân chính của ỉa chảy trong vùng nhiệt đới nghèo và có lẽ gây nên hầu hết những trường hợp “ỉa chảy của du khách” trong số những người đến thăm các vùng này. Vi khuẩn thu được từ nước và thực phẩm bị ô nhiễm. Nhiều người ở châu Mỹ Latinh, châu Phi và châu Á mang chủng này không có triệu chứng ở ruột là nguồn dự trữ vi khuẩn.

Bệnh sinh

Những người không có miễn dịch (trẻ em tại chỗ và những du khách từ nước ngoài đến) bị ỉa chảy khi họ tiếp xúc với vi khuẩn. Những chủng sinh độc tố ruột gây ỉa chảy do dính với niêm mạc ruột và sản xuất ra một hoặc nhiều hơn trong số ba độc tố ruột gây rối loạn chức năng chế tiết của ruột non. Một trong số các độc tố ruột giống về cấu trúc và chức năng với độc tố của bệnh tả và một độc tố khác tác động trên guanylyl cyclase. E. coli sinh độc tố ruột không gây nên những biến đổi rõ rệt về đại thể và vi thể của ruột non.



E. coli sinh độc tố ruột gây bệnh ỉa chảy cấp tính, tự giới hạn, với phân nước, không có bạch cầu đa nhân trung tính và hồng cầu. Trong những trường hợp nặng, mất nước và mất điện giải có thể rất nặng, thậm chí gây tử vong.

E. coli gây bệnh ruột (enteropathogenic E. coli): Về lịch sử, E. coli gây bệnh ruột là nhóm đầu tiên của chủng này được xác định như một tác nhân gây ỉa chảy. Vi khuẩn này là nguyên nhân chính của bệnh ỉa chảy ở những vùng nhiệt đới nghèo, đặc biệt là ở trẻ em. Mặc dù hầu như bệnh không còn ở các nước phát triển, nó còn gây ra những đợt bùng nổ đơn phát của bệnh ỉa chảy, đặc biệt ở những trẻ em dưới 2 tuổi phải nằm bệnh viện. E.coli gây bệnh ruột do ăn uống phải thực phẩm hoặc nước bị ô nhiễm. Vi khuẩn không có khả năng xâm nhập và gây bệnh do dính và làm biến dạng những vi nhung mao của những tế bào biểu mô ruột. E. coli gây bệnh ruột với biểu hiện ỉa chảy, nôn, sốt và mệt mỏi.

E. coli xuất huyết ruột (enterohemorrhagic E. coli): E. coli xuất huyết ruột (typ huyết thanh 0157:H7) gây ỉa chảy máu, đôi khi sau đó dẫn đến hội chứng tan huyết – urê huyết. Nguồn nhiễm khuẩn thường là ăn thịt hay uống sữa bị ô nhiễm. E. coli xuất huyết ruột dính vào niêm mạc đại tràng và sản xuất ra một độc tố ruột, giống như độc tố Shiga, nó phá huỷ những tế bào biểu mô của ruột. Những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn E. coli 0157:H7 biểu hiện là đau bụng co cứng cơ, sốt nhẹ và đôi khi ỉa chảy máu. Xét nghiệm vi thể phân phát hiện cả những bạch cầu và hồng cầu.

E. coli xâm nhập ruột (enteroinvasive E. coli): E. coli xâm nhập ruột gây kiết lỵ do thức ăn, về lâm sàng và bệnh học không thể phân biệt được với Shigella. Tác nhân gây bệnh này có sự tương đồng về DNA và có cùng các đặc tính kháng nguyên và sinh hoá với Shigella. Nó xâm nhập và phá huỷ những tế bào niêm mạc của hồi tràng xa và đại tràng. Cũng như trong lý trực khuẩn do Shigella, niêm mạc của hồi tràng xa và đại tràng bị viêm cấp và bị loét từng ổ và đôi khi được phủ bởi một màng giả do viêm. Bệnh nhân có biểu hiện đau bụng, sốt, đau mót và ỉa chảy máu. Những triệu chứng tồn tại trong khoảng một tuần. Điều trị kháng sinh giống như với lý trực khuẩn.

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu do E. coli

Dịch tế học

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu với E. coli là phổ biến nhất ở những phụ nữ hoạt động tình dục mạnh và ở cả những người thuộc cả hai giới có những bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của đường tiết niệu. Những nhiễm khuẩn loại này rất phổ biến, ảnh hưởng tới trên 10% những cộng đồng người, thường lặp đi lặp lại. E. coli ở đường tiết niệu thường có nguồn gốc từ những vi khuẩn chí cư trú ở vùng quanh hậu môn hay quanh niệu đạo, phản ánh sự lây nhiễm từ phân của các vùng này.

Bệnh sinh

E. coli xâm nhập được vào đường tiết niệu đoạn gần, vô trùng bằng cách di lên từ niệu đạo xa. Vì niệu đạo của phụ nữ ngắn hơn tạo ra một hàng rào cơ học kém



hiệu quả hơn với nhiễm khuẩn. Phụ nữ thường bị nhiễm khuẩn đường tiết niệu nhiều hơn. Quan hệ tình dục có thể đưa vi khuẩn vào niệu đạo của phụ nữ. Những vi khuẩn *E. coli* gây bệnh đường tiết niệu có các yếu tố dính chuyên biệt (Gal-Gal) trên các lông vi khuẩn, nó giúp vi khuẩn có thể gắn với các nhóm galactopyranosyl-galactopyranoside trên biểu mô tiết niệu. Những bất thường cấu trúc của đường tiết niệu (ví dụ những biến dạng bẩm sinh, quá sản của tuyến tiền liệt, chít hẹp) và việc đặt ống thông lặn át hẳn những phản ứng bình thường của túc chủ và tạo thuận lợi cho việc hình thành những nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Những trạng thái này gặp ở hầu hết những nhiễm khuẩn đường tiết niệu ở nam giới.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Nhiễm khuẩn đường tiết niệu do *E. coli* lúc đầu gây một xâm nhập viêm cấp ở vị trí nhiễm khuẩn, thường là niêm mạc bàng quang. Những nhiễm khuẩn đường tiết niệu gây tổn thương bàng quang và niệu đạo biểu hiện như một bệnh cấp cứu đường tiết niệu, nóng bỏng khi đi tiểu tiện và xuất hiện bạch cầu trong nước tiểu. Nếu nhiễm khuẩn đi lên gây tổn thương thận (viêm thận bể thận), bệnh nhân có đau mạn sườn cấp tính, sốt và tăng bạch cầu. Một xâm nhập của bạch cầu đa nhân trung tính rơi từ niêm mạc vào trong nước tiểu và những huyết quản của hạ niêm mạc giãn rộng và xung huyết. Một nhiễm khuẩn mạn tính biểu hiện xâm nhập viêm của bạch cầu đa nhân trung tính và bạch cầu đơn nhân. Nhiễm khuẩn mạn tính có thể dẫn đến viêm thận bể thận và suy thận.

Phế viêm do *E. coli*

Phế viêm do vi khuẩn Gram âm của ruột là nhiễm khuẩn cơ hội xảy ra phần lớn ở những người yếu ớt. *E. coli* là nguyên nhân phổ biến nhất nhưng những vi khuẩn đường ruột bình thường khác, chẳng hạn như các loài *Klebsiella*, *Serratia* và *Enterobacter* gây bệnh tương tự. Phần dưới đây sẽ trình bày về tất cả những phế viêm Gram âm cơ hội.

Bệnh sinh và bệnh học

Những vi khuẩn Gram âm của ruột được đưa vào khoang miệng của những người khoẻ mạnh một cách tạm thời nhưng chúng không thể cạnh tranh được một cách có hiệu quả với những vi khuẩn Gram dương chiếm ưu thế, chúng dính vào fibronectin phủ trên bề mặt của những tế bào niêm mạc. Những người bị bệnh mạn tính hay bị kích thích gây thương tổn một cách trầm trọng sản xuất ra một protease của nước bọt phân giải fibronectin, cho phép những vi khuẩn Gram âm của ruột chiến thắng các vi khuẩn Gram dương và cư trú ở trong họng.

Một cách không tránh khỏi, những giọt li ti có chứa những vi khuẩn cư trú ở miệng được hít vào đường hô hấp. Những người bị ốm yếu thường giảm rõ rệt sức đề kháng tại chỗ và không thể phá huỷ những vi khuẩn này. Những phản xạ nôn oẹ và ho giảm, hoá hướng động của bạch cầu đa nhân trung tính bất thường, biểu mô đường hô hấp bị tổn thương và sự có mặt của những vật lạ, chẳng hạn như ống

nội khí quản, tất cả tạo thuận lợi cho việc đi vào và sống sót của những vi khuẩn được hít vào.

Viêm phổi do *E. coli* là hậu quả của sự tăng sinh những vi khuẩn được hít vào ở đường hô hấp tận cùng, thường ở nhiều vị trí của phổi. Hậu quả là những vùng đặc nhiều ổ các đường hô hấp tận và các phế nang chứa đầy dịch protein, tơ huyết, bạch cầu đa nhân trung tính và những đại thực bào.

Biểu hiện lâm sàng

Vì phế viêm gây nên do *E. coli* và những vi khuẩn Gram âm khác của ruột xảy ra ở những bệnh nhân đã ốm yếu nặng, những triệu chứng của phế viêm có thể không rõ như ở những người khoẻ mạnh. Một mối tăng, sốt, khó thở thường là những dấu hiệu đầu tiên của phế viêm. Nếu phế viêm do *E. coli* không được điều trị, vi khuẩn có thể xâm nhập vào máu gây nhiễm khuẩn huyết dẫn đến tử vong. Việc điều trị đòi hỏi những kháng sinh ngoài đường tiêu hoá.

Nhiễm khuẩn huyết do *E. coli* (nhiễm khuẩn huyết Gram âm)

E. coli là nguyên nhân phổ biến nhất của nhiễm khuẩn huyết vi khuẩn Gram âm của ruột, nhưng những trực khuẩn Gram âm khác, bao gồm *Pseudomonas*, *Klebsiella* và các chủng *Enterobacter*, gây bệnh tương tự. Phần dưới đây thảo luận về nhiễm khuẩn huyết Gram âm nói chung.

Bệnh học

Nhiễm khuẩn huyết *E. coli* thường là một nhiễm khuẩn cơ hội, xảy ra ở những người đã có bệnh từ trước, chẳng hạn như giảm bạch cầu đa nhân trung tính, viêm thận bể thận, hoặc xơ gan và những bệnh nhân nằm bệnh viện. Cùng với những trực khuẩn Gram âm của ruột khác bình thường cư trú trong đại tràng của người, *E. coli* được reo rắc vào máu. Ở những người khoẻ mạnh, những đại thực bào đơn nhân và những bạch cầu đa nhân trung tính lưu thông thực bào những vi khuẩn này. Những bệnh nhân với giảm bạch cầu đa nhân trung tính và xơ gan phát sinh nhiễm khuẩn huyết do *E. coli* vì khả năng loại trừ ngay cả với vi khuẩn huyết mức thấp bị cản trở. Những bệnh nhân với các tạng trong ổ bụng bị vỡ hoặc viêm thận bể thận cấp tính bị nhiễm khuẩn huyết Gram âm vì một số lượng lớn những vi khuẩn đi vào tuần hoàn vượt qua được những phản ứng đề kháng bình thường (Hình 15PL).

Sự có mặt của *E. coli* trong dòng máu gây sốc nhiễm khuẩn qua tác động của TNF, nó được giải phóng từ những đại thực bào được kích thích bởi những nội độc tố của vi khuẩn.

Viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết do *E. coli* ở trẻ sơ sinh

E. coli và liên cầu nhóm B là những nguyên nhân đầu tiên của viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết trong tháng đầu tiên sau đẻ. Cả hai loại vi khuẩn này cư trú trong âm đạo của người mẹ và trẻ sơ sinh nhiễm vi khuẩn khi đi qua đường sinh dục. Sau đó *E. coli* cư trú trong ống tiêu hoá của trẻ. Người ta cho rằng vi

khuẩn lan tràn vào dòng máu từ đường tiêu hoá rồi được reo rắc ở màng não. Bệnh học của viêm màng não do E. coli giống tổn thương của những viêm màng não do vi khuẩn khác. Mặc dù điều trị kháng sinh viêm màng não và nhiễm khuẩn huyết do E. coli ở trẻ sơ sinh thường có hiệu quả, tỷ lệ tử vong còn cao từ 15% đến 50%. Hầu như một nửa số trẻ sống sót chịu các di chứng thần kinh.

Viêm ruột non – đại tràng và sốt thương hàn do Salmonella

Chúng vi khuẩn Salmonella gồm trên 1500 trực khuẩn Gram âm khác nhau về kháng nguyên, nhưng liên quan với nhau về sinh hoá và di truyền, chúng gây nên hai bệnh quan trọng ở người: viêm ruột non – đại tràng và sốt thương hàn

Viêm ruột non – đại tràng do Salmonella

Viêm ruột non – đại tràng do Salmonella là một bệnh dạ dày – ruột cấp tính tự giới hạn (1 đến 3 ngày) biểu hiện như buồn nôn, nôn, ỉa chảy và sốt. Nhiễm khuẩn xảy ra một cách điển hình do ăn phải thức ăn ô nhiễm các chủng Salmonella không thương hàn và được gọi một cách phổ biến là ngộ độc thức ăn Salmonella.

Dịch tễ học

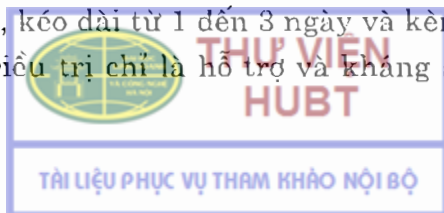
Salmonella không thương hàn gây nhiễm khuẩn những loài động vật khác nhau, gồm những động vật lưỡng cư, lớp bò sát, chim và những động vật có vú. Chúng cũng gây ô nhiễm các thực phẩm có nguồn gốc từ những động vật nhiễm khuẩn (ví dụ thịt gia cầm, trứng và các sản phẩm chế biến). Nếu những thức ăn này không được nấu chín, tiệt khuẩn Pasteur hoặc tia xạ, những vi khuẩn tồn tại và tăng sinh, đặc biệt ở nhiệt độ ấm. Khi một người bị nhiễm khuẩn, vi khuẩn có thể lan tràn từ người sang người bằng kiểu lây nhiễm phân – miệng. Sự lan tràn như vậy không phổ biến ở người lớn nhưng xảy ra dễ dàng ở trẻ em ở các nhà trẻ hoặc trong gia đình. Viêm ruột non – đại tràng do Salmonella còn là nguyên nhân chính của tử vong trẻ em ở những nước phát triển.

Bệnh sinh và bệnh học

Salmonella tăng sinh ở ruột non và xâm nhập vào những tế bào ở ruột non xa và đại tràng. Những chủng Salmonella không thương hàn sản xuất ra nhiều độc tố góp phần vào việc gây rối loạn chức năng của những tế bào ruột. Niêm mạc của hồi tràng và đại tràng bị viêm cấp và đôi khi bị loét nông.

Biểu hiện lâm sàng

Viêm ruột non – đại tràng do Salmonella biểu hiện đặc trưng là ỉa chảy, bắt đầu từ 12 đến 48 giờ sau khi ăn phải thức ăn ô nhiễm. Diễn biến này trái với ngộ độc thức ăn do tụ cầu, bệnh này do độc tố được hình thành từ trước và bắt đầu từ 1 đến 6 giờ sau khi ăn phải thức ăn ô nhiễm. Ỉa chảy nhiễm độc thức ăn do Salmonella tự giới hạn, kéo dài từ 1 đến 3 ngày và kèm theo là buồn nôn, nôn, đau bụng co thắt và sốt. Điều trị chỉ là hỗ trợ và kháng sinh hiếm khi cải thiện diễn biến lâm sàng.



Sốt thương hàn

Sốt thương hàn là một bệnh hệ thống cấp tính gây nên do nhiễm khuẩn *Salmonella typhi*. Sốt cận thương hàn là một bệnh tương tự trên lâm sàng nhưng nhẹ hơn, nó là hậu quả của một nhiễm khuẩn với các chủng *Salmonella* khác, bao gồm *S. paratyphi*. Thuật ngữ sốt ruột bao gồm cả sốt thương hàn và cận thương hàn.

Dịch tễ học

Người là nguồn dự trữ tự nhiên duy nhất với *S. typhi* và sốt thương hàn thu được từ những bệnh nhân đang bình phục hoặc những người mang vi khuẩn mạn tính. Những người mang vi khuẩn mạn tính có xu hướng là những phụ nữ già có sỏi mật hoặc sẹo đường mật, ở những người này *S. typhi* cư trú trong túi mật hoặc cây mật. Sốt thương hàn được truyền trước hết qua việc ăn uống phải thức ăn hoặc nước bị ô nhiễm, đặc biệt những sản phẩm sữa hoặc loài giáp xác (sò, tôm, cua...). Ít phổ biến hơn, vi khuẩn được reo rắc do tiếp xúc trực tiếp từ ngón tay đến mồm với phân, nước tiểu và các sản phẩm chế tiết khác. Những người sử dụng thức ăn đã bị nhiễm khuẩn với điều kiện vệ sinh kém và nước tiểu từ những bệnh nhân viêm thận bể thận do thương hàn có thể là nguồn có ý nghĩa của nhiễm khuẩn. Sốt thương hàn gây ra khoảng 25.000 tử vong hàng năm trên toàn cầu.

Bệnh sinh

S. typhi dính và xâm nhập vào niêm mạc ruột non không gây nên viêm ruột non đại tràng trên lâm sàng. Xâm nhập có xu hướng trội nhất trong hồi tràng ở những vùng trên màng Peyer, ở đây vi khuẩn bị thực bào bởi những đại thực bào. Vi khuẩn ức chế hô hấp của những thực bào và nhân lên trong những tế bào này. Chúng lan tràn trước hết tới những hạch bạch huyết vùng và sau đó lan đi khắp cơ thể qua các bạch mạch và các dòng máu, gây nhiễm khuẩn những đại thực bào đơn nhân trong các hạch bạch huyết, tuỷ xương, gan, lách. Việc nhiễm khuẩn những đại thực bào kích thích việc sản xuất IL-1 và TNF, vì vậy gây nên sốt, mệt mỏi, hao mòn kéo dài đặc trưng của sốt thương hàn.

Bệnh học

Thay đổi hình thái học sớm nhất trong sốt thương hàn là sự thoái hoá của bờ bàn chải của biểu mô ruột. Do vi khuẩn xâm nhập, màng Peyer trở nên phì đại. Trong một số trường hợp, quá sản lympho trong ruột dẫn đến huyết khối mao mạch, gây hoại tử niêm mạc phủ trên và những vết loét đặc trưng hướng theo trục dọc của ruột. Những vết loét ruột này thường chảy máu và đôi khi thủng gây viêm phúc mạc nhiễm khuẩn. Sự reo rắc vi khuẩn hệ thống dẫn đến sự hình thành những u hạt ổ ở gan, lách và những cơ quan khác gọi là những nang thương hàn (hạt thương hàn). Những nang này bao gồm sự tụ tập của những đại thực bào ("những tế bào thương hàn") có chứa những vi khuẩn đã được thực bào, những hồng cầu và những lympho bào đã thoái hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Trước thời đại kháng sinh, sốt thương hàn không được điều trị được chia làm năm giai đoạn.

- Ủ bệnh: 10 đến 14 ngày.
- Xâm nhập tích cực/vi khuẩn huyết: trong khoảng một tuần bệnh nhân chịu nhiều triệu chứng không đặc hiệu, bao gồm tăng dần hàng ngày nhiệt độ (tới 41°C), mệt mỏi, đau đầu, đau khớp và đau họng.
- Đỉnh cao: sốt và mệt mỏi tăng trong nhiều ngày cho đến khi người bị nhiễm khuẩn nằm liệt giường. Bệnh nhân có thể bị nhiễm độc do hậu quả của việc giải phóng những nội độc tố từ những vi khuẩn đã bị chết. Gan to kèm theo rối loạn chức năng gan. Lách cũng to lên rõ rệt.
- Phân giải: những bệnh nhân sống sót có biểu hiện giảm dần sốt và các triệu chứng nhiễm độc mất dần. Mặc dù chảy máu đường tiêu hoá và thủng ruột non ở vị trí loét có thể xảy ra ở bất cứ giai đoạn nào, biến chứng này phổ biến nhất ở giai đoạn phân giải, thường kéo dài một tuần.
- Bình phục: sốt giảm dần và bệnh nhân khoẻ dần lên và hồi phục sau một giai đoạn nhiều tuần đến hàng tháng. Một số bệnh nhân tái phát hoặc có những ổ nhiễm khuẩn di căn.

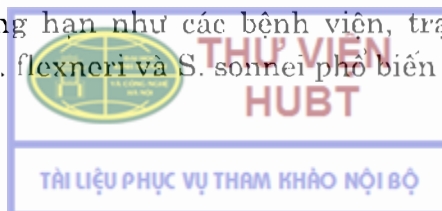
Việc điều trị sốt thương hàn bắt buộc phải dùng kháng sinh và chăm sóc nâng đỡ. Từ 10% đến 20% bệnh nhân không được điều trị bị chết, thường do những biến chứng thứ phát, chẳng hạn như phế viêm. Tuy nhiên, điều trị trong ba ngày khởi phát của sốt thường là chữa khỏi.

Bệnh lý trực khuẩn

Bệnh lý trực khuẩn có đặc điểm là một nhiễm khuẩn hoại tử của ruột non xa và đại tràng. Bệnh gây nên do một trong bốn loại *Shigella* (*S. boydii*, *S. dysenteriae*, *S. flexneri* và *S. sonnei*), chúng là những trực khuẩn Gram âm, ái khí. Trong những chủng này *S. dysenteriae* là độc tính nhất. Bệnh lý trực khuẩn là một bệnh tự giới hạn, biểu hiện điển hình là đau bụng và ỉa chảy nhầy máu.

Dịch tễ học

Những vi khuẩn *Shigella* truyền từ người sang người theo đường phân miệng. *Shigella* không có nguồn dự trữ từ động vật và không sống được ngoài phân. Vì vậy, nhiễm khuẩn thường xảy ra do ăn uống phải thức ăn và nước bị ô nhiễm phân, nhưng cũng có thể mắc phải do tiếp xúc của miệng với bất cứ một bề mặt nào bị lây nhiễm (ví dụ quần áo, khăn lau, hoặc bề mặt da). Vì vậy, bệnh lý trực khuẩn thường xảy ra ở những nhóm dân có điều kiện vệ sinh và bảo vệ sức khoẻ kém. Bệnh lý trực khuẩn thành dịch cũng lan tràn trong những cộng đồng liên quan chặt chẽ, chẳng hạn như các bệnh viện, trại lính và các gia đình. Ở những nước phát triển, *S. flexneri* và *S. sonnei* phổ biến hơn và nhiễm khuẩn có xu hướng đơn phát.



Ở Mỹ, ước đoán có khoảng 300.000 trường hợp ly trực khuẩn hàng năm, nhưng tỷ lệ mới mắc cao hơn nhiều ở các nước không có hệ thống vệ sinh. Giống như các bệnh ỉa chảy khác, ly trực khuẩn là một nguyên nhân có ý nghĩa của tử vong trẻ em ở những nước đang phát triển.

Bệnh sinh

Shigella thuộc số những tác nhân gây bệnh đường ruột độc tính nhất đã được biết. Bệnh gây nên do nuốt phải 10 đến 100 vi khuẩn và chỉ có ít người mang vi khuẩn không triệu chứng. Tác nhân gây bệnh tăng sinh nhanh trong ruột non và dính vào tế bào ruột, ở đây chúng nhân lên trong bào tương. Việc vùi vào trong tế bào là cần thiết đối với độc tố của vi khuẩn và yếu tố gây nên tác động này được mã hoá trong một plasmid. Shigella đang sinh sôi, giết chết những tế bào nhiễm khuẩn và lan tràn tới những tế bào lân cận và vào lớp đệm.

Shigella cũng sản xuất ra những ngoại độc tố mạnh được gọi là độc tố Shiga. Độc tố Shiga cản trở những tiểu đơn vị của ribosom 60S và vì vậy ức chế tổng hợp protein. Nó cũng gây nên ỉa chảy nước, có lẽ gây nên một suy giảm hấp thu dịch trong đại tràng. Mặc dù Shigella phá huỷ lan rộng biểu mô của hồi và đại tràng, vi khuẩn này ít khi lan tràn ra ngoài lớp đệm của ruột non và nhiễm khuẩn huyết là không phổ biến.

Bệnh học

Đại tràng xa hầu như luôn luôn bị tổn thương, mặc dù toàn bộ đại tràng và hồi tràng xa có thể bị tổn thương. Niêm mạc bị tổn thương, bị phù, viêm cấp và loét từng ổ. Loét đầu tiên xuất hiện trên các bờ của các nếp gấp niêm mạc, vuông góc với trục dọc của đại tràng. Màng giả viêm thành mảng, bao gồm những bạch cầu đa nhân trung tính, tơ huyết và biểu mô hoại tử, được tìm thấy phổ biến ở những vùng bị tổn thương nặng nhất. Việc tái sinh của biểu mô đại tràng bị nhiễm khuẩn xảy ra nhanh và khỏi bệnh thường hoàn toàn trong vòng 10 đến 14 ngày.

Biểu hiện lâm sàng

Ly trực khuẩn thường bắt đầu với ỉa chảy nước, nó thay đổi về đặc tính trong 1 đến 2 ngày thành phân của bệnh ly kinh điển. Đó là phân với khối lượng nhỏ có chứa máu, các màng giả bị bong ra và chất nhầy. Đau bụng quặn, đau mót, đi ngoài khẩn cấp kèm theo một cách điển hình với ỉa chảy. Những triệu chứng tồn tại trong 3 đến 8 ngày nếu bệnh không được điều trị. Điều trị bằng kháng sinh rút ngắn diễn biến của bệnh.

Bệnh tả

Bệnh tả là bệnh ỉa chảy nặng gây nên do độc tố ruột của phẩy khuẩn tả *Vibrio cholerae*, một trực khuẩn Gram âm, cong, ái khí. Vi khuẩn phát triển trong lòng ruột non và gây ỉa chảy nước nặng, mất nước nhanh và nếu mất dịch không được hồi phục, sốc và tử vong trong 24 giờ kể từ khi khởi phát các triệu chứng.

Dịch tế học

Trong thế kỷ XIX, bệnh tả phổ biến ở nhiều vùng trên thế giới, nhưng nó biến mất một cách tự phát theo chu kỳ. Đại dịch chính xảy ra giữa những năm 1961 và 1974, lan tràn qua châu Á, Trung Đông, miền nam nước Nga, vùng Địa Trung Hải và những vùng của châu Phi. Bệnh còn thành dịch trong những vùng châu thổ sông của Ấn Độ và Băng-la-dét, ở đây bệnh gây nên một nửa triệu tử vong hàng năm.

Bệnh tả mắc phải do ăn hoặc uống phải thức ăn hoặc nước bị ô nhiễm. Bệnh dịch lan tràn nhanh chóng trong những vùng ở đó phân người làm ô nhiễm nguồn nước. Loài giáp xác và các sinh vật trôi nổi là nguồn dự trữ tự nhiên của vi khuẩn.

Bệnh sinh và bệnh học

Những vi khuẩn sống sót khi đi qua dạ dày, phát triển nhanh chóng và nhân lên trong lớp niêm mạc của ruột non. Chúng không xâm nhập vào niêm mạc nhưng gây ra ỉa chảy do sản xuất ra một ngoại độc tố tiềm năng mạnh, được biết là độc tố tả. Độc tố này bao gồm các tiểu đơn vị A và B. Tiểu đơn vị B gắn độc tố với gangliosid GM1 trên màng tế bào của tế bào ruột. Sau đó, tiểu đơn vị A đi vào tế bào, ở đây nó hoạt hoá adenylyl cyclase. Sự tăng cyclic adenosine monophosphat (hậu quả của hoạt hoá adenylyl cyclase) gây tăng tiết mạnh Na và nước từ những tế bào ruột vào lòng ruột. Sự tiết dịch lớn nhất xảy ra trong ruột non, ở đây có sự mất rõ rệt của nước và điện giải. Phẩy khuẩn tả gây những biến đổi ít khi nhìn thấy được trong ruột bị nhiễm khuẩn, ruột bình thường trên đại thể hoặc chỉ xung huyết nhẹ. Về vi thể, biểu mô ruột nguyên vẹn nhưng thiếu chất nhầy.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh tả bắt đầu với ít phân lỏng, sau vài giờ thường chuyển thành ỉa chảy nước. Phân thường có lốm dốm chất nhầy, tạo nên hình ảnh “nước gạo”. Khối lượng của ỉa chảy thường có thay đổi lớn và sự mất khối lượng trong những trường hợp nặng có thể thực sự đáng kinh ngạc. Với sự thay đổi khối lượng thích hợp, những người bị nhiễm khuẩn có thể mất đến 20 lít dịch trong một ngày. Bệnh tả không được điều trị có tỷ lệ tử vong 50%. Việc thay thế muối và nước là việc điều trị có hiệu quả, đơn giản, có thể thực hiện được bằng việc bù nước đường miệng với dung dịch muối, glucose và nước. Bệnh rút đi một cách tự phát trong 3 đến 6 ngày. Việc điều trị kháng sinh rút ngắn thời gian bệnh. Nhiễm phẩy khuẩn tả tạo nên một miễn dịch dài hạn với sự phát triển của bệnh tái phát, nhưng vacxin phòng bệnh có hiệu quả giới hạn.

Vibrio parahaemolyticus: Có một số phẩy khuẩn không tả, trong đó *V. parahaemolyticus* (phẩy khuẩn cận tiêu huyết) là phổ biến nhất. Vi khuẩn này là trực khuẩn Gram âm gây viêm dạ dày – ruột cấp tính. Nó được tìm thấy trong cuộc sống ở biển và nước vùng duyên hải trên khắp thế giới, trong khí hậu ôn hoà, gây bùng phát trong mùa hè. Viêm dạ dày ruột kết hợp với việc ăn những thức ăn biển nấu không kỹ hoặc bảo quản lạnh kém. Hội chứng lâm sàng giống viêm ruột *Salmonella* và không có trường hợp tử vong nào được báo cáo.

Campylobacter jejuni

C. jejuni là tác nhân gây bệnh chính ở người trong chủng Campylobacter và gây nên bệnh ỉa chảy viêm tự giới hạn cấp tính ở các nước phát triển. Vi khuẩn này phân bố toàn cầu. C. jejuni là một trực khuẩn Gram âm, cong, ưa ít oxy, về hình thái giống phẩy khuẩn.

Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn C. jejuni là do thức ăn hoặc nước bị ô nhiễm. Vi khuẩn sống trong đường tiêu hoá của các loài động vật khác nhau, bao gồm bò, cừu, gà, chó, chúng tạo nên một nguồn nhiễm khuẩn ở động vật có ý nghĩa. Thực ra nhiễm khuẩn Campylobacter gây nên thiệt hại về kinh tế nghiêm trọng với các trang trại vì sự sảy thai và vô sinh của gia súc có sừng và cừu. Sữa chưa chế biến, gia cầm và thịt nấu không chín là nguồn bệnh. C. jejuni có thể lan truyền từ người sang người do tiếp xúc phân – miệng. Vi khuẩn này là nguyên nhân chính của tử vong trẻ em ở các nước đang phát triển và gây nên nhiều trường hợp “ỉa chảy ở khách du lịch”.

Bệnh sinh

Vi khuẩn C. jejuni được nuốt vào sống sót trong môi trường acid của dạ dày và nhân lên trong môi trường kiềm của ruột non. Tác nhân gây bệnh sản xuất ra nhiều protein độc liên quan với sự trầm trọng của các triệu chứng.

Bệnh học

C. jejuni gây nên viêm ruột non – đại tràng nông, trước hết gây tổn thương ở hồi tràng tận cùng và đại tràng với hoại tử từng ổ của biểu mô ruột kèm theo bởi một phản ứng viêm cấp. Trong những trường hợp nặng nó tiến triển thành những loét nhỏ và những xuất tiết viêm thành mảng (giả mạc), bao gồm những tế bào hoại tử, những bạch cầu đa nhân trung tính, tơ huyết và những mảnh vụn tế bào. Những tuyến của biểu mô đại tràng chứa đầy các bạch cầu đa nhân trung tính, tạo thành cái gọi là áp xe tuyến (áp xe khe). Những biến đổi hình thái học mất đi trong 7 đến 14 ngày.

Biểu hiện lâm sàng

Những bệnh nhân nhiễm khuẩn C. jejuni thường bị đi đại tiện trên 10 lần một ngày, thay đổi từ phân nhiều nước đến phân ít, chứa máu và chất nhầy. Những triệu chứng hết sau 5 đến 7 ngày. Điều trị bằng kháng sinh có kết quả vừa phải. Một số bệnh nhân phát bệnh kéo dài, nặng giống viêm đại tràng loét mạn tính.

Nhiễm khuẩn Yersinia

Y. enterocolitica và Y. pseudotuberculosis là những vi khuẩn hình cầu hay trực khuẩn Gram âm, gây ỉa chảy và đau nhiều.

Dịch tễ học

Những vi khuẩn này là những vi khuẩn yếm khí không bắt buộc được tìm



thấy trong phân của những động vật hoang dại hay nuôi trong nhà, bao gồm loài gặm nhấm, cừu, gia súc có sừng, chó, mèo và ngựa. *Y. pseudotuberculosis* cũng gặp phổ biến ở các loài chim nuôi trong nhà bao gồm gà tây, vịt, ngỗng và chim bạch yến. Cả hai loại vi khuẩn đều vừa được phân lập từ nước uống và sữa. *Y. enterocolitica* (*Y. viêm ruột non đại tràng*) được lây truyền do thịt bị ô nhiễm và *Y. pseudotuberculosis* (*Y. giả lao*) được lây nhiễm do tiếp xúc với những động vật bị nhiễm khuẩn.

Bệnh học và lâm sàng

Y. enterocolitica tăng sinh trong hồi tràng, xâm nhập niêm mạc, gây loét và hoại tử của mảng Peyer và di chuyển theo đường bạch mạch đến những hạch bạch huyết của mạc treo ruột. Sốt, ỉa chảy (đôi khi có máu) và đau bụng bắt đầu 4 đến 10 ngày sau khi vi khuẩn xâm nhập vào niêm mạc. Đau bụng một phần tư dưới phải dẫn đến chẩn đoán không chính xác là viêm ruột thừa. Đau khớp, viêm khớp và ban đỏ cục là những biến chứng. Nhiễm khuẩn huyết là một hậu quả không phổ biến nhưng gây tử vong khoảng một nửa số người bị nhiễm bệnh.

Y. pseudotuberculosis xâm nhập niêm mạc hồi tràng, khu trú trong các hạch hồi manh tràng và gây nên những áp xe và u hạt trong các hạch, lách và gan. Sốt, ỉa chảy và đau bụng cũng có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm là viêm ruột thừa.

3.5. Nhiễm khuẩn phổi do trực khuẩn Gram âm

Klebsiella và Enterobacter

Các chủng *Klebsiella* và *Enterobacter* là những trực khuẩn Gram âm có vỏ, ngắn, nhiễm khuẩn trong bệnh viện gây viêm phổi thùy hoại tử.

Dịch tễ học

Những vi khuẩn này gây ra 100% tất cả những nhiễm khuẩn mắc phải trong bệnh viện bao gồm phế viêm, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, đường mật và các vết thương ngoại khoa. Lây truyền từ người sang người bởi nhân viên bệnh viện là một mối nguy cơ đặc biệt. Những yếu tố tạo khuynh hướng là bệnh phổi tắc nghẽn trong đặt ống nội khí quản, đặt các ống thông, tình trạng suy yếu và suy giảm miễn dịch. Phế viêm thứ phát gây nên do những vi khuẩn này có thể là biến chứng của cúm hoặc nhiễm nhiễm virus khác của đường hô hấp.

Bệnh học

Các loài *Klebsiella* và *Enterobacter* được hít vào và nhân lên trong các khoang phế nang. Nhu mô phổi trở nên đặc và chất xuất tiết nhầy làm đầy các phế nang có nhiều đại thực bào, tơ huyết và dịch phù. Do chất xuất tiết tích lũy dần, các vách phế nang bị chèn ép và hoại tử. Nhiều áp xe nhỏ có thể kết hợp làm một tạo thành một hang.

Biểu hiện lâm sàng

Khởi phát của phế viêm thường đột ngột với sốt, đau do viêm màng phổi, ho và



đờm nhầy đặc, đặc trưng của bệnh. Khi nhiễm khuẩn nặng, những triệu chứng này tiên triển đến khó thở, tím tái và chết trong 2 đến 3 ngày. Nhiễm khuẩn *Klebsiella* và *Enterobacter* có thể bị biến chứng bởi một nhiễm khuẩn huyết, phát bệnh nhanh chóng, thường gây tử vong và điều trị kháng sinh tấn công là cần thiết.

Bệnh do Legionella

Bệnh do *Legionella* là một rủi ro môi trường, không lây. Các loài *Legionella* gây phế viêm được xếp loại từ một bệnh tương đối nhẹ tới phế viêm hoại tử nặng, đe dọa đến đời sống, được biết là bệnh *Legionella*. *L. pneumophila* là một trực khuẩn ái khí rất nhỏ có cấu trúc vách tế bào của một vi khuẩn Gram âm, nhưng phản ứng yếu với thuốc nhuộm Giemsa. Vi khuẩn này được phân lập từ năm 1976.

Dịch tế học

Legionella có với những số lượng nhỏ trong các khối lượng tự nhiên của nước ngọt. Vi khuẩn sống sót qua việc xử lý bằng clo và tăng sinh trong các thiết bị, chẳng hạn như các tháp làm lạnh, lò sưởi nước, máy tạo ẩm, hệ thống ngưng tụ nước. Nhiễm khuẩn xảy ra khi người ta hít phải khí dung từ các nguồn ô nhiễm. Bệnh do *Legionella* không phải là một phần của hệ vi khuẩn của mồm – họng người bình thường.

Bệnh sinh

Legionella gây ra hai bệnh khác nhau, phế viêm và sốt Pontiac. Bệnh sinh của phế viêm do *Legionella* đã được làm sáng tỏ phần nào trong khi sốt Pontiac còn là điều bí ẩn. Phế viêm do *Legionella* bắt đầu khi những vi khuẩn tới những tiểu phế quản hoặc phế nang, ở đây chúng được thực bào bởi các đại thực bào của phế nang. Những vi khuẩn nhân lên trong thể thực bào và tự bảo vệ bằng cách ngăn cản sự hoà hợp của các lysosom với thể thực bào. Những vi khuẩn *Legionella* đang nhân lên được giải phóng ra và gây nhiễm khuẩn những đại thực bào mới đến. Khi miễn dịch phát triển, những đại thực bào được hoạt hoá và dừng sự hỗ trợ với sự phát triển nội bào của các vi khuẩn.

Những phản ứng của đường hô hấp tự nhiên, chẳng hạn như lớp phủ màng nhầy – lông chuyển là ranh giới đề kháng đầu tiên chống lại nhiễm khuẩn *Legionella* ở đường hô hấp thấp. Hút thuốc, nghiện rượu và các bệnh phổi mạn tính ngăn cản sự đề kháng của đường hô hấp, làm tăng nguy cơ phát sinh phế viêm do *Legionella*.

Bệnh học

Bệnh *Legionella* là một phế quản phế viêm cấp tính, thường thành đám nhưng đôi khi có hình thái xâm nhập của một thùy phổi. Những phế nang và những tiểu phế quản bị tổn thương chứa đầy dịch xuất tiết bao gồm protein, tơ huyết, đại thực bào, bạch cầu đa nhân trung tính và những vi áp xe. Các vách phế nang bị hoại tử và phá huỷ. Nhiều đại thực bào có nhân lệch tâm, bị đẩy về một phía do các hốc bào tương có chứa *L. pneumophila*. Khi phế viêm hết, phổi lành bệnh với ít tổn thương vĩnh viễn.

Biểu hiện lâm sàng

Sau ủ bệnh từ 2 đến 10 ngày, khởi phát lâm sàng có đặc điểm là một phế viêm tiến triển nặng lên nhanh, được kèm theo bởi sốt, ho và đau cơ. Chụp X quang lồng ngực phát hiện một tổn thương đặc thành mảng, lan toả, một bên, tiến triển thành tổn thương đặc dạng nốt lan toả. Hội chứng nhiễm độc, thiếu oxy và tắc nghẽn có thể nổi bật và tử vong xảy ra sau vài ngày. Ở những người sống sót, thời kỳ lại sức kéo dài. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân nằm trong bệnh viện trung bình là 15%, mặc dù có nguy cơ tử vong lớn hơn ở những người có bệnh nặng. Điều trị bằng erythromycin có hiệu quả cao.

Sốt Pontiac là một bệnh giống cúm, tự giới hạn với sốt, mệt mỏi, đau cơ và đau đầu. Nó khác với bệnh Legionella là không có bằng chứng đông đặc của phổi. Bệnh khởi tự phát trong 3 đến 5 ngày.

Nhiễm pseudomonas aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh)

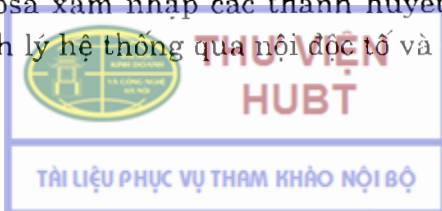
Pseudomonas aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh), một tác nhân gây bệnh mắc phải của bệnh viện thuộc loại vi khuẩn đề kháng kháng sinh nhất.

Pseudomonas aeruginosa là một tác nhân gây bệnh cơ hội quan trọng. Vi khuẩn này hiếm khi gây nhiễm khuẩn ở người. Tuy nhiên, nó gây bệnh một cách đặc biệt trong môi trường bệnh viện, ở đây nó kết hợp với viêm phổi, nhiễm khuẩn vết thương, bệnh đường tiết niệu, nhiễm khuẩn huyết ở những người đã suy yếu. Bỏng, đặt ống thông đường tiết niệu, xơ hoá bàng quang, đái tháo đường và giảm bạch cầu đa nhân trung tính tạo khuynh hướng nhiễm khuẩn với *P. aeruginosa*.

P. aeruginosa là trực khuẩn Gram âm, ái khí, có ở khắp nơi đòi hỏi độ ẩm và chất dinh dưỡng tối thiểu. Nó phát triển mạnh mẽ trong đất và nước, trên các động vật và trên các bề mặt môi trường. Việc sử dụng kháng sinh cần được lựa chọn một cách cẩn thận với nhiễm khuẩn *P. aeruginosa*, vì vi khuẩn đề kháng với hầu hết các kháng sinh.

Bệnh sinh

P. aeruginosa sản xuất ra nhiều loại protein cho phép nó gắn với, xâm nhập và phá huỷ các mô của túc chủ, trong khi tránh khỏi phản ứng viêm và miễn dịch của túc chủ. Tổn thương tế bào nội mô làm bộc lộ những phân tử bề mặt. Những phân tử này có vai trò như những vị trí gắn với những lông của *P. aeruginosa*. Nhiều chủng *P. aeruginosa* sản xuất ra một proteoglycan vây quanh vi khuẩn và bảo vệ chúng khỏi tác động của màng nhầy – lông chuyển, bổ thể và những thực bào. Vi khuẩn giải phóng những enzym ngoại bào, bao gồm elastase, protease kiềm và độc tố tế bào. Chúng tạo thuận lợi cho việc xâm nhập mô và một phần gây ra những tổn thương hoại tử của nhiễm khuẩn *Pseudomonas*. Elastase có lẽ tạo ra khả năng đặc biệt của *P. aeruginosa* xâm nhập các thành huyết quản. Vi khuẩn cũng gây nên những tác động bệnh lý hệ thống qua nội độc tố và nhiều ngoại độc tố tác động một cách hệ thống.



Bệnh học

Nhiễm khuẩn *Pseudomonas* gây nên một phản ứng viêm cấp. Vi khuẩn thường xâm nhập các động mạch và tĩnh mạch nhỏ, gây huyết khối mạch máu và hoại tử chảy máu, đặc biệt ở phổi và da. Xâm nhập vào mạch máu tạo điều kiện cho sự phát tán của vi khuẩn, nhiễm khuẩn huyết và phát sinh những tổn thương nhiều nốt trong phổi. Nhuộm Gram mô nhiễm khuẩn *Pseudomonas* bị hoại tử thường tìm thấy các thành huyết quản bị xâm nhập dày đặc bởi vi khuẩn. Đôi khi nhiễm khuẩn phát tán rộng được khởi đầu với sự phát sinh những tổn thương da điển hình được gọi là viêm da hoại thư. Những tổn thương hoại tử dạng cục này biểu hiện các vị trí từ đó vi khuẩn đã được phát tán tới da, xâm nhập các huyết quản và gây nên những nhồi máu chảy máu khu trú.

Biểu hiện lâm sàng

Nhiễm khuẩn *Pseudomonas* thuộc một trong những bệnh vi khuẩn ở người xâm nhập mạnh nhất, thường tiến triển nhanh chóng đến nhiễm khuẩn huyết. Chúng đòi hỏi phải can thiệp ngay và kết hợp với tỷ lệ tử vong cao.

Bệnh melioid

Bệnh melioid (bệnh của những người hành khất Rangoon) là một bệnh không phổ biến gây nên do *Pseudomonas pseudomallei*, một trực khuẩn Gram âm nhỏ trong đất và nước bề mặt của Đông Nam Á và ở các vùng nhiệt đới khác, biểu hiện là những áp xe trong nhiều cơ quan. Vi khuẩn phát triển mạnh trong những môi trường ẩm, chẳng hạn như ruộng lúa và đầm lầy. Da là cửa vào phổ biến và vi khuẩn đi vào qua các tổn thương có từ trước, bao gồm những vết thương và bỏng. Người có thể bị nhiễm khuẩn do hít phải bụi hoặc các giọt khí dung bị ô nhiễm. Thời kỳ ủ bệnh có thể kéo dài hàng tháng hay hàng năm và diễn biến lâm sàng thay đổi.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Bệnh melioid cấp tính là một nhiễm khuẩn phổi nằm trong giới hạn từ viêm khí quản nhẹ tới phế viêm nặng. Ở những trường hợp nặng, bệnh nhân có khởi phát đột ngột với sốt cao, các triệu chứng thể tạng (thực thể) và ho, có thể có đờm lẫn máu. Đôi khi có biểu hiện lách to, gan to và vàng da. Nhiễm khuẩn huyết nặng, sốc, hôn mê và tử vong có thể phát sinh mặc dù bệnh nhân được điều trị kháng sinh. Bệnh melioid nhiễm khuẩn huyết cấp tính gây những áp xe kín đáo khắp cơ thể, đặc biệt ở phổi, gan, lách và các hạch bạch huyết.

Bệnh melioid mạn tính là một nhiễm khuẩn khu trú dai dẳng gây tổn thương ở phổi, da, xương và các cơ quan khác. Những tổn thương sinh mù hoặc những áp xe u hạt trong phổi có thể bị chẩn đoán nhầm là bệnh lao. Bệnh melioid có thể "ngủ" trong nhiều tháng hoặc nhiều năm và chỉ xuất hiện một cách đột ngột.

3.6. Nhiễm khuẩn clostridium (vi khuẩn kỵ khí)

Clostridia là những trực khuẩn tạo thành bào tử, Gram dương, bắt buộc yếm khí. Những trực khuẩn thực vật này được tìm thấy trong đường tiêu hoá của

những động vật ăn cỏ và người. Những điều kiện yếm khí kích thích sự phân chia kiểu thực vật, trong khi điều kiện ái khí dẫn đến việc tạo thành bào tử. Những bào tử có trong phân động vật, làm ô nhiễm đất và cây cỏ, ở đây chúng sống sót trong những hoàn cảnh môi trường không thuận lợi. Trong điều kiện yếm khí, những bào tử chuyển thành những tế bào thực vật, bằng cách đó chúng hoàn thiện chu kỳ. Trong khi tạo bào tử, những tế bào thực vật thoái hoá và các plasmid của chúng sản xuất ra nhiều độc tố đặc hiệu gây nên những bệnh rất khác nhau phụ thuộc vào loài.

- Ngộ độc thức ăn và viêm ruột hoại tử gây nên do những độc tố ruột của *Clostridium perfringens*.
- Hoại thư sinh hơi gây nên do độc tố cơ của *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum* và các loài khác.
- Uốn ván liên quan với độc tố thần kinh của *C. tetani*.
- Ngộ độc do *Clostridium botulinum* là hậu quả tác động của độc tố thần kinh của *C. botulinum*.
- Viêm ruột non đại tràng giả mạc phản ánh tác động của *C. difficile*.

Ngộ độc thức ăn do *Clostridium*

Clostridium perfringens là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của ngộ độc thức ăn do vi khuẩn trên thế giới, có đặc điểm là một bệnh ỉa chảy, thường lành tính, cấp tính, kéo dài dưới 24 giờ. Vi khuẩn này có ở khắp nơi trong môi trường, gây ô nhiễm đất, nước, không khí, quần áo, bụi, thịt. Những bào tử của *C. perfringens* sống sót qua nhiệt độ nấu chín và nảy mầm để trở thành thể thực vật. Nó tăng sinh khi thức ăn không để tủ lạnh. Việc nấu ăn loại bỏ không khí làm cho thức ăn trở thành yếm khí, một điều kiện kích thích phát triển nhưng không tạo thành bào tử. Vì vậy, thức ăn bị ô nhiễm có chứa clostridia thể thực vật nhưng ít độc tố ruột hình thành sẵn. Những vi khuẩn thể thực vật tạo thành bào tử trong ruột non. Ở đây, chúng sản xuất ra nhiều ngoại độc tố. Nó gây độc tế bào với những tế bào ruột, mất ion và dịch nội bào. Một số loại thức ăn bao gồm thịt, nước thịt, nước sốt là những cơ chất lý tưởng cho *C. perfringens*. Ngộ độc thức ăn do Clostridia biểu hiện là co cứng bụng, ỉa chảy nước. Những triệu chứng bắt đầu 8 đến 24 giờ sau khi ăn phải thức ăn ô nhiễm và thường hết sau 24 giờ.

Viêm ruột hoại tử

Viêm ruột hoại tử là một nhiễm khuẩn trẻ em thảm hoạ ở New Guinea. *Clostridium perfringens* typ C cũng sản xuất ra một độc tố ruột gây viêm ruột hoại tử. Bệnh ít gặp ở thế giới đã công nghiệp hoá, nhưng còn thành dịch ở những vùng cao nguyên của New Guinea, đặc biệt ở trẻ em tham gia vào những ngày lễ hội lợn hàng năm.



Bệnh sinh

Việc nướng bằng xiên thịt lợn tạo điều kiện cho việc nhiễm *C. perfringens*. Người lớn có xu hướng không mắc bệnh viêm ruột hoại tử vì họ có các kháng thể lưu hành trong máu. Chế độ ăn bình thường của trẻ em ở những vùng này gồm chủ yếu là khoai lang. Sự kết hợp của suy dinh dưỡng protein và có chất ức chế trypsin trong khoai lang làm cho trẻ em thiếu protease của ruột và độc tố ruột rất nhạy cảm với các trẻ em này.

Bệnh học

Viêm ruột hoại tử là viêm ruột đoạn, nó có thể giới hạn ở vài centimet hoặc có thể gây tổn thương toàn bộ ruột non. Những màng giả hoại tử màu xanh có ở trên những vùng hoại tử và viêm phúc mạc. Những tổn thương nặng hơn gây thủng vách ruột non. Xét nghiệm mô học phát hiện nhồi máu của niêm mạc ruột non với phù, xuất huyết và một xâm nhập xuyên thành sinh mủ.

Biểu hiện lâm sàng

Khoảng 48 giờ sau khi ăn phải thịt ô nhiễm, trẻ em biểu hiện đau bụng nặng, bụng chướng căng, nôn và đi ngoài phân lẫn máu hoặc phân đen. Một số bệnh nhân chết trong vòng 24 giờ sau khởi phát, những bệnh nhân khác có viêm dạ dày ruột nhẹ. Một nửa số bệnh nhân cần được cắt đoạn ruột. Miễn dịch thụ động với kháng độc tố đặc hiệu và miễn dịch chủ động với vacxin dạng độc tố làm giảm tỷ lệ bệnh và tử vong.

Hoại thư sinh hơi

Hoại thư sinh hơi (hoại tử cơ do clostridium) là một nhiễm khuẩn sinh hơi, hoại tử bắt đầu trong những vết thương bị ô nhiễm và lan tràn nhanh tới các mô kế cận. Bệnh có thể gây tử vong trong vòng vài giờ sau khởi phát. *C. perfringens* là nguyên nhân phổ biến nhất của hoại thư sinh hơi, nhưng các loài clostridium khác đôi khi gây bệnh.

Bệnh sinh

Hoại thư sinh hơi đến sau sự xâm nhập của *C. perfringens* vào mô trong điều kiện yếm khí. Điều kiện yếm khí là cần thiết tạo thuận lợi cho sự phát triển của clostridium chỉ có được khi có một mô bị mất sức sống lan rộng, chẳng hạn như xảy ra với những chấn thương nặng, những tổn thương trong thời chiến và sảy thai. Hoại tử cơ do Clostridium hiếm gặp khi vết thương được cắt bỏ một cách nhanh chóng và hoàn toàn mô hoại tử của vùng bị chấn thương.

Hoại tử của cơ trước đó bình thường gây nên do những độc tố cơ hội được sinh ra bởi một số ít loài clostridia. *C. perfringens* typ A là nguồn phổ biến nhất của độc tố cơ (80% đến 90% các trường hợp) nhưng độc tố cơ cũng có thể được sản xuất ra bởi *C. novyi* và *C. septicum*. Độc tố cơ của Clostridium là một phospholipase, nó phá huỷ màng tế bào cơ, bạch cầu và hồng cầu.

Bệnh học

Những mô bị tổn thương nhanh chóng có các chấm lốm đốm, rồi sau đó hoại tử thực sự. Những mô chẳng hạn như cơ có thể bị hoá lỏng. Da phủ trên có thể trở nên căng, do phù và hơi làm phồng mô mềm nằm dưới. Xét nghiệm vi thể cho thấy mô bị hoại tử lan rộng với sự tan rã của cấu trúc tế bào bình thường. Hình ảnh đặc trưng là nghèo bạch cầu đa nhân trung tính, chúng bị phá huỷ rõ rệt bởi các độc tố cơ. Nhuộm Gram mô bị tổn thương thường cho thấy các trực khuẩn Gram âm có hình thời điển hình.

Biểu hiện lâm sàng

Thời kỳ ủ bệnh của hoại thư sinh hơi phổ biến là 2 đến 4 ngày sau tổn thương. Đau đột ngột, nặng xảy ra ở vị trí vết thương bị căng và phù. Da bị thâm màu lại vì xuất huyết và hoại tử của da. Tổn thương dẫn đến một chảy dịch thanh dịch – máu đặc, có mủ và có thể chứa những bong bóng hơi. Thiếu máu tan huyết, hạ huyết áp, suy thận có thể phát sinh và trong giai đoạn cuối xảy ra hôn mê, vàng da và sốc.

Uốn ván

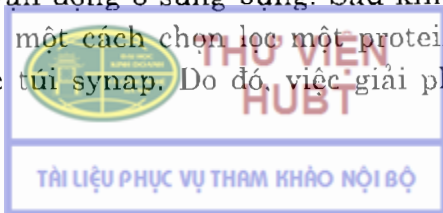
Uốn ván là một hội chứng thần kinh cấp tính, nặng của người và các động vật khác gây nên do độc tố uốn ván, phản ánh việc giải phóng độc tố thần kinh của vi khuẩn, một độc tố thần kinh cực mạnh được sản xuất bởi các plasmid của *C. tetani*. Bệnh có đặc điểm là một co cứng của các cơ xương, đặc biệt là tổn thương sớm của cơ nhai.

Dịch tễ học

C. tetani có trong đất và ruột non thấp của nhiều động vật. Uốn ván xảy ra khi vi khuẩn làm ô nhiễm các vết thương và tăng sinh trong mô, giải phóng ngoại độc tố. Sử dụng vacxin bao gồm độc tố uốn ván được khử hoạt hoá, các chương trình tiêm chủng đã loại trừ phần lớn bệnh ở các nước phát triển. Tuy nhiên, uốn ván còn là bệnh thường gặp và gây tử vong ở các nước đang phát triển. Nhiều tử vong ở trẻ sơ sinh trong các xã hội nguyên thủy do cắt rốn bằng đồ dơ bẩn hoặc dùng phân thú vật để dự phòng chảy máu.

Bệnh sinh

Ở vị trí tổn thương, mô hoại tử và mưng mủ góp phần tạo nên môi trường yếm khí, một điều kiện làm cho những bào tử chuyển thành những tế bào thực vật. Độc tố uốn ván được giải phóng từ những tế bào thực vật tự huỷ. Mặc dù nhiễm khuẩn *Clostridium* còn khu trú, độc tố thần kinh mạnh (tetanospasmin) được vận chuyển ngược qua rễ bụng của các dây thần kinh ngoại vi tới các tế bào sừng trước của tuỷ sống. Độc tố di qua synap và gắn với thụ thể gangliosid trên những tận cùng tiền synap của những nơron vận động ở sừng bụng. Sau khi tiếp nhận, hoạt động của endopeptidase phân tách một cách chọn lọc một protein chịu trách nhiệm trong việc mở ra ngoài của các túi synap. Do đó, việc giải phóng các chất dẫn truyền



thần kinh ức chế bị ngăn cản. vì vậy cho phép một kích thích thần kinh không có đối lập và gây ra co thắt các cơ xương (uốn ván). Việc ngăn cản giải phóng các yếu tố dẫn truyền thần kinh ức chế cũng gây tăng nhịp tim, cao huyết áp và không ổn định tim mạch.

Biểu hiện lâm sàng

Thời kỳ ủ bệnh của uốn ván là 1 đến 3 tuần. Bệnh bắt đầu kín đáo với mệt mỏi, yếu, co thắt cơ tiến triển tới cứng cơ. Cứng cơ do liệt cơ thất thường bắt đầu trong các cơ mặt, gây cứng hàm, nó lan tràn tới nhiều cơ mặt, gây nhe răng cười cố định (cười nhếch). Sự cứng của các cơ lưng gây cong lưng về phía sau (thể người uốn cong). Những kích thích đột ngột bao gồm tiếng động, ánh sáng, đụng chạm nhẹ có thể kích thích co thắt cơ toàn thân gây đau. Sự co thắt kéo dài của cơ hô hấp và thanh quản có thể dẫn đến tử vong. Những trẻ em và người già trên 50 tuổi có tỷ lệ tử vong cao nhất.

Ngộ độc clostridium botulinum

Ngộ độc clostridium botulinum là một bệnh gây liệt do *C. botulinum*. Bệnh xảy ra sau khi ăn phải thức ăn có chứa độc tố thần kinh hình thành từ trước. Bệnh có đặc điểm là một liệt xuống của các dây thần kinh sọ, các chi và thân mình.

Dịch tễ học

Các bào tử của *C. botulinum* được phân bố rộng rãi và đặc biệt đề kháng với đun sôi và làm khô. Độc tố có mặt phổ biến nhất trong rau và những thức ăn khác được đóng hộp ở nhà không đúng cách hoặc bảo quản không làm lạnh. Những hoàn cảnh này cung cấp những điều kiện yếm khí thích hợp cho sự phát triển của những tế bào thực vật sản xuất ra các độc tố thần kinh (A–G). Ngộ độc *C. botulinum* cũng có thể gây nên do giảm bông nấu chín tại nhà và các loại thịt khác không được làm lạnh để trong nhiều ngày và những sản phẩm cá sống, hun khói và lên men. Bệnh cũng được gây nên do hấp thu độc tố từ những vi khuẩn tăng sinh trong ruột non của trẻ sơ (ngộ độc *C. botulinum* trẻ sơ) và hiếm khi do hấp thu độc tố từ những vi khuẩn phát triển trong các vết thương bị ô nhiễm (ngộ độc *C. botulinum* vết thương).

Bệnh sinh

Sau khi thức ăn có chứa độc tố thần kinh của *C. botulinum* được ăn vào, độc tố này đề kháng với sự tiêu hoá của dạ dày và dễ dàng được hấp thu vào máu từ đoạn đầu của ruột non. Độc tố lưu thông này tiếp cận với những đầu tận cùng của thần kinh tiết acetylcholin ở chỗ nối thần kinh cơ và gắn với các gangliosid của những đầu tận cùng thần kinh tiền synap. Ở vị trí này, nó ức chế việc giải phóng acetylcholin để gây ra liệt nhẽo.

Biểu hiện lâm sàng

Ngộ độc *C. botulinum* có đặc điểm là liệt lan xuống, lúc đầu ảnh hưởng đến những dây thần kinh sọ và bắt đầu với những biểu hiện nhìn mờ, sợ ánh sáng, khó

miệng và loạn vận ngón. Sự suy yếu tiến tới tổn thương của các cơ cổ, các chi, cơ hoành và các cơ hô hấp phụ. Sự suy yếu hô hấp có thể dẫn đến nhanh chóng việc ngừng thở hoàn toàn và tử vong. Ngộ độc *C. botulinum* không được điều trị thường gây tử vong, nếu điều trị bằng kháng sinh làm giảm tử vong xuống 25%.

Viêm đại tràng do *Clostridium difficile*

Viêm đại tràng do *C. difficile* là một nhiễm khuẩn hoại tử cấp tính của ruột non tận cùng và đại tràng, sau điều trị kháng sinh. Nó gây ra một tỷ lệ lớn (25% – 50%) ỉa chảy kết hợp với kháng sinh và gây tử vong cao.

Dịch tế học

C. difficile cư trú trong đại tràng ở một số người khỏe. Sự thay đổi trong hệ vi khuẩn của ruột non thường do điều trị kháng sinh cho phép vi khuẩn này phát triển mạnh, sản xuất ra độc tố và gây tổn thương niêm mạc đại tràng. Những viêm đại tràng như vậy cũng có thể gây nên do các tác động khác đối với hệ vi khuẩn của đại tràng, chẳng hạn như phẫu thuật ruột, những thay đổi chế độ ăn, những tác nhân hoá trị liệu chống ung thư. Trong các bệnh viện, có nhiều người được điều trị kháng sinh, việc làm rơi rớt phân có thể gây nên sự lan truyền từ người sang người.

Bệnh sinh

Như đã nêu trên, những vi khuẩn của đại tràng bình thường ngăn cản tác động gây bệnh của *C. difficile*, nhưng những thay đổi trong hệ vi khuẩn bình thường cho phép vi khuẩn này tăng sinh, sản xuất ra các độc tố và phá huỷ những tế bào niêm mạc. Vi khuẩn không xâm nhập niêm mạc đại tràng mà sản xuất ra hai ngoại độc tố. Độc tố A gây tiết dịch và độc tố B trực tiếp gây bệnh tế bào.

Bệnh học

C. difficile phá huỷ các tế bào của niêm mạc đại tràng và kích thích một xâm nhập viêm cấp. Tổn thương thay đổi từ viêm đại tràng ổ giới hạn ở một số hốc tuyến và chỉ có thể phát hiện được trên sinh thiết tới một loét niêm mạc lớn. Xâm nhập viêm lúc đầu chỉ khu trú ở niêm mạc, nhưng nếu bệnh tiến triển, nó có thể lan tràn xuống dưới niêm mạc và lớp cơ. Một chất xuất tiết của viêm được gọi là “màng giả” thường được tạo thành trên vùng tổn thương của đại tràng. Màng này bao gồm những mảnh vụn tế bào, bạch cầu đa nhân trung tính và tơ huyết. Viêm đại tràng do *C. difficile* thường được gọi là viêm đại tràng màng giả, mặc dù vi khuẩn này chỉ là một trong nhiều nguyên nhân của bệnh.

Biểu hiện lâm sàng

Viêm đại tràng do *C. difficile* có thể biểu hiện với những triệu chứng rất nhẹ hoặc với ỉa chảy, sốt và đau bụng. Phân có thể có nhiều và thường chứa bạch cầu đa nhân trung tính. Những triệu chứng và dấu hiệu không đặc hiệu và không thể phân biệt viêm đại tràng do *C. difficile* với những bệnh ỉa chảy viêm cấp khác. Những trường hợp ỉa chảy do *C. difficile* có thể được điều trị một cách đơn giản bằng cách dừng việc điều trị bằng kháng sinh. Những trường hợp nặng hơn đòi hỏi việc điều trị bằng một kháng sinh có hiệu quả với *C. difficile*.

3.7. Nhiễm khuẩn qua vật chủ trung gian

Bệnh Brucella

Bệnh Brucella là một bệnh sốt mạn tính mắc phải từ động vật nuôi trong nhà truyền sang người do một trong bốn loài Brucella. Bệnh Brucella ở người có thể biểu hiện như một bệnh hệ thống cấp tính hoặc như một nhiễm khuẩn mạn tính có đặc điểm là những thời kỳ sốt lúc tăng lúc giảm, sút cân và mệt mỏi. Các loài Brucella là những trực khuẩn Gram âm, ái khí, nhỏ, gây nhiễm khuẩn các bạch cầu đơn nhân/dại thực bào ở người.

Dịch tễ học

Mỗi loài Brucella có vật chủ là các động vật riêng:

- B. melitensis: cừu và dê.
- B. abortus: gia súc có sừng.
- B. suis: lợn.
- B. canis: chó.

Bệnh Brucella gặp trên toàn cầu và thực ra mọi loài động vật nuôi trong nhà và nhiều động vật hoang dại bị nhiễm khuẩn. Những vi khuẩn sống trong hệ thống tiết niệu sinh dục của động vật và nhiễm khuẩn thường thành dịch ở những đàn động vật. Người bị nhiễm khuẩn theo nhiều cơ chế, bao gồm (1) tiếp xúc với máu hoặc mô bị nhiễm khuẩn, ăn uống thịt hoặc sữa bị ô nhiễm, hoặc hít phải khí dung bị ô nhiễm. Bệnh Brucella là một rủi ro nghề nghiệp của những người chủ trại nuôi gia súc, những người chăn giữ gia súc, những thầy thuốc thú y, những công nhân làm việc ở lò sát sinh.

Việc loại trừ động vật bị nhiễm khuẩn và tiêm phòng cho cả đàn vật nuôi đã làm giảm tỷ lệ mới mắc bệnh Brucella ở nhiều nước. Tuy nhiên, bệnh còn thịnh hành ở Trung và Nam Mỹ, châu Phi, châu Á và Nam Âu. Sữa và pho mát không được tiệt trùng theo phương pháp Pasteur còn là nguồn chính của nhiễm khuẩn trong những vùng này. Ở những vùng Bắc cực, người mắc bệnh Brucella do ăn tuyết sương tươi của con tuần lộc (nai tuyết) bị nhiễm khuẩn.

Bệnh học

Vi khuẩn vào vòng tuần hoàn qua những chỗ bị trầy da, vết mổ, mồm họng hoặc phổi. Sau đó, chúng lan tràn trong máu tới gan, lách, hạch bạch huyết và tuỷ xương, ở đây chúng sinh sản trong những đại thực bào. Tăng sinh mạnh của những tế bào này có thể xảy ra sau đó, gây bệnh hạch và gan lách to ở 15% bệnh nhân nhiễm khuẩn B. melitensis và 40% những người nhiễm khuẩn B. abortus. Những bệnh nhân nhiễm khuẩn B. abortus phát sinh u hạt không bã đậu hoá rõ rệt ở gan, lách, hạch bạch huyết và tuỷ xương. Trái lại, những u hạt kinh điển không gặp ở những bệnh nhân nhiễm B. melitensis, bệnh nhân có thể chỉ có những đám tụ tập nhỏ của các tế bào viêm đơn nhân rải rác khắp gan. Nhiễm khuẩn B. suis có thể gây áp xe gan mưng mủ non là những u hạt. Những vi khuẩn thường

không thể phát hiện được trên mô học. Việc giải phóng theo chu kỳ những vi khuẩn từ những thực bào bị nhiễm khuẩn có thể gây nên những thời kỳ sốt nhẹ của bệnh.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh Brucella là một nhiễm khuẩn hệ thống có thể gây tổn thương của bất kỳ cơ quan nào hoặc hệ thống cơ quan nào của cơ thể, với khởi phát kín đáo ở một nửa số trường hợp. Bệnh có đặc điểm là nhiều triệu chứng, chẳng hạn như sốt, ra mồ hôi, chán ăn, mệt mỏi, sút cân và trầm cảm. Sốt xảy ra ở tất cả bệnh nhân vào một thời gian nào đó của bệnh, nhưng sốt cũng có thể lúc tăng lúc giảm (vì vậy được gọi là sốt dao động hay sốt lặn sóng) trong một giai đoạn nhiều tuần tới nhiều tháng nếu không điều trị. Tỷ lệ tử vong do bệnh Brucella là dưới 1%, thường do viêm nội tâm mạc.

Những biến chứng phổ biến nhất của bệnh Brucella xảy ra ở các xương và khớp bao gồm viêm đốt sống của cột sống lưng và mưng mủ trong các khớp lớn. Viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm màng não, viêm tinh hoàn, viêm nội tâm mạc, viêm cơ tim và những tổn thương phổi đã được mô tả. Việc điều trị kéo dài bằng tetracyclin thường có hiệu quả và tỷ lệ tái phát giảm đi rõ rệt nếu rifampin hoặc aminoglycosid được bổ sung thêm.

Bệnh dịch hạch

Bệnh dịch hạch đã gây ra những vụ dịch tàn phá của "cái chết đen". Vi khuẩn *Yersinia pestis* gây bệnh dịch hạch, một nhiễm khuẩn vi khuẩn huyết thường kèm theo hạch sưng to, đau (hạch xoài) và thường gây tử vong. *Y. pestis* là một trực khuẩn Gram âm ngắn có xu hướng nhuộm mạnh hơn ở các đầu tận cùng (nhuộm hai cực), đặc biệt với nhuộm Giemsa.

Dịch thể học

Nhiễm khuẩn *Y. pestis* là một bệnh do động vật truyền thành dịch trong nhiều vùng trên thế giới bao gồm châu Mỹ, châu Phi và châu Á. Vi khuẩn được tìm thấy trong những loài gặm nhấm, chẳng hạn như chuột, sóc và chó sói. Bọ chét truyền vi khuẩn từ động vật sang động vật và hầu hết những nhiễm khuẩn ở người là hậu quả của bọ chét đã bị nhiễm khuẩn đốt. Một số người bị nhiễm khuẩn mắc phải viêm dịch hạch thải ra một số lượng lớn vi khuẩn trong các chất xuất tiết đường hô hấp đã trở thành khí dung. Nhiễm khuẩn có thể được truyền từ người sang người trong các khí dung đường hô hấp.

Những vụ dịch dịch hạch chính xảy ra khi *Y. pestis* xâm nhập vào những quần thể lớn của chuột trong những thành phố nghèo khổ, đông đúc. Nhiễm khuẩn lan tràn trước hết ở chuột, khi chuột chết, một số lượng lớn bọ chét bắt đầu truyền bệnh cho người, gây bệnh lan tràn. Lan tràn từ chuột sang người, "cái chết đen" vào giữa thế kỷ XIV đã giết chết trên một phần tư dân số châu Âu.

Hiện nay, dịch hạch còn xảy ra như những trường hợp đơn phát trong các vùng dịch.



Bệnh sinh và bệnh học

Sau ủ bệnh trong da, *Y. pestis* được thực bào bởi những bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào. Những vi khuẩn bị thực bào bởi những bạch cầu đa nhân trung tính bị giết, nhưng các vi khuẩn được thực bào bởi những đại thực bào sống sót và sinh sản trong tế bào. Những vi khuẩn được vận chuyển tới những hạch bạch huyết vùng. Ở đây chúng tiếp tục sinh sản, gây nên hoại tử xuất huyết lan rộng. Từ những hạch bạch huyết vùng, vi khuẩn lan tràn khắp cơ thể qua dòng máu và các bạch mạch. Ở phổi, *Y. pestis* gây phế viêm hoại tử. Tổn thương này giải phóng vi khuẩn vào những phế nang và đường hô hấp. Những vi khuẩn này bị đẩy ra do ho, gây lan tràn phế viêm.

Những hạch bị tổn thương được biết là “hạch xoài” thường to và thay đổi do hoại tử chảy máu lan rộng. Xét nghiệm vi thể phát hiện những vùng phân hủy tế bào với một số lượng lớn vi khuẩn trong những mảnh vụn tế bào. Trong phế viêm dịch hạch, sự đông đặc của phổi có thể thành mảng hay lan toả. Trên vi thể, những phần bị tổn thương của phổi có hoại tử chảy máu của các vách phế nang và một số lượng lớn vi khuẩn có trong các phế nang. Những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn thường có các tổn thương da hoại tử chảy máu, vì vậy bệnh được gọi là “cái chết đen”.

Biểu hiện lâm sàng

Có ba biểu hiện lâm sàng của nhiễm khuẩn *Y. pestis*, mặc dù chúng thường chồng chéo lên nhau:

- Dịch hạch hạch xoài bắt đầu 2 đến 8 ngày sau khi bỏ chết đột với biểu hiện đau đầu, sốt và đau cơ, kèm theo là sưng to, đau của các hạch bạch huyết vùng, phổ biến nhất là hạch bẹn vì bỏ chết đột thường xảy ra ở các chi dưới. Bệnh tiến triển tới sốc nhiễm khuẩn trong vài giờ tới vài ngày sau khi xuất hiện hạch xoài.
- Dịch hạch nhiễm khuẩn huyết (10% các trường hợp) khi vi khuẩn được cấy truyền trực tiếp vào máu và không gây ra hạch xoài. Bệnh nhân chết do sự phát triển ồ ạt của vi khuẩn trong máu. Sốt, mệt lã và viêm màng não xảy ra đột ngột và tử vong xảy ra sau đó trong 48 giờ. Tất cả các mạch máu chứa vi khuẩn và các trụ tơ huyết vây quanh những vi khuẩn trong các cầu thận và huyết quản trong trung bì.

Dịch hạch phế viêm là hậu quả của việc hít phải các tiểu phần không khí từ các xác súc vật hoặc từ việc ho của người đã bị nhiễm khuẩn. Trong 2 đến 5 ngày sau nhiễm khuẩn, có sự khởi phát đột ngột của sốt cao, ho và khó thở. Đờm chứa đầy vi khuẩn, suy hô hấp và sốc nội độc tố gây tử vong trong 1 đến 2 ngày.

Tất cả các typ của dịch hạch có tỷ lệ tử vong cao (50 đến 75%) nếu không điều trị. Tetracyclin kết hợp với streptomycin là biện pháp điều trị chọn lọc.

Bệnh tularemia

Bệnh tularemia là một bệnh u hạt, sốt cấp tính mắc phải từ thỏ, gây nên do *Francisella tularensis*, một loại cầu trực khuẩn Gram âm nhỏ.



Dịch tễ học

Bệnh tularemia là một bệnh động vật truyền sang người, nguồn dự trữ quan trọng nhất là thỏ và những loài gặm nhấm mặc dù những động vật hoang dại và nuôi ở nhà khác có thể mang vi khuẩn. Người bị nhiễm khuẩn với *F. tularensis* là hậu quả của việc tiếp xúc với các động vật bị nhiễm khuẩn hoặc do những côn trùng bị nhiễm khuẩn đốt như bọ chét và muỗi. Bọ chét và thỏ gây nên hầu hết những nhiễm khuẩn ở người. Những côn trùng hút máu truyền cấy vi khuẩn vào da. Vi khuẩn cũng có thể bị truyền cấy vào các vết rách của da do tiếp xúc trực tiếp với động vật bị nhiễm khuẩn. Đồng thời, bệnh tularemia cũng có thể là hậu quả của việc hít phải khí dung nhiễm khuẩn, ăn uống phải thức ăn và nước bị ô nhiễm hoặc vi khuẩn xâm nhập vào mắt. Bệnh tularemia được tìm thấy ở những vùng nhiệt độ ôn hoà ở Bắc bán cầu.

Bệnh sinh

F. tularensis sinh sôi ở vị trí cấy truyền, ở đây nó gây ra những vết loét thành ổ. Sau đó vi khuẩn lan tràn tới các hạch bạch huyết vùng. Sự phát tán theo dòng máu dẫn đến những nhiễm khuẩn di căn vào hệ thống bạch cầu đơn nhân/dại thực bào và đôi khi tới phổi, tim và thận. *F. tularensis* sống sót trong những đại thực bào cho tới khi những tế bào này bị hoạt hoá bởi phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào với nhiễm khuẩn.

Bệnh học

Những tổn thương do bệnh tularemia xảy ra ở vị trí cấy truyền và trong những hạch bạch huyết, lách, gan, tuỷ xương, phổi, tim và thận. Tổn thương da khởi đầu là một vết loét sinh mủ, xuất tiết. Muộn hơn, những tổn thương phát tán bị hoại tử ở trung tâm và bị vây quanh bởi một vòng ngoài phản ứng u hạt giống tổn thương lao. Xung huyết và sự có mặt của nhiều đại thực bào trong các xoang làm cho hạch to, cứng, sau đó hạch mềm ra do hoại tử và mưng mủ. Lách có xu hướng to ra nhưng chỉ có những thay đổi không đặc hiệu. Những tổn thương ở phổi giống lao nguyên phát.

Biểu hiện lâm sàng

Thời kỳ ủ bệnh của bệnh tularemia kéo dài từ 1 đến 14 ngày, phụ thuộc vào liều và đường truyền bệnh, với thời gian trung bình từ 3 đến 4 ngày. Có bốn biểu hiện lâm sàng khác nhau:

- Bệnh tularemia loét tuyến là phổ biến nhất của bệnh (80% – 90% các trường hợp) và bắt đầu như một mụn sần đỏ căng ở vị trí ủ bệnh, thường ở chân. Tổn thương này phát triển thành một mụn mủ, sau đó loét ra. Những hạch bạch huyết vùng trở nên to, căng, có thể mưng mủ và dẫn lưu qua đường xoang. Trong một số trường hợp, bệnh hạch toàn diện (bệnh tularemia tuyến) là biểu hiện đầu tiên của nhiễm khuẩn.

Nhiễm khuẩn huyết ban đầu kèm theo là sốt, đau đầu, đau cơ và đôi khi mệt mỏi. Trong vòng một tuần, bệnh hạch toàn diện và lách to trở nên rõ ràng. Những nhiễm khuẩn nặng nhất gây biến chứng là phế viêm thớ phát và choáng nội độc

tổ. trong trường hợp này tiên lượng nặng. Một số bệnh nhân biểu hiện viêm màng não, viêm nội tâm mạc, viêm ngoại tâm mạc hoặc viêm xương tủy xương.

- Bệnh tularemia mắt – tuyến hiếm gặp (<2% các trường hợp) và có đặc điểm là mụn sẩn tiên phát ở kết mạc. Nó tạo thành một mụn mủ và loét. Bệnh hạch vùng đầu và cổ trở nên rõ rệt. Loét nặng có thể gây mù do sự xâm nhập vào võng mạc và nhiễm khuẩn thần kinh thị.

- Bệnh tularemia dạng thương hàn được chẩn đoán khi sốt, gan lách to, nhiễm độc máu là những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh.

- Bệnh tularemia phế viêm, trong đó phế viêm là biểu hiện chính. có thể là biến chứng của bất kỳ một typ nào khác.

Diễn biến của bệnh kéo dài từ một tuần đến 3 tháng nhưng có thể ngắn hơn do điều trị kịp thời bằng streptomycin.

Bệnh than

Bệnh than là một bệnh hoại tử gây nên do *Bacillus anthracis* dẫn đến tử vong khi lan tràn, đó là một trực khuẩn Gram dương tạo thành bào tử lớn.

Dịch tễ học

Bệnh than đã được nhận biết từ nhiều thế kỷ và những mô tả về bệnh phù hợp với bệnh than đã được báo cáo trong những ghi nhận của người Do Thái, La Mã cổ và Hy Lạp. Những nguồn dự trữ bệnh chính là dê, cừu, gia súc có sừng, ngựa, lợn, chó. Những bào tử hình thành trong đất và động vật chết, đề kháng với nhiệt độ, sấy khô và tiệt trùng bằng hoá chất trong nhiều năm. Người bị nhiễm khuẩn khi các bào tử xâm nhập cơ thể qua những vết rách da, do hít phải hay ăn phải. Bệnh ở người cũng có thể là hậu quả của việc phơi nhiễm với các sản phẩm phụ của động vật bị ô nhiễm như da thú, len, bàn chải, bột xương.

Bệnh than còn tồn tại dai dẳng ở Iran, Turkey, Pakistan. Một trong những cuộc bùng nổ của bệnh than xảy ra một cách tự nhiên được ghi nhận lớn nhất ở Zimbabwe, khi ước tính 10.000 người bị nhiễm khuẩn trong những năm 1978 tới 1980. Ở Bắc Mỹ, nhiễm khuẩn ở người cực kỳ hiếm (một trường hợp trong một năm trong những năm gần đây) và thường là hậu quả của việc phơi nhiễm với những sản phẩm của động vật nhập khẩu.

Bệnh sinh

Những bào tử của *B. anthracis* nảy mầm trong cơ thể người để trở thành vi khuẩn thực vật. Chúng nhân lên và giải phóng độc tố gây hoại tử. Trong 80% các trường hợp bệnh than da, nhiễm khuẩn còn khu trú và phản ứng miễn dịch của túc chủ loại trừ vi khuẩn. Nếu nhiễm khuẩn phát tán, như xảy ra khi vi khuẩn được hít phải hoặc ăn phải, sự phá huỷ mô lan rộng là hậu quả thường dẫn đến tử vong.

Bệnh học

B. anthracis gây hoại tử mô lan rộng ở những vị trí bị nhiễm khuẩn, chỉ kết hợp với xâm nhập nhẹ của bạch cầu da nhân trung tính. Những tổn thương da bị

loét, chứa nhiều vi khuẩn và được phủ bởi một vảy đen. Nhiễm khuẩn phổi gây phế viêm chảy máu, hoại tử, kết hợp với hoại tử chảy máu của các hạch trung thất và sự phát tán rộng của vi khuẩn.

Biểu hiện lâm sàng

Có bốn biểu hiện lâm sàng của bệnh than phụ thuộc vào vị trí ủ bệnh:

- Mụn mủ ác tính chiếm 95% tất cả các bệnh than và là thể da của bệnh. Người bị nhiễm khuẩn biểu hiện mụn sần da gồ cao, to lên, bị trợt da và loét. Chất xuất tiết mủ máu tích lũy làm mụn sần thâm màu thành màu đỏ tía hoặc màu đen. Loét thường được vây quanh bởi một vùng phù nề màu nâu, vùng này thường rộng một cách không tương xứng với kích thước của loét. Viêm hạch bạch huyết vùng báo hiệu tiên lượng xấu vì xâm nhập bạch mạch dẫn đến nhiễm khuẩn huyết. Nếu nhiễm khuẩn không phát tán, những tổn thương da khỏi không để lại sẹo.

- Bệnh than phổi hay hít phải là một rủi ro khi vận chuyển len chưa chế biến và phát sinh sau khi hít phải những bào tử của *B. anthracis*. Bệnh than phổi biểu hiện như một bệnh giống cúm, tiến triển nhanh chóng tới suy hô hấp và sốc. Tử vong thường xảy ra sau đó trong 24 đến 48 giờ sau khởi phát. Chỉ có hy vọng khỏi bệnh khi điều trị kháng sinh sớm.

- Bệnh than nhiễm khuẩn huyết xảy ra phổ biến hơn sau bệnh than phổi so với mụn mủ ác tính. Đông máu nội mạch rải rác là một biến chứng phổ biến. Hơn nữa, độc tố vi khuẩn ức chế trung tâm hô hấp, điều đó cắt nghĩa vì sao tử vong xảy ra ngay cả khi việc điều trị kháng sinh đã chữa khỏi nhiễm khuẩn.

- Bệnh than dạ dày - ruột hiếm gặp và mắc bệnh khi ăn phải thịt ô nhiễm. Loét dạ dày hoặc ruột và xâm nhập hạch vùng là phổ biến.

Tử vong gây nên do ỉa chảy ồ ạt và dịch cổ trướng nặng.

Bệnh Listeria

Bệnh Listeria gây nên do *Listeria monocytogenes*, một loại cầu trực khuẩn Gram dương nhỏ, là nhiễm khuẩn nhiều cơ quan một cách hệ thống gây tử vong cao.

Dịch tễ học

Bệnh Listeria thường là đơn phát nhưng cũng có thể thành dịch. Vi khuẩn được phân lập trên toàn cầu từ nước bề mặt, đất, rau, phân của những người khỏe mạnh, nhiều loài động vật hoang dã và nuôi trong nhà, nhiều loài chim. Tuy nhiên, sự lan tràn từ động vật sang người hiếm gặp. Hầu hết những nhiễm khuẩn ở người xảy ra trong môi trường đô thị hơn là nông thôn, ở Bắc bán cầu, xảy ra trong tháng 7 và tháng 8. *L. monocytogenes* phát triển trong nhiệt độ của tủ lạnh và sự bùng phát của bệnh Listeria vừa được phát hiện do sữa không được khử trùng theo phương pháp Pasteur, pho mát và những sản phẩm từ sữa khác bị ô nhiễm.

Bệnh sinh

L. monocytogenes có chu kỳ sống không bình thường do khả năng của nó tránh khỏi phản ứng kháng khuẩn trong và ngoài tế bào. Sau khi bị thực bào bởi những



tế bào của túc chủ, vi khuẩn đi vào thể thực bào lysosom, ở đây pH acid hoạt hoá listeriolysin O, một ngoại độc tố phá huỷ màng hốc thực bào và cho phép vi khuẩn thoát vào bào tương. Sau khi nhân lên, vi khuẩn chiếm các thành phần cơ thất khung xương tế bào của túc chủ để tạo nên những chỗ lồi ra kéo dài của bào tương. Nó bị thực bào bởi những tế bào lân cận. Vì vậy, *Listeria* lan tràn từ tế bào này sang tế bào khác không bị tiếp xúc với môi trường ngoài tế bào.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những nhiễm khuẩn *Listeria* thuộc một trong hai nhóm. Bệnh *Listeria* của thai nghén bao gồm những nhiễm khuẩn trước sinh và sau sinh. Bệnh *Listeria* ở người lớn có đặc điểm phổ biến nhất là viêm não màng não và nhiễm khuẩn huyết, nhưng cũng có thể khu trú ở da, mắt, các hạch bạch huyết, nội tâm mạc hoặc xương.

Nhiễm khuẩn của mẹ ở giai đoạn đầu thai nghén dẫn đến sảy thai hoặc đẻ non. Trẻ bị nhiễm khuẩn nhanh chóng phát sinh suy hô hấp cấp, gan lách to, những mụn sần ở da và niêm mạc, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Nhiễm khuẩn trong tử cung xảy ra ở nhiều cơ quan và mô, bao gồm dịch ối, rau thai và dây rốn. Những áp xe lan rộng được tìm thấy ở nhiều cơ quan. Trên vi thể, những ổ hoại tử và màng mủ chứa nhiều vi khuẩn. Những tổn thương cũ hơn có xu hướng trở thành u hạt. Di chứng thần kinh là phổ biến và tỷ lệ tử vong cao, ngay cả điều trị kháng sinh kịp thời. Bệnh *Listeria* cũng có thể bị mắc phải trong khi đẻ, trong trường hợp này bệnh khởi phát vào 3 ngày đến 2 tuần sau đẻ.

Những người nghiện rượu mạn tính, những bệnh nhân ung thư, những người được điều trị ức chế miễn dịch và những bệnh nhân AIDS nhạy cảm hơn nhiều với nhiễm khuẩn so với quần thể chung. Viêm màng não là thể phổ biến nhất của bệnh ở người lớn và giống những viêm màng não do vi khuẩn khác.

Bệnh *Listeria* nhiễm khuẩn huyết là một bệnh sốt nặng phổ biến nhất ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch. Bệnh này có thể dẫn đến choáng và đông máu nội mạch rải rác, một tình trạng có thể bị chẩn đoán nhầm như nhiễm khuẩn huyết Gram âm. Điều trị kéo dài chống vi khuẩn huyết là cần thiết vì bệnh nhân có xu hướng bị tái phát bệnh nếu chỉ điều trị dưới ba tuần lễ. Tỷ vong do bệnh *listeria* nhiễm khuẩn huyết còn chiếm 25%.

Bệnh mèo cào

Bệnh mèo cào là một nhiễm khuẩn gây viêm hạch u hạt tự giới hạn thường do *Bartonella henselae* gây nên và hiếm hơn do *B. quintana*. Vi khuẩn là trực khuẩn Gram âm (0,2–0,6µm). Những vi khuẩn này khó nuôi cấy nhưng dễ dàng tìm thấy trên các lát cắt mô của da, hạch bạch huyết và kết mạc khi nhuộm với kỹ thuật tấm bạc. Những theo dõi khác nhau vừa chứng minh rằng có tới 30% mèo có vi khuẩn huyết. Nhiễm khuẩn bắt đầu khi vi khuẩn được cấy truyền vào da qua các móng chân mèo. Đôi khi kết mạc bị ô nhiễm do tiếp xúc sát với mèo, có lẽ là do mèo liếm quanh mắt. Nhiễm khuẩn phổ biến hơn ở trẻ em (80%) so với người lớn.

Bệnh học và hình ảnh lâm sàng

Vi khuẩn nhân lên trong thành của các huyết quản nhỏ và quanh các sợi tạo keo ở vị trí cấy truyền. Vi khuẩn sau đó được vận chuyển đến các hạch bạch huyết vùng, ở đây chúng gây ra viêm hạch mưng mủ và u hạt. Trong những tổn thương sớm, những cụm vi khuẩn chứa đầy và làm giãn rộng lòng các huyết quản nhỏ, nhưng hiếm gặp trong những tổn thương muộn (Hình 16PL). Sau khi một mụn sần phát sinh ở vị trí cấy truyền, các hạch huyết vùng trở nên căng to. Các hạch còn to trong 3 đến 4 tháng và có thể bị dẫn lưu qua da. Khoảng một nửa số bệnh nhân có các triệu chứng khác, bao gồm sốt, mệt mỏi, ban đỏ, viêm não và ban đỏ cục. Hội chứng mắt tuyến Parinaud (bệnh hạch trước tai thứ phát sau nhiễm khuẩn kết mạc) là phổ biến. Không có loại kháng sinh nào được chấp nhận là có hiệu quả.

Bệnh nhiễm khuẩn Malleomyces

Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei* là một nhiễm khuẩn của các loài ngựa (ngựa, la, lừa) hiếm khi truyền sang người, gây bệnh u hạt cấp tính hoặc mạn tính. Nguyên nhân là *Pseudomonas mallei*, một trực khuẩn không chuyển động Gram âm nhỏ. Mặc dù không phổ biến, nhiễm khuẩn còn thành dịch ở Nam Mỹ, châu Á và châu Phi. Người mắc bệnh do tiếp xúc với ngựa nhiễm khuẩn qua những vết rách da hay do hít phải khí dung bị ô nhiễm.

Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei* có đặc điểm là vi khuẩn huyết, mệt là nặng và sốt. Những áp xe u hạt có thể hình thành trong các mô dưới da và nhiều cơ quan khác, bao gồm phổi, gan, lách, cơ và các khớp. Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces* cấp tính thường gây tử vong.

Bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei* biểu hiện sốt nhẹ, áp xe dẫn lưu của da, bệnh hạch và gan lách to. Những u hạt trong nhiều cơ quan giống lao. Tử vong trong bệnh nhiễm khuẩn *Malleomyces mallei* mạn tính vượt quá 50%.

Bệnh nhiễm khuẩn Bartonella

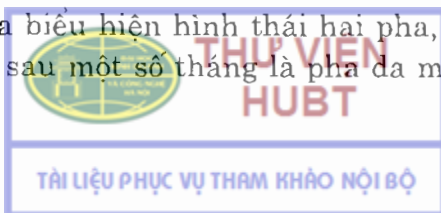
Bệnh nhiễm *Bartonella* là một nhiễm khuẩn do *Bartonella bacilliformis*, một loại cầu trực khuẩn Gram âm, có nhiều lông roi, nhỏ, gây thiếu máu cấp và bệnh da mạn tính.

Dịch tễ học

Bệnh nhiễm *Bartonella* xảy ra ở Peru, Ecuador và Colombia trong những thung lũng sông của vùng Andes và được truyền bởi muỗi cát. Người là nguồn dự trữ duy nhất và bị nhiễm khuẩn vào lúc mặt trời lên và mặt trời lặn là lúc muỗi cát hoạt động nhiều nhất. Trong những vùng dịch, 10 đến 15% dân cư có nhiễm khuẩn tiềm tàng. Những người mới đến nhạy cảm trong khi những người dân bản địa có xu hướng đề kháng với bệnh.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Bệnh do *Bartonella* biểu hiện hình thái hai pha, với trước hết thiếu máu tan huyết cấp (sốt Oroya), sau một số tháng là pha da mạn tính. Có thể mỗi pha xảy ra một cách độc lập.



Hậu quả nặng nhất của bệnh Bartonella là thiếu máu tan huyết. Sau khi B. bacilliformis được cấy vào da bởi muối cát, vi khuẩn tăng sinh trong nội mô mạch máu và sau đó xâm nhập vào hồng cầu, vì vậy gây thiếu máu nặng.

Pha thiếu máu cấp tính đến sau thời kỳ ủ bệnh trong 3 tuần và có đặc điểm là khởi phát đột ngột của sốt, đau xương và thiếu máu tan huyết nặng. Trong trường hợp bệnh Bartonella không được điều trị, 40% bệnh nhân chết trong pha thiếu máu. Nhiễm khuẩn huyết Salmonella thứ phát thường gặp và góp phần vào tỷ lệ tử vong cao.

Pha phát ban da của bệnh Bartonella có thể tồn tại đồng thời với pha thiếu máu nhưng thường được phân tách bởi khoảng thời gian từ 3 đến 6 tháng. Nhiều tổn thương giống u máu nhỏ xuất hiện trên da và vi khuẩn có thể được xác định trong những tế bào nội mô. Những tổn thương cục có thể nổi rõ trên mặt dưới của tay và chân. Những tổn thương lớn nằm ở sâu có xu hướng loét phát triển ở gần các khớp và giới hạn vận động.

3.8. Nhiễm vi khuẩn dạng sợi chia nhánh

Bệnh Actinomyces

Bệnh Actinomyces là một nhiễm khuẩn xơ hoá mưng mủ, tiến triển chậm, gây tổn thương ở má, lồng ngực và ổ bụng. Bệnh gây nên do một số vi khuẩn yếm khí và ưa ít oxy được gọi là Actinomyces. Những vi khuẩn này là những trực khuẩn Gram dương, dạng sợi, chia nhánh, bình thường cư trú ở niêm mạc của người, đường tiêu hoá và âm đạo. Mặc dù những vi khuẩn Actinomyces ngày nay được nhận biết như là những vi khuẩn, trong một giai đoạn dài chúng được coi là nấm vì hình thái sợi của chúng. Nhiều loài Actinomyces gây bệnh ở người, loại phổ biến nhất là Actinomyces israelii.

Bệnh sinh và bệnh học

Actinomyces bình thường không độc, và vi khuẩn cư trú như những thực vật hoại sinh trong cơ thể không gây bệnh. Hai điều kiện bất thường phải xảy ra để Actinomyces gây bệnh. Thứ nhất, vi khuẩn phải được cấy vào các mô sâu hơn, vì nó không thể xâm nhập. Thứ hai, môi trường yếm khí là cần thiết để vi khuẩn tăng sinh. Chấn thương có thể gây hoại tử mô tạo môi trường yếm khí thuận lợi cho sự phát triển của Actinomyces và có thể cấy truyền vi khuẩn vào một mô bình thường vô khuẩn. Bệnh Actinomyces xảy ra ở bốn vị trí khác nhau:

- Bệnh Actinomyces cổ mặt là hậu quả của tổn thương má, nhổ răng hoặc sửa răng.
- Bệnh Actinomyces ngực gây nên do hít phải các mảnh vụn của răng ô nhiễm vi khuẩn.
- Bệnh Actinomyces bụng đến sau sự phá vỡ do chấn thương hay phẫu thuật của ruột, đặc biệt là ruột thừa.



- Bệnh Actinomyces khung chậu do sử dụng kéo dài dụng cụ tránh thai trong buồng tử cung.

Bệnh Actinomyces bắt đầu như một ổ vi khuẩn tăng sinh thu hút xâm nhập viêm cấp. Những ổ áp xe nhỏ phát triển chậm, trở thành một loạt các áp xe nối thông với nhau bởi những đường xoang. Các đường đào qua biên giới của các mô bình thường và vào các cơ quan phụ cận. Thông thường, các đường có thể xuyên qua mặt ngoài hoặc màng niêm mạc gây nên một xoang dẫn lưu. Vách của những áp xe và các đường thông bao gồm mô hạt, thường dày, xơ hoá mảnh và viêm mạn tính. Trong các áp xe và các xoang là mủ và có tụ tập nhiều vi khuẩn.

Những cụm vi khuẩn Actinomyces trong các tổn thương này có thể phát triển đạt tới kích thước nhiều milimet đường kính và có thể nhìn thấy bằng mắt thường. Chúng xuất hiện như những hạt màu vàng, cứng, có màu vàng xanh nhạt được gọi là những hạt lưu huỳnh vì chúng giống lưu huỳnh. Những hạt màu vàng xanh nhạt này bao gồm các khối của các sợi chia nhánh hẹp, rối, vùi trong một chất cơ bản polysaccharid-protein (vật liệu Splendore-Hoeppli). Trên mô học, những hạt xuất hiện như những hạt kiềm tính tròn, với vùng rìa ưa toan. Những sợi riêng lẻ của Actinomyces không thể được phát hiện với nhuộm hematoxylin và eosin nhưng dễ dàng nhìn thấy trên nhuộm Gram hoặc tẩm bạc.

Biểu hiện lâm sàng

Những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh Actinomyces thay đổi theo vị trí của nhiễm khuẩn. Bệnh Actinomyces có nguồn gốc từ ổ răng hoặc amidan có đặc điểm là sưng má, mặt và cổ, lúc đầu không đau nhưng sau đó đau nhiều. Trong những nhiễm khuẩn phổi, các đường xoang có thể xuyên từ thùy này sang thùy khác, qua màng phổi, vào xương sườn và cột sống. Bệnh ổ bụng hoặc khung chậu có thể biểu hiện là một khối bành trướng, gợi ý một u lan tràn tại chỗ. Bệnh Actinomyces đáp ứng với việc điều trị kháng sinh kéo dài và penicillin có hiệu quả cao.

Bệnh Nocardia

Bệnh Nocardia là một nhiễm khuẩn sinh mủ của phổi thường lan tràn tới não và da ở những người suy giảm miễn dịch. Nocardia là một vi khuẩn chia nhánh, dạng sợi, Gram dương, ái khí. Chúng là những vi khuẩn kháng acid yếu, một đặc điểm được sử dụng để phân biệt chúng với những Actinomyces tương tự về hình thái học.

Dịch tễ học

Các loài Nocardia được phân bố rộng rãi trong đất và bệnh ở người sinh ra do hít phải hoặc được cấy truyền những vi khuẩn có nguồn gốc từ đất. Nhiễm khuẩn không lây truyền từ người sang người. Nocardia asteroides là loài gây bệnh phổ biến nhất ở người. Bệnh do Nocardia gặp phổ biến nhất ở những người miễn dịch bị suy giảm, đặc biệt miễn dịch do trung gian tế bào. Ghép cơ quan, điều trị kéo dài bằng corticosteroid, những u lympho, bệnh bạch cầu và các bệnh làm suy nhược khác tạo khuynh hướng thuận lợi cho nhiễm khuẩn Nocardia.

Hai loại gây bệnh khác của *Nocardia*, được gọi là *N. brasiliensis* và *N. caviae* có thể gây nên bệnh *Nocardia* của phổi giống bệnh gây nên do *N. asteroides*. Vì vậy, chúng thường gặp ở các nước chưa phát triển như một nguyên nhân của các u nấm.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Đường hô hấp là cửa vào phổ biến nhất của *Nocardia*. Vi khuẩn kích thích một xâm nhập nhanh của bạch cầu đa nhân trung tính và bệnh bắt đầu như một ổ viêm sinh mủ tiến triển chậm. Nếu người bị nhiễm khuẩn có phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào mạnh, nhiễm khuẩn có thể được loại trừ. Tuy nhiên, ở những người suy giảm miễn dịch, *Nocardia* gây ra những áp xe phổi, thường nhiều và tập trung. Sự lan tràn trực tiếp tới màng phổi, khí quản, tim và di căn tới não và da qua tuần hoàn có tiên lượng nặng. Những áp xe do *Nocardia* chứa đầy những bạch cầu đa nhân trung tính, mảnh vụn hoại tử và vi khuẩn. Những vi khuẩn có thể được phát hiện bằng nhuộm tấm bạc (Hình 17PL). Với nhuộm Gram, chúng xuất hiện như những trực khuẩn Gram dương, dạng sợi, đứng thành chuỗi. Bệnh *Nocardia* không được điều trị thường gây tử vong. Sulfonamid và những kháng sinh liên quan trong nhiều tháng là liệu pháp thường có hiệu quả.

4. NHIỄM KHUẨN XOẮN KHUẨN

Những xoắn khuẩn (*spirochetes*) là những vi khuẩn hình xoắn, mảnh, dài với vỏ bọc tế bào chuyên biệt cho phép chúng vận động bằng uốn cong và xoay. Những vi khuẩn mỏng này dưới khả năng phân giải của kính hiển vi quang học thông thường và những kỹ thuật đặc biệt như kính hiển vi nền đen hoặc nhuộm tấm bạc là cần thiết để phát hiện chúng. Mặc dù những xoắn khuẩn có cấu trúc vách tế bào cơ bản của vi khuẩn Gram âm, chúng bắt màu kém với Giemsa.

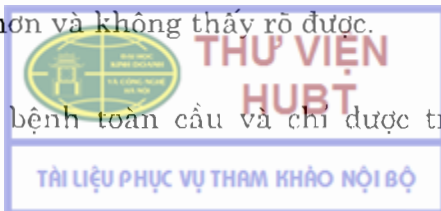
Ba chủng xoắn khuẩn gây bệnh ở người là *Treponema*, *Borrelia* và *Leptospira*. Các vi khuẩn có khả năng tốt tránh khỏi phản ứng viêm và miễn dịch của túc chủ và tất cả các bệnh gây nên do loại xoắn khuẩn này là mạn tính hoặc tái phát.

4.1. Giang mai

Giang mai là một nhiễm khuẩn hệ thống được truyền theo đường tình dục mạn tính, gây nên do *Treponema pallidum*. *T. pallidum* là một xoắn khuẩn dài, mỏng, không thể mọc trong môi trường nhân tạo. Bệnh lần đầu tiên được nhận biết ở châu Âu vào những năm 1490 và có liên quan đến việc trở về của Christopher Columbus và những thủy thủ của ông từ Tân thế giới. Việc đô thị hoá và việc di chuyển những số dân lớn gây nên do chiến tranh góp phần vào việc lan tràn nhanh của bệnh. Đầu tiên, giang mai là một bệnh cấp tính gây những tổn thương da phá huỷ và tử vong sớm, nhưng nó đã trở thành nhẹ hơn với một diễn biến lâm sàng kéo dài hơn và không thấy rõ được.

Dịch tễ học

Giang mai là một bệnh toàn cầu và chỉ được truyền do tiếp xúc tình dục.



Nhiễm khuẩn cũng được lan truyền từ mẹ tới thai nhi (giang mai bẩm sinh) . Ở một số nước, tỷ lệ mới mắc của giang mai nguyên phát và thứ phát đã giảm sau khi việc điều trị bằng penicillin được áp dụng sau kết thúc chiến tranh thế giới lần thứ hai (Hình 18PL).

Bệnh sinh

T. pallidum rất dễ bị phá hủy và bị giết bởi xà phòng, các thuốc sát trùng, làm khô và lạnh. Việc truyền từ người sang người đòi hỏi tiếp xúc trực tiếp giữa một nguồn giàu xoắn khuẩn (ví dụ một tổn thương mở của niêm mạc hoặc da đã bị trầy xước ở các cơ quan sinh dục, trực tràng, miệng, ngón tay hoặc núm vú. Vi khuẩn nhân lên ở vị trí truyền cấy, di qua các hạch bạch huyết vùng, đi vào tuần hoàn hệ thống rồi phát tán khắp cơ thể. Mặc dù *T. pallidum* gây phản ứng viêm và bị bắt giữ bởi những thực bào, nó tồn tại và tăng sinh. Nhiễm khuẩn và viêm mạn tính gây phá hủy mô, đôi khi hàng thập kỷ. Diễn biến của giang mai được chia theo kinh điển thành ba giai đoạn.

Giang mai tiên phát

Tổn thương kinh điển của giang mai tiên phát là một mụn nhiễm (*săng*), một loét đặc trưng khu trú ở vị trí cấy truyền của *T. pallidum*, thường là dương vật, âm hộ, hậu môn hoặc miệng. Nó xuất hiện một tuần đến 3 tháng sau khi phơi nhiễm với thời gian ủ bệnh trung bình là 3 tuần. Mụn nhiễm có xu hướng đơn độc và có bờ gồ cao, cứng. Xoắn khuẩn có xu hướng tập trung trong thành các huyết quản và ở thượng bì xung quanh ổ loét. Những mụn nhiễm, cũng như những tổn thương của các giai đoạn khác của giang mai biểu hiện những “viêm mạch giang mai” đặc trưng, trong đó những tế bào nội mô tăng sinh và phồng to, và các thành huyết quản trở nên dày do những lympho bào và mô xơ.

Mụn nhiễm bị bào mòn nhanh chóng thành một loét đặc trưng. Những mụn nhiễm không đau và có thể diễn biến không gây chú ý ở một số vị trí, chẳng hạn như cổ tử cung, ống hậu môn và miệng. Mụn nhiễm kéo dài 3 đến 12 tuần và thường kèm theo bệnh hạch bẹn. Mụn nhiễm khỏi không để lại sẹo.

Giang mai thứ phát

Giang mai thứ phát phản ánh sự phát tán hệ thống và sự tăng sinh của *T. pallidum* và có đặc điểm là các tổn thương ở da, niêm mạc, hạch bạch huyết, màng não, dạ dày và gan. Tổn thương biểu hiện là một xâm nhập lympho bào quanh mạch máu và viêm nội mạc động mạch tắc.

• Da: biểu hiện phổ biến nhất của giang mai thứ phát là ban đỏ và dát sẩn ở thân mình, các chi và thường bao gồm cả gan bàn tay, gan bàn chân. Ban xuất hiện 2 tuần đến 3 tháng sau khi mụn nhiễm đã khỏi. Một loạt những tổn thương da khác trong giang mai thứ phát bao gồm condilom phẳng (các mảng xuất tiết ở hậu môn, âm hộ, bẹn có nhiều xoắn trùng), ban giang mai nang lông (những tổn thương sần nhỏ xung quanh các nang lông gây rụng lông) và ban giang mai hình đồng xu (những tổn thương giống đồng xu ở mặt và quanh hậu môn).

- **Niêm mạc:** những tổn thương trên các mặt niêm mạc của miệng và cơ quan sinh dục, được gọi là các mảng nhầy, chứa đầy xoắn khuẩn và nhiễm khuẩn nặng.
- **Hạch bạch huyết:** những thay đổi đặc trưng trong các hạch bạch huyết bao gồm vỏ dày, quá sản nặng, tăng số lượng tương bào, đại thực bào và viêm mạch. Nhiều xoắn khuẩn có trong các hạch bạch huyết của giang mai thứ phát.
- **Màng não:** mặc dù màng não là vị trí tăng sinh phổ biến của xoắn khuẩn, tổn thương ở đây thường không có triệu chứng.

Giang mai ba

Sau những tổn thương của giang mai thứ phát lắng xuống, một thời kỳ không triệu chứng kéo dài hàng năm hoặc hàng thập kỷ. Tuy nhiên, xoắn trùng tiếp tục nhân lên và những tổn thương ở các vị trí sâu của giang mai ba phát triển dần dần ở một phần ba số bệnh nhân không được điều trị. Hoại tử thiếu máu ổ thứ phát sau viêm nội động mạch tắc là một cơ chế làm nền tảng cho nhiều quá trình kết hợp với giang mai ba. *T. pallidum* gây xâm nhập viêm của tế bào đơn nhân bao gồm chủ yếu là những lympho bào. Những tế bào này xâm nhập các động mạch nhỏ và các tiểu động mạch, gây tổn thương mạch tắc đặc (viêm nội động mạch tắc). Những động mạch nhỏ bị viêm, các tế bào nội mô phồng to. Chúng được vây quanh bởi các lớp đồng tâm của các nguyên bào xơ tăng sinh, nó tạo nên hình ảnh “vỏ hành” của các tổn thương mạch máu.

• **Viêm động mạch chủ do giang mai:** tổn thương này là hậu quả của một viêm nội động mạch tắc tiến triển chậm của mạch nuôi mạch, thường dẫn đến hoại tử áo giữa của động mạch chủ và hình thành một phình mạch của động mạch chủ. Phình mạch giang mai có hình túi và gây tổn thương động mạch chủ lên, một vị trí bất thường so với những phình mạch xơ vữa động mạch phổ biến hơn nhiều. Khi xem xét đại thể, nội mạc động mạch thô và lỗ rỗ (hình vỏ cây). Áo giữa của động mạch chủ bị thay thế dần bởi mô sẹo và sau đó động mạch chủ mất sức bền và sức đàn hồi. Động mạch chủ giãn dần, trở nên ngày càng mỏng hơn và dẫn đến vỡ, chảy máu nặng và chết đột ngột. Tổn thương và sẹo hoá của động mạch chủ lên cũng thường dẫn đến giãn của vòng động mạch, tách các lá van và chảy ngược của máu qua van động mạch chủ (hở động mạch chủ). Viêm mạch giang mai của động mạch vành có thể làm hẹp, tắc động mạch và gây nhồi máu cơ tim.

• **Giang mai thần kinh:** nhiễm khuẩn tiến triển chậm gây tổn thương màng não, vỏ não, tuỷ sống, thần kinh sọ hoặc mắt. Giang mai ba gây tổn thương hệ thống thần kinh trung ương được xếp loại theo mô bị tổn thương chiếm ưu thế. Vì vậy, có những chú giải với giang mai màng não mạch (màng não), taбет (tuỷ sống) và liệt toàn thân (vỏ não).

• **Giang mai ba lành tính:** sự xuất hiện của một gồm giang mai trong một cơ quan hay một mô là dấu hiệu của một giang mai giai đoạn ba lành tính. Gồm được tìm thấy một cách phổ biến ở da, xương và khớp, mặc dù các tổn thương có thể xảy

ra ở bất kỳ vị trí nào của cơ thể. Những tổn thương u hạt này bao gồm vùng trung tâm hoại tử đông, những đại thực bào dạng bán liên, đôi khi có những tế bào khổng lồ và mô xơ ngoại vi. Gôm thường làm khu trú các tổn thương và không gây tác hại có ý nghĩa đối với bệnh nhân.

Giang mai bẩm sinh

Khi *T. pallidum* được truyền từ người mẹ bị nhiễm khuẩn tới thai nhi, vi khuẩn phát tán trong các mô của thai nhi, các mô này bị tổn thương do những vi khuẩn tăng sinh và phản ứng viêm kèm theo. Nhiễm khuẩn thai nhi gây tử sản, bệnh của trẻ sơ sinh hoặc tử vong sơ sinh, bệnh sau sinh tiến triển.

Bệnh học

Về mô bệnh học, tổn thương của giang mai bẩm sinh giống tổn thương của bệnh người lớn. Những mô bị tổn thương có xâm nhập viêm mạn tính, bao gồm những lympho bào, tương bào và viêm nội động mạch tắc. Thực ra, bất kỳ mô nào cũng có thể bị tổn thương, nhưng da, xương, răng, các khớp, gan và hệ thống thần kinh trung ương bị tổn thương một cách đặc trưng.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của giang mai bẩm sinh luôn thay đổi và những trẻ em nhiễm khuẩn thường không có triệu chứng. Những dấu hiệu sớm của nhiễm khuẩn bao gồm viêm mũi (sổ mũi trẻ em do giang mai) và ban tróc vảy da. Nhiễm khuẩn của màng xương, xương, sụn và tuỷ răng gây biến dạng của xương và răng, bao gồm mũi yên ngựa, uốn cong trước của chân (xương chày hình lưỡi kiếm cong), răng cửa trên hình cái móc (răng Hutchinson). Tiến triển của giang mai bẩm sinh có thể dừng lại với việc điều trị bằng penicillin.

4.2. Bệnh xoắn khuẩn không hoa liễu

Ở các nước nhiệt đới và cận nhiệt đới, có một nhóm bệnh mạn tính không hoa liễu gây nên do xoắn khuẩn không thể phân biệt được với *T. pallidum*. Giống như giang mai, nó là hậu quả của cấy ghép vi khuẩn vào các bề mặt da – niêm mạc. Bệnh cũng trải qua các giai đoạn lâm sàng và bệnh học được xác định rõ rệt, bao gồm tổn thương tiên phát ở vị trí cấy truyền, phát ban thứ phát, một giai đoạn tiềm tàng và một giai đoạn muộn, thứ ba.

Ghẻ cóc

Ghẻ cóc gây nên do *T. pertenue* và xảy ra trong những quần thể dân cư nghèo ở các vùng nóng, ẩm của châu Phi nhiệt đới, Nam Mỹ, Đông Nam Á, ảnh hưởng tới nhiều cơ quan. Những trẻ em và thanh niên sống ở những vùng nhiệt đới nghèo có nguy cơ mắc bệnh. Truyền bệnh do tiếp xúc da với da và được tạo thuận lợi bởi những vết rách hoặc xước. Hai đến 5 tuần sau phơi nhiễm, “bệnh ghẻ cóc mẹ” đơn thuần xuất hiện ở vị trí cấy truyền, thường ở trên phần phơi nhiễm. Tổn thương bắt đầu như một mụn sần và trở thành một u nhú, giống quả “phúc bồn tử” từ

2 đến 5cm. Giai đoạn thứ phát hoặc phát tán bắt đầu với sự phát ban của mụn ghẻ cóc tương tự nhưng nhỏ hơn trên những phần khác của da. Về vi thể, ghẻ cóc mẹ và các tổn thương phát tán có quá sừng, dày lớp gai nhú và xâm nhập bạch cầu đa nhân trung tính của thượng bì. Thượng bì ở đỉnh các u nhú bị tiêu đi để tạo thành một loét nông và những tương bào xâm nhập trung bì cao. Các xoắn khuẩn có nhiều trong các nhú da.

U nhú đau ở gan bàn chân làm cho bệnh nhân đi bộ ở mặt bên của chân giống như một con cua, một bệnh được gọi là “ghẻ cóc cua”. Xoắn khuẩn được sinh ra từ máu tới xương, hạch bạch huyết và da. Chúng phát triển trong một giai đoạn tiềm tàng khoảng 5 năm hoặc lâu hơn. Tổn thương xảy ra trong giai đoạn muộn hơn. Những tổn thương ở giai đoạn muộn bao gồm các gôm của da, nó phá huỷ mặt và đường hô hấp trên. Viêm màng xương chày gây tổn thương xương chày “hình lưỡi kiếm”. Một liều duy nhất của penicillin tác động kéo dài chữa khỏi bệnh ghẻ cóc.

Bệnh do *Treponema pallidum* (bejel)

Bệnh Bejel (cũng được biết như “giang mai thành dịch”), có đặc điểm là các gôm của da, đường hô hấp và xương. Có sự phân bố thành ổ dịch ở châu Phi, Đông Á và Australia. Bệnh do *Treponema pallidum* Bejel được truyền theo các đường không hoa liễu, chẳng hạn như từ trẻ em bị nhiễm khuẩn qua vú của mẹ, từ miệng tới miệng hoặc các đồ dùng trong bếp tới miệng và gây nên do thứ loài endemicum của *T. pallidum*. Ngoài vú đang cho con bú, những tổn thương nguyên phát hiếm gặp. Những tổn thương thứ phát trong miệng giống những tổn thương niêm mạc của giang mai và có thể lan tràn từ đường hô hấp trên tới thanh quản. Những tổn thương quanh hậu môn và xương đã gặp và gôm của vú cũng đã được báo cáo.

Bệnh Pinta

Pinta (tiếng Tây Ban Nha nghĩa là vẽ) là một bệnh do *Treponema*, là một bệnh da nhiệt đới, có các điểm màu thay đổi trên da. Bệnh gây nên do *T. Carateum* và phổ biến ở các vùng nội địa, khô cằn, hẻo lánh và các thung lũng sông của các vùng nhiệt đới châu Mỹ. Tổn thương gồm ba giai đoạn của Pinta giới hạn ở da và có xu hướng hoà vào nhau. Truyền bệnh là sự cấy truyền từ da tới da, thường sau khi tiếp xúc với một người bị nhiễm khuẩn.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Mười ngày sau khi cấy truyền, một mụn sần nhỏ xuất hiện, thường ở chân. Tổn thương mở rộng và trong một đến ba tháng có thể gây tổn thương ở một mảng da tới 10 cm. Mụn sần phẳng đi và biểu hiện các đường viền không đều và một bề mặt tróc vảy và nhiễm sắc tố. Tổn thương ban đầu biểu hiện một màu xanh xám ở những người da sẫm màu, nhưng sau nhiều năm, nó để lại một vùng mất sắc tố. Trong bệnh Pinta thứ phát (5 đến 18 tháng sau), những vết màu hồng nhạt lan toàn thân, xuất hiện trên các bề mặt tiếp xúc. Muộn hơn, những tổn thương này trở nên mất sắc tố và dày sừng. Những *Treponema* có nhiều trong những tổn

thương tiên phát và thứ phát nhưng không có trong những tổn thương muộn. Những tổn thương muộn có đặc điểm là dày lớp gai và dày sừng, nút nang lông, kéo dài các mào lưới, những vi áp xe trong thượng bì và không có sắc tố trong lớp đáy. Xâm nhập viêm giảm di trong giai đoạn ba. Một liệu duy nhất penicillin tác động kéo dài chữa khỏi bệnh.

4.3. Bệnh Lyme

Bệnh Lyme là một nhiễm khuẩn hệ thống mạn tính, bắt đầu với một tổn thương da đặc trưng và muộn hơn biểu hiện như những rối loạn tim, thần kinh hoặc khớp. Tác nhân gây bệnh là *Borrelia burgdorferi*, một loại xoắn khuẩn ưa ít oxy, kích thước lớn.

Dịch tễ học

Bệnh Lyme lần đầu tiên được mô tả ở những bệnh nhân từ Lyme, bang Connecticut, nhưng sau đó gặp ở nhiều vùng khác. *B. burgdorferi* được truyền từ nguồn dự trữ động vật sang người do ve *Ixodes* nhỏ. Côn trùng này được tìm thấy ở những vùng rừng nhiều cây, ở đây, nó sống ký sinh ở chuột và hươu nai. Sự truyền sang người thường xảy ra từ tháng năm đến tháng bảy khi các thể không thuần thực của một số côn trùng (nhộng) tạo thành nguồn cung cấp thức ăn của ve.

Bệnh Lyme đã trở thành một bệnh do ve truyền phổ biến nhất ở Mỹ, gây nên khoảng 15.000 đến 20.000 trường hợp hàng năm. Bệnh tập trung chủ yếu trong ba vùng, dọc theo bờ biển đông từ Maryland đến Massachusetts, ở vùng Trung Đông ở Minnesota, Wisconsin và ở vùng đông California và Oregon. Bệnh cũng gặp ở châu Âu, Úc, các nước của Liên bang Xô viết cũ, Nhật Bản và Trung Quốc.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

B. burgdorferi nhân lên tại chỗ ở vị trí cắn truyền, lan tràn tới các hạch bạch huyết vùng và phát tán khắp cơ thể theo dòng máu. Giống như các bệnh xoắn khuẩn khác, bệnh Lyme là bệnh mạn tính xảy ra theo các giai đoạn, với các đợt thuyên giảm bệnh và bệnh trầm trọng thêm. Những nghiên cứu về da và màng khớp vừa chứng minh rằng *B. burgdorferi* kích thích một xâm nhập viêm mạn tính, bao gồm những lympho bào và tương bào. Ở những bệnh nhân chết vì bệnh, vi khuẩn được tìm thấy khi khám nghiệm tử thi ở hầu như tất cả các cơ quan bị bệnh, bao gồm da, cơ tim, gan, hệ thống thần kinh trung ương và hệ thống cơ xương.

Bệnh Lyme là một bệnh kéo dài trong đó gồm ba giai đoạn lâm sàng:

- Giai đoạn 1: Một hình ảnh đặc trưng của bệnh Lyme giai đoạn đầu tiên là tổn thương da đặc trưng, ban đỏ mạn tính di chuyển, nó xuất hiện ở vị trí ve đốt. Bệnh bắt đầu sau 3 đến 35 ngày sau ve đốt như một vết dát hoặc sần đỏ. Nó phát triển thành một mảng đỏ 3 đến 7cm đường kính. Tổn thương thường đồ thắm ở ngoại vi và nhạt màu ở trung tâm tạo nên hình vành khăn của tổn thương. Ban đỏ mạn tính di chuyển được kèm theo bởi sốt, mệt mỏi, đau đầu, đau khớp và bệnh

hạch vùng. Tổn thương da hình vành khăn thứ phát, phát sinh ở khoảng một nửa số trường hợp và trong một số trường hợp tồn tại trong những giai đoạn dài. Trong giai đoạn này, những bệnh nhân biểu hiện tình trạng khó chịu thường xuyên, mệt mỏi, đau đầu và sốt. Những biểu hiện gián đoạn có thể bao gồm kích thích màng não, đau cơ di chuyển, ho, bệnh hạch toàn thân và sưng tinh hoàn.

- **Giai đoạn II:** Giai đoạn hai bắt đầu nhiều tuần đến nhiều tháng sau khi xuất hiện tổn thương da, có đặc điểm là sự trầm trọng lên của đau cơ xương di chuyển và sự phát triển bất thường của tim và thần kinh. Ở 10% những người nhiễm khuẩn, bất thường về dẫn truyền, đặc biệt là tắc nghẽn dẫn truyền nhĩ thất, là hậu quả của viêm cơ tim. Những bất thường thần kinh, phổ biến nhất là viêm màng não và liệt thần kinh mặt, xảy ra ở 15% các bệnh nhân.

- **Giai đoạn III:** Giai đoạn ba của bệnh Lyme bắt đầu hàng tháng đến hàng năm sau khi ve đốt và biểu hiện những bất thường của khớp, da và thần kinh. Những bất thường về khớp phát sinh trên một nửa những người nhiễm khuẩn và bao gồm những viêm khớp nặng của các khớp lớn, đặc biệt là khớp gối. Những thay đổi mô bệnh học trong các khớp bị tổn thương thực sự không thể phân biệt được với những thay đổi trong viêm khớp dạng thấp với sự phì đại của những nhung mao và xâm nhập tế bào đơn nhân rõ rệt ở vùng dưới màng hoạt dịch.

Ngày nay, người ta đã biết rằng những biểu hiện thần kinh có thể bắt đầu nhiều tháng đến nhiều năm sau khởi phát của bệnh. Những biểu hiện này thay đổi từ dị cảm đau nhói dây thần kinh không có những tổn thương chứng minh được tới viêm não tuỷ tiến triển chậm, viêm tuỷ ngang, hội chứng não thực tổn và sự sa sút trí tuệ. Có biểu hiện da chậm rõ rệt của bệnh Lyme, viêm da dẫu chỉ mạn tính, teo xảy ra nhiều năm sau ban đỏ mạn tính di chuyển và biểu hiện như teo và xơ cứng màng của da.

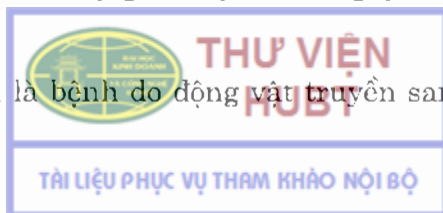
Chẩn đoán bệnh Lyme dựa trên việc nuôi cấy *B. burgdorferi* từ những bệnh nhân bị nhiễm khuẩn, nhưng tỷ lệ đạt được thấp. Vì vậy, việc xác định các chuẩn độ kháng thể (ban đầu là IgM và muộn hơn là IgG) còn là phương pháp thực tiễn nhất để xác định chẩn đoán. Điều trị bằng tetracyclin hoặc erythromycin có hiệu quả trong việc loại trừ bệnh Lyme sớm. Ở những giai đoạn muộn hơn, khi có những biểu hiện ngoài da lan rộng, những liều cao của penicillin G đường tĩnh mạch kết hợp với các kháng sinh khác là cần thiết.

4.4. Bệnh Leptospira

Bệnh Leptospira là một nhiễm khuẩn xoắn khuẩn thuộc giống (chi) Leptospira, phần lớn (90% số bệnh nhân) là bệnh sốt, tự giới hạn, nhẹ. Ở những người có nhiễm khuẩn nặng hơn, suy gan thận có thể gây tử vong.

Dịch tễ học

Bệnh Leptospira là bệnh do động vật truyền sang người phân bố trên toàn cầu.



Xoắn khuẩn *Leptospira* xâm nhập qua da hoặc niêm mạc bị trầy xước sau tiếp xúc với chuột bị nhiễm khuẩn hoặc nước bị ô nhiễm. Vì những môi trường nóng ẩm tạo thuận lợi cho sự sống sót của xoắn khuẩn, tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở những vùng nhiệt đới.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Những triệu chứng của bệnh *Leptospira* bắt đầu 4 ngày đến 3 tuần sau khi phơi nhiễm với *L. interrogans*. Trong nhiều trường hợp, bệnh khởi trong một tuần không để lại di chứng. Trong những trường hợp nặng hơn, bệnh do *Leptospira* là bệnh hai giai đoạn:

- Giai đoạn *Leptospira* huyết có đặc điểm là sự có mặt của *Leptospira* trong máu và dịch não tủy. Có sự khởi phát đột ngột của sốt, rét run, đau đầu và đau cơ. Sau một đến hai tuần, những triệu chứng dịu đi vì *Leptospira* biến mất khỏi máu và các dịch của cơ thể.

- Giai đoạn miễn dịch: bắt đầu sau 3 ngày kết thúc giai đoạn *Leptospira* huyết, được kèm theo bằng việc sản xuất ra các kháng thể IgM. Các triệu chứng sớm hơn tái phát và các dấu hiệu kích thích màng não trở nên rõ ràng. Ở thời điểm này, dịch não tủy có tăng nhiều loại tế bào. Trong những trường hợp nặng, vàng da xuất hiện và có thể theo sau bởi suy gan thận và xuất hiện xuất huyết lan rộng và sốc. Thể nặng này của bệnh *Leptospira* theo lịch sử được gọi là bệnh Weil.

Bệnh Weil không được điều trị có tỷ lệ tử vong từ 5 đến 30%. Khi khám nghiệm tử thi, các mô trong bệnh Weil nhuộm màu mật và xuất huyết được quan sát thấy trong nhiều cơ quan. Trên vi thể, tổn thương chính là một viêm mạch lan toả với tổn thương mao mạch. Gan có sự phân tách của các bè tế bào gan, thực bào hồng cầu của các tế bào Kupffer, hoại tử tối thiểu của các tế bào gan và bạch cầu đa nhân trung tính trong các mao mạch nan hoa và xâm nhập tế bào viêm hỗn hợp trong các khoảng cửa. Thận có các ống thận phình to và hoại tử. Xoắn khuẩn có nhiều trong các lòng ống và đặc biệt trong các trụ niệu nhuộm màu mật (Hình 19Pl).

4.5. Sốt tái phát

Sốt tái phát là một bệnh nhiễm khuẩn huyết, sốt cấp tính gây nên do xoắn khuẩn *Borrelia*. Có hai typ chính của sốt tái phát

- Sốt tái phát dịch gây nên do *B. recurrentis* và được truyền do rận bị nhiễm khuẩn đốt. Người là nguồn dự trữ duy nhất.
- Sốt tái phát dịch địa phương gây nên do một số loài *Borrelia* và được truyền từ các loài gặm nhấm sang các động vật khác do ve bị nhiễm khuẩn đốt.

Dịch tễ học và bệnh sinh

Rận của cơ thể người, *Pediculus humanus* trở nên bị nhiễm khuẩn *B. recurrentis* khi nó sống ký sinh trên một người bị nhiễm khuẩn. Xoắn khuẩn đi qua thành ruột của rận vào hệ huyết-bạch huyết, ở đây chúng nhân lên. Chúng tồn tại ở đây

trừ khi rận bị đè nát khi chúng đang đốt. Nếu điều đó xảy ra, borrelia thoát ra và xâm nhập vào vị trí đốt hoặc thậm chí qua da nguyên vẹn. Chiến tranh, các trại tập trung thợ di cư đông đúc và quần áo nặng trong thời tiết mùa đông tạo thuận lợi cho sự vận động của rận và lan tràn của sốt tái phát. Hơn nữa, rận không ưa nhiệt độ cao hơn ở những người bệnh bị sốt nhẹ và tìm các tức chủ mới, một yếu tố khác của sự lan tràn nhanh của sốt tái phát trong vụ dịch. Sốt tái phát sinh ra do rận hiện nay gặp ở một số nước châu Phi, đặc biệt ở Ethiopia và Sudan và cũng gặp ở vùng Andes Nam Mỹ.

Trong sốt tái phát do ve truyền, dịch địa phương, ve bị nhiễm khuẩn khi đốt chuột và các tức chủ khác. Borrelia phát triển trong phần tim của khoang cơ thể ve và xâm nhập các mô khác, bao gồm các tuyến nước bọt. Người bị nhiễm khuẩn qua nước bọt của ve. Ve có đời sống dài hơn nhiều so với rận và có mang xoắn khuẩn 12 đến 15 năm không có thức ăn là máu. Sốt tái phát do ve đốt xảy ra một cách đơn phát trên toàn cầu.

Bệnh học

Trong những nhiễm khuẩn gây tử vong, lách to và chứa những áp xe nhỏ hình hạt kê. Những xoắn khuẩn tạo thành đám xung quanh những trung tâm hoại tử. Những lympho bào và bạch cầu đa nhân trung tính xâm nhập các vùng trung tâm và gian tiểu thuỳ gan, ở đây xoắn khuẩn nằm tự do trong các mao mạch nan hoa. Chảy máu ổ gặp ở nhiều cơ quan.

Biểu hiện lâm sàng

Sau khi bị đốt bởi loài động vật có chân đốt, sốt, đau đầu, đau cơ, đau khớp và ngủ lịm xuất hiện sau 1 đến 2 tuần. Gan và lách to ra và các chấm xuất huyết trên da, chảy máu kết mạc và nhạy cảm đau bụng. Ba đến 9 ngày sau khởi phát của các triệu chứng, sốt kết thúc một cách đột ngột và chỉ bắt đầu 7 đến 10 ngày sau. Trong thời kỳ không sốt, những xoắn khuẩn biến mất khỏi máu và thay đổi vỏ kháng nguyên của chúng. Với mỗi đợt tái phát, những triệu chứng nhẹ hơn và thời gian bị bệnh ngắn hơn. Trong những trường hợp nặng, thời kỳ ban đầu có thể có đặc điểm là ban da, viêm màng não, viêm cơ tim, suy gan và hôn mê. Tetracyclin là thuốc có hiệu quả với cả hai typ của sốt tái phát.

4.6. Nhiễm khuẩn thoi xoắn khuẩn

Bệnh chân nhiệt đới

Loét sâu rộng nhiệt đới (lan tràn nhanh và lột da) cũng được biết là bệnh chân nhiệt đới là một tổn thương hoại tử, đau da và các mô dưới da của chân gặp ở những người sống trong khí hậu nhiệt đới. Mặc dù hệ vi khuẩn trong các vết loét thường hỗn hợp, những nghiên cứu vi khuẩn học chỉ rõ *Bacillus fusiformis* và *Treponema vincentii* là nguyên nhân. Suy dinh dưỡng có thể tạo khuynh hướng để bệnh nhân bị nhiễm khuẩn.



Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Tổn thương thường bắt đầu trên da ở điểm chấn thương và phát triển nhanh chóng. Bề mặt bong ra để tạo thành một vết loét với các bờ gồ cao và một hố sâu hình chén chứa chất xuất tiết màu xám bốc mùi hôi. Loét có thể sâu để bộc lộ xương và các dây chằng nằm dưới. Rìa loét trở nên xơ hoá, nhưng khỏi hoàn toàn có thể chậm sau nhiều năm. Cùng với nhiễm khuẩn thứ phát, viêm xương tủy xương ở xương chày và ung thư biểu mô vảy có thể phát sinh, phẫu thuật tạo hình cấu trúc lại thường cần thiết để lấp kín vùng mất mô.

Bệnh cam tẩu mã

Bệnh cam tẩu mã (viêm miệng hoại thư) là một hoại tử tiến triển nhanh của các mô mềm và xương của miệng và mặt, ít phổ biến hơn ở các vị trí khác như lồng ngực, chân và cơ quan sinh dục. Bệnh xảy ra ở những trẻ em suy dinh dưỡng ở các vùng nhiệt đới, nhiều trẻ em trong số những trẻ em bị bệnh này lại bị suy yếu bởi những nhiễm khuẩn mới (ví dụ sốt, sốt rét, leishmania). Nhiều vi khuẩn có thể được phát hiện từ những tổn thương này, nhưng *Treponoma vincentii*, *Bacillus fusiformis*, *Bacterioides* spp và *Corynebacterium* spp có xu hướng chiếm ưu thế.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Loét phá hủy biến dạng và thường một bên ở má đối diện với răng hàm hoặc răng hàm nhỏ (răng cối nhỏ). Từ tổn thương sớm này, một vùng khuyết mùi hôi lớn phát triển nhanh. Những tổn thương đau nhiều và những tổn thương mụn gây hoại tử da, cơ và mô mỡ, với sự bộc lộ xương nằm dưới. Khi không điều trị, bệnh nhân thường chết. Kháng sinh có lợi nhưng phẫu thuật tạo hình cần thiết để sửa chữa biến dạng.

5. NHIỄM KHUẨN CHLAMYDIA

Chlamydia là những vi sinh vật ký sinh trong tế bào bắt buộc, nhỏ hơn hầu hết những vi khuẩn khác. Chúng không có enzym để sinh ATP và phải ký sinh vào bộ máy chuyển hoá của tế bào túc chủ để sinh sản. Chu kỳ sống của Chlamydia gồm hai thể hình thái khác nhau. Thể cơ bản là thể không hoạt động chuyển hoá, nhỏ hơn, sống sót ngoài tế bào. Nó gắn vào tế bào túc chủ thích hợp và được vùi vào trong tế bào, tạo thành một hốc nhỏ. Sau đó, nó chuyển dạng thành thể hoạt động chuyển hoá lớn hơn, thể lưới, sử dụng chuyển hoá của túc chủ để cung cấp năng lượng cho sự nhân lên của Chlamydia. Thể lưới phân chia lặp lại nhiều lần, tạo thành những thể cơ bản thể hệ con và phá hủy tế bào túc chủ. Những mảnh hoại tử kích thích các phản ứng viêm và miễn dịch làm hư hại tiếp mô nhiễm khuẩn. Nhiễm Chlamydia phân bố rộng rãi trong các loài chim và động vật có vú, có tới 20% người bị nhiễm khuẩn. Các loài Chlamydia (*C. trachomatis*, *C. psittaci* và *C. pneumoniae*) gây nhiễm khuẩn ở người.



5.1. Nhiễm *Chlamydia trachomatis*

Các loài *C. trachomatis* gồm nhiều chủng, gây ba typ bệnh khác nhau:

Bệnh u hạt lympho hoa liễu

Bệnh u hạt lympho hoa liễu là bệnh truyền theo đường tình dục bắt đầu như một loét sinh dục, tiến triển thành một viêm hạch hoại tử tại chỗ và có thể gây ra sẹo tại chỗ. Bệnh gây nên do *C. trachomatis* serovars L1 tới L3.

Dịch tễ học

U lympho hạt hoa liễu không phổ biến ở các nước đã phát triển, nhưng thành bệnh dịch địa phương ở các nước nhiệt đới và bán nhiệt đới. Nó chiếm khoảng 5% các bệnh được truyền theo đường tình dục ở châu Phi, Ấn Độ, những vùng của Đông Nam Á, Nam Mỹ và vùng biển Caribe. Ở Bắc Mỹ và châu Âu, bệnh u hạt lympho hoa liễu hiện nay trước hết là một bệnh của những người nam giới loạn dâm đồng tính.

Bệnh học

Vi khuẩn được đưa vào qua một vết rách trên da. Sau một giai đoạn ủ bệnh từ 1 đến 21 ngày, một vết loét xuất hiện, thường ở dương vật, âm đạo hoặc cổ tử cung, mặc dù môi, lưỡi, ngón tay cũng có thể là những vị trí tiên phát. Vi khuẩn được vận chuyển tới các hạch bạch huyết vùng. Ở đây, một viêm hạch hoại tử bộc phát 1 đến 3 tuần sau tổn thương đầu tiên. Những áp xe phát triển trong các hạch bị xâm nhập, thường lan tràn tới các hạch kế cận. Sau vài tuần tiếp theo, các hạch trở nên căng, thay đổi không đều, thường loét và chảy mủ. Quá trình viêm nặng có thể gây hậu quả sẹo hoá nặng, nó có thể gây tắc bạch mạch mạn tính, hoại tử thiếu máu các cấu trúc nằm trên, co kéo và dính. Quá trình hoại tử làm các hạch to và kết dính lại với nhau, chứa nhiều áp xe kết hợp làm một, chúng thường phát triển thành một hình sao. Những áp xe có hình ảnh u hạt, có chứa những bạch cầu đa nhân trung tính và những mảnh hoại tử ở trung tâm, vây quanh bởi những tế bào bán liên xếp hình đậu, những đại thực bào và đôi khi những tế bào khổng lồ. Các áp xe được vây quanh bởi một riềm lympho bào, tương bào và mô xơ. Cấu trúc hạch thường bị xoá do xơ hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Những bệnh nhân với bệnh u hạt lympho hoa liễu biểu hiện hạch to. Hầu hết các nhiễm khuẩn khỏi hoàn toàn, ngay cả không điều trị kháng sinh. Tuy nhiên, loét tiến triển của dương vật, niệu đạo và bìu, với lỗ rò và chít hẹp niệu đạo phát sinh ở 5% nam giới. Những phụ nữ và đàn ông loạn dâm đồng giới thường biểu hiện viêm trực tràng chảy máu và những biến chứng muộn hơn, chẳng hạn như chít hẹp trực tràng, rò trực tràng âm đạo và phù voi sinh dục xảy ra ở phụ nữ.

Bệnh mắt hạt

Bệnh mắt hạt là một nhiễm khuẩn mạn tính của kết mạc gây sẹo hoá nặng

dần của kết mạc và giác mạc và là nguyên nhân chính của mù ở nhiều nước đang phát triển. Chlamydia trachomatis serovars A, B, Ba và C gây bệnh.

Dịch tễ học

Bệnh mắt hột là bệnh toàn cầu, kết hợp với nghèo, gặp nhiều nhất ở những vùng khô và đầy cát. Chỉ có người bị nhiễm khuẩn tự nhiên và vệ sinh cá nhân kém, việc cải thiện điều kiện vệ sinh công cộng không đầy đủ là những yếu tố nguy cơ phổ biến. Bệnh mắt hột còn là vấn đề nghiêm trọng ở các vùng của châu Phi, Ấn Độ và Trung Đông. Nhiễm khuẩn lan tràn chủ yếu do tiếp xúc trực tiếp, nhưng cũng có thể được truyền do đồ vật truyền bệnh, nước bị ô nhiễm và có thể do ruồi. Nhiễm khuẩn không có biểu hiện lâm sàng là nguồn dự trữ quan trọng. Trong những vùng bệnh dịch địa phương, nhiễm khuẩn bắt đầu sớm ở trẻ em, trở thành mạn tính và thường tiến triển đến mù.

Bệnh học

Khi *C. trachomatis* được cấy truyền vào mắt, sinh sản trong biểu mô kết mạc, vì vậy kích thích một xâm nhập viêm cấp tính và mạn tính hỗn hợp. Xét nghiệm mô học những tổn thương sớm cho thấy một viêm mạn tính, tụ tập của lympho bào, thoái hoá ổ của kết mạc và các thể vùi chlamydia trong biểu mô kết mạc. Khi bệnh mắt hột tiến triển, những đám tụ tập lympho lớn hơn và kết mạc bị sẹo và phì đại từng ổ. Giác mạc bị xâm nhập bởi các huyết quản và những nguyên bào xơ giống một màng máu thường bị đục.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh mắt hột giai đoạn sớm có đặc điểm là một khởi phát đột ngột của viêm mi mắt và kết mạc, nó dẫn đến viêm kết mạc mù, chảy nước mắt, sợ ánh sáng. Những đám tụ tập lympho bào có thể được nhìn thấy như những hạt màu vàng nhỏ ở kết mạc mí mắt sau 3 đến 4 tuần nhiễm khuẩn. Sau nhiều tháng hoặc nhiều năm, những biến dạng của mi mắt cản trở chức năng của mắt bình thường và nhiễm khuẩn vi khuẩn thứ phát loét giác mạc là phổ biến. Mù là điểm kết thúc phổ biến.

5.2. Bệnh virus vẹt (bệnh virus do chim)

Bệnh virus vẹt là một phổ viêm tự giới hạn được truyền từ chim sang người. Tác nhân gây bệnh chlamydia psittaci được lan truyền từ chim bị nhiễm khuẩn và được biết với cả hai tên bệnh virus vẹt (kết hợp với vẹt) hoặc bệnh virus chim (kết hợp với chim nói chung).

Dịch tễ học

C. psittaci có trong máu, các mô, các chất bài tiết và lông của chim bị nhiễm khuẩn. Người bị mắc bệnh do hít phải các chất bài tiết bị nhiễm khuẩn hoặc bụi từ các lông chim. Mặc dù nhiễm khuẩn là bệnh dịch địa phương trong các loài chim nhiệt đới, *C. psittaci* có thể gây nhiễm khuẩn hầu như bất kỳ loài nào. Bệnh ở người là hậu quả của việc phơi nhiễm với các loài chim khác nhau, bao gồm vẹt.

vẹt đuôi dài, chim bạch yến, chim bồ câu, mòng biển, vịt, gà và gà tây. Sử dụng thức ăn cho chim có chứa tetracyclin và cách ly chim nhiệt đới được nhập khẩu giới hạn sự lan tràn của bệnh.

Bệnh học

C. psittaci đầu tiên gây nhiễm khuẩn những đại thực bào của phổi, nó mang vi khuẩn đến những thực bào của gan và lách, ở đây vi khuẩn nhân lên. Sau đó vi khuẩn được phân bố trong dòng máu, gây nên nhiễm khuẩn hệ thống, đặc biệt tổn thương lan toả của phổi. *C. psittaci* nhân lên trong những tế bào phủ phế nang, sự phá huỷ những tế bào này kích thích một phản ứng viêm.

Phế viêm chủ yếu là viêm kê và xâm nhập viêm trong các vách phế nang bao gồm chủ yếu là những lympho bào. Những phế bào typ II quá sản và có thể có các thể vùi của chlamydia đặc trưng trong bào tương. Trong bệnh phổi nặng, xuất huyết, tơ huyết lấp đầy các phế nang và bội nhiễm vi khuẩn có thể gây nhiều áp xe. Sự phát tán của nhiễm khuẩn có đặc trưng là những ổ hoại tử trong gan, lách và xâm nhập tế bào đơn nhân lan toả trong tim, thận và não.

Biểu hiện lâm sàng

Biểu hiện lâm sàng của bệnh thay đổi lớn, thường có ho khan dai dẳng, kèm theo là những triệu chứng thể tạng của sốt cao, đau đầu, tình trạng khó chịu, đau cơ và đau khớp. Nếu không được điều trị, sốt kéo dài 2 đến 3 tuần và sau đó giảm đi vì bệnh phổi thuyên giảm. Tỷ lệ tử vong trong thời kỳ trước kháng sinh vượt quá 20%, nhưng với việc điều trị bằng tetracyclin bệnh hiếm khi gây tử vong.

5.3. Nhiễm chlamydia pneumoniae

Chlamydia pneumoniae là tác nhân gây bệnh chlamydia gây những nhiễm khuẩn đường hô hấp, thường nhẹ, tự giới hạn, cấp tính. *C. pneumoniae* được truyền từ người sang người và nhiễm khuẩn xuất hiện khá phổ biến. Ở thế giới đã phát triển, một nửa tổng số người lớn có bằng chứng phơi nhiễm với vi khuẩn này trong quá khứ nhưng chỉ 10% nhiễm khuẩn gây hậu quả viêm phổi rõ rệt trên lâm sàng. Những người có triệu chứng biểu hiện sốt, đau họng và ho. Phế viêm nặng chỉ xảy ra ở những người có sẵn bệnh phổi là nền móng. Trong hầu hết các trường hợp, bệnh không được điều trị tự khỏi trong 2 đến 4 tuần.

6. NHIỄM KHUẨN RICKETTSIA

Rickettsia là vi khuẩn cầu trực khuẩn Gram âm nhỏ, là tác nhân gây bệnh nội tế bào bắt buộc và không thể nhân lên ngoài túc chủ. *Rickettsia* có thể tổng hợp ATP của riêng chúng và ATP từ túc chủ qua ATP/ADP translocase. Những vi khuẩn gây nhập nội tế bào vào những tế bào đích và nhân lên trong bào tương của tế bào túc chủ. Chúng có cấu trúc vách tế bào của các vi khuẩn Gram âm, nhưng không giống như *Chlamydia*, nhân lên bằng sự phân đôi nhị phân. Mặc dù là

Gram âm về mặt cấu trúc, *Rickettsia* bắt màu kém với nhuộm Gram và được phát hiện một cách tốt nhất bằng phương pháp Gimenez hoặc với acridine orange.

Người là tác chủ ngẫu nhiên của nhiều loài *Rickettsia*. Vi khuẩn này sống trong các động vật và côn trùng, không cần người để tồn tại. Nhiễm khuẩn *Rickettsia* ở người là do côn trùng đốt. Nhiều loài *Rickettsia* gây các bệnh ở người khác nhau, nhưng những nhiễm khuẩn *Rickettsia* có nhiều đặc điểm chung. Tế bào đích của người với tất cả các loài *Rickettsia* là tế bào nội mô của các mao mạch và các huyết quản nhỏ khác. Vi khuẩn sinh sản trong những tế bào này và gây viêm mạch hoại tử. Theo truyền thống, nhiễm khuẩn *Rickettsia* được chia thành “nhóm sốt đốm” và “nhóm thương hàn”

6.1. Nhóm sốt đốm núi Rocky

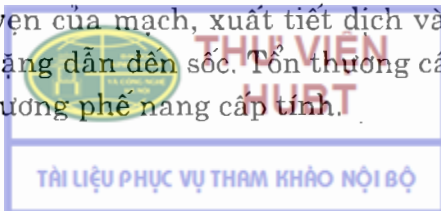
Sốt đốm núi Rocky là một viêm mạch hệ thống, cấp tính, có khuynh hướng gây tử vong, thường biểu hiện là đau đầu, sốt và ban. Vi khuẩn gây bệnh *Rickettsia rickettsi* được truyền tới người do ve đốt.

Dịch tế học

Sốt đốm núi Rocky mắc phải do ve nhiễm khuẩn đốt. Chúng là vật chủ trung gian của *R. rickettsi*. Vi khuẩn đi qua từ ve mẹ đến các thế hệ con cháu mà không giết chết chúng, vì vậy duy trì được nguồn dự trữ tự nhiên với nhiễm khuẩn ở người. Sốt đốm núi Rocky xảy ra ở những vùng khác nhau khắp Bắc, Trung và Nam Mỹ. Ở Mỹ, hầu hết các trường hợp bệnh xảy ra ở các cụm lớn của các bang trải dài từ bờ biển đông (từ Georgia tới New York) tiến sang phía tây tới Texas, Oklahoma và Kansas. Những trường hợp ở vùng núi Rocky không phổ biến. Tên của bệnh là sự nhầm lẫn, có nguồn gốc từ sự phát hiện ra bệnh ở Idaho hơn là vùng có tỷ lệ bệnh lớn nhất.

Bệnh sinh

R. rickettsi trong tuyến nước bọt của ve xâm nhập vào da khi ve đốt. Vi khuẩn lan tràn qua bạch mạch và những huyết quản nhỏ tới tuần hoàn hệ thống và tuần hoàn phổi. Ở đây, chúng bám vào những tế bào nội mô huyết quản, được vùi vào trong bào tương và sinh sản ở trong bào tương. Sau đó, chúng rơi vào hệ thống huyết quản và bạch mạch. Nhiễm khuẩn sau đó và sự phá hủy những tế bào nội mô huyết quản gây viêm mạch hệ thống. Ban được gây nên do tổn thương viêm với các huyết quản của da là biểu hiện có thể nhìn thấy rõ nhất của hiện tượng tổn thương huyết quản toàn diện. Trong khi những *Rickettsia* khác chỉ gây nhiễm khuẩn những tế bào nội mô của các mao mạch, *R. rickettsi* lan tràn tới cơ trơn và nội mô của các huyết quản lớn hơn. Tổn thương lan rộng của thành các huyết quản gây mất tính nguyên vẹn của mạch, xuất tiết dịch và đông máu nội mạch rải rác. Mất dịch cũng có thể năng dẫn đến sốc. Tổn thương các mao mạch phổi cũng có thể gây phù phổi và tổn thương phế nang cấp tính.



Bệnh học

Những tổn thương mạch máu của sốt đốm núi Rocky được tìm thấy khắp cơ thể, ở các mao mạch, tiểu tĩnh mạch, tiểu động mạch và đôi khi các huyết quản lớn hơn. Hoại tử và quá sản phản ứng của nội mô huyết quản thường kết hợp với huyết khối của các mạch máu đường kính nhỏ hơn. Các thành huyết quản bị xâm nhập viêm, lúc đầu với những bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào, muộn hơn với lympho bào và tương bào. Nhồi máu vi thể và xuất huyết vào các mô xung quanh là phổ biến. Hướng của các vi khuẩn trong tế bào thành những dây song song và dưới hình thái nối đuôi nhau tạo cho chúng hình ảnh của “những con tàu nhỏ buồm neo chống gió”.

Biểu hiện lâm sàng

Sốt đốm núi Rocky biểu hiện là sốt, đau đầu và đau cơ, sau đó là ban. Tổn thương da bắt đầu như những ban dát sần nhưng nhanh chóng trở thành những chấm xuất huyết, lan tràn hướng tâm từ các chi xa về phía thân mình. Tổn thương da thường xuất hiện ở gan bàn tay và gan bàn chân, một hình ảnh đặc biệt của bệnh. Nếu không điều trị, trên 20% đến 50% những người nhiễm khuẩn chết trong 8 đến 15 ngày. Chẩn đoán chính xác và điều trị kháng sinh (chloramphenicol và tetracyclin) cứu được bệnh nhân và ở Mỹ tỷ lệ tử vong giảm xuống còn 5%.

6.2. Bệnh sốt Rickettsia thành dịch (do chấy rận truyền)

Bệnh sốt Rickettsia thành dịch là một viêm mạch hệ thống được truyền do chấy rận cắn. Bệnh gây nên do Rickettsia prowazekii, một vi khuẩn có chu kỳ sống người – chấy rận – người.

Dịch tễ học

R. prowazekii được truyền từ một người nhiễm khuẩn sang một người khác do rận của cơ thể bị nhiễm khuẩn cắn. Bệnh phân bố rộng rãi ở một số vùng của châu Phi, châu Á, châu Âu và Tây bán cầu. Những vụ dịch sốt Rickettsia lan tràn kết hợp với khí hậu lạnh, điều kiện vệ sinh kém, tụ tập đông đúc trong các thảm họa tự nhiên, nạn đói kém hoặc chiến tranh. Việc tắm và thay quần áo không thường xuyên dẫn đến nhiễm chấy rận ở các quần thể người và các vụ dịch sốt Rickettsia. Trong cuộc di cư lớn của các quần thể dân ở Tây Âu trong chiến tranh thế giới lần thứ nhất, sốt Rickettsia thành dịch đã ảnh hưởng tới 30 triệu người, giết chết trên 3 triệu người. Sốt Rickettsia do chấy rận truyền thành dịch xảy ra lần cuối cùng ở Mỹ năm 1921.

Bệnh sinh

Sau khi chấy rận hút máu từ một người bị nhiễm khuẩn với R. prowazekii, vi khuẩn đi vào những tế bào biểu mô của ruột giữa, sinh sản và làm vỡ tế bào trong 3 đến 5 ngày. Một số lượng lớn Rickettsia được giải phóng vào trong lòng ruột non. Chấy rận thải phân bị nhiễm khuẩn của chúng trên da hoặc quần áo của túc chủ thứ hai, ở đây, chúng còn có thể gây nhiễm khuẩn trên ba tháng. Một người bị

nhễm khuẩn khi phân chảy rặn bị ô nhiễm thấm qua các vết trầy xước hay các vết cào hoặc khi người ta hít phải Rickettsia trong không khí từ quần áo bị ô nhiễm phân chảy rặn. Sốt do Rickettsia thành dịch bắt đầu với nhiễm khuẩn khu trú ở nội mô mao mạch và tiến triển thành viêm mạch hệ thống. Sốt do Rickettsia do chảy rặn truyền khác với những bệnh Rickettsia khác là *R. prowazekii* có thể gây ra một nhiễm khuẩn tiềm tàng và gây nên bệnh tái phát (bệnh Brill-Zinsser) nhiều năm sau nhiễm khuẩn tiên phát.

Bệnh học

Những thay đổi giải phẫu bệnh gây nên do *R. prowazekii* giống với những thay đổi của sốt dấm núi Rocky và các bệnh Rickettsia khác. Khi khám nghiệm tử thi, có ít biến đổi đại thể trừ lách to và những vùng hoại tử rải rác. Về vi thể, sự tụ tập của tế bào đơn nhân được tìm thấy trong các cơ quan khác nhau (ví dụ da, não và tim). Xâm nhập bao gồm những dưỡng bào, lympho bào, tương bào và đại thực bào. Chúng thường sắp xếp như những nốt sốt do Rickettsia (nốt typhus) xung quanh các tiểu động mạch và các mao mạch. Khắp cơ thể, nội mô của các huyết quản bị hoại tử ở và tăng sinh, các thành huyết quản chứa những tế bào viêm. Rickettsia có thể được phát hiện trong các tế bào nội mô.

Biểu hiện lâm sàng

Sốt Rickettsia chảy rặn truyền có đặc điểm là sốt, đau đầu và đau cơ, theo sau là ban. Những tổn thương dát trở thành các chấm xuất huyết, xuất hiện ở phần trên thân mình và các nếp gấp của nách và lan tràn ra ngoại vi tới các chi. Trong những trường hợp gây tử vong, ban thường trở nên hội tụ và thành ban xuất huyết phế viêm do Rickettsia nhẹ, theo sau là phế viêm nhiễm khuẩn bội nhiễm. Những bệnh nhân biểu hiện những triệu chứng của viêm não, viêm cơ tim, phế viêm kê, viêm thận kê và sốc thường bị tử vong. Tử vong thường xảy ra trong tuần lễ thứ hai hoặc thứ ba của bệnh. Ở những bệnh nhân khỏi bệnh, các triệu chứng giảm dần sau khoảng ba tuần lễ.

Sốt Rickettsia thành dịch có thể được kiểm soát bằng cách diệt chảy rặn trên phạm vi lớn của quần thể dân, tiệt trùng mạnh quần áo và sử dụng các thuốc diệt côn trùng.

6.3. Sốt Rickettsia dịch địa phương (do chuột truyền)

Sốt Rickettsia dịch địa phương giống sốt Rickettsia thành dịch nhưng có xu hướng là một bệnh nhẹ hơn. Người bị nhiễm khuẩn với *R. typhi* do việc làm gián đoạn chu kỳ truyền bệnh chuột – bọ chét – chuột. Khi bọ chét thải phân trên bề mặt da, phân làm ô nhiễm các vết thương nhỏ do bọ chét đốt. Rickettsia cũng có thể làm ô nhiễm quần áo và trở thành ô nhiễm không khí. Khi chúng được hít vào, chúng gây ra nhiễm khuẩn phổi. Sự bùng nổ của sốt Rickettsia do chuột truyền kết hợp với sự tăng nhanh và đột ngột của quần thể chuột mặc dù nhiễm khuẩn đơn phát xảy ra ở vùng Tây Nam Mỹ. Có sự kết hợp với nơi cư trú của chuột bị

nhễm khuẩn và những nghề nghiệp đưa con người đến tiếp xúc với chuột, chẳng hạn như vận chuyển và tàng trữ ngũ cốc.

6.4. Bệnh sốt *Rickettsia tsutsugamushi*

Bệnh sốt *Rickettsia tsutsugamushi* là một bệnh sốt nhẹ, cấp tính ở người gây nên do *Rickettsia tsutsugamushi*. Những loài gặm nhấm là nguồn dự trữ động vật có vú tự nhiên. Từ chuột vi khuẩn được truyền qua loài ve *Trombicula*. Những côn trùng này truyền nhiễm khuẩn tới các ấu trùng của chúng, chúng bò lên đầu ngón cò và bám vào những người qua đường. Khi đốt, ve cấy truyền vi khuẩn vào da. *Rickettsia* máu và bệnh hạch đến ngay sau đó. Sốt *Rickettsia tsutsugamushi* phân bố rộng rãi ở Đông Nam Á và các đảo của Tây Nam Thái Bình Dương, bao gồm cả Nhật Bản. Nhiễm khuẩn dịch địa phương đã biết ở thế giới phương Tây.

Một bong nước nhiều ổ tạo thành ở vị trí cấy truyền và bị loét, sau đó tạo thành một loét hoại tử. Khi tổn thương khởi, có sự khởi phát đột ngột của đau đầu và sốt, theo sau là phế viêm, ban dát, bệnh hạch và gan lách to. Những nhiễm khuẩn nặng bị biến chứng bởi viêm não màng não, viêm cơ tim và sốc. Tỷ lệ tử vong ở những bệnh nhân không điều trị lên tới 30%.

6.5. Sốt Q

Sốt Q là một nhiễm khuẩn hệ thống tự giới hạn thường biểu hiện là đau đầu, sốt và đau cơ. Bệnh gây nên do *Coxiella burnetti*, một cầu trực khuẩn da hình thái nhỏ với vách tế bào Gram âm. Không giống như *Rickettsia* thực sự, *C. burnetti* đi vào các tế bào theo một cơ chế thụ động, được thực bào bởi những đại thực bào. Nhiễm khuẩn *C. burnetti* không gây viêm mạch và vì vậy không kết hợp với ban da.

Dịch tế học

Người mắc sốt Q do phơi nhiễm với các động vật đã bị nhiễm khuẩn hoặc các sản phẩm của động vật nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn là bệnh dịch địa phương ở nhiều động vật hoang dại và động vật nuôi trong nhà. Những gia súc có sừng, cừu và dê là nguồn dự trữ thông thường của nhiễm khuẩn ở người. Những động vật này thải ra những số lượng lớn vi khuẩn trong nước tiểu, phân, sữa, các dịch cơ thể và các sản phẩm khi đẻ. Sốt Q thường gặp nhất ở những người chăn giữ gia súc, những công nhân lò mổ, các thầy thuốc thú y, những công nhân chế biến các sản phẩm của sữa và những người khác có phơi nhiễm nghề nghiệp với các động vật nuôi trong nhà bị nhiễm khuẩn. Những giọt khí dung có thể làm lan tràn nhiễm khuẩn từ người sang người.

Bệnh học

Sốt Q bắt đầu với việc hít phải những vi khuẩn, sau đó chúng được thực bào bởi những đại thực bào của phế nang và sinh sản trong những thể thực bào lysosom. Sự tiêu diệt những bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào gây nên phế quản phế viêm ổ. Những đại thực bào không được hoạt hoá không giết được

C. burnetti và những vi khuẩn phát tán khắp cơ thể, trước hết gây nhiễm khuẩn những tế bào của hệ thống bạch cầu đơn nhân đại thực bào. Hầu hết các nhiễm khuẩn tự khỏi với sự khởi phát của miễn dịch trung gian tế bào đặc hiệu, nhưng đôi khi tồn tại như những nhiễm khuẩn mạn tính.

Phổi và gan là những cơ quan hay bị nhiễm khuẩn nhất trong sốt Q. Phổi biểu hiện các vùng đông đặc không đều một hay nhiều ổ, trong đó nhu mô phổi bị xâm nhập bởi những bạch cầu đa nhân trung tính và những đại thực bào. Các vi khuẩn có thể được phát hiện trong những đại thực bào bằng nhuộm Giemsa. Tổn thương gan trong sốt Q có đặc điểm là nhiều u hạt vi thể, thường có hình ảnh “vòng tơ huyết” rõ rệt. Trong những u hạt này, những đại thực bào dạng biểu mô (tế bào bán liên) vây quanh một riềm tơ huyết, đôi khi có chứa các hóc tơ huyết.

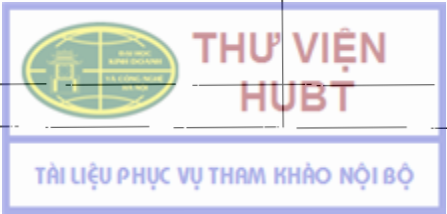
Biểu hiện lâm sàng

Trong hầu hết các trường hợp xảy ra ở những vùng bệnh dịch địa phương, sốt Q là một bệnh sốt có triệu chứng nhẹ tự giới hạn. Những trường hợp nặng biểu hiện điển hình là đau đầu, sốt, mệt mỏi, đau cơ, không có phát ban. Nhiễm khuẩn phổi cũng thường biểu hiện, có thể xuất hiện như một phế viêm không điển hình với ho khan, phế viêm tiến triển nặng nhanh hoặc những bất thường X.quang lồng ngực không có triệu chứng hô hấp có ý nghĩa. Nhiều bệnh nhân có gan lách to. Bệnh khởi tự phát trong 2 đến 14 ngày.

7. NHIỄM KHUẨN MYCOPLASMA

Những *Mycoplasma*, trước đây được biết như những vi khuẩn giống vi khuẩn viêm màng phổi – màng phổi, là những tế bào có nhân rải rác, sống tự do, nhỏ nhất, có đường kính lớn nhất dưới 0,3 µm. Chúng không có các vách tế bào cứng của những vi khuẩn phức tạp hơn. *Mycoplasma* phân bố rộng rãi, cả về địa lý học và sinh thái học, như những thực vật hoại sinh và như những ký sinh trùng của một phạm vi rộng các động vật và thực vật. Nhiều loại *Mycoplasma* được biết là cư trú trên cơ thể người, nhưng chỉ có 3 loài gây bệnh: *M. pneumoniae*, *M. hominis* và *Ureaplasma urealyticum*. Những bệnh kết hợp với vi khuẩn này được trình bày ở bảng dưới đây:

Vi khuẩn	Bệnh
Mycoplasma	Viêm khí phế quản Phế viêm Viêm họng Viêm tai giữa
Ureaplasma urealyticum	Viêm niệu đạo Viêm màng rau
Mycoplasma hominis	Sốt sau đẻ Sốt sau đẻ



Mycoplasma pneumoniae

Mycoplasma pneumoniae gây ra những nhiễm khuẩn đường hô hấp thấp tự giới hạn, cấp tính, gây bệnh chủ yếu ở trẻ em và người lớn trẻ. *M. pneumoniae* cũng có thể gây viêm họng và viêm tai giữa.

Dịch tế học

Hầu hết các nhiễm khuẩn xảy ra ở những nhóm nhỏ người có tiếp xúc gần gũi thường xuyên (ví dụ, các gia đình, trường nội trú, đơn vị quân đội). Vi khuẩn lan tràn do truyền bằng khí dung từ người sang người trong nhiều tháng với tỷ lệ tấn công vượt 50% trong nhóm. Nhiễm khuẩn *M. pneumoniae* xảy ra trên toàn cầu và ở các nước phát triển, vi khuẩn gây nên 15 đến 20% tất cả các phế viêm.

Bệnh sinh

M. pneumoniae khởi đầu nhiễm khuẩn bằng việc dính với glycolipid trên bề mặt của biểu mô hô hấp. Vi khuẩn còn ở ngoài tế bào, ở đây nó sinh sản và gây nên rối loạn chức năng nặng dần và thường gây chết những tế bào của túc chủ. Vi nhiễm khuẩn *M. pneumoniae* hiếm khi gây bệnh có triệu chứng ở trẻ em dưới 5 tuổi, người ta cho rằng phản ứng miễn dịch của túc chủ có vai trò quan trọng trong tổn thương mô.

Bệnh học

Phế viêm gây nên do *M. pneumoniae* thường biểu hiện là đông đặc mảng của một phân thủy duy nhất của thủy dưới phổi, mặc dù quá trình có thể lan rộng hơn. Niêm mạc của đường hô hấp bị tổn thương phù và có xâm nhập viêm của tế bào đơn nhân chiếm ưu thế. Các phế nang biểu hiện tổn thương kể nặng với những tế bào lọc phế nang phản ứng và xâm nhập của những tế bào đơn nhân. Những thay đổi của phổi thường bị biến chứng bởi bội nhiễm vi khuẩn. Vi khuẩn quá nhỏ nên không thể phát hiện được trong mô nhiễm khuẩn bằng hiển vi quang học thông thường.

Biểu hiện lâm sàng

Phế viêm do mycoplasma có xu hướng nhẹ hơn những phế viêm nhiễm khuẩn khác và vì vậy, bệnh xứng đáng được gọi là “phế viêm đi bộ”. Sốt thường không kéo dài quá hai tuần, mặc dù ho có thể kéo dài 6 tuần hoặc lâu hơn. Tử vong do nhiễm khuẩn *M. pneumoniae* hiếm gặp.

8. NHIỄM MYCOBACTERIA

Những Mycobacteria là những vi khuẩn khác nhau, từ 2 đến 10µm chiều dài, có cấu trúc vách tế bào của vi khuẩn Gram dương, nhưng cũng chứa những lượng lớn lipid. Hàm lượng lipid cao ngăn cản việc nhuộm màu bằng các phẩm anilin, bao gồm crystal violet được sử dụng trong nhuộm Gram. Vì vậy, mặc dù mycobacteria là Gram dương trên cơ sở cấu trúc, đặc tính này khó chứng minh bằng nhuộm thông

thường. Lipid phủ sáp trên thành tế bào làm cho mycobacteria “kháng acid” (nghĩa là nó giữ lại carbolfuchsin sau khi rửa với cồn acid).

Mycobacteria phát triển chậm hơn so với những vi khuẩn gây bệnh khác và những bệnh do mycobacteria đều là những bệnh mạn tính, tiến triển chậm. Những vi khuẩn không sản xuất ra các độc tố đã biết và chúng phá huỷ các mô của người bằng việc gây nên những phản ứng viêm và miễn dịch. Hầu hết những tác nhân gây bệnh mycobacteria có thể sinh sản trong những tế bào dòng bạch cầu đơn nhân/đại thực bào và kích thích viêm u hạt. Hậu quả của nhiễm khuẩn mycobacteria được quyết định chủ yếu bởi khả năng của túc chủ chứa vi khuẩn qua các cơ chế quá mẫn typ chậm và phản ứng miễn dịch trung gian tế bào.

Hai tác nhân gây bệnh mycobacteria đầu tiên, *Mycobacterium tuberculosis* và *M. leprae* chỉ gây nhiễm khuẩn ở người và không có nguồn dự trữ trong môi trường. Những mycobacteria gây bệnh còn lại là những vi khuẩn của môi trường và chúng chỉ gây bệnh một cách ngẫu nhiên ở người.

8.1. Bệnh lao

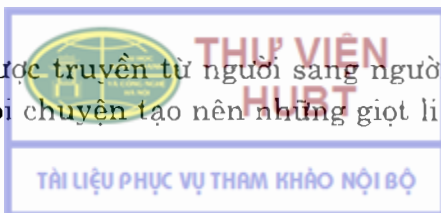
Bệnh lao là một bệnh mạn tính có thể lây truyền được trong đó phổi là đích chủ yếu, mặc dù bất kỳ cơ quan nào cũng có thể bị nhiễm khuẩn. Bệnh gây nên chủ yếu do *M. tuberculosis hominis* (trực khuẩn Koch) nhưng đôi khi cũng có thể gây nên do *M. tuberculosis bovis*. Tổn thương đặc trưng là một u hạt hình cầu với hoại tử bã đậu ở trung tâm.

M. tuberculosis là trực khuẩn mạnh, kháng acid, không chuyển động, tạo thành chuỗi, bắt buộc ái khí. Vi khuẩn mọc chậm trên môi trường nuôi cấy, với thời gian nhân đôi 24 giờ và 3 đến 6 tuần là thời gian đòi hỏi phổ biến để có thể nhìn thấy vi khuẩn phát triển trên môi trường nuôi cấy.

Dịch tễ học

Phân bố khắp thế giới, bệnh lao rõ ràng là một trong các bệnh do vi khuẩn quan trọng nhất ở người. Mặc dù nguy cơ nhiễm khuẩn vừa giảm đi một cách có ý nghĩa ở các nước phát triển, nó còn cao với những người nhiễm HIV, những người không có nhà ở và suy dinh dưỡng ở những vùng nghèo và những người di cư từ những vùng có bệnh là bệnh dịch địa phương. Ví dụ ở Mỹ, tỷ lệ mới mắc hàng năm của bệnh lao là 12 cho 100.000 dân và tỷ lệ tử vong là từ 1 đến 2 cho 100.000 dân. Trái lại, ở một số nước đang phát triển, tỷ lệ mới mắc đạt tới 450 cho 100.000 dân và nhiều trong số những người này chết vì bệnh. Cũng có sự khác nhau về chủng tộc và dân tộc, những người châu Phi, người Mỹ bản địa, những người Eskimo là nhạy cảm nhất. Ở Mỹ, bệnh lao cao nhất ở những người già, có lẽ phản ánh sự tái hoạt hoá của những nhiễm khuẩn mắc phải sớm hơn trong đời sống trước khi có giảm tỷ lệ mắc bệnh.

M. tuberculosis được truyền từ người sang người do những giọt li ti khí dung hoá. Ho, hắt hơi và nói chuyện tạo nên những giọt li ti của đường hô hấp được khí



dung hoá, thường những giọt li ti bốc hơi để lại vi khuẩn (nhân của giọt li ti) dễ dàng được mang đi trong không khí. Bệnh lao cũng có thể gây nên do *M. tuberculosis bovis*, một tác nhân gây bệnh ở động vật liên quan chặt chẽ với *M. tuberculosis hominis*, bệnh mắc phải do uống phải sữa nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, bệnh này không còn là vấn đề sức khoẻ có ý nghĩa ở các nước sữa được khử trùng theo phương pháp Pasteur hoặc những động vật sản xuất sữa được kiểm tra.

Bệnh sinh

Phụ thuộc vào tuổi và tình trạng miễn dịch của người bị nhiễm khuẩn cũng như gánh nặng tổng thể của vi khuẩn, bệnh lao có thể có những diễn biến khác nhau một cách cơ bản. Một số bệnh nhân chỉ biểu hiện một nhiễm khuẩn lành tính, hoàn toàn không có triệu chứng; ở những người khác, bệnh lao tiến triển thành một bệnh phá huỷ phát tán. Nhiều người bị nhiễm khuẩn với *M. tuberculosis* hơn là những người có phát triển triệu chứng lâm sàng và có sự khác biệt rõ giữa nhiễm khuẩn lao và bệnh lao hoạt động. Nhiễm khuẩn lao là sự phát triển của vi khuẩn ở một người, nhiễm khuẩn có thể gây nên một bệnh có triệu chứng hoặc không. Bệnh lao hoạt động là một thuật ngữ chỉ một nhóm những nhiễm khuẩn lao biểu hiện là một bệnh có triệu chứng phá huỷ.

Bệnh lao nguyên thủy xảy ra sau lần phơi nhiễm đầu tiên với vi khuẩn và có thể hướng đến một diễn biến lành tính hoặc xâm phạm. Bệnh lao thứ phát là bệnh phát triển một thời gian dài sau nhiễm khuẩn nguyên thủy. Bệnh lao thứ phát cũng có thể do tiếp xúc với những vi khuẩn ngoại sinh và thường là một bệnh hoạt động.

Bệnh lao nguyên thủy

Bệnh lao nguyên thủy là một nhiễm khuẩn của những người chưa tiếp xúc với trực khuẩn lao trước đó. *M. tuberculosis* được hít vào thường lắng đọng trong các phế nang, thường ở những phân thủy thấp hơn của các thủy dưới, giữa và các phân thủy trước của thủy trên. Vi khuẩn bị thực bào bởi những đại thực bào của phế nang nhưng đề kháng với việc giết vi khuẩn của đại thực bào. Những lipid của vách tế bào của *M. tuberculosis* phong toả một cách rõ rệt việc hợp nhất của thể thực bào và các lysosom và cho phép vi khuẩn tăng sinh trong những đại thực bào. Khi trực khuẩn lao tăng sinh, những đại thực bào phân giải một số Mycobacteria và trình diện kháng nguyên với những lympho bào T. Một số đại thực bào mang vi khuẩn từ phổi tới các hạch bạch huyết vùng (rốn phổi và trung thất), từ đó chúng có thể được phát tán theo dòng máu tới các vùng khác của cơ thể. Vi khuẩn tiếp tục tăng sinh ở vị trí lắng đọng nguyên thủy ở phổi, cũng như ở các vị trí khác chúng có thể phát triển được, bao gồm hạch bạch huyết, thận, màng não, những đĩa dầu xương của các xương dài và xương sống, các vùng đỉnh của phổi.

Mặc dù, những đại thực bào lần đầu tiên thực bào các vi khuẩn không thể giết vi khuẩn, chúng gây các phản ứng quá mẫn và miễn dịch trung gian tế bào. Những đại thực bào bị nhiễm khuẩn trình diện các kháng nguyên với những lympho bào T. Một dòng tế bào được nhạy cảm tăng sinh, sản xuất ra interferon γ

và hoạt hoá những đại thực bào, vì vậy làm tăng nồng độ của những enzym gây phân huỷ và làm tăng khả năng giết vi khuẩn của chúng. Khi giải phóng, những enzym gây phân huỷ trong những đại thực bào đã được hoạt hoá này bao gồm đại thực bào dạng bán liên và tế bào khổng lồ Langhans cũng gây tổn thương các mô của túc chủ.

Việc phát triển một quần thể lympho bào đã được hoạt hoá, phản ứng với những kháng nguyên của *M. tuberculosis* tạo nên một phản ứng quá mẫn với vi khuẩn. Sự phát triển có liên quan với nhau của những đại thực bào đã được hoạt hoá có khả năng thực bào và phá huỷ vi khuẩn có vai trò của phản ứng miễn dịch trung gian tế bào. Những phản ứng này diễn ra hoà hợp với những hoạt động chống vi khuẩn tăng sinh, một quá trình đòi hỏi 3 đến 6 tuần để đi vào hoạt động.

Nếu một người bị nhiễm khuẩn có tiềm năng miễn dịch mạnh và số lượng vi khuẩn nhỏ, một phản ứng u hạt mạnh được tạo thành. Những trực khuẩn lao bị thực bào và bị giết bởi những đại thực bào đã được hoạt hoá, bị bao vây bởi mô xơ và được ngăn chặn có hiệu quả. Khi số lượng vi khuẩn cao, phản ứng quá mẫn gây ra một hoại tử mô có ý nghĩa, nó có độ đặc giống pho mát (bã đậu) đặc trưng. Mặc dù không phải bao giờ cũng gây nên do *M. tuberculosis*, hoại tử bã đậu kết hợp mạnh với bệnh lao và sự xuất hiện của nó trong mô đặt ra việc nghi ngờ về bệnh này. Ở những người chưa thuần thục về miễn dịch học (trẻ em nhỏ tuổi hoặc bệnh nhân suy giảm miễn dịch), những u hạt được hình thành kém hoặc hoàn toàn không được hình thành và nhiễm khuẩn tiến triển tại vị trí nguyên thủy ở phổi, trong các hạch bạch huyết vùng và trong nhiều vị trí lan tràn. Quá trình này gây ra bệnh lao nguyên thủy tiến triển nặng dần.

Bệnh học

Tổn thương phổi của nhiễm khuẩn lao nguyên thủy được gọi là ổ Ghon. Nó khu trú ở vùng dưới màng phổi ở các phân thùy trên của thùy dưới hoặc trong các phân thùy dưới của những thùy trên. Ổ Ghon là một vùng viêm đông đặc giới hạn không rõ, nhỏ. Nhiễm khuẩn sau đó được dẫn lưu tới các hạch rốn phổi. Sự kết hợp giữa ổ Ghon (mụn nhiễm) ngoại vi và các hạch rốn phổi hoặc trung thất được gọi là phức hợp Ghon (hay phức hợp nguyên thủy).

Về vi thể, tổn thương kinh điển của bệnh lao là một u hạt bã đậu, nó có một lõi nửa đặc, mềm được vây quanh bởi những đại thực bào dạng bán liên, những tế bào khổng lồ Langhans, những lympho bào và mô xơ ngoại vi. Nếu người nhiễm khuẩn không có phản ứng miễn dịch phù hợp, u hạt được hình thành để phản ứng với *M. tuberculosis* được tổ chức kém và có thể chỉ gồm những đại thực bào, không có cấu trúc và những tế bào khổng lồ Langhans của u hạt kinh điển (Hình 20PL).

Trên 90% những người bình thường có nhiễm khuẩn lao diễn biến tự giới hạn. Ở cả phổi và các hạch bạch huyết, những tổn thương của phức hợp Ghon khỏi bệnh, bị co lại, sẹo xơ và vôi hoá. Vôi hoá này có thể được nhìn thấy trên X quang. Một số vi khuẩn còn sống sót trong nhiều năm. Muộn hơn sau đó, nếu các cơ chế

miễn dịch suy yếu hay thất bại, những trực khuẩn đang nghỉ ngơi có thể tăng sinh và hoạt động lại, gây bệnh lao thứ phát nặng.

Bệnh lao nguyên thủy tiến triển nặng là một diễn biến theo đường tắt trong đó phản ứng miễn dịch không kiểm soát được sự nhân lên của vi khuẩn. Nhiễm khuẩn có diễn biến này ở dưới 10% những người bình thường, nhưng nó phổ biến ở những trẻ em dưới 5 tuổi và ở những bệnh nhân bị ức chế hoặc sai sót miễn dịch. Ổ Ghon trong phổi mở rộng và thậm chí có thể ăn mòn vào cây phế quản. Những hạch rốn phổi và trung thất cũng to ra, đôi khi có thể chèn ép phế quản gây xẹp phổi xa, xẹp thùy giữa (hội chứng thùy giữa) là hậu quả phổ biến của sự chèn ép. Trong một số trường hợp những hạch bị nhiễm khuẩn ăn mòn vào đường hô hấp để reo rắc vi khuẩn khắp phổi.

Lao kê là nhiễm khuẩn ở những vị trí tán phát gây nên nhiều tổn thương nốt, màu vàng, nhỏ ở nhiều cơ quan. Thuật ngữ kê được sử dụng để nhấn mạnh sự giống của các tổn thương rải rác với các hạt kê. Phổi, những hạch bạch huyết, thận, tuyến thượng thận, tủy xương, lách và gan là những vị trí phổ biến của tổn thương hạt kê. Bệnh tiến triển nặng dần có thể gây tổn thương màng não và gây viêm màng não do lao.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những người có phản ứng ngăn chặn một cách hiệu quả nhiễm khuẩn nguyên thủy, bệnh lao nguyên thủy thường không có triệu chứng. Ở những người có bệnh nguyên thủy tiến triển nặng dần, những triệu chứng thường âm ỉ và không đặc hiệu với sốt, sút cân, mệt mỏi và ra mồ hôi vào ban đêm. Đôi khi sự khởi phát của các triệu chứng đột ngột, bệnh biểu hiện với sốt cao, viêm màng phổi, tràn dịch màng phổi và viêm hạch. Ho và ho ra máu chỉ phát sinh khi bệnh phổi hoạt động được hình thành. Với bệnh lao (kê) tán phát, các triệu chứng thay đổi theo cơ quan bị tổn thương và có xu hướng xảy ra muộn trong quá trình diễn biến bệnh.

Bệnh lao (hàng) thứ phát

Bệnh lao thứ phát là hậu quả của sự tăng sinh của *M. tuberculosis* ở một người đã bị nhiễm khuẩn trước đó và đã có phản ứng miễn dịch. Nguồn vi khuẩn trong bệnh lao thứ phát có thể là những vi khuẩn ngủ từ một u hạt lao cũ hoặc những vi khuẩn mới mắc. Những điều kiện khác nhau tạo khuynh hướng cho sự trỗi dậy lại của những *M. tuberculosis* nội sinh (ngủ), bao gồm ung thư, hoá trị chống ung thư, điều trị ức chế miễn dịch và tuổi già. Bệnh lao thứ phát có thể phát triển nhiều thập kỷ sau nhiễm khuẩn nguyên thủy.

Bệnh học

Phổi là vị trí phổ biến cho bệnh lao thứ phát, mặc dù bất kỳ vị trí nào cũng có thể biểu hiện bệnh lao thứ phát. Ở phổi, bệnh lao thứ phát thường bắt đầu ở phân thùy dinh sau của các thùy trên. Ở đây, vi khuẩn được cấy vào trong lao nguyên thủy. Vi khuẩn tăng sinh ở các vị trí này và kích thích một phản ứng viêm. Nó gây

hậu quả là một vùng đông đặc. Việc xảy ra ở đó những phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào T với một kháng nguyên đã biết dẫn đến hoại tử mô và sinh ra những hang lao. Những hang đỉnh là những vị trí tối ưu cho sự nhân lên của *M. tuberculosis* và những số lượng lớn vi khuẩn được sinh ra trong môi trường này. Những hang này thường có kích thước từ 2 đến 4cm đường kính vào lần đầu được phát hiện trên lâm sàng, nhưng có thể có kích thước tới trên 10cm. Những hang lao chứa chất hoại tử bã đậu với nhiều *M. tuberculosis* và được vây quanh bởi một phản ứng u hạt.

Những tổn thương phổi trong bệnh lao thứ phát có thể là biến chứng của nhiều tác động thứ phát. Những tác động này bao gồm:

- Sẹo và xơ hoá.
- Lan tràn tới các vùng khác.
- Xơ hoá màng phổi và đỉnh.
- Vỡ của tổn thương bã đậu làm lan tràn vi khuẩn vào khoang màng phổi.
- Ăn mòn vào phế quản reo rắc vi khuẩn tới các tiểu phế quản, phế quản và khí quản.
- Cây ghép vi khuẩn trong thanh quản gây giọng khàn và đau khi nuốt.

Trực khuẩn lao cũng có thể lan tràn khắp cơ thể theo các bạch mạch và dòng máu để gây lao kê.

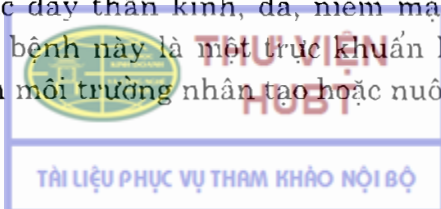
Biểu hiện lâm sàng

Ho (có thể quy kết nhầm là do thuốc lá hoặc lạnh), sốt nhẹ, tình trạng khó chịu toàn thân, mệt mỏi, chán ăn, sút cân và thường ra mồ hôi ban đêm là những biểu hiện thường gặp. Bệnh lao hang có thể kèm theo bởi khái huyết, đôi khi đủ nặng để gây rút kiệt máu. Chụp X-quang lồng ngực cho thấy những hang đỉnh một bên hay hai bên gợi ý chẩn đoán bệnh lao thứ phát. Nếu bệnh phát tán, các dấu hiệu và triệu chứng phản ánh các cơ quan đặc biệt bị tổn thương.

Bệnh lao không được điều trị là một bệnh tàn phá thường gây tử vong. Trước kỷ nguyên kháng sinh, bệnh lao hang mạn tính là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của thoái hoá dạng tinh bột thứ phát. Bệnh lao được điều trị bằng kháng sinh chống lao kéo dài, bao gồm isoniazid, pyrazinamid, rifampin và ethambutol. Những chủng *M. tuberculosis* đề kháng với các kháng sinh này mới đây nổi lên, thường là hậu quả của việc thất bại trong việc dùng thuốc thích hợp và không đủ thời gian.

8.2. Bệnh phong

Bệnh phong (bệnh Hansen) là một quá trình bệnh tàn phá, diễn biến chậm, mạn tính xảy ra ở các dây thần kinh, da, niêm mạc, gây nên do *Mycobacterium leprae*. Tác nhân gây bệnh này là một trực khuẩn kháng acid yếu, mảnh, không thể nuôi cấy được trên môi trường nhân tạo hoặc nuôi cấy tế bào.



Dịch tễ học

Bệnh phong là một trong những bệnh được nhận biết ở người cổ nhất. Những người bị bệnh phong đã được cô lập khỏi cộng đồng trong Kinh thánh cổ, mặc dù một số người được cách ly bị bệnh vẩy nến và các bệnh khác. Trong nhiều thế kỷ, bệnh phong lan tràn rộng ở châu Âu, bao gồm cả nước Anh. Năm 1873, Hansen đã phát hiện tác nhân gây bệnh ở người lần đầu tiên khi ông mô tả trực khuẩn phong trên những tiêu bản được lấy từ một tổn thương da của một người Na Uy.

Trực khuẩn phong nhân lên ở những động vật thực nghiệm ở những vị trí có nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ của các nội tạng, chẳng hạn như các khối đệm chân của chuột và dải tai của chuột túi má Cricetus, chuột và các loài gặm nhấm khác. Bệnh phong mắc phải tự nhiên đã được nhận biết ở armadillos ở Louisiana và Texas (Mỹ). Trực khuẩn phong đã được truyền thực nghiệm tới armadillos, tính nhạy cảm của nó có liên quan ít nhất một phần với nhiệt độ cơ thể thấp của chúng (32–35°C).

Bệnh phong được truyền từ người sang người, thường là hậu quả của những năm tiếp xúc mật thiết. *M. leprae* được thải ra trong những chất xuất tiết của mũi hoặc từ những vết loét ở một người bị nhiễm khuẩn. Phương thức nhiễm khuẩn không rõ, nhưng có lẽ liên quan với việc cấy trực khuẩn vào đường hô hấp hoặc vào các vết thương hở. Mặc dù bệnh phong hiện nay hiếm gặp ở các nước phát triển, 15 triệu người bị nhiễm khuẩn trên toàn thế giới, chủ yếu ở những vùng nhiệt đới bao gồm Ấn Độ, Papua – New Guinea, Đông Nam Á và châu Phi nhiệt đới. Dưới 400 trường hợp được chẩn đoán hàng năm ở Mỹ, chủ yếu ở những người nhập cư từ các vùng có bệnh dịch địa phương.

Bệnh sinh

M. leprae sinh sản tốt nhất ở nhiệt độ thấp hơn nhiệt độ của phần thân người và tổn thương có xu hướng xảy ra ở những phần lạnh hơn của cơ thể (ví dụ tay và mặt). Bệnh phong có sự thay đổi lớn về hình ảnh lâm sàng và bệnh học. Các tổn thương thay đổi từ những dát nhỏ, không có ý nghĩa, tự khỏi tới những tổn thương lan toả, gây biến dạng, đôi khi gây tử vong trong bệnh phong u. Sự thay đổi cực lớn này trong biểu hiện bệnh có thể liên quan với những khác biệt trong phản ứng miễn dịch.

Hầu hết (95%) mọi người có miễn dịch bảo vệ tự nhiên đối với *M. leprae* và không bị nhiễm khuẩn ngay cả khi tiếp xúc gần gũi và kéo dài. Ở nhóm quần thể nhạy cảm (5%) có thể phát sinh nhiễm khuẩn không triệu chứng, một giới hạn miễn dịch rộng có thể từ mất phản ứng tới tăng cường độ phản ứng. Những bệnh nhân mất phản ứng (nghĩa là những người ít hoặc không có đề kháng) mắc bệnh phong u, trong khi những bệnh nhân tăng cường độ phản ứng (có nghĩa là những bệnh nhân có sức đề kháng cao) phát sinh bệnh phong cũ. Phong giáp biên là một giới hạn trung gian rộng, với nhiều bệnh nhân không có triệu chứng rơi vào giới hạn này.

Phong củ

Bệnh học

Bệnh phong củ có đặc điểm là một tổn thương duy nhất hoặc rất ít những tổn thương da. Chúng thường xuất hiện ở mặt, các chi hoặc thân mình. Về vi thể, những tổn thương biểu hiện là những u hạt ở da có giới hạn và được hình thành rõ, bao gồm những đại thực bào dạng bán liên, những tế bào khổng lồ Langhans và lympho bào. Các dây thần kinh hầu như luôn luôn bị sưng lên và bị xâm nhập bởi những lympho bào. Sự phá huỷ những nhánh con của thần kinh da nhỏ là nguyên nhân mất cảm giác kết hợp với phong củ. Trục khuẩn hiếm và không được tìm thấy với nhuộm kháng acid (Hình 21PL). Bệnh được gọi là phong củ vì u hạt hơi giống những tổn thương của bệnh lao (phong dạng lao). Tuy nhiên, các u hạt của bệnh phong không có hoại tử bã đậu.

Biểu hiện lâm sàng

Những tổn thương da của bệnh phong củ xuất hiện như những mảng có giới hạn rõ, mất sắc tố hay có màu đỏ, khô, không có lông với bờ gồ cao. Tổn thương thần kinh gây giảm cảm giác và tê ở vùng tổn thương. Khi tổn thương lan rộng ở ngoại vi, vùng trung tâm thường khởi. Trái với phong u, những tổn thương của phong củ gây biến dạng tối thiểu và không nhiễm khuẩn.

Phong u

Phong u phản ánh một phản ứng miễn dịch không đầy đủ với trục khuẩn phong.

Bệnh học

Phong u biểu hiện nhiều tổn thương giống u của da, mắt, tinh hoàn, thần kinh, hạch và lách. Những xâm nhập nốt hoặc lan toả của những đại thực bào bọt có chứa rất nhiều trục khuẩn. Thượng bì bị teo mỏng trên u phong và dưới nó là "một vùng sáng" hẹp, không bị tổn thương của trung bì. Lẽ ra có chức năng phá huỷ vi khuẩn, những đại thực bào hình như hoạt động như một tử nuôi cấy vi thể. Khi nhuộm kháng acid, nhiều vi khuẩn trong những đại thực bào bọt xuất hiện như những khối vật liệu kháng acid, được gọi là khối cầu. Những xâm nhập trung bì bành trướng chậm bóp méo và làm biến dạng mật, tai và đường hô hấp trên phá huỷ mắt, lông mày, lông mi, những dây thần kinh và tinh hoàn.

Biểu hiện lâm sàng

Những tổn thương cục của da trong bệnh phong u đôi khi loét. Tay hình móng vuốt, ngón chân khoằm, mũi hình yên ngựa và dải tai lưng lẳng là những biến dạng phổ biến. Những tổn thương cục ở mặt có thể hội tụ lại để tạo thành hình ảnh mặt sư tử. Những tổn thương đường hô hấp trên dẫn đến chảy dịch mũi mạn tính và thay đổi giọng và nhiễm khuẩn mắt có thể gây mù.

Những thuốc được sử dụng phổ biến nhất, dapsone, loại trừ có hiệu quả trục khuẩn phong trong vòng 4 đến 5 năm, nhưng phải tiếp tục uống thuốc vĩnh viễn.

Các chủng *M. leprae* kháng dapson đã xuất hiện và chế độ nhiều thuốc thường được sử dụng.

8.3. Phức hợp *Mycobacterium avium*– *intracellulare*

Mycobacterium avium và *Mycobacterium intracellulare* (trong tế bào) là những loài *Mycobacteria* giống nhau, chúng gây nên những bệnh giống nhau và được xếp loại cùng với nhau như phức hợp *M. avium*–*intracellulare* (MAI), hoặc một cách đơn giản là MAI. MAI gây nên hai loại bệnh:

- Bệnh phổi u hạt tiến triển chậm hiếm gặp ở những người có miễn dịch mạnh.
- Bệnh hệ thống tiến triển nặng dần ở những bệnh nhân AIDS.

Trước dịch AIDS, nhiễm khuẩn MAI hiếm gặp, nhưng hiện nay là nhiễm khuẩn cơ hội phổ biến thứ ba ở bệnh nhân AIDS.

MAI được tìm thấy trong đất, nước và thực phẩm trên toàn cầu. Người có lẽ nhiễm phải MAI từ môi trường do hít phải khí dung từ nguồn nước bị nhiễm khuẩn và sự cư trú của vi khuẩn là phổ biến (Hình 22PI.). Có tới 70% những người khoẻ mạnh có phản ứng miễn dịch với MAI, chứng tỏ có tiếp xúc trước đó.

Bệnh phổi u hạt MAI

Hầu hết những người có suy giảm miễn dịch, mắc phải bệnh phổi u hạt gây nên do MAI là những người già hơn (tuổi từ 50 đến 70 tuổi) và nhiều người bị bệnh phổi trước đó. Bệnh tương tự về lâm sàng và bệnh học với bệnh lao nhưng tiến triển chậm hơn nhiều. Cả hai loại nhiễm khuẩn gây nên những cục và hang ở phổi và về vi thể, cả hai đều có những u hạt bã đậu hoá tương tự.

Biểu hiện lâm sàng

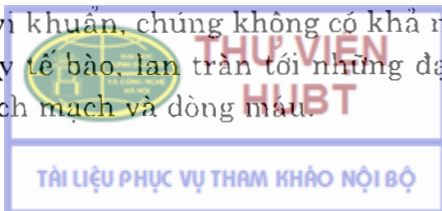
Bệnh có từ trước phổ biến nhất tạo khuynh hướng cho nhiễm khuẩn phổi với MAI là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh lao đã điều trị, bệnh bụi phổi và giãn phế quản. Ho là triệu chứng thường gặp, nhưng bệnh không có sốt, ra mồ hôi ban đêm, mệt mỏi hoặc sút cân là đặc trưng của bệnh lao. Bệnh phổi MAI là lành tính và chỉ tiến triển chậm gây giảm dần chức năng phổi qua nhiều năm hay nhiều thập kỷ. Vi khuẩn luôn dễ kháng in vitro với tất cả các thuốc kháng lao hàng đầu. Việc kết hợp các thuốc này trong điều trị được sử dụng nhưng thường thất bại.

Nhiễm khuẩn MAI tán phát trong bệnh AIDS

Tại Mỹ, một phần ba số bệnh nhân AIDS phát sinh nhiễm khuẩn MAI rõ rệt và một nửa số trường hợp có bằng chứng của nhiễm khuẩn trên khám nghiệm tử thi.

Bệnh sinh

Ở những bệnh nhân AIDS, sự thiếu hụt nặng dần những tế bào T hỗ trợ làm tê liệt các phản ứng miễn dịch bình thường dự phòng bệnh do MAI. Mặc dù những đại thực bào thực bào vi khuẩn, chúng không có khả năng giết vi khuẩn. Những vi khuẩn sinh sôi, lấp đầy tế bào, lan tràn tới những đại thực bào khác và phát tán khắp cơ thể qua các bạch mạch và dòng máu.



Bệnh học

Những đại thực bào nhiễm khuẩn được tìm thấy trong các tạng khác nhau, đặc biệt ở ruột, hạch, lách, gan, tủy xương và phổi. Sự tăng sinh của những vi khuẩn và sự tiêu diệt những thực bào bổ sung thêm gây mở rộng các tổn thương cục từ các u hạt tế bào bán liên có cấu trúc chứa ít vi khuẩn đến các đám tụ tập lỏng lẻo của những đại thực bào bọt chứa nhiều trực khuẩn kháng acid. Thông thường, các hạch bạch huyết, lách và tủy xương có thể bị thay thế hoàn toàn bởi những đám đại thực bào và tổn thương ở ruột ăn mòn vào trong lòng ruột.

Biểu hiện lâm sàng

Những triệu chứng thể tạng sớm của bệnh MAI trong bệnh AIDS giống những triệu chứng của bệnh lao và bao gồm sốt, ra mồ hôi ban đêm, mệt mỏi và sút cân. Tổn thương tiến triển nặng dần của ruột non gây kém hấp thu và ỉa chảy, thường kèm theo đau bụng. Mặc dù phổi bị tổn thương phổ biến, bệnh phổi thường không có ý nghĩa trên lâm sàng. Việc kết hợp nhiều tới 5 loại thuốc hoặc nhiều hơn, thường bao gồm clarithromycin có thể kiểm soát nhưng hiếm khi chữa khỏi nhiễm khuẩn MAI ở những bệnh nhân AIDS.

8.4. Mycobacteria không điển hình

Nhiều loại Mycobacteria khác của môi trường đôi khi gây bệnh ở người. Những vi khuẩn này có trong nước bề mặt, bụi, đất, và người mắc nhiễm khuẩn do hít phải, cấy ghép hoặc nuốt phải những vật liệu của môi trường.

Những vi khuẩn này bao gồm MAI, thường xếp với nhau thành đồng như những “mycobacteria không điển hình” (trái với *M. tuberculosis* được coi như mycobacteria điển hình). Những Mycobacteria không điển hình khác nhau về sinh học và những bệnh không phổ biến gây nên ở người khác nhau về hoàn cảnh mắc bệnh, giai đoạn bệnh, biểu hiện lâm sàng và điều trị.

M. kansasii gây bệnh phổi u hạt tiến triển chậm, mạn tính, ở những người già (trên 50 tuổi), giống bệnh gây nên do *M. avium intracellulare* ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch.

M. scrofulaceum cư trú phổ biến trong đất, gây viêm hạch cổ u hạt, rò ở trẻ em (từ 1 đến 5 tuổi). Nhiễm khuẩn ảnh hưởng đến các hạch bạch huyết dưới hàm và có lẽ là hậu quả của việc cấy truyền hoặc nuốt phải vi khuẩn do những đứa trẻ mới tập đi chơi trong đất. Bệnh khu trú và cắt bỏ bằng phẫu thuật những hạch bị bệnh điều trị khỏi.

M. marinum gây bệnh khu trú ở da, gặp ở mọi lứa tuổi và phân bố toàn cầu. Tổn thương là một viêm u hạt (“u hạt bể bơi”) do cấy truyền trực tiếp từ cá (đút ngón tay do gai cá) hoặc từ các bể mặt nước (các bể bơi, bể cá).

M. ulcerans gây loét nặng, đơn độc, lớn của da và mô dưới da, thường gặp ở lứa tuổi từ 5 đến 25 tuổi. Tổn thương da là một hoại tử đông, có lẽ do cấy truyền những vi khuẩn của môi trường. Bệnh gặp ở Australia, châu Phi và New Guinea.

M. fortuitum và *M. chelonae* có ở mọi môi trường, gây những nhiễm khuẩn kết hợp với cấy truyền do chấn thương hoặc do thầy thuốc gây nên từ những vật liệu ô nhiễm vi khuẩn. Bệnh gặp ở mọi lứa tuổi. Tổn thương là một viêm sinh mủ do cấy truyền những vi khuẩn của môi trường. Những áp xe ít đau, dần hồi, xuất hiện ở vị trí cấy truyền, loét và khỏi dần một cách tự phát. Phản ứng mô cũng có thể là những u hạt.

9. NHIỄM NẤM

Trong hơn 100.000 loài nấm đã biết, chỉ có một ít loài xâm nhập và phá hủy các mô của người. Trong số này, hầu hết là những nấm cơ hội, chúng chỉ gây bệnh ở những người có cơ chế miễn dịch bị cản trở. Vì vậy, điều trị bằng corticosteroid, liệu pháp chống u, thiếu hụt tế bào T bẩm sinh hay mắc phải đều tạo khuynh hướng cho những nhiễm khuẩn nấm.

Nấm là những vi sinh vật lớn hơn và phức tạp hơn so với vi khuẩn, có kích thước từ 2 đến 100 μ m. Chúng là những tế bào nhân chuẩn, có màng nhân điển hình và những bào quan của bào tương, chẳng hạn như ty thể và lưới nội nguyên sinh.

Có hai typ hình thái cơ bản của nấm: men và mốc

- Nấm men là thể một tế bào của nấm. Chúng là những tế bào tròn hay bầu dục, sinh ra bằng cách nảy chồi, một quá trình trong đó vi sinh vật con được tách ra từ bố mẹ. Một số men tạo nên những chồi nhưng chúng không tách ra mà tạo thành một chuỗi các tế bào men kéo dài giống sợi nấm và được gọi là giả sợi nấm.

- Mốc là những cụm nấm sợi nhiều tế bào bao gồm các ống nhỏ chia nhánh, đường kính từ 2 đến 10 μ m, được gọi là sợi nấm. Những khối các sợi nấm đan xen với nhau được gọi là thể sợi nấm (mycelium). Một số sợi nấm được phân tách bởi những vách khu trú ở những khoảng cách không đều, các sợi nấm khác không có vách.

- Các nấm lưỡng hình có thể phát triển như men hoặc mốc, phụ thuộc vào hoàn cảnh môi trường.

Hầu hết những loại nấm nhìn thấy được trên các lát cắt mô được nhuộm với hematoxylin và eosin. Phản ứng Periodic Acid– Schiff (PAS) và nhuộm bạc methenamin Gomori cho thấy rõ vách tế bào nấm và được sử dụng phổ biến để phát hiện nhiễm khuẩn nấm trong các mô.

9.1. Candida

Chủng *Candida* bao gồm trên 20 loài men, gồm những tác nhân gây bệnh cơ hội phổ biến nhất. Nhiều loài *Candida* là hệ nấm nội sinh ở người, đáp ứng tốt với sự sống trên hoặc trong cơ thể người. Tuy nhiên, chúng có thể gây bệnh khi phản ứng của túc chủ bị ức chế. Mặc dù các thể khác nhau của *Candida* thay đổi về sự trầm trọng trên lâm sàng, hầu hết là các bệnh nông, khu trú, giới hạn ở các vị trí đặc biệt da – niêm mạc, bao gồm:

- Hăm: nhiễm khuẩn những bề mặt da đối diện.
- Viêm quanh móng.
- Ban tã lót.
- Viêm âm hộ – âm đạo.
- Tưa: nhiễm khuẩn miệng.
- Viêm thực quản.

Nhiễm nấm Candida những mô sâu ít phổ biến hơn nhiều so với nhiễm khuẩn nông nhưng có thể đe dọa đến đời sống. Những vị trí sâu bị tổn thương phổ biến nhất là não, mắt, thận và tim. Những nhiễm nấm sâu, cùng với nhiễm khuẩn huyết Candida và bệnh Candida phát tán chỉ xảy ra ở những người suy giảm miễn dịch và thường gây tử vong.

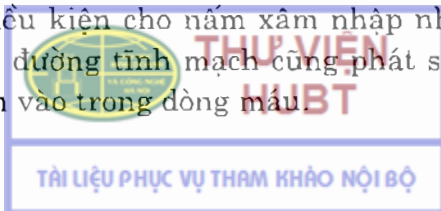
Hầu hết những nhiễm nấm Candida có nguồn gốc từ những nấm nội sinh. *C. albicans* cư trú với những số lượng nhỏ ở họng, đường tiêu hoá, âm đạo và là tác nhân gây bệnh Candida thường gặp nhất, gây ra trên 95% những nhiễm khuẩn này.

Bệnh sinh

Những hàng rào cơ giới, những tế bào viêm, miễn dịch thể dịch và miễn dịch trung gian tế bào loại bỏ Candida ở những vị trí nông, không tiết trùng. Đến lượt mình, những hệ vi khuẩn thường trú bình thường giới hạn số lượng nấm. Những vi khuẩn (1) ngăn cản sự dính của Candida vào những tế bào biểu mô, (2) cạnh tranh với nấm về chất dinh dưỡng và (3) ngăn cản sự chuyển đổi của nấm thành những thể xâm nhập mô của chúng. Khi bất kỳ một phản ứng trên nào bị cản trở, nhiễm khuẩn Candida xảy ra. Việc sử dụng kháng sinh gây hậu quả ức chế việc cạnh tranh của hệ vi khuẩn và là yếu tố thúc đẩy phổ biến nhất cho nhiễm nấm Candida. Trong những điều kiện phát triển không có đối lập, những nấm men chuyển đổi thành thể xâm nhập của chúng (sợi hoặc giả sợi), xâm nhập nông và kích thích một phản ứng viêm hay miễn dịch.

Mặc dù Candida cư trú trên bề mặt da, nó không gây nhiễm khuẩn khi không có một tổn thương da tạo thuận lợi. Yếu tố thúc đẩy phổ biến nhất là gây mòn, sự yếu ớt và phá huỷ da. Những vùng ẩm và ẩm mạn tính, chẳng hạn như giữa các ngón tay và ngón chân, giữa các nếp da và dưới các tã lót tạo thuận lợi cho bệnh Candida nông của da.

Tỷ lệ mới mắc của nhiễm khuẩn nấm Candida nặng mới tăng trong những năm gần đây ở một số nước, một phần do tăng số lượng của những bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính và suy giảm miễn dịch. Việc sử dụng thường xuyên các kháng sinh phổ rộng mạnh dẫn tới sự cư trú lan rộng của Candida ở những bệnh nhân yếu ớt. Việc sử dụng rộng rãi các thiết bị y tế, chẳng hạn như những ống thông nội mạch, những thiết bị kiểm tra, các ống nội khí quản, các ống thông nước tiểu tạo điều kiện cho nấm xâm nhập những vị trí vô khuẩn. Những người sử dụng ma túy đường tĩnh mạch cũng phát sinh nhiễm nấm Candida sâu do việc cấy truyền nấm vào trong dòng máu.



Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Nhiễm khuẩn nông của da, họng và thực quản có nấm xâm nhập trong các lớp nông nhất của biểu mô và kết hợp với xâm nhập viêm cấp. Có các dạng nấm men, giả sợi nấm và sợi nấm. Những tế bào nấm men tròn, có đường kính từ 3 – 4µm và các sợi nấm có vách. Viêm âm đạo do Candida có đặc điểm là xâm nhập nông của biểu mô vảy, nhưng xâm nhập viêm thường thưa thớt. Nhiễm khuẩn Candida sâu bao gồm nhiều áp xe vi thể chứa những nấm men và những sợi nấm, những mảnh mô hoại tử và những bạch cầu đa nhân trung tính.

Những nhiễm khuẩn da nông khác nhau biểu hiện như những vết sần, đỏ, cang, lan rộng để tạo thành những vùng đỏ hội tụ.

- **Tưa:** tổn thương này gặp ở lưỡi và niêm mạc miệng. Vào giai đoạn đầu của đời sống, tưa miệng là thể phổ biến nhất của bệnh nấm Candida da – niêm mạc và viêm âm đạo do Candida trong khi có mang tạo khuynh hướng cho nhiễm khuẩn trẻ sơ sinh. Tưa bao gồm những mảng giống sữa đông, màu trắng, dễ mủn dính vào các bề mặt bị tổn thương. Những mảng này bao gồm nấm, những mảnh vụn hoại tử, bạch cầu đa nhân trung tính, vi khuẩn và có thể bị bong ra khi chà xát. Lấy bỏ mảng này để lại một bề mặt chảy máu, đau.

- **Viêm âm hộ – âm đạo do Candida:** bệnh này biểu hiện là ngứa âm đạo và âm hộ kết hợp với chảy dịch âm đạo trắng, đặc. Các vùng tổn thương của âm hộ đỏ và cang. Viêm âm đạo do Candida nặng nhất khi pH âm đạo thấp. Các kháng sinh chống vi khuẩn, có mang, dài tháo đường và corticosteroid tạo khuynh hướng cho sự phát triển thể phổ biến này của viêm âm đạo.

- **Nhiễm khuẩn huyết Candida và bệnh Candida tái phát:** bệnh Candida hệ thống hiếm gặp và thường là một biến chứng kết thúc của một bệnh cơ bản kết hợp với hệ thống miễn dịch bị tổn thương. Cùng với Candida albicans, các loài Candida khác cũng có thể gây nên bệnh nấm Candida xâm nhập. Nấm đi vào qua một tổn thương loét của da hoặc niêm mạc hoặc có thể được đưa vào do các phương tiện thầy thuốc sử dụng (thẩm phân phúc mạc), những dụng cụ đưa vào đường tĩnh mạch hoặc ống thông nước tiểu. Đường nước tiểu bị tổn thương phổ biến nhất và tỷ lệ mới mắc ở phụ nữ gấp 4 lần so với nam giới. Tổn thương thận có thể do đường máu hoặc có thể phát sinh từ viêm thận bể thận lên.

- **Viêm nội tâm mạc do Candida:** nhiễm khuẩn này có đặc điểm là những sùi lớn trên các van và tỷ lệ cao của những nghẽn mạch với những động mạch lớn. Ở hầu hết những bệnh nhân với viêm nội tâm mạc do Candida, nguyên nhân không phải là suy giảm miễn dịch mà do tính dễ bị tổn thương bất thường. Những người nghiện thuốc phiện sử dụng các kim tiêm không tiệt trùng và những người có bệnh van tim từ trước mới được điều trị kháng sinh kéo dài và đặt ống thông mạch máu có nguy cơ viêm nội tâm mạc. Một trong những biến chứng trầm trọng nhất của bệnh nấm Candida xâm nhập là nghẽn mạch nhiễm khuẩn huyết tới não.

9.2. Aspergillus

Các loài *Aspergillus* là những nấm của môi trường phổ biến gây nhiễm khuẩn nấm cơ hội, thường gặp ở phổi. Có ba typ khác nhau của bệnh nấm *Aspergillus* ở phổi: (1) bệnh nấm *Aspergillus* phế quản – phổi dị ứng, (2) sự chiếm lĩnh một hang phổi có từ trước (u *Aspergillus* hay quả cầu nấm) và (3) bệnh nấm *Aspergillus* xâm nhập. Trong số trên 200 loài *Aspergillus* đã được xác định, khoảng 20 loài gây bệnh ở người. Một loài, *A. fumigatus* là tác nhân gây bệnh ở người thường gặp nhất.

Dịch tễ học

Aspergillus có mặt khắp thế giới, phát triển như những thực vật hoại sinh trong đất, vật liệu cây đang mục nát và phân bón. Bệnh nấm *Aspergillus* mắc phải do hít phải nấm trong môi trường. Nấm sinh sản bằng cách sản xuất ra nhiều bào tử nhỏ (2– 3 μm), được biết là conidia. Nó được vận chuyển trong không khí vào hầu như tất cả các môi trường của con người. Những bào tử này đủ nhỏ để vào tới phế nang khi được hít vào. Tiếp xúc với *Aspergillus* là lớn nhất khi những chỗ cư trú tự nhiên của chúng bị đảo lộn, chẳng hạn như khi đào bới đất và vận chuyển những vật liệu hữu cơ đang mục nát.

Aspergillus có hình ảnh đặc trưng trong mô. Các sợi nấm có vách ngăn, có đường kính từ 2 đến 7 μm và chia nhánh tăng dần ở những góc nhọn hiện rõ. Nhiều chỗ chia nhánh rẽ đôi, là lý do được đặt tên *Aspergillus* (từ tiếng Latin *aspergine* nghĩa là “tưới”) (Hình 24PL).

Bệnh nấm *Aspergillus* phế quản phổi

Việc hít phải những bào tử *Aspergillus* làm phơi nhiễm các đường khí và phế nang với các kháng nguyên *Aspergillus*; sự tiếp xúc sau đó kích thích một phản ứng dị ứng ở những người nhạy cảm. Tình trạng nặng hơn nếu các bào tử này mầm và phát triển trong các đường khí, vì vậy gây nên phơi nhiễm kéo dài với kháng nguyên. Bệnh nấm *Aspergillus* phế quản phổi dị ứng thực chất chỉ gặp ở những người hen, 20% những người hen thường mắc bệnh này.

Những phế quản và tiểu phế quản trong bệnh nấm *Aspergillus* phế quản phổi dị ứng bị viêm có xâm nhập của những lympho bào, tương bào và một số lượng thay đổi những bạch cầu ưa eosin. Đôi khi các đường khí chứa đầy chất nhầy và những sợi nấm. Bệnh nhân thường có biểu hiện trầm trọng thêm của hen, thường kèm theo xâm nhập viêm ở phổi và tăng bạch cầu ưa eosin.

U nấm *Aspergillus*

U nấm *Aspergillus* xảy ra ở những người có các hang ở phổi hoặc giãn phế quản. Những bào tử được hít vào nảy mầm trong không khí ẩm và ẩm của những hốc rỗng này và lấp đầy chúng bằng những khối sợi nấm. Nấm không xâm nhập mà chỉ khu trú trong các khoang chứa khí do hoạt động của những bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào.

Bệnh học

Một u nấm *Aspergillus* (aspergilloma), cũng được gọi là “quả bóng nấm” gồm một khối hình tròn hoặc nhiều thùy, đặc của những sợi nấm đan xen với nhau, có đường kính từ 1 đến 7cm, trong một hang xơ. Vách hang là một mô liên kết tạo keo, bị xâm nhập bởi lympho bào và tương bào. Các sợi nấm không xâm nhập mô phổi nằm dưới.

Biểu hiện lâm sàng

U nấm *Aspergillus* xảy ra ở những người có bệnh phổi làm nền móng phổ biến nhất là bệnh lao hang cũ và những triệu chứng tương ứng với bệnh nền móng. Hình ảnh X quang của một hình quả bóng tròn đặc trong một hang là đặc trưng. Trong phần lớn trường hợp, u nấm *Aspergillus* được để lại không điều trị, nhưng phẫu thuật cắt bỏ cũng được chỉ định trong một số trường hợp.

Bệnh nấm *Aspergillus* xâm nhập

Bệnh nấm *Aspergillus* ở những bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính. Bất kỳ trạng thái nào có giảm số lượng hoặc hoạt động của bạch cầu đa nhân trung tính đều tạo khuynh hướng cho nhiễm nấm *Aspergillus* xâm nhập. Những trạng thái phổ biến nhất là bệnh bạch cầu cấp tính và liệu pháp độc tế bào liều cao, cả hai đều kèm theo giảm những thành phần của tủy xương. Ở những bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính nặng, những bào tử được hít vào này mầm để sinh ra những sợi nấm. Chúng xâm nhập qua các phế quản để đi vào nhu mô phổi, từ đây nấm có thể lan tràn rộng.

Bệnh học

Aspergillus dễ dàng xâm nhập các mạch máu và gây nên những huyết khối. Do đó, nhiều nhồi máu dạng cục được tìm thấy khắp hai phổi. Xâm nhập của nấm vào những động mạch phổi lớn hơn gây những ổ nhồi máu lớn, hình cái nêm, đáy dựa trên màng phổi. Xâm nhập huyết quản bởi nấm cũng dẫn đến việc phát tán rộng của nhiễm khuẩn vào não, tim, thận và các tạng khác. Về vi thể, những sợi *Aspergillus* sắp xếp theo hình nan hoa xung quanh các huyết quản và lan tràn qua các vách huyết quản từ nhu mô phổi xung quanh. Bệnh *Aspergillus* cấp tính cũng có thể bắt đầu trong xoang mũi và lan tràn tới mắt, hốc mắt và não.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm *Aspergillus* biểu hiện là sốt và xâm nhập phổi nhiều ổ ở một bệnh nhân có giảm bạch cầu đa nhân trung tính nặng. Vì huyết khối phổ biến và việc phát tán theo dòng máu, bệnh *Aspergillus* xâm nhập thường gây tử vong. Điều trị chống nấm với amphotericin B có thể có hiệu quả nhưng phải bắt đầu sớm và dùng với liều cao.

9.3. Bệnh nấm *Mucor* (bệnh nấm tiếp hợp zygomycetes)

Nhiều loại nấm của môi trường có liên quan, chủ yếu là các loài *Rhizopus*, *Mucor*, *Rhizomucor* và *Absidia* gây nên những nhiễm khuẩn cơ hội nặng, xâm

nhập, hoại tử, bắt đầu trong các xoang mũi và phổi. Những nấm này là các thành phần của lớp Zygomycetes, loại Mucorales và các nhiễm khuẩn do chúng gây ra thường được gọi là bệnh nấm Mucor hoặc bệnh nấm tiếp hợp Zygomycetes.

Những Zygomycetes có hình ảnh đặc trưng trong các lát cắt mô và thường có thể được phân biệt với những nấm gây bệnh khác. Chúng có kích thước lớn (chiều ngang 8 – 15 μm), chia nhánh thành các góc vuông, có thành mỏng, không có vách ngăn. Trên các lát cắt, chúng xuất hiện như những ống rỗng. Do không có các vách ngang, chất dịch chảy đi để lại những đoạn rỗng dài. Zygomycetes cũng có thể giống những “dải ruban vụn vụn”, chúng là những sợi nấm bị xẹp.

Dịch tễ học

Rhizopus, Rhizomucor, Mucor và Absidia có ở khắp nơi trong môi trường, sống trong đất, thức ăn và những vật liệu thực vật đang mục nát. Các bào tử được hít vào và ở những người nhạy cảm, bệnh bắt đầu ở phổi. Bệnh nấm Mucor đặc biệt hay xảy ra trong khung cảnh của một bệnh lâm nền móng, đặc biệt các bệnh đái tháo đường nặng, bệnh phổi, ung thư và giảm bạch cầu nặng.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Ba thể chiếm ưu thế của bệnh nấm Mucor là mũi não, phổi và dưới da.

- **Bệnh nấm Mucor mũi não:** trong bệnh này, nấm tăng sinh trong các xoang mũi, xâm nhập vào các mô xung quanh, lan tràn vào những mô mềm của mặt, những dây thần kinh, những mạch máu và não. Vòm miệng và những cuốn mũi được phủ bởi những vảy đen và mô nằm dưới mũi và chảy máu. Những sợi nấm phát triển vào các động mạch và gây một huyết khối nhiễm khuẩn, tiến triển nhanh, phá huỷ những mô bị tổn thương. Sự lan rộng vào não dẫn đến viêm não chảy máu, hoại tử, gây tử vong. Điều trị đòi hỏi cắt bỏ những mô bị tổn thương, dùng thuốc amphotericin B và sửa chữa những bất thường tạo khuynh hướng nhiễm khuẩn.

- **Bệnh nấm Mucor phổi:** nhiễm khuẩn này giống bệnh nấm Aspergillus phổi xâm nhập, bao gồm xâm nhập mạch máu và nhiều vùng nhồi máu nhiễm khuẩn khắp phổi. Cả nhiễm nấm Mucor mũi não và phổi đều gây tử vong.

- **Bệnh nấm tiếp hợp Zygomycetes:** nhiễm khuẩn này giới hạn ở các vùng nhiệt đới và được gây nên do *Basidiobolus haptosporus*. Nấm này phát triển chậm trong mô mỡ dưới da, gây nên một khối viêm cứng to dần, thường ở vai, thân mình, mông hoặc đùi.

9.4. Bệnh nấm Cryptococcus

Bệnh nấm *cryptococcus* là một bệnh nấm hệ thống gây nên do *Cryptococcus neoformans*, chủ yếu gây tổn thương màng não và phổi. *C. neoformans* phân bố toàn cầu. Nguồn dự trữ chính của nấm là phân chim bồ câu, kiểng tính và thối thối cao. Điều kiện này giữ cho *cryptococcus* có kích thước nhỏ, vì vậy cho phép vi



khuẩn được hút vào xâm nhập các tiểu phế quản tận. *C. neoformans* là loài duy nhất trong những nấm gây bệnh có vỏ proteoglycan, nó là cần thiết cho đặc tính gây bệnh của chúng. Loại nấm này xuất hiện như những nấm men kiềm tính, nhuộm nhạt màu với một vỏ nhầy rõ dày 3 – 5µm (Hình 25PL).

Dịch tể học

Cryptococcus là loại duy nhất chỉ gây bệnh ở người có miễn dịch trung gian tế bào bị cản trở. Mặc dù vi khuẩn có ở khắp nơi và việc phơi nhiễm là phổ biến. *Cryptococcus* còn là một bệnh hiếm khi không có một bệnh làm nền móng. Bệnh ít phổ biến ngay cả ở những người chăn nuôi chim bồ câu, họ thường phơi nhiễm với một lượng cấy truyền lớn của vi khuẩn. *Cryptococcus* xảy ra ở những bệnh nhân mắc AIDS, những u lympho (đặc biệt là bệnh Hodgkin), bệnh bạch cầu, sarcoid và ở những người được điều trị với liều cao corticosteroid.

Bệnh sinh

Ở những người chưa bị phá huỷ khả năng miễn dịch, những bạch cầu đa nhân trung tính và những đại thực bào phagocytosis giết *C. neoformans* và không có bệnh lâm sàng phát sinh. Trái lại, ở những bệnh nhân với miễn dịch trung gian tế bào bị suy giảm, *cryptococcus* sống sót, sinh sản tại chỗ, sau đó phát tán đi. Thậm chí, tuy phổi là vị trí vào của vi khuẩn, hệ thống thần kinh trung ương là vị trí phổ biến nhất do môi trường đặc biệt thuận lợi cho sự phát triển của nấm, của dịch não tủy.

Bệnh học

Trên 95% những nhiễm khuẩn *cryptococcus* gây tổn thương màng não và não. Những tổn thương ở phổi có thể được chứng minh ở một nửa số bệnh nhân và một số nhỏ có tổn thương của da, gan, lách, thượng thận và xương. Trong viêm màng não do *Cryptococcus*, toàn bộ não sưng và mềm, các màng não dày lên và có dạng nhầy, do xâm nhập của các huyết quản có vỏ dày. Phản ứng viêm thay đổi lớn nhưng thường tối thiểu, với những số lượng lớn *Cryptococcus* xâm nhập mô không có tế bào viêm phản ứng. Khi có phản ứng, những tế bào viêm là bạch cầu đa nhân trung tính, lympho bào hoặc u hạt.

Bệnh nấm *Cryptococcus* ở phổi có thể xuất hiện như một bệnh lan toả hoặc ở những vùng cô lập đông đặc. Những phế nang bị tổn thương giãn rộng do những cụm nấm thường kết hợp với một phản ứng viêm tối thiểu.

Do vỏ nấm dày, *C. neoformans* nhuộm kém với nhuộm hematoxylin và eosin thông thường và xuất hiện như những bong bóng hoặc như những lỗ thủng trên những lát cắt mô. Nhuộm nấm thông thường (PAS và GMS) phát hiện nấm mem rõ nhưng không nhuộm được vỏ polysaccharid. Vì vậy, nấm xuất hiện như được vây quanh bởi một quang sáng. Vỏ nấm có thể được chứng minh bằng nhuộm mucicarmine.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh *Cryptococcus* của hệ thống thần kinh trung ương thường bắt đầu một



cách kín đáo với những triệu chứng chung bao gồm đau đầu, choáng váng, ngủ kém và mất ngủ phối hợp. Viêm màng não do cryptococcus không được điều trị chắc chắn gây tử vong. việc điều trị đòi hỏi dùng thuốc chống nấm hệ thống kéo dài. Viêm phổi do cryptococcus biểu hiện như một bệnh phổi tiến triển nặng dần lan toả.

9.5. Bệnh nấm histoplasma

Bệnh nấm Histoplasma là bệnh nấm gây nên do *Histoplasma capsulatum*, bệnh thường tự giới hạn nhưng cũng có thể dẫn đến bệnh u hạt hệ thống. Mặc dù hầu hết các trường hợp bệnh Histoplasma là không có triệu chứng, nhiễm khuẩn phát tán nặng dần xảy ra ở những người có miễn dịch trung gian tế bào bị cản trở. *H. capsulatum* là một nấm lưỡng hình phân bố toàn cầu, phát triển như mốc trong môi trường xung quanh và thường như nấm men trong cơ thể (37°C). Tế bào nấm men tròn và có phần thân kiềm ở trung tâm được vây quanh bởi một vùng sáng hoặc quang sáng. Nó lại được bao bọc bởi một vách tế bào cứng đường kính từ 2 đến 4 μm . Trong những tổn thương bã đậu, ở đây, nấm men bị thoái hoá, nhuộm tẩm bạc xác định sự còn lại của nấm men (Hình 26PL).

Dịch tễ học

Bệnh Histoplasma mắc phải do hít phải những bào tử nhiễm khuẩn của *H. capsulatum*. Nguồn dự trữ của nấm là phân chim và ở trong đất. Ở Mỹ, những vùng bệnh dịch địa phương cao là những vùng Đông và Trung Hoa kỳ, Tây Mexico, Trung Mỹ, các nước phía bắc của Nam Mỹ và Argentina. Ở những vùng nhiệt đới, các ổ dơi, các hang và đất gần các cây là các ổ phơi nhiễm.

Bệnh sinh

Bệnh nấm Histoplasma giống bệnh lao về nhiều mặt. Nhiễm khuẩn nguyên thủy bắt đầu với thực tượng các bào tử dính với những đại thực bào của phế nang. Giống như *M. tuberculosis*, *H. capsulatum* sinh sản trong những đại thực bào nguyên thủy về miễn dịch. Do nấm phát triển, có những đại thực bào bổ sung được chiêu mộ đến vị trí nhiễm khuẩn, tạo nên một vùng đông đặc của phổi. Một số ít đại thực bào đầu tiên mang nấm đến những hạch rốn phổi và trung thất rồi di khắp cơ thể. Ở đây, nấm gây nhiễm khuẩn tiếp những tế bào của hệ thống bạch cầu đơn nhân/đại thực bào. Nấm tăng sinh trong những đại thực bào được ký sinh cho đến khi túc chủ tạo được các phản ứng quá mẫn và miễn dịch do trung gian tế bào, thường trong 1 đến 3 tuần lễ. Phản ứng miễn dịch bình thường kiềm chế nấm ở hầu hết những người nhiễm khuẩn. Những đại thực bào đã bị hoạt hoá phá huỷ những nấm men đã bị thực bào, tạo thành những u hạt hoại tử ở vị trí nhiễm khuẩn.

Diễn biến của nhiễm khuẩn thay đổi theo kích thước của chất cấy truyền nhiễm khuẩn và tiềm năng miễn dịch của túc chủ. Hầu hết những nhiễm khuẩn (95%) là do những chất cấy truyền của nấm ở những người có tiềm năng miễn dịch. Chúng gây nhiễm khuẩn những vùng nhỏ của phổi và hạch bạch huyết vùng

và còn không gây chú ý. Mặt khác, việc hít phải một lượng lớn nấm khi chỗ ở của chim bị phá vỡ, có thể dẫn đến bệnh Histoplasma phổi tiến triển nhanh với một vùng đông đặc lớn, tổn thương hạch trung thất và rốn phổi nổi bật và sự lan tràn của nhiễm khuẩn tới gan, lách và tủy xương.

Bệnh Histoplasma phát tán phát sinh ở những người không tạo được một phản ứng miễn dịch hiệu quả với *H. encapsulatum*. Những trẻ em, người mắc AIDS, người được điều trị bằng corticosteroid có nguy cơ đặc biệt. Đồng thời, một số người với bệnh tạo cơ hội nhiễm khuẩn đã biết cũng phát sinh bệnh nấm Histoplasma phát tán.

Bệnh học

Bệnh nấm Histoplasma cấp tính có đặc điểm là sự phát sinh những u hạt hoại tử bã đậu trong phổi, các hạch trung thất và rốn phổi, lách và gan. Thời kỳ đầu trong diễn biến của nhiễm khuẩn, chất bã đậu được vây quanh bởi những đại thực bào, tế bào khổng lồ Langhans, lympho bào và tương bào. Những thể nấm men của *H. capsulatum* có thể được phát hiện cả trong những đại thực bào và trong chất bã đậu. Thông thường, những thành phần tế bào của u hạt biến mất một phần lớn và chất bã đậu vôi hoá tạo thành một "nhân xơ bã đậu".

Bệnh Histoplasma phát tán có đặc điểm là một xâm nhập cơ quan nặng dần với những đại thực bào chứa *H. capsulatum*. Trong những trường hợp nhẹ, phản ứng miễn dịch đủ để ức chế nhưng không loại trừ được nhiễm khuẩn. Trong những thời kỳ dài, bệnh còn khu trú chủ yếu trong đại thực bào của những cơ quan bị nhiễm khuẩn. Trong những trường hợp suy giảm miễn dịch nặng, các cụm lớn đại thực bào chứa đầy *H. capsulatum* xâm nhập gan, lách, phổi, ruột non, thượng thận và màng não.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết nhiễm khuẩn không có triệu chứng, nhưng với bệnh lan rộng, bệnh nhân biểu hiện sốt, đau đầu và ho. Các triệu chứng này tồn tại trong ít ngày đến ít tuần nên bệnh không cần điều trị.

Bệnh Histoplasma phát tán biểu hiện sút cân, sốt gián đoạn, suy yếu. Trong những trường hợp suy giảm miễn dịch nhẹ, bệnh có thể tồn tại và tiến triển trong nhiều năm, thậm chí hàng thập kỷ. Với suy giảm miễn dịch nặng hơn, bệnh nấm Histoplasma phát tán tiến triển nhanh, thường gây sốt cao, ho, giảm cả ba dòng tế bào máu và những thay đổi tình trạng tinh thần. Bệnh nấm Histoplasma phát tán được điều trị bằng các tác nhân chống nấm hệ thống.

9.6. Bệnh nấm *Coccidioides immitis*

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* là một nhiễm khuẩn nấm hoại tử mạn tính về lâm sàng và bệnh học giống bệnh lao. Bệnh gây nên do *Coccidioides immitis* bao gồm một giới hạn rộng của những nhiễm khuẩn bắt đầu như phế viêm ổ. Hầu hết các trường hợp là nhẹ, không có triệu chứng, giới hạn ở phổi và hạch bạch huyết

vùng. Đôi khi nhiễm khuẩn *C. immitis* lan tràn ra ngoài phổi gây bệnh đe dọa đến đời sống.

Dịch tễ học

C. immitis là một nấm lưỡng hình phát triển như nấm mốc trong đất. Ở đây, nó tạo thành những bào tử. Những bào tử được hít vào các phế nang và các tiểu phế quản tận, nở to ra thành những hình cầu để tạo thành những bào tử nang, những cấu trúc có chiều ngang 30 đến 60µm. Những bào tử nang được lấp đầy dần bởi những nội bào tử, chiều ngang từ 1 đến 5µm. Nó được tích lũy bởi quá trình tạo nội bào tử, một quá trình duy nhất trong các nấm gây bệnh. Những bào tử nang thường vỡ ra và giải phóng những nội bào tử và rồi lại lặp lại chu kỳ.

C. immitis có trong đất, trong những vùng khí hậu giới hạn, đặc biệt các vùng sống của Sonoran ở Tây bán cầu. Đây là những vùng có mùa hè nóng, ít mưa và mùa đông nhẹ. Ở Mỹ, những vùng rộng lớn của California, Arizona, New Mexico và Texas là nơi cư trú tự nhiên của *C. immitis*. Bệnh đặc biệt phổ biến ở thung lũng San Joaquin của California, ở đây được gọi là "sốt thung lũng".

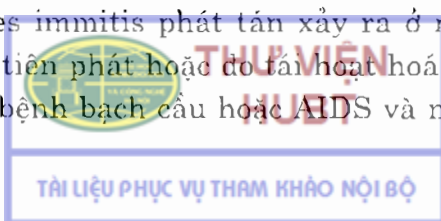
Những người sống lâu dài trong các vùng bệnh dịch địa phương hầu như chắc chắn bị nhiễm *C. immitis* và ngay cả những chuyến đến thăm ngắn ở những vùng này cũng có thể bị nhiễm nấm (thường không có triệu chứng). Khí hậu khô, gió thổi những bào tử nấm vào không khí tạo thuận lợi cho nhiễm nấm. Bệnh nấm coccidioides không lây nhiễm.

Bệnh sinh

Bệnh nấm coccidioides bắt đầu với những phế quản phế viêm ổ ở vị trí bào tử lắng đọng. Những bào tử nấm này kích thích xâm nhập viêm bao gồm những bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào, nhưng những bào tử sống sót qua sự tấn công dữ dội của những tế bào viêm "chưa quen" miễn dịch. Túc chủ không thể kiểm soát được nhiễm khuẩn cho đến khi những tế bào viêm bị hoạt hoá. Với sự khởi phát của phản ứng quá mẫn đặc biệt và những phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào, những u hạt hoại tử được hình thành, giết hoặc chứa nấm.

Giống như bệnh lao và bệnh nấm histoplasma, diễn biến của nhiễm nấm coccidioides thay đổi theo khối lượng của nguyên liệu cấy nhiễm khuẩn và tình trạng miễn dịch của túc chủ. Một giới hạn rộng của bệnh từ một bệnh cấp tính, giới hạn tới những nhiễm phát tán. Bệnh nấm coccidioides bắt đầu với phế quản phế viêm ổ. Hầu hết những nhiễm khuẩn xảy ra với một lượng nấm cấy truyền nhỏ ở những túc chủ có tiềm năng miễn dịch và là bệnh cấp tính, giới hạn. Tổn thương phổi lan rộng và bệnh phát nhanh chóng có thể xảy ra ở những người từ một vùng không có bệnh dịch địa phương phơi nhiễm với những số lượng lớn nấm.

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* phát tán xảy ra ở những người bị suy giảm miễn dịch, hoặc từ nhiễm tiên phát hoặc do tái hoạt hoá của một bệnh cũ. Những bệnh nhân với u lympho, bệnh bạch cầu hoặc AIDS và những người được điều trị



ức chế miễn dịch có nguy cơ phát tán bệnh. Một số nhóm chủng tộc, bao gồm những người Philippin, người châu Á khác, người da đen đặc biệt nhạy cảm với sự phát tán của bệnh nấm *Coccidioides immitis*, có lẽ vì những sai sót miễn dịch đặc hiệu. Nguy cơ phát tán của bệnh nấm này ở những người Philippin hiện nay cao gấp 175 lần so với người da trắng. Những người phụ nữ đang có mang cũng thường nhạy cảm với sự lan tràn của bệnh nếu họ mắc nhiễm khuẩn tiên phát trong nửa sau của thời kỳ có mang.

Bệnh học

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* giới hạn, cấp tính gây nên một tổn thương đơn độc hoặc một vùng đông đặc thành mảng của phổi, trong đó những phế nang tổn thương bị xâm nhập bởi những bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào. Những khối cầu nhỏ của *C. immitis* kích thích xâm nhập của những đại thực bào, trong khi những nội bào tử thu hút chủ yếu những bạch cầu đa nhân trung tính. Với sự khởi đầu của phản ứng miễn dịch, một u hạt hoại tử bã đậu phát sinh. Một phản ứng miễn dịch có hiệu quả làm cho u hạt khối, đôi khi để lại một nhân xơ bã đậu bao gồm chất bã đậu và một riềm đại thực bào còn lại và một vỏ xơ mỏng. Trái với bệnh nấm *Histoplasma* những u hạt cũ của bệnh nấm *Coccidioides immitis* hiếm khi vô hiệu.

Những khối cầu nhỏ và các nội bào tử của *C. immitis* nhuộm với hematoxylin và eosin. Các khối cầu nhỏ trong những giai đoạn khác nhau xuất hiện như những vùng kiềm tính. Những khối cầu nhỏ thuần thực (bào tử nang) chứa những thể nội bào tử xuất hiện như những vòng kiềm tính nhỏ hơn. Như trong những nhiễm khuẩn nấm khác, nhuộm PAS và GMS có thể được sử dụng để tăng cường nhuộm màu của *C. immitis* (Hình 27PL).

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* phát tán gây tổn thương hầu như ở bất kỳ vị trí nào của cơ thể và có thể xuất hiện ở một vị trí ngoài lồng ngực đơn thuần hoặc như một bệnh lan rộng, bao gồm những tổn thương của da, xương, màng não, gan, lách và đường tiết niệu sinh dục. Phản ứng viêm ở những vị trí bệnh phát tán thay đổi lớn, từ một xâm nhập của những bạch cầu đa nhân trung tính đến một phản ứng u hạt.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm *Coccidioides immitis* là một bệnh có những biểu hiện lâm sàng ở các mức độ khác nhau, từ một nhiễm khuẩn hô hấp không rõ trên lâm sàng đến một bệnh phát tán và gây tử vong nhanh. Những thầy thuốc ở những vùng có bệnh dịch địa phương có kinh nghiệm nhất trong chẩn đoán bệnh nấm *Coccidioides immitis*, nhận thấy rằng không có một dấu hiệu hoặc triệu chứng nào có thể là biểu hiện của nhiễm khuẩn này. Vì vậy, nó biểu hiện như sự kết hợp của bệnh giang mai và sốt thương hàn.

Hầu hết những người mắc bệnh nấm *Coccidioides immitis* (>60%) không có triệu chứng. Những người khác biểu hiện như một hội chứng giống cúm, có đặc

điêm là sốt, ho, đau ngực và tình trạng khó chịu. Nhiễm khuẩn thường khởi một cách tự phát. Sự tạo thành hang là một biến chứng phổ biến nhất của bệnh nấm *C. immitis* phổi, mặc dù nó chỉ xảy ra ở một số ít bệnh nhân (<5%). Hang có thể nhầm với bệnh lao, thường chỉ có một hang và có thể tồn tại trong nhiều năm. Sự tiến triển hoặc tái hoạt hoá của bệnh có thể dẫn đến những tổn thương phá huỷ của phổi hoặc trầm trọng hơn là một bệnh phát tán.

Những dấu hiệu và triệu chứng của bệnh nấm *C. immitis* thay đổi theo vị trí bị tổn thương. Viêm màng não do *C. immitis* biểu hiện là đau đầu, sốt, biến đổi của tình trạng tinh thần, co giật và thường tử vong nếu không điều trị. Những tổn thương da của bệnh nấm *C. immitis* phát tán thường có hình ảnh mụn cóc. Ngay cả được điều trị bằng amphotericin B, tiên lượng thường xấu trong bệnh nấm *C. immitis* phát tán.

9.7. Bệnh nấm Blastomyces

Bệnh nấm Blastomyces là một bệnh u hạt và mưng mủ mạn tính của phổi, thường dẫn đến sự phát tán của bệnh tới những vị trí khác của cơ thể, chủ yếu là da và xương. Nấm gây bệnh là *Blastomyces dermatitidis*, một nấm lưỡng hình phát triển như mốc trong đất ẩm, ẩm, giàu những vật liệu thực vật đang mục nát.

Dịch tễ học

Bệnh nấm Blastomyces mắc phải do hít phải những bào tử nhiễm khuẩn từ đất. Nhiễm khuẩn xảy ra trong những vùng địa lý giới hạn của Bắc Mỹ, Trung và Nam Mỹ, châu Phi và có thể cả Trung đông. Ở Mỹ, nấm thành dịch địa phương dọc theo các vùng của sông Mississippi, sông Ohio và sông St. Lawrence. Sự xáo trộn đất, hoặc do xây dựng, hoặc do các hoạt động giải trí như săn bắn hoặc cắm trại dẫn đến việc hình thành các khí dung có chứa những bào tử nấm.

Bệnh sinh

Những bào tử của *B. dermatitis* được hít vào nảy mầm để tạo thành những nấm men, chúng sinh sản bằng cách nảy chồi. Tác chủ phản ứng với nấm tăng sinh bằng sự xâm nhập của những bạch cầu da nhân trung tính và đại thực bào, gây phế quản phế viêm ổ. Mặc dù có phản ứng viêm, nấm vẫn tồn tại cho đến khi khởi đầu của một phản ứng quá mẫn đặc hiệu và miễn dịch do trung gian tế bào, khi những bạch cầu da nhân trung tính và đại thực bào đã hoạt hoá giết chúng.

Bệnh học

Nấm Blastomyces thường gây bệnh ở phổi. Ở đây, nhiễm khuẩn thường gây những vùng đông đặc nhỏ của phổi. *B. dermatitidis* gây nên một phản ứng viêm hỗn hợp mưng mủ và u hạt, ngay cả ở trên cùng một bệnh nhân, những tổn thương có thể thay đổi từ những áp xe bạch cầu da nhân trung tính đến những u hạt tế bào bán liên. Mặc dù bệnh phổi thường khởi do sẹo hoá, một số bệnh nhân phát

triển những tổn thương kê hoặc hang tiến triển nặng dần. Khi nhiễm khuẩn lan tràn ra ngoài phổi, da (>50%) và xương (>10%) là những vị trí tổn thương phổ biến. Nhiễm khuẩn da thường kích thích một quá sản giả ung thư biểu mô rõ rệt, gây hình ảnh mụn cóc của tổn thương.

Những vùng nhiễm khuẩn chứa nhiều *B. dermatitidis*, chúng có hình cầu và chiều ngang từ 8 đến 14µm với những chồi đáy rộng và nhiều nhân ở thể trung tâm. Với nhuộm hematoxylin eosin, nấm men xuất hiện như những vòng với các vách tế bào rõ, dày. Nấm men có thể được tìm thấy trong những tế bào bán liên, đại thực bào, tế bào khổng lồ hoặc chúng có thể nằm tự do trong những áp xe.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm *Blastomyces* phổi là giới hạn ở một phần ba các trường hợp. Nhiễm khuẩn cấp có triệu chứng của một bệnh giống cúm với sốt, đau khớp và đau cơ. Bệnh phổi tiến triển nặng dần có đặc điểm là sốt nhẹ, sút cân, ho và xâm nhập thùy trên của phổi nổi bật trên hình chụp X quang lồng ngực. Những tổn thương da, thường giống ung thư biểu mô vảy của da, là biểu hiện phổ biến nhất của bệnh phát tán ngoài phổi. Mặc dù nhiễm khuẩn ở phổi đã khỏi hoàn toàn, ở một số bệnh nhân, bệnh nấm *Blastomyces* có thể xuất hiện ở những vị trí xa nhiều tháng hay nhiều năm sau đó.

9.8. Bệnh nấm paracoccidioides (bệnh nấm Blastomyces Nam Mỹ)

Bệnh nấm paracoccidioides là một nhiễm khuẩn u hạt mạn tính bắt đầu với tổn thương phổi mạn tính và phát tán để gây tổn thương da, họng, tuyến thượng thận và những đại thực bào của gan, lách và hạch. Nấm gây bệnh là *Paracoccidioides brasiliensis*, một loại nấm lưỡng hình, thể mốc của nấm được cho là có trong đất.

Dịch tễ học

Bệnh nấm *Paracoccidioides* mắc phải do hít phải những bào tử từ môi trường trong những vùng giới hạn của Trung và Nam Mỹ. Hầu hết những nhiễm khuẩn là không có triệu chứng. Việc tái hoạt hoá của một nhiễm khuẩn tiềm tàng xảy ra, và một số người có thể phát sinh bệnh hoạt động nhiều năm sau khi ra khỏi vùng bệnh dịch địa phương. Đáng chú ý là nam giới mắc những nhiễm khuẩn không triệu chứng 15 lần phổ biến hơn phụ nữ, có lẽ do ảnh hưởng của hormon trong chuyển đổi nấm thành pha nấm men.

Bệnh học

Bệnh nấm *Paracoccidioides* có thể chỉ gây tổn thương phổi hoặc nhiều vị trí ngoài phổi, phổ biến nhất là da, những bề mặt niêm mạc và những hạch bạch huyết. *P. brasiliensis* kích thích một phản ứng hỗn hợp mưng mủ và u hạt, tạo nên những tổn thương giống như trong bệnh nấm *blastomyces* hoặc *coccidioides*.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm paracoccidioides thường là một bệnh cấp giới hạn và triệu chứng tối thiểu. Những tổn thương của phổi tiến triển nặng dần giống những triệu chứng của bệnh lao. Những loét da niêm – mạc mạn tính là biểu hiện thường gặp nhất của bệnh ngoài phổi.

9.9. Bệnh nấm Sporotrichum

Bệnh nấm Sporotrichum là một nhiễm khuẩn mạn tính của da, các mô dưới da và hạch bạch huyết vùng gây nên do *Sporothrix schenckii*. Loại nấm lưỡng hình này phát triển như mốc trong đất, những vật liệu thực vật đang mục nát và trong cơ thể như những nấm men.

Dịch tễ học

Bệnh nấm Sporotrichum là bệnh dịch địa phương trong những vùng của châu Mỹ và Nam Phi. Hầu hết các trường hợp bệnh da là hậu quả của việc cấy truyền nấm do tai nạn từ những gai, những mảnh vỡ hoặc vận chuyển cây lau, cỏ. Bệnh nấm Sporotrichum da đặc biệt phổ biến ở những người làm vườn, (đặc biệt là những người trồng hoa hồng), những công nhân của vườn ươm cây, và những người khác bị những vết trầy xước trong khi làm việc với đất, rêu, cỏ khô, gỗ. Tuy nhiên, những động vật nhiễm khuẩn, đặc biệt là mèo cũng có thể truyền bệnh.

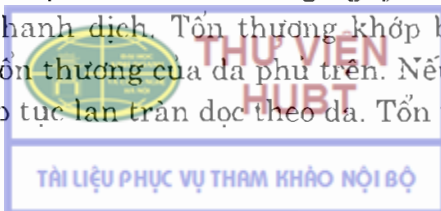
Bệnh học

Khi cấy truyền vào da, *S. schenckii* tăng sinh tại chỗ kích thích phản ứng viêm gây ra một tổn thương loét nốt. Nhiễm khuẩn thường lan dọc theo các kênh bạch mạch dưới da gây nên một chuỗi những tổn thương da dạng cục tương tự. Những bệnh ngoài da ít phổ biến hơn tổn thương da. Tổn thương khớp và xương là thể phổ biến nhất của những bệnh không phải của da và những nhiễm khuẩn của cổ tay, khuỷu tay, mắt cá chân hoặc khớp gối chiếm hầu hết (80%) các trường hợp.

Những tổn thương của bệnh nấm Sporotrichum của da thường tập trung ở trung bì hoặc mô dưới da. Vùng chu vi của các nốt là những u hạt và vùng trung tâm mưng mủ. Da xung quanh biểu hiện quá sản giả ung thư biểu mô mạnh. Một số nấm men được vây quanh bởi một vùng ưa eosin và được gọi là thể sao. Những chất vây quanh nấm men (chất Splendore–Hoeppli) có lẽ bao gồm những phức hợp kháng nguyên kháng thể.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh nấm Sporotrichum của da bắt đầu như một tổn thương cục duy nhất ở vị trí cấy truyền, điển hình ở bàn tay, cánh tay hoặc chân. Nhiều tuần lễ sau khi xuất hiện tổn thương đầu tiên, những tổn thương cục bổ sung có thể xuất hiện dọc theo đường dẫn lưu bạch mạch của tổn thương nguyên phát. Những cục thường bị loét và chảy dịch máu thanh dịch. Tổn thương khớp biểu hiện đau và sưng của khớp bị bệnh, không có tổn thương của da phủ trên. Nếu không điều trị, bệnh nấm Sporotrichum của da tiếp tục lan tràn dọc theo da. Tổn thương da đáp ứng với điều



trị iod hệ thống, nhưng bệnh nấm Sporotrichum không ở da đòi hỏi điều trị chống nấm hệ thống.

9.10. Bệnh nấm Chromomyces

Bệnh nấm Chromomyces là nhiễm khuẩn mạn tính của da gây nên do nhiều loại nấm sống như những thực vật hoại sinh trong đất và những vật liệu thực vật đang mục nát. Nấm có màu nâu, tròn, vách dày, chiều ngang 8 μm và giống như “đồng xu bằng đồng”. Nhiễm khuẩn phổ biến nhất ở những công nhân nông nghiệp đi chân đất ở những vùng nhiệt đới. Ở những người này, nấm được cấy truyền do chấn thương, thường ở dưới khớp gối. Những tổn thương bắt đầu như những mụn mủ và sau nhiều năm trở thành mụn cóc, đóng vảy và đôi khi loét. Nhiễm khuẩn lan tràn do phát triển liên tục, qua những bạch mạch và đôi khi có thể gây tổn thương toàn bộ chân.

9.11. Nấm da

Các nấm da là những nấm gây nhiễm khuẩn nông khu trú của những mô sừng hoá bao gồm da, lông và móng. Có khoảng 40 loại nấm da được chia làm ba hệ: Trichophyton, Microsporum và Epidermophyton. Mặc dù những nhiễm khuẩn nấm da là những bệnh không quan trọng nhưng chúng là những bệnh da phổ biến nhất làm người ta cần sự chăm sóc y tế. Những nấm da tồn tại trên đất, trên các động vật và trên người. Hầu hết những nhiễm khuẩn nấm da ở các nước ôn đới mắc phải do tiếp xúc với những người có tóc hoặc da bị nhiễm khuẩn.

Bệnh học

Nấm da tăng sinh trên những mô sừng hoá bề mặt thường không thể sống sót dài hơn. Ở da, chúng lan tràn theo hướng ly tâm từ vị trí cấy truyền, tạo nên những tổn thương tròn, lan rộng với những bờ có giới hạn rõ rệt.

Nhiễm khuẩn nấm da gây dày biểu mô vảy, làm tăng số lượng các tế bào sừng hoá. Những tổn thương đủ nặng để cần sinh thiết cho thấy một xâm nhập viêm lympho bào nhẹ trong trung bì. Những sợi nấm và những bào tử của nấm da gây nhiễm khuẩn được giới hạn ở phần không còn sống của da, tóc và móng.

Biểu hiện lâm sàng

Những nhiễm khuẩn nấm da được gọi theo vị trí của tổn thương (ví dụ da đầu, bệnh nấm da đầu; chân, bệnh nấm da chân; móng, bệnh nấm móng; các vùng hàm của háng, bệnh nấm da đùi). Những nhiễm khuẩn này thay đổi từ bệnh không triệu chứng đến phát ban, ngứa, hết sức khó chịu. Những nhiễm khuẩn nấm da được điều trị bằng những tác nhân chống nấm mới.

9.12. U nấm

U nấm là một nhiễm khuẩn tiến triển chậm, khu trú, thường gây biến dạng da, các mô mềm và xương gây nên do sự cấy truyền của nấm cư trú trong đất và

những vi khuẩn sợi. Chân là vị trí nhiễm khuẩn phổ biến nhất và được gọi là chân Madura. Những nấm gây bệnh bao gồm *Madurella Mycetomatis*, *Petridium boydii*, *Actinomadura Madurac* và *Norcadia brasiliensis*.

Dịch tế học

U nấm thường xảy ra trong các vùng nhiệt đới, ở những người làm trang trại và những người lao động ngoài trời thường dễ bị chấn thương da. Chân là vị trí tổn thương phổ biến nhất ở những nơi người ta đi chân trần trên đất ướt sũng. Việc ngâm chân thường xuyên làm trợt da, tạo thuận lợi cho việc cấy truyền sâu của nấm trong đất.

Bệnh học

Trong mô dưới da, nấm được cấy truyền vào tầng sinh, lan tràn tới các mô kế cận, kể cả xương. Nhiễm khuẩn kích thích một xâm nhập viêm hỗn hợp tạo mủ và u hạt, thường không loại trừ được nấm gây nhiễm khuẩn. Mô hạt vây quanh và sẹo hoá gây biến dạng tiến triển nặng dần ở những vị trí tổn thương.

Một u nấm bắt đầu như một áp xe dưới da lan rộng chậm để tạo thành nhiều áp xe nối thông với nhau bởi những đường xoang. Những đường xoang thường dẫn lưu ra bề mặt da. Những áp xe chứa các cụm vi khuẩn hoặc nấm kết lại với nhau được vây quanh bởi những bạch cầu đa nhân trung tính và một lớp ngoài của viêm u hạt. Các cụm nấm được gọi là “những hạt” giống “những hạt lưu huỳnh” của bệnh nấm actinomyces.

Biểu hiện lâm sàng

Một u nấm lúc đầu biểu hiện như một vùng sưng khu trú, không đau ở vị trí tổn thương xâm nhập. Tổn thương lan tràn chậm, thường gây nên những đường xoang, có xu hướng theo các bình diện cân, lan tràn sang bên và xuống sâu qua mô liên kết, cơ và xương. Điều trị thường là cắt bỏ triệt căn vùng bị tổn thương.

10. NHIỄM ĐỘNG VẬT ĐƠN BÀO

Động vật đơn bào là những tế bào nhân chuẩn thuộc ba lớp chung: amíp, có lông roi và thoa trùng. Amíp vận động bằng cách phóng ra những phần kéo dài của bào tương được gọi là chân-giá. Những trùng roi vận động qua những cấu trúc giống sợi chỉ được gọi là những roi, nó mọc ra từ các màng tế bào. Các thoa trùng không có các bào quan vận động và cũng khác với amíp và trùng roi về cách sinh sản.

Những động vật đơn bào gây bệnh ở người theo các cơ chế khác nhau. Một số, chẳng hạn như amíp *Entamoeba histolytica* là những ký sinh trùng ngoài tế bào có khả năng tiêu hoá và xâm nhập các mô ở người. Các loại khác, chẳng hạn như những ký sinh trùng sốt rét plasmodium là những ký sinh trùng nội tế bào bắt buộc, chúng nhân lên trong các tế bào của người, vì vậy giết chết tế bào. Các loại khác, chẳng hạn như trypanosoma gây tổn thương mô ở người, chủ yếu qua những

562

người, ở đây chúng sinh sản vô tính (sinh sản nứt rời— schizogony). Những thoa trùng lưu thông xâm nhập nhanh chóng vào tế bào gan và sinh sản trong gan, sinh ra nhiều ký sinh trùng con, được gọi là những tiểu thể hoa cúc (merozoites—pha ngoài hồng cầu). Trong 2 đến 3 tuần của nhiễm khuẩn gan, những tiểu thể hoa cúc đi vào dòng máu bằng cách phá vỡ tế bào gan của túc chủ và xâm nhập vào hồng cầu, tạo nên pha hồng cầu của nhiễm khuẩn.

Những tiểu thể hoa cúc sống nhờ vào hemoglobin, phát triển và sinh sản trong những hồng cầu. Trong 2 đến 4 ngày, thế hệ con cháu thuần thực của những thể hoa cúc được sinh ra. Sự bùng nổ từ những hồng cầu nhiễm khuẩn này và sự xâm nhập vào những hồng cầu chưa bị nhiễm khuẩn trước đó, khởi đầu cho một chu kỳ mới của hiện tượng ký sinh hồng cầu. Chu kỳ hồng cầu được nhắc lại nhiều lần. Cuối cùng, những tiểu quần thể tiểu thể hoa cúc biệt hoá thành các thể hữu tính, được gọi là những giao tử bào. Khi hút máu một túc chủ nhiễm khuẩn, muỗi nuốt những giao tử bào, do đó hoàn thiện chu kỳ sống của ký sinh trùng sốt rét.

Việc vỡ những hồng cầu bị nhiễm khuẩn gây rét run và sốt rét do việc giải phóng những vật liệu gây sốt. Thiếu máu là hậu quả của việc vỡ những hồng cầu nhiễm khuẩn lưu thông và do việc cách ly những tế bào trong lách to. Gan lách to ra phản ánh phản ứng của những thực bào đơn nhân cố định của gan và lách với sự ký sinh và phá huỷ hồng cầu.

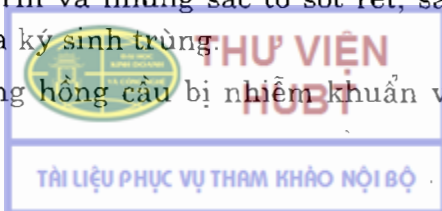
P. falciparum, nguyên nhân của sốt rét ác tính, gây bệnh xâm phạm hơn nhiều so với những ký sinh trùng sốt rét khác. Loại ký sinh trùng sốt rét này được phân biệt với những ký sinh trùng sốt rét khác bởi bốn đặc điểm:

- Không có giai đoạn ngoài hồng cầu (gan) thứ phát.
- Ký sinh trong những hồng cầu bất kỳ tuổi nào gây ký sinh trùng huyết rõ rệt và thiếu máu. Trong những typ khác của sốt rét, chỉ có các tiểu quần thể của hồng cầu (các thể non hoặc già) bị ký sinh và vì vậy ký sinh trùng huyết ở mức thấp và chỉ xảy ra thiếu máu nhẹ hơn.
- Có thể có nhiều ký sinh trùng trong một tế bào hồng cầu.
- *P. falciparum* làm thay đổi những đặc điểm của dòng chảy và đặc tính dính của những hồng cầu bị nhiễm khuẩn, vì vậy chúng dính vào những tế bào nội mô của các huyết quản nhỏ. Việc tắc các huyết quản nhỏ thường gây thiếu máu mô nặng, có lẽ nó là yếu tố quan trọng nhất trong độc tính của *P. falciparum*.

Bệnh học

Trong tất cả các thể của sốt rét, lách và gan to ra do những hồng cầu bị thu giữ bởi hệ thống thực bào đơn nhân cố định. Những cơ quan của hệ thống này (gan, lách, các hạch bạch huyết) có màu xám (“màu xám đá”) do những đại thực bào chứa đầy hemosiderin và những sắc tố sốt rét, sản phẩm cuối cùng của việc tiêu hoá hemoglobin của ký sinh trùng.

Việc dính của những hồng cầu bị nhiễm khuẩn vào nội mô của các vi mạch



trong sốt rét do *P. falciparum* có hai hậu quả. Thứ nhất, những hồng cầu nhiễm ký sinh trùng đã dính vào những tế bào nội mô không lưu thông, vì vậy những bệnh nhân sốt rét *falciparum* nặng có ít ký sinh trùng lưu thông. Thứ hai, những mao mạch của các cơ quan ở sâu, đặc biệt là não trở nên bị tắc, dẫn đến thiếu máu của não, thận và phổi. Não của những người chết vì sốt rét thể não có xung huyết và huyết khối, được vây quanh bởi phù và xuất huyết (“xuất huyết vòng”). Tắc của dòng máu trong thận gây suy thận cấp trong khi tiêu huyết nội mạch dẫn đến bệnh hư thận hemoglobin huyết (sốt nước đen). Ở phổi, tổn thương những mao mạch phổi gây phù phổi và viêm phế nang cấp tính.

Biểu hiện lâm sàng

Những cơn lặp lại của rét run và sốt cao, được biết như những cơn kịch phát là đặc trưng của sốt rét. Những cơn kịch phát bắt đầu với rét run và đau đầu. “Pha lạnh” này của cơn kịch phát theo sau bởi “pha nóng” của sốt cao và mạch nhanh, thường kèm theo buồn nôn, nôn và đau bụng. Sốt cao gây giãn mạch rõ rệt và thường kết hợp với hạ huyết áp thể đứng. Khi sốt hạ sau nhiều giờ, bệnh nhân thường mệt mỏi và ướt sũng mồ hôi, “pha ướt” của cơn kịch phát.

Một giai đoạn kéo dài 2 đến 3 ngày, sau đó bệnh nhân cảm thấy khoẻ rồi lại đến một cơn kịch phát mới. Những cơn kịch phát thường tái phát sau nhiều tuần, thường nhẹ hơn vì người nhiễm khuẩn có phản ứng miễn dịch. Mỗi cơn kịch phát tương ứng với việc vỡ những hồng cầu nhiễm khuẩn và giải phóng các tiểu thể hoại tử tế bào. Vì hệ thống đại thực bào đơn nhân phản ứng với nhiễm khuẩn, bệnh nhân thường có gan lách to. Lách to có thể đạt tới kích thước rất lớn (một số lách to nhất được phát hiện là do tác động của sốt rét. Cường lách có thể làm nặng thêm thiếu máu do nhiễm khuẩn sốt rét). Nhiễm khuẩn *P. falciparum* gây bệnh nặng hơn các thể khác của sốt rét. Khi mức ký sinh trùng huyết phát triển, sốt có thể trở nên thực sự liên tục. Tổn thương thiếu máu với não gây những triệu chứng thay đổi từ ngủ mơ màng đến các ảo giác và những thay đổi hành vi đến co giật và hôn mê. Bệnh của hệ thống thần kinh trung ương có tỷ lệ tử vong từ 20 đến 50%.

Sốt rét được chẩn đoán bằng việc phát hiện những ký sinh trùng trên những phiến đồ nhuộm Giemsa của máu ngoại vi và các loại khác nhau của *Plasmodia* được phân biệt bằng hình thái của chúng trong những hồng cầu bị nhiễm khuẩn. Bệnh sốt rét không phải do *P. falciparum* được điều trị bằng chloroquin đường miệng, đôi khi dùng thêm primaquin. Việc điều trị sốt rét do *P. falciparum* đã thay đổi, những phương pháp điều trị mới đang được phát triển để đối phó với thách thức kháng thuốc chloroquin mở rộng.

10.2. Nhiễm Babesia

Nhiễm Babesia là một nhiễm khuẩn giống sốt rét gây nên do động vật nguyên sinh loại Babesia được truyền do ve thân cứng.



Dịch tế học

Nhiễm Babesia phổ biến ở động vật và ở một số địa phương là nguyên nhân của những mất mát kinh tế quan trọng với công nghiệp chăn nuôi. Trái lại, nhiễm khuẩn ở người còn rất hiếm gặp, ký sinh trùng chỉ gây nhiễm khuẩn ở người khi chúng đi vào chu kỳ bệnh động vật truyền sang người giữa ve truyền bệnh và túc chủ động vật có xương sống. Bệnh nhiễm Babesia đã được báo cáo ở châu Âu và Bắc Mỹ.

Bệnh sinh và bệnh học

Những tác nhân gây bệnh, giống sốt rét, xâm nhập và phá huỷ hồng cầu. Tuy nhiên, chúng khác với ký sinh trùng sốt rét về nhiều đường: chúng (1) được truyền do ve, (2) không tạo sắc tố, (3) không sinh ra các thể giới tính và (4) không có giai đoạn ngoài hồng cầu. Babesia spp gây nhiễm khuẩn nhiều động vật bao gồm thú có sừng, ngựa, chó. Những ký sinh trùng được ve nuốt vào khi chúng đốt các động vật bị nhiễm khuẩn, sau đó ký sinh trùng được truyền qua tuyến nước bọt khi ve đốt người. Babesia spp xâm nhập hồng cầu, ở đây, ký sinh trùng có hình ảnh dạng amíp, tròn, hình gậy hoặc không đều. Chúng có đường kính từ 1 đến 5 μm , khi nhuộm Giemsa, bào tương xanh lơ và một khối chất nhiễm sắc màu đỏ.

Biểu hiện lâm sàng

Cắt lách và đại tháo đường là những yếu tố tạo khuynh hướng cho nhiễm Babesia. Sau một giai đoạn ủ bệnh từ 2 đến 6 tuần, bệnh nhân bị khởi phát đột ngột với rét run và sốt, đôi khi có cơn đau nhức và đau cơ, mệt lả, vàng da, nước tiểu sẫm và ỉa chảy. Xâm nhập tiến triển nặng dần và phá huỷ hồng cầu gây hemoglobin huyết, hemoglobin niệu và suy thận. Bệnh có giới hạn, nhưng những trường hợp nhiễm khuẩn không được kiểm soát có thể gây tử vong. Babesia spp. đề kháng với hầu hết những thuốc chống động vật nguyên sinh ở người.

10.3. Bệnh Toxoplasma

Bệnh Toxoplasma là một bệnh nhiễm khuẩn phân bố toàn cầu gây nên do động vật nguyên sinh Toxoplasma gondii. Hầu hết những trường hợp nhiễm khuẩn không có triệu chứng, nhưng khi bệnh xảy ra ở thai nhi hoặc ở một người suy giảm miễn dịch, bệnh hoại tử tàn phá có thể xảy ra.

Dịch tế học và bệnh sinh

Ở một số vùng (ví dụ ở Pháp), tỷ lệ nhiễm khuẩn T. gondii vượt quá 80% những người trưởng thành; ở các vùng khác (ví dụ vùng Tây Nam của Mỹ) chỉ ít người bị nhiễm khuẩn. T. gondii gây nhiễm khuẩn một giới hạn rộng những động vật và chim như những túc chủ trung gian. Túc chủ cuối cùng là mèo. Mèo bị nhiễm khuẩn do nuốt phải những nang nấm trong các mô của một con chuột bị nhiễm khuẩn hoặc một túc chủ trung gian khác. Trong biểu mô ruột non của mèo, nang giai đoạn nhân lên kết thúc với việc thải ra các tế bào phụ tạo noãn. Những tế bào phụ tạo noãn bào tử trong phân và đất rồi biệt hoá thành các kén bào tử có

chứa các thoa trùng. Những kén bào tử được nuốt vào bởi những túc chủ trung gian để hoàn thiện chu kỳ sống. *T. gondii* có hai giai đoạn trong mô, tachyzoit và bradyzoit, cả hai đều có hình liềm, kích thước $2 \times 6\mu\text{m}$. Trong những nhiễm khuẩn cấp tính, tachyzoit nhân lên nhanh chóng để tạo thành nhóm trong nội bào của những tế bào bị nhiễm khuẩn. Quá trình này thường gây vỡ tế bào. Những Tachyzoit lan tràn từ ruột qua các bạch mạch tới các hạch bạch huyết vùng và qua máu tới tim, phổi, gan, não và các tạng khác. Trong nhiễm khuẩn mạn tính, tác nhân gây bệnh, được gọi là bradyzoit nhân lên chậm. Những bradyzoit tàng trữ một vật liệu PAS dương tính và hàng trăm toxoplasma được đóng gói kín trong “những nang”. Những nang này có nguồn gốc từ những hốc nội bào, mở rộng vượt ra ngoài kích thước bình thường của một tế bào và đẩy nhân ra ngoài vi. Trừ những nhiễm khuẩn bẩm sinh, bệnh Toxoplasma là bệnh mắc phải do ăn phải những thể gây nhiễm khuẩn của Toxoplasma. Ở các vùng dịch, nhiễm khuẩn thường là mắc phải ở trẻ em, những tế bào phụ tạo noãn trong đất bị ô nhiễm là nguồn chính của nhiễm khuẩn. Ở các nước phát triển, việc ăn phải thịt không nấu chín hoàn toàn (thịt cừ non và thịt lợn) có chứa những nang mô Toxoplasma là cơ chế chính của nhiễm khuẩn. Các nguồn khác của nhiễm khuẩn là phân mèo. Những tế bào tạo noãn gây ô nhiễm tay và thức ăn của người sống gần gũi mật thiết với mèo. Nhiễm khuẩn bẩm sinh mắc phải do truyền qua rau thai của các thể nhiễm khuẩn từ người mẹ bị nhiễm khuẩn cấp tính (thường không có triệu chứng) tới thai nhi.

Nhiễm khuẩn hoạt động thường kết thúc bởi những phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào. Trong hầu hết những trường hợp nhiễm khuẩn *T. gondii*, việc phá huỷ mô ít có ý nghĩa xảy ra trước khi phản ứng miễn dịch chuyển pha cấp của nhiễm khuẩn trở thành được kiểm soát và người bị nhiễm khuẩn chịu tác động lâm sàng ít. Tuy nhiên, *T. gondii* gây ra một nhiễm khuẩn tiềm tàng do việc tạo thành các nang mô của *T. gondii* ngủ trong những tế bào nhiễm khuẩn. Những *T. gondii* này sống sót qua hàng thập kỷ trong các tế bào túc chủ. Nếu người bị nhiễm khuẩn mất miễn dịch do trung gian tế bào, tác nhân gây bệnh có thể nổi lên từ thể nang hoá của nó và gây lại một nhiễm khuẩn phá huỷ.

Hội chứng bệnh hạch Toxoplasma

Bệnh học

Biểu hiện thường gặp nhất của nhiễm *T. gondii* ở một túc chủ có tiềm năng miễn dịch là bệnh hạch. Thực ra, bất kỳ nhóm hạch nào cũng có thể bị tổn thương, nhưng những hạch cổ to là rõ ràng nhất. Hình ảnh mô học của những hạch bị nhiễm khuẩn là rõ rệt với nhiều tế bào bán liên vây quanh và xâm lấn những trung tâm mầm phản ứng.

Biểu hiện lâm sàng

Trong những viêm hạch Toxoplasma, bệnh nhân có các hạch bạch huyết vùng to, chắc, đôi khi kèm theo sốt, đau họng, gan lách to và những lympho bào không



diễn hình lưu thông. Viêm gan, viêm cơ tim và viêm cơ vừa được báo cáo. Bệnh hạch thường khỏi một cách tự phát sau nhiều tuần đến nhiều tháng, ít khi cần điều trị.

Nhiễm Toxoplasma bẩm sinh

Nhiễm khuẩn *T. gondii* chủ yếu gây tổn thương ở não thai nhi hơn nhiều so với ở trẻ em và người lớn.

Bệnh học

Não và mắt đang phát triển dễ bị nhiễm khuẩn và thai nhi không có phản ứng miễn dịch để ngăn cản nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn hệ thống thần kinh trung ương gây viêm não – màng não hoại tử. Trong những trường hợp nặng gây mất nhu mô não, vôi hoá não và tràn dịch não rõ rệt. Nhiễm khuẩn mắt gây viêm màng mạch – võng mạc (hoại tử và viêm của màng mạch và võng mạc).

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh của thai nhi nặng nhất xảy ra do nhiễm khuẩn vào giai đoạn đầu của thời kỳ có mang và thường kết thúc bằng sẩy thai tự phát. Ở những trẻ em sinh ra với bệnh Toxoplasma bẩm sinh, những tác động của tổn thương não được xếp loại từ chậm phát triển tinh thần và những cơn động kinh đến những tật tâm thần – vận động nhẹ. Tổn thương mắt có thể gây suy kém thị lực bẩm sinh. Nhiễm khuẩn mắt tiềm tàng hình thành trong tử cung cũng có thể gây tái phát lại muộn hơn trong cuộc đời để gây mất thị lực. Một số trẻ em sơ sinh có viêm gan Toxoplasma với những vùng lớn hoại tử và tế bào khổng lồ. Hoại tử tuyến thượng thận đôi khi cũng gặp. Bệnh Toxoplasma bẩm sinh đòi hỏi điều trị bằng những thuốc chống động vật nguyên sinh.

Bệnh Toxoplasma ở người suy giảm miễn dịch

Bệnh Toxoplasma gây viêm não ở người suy giảm miễn dịch. Những nhiễm khuẩn *T. gondii* tàn phá nặng xảy ra ở những người suy giảm miễn dịch trung gian tế bào (ví dụ, những bệnh nhân AIDS hoặc những người được điều trị ức chế miễn dịch trong ghép tạng). Trong nhiều trường hợp, bệnh là tái hoạt hoá của một nhiễm khuẩn tiềm tàng. Não là cơ quan bị tổn thương nặng nhất, ở đây, nhiễm khuẩn với *T. gondii* gây viêm não hoại tử nhiều ổ. Những bệnh nhân viêm não biểu hiện liệt nhẹ, động kinh, thay đổi thị lực và thay đổi tâm thần. Viêm não Toxoplasma ở một bệnh nhân suy giảm miễn dịch gây tử vong nếu không điều trị với những thuốc chống động vật nguyên sinh có hiệu quả.

10.4. Viêm phổi do pneumocystis carinii

Pneumocystis carinii gây phế viêm tiến triển nặng dần, thường gây tử vong ở những người có miễn dịch trung gian tế bào suy giảm nặng và là một trong những tác nhân gây bệnh cơ hội phổ biến nhất ở những bệnh nhân AIDS. Tác

nhân gây bệnh này hiện nay được xếp loại cùng nguồn gốc như nấm, mặc dù nó không có ergosterol đặc trưng của hầu hết các loài nấm.

Dịch tễ học

P. carinii được phân bố toàn cầu vì 75% dân số có các kháng thể thu được trong 5 năm đầu của đời sống và người ta cho rằng *P. carinii* được tất cả mọi người hít phải. Ở những người có miễn dịch trung gian tế bào nguyên vẹn, nhiễm khuẩn *P. carinii* nhanh chóng bị ngăn cản không gây các triệu chứng.

Vào những năm 1960 và 1970, 100 đến 200 trường hợp bệnh *Pneumocystis* hoạt động được báo cáo hàng năm ở Mỹ, trước hết ở những người mắc bệnh máu ác tính, những người nhận, hoặc những bệnh nhân được điều trị bằng corticosteroid hoặc điều trị độc tế bào. Tình trạng đã thay đổi một cách bi đát trong những năm 1980 với đại dịch AIDS. Trước khi các chất ức chế protease mới trở nên có hiệu lực, 80% bệnh nhân AIDS phát sinh phế viêm *P. carinii* trong diễn biến của bệnh.

Bệnh sinh

P. carinii sinh sản kết hợp với các tế bào phủ phế nang typ I và bệnh hoạt động xảy ra ở phổi. Nhiễm khuẩn bắt đầu với sự dính của thể tư dưỡng *Pneumocystis* vào tế bào phủ phế nang. Thể tư dưỡng ký sinh trên tế bào túc chủ, to ra và chuyển thành thể nang chứa những *Pneumocystis* thế hệ con cái. Nang vỡ, giải phóng các thể tư dưỡng, chúng dính vào các tế bào phủ phế nang lân cận. Nếu quá trình không được kiểm soát bởi hệ thống miễn dịch của túc chủ hoặc điều trị kháng sinh, những phế nang nhiễm khuẩn thường chứa đầy tác nhân gây bệnh và dịch protein. Việc lấp đầy phế nang tiến triển nặng dần ngăn cản việc trao đổi khí thích hợp và bệnh nhân bị ngạt thở dần.

Có thể nhưng không chắc chắn là hầu hết những trường hợp bệnh do *Pneumocystis* có nguồn gốc từ nhiễm khuẩn nội sinh tiềm tàng. Sự bùng nổ của phế viêm do *Pneumocystis* cũng xảy ra ở những trẻ em suy dinh dưỡng nặng (và vì vậy suy giảm miễn dịch) trong các nhà trẻ. Những trường hợp không phổ biến nhất này được cho là nhiễm khuẩn tiên phát.

Bệnh học

P. carinii gây đông đặc phổi nặng dần. Về vi thể, các phế nang có chứa một vật liệu ưa eosin gồm những đại thực bào phế nang, những nang và thể tư dưỡng của *P. carinii*. Có các màng trong và phế bào typ 2 nổi trội. Ở những trẻ sơ sinh, các vách phế nang dày do xâm nhập của lympho bào và đại thực bào. Sự chiếm ưu thế của những tương bào dẫn đến việc sử dụng thuật ngữ phế viêm tương bào hiện nay không còn dùng nữa.

Những thể khác nhau của *P. carinii* được nhìn thấy rõ với nhuộm bạc methenamine. Thể nang có đường kính khoảng 60 μm . Những thể tư dưỡng ngoài tế bào và những thể trong nang của *P. carinii* xuất hiện như những tế bào hình

dạng không đồng đều, chiều ngang từ 1 đến 3 μm với nhân màu tím trên nhuộm Giemsa (Hình 23PL).

Biểu hiện lâm sàng

Phế viêm do *P. carinii* biểu hiện sốt, hơi thở ngắn dần, thường nặng lên do gắng sức, kèm theo bởi ho khan. Khó thở có thể kín đáo vào lúc khởi phát và tiến triển chậm sau nhiều tuần. Chụp X quang phổi cho thấy một bệnh phổi lan toả. Chẩn đoán dòir hỏi phải lấy được bệnh phẩm phế nang (bằng soi phế quản, rửa nội phế quản hoặc lấy đờm) để nhuộm. Phế viêm do *P. carinii* gây tử vong nếu không điều trị. Điều trị bao gồm dùng trimethoprim– sulfamethoxazole hoặc pentamidine.

10.5. Bệnh amíp

Bệnh amíp là nhiễm khuẩn với *Entamoeba histolytica*, chủ yếu gây tổn thương ở đại tràng và đôi khi gây tổn thương gan. *E. histolytica* là tên để chỉ hoạt động phân huỷ của nó trên mô. Nhiễm khuẩn ruột thay đổi từ sự cư trú không triệu chứng đến nhiễm khuẩn xâm nhập nặng với ỉa chảy máu. Đôi khi ký sinh trùng lan tràn ra ngoài đại tràng gây tổn thương những cơ quan khác. Vị trí phổ biến nhất của bệnh ngoài đại tràng là gan. Ở đây, *E. histolytica* gây những áp xe hoại tử bành trướng chậm.

Dịch tễ học

Người là nguồn dự trữ duy nhất với *E. histolytica*. Nó sinh sản trong đại tràng và được thải ra trong phân. Mặc dù bệnh amíp phân bố trên toàn cầu, nó thường phổ biến hơn và nặng hơn ở những vùng nhiệt đới và bán nhiệt đới, ở đây điều kiện vệ sinh kém là phổ biến. Bệnh amíp mắc phải do ăn những thức ăn ô nhiễm phân người.

Bệnh sinh

E. histolytica có ba giai đoạn khác nhau: thể tứ dưỡng, tiền kén và kén

Những thể tứ dưỡng của amíp có chiều ngang 15 đến 20 μm , được tìm thấy trong phân của những bệnh nhân có triệu chứng cấp. Chúng có hình cầu hoặc hình trái xoan và có màng tế bào mỏng và một nhân duy nhất với chất nhiễm sắc cô đặc nằm trong màng nhân và một thể nhân (hạt nhân giả) ở trung tâm. Những thể tứ dưỡng đôi khi chứa những hồng cầu đã được thực bào. Phản ứng PAS nhuộm bào tương của các thể tứ dưỡng và làm cho chúng nổi bật trên các lát cắt mô.

Những kén amíp là giai đoạn đang gây nhiễm khuẩn và chỉ được tìm thấy trong phân, vì chúng không xâm nhập mô. Chúng có hình cầu, có vách dày, chiều ngang 5 đến 25 μm , thường có 4 nhân. Từ phân, chúng gây ô nhiễm nước, thức ăn và ngón tay. Khi được nuốt vào, các kén đi qua dạ dày và thoát kén trong đoạn hồi tràng thấp. Một amíp hậu kén có chứa 4 nhân phân chia để tạo thành bốn thể tứ dưỡng không thuần thực, nhỏ, sau đó nó phát triển để có kích thước đầy đủ. Những thể tứ dưỡng phát triển mạnh trong đại tràng, lấy chất dinh dưỡng từ

những vi khuẩn và những tế bào của người. Những thể tư dưỡng có thể cư trú ở bất kỳ đoạn nào của đại tràng, nhưng vùng bệnh tối đa thường là manh tràng. Những bệnh nhân với viêm đại tràng do amíp có triệu chứng trải qua cả thể kén và thể tư dưỡng, nhưng thể tư dưỡng chỉ sống rất ngắn bên ngoài cơ thể và cũng bị phá huỷ bởi những chất tiết của dạ dày. Những yếu tố của túc chủ như tình trạng dinh dưỡng, các hệ vi khuẩn của đại tràng cũng tồn tại và tình trạng miễn dịch cũng góp phần vào diễn biến của nhiễm khuẩn *E. histolytica*. Sự xâm nhập bắt đầu với việc dính của thể tư dưỡng vào tế bào biểu mô của đại tràng. Amíp giết những tế bào đích bằng việc sản xuất ra các protein phân huỷ phá vỡ màng tế bào. Việc chết của các tế bào niêm mạc tiến triển nặng dần gây một loét nông.

Bệnh amíp ruột gây loét đại tràng

Bệnh học

Những tổn thương do amíp bắt đầu như những ổ hoại tử nhỏ. Việc đục khoét bên dưới các bờ loét và sự hội tụ của các loét mở rộng dẫn đến bong của niêm mạc dưới các hình thái không đều, giống hình bán đồ. Đáy của loét có màu xám và hoại tử, bao gồm tơ huyết và những mảnh vụn tế bào. Xuất huyết làm nâng cao niêm mạc bị đục khoét bên dưới, gây nên những vết loét do amíp. Hình thái của những loét này được mô tả giống như hình cổ chai.

Những thể tư dưỡng được tìm thấy trên bề mặt các vết loét, trong chất xuất tiết và trong ổ loét sâu. Chúng cũng thường có ở dưới niêm mạc, trong lớp cơ, thanh mạc và những tĩnh mạch nhỏ của hạ niêm mạc. Chỉ có phản ứng viêm nhẹ trong những loét amíp sớm. Tuy nhiên, khi loét mở rộng, những tế bào viêm cấp và mạn tính tụ tập lại.

U amíp là một biến chứng không phổ biến của bệnh amíp, xảy ra khi amíp xâm nhập khắp thành ruột. Tổn thương làm dày thành ruột giống ung thư đại tràng và có xu hướng một co thắt hình vòng. Nó bao gồm mô hạt, xơ hoá và các cụm thể tư dưỡng.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh amíp ruột biểu hiện từ một nhiễm khuẩn hoàn toàn không có triệu chứng tới bệnh lý nặng. Thời kỳ ủ bệnh của viêm đại tràng do amíp cấp tính là 8 đến 10 ngày. Khó chịu ở vùng bụng tăng dần, nhạy cảm đau và co cứng cơ được kèm theo bởi rét run và sốt. Buồn nôn, nôn, trung tiện nặng mùi và táo bón xen kẽ là những biểu hiện điển hình. Phân lỏng (đi tới 25 lần một ngày) có chứa chất nhầy máu, nhưng ỉa chảy hiếm khi kéo dài đủ để gây mất nước. Viêm đại tràng do amíp thường tồn tại hàng tháng hoặc hàng năm và bệnh nhân có thể bị gây mòn và thiếu máu. Những biểu hiện lâm sàng đôi khi đa dạng và đôi khi phải được phân biệt với những biểu hiện của viêm ruột thừa, viêm túi mật, tắc ruột hoặc viêm túi thừa. Trong những viêm đại tràng do amíp nặng, việc phá huỷ rộng của niêm mạc đại tràng có thể dẫn đến xuất huyết gây tử vong, thủng ruột hoặc viêm phúc mạc. Việc điều trị bệnh amíp ruột bao gồm metronidazol, thuốc

này có tác dụng chống các thể tư dưỡng và diloxanide, thuốc có hiệu quả chống kén amíp.

Áp xe gan do amíp

Áp xe gan do amíp là biến chứng chính của bệnh amíp ruột.

Bệnh học

Những thể tư dưỡng của *E. histolytica* vừa xâm nhập vào những tĩnh mạch dưới niêm mạc của đại tràng đi vào tuần hoàn cửa và đi vào gan. Ở đây, ký sinh trùng giết những tế bào gan và gây ra một hang hoại tử mở rộng chậm, chứa đầy một chất nửa đặc không mùi, màu nâu đen (mủ màu socola). Những bạch cầu đa nhân trung tính hiếm gặp trong các hang và những thể tư dưỡng được tìm thấy dọc theo những ổ cạnh các tế bào gan. Áp xe gan do amíp có thể bành trướng và vỡ qua vỏ, lan tràn vào phúc mạc, cơ hoành, khoang màng phổi, phổi và màng tim. Hiếm hơn, một áp xe gan và thậm chí một tổn thương ở đại tràng có thể làm lan tràn amíp vào não bằng đường huyết để tạo thành những tổn thương hoại tử lớn.

Biểu hiện lâm sàng

Những bệnh nhân áp xe gan biểu hiện đau một phần tư bụng trên bên phải nặng, sốt nhẹ, sút cân. Chỉ có một số nhỏ bệnh nhân có tiền sử bệnh ỉa chảy và *E. histolytica* được phát hiện trong phân ở dưới một phần ba số bệnh nhân có bệnh ngoài ruột. Chẩn đoán thường được thực hiện dựa trên việc phát hiện áp xe trên X-quang hay siêu âm, kết hợp với xét nghiệm huyết thanh học các kháng thể kháng *E. histolytica*. Những áp xe gan do amíp được điều trị bằng dẫn lưu qua da hay phẫu thuật và những thuốc chống amíp.

10.6. Bệnh Cryptosporidium

Bệnh Cryptosporidium là một nhiễm khuẩn ruột bởi một động vật nguyên sinh loại Cryptosporidium, gây bệnh ỉa chảy ở những người suy giảm miễn dịch. Nhiễm khuẩn thay đổi từ một nhiễm khuẩn dạ dày ruột giới hạn đến một bệnh ỉa chảy đe dọa đến đời sống. Bệnh do Cryptosporidium mắc phải do nuốt phải kén trứng Cryptosporidium, nó được thải vào phân của người và động vật bị nhiễm khuẩn. Hầu hết nhiễm khuẩn là hậu quả của việc truyền từ người sang người, nhưng nhiều động vật nuôi tại nhà chứa ký sinh trùng là nguồn dự trữ lớn cho nhiễm khuẩn ở người.

Bệnh sinh và bệnh học

Kén trứng của Cryptosporidium sống sót khi đi qua dạ dày và giải phóng những thể ký sinh bám dính vào bề mặt của vi nhung mao của ruột non. Không giống như Toxoplasma và những loài coccidia khác, Cryptosporidium còn là ký sinh trùng ngoài tế bào. Ký sinh trùng này sinh sản ở bề mặt lòng của đường tiêu hoá từ dạ dày đến trực tràng, tạo nên thể hệ con cháu bám vào biểu mô.

Ở những người có tiềm năng miễn dịch, nhiễm khuẩn được kết thúc bởi những

phản ứng miễn dịch không được biết rõ. Những bệnh nhân AIDS và những người mắc một số bệnh suy giảm miễn dịch bẩm sinh không thể ngăn cản ký sinh trùng và phát sinh những nhiễm khuẩn mạn tính, đôi khi bệnh lan tràn từ ruột vào túi mật và những đường mật trong gan.

Bệnh *Cryptosporidium* không gây ra những biến đổi có thể nhìn thấy bằng mắt thường (trên đại thể). Những ký sinh trùng này có thể nhìn thấy được trên vi thể như những bong nước tròn 2 đến 4 μm , dính vào mặt lòng ruột của biểu mô. Ở ruột non có thể có viêm mạn tính từ vừa đến nặng ở lớp đệm và teo của một số nhung mao liên quan một cách trực tiếp với mật độ của ký sinh trùng. Đại tràng thường biểu hiện là một viêm đại tràng hoạt động mạn tính với một biến đổi cấu trúc tối thiểu.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh *Cryptosporidium* biểu hiện như một ỉa chảy, nhiều, đôi khi kèm theo đau bụng co cứng cơ và sốt nhẹ. Những khối lượng bất thường của dịch có thể bị mất do ỉa chảy và việc thay thế dịch tăng cường là cần thiết. Ở những người có tiềm năng miễn dịch, bệnh ỉa chảy mất đi một cách tự phát trong 1 đến 2 tuần lễ. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch, ỉa chảy tồn tại mãi mãi và có thể góp phần gây tử vong.

10.7. Bệnh Giardia

Bệnh Giardia là một nhiễm khuẩn ruột non gây nên do một động vật nguyên sinh có lông roi *Giardia lamblia* và có đặc điểm là co cứng bụng và ỉa chảy.

Dịch tễ học

G. lamblia phân bố trên toàn cầu, với tỷ lệ nhiễm khuẩn từ dưới 1% đến trên 25% ở một số vùng với khí hậu ẩm hơn, sống đông đúc và điều kiện môi trường không đảm bảo vệ sinh. Trẻ em nhạy cảm hơn người lớn. Bệnh Giardia mắc phải do ăn phải thể kén nhiễm khuẩn của Giardia, nó được thải trong phân của người và động vật bị nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn lan tràn từ người sang người và do nước hoặc thức ăn bị ô nhiễm. Giardia cũng có thể thu được từ nguồn nước của những nơi khô cạn, ở đây những động vật bị nhiễm khuẩn, chẳng hạn như hải ly và gấu, là nguồn dự trữ của nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn có thể thành dịch và những vụ bùng phát đã xảy ra ở những nhà nuôi trẻ mồ côi và công sở.

Bệnh sinh và bệnh học

G. lamblia có hai giai đoạn: thể tự dưỡng và kén. Những thể tự dưỡng là những ký sinh trùng có hai nhân, hình quả lê, dẹt với bốn đôi lông roi. Chúng có nhiều nhất trong tá tràng và ruột non gần. Một “đĩa hút” giống hình đĩa, cong ở mặt bụng giúp dính vào niêm mạc. Những kén được nuốt vào có chứa hai hoặc bốn nhân và chuyển thành những thể tự dưỡng khi đến ruột. Phân thường chỉ chứa những kén, nhưng những thể tự dưỡng cũng có thể có ở những bệnh nhân ỉa chảy.

Những kén Giardia sống sót qua môi trường acid của dạ dày, vỡ ra trong tá

tràng và hồng tràng để giải phóng ra những thể tư dưỡng. Những thể tư dưỡng này bám vào các vi nhung mao của biểu mô ruột non và sinh sản. Bệnh do Giardia không gây những biến đổi có thể nhìn thấy được trên đại thể. Xét nghiệm vi thể cho thấy các thể tư dưỡng của Giardia ở trên bề mặt các vi nhung mao và trong các khe tuyến với những thay đổi tối thiểu của niêm mạc.

Biểu hiện lâm sàng

Mặc dù *G. lamblia* là sinh vật hội sinh không có hại ở hầu hết mọi người, nó có thể gây các triệu chứng cấp hoặc mạn tính. Bệnh Giardia cấp tính biểu hiện với khởi phát đột ngột của cơn co cứng bụng và thường có phân mùi hôi hám. Diễn biến của nhiễm khuẩn thay đổi lớn. Ở một số bệnh nhân, các triệu chứng hết tự phát trong 1 đến 4 tuần. Những bệnh nhân khác có co cứng bụng dai dẳng và phân khó hình thành trong nhiều tháng. Ở trẻ em, bệnh Giardia có thể gây suy dinh dưỡng, sút cân và phát triển chậm. Nhiễm khuẩn được điều trị có hiệu quả với những kháng sinh khác nhau, bao gồm metronidazole.

10.8. Bệnh Leishmania

Leishmaniae là những động vật nguyên sinh được truyền sang người do côn trùng đốt và gây nên một phạm vi rộng của hội chứng lâm sàng từ các vết loét da tự khỏi đến bệnh phát tán gây tử vong. Có nhiều loài Leishmania, chúng khác nhau về vị trí cư trú tự nhiên và các typ bệnh chúng gây ra.

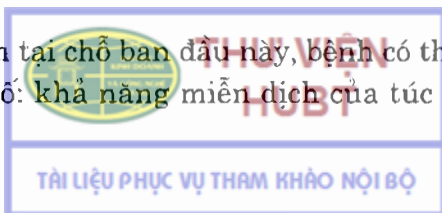
Dịch tễ học

Bệnh Leishmania được truyền do ruồi cát *Phlebotomus* đốt, chúng bị nhiễm khuẩn khi ký sinh trên các động vật bị nhiễm khuẩn. Ở nhiều vùng nhiệt đới và bán nhiệt đới, nhiễm khuẩn Leishmaniae là bệnh dịch địa phương có ở các quần thể động vật, vì vậy chuột nhảy, chó, sóc đất, cáo, chó rừng là nguồn dự trữ và là nguồn truyền bệnh sang người có tiềm năng cao. Bệnh Leishmania trước hết là một bệnh của các nước kém phát triển. Ở đây, con người sống rất gần gũi với các súc chủ động vật và ruồi truyền bệnh. Có dự đoán là 20 triệu người nhiễm khuẩn trên toàn cầu.

Bệnh sinh

Nhiễm khuẩn bắt đầu khi vi sinh vật bị cấy truyền vào da người do ruồi cát đốt. Một khoảng thời gian ngắn sau đó, Leishmania được thực bào bởi những thực bào đơn nhân và được chuyển dạng thành các amastigote, chúng sinh sản trong những đại thực bào. Những amastigote con thường vỡ ra từ những tế bào và lan tràn sang những đại thực bào khác. Việc sinh sản tiếp tục theo phương thức này và thường một cụm những đại thực bào đã bị nhiễm khuẩn được tạo thành ở vị trí cấy truyền.

Từ một nhiễm khuẩn tại chỗ ban đầu này, bệnh có thể có diễn biến rất khác nhau phụ thuộc vào hai yếu tố: khả năng miễn dịch của túc chủ và loại Leishmania gây



nhiễm khuẩn. Ba thể lâm sàng khác nhau được nhận biết: (1) bệnh Leishmania da khu trú, (2) bệnh Leishmania da – niêm mạc và (3) bệnh Leishmania tạng.

Bệnh Leishmania da khu trú

Nhiều loài Leishmania ở Trung Mỹ và Nam Mỹ, Bắc Phi, Trung Đông, Ấn Độ và Trung Quốc gây bệnh da khu trú, cũng được biết là “loét phương đông” hoặc “loét nhiệt đới”.

Bệnh học

Bệnh Leishmania da khu trú bắt đầu với sự tụ tập của những đại thực bào chứa đầy amastigote gây loét thượng bì nằm trên. Trên các lát cắt mô, các amastigote đo được 2 μm và chứa hai cấu trúc bên trong, một nhân và một màng áo lông bơi. Khi xét nghiệm dưới độ phóng đại nhỏ, các amastigote xuất hiện như nhiều chấm đều trong bào tương được biết là các thể Leishman–Donovan. Với sự phát triển ngày càng mạnh dần của miễn dịch trung gian tế bào với ký sinh trùng, những đại thực bào trở nên bị hoạt hoá và giết những ký sinh trùng trong tế bào. Tổn thương tạo nên một cách chậm chạp hình ảnh u hạt thuần thực hơn với những đại thực bào dạng bán liên, những tế bào khổng lồ Langhans, những tương bào, những lympho bào. Sau một diễn biến hàng tháng, loét da khỏi một cách tự phát.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh Leishmania bắt đầu như một vết sẩn đơn độc, ngứa. Vết sẩn bị ăn mòn để tạo thành một loét nông với bờ gồ cao, rõ. Loét này có thể phát triển rộng 6 đến 8 cm đường kính. Những tổn thương vệ tinh phát triển dọc theo các đường bạch mạch dẫn lưu. Loét bắt đầu đỡ dần vào 3 đến 6 tháng, nhưng khỏi bệnh phải mất hàng năm hoặc lâu hơn.

Bệnh Leishmania da lan toả phát triển ở một số bệnh nhân không có những phản ứng miễn dịch do trung gian tế bào đặc hiệu với Leishmaniac. Bệnh bắt đầu như một nốt duy nhất, nhưng những nốt vệ tinh lân cận hình thành chậm. thường gây tổn thương da rộng hơn. Những tổn thương này giống phong u nên một số bệnh nhân đã được chữa trong những trại phong. Những nốt của bệnh Leishmania mất phản ứng được gây nên do số lượng lớn những đại thực bào chứa đầy Leishmania.

Bệnh Leishmania da – niêm mạc

Bệnh leishmania da – niêm mạc gây nên do nhiễm khuẩn *L. braziliensis*, là biến chứng chậm của bệnh leishmania da. Hầu hết các trường hợp xảy ra ở Trung và Nam Mỹ. Ở đây, các loài gặm nhấm và những con culi là nguồn dự trữ của leishmania.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Diễn biến sớm và những thay đổi giải phẫu bệnh của bệnh leishmania da – niêm mạc tương tự như những thay đổi của bệnh leishmania da khu trú. Một loét

đơn độc xuất hiện, mở rộng và rời khỏi một cách tự phát. Nhiều năm sau khi tổn thương đầu tiên đã khỏi, ổ loét phát sinh ở vùng nổi da – niêm mạc, chẳng hạn như vách mũi, hậu môn, âm hộ. Tổn thương niêm mạc tiến triển chậm, phá huỷ mạnh, gây biến dạng, ăn mòn bề mặt niêm mạc và sụn. Sự phá huỷ vách mũi đôi khi gây biến dạng mũi. Loét cũng có thể gây tử vong do làm tắc đường thở. Bệnh loét da niêm mạc đòi hỏi điều trị bằng những thuốc chống động vật nguyên sinh hệ thống.

Bệnh leishmania tạng (Kala Azar)

Bệnh leishmania tạng (Kala Azar) là một nhiễm khuẩn gây tử vong cao của hệ thống bạch cầu đơn nhân/đại thực bào.

Dịch tể học

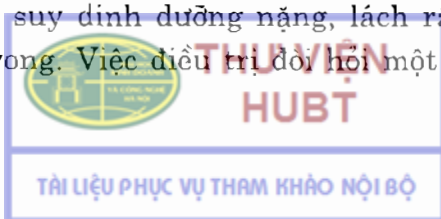
Bệnh Kala Azar gây nên do nhiều loài *L. donovani*. Nguồn dự trữ của tác nhân này và các nhóm tuổi nhạy cảm thay đổi theo các vùng khác nhau của thế giới. Người là nguồn dự trữ tác nhân gây bệnh này ở Ấn Độ và cả ở miền Nam nước Pháp, miền Trung Ý và một số vùng ở Nam Mỹ. Chó rừng là nguồn dự trữ của nhiễm khuẩn cho các trường hợp đơn phát ở Trung Đông và Trung Á. Chó mang nguồn bệnh này ở lưu vực Địa Trung Hải, Trung Quốc và một số vùng của Nam Mỹ. Nguồn dự trữ bệnh ở châu Phi chưa được biết rõ hoàn toàn nhưng có thể bao gồm người, chó nuôi ở nhà, các loại thú giống chuột và các loài gặm nhấm khác.

Bệnh học

Nhiễm khuẩn *L. donovani* bắt đầu với sự tụ tập khu trú của những đại thực bào đã bị nhiễm khuẩn ở vị trí ruồi cát đốt. Chúng reo rắc vi sinh vật này khắp hệ thống thực bào bạch cầu đơn nhân. Hầu hết những người bị nhiễm khuẩn phá huỷ *L. donovani* bởi phản ứng miễn dịch trung gian tế bào, nhưng 5% số trường hợp không thể ngăn cản được vi khuẩn và phát sinh bệnh phát tán. Những trẻ em nhỏ tuổi và những người suy dinh dưỡng có khuynh hướng đặc biệt phát sinh bệnh leishmania tạng. Gan, lách và những hạch bạch huyết trở nên to ra nhiều vì những đại thực bào trong các cơ quan này chứa đầy các thể amastigote của leishmania đang tăng sinh. Cấu trúc bình thường của những cơ quan này và tuỷ xương bị thay thế dần bởi những đại thực bào nhiễm ký sinh trùng. Đôi khi những tế bào này tụ tập trong các cơ quan khác, bao gồm tim và thận.

Biểu hiện lâm sàng

Những bệnh nhân với bệnh leishmania tạng bị sốt kéo dài, sút cân nặng dần, gan lách to, thiếu máu, giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu. Những người da sáng xuất hiện sự tối màu của da; tên Hin-di (Ấn Độ) cho bệnh leishmania, kala azar, có nghĩa là “bệnh đen”. Qua diễn biến trong nhiều tháng, bệnh nhân với bệnh leishmania tạng trở nên suy dinh dưỡng nặng, lách rất to. Nếu không điều trị, bệnh chắc chắn gây tử vong. Việc điều trị đòi hỏi một liệu pháp chống động vật nguyên sinh hệ thống.



10.9. Bệnh Chagas (bệnh Trypanosoma châu Mỹ)

Bệnh Chagas là một nhiễm khuẩn động vật truyền sang người, côn trùng đốt, do động vật nguyên sinh *Trypanosoma cruzi* gây nên một nhiễm khuẩn hệ thống ở người. Những biểu hiện cấp và di chứng lâu dài xảy ra ở tim và đường tiêu hoá.

Dịch tễ học

Nhiễm khuẩn *T. cruzi* là bệnh dịch địa phương ở những động vật hoang dại và nuôi trong nhà (ví dụ các loài thú giống chuột, chó, dê, mèo, armadillos) ở Trung và Nam Mỹ. Ở đây, ký sinh trùng được truyền bởi rệp reduviid. Nhiễm khuẩn *T. Cruzii* gây nên do tiếp xúc giữa người và rệp bị nhiễm khuẩn, thường trong các nhà ở tối tăm và mái tranh của các vùng nghèo nông thôn và bán thành thị. Rệp ẩn nấp trong các khe hẹp trong những ngôi nhà ọp ẹp, vật liệu lợp mái nhà bằng cây cỏ, xuất hiện vào ban đêm và đốt những người đang ngủ. Nhiễm khuẩn bẩm sinh xảy ra do ký sinh trùng từ mẹ được truyền qua thai nhi. Ước tính có khoảng 20 triệu người ở châu Mỹ Latin bị nhiễm *T. cruzi*, hơn một nửa số người này sống ở Brazil. Hàng năm có khoảng 50.000 tử vong do bệnh Chagas.

Bệnh sinh

Những thể nhiễm khuẩn của *T. cruzi* được thải ra trong phân của rệp trong khi chúng hút máu. Ngứa và gãi tạo điều kiện cho sự ô nhiễm vết thương bởi phân côn trùng. Các trypomastigote xâm nhập qua vị trí đốt các vết trầy xước khác hoặc có thể xâm nhập qua niêm mạc mắt hoặc mũi. Khi đã ở trong cơ thể, chúng mất các lông roi, gây biến đổi hình làn sóng của màng, tròn lại để trở thành thể amastigote và đi vào những đại thực bào. Ở đây, chúng trải qua những lần phân chia lặp lại. Những amastigote cũng xâm nhập vào các vị trí khác, bao gồm các sợi cơ tim và não. Trong những tế bào túc chủ, amastigote biệt hoá thành trypomastigote, chúng vỡ ra và đi vào dòng máu. Được nuốt vào trong lần đốt tiếp theo của rệp reduviid, những trypomastigote sinh sản trong đường tiêu hoá của côn trùng và biệt hoá thành những trypomastigote hậu kỳ, chúng tụ tập trong trực tràng của rệp và được thải ra trong phân.

T. cruzi gây nhiễm khuẩn những tế bào ở vị trí cấy truyền, sinh sản trong chúng để tạo thành một tổn thương viêm dạng nốt khu trú được gọi là u Chagas. Ký sinh trùng sau đó phát tán trong dòng máu, gây nhiễm khuẩn những tế bào khắp cơ thể. Những chủng *T. cruzi* khác nhau về những tế bào đích chiếm ưu thế; những nhiễm khuẩn của những tế bào cơ của tim, tế bào hạch của dạ dày ruột và các màng não gây bệnh có ý nghĩa nhất. Ký sinh trùng huyết và nhiễm khuẩn tế bào lan rộng gây những triệu chứng hệ thống của bệnh Chagas cấp tính. Sự bắt đầu của miễn dịch do trung gian tế bào loại trừ những biểu hiện cấp tính, nhưng tổn thương mô mạn tính có thể tiếp tục. Sự phá huỷ nặng dần của những tế bào ở các vị trí nhiễm khuẩn *T. cruzi*, đặc biệt là ở tim, thực quản và đại tràng, gây rối loạn chức năng của các cơ quan này, biểu hiện hàng thập kỷ sau nhiễm khuẩn cấp.

Bệnh Chagas cấp tính

Bệnh học

T. cruzi lưu thông trong máu như những ký sinh trùng có lông roi, hình cong, dài 20 μm , thường dễ dàng được nhận biết trên những phiến đồ máu. Trong những tế bào bị nhiễm khuẩn, nó sinh sản như những amastigote (thể Leishman-Donovan) không có lông roi, đường kính 2 đến 4 μm . Trong những trường hợp gây tử vong, tim to ra và giãn, nhạt màu, chảy máu từng ổ. Về vi thể, nhiều ký sinh trùng được phát hiện trong tim và những amastigote được thấy rõ trong những thể giả kén trong các sợi cơ tim. Có biểu hiện viêm mạn tính lan rộng và thực tương với các ký sinh trùng.

Biểu hiện lâm sàng

Những triệu chứng cấp phát sinh sau thời kỳ ủ bệnh từ 1 đến 2 tuần lễ sau cấy truyền của *T. cruzi*. Một nhân u viêm dưới da, u Chagas phát sinh ở vị trí này. Ký sinh trùng máu xuất hiện 2 đến 3 tuần sau cấy truyền và thường kết hợp với một bệnh nhẹ có đặc điểm là sốt, khó chịu, bệnh hạch và gan lách to. Tuy nhiên, bệnh có thể gây tử vong, nếu có tổn thương cơ tim hoặc màng não lan rộng.

Bệnh Chagas mạn tính kết hợp với suy tim và bệnh dạ dày ruột

Những hậu quả phổ biến nhất và trầm trọng nhất phát sinh nhiều năm hay nhiều thập kỷ sau nhiễm khuẩn cấp. Có ước đoán là 10 đến 40% những người nhiễm khuẩn cấp thường phát sinh bệnh mạn tính. Trong giai đoạn này của bệnh, *T. cruzi* cũng không còn trong máu hoặc mô. Tuy nhiên, những cơ quan bị nhiễm khuẩn bị tổn thương do một quá trình viêm tiến triển mạn tính.

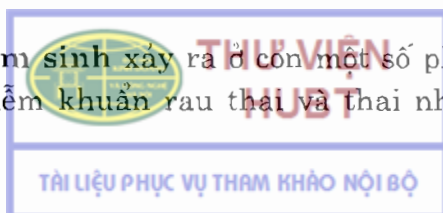
Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Viêm cơ tim mạn tính có đặc điểm là tim giãn rộng, đường ra của thất phải giãn và giãn của các vòng van. Vách liên thất thường bị lệch hướng sang phải và có thể gây cố định lá van ba lá kế cận. Về vi thể, có xơ hoá mô kẽ lan rộng, những sợi cơ phì đại và xâm nhập viêm của lympho bào thành ổ, thường làm tổn thương hệ thống dẫn truyền của tim. Xơ hoá tim tiến triển nặng dần thường gây loạn nhịp và suy tim xung huyết. Trong những vùng bệnh dịch địa phương, bệnh Chagas mạn tính là nguyên nhân chính của suy tim ở những người lớn trẻ.

Thực quản to và giãn do suy chức năng của cơ thắt thực quản thấp, một biến chứng phổ biến của bệnh Chagas mạn tính. Nó là hậu quả của việc phá huỷ những tế bào của hạch phó giao cảm trong thành thực quản thấp và dẫn đến khó nuốt. Nó có thể nặng đến mức là bệnh nhân chỉ có thể ăn uống chất lỏng hoặc dịch.

Dại tràng to và giãn rất rộng, giống như thực quản to, là do những đám rối cơ ruột của đại tràng bị phá huỷ. Mất hạch tiến triển nặng dần của đại tràng gây táo bón nặng.

Bệnh Chagas bẩm sinh xảy ra ở con một số phụ nữ khi có thai có ký sinh trùng trong máu. Nhiễm khuẩn rau thai và thai nhi dẫn đến sẩy thai tự phát.



Trong những trường hợp đẻ ra sống sót ít gặp, trẻ chết do viêm não trong ít ngày hoặc ít tuần.

Hoá liệu pháp chống nguyên sinh động vật có hiệu quả với bệnh Chagas cấp tính, nhưng không có giá trị với những di chứng mạn tính của bệnh. Ghép tim có hiệu quả ở một số bệnh nhân.

10.10. Bệnh Trypanosoma châu Phi

Bệnh Trypanosoma châu Phi, được gọi tên thông thường là bệnh ngủ, là một nhiễm khuẩn với Trypanosoma brucei gambiense hoặc T. brucei rhodesiense, những ký sinh trùng gây viêm màng não – não đe dọa đến đời sống. Bệnh trypanosoma gambiense là nhiễm khuẩn mạn tính thường kéo dài trên một năm. Trái lại, bệnh trypanosoma Đông Phi (Rhodesia) là nhiễm khuẩn tiến triển nặng dần, nhanh, thường gây tử vong trong 3 đến 6 tháng. Ký sinh trùng có lông roi, hình cong, chiều dài 15 đến 30 μm . Mặc dù có thể phát hiện được ký sinh trùng trong máu và dịch não tủy, khó tìm thấy trong những mô bị nhiễm khuẩn.

Dịch tễ học

T. brucei gambiense và T. brucei rhodesiense là những động vật nguyên sinh trùng roi máu, chúng được truyền bởi nhiều loại ruồi Glossina (ruồi tsetse). Sự phân bố từng vùng xen kẽ của bệnh trypanosoma châu Phi liên quan với nơi cư trú của ruồi tsetse. Trong bệnh trypanosoma Gambia, T. brucei gambiense được truyền bởi những ruồi của bụi rậm gần sông, chủ yếu trong các dịch địa phương ở Tây và Trung Phi. Chỉ có người là nguồn dự trữ quan trọng với trypanosoma.

Trong bệnh trypanosoma Đông Phi, T. brucei rhodesiense được truyền bởi ruồi tsetse của vùng đồng cỏ nhiệt đới thuộc vùng rừng gỗ của Đông Phi. Loài linh dương, những động vật thú săn mồi khác và thú có sừng nuôi trong nhà là nguồn dự trữ tự nhiên của T. brucei rhodesiense. Nhiễm khuẩn của người là tai nạn nghề nghiệp của những người quản lý thú săn, những người đánh cá và những người chăn giữ thú có sừng.

Bệnh sinh

Khi đốt một động vật hoặc người bị nhiễm khuẩn, ruồi tsetse nuốt các trypomastigote cùng với máu. Các thể này (1) làm mất vỏ của các kháng nguyên bề mặt, (2) nhân lên trong đoạn ruột giữa của ruồi, (3) di chuyển tới tuyến nước bọt, (4) phát triển trong thời gian trên 3 tuần lễ qua giai đoạn epimastigote, (5) sinh sản trong nước bọt của ruồi như những trypomastigote hậu kỳ nhiễm khuẩn. Trong một lần đốt khác, các trypomastigote hậu kỳ được truyền vào các bạch mạch và mạch máu của một túc chủ mới. Các ký sinh trùng được phát tán đến tủy xương và các dịch mô và một số thường xâm nhập vào hệ thống thần kinh trung ương. Sau khi sinh sản bằng cách phân chia tách đôi trong máu, bạch huyết và dịch não tủy, các trypomastigote được nuốt bởi một con ruồi khác để hoàn thiện chu kỳ của nó.

Bệnh sinh của bệnh trypanosoma châu Phi liên quan với sự hình thành các phức hợp miễn dịch bởi các kháng nguyên và các kháng thể của trypanosoma khác nhau. Hơn nữa, việc sản xuất ra những tự kháng thể với các thành phần kháng nguyên của hồng cầu, não và tim có thể tham gia vào việc gây bệnh. Những trypanosoma tránh khỏi phản ứng miễn dịch của các động vật có vú bằng cách thay đổi theo chu kỳ vỏ kháng nguyên lipoprotein. Những thay đổi này xảy ra dưới hình thái di truyền. Vì vậy, mỗi lần sống của các trypomastigote lưu thông bao gồm những biến thể kháng nguyên riêng biệt về miễn dịch học là một bước tiến của phản ứng miễn dịch.

Bệnh học

T. brucei nhân lên ở vị trí cấy truyền, đôi khi gây nên tổn thương cục khu trú được gọi là mụn nhiễm (săng) nguyên thủy. Vào giai đoạn sớm của diễn biến bệnh, có tổn thương toàn diện rõ rệt của hạch bạch huyết và lách. Những thay đổi vi thể trong các hạch và lách bị tổn thương bao gồm những ổ quá sản lympho bào và đại thực bào. Nhiễm khuẩn thường khu trú ở các huyết quản nhỏ của hệ thống thần kinh trung ương, ở đây những ký sinh trùng nhân lên, gây viêm mạch phá hủy, làm giảm dần trí lực là đặc trưng của bệnh ngủ. Trong nhiễm khuẩn *T. brucei rhodesiense*, ký sinh trùng cũng khu trú ở các huyết quản trong tim, đôi khi gây viêm cơ tim bạo phát.

Những tổn thương trong các hạch bạch huyết, não, tim và các vị trí khác (bao gồm cả vị trí cấy truyền) cho thấy viêm mạch của các huyết quản nhỏ, quá sản tế bào nội mô và xâm nhập viêm quanh mạch dày đặc của lympho bào, đại thực bào và tương bào. Viêm mạch của màng não và não gây phá hủy các nơron, mất myelin và tăng sinh thần kinh đệm. Xâm nhập viêm quanh mạch làm dày màng não mềm và gây tổn thương khoang Virchow–Robin.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh Trypanosoma được chia ra thành ba giai đoạn lâm sàng:

1. Mụn nhiễm nguyên thủy: sau thời kỳ ủ bệnh 5 đến 15 ngày, một vùng sưng dạng nhú từ 3 đến 4 cm, ở đỉnh có một điểm đỏ trung tâm xuất hiện ở vị trí cấy truyền ở da. Mụn nhiễm rút đi một cách tự phát trong 3 tuần.

2. Nhiễm khuẩn hệ thống: rất ngắn sau khi xuất hiện mụn nhiễm và sau 3 tuần bị ký sinh trùng đốt, xâm nhập dòng máu được đánh dấu bởi sốt từng cơn, thường kéo dài tới một tuần và thường kèm theo bởi lách to, bệnh hạch tại chỗ và toàn diện. Dấu hiệu Winterbottom với biểu hiện to các hạch cổ sau và là đặc trưng của bệnh Trypanosoma *Gambia*. Bệnh tiến triển được đánh dấu bằng sốt không đều, có cơn tăng giảm, đau đầu, đau khớp, ngủ lịm và suy nhược cơ. Viêm cơ tim có thể là một biến chứng phổ biến hơn và nặng hơn trong bệnh Trypanosoma *Rhodesia*. Rối loạn chức năng của phổi, thận, gan và hệ thống nội tiết thường gặp trong cả hai thể của bệnh.



3. Xâm nhập não: sự khác biệt giữa các thể khác nhau của bệnh ngủ trước hết là phạm vi thời gian, đặc biệt đối với sự xâm nhập não. Xâm nhập não phát triển sớm (hàng tuần hoặc hàng tháng) trong bệnh trypanosoma rhodesia và muộn (hàng tháng hoặc hàng năm) trong thể Gambia. Xâm nhập não được đánh dấu bởi sự lãnh đạm, buồn ngủ thời gian ban ngày và đôi khi hôn mê. Viêm não màng não có đặc điểm là rung lúï và các ngón tay, co cứng cơ cục bộ của các cơ chân, mặt, môi và lúï, những vận động dao động của tay, đầu, cổ và thân mình, lời nói không rõ ràng, mất điều hoà tiểu não, dẫn đến khó khăn trong đi lại.

10.11. Bệnh viêm não màng não do amíp tiên phát

Bệnh viêm não màng não tiên phát do amíp gây nên do Naegleria fowleri là một bệnh viêm sinh mủ của não và màng não, gây tử vong.

Dịch tễ học

N. fowleri là những amíp của đất, sống tự do trong những hồ nhỏ và hồ lớn khắp các vùng nhiệt đới và bán nhiệt đới, nhưng đôi khi cũng gặp ở những vùng khí hậu ôn hoà. Bệnh viêm màng não – não tiên phát là một bệnh hiếm gặp (dưới 300 trường hợp đã được báo cáo) ở những người bơi hoặc tắm trong những nước này. Bệnh đã được phát hiện ở nhiều vùng trên thế giới, bao gồm Mỹ, châu Âu, Australia, New Zealand, Nam Mỹ và châu Phi.

Bệnh sinh và bệnh học

N. fowleri được cấy truyền vào niêm mạc mũi ở gần lá sàng khi một người bơi hoặc lặn trong nước có chứa mật độ cao của ký sinh trùng. Amíp sau đó xâm nhập vào những thần kinh khứu giác và rồi tăng sinh trong não và màng não.

Trong các lát cắt mô, những thể tư dưỡng của Naegleria do được từ 8 – 15 μ m chiều ngang. Các nhân có giới hạn rõ và bắt màu đậm với hematoxylin. Khi xét nghiệm đại thể, não sưng to và mềm, có xung huyết của mạch máu và xuất tiết mủ trên bề mặt màng não, rõ nhất ở các vùng bên và đáy. Có sự phá huỷ nặng của não bởi amíp. Chúng xâm nhập não dọc theo các khoang Virchow – Robin. Huyết khối và sự phá huỷ các mạch máu kết hợp với xuất huyết lan rộng. Đường khứu giác và các hành khứu giác bị bao bọc và phá huỷ, có xuất tiết giữa hành khứu giác và mặt dưới của thủy trán. Sự tăng sinh mạnh của Naegleria trong não thường dẫn đến sự hình thành các khối đặc của amíp (u amíp). Viêm màng não có thể lan rộng toàn bộ chiều dài của tủy sống.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh viêm não – màng não do amíp nguyên phát gây nên do N. fowleri bắt đầu đột ngột với sốt, buồn nôn, nôn và đau đầu. Bệnh tiến triển nhanh và sau ít giờ, tình trạng tâm thần của bệnh nhân bị rối loạn nặng. Dịch não tủy có chứa nhiều bạch cầu đa nhân trung tính, máu và amíp. Bệnh gây tử vong nhanh.

11. BỆNH GIUN

Giun thuộc các tác nhân gây bệnh ở người phổ biến nhất. Vào bất kỳ thời điểm nào, 25% đến 50% dân số thế giới bị nhiễm ít nhất một trong các loại giun. Mặc dù hầu hết những nhiễm giun gây hại ít, một số gây bệnh có ý nghĩa. Ví dụ bệnh sán máng (*schistosomia*) thuộc những nguyên nhân tổng thể chính của bệnh và tử vong.

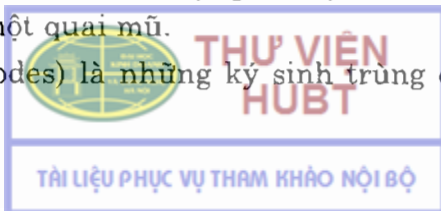
Giun là những sinh vật lớn nhất và phức tạp nhất có khả năng sống trong cơ thể người. Những thể trưởng thành của chúng có kích thước từ 0,5 mm đến trên 1 m chiều dài và hầu hết có thể dễ dàng nhìn thấy bằng mắt thường. Giun là những động vật đa bào với những mô biệt hoá, bao gồm những mô thần kinh chuyên biệt, mô tiêu hoá và các hệ thống sinh sản. Sự thuần thực của chúng từ những trứng và ấu trùng để trở thành giun trưởng thành là phức tạp, thường liên quan với nhiều chuyển dạng hình thái học. Một số giun trải qua những thay hình này trong những túi chủ khác nhau trước khi đạt được thể trưởng thành. Túi chủ người có thể chỉ là một trong nhiều túi chủ hỗ trợ cho quá trình thuần thực này. Trong cơ thể người, giun thường di chuyển từ vị trí xâm nhập vào qua nhiều cơ quan tới nơi nhiễm trùng cuối cùng.

Phần lớn các loại giun gây nhiễm bệnh ở người đáp ứng tốt với hiện tượng ký sinh ở người, gây tổn thương có giới hạn hoặc không gây tổn thương với mô túi chủ. Nhiễm trùng giun do nuốt phải, xâm nhập qua. Không giống như virus, vi khuẩn và nấm, các loại giun (với hai trường hợp ngoại lệ) không thể sinh sản trong cơ thể người. Vì vậy, sự xâm nhập của một ký sinh trùng đơn thuần không thể khuếch đại thành một nhiễm trùng nặng. Những ngoại lệ gồm *Strongyloides stercoralis* và *Capillaria philippinensis*, chúng có thể hoàn thiện chu kỳ sống của mình và nhân lên trong cơ thể người.

Giun gây bệnh theo các đường khác nhau. Một số cạnh tranh với túi chủ người về một số chất dinh dưỡng. Một số phát triển, phong toả những cấu trúc sống, gây bệnh do tác động khối lượng. Tuy nhiên, hầu hết gây rối loạn chức năng qua những phản ứng viêm và miễn dịch gây phá huỷ do giun kích thích. Ví dụ: bệnh trong *schistosomia*, một nhiễm trùng do giun phá huỷ nhiều nhất, là hậu quả của phản ứng u hạt với trứng *schistosomia* lắng đọng trong mô.

Những bạch cầu ưa eosin chứa những protein kiềm tính độc với một số giun và là thành phần chính của những phản ứng viêm với các ký sinh trùng này. Những giun ký sinh được chia ra thành ba loại lớn dựa trên hình thái và cấu trúc chung của các mô tiêu hoá.

- Giun tròn (*nematodes*) là loại giun hình trụ dài với ống tiêu hoá loại ống nhỏ.
- Giun dẹt (*trematodes*) là loại giun dẹt theo chiều lưng bụng với đường tiêu hoá tận cùng bằng một quai mui.
- Sán dây (*cestodes*) là những ký sinh trùng chia đoạn với phần đầu và các



phần cơ thể tách riêng, chúng không có đường tiêu hoá và hấp thu chất dinh dưỡng qua thành ngoài của chúng.

11.1. Giun chỉ

Bệnh giun chỉ bạch mạch (phù voi)

Bệnh giun chỉ bạch mạch (bệnh giun chỉ bancrofti và malayi) là một nhiễm trùng ký sinh trùng viêm của những bạch mạch gây nên do giun chỉ tròn *Wuchereria bancrofti* và *Brugia malayi*. Loại giun tròn này sống trong các bạch mạch, chủ yếu trong các bạch mạch của các hạch bẹn, trên lõi cầu xương cánh tay, nách, tinh hoàn và mào tinh hoàn. Ở đây, chúng gây viêm bạch mạch cấp tính và ở một số nhỏ những người nhiễm khuẩn, tắc bạch mạch, dẫn đến phù bạch mạch nặng. Những ký sinh trùng này và những ký sinh trùng tương tự được gọi là giun chỉ vì hình ảnh giống sợi chỉ của chúng.

Dịch tễ học

Bệnh phù voi là đặc trưng của bệnh giun chỉ bạch mạch đã quen thuộc với các bác sĩ Hindi (Ấn Độ) và Persia (hiện nay là Iran) từ 600 năm trước công nguyên. Người là tác chủ cuối cùng của loại giun chỉ này, bị nhiễm trùng do sự truyền bệnh của ít nhất 80 loại muỗi thuộc các chủng *Culex*, *Aedes*, *Anopheles* và *Mansonia*. Nhiễm trùng *W. bancrofti* phân bố rộng rãi ở Nam Á. *B. malayi* khu trú ở vùng bờ biển Nam Á và các đảo Tây Thái Bình Dương. Trên thế giới khoảng 100 đến 200 triệu người được ước đoán là bị nhiễm trùng.

Bệnh sinh

Muỗi đốt truyền ấu trùng, nó di chuyển đến các bạch mạch và các hạch. Sau khi thuần thục thành những thể trưởng thành sau nhiều tháng, giun đực và giun cái thả những ấu trùng giun chỉ vào các bạch mạch và dòng máu. Biểu hiện của bệnh giun chỉ là hậu quả của phản ứng viêm với giun trưởng thành đã bị thoái hoá trong các bạch mạch. Nhiễm trùng giun chỉ lặp lại là phổ biến trong các vùng bệnh dịch địa phương và gây nên nhiều đợt viêm bạch mạch (sốt giun chỉ), nó thường gây sẹo hoá lan rộng và tắc các bạch mạch. Tắc bạch mạch gây phù phụ thuộc khu trú, phổ biến nhất ảnh hưởng đến chân, tay, cơ quan sinh dục và vú. Trong những thể nặng nhất của bệnh (dưới 5% số người bị nhiễm trùng), biến dạng phù này của phần cơ thể được gọi là phù voi.

Bệnh học

Giun tròn trưởng thành là giun giống sợi chỉ màu trắng cuộn lại trong các hạch bạch huyết. Giun cái có kích thước gấp hai lần giun đực và đo được từ 80 mm đến 100 mm chiều dài và 0,20 đến 0,30 mm bề rộng. Trên các phiến đồ máu nhuộm Giemsa, những ấu trùng giun xuất hiện như những con giun tròn cong, đo được khoảng 300 µm chiều dài.

Các bạch mạch chứa những giun trưởng thành giãn rộng và những tế bào nội

mô dày lên. Mô kế cận có xâm nhập viêm mạn tính, bao gồm những bạch cầu ưa eosin vây quanh giun. Một phản ứng u hạt có thể phát sinh, giun thoái hoá có thể gây viêm cấp. Những ấu trùng giun chỉ nằm trong các mạch máu, các bạch mạch và những ấu trùng giun thoái hoá cũng gây một phản ứng viêm mạn tính. Sau những đợt lặp lại của viêm bạch mạch, các bạch bạch huyết và bạch mạch trở nên xơ hoá mạnh, thường chứa những phần sót lại của giun đã bị vôi hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Trong những vùng bệnh dịch địa phương, hầu hết những người nhiễm khuẩn có những kháng thể kháng giun chỉ, không phát hiện được nhiễm trùng hoặc ấu trùng giun chỉ huyết không triệu chứng. Một số ít hơn những người bị nhiễm trùng có những thời kỳ tái phát của sốt do giun chỉ với tình trạng khó chịu, bệnh hạch và viêm bạch mạch, chúng tồn tại trong 1 đến 2 tuần rồi khỏi một cách tự phát. Ở một số nhỏ bệnh nhân, những biểu hiện muộn của bệnh xuất hiện sau hai đến ba thập kỷ của những đợt tái phát của sốt do giun chỉ. Tắc bạch mạch gây phù mạn tính của các mô phụ thuộc, da phía trên trở nên dày và nổi mụn cóc. Chẩn đoán dựa trên việc xác định ấu trùng giun trong các mẫu máu. Diethylcarbamazine và ivermectin là những thuốc chống bệnh giun chỉ bạch mạch có hiệu quả.

Bệnh giun chỉ tiềm ẩn, một bệnh là có bằng chứng gián tiếp của nhiễm trùng giun chỉ (các kháng thể kháng giun chỉ lưu thông) là nguyên nhân của tăng bạch cầu ưa eosin của phổi nhiệt đới. Bệnh này thực ra chỉ gặp ở miền Nam Ấn Độ và một số đảo của Thái Bình Dương. Bệnh nhân biểu hiện ho, thở khô khè, xâm nhập phổi lan toả và tăng bạch cầu ưa eosin. Mức độ trầm trọng của bệnh thay đổi từ hen nhẹ đến phế viêm toàn bộ.

Bệnh giun chỉ Onchocerca

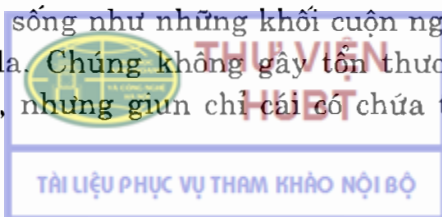
Bệnh giun chỉ Onchocerca (“bệnh mù sông”) là một bệnh viêm mạn tính của da, mắt và bạch mạch gây nên do giun chỉ Onchocerca volvulus.

Dịch tễ học

Bệnh giun chỉ Onchocerca là một trong những bệnh dịch địa phương quan trọng của thế giới, gây bệnh cho khoảng 40 triệu người, trong đó 2 triệu người bị mù. Người là túc chủ cuối cùng. Khi đốt người, ruồi đen Simulium damnosum truyền những ấu trùng nhiễm khuẩn tới người. Những côn trùng này đòi hỏi nước chảy nhanh để sinh đẻ, vì vậy bệnh giun chỉ Onchocerca thành dịch địa phương dọc theo các sông và suối (vì vậy có tên “bệnh mù sông”) trong những vùng của châu Phi nhiệt đới, Nam Mexico, Trung Mỹ và Nam Phi.

Bệnh sinh

Giun trưởng thành sống như những khối cuộn ngoằn ngoèo trong lớp cân sâu hoặc những mô dưới da. Chúng không gây tổn thương mô và không kích thích những phản ứng viêm, nhưng giun chỉ cái có chứa thải ra hàng triệu ấu trùng



giun chỉ, chúng di chuyển tới da, mắt, các hạch bạch huyết và các cơ quan ở sâu, vì vậy gây nên những tổn thương do *Onchocerca* tương ứng. Bệnh giun chỉ *Onchocerca* mắt là hậu quả của việc di chuyển của những ấu trùng giun chỉ vào tất cả các vùng của mắt, từ giác mạc tới đầu thần kinh thị.

Khi những ấu trùng giun chỉ chết, chúng kích thích một phản ứng viêm và miễn dịch mạnh. Tổn thương viêm của giác mạc, màng mạch và võng mạc dẫn đến mất một phần hoặc toàn bộ thị lực. Phản ứng viêm ở da dẫn đến việc hình thành những áp xe nhỏ và thay đổi thoái hoá mạn tính trong thượng bì và trung bì. Trong các hạch bạch huyết và bạch mạch, phản ứng với các ấu trùng giun chỉ đang chết gây tắc bạch mạch mạn tính và phù phụ thuộc khu trú.

Bệnh học

Onchocerca volvulus là loại giun tròn rất dài, mảnh, giun cái đo được 400 x 0,3 mm và giun đực 30 x 0,2 mm. Những khối giun trưởng thành được bao bọc bởi một sẹo xơ, tạo nên những cục giun chỉ *Onchocerca* kín đáo, từ 1 đến 3 cm trong trung bì sâu hoặc những mô dưới da. Những cục này được tạo thành trên các chỗ lõm lên của xương sọ, xương vai, xương sườn, mào chậu, mấu chuyển, xương cụt, khớp gối. Về vi thể, những cục dưới da có một lớp xơ ngoài và một xâm nhập viêm ở trung tâm. Nó thay đổi từ viêm tạo mủ tới u hạt. Những tổn thương hoạt động trong mắt và các bạch mạch đều có những ấu trùng giun chỉ đang thoái hoá được vây quanh bởi một viêm mạn tính, bao gồm những bạch cầu ưa eosin. Tổn thương mắt dẫn đến viêm giác mạc, viêm mống mắt, thể mi, viêm màng mạch – võng mạc và teo thần kinh thị. Các hạch bẹn to ra rồi bị xơ hoá.

Biểu hiện lâm sàng

Những triệu chứng của bệnh giun chỉ *Onchocerca* là hậu quả của phản ứng viêm với những ấu trùng giun chỉ đang thoái hoá. Những biểu hiện da bắt đầu với ngứa toàn thân, có thể trở thành nặng và thường ảnh hưởng tới giấc ngủ. Tổn thương tiếp diễn gây ra những vùng mất sắc tố, phì đại hoặc teo của da. Sự phá huỷ nặng dần của giác mạc, màng mạch hoặc màng nhô dẫn đến mù mắt. Viêm hạch mạn tính gây nên phù khu trú, có thể dẫn đến sưng phù mạn tính (phù voi) của chân, bẹn và các phần phụ thuộc khác của cơ thể. Những liệu pháp chống giun hệ thống, đặc biệt ivermectin có hiệu quả trong việc điều trị bệnh giun chỉ *Onchocerca*.

Bệnh giun chỉ Loa loa

Bệnh giun chỉ Loa loa là nhiễm trùng do giun chỉ Loa loa. “giun mắt” châu Phi.

Dịch tễ học và bệnh sinh

Nhiễm trùng có tỷ lệ cao trong những vùng rừng mưa của Trung và Tây Phi. Người và khỉ đầu chó là những túc chủ cuối cùng và nhiễm khuẩn được truyền bởi ruồi xoài. Giun trưởng thành (chiều dài 4 cm) di chuyển trong da và đôi khi đi qua vùng kết mạc gần mắt làm cho bệnh nhân ý thức được sự nghiêm trọng của loại nhiễm trùng này. Giun cái thải ra những ấu trùng giun chỉ, chúng lưu thông trong

dòng máu trong thời gian ban ngày nhưng dừng lại trong những mao mạch ở da, phổi và những cơ quan khác trong thời gian ban đêm.

Bệnh học

Những giun đang di chuyển không gây viêm, nhưng giun ở trạng thái tĩnh được vây quanh bởi những bạch cầu ưa eosin, trong những tế bào viêm khác và phản ứng tế bào khổng lồ dị vật. Hiếm hơn, những người bị nhiễm khuẩn có thể phát sinh bệnh giun chỉ Loa loa toàn diện cấp tính. Khi khám nghiệm tử thi, những bệnh nhân này có những huyết khối tơ huyết gây tắc có chứa những ấu trùng giun chỉ trong những huyết quản nhỏ của hầu hết các cơ quan. Khi nào bị tổn thương, tắc các huyết quản do các huyết khối giun chỉ gây tử vong do thiếu máu đột ngột và lan toả.

Biểu hiện lâm sàng

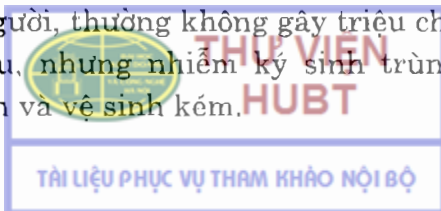
Hầu hết nhiễm trùng không có triệu chứng nhưng tồn tại trong nhiều năm. Một số bệnh nhân có sưng “Calabar” dưới da, ngứa, đỏ, nó có thể là một phản ứng với những giun trưởng thành đang di chuyển hoặc với những ấu trùng giun chỉ trong da. Những triệu chứng khác bao gồm sưng các mí mắt, ngứa và đau. Giun có thể được lấy ra trong quá trình di chuyển của chúng ở gần kết mạc. Những phản ứng hệ thống bao gồm sốt, đau, ngứa, nổi mề đay và tăng bạch cầu ưa eosin. Giun chết ở gần các dây thần kinh gây liệt nhẹ hoặc liệt. Việc điều trị bằng các thuốc diệt giun chỉ có thể gây chết một số lượng lớn ấu trùng giun chỉ và gây sốt, viêm não màng não và gây tử vong.

11.2. Những loại giun tròn của ruột

Những thể trưởng thành của nhiều loại giun tròn sống ở ruột của người nhưng hiếm khi gây bệnh có triệu chứng. Trong thực tế, những triệu chứng lâm sàng chỉ xảy ra ở những người bị nhiễm những số lượng lớn giun hoặc ở những người suy giảm miễn dịch. Người là tác chủ duy nhất hay đầu tiên với hầu hết các loại giun tròn của ruột và nhiễm trùng lan tràn từ người sang người qua trứng hoặc ấu trùng đi qua phân hoặc đọng lại ở vùng quanh hậu môn. Nhiễm giun thịnh hành nhất ở những nơi việc rửa tay và việc xử lý vệ sinh với phân người không được thực hiện (ví dụ, các nước kém phát triển, những trung tâm giữ trẻ). Khí hậu nóng, ẩm là điều kiện sống sót trong môi trường cần thiết của những thể nhiễm khuẩn của nhiều loại giun tròn của ruột và vì vậy những giun này thành bệnh dịch địa phương trong những môi trường nhiệt đới và bán nhiệt đới.

Bệnh giun đũa

Bệnh giun đũa là do nhiễm ký sinh trùng giun tròn *Ascaris lumbricoides*, không triệu chứng của ruột non. Đó là một nhiễm giun phổ biến nhất ở người, ảnh hưởng ít nhất một tỷ người, thường không gây triệu chứng. Bệnh giun đũa là bệnh phổ biến trên toàn cầu, nhưng nhiễm ký sinh trùng này phổ biến nhất trong những vùng khí hậu ẩm và vệ sinh kém.



Bệnh sinh

Giun trưởng thành sống ở ruột non, ở đây giun cái có chứa đẻ trứng đi qua phân. Những trứng này nở khi được nuốt vào và các ấu trùng giun dũa xuất hiện trong ruột non, xuyên qua thành ruột, đi tới phổi qua tuần hoàn tĩnh mạch. Từ những mao mạch phổi, chúng đi vào các khoang phế nang và di chuyển lên khí quản tới thanh môn, ở đây, chúng được nuốt vào và lại đi vào ruột non. Chúng trưởng thành trong ruột non và sống như những giun trưởng thành trong lòng ruột từ 1 đến 2 năm.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Những giun trưởng thành (chiều dài 15 – 35 cm) thường không gây những thay đổi bệnh lý. Nhiễm ký sinh trùng nặng có thể gây nôn, suy dinh dưỡng và đôi khi tắc ruột. Trong những trường hợp ngẫu nhiên hiếm gặp, giun di chuyển vào bóng Vater, các ống tụy hoặc ống mật, ở đây chúng có thể gây tắc mật, viêm tụy cấp và viêm đường mật mưng mủ và những áp xe gan. Những trứng giun lắng đọng trong gan và các mô khác có thể gây hoại tử, viêm u hạt và xơ hoá. Viêm phổi do giun dũa có thể gây tử vong, phát sinh khi những số lượng lớn các ấu trùng di chuyển trong những khoang khí.

Chẩn đoán bệnh giun dũa được tiến hành bằng việc xác định trứng giun trong phân. Những trường hợp ngẫu nhiên, những giun trưởng thành có thể đi qua phân, hoặc thậm chí đi ra từ mũi hoặc miệng. Những thuốc chống giun dũa rất có hiệu quả.

Bệnh giun tóc

Bệnh giun tóc gây nên do giun tròn *Trichuris trichiura*, xâm nhập nông ở đại tràng.

Dịch tễ học

Nhiễm ký sinh trùng giun tóc được tìm thấy trên toàn cầu, với trên 800 triệu người bị nhiễm loại giun này. Mặc dù nhiễm ký sinh trùng phổ biến nhất trong những vùng khí hậu nóng, ẩm và điều kiện vệ sinh kém, có ước đoán là khoảng 2 triệu người Mỹ bị nhiễm bệnh. Trẻ em đặc biệt nhạy cảm với loại ký sinh trùng này. Những giun tròn trưởng thành sống trong manh tràng và đại tràng lên, ở đây giun cái sản xuất ra trứng đi qua trong phân. Những trứng trở thành phôi trong đất ẩm và gây nhiễm bệnh trong vòng 3 tuần lễ. Người bị nhiễm ký sinh trùng do nuốt phải trứng trong đất, thức ăn và nước uống.

Bệnh sinh và bệnh học

Ấu trùng xuất hiện từ những trứng được nuốt vào trong ruột non và di chuyển tới manh tràng và đại tràng, ở đây những giun trưởng thành cắm phần trước của chúng vào niêm mạc nông của đại tràng. Sự xâm nhập này gây các vết xước nhỏ, viêm hoạt động ổ và sự mất liên tục những lượng máu nhỏ. *T. trichiura* do được 3 đến 5 cm chiều dài với phần trước mảnh dài và phần sau tù ngắn.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những nhiễm ký sinh trùng *T. trichiura* là không có triệu chứng. Nhiễm giun nặng có thể gây đau bụng co thắt, đại tiện có máu, sút cân và thiếu máu. Chẩn đoán được xác định bằng việc tìm trứng giun đặc trưng trong phân. Mebendazole là thuốc điều trị có hiệu quả.

11.3. Giun móc

Necator americanus và *Ancylostoma duodenale* (“giun móc”) là giun tròn đường ruột gây bệnh ở ruột non người. Loại giun tròn này xé rách niêm mạc ruột gây mất máu ở ruột, nó có thể gây nên bệnh có triệu chứng trong những nhiễm giun nặng.

Dịch tễ học

Nhiễm giun móc gặp ở những vùng ẩm, nóng, nhiệt độ ôn hoà hay nhiệt đới và gây nên những vấn đề sức khoẻ cộng đồng nghiêm trọng trong những vùng rộng lớn của thế giới. Thực ra cả *A. duodenale* (giun móc của “Thế giới cũ”) và *N. Americanus* (giun móc của châu Mỹ) thịnh hành ở hầu hết các lục địa và không có giới hạn rõ về dịch tễ học. Trên thế giới có trên 700 triệu người nhiễm giun móc và có ước đoán là nửa triệu người Mỹ có ký sinh trùng này.

Bệnh sinh và bệnh học

Khi tiếp xúc với da người, những ấu trùng dạng sợi xâm nhập trực tiếp vào thượng bì và đi vào tuần hoàn tĩnh mạch. Chúng di chuyển tới phổi, ở đây chúng khu trú trong những mao mạch phế nang. Sau khi vỡ vào các phế nang, những ấu trùng di chuyển đến khí quản và thanh môn và được nuốt vào. Chúng thay lông ở tá tràng, gắn vào thành niêm mạc với những bản khoá (móc) giống răng, gắn chặt vào một đoạn nhung mao và tiêu hoá nó. Với nhiễm giun lan rộng, đặc biệt là với *A. duodenale*, mất máu có thể lớn và gây thiếu máu. Loại giun này nhìn thấy được trên đại thể, do được khoảng 1 cm chiều dài, dính vào bề mặt niêm mạc ruột non sát cạnh những vùng chảy máu thành điểm. Không có phản ứng viêm kết hợp.

Biểu hiện lâm sàng

Mặc dù hầu hết những người nhiễm giun móc không có triệu chứng, nhiễm loại ký sinh trùng này là nguyên nhân quan trọng nhất của thiếu máu mạn tính trên toàn cầu. Ở những người có nhiễm giun nặng (đặc biệt những phụ nữ chế độ ăn có lượng sắt thấp) và ở những người ăn một lượng sắt không đầy đủ, việc mất máu ruột mạn tính có thể gây thiếu máu thiếu sắt nặng. Xâm nhập da đôi khi kết hợp với phát ban ngứa (“ngứa đất”) và pha di chuyển của ấu trùng qua phổi đôi khi gây những triệu chứng hen.

11.4. Bệnh giun lươn

Bệnh giun lươn là một nhiễm giun tròn của ruột non *Strongyloides stercoralis*. Mặc dù hầu hết những trường hợp bệnh giun lươn là không triệu chứng, nhiễm



giun này có thể tiến triển thành bệnh phát tán gây tử vong ở những người suy giảm miễn dịch. Nhiễm giun này phổ biến nhất ở những vùng khí hậu nóng ẩm và điều kiện vệ sinh kém.

Bệnh sinh và bệnh học

S. stercoralis là loại nhỏ nhất trong các giun tròn đường ruột, do được 0,2 đến 0,3 cm chiều dài. Giun cái trưởng thành sống trong các khe tuyến của tá tràng hoặc hồng tràng và không gây ra những tổn thương có thể nhìn thấy được. Xét nghiệm vi thể phát hiện thấy những giun cái ngoằn ngoèo cùng với trứng và các ấu trùng đang phát triển trong niêm mạc, thường không kết hợp với phản ứng viêm.

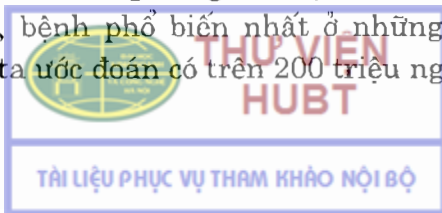
Những giun cái ký sinh sống trong niêm mạc của ruột non, ở đây chúng đẻ trứng, trứng này nở nhanh chóng và giải phóng những ấu trùng hình gậy. Những ấu trùng này được thải ra qua phân và trong đất, trở thành dạng sợi, giai đoạn gây nhiễm khuẩn có thể xâm nhập qua da người. Khi đã vào trong da, những ấu trùng *S. stercoralis* xâm nhập dòng máu để tới phổi và rồi tới ruột non bằng cách tương tự như cách của giun móc. Những giun này trưởng thành trong ruột non. Khác với những giun tròn khác ở ruột, *S. stercoralis* có thể sinh sản trong túc chủ người theo một cơ chế là tự nhiễm khuẩn. Quá trình này xảy ra khi những ấu trùng hình gậy trở thành dạng gậy nhiễm khuẩn (dạng sợi) trong ruột non của túc chủ và xâm nhập lại vào thành ruột non hoặc da quanh hậu môn, vì vậy bắt đầu một chu kỳ ký sinh mới trong một túc chủ duy nhất.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những người bị nhiễm giun hoàn toàn không có triệu chứng, nhưng tăng bạch cầu ưa eosin là phổ biến. Bệnh giun lươn phát tán hoặc hội chứng tăng nhiễm khuẩn xảy ra ở những bệnh nhân có miễn dịch bị ức chế, đặc biệt những người được điều trị bằng corticosteroid. Ở những bệnh nhân này, tỷ lệ tự nhiễm khuẩn tăng nhanh và một số lượng bất thường các ấu trùng dạng sợi xâm nhập thành ruột và phát tán tới các cơ quan ở xa. Trong bệnh giun lươn phát tán, ruột có thể biểu hiện loét, phù và viêm nặng. Nhiễm khuẩn huyết, thường với những vi khuẩn Gram âm và nhiễm khuẩn của các cơ quan nhu mô bao giờ cũng gặp. Nếu không điều trị, bệnh giun lươn phát tán là bệnh gây tử vong, ngay cả với điều trị đúng bằng thiabendazon và ivermectin, chỉ một phần ba số bệnh nhân sống sót. Chúng tôi đã gặp trường hợp tăng nhiễm khuẩn giun lươn ở tá tràng được điều trị khỏi bằng ivermectin

11.5. Bệnh giun kim

Enterobius vermicularis (giun kim) là loại giun tròn đường ruột, gặp trên toàn cầu, nhưng phổ biến hơn ở những vùng khí hậu ôn hoà. Mặc dù nhiễm giun này có thể gặp ở mọi lứa tuổi, bệnh phổ biến nhất ở những trẻ em nhỏ tuổi, gây ngứa quanh hậu môn. Người ta ước đoán có trên 200 triệu người bị nhiễm *E. vermicularis* trên toàn cầu.



Giun cái trưởng thành sống trong manh tràng và ruột thừa nhưng di chuyển xuống quanh hậu môn và da quanh hậu môn để đẻ trứng. Những trứng giun này dính vào ngón tay, khăn trải giường, khăn tắm, quần áo và sẵn sàng được truyền từ người sang người. Những trứng đã được nuốt vào nở trứng trong ruột non thành những ấu trùng rồi thuận thực thành những giun trưởng thành. Một số người bị nhiễm giun không có triệu chứng, nhưng hầu hết có ngứa quanh hậu môn gây nên do sự di chuyển của giun để đẻ trứng. Nhiều thuốc, trong đó có mebendazol có hiệu quả chống giun kim.

11.6. Giun tròn của mô

Bệnh giun xoắn

Bệnh giun xoắn gây nên do giun tròn *Trichinella spiralis*, gây viêm cơ mắc phải do ăn thịt lợn chưa nấu chín.

Dịch tễ học

Nhiễm giun *T. spiralis* là bệnh toàn thế giới nhưng phổ biến nhất ở Trung Âu và Đông Âu, Bắc Mỹ và Nam Mỹ. Người mắc bệnh giun xoắn do ăn phải thịt nấu không kỹ có chứa ấu trùng *T. spiralis* kén hoá. Các ấu trùng được tìm thấy trong cơ xương ở các động vật hoang dại hoặc nuôi trong nhà, ăn thịt hoặc ăn tạp, bao gồm lợn, các loài thú giống chuột, gấu, con moóc. Lợn là vật chủ phổ biến nhất của bệnh giun xoắn ở người.

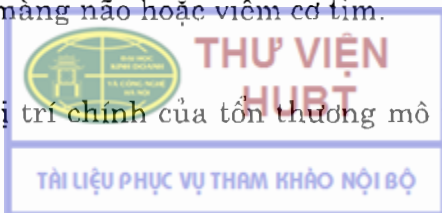
Những động vật nhiễm giun xoắn do ăn phải thịt của các động vật khác nhiễm giun. Nhiễm giun này phổ biến ở một số loài động vật hoang dại có thể dễ dàng được đưa vào thành những động vật nuôi trong nhà, chẳng hạn như lợn khi chúng ăn thức ăn thừa hoặc thịt không nấu chín. Những chương trình kiểm soát thịt và sự giới hạn những nơi hành nghề chăn nuôi đã loại trừ phần lớn giun xoắn khỏi những lợn nuôi trong nhà ở nhiều nước phát triển.

Bệnh sinh

Ở trong ruột non các ấu trùng của *T. spiralis* xuất hiện từ những kén trong mô đã được ăn vào và đào hang vào niêm mạc ruột, ở đây chúng phát triển thành những giun trưởng thành. Giun cái giải phóng các ấu trùng xâm nhập vào thành ruột và đi vào dòng tuần hoàn. Việc sinh sản ra các ấu trùng có thể tiếp tục trong 1 đến 4 tháng cho đến khi cuối cùng giun bị đẩy ra khỏi ruột. Ấu trùng có thể xâm nhập bất cứ mô nào nhưng chỉ có thể sống sót trong các cơ xương. Ở đây chúng có thể tạo kén và còn sống sót trong nhiều năm. Những viêm cơ là hậu quả đặc biệt rõ trong cơ hoành, các cơ ngoài nhãn cầu, cơ lưỡi, cơ liên sườn và cơ delta. Đôi khi hệ thống thần kinh trung ương và tim cũng bị tổn thương trong phản ứng viêm, gây nên một viêm não – màng não hoặc viêm cơ tim.

Bệnh học

Những cơ xương là vị trí chính của tổn thương mô trong bệnh giun xoắn. Khi



các ấu trùng gây nhiễm bệnh ở một tế bào cơ, tế bào bị thoái hoá kiềm và sưng phồng. Nhiễm ký sinh trùng tế bào cơ giai đoạn sớm kích thích xâm nhập viêm mạnh giàu bạch cầu ưa eosin và đại thực bào. Ấu trùng phát triển lớn gấp 10 lần kích thước ban đầu, tự gấp nếp và phát triển một vỏ bọc. Với việc tạo vỏ bọc, xâm nhập viêm giảm. Sau nhiều năm, ấu trùng chết và kén bị vôi hoá. Trong nhiễm giun xoắn, ruột non không có những thay đổi trên đại thể có thể nhìn thấy được. Trong nhiễm ký sinh trùng nặng, giun trưởng thành có thể được tìm thấy khi xét nghiệm vi thể ở đáy những nhung mao và có thể kết hợp với một xâm nhập viêm.

Biểu hiện lâm sàng

Hầu hết những nhiễm *T. spiralis* ở người là do những số lượng nhỏ các kén và hoàn toàn không có triệu chứng. Bệnh giun xoắn có triệu chứng thường là một bệnh giới hạn, từ đó, bệnh nhân hồi phục trong một số tháng. Khi những số lượng lớn kén được ăn vào, đau bụng và ỉa chảy có thể là hậu quả của xâm nhập ruột non bởi giun. Những biểu hiện lâm sàng chính phát triển sau nhiều ngày với sự khởi phát của xâm nhập cơ xương. Bệnh nhân bị đau nặng và nhạy cảm đau ở các cơ bị tổn thương cùng với sốt và yếu mệt. Tăng bạch cầu ưa eosin có thể rất cao (trên 50% tất cả các bạch cầu). Tổn thương các cơ ngoài mắt gây phù quanh mắt. Nhiễm giun xoắn của não và cơ tim có thể gây tử vong. Những trường hợp bệnh giun xoắn nặng được điều trị bằng corticosteroid làm giảm phản ứng viêm. Những thuốc chống giun cần thiết để loại trừ giun khỏi ruột.

Bệnh giun Toxocara (di trú ấu trùng phủ tạng)

Bệnh giun Toxocara là một nhiễm giun của các cơ sâu bởi các ấu trùng giun di cư trong các túc chủ khác thường được truyền bởi mèo và chó.

Bệnh sinh và bệnh học

Bệnh nhiễm ký sinh trùng này là một bệnh đơn phát, trước hết của trẻ em nhỏ tuổi, nó xảy ra một cách đặc trưng ở những vùng có nhà ở quá đông đúc, nuôi nhiều chó và mèo. Những nguyên nhân phổ biến nhất của di cư ấu trùng phủ tạng là các loài Toxocara đặc biệt là *T. canis* và *T. cati*. Những giun tròn này sống trong ruột non của chó và mèo và nhiễm trùng được truyền sang người do ăn phải trứng đã phơi hoá. Những trứng đã được nuốt vào nở trứng và ấu trùng xâm nhập thành ruột. Chúng được vận chuyển tới gan, từ đây, một số xuất hiện để đi vào tuần hoàn hệ thống và có thể được mang đến bất kỳ phần nào của cơ thể. Trong các mô, các ấu trùng chết và kích thích tạo thành những u hạt nhỏ, nó thường khởi do sẹo hoá. Chúng tôi đã gặp một trường hợp di cư ấu trùng Toxocara của gan biểu hiện như một tổn thương u và được phẫu thuật cắt gan.

Biểu hiện lâm sàng

Nhiều trường hợp di cư ấu trùng phủ tạng là không có triệu chứng, nhưng bất kỳ một nhiễm khuẩn nào đều có thể gây bệnh nặng. Những bệnh nhân có triệu chứng điển hình là một trẻ em với tăng bạch cầu ưa eosin, phế viêm và tăng

gammaglobulin huyết. Ở những bệnh nhân này, những biểu hiện mắt là phổ biến và triệu chứng chính thường là mất thị lực của một mắt. Trên thực tế những mắt viêm nội nhãn do *Toxocara* được lấy bỏ nhãn mắt do nghi ngờ tổn thương là một nguyên bào vông mạc. Nhiễm ký sinh trùng thường giới hạn và những triệu chứng biến mất trong vòng một năm. Bệnh được điều trị bằng diethylcarbamazin và thiabendazol.

Di cư ấu trùng da

Di cư ấu trùng da là một phát ban ngứa. Di cư ấu trùng da gây nên do sự di cư của nhiều loại ấu trùng giun tròn qua da. Những giun di cư gây một viêm nặng, xuất hiện như những đường mày đay ngoằn ngoèo. Những tên áp dụng cho sự di cư ấu trùng da thay đổi theo những ký sinh trùng gây ra nó và bao gồm cả những phát ban đang bò đi, giun cát, ngứa của thợ máy nước, ngứa của người chăn vịt và di cư đường vạch thượng bì. Những giun tròn ấu trùng phổ biến hơn bao gồm *S. stercoralis*, *Ancylostoma braziliensis* và *Necator americanus*. Chó và mèo nhiễm giun móc là nguồn chính của bệnh. Những đợt bùng phát của di cư ấu trùng da xảy ra ở những bãi biển nhiệt đới và bán nhiệt đới. Những người thợ nước bò dưới những ngôi nhà và những người chăn nuôi động vật thường bị nhiễm ký sinh trùng. Thiabendazol là điều trị chọn lọc.

Bệnh giun rỗng

Bệnh giun rỗng là một nhiễm ký sinh trùng của mô liên kết và mô dưới da với giun guinea, *Dracunculus medinensis*.

Dịch tế học

Bệnh giun rỗng phổ biến ở những vùng nông thôn của châu Phi dưới Sahara, Trung Đông, Ấn Độ, Pakistan. Ở đây, người ta ước đoán có 10 triệu người bị nhiễm giun này. Bệnh được truyền trong nước uống bị ô nhiễm bởi một tíc chủ trung gian, một giáp xác vi thể sống ở dưới nước thuộc chủng Cyclops.

Bệnh sinh và bệnh học

Giun cái trưởng thành sống ở mô dưới da giải phóng ra nhiều ấu trùng qua các mụn nước bị loét. Khi bộ phận nhiễm ký sinh trùng nhúng trong nước, những ấu trùng được nuốt bởi những giáp xác Cyclops, nó lại được người nuốt vào.

Khoảng một năm sau khi nuốt phải những giáp xác đã nhiễm giun, những triệu chứng dị ứng hệ thống bao gồm cả ban mày đay ngứa xuất hiện. Một mụn sần màu đỏ nhạt phát triển và thành bọng nước, thường xung quanh các cổ chân. Ở dưới bọng nước vô trùng này là đầu trước của ấu trùng cái. Mụn nước vỡ khi nó tiếp xúc với nước và giun cái lúc này đo được tới 120 cm chiều dài và chứa tới 3 triệu ấu trùng. Sau đó, giun giải phóng ra vô số ấu trùng vào nước. Nhiễm khuẩn thứ phát của bọng nước thường có viêm mô liên kết lan rộng là phổ biến. Những giun chết gây phản ứng viêm mạnh là nguyên nhân làm suy yếu gặp ở nhiều bệnh nhân mắc bệnh giun rỗng. Giun thường được rút ra bởi các bác sĩ thực hành tại

chỗ bằng cách quán quanh dần thân giun trên một que nhỏ. Điều trị cũng bao gồm các thuốc chống giun.

11.7. Bệnh sán (các loại sán lá)

Bệnh sán máng

Bệnh Schistosoma (bệnh sán máng) là bệnh giun sán quan trọng nhất ở người, trong đó những phản ứng viêm và miễn dịch mạnh làm tổn thương gan, ruột non và bàng quang.

Dịch tễ học

Bệnh sán máng gây bệnh và tử vong lớn hơn tất cả các nhiễm giun khác. Bệnh ảnh hưởng tới khoảng 10% dân số thế giới và đứng thứ hai chỉ sau sốt rét như là nguyên nhân của bệnh gây mất năng lực lao động. Ba loại tác nhân gây bệnh Schistosoma sống trong những vùng địa lý khác nhau được cắt nghĩa bởi những loài ốc sên túc chủ đặc hiệu. *S. mansoni* được tìm thấy trong nhiều vùng châu Phi nhiệt đới, những vùng Đông Nam Á, Nam Mỹ, các đảo của vùng biển Caribe. *S. haematobium* là bệnh dịch địa phương trong những vùng rộng lớn của châu Phi nhiệt đới và những vùng của Trung Đông. *S. japonicum* trong những vùng của Trung Quốc, Philippin, Đông Nam Á và Ấn Độ.

Bệnh sinh

Schistosoma có các chu kỳ sống phức tạp, thay đổi giữa các thể hệ vô tính trong túc chủ không có xương sống (ốc sên) và các thể hệ có giới tính trong túc chủ có xương sống. Trứng của Schistosoma nở trong nước ngọt, giải phóng ra thể vận động (ấu trùng có lông) xâm nhập vào ốc sên. Ở đây, nó phát triển thành giai đoạn cuối cùng của ấu trùng, ấu trùng có đuôi. Ấu trùng có đuôi thoát khỏi ốc sên vào nước và xâm nhập da của túc chủ người. Trong quá trình này, nó mất đuôi đã phân nhánh và trở thành sán lá schistosomula. Những Schistosomula di chuyển qua mô, xâm nhập các mạch máu và được vận chuyển tới phổi và tới gan. Trong những tiểu tĩnh mạch của đường dẫn lưu vào, những schistosomula trưởng thành tạo thành những cặp sán cái và đực. Những sán cái *S. mansoni* và *S. japonicum* đẻ trứng trong những tiểu tĩnh mạch của ruột non, trong khi *S. haematobium* thả trứng trong bàng quang. Những phôi phát triển trong khi trứng đi qua các mô và những ấu trùng thuần thực khi trứng đi qua thành ruột non và bàng quang và được thải ra trong phân hoặc nước tiểu. Những trứng này nở ra trong nước, giải phóng những ấu trùng có lông và hoàn thành chu kỳ của chúng.

Bệnh học

Tổn thương cơ bản là một u hạt giới hạn hoặc một xâm nhập tế bào của những bạch cầu ưa eosin và bạch cầu đa nhân trung tính vây quanh một trứng. Những Schistosoma trưởng thành không gây phản ứng viêm khi sống trong những tĩnh mạch. Những u hạt được hình thành xung quanh các trứng cũng gây tắc tuần

hoàn máu vi mạch và gây tổn thương thiếu máu ở những mô phụ cận. Hậu quả là sẹo hoá nặng dần và mất chức năng của những cơ quan bị tổn thương.

Sán cái đẻ trứng hàng trăm hoặc hàng ngàn trứng mỗi ngày trong 5 đến 35 năm. Hầu hết những người nhiễm khuẩn có ít hơn 10 sán cái trưởng thành. Tuy nhiên, khi số lượng sán lớn, phản ứng u hạt với một số lượng sán quá lớn ảnh hưởng đến sức khỏe của túc chủ. Vị trí của tổn thương được quyết định bởi hướng tính của các loài schistosoma đặc hiệu.

- *S. masoni* sống trong các nhánh của tĩnh mạch mạc treo ruột dưới, vì vậy ảnh hưởng đến đại tràng xa và gan.

- *S. haematobium* lượn vòng trong những tĩnh mạch của trực tràng, bàng quang và các cơ quan của khung chậu.

- *S. japonicum* đẻ trứng chủ yếu trong các nhánh của tĩnh mạch mạc treo tràng trên, vì vậy gây tổn thương ruột non, đại tràng lên và gan.

Bệnh gan do *S. mansoni* và *S. japonicum* bắt đầu như những viêm u hạt quanh tĩnh mạch cửa và tiến triển thành những tổn thương xơ hoá quanh tĩnh mạch cửa. Trong những trường hợp nặng của bệnh schistosoma gan, tác động này gây tắc dòng máu của tĩnh mạch và gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa. *S. mansoni* và *S. japonicum* cũng gây tổn thương ruột non, ở đây phản ứng u hạt gây những polyp viêm và những ổ xơ hoá niêm mạc và hạ niêm mạc.

Bệnh schistosoma tiết niệu sinh dục gây nên do *S. haematobium* có đặc điểm là những trứng ký sinh trùng có rất nhiều trong bàng quang, niệu đạo và những túi tinh, mặc dù chúng cũng có thể tới phổi, đại tràng và ruột thừa. Những trứng trong bàng quang và niệu đạo dẫn đến những phản ứng u hạt, những chỗ lồi do viêm và những mảng xơ hoá của niêm mạc và thành bàng quang. Những tổn thương này có thể làm tắc dòng chảy nước tiểu, gây tổn thương viêm thứ phát của bàng quang, niệu đạo và thận. Bệnh bàng quang gây nên do *S. haematobium* liên quan với sự phát triển của ung thư biểu mô vảy của bàng quang.

Các u hạt trong bệnh schistosoma vây quanh các trứng của ký sinh trùng này. Những bạch cầu ưa eosin thường chiếm ưu thế trong các u hạt sớm. Trong những u hạt cũ, những đại thực bào dạng bán liên và những tế bào khổng lồ là nổi bật và những u hạt cũ nhất xơ hoá dày đặc. Các trứng của các loài khác nhau của schistosoma được xác định trên cơ sở kích thước và hình dạng của chúng.

Biểu hiện lâm sàng

Xâm nhập da do những ấu trùng schistosoma, đôi khi kết hợp với ban ngứa nặng, giới hạn. Hầu hết các trường hợp có biểu hiện trội của tổn thương u hạt mạn tính. Tổn thương gan dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch cửa với lách to, cổ trướng, giãn tĩnh mạch thực quản gây chảy máu. Mặc dù bệnh ruột thường chỉ có triệu chứng tối thiểu, một số bệnh nhân biểu hiện đau bụng và có máu trong phân. Bệnh schistosoma của bàng quang gây huyết niệu, nhiễm khuẩn đường tiết niệu tái phát và đôi khi tắc nặng dần dần đến suy thận. Chẩn đoán được xác định bằng

tìm trứng schistosoma trong nước tiểu và phân. Mặc dù schistosoma được điều trị có hiệu quả bằng các thuốc chống giun sán hệ thống, những thay đổi cấu trúc là hậu quả của xơ hoá và sẹo hoá lan rộng không hồi phục.

Bệnh sán lá gan nhỏ

Bệnh sán lá gan nhỏ (sán hạt hồng, sán Trung Quốc) là nhiễm sán của hệ thống đường mật của gan do sán lá gan Trung Quốc, *Chonorchis sinensis*. Mặc dù sự có mặt của sán lá thường chỉ gây những triệu chứng tối thiểu, bệnh đôi khi kết hợp với sỏi đường mật, viêm đường mật và ung thư ống mật.

Dịch tễ học

Bệnh sán lá gan nhỏ là bệnh dịch địa phương ở Đông Á, từ Việt Nam đến Triều Tiên. Ở đây, cá nước ngọt không nấu chín là thức ăn phổ biến. Ở một số vùng của Việt Nam, Trung Quốc và Nhật Bản, trên 50% người lớn bị nhiễm bệnh. Nhiễm sán ở người do ăn phải cá nước ngọt không nấu chín đầy đủ có chứa ấu trùng *C. sinensis*.

Những sán trưởng thành dẹt và trong suốt, sống ở các đường mật của người và thải trứng vào ruột non và phân. Sau khi được ăn loài ốc đặc hiệu, trứng nở thành ấu trùng có lông. Những ấu trùng có đuôi thoát khỏi ốc tìm cho bằng được một số cá, xâm nhập vào cá và tạo kén. Khi người ăn cá, những ấu trùng có đuôi xuất hiện ở tá tràng, đi vào ống mật chung qua bóng Vater và thuận thực trong các ống mật xa để trở thành sán trưởng thành.

Bệnh sinh và bệnh học

Sự có mặt của sán lá gan nhỏ trong các ống mật kích thích một phản ứng viêm. Phản ứng viêm này không loại trừ được sán lá mà gây giãn và xơ hoá của đường mật. Đôi khi sán gây hình thành sỏi trong các ống mật, dẫn tới tắc ống mật. Sán lá gan nhỏ tồn tại trong các ống mật qua hàng thập kỷ và nhiễm ký sinh trùng kéo dài kết hợp với tỷ lệ mới mắc tăng của ung thư biểu mô đường mật.

Trong nhiễm sán lá gan nhỏ nặng, gan có thể tăng tới ba lần kích thước bình thường. Những ống mật giãn được quan sát thấy qua vỏ gan và mặt cắt điểm những ống mật giãn vách dày. Sán lá (dài tới 2,5 cm) đôi khi tới hàng nghìn con có thể được tìm thấy trong các ống mật. Về vi thể, biểu mô phủ của ống mật lúc đầu tăng sản rồi trở thành dị sản. Mô đệm vây quanh xơ hoá. Nhiễm khuẩn thứ phát là phổ biến và có thể kết hợp với viêm đường mật sinh mủ. Những trứng sán lắng đọng trong nhu mô gan được vây quanh bởi một phản ứng xơ và u hạt. Những khối trứng có thể khu trú trong các ống mật và gây viêm ống mật. Những ống tuy cũng có thể bị xâm nhập và trở nên giãn, dày lên, được phủ bởi biểu mô dị sản và thường vây quanh bởi một mô sẹo.

Biểu hiện lâm sàng

Sự di cư của *C. sinensis* vào các ống mật gây sốt thoáng qua và rét run, mặc dù hầu hết những người bị nhiễm sán còn hoàn toàn không có triệu chứng. Những bệnh nhân mắc bệnh sán lá gan nhỏ có thể chết vì nhiều biến chứng, bao gồm tắc

đường mật, viêm đường mật nhiễm khuẩn, viêm tụy, ung thư biểu mô đường mật. Chẩn đoán bệnh sán lá gan nhỏ dựa trên việc xác định trứng của *C. sinensis* trong phân và dịch hút tá tràng. Nhiễm sán lá gan nhỏ được điều trị có hiệu quả với những thuốc chống giun có hệ thống.

Bệnh sán Paragonimus

Bệnh sán Paragonimus là nhiễm sán phổi do nhiều loài của chủng Paragonimus, sán phổi phương đông. Tác nhân gây bệnh ở người phổ biến nhất là *P. westermani*. Nhiễm sán này phổ biến ở các nước châu Á (Triều tiên, Philippin, Đài Loan và Trung Quốc), ở đây cua tươi không nấu, ướp muối nhẹ hoặc ngâm rượu được coi là thức ăn ngon. Việc sử dụng nước cua sống như những đồ uống để chữa bệnh hoặc gia vị cũng kết hợp với nhiễm sán.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh sán Paragonimus phổi thường bị chẩn đoán nhầm như bệnh lao. Bệnh biểu hiện như sốt, cảm giác khó chịu, ra mồ hôi ban đêm, đau ngực và ho. Tuy nhiên không giống bệnh lao, tăng bạch cầu ái toan ngoại vi là phổ biến. Đôi khi có màu máu và chụp phim X quang lồng ngực phát hiện xâm nhập phổi lan toả. Tiên lượng của bệnh sán Paragonimus phổi là tốt, nhưng những tổn thương lạc chỗ của não có thể gây tử vong.

Bệnh sán lá

Bệnh sán lá là nhiễm sán của gan do sán lá gan cừu, *Fasciola hepatica*. Người có thể mắc nhiễm sán ở bất kỳ nơi nào có nuôi cừu. Chúng trở nên bị nhiễm sán do ăn phải rau, chẳng hạn như cải xoong bị ô nhiễm với các kén sán từ cừu.

Bệnh sinh

Sau khi vào tới tá tràng, các kén này giải phóng ra những ấu trùng nang. Những ấu trùng xâm nhập vào khoang phúc mạc rồi xâm nhập vào gan và di chuyển qua nhu mô gan vào các ống mật. Những ấu trùng phát triển thành những sán trưởng thành và sống trong cả các đường mật trong gan và ngoài gan. Muộn hơn, những sán trưởng thành xâm nhập thành của những ống mật và quay trở lại nhu mô gan, ở đây chúng sống ký sinh trên những tế bào gan và thải ra trứng ở đây.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Trứng của *F. hepatica* gây ra những áp xe gan và những u hạt. Sán gây tăng sinh biểu mô phủ ống mật, xơ hoá khoảng cửa và quanh ống mật, tăng sinh của những ống mật nhỏ và tắc ống mật ở mức độ khác nhau. Tăng bạch cầu ưa eosin, nôn và viêm dạ dày cấp là những hình ảnh đặc trưng. Những nhiễm sán nặng không điều trị có thể gây tử vong. Chẩn đoán được xác định dựa trên việc phát hiện trứng trong phân và trong đường mật.

Sán lá Fasciolopsis

Tình trạng nhiễm sán lá *Fasciolopsis* gây nên do sán lá của ruột non khổng lồ, *Fasciolopsis buski*. Bệnh thịnh hành ở hầu hết các nước phương Đông. Người bị



nhuộm sán do ăn phải những rau mọc ở nước bị ô nhiễm những ấu trùng có đuôi nang hoá. Sán có kích thước lớn (3 x7 cm), dính vào thành tá tràng hoặc hồi tràng. Điểm dính có thể bị loét và trở nên bị nhiễm khuẩn gây đau giống như đau của loét dạ dày. Những triệu chứng cấp cũng có thể gây nên do tắc ruột hoặc do các độc tố được giải phóng bởi những số lượng lớn sán. Chẩn đoán được xác định bằng việc phát hiện trứng của *F. buski* trong phân. Điều trị bằng các thuốc chống giun hệ thống.

11.8. Sán dây ruột

Taenia saginata, *Taenia solium* và *Diphyllobothrium latum* là những sán dây gây nhiễm bệnh ở người, phát triển thành những thể trưởng thành của chúng trong ruột non. Sự có mặt của những sán dây trưởng thành này hiếm khi gây tổn thương tức chủ người. Nhiễm sán dây ruột gây nên do ăn phải thịt bò (*T. saginata*), thịt lợn (*T. solium*) hoặc cá (*D. latum*) không nấu chín có chứa những thể ấu trùng của những sán này. Chu kỳ sống của những sán dây này bao gồm giai đoạn ấu trùng nang hoá trong các động vật và giai đoạn sán ở người. Những chu kỳ sống của sán dây bò và lợn đòi hỏi động vật nuốt phải những thức ăn ô nhiễm phân người nhiễm sán. Những thể ấu trùng nang hoá của sán phát triển trong cơ của các động vật. Việc xây dựng trang trại của thú có sừng lớn và lợn hiện đại và việc thanh tra thịt đã loại trừ phần lớn sán bò và lợn ở những nước đã công nghiệp hoá, nhưng nhiễm sán dây còn phổ biến ở thế giới kém phát triển. Nhiễm sán dây cá còn phổ biến ở những vùng cá nước ngọt sống, dầm dẫm hay nấu chín một phần còn là thức ăn phổ biến. Nhiễm sán dây thường không có triệu chứng. Điều lo lắng có ý nghĩa nhất là những người nhiễm sán thải ra những đoạn sán trong phân. Sán dây cá (*D. latum*) cạnh tranh vitamin B₁₂ và một số lượng nhỏ (dưới 2%) những người nhiễm sán phát sinh thêm thiếu hụt chất dinh dưỡng này.

Bệnh ấu trùng sán lợn (bệnh gạo sán)

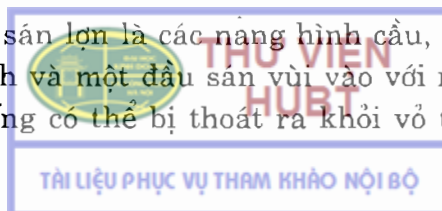
Bệnh ấu trùng sán lợn là một nhiễm trùng hệ thống ấu trùng sán lợn. *T. solium* trưởng thành bị mắc phải do ăn thịt lợn nhiễm ấu trùng sán lợn.

Bệnh sinh

Lợn nhiễm những ấu trùng sán lợn do ăn phải trứng của *T. solium* rơi ra trong phân người. Chu kỳ này, mặc dù là một vấn đề sức khoẻ cộng đồng, chủ yếu là lành tính với cả người và lợn. Tuy nhiên, khi người ngẫu nhiên nuốt phải những trứng sán từ phân người và trở thành nhiễm ấu trùng sán, hậu quả có thể là nặng nề. Những trứng giải phóng ra các ấu trùng sáu móc, chúng xâm nhập vào thành ruột, đi vào dòng máu, khu trú trong mô, nang hoá và biệt hoá thành ấu trùng sán.

Bệnh học

Các nang ấu trùng sán lợn là các nang hình cầu, màu trắng sữa khoảng 1cm đường kính có chứa dịch và một đầu sán vùi vào với những móc nhỏ chiết quang kép. Những kén còn sống có thể bị thoát ra khỏi vỏ từ những mô bị nhiễm sán.



Những ấu trùng sán lợn còn sống sót trong một thời gian nhất định và không gây viêm, tuy nhiên vì chúng phát triển, chúng đè ép các mô kế cận. Các nang đang thoái hoá là các nang gây ra triệu chứng, thường dính vào các mô và bị xâm nhập viêm dày đặc với những bạch cầu ưa eosin, bạch cầu đa nhân trung tính, lympho bào và tương bào. Nhiều ấu trùng sán dây trong não đôi khi gây nên hình ảnh giống “pho mát” của mô.

Biểu hiện lâm sàng

Bệnh ấu trùng sán lợn của não biểu hiện là đau đầu hoặc những cơn động kinh và những triệu chứng thay đổi theo vị trí bị nhiễm sán. Bệnh ấu trùng sán lợn của não gây co giật và tử vong. Nhiễm ấu trùng sán dây vòng mạc gây mù. Ở tim, nhiễm ấu trùng sán có thể gây loạn nhịp tim và tử vong đột ngột. Phụ thuộc vào vị trí tổn thương, bệnh ấu trùng sán lợn được điều trị bằng phẫu thuật hay liệu pháp chống giun sán.

Bệnh ấu trùng sán *Echinococcus* ở gan và phổi

Bệnh ấu trùng sán *Echinococcus* (bệnh nang sán) là nhiễm trùng do động vật truyền gây nên do sán dây ấu trùng *Echinococcus*. Tác nhân gây bệnh phổ biến nhất là *E. granulosus*, nó gây nên bệnh nang sán ở gan và phổi. Hiếm hơn, *E. multilocularis* và *E. vogeli* gây nhiễm bệnh ở người.

Dịch tễ học

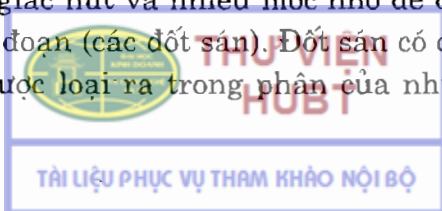
Nhiễm trùng sán dây *E. granulosus* là bệnh dịch địa phương ở cừu, dê, thú có sừng lớn và chó chăn chúng. Chó gây ô nhiễm nơi ở của chúng (và những người trông nom gia súc) với những trứng gây nhiễm khuẩn. Người bị nhiễm sán khi nuốt phải một cách vô ý những trứng sán dây. Bệnh nang sán có trên toàn cầu trong những người chăn giữ động vật sống gần gũi với chó và các động vật được chăn nuôi, đặc biệt ở Australia, New Zealand, Argentina, Hy Lạp và các nước chăn nuôi ở châu Phi và Trung Đông.

E. multilocularis gây bệnh nang sán ở người. Chó và mèo là những tác chủ cuối cùng nuôi trong nhà và tác chủ trung gian là chuột nhà. Nhiễm sán *E. multilocularis* đã được báo cáo ở Đức, Thụy Sĩ, Trung Quốc và các nước cộng hoà của Liên bang Xô Viết trước đây.

Chó là tác chủ cuối cùng của *E. vogeli*. Người có thể là những tác chủ trung gian ngẫu nhiên với *E. vogeli* do nuốt phải trứng từ chó nuôi trong nhà reo rắc. Bệnh nang sán nhiều nang gây nên do *E. vogeli* đã được báo cáo ở Trung và Nam Phi.

Bệnh sinh

Những sán dây trưởng thành (chiều dài 2 – 6 mm) sống ở ruột non của những tác chủ ăn thịt, chẳng hạn như chó sói, cáo, sói đồng cỏ (ở Bắc Mỹ), chó rừng. *E. granulosus* có một đầu với những giác hút và nhiều móc nhỏ để dính vào niêm mạc ruột. Một cổ ngắn theo sau là ba đoạn (các đốt sán). Đốt sán có chứa tận cùng tách ra và giải phóng các trứng, nó được loại ra trong phân của những tác chủ ăn thịt. Cổ bị ô



nhằm được các tác chủ trung gian ăn cỏ bao gồm hươu, nai, nai rừng ở Bắc Mỹ, loài linh dương, thú lớn có sừng và cừu. Người cũng bị nhiễm sán do ăn phải vật liệu thực vật bị ô nhiễm trứng của sán dây. Những ấu trùng được giải phóng từ những trứng này xâm nhập vào thành ruột, đi vào dòng máu và phát tán tới các cơ quan ở sâu. Ở đây, chúng phát triển để tạo thành những nang lớn chứa các vỏ và những đầu sán con. Khi thịt của các động vật ăn cỏ được ăn bởi các động vật ăn thịt, những đầu sán phát triển thành những sán thuần thực có giới tính trong các động vật ăn thịt, vì vậy hoàn thành chu kỳ của nó.

Bệnh học và biểu hiện lâm sàng

Nang sán phát triển chậm được tìm thấy ngẫu nhiên hoặc trở thành rõ rệt khi kích thước và vị trí của nó cản trở những chức năng bình thường của cơ thể. Một nang sán của gan thường biểu hiện như một khối sờ thấy được ở một phần tư trên phải của bụng. Sự chèn ép các ống mật trong gan bởi nang sán có thể dẫn đến vàng da do tắc. Những nang của phổi thường không có triệu chứng và được phát hiện một cách ngẫu nhiên trên phim X quang lồng ngực.

Biến chứng quan trọng của vỡ nang là việc reo rắc vào các mô kế cận các vỏ và đầu sán con. Khi những “hạt” này nảy mầm, mỗi nang có tiềm năng phát triển của nang ban đầu. Vỡ do chấn thương của một nang sán ở gan hoặc một cơ quan ở trong ổ bụng khác gây đau lan toả mạnh, giống đau của viêm phúc mạc. Vỡ nang ở phổi có thể gây tràn khí phế mạc và viêm màng phổi mủ. Hơn nữa, khi một nang sán vỡ vào một khoang của cơ thể, việc giải phóng những chất chứa của nang có thể gây những phản ứng dị ứng gây tử vong. Việc điều trị những nang sán echinococcus thường đòi hỏi cắt bỏ bằng phẫu thuật một cách thận trọng. Các nang cũng có thể được tiệt trùng bằng formalin trước khi dẫn lưu hoặc cắt bỏ để dự phòng choáng phản vệ trong phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Aguzzi A, et al: Molecular mechanisms of prion pathogenesis. *Annu Rev Pathol.* 3:1, 2008.
2. Curtis LT: Prevention of hospital-acquired infections: review of non-pharmacological interventions. *J Hosp Infect.* 69:204, 2008.
3. Daum RS: Skin and soft-tissue infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med.* 357:380, 2007.
4. Driscoll JA, et al: The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs.* 67:351, 2007.
5. Eisenman HC, et al: New insights on the pathogenesis of invasive *Cryptococcus neoformans* infection. *Curr Infect Dis Rep.* 9:457, 2007.
6. Falkow S: Molecular Koch's postulates applied to microbial pathogenicity. *Rev Infect Dis.* 10:S274, 1998.

7. Groopman JD, et al: Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health*. 29:187, 2008.
8. Guidotti LG, Chisari FV: Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu Rev Pathol*. 1:23, 2006.
9. Haldar K, et al: Malaria: mechanisms of erythrocytic infection and pathological correlates of severe disease. *Annu Rev Pathol* 2:217, 2007.
10. Hoppa E, Bachur R: Lyme disease update. *Curr Opin Pediatr*. 19:275, 2007.
11. Kutok JL, Wang F: Spectrum of Epstein-Barr virus-associated diseases. *Annu Rev Pathol*. 1:375, 2006.
12. Linz B, et al: Frequent interspecific genetic exchange between commensal neisseriae and *Neisseria meningitidis*. *Mol Microbiol*. 36:1049, 2000.
13. Lucas RL, Lee CA: Unraveling in the mysteries of virulence gene regulation in *Salmonella typhimurium*. *Mol Microbiol*. 36:1024, 2000.
14. McAdam AJ, Sharpe AH: Infectious disease. In Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Eight edition. Saunders Elsevier*. 331, 2010.
15. Murray CJ, Lopez AD: Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 349:1436, 1997.
16. Pozio E, Darwin Murrell K: Systematics and epidemiology of trichinella. *Adv Parasitol*. 63:367, 2006.
17. Quinn TC: Circumcision and HIV transmission. *Curr Opin Infect Dis*. 20:33, 2007.
18. Schwartz DA, Genta RM, Bennet DP, Pomerantz RJ: Infectious and Parasitic Diseases. In *Rubin's Pathology*. 5th edit, edited by Rubin E, Strayer DS, Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins. 285, 2008.
19. Stephens DS, et al: Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet*. 369:2196, 2007.
20. Swartz MN: Recognition and management of anthrax – an update. *N Engl J Med*. 345:1621, 2001.
21. Taubenberger JK, Reid AH, Fanning TG: The 1918 influenza virus: a killer comes into view. *Virology*. 274:241, 2000.
22. Tuomanen E: Molecular and cellular biology of pneumococcal infection. *Curr Opin Microbiol*. 2:35, 1999.
23. Viotti R, Vigliano C: Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected “evidence” by evidence-based medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 5:717, 2007
24. Walker DH: Rickettsiae and rickettsial infections: the current state of knowledge. *Clin Infect Dis*. 45 (Suppl 1):S39, 2007.
25. Yanagi Y, et al: Measles virus: cellular receptors, tropism and pathogenesis. *J Gen Virol*. 87:2767, 2006.



BỆNH HỌC MÔI TRƯỜNG VÀ DINH DƯỠNG

Bệnh học môi trường là môn học nghiên cứu những bệnh gây nên do sự phơi nhiễm với những tác nhân bên ngoài có hại và những thiếu hụt các chất sống. Nó bao gồm tất cả các nguyên nhân dinh dưỡng, nhiễm khuẩn, hoá học và vật lý của bệnh. Với việc hiểu biết cao về một thực tế là tất cả các tác nhân hoá học có thể gây nên những thay đổi của mô và nhận biết rằng nhiều trong số những tác nhân này là những chất gây ô nhiễm môi trường, “bệnh học nghề nghiệp” đã phát triển.

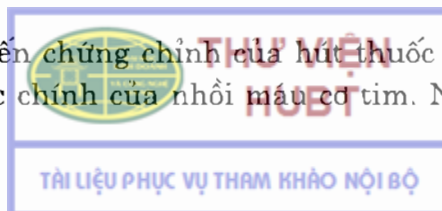
1. HÚT THUỐC LÁ

Hút thuốc lá là nguyên nhân tử vong có thể dự phòng lớn nhất ở nhiều nước. Thuốc lá được cho là nguyên nhân của tử vong do ung thư, tử vong do bệnh tim mạch, tử vong do bệnh phổi và tỷ lệ cao của trẻ mới đẻ có cân nặng thấp. Tuổi thọ ngắn hơn và tử vong chung tương ứng với khối lượng và thời gian hút thuốc lá và thường được đo lường bằng “bao thuốc – năm”. Ví dụ một người hút hai bao thuốc lá một ngày ở tuổi 30 tuổi số sống thời gian trung bình năm ít hơn 8 năm so với một người không hút thuốc lá. Ở một số nước, tỷ lệ phụ nữ hút thuốc lá tăng làm cho họ cũng bị những bệnh của nam giới liên quan với thuốc lá nhiều hơn so với những thế hệ phụ nữ trước đây. Đặc điểm của những bệnh liên quan với thuốc lá phản ánh khối lượng thuốc được hút, không phản ánh giới tính của người hút thuốc. Thực ra tử vong do ung thư phổi, gần như tất cả đều liên quan với hút thuốc lá, cao hơn tử vong do các loại ung thư ở các cơ quan khác thuộc loại phổ biến nhất. Tử vong quá nhiều kết hợp với hút thuốc lá giảm đi sau khi thôi không hút thuốc lá; sau 15 năm kiêng hút thuốc lá, tử vong của những người hút thuốc lá cũ gần với tử vong của những người không bao giờ hút thuốc lá. Tử vong chung của những người chỉ hút xì gà hoặc hút thuốc tẩu chỉ cao hơn nhẹ so với ở những người không hút thuốc lá.

Những bệnh chính gây tử vong quá nhiều được báo cáo ở những người hút thuốc lá theo thứ tự là bệnh tim động mạch vành, ung thư phổi, bệnh phổi tắc mạn tính. Những ung thư của khoang miệng, thanh quản, thực quản, tụy, bàng quang, thận, đại tràng và cổ tử cung đều phổ biến hơn ở những người hút thuốc so với những người không hút thuốc. Ngoài ra, những người hút thuốc lá có tỷ lệ tử vong quá nhiều do phình động mạch chủ, do xơ vữa động mạch và bệnh loét dạ dày.

1.1. Bệnh tim mạch

Bệnh tim mạch là biến chứng chính của hút thuốc lá. Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ không phụ thuộc chính của nhồi máu cơ tim. Nó tác động một cách hiệp



đồng với các yếu tố nguy cơ khác, chẳng hạn như huyết áp tăng và cholesterol máu tăng. Hút thuốc lá làm cho mau dẫn tới nhồi máu cơ tim lần đầu, làm tăng nguy cơ những cơn nhồi máu cơ tim lần thứ hai và giảm sống sót sau một cơn nhồi máu cơ tim ở những người tiếp tục hút thuốc lá. Hút thuốc lá cũng làm tăng tỷ lệ chết do tim đột ngột, nó góp phần vào sự không ổn định và sự ăn mòn của những mảng xơ vữa động mạch và cũng có thể dẫn đến thiếu máu và rối loạn nhịp.

Hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ của đột quỵ thiếu máu. Nguy cơ này liên quan với số lượng thuốc lá được hút và giảm đi sau khi ngừng hút thuốc. Sử dụng thuốc lá cũng liên quan với một số thể xuất huyết nội sọ. Sự kết hợp của hút thuốc lá và dùng thuốc tránh thai đường uống ở những phụ nữ trên 35 tuổi làm tăng tỷ lệ nhồi máu cơ tim. Một cách tương tự, việc sử dụng thuốc lá bởi những phụ nữ đang sử dụng thuốc tránh thai đường uống làm tăng có ý nghĩa nguy cơ đột quỵ của họ.

Bệnh xơ vữa động mạch của các động mạch vành và động mạch chủ trầm trọng hơn và lan rộng hơn ở những người hút thuốc lá so với những người không hút thuốc lá và tác động liên quan với liều. Do đó, hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ mạnh của phình động mạch chủ, xơ vữa động mạch. Tỷ lệ và sự trầm trọng của bệnh mạch ngoại vi xơ vữa cũng tăng rõ rệt do hút thuốc. Hút thuốc lá là nguy cơ chính của co thắt động mạch vành. Nó gây rối loạn dòng máu động mạch vành khu vực và hạ thấp ngưỡng rung thất và dừng tim ở những bệnh nhân có bệnh tim thiếu máu đã được xác định. Những tác động được lý học của chính nicotin, hít phải monooxid carbon (CO), các mức lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) của huyết tương giảm, các mức fibrinogen huyết tương tăng và số đếm bạch cầu cao hơn là tất cả những hậu quả của hút thuốc lá, tạo trên tiền đề cho nhồi máu cơ tim.

Bệnh Buerger, một bệnh viêm và tắc của hệ mạch chi dưới hầu như chỉ xảy ra ở những người hút thuốc lá nặng, chủ yếu ở những người Do Thái Đông Âu. Mặc dù bệnh Buerger chắc chắn liên quan với hút thuốc lá, hiện nay hiếm gặp.

1.2. Ung thư phổi

Ung thư phổi phần lớn là một bệnh của những người hút thuốc lá. Mặc dù những tác nhân xâm phạm chính xác trong hút thuốc lá chưa được xác định, rõ ràng hút thuốc lá độc và sinh ung thư đối với niêm mạc phế quản. Khi hút thuốc qua một đầu lọc, nó được phân tách thành pha khí và những pha đặc biệt. Hắc ín của thuốc lá, một vật liệu lắng đọng trong đầu lọc, có chứa trên 3000 hợp chất, nhiều trong số hợp chất này được xác định là những tác nhân ung thư, những yếu tố thúc đẩy phát triển u và những tác nhân độc với vi nhung mao. Những hỗn hợp với những đặc tính độc tương tự được tìm thấy trong pha khí. Nguy cơ phát sinh ung thư phổi liên quan một cách trực tiếp với số lượng thuốc lá được hút.

Hút thuốc lá cũng là một yếu tố quan trọng trong gây ung thư phổi kết hợp với một số phơi nhiễm nghề nghiệp. Ví dụ, thợ mỏ uranium có tăng tỷ lệ ung thư phổi,

có lẽ do hít phải dẫn xuất của radon (nguyên tố hoá học radon). Tuy nhiên, tỷ lệ ung thư phổi ở những người thợ mỏ hút thuốc cao hơn rõ rệt so với những người không phải thợ mỏ có thói quen hút thuốc tương tự. Một ví dụ khác là trường hợp những công nhân amian. Trong khi những người hút thuốc lá nặng trong dân nói chung có nguy cơ mắc ung thư phổi lớn hơn 20 lần so với những người không hút thuốc lá, những công nhân amian có biểu hiện xơ hoá phổi và hút thuốc lá nặng có nguy cơ mắc ung thư phổi nhiều hơn gấp 60 lần so với những người không hút thuốc lá.

Những loại ung thư khác

- **Những ung thư của môi, lưỡi và niêm mạc miệng** xảy ra chủ yếu (>90%) ở những người hút thuốc lá. Tất cả các hình thức sử dụng thuốc lá – hút thuốc lá, xì gà, thuốc lá tẩu, cũng như nhai thuốc lá – làm phơi nhiễm niêm mạc miệng với những chất tìm thấy trong thuốc lá ở trạng thái tự nhiên hoặc khói thuốc lá.

- **Ung thư thanh quản**, liên quan một cách tương tự với hút thuốc lá. Trong một số nghiên cứu lớn, những người hút thuốc nam giới da trắng có tỷ lệ tử vong do ung thư thanh quản lớn hơn gấp 6 đến 13 lần những người không hút thuốc.

- **Ung thư thực quản** ở Mỹ và Anh được đoán là hậu quả của hút thuốc lá trong 80% các trường hợp.

- **Ung thư bàng quang** là nguyên nhân tử vong thường gặp gấp 2 lần ở những người hút thuốc lá so với những người không hút thuốc lá. Thực ra, 30% đến 40% ung thư bàng quang được cho là do hút thuốc lá. Như với hầu hết những bệnh liên quan với thuốc lá, có mối liên quan phụ thuộc liều rõ rệt giữa tỷ lệ mắc ung thư bàng quang với số lượng thuốc lá hút mỗi ngày và thời gian hút thuốc lá.

- **Ung thư thận** tăng gấp 50% đến 100% ở những người hút thuốc lá. Sự tăng vừa phải của ung thư bể thận cũng đã được báo cáo.

- **Ung thư tụy** vừa được chứng minh là có tăng đều đặn trong tỷ lệ mới mắc, ít nhất một phần có liên quan với hút thuốc lá. Tỷ lệ nguy cơ ở những người hút thuốc lá với ung thư biểu mô tuyến của tụy là 2 đến 3 lần và có tương quan phụ thuộc liều. Những người đàn ông hút thuốc lá trên hai bao một ngày có nguy cơ phát sinh ung thư tụy cao hơn gấp 5 lần những người không hút thuốc lá

- **Ung thư cổ tử cung** tăng có ý nghĩa ở những người phụ nữ hút thuốc lá .

- **Bệnh bạch cầu tủy cấp tính** vừa được một số tác giả báo cáo là có kết hợp với hút thuốc lá, nhưng vấn đề này còn đang bàn cãi.

1.3. Những bệnh không phải u

Hút thuốc lá gây nguy cơ cao hơn với một số bệnh không phải u:

- **Viêm phế quản mạn tính và khí phế thũng** xảy ra trước hết ở những người hút thuốc lá. Tỷ lệ mắc các bệnh này liên quan với khối lượng thuốc lá đã hút.

- **Bệnh loét dạ dày** 70% phổ biến hơn ở những người hút thuốc lá nam giới so với những người không hút thuốc lá.

- **Bệnh loãng xương** ở phụ nữ bị trầm trọng thêm do hút thuốc lá. Một người phụ nữ hút một bao thuốc lá một ngày trong thời kỳ sinh sản sẽ có thiếu hụt 5 % đến 10% mật độ xương ở tuổi mãn kinh. Sự thiếu hụt này đủ để làm tăng nguy cơ gãy xương.

- **Những bệnh tuyến giáp** có liên quan với hút thuốc lá. Sự kết hợp rõ ràng nhất là với bệnh Graves, đặc biệt là khi cường giáp bị biến chứng bởi lồi mắt.

- **Những bệnh mắt**, đặc biệt thoái hoá của điểm vàng và đục thủy tinh thể được báo cáo gặp nhiều hơn ở những người hút thuốc lá.

1.4. Chức năng sinh đẻ ở phụ nữ

Hút thuốc lá cản trở chức năng sinh đẻ ở phụ nữ. Những phụ nữ hút thuốc bị mãn kinh sớm hơn những người không hút thuốc lá, có lẽ do những tác động của thuốc lá trên chuyển hoá estrogen.

Trong gan, estradiol được hydroxyl hoá thành estrogen. sau đó nó đi vào một trong hai đường chuyển hoá không phục hồi. Trong một đường, hydroxyl hoá-16 dẫn đến việc sản xuất ra estriol, một estrogen tiềm năng mạnh. Trong một đường khác, hydroxyl hoá-x sinh ra methoxyentron, không có hoạt động của estrogen. Ở những phụ nữ hút thuốc lá, con đường sau này, nghĩa là con đường dẫn đến một chất chuyển hoá không hoạt động bị kích thích. Do đó, mức lưu thông của estriol, một estrogen hoạt động bị giảm. Tỷ lệ tăng của loãng xương sau khi mãn kinh nêu trên được cho là do mức estriol giảm.

Hội chứng thuốc lá thai nhi

Hội chứng hút thuốc lá của thai nhi là những tác động có hại của việc hút thuốc lá của người mẹ với thai. Việc hút thuốc lá của người mẹ cản trở sự phát triển của thai nhi. Trẻ sinh ra từ những người phụ nữ hút thuốc lá trong khi có thai trung bình nhẹ hơn 200g so với những trẻ sinh ra từ những người phụ nữ không hút thuốc lá. Những trẻ này không bị đẻ non nhưng nhỏ so với tuổi thai ở mọi giai đoạn của thai. Thực ra 20% đến 40% tỷ lệ cân nặng khi đẻ thấp có thể liên quan với việc hút thuốc lá của người mẹ. Vì vậy, tác động này của hút thuốc không phải là đặc ứng mà phản ánh sự làm chậm phát triển thai trực tiếp.

Những hậu quả có hại của việc hút thuốc lá của người mẹ trên thai nhi được minh hoạ bởi tác động của nó trên đơn vị tử cung – rau thai. Tử vong quanh đẻ cao hơn ở con cháu của những người hút thuốc lá, mức tăng có giới hạn từ 20% con của những người phụ nữ hút thuốc dưới một bao thuốc lá một ngày tới gần 40% con của những người phụ nữ hút trên một bao thuốc một ngày. Mức tử vong quá nhiều này phản ánh những vấn đề liên quan với hệ thống tử cung rau thai. Những tỷ lệ của bong rau non, rau tiền đạo, chảy máu tử cung và vỡ ối sớm đều tăng. Những biến chứng này của hút thuốc có xu hướng xảy ra vào thời điểm thai không còn

khả năng sống hoặc có nguy cơ cao, nghĩa là từ tuần lễ thứ 20 đến 32 của thời kỳ có thai.

Những trẻ em sinh ra từ những bà mẹ hút thuốc lá đã được báo cáo nhạy cảm hơn với nhiều bệnh hô hấp bao gồm nhiễm khuẩn đường hô hấp và viêm tai giữa.

Bằng chứng chắc chắn chỉ rõ việc hút thuốc lá của người mẹ gây tác hại kéo dài đến trẻ em và cản trở sự phát triển về thể lực, sự trưởng thành, trí tuệ và sự phát triển xúc cảm. Trong một nghiên cứu có phạm vi rộng nhất cho đến nay, 17.000 trẻ em sinh ra trong một tuần lễ ở Anh đã được nghiên cứu từ 7 tuổi đến 17 tuổi. Những trẻ em sinh ra từ những bà mẹ hút 10 điếu thuốc lá hoặc nhiều hơn một ngày trong khi có mang trung bình thấp hơn 1 cm so với những trẻ em con những bà mẹ không hút thuốc lá và 3 đến 5 tháng chậm hơn trong khả năng đọc, toán học và tài năng. Ngoài ra, mức độ của những yếu kém này tương quan với số lượng của thuốc lá được hút trong khi có thai.

1.5. Hút thuốc lá thụ động

Sự phơi nhiễm vô tình với khói thuốc lá trong môi trường – nó được gọi là hút thuốc lá thụ động hoặc hút thuốc lá môi trường – hình như là yếu tố nguy cơ với một số bệnh ở những người không hút thuốc lá. Có nguy cơ tăng 20% đến 30% ung thư phổi ở những người không hút thuốc lá là chồng hoặc vợ của những người hút thuốc lá. Sự tăng nguy cơ ung thư phổi kết hợp với mức độ nhẹ hơn của phơi nhiễm khó định lượng, nhưng cùng những tít biến đổi của DNA, độc tính gen và các chất chuyển hoá sinh ung thư đã được báo cáo trong nước tiểu của những người phơi nhiễm với khói thuốc lá của môi trường và của những trẻ sơ sinh sinh ra từ những bà mẹ hút thuốc lá như thấy ở những người hút thuốc lá chủ động.

Một tỷ lệ tăng của những bệnh đường hô hấp và tỷ lệ phải nằm bệnh viện đã được báo cáo ở những trẻ còn ẵm ngửa có bố mẹ hút thuốc lá. Nhiều nghiên cứu vừa báo cáo về sự cản trở nhẹ chức năng phổi ở những đứa con của những người hút thuốc lá và sự trầm trọng thêm của bệnh hen có từ trước. Những chỉ số chức năng phổi giảm cũng thấy ở những trẻ là con của những người hút thuốc.

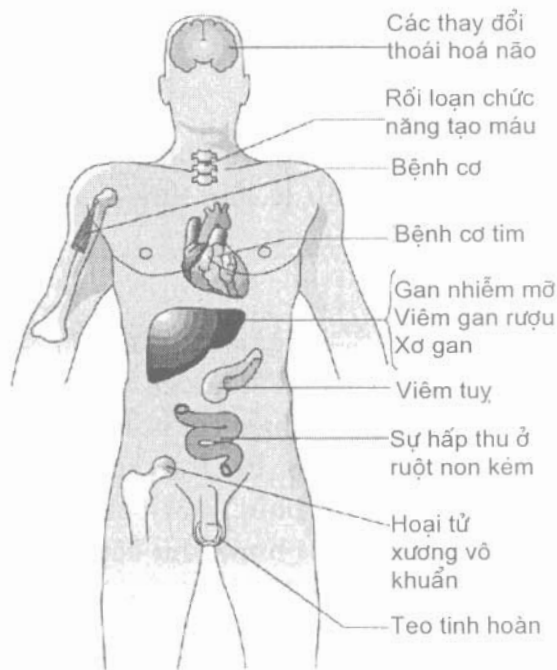
Khói thuốc lá của môi trường có liên quan với nguy cơ tăng của bệnh động mạch vành tim và chết đột ngột. Mức độ của nguy cơ là phụ thuộc liều và không tương xứng với mức độ phơi nhiễm so với những người hút thuốc lá. Những người không hút thuốc lá nhạy cảm cao với một số tác động của khói thuốc lá môi trường, bao gồm sự kết dính tiểu cầu tăng, tổn thương tế bào nội mô, sự giãn mạch bị cản trở, mức lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) của máu thấp hơn, và phản ứng với những kích thích gây tổn thương oxi hoá bị cản trở. Trong một nghiên cứu ở Thành phố Helena, Montana, việc hút thuốc lá ở những nơi làm việc và môi trường công cộng bị cấm. Lệnh cấm này được bãi bỏ sáu tháng sau đó. Trong thời gian lệnh cấm có hiệu quả, số lượng các tai biến tim cấp tính giảm khoảng 50%. Khi lệnh cấm thuốc lá được bãi bỏ, số trường hợp phải nhập viện vì tai biến tim cấp trở lại mức trước khi lệnh cấm được ban hành.

2. NGHIỆN RƯỢU

Nghiện rượu là nghiện ethanol biểu hiện sự phụ thuộc vào các triệu chứng khi không uống rượu và gây hậu quả là tác động độc cấp tính và mạn tính của rượu trên cơ thể. Tại Mỹ, người ta ước đoán có 12 triệu người nghiện rượu và khoảng một phần mười dân có nguy cơ. Tỷ lệ này được ước đoán còn cao hơn ở các nước khác. Một số nhóm dân tộc, chẳng hạn như những người Mỹ thổ dân và người Etkimo, có tỷ lệ nghiện rượu cao, trong khi những nhóm khác, chẳng hạn như Trung Quốc và người Do Thái ít bị ảnh hưởng. Mặc dù nghiện rượu phổ biến hơn ở nam giới, số phụ nữ nghiện rượu hiện nay đang tăng ở một số nước.

Nghiện rượu được định nghĩa là việc uống đều đặn một lượng rượu đủ làm tổn thương một người về mặt xã hội, tinh thần và thể lực. Mặc dù không có những quy luật chắc chắn, với hầu hết mọi người, việc tiêu thụ hàng ngày trên 45g rượu cần được khuyến bỏ và 100g hoặc nhiều hơn có thể nguy hiểm (10g rượu = 30ml)

Những tác động ngắn hạn của rượu trên não giống nhau với tất cả mọi người, nhưng cơ chế của say rượu chưa được biết rõ. Giống như những tác nhân gây mê khác, rượu là chất ức chế hệ thần kinh trung ương. Tuy nhiên, nó là một chất gây mê yếu nên phải uống một cốc đầy mới có tác động có ý nghĩa. Ở một người bình thường, những thay đổi thái độ cư xử đặc trưng có thể được phát hiện ở nồng độ rượu trong máu thấp (dưới 50mg/dL). Các mức trên 80 đến 100mg/dL thường kết hợp với sự không phối hợp được và thường được coi là bằng chứng hợp pháp của nhiễm độc khi lái xe. Ở mức trên 300mg/dL, hầu hết mọi người đã trở thành hôn mê và ở nồng độ trên 400mg/dL, tử vong do suy hô hấp là phổ biến. Ở người LD 50 (liều chết trung bình) là khoảng 5g rượu cho một kilogram thể trọng cơ thể.



Hình 9.1. Các biến chứng của uống rượu lâu ngày

Tình trạng này hơi khác ở những người nghiện rượu mạn tính, họ phát triển sự dung nạp của hệ thống thần kinh trung ương với rượu. Những người này có thể dễ dàng dung nạp các mức rượu của máu từ 100mg đến 200mg/dL; và trong những tai nạn ô tô gây chết người, các mức trong máu 500 đến 600mg/dL hoặc nhiều hơn đã được tìm thấy. Cơ chế là nguyên nhân của sự dung nạp chưa được xác định.

Ngộ độc rượu cấp khó là một tình trạng lâm tính. Khoảng 40% tất cả những

tử vong của những người bị tai nạn ô tô đều liên quan đến rượu. Nghiện rượu cũng là yếu tố góp phần chính vào những tai nạn tại nhà gây tử vong, chết cháy và tự tử (Hình 9.1).

Nhiều bệnh mạn tính kết hợp với nghiện rượu trước đây đã xác định là suy dinh dưỡng và một số người nghiện rượu bị thiếu dinh dưỡng, chẳng hạn như thiếu thiamin (bệnh não Wernicke) hoặc thiếu acid folic (bệnh thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ). Tuy nhiên, hầu hết những người nghiện rượu có chế độ ăn đầy đủ và phần lớn những bệnh liên quan với rượu được cho là do tác động độc của rượu.

2.1. Tác động của rượu đến các cơ quan và các mô

Gan

Bệnh gan do rượu, một biến chứng y học phổ biến nhất của nghiện rượu đã được biết từ hàng nghìn năm và chiếm tỷ lệ cao những trường hợp xơ gan ở những nước đã công nghiệp hoá. Bản chất của các đồ uống có rượu là không nguy hại, uống quá nhiều bia, rượu vang, whisky, rượu táo mạnh và các loại khác đều gây xơ gan. Chỉ có tổng liều lượng rượu hằng ngày là có vai trò quyết định.

Tụy

Cả viêm tụy cấp và mạn tính là những biến chứng của nghiện rượu. Viêm tụy vô i hoá mạn tính là hậu quả chắc chắn của nghiện rượu và là nguyên nhân của đau, suy tụy và sỏi tụy.

Tim

Bệnh tim liên quan đến rượu đã được nhận biết từ hơn một thế kỷ trước ở Đức, ở đây bệnh được gọi là “tim của người uống bia”. Bệnh thoái hoá cơ tim là một thể của bệnh cơ tim giãn, được gọi là bệnh cơ tim do rượu và dẫn đến suy tim xung huyết hiệu xuất tim thấp. Bệnh cơ tim này rõ ràng khác với bệnh tim kết hợp với thiếu thiamin (bệnh tê phù), một bệnh có đặc điểm là suy tim hiệu xuất cao. Tim của người nghiện rượu hình như cũng nhạy cảm với loạn nhịp. Nhiều trường hợp chết đột ngột ở người nghiện rượu có lẽ cũng gây nên do loạn nhịp gây tử vong đột ngột.

Trường hợp tiêu thụ rượu trung bình hoặc “uống rượu giao du”, (một đến hai chén một ngày) tạo ra sự bảo vệ có ý nghĩa chống lại bệnh động mạch vành (bệnh xơ vữa động mạch) và hậu quả của nó, bệnh nhồi máu cơ tim. Tương tự như vậy, so với những người kiêng rượu, những người uống rượu giao du có tỷ lệ mắc đột quỵ do thiếu máu thấp hơn.

Cơ vân

Sự yếu cơ cực kỳ phổ biến trong nghiện rượu. Một phạm vi rộng của những thay đổi của cơ vân xảy ra ở những người nghiện rượu mạn tính. Thay đổi từ những biến đổi nhẹ của sợi cơ chỉ có thể thấy rõ dưới kính hiển vi điện tử đến bệnh cơ mạn tính hao mòn nặng, với thoái hoá của những sợi cơ tim và xơ hoá lan toả. Hiếm gặp hơn, “bệnh tiêu cơ do rượu cấp tính” với hoại tử của các sợi cơ cùng với

việc giải phóng myoglobin vào tuần hoàn xảy ra như một biến chứng đột ngột có thể gây tử vong vì suy thận thứ phát sau chứng myoglobin niệu

Hệ nội tiết

Nữ tính hoá của những người nghiện rượu nam giới, cộng với mất khả năng tình dục và thể lực là phổ biến. Vú trở nên to ra (chứng to vú nam giới), lông của cơ thể bị mất và sự phân bố lông mu kiểu phụ nữ (kiểu mọc lông mu phụ nữ phát triển). Một số thay đổi này có thể là do sự chuyển hoá của estrogen bị cản trở do bệnh gan mạn tính, nhưng nhiều thay đổi – đặc biệt là teo tinh hoàn – xảy ra ngay cả khi không có bệnh gan. Nghiện rượu mạn tính dẫn đến các mức thấp của testosterone lưu thông do sự cản trở phức tạp với trục tuyến yên – tuyến sinh dục, có lẽ bị làm phức tạp do chuyển hoá của testosterone lưu thông của gan bị nhanh thêm. Rượu có tác động trực tiếp trên các tinh hoàn; vì vậy sự làm suy yếu tình dục nam giới là một trong những cái giá phải trả do nghiện rượu.

Hệ tiêu hoá

Vì thực quản và dạ dày có thể bị phơi nhiễm với 10 M ethanol, không lấy gì làm lạ là tác động độc trực tiếp trên niêm mạc của cả hai cơ quan này là phổ biến. Tổn thương niêm mạc của hai cơ quan này có khả năng do tăng chế tiết của acid clohydric của dạ dày được kích thích bởi ethanol.

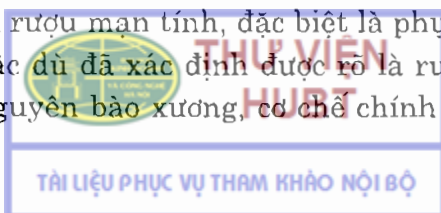
Viêm thực quản trào ngược có thể rất đau và loét dạ dày cũng phổ biến ở những người nghiện rượu. Nôn ọc dữ dội có thể dẫn đến những vết nứt ở vùng nối thực quản dạ dày (hội chứng Mallory Weiss), đôi khi đủ khả năng gây xuất huyết hết máu. Những tế bào niêm mạc của ruột non cũng phơi nhiễm với rượu lưu thông và nhiều biến đổi bất thường về hấp thu và những thay đổi siêu cấu trúc của niêm mạc đã được chứng minh. Rượu ức chế sự vận chuyển tích cực của các acid amin, thiamin và vitamin B₁₂.

Máu

Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ không phải hiếm gặp ở những người nghiện rượu và phản ánh sự thiếu acid folic trong chế độ ăn vì rượu là chất đối kháng với acid folic yếu ở người. Hơn nữa sự hấp thụ folate bởi ruột non có thể giảm ở những người nghiện rượu. Nhiễm độc ethanol mạn tính trực tiếp dẫn đến tăng những hồng cầu khối lượng tiểu thể trung bình. Khi có xơ gan do rượu, lách thường to ra do tăng áp lực tĩnh mạch cửa. Trong những trường hợp này, cường lách thường gây thiếu máu tiêu huyết. Giảm tiểu cầu tạm thời cấp tính thường phổ biến sau nhiễm độc rượu cấp tính là phổ biến và có thể gây hậu quả chảy máu. Rượu cũng có thể gây cản trở kết dính tiểu cầu, vì vậy góp phần gây chảy máu.

Xương

Những người nghiện rượu mạn tính, đặc biệt là phụ nữ sau mãn kinh, có nguy cơ loãng xương tăng. Mặc dù đã xác định được rõ là rượu, ít nhất in vitro, ức chế chức năng của những nguyên bào xương, cơ chế chính xác làm mất xương nhanh



thêm chưa được biết rõ. Đáng chú ý là uống rượu mức trung bình có tác động bảo vệ chống loãng xương. Những người nghiện rượu nam giới có tỷ lệ cao một cách bất thường của hoại tử vô trùng đầu xương đùi. Cơ chế của biến chứng này chưa được biết rõ.

Hệ miễn dịch

Những người nghiện rượu hình như dễ bị nhiều nhiễm khuẩn (đặc biệt là phế viêm) với những vi khuẩn phổ biến trong quần thể dân nói chung, chẳng hạn như *Haemophilus influenzae*. Trên thực nghiệm, một số tác động gây nên do rượu trên chức năng miễn dịch mới được báo cáo.

Hệ thần kinh

Teo vỏ não toàn diện là phổ biến ở những người nghiện rượu và có thể phản ánh một tác động độc của rượu. Trái lại hầu hết những bệnh não đặc trưng ở người nghiện rượu có lẽ là hậu quả của thiếu dinh dưỡng.

- Bệnh não Wernicke gây nên do thiếu vitamin và có đặc điểm là chứng lẫn lộn tâm thần, mất điều hoà, vận động mất bất thường, bệnh đa thần kinh, phản ánh những thay đổi trong não trung gian và thân não.

- Chứng loạn tâm thần Korsakoff có đặc điểm là quên về trước và những triệu chứng bịa chuyện. Trước đây, người ta tin rằng nó là đặc trưng của nghiện rượu mạn tính nhưng cũng thấy trong nhiều hội chứng tâm thần thực thể và được coi là không đặc hiệu.

- Thoái hoá tiểu não do rượu được phân biệt với thoái hoá tiểu não mắc phải hoặc gia đình bởi sự giống nhau những biểu hiện của nó. Tính chất không vững chắc nặng dần của dáng đi, mất điều hoà, sự không phối hợp được và hoạt động của phản xạ gân sâu giảm thường biểu hiện.

- Sự tiêu myelin cầu não trung tâm là một thay đổi khác đặc trưng trong não của người nghiện rượu, rõ ràng gây nên do mất cân bằng điện giải – thường sau liệu pháp điện giải hoặc sau một cuộc uống rượu. Trong biến chứng này, sự yếu dần của các cơ hành tủy kết thúc bằng liệt hô hấp.

- Giảm thị lực (nhìn kém) đôi khi thấy ở người nghiện rượu. Nó có thể phản ánh sự giảm vitamin A của mô liên quan với rượu mặc dù thiếu những vitamin khác cũng có liên quan.

- Bệnh da thần kinh là phổ biến ở những người nghiện rượu mạn tính. Nó thường kết hợp với thiếu thiamin và những vitamin B khác nhưng một tác động độc thần kinh trực tiếp của ethanol có thể có vai trò. Những biểu hiện phổ biến nhất bao gồm tê, dị cảm, đau và mất điều hoà.

2.2. Hội chứng rượu thai nhi và hậu quả của nghiện rượu khi có thai

Những trẻ còn ẵm ngửa sinh ra từ những bà mẹ uống quá nhiều rượu khi có thai có thể có một số những bất thường cùng tạo nên hội chứng rượu thai nhi.

Những bất thường này bao gồm chậm phát triển, tật đầu nhỏ, biến dạng mặt, rối loạn chức năng thần kinh và những bất thường bẩm sinh khác. Khoảng 6% con của các bà mẹ nghiện rượu bị bệnh với một hội chứng đầy đủ. Thông thường hơn, sự phơi nhiễm của thai với nồng độ cao của ethanol dẫn đến những bất thường ít trầm trọng hơn, nổi bật trong số những bất thường này là sự chậm phát triển tinh thần, chậm phát triển trong tử cung và những hình ảnh biến dạng nhẹ. Những mô hình động vật của hội chứng rượu thai nhi vừa chứng minh rằng việc phơi nhiễm ethanol ở một số pha của thời kỳ có mang gây nên chết tế bào theo chương trình của một số quần thể tế bào.

2.3. Rượu và ung thư

Rượu làm tăng nguy cơ mắc một số bệnh ung thư. Những ung thư của khoang miệng, thanh quản và thực quản xảy ra phổ biến hơn ở những người nghiện rượu so với những người dân nói chung. Vì hầu hết những người nghiện rượu cũng là những người hút thuốc lá, sự góp phần khác nhau của ethanol và khói thuốc lá vào việc tăng nguy cơ được phát hiện này chưa xác định.

2.4. Cơ chế rượu gây tổn thương các mô

Bệnh sinh của tổn thương gây nên do ethanol còn chưa được biết rõ. Trong gan, thay đổi trong tiềm năng oxi hoá khử gây nên do chuyển hoá ethanol thành acetaldehyd, NAD được khử thành NADH, vì vậy làm tăng mạnh năng lượng khử của tế bào. Tuy nhiên, những cơ quan khác cũng bộc lộ tổn thương gây nên do rượu, chẳng hạn như tim và tuy không chuyển hoá ethanol thành bất kỳ một sản phẩm nào có thể xác định được.

Acetaldehyd là một sản phẩm độc tính cao của chuyển hoá rượu. Trong gan, acetaldehyd nhanh chóng được chuyển hoá bởi aldehyde dehydrogenase thành acetat, nhưng những mức độ đo lường được của acetaldehyd có thể được tìm thấy trong gan. Tuy nhiên, những mức lưu thông của acetaldehyd cực kỳ thấp và khó có thể quy cho tất cả những thay đổi kết hợp với nghiện rượu do chất chuyển hoá này. Những chất chuyển hoá khác vừa được đề nghị như những nguyên nhân của tổn thương mô bao gồm các ethyl este của các acid béo, phosphatidyl và hydroxy ethanol.

Một tác động của ethanol chung cho tất cả các loại tế bào, không kể nguồn gốc hay vị trí của chúng là sự rối loạn của các màng tế bào. Giống như tất cả các chất gây tê, ethanol xen vào giữa hai lớp lipid và làm giảm thứ tự phân tử của các chuỗi acyl của phospholipid (một quá trình được biết là hoá lỏng). Như một phản ứng thích nghi, sự cấu tạo của các màng bị thay đổi, vì vậy chúng trở thành đề kháng với tác động hoá lỏng này của ethanol. Một tương quan của tác động này với tổn thương tế bào cần được tiếp tục nghiên cứu.

3. SỰ LẠM DỤNG THUỐC

Sự lạm dụng thuốc được định nghĩa là “việc sử dụng bất kỳ một chất gì sai với những quy định của y học, xã hội hoặc luật pháp trong một xã hội nhất định”. Phần lớn sự lạm dụng thuốc liên quan với những tác nhân được sử dụng để làm thay đổi tâm trạng và tri giác. Những cách này bao gồm (1) những dẫn chất của thuốc phiện (heroin, morphin), (2) những chất làm giảm hoạt động thần kinh (barbiturat, những chất làm bình thần, rượu), (3) những chất kích thích (cocain, amphetamin, cần sa [marifuana], những thuốc gây ảo giác (PCP, lysergic acid diethylamid [LSD] và (4) các chất dễ xông (nitrit amyl, các chất dung môi hữu cơ chẳng hạn như các chất trong cồn).

3.1. Những thuốc kích thích

Những thuốc kích thích gây nên nhiều hội chứng bệnh lý.

Heroin

Heroin là thuốc có thuốc phiện tạo ra kích thích sảng khoái. Thuốc thường được dùng tiêm dưới da hay tiêm tĩnh mạch và một liều duy nhất có tác dụng trong khoảng 5 giờ. Dùng quá liều có đặc điểm là hạ thân nhiệt, nhịp tim chậm và suy hô hấp. Những thuốc có thuốc phiện khác thường bị lạm dụng là morphin, dilauidid và oxycodon.

Cocain

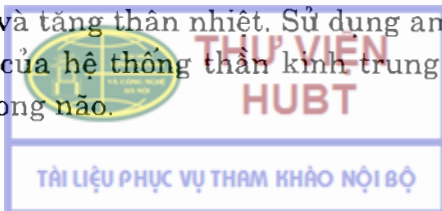
Cocain là một alcaloid có nguồn gốc từ lá coca Nam Mỹ. Dạng cocain nguyên chất mạnh hơn của cocain thường cứng và thường được đập vụn thành những mảnh nhỏ để hút (chất ma túy làm bằng cocain). Nửa đời sống của cocain trong máu là khoảng một giờ.

Những người sử dụng cocain thường ở trong trạng thái cực kỳ sảng khoái và nhạy cảm cao với nhiều loại kích thích. Tuy nhiên, với tình trạng nghiện, những trạng thái hoang tưởng và tính dễ xúc động rõ rệt xảy ra. Cơ chế tác động của cocain liên quan với sự cản trở của nó với việc tái sử dụng dopamin dẫn truyền thần kinh.

Sử dụng quá liều cocain dẫn đến sự lo lắng, điên cuồng và đôi khi dẫn đến cơn động kinh. Rối loạn nhịp tim và những tác động khác trên tim có thể gây chết đột ngột ở những người rõ ràng khoẻ mạnh. Lạm dụng cocain mạn tính kết hợp với sự phát triển ngẫu nhiên của một bệnh cơ tim giãn đặc trưng, có thể dẫn đến tử vong.

Amphetamin

Amphetamin, chủ yếu là methamphetamin có tác dụng gây tiết adrenalin và giống cocain trong tác động của chúng, mặc dù chúng có thời gian tác động dài hơn. Những biến chứng trầm trọng nhất của lạm dụng amphetamin là chứng động kinh, rối loạn nhịp tim và tăng thân nhiệt. Sử dụng amphetamin mới được báo cáo là dẫn đến viêm mạch của hệ thống thần kinh trung ương và xuất huyết của cả khoang dưới nhện và trong não.



Những chất ma túy gây ảo giác

Các chất ma túy gây ảo giác (hallucinogen) là một nhóm các thuốc không liên quan với nhau về hoá học.

Phencyclidin (PCP)

Phencyclidin (PCP) là một tác nhân gây mê có những tác động gây ảo giác. Như một thuốc tiêu khiển, nó được biết như là phấn hoa thiên thần và được dùng theo đường miệng, đường mũi hoặc hút thuốc. Đặc tính gây mê của phencyclidin dẫn đến khả năng cảm nhận đau giảm, vì vậy tự gây tổn thương hoặc chấn thương. Ngoài những tác động thuộc cách ứng xử, PCP thường gây nhịp tim nhanh và cao huyết áp. Những liều cao gây hôn mê sâu, động kinh và tư thế mất chức năng não.

LSD (lysergic acid diethylamyl)

LSD là một thuốc gây ảo giác. Sự ưa chuộng loại thuốc này đạt đến đỉnh cao vào cuối những năm 1960 và hiện nay ít được sử dụng. Nó gây rối loạn nhận thức về lẽ phải, cản trở những suy nghĩ logic, làm thay đổi sự nhận thức về thời gian và về việc làm mất nhân cách. Những thay đổi trầm trọng có đặc điểm là sự lo lắng, nổi hốt hoảng và những tác động kích thích thần kinh giao cảm bao gồm nhịp tim nhanh, cao huyết áp và tăng thân nhiệt. Những liều quá lớn gây hôn mê, co giật và ngừng hô hấp.

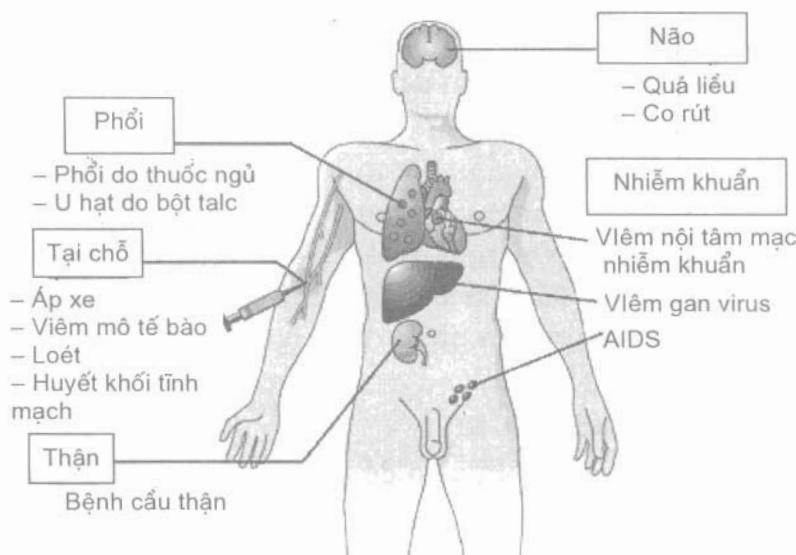
Những chất dung môi hữu cơ

Việc hút các chất dung môi hữu cơ để tiêu khiển được sử dụng rộng rãi, đặc biệt ở lứa tuổi thanh thiếu niên. Những sản phẩm thương mại khác nhau chẳng hạn như nước làm bóng móng tay, hồ, chất gắn bằng chất dẻo, và nước bật lửa đều là những chất dễ ngửi. Trong những chất pha trộn mạnh là benzen, carbon tetrachlorid, acetone, xylen và toluen. Tuy nhiên, nhiều những hợp chất này là những chất dung môi công nghiệp và những thuốc thử và vì vậy, sự phơi nhiễm nghề nghiệp mức độ thấp mạn tính xảy ra. Những hợp chất này đều là những chất gây ức chế thần kinh trung ương, mặc dù những tác động sớm (ví dụ với xylen) có thể gây kích thích. Ngộ độc cấp tính với những dung môi hữu cơ giống say rượu. Những liều lớn gây nôn, buồn nôn, ảo giác và thường hôn mê. Suy hô hấp và tử vong có thể đến sau đó. Sự phơi nhiễm mạn tính hoặc sự lạm dụng các dung môi hữu cơ có thể gây hậu quả tổn thương não, thận, gan, phổi và cơ quan tạo máu. Ví dụ, benzen là một độc tố của tủy xương và kết hợp với sự phát sinh bệnh bạch cầu loại tủy. Đáng tiếc, với nhiều hoá chất như vậy, những phơi nhiễm nghề nghiệp là những dung môi hoặc những hơi của dung môi, chúng thường là hỗn hợp của những loại hoá chất khác nhau.

3.2. Lạm dụng thuốc đường tĩnh mạch

Ngoài những phản ứng liên quan với những tác động dược lý học hoặc sinh lý học của việc lạm dụng các chất, những biến chứng phổ biến nhất (15% tử vong liên quan với thuốc một cách trực tiếp) gây ra do việc đưa vào những vi khuẩn gây

nhiễm khuẩn đường ngoài ruột. Hầu hết những nhiễm khuẩn xảy ra ở vị trí tiêm: áp xe da, viêm tế bào và loét (Hình 9.2). Khi những tổn thương này khỏi, “những dấu ấn của đường tiêm” tồn tại và những vùng này có thể giảm sắc tố hoặc tăng. Viêm tắc tĩnh mạch huyết khối của những tĩnh mạch dẫn lưu ở vị trí tiêm là phổ biến. Việc đưa vi khuẩn vào theo đường tĩnh mạch có thể dẫn đến những biến chứng nhiễm khuẩn của các cơ quan nội tạng. Viêm nội tâm mạc vi khuẩn thường do tụ cầu trùng vàng *Staphylococcus aureus*, xảy ra trên cả hai phía của tim và có thể dẫn đến áp xe phổi, thận, nội sọ, viêm màng não, viêm xương tủy xương và những phình mạch do nấm.



Hình 9.2. Các biến chứng của lạm dụng thuốc đường tĩnh mạch.
AIDS: hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải.

Những người lạm dụng thuốc đường tĩnh mạch có nguy cơ rất cao so với hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS) cũng như viêm gan B và C. Những người này cũng có thể bị những biến chứng của viêm gan do virus, viêm mạch hoại tử và viêm cầu thận. Viêm cầu thận ở “bệnh thận heroin” có đặc điểm là sự lắng đọng của những phức hợp miễn dịch và được cho là một phản ứng miễn dịch với những tạp chất gây ô nhiễm các thuốc kích thích.

Việc tiêm đường tĩnh mạch bột talc, được sử dụng để hoà loãng những thuốc tĩnh khiết, thường kết hợp với sự xuất hiện u hạt dị vật trong phổi. Chúng có thể đủ nặng để dẫn đến xơ phổi kẽ.

3.3. Sử dụng thuốc ở phụ nữ có thai

Việc sử dụng thuốc của người mẹ có thể dẫn đến sự nghiện thuốc của trẻ mới đẻ thường biểu hiện là hội chứng “kéo căng”. Tuy nhiên, sự xuất hiện của hội chứng kéo căng do thuốc ở thai nhi trong lâm sàng có thể gây hậu quả là sự vận động của thai nhi quá mức và nhu cầu oxy tăng đột ngột làm tăng nguy cơ thiếu

oxy trong đẻ và hít phải phân xu. Nếu cuộc đẻ xảy ra khi mức thuốc ở người mẹ cao, trẻ thường sinh ra với hội chứng suy hô hấp cấp. Những người mẹ nghiện thuốc có tỷ lệ nhiễm độc máu do có thai và đẻ non cao hơn.

Việc sử dụng các thuốc kích thích của người mẹ khi có thai có thể gây tổn hại đến sự phát triển của thai nhi theo các đường khác nhau. Do đó, những phụ nữ có thai sử dụng cocain thường bong rau sớm và đẻ non. Những trẻ sinh ra từ những bà mẹ như vậy thường có trọng lượng khi đẻ thấp, có một trong những bất thường của hệ thống thần kinh trung ương, những bất thường khác và có chức năng não bị cản trở khi đẻ. Việc nghiện heroin của người mẹ dẫn đến một số bất thường của sự mang thai và đẻ non. Nó cũng kết hợp với nhiều vấn đề sau đẻ, bao gồm hội chứng chết đột ngột của trẻ còn ẵm ngửa (SIDS), hội chứng suy hô hấp cấp của trẻ sơ sinh và sự chậm phát triển tinh thần. Sự lạm dụng các chất khác của người mẹ, ví dụ amphetamin và các chất gây ảo giác hallucinogen, cũng dẫn đến các bệnh nặng của thai và trẻ sau đẻ.

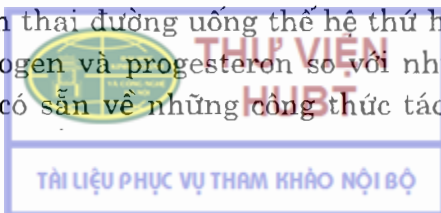
4. TỒN THƯƠNG DO THUỐC ĐIỀU TRỊ

Tồn thương do thuốc điều trị là những tác dụng phụ không mong muốn của những thuốc điều trị hay chẩn đoán do bác sĩ kê đơn. Những phản ứng có hại của thuốc phổ biến một cách đáng ngạc nhiên. Chúng gặp trong 2% đến 5% bệnh nhân vào viện, trong số những phản ứng này, 2% đến 12% gây tử vong. Những bệnh nhân vào viện thường được cho khoảng 10 loại thuốc khác nhau và một số dùng liều cao, có khi gặp nhiều lần. Nguy cơ của những phản ứng có hại tăng một cách tương xứng với số lượng các thuốc khác nhau, ví dụ nguy cơ tổn thương ít nhất 40% khi trên 15 loại thuốc được sử dụng. Vì chúng được ghi đơn ở khắp nơi, - các thuốc là mối nguy hiểm của môi trường. Những tác động có hại của thuốc là do (1) dùng quá liều, (2) những phản ứng sinh lý học quá mức, (3) tổ bẩm di truyền, (4) tăng nhạy cảm, (5) sự tương tác với những yếu tố khác.

5. HORMON SINH DỤC

5.1. Thuốc tránh thai đường uống

Những thuốc tránh thai hormon đường uống là phương pháp kiểm soát sinh dục được sử dụng phổ biến nhất ở các nước đã công nghiệp hoá. Những công thức hiện nay là sự kết hợp của các estrogen và steroid tổng hợp với hoạt động giống progesteron. Chúng tác động do sự ức chế gonadotropin vào giữa chu kỳ, vì vậy ngăn cản việc phóng noãn và cản trở việc làm tổ của trứng do làm thay đổi pha của nội mạc tử cung. Những tài liệu có sẵn hiện nay bao gồm những nghiên cứu tập trung vào thuốc tránh thai đường uống thế hệ thứ hai và thứ ba, chứa những liều thấp hơn của cả estrogen và progesteron so với những thuốc trước đó. Hiện nay còn ít những số liệu có sẵn về những công thức tác động lâu dài hơn, nhằm làm



giám số các chu kỳ kinh nguyệt và bảo vệ chống có thai. Phần lớn những biến chứng của thuốc tránh thai đường uống liên quan đến mạch máu và các cơ quan sinh sản.

Biến chứng mạch máu

Huyết khối tĩnh mạch là một biến chứng đã được nhận biết của việc sử dụng thuốc tránh thai đường uống, có thể tăng ba đến bốn lần. Vì vậy, nguy cơ huyết khối nghẽn mạch tăng một cách tương ứng, đặc biệt ở những phụ nữ có sẵn nguy cơ cao với bệnh này. Béo phì và hút thuốc lá làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch sau khi dùng thuốc tránh thai đường uống, do các bệnh cùng tồn tại làm tăng đông máu (ưa huyết khối).

Nguy cơ biến chứng huyết khối động mạch ở phụ nữ dùng thuốc tránh thai đường uống cũng tăng, mặc dù những nghiên cứu khác nhau cho những kết quả trái ngược. Vì vậy, cả nhồi máu cơ tim và đột quỵ do huyết khối được báo cáo tăng ở một số nhưng không phải ở tất cả các nghiên cứu.

Nguy cơ phát triển khối u

Những u của nhiều cơ quan sinh sản nữ, đặc biệt là buồng trứng, nội mạc tử cung và vú bị ảnh hưởng mạnh bởi hormon sinh dục nữ. Những nghiên cứu dịch tễ học lặp lại chỉ rõ rằng việc sử dụng thuốc tránh thai đường uống làm giảm nguy cơ ung thư buồng trứng và nội mạc tử cung khoảng một nửa, có lẽ do sự ức chế sản xuất gonadotropin của tuyến yên. Đáng chú ý là dùng thuốc tránh thai đường uống làm giảm nguy cơ ung thư đại trực tràng ở phụ nữ.

Có tăng nhẹ tỷ lệ mắc ung thư vú ở những người sử dụng thuốc tránh thai đường uống. Nhận xét này đúng với những ung thư vú không có tính gia đình và với những người hiện nay đang dùng thuốc tránh thai đường uống. Nguy cơ tăng hình như xuất hiện khoảng 10 năm sau khi ngừng dùng thuốc tránh thai đường uống. Đáng chú ý là nguy cơ tăng này không kết hợp với tử vong tăng vì những u có xu hướng khu trú ở vú nhiều hơn vào thời điểm phát hiện.

Ung thư biểu mô vảy cổ tử cung ở những phụ nữ dương tính với virus u nhú ở người (HPV) có thể tăng nhẹ khi kết hợp với việc sử dụng thuốc tránh thai đường uống dài hạn (trên 5 năm).

Những u tuyến gan lành tính là những u gan hiếm gặp tăng có ý nghĩa về tỷ lệ mắc ở những phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai đường uống. Rất may là ung thư này hiếm gặp ở những phụ nữ trẻ không có viêm gan do virus mạn tính.

Những biến chứng khác

Vì những lý do không được biết rõ, dùng thuốc tránh thai đường uống có thể gây tăng sắc tố ở gò má được gọi là râm da, nó hiện rõ do ánh nắng và tồn tại lâu dài sau khi dùng thuốc tránh thai.

Sởi mật phổ biến hơn (tăng hai lần) ở những phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai đường uống 4 năm, hoặc ít hơn, nhưng tỷ lệ mắc thấp hơn bình thường sau thời

gian này. Vì vậy, dùng thuốc tránh thai đường uống làm làm tăng quá trình sôi mạt nhưng không làm tăng tỷ lệ mắc nói chung.

Lợi ích của thuốc tránh thai đường uống

Khi xem xét những tác dụng phụ mạnh của thuốc tránh thai đường uống, điều quan trọng là phải nhận biết một số lợi ích tăng. Cùng với việc giảm có nguy cơ của các ung thư buồng trứng và nội mạc tử cung, việc sử dụng những thuốc này làm giảm nguy cơ bệnh viêm khung chậu, u xơ tử cung, lạc nội mạc tử cung, và bệnh xơ nang của vú.

5.2. Điều trị thay thế hormon sau mãn kinh

Những thuốc thay thế hormon có chứa estrogen hoặc estrogen cùng với progestin được dùng cho những phụ nữ sau mãn kinh với cố gắng làm giảm những triệu chứng mãn kinh và làm giảm nguy cơ nhồi máu cơ tim và loãng xương, làm tăng nguy cơ một số ung thư. Những thuốc này vừa được chứng minh có hiệu quả trong việc điều trị các triệu chứng. Tuy nhiên, những nghiên cứu mới đây vừa đặt ra những nghi ngờ về hiệu quả của chúng trong việc dự phòng nhồi máu cơ tim và loãng xương.

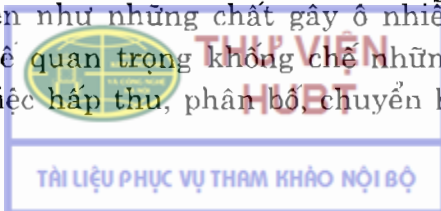
Những người dùng thuốc này có tăng nguy cơ ung thư vú và nội mạc tử cung. Việc sử dụng điều trị thay thế hormon sử dụng estrogen có hay không thêm vào progestin làm tăng nguy cơ của cả hai ung thư. Tuy nhiên tỷ lệ mắc ung thư vú tăng hơi lớn hơn với việc điều trị thay thế hormon chứa cả progestin và estrogen so với chỉ có estrogen, nhưng có ý nghĩa với cả hai loại công thức.

Cũng có báo cáo là những phụ nữ sau mãn kinh dùng hormon thay thế có tăng nhẹ nguy cơ biến chứng huyết khối tĩnh mạch sâu. Sự tăng này giảm đi sau khi ngừng điều trị

6. NHỮNG HOÁ CHẤT TRONG MÔI TRƯỜNG

Việc nhận biết những nguy hiểm tiềm tàng gây ra do những hoá chất có hại trong môi trường không phải là mới. Vào thế kỷ XII, Maimonides đã viết: “so sánh không khí của các thành phố với không khí của sa mạc cũng giống như so sánh nước đã bị nhiễm bẩn và đục ngầu với nước sạch và tinh khiết. Trong thành phố, do độ cao của các toà nhà, sự chật hẹp của đường phố và tất cả những gì do cư dân của thành phố trút ra, không khí trở nên tù đọng, không trong, dày đặc, mờ sương, tâm tối... Ở đâu đó không khí ít thay đổi, con người trở nên chậm hiểu biết, không thông minh và trí nhớ kém”.

Con người được vây quanh bởi, hít thở trong và tiêu thụ nhiều hoá chất được thêm vào hoặc xuất hiện như những chất gây ô nhiễm trong thức ăn, nước và không khí. Nhiều cơ chế quan trọng không chỉ những tác động của những tác nhân độc, bao gồm cả việc hấp thụ, phân bố, chuyển hoá và bài tiết độc tố. Việc



hấp thu (qua đường hô hấp, tiêu hoá hoặc da) phần lớn phụ thuộc vào loại hoá chất đang được đề cập đến. Ví dụ do tính hoà tan của chúng trong lipid, những thuốc diệt côn trùng chlordane và heptachlor bị hấp thu nhanh và tàng trữ trong mỡ của cơ thể. Trái lại, chất diệt cỏ tan trong nước được loại trừ một cách dễ dàng.

Sự tàng trữ, phân phối và bài tiết các hoá chất kiểm soát nồng độ của chúng trong cơ thể ở bất kỳ thời điểm nào. Những chất được tàng trữ trong mô mỡ có những tác động ở mức thấp, lâu dài, trong khi những vật liệu hoà tan trong nước nhiều hơn dễ dàng được bài tiết bởi thận thường có thời gian tác động ngắn hơn.

Trong số những chất nguy hại hoá chất quan trọng nhất mà con người phơi nhiễm là những bụi của môi trường và những tác nhân gây ung thư. Việc hít phải những bụi muối khoáng hay hữu cơ trước hết xảy ra trong môi trường nghề nghiệp (ví dụ: trong những hầm mỏ, nhà máy công nghiệp, những trang trại) và đôi khi là những hậu quả của những tình trạng bất thường (ví dụ những người thích chơi chim, việc hít phải đờm dãi). Việc hít phải những bụi khoáng chất dẫn đến những bệnh phổi được biết là bệnh bụi phổi, trong khi những bụi hữu cơ có thể dẫn đến viêm phổi tăng nhạy cảm. Bệnh bụi phổi trước đây phổ biến, nhưng việc kiểm soát sự phơi nhiễm bụi ở nơi làm việc bằng việc cải tiến các kỹ thuật sản xuất, cải tiến quá trình xử lý không khí và việc sử dụng mặt nạ đã giảm đi một cách có ý nghĩa tỷ lệ các bệnh này.

Những chất gây ung thư hoá chất có ở khắp nơi trong môi trường. Tiềm năng gây bệnh của chúng đã gây sự quan tâm đặc biệt. Đặc biệt việc phơi nhiễm với những tác nhân gây ung thư ở vị trí làm việc kết hợp về dịch tễ học với một số ung thư.

6.1. Những tác động độc khác với những phản ứng quá mẫn

Nhiều chất kích thích bệnh ở nhiều loài động vật khác nhau theo phương thức phụ thuộc liều, với sự chậm trễ về thời gian đều đặn và một phản ứng của cơ quan đích có thể dự báo được. Hơn nữa những biến đổi hình thái trong các mô bị tổn thương là hằng định và có thể tái tạo lại được. Trái lại, những tác nhân gây bệnh biểu hiện sự biến đổi lớn trong khả năng gây bệnh của chúng và khoảng thời gian không đều trước khi xuất hiện tổn thương, không phụ thuộc liều và không tái tạo lại được. Nói chung những phản ứng đáp ứng liều có thể dự báo được phản ánh những tác động trực tiếp của hợp chất hoặc chất chuyển hoá của nó trên một mô – một tác động “độc”. Típ thứ hai không dự báo được của phản ứng được cho là phản ánh “sự quá nhạy cảm” hoặc một phản ứng miễn dịch hoặc một tác dụng phụ riêng.

6.2. Phơi nhiễm nghề nghiệp hoặc môi trường

Độc tính hoá chất có thể đến sau sự phơi nhiễm nghề nghiệp hoặc môi trường. Khi bắt đầu cuộc cách mạng công nghiệp, có sự tăng theo cấp số mũ của số các hoá chất được sản xuất và sự tăng nhanh này tương ứng trong nguy cơ phơi nhiễm của con người. Khi xem xét chủ đề này, cần phân biệt giữa sự phơi nhiễm trong công nghiệp và sự phơi nhiễm ngẫu nhiên có thể xảy ra trong môi trường nói chung.

Việc thiếu những số liệu về sự phơi nhiễm mức độ thấp đã dẫn đến việc sử dụng những số liệu có nguồn gốc từ những nghiên cứu trên động vật để đánh giá những độc tính và nguy cơ ở người. Những dự đoán như vậy có thể phụ thuộc vào sự may rủi vì (1) các loài khác nhau trong tính nhạy cảm, (2) những đường đưa hoá chất vào khác nhau, (3) những biến đổi từ loài này sang loài khác trong các đường chuyển hoá theo đó các hợp chất bị biến đổi, (4) phép ngoại suy từ những liều rất cao cần thiết để chứng minh được một tác động trong khuôn khổ thời gian thực nghiệm ngắn ở các động vật với những phơi nhiễm mức độ thấp qua nhiều năm ở người. Những nhận xét này chắc chắn làm phức tạp nhu cầu biểu hiện và định lượng tính chất tiềm tàng của độc tính với người của một số dư thừa các hoá chất.

Trường hợp ngoại lệ với một số phản ứng tăng nhạy cảm ở một số người nhạy cảm, sự nhiễm độc cấp do các hoá chất môi trường không gây ra sự đe dọa có ý nghĩa với dân cư nói chung. Những nồng độ cần thiết để gây rối loạn chức năng cấp tính hoặc tổn thương mô thông thường chỉ gặp ở nơi làm việc hoặc là hậu quả của một tai nạn không bình thường.

Những vụ nhiễm độc một số lượng lớn do tai nạn với các thuốc diệt côn trùng endrin và parathion đã dẫn đến 100 tử vong trong một tai nạn, nhưng di chứng lâu dài ở những người sống sót khó có được tư liệu. Tài liệu thực nghiệm về độc tính ngắn và dài hạn của các hoá chất công nghiệp có nhiều phức tạp và thường mâu thuẫn với nhau.

Những dung môi và hơi của những chất hữu cơ bay hơi nhanh

Những dung môi và hơi của những chất hữu cơ bay hơi nhanh được sử dụng một cách rộng rãi trong công nghiệp với nhiều mục đích. Trừ một số ngoại lệ, việc phơi nhiễm với những hợp chất này trong công nghiệp hoặc tai nạn biểu hiện như những nguy hiểm ngắn hạn hơn là độc tính dài hạn. Trong phần lớn trường hợp, việc phơi nhiễm với những dung môi này là do hít hơi và nuốt vào.

- **Chloroform (CHCl_3) và tetrachlorid carbon (CCl_4).** Những dung môi này có tác động gây mê (làm giảm hoạt động của thần kinh) trên hệ thống thần kinh trung ương, tác động trên tim và các mạch máu, nhưng được biết rõ nhất như những độc tố gan. Với cả hai, nhưng cổ điển với tetrachlorid carbon, những liều lớn dẫn đến hoại tử gan cấp, gan mỡ và suy gan. Việc phơi nhiễm lâu dài với tetrachlorid carbon không thích hợp với người vì mỗi lần phơi nhiễm với nó gây nên tổn thương gan trên lâm sàng có thể nhận biết được, vì vậy phơi nhiễm tiếp là không được phép.

- **Trichloroethylen (C_2HCl_3):** Một dung môi công nghiệp phổ biến, trichloroethylen ở những nồng độ cao ức chế hệ thống thần kinh trung ương, nhưng nhiễm độc gan là tối thiểu. Không có bằng chứng di chứng mạnh sau một phơi nhiễm công nghiệp dài hạn thông thường.

- **Methanol (CH_3OH):** vì methanol không giống như ethanol, không bị đánh thuế, nó được sử dụng bởi một số người nghiện rượu nghèo như một chất thay thế

cho ethanol hoặc bởi những thương gia vô lương tâm như một chất làm giả đồ uống bằng rượu. Trong nhiễm độc methanol, sự say rượu giống như do ethanol gây ra dẫn đến hậu quả là những triệu chứng dạ dày ruột, rối loạn thị giác, co giật, hôn mê và tử vong. Độc tính chính của methanol được cho là phát sinh từ chuyển hoá của nó, trước hết thành formaldehyd và rồi thành acid formic. Nhiễm acid chuyển hoá là phổ biến sau uống methanol.

Tổn thương đặc trưng nhất của nhiễm độc methanol là sự hoại tử những tế bào hạch của võng mạc và sự thoái hoá sau đó của thần kinh thị. Nhiễm độc nặng có thể dẫn đến những tổn thương trong nhân bào sẫm và cầu bào nhạt.

- **Ethylen glycol ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$):** vì áp lực bay hơi thấp của nó, nhiễm ethylen glycol chủ yếu là hậu quả của việc nuốt phải. Nó được sử dụng một cách phổ biến để chống đông và được những người nghiện rượu mạn tính uống như một chất thay thế cho rượu trong nhiều năm. Sự nhiễm độc với hợp chất này đã trở thành quan trọng vì nó được sử dụng để làm giả rượu vang ở Úc và Ý do vị ngọt và tính hoà tan của nó. Nhiễm độc ethylen glycol chủ yếu là do những chất chuyển hoá của chúng, đặc biệt là acid oxalic và xảy ra vài phút sau khi uống vào. Thường thấy nhiễm acid do chuyển hoá, ức chế hệ thống thần kinh trung ương, buồn nôn, nôn và nhiễm độc tim liên quan với hạ calci huyết. Những tinh thể oxalat trong các ống thận và oxalat niệu thường gặp và có thể gây suy thận.

- **Ét-xăng và dầu hoả:** những chất đốt cháy này là những hỗn hợp của hydrocarbon béo và chia nhánh, không bão hòa và thơm. Mặc dù sự phơi nhiễm kéo dài với ét-xăng ở những người phục vụ trạm ga, những thợ cơ khí ô tô, không có bằng chứng là hít phải ét-xăng trong một thời gian dài gây tổn thương. Một cách cấp tính, ét-xăng là một chất kích thích, nhưng nó chỉ thực sự gây ra tác hại – hệ thống nếu hít phải những nồng độ rất cao. Việc tăng sử dụng dầu hoả để đun nấu tại nhà dẫn đến sự nhiễm độc ngẫu nhiên.

- **Benzen (C_6H_6):** hydrocarbon thơm nguyên mẫu là benzen, nó cần được phân biệt với benzin, một hỗn hợp của các hydrocarbon béo. Benzen là một trong những hoá chất được sử dụng rộng rãi nhất trong công nghiệp, là điểm khởi đầu của vô số những tổng hợp và là một dung môi. Nó cũng là một thành phần của các nhiên liệu, khoảng 3% ét-xăng. Thật ra tất cả những trường hợp nhiễm độc benzen cấp và mạn tính đều xảy ra do phơi nhiễm công nghiệp, ví dụ ở những người thợ đóng giày và những công nhân trong những xí nghiệp đóng giày, một nghề nghiệp trước đây kết hợp với phơi nhiễm nặng với keo dán chứa benzen.

Ngộ độc benzen cấp tính ảnh hưởng trước hết đến hệ thần kinh trung ương và tử vong do hậu quả của suy hô hấp cấp tính. Tuy nhiên, những tác động lâu dài của phơi nhiễm với benzen thu hút sự chú ý nhiều nhất. Trong những trường hợp này, tuỷ xương là đích chính. Những bệnh nhân có bất thường về huyết học biểu hiện đặc trưng là giảm sản hoặc bất sản của tuỷ xương và giảm toàn thể huyết cầu. Thiếu máu bất sản thường gặp khi những người công nhân còn phải phơi

nhễm với nồng độ cao của benzen. Trong một tỷ lệ cao các trường hợp thiếu máu gây nên do benzen, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu – nguyên tủy bào hoặc đa u tủy phát sinh trong khi tiếp tục phơi nhiễm với benzen hoặc sau một thời kỳ tiềm tàng khác nhau sau khi người công nhân đã rời khỏi môi trường nguy hiểm. Một số trường hợp bệnh bạch cầu cấp tính xảy ra không có tiền sử thiếu máu bất sản. Mặc dù những ví dụ của bệnh bạch cầu loại tủy mạn tính và bệnh bạch cầu lympho mạn tính đã được báo cáo, mối liên quan nhân quả với sự phơi nhiễm với benzen ít có sức thuyết phục hơn so với những trường hợp bệnh bạch cầu cấp tính. Nói chung nguy cơ bệnh bạch cầu tăng 60 lần ở những công nhân phơi nhiễm với những nồng độ không khí, khí quyển cao nhất của benzen. Những hỗn hợp toluen và xylen liên quan chặt chẽ với nhau, cũng được sử dụng rộng rãi như những dung môi không được cho là những nguyên nhân của những bất thường về huyết học, có lẽ do chúng được chuyển hoá theo các đường khác.

Hoá chất nông nghiệp

Những chất diệt côn trùng, diệt nấm, diệt cỏ, hun khói hoặc phân bón hữu cơ là quyết định đối với thành quả của nông nghiệp hiện đại. Không có thuốc diệt các vi sinh vật độc hại, sản xuất nông nghiệp có thể bị tổn hại nặng nề. Tuy nhiên, nhiều hoá chất này tồn tại trong đất và nước gây ra những tác hại lâu dài nặng. Nhiễm độc cấp tính với những nồng độ rất cao của bất kỳ chất nào trong những hoá chất này đều đã được nêu ở trên. Rõ ràng là phơi nhiễm với những nồng độ công nghiệp hoặc thức ăn bị ô nhiễm một cách không cố ý có thể gây nên bệnh cấp tính trầm trọng. Những trẻ em đặc biệt nhạy cảm và có thể nhiễm độc những chất pha chế làm vườn.

Những triệu chứng bị nhiễm độc cấp tính thường liên quan với các tác động của độc tố. Ví dụ, các thuốc trừ sâu organophosphat là những chất ức chế acetyl cholinesterase dễ dàng được hấp thụ qua da. Vì vậy, độc tính cấp tính ở người chủ yếu liên quan với các bệnh thần kinh – cơ, chẳng hạn như rối loạn thị giác, khó thở, tăng tiết nhầy và co thắt phế quản. Tử vong có thể do suy hô hấp. Phơi nhiễm kéo dài có thể gây ra những triệu chứng giống như phơi nhiễm cấp tính.

Những thuốc trừ sâu organochlorin, chẳng hạn như DDT (dichlorodiphenyl – trichloroethan), chlordan và các chất khác vừa gây lo ngại vì chúng tích lũy trong đất và trong các mô của người và bị phá hủy rất chậm. Những mức cao của bất kỳ thuốc trừ sâu nào như vậy có thể có hại đối với người trong những phơi nhiễm cấp tính, nhưng với tác dụng phụ do sự tiếp xúc mạn tính với những chất này và sự tích lũy của chúng là mối quan tâm lớn nhất. Nhiều những hợp chất này hoạt động như những estrogen yếu nhưng không có những tác động có hại liên quan đến hoạt động này được chứng minh. Một số những hợp chất này, chẳng hạn như aldrin và dieldrin kết hợp với sự phát triển u, nhưng độc tính của hầu hết những thuốc trừ sâu organochlorin liên quan với sự ức chế của phản ứng GABA của hệ thống thần kinh trung ương.

Sự phơi nhiễm của người với thuốc diệt cỏ không phải hiếm. Trong số những chất được biết rõ nhất là chất diệt cỏ. Sự phơi nhiễm của chất diệt cỏ nghề nghiệp thường qua da, mặc dù độc tính do nuốt phải và hít phải đã được chứng minh. Hợp chất này có tác dụng ăn mòn mạnh, gây bỏng và loét ở bất kỳ vị trí tiếp xúc nào. Nó được vận chuyển một cách nhanh chóng tới phổi, gây phù và suy hô hấp. Những phơi nhiễm mức độ cao có thể dẫn đến tử vong do trụy tim mạch, trong khi những liều thấp hơn gây xơ phổi, sau đó dẫn đến tử vong.

Những hydrocarbon thơm halogen hoá

Những hydrocarbon thơm halogen hoá thu hút sự chú ý lớn bao gồm (1) những biphenyl polychlorin hoá (PCBs); (2) chlorophenol (pentachlorophenol được sử dụng như một chất bảo quản gỗ); (3) hexachlorophen, sử dụng như một chất chống vi khuẩn trong xà phòng; (4) dioxin TCDD (2,3,7,8 – tetrachlorodibenzen p – dioxin) một sản phẩm phụ của việc tổng hợp các chất diệt cỏ và hexachlorophen, vì vậy là một chất gây ô nhiễm của các sản phẩm này. Việc phơi nhiễm mạn tính với TCDD hình như không xảy ra nhiễm độc có thể chứng minh được. Những vấn đề nghiêm trọng được đặt ra là sự nguy hiểm của việc phơi nhiễm dài hạn với dioxin và hiện nay có sự nhất trí là ít nhất hợp chất này gây ung thư ở loài gặm nhấm hơn là ở người. Vấn đề về sự có mặt của PCBs trong môi trường cũng giống như sự có mặt của các hoá chất dùng trong nông nghiệp; độc tính với động vật lâu dài cũng đã được chứng minh, nhưng không có sự tăng có ý nghĩa về tỷ lệ mắc ung thư hoặc các bệnh khác ở những công nhân phơi nhiễm với PCBs. Một tình trạng tương tự cũng xảy ra với hexachlorophen và pentachlorophenol.

Cyanid

Acid prussic (HCN) là công cụ của kẻ giết người cổ điển trong truyện trinh thám, ở đây, việc ngửi thấy mùi của quả hạnh nhân đắng (*Prunus amygdalis*) làm tiết lộ bí mật của tội ác. Việc áp dụng giết người hiện đại hơn của cyanid là việc lén hút thêm vào một số nang thuốc có bán sẵn trên thị trường. Amygdalin, một glycosid được tìm thấy trong những chỗ lõm của nhiều loại quả (bao gồm quả mơ, quả đào, anh đào dại và trong những hạt của quả hạnh nhân và loài hoa bát tiên (hoa màu hồng, xanh, trắng) , là sự kết hợp của glucose, benzendehyd, và cyanid. Mặc dù người không có enzym (β -glucosidase cần thiết cho việc giải phóng cyanide, những vi khuẩn chí của ruột có thể thực hiện chức năng này. Vì vậy dẫn đến ngộ độc cyanid. Vì vậy, amygdalin độc tính hơn khi nuốt vào so với khi được truyền vào theo đường tĩnh mạch. Nhận xét này có thể là huyền bí trong trường hợp ngoại lệ là chất chiết xuất của những hố lõm của quả mơ được sử dụng để pha chế thuốc lang băm chống ung thư lừa đảo và gây hậu quả là ngộ độc cyanid.

Cyanid ức chế sự hô hấp của tế bào bằng việc gắn có thể khôi phục được với cytochrome oxidase của ty thể, yếu tố tiếp nhận cuối cùng trong chuỗi vận chuyển điện tử, nó gây ra việc khử oxy phân tử thành nước. Những hậu quả bệnh lý giống như hậu quả gây nên do thiếu oxy toàn thể cấp tính.

Yếu tố gây ô nhiễm không khí

Khó có một định nghĩa chính xác về sự ô nhiễm không khí vì ý nghĩa của “không khí tinh khiết” không được xác định. Tuy nhiên, những chất gây ô nhiễm quan trọng nhất là những chất sinh ra do việc đốt cháy những nhiên liệu hoá thạch, những quá trình sản xuất công nghiệp và nông nghiệp... Những chất gây ô nhiễm không khí quan trọng nhất được coi là những yếu tố gây bệnh ở người là những chất kích thích dioxit sulfur (SO_2), oxid nitric, CO và Ozon cũng như những tiểu phân bay lơ lửng và những chất khí dung acid.

Những thành phần hoá chất phổ biến nhất của ô nhiễm không khí chủ yếu là những chất kích thích và được chứng minh là góp phần trong việc phát sinh hoặc tạo tiền đề cho nhiều bệnh hô hấp nhưng không tác động một cách trực tiếp đến việc tăng tử vong ở những thế giới đã phát triển. Việc phân tách những tác động đặc hiệu của những hoá chất này với những tác động của những yếu tố gây ô nhiễm trong không khí khác, đặc biệt với các hạt là khó khăn. SO_2 kích thích mạnh và có thể được oxi hoá thành acid sulfuric. SO_2 chủ yếu có nguồn gốc từ việc đốt cháy những nhiên liệu hoá thạch. Việc phơi nhiễm cấp tính dẫn đến co thắt phế quản và viêm đường hô hấp. Việc phơi nhiễm mạn tính với các mức cao của SO_2 có thể dẫn đến một hội chứng giống viêm phế quản mạn tính, nhưng không rõ là có những di chứng có ý nghĩa của sự phơi nhiễm của người với những nồng độ của SO_2 bình thường được tìm thấy trong khói lẫn với sương mù.

CO là một chất khí không màu, không mùi có ái lực rất cao với hemoglobin. Nó chỉ thành vấn đề khi việc đốt cháy trong nhà được sử dụng để sưởi ấm, nhưng CO của bầu khí quyển là một chỉ điểm của việc đốt cháy nhiên liệu hoá thạch hơn là một trở ngại của môi trường.

Những oxid nitric thường được viết tắt là NO_x , vì chúng là một hỗn hợp của nhiều hợp chất. Chúng có nguồn gốc từ việc đốt cháy những nguyên liệu hoá thạch, đặc biệt là trong việc sản xuất diêm. Những chất này là những chất oxi hoá và kích thích đường hô hấp gây tăng kích thích đường hô hấp trong những trạng thái phơi nhiễm cấp tính. Những tác động mạn tính được cho là do các mức NO_x của khí quyển chưa được chứng minh. Ozon của hạ tầng chí tuyến (6–10 km tính từ mặt đất đối lập với khí quyển cao) phần lớn được sản xuất ra do tác động của ánh nắng mặt trời trên NO_2 , đặc biệt là trong các ngày nắng ấm. Nó là một chất oxi hoá mạnh gây nên cả những triệu chứng của đường hô hấp (ho, khó thở) và không phải đường hô hấp (buồn nôn, đau đầu) trong phơi nhiễm cấp tính. Phơi nhiễm mạn tính với ozon trong khói và sương mù dẫn đến sự xấu đi của chức năng phổi và kết hợp tăng nhẹ nhưng có ý nghĩa tỷ lệ tử vong.

Những hạt nhỏ trong không khí bao gồm những tiểu phân đặc và những giọt nhỏ chất lỏng. Những hạt nhỏ này thay đổi về kích thước, thành phần, nguồn gốc và thường được chia thành những hạt giữa 2,5 μm đến 10 μm đường kính khí động học và những hạt dưới 2,5 μm . Những hạt loại dầu (những hạt thô) lắng đọng chủ

yếu trong cây khí phế quản và phần lớn có nguồn gốc từ tự nhiên, ví dụ: những bào tử, những phấn hoa thuộc nhóm này. Những tiểu phần mịn chủ yếu từ những nguồn đốt cháy, vì kích thước nhỏ của chúng, chúng xâm nhập sâu hơn vào hai phổi. Ngay cả những tiểu phần nhỏ hơn, ($<100\text{ nm}$) mới đây thu hút sự chú ý vì chúng xâm nhập rất sâu, có tỷ lệ cao của tỷ lệ diện tích bề mặt/khối (nó cho phép giải phóng mạnh hơn của những thành phần độc, và đã tìm thấy chúng đi qua những mao mạch của phế nang vào trong máu.

Hầu hết những nghiên cứu về tác động của sự ô nhiễm không khí trên sức khoẻ tập trung vào những hạt nhỏ. Nhiều những nghiên cứu dịch tễ học lớn ngắn hạn và dài hạn vừa chỉ rõ rằng sự ô nhiễm không khí bởi các hạt kết hợp với tử vong tăng, cả tử vong chung và tử vong do bệnh tim mạch và ung thư. Vì vậy Hội ung thư Mỹ ước đoán là những tử vong do bệnh tim phổi và u phổi lớn hơn theo thứ tự 4%, 6% và 8% cho mỗi mức tăng $10\text{ }\mu\text{g}/\text{m}^3$ trong phổi nhiễm trung bình hàng năm với hạt nhỏ mịn. Những nghiên cứu ngắn hạn hơn đã chỉ rõ việc tăng có ý nghĩa của nhồi máu cơ tim cấp như một hậu quả của việc phơi nhiễm với các mức cao hơn của các hạt mịn. Có chứng minh là sống trong vòng 100m của đường cao tốc làm tăng tỷ lệ tử vong do bệnh tim mạch. Hơn nữa, những nghiên cứu thực nghiệm vừa chỉ rõ rằng việc phơi nhiễm với các hạt có thể dẫn đến tăng xơ vữa động mạch, huyết áp, nhịp tim, tính đông máu và mức của các chất trung gian gây viêm.

Có bằng chứng thực nghiệm ủng hộ gợi ý là những kích thích gây tổn thương viêm và oxi hoá là nguyên nhân ít nhất một phần của những tác động có hại của những chất gây ô nhiễm. Vì vậy, tỷ lệ quá mức của hen liên quan với mức của các hạt mịn, đặc biệt có nguồn gốc từ sự thoát ra của hơi diesel và ozon trong không khí. Một nhóm lớn các trẻ em bị hen ở thành phố Mexico được tìm thấy có những đột biến của glutathione S-Transferase, một enzym chuyển hoá nhiều độc tố và có thể giải độc nhiều loại oxy phản ứng. Điều trị cho những trẻ em này với những chất chống độc vitamin C và vitamin E dẫn đến cải thiện về lâm sàng.

Monoxid Carbon

CO là một khí không mùi và không kích thích là hậu quả của việc đốt cháy không hoàn toàn của các chất hữu cơ. Nó kết hợp với hemoglobin với ái lực 240 lần lớn hơn so với oxy để tạo thành carboxy hemoglobin. CO gắn với hemoglobin cũng làm tăng ái lực của nửa heme còn lại với oxy. Oxy không tách khỏi hemoglobin này trong các mô như việc này vẫn thường xảy ra. Thiếu oxy là hậu quả của việc nhiễm độc CO còn lớn hơn nhiều so với việc mất khả năng vận chuyển oxy đơn thuần.

CO trong khí quyển có nguồn gốc chủ yếu từ sự thải ra của các ô tô và không gây tác hại đến sức khoẻ. Những nồng độ carboxy hemoglobin dưới 10% là phổ biến ở những người hút thuốc lá và thường không gây triệu chứng. Quá trình đốt cháy trong nhà, đặc biệt là những lò điện có thể sinh ra những nồng độ CO cao hơn nhiều, nó có thể nguy hiểm. Những nồng độ tới 30% thường chỉ gây đau đầu và khó

thở khi gắng sức nhẹ. Những nồng độ cao hơn của carboxy hemoglobin dẫn đến tình trạng tinh thần rối loạn và trạng thái hôn mê. Nồng độ khoảng 50% dẫn đến hôn mê và co giật. Các mức lớn hơn 60% gây tử vong. Trong ngộ độc CO gây tử vong, màu đỏ anh đào đặc trưng được tạo ra ở da do carboxy hemoglobin trong các mao mạch nông. Sự hồi phục khỏi nhiễm độc CO nặng có thể kết hợp với tổn thương não, nó có thể biểu hiện như một thiếu năng trí tuệ nhẹ, mất trí nhớ và triệu chứng ngoài bó tháp (ví dụ: hội chứng Parkinson). Điều trị ngộ độc CO cấp, như những người có ý định tự tử hoặc mắc kẹt trong đám cháy chủ yếu là đưa vào 100% oxy.

Những tác động có hại của việc phơi nhiễm lâu dài với các mức thấp của CO khó chứng minh. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân mắc bệnh tim thiếu máu, những nồng độ của các carboxy hemoglobin dưới 5% đến 8% (thường tìm thấy ở những người hút thuốc lá) có thể làm nhanh hơn sự khởi phát của những cơn đau ngực và gây nên những thay đổi trên diện tâm đồ. Vì vậy, các mức bão hoà của carboxy hemoglobin ở 2,5% đã được coi là cần tránh ở những bệnh nhân này.

Kim loại gây ô nhiễm

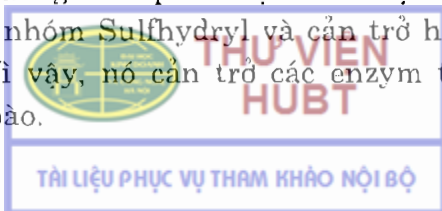
Kim loại là một nhóm quan trọng của các hoá chất trong môi trường, nó gây bệnh ở người từ thời cổ đại cho đến hiện nay.

Chì

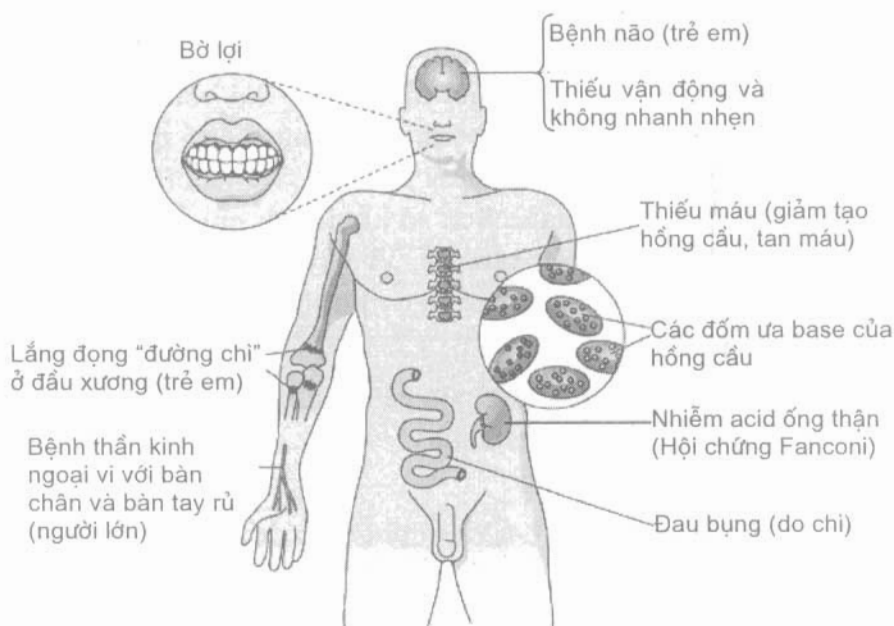
Chì là kim loại nặng có ở khắp nơi và có phổ biến trong môi trường của các nước đã công nghiệp hoá. Trước sự cảnh báo rộng rãi về sự phơi nhiễm mạn tính với chì vào những năm 1950 và những năm 1960, những triệu chứng kinh điển của nhiễm độc chì gặp phổ biến ở những trẻ em và người lớn. Chì trong khí quyển tồn tại dưới dạng bụi do sự đốt cháy của et-xăng chứa chì. Những trẻ em và những người lớn sống ở những nơi gần với nguồn ô nhiễm chì của môi trường chẳng hạn như những xưởng luyện kim bị phơi nhiễm với các mức chì cao hơn.

Ở người lớn, sự phơi nhiễm nghề nghiệp với chì xảy ra trước hết gặp những người làm việc ở nơi luyện chì, nó giải phóng khói kim loại và làm lắng đọng bụi oxid chì trong khu vực. Oxid chì là một thành phần của những ác quy và sự phơi nhiễm nghề nghiệp với chì là một nguy cơ trong sản xuất và làm tái sinh ác quy ô tô. Nhiễm độc chì do tai nạn đôi khi xảy ra ở những lò gốm sứ do nung không đúng với lớp men chì, sản xuất “rượu lậu” Whisky trong các nồi cất bằng chì hoặc xăng pha chì “gây số mũ”.

Chuyển hoá: chì được hấp thụ qua phổi, hoặc ít phổ biến hơn, qua đường tiêu hoá. Khi đã ở trong máu, nó nhanh chóng làm cân bằng với huyết tương và hồng cầu và được bài tiết qua thận. Một phần chì trong máu còn được khuếch tán một cách tự do. Chì đi qua hàng rào máu não một cách dễ dàng và nồng độ chì trong não, gan, thận và tuỷ xương liên quan một cách trực tiếp với những tác động độc của nó. Nó gắn với các nhóm Sulfhydryl và cản trở hoạt động của những enzym phụ thuộc kẽm (Zn). Vì vậy, nó cản trở các enzym tham gia vào tổng hợp các steroid và các màng tế bào.



Trái lại, các xương, răng, móng và tóc được bao bọc bởi chì thường không được coi là có hại. Vì phơi nhiễm mạn tính, 90% toàn bộ lượng chì ở trong các xương. Trong quá trình hình thành xương của hành xương ở trẻ em, chì và calci lắng đọng làm tăng độ đậm đặc trung của xương (“đường viền chì”) nhìn thấy trên hình X quang ở hành xương, vì vậy cung cấp một phương pháp đơn giản phát hiện sự tàng trữ của chì ở trong cơ thể trẻ em.



Hình 9.3. Nhiễm độc chì.

Sự nhiễm độc: việc phơi nhiễm quá mức với chì kinh điển ảnh hưởng đến nhiều cơ quan, nhưng tác động độc của nó liên quan đến chức năng trong (1) hệ thống thần kinh, (2) thận và (3) các cơ quan tạo máu (Hình 9.3).

Não là đích của nhiễm độc chỉ ở trẻ em, người lớn thường có những biểu hiện của bệnh thần kinh ngoại vi. Những trẻ em với bệnh não do chì thường bị kích thích hay mất điều hoà. Chúng có thể bị co giật hay tình trạng biến đổi tri thức từ ngủ lơ mơ đến hôn mê thực sự. Những trẻ em với các mức chì máu trên $80\mu\text{g}/\text{dl}$, nhưng với những nồng độ thấp hơn mức ở những trẻ em có bệnh não thực sự ($120\mu\text{g}/\text{dl}$), có những triệu chứng thần kinh trung ương nhẹ, chẳng hạn như tình trạng kích thích, tăng hoạt động.

Bệnh não chì là một trạng thái trong đó não phù và có các hồi não dẹt xuống và các não thất bị dồn ép. Có thể có thoát vị của móc hồi hải mã và hạch nhân tiểu não. Về vi thể, thường thấy xung huyết, các chấm xuất huyết và các ổ hoại tử của nơron. Tăng sinh của tế bào sao lan toả trong cả chất trắng và chất xám có thể kèm theo những thay đổi này. Những tổn thương mạch trong não nổi bật với giãn và tăng sinh mao mạch.

Bệnh thần kinh vận động ngoại vi là biểu hiện phổ biến nhất của ngộ độc

thần kinh do chì ở người lớn, thường ảnh hưởng đến thần kinh quay và thần kinh mác và gây hậu quả rỗ bàn tay và rỗ cổ chân. Bệnh thần kinh do chì có lẽ cũng là cơ sở của cơn đau dạ dày ruột kịch phát được gọi là cơn đau bụng do chì.

Thiếu máu là một dấu hiệu quan trọng nhất của nhiễm độc chì. Chì gây rối loạn tổng hợp heme trong các nguyên hồng cầu ở tuỷ xương do sự ức chế δ -aminolevulinic acid dehydratase, enzym thứ hai trong tổng hợp mới của heme. Nó cũng ức chế ferrochelatase, enzym này xúc tác việc tích hợp ion sắt vào vòng protein. Hậu quả là không có khả năng tổng hợp heme một cách đầy đủ và được biểu hiện như một thiếu máu hồng cầu nhỏ và giảm sắc giống thiếu máu gập trong thiếu sắt, trong đó việc tổng hợp heme cũng bị cản trở. Thiếu máu do nhiễm độc chì cũng có đặc điểm là xuất hiện những chấm nhỏ kiểm tính mạnh của hồng cầu, liên quan với sự tụ tập các ribosom. Khoảng thời gian sống của hồng cầu giảm, vì vậy thiếu máu do nhiễm độc chì gây nên do cả việc tạo máu không có hiệu quả và sự thay đổi của hồng cầu tăng nhanh.

Bệnh thận do chì phản ánh tác động của kim loại này trên những tế bào của ống lượn gần. Một rối loạn chức năng xuất hiện có đặc điểm là acid amin niệu, glucose niệu và tăng phosphat niệu (hội chứng Fanconi). Những biến đổi chức năng như vậy được kèm theo bởi sự hình thành những thể vùi trong nhân của những tế bào ống lượn gần. Những thể vùi này là đặc trưng của bệnh thận do chì và bao gồm những phức hợp chì – protein chứa trên 100 lần nồng độ chì trong toàn bộ thận.

Nhiễm độc chì được điều trị bằng những tác nhân chelat hoá, chẳng hạn như calcium ethylene diamine tetra-acetic acid (EDTA), dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với dimercaprol (BAL). Cả những biểu hiện huyết học và biểu hiện thận của nhiễm độc chì có thể phục hồi được, những biến đổi trong hệ thống thần kinh trung ương thường không phục hồi được,

Chẩn đoán xét nghiệm dựa trên việc chứng minh các mức chì trong máu cao và protoporphyrin của hồng cầu tự do tăng. Việc bài tiết của acid δ -aminolevulinic tăng và các mức aminolevulinic acid dehydratase giảm trong hồng cầu giúp xác định chẩn đoán.

Những tác động của sự phơi nhiễm mạn tính với các mức chì thấp: do việc loại bỏ chì khỏi xăng, những cải thiện trong tiện nghi ăn ở, sự thay thế titan cho chì trong sơn và kiểm soát những nguồn điểm công nghiệp, các mức chì trong môi trường hiện nay đã giảm đi một cách có ý nghĩa. Việc giảm mạnh mức chì trung bình trong máu kèm theo là việc loại trừ tử vong và bệnh não liên quan với chì. Tuy nhiên, việc phơi nhiễm với chì thấp trong khi không gây ra những triệu chứng có thể nhận biết được có thể làm giảm vĩnh viễn kỹ năng nhận thức. Ngưỡng an toàn có tác dụng điều tiết cho các mức chì trong máu ở trẻ em đã giảm dần và hiện nay được cho là dưới $10\mu\text{g/dl}$.

Bằng chứng thu hút sự chú ý mạnh mẽ là sự phơi nhiễm chì mức thấp ở trẻ em

trong khi không gây ra những triệu chứng có thể nhận biết được, tạo nên những thiếu hụt trong những chức năng trí tuệ và vận động tồn tại trong đời sống người trưởng thành.

Thủy ngân

Thủy ngân vô cơ được sử dụng từ thời tiền sử và được biết là mối nguy hiểm liên quan với nghề nghiệp ít nhất từ thời Trung cổ, mặc dù nhiễm độc thủy ngân còn xảy ra ở một số nghề nghiệp, có sự lo lắng ngày càng tăng về mối nguy hiểm cho sức khoẻ lớn mang đến do sự ô nhiễm của nhiều hệ sinh thái sau nhiều vụ bùng nổ của nhiễm độc methyl thủy ngân. Những thời kỳ được công bố một cách rộng rãi nhất xảy ra ở Nhật Bản, lần đầu tiên ở Vịnh Minamata trong những năm 1950 và sau đó ở Niigata. Trong cả hai trường hợp, những người dân địa phương bị nhiễm độc thủy ngân hữu cơ mạn tính nặng. Sự nhiễm độc này được truy nguyên là do tiêu thụ cá bị ô nhiễm thủy ngân được thải ra môi trường trong các vật thải ra từ các nhà máy phân bón và chất dẻo. Những trẻ em bị phơi nhiễm trong tử cung có các mốc phát triển chậm và những phản xạ bất thường mặc dù thực sự là sự phơi nhiễm của thai nhi được ước đoán là 1/5 đến 1/10 lần ở người lớn.

Thủy ngân được thải ra trong môi trường có thể bị cô đặc sinh học và đi vào chuỗi thực phẩm. Những vi khuẩn trong các vịnh và các đại dương có thể chuyển hoá các hợp chất thủy ngân vô cơ từ những chất thải bỏ công nghiệp thành những hợp chất thủy ngân hữu cơ độc thần kinh cao. Những hợp chất này sau đó được chuyển vào chuỗi thức ăn và thường được tập trung trong những cá lớn ăn thịt sống (ví dụ: cá ngừ, cá mập) là một phần cơ bản của thức ăn ở nhiều nước.

Mặc dù thủy ngân vô cơ không đủ để hấp thu trong đường tiêu hoá, những hợp chất thủy ngân hữu cơ dễ dàng được hấp thụ vì tính hoà tan trong lipid của chúng. Cả thủy ngân vô cơ và hữu cơ thường được tập trung nhiều hơn trong thận và methyl thủy ngân cũng được phân bố trong não. Thận là đích chính của nhiễm độc thủy ngân vô cơ, nhưng não bị tổn thương do thủy ngân hữu cơ.

Nhiễm độc thận: trước đây clorua thủy ngân được sử dụng một cách rộng rãi như một chất khử trùng và ngộ độc clorua thủy ngân cấp tính phổ biến hơn nhiều; hợp chất này được nuốt vào do tai nạn hoặc do mục đích tự tử. Trong những trường hợp này, hoại tử ống lượn gần được kèm theo bởi suy thận nước tiểu ít. Những thuốc lợi tiểu thủy ngân cũng được sử dụng rộng rãi trong quá khứ và ngộ độc thận thủy ngân mạn tính là một biến chứng thường gặp do việc sử dụng thuốc này dài hạn. Hiện nay, ngộ độc thận do thủy ngân mạn tính luôn luôn là hậu quả của một phơi nhiễm công nghiệp một thời gian dài. Protein niệu là phổ biến trong nhiễm độc thận do thủy ngân mạn tính và có thể có hội chứng thận hư với nhiễm độc nặng hơn. Về bệnh học, có một viêm cầu thận màng với lắng đọng đặc diện tử dưới biểu mô, gợi ý sự lắng đọng của phức hợp miễn dịch.

Nhiễm độc thần kinh: lắng đọng thần kinh của thủy ngân được biểu hiện là sự co hẹp các trường nhìn của mắt, dị cảm, mất điều hoà, loạn vận ngôn và mất

thính lực. Về đại thể, có teo của não và tiểu não, về vi thể, tiểu não biểu hiện teo của lớp hạt, không có mất những tế bào Purkinje và mềm xốp ở vùng vỏ thị và các vùng vỏ khác.

Asen

Độc tính của asen đã được biết từ nhiều thế kỷ. Những hợp chất chứa asen được sử dụng rộng rãi như những thuốc trừ sâu, chất diệt cỏ dại và chất bảo quản gỗ. Asen cũng có thể gây ô nhiễm đất và lọc qua nước của mặt đất gây hậu quả là hình thành một lớp vỏ cứng giàu asen xảy ra một cách tự nhiên, do việc đốt cháy than đá hoặc sử dụng các thuốc trừ sâu có asen. Cũng như với thủy ngân, có bằng chứng của sự tích lũy sinh học của asen trong chuỗi thực phẩm.

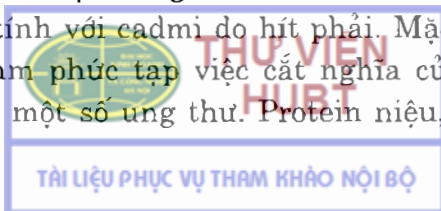
Ngộ độc asen cấp tính luôn là hậu quả của nuốt phải do tai nạn hoặc giết người. Tử vong gây nên do ngộ độc hệ thống thần kinh trung ương. Nhiễm độc asen mạn tính ảnh hưởng đến nhiều hệ thống cơ quan. Nó có đặc điểm ban đầu là những triệu chứng không đặc hiệu như tình trạng khó chịu và mệt mỏi. Sau đó, rối loạn chức năng dạ dày – ruột, tim mạch và huyết học trở nên rõ ràng. Cả bệnh não và bệnh thần kinh ngoại vi phát sinh. Bệnh thần kinh ngoại vi có đặc điểm là dị cảm, liệt vận động và viêm thần kinh đau. Dựa trên cơ sở dịch tễ học, những ung thư của da, đường hô hấp, đường tiêu hóa được cho là do sự phơi nhiễm công nghiệp và nông nghiệp với asen. Ở một số vùng trên thế giới, sự phơi nhiễm của công nhân trong các ruộng lúa với asen trong nước, mặt đất kết hợp với ung thư da.

Cadmi

Cadmi được sử dụng với số lượng ngày càng tăng trong việc sản xuất các hợp kim. trong sản xuất các loại pin có thể nạp điện lại được, trong việc mạ các kim loại khác (ví dụ: một phần của ô tô, các dụng cụ âm nhạc), như một chất làm mềm dẻo và chất màu. Khói của oxit cadmi được giải phóng trong quá trình hàn những phần kim loại trước đây được mạ bằng chất chống ăn mòn cadmi. Nó tích lũy trong cơ thể người với thời gian nửa đời sống trên 20 năm và vì hiếm khi được tái sử dụng, việc tăng sử dụng trong công nghiệp kim loại này là một mối lo ngại.

Con đường chính của sự phơi nhiễm cho dân cư nói chung là nuốt phải hoặc hít phải. Cả nguyên liệu thực phẩm thực vật và động vật đều có thể chứa những mức quan trọng của cadmi.

Hít phải cadmi ngắn hạn kích thích đường hô hấp, với phù phổi là hậu quả nguy hiểm nhất. Phổi và thận, và ở mức độ nhẹ hơn, các hệ thống xương và mạch là những cơ quan đích chủ yếu của nhiễm độc cadmi mạn tính. Tràn khí là phát hiện chính trong những trường hợp tử vong của viêm màng phổi do cadmi mạn tính mới được nghiên cứu. Một số nghiên cứu báo cáo ung thư phổi tăng ở những người phơi nhiễm mạn tính với cadmi do hít phải. Mặc dù những tác động trùng hợp của hút thuốc lá làm phức tạp việc cắt nghĩa của một số nghiên cứu này, cadmi hình như dẫn tới một số ung thư. Protein niệu, phản ánh tổn thương ống



thận hơn là cầu thận là một phát hiện hàng định nhất ở những công nhân phơi nhiễm cadmi có tổn thương thận.

Crom

Crom (Cr) được sử dụng một cách rộng rãi trong nhiều ngành công nghiệp và một số loại sản xuất. Mặc dù nó xảy ra trong bất kỳ tình trạng oxy hoá nào chỉ có Cr(III) và Cr(IV) được sử dụng một cách phổ biến trong công nghiệp. Sự ngộ độc Crom thường là hậu quả của sự hít phải và hậu quả của phơi nhiễm phụ thuộc vào tính hoà tan của muối đặc hiệu. Mặc dù nhiễm độc cấp tính cũng đã được biết đến, sự phơi nhiễm mạn tính là quan trọng nhất.

Cr(VI) có độc tính gen cao nhất. Những người hít phải Cr có hoá trị sáu một cách mạn tính có nguy cơ ung thư phổi tăng. Những muối crom ít hoà tan hơn thường là những chất gây ung thư phổi mạnh hơn, đặc biệt là cromat kiềm.

Niken

Niken là một kim loại được sử dụng rộng rãi trong điện tử, tiền kim loại, hợp kim thép, acquy và chế biến thực phẩm. Viêm da ("bệnh ngứa do niken"), tác động phổ biến nhất của việc phơi nhiễm với niken, có thể xảy ra do tiếp xúc trực tiếp với các kim loại có chứa niken chẳng hạn như tiền kim loại và đồ nữ trang y phục. Viêm da là một phản ứng nhạy cảm, có thể phản ứng với protein kết hợp niken được hình thành sau sự xâm nhập thượng bì bởi ion niken. Sự phơi nhiễm với niken, cũng giống như với asen, làm tăng nguy cơ phát sinh cao các tỳ đặc hiệu của ung thư. Những nghiên cứu dịch tễ học vừa chứng minh rằng những công nhân bị phơi nhiễm nghề nghiệp với các hợp kim niken có tăng tỷ lệ mới mắc cao ung thư phổi và các ung thư của xoang mũi.

Sắt

Thiếu máu do thiếu sắt là một bệnh phổ biến, đặc biệt ở những phụ nữ tiền mãn kinh. Những thuốc pha chế sắt dùng đường uống phần lớn chứa sulfat sắt, một thể được hấp thu bởi niêm mạc đường tiêu hoá rồi chuyển hoá thành thể hoá trị ba. Nhiễm độc sulfat sắt cấp tính do nuốt phải, do tai nạn, chủ yếu bởi những trẻ em nhỏ tuổi, mức thấp 1 đến 2g sulfat sắt có thể gây tử vong, nhưng hầu hết những trường hợp tử vong xảy ra sau khi nuốt phải 3g đến 10g. Viêm dạ dày xuất huyết và hoại tử gan cấp tính là những phát hiện nổi bật nhất khi khám nghiệm tử thi. Đầu vào của sắt trong chế độ ăn quá nhiều kéo dài thường không dẫn đến sự tích lũy sắt bất thường. Tuy nhiên, khu tự trị Nam Phi (South African Bantus) có chế độ ăn có sắt rất cao, phần lớn có nguồn gốc từ những thùng bằng sắt được sử dụng để chuẩn bị các đồ uống có rượu lên men. pH acid của những thùng ủ này hoà tan dễ dàng sắt và hàm lượng rượu thấp cho phép những khối lượng lớn được tiêu thụ. Một tỷ lệ lớn của sắt dự thừa ở trong gan và có sự tương quan giữa mức độ nhiễm sắc tố sắt và xơ gan. Cũng có tỷ lệ mắc cao của đái tháo đường và bệnh tim trong "bệnh nhiễm sắc tố sắt Bantu" này.

Những kim loại khác

Cobalt

Vào những năm 1960, một bệnh dịch của bệnh cơ tim bất thường, về lâm sàng có đặc điểm là một suy tim xung huyết phát bệnh đột ngột, xuất hiện ở những người uống một loại bia đặc biệt, đầu tiên ở tỉnh Quebec của Canada và sau đó ở Mỹ và châu Âu. Bệnh tim được truy nguyên là do uống vào quá nhiều Cobalt, nó được thêm vào bia để kích thích chất lượng tạo bọt. Khi cobalt được loại khỏi bia, không có trường hợp bệnh tim nào được báo cáo.

Nhôm

“Bệnh não thâm tách” lần đầu tiên báo cáo ở những bệnh nhân urê huyết được thâm tách thận mạn tính. Việc phát hiện những nồng độ cao của nhôm trong chất xám của não ở những bệnh nhân bị chết dẫn đến gợi ý bệnh não là hậu quả của nhiễm độc nhôm. Những nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh rằng nhôm có trong nước vôi được sử dụng để thâm tách và bệnh có thể được loại trừ bằng việc loại trừ nhôm khỏi nước. Nhiễm độc nhôm với bệnh não và chứng mềm xương có thể xảy ra ở những bệnh nhân (thường là trẻ em) có urê huyết nhưng không được thâm tách mà được dùng những gel gắn phosphat đường miệng có chứa nhôm.

Nguyên tố phóng xạ

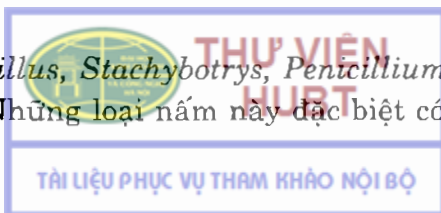
Những nguyên tố mà những đồng vị phóng xạ của chúng là nguy hiểm bao gồm radium, strontium, uranium, plutonium, thorium và iodin. Nhiễm độc mạn tính liên quan chủ yếu với sinh ung thư, liên quan với năng lượng phóng xạ.

6.3. Những độc tố sinh học

Những độc tố có nguồn gốc chủ yếu từ vi khuẩn, tảo rong biển, thực vật, động vật nguyên sinh, động vật có chân đốt hoặc động vật có vú. Chúng bao gồm toàn bộ cơ thể, những hạt nguyên vẹn hoặc những sản phẩm hòa tan của những sinh vật này (ví dụ, ngoại độc tố, phấn hoa) và những mảnh nhỏ của những sinh vật. Những phản ứng có hại có thể là hậu quả của việc hít phải, nuốt phải hoặc một tiếp xúc khác và chúng có thể phản ánh những tác động của nhiễm khuẩn, quá mẫn và độc của những vật liệu này.

Những tác động độc của những sản phẩm có nguồn gốc vi khuẩn được xác định rõ bằng độc tính sinh học. Hội chứng nhiễm độc bụi hữu cơ (ODTS) là phản ứng hệ thống với độc tính trực tiếp của nhiều loại độc tố, chủ yếu từ nấm. Nó bao gồm những hội chứng giống cúm (sốt, tình trạng khó chịu) và thường với biểu hiện của đường hô hấp (khó thở, ho). Không giống viêm phổi tăng nhạy cảm, hội chứng nhiễm độc bụi hữu cơ hình như phản ánh chết tế bào và phản ứng viêm cấp xảy ra là hậu quả. Nó thường kết hợp với những độc tố nấm được sản xuất bởi nhiều loại nấm thông thường.

Những loài *Aspergillus*, *Stachybotrys*, *Penicillium* và *Fusarium* là những thủ phạm phổ biến nhất. Những loại nấm này đặc biệt có nhiều trong những tòa nhà



bị hư hại do nước và những môi trường nóng ẩm. Những độc tố nấm của chúng bao gồm trichothecene và β -1,3 glucan có thể kích thích bệnh theo đường nuốt hoặc hít.

Một độc tố đặc biệt được sản xuất bởi *Aspergillus flavus* và *Aspergillus parasiticus*, được gọi là aflatoxin có độc tính gan cao và được nhận biết như một chất sinh ung thư gan mạnh. Có nhiều loại aflatoxin.

Nội độc tố vi khuẩn là những lipopolysaccharid có nguồn gốc từ những thành tế bào vi khuẩn Gram âm. Chúng thường kết hợp với những protein và phospholipid. Những nội độc tố tiêm vào được sử dụng trên thực nghiệm để kích thích những phản ứng viêm và sốt có đặc điểm là sự hoạt hoá của đại thực bào tại chỗ và hệ thống. Khi đã hít vào, những hợp chất này kích thích những phản ứng viêm phổi mạnh, liên quan đến việc giải phóng những chất trung gian của viêm (yếu tố hoại tử u [TNF]- α , interleukin [IL]-1, v.v...) gây sốt, viêm phổi và phù phổi.

7. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG ĐIỀU HÒA NHIỆT

7.1. Hạ nhiệt

Hạ nhiệt là giảm nhiệt độ cơ thể dưới 35°C , có thể gây tổn thương hệ thống hay tại chỗ, tổn thương tại chỗ được cắt nghĩa bằng chân chiến hào hay chân ngâm nước. Trong hạ nhiệt tại chỗ, việc làm lạnh mô thực sự không xảy ra. Trái lại, thương tổn lạnh giá liên quan đến việc tạo thành tinh thể nước của mô.

Hạ nhiệt toàn thân

Ngâm nhanh vào nước ở 4°C đến 10°C làm giảm dòng máu trung tâm. Cùng với nhiệt độ trung tâm của cơ thể giảm, làm lạnh máu truyền cho não gây hậu quả rối loạn tinh thần. Chứng co cứng cơ làm cho không thể bơi được. Hơn nữa, việc phóng luồng thần kinh phế vị tăng dẫn đến co tâm thất sớm, loạn nhịp thất và thậm chí rung thất.

Nhằm làm tăng việc sản xuất nhiệt, cơ thể ngâm nước phản ứng tức thì bằng hoạt động cơ và tiêu thụ oxy tăng. Tuy nhiên, có sự hạn chế nguồn năng lượng có sẵn để làm ấm kéo dài. Trong vòng 30 phút, việc mất nhiệt vượt quá việc sản xuất nhiệt do sự kết hợp của dẫn truyền nhiệt trực tiếp cao từ toàn bộ bề mặt da và trương lực cơ bị biến đổi do carbon dioxid của động mạch giảm và sự kiệt sức. Sau đó, nhiệt độ trung tâm bắt đầu giảm. Việc co mạch ngoại vi là một phản ứng khác để bảo toàn nhiệt. Thêm vào đó có sự phóng thích của luồng thần kinh giao cảm tăng, gây hậu quả là nhịp tim và chuyển hoá cơ bản tăng và run lên. Khi nhiệt độ trung tâm đạt tới 35°C , hoạt động này có thể ba đến sáu lần trên mức bình thường. Dưới 35°C , nhịp thở, nhịp tim và huyết áp giảm vì sự dự trữ chức năng giảm.

Với việc làm lạnh kéo dài, việc đi tiểu “gây nên do lạnh” làm tăng độ nhớt của máu và sự kết hợp oxy-hemoglobin kém hiệu quả. Thể tích tâm thu của tim giảm và sức đề kháng mạch ngoại vi tăng do hậu quả trực tiếp “đặc lại” của máu và mất huyết tương. Yếu tố quan trọng nhất gây tử vong là loạn nhịp tim và dừng tim đột

ngột. Những nhận xét này vừa được khẳng định và nhấn mạnh, phần lớn vì nhu cầu gây hạ nhiệt ở một số bệnh nhân được phẫu thuật tim mở. Thực ra với sự kiểm soát bằng thuốc một cách thận trọng, những khoảng thời gian kéo dài của nhiệt độ cơ thể thấp hơn có thể đạt được mà không có tác hại tồn dư.

Nếu hạ nhiệt kéo dài, nhiệt độ cơ thể giảm làm thay đổi chức năng mạch não. Khi nhiệt độ trung tâm của cơ thể đạt đến 32°C , người trở nên lơ đãng, vô cảm. Một phản ứng đặc trưng là hành vi không thích hợp, bao gồm cởi hết quần áo, ngay cả khi lạnh. Nếu nhiệt độ tiếp tục giảm, “trạng thái mê man” không liên tục và thường hôn mê xảy ra. Nếu nhiệt độ cơ thể tiếp tục giảm xuống 28°C , mạch và nhịp thở yếu đi.

Mặc dù không có những thay đổi hình thái đặc hiệu ở những người chết do hạ nhiệt, da có màu đỏ hoặc màu đỏ tím, các tai và tay sưng lên, có sự co mạch và giãn mạch không đều. Có những vùng tiêu cơ tim. Phổi có phù và xuất huyết trong phế nang.

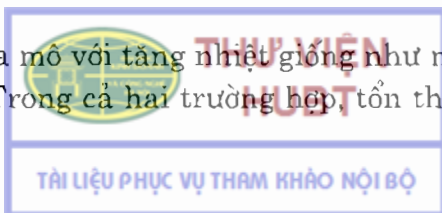
Hạ nhiệt cục bộ

Như đã nêu trên, sự giảm tại chỗ nhiệt độ của mô, đặc biệt ở da, kết hợp với co mạch tại chỗ. Nước của mô sẽ tạo thành tinh thể nếu tuần hoàn máu không bù đắp đủ sự mất nhiệt tại chỗ. Khi sự làm đông lạnh xảy ra chậm, những tinh thể đã hình thành trong các tế bào của mô và trong các khoảng kẽ. Đồng thời các chất quán (gel) giàu điện giải được loại trừ. Tổn thương các bào quan tế bào phản ánh những thay đổi tác động mạnh của nồng độ ion trong khối lượng được loại trừ. Sự biến chất của những đại phân tử và những rối loạn vật lý của màng tế bào tiếp diễn. Khi đóng băng nhanh, cấu trúc giống chất quán hình thành trong tế bào không có các tinh thể. Nước đặc này làm giảm sự lan rộng của tổn thương cơ học và hoá học. Tổn thương tế bào có ý nghĩa nhất xảy ra rõ rệt khi tan băng, khi sự rối loạn cơ học của các cấu trúc màng tế bào xảy ra, có lẽ là hậu quả của sự chuyển dạng từ chất quán thành tinh thể.

Tổn thương tế bào có ý nghĩa sinh học nhất xuất hiện trong lớp nội mô của những mao mạch và tiểu tĩnh mạch, nó làm thay đổi tính thấm của các huyết quản nhỏ. Tổn thương này kích thích sự thoát mạch của huyết tương, sự hình thành phù tại chỗ, những vết bong rộp và phản ứng viêm. Trong khi thương tổn lạnh giá là hậu quả của việc đóng băng của nước, chân ngâm nước (chân chiến hào) gây nên do sự giảm nhiệt độ của mô kéo dài tới một điểm không đủ thấp để gây đóng băng mô. Việc làm lạnh này gây rối loạn tế bào. Tổn thương tế bào nội mô dẫn đến huyết khối tại chỗ và những thay đổi gây nên do tính thấm mạch máu bị biến đổi là nổi bật. Tắc mạch máu thường dẫn đến hoại thư.

7.2. Tăng nhiệt

Những phản ứng của mô với tăng nhiệt giống như một số phản ứng gây nên do tổn thương đóng băng. Trong cả hai trường hợp, tổn thương nội mô huyết quản là



hậu quả của tính thấm mạch máu thay đổi, phù và những vết bong rộp. Mức độ tổn thương phụ thuộc vào mức độ tăng nhiệt độ và nó đạt tới nhiệt độ cao nhanh như thế nào. Sự tăng nhẹ nhiệt độ cơ thể làm tăng tỷ lệ chuyển hoá. Tuy nhiên, ở một mức độ nhất định, các enzym biến chất và các protein khác kết tủa và sự “nóng chảy” của hai lớp lipid của màng tế bào xảy ra.

Tăng nhiệt toàn thân

Tăng nhiệt hệ thống hoặc sốt là tăng nhiệt độ trung tâm của cơ thể. Nó xảy ra vì (1) việc sản xuất nhiệt tăng, (2) việc loại trừ nhiệt khỏi cơ thể giảm (phản ánh một phản ứng bất thường của trung tâm điều hòa nhiệt), hoặc (3) sự rối loạn của chính trung tâm điều hòa nhiệt. Tăng nhiệt cũng có thể xảy ra vì nhiệt được dẫn truyền vào cơ thể nhanh hơn hệ thống có thể làm thanh nhiệt.

Nhiệt độ cơ thể trên 42,5°C dẫn tới những rối loạn chức năng sâu sắc, bao gồm giãn mạch toàn diện, chức năng tim không có hiệu quả và hô hấp bị biến đổi. Nói chung, sự tăng nhiệt độ hệ thống trên 41°C đến 42°C không phù hợp với sự sống.

Trong những phản ứng với nhiễm khuẩn và viêm, nhiều cytokin bao gồm IL-1, IL-6 và TNF- α tương tác với một phần của vùng dưới đồi ở trần của não thất ba, cơ quan bản mạch tận cùng, chỉnh lại “máy điều nhiệt” của cơ thể cho phép nhiệt độ trung tâm của cơ thể cao hơn. Cũng có bằng chứng là những chất gây sốt nhẹ, sự hoạt hoá của phó giao cảm có thể có vai trò.

Ít hoặc không có bất kỳ những thay đổi bệnh lý nào được xác định kết hợp với sốt đơn thuần. Những phát hiện thực thể bao gồm nhịp tim và nhịp thở tăng, giãn mạch ngoại vi và toát mồ hôi, tất cả các cơ chế được nhận biết về điều hòa nhiệt độ. Hệ thống thần kinh trung ương có thể phản ứng với sự dễ bị kích thích, sự không nghỉ ngơi và (đặc biệt ở trẻ em) sự co giật. Tăng nhiệt độ ban đêm cùng với “ra mồ hôi đêm” là một đặc điểm của nhiễm khuẩn u hạt của phổi (đặc biệt là bệnh lao) và cũng thấy trong những bệnh tăng sinh lympho. Tăng nhiệt độ kéo dài có thể gây nên suy kiệt, chủ yếu vì tỷ lệ chuyển hoá tăng.

Tăng nhiệt độ ác tính là một biến đổi nhiệt độ kèm theo bởi tình trạng tăng chuyển hoá và thường bởi tiêu cơ (hoại tử cơ), nó thường xảy ra sau gây mê ở những người nhạy cảm. Bệnh trội nhiễm sắc thể thường này kết hợp với những đột biến trong gen của thụ thể ryanodin của lưới cơ tương. Tổn thương cơ gây nên do nồng độ calci cao một cách bất thường do việc giải phóng Ca^{2+} tăng nhanh qua kênh giải phóng calci bị đột biến.

Đột quy nhiệt là một thể tăng nhiệt xảy ra trong những hoàn cảnh nhiệt độ môi trường rất cao và không do tác động của yếu tố gây sốt nội sinh. Nó phản ánh phản ứng làm lạnh điều hòa nhiệt bị cản trở và xảy ra một cách đặc trưng ở những trẻ còn ẵm ngửa, trẻ em nhỏ tuổi và những người quá già. Thường trạng thái này kết hợp với một bệnh mạn tính có sẵn và việc sử dụng thuốc lợi tiểu, thuốc giảm đau có thể ảnh hưởng đến trung tâm điều hòa nhiệt dưới đồi hoặc các thuốc ức chế

chảy mô hôi. Một thể khác của đột quỵ nhiệt gặp ở những người đàn ông khỏe mạnh trong luyện tập mạnh mẽ một cách bất thường. Nhiễm acid lactic, hạ calci huyết và tiêu cơ vân có thể là những vấn đề nghiêm trọng và gần một phần ba số bệnh nhân với đột quỵ nhiệt do luyện tập mạnh phát sinh suy thận cấp do myoglobin huyết. Đột quỵ nhiệt không thể được điều trị bằng các thuốc chống sốt thông thường và chỉ có làm lạnh từ bên ngoài, thay thế dịch và điện giải là phương pháp điều trị có hiệu quả.

Bọng da

Bọng da là thể phổ biến nhất của tăng nhiệt khu trú. Cả nhiệt độ tăng và tỷ lệ trao đổi nhiệt tăng là quan trọng trong việc quyết định phản ứng mô. Nhiệt độ 50°C có thể kéo dài trong 10 phút hoặc lâu hơn không có chết tế bào, trong khi nhiệt độ 70°C hoặc cao hơn chỉ trong vài giây gây hoại tử của toàn bộ thượng bì.

Bọng da được phân chia thành ba loại theo mức độ trầm trọng: bọng độ 1, độ 2 và độ 3 (Hình 9.4). Một phân loại mới chia thành bọng toàn bộ bề dày (độ 3) và một phần bề dày (độ 1 và độ 2).

- **Bọng độ 1**, chẳng hạn như bọng nắng nhẹ được nhận biết bởi xung huyết và đau nhưng không kết hợp với hoại tử. Tổn thương nội mô nhẹ gây giãn mạch, tăng tính thấm mạch máu và phù nhẹ.

- **Bọng độ 2** gây hoại tử thượng bì nhưng không gây tổn thương trung bì. Về lâm sàng, bọng độ này được nhận biết bởi những vết bọng rộp, trong đó biểu mô tách khỏi trung bì.

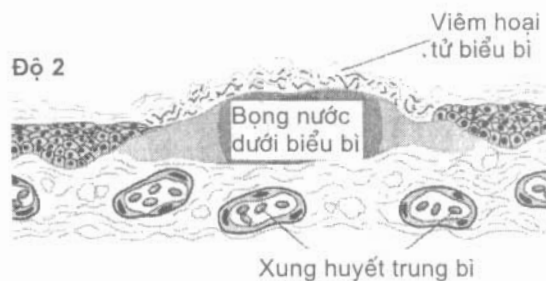
- **Bọng độ 3** đốt cháy đen cả thượng bì và trung bì. Về mô học, chúng bị đốt thành than và cấu trúc tế bào bị mất.

Những chức năng quan trọng nhất của da là giữ lại dịch và bảo vệ khỏi những tác nhân nhiễm khuẩn. Không lấy gì làm lạ là khi da bị tổn thương nặng, khả năng đảm bảo những chức năng này bị cản trở. Một trong những rối loạn hệ thống quan trọng nhất gây nên do bọng da lan rộng là mất dịch. Những người bọng độ 3

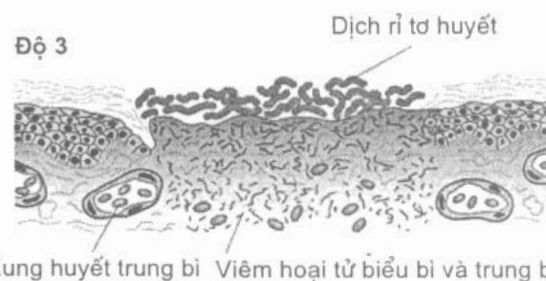
Độ 1



Độ 2



Độ 3



Hình 9.4. Bệnh sinh của bọng da: Độ 1, bọng da chỉ biểu hiện sự giãn rộng các mạch máu trung bì. Ở bọng độ 2, có sự hoại tử biểu bì và phù nề dưới biểu bì ở ngay bên dưới chỗ viêm biểu bì hoại tử tạo thành bọng nước. Ở bọng da độ 3, viêm hoại tử cả biểu bì và trung bì.

có thể mất 0,3 ml nước cơ thể/cm² vùng bỏng mỗi ngày. Sự cô đặc máu là hậu quả và việc cung cấp máu cho da và các tạng khác kém gây cản trở sự hồi phục của những bệnh nhân này. Nhiều người bị bỏng nặng, đặc biệt những người bị bỏng trên 70% bề mặt cơ thể liên quan với bỏng độ 3 phát sinh choáng và hoại tử ống thận cấp, nguy cơ tử vong rất cao. Những bệnh nhân bỏng nặng sống sót lâu hơn có nguy cơ lớn bị nhiễm khuẩn bề mặt và nhiễm khuẩn huyết gây tử vong. Ngay cả những thực vật hoại sinh của da bình thường có thể gây nhiễm khuẩn của mô đã cháy thành than và đặt ra những khó khăn khác cho sự khỏi bệnh.

Việc khỏi của bỏng da liên quan với sự lan rộng của mô bị phá hủy. Bỏng độ 1, theo định nghĩa, ít hoặc không mất tế bào và việc khỏi bệnh chỉ cần sửa chữa hoặc thay thế những tế bào nội mô bị tổn thương. Bỏng độ 2 cũng khỏi không để lại sẹo vì những tế bào đáy của thượng bì vẫn còn lại và là nguồn của những tế bào tái sinh biểu mô. Bỏng độ 3 trong đó toàn bộ bề dày của thượng bì bị phá hủy đặt ra một loạt các vấn đề riêng. Nếu các phần phụ của da không bị tổn thương, việc tái tạo thượng bì có thể phát sinh từ đó. Ban đầu những đảo tăng sinh ở các lỗ của tuyến này phát triển và hợp lại với nhau để phủ bề mặt. Bỏng sâu hơn phá hủy phần phụ của da đòi hỏi một thượng bì mới được ghép vào vùng đã được cắt lọc để tạo nên một lớp phủ ngoài có chức năng. Da bị bỏng không được thay thế bằng ghép khỏi bệnh với một sẹo dày đặc. Vì sẹo này không có độ chun của da bình thường, thường có sự co kéo hạn chế vận động. Trong bỏng nặng, lớp biểu mô được sản xuất in vitro từ những tế bào sừng được nuôi cấy có nguồn gốc từ da còn sống sót của chính bệnh nhân. Phương pháp này cho phép một số bệnh nhân bị bỏng nặng sống sót mà trước đây chắc chắn bệnh nhân bị chết.

Bỏng do hít phải

Những người bị mắc kẹt trong những tòa nhà bị cháy hoặc xe bị cháy phơi nhiễm với không khí và những vật liệu có thể cháy được lơ lửng trên không bị làm nóng tới một nhiệt độ rất cao. Việc hít phải những khói độc này làm tổn thương hoặc phá hủy biểu mô đường hô hấp từ khoang miệng tới các phế nang. Nếu bệnh nhân sống sót qua thời kỳ cấp tính, hội chứng suy hô hấp cấp có thể phát sinh và chính nó có thể gây tử vong.

Bỏng điện

Tổn thương do điện gây nên những hư hại qua (1) rối loạn chức năng điện của hệ dẫn truyền tim mạch và hệ thống thần kinh và (2) chuyển hoá năng lượng điện thành năng lượng nhiệt khi dòng điện gặp phải sức đề kháng của các mô. Vì năng lượng điện có thể làm rối loạn hệ thống điện trong tim, nó thường gây tử vong do rung thất. Khối lượng dòng điện cần thiết cho một rối loạn như vậy phụ thuộc một phần vào đường điện đi qua cơ thể và sự dễ dàng xâm nhập qua da của nó. Một số người vô tình chạm phải đường dây điện 220V trong phòng ở có thể bị bỏng tay do da tiếp xúc với dây điện có sức cản trở cơ bản với dòng điện. Nếu sức cản này giảm

như khi một người sờ phải dây điện trong một bồn tắm, sức cản giảm làm tăng dòng điện được dẫn truyền dẫn đến hoạt động điện của tim bị rối loạn.

Bề mặt da phản ánh điện thế, vùng dẫn truyền điện và thời gian của dòng điện. Dòng điện điện thế rất cao đốt cháy mô thành than và gây bỏng độ ba. Mặt khác, những bề mặt ẩm, rộng phơi nhiễm với cùng một dòng điện có thay đổi ít trầm trọng hơn. Với sự phơi nhiễm với những dòng điện điện thế rất cao, lực có thể “gây nổ”, trong đó sự bốc hơi của nước mô gây nên tổn thương lan rộng.

8. BỆNH LIÊN QUAN VỚI ĐỘ CAO

Bệnh độ cao hiếm gặp phần lớn vì những người leo núi có xu hướng làm quen với khí hậu trước khi có thể đạt tới độ cao tột bậc. Tuy nhiên, có một giới hạn độ cao, khi vượt ra ngoài giới hạn đó, đời sống con người không thể kéo dài trong những thời kỳ nhất định. Những cộng đồng ở Andes sống ở độ cao 4000 đến 4300m. Những cư dân thích nghi với áp lực và sự có sẵn của oxy giảm bằng việc phát triển tăng tỷ lệ thể tích huyết cầu tố (hematocrit) và lồng ngực “hình thùng” lớn với khối lượng phổi tăng. Ngay cả những người sống ở vùng này không sống sót khi tăng lên trên 5500 đến 6000m. Ở lại lâu dài ở độ cao này gây mất cân, khó ngủ và tình trạng hôn mê, có lẽ vì sự điều chỉnh lại năng lượng tế bào một cách đơn giản cho sự sống sót. Ví dụ, 75% đến 90% oxy có sẵn ở độ cao 6000m được sử dụng một cách đơn giản cho nỗ lực thở vào.

Những thay đổi gây nên do độ cao liên quan với áp lực khí quyển giảm và oxy giảm là hậu quả. Không giống như ở mức biển, ở đây hoạt động không làm thay đổi sự bão hòa oxy, hoạt động thể lực ở độ cao này dẫn đến áp lực bán phần của oxy động mạch giảm. Ở mức biển, hiệu suất tim giới hạn sự luyện tập; ở độ cao cao, khả năng dẫn truyền của phổi với oxy là yếu tố quyết định.

Việc thích nghi với thiếu oxy mạn tính ở độ cao cao gây hậu quả là sự điều hòa thông khí giảm. Những người đã thích nghi với độ cao có tăng: (1) mao mạch cho khối lượng đơn vị của não, cơ và cơ tim; (2) myoglobin trong các mô; (3) tỷ thể cho một tế bào; và (4) tỷ lệ thể tích huyết cầu tố. Việc tăng mức hồng cầu của 2'3'-diphosphoglycerat, nó kích thích việc giải phóng oxy vào mô, xảy ra sau một số giờ, nhưng việc tăng hồng cầu mất hàng tháng. Một số tác động tối thiểu của độ cao cao là phù hệ thống, xuất huyết võng mạc và đầy hơi. Bệnh trầm trọng hơn không gây tử vong là bệnh núi cao cấp tính và mạn tính và trở nên xấu hơn của độ cao cao. Phù phổi và bệnh não do độ cao cao gây tử vong có thể tiếp diễn.

- Phù hệ thống của độ cao cao: trạng thái này là hậu quả của việc tăng không triệu chứng tính thấm mạch máu, đặc biệt ở tay, mặt và chân, thường là ở độ cao trên 3000m. Nó chỉ biểu hiện là tăng cân và khi trở lại độ cao thấp hơn, việc đi tiểu làm cho phù biến mất. Bệnh này có thể một phần phản ánh những phản ứng của tế bào nội mô với thiếu oxy và phổ biến gấp hai lần ở phụ nữ so với nam giới.

- **Xuất huyết võng mạc ở độ cao cao:** một phân tích quan trọng bằng xét nghiệm soi đáy mắt đã phát hiện 30% đến 60% những người ngủ ở độ cao trên 5000m có xuất huyết võng mạc. Tác động ban đầu bao gồm sự chứa đầy máu và chạy ngoằn ngoèo của các huyết quản. Xung huyết đĩa thị cũng được ghi nhận và nhiều xuất huyết hình ngọn lửa thường xảy ra. Những thay đổi này có thể phục hồi.

- **Ợ hơi ở độ cao cao:** những thay đổi trong áp lực bên ngoài và việc sản xuất hơi của ruột làm bành trướng của chất chứa trong lòng ruột và dẫn đến tăng ợ hơi ở độ cao trên 3500m. Không có bệnh nội khoa nào được gây ra do những thay đổi này, nhưng gây trở ngại về xã hội.

- **Bệnh núi cấp tính:** bệnh này hiếm gặp dưới 2500m nhưng xảy ra gần như ở tất cả mọi người ở độ cao 3000 đến 3600m. Biểu hiện ban đầu bao gồm đau đầu, mệt mỏi, chán ăn, yếu và khó ngủ. Sinh lý bệnh cơ bản một phần liên quan với thiếu oxy và sự chuyển hướng của dịch huyết tương vào khoang kẽ. Sự thích nghi với nhịp thở tăng tạo được sự cải thiện. Khi xuống những độ cao thấp hơn càng thấy rõ sự cải thiện của các triệu chứng. Sự nặng lên quá mức của bệnh mạn tính hay bán cấp của bệnh cũng xảy ra, thường ở những độ cao thấp hơn và các triệu chứng có thể trầm trọng. Cơ sở của bệnh chưa được biết rõ.

- **Tình trạng xấu đi ở độ cao cao:** nói chung xảy ra ở những độ cao rất cao (5500m hoặc cao hơn), tình trạng xấu đi do độ cao cao biểu hiện là giảm tính năng thể lực và tinh thần. Sự kết hợp của thiếu oxy mạn tính, đầu vào của dịch không đầy đủ, dinh dưỡng không đầy đủ, khối lượng huyết tương giảm và sự cô đặc máu là những yếu tố làm trầm trọng thêm.

- **Phù phổi và phù não do độ cao cao:** những vấn đề trầm trọng của độ cao cao, bao gồm phù phổi và phù não, có thể xảy ra khi lên nhanh ở các độ cao trên 2500m, đặc biệt ở những người nhạy cảm có khó ngủ ở những độ cao cao. Nhịp tim nhanh, quá tải thất phải, giảm rõ rệt áp lực oxy động mạch có thể xảy ra, không có thay đổi pH và ứ đọng dioxid carbon. Xâm nhập phổi thành mảng đặc trưng được ghi nhận trên X quang. Tăng huyết áp phổi là phổ biến ở những bệnh nhân có phù phổi độ cao cao. Co mạch do thiếu oxy và huyết khối nội mạch vừa được cho là nguyên nhân của tăng huyết áp phổi. Đồng thời, hiệu suất tim giảm và huyết áp hệ thống hạ. Các tiểu động mạch tiền mao mạch trở nên giãn, áp lực giường mao mạch tăng gây phù kẽ và phù phế nang. Khám nghiệm tử thi phát hiện phù phổi nặng, chất xuất tiết protein trong phế nang, và hình thành màng trong. Tắc mao mạch do huyết khối đã được ghi nhận. Thường phát hiện thấy tim giãn và các động mạch phổi giãn.

- **Bệnh não độ cao cao** có đặc điểm là tình trạng lảo đảo (hoảng sợ), mê man và hôn mê. Khám nghiệm tử thi phát hiện phù não và xung huyết. Cơ chế của tổn thương là thiếu oxy não nặng, có ức chế bơm natri và phù nội bào.

9. TỔN THƯƠNG VẬT LÝ

Những tác động của một chấn thương cơ giới liên quan với (1) lực được truyền tới mô, (2) tốc độ của sự truyền lực xảy ra, (3) diện tích trên đó lực được truyền và (4) vùng cơ thể bị tác động. Sự đè ép mô dưới chỗ lực được truyền đến quyết định một phần tác động của nó. Tuy nhiên, sự dẫn truyền của năng lượng được hấp thu có thể gây nên những biến đổi ở đâu đó trong cơ thể. Cú đánh mạnh trên một nội tạng rỗng có thể làm vỡ cơ quan vì sự đè ép của dịch hoặc hơi nó chứa; các cơ quan nép vào dưới da, chẳng hạn như gan có thể dễ vỡ. Một sự đụng chạm trực tiếp trên tim có thể làm rối loạn hệ thống điện của nó. Tuy nhiên, một cú đánh mạnh trên một khối cơ lớn, chẳng hạn như ở đùi và cánh tay, thường ít bị tổn thương hơn một cú đánh mạnh trực tiếp vào xương được che chắn kém, chẳng hạn như xương chày trước. Hơn nữa, sự phân bố của lực là quan trọng.

Thâm tím (sự đụng dập)

Thâm tím là một tổn thương cơ học khu trú với ổ chảy máu. Một lực với đủ năng lượng có thể gây vỡ các mao mạch và tiểu tĩnh mạch trong một cơ quan bởi những phương tiện vật lý đơn thuần. Kết quả có thể bị giới hạn là thay đổi mô học của chảy máu trong các khoang mô ngoài mao mạch. Một vũng máu kín đáo ngoài mao mạch chảy trong mô được gọi là khối tụ máu. Ban đầu, máu bị mất oxy làm cho vùng tổn thương có màu xanh hoặc xanh đen như trong mô tả kinh điển. Những đại thực bào thực bào những hồng cầu, chuyển hoá hemoglobin của chúng thành bilirubin và vì vậy làm thay đổi màu từ xanh sang vàng. Cả sự huy động sắc tố bởi những đại thực bào và sự chuyển hoá sau đó của bilirubin làm cho màu vàng nhạt đi thành màu xanh vàng nhạt và rồi biến mất.

Sự mất da

Sự mất da là sự khuyết da do bị đè ép hay bị cạo. Lực gây tổn thương có thể tạo đường vào cho vi sinh vật. Tác động của tác nhân và hình thể của nó thường thấy trong những vết thương này và là mối quan tâm đặc biệt của bác sĩ y pháp.

Rách da

Sự xé rách da là hậu quả của một tác động mạnh hơn tác động gây hót da và thường là hậu quả của sự dịch chuyển theo một phương hướng duy nhất. Khi chúng có vùng rìa bị đè ép, chúng được gọi là sự xé rách bị trầy da.

Vết thương

Vết thương là sự phá vỡ cơ học của tính toàn vẹn mô. Một đường rạch là sự mở da cố ý bằng một dụng cụ cắt, ví dụ một dao mổ của một phẫu thuật viên. Những đường rạch có mép cắt gọn và điều quan trọng là không làm hại tới mô ở dưới sâu của vết thương. Những vết thương xâm nhập sâu gây nên do những viên đạn tốc độ cao, chẳng hạn như đạn súng trường và thường gây sự nhầm lẫn, bởi vì năng lượng của vật được phóng ra khi đi qua cơ thể có thể được giải phóng ở những vị trí xa với nơi vào của nó. Những viên đạn súng trường do xoay quanh gây ra một vết

thương vào có giới hạn rõ, thường tròn. Tuy nhiên, khi đạn đi vào trong cơ nó có thể làm đứt đoạn, xô đẩy hoặc thường làm vỡ ra gây nên một tổn thương mô lớn và một vết thương đi ra có kích thước lớn, rách bươm.

10. TỔN THƯƠNG DO BỨC XẠ

Có thể định nghĩa bức xạ một cách đơn giản như việc phóng thích năng lượng của một thân máy, sự truyền qua một môi trường trung gian và sự hấp thu bởi một cơ thể khác. Theo định nghĩa này, bức xạ bao gồm một phạm vi rộng của điện từ trường và một số tiểu phần tích điện được phóng ra từ những nguyên tử phóng xạ. Những tiểu phần alpha và beta của các nguyên tử, chẳng hạn như tritium (^3H) và carbon 14 (^{14}C) được sử dụng rộng rãi trong khoa học và chẩn đoán nhưng gây ra một số tác hại cho người. Bức xạ năng lượng cao dưới dạng tia gamma hoặc tia X gây nên nhiều tác động sinh học.

Những bức xạ được định lượng theo một số cách:

- Roentgen là đo lường sự phóng ra của năng lượng bức xạ từ một nguồn.
 - Rad đo sự hấp thu năng lượng bức xạ, nó là một thông số quan trọng hơn về sinh học, được biểu thị như erg (éc) được hấp thu bởi một mô. Một rad bằng 100 erg cho một gam mô.
 - Gray (Gy) tương ứng với 100 rad (1joule/1kg mô) và 1 centigray (cGy) tương đương với 1 rad.
 - Rem được đưa vào để mô tả tác động sinh học gây nên do một rad bức xạ năng lượng cao vì những tiểu phần năng lượng thấp gây nên hư hại sinh học nhiều hơn những tia gamma hoặc tia X.
 - Sievert (Sv) là liều theo gray được nhân lên bởi yếu tố chất lượng phù hợp Q, vì vậy 1 Sv bức xạ tương đương với tính hiệu quả sinh học với 1 Gy của tia gamma.
- Với mục đích thảo luận về bệnh gây nên do bức xạ, rad, gray, rem và sievert được coi là như nhau.

Bệnh học

Ở mức tế bào, bức xạ chủ yếu có hai tác động: (1) tác động tế bào thân, kết hợp với giết tế bào cấp tính và (2) hư hại di truyền. Chết tế bào gây nên do bức xạ được cho là gây nên do những tác động cấp tính của sự phân giải do bức xạ của nước. Việc sản xuất ra những loại oxy hoạt hoá có thể là hậu quả của việc peroxid hoá lipid, tổn thương màng và có lẽ sự tương tác với các đại phân tử của tế bào. Sự hư hại di truyền với tế bào hoặc gây nên do sự hấp thu trực tiếp năng lượng bởi DNA (điều trị đích) hoặc gây nên một cách gián tiếp do phản ứng của DNA với các gốc oxy— được biểu lộ như một đột biến hoặc như một thất bại sinh sản. Cả sự đột biến và thất bại sinh sản có thể dẫn đến chết tế bào chậm và đột biến liên quan với sự phát triển của u gây nên do bức xạ.

Những mô khác nhau nhạy cảm một cách khác nhau với bức xạ. Tính dễ hư

hại của một mô với một tác động gây nên do bức xạ phụ thuộc vào tỷ lệ tăng sinh của nó, tỷ lệ này lại liên quan với khoảng thời gian sống tự nhiên của những tế bào. Ví dụ, ruột non và tủy xương tạo máu dễ hư hại hơn các mô như xương và não. Sự hư hại với DNA của một tế bào sống dài, không tăng sinh, không nhất thiết làm hư hại đến chức năng và khả năng sống của nó vì những chức năng sinh sản và chuyển hoá là những đặc tính riêng biệt. Trái lại, một tế bào có đời sống ngắn, đang tăng sinh, chẳng hạn như tế bào của khe tuyến ruột hoặc một tế bào tiền thân tạo máu phải được thay thế nhanh chóng bởi sự phân chia của những tế bào tiền thân. Nếu hư hại DNA gây nên do bức xạ ngăn chặn gián phân của những tế bào này, những tế bào thuần thực không được thay thế và mô có thể không có chức năng lâu hơn nữa.

Điều quan trọng là phân biệt bức xạ toàn cơ thể hay bức xạ khu trú. Trừ trường hợp bất thường, như trong bức xạ liều cao được thực hiện trước khi ghép tủy xương, các mức có ý nghĩa của bức xạ toàn cơ thể chỉ là hậu quả của tai nạn công nghiệp hoặc nổ vũ khí hạt nhân. Trái lại, bức xạ khu trú là một tác động phụ không tránh khỏi của bất kỳ một phương pháp chẩn đoán X quang nào và nó là một hậu quả không phải do ngẫu nhiên của xạ trị. Sự chết của tế bào thân nhanh chóng chỉ xảy ra với những liều cực kỳ cao của xạ trị, khi vượt quá 1000 rad. Về hình thái học, nó không thể được phân biệt với hoại tử đông gây nên do các nguyên nhân khác. Trái lại, tổn thương không hồi phục được của khả năng phiên mã tế bào đòi hỏi những liều thấp hơn, có lẽ ít ở 50 rad.

10.1. Bức xạ toàn thân

Bức xạ toàn thân gây tổn thương nhiều cơ quan. May mắn là có ít trạng thái bệnh của người gây nên do bức xạ toàn cơ thể, và hầu hết những thông tin của chúng ta có nguồn gốc từ những nghiên cứu những người sống sót sau vụ nổ bom nguyên tử ở Nhật Bản. Những thông tin tiếp theo hiện nay có được từ việc nghiên cứu những người sống sót từ một cỡ mẫu nhỏ hơn của những người phơi nhiễm trong tai nạn của nhà máy năng lượng nguyên tử Chernobyl ở Ukraina năm 1986.

Vì những liều có thể so sánh được của năng lượng bức xạ được truyền tới tất cả các cơ quan trong bức xạ toàn cơ thể, sự phát triển của những hội chứng bức xạ cấp tính khác nhau phản ánh sự không giống nhau trong tính chất dễ bị tổn thương của các mô đích.

- 300 cGy: ở liều này, một hội chứng có đặc điểm là suy giảm tạo máu phát triển trong hai tuần. Sau thiếu hụt ban đầu của những lympho lưu thông, sự giảm nặng dần của các thành phần được tạo thành của máu thường dẫn đến chảy máu, thiếu máu và nhiễm khuẩn. Nhiễm khuẩn thường là nguyên nhân tử vong.

- 10 Gy: xung quanh liều này, nguyên nhân chính của tử vong liên quan với hệ thống dạ dày ruột. Mặc dù những triệu chứng của dạ dày ruột xảy ra qua giới hạn của liều phơi nhiễm toàn cơ thể, ở những mức cao hơn, toàn bộ biểu mô của đường

dạ dày – ruột bị phá hủy trong vòng 3 ngày, nghĩa là khoảng thời gian sống bình thường của những tế bào vi nhung mao và khe tuyến. Vì vậy, sự cân bằng nội môi của dịch ruột bị rối loạn, ỉa chảy nặng và mất nước xảy ra tiếp theo. Hơn nữa, hàng rào biểu mô đối với vi khuẩn ruột bị phá vỡ, những vi sinh vật của ruột xâm nhập và phát tán khắp cơ thể. Nhiễm khuẩn huyết và choáng dẫn đến tử vong của bệnh nhân.

- 20 Gy: với những liều toàn cơ thể 20 Gy và cao hơn, tổn thương của hệ thống thần kinh trung ương gây tử vong trong vòng vài giờ. Trong hầu hết các trường hợp, phù não và mất tính toàn vẹn của hàng rào máu – não do tổn thương nội mô chiếm ưu thế. Với những liều cực kỳ cao, hoại tử do bức xạ của các neuron có thể xảy ra. Sau đó là co giật, hôn mê và tử vong.

Những tác động đến thai nhi

Những tác động của bức xạ lên toàn cơ thể trên thai nhi người vừa được chứng minh trong những nghiên cứu trên những người sống sót trong vụ bom nguyên tử ở Hiroshima. Những người phụ nữ có thai phơi nhiễm với 25 cGy hoặc nhiều hơn sinh ra những đứa trẻ có kích thước đầu giảm, sự phát triển chung giảm và chậm phát triển tinh thần.

Trong nghiên cứu tình trạng lâm sàng của những trẻ phơi nhiễm với những liều điều trị giữa tuần lễ mang thai thứ ba và tuần lễ thứ 20 thấy có sự chậm phát triển và đầu nhỏ. Những tác động khác của bức xạ trong tử cung bao gồm tràn dịch não, tật mắt nhỏ, viêm màng mạch võng mạc, mù, tật nứt đốt sống, khe hở vòm miệng, chân vẹo và những dị dạng sinh dục. Những số liệu từ những nghiên cứu thực nghiệm và nghiên cứu trên người chỉ rõ rằng những dị dạng sinh dục chính không chắc có xảy ra ở những liều dưới 20 rad sau ngày 14 của thời kỳ có thai. Tuy nhiên, những liều thấp hơn có thể gây nên những tác động kín đáo hơn, chẳng hạn như giảm khả năng tinh thần. Để bảo vệ chống lại những khả năng như vậy, liều cho phép tối đa được xác lập của bức xạ với thai nhi từ việc phơi nhiễm của người mẹ phải thấp hơn nhiều so với liều sinh quái thai đã được biết.

Những tác động di truyền

Hầu hết những số liệu dựa vào đó để xác định những dự báo về tác động di truyền ở người đều có nguồn gốc từ những số liệu thực nghiệm và việc nghiên cứu trên những người sống sót sau vụ nổ bom hạt nhân. Sau khi theo dõi lâu dài, ngay cả những người sống sót ở Hiroshima và Nagasaki không có bằng chứng về hư hại di truyền dưới dạng dị tật bẩm sinh hoặc các bệnh di truyền ở con cái họ hoặc thế hệ hậu duệ của họ. Trên những động vật thực nghiệm, nguy cơ của đột biến gây nên theo rad phần lớn là 0,5% đến 5% của nguy cơ của đột biến tự phát (nguy cơ đột biến tự phát ở người được ước đoán là 10% những trường hợp đẻ ra sống). Theo mức lan rộng, 20 đến 200 rad bức xạ là cần thiết để nhân đôi tỷ lệ đột biến tự phát. Do đó, nguy cơ của hư hại do di truyền với các thế hệ tương lai do bức xạ hình như nhỏ.

Sự già

Đến nay không có bằng chứng là phơi nhiễm bức xạ dẫn đến sự già sớm. Một nghiên cứu tử vong ở những người sống sót sau những vụ nổ bom nguyên tử ở Nhật Bản không cho thấy tử vong quá nhiều ngoài những tử vong được quy cho là do ung thư. Cũng không có bất kỳ bằng chứng nào về sự tăng nhanh bệnh ở những người sống sót ở bất kỳ giới hạn tuổi nào.

10.2. Bức xạ tại chỗ

Tổn thương do bức xạ tại chỗ là biến chứng của xạ trị khối u. Trong quá trình xạ trị các khối u ác tính, một số mô bình thường không tránh khỏi bị xạ trị. Mặc dù hầu hết các cơ quan có thể bị hư hại do xạ trị, da, phổi, tim, thận, bàng quang và ruột là vừa nhạy cảm và vừa khó che chắn. Tổn thương khu trú đối với tủy xương có hậu quả chức năng ít vì khả năng dự trữ rộng lớn của hệ thống tạo máu.

Bệnh học: tổn thương dai dẳng đối với mô bị phơi nhiễm với bức xạ có thể là do: (1) sự cản trở đối với việc cung cấp máu và (2) phản ứng sửa chữa xơ hoá đối với hoại tử cấp và thiếu máu mạn tính. Tổn thương mô gây nên do bức xạ ảnh hưởng chủ yếu đến các động mạch nhỏ và tiểu động mạch. Những tế bào nội mô là những thành phần nhạy cảm nhất trong các mạch máu và trong một thời gian ngắn, biểu hiện sưng phồng và hoại tử. Với thời gian, các thành mạch máu trở nên dày do tăng sinh của những tế bào nội mô và sự lắng đọng dưới nội mạc của collagen và những thành phần khác của mô liên kết. Sự hốc hoá rõ rệt của những tế bào nội mô, được gọi là những tế bào bọt, là điển hình. Sự đứt đoạn của lá chun trong, mất các tế bào cơ trơn, xơ hoá của trung mạc và xơ hoá của áo ngoài gặp trong các động mạch nhỏ. Những nguyên bào xơ kỳ quái với những nhân lớn tăng sắc là phổ biến và có lẽ phản ánh tổn thương DNA gây nên do bức xạ.

Biểu hiện lâm sàng: hoại tử cấp do bức xạ biểu hiện bởi những bệnh như viêm phổi, viêm bàng quang, viêm da do bức xạ và ỉa chảy do viêm ruột. Bệnh mạn tính có đặc điểm là xơ hoá mô kẽ trong phổi và tim, chít hẹp thực quản và ruột non và viêm ngoại tâm mạc co thắt. Viêm thận do bức xạ mạn tính giống như xơ cứng thận ác tính, trước hết là một bệnh mạch dẫn đến tăng huyết áp nặng và suy thận tiến triển nặng dần.

Xạ trị không thể tránh khỏi đi qua da, nó thường gây nên viêm da do bức xạ. Tổn thương ban đầu được biểu hiện bởi sự giãn các mạch máu, biểu hiện như ban đỏ. Hoại tử của da xảy ra sau đó và còn tồn tại dai dẳng như những vết loét không đau và không khỏi vì biểu mô không thể tái sinh. Sự hàn gắn vết thương bị cản trở trong những mô bị bức xạ đặt ra những vấn đề nghiêm trọng cho những phẫu thuật viên. Những vết thương hàn gắn kém, bị hở hoặc những vết loét tồn tại dai dẳng thường đòi hỏi ghép da toàn bộ bề dày. Viêm da bức xạ mạn tính là hậu quả của sự sửa chữa và tái tạo lại mạch máu của da có đặc điểm là teo, giãn mạch và tăng sắc tố.

Những cơ quan sinh dục, cả các tinh hoàn và buồng trứng cũng giống như



những mô khác ở sự phụ thuộc vào việc đi vào chu kỳ tế bào liên tục và đặc biệt nhạy cảm với tia. Sự ức chế gián phân cấp tính trong tinh hoàn gây hậu quả hoại tử những tế bào mầm, những nguyên bào tinh. Sự kết hợp của tổn thương mạch do bức xạ và tổn thương trực tiếp tới những tế bào mầm dẫn đến sự teo tiến triển nặng dần của các ống sinh tinh, xơ hoá quanh ống và mất chức năng sinh sản. Những tế bào kẽ và tế bào Sertoli không đi vào chu kỳ một cách nhanh chóng và vì vậy vẫn tồn tại, do đó vẫn bảo tồn tình trạng nội tiết bình thường. Tổn thương tương tự gặp ở buồng trứng bị bức xạ, các nang trở nên teo và cơ quan thường bị xơ hoá và teo.

Đục nhân mắt có thể được gây ra nếu mắt nằm trên đường đi của chùm tia. Viêm tủy ngang và liệt xảy ra khi tủy sống bị bức xạ không tránh khỏi trong quá trình điều trị một số u lồng ngực và ổ bụng. Tổn thương mạch trong tủy sống có thể dẫn đến thiếu máu khu trú.

Liều cao bức xạ gây ung thư

Bằng chứng là bức xạ có thể dẫn đến ung thư là hiển nhiên và đến từ nhiều nguồn. Vào thời kỳ đầu của thế kỷ XX, những nhà khoa học và các nhà X quang kiểm tra thiết bị của mình bằng cách đặt tay của họ vào đường đi của chùm tia. Vì vậy, họ bị ung thư biểu mô đáy và ung thư biểu mô vảy ở da bị phơi nhiễm. Thêm vào đó, ban đầu những thiết bị không được che chắn và nguy cơ kết hợp với soi huỳnh quang không được xác nhận. Những nhà X quang ở thời kỳ này bị tỷ lệ mắc cao một cách bất thường bệnh bạch cầu. Tình trạng này đã được sửa chữa với việc sử dụng những thiết bị che chắn và bảo vệ hiện đại.

Một phơi nhiễm nghề nghiệp bất thường với bức xạ xảy ra ở những công nhân tô vẽ vật liệu chứa radium trên những đồng hồ đeo tay tạo nên những mặt đồng hồ huỳnh quang. Những công nhân này có thói quen liếm những bàn chải sơn của họ để tạo nên một điểm nhọn dẫn đến việc nuốt radium vào. Sau đó, radium khu trú ở trong xương, vì vậy họ bị phơi nhiễm với chất đồng vị có đời sống dài tồn tại vĩnh viễn trong xương của họ. Những người này có tỷ lệ mắc ung thư xương và các xoang mũi cao. Một ví dụ khác của sự phơi nhiễm nghề nghiệp với nguyên tố phóng xạ là tỷ lệ ung thư phổi cao ở những công nhân mỏ uranium do họ hít phải bụi phóng xạ. Hầu hết những công nhân này cũng hút thuốc lá, đây là bằng chứng tác động hiệp đồng trong sinh ung thư phổi.

Iod được tập trung trong tuyến giáp. Nếu các chất đồng vị iod phóng xạ được hít hoặc được nuốt vào, tuyến này sẽ bị phơi nhiễm ở nồng độ cao của bức xạ. Sự tăng bùng nổ của tỷ lệ mắc ung thư tuyến giáp ở những trẻ em trong vùng địa lý bị ô nhiễm bởi thảm họa hạt nhân ở Chernobyl, Ukraina trong năm 1986 đã được liên hệ với việc giải phóng những đồng vị của iod phóng xạ trong vụ tai nạn này.

Nguy cơ của các u đặc, nhất là ung thư vú, đặc biệt cao ở những phụ nữ được điều trị bằng xạ trị lồng ngực để điều trị bệnh Hodgkin khi là trẻ em. Những người sống sót lâu dài sau bệnh Hodgkin được điều trị bằng xạ trị có nguy cơ phát sinh

một khối u thứ hai do xạ trị tăng gấp 20 lần. Một ví dụ khác về ung thư gây nên do thầy thuốc xảy ra ở Anh do việc sử dụng rộng rãi xạ trị đốt sống liều thấp để điều trị viêm đốt sống dính khớp. Những bệnh nhân này sau đó phát sinh thiếu máu bất sản, bệnh bạch cầu loại tủy và các u khác với tỷ lệ cao. Sự tăng u não được tìm thấy ở những người được xạ trị vào vùng xương sọ để điều trị nhiễm nấm da đầu (tinea capitis) trong thời kỳ trẻ em. Dioxid Thorium (Thorotrast), một vật liệu được thực bào mạnh bởi những thực bào, được sử dụng trong vài thập kỷ trước đây trong chẩn đoán hình ảnh radionuclid. Sự tồn tại trong gan của những đồng vị phóng xạ đời sống dài gây phát sinh một số u, đặc biệt là sacom mạch của gan.

Những người sống sót sau những vụ nổ bom nguyên tử ở Nhật Bản bị một số ung thư. Họ có tăng tỷ lệ mắc bệnh bạch cầu gấp 10 lần cao hơn với đỉnh cao từ 5 đến 10 năm sau phơi nhiễm, sau đó giảm xuống tới tỷ lệ nền. Hai phần ba số trường hợp là bệnh bạch cầu cấp tính. Bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, một bệnh phổ biến ở Nhật Bản, không có tăng tỷ lệ mới mắc bệnh. Nguy cơ mắc đa u tủy tăng gấp 5 lần và có tăng nhẹ tỷ lệ mắc u lympho. Tỷ lệ mắc các u đặc, mặc dù không lớn như với bệnh bạch cầu, có tăng rõ rệt với vú, phổi, tuyến giáp, đường tiêu hoá và đường tiết niệu. Sự phát triển của các u ác tính bao gồm bệnh bạch cầu có mối tương quan phụ thuộc liều.

10.3. Bức xạ liều thấp và ung thư

Có ít những cuộc tranh cãi nhiều sôi nổi nhưng không mấy sáng sủa như cuộc bàn cãi đề cập đến tác động sinh ung thư mạnh của bức xạ liều thấp. Tất cả những giả định dựa trên phép ngoại suy tới số không của nguy cơ ở những liều cao hơn hoặc từ những nghiên cứu dịch tễ học, trong đó những ngoại lệ có căn cứ có thể được đưa vào. Câu hỏi chìa khóa cần phải trả lời là liệu có liều ngưỡng của bức xạ dưới đó không có tăng tỷ lệ mắc ung thư hoặc bất kỳ một phơi nhiễm nào cũng đều mang một nguy cơ có ý nghĩa.

Những số liệu sẵn có hiện nay từ những nghiên cứu gây ung thư trên động vật, hư hại nhiễm sắc thể trong nuôi cấy tế bào người, chuyển dạng ác tính của những tế bào của động vật có vú in vitro và những số dân phơi nhiễm với bức xạ cho thấy rằng sự ước đoán nguy cơ ở những liều xạ thấp là rất thấp. Những số liệu này cũng không chỉ rõ là nguy cơ của ung thư từ những liều bức xạ thấp là số không. Khi những số liệu của những người sống sót sau vụ nổ bom nguyên tử được sử dụng cho một phân tích theo tiêu chuẩn truyền thống, nguy cơ của cả cuộc đời từ 1cGy của bức xạ X hoặc gamma toàn cơ thể là một tử vong do ung thư cho 10.000 người.

Radon: việc phát hiện ra là một số nhà ở Mỹ bị ô nhiễm bởi radon đã gây ra sự lo lắng lớn của công chúng. Radon là một khí bức xạ được hình thành do sự phân hủy của uranium 238 (^{238}U), nó được tìm thấy trong những cấu tạo của đất và đá. Bản thân radon không có tác hại. Sự lo lắng về tác hại đến môi trường của radon tập trung vào những sản phẩm phân hủy bức xạ của nó, chúng được gọi là những sản phẩm thân thiện của radon. Những chất này bao gồm những đồng vị của

bismuth, chì, poloni, chúng có hoạt tính về hoá học và gắn với những tiểu phần và các mô của phổi. Nửa đời sống của đồng vị phát tia α , ^{218}Po là 103 năm.

Trước đây, những nghiên cứu về nguy cơ của khí radon được thực hiện ở những công nhân mỏ uranium và không kiểm soát tốt việc hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ độc lập. Những nghiên cứu trên phạm vi lớn mới đây chỉ rõ rằng những người sống trong những ngôi nhà chứa những nồng độ cao của khí radon có tăng nguy cơ phát sinh ung thư phổi. Nguy cơ tương đối lớn nhất cho những người hút thuốc lá và những người hút thuốc lá thụ động. Tuy nhiên, những nghiên cứu mới đây đã chỉ rõ rằng những người không bao giờ hút thuốc cũng tăng nguy cơ ung thư phổi. Những nguy cơ phụ thêm của phơi nhiễm với radon trong việc phát sinh ung thư phổi tương xứng với nồng độ radon trong không khí (được đo bằng Becquerel [Bq/m^3]) và số năm sống trong môi trường này.

10.4. Bức xạ vi sóng, trường điện từ và siêu âm

Bức xạ vi sóng, trường điện từ và siêu âm không gây ion hoá.

Những vi sóng, được tạo nên do các lò, rada và điện nhiệt là những sóng điện từ xâm nhập qua mô nhưng không gây ion hoá. Không giống như bức xạ X và gamma, sự hấp thu năng lượng vi sóng chỉ sinh ra nhiệt. Năng lượng hoạt hoá của tần số phóng xạ và bức xạ vi sóng quá thấp không đủ làm thay đổi các cầu nối hoá học và thay đổi DNA. Vì vậy, việc phơi nhiễm với bức xạ vi sóng trong những điều kiện thông thường không gây nên bất kỳ tổn thương nào. Hơn nữa, một nghiên cứu trên 20.000 kỹ thuật viên rada trong hải quân Mỹ bị phơi nhiễm mạn tính với các mức cao của bức xạ vi sóng đã không phát hiện được sự tăng tỷ lệ ung thư.

Cũng có sự tranh cãi về những tác động sinh ung thư có thể có, đặc biệt là bệnh bạch cầu, của việc phơi nhiễm với những trường điện từ không ion hoá, chẳng hạn trong những vùng phụ cận của đường điện cao thế. Bằng chứng dịch tễ học mới đây đã dẫn đến ý kiến nhất trí là sự phơi nhiễm với các trường điện từ không làm tăng tỷ lệ mới mắc của bệnh bạch cầu và những ung thư khác.

Siêu âm, những sóng rung động trong không khí dưới mức có thể nghe được tạo nên sức ép cơ học nhưng cũng không ion hoá. Những thiết bị siêu âm tập trung cao và mạnh được sử dụng để phá vỡ mô in vitro cho những phân tích hoá học và làm sạch những bề mặt khác nhau, như làm sạch cao răng. Tuy nhiên, không có lý do để tin rằng sự phơi nhiễm do siêu âm chẩn đoán hay tai nạn với bất kỳ thiết bị công nghiệp nào gây nên bất kỳ một hư hại nào có thể đo được.

11. BỆNH DINH DƯỠNG

11.1. Suy dinh dưỡng protein-calô

Suy dinh dưỡng protein-calô phản ánh sự đói hoặc những thiếu hụt đặc hiệu. Tình trạng gầy mòn là thuật ngữ được sử dụng để chỉ sự thiếu hụt calo từ tất cả

các nguồn. Hội chứng suy dinh dưỡng trẻ em (kwashiorkor) là một thể của suy dinh dưỡng trẻ em gây nên do thiếu protein đơn thuần.

Tình trạng gầy mòn

Sự đói toàn thể – đó là sự thiếu tất cả các thành phần của chế độ ăn – dẫn đến tình trạng gầy mòn (marasmus). Tình trạng này là phổ biến ở khắp thế giới chưa công nghiệp hoá, đặc biệt khi nuôi con bằng sữa mẹ bị dừng lại và trẻ em được nuôi dưỡng bằng một chế độ ăn không đủ calo. Những thay đổi bệnh lý giống những thay đổi ở người lớn bị đói bao gồm trọng lượng cơ thể giảm, mỡ dưới da giảm, bụng phình lên, cơ bị yếu đi và mắt co rúm. Nói chung, trẻ em là một “người già co rúm lại” trong trường hợp này. Sự teo và tăng sắc tố lipofuscin gặp trong hầu hết các tạng, đặc biệt là tim và gan. Không có phù, mạch, huyết áp và nhiệt độ đều thấp; ỉa chảy là phổ biến. Vi phản ứng miễn dịch bị cản trở, trẻ bị nhiều nhiễm khuẩn. Một hậu quả của tình trạng gầy mòn là kém phát triển. Nếu những trẻ em này không được cung cấp đầy đủ dinh dưỡng, chúng không đạt được tình trạng phát triển đầy đủ khi trưởng thành. Những tác động đến sự thông minh sau đó còn đang được bàn cãi.

Hội chứng suy dinh dưỡng trẻ em

Hội chứng suy dinh dưỡng trẻ em là hậu quả của sự thiếu protein trong chế độ ăn tương đối nhiều carbohydrat. Nó là một trong những bệnh phổ biến nhất của trẻ còn ẵm ngửa và trẻ em ở thế giới chưa công nghiệp hoá. Giống như tình trạng gầy mòn, nó thường xảy ra sau khi một đứa trẻ còn ẵm ngửa được cai sữa, khi một chế độ ăn nghèo protein, bao gồm chủ yếu là carbohydrat, được thay thế cho sữa mẹ. Có sự kém phát triển toàn diện và teo cơ như trong tình trạng gầy mòn, nhưng mỡ dưới da bình thường vì đầu vào của calo đầy đủ. Trạng thái lãnh đạm hờ hững nặng là đáng chú ý, trái với trẻ em với tình trạng gầy mòn, chúng có thể tỉnh táo. Cũng trái với tình trạng gầy mòn, phù nặng, gan to, mất sắc tố của da và bệnh da là phổ biến. Những tổn thương “sơn bong” của da ở mặt, chi và quanh hậu môn là do khô và quá sừng. Tóc trở thành màu hung hung và dễ rụng, một sự mất sắc tố đặc trưng của tóc cung cấp bằng chứng của một thời kỳ đặc biệt nghiêm trọng của thiếu protein. Bụng căng giãn vì các cơ bụng nhẽo, gan to và cổ trướng do hạ albumin huyết. Cùng với sự teo chung của các tạng, teo nhung mao của ruột non có thể cản trở sự hấp thu chất dinh dưỡng. Ỉa chảy là phổ biến. Thiếu máu là quy luật nhưng thường không đe dọa đến đời sống. Những tác động không đặc hiệu trên sự phát triển, mạch, nhiệt độ và hệ thống miễn dịch giống như trong tình trạng gầy mòn. Cũng đã có nhận định là hội chứng suy dinh dưỡng trẻ em không chỉ cản trở sự phát triển thể lực mà còn làm chậm sự phát triển tinh thần, tuy nhiên, chủ đề này cần được nghiên cứu tiếp.

Bệnh học: về vi thể, gan trong hội chứng suy dinh dưỡng trẻ em bị nhiễm mỡ rõ rệt. Sự tích lũy mỡ trong bào tương của tế bào đẩy nhân về phía chu vi của tế bào. Sự đầy đủ carbohydrat trong chế độ ăn cung cấp mỡ cho tế bào gan nhưng sự tích

trữ protein không đầy đủ, không cho phép việc tổng hợp các yếu tố vận chuyển một cách đầy đủ để vận chuyển mỡ khỏi gan. Những thay đổi, với một ngoại lệ có thể xảy ra là sự chậm phát triển tinh thần, có thể hồi phục hoàn toàn khi việc cung cấp protein đầy đủ. Thực ra gan mỡ trở lại bình thường vào thời kỳ đầu của trẻ em, ngay cả khi chế độ ăn còn thiếu protein. Trong bất kỳ hoàn cảnh nào, những thay đổi của gan không tiến triển nặng dần và không dẫn đến bệnh gan mạn tính.

11.2. Thiếu vitamin

Vitamin là những chất xúc tác hữu cơ cần thiết cho chuyển hoá bình thường và chỉ có sẵn từ các nguồn thức ăn. Vì vậy, những vitamin trong một loài không nhất thiết là vitamin trong một loài khác. Ví dụ người không thể tổng hợp được acid ascorbic (vitamin C) và cần có ascorbate trong chế độ ăn để dự phòng bệnh thiếu vitamin C, nhưng hầu hết những động vật thấp hơn có thể sản xuất vitamin C của riêng mình và không đòi hỏi nó như một vitamin.

Vitamin A

Vitamin A là một chất hòa tan trong mỡ, quan trọng cho sự thuần thực của bộ xương, duy trì các lớp biểu mô chuyên biệt và cấu trúc màng tế bào. Đồng thời nó là một thành phần quan trọng của những sắc tố có tính nhạy cảm ánh sáng trong võng mạc. Vitamin A có trong tự nhiên như retinoid hoặc như một tiền tố β -carotene. Nguồn của tiền tố carotene ở trong thực vật, chủ yếu là rau xanh, nhiều nhất là ở phần lá. Gan cá đặc biệt giàu nguồn vitamin A.

Chuyển hoá

β -carotene bị biến đổi trong niêm mạc ruột non thành retinoid, nó được hấp thu cùng với dưỡng chất. Nó được tàng trữ trong gan, 90% vitamin A của cơ thể được chứa trong gan. Vào thời điểm hấp thu mỡ bị cản trở (ví dụ, ỉa chảy) sự hấp thu của vitamin bị giảm.

Thiếu vitamin A

Mặc dù thiếu vitamin A không phổ biến ở các nước đã phát triển, nó là một vấn đề sức khoẻ có ý nghĩa ở những vùng nghèo hơn của thế giới, bao gồm nhiều vùng ở châu Phi, Trung Quốc và Đông Nam Á.

Bệnh học: thiếu vitamin A gây hậu quả là dị sản vảy, đặc biệt là trong biểu mô tuyến. Vì vậy các nhóm keratin ức chế các tuyến mồ hôi và tuyến lệ. Dị sản vảy là phổ biến trong khí quản và phế quản và viêm phế quản phổi là nguyên nhân. Lớp biểu mô của bề thận, các ống tụy, tử cung và các tuyến nước bọt cũng thường bị tổn thương. Những biến đổi của biểu mô trong bề thận có thể kết hợp với sỏi thận. Với việc giảm tiếp lượng dự trữ vitamin A, dị sản vảy kết mạc và các tế bào biểu mô của ống lệ xảy ra, nó dẫn đến chứng khô mắt, khô giác mạc và kết mạc. Giác mạc trở nên mềm (chứng mềm giác mạc) dễ bị tổn thương loét và nhiễm khuẩn vì khuẩn, có thể dẫn đến mù. Quá sung nang, một bệnh da gây nên do tắc tuyến bã cũng là hình ảnh của bệnh này.

Biểu hiện lâm sàng: Dấu hiệu sớm nhất của thiếu vitamin A thường là giảm thị lực trong ánh sáng mờ. Vitamin A là thành phần cần thiết trong sắc tố hình que của võng mạc và rất hoạt động trong việc truyền ánh sáng. Vì aldehyd của vitamin A trong võng mạc thường xuyên bị phân giải để sinh ra tín hiệu ánh sáng, việc cung cấp liên tục vitamin A là cần thiết cho việc nhìn vào ban đêm.

Ngộ độc vitamin A

Ngộ độc vitamin A thường gây nên do việc bổ sung quá nhiều vitamin A cho trẻ em. Những người thám hiểm Bắc cực trước đây bị ngộ độc vitamin A vì họ ăn gan gấu vùng cực đặc biệt giàu vitamin. Sự to ra của gan và lách là phổ biến; xét nghiệm vi thể những cơ quan này thấy những đại thực bào chứa đầy mỡ. Trong gan vitamin A cũng có trong những tế bào gan và tăng vitamin A kéo dài được cho là gây xơ gan. Đau xương và những triệu chứng thần kinh, chẳng hạn như tăng kích thích và đau đầu có thể là những triệu chứng biểu hiện. Dùng tiêu thụ vitamin A quá nhiều làm hồi phục tất cả hoặc hầu hết các tổn thương. Việc ăn vào quá nhiều caroten gây nên sự nhuộm da màu vàng lành tính dễ bị nhầm với chứng vàng da.

Những dẫn xuất tổng hợp của acid retinoic hiện nay đang tăng nhanh trong dược lý học để làm giảm bệnh trứng cá nặng. Cả acid retinoic và dẫn vào do chế độ ăn cao của vitamin A đã hình thành từ trước đặc biệt nguy hiểm khi có mang vì chúng là những chất gây quái thai mạnh (Hình 28PL).

Phức hợp vitamin B

Những vitamin trong nhóm B của những vitamin hòa tan trong nước được đánh số từ 1 đến 12, nhưng hầu hết không phải là vitamin thực sự. Những thành phần của phức hợp này hiện nay được biết là những vitamin thực sự là vitamin B₁ (thiamine), B₃ (niacin), B₂ (riboflavin), B₆ (pyridoxin) và B₁₂ (cyanocobalamin). Với ngoại lệ của B₁₂, nó chỉ có nguồn gốc từ động vật, các vitamin phức hợp B được tìm thấy chủ yếu trong các rau lá xanh, sữa và gan.

Thiamin

Thiamin là thành phần hoạt động trong mô tả đầu tiên của vitamin B. Nó được xác định như một chất chiết xuất hòa tan trong nước có trong cám, nó chữa khỏi bệnh tê phù (beriberi) (thiếu hụt thiamin lâm sàng). Bệnh này trước đây gặp ở các nước phương Đông, ở đây thức ăn chính hằng ngày là gạo được làm bóng, thiếu chất chứa thiamin trong quá trình chế biến. Với sự cảnh báo tăng về bệnh và dinh dưỡng được cải thiện ở một số vùng của châu Á, bệnh hiện nay ít phổ biến hơn so với ở những thế hệ trước. Ở các nước phương Tây, bệnh xảy ra ở những người nghiện rượu, những người ăn uống với một chế độ dinh dưỡng chung nghèo nàn, những người có thích thú kỳ cục về thức ăn. Những triệu chứng chính của thiếu thiamin là bệnh da dây thần kinh, phù và suy tim. Hội chứng thiếu thiamin được chia theo kinh điển thành bệnh tê phù khô, với những triệu chứng của hệ thống thần kinh cơ và tê phù ướt, trong đó những biểu hiện của suy tim chiếm ưu thế.

Biểu hiện lâm sàng: Những bệnh nhân với bệnh tê phù khô biểu hiện dị cảm, các phần xạ yếu và teo cơ ở các chi. Bệnh tê phù ướt có đặc điểm là phù toàn thân, một biểu hiện của suy tim xung huyết nặng. Tổn thương cơ bản là giãn mạch toàn thân không kiểm soát được và rã tất dòng động – tĩnh mạch ngoại vi có ý nghĩa. Sự kết hợp này dẫn đến sự tăng bù trừ của hiệu suất tim và thường dẫn đến tim giãn rộng và suy tim xung huyết. Ở một bệnh nhân không có bệnh chuyển hoá đã được xác định (ví dụ, cường giáp), suy tim và phù toàn diện gợi ý nhiều về sự thiếu hụt thiamin. Cơ sở sinh hoá của các triệu chứng của thiếu thiamin chưa được biết rõ.

Thiếu thiamin ở những người nghiện rượu mạn tính có thể biểu hiện tổn thương của hệ thống thần kinh trung ương, dưới dạng hội chứng wernicke, trong đó chứng mất trí, sự mất điều vận và liệt mắt (liệt cơ ngoài nhãn cầu) chiếm ưu thế. Hội chứng Korsakoff, trong đó bệnh tinh thần là rõ ràng, trước đây được cho là do thiếu thiamin đơn thuần nhưng hiện nay được biết là gặp ở cả những người nghiện rượu mạn tính và ở những bệnh nhân với những hội chứng tinh thần thực thể.

Bệnh học: Xét nghiệm bệnh học của hệ thống thần kinh trong thiếu thiamin không xác định được những thay đổi đặc trưng bệnh học trong các dây thần kinh ngoại vi, chỉ thấy những thay đổi tương tự hoặc cùng loại có thể thấy trong các bệnh thần kinh ngoại vi khác. Một thay đổi đặc trưng là sự thoái hoá của vỏ myelin, nó thường bắt đầu ở thần kinh tọa, sau đó gây tổn thương ở các dây thần kinh khác và đôi khi tổn thương xảy ra ở ngay tủy sống. Trong những trường hợp muộn, sự đứt đoạn trục thần kinh có thể xảy ra.

Những tổn thương dễ thấy nhất trong bệnh não wernicke được tìm thấy trong thể núm vú và những vùng xung quanh tiếp xúc với não thất ba. Đương nhiên, thể teo của núm vú có thể thấy ở những người nghiện rượu trên chụp cắt lớp vi tính và chụp cộng hưởng từ hạt nhân. Về vi thể, sự thoái hoá của các tế bào hạch, vỏ của các mạch máu nhỏ và xuất huyết hình vòng thấy ở trong não.

Những thay đổi của tim cũng không đặc hiệu. Trên đại thể, tim mềm nhẽo, giãn và tăng trọng lượng. Quá trình này có thể biểu hiện ở bên phải hoặc bên trái của tim hoặc ở cả hai bên. Những thay đổi vi thể khó mô tả, bao gồm phù, phì đại sợi cơ không hằng định và đôi khi có những ổ thoái hoá sợi cơ tim.

Xét nghiệm chẩn đoán đáng tin cậy nhất của thiếu hụt thiamin là một phản ứng tức thì và thể hiện rõ với việc uống thiamin. Việc đo thiamin trong máu và hoạt động của transketolase của hồng cầu cũng có lợi.

Niacin

Niacin gồm hai hỗn hợp khác nhau về hoá học: acid nicotinic và nicotinamid. Những thành phần này có nguồn gốc từ niacin hoặc được sinh tổng hợp từ tryptophan.

Niacin giữ vai trò chính trong sự tạo thành NAD và phosphat của nó (NADP). Những hợp chất này là quan trọng trong chuyển hoá trung gian và rất nhiều phản ứng oxi hoá – khử. Một protein động vật, được tìm thấy trong thịt, trứng và sữa, chứa nhiều tryptophan và vì vậy là nguồn quan trọng của niacin được tổng hợp nội sinh. Niacin cũng có trong nhiều loại hạt.

Vitamin PP

Bệnh thiếu vitamin PP

Bệnh thiếu vitamin PP (penlagra) là một thuật ngữ để chỉ thiếu niacin về lâm sàng. Hiện nay bệnh không phổ biến.

Bệnh sinh: Bệnh thiếu vitamin PP gặp chủ yếu ở những bệnh nhân đã bị yếu đi vì các bệnh khác và ở những người nghiện rượu bị suy dinh dưỡng thiếu ăn. Những người có những thích thú kỳ cục về thức ăn, ăn không đủ protein có thể bị thiếu tryptophan, nó có thể kết hợp nếu thiếu niacin ngoại sinh gây hậu quả bệnh thiếu vitamin PP nhẹ. Việc kém hấp thu tryptophan, như trong bệnh Hartnup hoặc sử dụng quá nhiều tryptophan cho việc tổng hợp serotonin trong hội chứng carcinoid có thể dẫn đến những triệu chứng nhẹ của penlagra. Việc thiếu pyridoxin và riboflavin làm tăng nhu cầu niacin từ thức ăn vì cả hai đồng yếu tố này cần thiết cho sự sinh tổng hợp của niacin từ tryptophan. Bệnh penlagra đặc biệt xảy ra nhiều ở những vùng có ngô là thức ăn chính, vì niacin trong ngô đã liên kết về hoá học và không có giá trị. Ngô cũng là nguồn ít tryptophan.

Bệnh học: Penlagra (tiếng ý, “da ghồ ghề”) được biểu hiện bởi ba “bệnh” của thiếu niacin: viêm da, ỉa chảy và mất trí nhớ. Những vùng tiếp xúc với ánh sáng như mặt và tay, những vùng bị đè ép như đầu gối và khuỷu tay biểu hiện viêm da thô ráp và bong vảy. Tổn thương da dẫn đến biểu hiện được gọi là viêm da găng tay. Những tổn thương này kín đáo và có những vùng tăng hoặc mất sắc tố. Về vi thể, quá sừng, tăng mạch máu và viêm mạn tính của da là đặc trưng. Xơ hoá và sẹo hoá của mô dưới da có thể thấy trong những giai đoạn muộn. Những tổn thương tương tự được tìm thấy trong những màng niêm mạc của miệng và âm đạo. Ở miệng, viêm và phù dẫn đến lưỡi đỏ, to. Đến giai đoạn muộn, nó bị nứt ra và giống như thịt sống. Ỉa chảy nước mạn tính là biểu hiện điển hình của bệnh, có lẽ do teo và loét niêm mạc của toàn bộ đường tiêu hoá, đặc biệt ở đại tràng. Sự mất trí, có đặc điểm bởi sự tưởng tượng khác thường gần giống chứng loạn thần, biểu hiện ở não bởi sự thoái hoá của các tế bào hạch trong vỏ não. Sự thoái hoá myelin của các đường trong tủy sống, giống thoái hoá kết hợp bán cấp của thiếu vitamin B₁₂. Bệnh penlagra nặng kéo dài dẫn đến tử vong.

Riboflavin

Riboflavin, một vitamin có nguồn gốc từ nhiều nguồn thực vật và động vật, là



quan trọng cho sự tổng hợp của flavin nucleotid, nó quan trọng trong sự vận chuyển điện tử và những phản ứng khác, trong đó việc truyền năng lượng là quan trọng. Riboflavin được chuyển hoá trong cơ thể thành flavin mononucleotid và dinucleotid. Những triệu chứng lâm sàng của thiếu riboflavin không phổ biến, chúng thường gặp ở những người suy sụp sức khoẻ do các bệnh khác và ở những người nghiện rượu dinh dưỡng kém.

Sự thiếu hụt thiamin, riboflavin và niacin không phổ biến ở các nước đã công nghiệp hoá vì bánh mỳ và ngũ cốc chứa nhiều những vitamin này. Đôi khi, thiếu riboflavin nhẹ xảy ra trong khi có thai và cho con bú hoặc trong giai đoạn phát triển nhanh ở trẻ em và thanh thiếu niên, khi nhu cầu tăng kết hợp với thiếu dinh dưỡng vừa phải.

Bệnh học: Thiếu riboflavin biểu hiện chủ yếu là những tổn thương da mặt và biểu mô giác mạc. Chứng khô nứt môi, một thuật ngữ được sử dụng để mô tả sự nứt da ở góc miệng, là một hình ảnh đặc trưng. Những chỗ rạn nứt trên da này có thể đau và trở thành nhiễm khuẩn. Về vi thể, quá sừng và xâm nhập bạch cầu đơn nhân nhẹ của da được ghi nhận. Viêm da tiết bã nhờn, một viêm da có biểu hiện nhờn, bong vảy, thường gây tổn thương ở má và vùng sau tai. Lưỡi nhẵn và có màu đỏ tía do teo niêm mạc. Tổn thương nặng nề nhất là viêm giác mạc kẽ, thường dẫn đến đục và loét giác mạc. Vị trí này của tổn thương trong thiếu riboflavin không cắt nghĩa được về sinh hoá học.

Pyridoxin

Hoạt động của vitamin B₆ được tìm thấy trong ba hợp chất có trong tự nhiên, có liên quan với nhau: pyridoxin, piridoxal và pyridoxamin. Để thuận tiện, chúng được gộp vào dưới một tên chung pyridoxin. Những hợp chất này có sẵn trong những thực phẩm rau và nguồn gốc động vật.

Bệnh sinh: Pyridoxin được chuyển hoá thành phosphat pyridoxal, một đồng enzym của nhiều enzym khác, bao gồm các transaminase và carboxylase. Thiếu pyridoxin hiếm khi gây nên do chế độ ăn không đầy đủ, mặc dù những trẻ em được nuôi dưỡng bằng một chế độ ăn bột được pha chế kém trong đó pyridoxin bị phá hủy trong quá trình chế biến bị chứng co giật. Một nhu cầu cao hơn với vitamin này, như có thể xảy ra khi có thai có thể dẫn đến tình trạng thiếu hụt. Một mối quan tâm đặc biệt là sự thiếu pyridoxine đến sau khi dùng thuốc kéo dài với một số thuốc, đặc biệt là isoniazid, cycloserin và penicillamin. Tình trạng thiếu pyridoxin đôi khi cũng được báo cáo ở những người nghiện rượu.

Biểu hiện lâm sàng: không có những biểu hiện lâm sàng của thiếu pyridoxin có thể cho là điển hình hoặc đặc trưng bệnh học. Những biến chứng da liễu thông thường của những thiếu vitamin B khác cũng xảy ra với thiếu pyridoxin. Sự bộc lộ đầu tiên của bệnh xảy ra trong hệ thống thần kinh trung ương, một đặc điểm phụ

hợp với vai trò của vitamin này trong sự hình thành decarboxylase phụ thuộc – pyridoxal của yếu tố dẫn truyền thần kinh GABA. Ở những trẻ còn ẵm ngửa và trẻ em, ỉa chảy, thiếu máu và co giật xảy ra.

Những trạng thái bệnh xảy ra trong đó không có bằng chứng lâm sàng hoặc sinh hoá của thiếu pyridoxin, nhưng những liều (được học) lớn của vitamin này có lợi trong việc điều trị bệnh. Những bệnh này được gọi là những hội chứng phụ thuộc pyridoxin và bao gồm thiếu máu, co giật và homocystin niệu gây nên do thiếu cystathionine synthase.

Thiếu máu gây nên do pyridoxin là giảm sắc hồng cầu và hồng cầu nhỏ, vì vậy có thể nhầm với thiếu máu do thiếu sắt. Tuy nhiên không giống như thiếu máu do thiếu sắt, thiếu máu do pyridoxin có đặc điểm là sự bão hòa của nguồn dự trữ sắt và sự bão hòa của transferrin tăng. Vì vậy, việc bổ sung sắt đơn thuần có thể làm cho thiếu máu do pyridoxin xấu đi. Tuy nhiên, thiếu máu này đáp ứng với liều cao của pyridoxin.

Vitamin B₁₂ và acid folic

Thiếu vitamin B₁₂

Thiếu vitamin B₁₂ thường gặp trong những trường hợp thiếu máu ác tính và là hậu quả của việc thiếu chế tiết một yếu tố nội sinh trong dạ dày, nó ngăn cản việc hấp thu trong hồi tràng.

Bệnh sinh: Vitamin B₁₂ được tìm thấy hầu như trong tất cả các protein động vật, bao gồm thịt, sữa và trứng, thiếu do chế độ ăn chỉ gặp trong trường hợp hiếm của chế độ ăn chay quá mức và chỉ sau nhiều năm theo chế độ ăn giới hạn. Nhiễm ký sinh trùng của ruột non bởi sán dây cá *Diphyllobothrium latum* (do cá không nấu chín) có thể dẫn đến thiếu vitamin B₁₂ vì ký sinh trùng hấp thu vitamin trong lòng ruột.

Thiếu acid folic

Thiếu acid folic thường có nguồn gốc từ chế độ ăn kiêng. Rau lá xanh, gan, thận và men bia là nguồn giàu acid folic. Thiếu acid folic do chế độ ăn thường kèm theo bởi thiếu nhiều vitamin. Có thai làm tăng nhu cầu với acid folic từ 5 đến 10 lần. Vừa có ước đoán là hai phần ba số phụ nữ có thai bị thiếu máu là thiếu folate, mặc dù nó có thể kết hợp với thiếu sắt. Acid folic được hấp thu chủ yếu ở một phần ba trên của ruột non và vì vậy thiếu folate là phổ biến trong một số bệnh kém hấp thu, nhất là bệnh ỉa chảy mỡ nhiệt đới và không nhiệt đới. Bệnh ỉa chảy mỡ nhiệt đới đáp ứng tốt với điều trị bằng acid folic.

Biểu hiện lâm sàng: thiếu cả vitamin B₁₂ và acid folic kết hợp với thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ. Ngoài ra, thiếu máu ác tính bị biến chứng bởi một bệnh thần kinh được gọi là bệnh thoái hoá kết hợp bán cấp của tủy sống. Ở phụ nữ có

thai, thiếu folate có thể dẫn đến tật nứt cột sống và những dị hình lạc chỗ khác của thai nhi. Những bất thường này được dự phòng bằng bổ sung folate.

Vitamin C (Acid ascorbic)

Bệnh sinh: Acid ascorbic là một tác nhân khu sinh học mạnh tham gia vào nhiều phản ứng oxi hoá khử và vận chuyển proton. Vitamin này là quan trọng cho sự tổng hợp sulfat chondroitin và hydroxyl hoá prolin để tạo thành hydroxyprolin của collagen. Nó có nhiều chức năng quan trọng khác: nó ngăn cản việc oxi hoá tetrahydrofolat và làm tăng hấp thu sắt từ ruột. Thiếu vitamin C, sinh tổng hợp của một số yếu tố vận chuyển thần kinh bị cản trở vì hoạt động của dopamine α -hydrolase bị giảm. Việc hàn gắn vết thương và các chức năng miễn dịch cũng liên quan với acid ascorbic. Các nguồn từ thức ăn tốt nhất của vitamin C là chanh, rau xanh và cà chua.

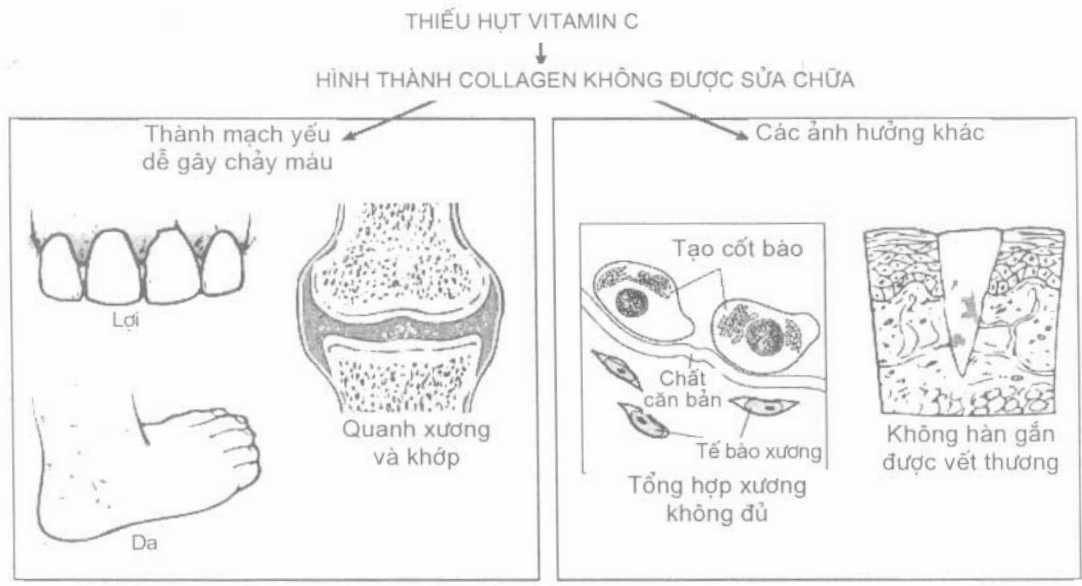
Bệnh thiếu vitamin C là tình trạng thiếu vitamin C trên lâm sàng. Chứng minh đầu tiên về nhu cầu đối với vitamin này là tác động rõ rệt của quả chanh trong việc dự phòng thiếu vitamin C của những thủy thủ Anh thế kỷ thứ XVIII. Bệnh thiếu vitamin C không phổ biến ở thế giới phương Tây, nhưng thường gặp ở các nước chưa công nghiệp hoá, ở đó các thể khác của suy dinh dưỡng phổ biến. Ở các nước đã công nghiệp hoá, bệnh thiếu vitamin C hiện nay là bệnh của những người bị các bệnh mạn tính không ăn được, những người già bị bỏ rơi và những người nghiện rượu thiếu dinh dưỡng. Những kích thích gây tổn thương của lạnh, nhiệt, sốt hoặc chấn thương (tai nạn hoặc phẫu thuật dẫn tới nhu cầu vitamin C tăng). Trẻ em chỉ được nuôi bằng sữa trong năm đầu của đời sống phát sinh bệnh thiếu vitamin C, như đối với những người nghiện rượu. Sự giảm nhẹ mức acid ascorbic cũng xảy ra trong những hoàn cảnh khác, bao gồm hút thuốc lá, bệnh lao, sốt thấp và nhiều bệnh lâm sàng suy sụp sức khoẻ. Một số phụ nữ sử dụng thuốc tránh thai đường uống có thể có giảm nhẹ mức vitamin C huyết thanh. Khoảng 3% acid ascorbic của cơ thể được dị hoá mỗi ngày (Hình 9.5).

Bệnh học: Hầu hết những biến cố kết hợp với thiếu vitamin C gây nên sự hình thành collagen bất thường không có sức mạnh đàn hồi. Sau một đến ba tháng, xuất huyết dưới màng xương dẫn đến đau trong xương và khớp. Xuất huyết thành đốm, những vết bầm máu, ban xuất huyết là phổ biến, đặc biệt sau chấn thương nhẹ hoặc ở những điểm có thể ép để chặn máu lại. Xuất huyết xung quanh nang lông trong da là đặc biệt điển hình của thiếu vitamin C. Trong những trường hợp muộn, lợi bị sưng và chảy máu là triệu chứng kinh điển. Tiêu xương nang răng gây hậu quả rụng răng. Sự hàn gắn vết thương kém và sự nứt ra của những vết thương đã hình thành trước đó xảy ra. Thiếu máu có thể là hậu quả của chảy máu kéo dài, sự hấp thu sắt bị cản trở hoặc thiếu acid folic kết hợp.

Ở trẻ em, thiếu vitamin C dẫn đến kém phát triển và những cấu trúc giàu

collagen, chẳng hạn như răng, xương và những mạch máu phát triển một cách bất thường. Những tác động trên xương đang phát triển là rõ ràng và liên quan chủ yếu với chức năng của tạo cốt bào bị cản trở. Cùng với sự hàn gắn vết thương kém, những bệnh nhân bị thiếu vitamin C khó tạo thành một vách ngăn nhiễm khuẩn để tạo thành một áp xe, vì vậy nhiễm khuẩn lan tràn dễ dàng hơn. Chẩn đoán thiếu vitamin C được khẳng định bằng các mức thấp của acid ascorbic trong huyết thanh.

Trong khi những nhận định là acid ascorbic có thể dự phòng những nhiễm khuẩn đường hô hấp không có cơ sở, việc dùng những lượng lớn vitamin được biết là không có hại.



Hình 9.5. Hậu quả chính của thiếu vitamin C

Vitamin D

Vitamin D là một hormon steroid hòa tan trong mỡ được tìm thấy dưới hai dạng: vitamin D3 (cholecalciferol) và vitamin D2 (ergocalciferol), cả hai dạng này có tiềm năng sinh học như nhau ở người. Vitamin D3 được sản xuất trong da và vitamin D2 có nguồn gốc từ ergosterol thực vật. Vitamin này được hấp thu trong hồng tràng và được vận chuyển trong máu gắn với một α -globulin (protein gắn vitamin D). Để đạt được tiềm năng sinh học, vitamin D phải được hydroxyl thành những chất chuyển hoá tích cực trong gan và thận. Thể hoạt hoá của vitamin này kích thích sự hấp thu calci và phosphat từ ruột non và có thể ảnh hưởng trực tiếp đến sự khoáng hoá của xương.

Thiếu vitamin D

Bệnh sinh: ở trẻ em, thiếu vitamin D gây còi xương; ở người lớn xảy ra chứng mềm xương. Thiếu vitamin D là hậu quả của (1) vitamin D trong thức ăn không

**THƯ VIỆN
Y HỌC**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

đầy đủ, (2) việc sản xuất vitamin D trong da không đầy đủ vì việc tiếp xúc với ánh nắng mặt trời bị hạn chế, (3) việc hấp thu vitamin D từ thức ăn không đầy đủ (như trong hội chứng kém hấp thu mỡ) hoặc (4) sự chuyển hoá bất thường của vitamin D thành những chất chuyển hoá độc hại về sinh học. Sự chuyển hoá bất thường này xảy ra trong bệnh gan và suy thận mạn tính.

Biểu hiện lâm sàng: Những tổn thương xương của thiếu vitamin D ở trẻ em (bệnh còi xương) đã được nhận biết từ nhiều thế kỷ và phổ biến ở thế giới đã công nghiệp hoá phương Tây cho đến mối đây. Nó là một bệnh ảnh hưởng đến vùng thành thị nghèo với mức lan rộng hơn nhiều so với những vùng nông thôn. Việc cắt nghĩa một phần cho sự khác biệt này là ở sự tiếp xúc lớn hơn của những người sống ở nông thôn với ánh nắng mặt trời. Việc bổ sung vitamin D vào sữa và nhiều thức ăn được chế biến, việc dùng các thuốc vitamin D cho những trẻ em nhỏ tuổi và mức dinh dưỡng được cải thiện đã làm cho bệnh còi xương trở thành hiếm gặp ở các nước đã công nghiệp hoá.

Thừa vitamin D

Nguyên nhân phổ biến nhất của quá nhiều vitamin D là sự dùng quá mức các thuốc vitamin. Sự chuyển hoá bất thường của vitamin D thành những chất chuyển hoá hoạt động sinh học đôi khi gặp trong các bệnh u hạt, chẳng hạn như bệnh sarcoid. Trong trường hợp kém hấp thu calci, khi bệnh cơ bản được sửa chữa, tính nhạy cảm của các mô đích với vitamin D có thể tăng.

Bệnh học: Phản ứng ban đầu với quá nhiều vitamin D là tăng calci huyết, nó dẫn đến những triệu chứng không đặc hiệu như yếu và đau đầu. Sự bài tiết calci của thận tăng gây hậu quả sỏi thận và nhiễm calci thận. Có thể vôi hoá lạc chỗ trong các cơ quan, chẳng hạn như các mạch máu, tim và phổi. Những trẻ còn ẵm ngửa đặc biệt nhạy cảm với quá nhiều vitamin D và nếu tình trạng này không được sửa chữa, chúng có thể bị xơ vữa động mạch sớm, hẹp động mạch chủ trên van và nhiễm acid máu do thận.

Vitamin E

Vitamin E là một chất chống oxi hoá, nó bảo vệ (ít nhất trên thực nghiệm) cho các màng tế bào khỏi bị peroxi hoá lipid bởi các gốc tự do được hình thành do sự chuyển hoá của tế bào. Hoạt tính của vitamin hòa tan trong mỡ này được tìm thấy trong một số thành phần của thức ăn, chủ yếu là trong α -tocopherol. Ngô và đậu tương đặc biệt giàu vitamin E.

Thiếu vitamin E trong thức ăn hiếm gặp, trừ trường hợp ở những bệnh nhân được nuôi dưỡng ngoài ruột hoàn toàn. Mức vitamin E thấp cũng được phát hiện thấy ở những bệnh nhân có rối loạn hấp thu mỡ từ ruột. Không có một hội chứng được định nghĩa rõ rệt kết hợp với thiếu vitamin E được xác định ở những người lớn. Đã có những báo cáo thiếu nhất quán về những bất thường của cột sau của tủy sống, cùng với những rối loạn chức năng của dáng đi, sự nhạy cảm trong cơ thể

và sự chần động. Mặc dù đời sống hồng cầu có thể ngắn hơn, thiếu máu trên lâm sàng không được quy cho là thiếu vitamin E đơn thuần.

Ở những đứa trẻ còn ẵm ngửa dễ non, thiếu máu tan huyết, tăng tiểu cầu và phù kết hợp với thiếu vitamin E. Điều trị bằng vitamin E được báo cáo là cải thiện thiếu máu tan huyết ở những trẻ sơ sinh dễ non và có thể làm giảm sự trầm trọng nhưng không làm giảm tỷ lệ tạo mô xơ sau thủy tinh thể. Vitamin E được báo cáo là làm chậm sự phát triển của xơ gan ở những trẻ mới đẻ có teo đường mật bẩm sinh. Một số hiệu quả thực nghiệm thú vị gây nên do vitamin E, chẳng hạn như ức chế(1) sự kết dính tiểu cầu, (2) chuyển hoá nitrit của thức ăn hàng ngày thành nitrosamin gây ung thư và (3) tổng hợp prostaglandin. Việc bảo vệ chống lại các độc tố qua việc sản xuất các loại oxy tự do đã được chứng minh.

Vitamin K

Vitamin K là một chất hòa tan trong mỡ, tồn tại dưới hai dạng: vitamin K1 từ thực vật và vitamin K2 chủ yếu được tổng hợp bởi những vi khuẩn ruột bình thường. Những rau lá xanh giàu vitamin K, gan và những sản phẩm bơ sữa chứa một lượng nhỏ hơn.

Bệnh sinh: Thiếu vitamin K do chế độ ăn rất hiếm gặp, hầu hết các trường hợp đều kết hợp với các bệnh khác. Tuy nhiên, dấu vào của vitamin K từ chế độ ăn hàng ngày không đầy đủ đôi khi kết hợp với bệnh mạn tính có chứng chần ăn.

Thiếu vitamin K phổ biến trong kém hấp thu mỡ nặng, như gặp trong ỉa chảy và tắc đường mật. Việc phá hủy hệ vi khuẩn đường ruột bằng kháng sinh có thể gây hậu quả thiếu vitamin K. Những trẻ còn ẵm ngửa mới sinh thường bị thiếu vitamin K vì vitamin không được vận chuyển dễ dàng qua rau thai và ruột vô trùng của trẻ sơ sinh không có vi khuẩn để sản xuất ra nó. Vitamin K tạo ra đặc tính gắn calci với một số protein và là quan trọng cho hoạt tính của bốn yếu tố đông máu: prothrombin, yếu tố VII, yếu tố IX và yếu tố X. Thiếu vitamin K có thể nghiêm trọng vì nó có thể dẫn đến chảy máu tai biến. Điều trị bằng vitamin K ngoài đường ruột có hiệu quả nhanh.

11.3. Thiếu muối khoáng vi lượng thiết yếu

Những muối khoáng vi lượng thiết yếu là những thành phần của các enzym và những yếu tố đồng vận bao gồm sắt, đồng, iod, kẽm, cobalt, seleni, mangan, nickel, crom, tin, molybden, vanadium, silicon và fluorin. Thiếu do thức ăn hàng ngày của những muối khoáng này là quan trọng về lâm sàng trong trường hợp của sắt và iod.

Thiếu kẽm mạn tính được báo cáo ở Iran và Ai cập gây còi cọc thiếu năng sinh dục ở trẻ em trai. Những trẻ em này thường là những trẻ ăn đất sét, một chất có thể gắn với kẽm nhưng thiếu protein trong thức ăn hàng ngày cũng thường xảy ra.

Một bệnh do di truyền của chuyển hoá kẽm, viêm da dầu chì, bệnh ruột, là thể mạn tính của thiếu kẽm, có đặc điểm là ỉa chảy, phát ban, rụng tóc, teo cơ và trạng thái kích thích về tinh thần. Những triệu chứng tương tự gặp trong thiếu kẽm cấp tính kết hợp với nuôi dưỡng ngoài đường ruột hoàn toàn. Thiếu kẽm cũng gặp trong các bệnh gây kém hấp thu, chẳng hạn như bệnh Crohn, bệnh ỉa chảy, bệnh xơ gan và nghiện rượu.

Thiếu đồng trong thức ăn hàng ngày hiếm gặp nhưng có thể xảy ra trong một số bệnh di truyền, trong các hội chứng kém hấp thu và trong khi nuôi dưỡng hoàn toàn ngoài đường ruột. Hậu quả phổ biến nhất là thiếu máu hồng cầu nhỏ, mặc dù những thay đổi nguyên hồng cầu khổng lồ cũng được mô tả.

Thiếu mangan mới được mô tả và gây kém phát triển, dị hình của bộ xương, cản trở sinh đẻ, thất điều và co giật. Phơi nhiễm công nghiệp với mangan gây các triệu chứng rất giống Parkinson.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

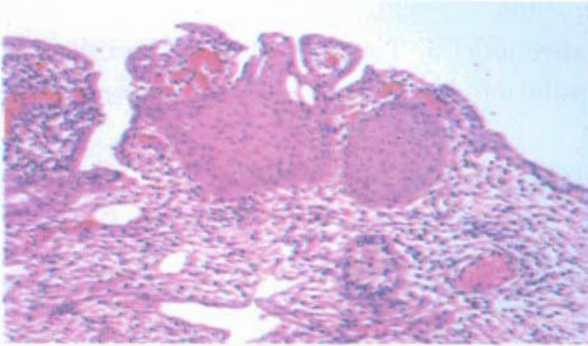
1. Ames, BB, Gold, LS: The causes and prevention of cancer: the role of the environment. *Biotherapy*, 11:205-220, 1998.
2. Baghurst PA, McMichael AJ, Wigg NR: Environmental exposure to lead and children's intelligence at age of seven years. The Port Pirie cohort study. *N Engl J Med*, 327:1279-1284, 1992.
3. Bellinger DC: Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr*, 20:172, 2008.
4. Bolger, PM, Schwartz, BA: Mercury and health. *N Engl J Med*, 347:1735-1736, 2002.
5. Cohen, BL: Cancer risk from low level radiation. *Am J Roentgenol*, 179:1137-1143, 2002.
6. Gibran NS, et al: Cutaneous wound healing. *J Burn Care Res*, 28:577, 2007.
7. Guzzi G, La Porta CA: Molecular mechanisms triggered by mercury. *Toxicology*, 241:1, 2008.
8. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ: The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoking. *BMJ*, 315:980-988, 1997.
9. Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357:266, 2007.
10. Hsu, PC, Guo, YL: Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicol*, 180:33-44, 2002.
11. Karch SB: Introduction to the forensic pathology of cocaine. *Am J Forensic Med Pathol*, 12:126-131, 1991.
12. Kjaerheim K, Gaard M, Andersen A: The role of alcohol, tobacco, and dietary factors in upper aerogastric tract cancers: a prospective study of 10,900 Norwegian men. *Cancer Caus & Cont*, 9:99-108, 1998.
13. Krotkiewski M: Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur J Pharmacol*, 140:85-98, 2002.
14. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC: Environment and nutritional disease. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Eight edition, Saundor Elsevier*, 399, 2010.
15. La Vecchia C, Altieri A, Franceschi S, Tavani A: Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Safety*, 24:741-751 (2001).
16. Lee DW, Leinung MC, Rozhavskaya Arena M, Grasso P: Leptin and the treatment of obesity: its current status. *Eur J Pharmacol*, 440:129-139, 2002.
17. Li CL, et al: Relationship between menopausal hormone therapy and risk of ductal, lobular, and ductal-lobular breast carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17:43, 2008.
18. Lyng E, Anttila A, Hemminki K: Organic solvents and cancer. *Cancer Causes Control*, 8:406-419, 1997.



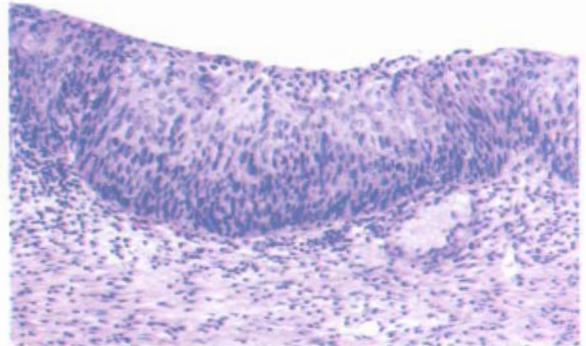
19. McBride PE: The health consequences of smoking: cardio vascular disease. *Med Clin N Am.* 76:333-353, 1992.
20. McCreanor J, et al: Respiratory effects of exposure to diesel traffic in persons with asthma. *N Engl J Med.* 357:2348, 2007.
21. Movsich KB, Menezes RJ, Michalek AM: Chernobyl-related ionizing radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol.* 3:269-279, 2002
22. Muccioli G, Tschöp M, Papotti M, Deghenghi R, Heiman M, Ghigo E: Neuroendocrine and peripheral activities of ghrelin: implication in metabolism and obesity. *Eur J Pharmacol* 440:235-254 (2002).
23. National Council on Radiation Protection and Measurements: The relative biological effectiveness of radiations of different quality. Report No.104, Bethesda, MD, 1990.
24. Nawrot T, et al: Environmental exposure to cadmium and risk of cancer: a prospective population-based study. *Lancet Oncol.* 7:119, 2006.
25. Neuberger JS, Gesell TF: Residential radon exposure and lung cancer: risk in nonsmokers. *Health Physics.* 83:1-18, 2002.
26. Newcomb PA, Carbone PP: The health consequences of smoking. *Med Clin N Am.* 76:305-331, 1992.
27. Raitiola, HS, Pukander, JS: Etiological factors of laryngeal cancer. *Acta Otol Laryng.* 529:S215-S217, 1997.
28. Rajakumar K, et al: Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *Am J Public Health.* 97:1746, 2007.
29. Ravussin E: Chemical sensors of feast and famine. *J Clin Invest.* 109:1537-1540, 2002.
30. Schaible UE, Kaufmann SH: Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med.* 4:e115, 2007.
31. Schlech, NF, Franco EL, Pintos J, Kowalski, LP: Effect of smoking cessation and tobacco type on the risk of cancers of the upper aero digestive tract in Brazil. *Epidemiolo.* 10:412-418, 1999.
32. Shields PG: Molecular epidemiology of smoking and lung cancer. *Oncogene.* 21:6870-6876, 2002.
33. Spalding KL, et al: Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature.* 453:783, 2008.
34. Strayer DS, Rubin E: Environmental and Nutritional Pathology. In *Rubin's Pathology*, 5th edit, edited by Rubin E, Strayer DS. Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins, 253, 2008.
35. Sun S, et al: Lung cancer in never smokers -- a different disease. *Nat Rev Cancer.* 7:778, 2007.
36. Thackray H, Tiffet C: Fetal alcohol syndrome. *Pediatr In Rev.* 22:47-55, 2001.
37. Tominaga S: Major avoidable risk factors of cancer. *Cancer Lett.* 143:S19-S23, 1999.
38. Vahidnia A, et al: Arsenic neurotoxicity—a review. *Hum Exp Toxicol.* 26:823, 2007.

39. Vainio H, Weiderpass E, Kleihues P: Smoking cessation in cancer prevention. *Toxicology*. 166:47–52, 2001.
40. Webster EW: Garland lecture: On the question of cancer induction by small X-ray doses. *Am J Roentgenol*. 137:647–666, 1981.
41. Wright EG, Coates PJ: Untargeted effects of ionizing radiation: implications for radiation pathology. *Mutat Res*. 597:119, 2006.
42. Zatonski W, Beeher H, Lissowska J, Wahrendorf J: Tobacco, alcohol, and diet in the etiology of laryngeal cancer: a population-based case-control study. *Canc Caus & Cont*. 2:3–10, 1991.
43. Ziouzenkova O, Plutzky J: Retinoid metabolism and nuclear receptor responses: new insights into coordinated regulation of the PPAR–RXR complex. *FEBS Lett*. 582:32, 2008.

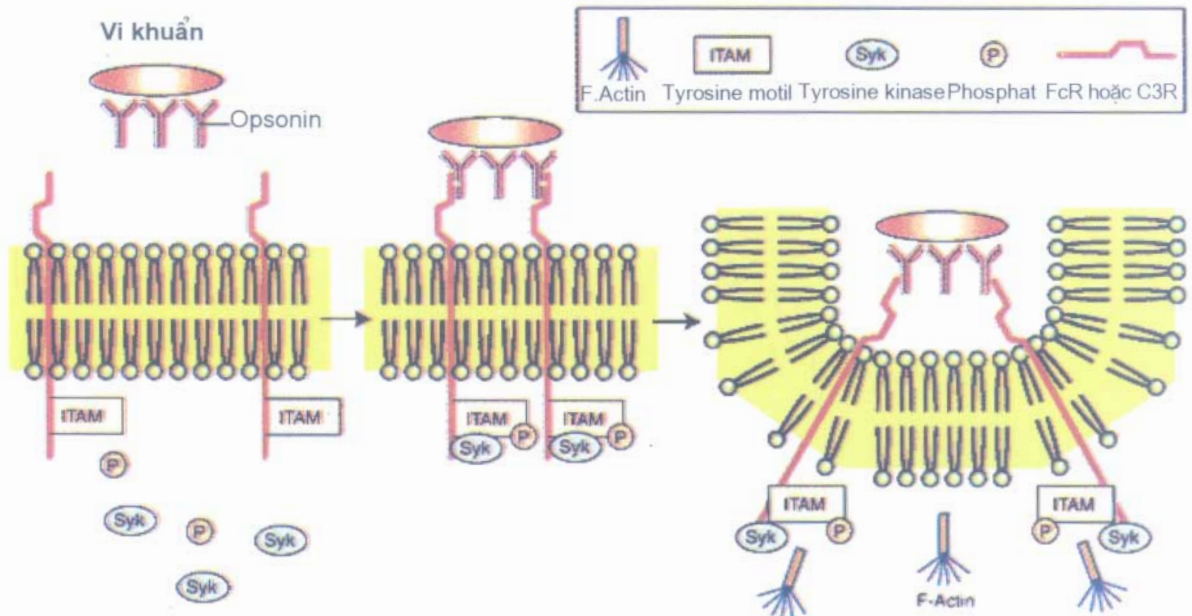
PHỤ LỤC: ẢNH MINH HỌA



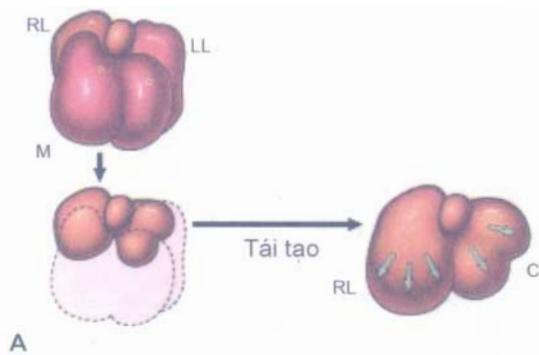
Hình 1PL. Dị sản vảy. Mảnh cắt cổ tử cung trong cho thấy biểu mô trụ bình thường ở cả hai bờ và một ổ dị sản vảy ở giữa.



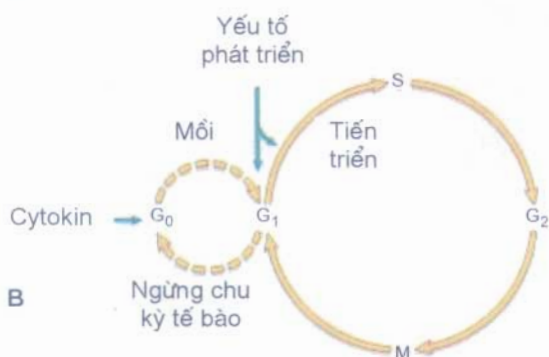
Hình 2PL. Loạn sản. Loạn sản biểu mô cổ tử cung mất cực tính bình thường và các tế bào có nhân tăng sắc, tỷ lệ nhân/bào tương lớn hơn và sự sắp xếp lộn xộn.



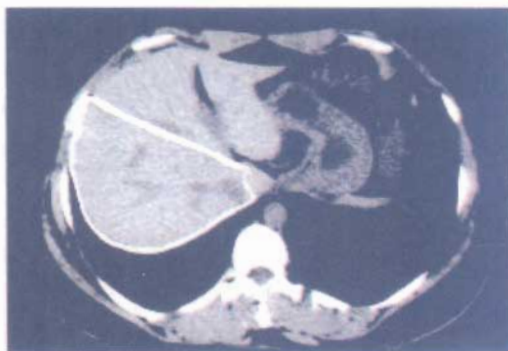
Hình 3PL. Phát tín hiệu nội bào trong thực bào bạch cầu. Opsonin bao phủ bề mặt các vi khuẩn hoặc vật lạ được thụ thể C3b hoặc thụ thể FcR bắt đầu phát tín hiệu nội bào. Thụ thể khởi động sự phosphoryl hoá ITAM ở thụ thể và tyrosine kinase bắt đầu phát tín hiệu nội bào. Sợi actin polyme hoá tập hợp dưới màng bào tương để hình thành giả túc bọc tác nhân lạ.



A

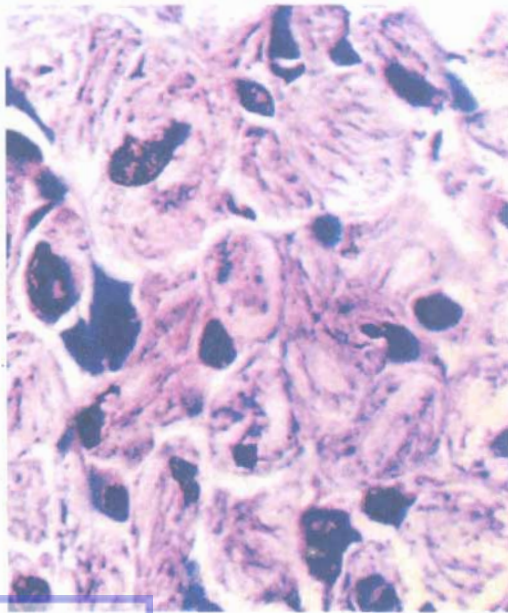
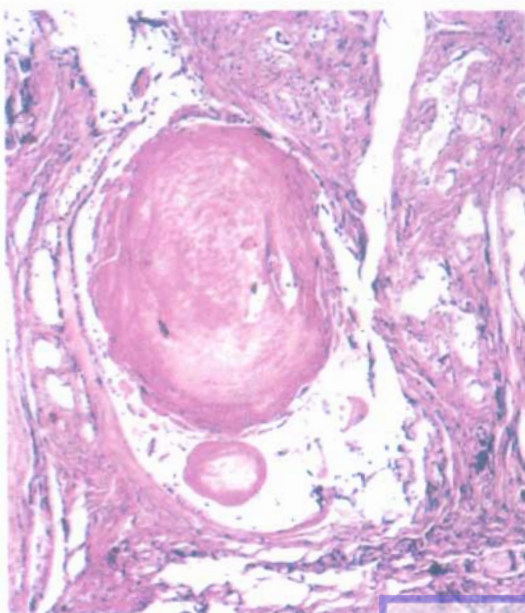


B



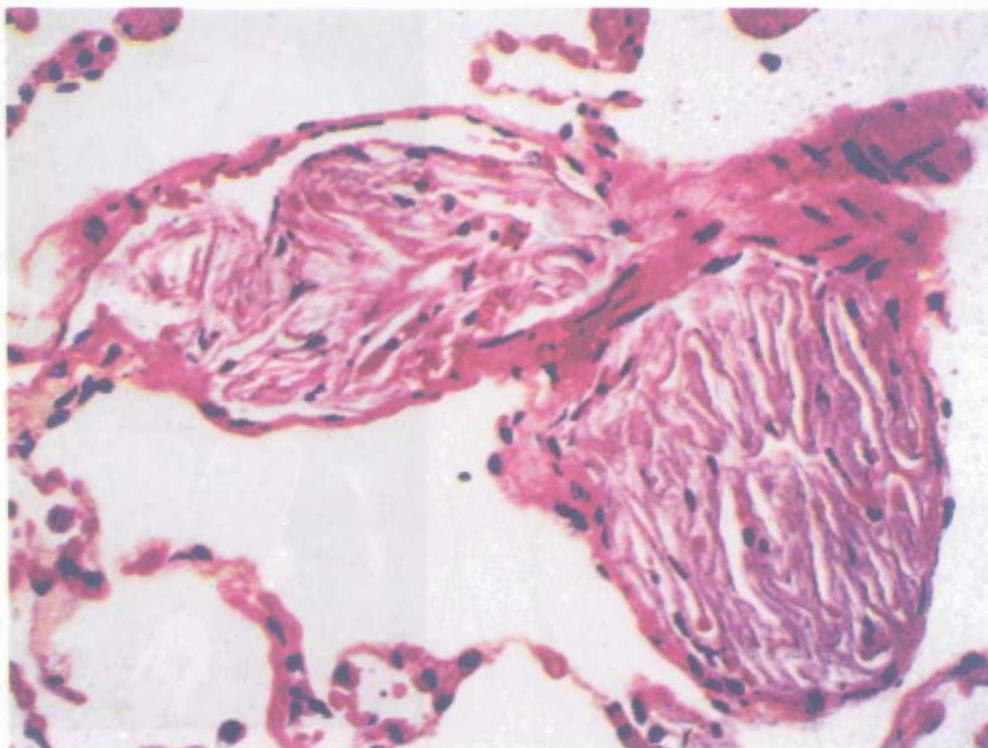
C

Hình 4PL. Tái tạo gan sau cắt một phần gan. A. Các thùy gan của chuột (M: giữa; RL và LL: thùy bên phải và thùy bên trái; C: thùy đuôi). Cắt gan một phần là cắt bỏ 2/3 gan (thùy bên trái và thùy giữa). Sau 3 tuần, thùy đuôi và thùy phải lớn lên thành một khối tương đương với gan ban đầu mà không có sự tái phát triển của thùy trái và thùy giữa. B. Sự đi vào và tiến tới của tế bào gan trong chu kỳ tế bào (xem bài). C. *Tái tạo của gan người sau ghép gan người cho.* Chụp CTscan gan người cho trong ghép gan. Bên trên là chụp CT scan gan người cho trước khi mổ. Thùy phải, được đánh dấu để dùng để ghép. Bên trái là ảnh scan gan 1 tuần sau cắt gan một phần. Chú ý sự lớn nhanh của thùy trái (được đánh dấu) không có sự tái tạo của thùy phải.

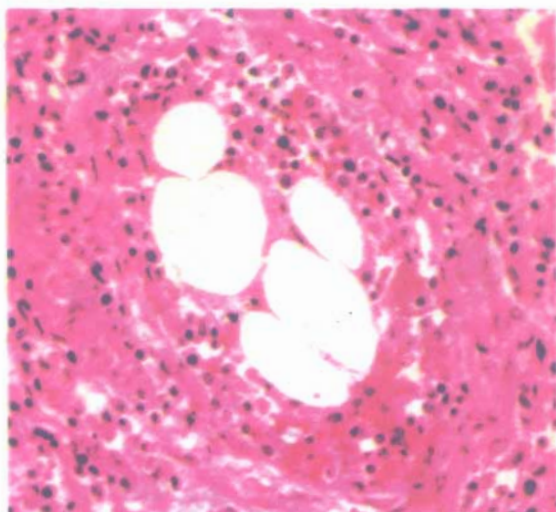


Hình 5PL. Sỏi nội ống và teo các nang tụy ở bệnh nhân có bệnh xơ nang.

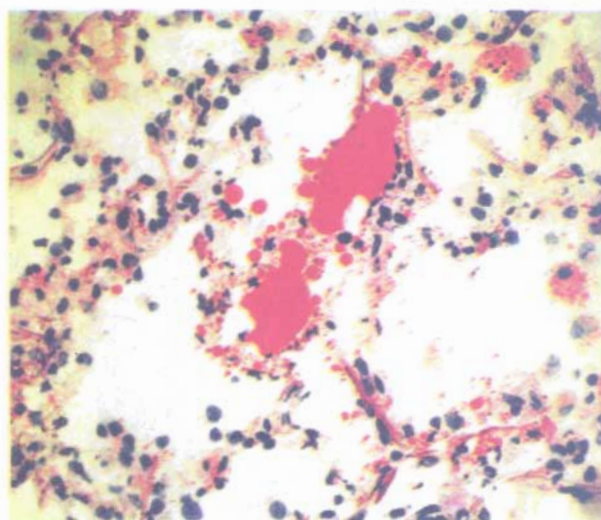
Hình 6PL. Lách trong bệnh Gaucher. Các tế bào Gaucher điển hình có bào tương bọt và nhân nằm ở giữa.



Hình 7PL. Huyết tắc dịch ối. Diện cắt phổi cho thấy các mao mạch phổi bị giãn rộng bởi các tế bào biểu mô vảy.

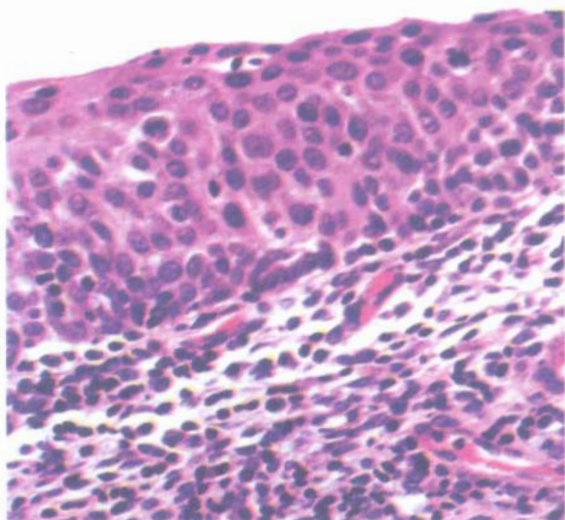


A

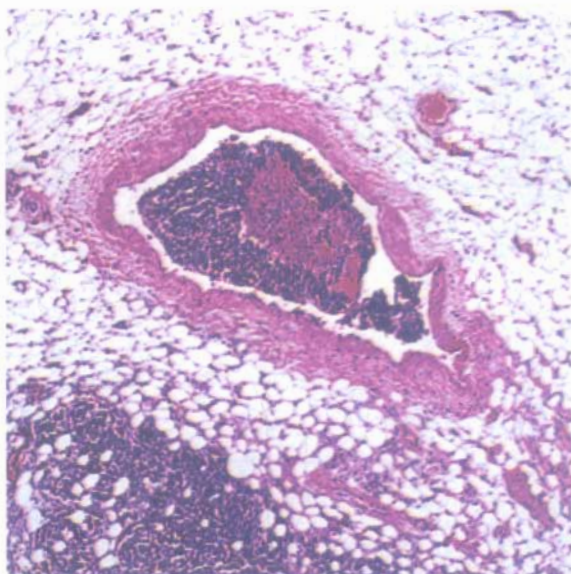


B

Hình 8PL. Huyết tắc mỡ. A. Lòng dòng mạch phổi bị lấp đầy bởi các mảnh tủy xương chứa các tế bào mỡ và thành phần tạo máu. B. Mảnh cắt lạnh phổi nhuộm Sudan đỏ cho thấy các mao mạch bị lấp bởi huyết tắc mỡ bắt màu đỏ.

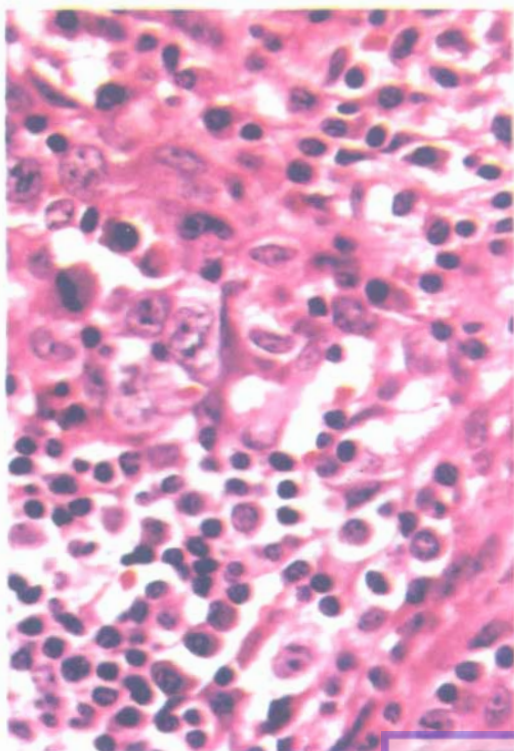


Hình 9PL. Carcinom tại chỗ. Lát cắt cổ tử cung cho thấy các tế bào biểu mô vảy u chiếm toàn bộ bề dày lớp biểu mô và giới hạn ở trên màng đáy.

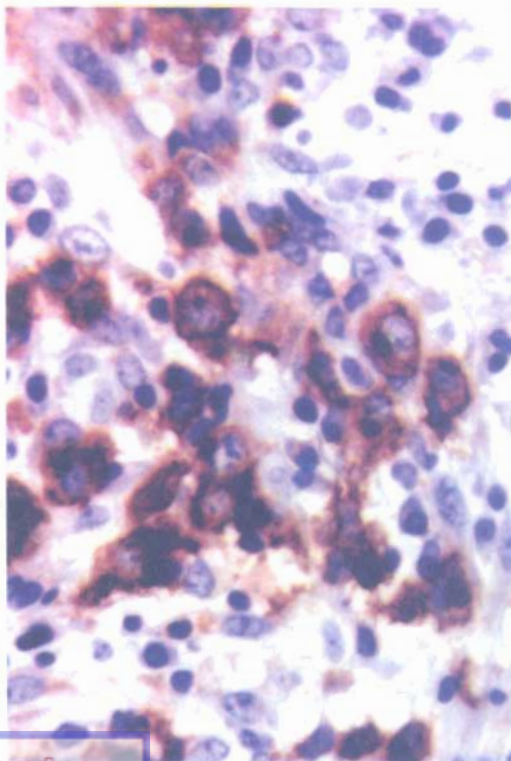


Hình 10PL. Ung thư lan tràn qua đường máu. Khối u ác tính (dưới) đã xâm nhập vào mô mỡ và một tĩnh mạch nhỏ.

A



B

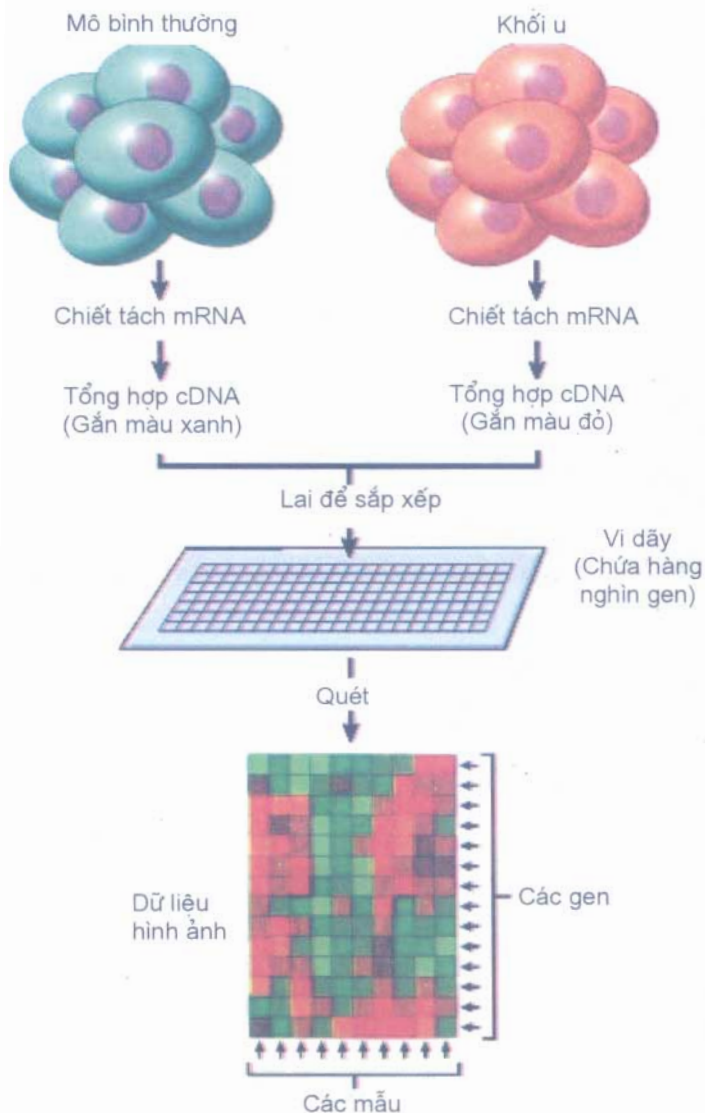


Hình 11PL. U lympho bào Ki-1. A: nhuộm H.E.x400. B: nhuộm hoá mô miễn dịch CD30(+).x400



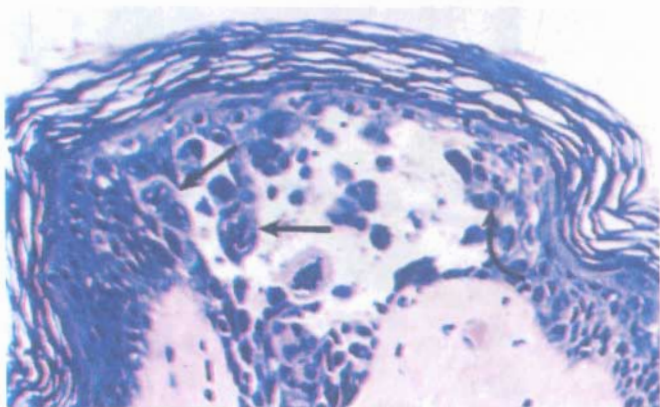
THƯ VIỆN
HUYT

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

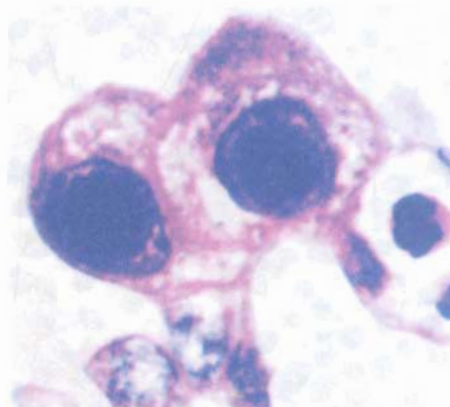


Hình 12PL. Các bước cần có để phân tích sự bộc lộ gen toàn thể bằng vi dây của DNA.

RNA được chiết tách từ khối u và mô bình thường. DNA bổ sung (cDNA) được tổng hợp từ mỗi lần chuẩn bị được gắn thuốc nhuộm huỳnh quang (ví dụ, cDNA tổ chức bình thường được gắn thuốc nhuộm màu xanh, cDNA u được gắn thuốc nhuộm màu đỏ). Sự sắp xếp gồm có một giá đỡ đặc, ở đó các đoạn DNA từ hàng gen được đặt vào đó. cDNA được gắn từ mô bình thường và khối u được kết hợp và được lai tới các gen gen được chứa trong dây sắp xếp. Các tín hiệu lai được phát hiện bằng cách sử dụng một máy quét laser cùng tiêu điểm và được tải về máy tính để phân tích (*vùng màu đỏ*, bộc lộ chủ yếu của gen u, *vùng màu xanh*, bộc lộ chủ yếu của gen bình thường; *vùng màu đen*, không phân biệt trong sự bộc lộ giữa gen của mô u và gen của mô bình thường). Trong hình này, hàng ngang tương ứng với mỗi gen được chứa trong dây sắp xếp, mỗi hàng đứng tương ứng với từng mẫu riêng lẻ.



Hình 13PL. Thủy đầu, da bệnh nhân bị thủy đầu có một bọc nước nội bì. Có các tế bào khổng lồ nhiều nhân (mũi tên thẳng) và các thể vùi trong nhân (mũi tên cong).

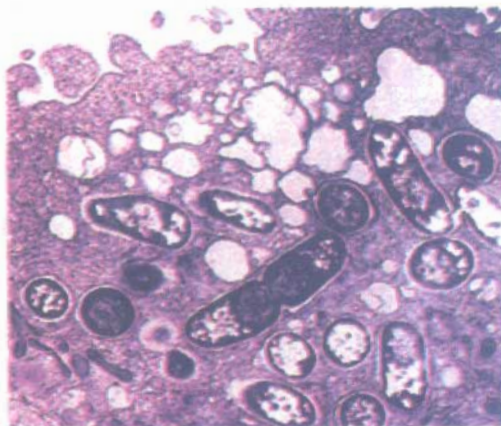


Hình 14PL. Viêm phổi virus hợp bào. Phế bào typ II có nhân lớn chứa thể vùi đơn độc có quang sáng bao quanh.

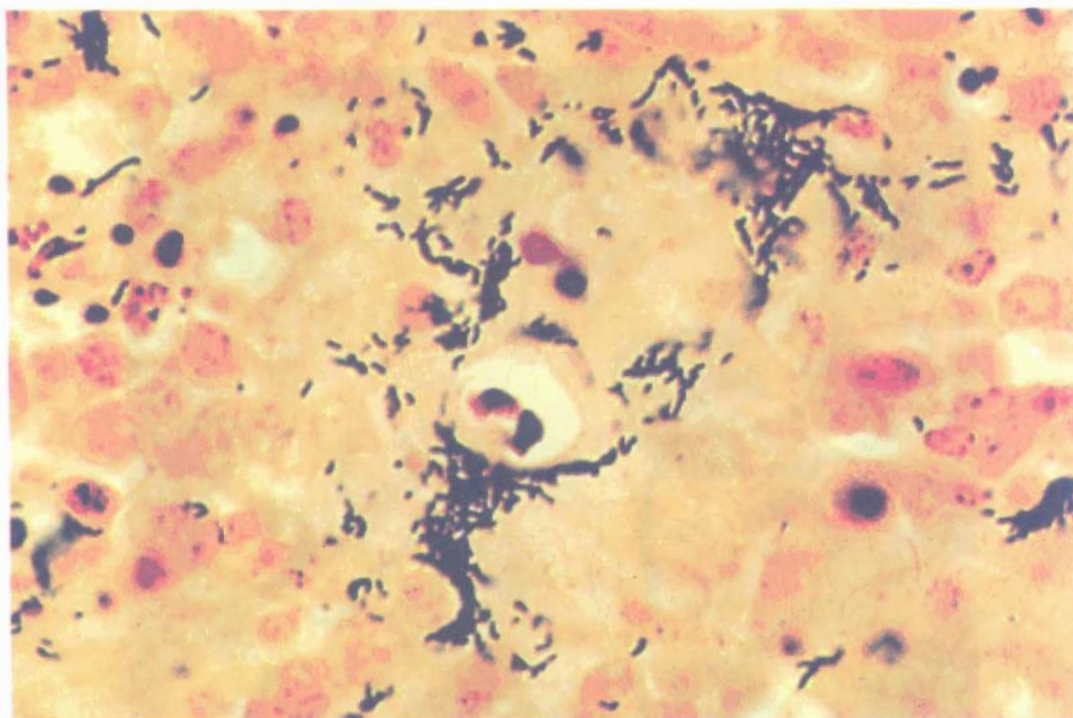
A



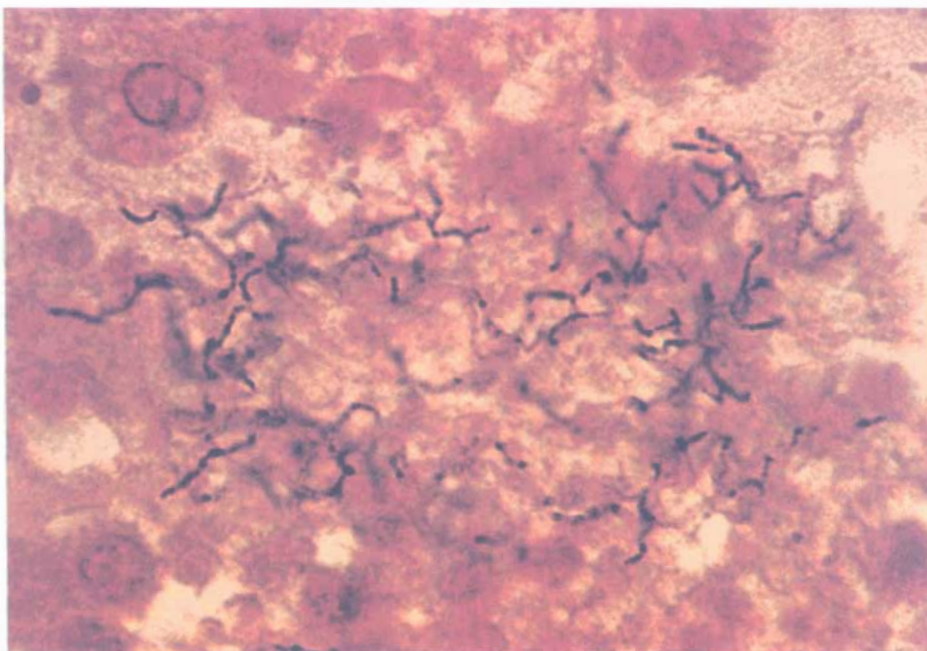
B



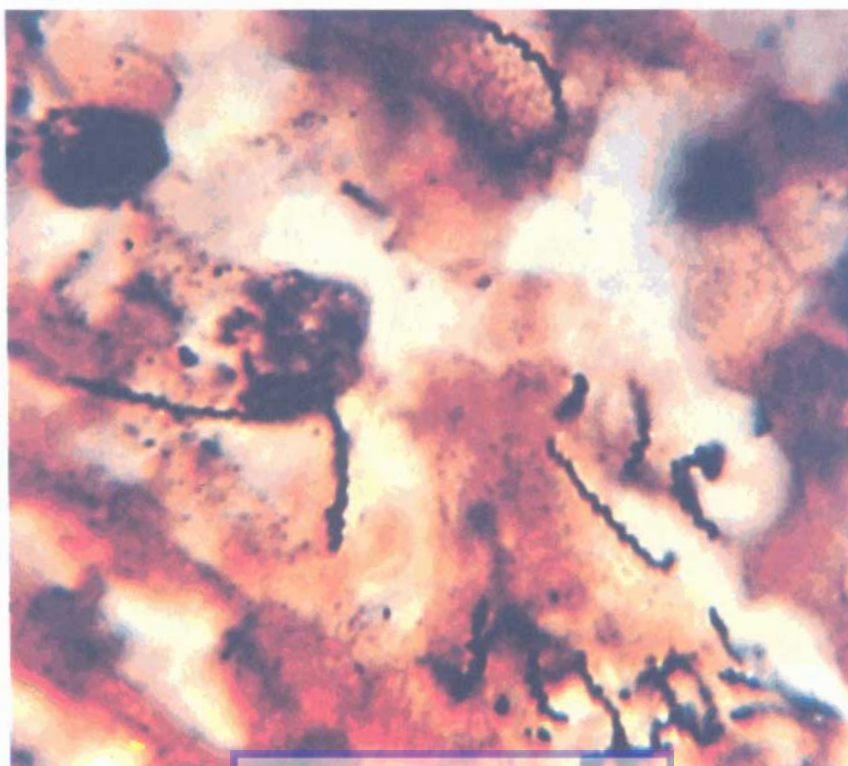
Hình 15PL. A. Bệnh sinh bệnh nhiễm E. coli tiêu hoá. Ảnh hiển vi điện tử cho thấy các vi khuẩn dính vào tế bào niêm mạc ruột và phá hủy cục bộ các vi nhung mao. B. Nhiễm E. coli xâm nhập đường tiêu hoá. Ảnh hiển vi điện tử cho thấy các vi khuẩn trong một tế bào.



Hình 16PL. Bệnh mềo cào. Mảnh cắt hạch cho thấy các trực khuẩn Gr(-) nhưng khó nhìn thấy khi nhuộm Gram. Chúng bắt màu đen khi nhuộm bằng phương pháp tẩm bạc Warthin-Starry.



Hình 17PL. Nhiễm vi khuẩn *Nocardia*. Nhuộm bạc chất dịch hoại tử bộc lộ các que *Nocardia asteroides* *mảnh, chia nhánh*.

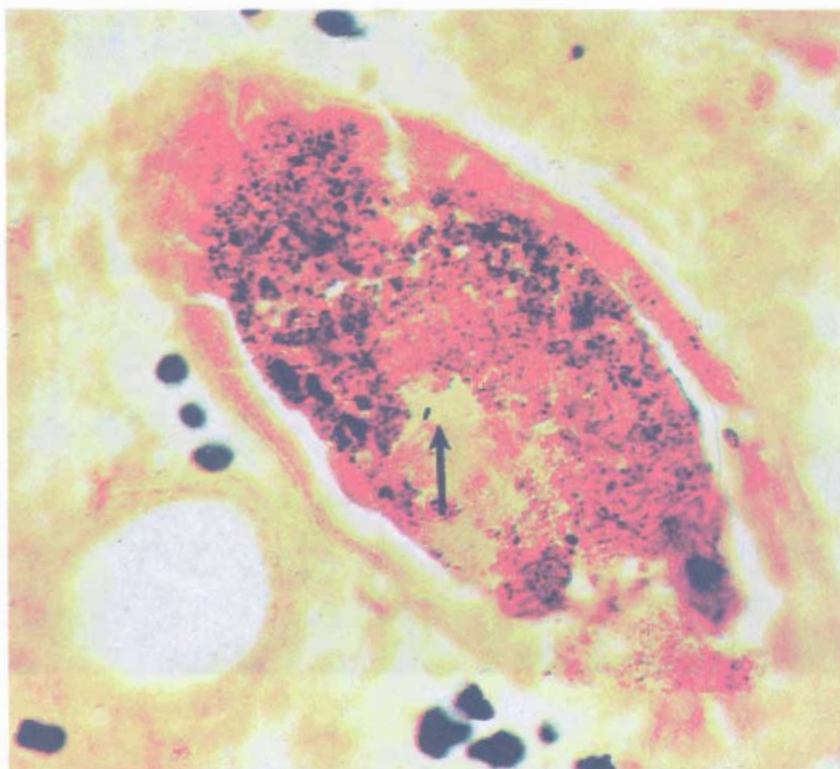


Hình 18PL. Giang mai. Xoắn khuẩn *Treponema pallidum* được nhìn thấy bằng phương pháp nhuộm tẩm bạc ở mắt trẻ bị nhiễm giang mai bẩm sinh.

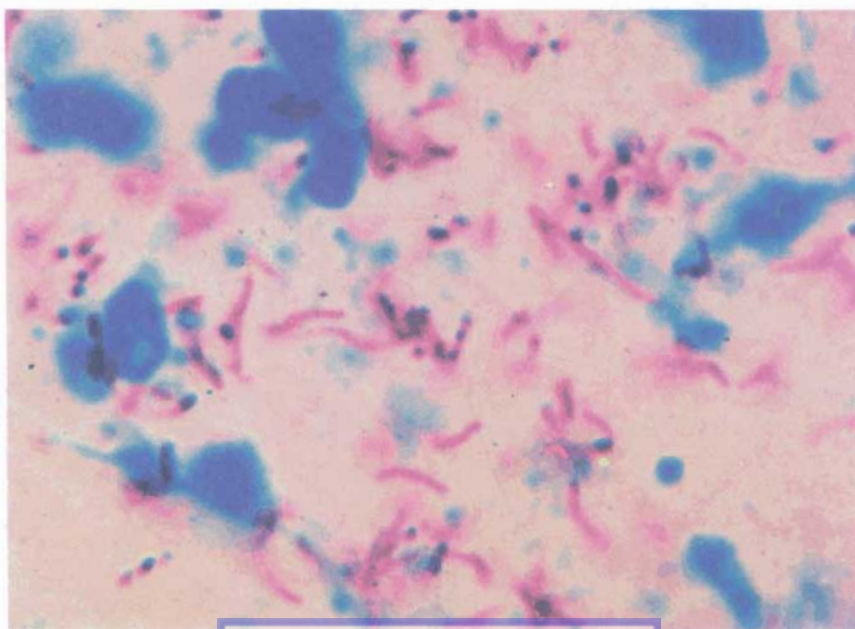


**THƯ VIỆN
Y HỌC QUỐC
TẾ**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 19PL. Nhiễm Leptospire. Một ống lượn xa của thận bị tắc do một khối hemoglobin và mảnh vụn tế bào bắt màu xanh. Trực khuẩn leptospire (mũi tên) ở giữa khối này.



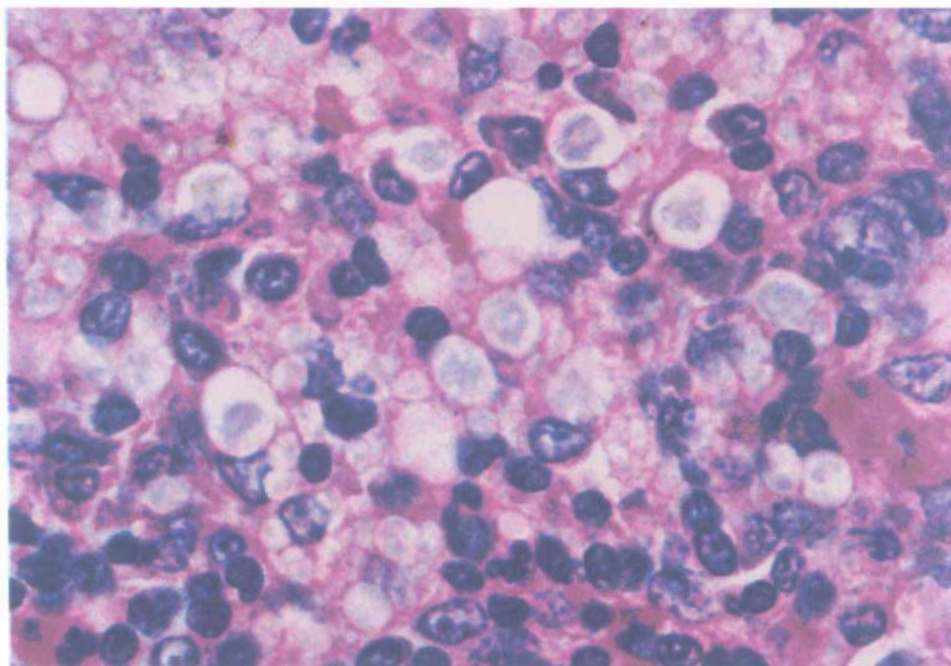
Hình 20PL. Nhiễm trực khuẩn lao. Phiên đồ tổn thương phổi cho thấy các trực khuẩn kháng acid hình chuỗi mảnh.



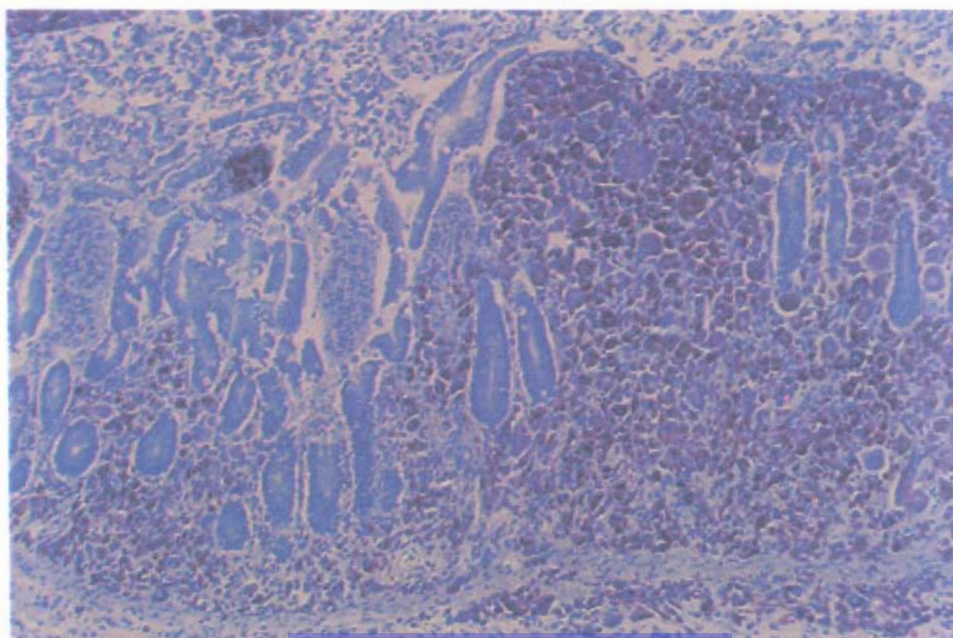
THƯ VIỆN

Y HỌC

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ



Hình 21PL. Trục khuẩn hủi. Mảnh cắt da cho thấy một khối đại thực bào bọt dạng u. Các khối nhạt màu trong các đại thực bào hóa là số lượng lớn trục khuẩn hủi.



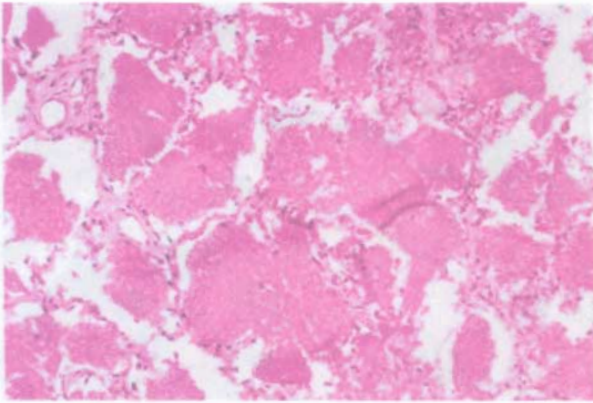
Hình 22PL. *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI). Mảnh cắt ruột non của bệnh nhân AIDS cho thấy có nhiều đại thực bào chứa các trục khuẩn kháng acid ở lớp hạ niêm mạc.



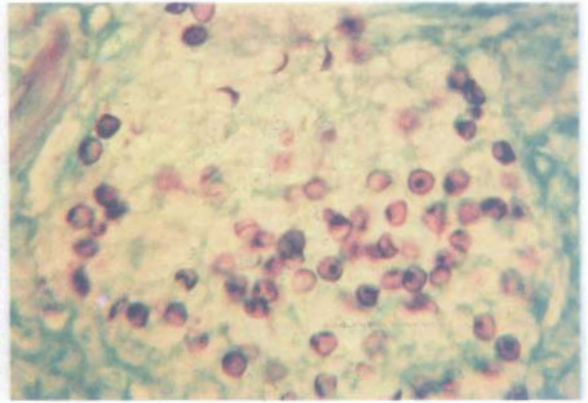
**THƯ VIỆN
HUYẾT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

A

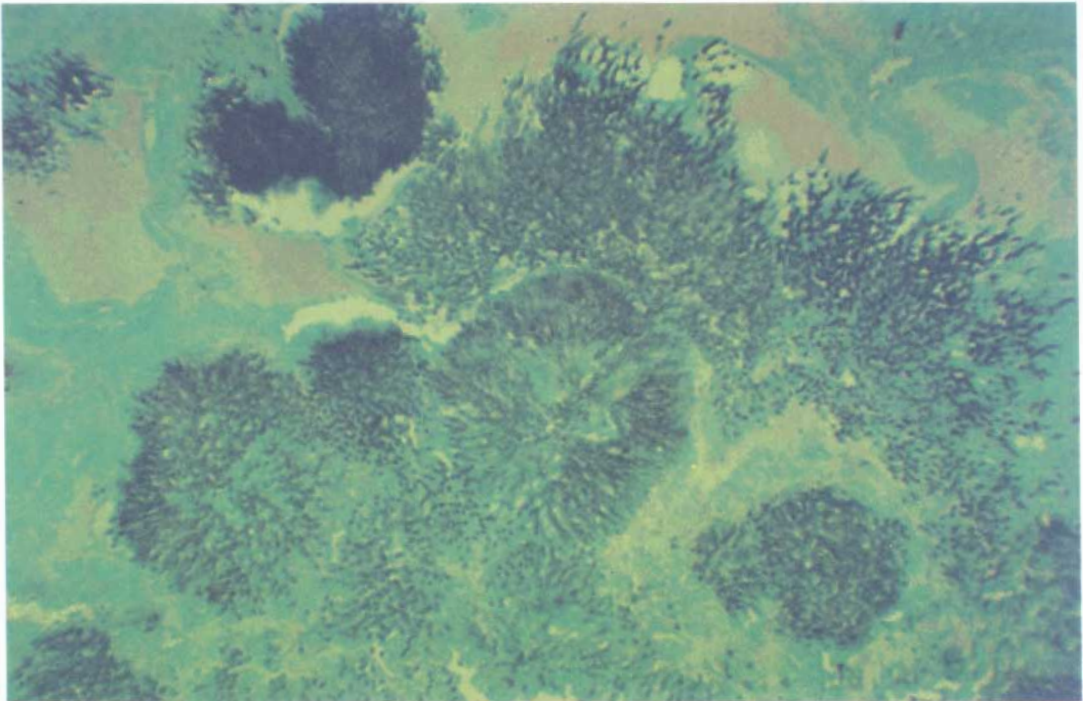


B



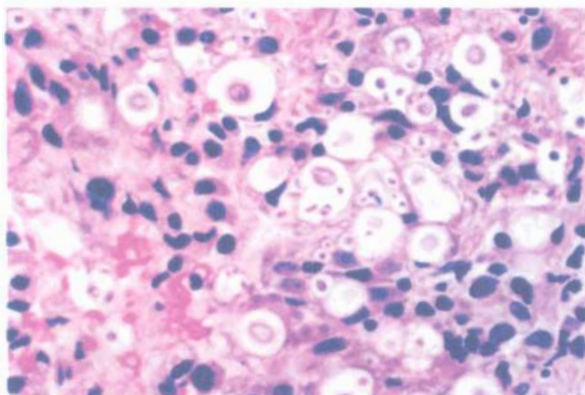
Hình 23PL. Viêm phổi do *Pneumocystis carinii*.

A. Các phế nang chứa một chất ưa acid bột bao gồm các đại thực bào phế nang và các nang và thể tư dưỡng *P. carinii*. B. Nhuộm bạc cho thấy các vi khuẩn hình liềm nó bị bể gãy và thoái hoá. Một số có chấm tối đặc trưng ở thành của chúng.

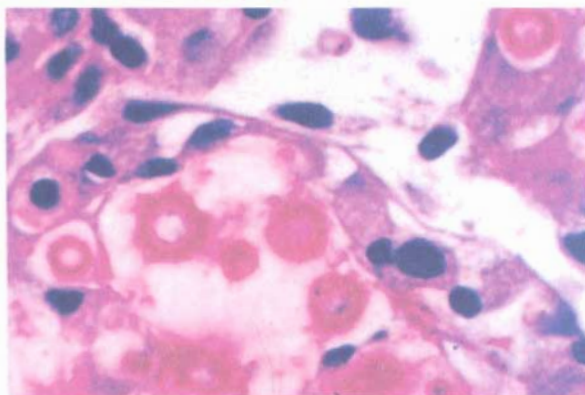


Hình 24PL. Nhiễm *aspergillus* xâm nhập. Mẫu cắt phổi nhuộm tẩm bạc cho thấy các sợi nấm chia đốt bao quanh các mạch máu và xâm nhập vào nhu mô gần kề.

A

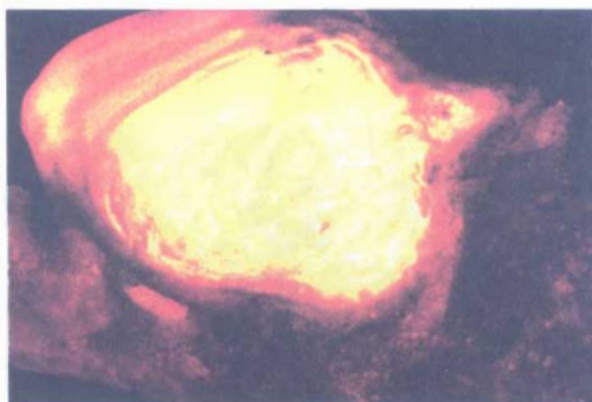


B

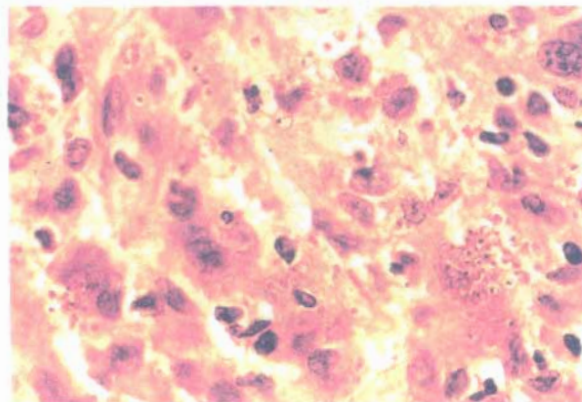


Hình 25PL. Cryptococcosis. A. Mảnh cắt phổi nhuộm H.E, *C. neoformans* biểu hiện như các lỗ hoặc bong bóng. B. Mảnh cắt tương tự nhuộm mucicarmine chứng tỏ vỏ của vi khuẩn có màu đỏ.

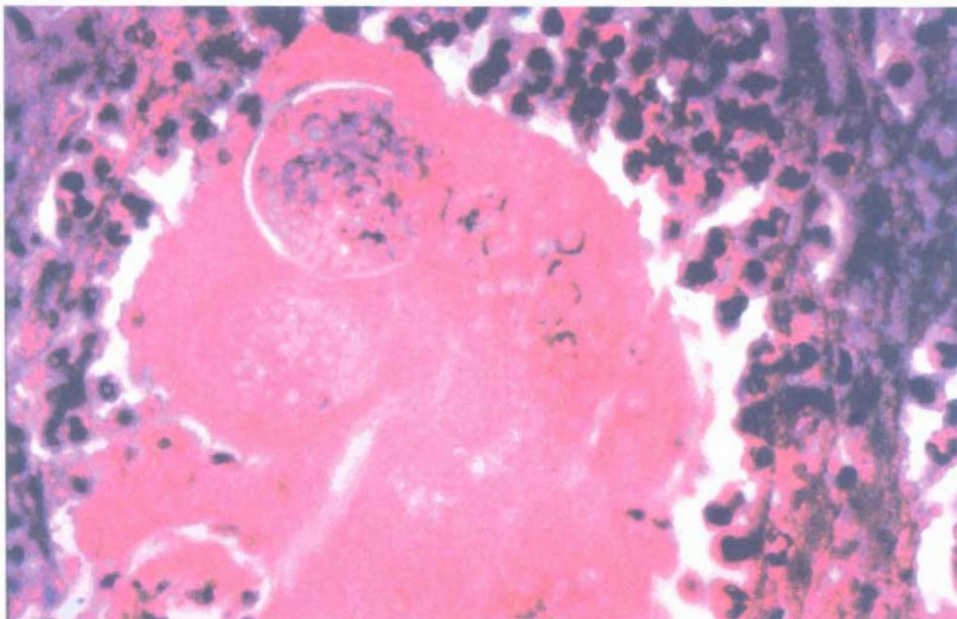
A



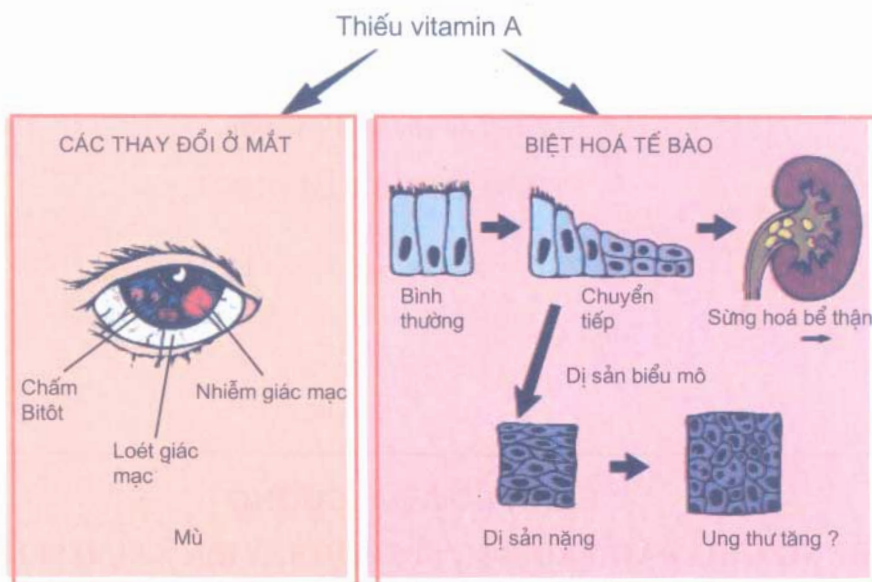
B



Hình 26PL. Nhiễm Histoplasma. A. Mảnh cắt phổi cho thấy nốt xơ dạng bã đậu, có vỏ. B. Mảnh cắt gan ở bệnh nhân bị nhiễm histoplasma toàn thể cho thấy các tế bào Kupffer chứa nhiều *H. capsulatum* (PAS dương tính).



Hình 27PL. Coccidioidomycosis. Hình ảnh bệnh nhân viêm phổi do coccidioid cấp tính cho thấy xâm nhập tế bào viêm quanh các tiểu cầu và nội bào tử của *Coccidioides immitis*.



Hình 28PL. Hậu quả chính của thiếu vitamin A

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Chủ tịch HĐQT kiêm Tổng Giám đốc NGÔ TRẦN ÁI

Phó Tổng Giám đốc kiêm Tổng biên tập NGUYỄN QUÝ THAO

Tổ chức bản thảo và chịu trách nhiệm nội dung:

Phó Tổng biên tập PHAN DOãn THOẠI

Giám đốc Công ty CP Sách ĐH ĐN NGÔ THỊ THANH BÌNH

Biên tập nội dung và sửa bản in:

BS. VŨ THỊ BÌNH – PHẠM THỊ PHƯỢNG

Thiết kế bìa:

ĐINH XUÂN DŨNG

Thiết kế sách và chế bản:

TRỊNH THỰC KIM DUNG

BỆNH HỌC ĐẠI CƯƠNG

(DÙNG CHO ĐÀO TẠO BÁC SĨ VÀ HỌC VIÊN SAU ĐẠI HỌC)

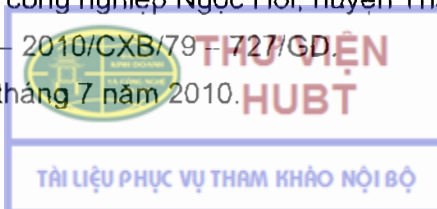
Mã số: 7K844Y0 – ĐAI

In 1.000 bản (QĐ : 29), khổ 19 x 27 cm. In tại Công ty Cổ phần In Hà Nội

Địa chỉ : Lô 6B, CN5 cụm công nghiệp Ngọc Hồi, huyện Thanh Trì, Hà Nội.

Số ĐKKH xuất bản : 485 – 2010/CXB/79 – 727/GD.

In xong và nộp lưu chiểu tháng 7 năm 2010.





CÔNG TY CỔ PHẦN SÁCH ĐẠI HỌC - DẠY NGHỀ
HEVOBCO
25 HÀN THUYỀN – HÀ NỘI
Website : www.hevobco.com.vn ; Tel : 043. 9724715

TÌM ĐỌC SÁCH GIÁO KHOA Y HỌC **CỦA NHÀ XUẤT BẢN GIÁO DỤC VIỆT NAM**

- | | |
|--|---|
| 1. Sinh học phân tử | GS. TS. Nguyễn Văn Thanh (Chủ biên) |
| 2. Bào chế và sinh dược học – Tập 2 | PGS. TS. Lê Quan Nghiệm – TS. Huỳnh Văn Hoà (Đồng chủ biên) |
| 3. Thực vật dược | TS. Trương Thị Đẹp (Chủ biên) |
| 4. Ký sinh trùng | PGS. TS. Phạm Văn Thân (Chủ biên) |
| 5. Hoá đại cương | PGS. TSKH. Phan An (Chủ biên) |
| 6. Điều dưỡng cơ bản 1 | PGS. TS. Phạm Văn Linh – TS. Lê Văn An (Đồng Chủ biên) |
| 7. Điều dưỡng cơ bản 2 | PGS. TS. Hoàng Ngọc Chương
BSCKII. Trần Đức Thái (Đồng Chủ biên) |
| 8. Kiểm nghiệm thuốc | Trần Tích (Chủ biên) |
| 9. Nhân khoa | PGS. TS. Hoàng Thị Phúc (Chủ biên) |
| 10. Sinh lý học | GS. TS. Phạm Thị Minh Đức (Chủ biên) |
| 11. Phẫu thuật miệng – Tập 1 | TS. BS. Lê Đức Lành (Chủ biên) |
| 12. Hoá phân tích – Tập 1 | PGS. TS. Võ Thị Bạch Huệ (Chủ biên) |
| 13. Công nghệ bào chế dược phẩm | PGS. TS. Hoàng Minh Châu (Chủ biên) |
| 14. Dược lý học – Tập 1 | GS. TS. Đào Văn Phan (Chủ biên) |
| 15. Vệ sinh phòng bệnh | PGS. TS. Trần Văn Dần (Chủ biên) |
| 16. Dinh dưỡng | TS. Phạm Thị Thuý Hoà (Chủ biên) |
| 17. Sức khoẻ sinh sản | TS. Bùi Thị Thu Hà (Chủ biên) |
| 18. Lý thuyết thiết bị hình ảnh y tế – Tập 1 | KS. Trần Văn Sơn (Chủ biên) |
| 19. Lý thuyết thiết bị hình ảnh y tế – Tập 2 | KS. Lê Tiến Khoan (Chủ biên) |

Bạn đọc có thể mua tại các Công ty Sách – Thiết bị trường học ở các địa phương hoặc các Cửa hàng sách của Nhà xuất bản Giáo dục Việt Nam :

Tại Hà Nội : 25 Hàn Thuyên ; 187B Giảng Võ ; 232 Tây Sơn ; 23 Tràng Tiền ;

Tại Đà Nẵng : Số 15 Nguyễn Chí Thanh ; Số 62 Nguyễn Chí Thanh ;

Tại Thành phố Hồ Chí Minh : Cửa hàng 451B – 453, Hai Bà Trưng, Quận 3 ;

Chi nhánh Công ty CP Sách Đại học – Dạy nghề, 240 Trần Bình Trọng, Quận 5.

Tại Thành phố Cần Thơ : Số 5/5, đường 30/4 ;

Website : www.nxbgd.vn



8 934980 010747



**THƯ VIỆN
HUBT**

TÀI LIỆU PHỤC VỤ THAM KHẢO NỘI BỘ

Giá: 165.000 đ