

HỘI CHỨNG MELAS: BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Cao Thiên Tượng, Trần Đức Hải, Lê Nhật Minh, Tôn Long Hoàng Thân, Nguyễn Trí Dũng, Nguyễn Huỳnh Nhật Tuấn*

Mở đầu: Hội chứng MELAS (bệnh não ty thể, toan chuyển hóa và các cơn dạng nhồi máu não) là một rối loạn đa cơ quan, chủ yếu ảnh hưởng lên hệ thần kinh và cơ, gây ra bởi đột biến của DNA ty thể. Hội chứng MELAS được biểu hiện với các triệu chứng phức tạp và không đặc hiệu, khó phân biệt với một vài bệnh lý khác trên lâm sàng như nhồi máu não, viêm não do virus, hội chứng bệnh lý não sau có hồi phục (PRES).

Báo cáo trường hợp: Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một trường hợp hiếm gặp của bệnh nhân nam, 21 tuổi, nhập bệnh viện Chợ Rẫy vì nhiều cơn co giật, đau đầu, giảm thị lực, buồn nôn và nôn. Các dấu hiệu gợi ý hội chứng MELAS đã được phát hiện trên hình chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ và cộng hưởng từ phổ não. Bệnh nhân sau đó được xét nghiệm nồng độ lactate máu, dịch não tủy, đồng thời giải trình tự gen nhằm xác định chẩn đoán. Kết quả xét nghiệm ghi nhận có tăng nồng độ lactate máu và dịch não tủy. Giải trình tự gen cho thấy có đột biến thay thế adenine thành guanine tại vị trí nucleotide 3243 của DNA ty thể, qua đó giúp chẩn đoán xác định hội chứng MELAS.

Kết luận: Các phương tiện hình ảnh học thần kinh, đặc biệt là cộng hưởng từ và cộng hưởng từ phổ não có vai trò quan trọng trong gợi ý chẩn đoán hội chứng MELAS

Từ khóa: hội chứng MELAS, các cơn dạng nhồi máu não, bệnh lý não ty thể.

NEUROIMAGING OF MELAS SYNDROME: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Cao Thiên Tượng, Trần Đức Hải, Lê Nhật Minh, Tôn Long Hoàng Thân, Nguyễn Trí Dũng, Nguyễn Huỳnh Nhật Tuấn*

Introduction: MELAS syndrome (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes) is a multisystem disorder that primarily affects the nervous system and muscles, caused by mutations in mitochondrial DNA (mtDNA). The syndrome presents with complex and nonspecific symptoms, making it challenging to distinguish from other conditions such as ischemic stroke, viral encephalitis, and posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES).

Case report: In this article, we report a rare case of a 21-year-old male patient who was admitted to Cho Ray Hospital with multiple episodes of seizures, headache, vision loss, nausea, and vomiting. Signs indicative of MELAS syndrome were identified through cerebral CT scan, MRI, and MR spectroscopy. The patient subsequently underwent tests for blood and cerebrospinal fluid lactate levels, and genetic sequencing for a definitive diagnosis. Test results showed elevated lactate levels in both blood and cerebrospinal fluid. Genetic sequencing revealed a mitochondrial DNA mutation characterized by an adenine to guanine substitution at nucleotide position 3243, confirming the diagnosis of MELAS syndrome.

Conclusions: Neuroimaging modalities, particularly MRI and MR spectroscopy, play a crucial role in suggesting the diagnosis of MELAS syndrome.

Keywords: MELAS syndrome, stroke-like episodes, mitochondrial encephalopathy.

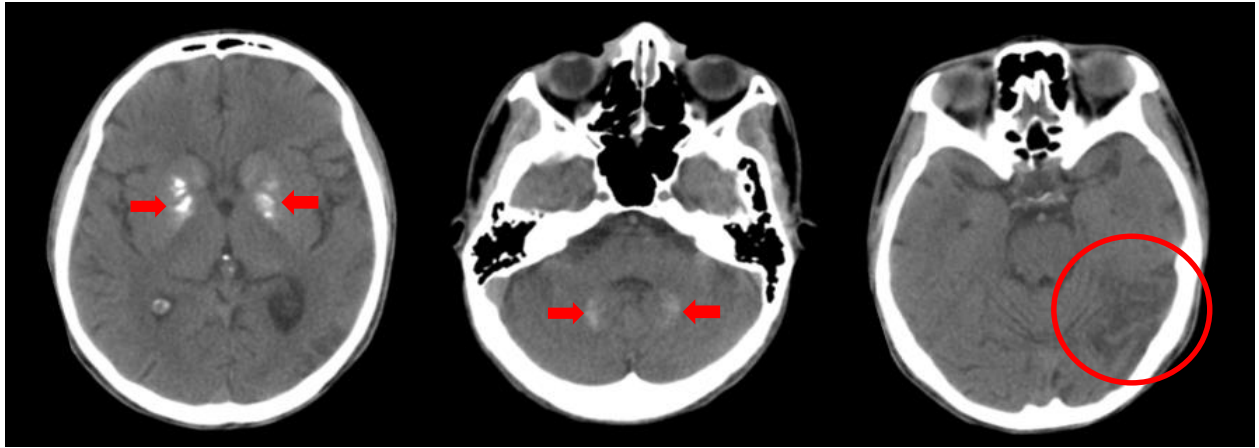
I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng MELAS (bệnh não ty thể, toan chuyển hóa và các cơn dạng nhồi máu não) là một rối loạn đa cơ quan hiếm gặp, được Pavlakis và cộng sự mô tả lần đầu vào năm 1984 [1]. Hội chứng MELAS gây ra bởi khiếm khuyết trong chuỗi hô hấp tế bào do đột biến của DNA ty thể [2]. Tương tự với các rối loạn khác thuộc nhóm bệnh lý chuyển hóa ty thể, hội chứng MELAS di truyền theo dòng mẹ [1]. Bất thường trong quá trình tổng hợp protein ty thể là hậu quả của đột biến gen, dẫn đến giảm sản xuất adenosine triphosphate (ATP), khiến các neuron và tế bào thần kinh đệm trở nên tăng nhạy cảm với stress oxy hóa [3]. Các triệu chứng của hội chứng MELAS thường khởi phát trong giai đoạn từ 2 đến 40 tuổi, bao gồm: thể trạng thấp lùn, đau đầu, yếu cơ, buồn nôn, nôn ói, co giật, giảm thính lực, giảm thị lực...[2]. Hội chứng MELAS khó nhận diện được trên lâm sàng do triệu chứng của các đột biến khiếm khuyết thần kinh cấp tính khá tương đồng với một số bệnh lý khác như đột quỵ cấp, viêm não. Do đó, các dấu hiệu cận lâm sàng như hình ảnh tổn thương não phù hợp trên hình chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, tăng nồng độ lactate trong máu, dịch não tủy, “ragged-red fibers” thấy được trên sinh thiết cơ đóng vai trò quan trọng trong định hướng chẩn đoán [4], [5]. Giải trình tự gen giúp chẩn đoán xác định hội chứng MELAS. Có khoảng 15 loại đột biến khác nhau của DNA ty thể liên quan hội chứng MELAS, trong đó phổ biến nhất là đột biến thay thế tại adenine-guanine tại vị trí nucleotide 3243, chiếm khoảng 80% số trường hợp [6], [7].

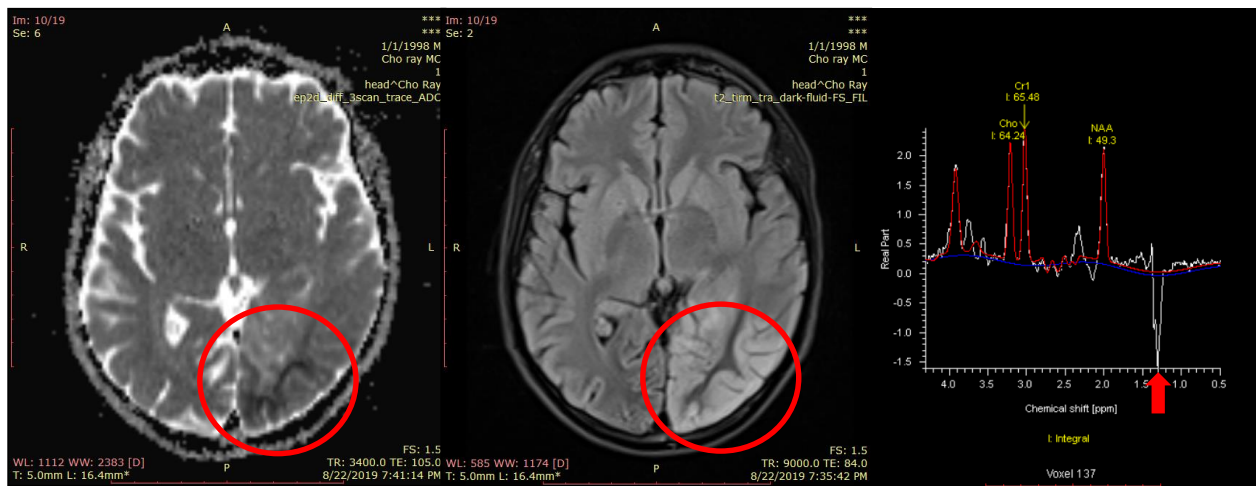
Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo một trường hợp hiếm gặp ở bệnh nhân nam, 21 tuổi, nhập bệnh viện Chợ Rẫy vì co giật, đau đầu, nhìn mờ, buồn nôn và nôn ói. Bệnh nhân được chụp cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ và cộng hưởng từ phổ, phát hiện các dấu hiệu gợi ý hội chứng MELAS. Kết quả xét nghiệm cho thấy có lactate tăng trong máu, dịch não tủy, đồng thời giải trình tự gen xác định có đột biến của DNA ty thể phù hợp trong hội chứng MELAS.

II. BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP

Bệnh nhân nam, 21 tuổi, nhập bệnh viện Chợ Rẫy vì đau đầu tăng dần kèm nhìn mờ hai mắt và nhiều cơn co giật cục bộ. Tiền căn có vài cơn đau đầu kèm co giật tương tự, được chẩn đoán đau đầu migraine, động kinh. Khám lâm sàng ghi nhận bệnh nhân có thể trạng thấp lùn, bán manh đồng danh bên phải, yếu cơ tứ chi kiểu ngoại biên. Trên hình chụp cắt lớp vi tính, ghi nhận hình ảnh đóng vôi nhiều ở nhân bèo, nhân răng tiểu não hai bên, kèm tổn thương giảm đậm độ liên quan vỏ não và chất trắng dưới vỏ thùy thái dương và thùy chẩm trái (Hình 1). Trên hình cộng hưởng từ thường quy, tổn thương vỏ não và dưới vỏ thùy thái dương, chẩm trái có tín hiệu thấp trên T1W, cao trên T2W và FLAIR, có vùng hạn chế khuếch tán ở thùy chẩm trái (Hình 2). Trên hình cộng hưởng từ phổ não, ghi nhận có giảm N-acetylaspartate (NAA), đồng thời xuất hiện đỉnh lactate (Hình 2). Các dấu hiệu trên gợi ý chẩn đoán hội chứng MELAS. Bệnh nhân sau đó được xét nghiệm nồng độ lactate máu, dịch não tủy, đồng thời giải trình tự gen nhằm xác định chẩn đoán. Nồng độ lactate trong máu và dịch não tủy lần lượt là 47,29 mg/dL và 43,98 mg/dL. Giải trình tự gen phát hiện có đột biến thay thế adenine-guanine tại vị trí nucleotide 3243 của DNA ty thể, giúp chẩn đoán xác định hội chứng MELAS.



Hình 1: Đóng vôi nhân bào và nhân răng tiểu não hai bên (mũi tên). Tổn thương giảm đậm độ thủy thái dương - chẩm trái, liên quan vỏ não và chất trắng dưới vỏ (vòng tròn).



Hình 2: Dày vỏ não và kèm tổn thương chất trắng dưới vỏ thủy thái dương và thủy chẩm trái, có vùng hạn chế khuếch tán với tín hiệu thấp trên ADC map (vòng tròn). Trên cộng hưởng từ phổ não, ghi nhận có giảm N-acetylaspartate (NAA), đồng thời xuất hiện đỉnh lactate (mũi tên).

III. BÀN LUẬN

Hội chứng MELAS là một rối loạn đa cơ quan hiếm gặp gây ra do đột biến của DNA ty thể, trong đó thường gặp nhất là đột biến thay thế adenine-guanine tại vị trí nucleotide 3243 [6], [7]. Bất thường trong tổng hợp protein ty thể gây ra bởi đột biến gen dẫn đến các khiếm khuyết trong quá trình phosphoryl hóa oxy hóa, làm giảm sản xuất ATP. Các yếu tố sinh bệnh cơ bản của hội chứng MELAS được ghi nhận gồm: mất tế bào thần kinh, tăng sinh thần kinh đệm và hủy myelin [8], [9]. Các triệu chứng lâm sàng của hội chứng MELAS thường khởi phát từ dưới 40 tuổi, bao gồm: buồn nôn, nôn, tiểu đường, thể trạng thấp lùn, yếu cơ, giảm thính lực, giảm thị lực, toan chuyển hóa, khiếm khuyết thần kinh cấp tính [2]. Các đợt khiếm khuyết thần kinh cấp tính được gọi là “các cơn dạng nhồi máu não” (stroke-like episodes), với nhiều triệu chứng khởi phát nhanh, khá tương đồng với nhồi máu não. Do đó, chẩn đoán hội chứng MELAS là một thử thách không nhỏ, nhất là trong đợt khởi phát đầu tiên của bệnh. Hình ảnh

học thường là phương tiện giúp phát hiện, đồng thời gợi ý chẩn đoán hội chứng MELAS, kết hợp với sinh thiết cơ, xét nghiệm sinh hóa và giải trình tự gen [4].

Trong trường hợp của chúng tôi, tổn thương nhu mô não thùy thái dương, chằm được xác định trên hình chụp cắt lớp vi tính, kèm theo hình ảnh đóng vôi nhân bèo, nhân răng tiểu não hai bên (Hình 1). Tổn thương liên quan vỏ não và chất trắng dưới vỏ thùy thái dương, chằm trái được thể hiện rõ hơn trên hình chụp cộng hưởng từ (Hình 2). Các tổn thương trên không phân bố theo vùng cấp máu của động mạch não. Ngoài ra, vùng hạn chế khuếch tán cũng được ghi nhận ở vỏ não thùy chằm trái, với tín hiệu thấp trên ADC map (Hình 2). Vùng tổn thương trên phản ánh đặc điểm phù độc tế bào được ghi nhận trong tổn thương não do hội chứng MELAS. Đây là hệ quả của giảm sản xuất năng lượng tế bào, dẫn đến giảm hoạt động của bơm natri-kali và các bơm xuyên màng tế bào khác [10], [11]. Ngược lại, các vùng dưới vỏ kế cận có tín hiệu không giảm hoặc tăng trên ADC là vùng phù mạch [10], [12]. Trên hình cộng hưởng từ phổ, hội chứng MELAS được biểu hiện với giảm N-acetylaspartate (NAA) và xuất hiện đỉnh lactate, như trong trường hợp của chúng tôi (Hình 2). Đỉnh lactate phản ánh chuyển hóa yếm khí. Một số báo cáo ghi nhận đỉnh lactate thậm chí xuất hiện khi đánh giá ở vùng nhu mô não không thấy tổn thương [13], [14]. Đỉnh lactate có thể xuất hiện trước khi có các thay đổi thấy được trên hình khuếch tán. Do đó, so với cộng hưởng từ thường quy, cộng hưởng từ phổ có độ nhạy tốt hơn và có giá trị trong dự đoán, phát hiện các tổn thương sớm của hội chứng MELAS [15], [16]. Ngoài ra, đỉnh lactate còn thay đổi tùy theo giai đoạn bệnh, tăng cao hơn trong giai đoạn cấp tính của hội chứng MELAS [16]. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy có sự cải thiện đỉnh lactate và tỉ lệ NAA/Choline trên cộng hưởng từ phổ ở các bệnh nhân có lâm sàng đáp ứng với điều trị L-arginine [17].

Hình ảnh tổn thương não trong hội chứng MELAS có thể tương đồng với một số bệnh lý khác như: nhồi máu não cấp, viêm não, hội chứng bệnh lý não sau có hồi phục (PRES). Tổn thương trong nhồi máu não giai đoạn bán cấp có thể có đặc điểm tương tự với vùng tăng tín hiệu trên FLAIR của vỏ não và chất trắng dưới vỏ, hạn chế khuếch tán, có thể có bất thuốc dạng hồi não trong giai đoạn bán cấp. Tuy nhiên, các tổn thương này thường giới hạn rõ, phân bố theo vùng cấp máu động mạch, có thể kèm theo hẹp tắc các nhánh động mạch liên quan. Viêm não do virus, ví dụ viêm não do Herpes có thể có hình ảnh tương tự hội chứng MELAS do đều gây tổn thương vỏ não và dưới vỏ ở thùy thái dương, kèm theo hình ảnh phù mạch và phù nội tế bào [16]. Tuy nhiên, các tổn thương viêm não do Herpes thường liên quan mặt trong và dưới của thùy thái dương, vỏ não thùy đảo, mặt ổ mắt của thùy trán. Ngoài ra, đóng vôi vùng hạch nền và nhân răng tiểu não hai bên thường được ghi nhận trong hội chứng MELAS, là một dấu hiệu giúp phân biệt với hình ảnh viêm não do virus. Hội chứng bệnh lý não sau phục hồi (PRES) là tình trạng tổn thương não thứ phát do mất khả năng tự điều hòa của hệ tuần hoàn não sau, thường là hệ quả của tăng huyết áp [18]. Tổn thương não của PRES thường là phù mạch ở thùy thái dương, chằm hai bên, khá đối xứng. Một số trường hợp khó phân biệt với hội

chứng MELAS do có thể có vùng phù độc tế bào trên MRI, cần kết hợp thêm lâm sàng giúp định hướng chẩn đoán [18], [19].

IV. KẾT LUẬN

Hội chứng MELAS là chẩn đoán cần được cân nhắc ở bệnh nhân trẻ tuổi hoặc trung niên có triệu chứng là các cơn dạng nhồi máu não. Hình ảnh học thần kinh, đặc biệt là cộng hưởng từ và cộng hưởng từ phổ não có vai trò quan trọng trong gợi ý chẩn đoán hội chứng MELAS.

V. TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pavlakis, S.G., et al., Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: a distinctive clinical syndrome. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1984. 16(4): p. 481-488.
2. Testai, F.D. and P.B. Gorelick, Inherited metabolic disorders and stroke part 1: Fabry disease and mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes. *Archives of neurology*, 2010. 67(1): p. 19-24.
3. DiMauro, S., et al., Mitochondria in neuromuscular disorders. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics*, 1998. 1366(1-2): p. 199-210.
4. Yatsuga, S., et al., MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 2012. 1820(5): p. 619-624.
5. Sanchis, N.R., et al. Role of neuroimaging in MELAS syndrome. 2017. *European Congress of Radiology-ECR 2017*.
6. El-Hattab, A.W., et al., MELAS syndrome: Clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Molecular genetics and metabolism*, 2015. 116(1-2): p. 4-12.
7. Goto, Y.-i., I. Nonaka, and S. Horai, A mutation in the tRNA^{Leu} (UUR) gene associated with the MELAS subgroup of mitochondrial encephalomyopathies. *Nature*, 1990. 348(6302): p. 651-653.
8. Alston, C.L., et al., The genetics and pathology of mitochondrial disease. *The Journal of pathology*, 2017. 241(2): p. 236-250.
9. Chen, H., et al., An analysis of the clinical and imaging features of mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Somatosensory & Motor Research*, 2020. 37(1): p. 45-49.
10. Xu, W., et al., Conventional and diffusional magnetic resonance imaging features of mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes in Chinese patients: a study of 40 cases. *Journal of computer assisted tomography*, 2018. 42(4): p. 510-516.

11. Farrar, M.A., et al., Acute, reversible axonal energy failure during stroke-like episodes in MELAS. *Pediatrics*, 2010. 126(3): p. e734-e739.
12. Yoneda, M., et al., Vasogenic edema on MELAS: a serial study with diffusion-weighted MR imaging. *Neurology*, 1999. 53(9): p. 2182-2182.
13. Möller, H.E., et al., Magnetic resonance spectroscopy in patients with MELAS. *Journal of the neurological sciences*, 2005. 229: p. 131-139.
14. Wilichowski, E., et al., Quantitative proton magnetic resonance spectroscopy of cerebral metabolic disturbances in patients with MELAS. *Neuropediatrics*, 1999. 30(05): p. 256-263.
15. Abe, K., et al., Comparison of conventional and diffusion-weighted MRI and proton MR spectroscopy in patients with mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like events. *Neuroradiology*, 2004. 46(2): p. 113-117.
16. Chen, C., et al., A study of familial MELAS: evaluation of A3243G mutation, clinical phenotype, and magnetic resonance spectroscopy-monitored progression. *Neurology India*, 2012. 60(1): p. 86.
17. Hovsepian, D.A., et al., MELAS: Monitoring treatment with magnetic resonance spectroscopy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2019. 139(1): p. 82-85.
18. Brady, E., et al., The imaging spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: a pictorial review. *Clinical imaging*, 2018. 47: p. 80-89.
19. Adam, G., et al., Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights into Imaging*, 2018. 9(5): p. 815-831.