

BÁO CÁO HAI TRƯỜNG HỢP QUÂN NHÂN TRẺ TUỔI ĐỘT TỬ NGHỊ DO HỘI CHỨNG BRUGADA

ThS. NGUYỄN TẮT THỌ, ThS. TRỊNH THANH HIỆP,
BS. MAI THU TRĂNG - Viện Pháp y Quân đội

Thẩm định khoa học: (1) TS. ĐẶNG VIỆT ĐỨC
(2) BSCKII. NGUYỄN VĂN HÒA

TÓM TẮT: Đột tử ở người trẻ tuổi không hiếm gặp và rất cần được làm rõ nguyên nhân. Thông thường, nguyên nhân đột tử ở người trưởng thành phần lớn do bệnh tim hoặc chưa rõ nguyên nhân. Có nhiều bệnh lý tim có thể gây đột tử như bệnh tim di truyền, bệnh lý cấu trúc cơ tim (bệnh cơ tim phì đại) hay các bất thường nhịp tim (hội chứng QT dài, hội chứng Brugada)... Tuy nhiên, xác định nguyên nhân đột tử đến nay còn gặp nhiều khó khăn, kể cả trong giám định pháp y. Vấn đề này đòi hỏi một nghiên cứu đa ngành, bao gồm bác sĩ tim mạch, nhà di truyền học lâm sàng và bác sĩ pháp y liên quan trực tiếp đến trường hợp đột tử. Chúng tôi báo cáo hai trường hợp quân nhân trẻ tuổi đột tử có đặc điểm bệnh lý nghi tới hội chứng Brugada. Đây là hội chứng về những rối loạn nhịp tim tiên phát có liên quan chặt chẽ đến đột tử do tim ở người trẻ tuổi.

Từ khóa: Đột tử, rối loạn nhịp tim tiên phát, hội chứng Brugada.

ABSTRACT: The sudden death of a young adults is not uncommon and needs to be determined cause of death. Most commonly, cardiac causes significantly predominated or unexplained causes. Many of the causes of sudden cardiac death are due to genetic heart disease, which can lead to both structural (eg, hypertrophic cardiomyopathy) and inherited primary arrhythmia syndromes (eg, long QT syndrome, Brugada syndrome). However, forensic examination to determine the cause of sudden death still faces many difficulties. This requires a multidisciplinary approach, including a cardiologist, clinical geneticist and forensic doctor directly related to sudden death. In this report, two cases of sudden cardiac death in young men with pathological characteristics are considered in Brugada syndrome. It is a syndrome of inherited primary arrhythmia that are closely related to sudden cardiac death of a young adults.

Keywords: Sudden death, inherited primary arrhythmia syndromes, Brugada syndrome.

Chịu trách nhiệm nội dung: ThS. Nguyễn Tấn Thọ, Email: nguyentatto1979@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/3/2020; mời thẩm định khoa học: 3/2020, chấp nhận đăng: 31/3/2020.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

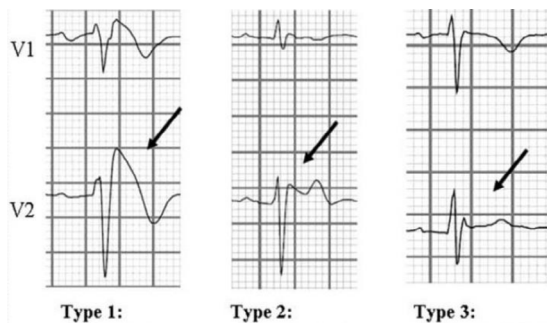
Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới năm 2010 (ICD-10), đột tử là cái chết tự nhiên, không dự đoán trước được, xảy ra trong 24 giờ từ khi xuất hiện triệu chứng lâm sàng [3]. Trong các ca đột tử được báo cáo, hội chứng đột tử về đêm (Sudden unexpected nocturnal death syndrome) gia tăng báo động tại các nước châu Á (tăng từ 20/100.000 dân năm 2010 lên 574/100.000 dân năm 2014) [2]. Đột tử ở người trẻ tuổi (từ 20-40 tuổi - độ tuổi lao động chính) gây ảnh hưởng lớn đến gia đình và xã hội, gây hoang mang cho những người xung quanh.

Nguyên nhân đột tử ở người trưởng thành phần lớn do bệnh tim (Sudden cardiac death) hoặc chưa rõ nguyên nhân (Sudden unexplained death syndrome). Một số nghiên cứu cho rằng, đột tử chưa rõ nguyên nhân có yếu tố di truyền, xảy ra khi ngủ ở nam thanh niên khỏe mạnh, trong độ tuổi từ 30-35, chiếm khoảng 5-30% các trường hợp đột tử. Rối loạn nhịp tim tiên phát được cho có liên quan nhiều nhất đến đột tử ở người trưởng thành

[4]. Trong nhóm bệnh rối loạn nhịp tim tiên phát, hội chứng Brugada là nguyên nhân gây đột tử có tỉ lệ cao nhất. Hội chứng Brugada được mô tả lần đầu năm 1992 bởi anh em bác sĩ Brugada. Sau đó, được Hội Tim mạch học châu Âu tổ chức hội nghị đồng thuận tiêu chuẩn chẩn đoán. Theo đó, hội chứng Brugada là bệnh lý của kênh ion và rối loạn hoạt động điện tiên phát của tim, đặc trưng trên điện tim bởi đoạn ST chênh lên ở chuyển đạo trước tim bên phải và không có bất thường về cấu trúc giải phẫu của tim [6]. Biểu hiện lâm sàng nạn nhân có cơn ngất hoặc đột tử do nhịp nhanh thất hoặc rung thất và thường gặp ở nam giới, lứa tuổi trung niên (từ 30-40 tuổi).

Hội chứng Brugada có 3 thể lâm sàng là: (1) Thể có triệu chứng với biểu hiện ngất hoặc đột tử, thường xảy ra ban đêm do rối loạn nhịp thất; (2) Thể không có triệu chứng, trên điện tâm đồ có hình ảnh đặc trưng nhưng bệnh nhân (BN) không có biểu hiện lâm sàng; (3) Thể ẩn, BN có mang đột biến gen nhưng không có biểu hiện lâm sàng và điện tâm đồ.

Hội chứng Brugada có nguy cơ cao dẫn đến đột tử (chiếm 4-12% các nguyên nhân); trong đó, đa số BN đột tử có cấu trúc tim bình thường, tần suất có thể gặp 5/10.000 dân. Đặc điểm di truyền của hội chứng chủ yếu do đột biến gen mã hóa tiểu đơn vị α kênh natri của tim hay còn gọi là SCN5a nằm trên nhiễm sắc thể (NST) số 3 (NST thường, tính trội) [5]. Đột biến gen gây giảm mức độ mở kênh natri dẫn đến giảm dòng ion Na^+ và gia tăng sự bất hoạt kênh Na^+ . Hiện nay, việc chẩn đoán và phát hiện hội chứng Brugada không đơn giản, thường do các bác sĩ chuyên ngành sâu về tim mạch phát hiện những biến đổi đặc hiệu trên điện tim.



Hình 1. Hình ảnh các type điện tâm đồ hội chứng Brugada (type 1: chênh lên dạng vòm, sóng J hoặc ST chênh lên ≥ 2 mm, theo sau đó là một sóng T âm; type 2: sóng J chênh lên ≥ 2 mm, ST xuống thấp dần nhưng vẫn chênh lên ≥ 1 mm, sau cùng là một sóng T dương; type 3: ST chênh lên ở các chuyển đạo tim phải (V1-V3) dưới 1 mm, sóng J chênh).

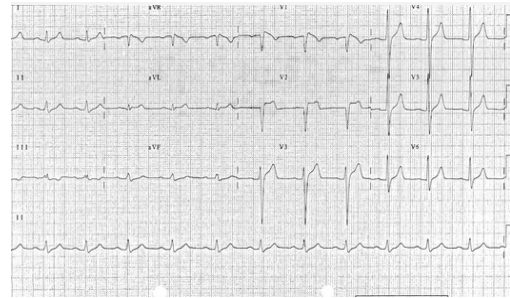
2. GIỚI THIỆU CA BỆNH.

Ca bệnh thứ nhất: BN Nguyễn Hồng V., nam giới, 35 tuổi.

- Diễn biến: BN không có dấu hiệu sức khỏe bất thường. Khoảng 13 giờ ngày 28/11/2019, BN biểu hiện mặt tái nhợt, miệng chảy nước dãi, bất tỉnh và được người cùng đơn vị chuyển đến bệnh viện. Bệnh viện xác định BN tử vong trước khi nhập viện.

- Hồ sơ sức khỏe BN (ngày 08/10/2019): tiền sử gia đình và bản thân không có bất thường. BMI 23,9 kg/m²; huyết áp 110/65 mmHg; mạch 89 nhịp/phút. Khám nội lâm sàng tổng quát: các cơ quan trong giới hạn bình thường. Siêu âm tim: LA 29,5 mm, Ao 36 mm, Dd 44 mm, Ds 29 mm, Vd 88 ml, Vs 31 ml, EF 65%, RV 27 mm, bề dày vách liên thất tâm trương 7 mm, bề dày vách liên thất tâm thu 11 mm, bề dày thành sau thất trái tâm trương 8 mm, bề dày thành sau thất trái tâm thu 13 mm, van hai lá bình thường, van động mạch chủ bình thường, hở nhẹ van động mạch phổi, hở rất nhẹ van ba lá, màng ngoài tim không có dịch, không có huyết khối trong các buồng nhĩ, không thấy rối loạn vận động vùng thất trái. Xét nghiệm máu: có tăng nhẹ HGB; tăng cholesterol, tăng triglycerid. X quang lồng ngực thẳng không có bất thường. Điện tâm đồ

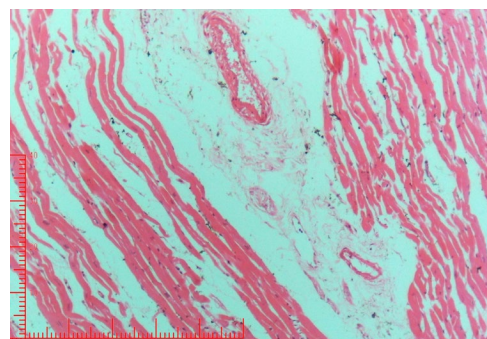
(hình 2): nhịp tim 89 lần/phút, trục trung gian, điện tâm đồ bình thường.



Hình 2. Điện tâm đồ BN Nguyễn Hồng V.

- Khám nghiệm tử thi: có dấu hiệu tử vong nhanh (hoen tử thi số lượng nhiều, đậm màu). Tử chi, ngực, bụng, vùng đầu mặt, hộp sọ không phát hiện tổn thương. Hai phổi xung huyết, hơi căng, bề mặt có nhiều chấm chảy máu nhỏ, lòng khí - phế quản có ít dịch bọt hồng, lòng ngực không có dịch. Thượng tâm mạc tim có nhiều chấm xuất huyết, trong các buồng tim không có máu. Hệ thống cơ tim và van tim bình thường. Động mạch chủ rải rác vài nốt xơ mỡ nhỏ. Động mạch vành thông suốt, không tìm thấy mảng xơ mỡ khi phẫu tích các nhánh của động mạch vành. Tổ chức não không phát hiện xuất huyết. Ổ bụng khô, các tạng xung huyết.

- Mô bệnh học: khe cơ tim giãn, chứa dịch phù, nhiều mao mạch xung huyết, tế bào cơ tim một số vị trí đứt đoạn xen kẽ lượn sóng, nhân tế bào rõ. Động mạch vành thành dày, tăng sinh tổ chức liên kết (hình 3). Nhu mô phổi thâm nhiễm một số tế bào viêm mạn tính. Nhiều phế nang xẹp xen kẽ phế nang thành dày, mao mạch phế nang xung huyết. Một số phế quản tận có chứa dịch phù. Các tạng khác xung huyết.



Hình 3. Mô bệnh học cơ tim BN Nguyễn Hồng V.

Ca bệnh thứ hai: BN Trịnh Nhật L., nam giới, 41 tuổi.

- Diễn biến: ngày 26/6/2019, BN làm việc tại đơn vị; sau đó, tham gia đá bóng sân mini và liên hoan cùng đội bóng. Quá trình công tác, thể thao không có dấu hiệu sức khỏe bất thường. BN về nhà, sinh hoạt cùng gia đình; đến 22 giờ 30 phút cùng ngày,

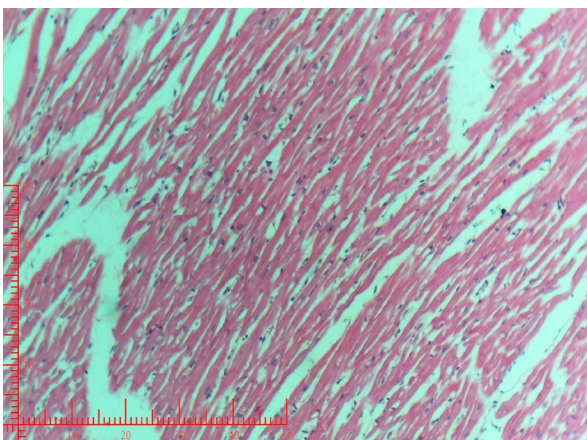
người nhà phát hiện BN có biểu hiện khó thở, gọi hỏi không tỉnh, đã gọi cấp cứu thực hiện ép tim, bóp bóng rồi chuyển bệnh viện gần nhà. Hồi 00 giờ 40 phút, ngày 27/6/2019, bệnh viện xác định BN tử vong trước khi nhập viện.

- Kết quả điện tâm đồ (đơn vị cung cấp): nhịp tim 85 lần/phút, trục trung gian, điện tâm đồ bình thường (hình 4).



Hình 4. Điện tâm đồ BN Trịnh Nhật L.

- Khám nghiệm tử thi: có dấu hiệu tử vong nhanh (vết hoen tử thi đậm màu, trên nền tử thi có các chấm xuất huyết dưới da); dịch hồng chảy ra từ miệng khi thay đổi tư thế. Tứ chi, ngực, bụng, vùng đầu mặt, hộp sọ không phát hiện tổn thương. Không phát hiện tổn thương sọ não, không xuất huyết não. Hai phổi xung huyết, trong lòng khí - phế quản có dịch bọt, niêm mạc phế quản xung huyết. Xuất huyết chấm nhỏ tại bề mặt thượng tâm mạc ở mặt sau tâm thất phải và trái. Trong các buồng tim có ít máu không đông. Động mạch chủ và động mạch vành có các nốt xơ mỡ nhỏ, các nhánh động mạch vành thông suốt.



Hình 5. Mô bệnh học cơ tim BN Trịnh Nhật L.

- Mô bệnh học: các bó cơ tim bóc tách, khe cơ tim giãn, tế bào cơ tim lượn sóng, một số vị trí đứt rách (hình 5). Các mạch máu phổi xung huyết, có dịch phù trong kẽ phế nang. Các tạng còn lại xung huyết.

3. BÀN LUẬN.

Trong "Hồ sơ sức khỏe", cả 2 BN cơ bản đều được ghi nhận tình trạng sức khỏe bình thường (bao gồm cả lâm sàng và điện tâm đồ). Kết quả khám nghiệm pháp y, giải phẫu thi thể và xét nghiệm giải phẫu bệnh không phát hiện các dấu hiệu bệnh lý nghiêm trọng. Như vậy, cho đến khi giải phẫu thi thể và làm các xét nghiệm pháp y, bằng chứng thuyết phục làm rõ nguyên nhân tử vong vẫn chưa được tìm ra. Tuy nhiên, nghiên cứu kĩ điện tâm đồ các BN, chúng tôi thấy:

- Trường hợp 1: ở chuyển đạo V1, điểm J chênh lên 2 mm và sóng T đảo chiều âm. Đây là hình ảnh điện tâm đồ của hội chứng Brugada típ 1.

- Trường hợp 2: ở đạo trình V2, hình ảnh ST chênh lên trên 2 mm. Đây là hình ảnh điện tâm đồ điển hình của hội chứng Brugada típ 2.

Tuy nhiên, trên cả 2 BN này, chúng tôi đều không thu thập thêm được những triệu chứng khác, như tiền sử gia đình (có người đã bị đột tử hay không), tiền sử BN (đã có những lần bị ngất, khó thở về đêm hay không)... Như vậy, bằng chứng để xác định nguyên nhân tử vong trên cả 2 BN đều khá mờ nhạt, ngoại trừ điện tâm đồ có hình ảnh điển hình của hội chứng Brugada.

Chúng tôi đặt vấn đề nghi ngờ nguyên nhân tử vong trên 2 BN này là do hội chứng Brugada với những căn cứ sau:

- Về yếu tố dịch tễ và nguy cơ: cả 2 BN đều là nam giới, trong độ tuổi trẻ (35 tuổi và 41 tuổi), đang làm việc và sinh hoạt bình thường (không có biểu hiện bất thường về sức khỏe).

- Kết quả giải phẫu thi thể: có dấu hiệu tử vong nhanh, không phát hiện những tổn thương đại thể hoặc vi thể của các cơ quan, mô, tổ chức.

- Kết quả điện tâm đồ: có hình ảnh điển hình của hội chứng Brugada típ 1 (trường hợp 1) và hội chứng Brugada típ 2 (trường hợp 2).

Những vấn đề gặp trên 2 BN này phù hợp với một số báo cáo của các tác giả nước ngoài nghiên cứu về đột tử tim và các gen có liên quan đến đột tử tim. Theo nghiên cứu của Hertz C.L năm 2014, tại Bệnh viện Đại học Quốc gia Rigshospitalet (Copenhagen, Đan Mạch), trong 29 trường hợp đột tử tim có 12 BN (41%) bị hội chứng QT kéo dài (long QT syndrome), 9 BN (31%) bị hội chứng Brugada, 1 BN (3%) bị hội chứng QT ngắn (short QT syndrome) và 7 BN (24%) không chẩn đoán được nguyên nhân với triệu chứng và phát hiện gợi ý các bệnh lý kênh ion. Tất cả các BN đều trẻ tuổi (< 50 tuổi), được chẩn đoán chủ yếu dựa trên kết quả điện tâm đồ và các triệu chứng lâm sàng. Kết quả giải phẫu tử thi mang lại rất ít bằng chứng về nguyên nhân tử vong [7]. Đặc điểm tương tự cũng được chỉ ra tại nghiên cứu của Juan Jimenez-Jaimes và cộng sự năm 2017 [8] cùng một số nghiên cứu khác.

Để có thêm bằng chứng và sự hiểu biết về nguyên nhân đột tử trên người trẻ tuổi, nhiều nhà khoa học trên thế giới đã đặt vấn đề nghiên cứu đặc điểm một số gen như SCN5a, KCNH1, KCNH2, KCNQ1... Hiện nay, nguyên nhân của hội chứng Brugada được xác định là hậu quả của các biến đổi gen, như SCN5A (gặp từ 18-30%), RYR2, KCNQ1 và hơn 28 gen khác. Các đột biến này gây ra bất thường về cấu trúc và chức năng của các kênh ion (Na^+ , K^+ và Ca^{++}) của màng tế bào cơ tim, gây rối loạn quá trình khử cực và tái cực cơ tim, dẫn tới rối loạn nhịp tim phức tạp và ngừng tim.

Đột tử nói chung vẫn đang là vấn đề rất được quan tâm ở nhiều nước trên thế giới, nhất là ở những nước có nền y học phát triển như Hoa Kỳ, Nhật Bản, các nước Tây Âu... Vấn đề đặc biệt nghiêm trọng dựa trên một số nghiên cứu gần đây chỉ ra tỉ lệ đột tử ở người châu Á tăng rõ rệt, trong đó có Việt Nam. Mặc dù nhiều nghiên cứu tiếp cận rất sâu về cấp độ bệnh học phân tử, nhưng đột tử vẫn đang là bí ẩn chứa nhiều thách thức với các nhà khoa học.

Theo thống kê 351 trường hợp đột tử, tử vong nhanh trong quân đội, tuổi dưới 30 chiếm 26,8% (94 trường hợp), tuổi từ 31-40 chiếm 27,1% (95 trường hợp). Như vậy, trong số các trường hợp đột tử, gặp tỉ lệ cao (53,9%) là những người trẻ tuổi (≤ 40 tuổi). Thực tế là trước khi nhập ngũ, các quân nhân đều đã được khám tuyển sức khỏe và đạt tiêu chí sức khỏe tuyển quân, tuyển sinh quân sự. Hằng năm, quân nhân tiếp tục được khám sức khỏe định kì; một số đối tượng được thực hiện các xét nghiệm cơ bản như chụp X quang, điện tim, siêu âm, xét nghiệm máu... và có kết luận đánh giá tình trạng sức khỏe của y tế cơ sở. Tuy nhiên, tình trạng đột tử ở đối tượng quân nhân trẻ tuổi hằng năm vẫn xảy ra. Những trường hợp tử vong này nếu không được giải thích rõ nguyên nhân tử vong sẽ ảnh hưởng đến uy tín công tác quản lí sức khỏe quân nhân, ảnh hưởng đến công tác chính sách và công tác hậu phương quân đội.

Có thể nói đến nay, đột tử vẫn là một khoảng trống lớn trong khoa học thế giới. Sự hiểu biết một cách cặn kẽ về nguyên nhân đột tử vẫn đang tiếp tục được giới khoa học nghiên cứu. Những phát triển của khoa học công nghệ gần đây ngày càng đưa ra được nhiều bằng chứng xác đáng về nguyên nhân của đột tử. Một thành tựu đáng kể nhất chính là sự phát triển công nghệ gen, đặc biệt là công nghệ giải trình tự thế hệ mới, kết hợp với công nghệ tin-sinh học. Do vậy, cần đặt vấn đề nghiên cứu xét nghiệm ADN trong quy trình chẩn đoán và sàng lọc một số bệnh tim mạch (như hội chứng Brugada, bệnh cơ tim phì đại, hội chứng QT kéo dài...) đối với một số đối tượng có biểu hiện lâm sàng hoặc biến đổi điện tim.

4. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu hai trường hợp quân nhân trẻ tuổi đột tử, chúng tôi thấy rằng:

- Hai trường hợp trên phù hợp với một số đặc điểm về dịch tễ của các nghiên cứu trên thế giới về đột tử do hội chứng Brugada (trẻ tuổi, triệu chứng lâm sàng không xuất hiện, không tìm thấy tổn thương thực thể tại hệ thống tim mạch), đặc biệt là có hình ảnh điện tim rất đặc hiệu của hội chứng Brugada type 1 và type 2.

- Những biến đổi trên điện tâm đồ có giá trị rất quan trọng trong việc xác định nguyên nhân đột tử do tim mạch, song không phải tất cả các bác sĩ ở tuyến cơ sở có đủ kiến thức để xác định và theo dõi để dự phòng.

- Khi xác định được những dấu hiệu nghi ngờ trên điện tâm đồ, cần tiếp tục tầm soát bằng các kĩ thuật chuyên sâu (Holter điện tim 24 giờ, nghiệm pháp chẩn đoán bằng thuốc hoặc thăm dò điện sinh lí tim, xét nghiệm ADN...).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Brugada P, Brugada J (1996), "Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report", *J Am Coll Cardiol*; 1992, 20(6), pp. 1391-6.
2. Chugh S.S, Kelly K.L, Titus J.L (2000), "Sudden cardiac death with apparently normal heart", *Circulation*; 2000, Vol 102, pp. 649-654.
3. European Society of Cardiology (2015), *Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*.
4. Juan Sieira, Pedro Brugada (2017), "The definition of the Brugada syndrome", *European Heart Journal*, 2017, 38 (40), pp. 3029-3034.
5. Li W, Yin L, Shen C et al (2018), "SCN5A Variants: Association With Cardiac Disorders", *Front Physiol*, 2018, 9 (1372).
6. Wilde A.A, Antzelevitch C, Borggrefe M, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *European Heart Journal*; 2002, pp. 1623-1648.
7. Hertz C.L, Christiansen S.L, Ferrero-Miliani L et al (2014), *Next-generation sequencing of 34 genes in sudden unexplained death victims in forensics and in patients with channelopathic cardiac diseases*.
8. Jime'nez-Ja'imez,a, Vicente Alcalde Mart'inez, Miriam Jime'nez Fern'andez, et al (2017), *Clinical and Genetic Diagnosis of Nonischemic Sudden Cardiac Death Juan*. □