

ĐỘT TỬ Ở TRẺ EM DO MỘT SỐ NGUYÊN NHÂN HIẾM GẶP ĐƯỢC PHÁT HIỆN QUA GIÁM ĐỊNH PHÁP Y

Nguyễn Tất Thọ^{1,✉}, Lưu Sỹ Hùng¹, Âu Dương Quốc Uy²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Pháp y Thành phố Hồ Chí Minh

Trong quá trình giám định pháp y thời gian từ 2/2022 đến 7/2022 chúng tôi phát hiện 4 trường hợp trẻ em đột tử do những nguyên nhân hiếm gặp, khó chẩn đoán, dễ nhầm với các nguyên nhân tử vong khác, bao gồm: một trường hợp bị trẻ bị nhồi máu cơ tim và 3 trường hợp trẻ bị thuyên tắc mạch phổi. Để xác định rõ ràng nguyên nhân, chúng tôi đã kết hợp đánh giá mô bệnh với nhuộm đặc biệt (PAS, 3 màu trichrom vert và nhuộm ngấm bạc) và nhuộm hóa mô miễn dịch sử dụng các marker LCA và Myeloperoxidase. Kết quả cho thấy: trường hợp trẻ bị nhồi máu cơ tim là do sự xơ hóa, chít hẹp các động mạch trong tim; trường hợp trẻ bị thuyên tắc mạch phổi do bệnh bạch cầu cấp gây biến chứng tắc mạch. Báo cáo này giúp đưa ra một số thông tin về những nguyên nhân hiếm gặp gây đột tử ở trẻ, và thấy được tầm quan trọng của đánh giá giải phẫu bệnh trong xác định nguyên nhân đặc biệt cần thiết cho các trung tâm pháp y tuyến dưới.

Từ khóa: Đột tử trẻ em, nhồi máu cơ tim cấp, bệnh bạch cầu cấp.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh lý tim mạch nói chung, nhồi máu cơ tim nói riêng thường gặp ở người lớn. Các trường hợp nhồi máu cơ tim ở trẻ em khá hiếm gặp. Cho tới nay có nhiều giả thuyết về nguyên nhân nhồi máu cơ tim ở trẻ em, trong đó cơ chế bệnh sinh vẫn chưa được xác định rõ ràng. Một số nguyên nhân đã được xác định theo thứ tự ưu tiên gồm: viêm cơ tim, thoát vị hoành bẩm sinh, rối loạn đông máu, tăng nguyên bào hồng cầu, ngạt chu sinh, huyết khối động mạch mạch vành do đặt ống thông tĩnh mạch rốn, bệnh tim bẩm sinh tắc nghẽn.¹

Đột tử do ung thư ở trẻ em cũng là tình trạng hiếm gặp. Kết quả hồi cứu hồ sơ khám nghiệm tử thi trong 20 năm (1984 - 2003) tại Bệnh viện Nhi ở Toronto: trong 4926 trẻ em được nghiên cứu chỉ phát hiện 7 trường hợp chết đột ngột

do ung thư (0,14%).² Một số bệnh và u ác tính thường gặp có thể gây chết đột ngột ở trẻ em: tim bẩm sinh, hệ thần kinh trung ương (u tế bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy...). Bệnh bạch cầu (Leukemia) hiện chưa rõ nguyên nhân gồm tế bào dòng tủy, dòng lympho non (lymphoblastic), dòng lympho bào mạn tính, dòng bạch cầu nguyên bào tủy mạn tính..., trong đó bệnh bạch cầu cấp (Acute Leukemia) thường gặp ở trẻ em được chẩn đoán bằng xét nghiệm công thức máu (tiểu bản máu ngoại vi), xét nghiệm tủy xương, xét nghiệm mô hóa học, di truyền tế bào và kiểu miễn dịch. Trẻ mắc bệnh thường tử vong do các nguyên nhân: chảy máu, nhiễm trùng cơ hội, suy giảm miễn dịch... hiếm gặp chết đột ngột.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

1. Trường hợp nhồi máu cơ tim ở trẻ em

Bệnh nhân Phạm H.T.P, nam giới, sinh năm 2021 (11 tháng tuổi tính đến thời điểm tử vong). Bệnh nhân có tiền sử sản khoa bình thường, quá trình phát triển chưa phát hiện các bệnh

Tác giả liên hệ: Nguyễn Tất Thọ

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyentattho1979@gmail.com

Ngày nhận: 25/10/2022

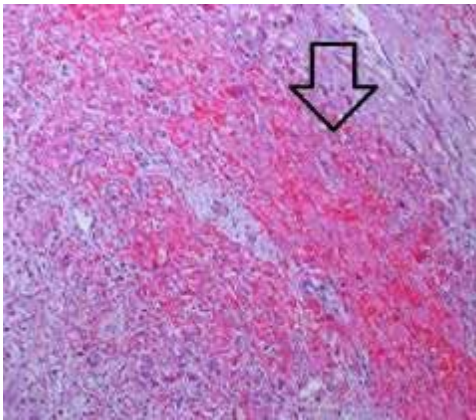
Ngày được chấp nhận: 26/11/2022

lý đặc biệt nào, chiều dài 75cm, thể trạng trung bình so với lứa tuổi. Khoảng 00g30 ngày 03/02/2022 tại nhà, Phường BTĐ B, quận BT, Tp.HCM, nạn nhân có biểu hiện tím tái, co giật, được đưa đi cấp cứu trong tình trạng chết trước khi nhập viện.

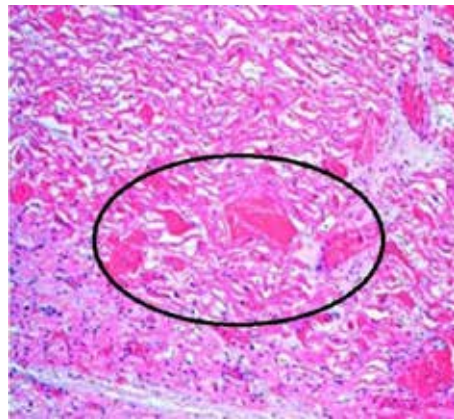
Kết quả khám nghiệm bên ngoài: chiều cao, cân nặng, hình thể phát triển bình thường, cân đối. Không phát hiện dấu vết bất thường như sướt da, bầm tụ máu. Khám nghiệm bên trong: các tạng không phát hiện thấy bất thường về giải phẫu, tim KT 8,5x7x4cm, nhẽo, mạch vành cứng, buồng tim rỗng, van mềm mỏng.

Kết quả mô bệnh học: trên tiêu bản nhuộm H&E và hóa mô (PAS, 3 màu trichrom vert và

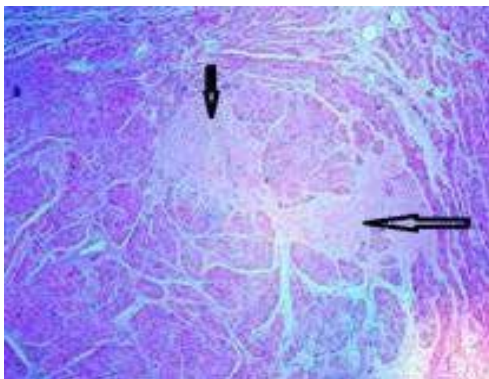
nhuộm ngấm bạc): Thành mạch của nhánh động mạch vành và các động mạch trong cơ đều dày lên theo chu vi và lòng mạch, lòng mạch của chúng bị thu hẹp 30 - 90%. Không tìm thấy những thay đổi xơ vữa động mạch, chẳng hạn như đổi màu hơi vàng, mảng bám hoặc vôi hóa. Không có bất kỳ thay đổi hình thái nào như phì đại, giãn nở, xơ hóa hoặc dị tật bẩm sinh (Hình 1). Sự dày lên của thành mạch chủ yếu được quan sát thấy ở các lớp nội mạc, không có lắng đọng lipid hoặc thâm nhiễm tế bào viêm. Vết nhuộm đàn hồi cho thấy sự phân mảnh dày lên của lớp đàn hồi. Hình ảnh thiếu máu cơ tim, thoái hóa tế bào cơ tim mới và sẹo xơ cũ. Xơ hóa nội tâm mạc có lắng đọng canxi.



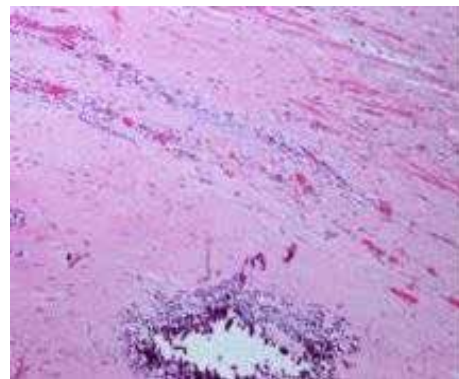
Ổ nhồi máu mới (H&E x 20)



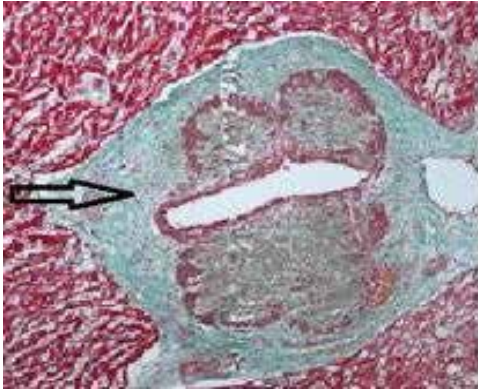
Tế bào cơ tim thoái hóa (H&E x 40)



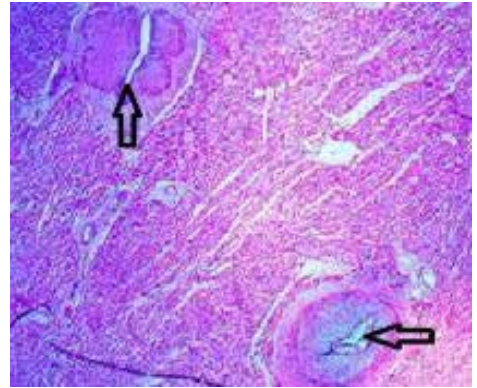
Sẹo xơ cũ (H&E x 20)



Ổ vôi hóa nội tâm mạc (H&E x 20)



Xơ hóa quanh mạch (3 màu x 20)



Xơ hóa áo trong, hẹp lòng mạch

Hình 1. Hình ảnh tổn thương mô bệnh học tim của tử thi Phạm H.T.P.

Theo những tổn thương mô bệnh học này, phù hợp với đặc điểm tổn thương bệnh lý loạn sản sợi cơ động mạch (Fibromuscular dysplasia - FMD), thuộc phân nhóm mô bệnh học là xơ hóa nội mạc. Biểu hiện thiếu máu cục bộ sớm trong cơ tim (thoái hóa hoại tử tế bào cơ tim, thâm nhiễm tế bào viêm kẽ, xơ hóa cơ tim và co giật, tím tái trong giai đoạn trước khi chết) cho thấy nạn nhân chết do tổn thương tim do thiếu máu cục bộ sau do loạn sản hóa sợi cơ mạch vành gây chít hẹp lòng mạch.

2. Chùm ca bệnh đột tử ở trẻ em do bệnh bạch cầu cấp

Trường hợp 1: Giàng A. P. nữ giới, sinh năm 2015, mất ngày 10/7/2022 (7 tuổi), tại Mường Chà, Điện Biên. Nạn nhân xuất hiện mệt mỏi, khám và điều trị tại phòng khám tư, quá trình điều trị xuất hiện các triệu chứng khó thở, co giật. Nghi ngờ sốc phản vệ chuyển cấp cứu tại trung tâm y tế Mường Lay, tử vong sau 1 giờ.

Trường hợp 2: Nguyễn H. P. nam giới, sinh 7/2021, tử vong 2/3/2022 (9 tháng tuổi) tại Đống Đa, Hà Nội. Người nhà phát hiện trẻ tử vong khi đang ngủ. Trước đó trẻ hoàn toàn bình thường, không biểu hiện triệu chứng bất thường.

Trường hợp 3: Phạm T. B. C. nữ giới, sinh

3/2021, tử vong 4/2022 (14 tháng tuổi), tại Phúc Thọ, Hà Nội. Trẻ có biểu hiện ho, sổ mũi gia đình cho uống và tiêm Cefotaxime. Sau tiêm, cháu có biểu hiện tím tái, được sơ cứu, cấp cứu tại Trạm y tế xã không kết quả.

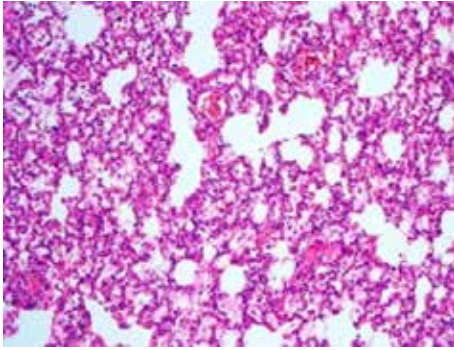
Khai thác tiền sử 3 trường hợp trên đều chưa được khám và chẩn đoán leukemia. Cơ quan chức năng yêu cầu giám định pháp y, xác định nguyên tử vong. Quá trình khám nghiệm không phát hiện dấu vết thương tích bên ngoài, các tạng sung huyết, không phát hiện bất thường trên đại thể, phổi loang lỗ đỏ, phù, kèm vài xuất huyết dạng chấm đám nhỏ. Lấy toàn bộ phủ tạng làm xét nghiệm bổ sung: xét nghiệm độc chất, mô bệnh học, test COVID...

Kết quả: xét nghiệm không tìm thấy các chất độc thường gặp. Test COVID âm tính. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học: phổi phù, lòng phế nang chứa dịch hồng và đại thực bào, một số vùng xẹp. Vách phế nang dày, mao mạch dẫn lòng hồng cầu rải rác, nhiều tế bào kích thước lớn không đều, bào tương rộng ưa toan, nhân lớn chia múi, hạt nhân rõ (kích thước 2 - 4 lần hồng cầu). Động - tĩnh mạch phổi hồng cầu và tế bào bất thường. Các tạng cấu tạo mô học bình thường sung huyết, nhiều tế

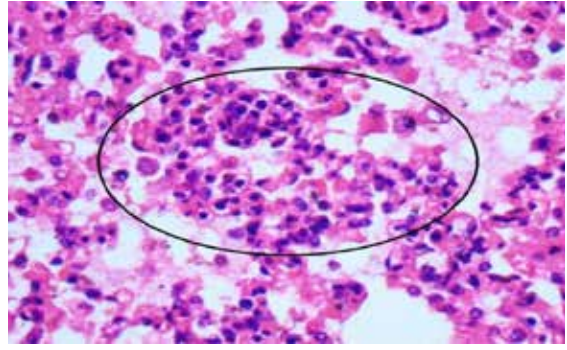
bào bất thường trong lòng mạch, mô kẽ và trong mạch bạch huyết.

Kết luận mô bệnh học: các tạng trong giới hạn mô học bình thường, có tế bào bất thường trong máu, tập trung nhiều ở phổi. Phù phổi.

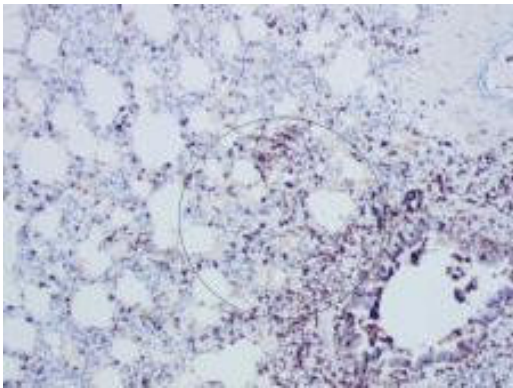
Sau khi tham khảo ý kiến chuyên gia chỉ định nhuộm hóa mô miễn dịch lách và phổi với 2 dấu ấn LCA và Myeloperoxidase (MPO) cho bệnh Leukemia. Kết quả tế bào u dương tính với 2 dấu ấn trên.



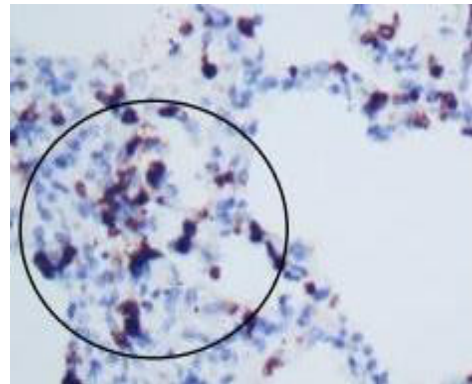
Phổi xẹp, phù (H&E x 10)



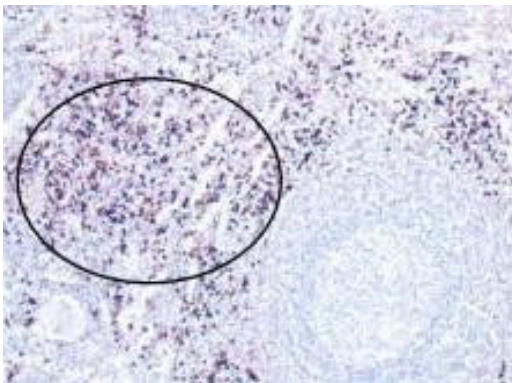
TB U trong mao mạch vách phế nang (H&E x 20)



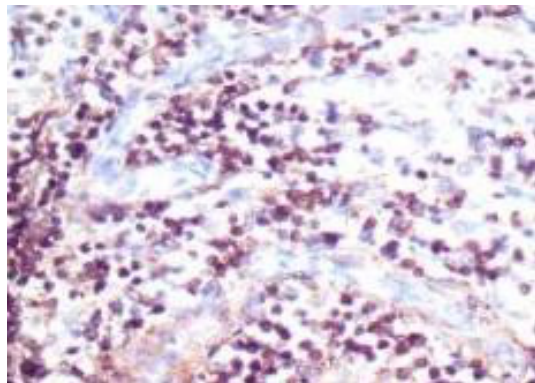
Tế bào U (+) với marker LCA (x10)



Tế bào U dương tính với MPO (x10)



Lách: Tế bào U (+) với LCA (x10)



Lách: Tế bào U (+) với MPO (x40)

Hình 2. Hình ảnh mô bệnh học nhuộm H&E và hóa mô miễn dịch

IV. BÀN LUẬN

Nhồi máu cơ tim ở trẻ em rất hiếm gặp, đặc biệt là trẻ dưới 1 tuổi. Trường hợp trong báo cáo của chúng tôi, nạn nhân không có các biểu hiện lâm sàng bệnh lý, giải phẫu thi thể không phát hiện thấy các tổn thương trên đại thể. Xét nghiệm mô bệnh học tim có các tổn thương gồm dày áo trong theo chu vi lòng động mạch. Sự dày lên của thành mạch chủ yếu được quan sát thấy ở các lớp nội mạc, không có lắng đọng lipid hoặc thâm nhiễm tế bào viêm, các sẹo xơ cũ, ổ nhồi máu cơ tim cấp tính.

Với đặc điểm tổn thương mô bệnh học nêu trên, qua nghiên cứu tài liệu có thể chẩn đoán nguyên nhân gây chít hẹp lòng mạch là bệnh lý loạn sản sợi cơ (Fibromuscular dysplasia - FMD).

Các dấu hiệu, sự dày lên của thành mạch chủ yếu được quan sát thấy ở các lớp nội mạc, không có lắng đọng lipid hoặc thâm nhiễm tế bào viêm... Có thể loại trừ đối với các bệnh lý như xơ mỡ động mạch, viêm động mạch trong bệnh Kawasaki, hay hậu quả của hội chứng thận hư...

Fibromuscular dysplasia - FMD là một bệnh mạch máu duy nhất không liên quan đến xơ vữa động mạch hoặc viêm. Sinh bệnh học của nó được cho là có liên quan đến yếu tố đột biến Gene. FMD có thể xảy ra ở các động mạch khắp cơ thể và các đặc điểm lâm sàng của nó thay đổi tùy theo vị trí liên quan, mức độ hẹp hoặc các biến chứng kèm theo như bóc tách hoặc phình động mạch. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng FMD xảy ra phổ biến nhất ở các động mạch thận và tỷ lệ mắc bệnh FMD ở thận là khoảng 3% - 4%. Cơ quan đăng ký loạn sản sợi cơ Hoa Kỳ (US FMD Registry), được thành lập vào năm 2008, đã phát hiện ra rằng FMD động mạch cảnh ngoài sọ xảy ra thường xuyên như bệnh thận. Tuy nhiên, nghiên cứu chưa số liệu đủ để xác định mức độ phổ biến của FMD ở

nhiều vùng có mạch máu vì hầu hết các nghiên cứu hình ảnh đều tập trung vào vùng đầu hoặc vùng bụng.

Một số đặc điểm nhồi máu cơ tim ở trẻ em gây khó khăn cho việc xác định mức độ phổ biến của nó. Nhiều trường hợp nhồi máu cơ tim ở trẻ em chỉ có các triệu chứng nhẹ hoặc không đặc hiệu và do đó không đến bệnh viện trước khi tình trạng tiến triển nặng. Việc chẩn đoán nhồi máu cơ tim đòi hỏi các kỹ thuật phức tạp và đắt tiền như chụp động mạch hoặc hình ảnh độ phân giải cao, hoặc khám nghiệm tử thi. Trong thực tế khám nghiệm tử thi nhiều khi không chẩn đoán được nguyên nhân vì các động mạch cỡ trung bình hoặc nhỏ thường không được khám phá kỹ lưỡng. Ngoài ra, trong trường hợp này, động mạch thận và động mạch cảnh không được khảo sát và kiểm tra.

Xơ hóa nội mạc, một phân nhóm bệnh FMD hiếm gặp thường thấy ở trẻ em, tuy có thể xảy ra khá thường xuyên ở mạch vành người lớn. Các đặc điểm mô bệnh học của FMD mạch vành cần được xác định để chẩn đoán chính xác, cần thấy rõ lớp nội mạc dày lên không liên quan đến xơ vữa động mạch hoặc viêm cũng có thể do tổn thương nội mô do chấn thương do tăng huyết áp, viêm mạch, sử dụng thuốc (đặc biệt là cocain), hút thuốc hoặc bẩm sinh dị thường. Tuy nhiên, các nghiên cứu bệnh học của FMD mạch vành còn hạn chế, để nghiên cứu sâu hơn, vai trò của các nhà nghiên cứu bệnh học pháp y, những người thực hiện khám nghiệm tử thi là rất quan trọng. Quy trình khám nghiệm tử thi trực tiếp cung cấp những phát hiện rõ ràng về động mạch vành mà không bị lẫn lộn bởi những bệnh khác. Ngoài ra, khi nghi ngờ FMD mạch vành, khu vực mạch máu thường xuyên bị ảnh hưởng bởi FMD cần được khảo sát kỹ lưỡng và thu mẫu để nghiên cứu mô bệnh học. Ngoài nhuộm bằng phương pháp H&E thường

quy, cần thiết nhuộm phương pháp đặc biệt (PAS, 3 màu trichrom vert và nhuộm ngấm bạc).

Đối với chùm ca bệnh chết đột ngột do bệnh bạch cầu cấp. Theo các báo cáo trên thế giới, bệnh Bạch cầu cấp (Acute Leukemia) là bệnh ác tính phổ biến ở trẻ em, chiếm 1/4 các bệnh ung thư và 72% ung thư máu ở trẻ em. Tỷ lệ mắc khoảng 2 - 5/100.000 trẻ tập trung trong độ tuổi từ 2 đến 5.⁵ Có nhiều phương pháp chẩn đoán, xác định leukemia như: xét nghiệm máu ngoại vi, tủy đồ, nhuộm hóa mô miễn dịch, giải trình tự gen... Nhuộm hóa mô miễn dịch với nhiều dấu ấn đặc hiệu cho phép xác định dòng lympho non (lymphoblastic), dòng lympho bào mạn tính, dòng bạch cầu nguyên bào tủy mạn tính. LCA là dấu ấn đặc hiệu cho tế bào dòng lympho, Myeloperoxidase là dấu ấn đặc hiệu cho tế bào non hay tế bào ác tính nguồn gốc tủy xương.

Thuyên tắc phổi (PE) trong bệnh bạch cầu cấp là một trong những biến chứng thường gặp, hậu quả nặng nề. Khoảng 90% các trường hợp thuyên tắc mạch phổi xảy ra trong thời kỳ khởi phát, 10% còn lại gặp trong quá trình điều trị.⁶

3 trường hợp trong báo cáo của chúng tôi là những trẻ em bị chết đột ngột, lớn nhất 7 tuổi, trẻ bé nhất hai tháng tuổi, ở các địa phương khác nhau. Đều chưa được thăm khám, chẩn đoán và điều trị bệnh máu ác tính. Các trường hợp trên đều tới cơ sở y tế khám, cấp cứu vì những lý do khác nhau nhưng đều chưa được chẩn đoán xác định bệnh lý cụ thể trước khi tử vong. Giám định Pháp Y đều không phát hiện bất thường trên đại thể, ngoại trừ phổi hơi phù và ít chấm xuất huyết nhỏ. Trên tiêu bản mô bệnh học (HE) chúng tôi phát hiện có tế bào bất thường trong mạch các tạng với mật độ khác nhau, tập trung, điển hình ở mao mạch phế nang và lách. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch tế bào U dương tính với 2 dấu ấn LCA và Myeloperoxidase cho phép khẳng định có tế

bào non (ác tính) nguồn gốc tủy xương trong máu ngoại vi (bệnh Leukemia).

Như vậy, có thể kết luận nguyên nhân tử vong của chùm ca bệnh có tế bào ác tính thuộc dòng tủy (leukemia) là suy hô hấp cấp do thuyên tắc mạch phổi do huyết khối ung thư và phù phổi.

V. KẾT LUẬN

Báo cáo của chúng tôi với mục đích thông báo một số trường hợp đột tử ở trẻ khó xác định nguyên nhân và hiếm gặp trong thực hành giám định pháp y. Trường hợp nhồi máu cơ tim (cũ và cấp tính) do dày lớp áo trong của các động mạch trong cơ tim và mạch vành, chít hẹp lòng mạch (90%) là một trường hợp rất hiếm gặp. Nguyên nhân do bệnh lý loạn sản sợi cơ động mạch (Fibromuscular dysplasia - FMD), thuộc phân nhóm mô bệnh học là xơ hóa nội mạc. Đã có nhiều báo cáo trên thế giới về bệnh lý FMD ở người lớn, nhưng có rất ít báo cáo về bệnh lý này ở trẻ em, đặc biệt là trẻ sơ sinh.

Đối với chùm ca bệnh máu ác tính (leukemia), là những trường hợp rất khó chẩn đoán trong thực hành giám định pháp y do thông tin nghèo nàn, trên đại thể không có gì đặc biệt. Thực tế các trường hợp này khi khám nghiệm thường hướng tới một số nguyên nhân hay gặp ở trẻ em như viêm phế quản-phổi, dị vật đường thở...

Như vậy, tất cả các trường hợp được báo cáo trên cho thấy, xét nghiệm mô bệnh học rất có ý nghĩa trong giám định pháp y. Ngoài phương pháp nhuộm H&E thường quy, cần tham khảo ý kiến các chuyên gia về sử dụng các phương pháp nhuộm đặc biệt (PAS, 3 màu, ngấm bạc...) và nhuộm hóa mô miễn dịch với các Marker đặc hiệu trong một số trường hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Papneja K, Chan AK, Mondal TK, Paes

B. Myocardial Infarction in Neonates: A Review of an Entity with Significant Morbidity and Mortality. *Pediatr Cardiol.* 2017; 38(3): 427-441. doi: 10.1007/s00246-016-1556-7.

2. Somers GR, Smith CR, Perrin DG, Wilson GJ, Taylor GP. Sudden unexpected death in infancy and childhood due to undiagnosed neoplasia: an autopsy study. *Am J Forensic Med Pathol.* 2006; 27(1): 64-69. doi: 10.1097/01.paf.0000203267.91806.ed.

3. Milei J, Ottaviani G, Lavezzi AM, Grana DR, Stella I, Maturri L. Perinatal and infant early atherosclerotic coronary lesions. *Can J Cardiol.* 2008; 24(2): 137-141. doi: 10.1016/s0828-282x(08)70570-1.

4. Suryawanshi SP, Das B, Patnaik AN.

Myocardial infarction in children: Two interesting cases. *Ann Pediatr Cardiol.* 2011; 4(1): 81-83. doi: 10.4103/0974-2069.79633.

5. Slats AM, Egeler RM, van der Does-van den Berg A, et al. Causes of death--other than progressive leukemia--in childhood acute lymphoblastic (ALL) and myeloid leukemia (AML): the Dutch Childhood Oncology Group experience. *Leukemia.* 2005; 19(4): 537-544. doi: 10.1038/sj.leu.2403665.

6. Rodriguez V. Thrombosis Complications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Risk Factors, Management, and Prevention: Is There Any Role for Pharmacologic Prophylaxis? *Front Pediatr.* 2022; 10: 828702. doi: 10.3389/fped.2022.828702.

Summary

SUDDEN UNEXPLAINED DEATH IN CHILDREN WITH RARE CAUSES IDENTIFIED BY FORENSIC MEDICAL EXAMINATION

From 2/2022 to 7/2022, we performed forensic examination and discovered four cases of sudden infant death due to rare, difficult to diagnose, or easily confused with other causes of death. Recoded causes of deaths were heart attack (1/4, 25%) and pulmonary embolism (3/4, 75%). To confirm the causes, we combined histological assessment with specific staining (PAS, Trichrome, and Argentophil) and immunohistochemical staining using the LCA and Myeloperoxidase markers. These methods reveal that, in the case of myocardial infarction, death was caused by fibrosis and narrowing of the arteries in the heart; and in the cases of pulmonary embolism, death was caused by acute leukemia leading to thromboembolic complications. This report provides information on the rare causes of sudden infant death and underlines the importance of pathologic assessment of causes.

Keywords: Sudden Unexplained Death in Childhood, acute myocardial infarction, Acute Leukemia.