

BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP BIẾN DẠNG KHUÔN MẶT NGHIÊM TRỌNG KÈM RỐI LOẠN CHỨC NĂNG ĐA CƠ QUAN Ở MỘT BỆNH NHÂN MẮC HỘI CHỨNG MELKERSSON ROSENTHAL 15 NĂM KHÔNG ĐƯỢC CHẨN ĐOÁN

Nguyễn Phan Tú Dung¹, Trần Trung Tín¹

TÓM TẮT

Hội chứng Melkersson-Rosenthal (MRS) là một bệnh hiếm gặp với bộ ba triệu chứng kinh điển bao gồm phù nề mặt tái diễn, liệt mặt tái diễn và nứt lưỡi. Hai hoặc ba trong bộ ba triệu chứng cổ điển là cần thiết để chẩn đoán MRS. Corticosteroid được xem là thuốc điều trị chính. Triamcinolone acetonide có thể được sử dụng trong điều trị phù nề mặt kết hợp với kháng sinh đường uống như minocycline, doxycycline.

SUMMARY

SIGNIFICANT FACIAL DEFORMITY WITH MULTIPLE DYSFUNCTIONS IN A PATIENT WITH A 15-YEAR-UNDIAGNOSED MELKERSSON-ROSENTHAL SYNDROME

Melkerson-Rosenthal syndrome is a rare disorder of unknown aetiology and characterized by the triad of oro-facial edema, facial nerve palsy, and furrowing of the tongue. Two or more of the above are essential for making a clinical diagnosis. The mainstay of treatment is corticosteroids. Intralesional triamcinolone acetonide may be used for the treatment of oro-facial edema, along with oral minocycline, doxycycline.

I. GIỚI THIỆU

Hội chứng Melkersson-Rosenthal (MRS) là một bệnh hiếm gặp với bộ ba triệu chứng kinh điển bao gồm phù nề mặt tái diễn, liệt mặt tái diễn và nứt lưỡi. Bệnh này hay bị chẩn đoán nhầm với u xơ thần kinh (NF), và nếu không được chẩn đoán và điều trị đúng có thể gây ra biến dạng mặt đáng kể, rối loạn chức năng đa cơ quan, gây ảnh hưởng đến đời sống và sức khỏe tâm thần của người bệnh.

Chúng tôi trình bày một ca bệnh nam giới 35 tuổi, tiền sử 15 năm khuôn mặt bị biến dạng nghiêm trọng với triệu chứng khó thở theo tư thế, giọng khàn, hậu quả dẫn đến chứng sợ xã hội kèm theo trầm cảm nặng.

II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân là một nam giới 35 tuổi bị biến dạng khuôn mặt nghiêm trọng, khó thở và khó

nuốt trong suốt 15 năm. Đầu tiên, bệnh nhân xuất hiện đau và sưng mặt trái tăng lên và lan sang mặt bên phải kèm theo môi bị phù nề đáng kể. Bệnh nhân không đau bụng, không tiêu chảy, không có biểu hiện như trĩ đau hay đau tai. Mặc dù đã đi khám ở nhiều nơi nhưng tình trạng đau và sưng mặt của bệnh nhân ngày càng trầm trọng hơn và chưa được chẩn đoán rõ ràng. Môi và khuôn mặt bị biến dạng ngày càng nặng dẫn đến hậu quả bệnh nhân cảm thấy khó nuốt và khó thở thường xuyên. Thậm chí, bệnh nhân cảm thấy khó thở trong tư thế nằm ngửa khi ngủ, vì thế anh đã không nằm ngủ được hơn 10 năm nay, thay vào đó luôn ngủ ở tư thế ngồi.

Khuôn mặt bị biến dạng nặng nề khiến bệnh nhân bị cô lập trong xã hội, gây ra các vấn đề sức khỏe tâm thần nghiêm trọng. Bệnh nhân được chẩn đoán mắc chứng rối loạn lo âu, đã ly hôn và chỉ đi ra ngoài nơi công cộng khi đã che kín mặt. Bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý đáng kể ngoại trừ mổ cắt ruột thừa khi trẻ. Không có tiền sử bệnh Crohn, bệnh sarcoidosis. Bệnh nhân không hút thuốc, không uống rượu, không sử dụng chất gây nghiện. Trong gia đình không ai bị biến dạng khuôn mặt. Không có tiền sử dị ứng. Không dùng thuốc gì.

Vào Bệnh viện ghi nhận: bệnh nhân có biểu hiện toàn mặt, mặt dưới chảy xệ hoàn toàn, khối cơ nửa mặt dưới phì đại quá mức, kéo căng toàn bộ mặt dưới, mí dưới lật do sức căng chảy xệ, cơ mặt liệt hoàn toàn, khoang tiền đình miệng dẫn rộng tạo khoang chứa hơn 500ml, niêm mạc môi miệng dày phù nề, tăng sinh mạch máu, chiều dài khoảng da dư từ chân răng đến mép môi khoảng 15cm, da vùng cổ chùng thong khoảng 15cm, xương mũi phì đại, nghe kém, lưỡi không có tổn thương.



¹Bệnh viện JW Hàn Quốc

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phan Tú Dung

Email: drdungphanquoc@gmail.com

Ngày nhận bài: 27.9.2022

Ngày phản biện khoa học: 27.10.2022

Ngày duyệt bài: 10.11.2022



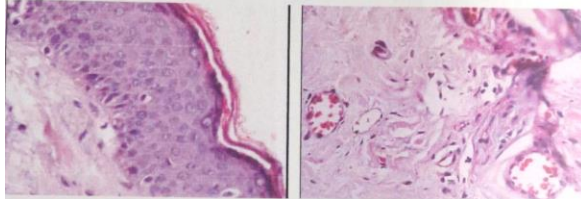
Hình 1: Hình ảnh gương mặt chảy xệ, phù nề lúc vào viện

Kết quả cận lâm sàng:

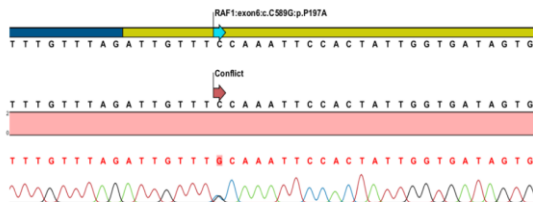
- MRI đầu mặt cổ: Dày thâm nhiễm lan tỏa mô mềm dưới da vùng má hai bên. Khả năng Subcutaneous Fibromatosis. Không thấy khối chướng chỗ nội sọ.

- Điện cơ: Lần 1: Có biểu hiện tổn thương hoàn toàn dây thần kinh sọ V, VII cả hai bên; mức độ khá nặng nề, teo nặng nề các cơ vùng mặt cả hai bên. Lần 2: Mất hoàn toàn đáp ứng vận động ở các cơ vòng mi và môi của dây VII. Hoàn toàn không tìm thấy tín hiệu điện tử các cơ vòng môi. Không còn cấu trúc cơ. Cơ trán còn một số dấu hiệu của một vài sợi cơ đã bị xơ hóa nặng nề. Kết luận: Tổn thương hoàn toàn dây thần kinh VII, mất hết các cấu trúc cơ ở vùng mặt.

- Giải phẫu bệnh lý 5 mẫu thử gồm: Rãnh mũi mép phải, rãnh mũi mép trái, cằm, rãnh mép miệng phải, rãnh mép miệng trái. Kết quả: cả năm mẫu thử gồm mô da với lớp biểu mô lát tầng sừng hóa bình thường, các thành phần phụ của da, nang lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi bình thường. Bên dưới là mô liên kết đệm lỏng lẻo, có thâm nhập tế bào viêm mạn tính.

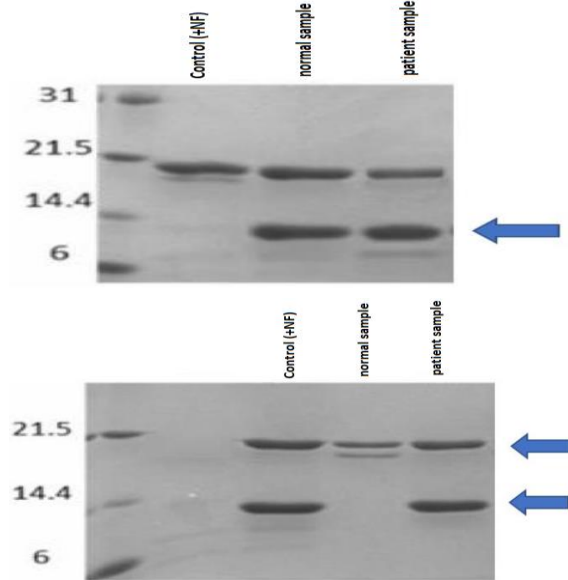


Hình 2: Tẩm nhuộm Lympho bào trong mô liên kết dưới da

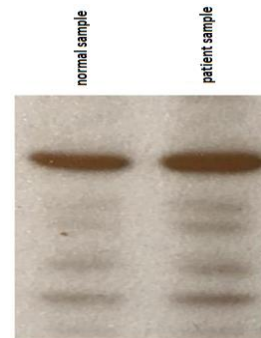


Hình 3: Trình tự sắp xếp gen và đột biến gen RAF1

- Xét nghiệm di truyền đột biến RAF1 với sự thay thế Cytosin thành Guanin ở vị trí 589.
- Xét nghiệm kháng thể ANA: âm tính.
- Nội soi Tai-Mũi-Họng không có phát hiện nào đáng kể.
- CT Scan 3D vùng sọ não; không ghi nhận bất thường cấu trúc xương sọ.



Hình 4: Kiểm tra kháng thể



Hình 5: Gelsolin antibody testing

Chẩn đoán: Hội chứng Melkersson Rosenthal
 Kế hoạch điều trị: là một bệnh tự miễn, gây biến dạng nghiêm trọng gương mặt, ảnh hưởng về đời sống tinh thần và chức năng sống. Phải phối hợp điều trị nội khoa và phẫu thuật tạo hình thẩm mỹ. Trong đó, dự kiến số lần phẫu thuật tái tạo gương mặt từ 5-6 lần trong vòng 2 năm, kết hợp điều trị nội khoa để ngăn ngừa tái phát.

Kết quả điều trị:

- Bệnh nhân được chẩn đoán mắc MRS. Điều trị nội khoa phác đồ MRS với steroid, kháng sinh, vitamin và đeo đai định hình mặt.

- Điều trị ngoại khoa 2 lần: Lần 1 phẫu thuật tái tạo chảy xệ vùng má và cổ kéo dài hơn 10

giờ. Phẫu thuật lần 2 tái tạo vùng môi trên và dưới kéo dài 9 giờ.

- Cùng với điều trị bằng thuốc, bệnh nhân cũng được điều trị bằng liệu pháp tâm lý cho chứng sợ xã hội và rối loạn lo âu.

- Sau hai tháng, bệnh nhân có sự cải thiện triệu chứng đáng kể. Bệnh nhân giọng nói rõ, dễ nghe. Nuốt dễ dàng. Bệnh nhân đã ngủ được tư thế nằm mà không khó thở. Đặc biệt tình trạng chảy xệ gương mặt cải thiện 4cm chiều dài rõ rệt.



Hình 6: Sau 1 năm điều trị

III. BÀN LUẬN

Hội chứng Melkersson-Rosenthal (MRS) là một hội chứng da thần kinh hiếm gặp, được Ernst Melkersson mô tả lần đầu tiên vào năm 1928 ở một phụ nữ 35 tuổi bị phù nề mặt và liệt mặt (1). Sau đó, Rosenthal hoàn thiện bộ ba triệu chứng của hội chứng này bằng việc mô tả triệu chứng lưỡi nút (fissural tongue) vào năm 1931 (2). Tỷ lệ hiện mắc ước tính trong dân số chung là khoảng 0,08% (3). Bệnh thường khởi phát ở thập kỷ thứ 2, thứ 3 của cuộc đời (4).

Cơ chế sinh lý bệnh vẫn chưa rõ. Những giả thuyết gần đây cho rằng bệnh có liên quan đến phản ứng quá mẫn muộn đối với dị nguyên nào đó. Một số yếu tố nguy cơ như nhiễm virus, yếu tố di truyền, dị ứng hoặc bệnh tự miễn có thể đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của bệnh (5).

Bộ ba triệu chứng cổ điển của MRS bao gồm phù nề ở mặt tái phát, liệt mặt tái phát và nút lưỡi. Sự hiện diện của cả ba triệu chứng chỉ trong 8% đến 18% các trường hợp (6). Hai trên ba triệu chứng có thể được tìm thấy trong 50% trường hợp và sự kết hợp của phù nề ở mặt và liệt mặt chiếm 22% trường hợp (7), như đã thấy ở bệnh nhân của chúng tôi.

Phù nề ở mặt là đặc điểm phổ biến nhất, có thể gặp đến 82% trường hợp, đặc biệt là ở môi. Phù nề lần đầu tiên có thể xảy ra sau khi sốt, các triệu chứng nhẹ, sau đó thường giảm hẳn trong vài giờ hoặc vài ngày. Các đợt tái phát có thể kéo dài từ vài ngày đến nhiều năm, mỗi đợt tái phát kéo dài hơn và rõ ràng hơn, thậm chí phù nề có thể tồn tại vĩnh viễn (6). Bệnh nhân của chúng tôi kể lại triệu chứng khởi phát sau cơn

sốt cấp tính, sau đó thuyên giảm mà không rõ điều trị trong vài tháng. Sau đó, bệnh nhân còn bị tái phát nhiều đợt khiến tình trạng phù nề môi dưới trầm trọng hơn sau mỗi đợt. Ngoài ra, tình trạng môi dưới phù nề do tác động của trọng lực trong thời gian dài trở nên chảy xệ, làm méo mó khuôn mặt nên rất khó chẩn đoán ban đầu. (hình 1)

Liệt mặt có thể được quan sát thấy trong 30% đến 35% các trường hợp. Liệt mặt có thể ở một bên hoặc cả hai bên mặt. Chứng liệt mặt kéo dài hơn sau mỗi đợt phát bệnh và có thể tồn tại vĩnh viễn khi bệnh tiến triển. Liệt dây thần kinh sinh ba đồng thời cũng đã được báo cáo trong một số trường hợp do kết nối giải phẫu giữa hai dây thần kinh. Ở bệnh nhân của chúng tôi, tình trạng liệt mặt và liệt thần kinh sinh ba trầm trọng hơn sau mỗi đợt. Hơn nữa, môi dưới bị xệ xuống gây ra tăng áp lực lên cả hai bên dây thần kinh mặt, khiến tình trạng liệt mặt càng trầm trọng hơn.

Lưỡi nút nẻ (lingua plicata) được mô tả như những rãnh trên mặt lưng của lưỡi. Đặc điểm này được tìm thấy trong 30–80% các trường hợp mắc MRS. Vì lưỡi nút là một bất thường phổ biến trong dân số nói chung, nó trở nên ít quan trọng hơn trong chẩn đoán MRS. Bệnh nhân của chúng tôi không có triệu chứng lưỡi nút, có thể dẫn đến chẩn đoán nhầm ngay từ đầu.

U hạt hoại tử quanh mạch không đồng đặc là một dấu hiệu mô học quan trọng của MRS. Phát hiện này ủng hộ cho bằng chứng vai trò quan trọng của quá trình viêm mãn tính trong cơ chế bệnh sinh của MRS. Ngoài ra, điều quan trọng cần lưu ý là một loạt các thay đổi viêm có thể thấy trong các giai đoạn khác nhau của bệnh. Do đó, kết quả sinh thiết có thể rất khác nhau tại các thời điểm khác nhau và nếu như mô bệnh học không tìm thấy hình ảnh viêm u hạt hoại tử quanh mạch không đồng đặc không thể loại trừ bệnh vì hơn một nửa số trường hợp cũng không tìm thấy hình ảnh u hạt này (hình 2)

Về di truyền của MRS, một nghiên cứu gần đây về gia đình người Trung Quốc gốc Hán mắc MRS chỉ ra bệnh có khuynh hướng di truyền. Sau đó, Yang Pei và cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu trên 14 cá thể không có quan hệ huyết thống mắc MRS, tuy nhiên không phát hiện ra bất kỳ biến thể gây bệnh nào và kết luận MRS có tính di truyền không đồng nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mẫu DNA của bệnh nhân được giải trình tự toàn bộ Exome (WES), sau đó được xác nhận lại bằng giải trình tự Sanger. Chúng tôi tìm thấy một đột biến trong gen RAF1,

589 C> G (Hình 3), và không có đột biến nào được phát hiện trên gen POT1. RAF1 là một yếu tố thuộc MAPK, là một con đường tín hiệu quan trọng trong các lập trình tế bào phức tạp như quá trình tăng sinh, biệt hóa, phát triển, chuyển dạng và chết theo chương trình. Vì vậy, chúng tôi sử dụng phương pháp Western blot để đánh giá sự thay đổi mức độ biểu hiện protein của hai gen NF1, RAF1 ở bệnh nhân của chúng tôi. Mẫu chứng với đột biến NF được thiết kế để loại trừ bệnh U sợi thần kinh. Kết quả cho thấy biểu hiện trên NF1 không giảm, nói cách khác, bệnh nhân không có đột biến NF1; và biểu hiện RAF1 tăng lên đáng kể (Hình 4). Điều này hoàn toàn phù hợp với lý thuyết rằng RAF1 hoạt động ở phía dưới so với NF1 trong con đường tín hiệu MAPK. Vì RAF1 là một proto-oncogen, bệnh nhân cũng được thực hiện nhiều xét nghiệm để loại trừ các trường hợp ung thư. Xét nghiệm kháng thể âm tính đã loại trừ bệnh amyloidosis gelsolin di truyền (Hình 5).

Hai hoặc ba trong bộ ba triệu chứng cổ điển là cần thiết để chẩn đoán MRS. Tuy nhiên, bệnh nhân có biểu hiện của viêm mô có u hạt trên mô học kèm với ít nhất một trong hai đặc điểm lâm sàng là đủ để chẩn đoán. Bệnh nhân đến với chúng tôi trong tình trạng mô dưới chảy xệ, khuôn mặt biến dạng do phù mắt lồi đi lồi lại, liệt mặt và thần kinh sinh ba ở mức độ vừa và nặng. Vì MRS là chẩn đoán loại trừ, các chẩn đoán phân biệt của chúng tôi bao gồm bệnh viêm ruột, sarcoidosis, phù mạch đã được loại trừ do các kết quả kháng thể âm tính, mức men chuyển angiotensin trong giới hạn bình thường (Angiotensin converting enzyme) và kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch. MRI và giải trình tự gen được thực hiện để loại trừ một số căn nguyên phổ biến của các bệnh da hiếm gặp, chẳng hạn như u xơ thần kinh, cutis laxa (bệnh da chảy xệ), hoặc hereditary gelsolin amyloidosis. Hình ảnh mô bệnh học xâm nhập viêm không đặc hiệu, với phù mắt và liệt dây thần kinh mặt giúp xác nhận bệnh nhân mắc MRS trong trường hợp của chúng tôi.

Về điều trị, corticosteroid được xem là thuốc điều trị chính. Chưa có loại hoặc liều lượng corticoid cụ thể nào được coi là điều trị tối ưu cho MRS. Điều trị bằng corticoid có thể cải thiện trong 50-80% trường hợp và giúp làm giảm tái phát lên đến 60-75%. Sự kết hợp giữa

corticosteroid và kháng sinh, chẳng hạn như minocycline, roxithromycin cũng đã được sử dụng vì các kháng sinh này có thể kèm theo tác dụng chống viêm. Sự cải thiện lâm sàng đáng kể ban đầu đã được ghi nhận ở bệnh nhân của chúng tôi sau 2 tuần dùng corticoid liều cao và kháng sinh. Bệnh nhân đã giảm phù mắt (giảm 4cm so với trước khi điều trị). Ngoài ra, bệnh nhân đã có thể chuyển từ tư thế ngủ ngòai sang nằm ngửa sau khi điều trị đã chứng minh hiệu quả của corticoid trong MRS (hình 6).

V. KẾT LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp biến dạng khuôn mặt nghiêm trọng kèm rối loạn chức năng đa cơ quan ở một bệnh nhân mắc hội chứng Melkersson Rosenthal 15 năm không được chẩn đoán, được điều trị bằng corticosteroid, kháng sinh kết hợp với phẫu thuật tạo hình gương mặt 2 lần. Hiện ca bệnh đang được theo dõi, và dự kiến sẽ tiếp tục điều trị nội khoa và phẫu thuật tiếp theo 6 lần để tạo hình gương mặt chảy xệ, ca bệnh dự kiến điều trị trong 2 năm. Đây là căn bệnh hiếm gặp trên thế giới, các hiểu biết về nguyên nhân và phương pháp điều trị chưa được hiểu biết đầy đủ và là trường hợp đầu tiên được báo cáo tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Melkersson E.** Ett fall av recideverande facial spares. Samband Med Angioneurotisk Odem Hygeia (Stockholm) 1928;90:737-741.
2. **Rosenthal C.** Klinisch-erbbiologischer Beitrag zur konstitutionspathologie. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie 1931;131:475-501.
3. **Hornstein OP.** Melkersson-Rosenthal syndrome. A neuro-muco-cutaneous disease of complex origin. Curr Probl Dermatol 1973;5:117-56.
4. **Ziem PE, Pfrommer C, Goerd S, Orfanos CE, Blume-Peytavi U.** Melkersson-Rosenthal syndrome in childhood: a challenge in differential diagnosis and treatment. The British journal of dermatology 2000;143:860-3.
5. **Desai SD, Dumraliya P, Mehta D.** Melkersson-Rosenthal syndrome. J Neurosci Rural Pract 2014;5:S112-4.
6. **Zimmer WM, Rogers RS, 3rd, Reeve CM, Sheridan PJ.** Orofacial manifestations of Melkersson-Rosenthal syndrome. A study of 42 patients and review of 220 cases from the literature. Oral surgery, oral medicine, and oral pathology 1992;74:610-9.
7. **Basman A, Gumusok M, Degerli S, Kaya M, Toraman Alkurt M.** Melkersson-rosenthal syndrome: a case report. J Istanbul Univ Fac Dent 2017;51:42-45.