

## HỘI CHỨNG NÃO SAU CÓ HỒI PHỤC (PRES) SAU GHÉP GAN Ở TRẺ EM: BÁO CÁO CA BỆNH

Hoàng Tuấn Khang<sup>1</sup>, Lê Đình Công<sup>2</sup>, Đặng Ánh Dương<sup>3</sup>, Phạm Thị Hải Yến<sup>1</sup>, Đỗ Văn Đô<sup>1</sup>, Vũ Mạnh Hoàn<sup>4</sup>, Nguyễn Phạm Anh Hoa<sup>1</sup>, Phạm Duy Hiền<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Khoa Gan mật, Bệnh viện Nhi Trung ương

<sup>2</sup>Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Nhi Trung ương

<sup>3</sup>Khoa Điều trị tích cực Ngoại khoa, Bệnh viện Nhi Trung ương

<sup>4</sup>Trung tâm Ngoại tổng hợp, Bệnh viện Nhi Trung ương

### TÓM TẮT

Hội chứng não sau có hồi phục (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) là một rối loạn với các triệu chứng thần kinh đa dạng và tổn thương não trên chẩn đoán hình ảnh biểu hiện của phù não do rối loạn vận mạch. Cả triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng thường tự hồi phục khi bệnh được giải quyết kịp thời. Các yếu tố nguy cơ của hội chứng PRES là sử dụng thuốc độc tế bào, nhiễm khuẩn, bệnh lý thận và bệnh tự miễn. Cần chẩn đoán sớm hội chứng PRES, loại bỏ các yếu tố nguy cơ, kiểm soát huyết áp và tình trạng co giật để đảm bảo tổn thương não có thể hồi phục hoàn toàn. Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ nam, 14 tuổi, sau ghép gan có biểu hiện co giật, nhìn mờ, tăng huyết áp mới xuất hiện. Cộng hưởng từ sọ não (MRI) khảo sát thấy các tổn thương điển hình của hội chứng PRES. Các triệu chứng phục hồi hoàn toàn sau điều trị. Bác sĩ lâm sàng cần lưu ý hội chứng PRES ở những bệnh nhân xuất hiện triệu chứng thần kinh cấp tính sau ghép tạng.

**Từ khóa:** Hội chứng não sau có hồi phục, PRES, ghép gan, trẻ em.

### ABSTRACT

POSTERIOR REVERSIBLE ENCEPHALOPATHY SYNDROME AFTER PEDIATRIC LIVER TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Hoang Tuan Khang<sup>1</sup>, Le Dinh Cong<sup>2</sup>, Dang Anh Duong<sup>3</sup>, Pham Thi Hai Yen<sup>1</sup>, Do Van Do<sup>1</sup>, Vu Manh Hoan<sup>4</sup>, Nguyen Pham Anh Hoa<sup>1</sup>, Pham Duy Hien<sup>4</sup>

Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) is a disorder characterized by a wide range of neurological signs, symptoms and distinctive neuroimaging findings reflecting vasogenic edema. Both clinical and imaging characteristics are usually reversible if treated promptly. PRES frequently develops in the context of cytotoxic medication, sepsis, renal disease or autoimmune disorders. Early diagnosis of PRES, risk factors treatment, blood pressure lowering and convulsion control, are essential to ensure a full recovery of brain injury. We report a 14 - year - old boy who presented with seizures, blurred vision, and new hypertension after liver transplantation. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed and showed the typical lesions of PRES syndrome. Symptoms fully recovered afterward. Clinicians should consider PRES in patients who develop acute neurological symptoms after solid organ transplantation.

**Keywords:** Reversible posterior encephalopathy syndrome, PRES, liver transplant, children.

Ngày nhận bài: 12/10/2023. Ngày chỉnh sửa: 20/11/2023. Chấp thuận đăng: 29/11/2023

Tác giả liên hệ: Hoàng Tuấn Khang. Email: Hoangtuankhang93@gmail.com. SĐT: 0362578897

## Hội chứng não sau có hồi phục (PRES) sau ghép gan ở trẻ em...

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Co giật là triệu chứng chính nằm trong các biến chứng thần kinh có thể xảy ra ở bệnh nhân sau ghép tạng. Các nguyên nhân cần chú ý là rối loạn điện giải, tăng huyết áp do thuốc, xuất huyết não do rối loạn đông máu, nhiễm trùng thần kinh trung ương và hội chứng PRES. Định hướng nguyên nhân gây co giật ở trẻ em còn gặp nhiều khó khăn do bệnh nhân không thể mô tả đầy đủ và chính xác các triệu chứng cơ năng. Hội chứng não sau có hồi phục (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome - PRES) được Hinchev và cộng sự mô tả lần đầu tiên vào năm 1996 [1]. Bệnh nhân mắc hội chứng PRES biểu hiện giảm tri giác, co giật, đau đầu, rối loạn thị giác và các dấu hiệu thần kinh khu trú khác. Cộng hưởng từ sọ não thấy hình ảnh phù mạch thường tổn thương ở thùy đỉnh và thùy chẩm đối xứng hai bên. Tần suất của hội chứng PRES ở trẻ em sử dụng thuốc ức chế miễn dịch sau ghép tạng hoặc ghép tủy đã được báo cáo từ 1 - 10% [2]. Chẩn đoán PRES còn gặp nhiều trở ngại do đây là một nguyên nhân hiếm gặp với triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu và cần khẳng định tổn thương trên phim MRI sọ não [1, 3, 4]. Trong khuôn khổ bài báo này, chúng tôi mô tả một trường hợp điển hình trong số các ca bệnh đã được chẩn đoán PRES tại Bệnh viện Nhi Trung ương. Bệnh nhân là trẻ nam xuất hiện co giật, nhìn mờ và tăng huyết áp trong thời gian hậu phẫu ghép gan. Chẩn đoán sớm và điều trị thích hợp đã cho kết quả tốt, trẻ hồi phục hoàn toàn và không xuất hiện biến chứng nặng hoặc di chứng thần kinh sau đó.

### II. BÁO CÁO CA BỆNH

Bệnh nhân nam, 14 tuổi, con lần 1, đẻ thường, đủ tháng, có tiền sử phẫu thuật teo đường mật bẩm sinh lúc 4 tháng tuổi. Bệnh nhân thoát mật kém, xơ gan tiến triển và có chỉ định ghép gan với điểm MELD (Model for End - Stage Liver Disease) là 21. Trẻ được ghép gan phải từ người cho sống, bất đồng nhóm máu ABO ngày 07/11/2022. Trẻ không có

tiền sử co giật và tăng huyết áp trước khi ghép gan. Bệnh nhân xuất hiện ba đợt co giật:

- Đợt 1: Ngày thứ 7 sau ghép gan, bệnh nhân xuất hiện bốn cơn giật ngắn, cơn toàn thể, kèm theo nhìn mờ. Có tăng huyết áp trước khi co giật. MRI não có giãn nhẹ não thất hai bên và vài nốt tổn thương chất trắng rải rác. Điện não đồ có hình ảnh sóng động kinh. Sau khi được cắt cơn giật bằng Midazolam và duy trì Levetiracetam (Keppra) 20mg/kg uống mỗi ngày, bệnh nhân không co giật trở lại, thị lực tự hồi phục.

- Đợt 2: Sau ghép gan tháng thứ hai, bệnh nhân xuất hiện cơn co giật toàn thể kéo dài 5 phút, không nhìn mờ, không tăng huyết áp trước cơn giật. Trẻ vẫn được duy trì và tăng liều Keppra 40mg/kg uống mỗi ngày.

- Đợt 3: Tháng thứ ba sau ghép gan, bệnh nhân đau đầu nhẹ, kèm theo buồn nôn, hai mắt nhìn mờ dần. Bệnh nhân xuất hiện bốn cơn co giật toàn thể ưu thế bên trái, cơn ngắn khoảng một phút, trong cơn mất ý thức, sau cơn trẻ tỉnh. Khám lâm sàng ghi nhận da niêm mạc vàng nhẹ, phổi thông khí đều, không khó thở, tần số tim 110 lần/phút, tăng huyết áp mới xuất hiện trước khi co giật với giá trị cao nhất 150/95 mmHg, thân nhiệt 37°C, nhịp thở 20 lần/phút, bụng mềm. Khám thần kinh đánh giá bệnh nhân tỉnh, trả lời đúng, Glasgow 12 điểm, đồng tử hai bên đều 3mm, có phản xạ ánh sáng. Trẻ không liệt vận động, không có dấu hiệu thần kinh khu trú. Soi đáy mắt bình thường.

Kết quả cận lâm sàng tại đợt co giật gần nhất được thể hiện qua Bảng 1 và Bảng 2. Bệnh nhân có tình trạng suy thận do thuốc (sử dụng Colistin, Vancomycin, Meropenem để điều trị tình trạng nhiễm trùng đường mật dai dẳng, nhiễm trùng huyết). Ngoài ra, bệnh nhân có hạ magie máu là 0,47 mmol/L. Đường máu, điện giải khác và đông máu cơ bản trong giới hạn bình thường. Nồng độ Tacrolimus đáy là 10,5 ng/mL.

**Bảng 1:** Xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh nhân

	BC*	NEU*	Hb*	TC*	Ure	Creatinin	CRP	Canxi TP*	Mg <sup>++</sup>	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>
Đơn vị	G/L	%	g/L	G/L	mmol/L	μmol/L	mg/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L	mmol/L
Giá trị	2,32	45%	84	75	7,9	104	29,1	3	0,47	137	4,9

\*BC: Bạch cầu, NEU: Bạch cầu trung tính, Hb: Huyết sắc tố, TC: Tiểu cầu, TP: toàn phần

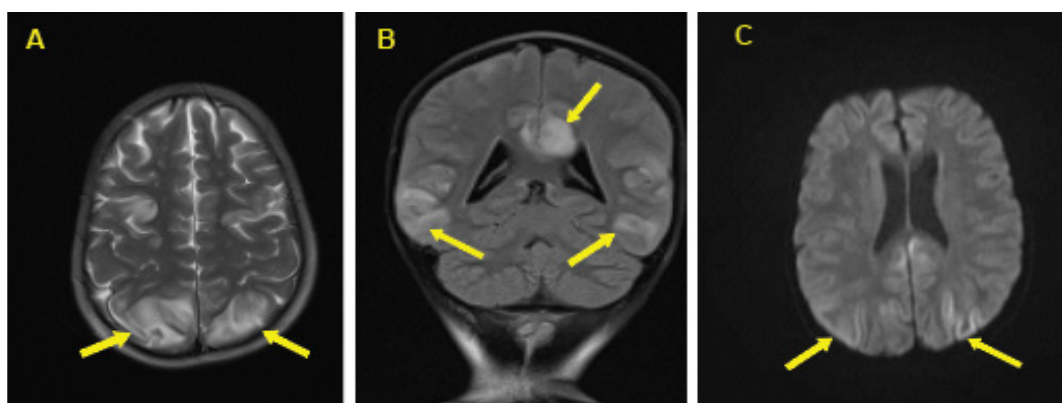
## Hội chứng não sau có hồi phục (PRES) sau ghép gan ở trẻ em...

**Bảng 2:** Xét nghiệm cận lâm sàng của bệnh nhân

	<b>Bilirubin TP - TT*</b>	<b>GOT</b>	<b>GPT</b>	<b>GGT</b>	<b>Albumin</b>	<b>Pt</b>	<b>INR</b>	<b>Glucose</b>	<b>Tacrolimus</b>
Đơn vị	μmol/L	U/L	U/L	U/L	g/L	%		mmol/L	ng/mL
Giá trị	169 - 85	105,6	73,1	268	37,5	72	1,28	6,5	10,5

\*TP: Toàn phần, TT: Trực tiếp

Khảo sát nguyên nhân của tăng huyết áp bao gồm siêu âm tim, điện tâm đồ và các xét nghiệm nội tiết - chuyển hóa đều cho kết quả bình thường. Siêu âm doppler mạch thận hai bên không hẹp. Thăm dò hình ảnh về nguyên nhân gây co giật cho thấy điện não đồ có rải rác sóng động kinh. MRI não phát hiện nhu mô não vỏ và dưới vỏ vùng đỉnh - chẩm hai bên phù nề, có tăng tín hiệu trên FLAIR và T2W, tín hiệu thấp trên T1W. Tổn thương lan sang một phần thùy thái dương và thùy trán hai bên trước trung tâm (Hình 1).



A: Tổn thương vỏ não và dưới vỏ thùy chẩm hai bên tăng tín hiệu trên xung T2W

B: Các ổ tổn thương vị trí thùy trán, thái dương hai bên trên chuỗi xung FLAIR

C: Các ổ tổn thương vỏ não thùy chẩm hai bên hạn chế khuếch tán trên chuỗi xung DWI

**Hình 1:** Hình ảnh tổn thương trên phim cộng hưởng từ sọ não.

Bệnh nhân được chẩn đoán là hội chứng PRES sau ghép gan tháng thứ ba và điều trị thuốc hạ áp Amlodipin để duy trì huyết áp tâm thu khoảng 120 mmHg. Thuốc chống động kinh được tăng liều lên 60mg/kg uống mỗi ngày. Chúng tôi giảm liều thuốc ức chế miễn dịch để đạt nồng độ Tacrolimus đầy khoảng 6 ng/mL. Hạ magie máu được điều chỉnh bù đường tĩnh mạch. Bệnh nhân hồi phục sau 7 ngày điều trị từ khi xuất hiện cơn co giật đợt 3, không xuất hiện lại cơn co giật và huyết áp được kiểm soát tốt. Kepra tiếp tục được duy trì sau đó với liều 40mg/kg/ngày và giảm dần.

### III. BÀN LUẬN

Hội chứng PRES là tình trạng hiếm gặp gây co giật sau ghép tạng. Đây là một rối loạn khởi phát cấp tính với các triệu chứng thần kinh và chẩn đoán hình ảnh đặc trưng cho phù mạch. Bệnh thường hồi phục hoàn toàn, tuy nhiên khoảng 30% bệnh nhân mắc PRES cần được hồi sức tích cực do các biến chứng nặng như trạng thái động kinh, xuất huyết nội sọ, đột quy, tụt kẹt não hoặc tăng áp lực nội sọ [3]. Có hai cơ chế sinh lý bệnh chính của PRES đều dẫn đến rối loạn chức năng hàng rào máu não [1, 5]. Cơ chế đầu tiên là tăng huyết

áp vượt quá giới hạn tự điều hòa, xuất hiện nhanh và đột ngột. Tăng tưới máu não gây tổn thương giường mao mạch, rò rỉ huyết tương và phù mạch [3]. Tuần hoàn não sau đặc biệt nhạy cảm với tình trạng này do ngưỡng điều hòa thấp hơn các vùng khác. Cơ chế thứ hai là rối loạn chức năng lớp tế bào nội mô mạch máu do nội độc tố hoặc ngoại độc tố lưu hành. Đặc biệt, trong một số ca bệnh PRES có giải phóng ồ ạt các cytokine viêm gây ra tăng tính thấm thành mạch và phù mô kẽ, đồng thời hoạt hóa qua tế bào T, giải phóng các chất trung gian miễn dịch [6].

## *Hội chứng não sau có hồi phục (PRES) sau ghép gan ở trẻ em...*

Tỉ lệ xuất hiện PRES ở bệnh nhân ghép tạng cao hơn dân số nói chung vì cả hai cơ chế bệnh sinh đều có thể xảy ra. Bệnh nhân của chúng tôi biểu hiện các triệu chứng thần kinh cấp tính như co giật, nhìn mờ và đau đầu kèm theo tăng huyết áp mới xuất hiện trên một trẻ sau ghép gan có sử dụng thuốc ức chế miễn dịch. Tăng huyết áp và sử dụng Tacrolimus là những dấu hiệu gợi ý giúp chúng tôi nghĩ đến hội chứng PRES ở trẻ này. Thời gian xuất hiện PRES trung bình sau ghép tạng trẻ em là 65 ngày [2]. Các triệu chứng lâm sàng thường khởi phát nhanh và nặng sau 48 giờ, và thường hồi phục sau 7 ngày trước khi các tổn thương trên hình ảnh thoái triển. Thuốc ức chế calcineurin (Tacrolimus) được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến PRES với đặc tính độc thần kinh, giải phóng các chất co mạch gây tổn thương vi mạch và rối loạn điều hòa mạch máu não. Ngoài ra các thuốc này còn làm nặng tình trạng hạ magie máu, tăng tính thấm thành mạch và gây phù mạch. Tỷ lệ mắc PRES liên quan đến Tacrolimus sau ghép tạng đặc dao động từ 0,5 - 5% [7]. Ghosh và cộng sự (2014) cũng mô tả một trường hợp PRES khởi phát sớm trong vòng 2 tuần sau ghép thận ở trẻ em [8]. Bệnh nhân trong nghiên cứu xuất hiện tăng huyết áp có thể do tác dụng của Tacrolimus và corticosteroid. Ngoài ra, trẻ có suy thận do thuốc điều trị nhiễm trùng nặng kéo dài và hạ magie máu do Tacrolimus gây giảm hấp thu magie. Tất cả các tình trạng này đều có thể dẫn đến co giật và xuất hiện hội chứng PRES. Tuy nhiên, trên y văn có khoảng 20 - 30% bệnh nhân mắc PRES có huyết áp bình thường [2].

Chẩn đoán hội chứng PRES là chẩn đoán loại trừ sau khi đã sàng lọc các nguyên nhân gây co giật khác. Chúng tôi chỉ định chụp phim MRI sọ não để khảo sát thêm huyết khối mạch máu, nhiễm khuẩn thần kinh trung ương hoặc xuất huyết não. Quan sát thấy các hình ảnh tổn thương đặc trưng (Hình 1), kết hợp với lâm sàng và các yếu tố nguy cơ chúng tôi có đủ bằng chứng để chẩn đoán hội chứng PRES trên bệnh nhân này. PRES cần được phân biệt với hội chứng co mạch não có hồi phục (Reversible Cerebral Vasoconstriction Syndrome - RCVS). Chúng tôi không nghĩ đến RCVS vì bệnh xảy ra chủ yếu ở phụ nữ trưởng thành với tình trạng co thắt mạch máu não và thường biểu hiện bởi các cơn đau đầu dữ dội cấp tính. Tổn thương trên phim chụp sọ não là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán PRES.

Cắt lớp vi tính cho thấy hình ảnh giảm tỉ trọng nhu mô não phân bố ở hai bán cầu. MRI có độ nhạy cao hơn khi hiển thị các tổn thương tăng tín hiệu trên chuỗi xung FLAIR và T2W, trong đó chuỗi xung DWI tương đối bình thường hoặc có một số ổ hạn chế khuếch tán với đặc điểm tổn thương chất trắng dưới vỏ là chủ yếu. Các tổn thương phản ánh phù mạch thường ở các vị trí thùy đỉnh, thùy chẩm hai bên, hiếm gặp hơn ở thùy trán hoặc thùy thái dương. Trong một số ca bệnh, tổn thương có thể phân bố không đối xứng. Tổn thương ở tiểu não, thân não, hạch nền hoặc tủy sống rất ít gặp [3]. Điện não đồ có thể thấy sóng theta chậm lan tỏa, sóng delta chậm, hoạt động sóng delta nhịp nhàng. Đây là thăm dò cần thiết để phát hiện các cơn động kinh đặc biệt khi bệnh nhân không co giật trên lâm sàng. Dịch não tủy trong PRES biến đổi không đặc hiệu, có thể tăng nhẹ albumin và phân ly đạm - tế bào, chủ yếu để loại trừ viêm não màng não [5].

Điều trị hội chứng PRES là điều trị triệu chứng bao gồm làm giảm các yếu tố nguy cơ như thay đổi thuốc ức chế miễn dịch, kiểm soát huyết áp và chống co giật. Việc ngừng sử dụng thuốc ức chế miễn dịch hay giảm dần liều kết hợp với giám sát chặt chẽ nồng độ thuốc trong giới hạn điều trị còn chưa được thống nhất. Ở bệnh nhân này, đích nồng độ đáy của Tacrolimus trong giai đoạn tháng thứ ba sau ghép gan cần đạt quanh giá trị 8 ng/mL. Tuy nhiên chúng tôi quyết định giảm liều thuốc nhằm duy trì nồng độ đáy quanh giá trị 6 ng/mL. Điều này giúp cân bằng giữa tối ưu điều trị PRES và hạn chế nguy cơ thải ghép vì đây là cặp ghép gan có bất đồng nhóm máu. Nồng độ thuốc ức chế miễn dịch trong máu không hoàn toàn tương quan với mức độ nặng của bệnh. Nhiều báo cáo cho thấy PRES có thể xuất hiện ở những bệnh nhân có nồng độ thuốc ức chế miễn dịch trong khoảng tối ưu. Tuy nhiên, khi giảm dần liều thuốc, các triệu chứng lâm sàng và kích thước của tổn thương trên hình ảnh có cải thiện. Điều này cung cấp thêm bằng chứng về mối tương quan giữa liều thuốc ức chế miễn dịch và các biểu hiện của bệnh [3, 5]. Mặc dù PRES thường hồi phục nhưng bệnh có thể diễn biến nặng hoặc thậm chí đe dọa tính mạng nếu không được chẩn đoán và điều trị tốt ở giai đoạn đầu. Tỉ lệ xuất huyết nội sọ liên quan

## Hội chứng não sau có hồi phục (PRES) sau ghép gan ở trẻ em...

đến PRES xảy ra từ 5 - 19% [2]. Cắt cơn co giật bằng Benzodiazepines cần được thực hiện sớm. Liều thuốc chống động kinh có thể được giảm dần khi bệnh nhân không còn triệu chứng và các tổn thương hình ảnh đã hồi phục. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được dùng Keppra uống để phòng cơn giật tái phát, giám sát chặt chẽ và điều chỉnh huyết áp tâm thu trong khoảng 120 mmHg. Bệnh nhân phục hồi hoàn toàn sau quá trình điều trị toàn diện.

### IV. KẾT LUẬN

Hội chứng não sau có hồi phục là tình trạng hiếm gặp cần lưu ý trên những bệnh nhân sau ghép gan khởi phát cấp tính các triệu chứng thần kinh kèm theo tăng huyết áp. Các yếu tố nguy cơ xuất hiện PRES trên bệnh nhân nghiên cứu là sử dụng thuốc ức chế miễn dịch Tacrolimus và corticoid, suy thận và tình trạng nhiễm khuẩn. Nên nghĩ đến PRES sau khi đã loại trừ các nguyên nhân cấp tính khác. MRI sọ não là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán và nên được chỉ định ở các bệnh nhân có bất thường thần kinh sau ghép gan. Bệnh thường hồi phục hoàn toàn nếu được chẩn đoán sớm, loại bỏ hoặc làm giảm nhẹ các yếu tố nguy cơ, chống co giật và kiểm soát huyết áp tích cực. Bài báo này cung cấp thông tin về những đặc điểm cơ bản của hội chứng PRES, góp phần giúp các bác sĩ chú ý đến trong thực hành lâm sàng.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sudulagunta SR, Sodalagunta MB, Kumbhat M, Settikere Nataraju A, Posterior reversible encephalopathy syndrome(PRES). Oxf Med Case Reports, 2017;2017(4):omx011.
2. Masetti R, Cordelli DM, Zama D, Vendemini F, Biagi C, Franzoni E, et al., PRES in Children Undergoing Hematopoietic Stem Cell or Solid Organ Transplantation. Pediatrics, 2015;135(5):890-901.
3. Fischer M, Schmutzhard E, Posterior reversible encephalopathy syndrome. J Neurol, 2017;264(8):1608-1616.
4. Emeksiz S, Kutlu NO, Çaksen H, Alkan G, Yikmaz H, Tokgöz H, Posterior reversible encephalopathy syndrome in children: a case series. Turk Pediatri Ars, 2016;51(4):217-220.
5. Gewirtz AN, Gao V, Parauda SC, Robbins MS, Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. Curr Pain Headache Rep, 2021;25(3):19.
6. Bartynski WS, Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 2: controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. AJNR Am J Neuroradiol, 2008;29(6):1043-9.
7. Apuri S, Carlin K, Bass E, Nguyen PT, Greene JN, Tacrolimus associated posterior reversible encephalopathy syndrome - a case series and review. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2014;6(1):e2014014.
8. Ghosh PS, Kwon C, Klein M, Corder J, Ghosh D, Neurologic complications following pediatric renal transplantation. J Child Neurol, 2014;29(6):793-8.