

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VIÊM NÃO KHÁNG THỤ THỂ N-METHYL-D-ASPARTATE Ở TRẺ EM TẠI BỆNH VIỆN NHI TRUNG ƯƠNG

Vũ Thị Minh Phượng^{1,2,✉}, Phạm Nhật An³, Phùng Thị Bích Thủy²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

³Bệnh viện đa khoa quốc tế Vinmec Times City

Viêm não kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA) là một trong những viêm não tự miễn thường gặp nhất. Nghiên cứu mô tả 41 ca bệnh tại Bệnh viện Nhi trung ương từ tháng 1/2021 đến tháng 5/2022 cho thấy: 61% bệnh nhân không rõ căn nguyên, 7,3% bệnh nhân liên quan đến u, 31,7% bệnh nhân viêm não kháng thụ thể NMDA sau nhiễm trùng. Tuổi trung vị là 4,9 (0,6-14,5), tỷ lệ nam/nữ là 48,8%/51,2%. Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất là rối loạn tâm thần (63,4%), co giật (61%), sốt (53,7%), và rối loạn giấc ngủ (51,2%). Bất thường điện não gặp ở 72% bệnh nhân, biến đổi dịch não tủy ở 70,7% bệnh nhân với tăng nhẹ tế bào: 12 (0 - 410), protein bình thường: $0,31 \pm 0,14$, tổn thương trên cộng hưởng từ sọ não gặp ở 48,6% bệnh nhân. 82,8% bệnh nhân được điều trị liệu pháp miễn dịch bậc 1, 7,3% bệnh nhân điều trị bậc 2 và 9,8% bệnh nhân được duy trì liệu pháp miễn dịch sau điều trị bậc 2. Điểm Rankin sau điều trị giảm trung bình 0,76 điểm, thời gian nằm viện trung vị 22 (5 - 79) ngày.

Từ khóa: Viêm não tự miễn, NMDA, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm não tự miễn là một nhóm các rối loạn viêm của nhu mô não qua trung gian miễn dịch, liên quan đến sự hiện diện của các kháng thể chống lại kháng nguyên nội bào hoặc kháng nguyên bề mặt của tế bào thần kinh hoặc synap.¹ Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỷ lệ mắc viêm não tự miễn tương đương với viêm não do nhiễm trùng.²

Viêm não kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA) là một trong những bệnh viêm não tự miễn thường gặp nhất.³ Bệnh thường xảy ra ở trẻ em và người lớn trẻ tuổi, nữ mắc nhiều hơn nam, biểu hiện lâm sàng đa dạng, phụ thuộc vào tuổi và căn nguyên.⁴ Bệnh có thể xuất hiện sau nhiễm trùng (thường

gặp nhất là sau nhiễm HSV, có thể liên quan đến nhiễm *M. pneumoniae*), liên quan đến các khối u, hoặc không rõ căn nguyên.⁵⁻⁷ Trong giai đoạn cấp, bệnh có thể rất nặng với tỷ lệ tử vong 5%, tỷ lệ tái phát 15%. Chẩn đoán, điều trị sớm mang lại kết quả tốt và giảm nguy cơ tái phát.⁴

Theo nghiên cứu của tác giả Trần Thị Thu Hương năm 2018, viêm não tự miễn chiếm tỷ lệ 2,9% (16/861) bệnh nhân viêm não tại Bệnh viện Nhi trung ương từ năm 2014 đến 2016.⁸ Tất cả các bệnh nhân này được chẩn đoán dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng. Từ năm 2019, Bệnh viện Nhi Trung ương sử dụng xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang gián tiếp để xác định kháng thể kháng thụ thể NMDA trong máu và dịch não tủy của các bệnh nhân nghi ngờ mắc bệnh. Từ đó, đã có nhiều bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc viêm não kháng thụ thể NMDA. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả

Tác giả liên hệ: Vũ Thị Minh Phượng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: vutmp0406@gmail.com

Ngày nhận: 24/10/2022

Ngày được chấp nhận: 18/11/2022

điều trị của các trẻ mắc viêm não kháng thụ thể NMDA tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2021 đến tháng 5/2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tất cả các trẻ đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não tự miễn xác định theo tiêu chuẩn của Tania Cellucci 2020, có kháng thể kháng thụ thể NMDA dương tính, điều trị tại Trung tâm Thần Kinh, Trung tâm Bệnh nhiệt đới - Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 1/2021 đến tháng 5/2022.⁹

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân có đủ 5 tiêu chuẩn sau:

(1) Bằng chứng của các triệu chứng khởi phát cấp tính hoặc bán cấp: khởi phát triệu chứng thần kinh hoặc tâm thần ≤ 3 tháng ở trẻ tiền sử khỏe mạnh.

(2) Bằng chứng lâm sàng của các rối loạn chức năng thần kinh: Có ≥ 2 triệu chứng trong số các triệu chứng sau:

- Thay đổi trạng thái tâm thần, tri giác hoặc ĐNĐ có sóng chậm hoặc hoạt động dạng động kinh (khu trú hoặc toàn thể).

- Triệu chứng thần kinh khu trú.

- Nhận thức khó.

- Thoái triển tâm thần cấp tính.

- Rối loạn vận động (ngoại trừ Tics).

- Các triệu chứng tâm thần.

- Co giật không giải thích được bằng các rối loạn gây co giật đã biết hoặc các tình trạng khác.

(3) Bằng chứng cận lâm sàng của viêm hệ thần kinh: Có ≥ 1 triệu chứng trong số các triệu chứng sau:

- Tăng tế bào trong dịch não tủy > 5 TB/mm³.

- MRI có hình ảnh viêm não.

(4) Xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể NMDA dương tính trong máu hoặc dịch não tủy.

(5) Loại trừ các căn nguyên khác.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân không đủ thông tin đưa vào nghiên cứu hoặc gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh. Chọn mẫu thuận tiện, lấy tất cả bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chọn trong thời gian nghiên cứu.

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu sẽ được lấy thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu thiết kế sẵn, bao gồm thông tin về nhân khẩu học, thời điểm khởi phát bệnh, các triệu chứng từ khi khởi phát đến khi nhập viện, triệu chứng ghi nhận được tại thời điểm nhập viện, các xét nghiệm máu, dịch não tủy, chẩn đoán hình ảnh, điện não đồ tại thời điểm nhập viện và khi khởi phát triệu chứng viêm não tự miễn (với những bệnh nhân khởi phát viêm não tự miễn sau khi nhập viện điều trị viêm não do căn nguyên vi sinh), quá trình điều trị và kết quả điều trị tại thời điểm ra viện.

Các triệu chứng lâm sàng được đánh giá bởi bác sĩ chuyên khoa Thần kinh và Truyền nhiễm nhi, phim chụp cộng hưởng từ đọc bởi bác sĩ chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh. Các xét nghiệm của bệnh nhân được thực hiện tại các phòng xét nghiệm của Bệnh viện Nhi Trung ương.

3. Xử lý số liệu

Số liệu được phân tích và xử lý theo các thuật toán thống kê y sinh với sự hỗ trợ bằng phần mềm SPSS. Sử dụng kiểm định Kolmogorov-Smirnov để kiểm định biến chuẩn. Tính các tham số thống kê cho biến đã chọn bao gồm trung bình, trung vị, số Mode, độ lệch chuẩn, số lớn nhất, số bé nhất... Sử dụng các thuật toán: Kiểm định khi bình phương để kiểm định sự khác biệt giữa các tỷ lệ, kiểm định ANOVA, T-test để so sánh trung bình của nhiều biến định lượng.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội số 483/GCN-HĐĐĐNCYS-ĐHYHN ngày 31/5/2021 và Bệnh viện Nhi Trung ương số 803/BVNTW-HĐĐĐ ngày 4/5/2022.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu được 41 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chọn, trong đó có 25 (61%) bệnh nhân không rõ căn nguyên, 13 (31,7%) bệnh nhân viêm não kháng thụ thể NMDA sau nhiễm trùng, 3 (7,3%) bệnh nhân liên quan đến u. Trong 13 bệnh nhân viêm não kháng thụ thể NMDA sau nhiễm trùng 10 bệnh nhân sau viêm não do *Herpes simplex virus* (HSV), 2 bệnh nhân sau viêm não Nhật

Bản, 1 bệnh nhân có IgM *M. pneumoniae* dương tính trong huyết thanh. Trong 3 bệnh nhân có u 2 bệnh nhân u quái buồng trứng, 1 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T.

Tuổi trung bình và trung vị của các bệnh nhân trong nghiên cứu lần lượt là $5,92 \pm 3,96$ và 4,9 (0,6 - 14,5), nhóm vô căn là $5,97 \pm 3,11$ và 5,4 (2,1 - 13,6), nhóm sau nhiễm trùng là $4,08 \pm 3,83$ và 2,4 (0,6 - 12,9) tuy nhiên sự khác biệt về tuổi trung bình và trung vị giữa các nhóm này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,141$ và $p = 0,054$). 3 bệnh nhân trong nhóm liên quan đến u đều trên 10 tuổi. Không có sự khác biệt về giới ở các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, có 12% bệnh nhân là người dân tộc thiểu số (bảng 1). Các bệnh nhân nhập viện rải rác trong năm, nhiều nhất là tháng 1, ít nhất là tháng 9 và 11 (hình 1).

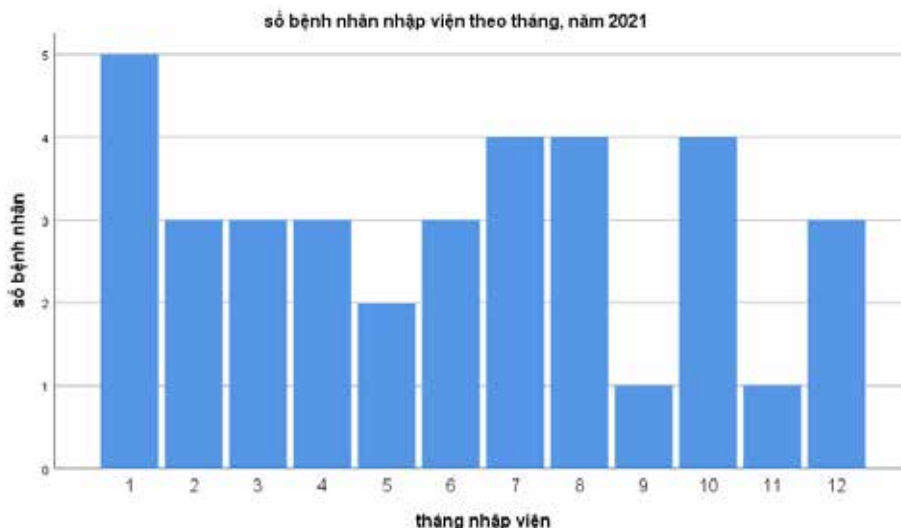
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

		VNTM vô căn n = 25	VNTM sau nhiễm trùng n = 13	VNTM liên quan đến u n = 3	Tổng n = 41
Tuổi (năm):	Median (Min - Max)	5,4 (2,1 - 13,6)	2,4 (0,6 - 12,9)	14 (11,9 - 14,5)	4,9 (0,6 - 14,5)
Giới n (%)	Nam	12 (48)	7 (53,8)	1 (33,3)	20 (48,8)
	Nữ	13 (52)	6 (46,2)	2 (66,7)	21 (51,2)
Dân tộc n(%)	Kinh	22 (88)	12 (92,3)	2 (66,7)	36 (87,8)
	Mông	0 (0)	1 (7,7)	0 (0)	1 (2,4)
	Mường	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)
	Nùng	1 (4)	0 (0)	1 (33,3)	2 (4,9)
	Thái	1 (4)	0 (0)	0 (0)	1 (2,4)

VNTM: viêm não tự miễn

Triệu chứng thường gặp nhất tại thời điểm vào viện là rối loạn tâm thần (63,4%), co giật (61%), sốt (53,7%), rối loạn giấc ngủ (51,2%). Có sự khác nhau về triệu chứng giữa các nhóm: sốt, co giật thường gặp ở nhóm viêm não tự miễn sau nhiễm trùng, trong khi đó rối loạn tâm thần, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn vận

động thường gặp ở nhóm viêm não tự miễn vô căn. Điểm Glasgow trung bình là $12,95 \pm 2,1$ trong đó nhóm viêm não tự miễn sau nhiễm trùng có điểm Glasgow thấp nhất. Một nửa số bệnh nhân trong nghiên cứu nhập viện trong vòng 1 tuần sau khi khởi phát triệu chứng (bảng 2).



Hình 1. Số bệnh nhân nhập viện theo tháng, năm 2021

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng khi vào viện

Đặc điểm lâm sàng		VNTM vô căn (n = 25)	VNTM sau nhiễm trùng (n = 13)	VNTM liên quan đến u (n = 3)	Tổng (n = 41)	p
Sốt	n (%)	10 (32)	11 (84,6)	1 (3,33)	22 (53,7)	0,025
Nôn	n (%)	8 (24)	4 (30,8)	1 (3,33)	13 (31,7)	0,953
Đau đầu	n (%)	6 (80)	2 (15,4)	2 (66,7)	10 (24,4)	0,385
Rối loạn tâm thần	n (%)	20 (52)	4 (30,8)	2 (66,7)	26 (63,4)	0,11
Rối loạn ngôn ngữ	n (%)	13 (64)	4 (30,8)	0	17 (41,5)	0,144
Rối loạn giấc ngủ	n (%)	16 (40)	5 (38,5)	0	21 (51,2)	0,06
Rối loạn vận động	n (%)	10 (72)	1 (7,7)	1 (3,33)	12 (29,3)	0,114
Co giật	n (%)	18 (12)	7 (53,8)	0	25 (61)	0,044
Dấu hiệu thần kinh khu trú	n (%)	3 (32)	6 (46,2)	2 (66,7)	11 (26,8)	0,021
Điểm Glasgow	$\bar{X} \pm SD$	13,7 \pm 1,7	11,4 \pm 2,3	13,3 \pm 1,5	12,95 \pm 2,1	0,001*
Thời gian từ khi khởi phát đến khi nhập viện (min - max)	Med	10 (4 - 155)	6 (1-9)	4 (1 - 7)	7 (1 - 155)	

(*): so sánh giữa 2 nhóm viêm não tự miễn vô căn và viêm não tự miễn sau nhiễm trùng

Các xét nghiệm số lượng bạch cầu, CRP, nồng độ Natri trong máu của các bệnh nhân

trong nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường. Tại thời điểm nhập viện, tất cả bệnh

nhân được xét nghiệm dịch não tủy, trong đó 70,7% bệnh nhân có biến đổi dịch não tủy, 25/41 bệnh nhân được làm điện não đồ trong đó 72% có sóng bất thường, 37/41 bệnh nhân chụp cộng hưởng từ sọ não trong đó 48,6% có

tổn thương. Tỷ lệ bất thường dịch não tủy và cộng hưởng từ cao hơn ở nhóm viêm não tự miễn sau nhiễm trùng, tỷ lệ bất thường điện não cao hơn ở nhóm viêm não tự miễn vô căn (bảng 3).

Bảng 3. Đặc điểm cận lâm sàng

		VNTM vô căn	VNTM sau nhiễm trùng	VNTM liên quan đến u	Tổng
Bạch cầu máu (G/L) $\bar{X} \pm SD$	Vào viện	11,2 ± 4,2	13,1 ± 4	9,1 ± 7,2	11,7 ± 4,4
	Khởi phát viêm não tự miễn		9,43±1,9		
CRP Med (min - max)		1 (0 - 40)	3,7(0,1 - 38,5)	6,1 (1,8 - 6,5)	1,8 (0 - 40)
Nồng độ Na máu $\bar{X} \pm SD$		139,8 ± 4,1	136,1 ± 5,7	137,8 ± 0,3	138,1 ± 4,8
Tỷ lệ biến đổi DNT n (%)		16 (64)	11 (84,7)	2 (66,7)	29 (70,7)
Bạch cầu DNT (tế bào/mm ³) Med (min - max)	Vào viện	5 (0 - 80)	30 (4 - 410)	29 (4 - 120)	12 (0 - 410)
	Khởi phát viêm não tự miễn		15 (2-48)		
Protein DNT (g/L) $\bar{X} \pm SD$	Vào viện	0,25 ± 0,09	0,44 ± 0,15	0,35 ± 0,03	0,31 ± 0,14
	Khởi phát viêm não tự miễn		0,82 ± 0,65		
Tỷ lệ biến đổi điện não, n (%)		13 (76,5)	4 (66,7)	1 (50)	18 (72)
Tỷ lệ tổn thương não trên cộng hưởng từ, n (%)		7 (29,2)	10 (90,9)	1 (50)	18 (48,6)

DNT: dịch não tủy

Thời gian trung vị từ khi khởi phát đến khi điều trị liệu pháp miễn dịch (LPMD) là 9 ngày, điểm Rankin trung bình trước điều trị là 3,76 ± 1,2, nhóm viêm não tự miễn sau nhiễm trùng có điểm Rankin cao nhất (p = 0,012). 17,1% bệnh nhân trong nghiên cứu phải điều trị LPMD bậc 2 và duy trì, trong đó nhóm viêm não tự miễn

sau nhiễm trùng có tỷ lệ điều trị LPMD bậc 2 và duy trì cao nhất 46,2%. Điểm Rankin trung bình sau điều trị là 3 ± 1,36, thấp hơn so với trước điều trị (p = 0,000). Thời gian nằm viện trung vị là 22 ngày trong đó nhóm viêm não tự miễn sau nhiễm trùng có thời gian nằm viện dài nhất là 43 ngày (bảng 4).

Bảng 4. Kết quả điều trị

		VNTM vô căn n = 25	VNTM sau nhiễm trùng n = 13	VNTM liên quan đến u n = 3	Tổng n = 41	p
Thời gian từ khi khởi phát đến điều trị LPMD	Med (min - max)	11 (4 - 151)	7 (1 - 24)	6 (5 - 8)	9 (1 - 151)	
Rankin trước điều trị	X ± SD	3,36 ± 1,15	4,54 ± 0,97	3,67 ± 1,16	3,76 ± 1,2	0,012
Đơn trị liệu bậc 1	n (%)	13 (52)	4 (30,8)	2 (66,7)	19 (46,3)	
Đa trị liệu bậc 1	n (%)	11 (44)	3 (23,1)	1 (33,3)	15 (36,6)	
Bậc 2	n (%)	0 (0)	3 (23,1)	0 (0)	3 (7,3)	
Duy trì	n (%)	1 (4)	3 (23,1)	0 (0)	4 (9,8)	
Rankin sau điều trị	X ± SD	2,6 ± 1,19	4 ± 1,3	2 ± 0,0	3 ± 1,36	0,003
Số ngày nằm viện	Med (min - max)	15 (5 - 42)	43 (12 - 79)	31 (16 - 40)	22 (5 - 79)	

LPMD: liệu pháp miễn dịch

IV. BÀN LUẬN

Thụ thể NMDA là một thụ thể glutamate gồm 4 tiểu đơn vị tạo thành từ sự kết hợp giữa các tiểu đơn vị GluN1, GluN2A-D và GluN3A-B.¹⁰ Thụ thể này phân bố nhiều ở màng sau synap của các tế bào thần kinh hệ viền. Viêm não kháng thụ thể NMDA xảy ra do có sự hiện diện của kháng thể IgG kháng lại tiểu đơn vị GluN1. Bệnh được mô tả đầu tiên ở những bệnh nhân có u quái buồng trứng, các nghiên cứu sau đó đã cho thấy mối liên quan giữa nhiễm trùng và viêm não kháng thụ thể NMDA đặc biệt là nhiễm HSV.^{11,12} Năm 2021, mạng lưới các nhà lâm sàng về viêm não tự miễn đã đề xuất phân loại viêm não tự miễn thành 4 nhóm theo cơ chế bệnh sinh: viêm não tự miễn vô căn, viêm não tự miễn sau nhiễm trùng, viêm não tự miễn liên quan đến u và viêm não tự miễn liên quan đến thuốc.¹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, không gặp bệnh nhân viêm não kháng thụ thể

NMDA liên quan đến thuốc.

Dalmau và cộng sự nghiên cứu trên 100 bệnh nhân viêm não kháng thụ thể NMDA cho thấy tuổi trung vị là 23 (5 - 75), nghiên cứu của chúng tôi tiến hành tại bệnh viện Nhi nên có tuổi trung vị thấp hơn 4,9 (0,6 - 14,5). Cũng theo tác giả này, tỷ lệ mắc bệnh ở nữ là 80 - 91% tuy nhiên tỷ lệ mắc bệnh ở nam và nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là như nhau.^{7,13} Tỷ lệ phát hiện khối u thay đổi theo tuổi, giới, gặp nhiều ở nữ trên 18 tuổi trong đó chủ yếu là u quái buồng trứng, các u khác gặp ở 2% bệnh nhân. Trong nghiên cứu của Dalmau, tỷ lệ có u là 58% tập trung ở nhóm 13 - 42 tuổi, không gặp ở bệnh nhân dưới 6 tuổi.⁷ Nghiên cứu của chúng tôi gặp 3 trẻ có u (7,3%) trong đó 2 trẻ gái u quái buồng trứng, 1 trẻ trai u lympho không Hodgkin, đều trên 10 tuổi. Các triệu chứng thường gặp nhất tại thời điểm nhập viện là rối loạn tâm thần,

co giật, rối loạn vận động trong nghiên cứu của Dalmau đều cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (77%, 76%, 86% so với 63%, 61% và 29,3%).¹³ Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về tỷ lệ căn nguyên viêm não kháng thụ thể NMDA và lứa tuổi giữa 2 nghiên cứu. Trong nghiên cứu của Dalmau, bệnh nhân ở tất cả các độ tuổi, tỷ lệ bệnh nhân có u chiếm đa số trong khi nghiên cứu của cả chúng tôi chỉ có trẻ em và tỷ lệ gặp u thấp.

Tỷ lệ gặp bất thường điện não trong nghiên cứu của chúng tôi là 72%, tổn thương trên cộng hưởng từ sọ não là 48,6% tương tự với kết quả của Dalmau. Nghiên cứu của Barry cho thấy bất thường điện não là 90% nhưng có đến 70% bệnh nhân có hình ảnh cộng hưởng từ sọ não bình thường.¹⁴ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ biến đổi dịch não tủy, trung vị bạch cầu và protein dịch não tủy thấp hơn so với kết quả của Dalmau và Barry.^{13,14}

Theo đồng thuận quốc tế 2021 về điều trị viêm não kháng thụ thể NMDA, tất cả bệnh nhân nên được điều trị căn nguyên (cắt u, điều trị ung thư) và bắt đầu điều trị liệu pháp miễn dịch bằng các thuốc bậc 1: methylprednisolone, immunoglobulin tĩnh mạch (IVIG), và thay huyết tương. Có thể bắt đầu bằng 1 hoặc 2 thuốc bậc 1 tùy thuộc mức độ nặng của bệnh, theo dõi đáp ứng sau 1 tuần, nếu không cải thiện tiếp tục thêm thuốc bậc 1 khác và theo dõi đáp ứng trong 2 tuần, nếu không cải thiện dùng thuốc bậc 2. Các thuốc duy trì chỉ định tùy vào mức độ nặng và đáp ứng điều trị của bệnh nhân.¹⁵ Trong nghiên cứu của chúng tôi, 2 bệnh nhân có u quái buồng trứng được phẫu thuật cắt u, bệnh nhân u lympho vẫn tiếp tục điều trị hóa chất, gần 1 nửa bệnh nhân chỉ dùng 1 loại thuốc bậc 1, khoảng 1/3 bệnh nhân dùng 2 loại thuốc bậc 1, có 17,1% bệnh nhân dùng thuốc bậc 2 và duy trì (trong đó 7,3% bệnh nhân dùng thuốc bậc 2 và 9,8% bệnh nhân dùng thuốc duy

trì) tương tự tỷ lệ dùng thuốc bậc 2 trong nghiên cứu của Dalmau (19%).¹³ Trong nghiên cứu của chúng tôi, điểm Rankin sau điều trị giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị với $p = 0,000$, tuy nhiên mức giảm trung bình là 0,76 do chúng tôi lấy ngay tại thời điểm ra viện, trong khi đó bệnh có thể tiếp tục cải thiện trong vòng 18 - 24 tháng. Theo Dalmau, thời gian nằm viện trung vị là 2,5 tháng, tỷ lệ tử vong là 4% khi theo dõi đến 6 tháng, chúng tôi không có bệnh nhân tử vong tại thời điểm ra viện, thời gian nằm viện trung vị là 22 ngày.^{7,13}

Nghiên cứu của chúng tôi có một số hạn chế là thời gian theo dõi ngắn do đó chưa mô tả được toàn bộ quá trình điều trị và kết quả, số lượng bệnh nhân chưa nhiều nên lực thống kê (statistical power) không cao.

V. KẾT LUẬN

Viêm não kháng thụ thể NMDA có thể gặp sau nhiễm trùng, liên quan đến u hoặc không rõ căn nguyên. Triệu chứng thường gặp nhất là rối loạn tâm thần, co giật, sốt và rối loạn giấc ngủ. Hơn 70% bệnh nhân có biến đổi DNT và bất thường trên điện não đồ trong khi đó chỉ có 48,6% bệnh nhân có tổn thương trên phim chụp cộng hưởng từ. Hơn 80% bệnh nhân đáp ứng với LPMD bậc 1. Các thầy thuốc cần nghĩ đến bệnh này dựa trên các tiêu chuẩn lâm sàng phù hợp và chỉ định xét nghiệm tìm kháng thể tự miễn trong máu và/hoặc dịch não tủy để chẩn đoán xác định và điều trị sớm cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92(7): 757-768. doi:10.1136/jnnp-2020-325300.
2. Dubey D, Pittcock SJ, Kelly CR, et al.

Autoimmune Encephalitis Epidemiology and a comparison to Infectious Encephalitis. Published online 2019:21.

3. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2010; 10(12): 835-844. doi:10.1016/S1473-3099(10)70222-X.

4. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013; 12(2): 157-165. doi:10.1016/S1474-4422(12)70310-1.

5. Dale RC, Nosadini M. Infection-triggered autoimmunity: The case of herpes simplex virus type 1 and anti-NMDAR antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018; 5(4): e471. doi:10.1212/NXI.0000000000000471.

6. Pillai SC, Hachohen Y, Tantsis E, et al. Infectious and Autoantibody-Associated Encephalitis: Clinical Features and Long-term Outcome. 2015; 135(4): 13.

7. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol*. 2011; 10(1): 63-74. doi:10.1016/S1474-4422(10)70253-2.

8. Trần Thị Thu Hương, Phạm Nhật An. Căn nguyên viêm não cấp ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí phòng chống bệnh sốt rét và các bệnh ký sinh trùng*. 2018; 106(4): 93-96.

9. Cellucci T, Mater HV, Graus F, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune

encephalitis in the pediatric patient. *Neurology - Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2020; 7(2). doi:10.1212/NXI.0000000000000663.

10. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, et al. Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *Journal of General Physiology*. 2018; 150(8): 1081-1105. doi:10.1085/jgp.201812032.

11. Dalmau J, Tüzün E, Wu H yan, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol*. 2007; 61(1): 25-36. doi:10.1002/ana.21050.

12. Nosadini M, Mohammad SS, Corazza F, et al. Herpes simplex virus-induced anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: a systematic literature review with analysis of 43 cases. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2017; 59(8): 796-805. doi:10.1111/dmcn.13448.

13. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2008; 7(12): 1091-1098. doi:10.1016/S1474-4422(08)70224-2.

14. Barry H, Byrne S, Barrett E, Murphy KC, Cotter DR. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis: review of clinical presentation, diagnosis and treatment. *BJPsych Bull*. 2015; 39(1): 19-23. doi:10.1192/pb.bp.113.045518.

15. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8(5): e1052. doi:10.1212/NXI.0000000000001052.

Summary

CLINICAL CHARACTERISTICS OF ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS OF CHILDREN AT NATIONAL CHILDREN'S HOSPITAL

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis is one of the most common autoimmune encephalitis. This study described the clinical characteristics of 41 cases treated at the National Children's Hospital between January 2021 and May 2022. The majority (61%) of patients had unknown etiology; 7.3% were paraneoplastic; and 31.7% had post-infectious anti-NMDA receptor encephalitis. The median age was 4.9 (range: 0.6 - 14.5), and the male/female ratio was 0.95. The most common clinical manifestations were psychosis (63.4%), seizure (61%), fever (53.7%), and sleep disturbances (51.2%). EEG abnormalities were found in 72% of the patients, cerebrospinal fluid changes in 70.7% of patients with slight increase in cell count: 12 (0 - 410), normal protein: 0.31 ± 0.14 , lesions on cranial magnetic resonance in 48.6%. Most (82.8%) of patients received first-line immunotherapy, 7.3% received second-line therapy, and 9.8% of patients maintained immunotherapy after second-line therapy. On average, after treatment, the modified Rankin score was reduced by 0.76 points. The median duration of hospitalization was 22 (range: 5-79) days.

Keywords: Autoimmune encephalitis, NMDA, children.