

VIÊM NÃO TỰ MIỄN KHÁNG NMDAR SAU VIÊM THỊ THẦN KINH KHÁNG MOG – BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP Ở TRẺ EM VIỆT NAM

Đào Thị Nguyệt^{1,✉}, Phùng Thị Bích Thủy², Nguyễn Thị Bích Vân²
Lê Thị Thùy Dung³, Cao Vũ Hùng², Đỗ Thanh Hương¹

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Nhi Trung ương

³Trường Đại học Thủ Dầu Một

Viêm não tự miễn kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate Receptor (NMDAR) có thể xảy ra sau phổ bệnh liên quan kháng thể Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease (MOGAD) ở trẻ em. Bài báo mô tả sự tiến triển hiếm gặp từ viêm thị thần kinh có kháng thể kháng Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) sang viêm não tự miễn có kháng thể kháng NMDAR ở bệnh nhân nữ 6 tuổi tại Việt Nam. Tháng 7 năm 2024, bệnh nhân đột ngột xuất hiện nhìn mờ hai mắt và được chẩn đoán viêm thị thần kinh kháng thể kháng MOG dương tính. Bệnh nhân được điều trị bằng corticoid, immunoglobulin tĩnh mạch và thị lực cải thiện hoàn toàn sau 3 tháng. Một tháng sau khi dừng thuốc, bệnh nhân xuất hiện các cơn co giật, thay đổi hành vi, suy giảm ngôn ngữ và suy giảm nhận thức. Xét nghiệm kháng thể kháng MOG âm tính trong máu, kháng thể kháng NMDAR dương tính trong dịch não tủy và kết quả chụp cộng hưởng từ sọ não cho thấy tổn thương tăng tín hiệu trên xung T2 vùng hồi hải mã trái. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm não tự miễn kháng NMDAR và được điều trị bằng corticoid liều cao kết hợp immunoglobulin tĩnh mạch, các triệu chứng cải thiện hoàn toàn sau 3 tháng. Trường hợp này nhấn mạnh viêm não tự miễn kháng NMDAR có thể mắc sau viêm thị thần kinh kháng thể kháng MOG, chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời mang lại hiệu quả tốt.

Từ khóa: Viêm não tự miễn kháng NMDAR, viêm thị thần kinh, MOGAD, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm não kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDAR) và phổ bệnh liên quan kháng thể Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease (MOGAD) là các rối loạn viêm qua trung gian miễn dịch của hệ thần kinh trung ương.^{1,2} Bệnh nhân viêm não tự miễn kháng NMDAR thường biểu hiện các triệu chứng tâm thần kinh đa dạng như rối loạn hành vi, suy giảm ngôn ngữ, co giật, rối loạn giấc ngủ, trong khi

bệnh nhân mắc các bệnh liên quan đến kháng thể kháng Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) thường biểu hiện bằng hội chứng mất myelin như viêm não rải rác, viêm tủy cắt ngang hoặc viêm dây thần kinh thị giác.¹

Hội chứng chồng lấp của hai thể bệnh này đã được báo cáo trong một số nghiên cứu gần đây.³⁻⁵ Sự cùng tồn tại của kháng thể kháng MOG và NMDAR là phổ biến nhất, dẫn đến một thể bệnh đặc biệt được gọi là hội chứng chồng lấp kháng thể kháng MOG và kháng thể NMDAR (MOG antibody and NMDAR antibody overlapping syndrome - MNOS). Bệnh nhân bị MNOS được chia thành hai thể dựa trên trình tự phát hiện kháng thể kháng MOG và NMDAR.

Tác giả liên hệ: Đào Thị Nguyệt

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: daothinguyet@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 10/03/2025

Ngày được chấp nhận: 26/04/2025

Thể đầu tiên bao gồm những bệnh nhân mà hai kháng thể này được phát hiện đồng thời ở một giai đoạn nhất định của bệnh và thể thứ hai bao gồm những bệnh nhân mà các kháng thể này được phát hiện liên tiếp trong quá trình mắc bệnh.⁶

Hiện nay ở Việt Nam, chưa có trường hợp nào được báo cáo về hội chứng chồng lấp kháng thể kháng MOG và kháng thể kháng NMDAR ở cả người lớn và trẻ em. Trong bài báo này, chúng tôi mô tả sự tiến triển hiếm gặp từ viêm thị thần kinh có kháng thể kháng MOG sang viêm não tự miễn có kháng thể kháng NMDAR ở trẻ em, góp phần hiểu rõ hơn về các hội chứng tự miễn chồng chéo.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ nữ 6 tuổi có tiền sử khỏe mạnh, phát triển tâm thần – vận động bình thường, nhập khoa Thần kinh – Bệnh viện Nhi Trung ương từ tháng 7/2024 với triệu chứng nhìn mờ hai mắt tăng dần. Khám lâm sàng thấy trẻ tỉnh, không có dấu hiệu thần kinh khu trú, đồng tử 2 bên đều 2mm, phản xạ ánh sáng dương tính, phản xạ đồng tử hướng tâm (Relative Afferent Pupillary Defect - RAPD) âm tính và gai thị phù nề hai bên. Cộng hưởng từ (CHT) sọ não và hốc mắt có tiêm thuốc đối quang từ cho thấy hình ảnh tăng kích thước dây thần kinh thị đoạn sau nhãn cầu. Xét nghiệm dịch não tủy có tăng tế bào là 14 bạch cầu/mm³, protein bình thường là 0,23 g/L. Xét nghiệm kháng thể kháng MOG dương tính trong máu bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định viêm thị thần kinh kháng thể MOG dương tính và được điều trị bằng methylprednisolone tiêm tĩnh mạch liều cao (20 mg/kg/ngày trong năm ngày). Đánh giá sau đó cho thấy thị lực của bệnh nhân cải thiện không hoàn toàn và đã được điều trị thêm immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (2 g/kg trong năm ngày) và giảm liều prednisolone trong 3

tháng. Sau đó, theo dõi thấy thị lực phục hồi hoàn toàn.

Một tháng sau, bệnh nhân được tái nhập viện với các triệu chứng rối loạn ngôn ngữ và co giật. Trước đó một tuần bệnh nhân có sốt nhẹ 38 độ C và đau đầu hai bên thái dương. Trong thời gian này, bệnh nhân ít giao tiếp hơn và chỉ nói những câu ngắn khi được hỏi, sau đó xuất hiện một cơn co giật toàn thân. Khám lúc vào viện, bệnh nhân bị suy giảm nhận thức, không nhận ra người thân, suy giảm ngôn ngữ, hỏi không trả lời, la hét, kích động nhiều và rối loạn giấc ngủ, bệnh nhân thức dậy nhiều lần trong đêm (bảng 1).

Bệnh nhân được nghi ngờ mắc bệnh viêm não tự miễn. Xét nghiệm dịch não tủy cho thấy có 42 tế bào/mm³ và nồng độ protein là 0,19 g/L, nồng độ glucose bình thường và căn nguyên vi khuẩn, vi rút âm tính. Bệnh nhân được xét nghiệm lại kháng thể kháng MOG trong máu cho kết quả âm tính (hình 1). Dịch não tủy dương tính với kháng thể kháng NMDAR bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp và âm tính với các kháng thể khác như DPPX, GABABR, LGI1, CASPR2, AMPAR. CHT sọ não cho thấy tín tăng tín hiệu ở hồi hải mã trái trên xung T2 - FLAIR (hình 2). CHT thần kinh thị giác và tủy sống bình thường và điện não đồ cho thấy sóng nền chủ yếu sóng delta chậm ở cả hai bên bán cầu.

Bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh viêm não tự miễn kháng NMDAR và được siêu âm ổ bụng loại trừ u quái buồng trứng. Bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch bao gồm methylprednisolone liều cao (20 mg/kg/ngày trong năm ngày) và immunoglobulin tĩnh mạch (2 g/kg trong năm ngày). Chúng tôi thấy bệnh nhân có đặc điểm rậm lông, mặt tròn, tăng cân nhanh do tác dụng phụ của corticosteroid, vì vậy chúng tôi duy trì immunoglobulin tĩnh mạch hàng tuần. Khi nhập viện, điểm Rankin (mRS)

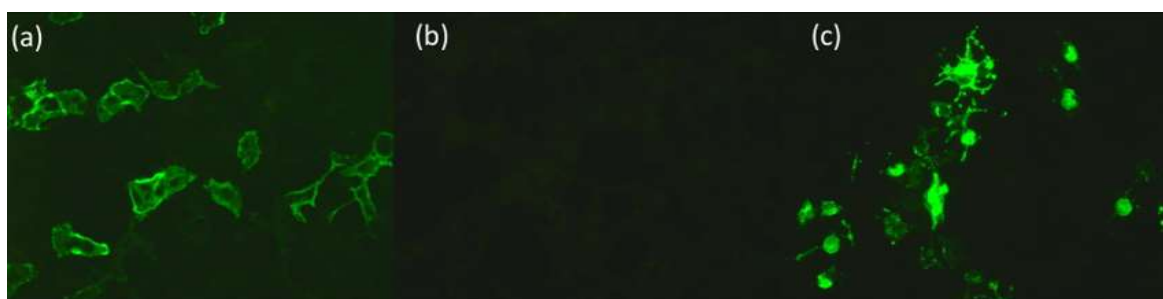
là 4 và thang điểm đánh giá viêm não tự miễn Clinical Assessment Scale in Autoimmune Encephalitis (CASE) là 15. Sau ba tháng điều trị, các triệu chứng của bệnh nhân cải thiện tốt và điểm mRS cải thiện còn 1 điểm, CASE giảm

xuống còn 2. Bệnh nhân tỉnh, giao tiếp bình thường, đã đi học lại nhưng thỉnh thoảng vẫn còn cáu gắt khi không vừa ý và vẫn dùng thuốc kháng động kinh.

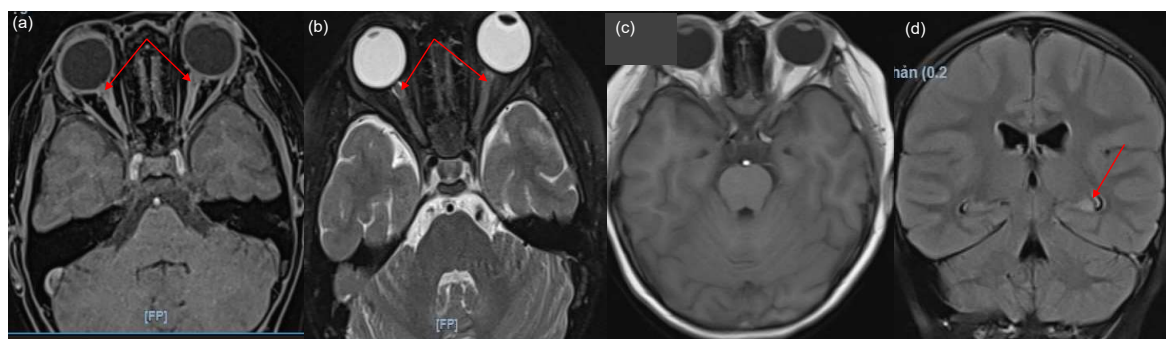
Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của hai giai đoạn

		Giai đoạn 1 (viêm thị thần kinh)	Giai đoạn 2 (viêm não tự miễn)
Triệu chứng		Giảm thị lực, phù gai thị	Suy giảm ngôn ngữ, suy giảm nhận thức, rối loạn hành vi, rối loạn giấc ngủ
Dịch não tủy	Tế bào/uL	14	42
	Protein (g/L)	0,23	0,19
	Glucose (mmol/L)	3,08	3,38
Kháng thể		MOG +	MOG -, NMDAR +
Cộng hưởng từ sọ não		Tăng kích thước dây thần kinh thị giác hai bên	Tăng tín hiệu hồi hải mã bên trái trên xung T2, FLAIR
Điện não đồ		Không làm	Sóng nền chậm hai bán cầu, không có hoạt động kích phát dạng động kinh
Điều trị		IVMP + IVIg, prednisolone	IVMP + IVIg

IVMP: Methylprednisolon tĩnh mạch; IVIg: immunoglobulin tĩnh mạch



Hình 1. (a) MOG dương tính bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp. (b) MOG âm tính sau 4 tháng. (c) NMDA dương tính bằng kỹ thuật miễn dịch huỳnh quang gián tiếp sau 4 tháng điều trị



**Hình 2. (a, b) Tăng kích thước dây thần kinh thị giác vị trí hậu nhãn cầu 2 bên, đường kính bên phải 5,2 mm, bên trái 5,1 mm (đợt bệnh viêm thị thần kinh).
(c, d): Tăng tín hiệu hồi hải mã trái trên xung T2W (đợt bệnh viêm não tự miễn)**

III. BÀN LUẬN

Chúng tôi báo cáo một trường hợp hiếm gặp về tiến triển từ viêm thị thần kinh kháng thể kháng MOG thành viêm não tự miễn kháng NMDAR ở trẻ em. Bệnh nhân của chúng tôi ở mỗi giai đoạn đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán cho bệnh viêm thị thần kinh và viêm não tự miễn.^{1,7}

Phổ bệnh liên quan kháng thể kháng MOG và viêm não tự miễn kháng NMDAR thường là những thể bệnh riêng biệt.^{1,2,8} Tuy nhiên, các biểu hiện chồng chéo như trong trường hợp này gợi ý sự tương tác phức tạp trong hệ thống miễn dịch. Tính dương tính kép của hội chứng chồng chéo kháng MOG và kháng NMDAR là một thực thể bệnh hiếm gặp nhưng đã được báo cáo trong một số ca bệnh riêng lẻ trên thế giới.⁹ Titulaer và cộng sự (2014) đã báo cáo 9/691 (1,3%) bệnh nhân bị viêm não tự miễn kháng NMDAR có kháng thể kháng MOG dương tính.³ Kunchok và cộng sự (2021) đã đánh giá các kháng thể bề mặt tế bào thần kinh trong dịch não tủy của 266 bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng MOG và xác định được kháng thể NMDAR ở 14 bệnh nhân (5,26%).¹⁰ Nhìn chung, kháng thể MOG được phát hiện ở 2,0 - 14,2% bệnh nhân viêm não tự miễn kháng NMDAR, trong khi kháng thể

NMDAR được phát hiện ở 2,9 - 11,9% bệnh nhân mắc phổ bệnh MOGAD.⁶ Tại Việt Nam, chưa có trường hợp nào báo cáo sự đồng tồn tại hai kháng thể này ở cùng một thời điểm bệnh cũng như ở các giai đoạn bệnh liên tiếp. Bệnh nhân này là trường hợp đầu tiên được báo ở trẻ em mắc bệnh viêm não tự miễn kháng NMDAR sau viêm dây thần kinh thị giác kháng thể kháng MOG.

Cơ chế sinh bệnh của các hội chứng tự miễn chồng chéo vẫn chưa được hiểu rõ. Người ta đưa ra giả thuyết rằng, MOG nằm trên bề mặt ngoài của các tế bào ít nhánh trong hệ thần kinh trung ương. Ngược lại, NMDAR được biểu hiện trong các tế bào thần kinh, tế bào ít nhánh, tế bào hình sao và các khớp thần kinh glutamate. Vi rút có thể gây ra tình trạng viêm hệ thần kinh trung ương, tấn công vào tế bào thần kinh và tế bào ít nhánh hoặc chỉ tấn công vào tế bào ít nhánh (có cả thụ thể MOG và NMDAR) và gây ra rối loạn chức năng miễn dịch. Phản ứng viêm quá mức dẫn đến sự phá vỡ hàng rào máu não, sau đó là rò rỉ các mảnh chứa kháng nguyên MOG và NMDAR vào máu ngoại vi và tạo ra kháng thể kháng MOG và NMDAR dương tính trong huyết thanh.⁶ Cơ chế này cho thấy quá trình dương tính với NMDAR

có thể đi kèm hoặc theo sau MOGAD. Ngoài ra, khi thuốc ức chế miễn dịch bị giảm hoặc ngừng, hệ thống miễn dịch phục hồi sau tình trạng ức chế miễn dịch và bắt đầu tái tạo. Quá trình này có thể kích hoạt các tế bào miễn dịch sản xuất kháng thể chống lại kháng nguyên tự thân.¹¹

Chẩn đoán bệnh nhân có hai hoặc nhiều kháng thể thường là một thách thức. Trong lần nhập viện thứ hai, bệnh nhân của chúng tôi có các đặc điểm lâm sàng điển hình của viêm não tự miễn kháng thụ thể NMDA: suy giảm nhận thức, suy giảm ngôn ngữ, rối loạn hành vi, co giật, rối loạn giấc ngủ. Chúng tôi chẩn đoán bệnh nhân có thể bị viêm não tự miễn và tiến hành các xét nghiệm để khẳng định chẩn đoán (xét nghiệm dịch não tủy và 6 kháng thể tự miễn gồm NMDA, LGI1, AMPAR, CASPR2, DPPX, GABA) và cuối cùng bệnh nhân của chúng tôi có kết quả dịch não tủy bất thường và kháng thể kháng NMDAR dương tính. Bên cạnh đó chúng tôi cũng tiến hành xét nghiệm một số vi rút trong dịch não tủy như Herpes simplex virus (HSV), Enterovirus (EV) đều cho kết quả âm tính. Do bệnh nhân vừa kết thúc điều trị viêm thị thần kinh kháng MOG được một tháng nên chúng tôi cũng tiến hành xét nghiệm kháng thể MOG và kết quả xét nghiệm âm tính. Khi bệnh nhân mắc MOGAD có các triệu chứng như co giật, biểu hiện tâm thần nổi bật và rối loạn ngôn ngữ, cần phải đặt ra chẩn đoán viêm não tự miễn và tiến hành làm các xét nghiệm để chẩn đoán kịp thời. Trường hợp này nhấn mạnh sự cần thiết phải cảnh giác ở những bệnh nhân mắc MOGAD, vì họ có thể có nguy cơ gặp thêm các bệnh lý tự miễn khác. Cần nghiên cứu thêm để làm sáng tỏ cơ chế sinh lý bệnh giữa bệnh MOGAD và viêm não tự miễn ở trẻ em.

IV. KẾT LUẬN

Tóm lại, viêm não tự miễn kháng NMDAR và phổ bệnh MOGAD chồng chéo là bệnh rất hiếm. Chúng tôi báo cáo sự tiến triển hiếm gặp

từ viêm thị thần kinh có kháng thể kháng MOG sang viêm não tự miễn có kháng thể kháng NMDAR ở trẻ em. Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời bằng liệu pháp miễn dịch và mang lại hiệu quả tốt.

Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu được sự đồng ý từ bố mẹ bệnh nhân.

Xung đột lợi ích: Không có

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420945135.
2. Dalmau J, Armangue T, Planaguma J, et al. An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists: mechanisms and models. *Lancet Neurol*. 2019;18(11):1045-57. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30244-3.
3. Titulaer MJ, Höftberger R, Iizuka T, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014;75(3):411-428. doi:10.1002/ana.24117.
4. Tian Nie, Wan Wei. MOGAD following anti-NMDAR encephalitis: A case report. *Neurology Asia*. 2023;28(2):459-463. <https://doi.org/10.54029/2023nap>.
5. Cong Zhao, Pei Liu, Daidi Zhao, et al. Coexistence of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Immunoglobulin G and Neuronal or Glial Antibodies in the Central Nervous System: A Systematic Review. *Brain Sci*. 2022;12:995. <https://doi.org/10.3390/brainsci12080995>.
6. Bing-Qing Du, Qi-Lun Lai, Er-Chuang Li, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and N-methyl-d-aspartate receptor antibody overlapping syndrome: insights from the recent case reports. *Clinical and Experimental Immunology*. 2024;215:27-36. <https://doi.org/10.1093/cei/uxad109>.

7. Tania Cellucci, Heather Van Mater, Francisc Graus, et al. Clinical approach to the diagnosis of autoimmune encephalitis in the pediatric patient. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e663. doi:10.1212/NXI.0000000000000663.

8. Margherita Nosadini, Terrence Thomas, Michael Eyre, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;0;8:e1052. doi:10.1212/NXI.0000000000001052.

9. Liu X, Giri M, Ling W, et al. Optic neuritis associated with anti-NMDA receptor antibody

in the remission phase of anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurol India.* 2020;68:474-477.

10. Kunchok A, Flanagan EP, Krecke KN, et al. MOG-IgG1 and co-existence of neuronal autoantibodies. *Mult Scler.* 2021;27:1175-86. doi:10.1177/1352458520951046.

11. Yijun Ren, Xiqian Chen, Qiang He. Co-occurrence of Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Inflammatory Demyelinating Diseases: A Clinical Phenomenon to Be Taken Seriously. *Front Neurol.* 2019;10:1271. doi: 10.3389/fneur.2019.01271.

Summary

ANTI-NMDAR AUTOIMMUNE ENCEPHALITIS FOLLOWING MOG-ANTIBODY-POSITIVE OPTIC NEURITIS: A RARE CASE REPORT

Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) autoimmune encephalitis may occur after Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Disease (MOGAD) in children. This case report describes a rare progression from myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody (MOG) optic neuritis to anti-N-methyl-d-aspartate receptor (NMDAR) autoimmune encephalitis in a 6-year-old girl from Vietnam. In July 2024, the patient presented with sudden blurring of vision and was diagnosed with MOG-positive optic neuritis and the patient's symptoms improved after corticosteroid and immunoglobulin treatment over three months. One month later, the patient returned for treatment due to developed seizures, behavioral changes, speech impairment, and cognitive impairment. Anti-MOG was negative in serum, anti-NMDAR antibodies were detected in the cerebrospinal fluid, and brain magnetic resonance imaging revealed left hippocampal lesions, confirming the diagnosis of anti-NMDAR autoimmune encephalitis. Treatment with high-dose corticosteroids and immunoglobulin led to significant clinical improvement after three months. This case highlights the unique overlap between MOG-antibody disease and anti-NMDAR encephalitis, emphasizing the importance of early diagnosis and treatment in pediatric patients.

Keywords: Anti-NMDAR autoimmune encephalitis, optic neuritis, MOGAD, children.