

BỆNH ĐA DÂY THẦN KINH VẬN ĐỘNG - CẢM GIÁC: MỘT BIỂU HIỆN HIẾM GẶP TRONG LUPUS BAN ĐỎ HỆ THỐNG TRẺ EM

Nguyễn Thị Vân¹, Hà Thị Liễu¹

Nguyễn Thành Nam² và Mai Thành Công^{2,3,✉}

¹Bệnh viện Nhi Trung ương

²Bệnh viện Bạch Mai

³Trường Đại học Y Hà Nội

Lupus ban đỏ hệ thống là một bệnh tự miễn hệ thống, có thể gây tổn thương hầu hết các cơ quan, với biểu hiện lâm sàng đa dạng. Trong các biểu hiện thần kinh ngoại biên liên quan đến lupus ban đỏ hệ thống ở trẻ em, bệnh lý đa dây thần kinh (polyneuropathy) hiếm gặp, gây khó khăn cho chẩn đoán nếu là biểu hiện ban đầu của bệnh. Chúng tôi báo cáo một trường hợp trẻ nữ 15 tuổi liệt tứ chi tiến triển kèm theo các tổn thương da và niêm mạc kéo dài 3 tháng. Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh lý đa dây thần kinh vận động - cảm giác trong bệnh cảnh lupus ban đỏ hệ thống, đáp ứng ban đầu tốt với liệu pháp methylprednisolone tĩnh mạch liều cao.

Từ khoá: Lupus ban đỏ hệ thống, liệt tứ chi, bệnh đa dây thần kinh, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Lupus ban đỏ hệ thống (Systemic lupus erythematosus: SLE) là một rối loạn tự miễn hệ thống với nhiều biểu hiện lâm sàng đa dạng. Các biểu hiện thần kinh trong SLE chủ yếu liên quan đến hệ thần kinh trung ương. Tổn thương hệ thần kinh ngoại biên mặc dù ít được nghiên cứu hơn nhưng có liên quan đến mức độ bệnh nghiêm trọng và làm suy giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân mắc bệnh.^{1,2} Năm 1999, Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology) đã công bố đồng thuận xác định 19 hội chứng tâm thần kinh trong SLE, chia thành 12 bệnh lý thần kinh trung ương và 7 bệnh lý thần kinh ngoại biên.³ Trong đó, 7 bệnh lý thần kinh ngoại biên bao gồm: rối loạn thần kinh tự chủ, bệnh đơn dây thần kinh, bệnh nhược

cơ, hội chứng Guillain - Barre, bệnh lý thần kinh sợ, bệnh đám rối và bệnh đa dây thần kinh.³

Bệnh lý đa dây thần kinh (polyneuropathy) là một biểu hiện hiếm trong SLE ở trẻ em và thường chỉ được báo cáo với các ca bệnh riêng lẻ. Một nghiên cứu tại Anh trên 428 trẻ chẩn đoán SLE, có 7,7% trẻ tổn thương thần kinh ngoại biên, trong đó chỉ có 9% trẻ biểu hiện bệnh lý đa dây thần kinh.⁴ Các báo cáo khác về SLE ở nhóm tuổi nhi khoa cho thấy tỉ lệ biểu hiện bệnh thần kinh ngoại biên dao động 0,7 - 13%.⁵ Bệnh lý này được xác định bởi các rối loạn cảm giác hoặc vận động của các dây thần kinh ngoại biên, với thời gian diễn biến khác nhau, đặc trưng bởi tính đối xứng của triệu chứng và phân bố ở vùng ngọn chi, được chẩn đoán bằng điện cơ.⁵ Cơ chế bệnh sinh của tổn thương thần kinh ngoại biên trong SLE chưa được giải thích rõ ràng. Một số yếu tố được mô tả như viêm mạch, sự lắng đọng các phức hợp miễn dịch, và các tổn thương do sản xuất kháng thể tự miễn hoặc tăng chức năng của tế

Tác giả liên hệ: Mai Thành Công

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: maithanhcong@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 18/03/2025

Ngày được chấp nhận: 11/05/2025

bào lympho B, dẫn đến tình trạng viêm và tổn thương các dây thần kinh.⁶

Ở đây chúng tôi báo cáo ca bệnh một trẻ nữ 15 tuổi biểu hiện liệt tứ chi tiến triển kèm theo các tổn thương da và niêm mạc kéo dài 3 tháng. Chúng tôi chẩn đoán xác định trẻ mắc bệnh lí đa dây thần kinh vận động - cảm giác trong bệnh cảnh lupus ban đỏ hệ thống hoạt động mạnh, đáp ứng với liệu pháp điều trị corticoid liều cao.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nữ, 15 tuổi, dân tộc La Hủ, biểu hiện tê bì và yếu hai chân, sau đó yếu hai tay, tăng dần trong 3 tháng nay. Trẻ không sốt, không đau đầu, không có biểu hiện rối loạn cơ tròn. Trẻ chưa được chẩn đoán mắc bệnh lí gì từ trước, không có tiền sử chấn thương hay sử dụng thuốc trước khi có biểu hiện bệnh đột này. Gia đình đã đưa trẻ đến khám tại bệnh viện địa phương, được chẩn đoán liệt tứ chi chưa rõ

nguyên nhân nên được chuyển tới Trung tâm Nhi khoa Bệnh viện Bạch Mai.

Chúng tôi khám thấy trẻ tỉnh, nhiệt độ 36,9°C, SpO₂ 97% với thở khí trời, nhịp tim đều 82 chu kì/phút, huyết áp 120/70mmHg; liệt tứ chi không hoàn toàn với cơ lực hai chân: gốc chi 3/5, ngọn chi 4/5, hai tay: gốc chi 2/5, ngọn chi 3/5; phản xạ gân xương bình thường, không liệt dây thần kinh sọ, không rối loạn cơ tròn, không thất điều; có rối loạn cảm giác tê bì hai chi dưới, ưu thế ở phần ngọn chi. Đặc biệt, chúng tôi chú ý thấy trẻ có ban đỏ căng da không mất ở lòng bàn tay, bàn chân hai bên và các đầu ngón; loét vòm khẩu cái không đau và ban cánh bướm mờ ở mặt (Hình 1-A, B, C). Khi được hỏi, trẻ nói rằng ban vùng mặt xuất hiện rõ 3 tháng trước, sau đó mờ dần (Hình 1-D, ảnh do gia đình bệnh nhân cung cấp). Ngoài ra, trẻ không có biểu hiện rụng tóc, đau hay viêm khớp, các cơ quan khác chưa phát hiện bất thường.



Hình 1. Tổn thương da niêm mạc của bệnh nhân: ban viêm mạch đầu ngón, lòng bàn chân (A), bàn tay (B); loét vòm khẩu cái và ban cánh bướm mờ (C) thời điểm nhập viện; ban cánh bướm trước nhập viện 3 tháng (D).

Kết quả xét nghiệm một số xét nghiệm ban đầu cho thấy: số lượng bạch cầu 3,66 G/L, nồng độ hemoglobin 97 g/L, thể tích trung bình hồng cầu MCV 80,4fL, số lượng tiểu cầu 145 G/L, ure 9,9 mmol/L, creatinin 96 μ mol/L, GOT 221 U/L, GPT 73 U/L, albumin máu 28,3 g/L, glucose máu 5,6 mmol/l, đông máu cơ bản bình thường. Tổng phân tích nước tiểu có protein niệu và vết hồng cầu, tỉ lệ protein/creatinin niệu là 72 mg/mmol.

Với những biểu hiện da niêm mạc đặc trưng của SLE, chúng tôi chỉ định thêm các xét nghiệm để chẩn đoán bệnh, kết quả: giảm nồng độ bổ thể C3 0,33 g/L (bình thường 0,9 – 1,8 g/L) và C4 0,04 g/L (bình thường 0,1 – 0,4 g/L), kháng thể kháng nhân dương tính, kháng thể kháng dsDNA dương tính (685,44 IU/mL), kháng thể kháng Sm dương tính (> 100 AU/mL), kháng thể kháng phospholipid âm tính.

Đồng thời, chúng tôi cũng chỉ định các xét nghiệm chẩn đoán nguyên nhân liệt tứ chi của trẻ. Kết quả ghi điện cơ cho thấy tổn thương đa dây thần kinh vận động và cảm giác, ưu thế sợi trục và nặng hơn ở hai chi dưới: biên độ đáp ứng vận động giảm rõ ở các dây thần kinh chày và mác hai bên, giảm nhẹ ở dây trụ hai bên, không đo được biên độ sóng cảm giác ở các dây mác nông và bắp chân hai bên. Thời gian tiềm kéo dài và vận tốc dẫn truyền giảm nhẹ ở các dây thần kinh hai chi dưới chứng tỏ có tổn thương mất myelin kèm theo (Bảng 1, 2). Xét nghiệm dịch não tủy: protein 1,27 g/L (bình thường < 0,45 g/L), bạch cầu 3 tế bào/mm³, glucose 3,8 mmol/L, nuôi cấy vi khuẩn và PCR lao âm tính. Cộng hưởng sọ não và tủy sống không có hình ảnh bất thường. Một số xét nghiệm khác như HIV, maker virus viêm gan (A, B, C, E), CMV, EBV bằng phương pháp ELISA âm tính.

Bảng 1. Kết quả đo dẫn truyền thần kinh vận động

Dây thần kinh	Thời gian tiềm (ms)		Biên độ đáp ứng vận động (mV)		Vận tốc dẫn truyền (m/s)	
	Bệnh nhân	Bình thường	Bệnh nhân	Bình thường	Bệnh nhân	Bình thường
Dây giữa phải	2,81	≤ 4,5	5,6	≥ 4,1	51	≥ 49
Dây giữa trái	3,13	≤ 4,5	5,0	≥ 4,1	44	≥ 49
Dây trụ phải	3,02	≤ 3,7	4,0	≥ 6,0	53	≥ 50
Dây trụ trái	2,92	≤ 3,7	3,3	≥ 6,0	40	≥ 50
Dây mác phải	5,21	≤ 6,5	0,6	≥ 2,0	44	≥ 40
Dây mác trái	5,37	≤ 6,5	0,6	≥ 2,0	46	≥ 40
Dây chày phải	5,83	≤ 6,1	2,3	≥ 4,4	33	≥ 40
Dây chày trái	7,03	≤ 6,1	2,8	≥ 4,4	34	≥ 40

Bảng 2. Kết quả đo tốc độ dẫn truyền thần kinh cảm giác

Dây thần kinh	Biên độ đáp ứng cảm giác (mcV)		Vận tốc dẫn truyền (m/s)	
	Bệnh nhân	Bình thường	Bệnh nhân	Bình thường
Dây giữa phải	8,5	≥ 14	43	≥ 48
Dây giữa trái	9,8	≥ 14	46	≥ 48
Dây trụ phải	12,8	≥ 6	40	≥ 33
Dây trụ trái	10,4	≥ 6	42	≥ 33
Dây mác nông hai bên	Không ghi được đáp ứng cảm giác			
Dây bắp chân hai bên				

Chúng tôi chẩn đoán trẻ mắc bệnh lí đa dây thần kinh vận động - cảm giác (sensorimotor polyneuropathy) trong bệnh cảnh lupus ban đỏ hệ thống hoạt động mạnh và điều trị methylprednisolone tĩnh mạch liều 1 g/1,73m² da/ngày trong 3 ngày, sau đó chuyển prednisolon uống liều 2 mg/kg/ngày kết hợp hydroxychloroquine 5 mg/kg/ngày. Trẻ được xuất viện sau 12 ngày điều trị với cơ lực chi trên và chi dưới 4/5, không còn rối loạn cảm giác, ban mờ và tiếp tục điều trị ngoại trú bằng prednisolone phối hợp hydroxychloroquine. Một tháng sau đó, bệnh nhân không quay lại bệnh viện khám theo hẹn nên chúng tôi đã liên lạc với người giám hộ. Được biết, từ khi xuất viện, trẻ có thể vận động và sinh hoạt bình thường nhưng vì điều kiện khó khăn gia đình không đưa trẻ đi khám lại.

III. BÀN LUẬN

Bệnh nhân của chúng tôi được chẩn đoán SLE với 23 điểm theo tiêu chuẩn EULAR/ACR 2019 (ngưỡng phân loại SLE của tiêu chuẩn này là ≥ 10 điểm)⁷: kháng thể ANA dương tính, ban cánh bướm và loét miệng (6 điểm), số lượng bạch cầu < 4 G/L (3 điểm), protein/creatinine niệu > 50 mg/mmol (4 điểm), giảm nồng độ bổ thể C3 và C4 (4 điểm), kháng thể kháng dsDNA

và kháng Sm dương tính (6 điểm). Đồng thời, đánh giá mức độ hoạt động bệnh SLE của bệnh nhân dựa theo thang điểm SLEDAI ở thời điểm nhập viện, tổng điểm 20 tương ứng với mức độ hoạt động mạnh.⁸

Trong một nghiên cứu của Steinlin và cộng sự, trên 91 trẻ mắc SLE, có tới 40 trẻ có triệu chứng của tổn thương thần kinh trung ương nhưng chỉ có 2 trẻ có biểu hiện tổn thương thần kinh ngoại biên.⁹ Một báo cáo khác của Harel và cộng sự cho thấy có 4 trẻ được chẩn đoán bệnh lí thần kinh ngoại biên trong 35 trẻ mắc SLE, trong đó có 2 trẻ tổn thương đa dây thần kinh vận động và cảm giác không đối xứng, 2 trẻ tổn thương đa dây thần kinh cảm giác.¹⁰ Tuy nhiên trong hầu hết các báo cáo ca bệnh, biểu hiện bệnh lí thần kinh ngoại biên thường xuất hiện sau khi phát hiện SLE một thời gian, và liên quan đến mức độ hoạt động mạnh của SLE. Bệnh nhân của chúng tôi có biểu hiện tổn thương đa dây thần kinh ngay trong đợt đầu tiên của bệnh và cũng là triệu chứng khiến trẻ đi khám, do đó việc chẩn đoán trở nên khó khăn hơn nếu không chú ý đến các biểu hiện về da niêm mạc của bệnh nhân.

Diễn biến lâm sàng điển hình của bệnh lí đa dây thần kinh hỗn hợp vận động và cảm giác là các triệu chứng cảm giác tiến triển từ từ tăng

dần và theo chiều dài dây thần kinh từ ngón chi hai chi dưới đến gốc chi rồi đến hai chi trên và đối xứng, triệu chứng yếu vận động thường xuất hiện sau.¹⁰ Bệnh nhân của chúng tôi cũng có biểu hiện tê bì hai chi dưới trước sau đó yếu hai chi dưới tăng dần và có mức độ hoạt động mạnh của SLE, do đó phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng của bệnh lý đa dây thần kinh hỗn hợp.

Thời gian tiến triển các triệu chứng thần kinh trên bệnh nhân của chúng tôi là 3 tháng, vì vậy chúng tôi loại trừ chẩn đoán hội chứng Guillain - Barre do tiêu chuẩn về thời gian trong hội chứng Guillain - Barre là tối đa 4 tuần.¹¹ Biến đổi trên điện cơ của bệnh lý đa dây thần kinh hỗn hợp là tổn thương sợi trục chiếm ưu thế, ảnh hưởng đến cả dây thần kinh cảm giác và vận động hai bên, tổn thương hủy myelin có thể gặp nhưng hiếm hơn. Bệnh nhân của chúng tôi có đặc điểm biến đổi điện cơ phù hợp với tổn thương sợi trục chiếm ưu thế biểu hiện giảm nặng biên độ vận động các dây thần kinh đặc biệt dây chày và dây mác hai bên. Mặc dù, bệnh nhân cũng có đặc điểm của tổn thương mất myelin như thời gian tiềm kéo dài ở các dây thần kinh chi dưới, nhưng vận tốc dẫn truyền chỉ giảm nhẹ và hình thái sóng không có đặc điểm phân tán theo thời gian, các biến đổi này cũng không đáp ứng đủ tiêu chuẩn điện cơ chẩn đoán hủy myelin của bệnh lý viêm đa dây thần kinh mất myelin mạn tính (CIDP).¹²

Ngoài bệnh lý tự miễn toàn thân, một số nguyên nhân khác gây ra bệnh lý đa dây thần kinh như bệnh chuyển hoá (đái tháo đường, suy giáp, thiếu vitamin B12...), thuốc (một số thuốc hoá chất điều trị ung thư, kháng sinh, phenytoin), độc tố (asen, chì, thủy ngân...), bệnh lý di truyền.¹³ Bệnh nhân của chúng tôi không có tiền sử mắc bệnh lý bất thường hay dùng các thuốc trước khởi phát bệnh đợt này, xét nghiệm đường máu bình thường nên loại trừ bệnh lý đa dây thần kinh do đái tháo đường.

Bệnh nhân cũng biểu hiện cả triệu chứng liệt vận động, thể tích trung bình hồng cầu bình thường nên không phù hợp với bệnh cảnh thiếu vitamin B12 với biểu hiện chủ yếu triệu chứng cảm giác, biểu hiện liệt hiếm gặp và thiếu máu hồng cầu to.¹³

Biến đổi dịch não tủy ở bệnh nhân của chúng tôi có đặc điểm phân ly đạm tế bào, là một biểu hiện có thể gặp ở đa dạng các bệnh lý thần kinh như bệnh đa dây thần kinh, đau đầu, co giật, các khối u trong và ngoài trục gây chèn ép lưu thông dịch não tủy. Một nghiên cứu cho thấy tỉ lệ chẩn đoán bệnh lý đa dây thần kinh trong các bệnh nhân có phân ly đạm tế bào là cao nhất, chiếm 21%, do đó biến đổi dịch não tủy trên bệnh nhân của chúng tôi phù hợp với chẩn đoán bệnh đa dây thần kinh.¹⁴

Mặc dù hiện tại chưa có đồng thuận về phương pháp điều trị tối ưu cho các bệnh lý thần kinh ngoại biên ở SLE khởi phát ở trẻ vị thành niên, các lựa chọn điều trị đã được báo cáo ở các ca bệnh bao gồm corticoid, liệu pháp immunoglobulin, cyclophosphamide, azathioprine và các thuốc giảm triệu chứng đau và rối loạn cảm giác như gabapentin và carbamazepine. Trong nghiên cứu của Harel với 4 bệnh nhân thì có hai bệnh nhân đáp ứng tốt và hai bệnh nhân đáp ứng một phần.¹⁰ Bệnh nhân của chúng tôi cũng cho thấy đáp ứng tốt với phương pháp điều trị corticoid. Một nghiên cứu năm 2019 trên đối tượng người lớn cho thấy có 63,6% bệnh nhân có bệnh lý đa dây thần kinh liên quan SLE có sự cải thiện tốt triệu chứng lâm sàng sau 1 năm theo dõi.¹⁵

IV. KẾT LUẬN

Bệnh lý đa dây thần kinh ngoại biên là một biểu hiện lâm sàng ít gặp, nghiêm trọng và có thể gây mất khả năng vận động ở bệnh nhân SLE. Sự xuất hiện của tình trạng yếu cơ tiến triển, rối loạn cảm giác ưu thế ngón chi đồng thời với các tổn thương da niêm mạc đặc trưng

của SLE cảnh báo bác sỹ lâm sàng tình trạng tổn thương thần kinh ngoại biên trong bệnh căn SLE, từ đó tiếp cận chẩn đoán phân loại bệnh phù hợp. Điều trị bằng corticoid ở bệnh nhân mắc bệnh lý đa dây thần kinh/SLE mang lại kết quả tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vina ER, Fang AJ, Wallace DJ, et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in patients with systemic lupus erythematosus: prognosis and outcome. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(3):175-184. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.08.008
2. Florica B, Aghdassi E, Su J, et al. Peripheral neuropathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):203-211. doi:10.1016/j.semarthrit.2011.04.001
3. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 1999;42(4):599-608. doi:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F
4. Giani T, Smith EM, Al-Abadi E, et al. Neuropsychiatric involvement in juvenile-onset systemic lupus erythematosus: Data from the UK Juvenile-onset systemic lupus erythematosus cohort study. *Lupus.* 2021;30(12):1955-1965. doi:10.1177/09612033211045050
5. Almeida RT, Campos LM de A, Aikawa NE, et al. Peripheral polyneuropathy in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Rev Bras Reumatol.* 2009;49:362-374. doi:https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000400004
6. Toledano P, Orueta R, Rodríguez-Pintó I, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmun Rev.* 2017;16(7):750-755. doi:10.1016/j.autrev.2017.05.011
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(9):1400-1412. doi:10.1002/art.40930
8. Shamim R, Farman S, Batool S, et al. Association of systemic lupus erythematosus disease activity index score with clinical and laboratory parameters in pediatric onset systemic lupus erythematosus. *Pak J Med Sci.* 2020;36(3):467-472. doi:10.12669/pjms.36.3.1480
9. Steinlin MI, Blaser SI, Gilday DL, et al. Neurologic manifestations of pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol.* 1995;13(3):191-197. doi:10.1016/0887-8994(95)00110-2
10. Harel L, Mukamel M, Brik R, et al. Peripheral neuropathy in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol.* 2002;27(1):53-56. doi:10.1016/s0887-8994(02)00377-6
11. van Doorn PA, Van den Bergh PYK, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society Guideline on diagnosis and treatment of Guillain-Barré syndrome. *Eur J Neurol.* 2023;30(12):3646-3674. doi:10.1111/ene.16073
12. Van den Bergh PYK, van Doorn PA, Hadden RDM, et al. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *J Peripher Nerv Syst.* 2021;26(3):242-268. doi:10.1111/jns.12455
13. Sommer C, Geber C, Young P, et al. Polyneuropathies. *Dtsch Arztebl Int.* 2018;115(6):83-90. doi:10.3238/arztebl.2018.

083

14. Brooks JA, McCudden C, Breiner A, et al. Causes of albuminocytological dissociation and the impact of age-adjusted cerebrospinal fluid protein reference intervals: a retrospective chart review of 2627 samples collected at tertiary care centre. *BMJ Open*. 2019;9(2):e025348.

doi:10.1136/bmjopen-2018-025348

15. Bortoluzzi A, Piga M, Silvagni E, et al. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. *Lupus*. 2019;28(4):465-474. doi:10.1177/0961203319828499

Summary

SENSORIMOTOR POLYNEUROPATHY: A RARE MANIFESTATION IN JUVENILE SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease that can affect nearly all organ systems thus presenting with diverse clinical manifestations. Among peripheral nervous system manifestations associated with pediatric SLE, polyneuropathy is uncommon, making diagnosis challenging, especially when it is the initial presentation of the disease. We report a case of a 15-years-old female patient with progressive quadriparesis accompanied by cutaneous and mucosal lesions lasting for three months. The patient was definitively diagnosed with sensorimotor polyneuropathy in the context of systemic lupus erythematosus and showed a favorable initial response to high-dose intravenous methylprednisolone therapy.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, polyneuropathy, quadriparesis, children.