

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VIÊM NÃO KHÁNG THỤ THỂ N-METHYL-D-ASPARTATE (NMDA) SAU VIÊM NÃO HERPES SIMPLEX Ở TRẺ EM

Đỗ Thanh Hương¹, Nguyễn Thị Bích Vân², Cao Vũ Hùng² và Đào Thị Nguyệt^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội
²Bệnh viện Nhi Trung ương

Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của 11 bệnh nhân có triệu chứng thần kinh tái phát sau viêm não Herpes simplex (HSV) ở trẻ em. Mô tả cắt ngang hàng loạt các ca bệnh từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 12 năm 2021. Ở thời điểm nghiên cứu, tất cả bệnh nhân đều có kháng thể kháng thụ thể NMDA (N-methyl-D-Aspartate) dương tính và Polymerase Chain Reaction (PCR) HSV âm tính trong dịch não tủy. Thời gian khởi phát bệnh trung bình sau viêm não HSV là $22,9 \pm 7,4$ ngày. Triệu chứng hay gặp nhất là rối loạn vận động (81,8%), suy giảm tri giác tái phát và sốt lại (63,6%). Xét nghiệm dịch não tủy có tăng bạch cầu và nồng độ protein. Điện não đồ hay gặp sóng chậm khu trú hoặc lan tỏa hai bán cầu. Cộng hưởng từ sọ não không có tổn thương hoại tử mới. Viêm não kháng thụ thể NMDA sau viêm não HSV có thể gặp ở trẻ nhỏ. Các bác sỹ lâm sàng cần làm xét nghiệm tìm kháng thể kháng thụ thể NMDA trong dịch não tủy nếu bệnh nhân có triệu chứng thần kinh mới hoặc tái phát sau viêm não HSV.

Từ khóa: Viêm não kháng thụ thể NMDA, Herpes simplex virus, trẻ em.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Herpes simplex virus (HSV) là nguyên nhân thường gặp gây viêm não ở cả trẻ em và người lớn. Bệnh thường diễn biến nặng và có thể gây tử vong trên phạm vi toàn thế giới.¹ Bệnh chủ yếu có một pha nhưng khoảng 12 - 27% trường hợp có triệu chứng thần kinh tái phát vài tuần sau khi ngừng điều trị acyclovir và xét nghiệm HSV âm tính trong dịch não tủy.

Triệu chứng hay gặp ở trẻ em sau viêm não HSV là loạn vận động. Giả thuyết có rối loạn qua trung gian miễn dịch đã được nhiều tác giả ủng hộ bởi sự phát hiện kháng thể kháng tiểu đơn vị GluN1 của thụ thể N-methyl-D-Aspartate (NMDA) trong dịch não tủy và trong máu của bệnh nhân sau viêm não HSV.^{2,3} NMDA là một loại thụ thể glutamate bao gồm ba tiểu đơn vị,

chủ yếu phân bố trong các tế bào thần kinh, có vai trò trong kiểm soát nhận thức, hành vi, cảm xúc và vận động. Giả thuyết về cơ chế trong viêm não kháng thụ thể NMDA sau viêm não HSV là sự giải phóng ra kháng nguyên protein từ các tế bào thần kinh bị tổn thương do HSV và các protein này trở thành đích đáp ứng miễn dịch.² Kháng thể kháng thụ thể NMDA thường xuất hiện từ 1 - 4 tuần sau viêm não HSV.⁴ Phân biệt viêm não HSV tái phát và viêm não tự miễn là vấn đề quan trọng trong điều trị và tiên lượng bệnh nhân. Chẩn đoán dựa vào bệnh sử, thăm khám lâm sàng, xét nghiệm dịch não tủy, cộng hưởng từ sọ não (MRI) và đáp ứng với điều trị thuốc kháng vi rút hoặc thuốc ức chế miễn dịch. Chẩn đoán sớm bệnh này rất quan trọng vì điều trị bằng liệu pháp miễn dịch có hiệu quả và giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và gia đình. Trong 2 năm, chúng tôi thu thập được 11 trường hợp bệnh nhân có triệu chứng tái phát sau viêm não HSV tại Bệnh viện Nhi Trung ương với triệu chứng lâm sàng rất đa

Tác giả liên hệ: Đào Thị Nguyệt

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: daothinguyet@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 30/05/2022

Ngày được chấp nhận: 02/07/2022

dạng. Trong báo cáo này, chúng tôi tiến hành mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm viêm não tự miễn kháng thụ thể NMDA sau viêm não HSV.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

Từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 12 năm 2021 tại Bệnh viện Nhi Trung ương, chúng tôi thu thập được 11 bệnh nhân có triệu chứng thần kinh tái phát hoặc xuất hiện triệu chứng thần kinh mới sau điều trị viêm não HSV (các bệnh nhân này có kết quả xét nghiệm PCR HSV âm tính sau điều trị acyclovir).

Tiêu chuẩn chẩn đoán Viêm não kháng thụ thể NMDA: Đáp ứng tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não tự miễn của Graus F và có xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể NMDA dương tính trong dịch não tủy. Tiêu chuẩn chẩn đoán của viêm não tự miễn của Graus F:⁵ Viêm não tự miễn có thể được chẩn đoán khi có đủ 3 tiêu chuẩn:

- Khởi phát bán cấp (tiến triển nhanh dưới 3 tháng) với các triệu chứng suy giảm trí nhớ, thay đổi tinh thần hoặc các triệu chứng về tâm thần. Trạng thái tinh thần được xác định là giảm hoặc thay đổi mức độ tỉnh táo, hôn mê hoặc thay đổi tính cách.

- Có ít nhất 1 trong các dấu hiệu sau.

- + Có dấu hiệu thần kinh khu trú mới.

- + Co giật không giải thích được bởi những rối loạn co giật trước đó.

- + Tăng bạch cầu trong dịch não tủy (> 5 bạch cầu/mm³).

- + Hình ảnh MRI gợi ý viêm não tự miễn: tăng tín hiệu trên T2, Flair ở một hoặc cả hai thùy thái dương (viêm não hệ viền) hoặc các vùng đa ổ bao gồm chất xám, chất trắng hoặc cả hai tương ứng với sự mất myelin hoặc viêm.

- Loại trừ các nguyên nhân khác.

Tiêu chuẩn loại trừ

Gia đình bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu, cỡ mẫu

Mô tả cắt ngang hàng loạt các ca bệnh. Tất cả các bệnh nhân có triệu chứng thần kinh tái phát hoặc xuất hiện triệu chứng thần kinh mới sau điều trị viêm não HSV đều được đánh giá lâm sàng và lấy dịch não tủy làm xét nghiệm tìm các kháng thể tự miễn (6 bệnh nhân chỉ làm xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể NMDA và 5 bệnh nhân làm 6 tự kháng thể kháng protein bề mặt tế bào/ synap, bao gồm: NMDA, AMPA R1/R2, GABAB, LGI1, CASPR2, DPPX). Hiện nay có 3 phương pháp xác định kháng thể bao gồm phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp, ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) hoặc miễn dịch sắc ký thanh giấy. Tất cả bệnh nhân của chúng tôi được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp tại khoa Sinh học phân tử các bệnh truyền nhiễm - Bệnh viện Nhi Trung ương. Các bệnh nhân này đều được làm điện não đồ và chụp MRI sọ não ở thời điểm tái phát hoặc xuất hiện triệu chứng thần kinh mới để đánh giá tổn thương.

3. Xử lý số liệu

Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu, phỏng vấn trực tiếp, thăm khám lâm sàng và tham khảo bệnh án nội trú. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Nhi Trung ương số 723/BVNTW – VNCSKTE ngày 26/4/2021.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ tháng 11 năm 2019 đến tháng 12 năm 2021 chúng tôi thu

được 11 bệnh nhân, trong đó có 8 bệnh nhân nam, 3 bệnh nhân nữ, tuổi trung vị là 15 tháng ([IQR] là 6,5 - 22 tháng), hầu hết các bệnh nhân dưới 5 tuổi (90,9%). Thời gian khởi phát bệnh trung bình sau nhiễm HSV là $22,9 \pm 7,4$ ngày

(thời gian ngắn nhất là 11 ngày, thời gian dài nhất 37 ngày). Thời gian trung vị chẩn đoán bệnh là 6 ngày ([IQR] là 3 - 10 ngày). Tất cả các bệnh nhân đều có kháng thể kháng thụ thể NMDA dương tính trong dịch não tủy.

1. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Bảng 1. Triệu chứng lâm sàng bệnh nhân

Triệu chứng lâm sàng viêm não HSV	n (%)	Triệu chứng lâm sàng viêm não thứ phát	n (%)
Sốt	11 (100%)	Sốt lại	7 (63,6%)
		Sốt kéo dài	3 (27,3%)
Co giật cục bộ	11 (100%)	Co giật lại kiểm soát được	5 (45,5%)
		Co giật không kiểm soát được	1 (9,1%)
Suy giảm tri giác	11 (100%)	Suy giảm tri giác tái phát	7 (63,6%)
Đau đầu	1 (9,1%)	Loạn vận động	9 (81,8%)
Nôn	1 (9,1%)	Quấy khóc vô cớ	3 (27,3%)
		Tăng trương lực cơ	5 (45,5%)
		Rối loạn giấc ngủ	3 (27,3%)
		Tăng tiết nước bọt	5 (45,5%)
		Ăn nhiều, uống nhiều	1 (9,1%)

Trong giai đoạn được chẩn đoán viêm não thứ phát: Triệu chứng lâm sàng đa dạng, hay gặp nhất là loạn vận động (81,8%), sốt lại và suy giảm tri giác tái phát (63,6%).

2. Triệu chứng cận lâm sàng giai đoạn viêm não thứ phát

Bảng 2. Đặc điểm điện não đồ và dịch não tủy

Xét nghiệm		n (%)	
Điện não đồ	Hoạt động nền bất thường	Sóng chậm khu trú	4 (36,4%)
		Sóng chậm lan tỏa	3 (27,3%)
	Nhọn sóng kịch phát dạng động kinh	5 (45,5%)	
Dịch não tủy	Bất thường	9 (81,8%)	
	Bạch cầu	$> 5 /\text{mm}^3$	7 (63,6%)
		$\leq 5 /\text{mm}^3$	4 (36,4%)
	Trung vị bạch cầu	$10,36 \pm 9,3$ (Min - Max: 0 - 24) tế bào/ mm^3	
	Protein	$\geq 0,45$ g/L	6 (54,5%)
	$< 0,45$ g/L	5 (45,5%)	
Nồng độ protein	$0,46 \pm 0,21$ (Min - Max: 0,18 - 0,81) g/L		

Hầu hết bệnh nhân có hoạt động nền bất thường (sóng chậm khu trú hoặc lan tỏa) trên điện não đồ và dịch não tủy có thay đổi (tăng bạch cầu và nồng độ protein).

Bảng 3. Đặc điểm tổn thương trên cộng hưởng từ sọ não

		Đặc điểm	n (%)
Kiểu tổn thương		Tổn thương viêm mới	3 (27,3%)
		Tổn thương hoại tử mới	0 (0%)
		Dịch hóa nhu mô não	9 (81,8%)
		Teo não	4 (36,4%)
		Xuất huyết màng não cũ	1 (9,1%)
Vị trí	Tổn thương cũ	Thùy trán	7 (63,6%)
		Thùy đỉnh	7 (63,6%)
		Thùy thái dương	10 (90,9%)
	Tổn thương mới	Thùy chẩm	3 (27,3%)
		Đồi thị	4 (36,4%)
		Chất trắng cạnh não thất bên	1 (0,9%)
	Đồi thị	2 (18,2%)	

Chủ yếu là tổn thương não cũ trên MRI do HSV ở thùy trán, thùy đỉnh và thùy thái dương. Chỉ có 3 trường hợp tổn thương não mới trong bệnh cảnh viêm não tự miễn.

IV. BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra có sự hiện diện kháng thể kháng thụ thể NMDA và kháng thể kháng protein bề mặt tế bào thần kinh/ synap trong máu và dịch não tủy của những bệnh nhân tái phát triệu chứng sau viêm não HSV, đặc biệt ở trẻ em.^{6,7} Việc tìm thấy các kháng thể này ủng hộ cho giả thuyết có đáp ứng qua trung gian miễn dịch ở những bệnh nhân này.^{2,4} Một cơ chế được công nhận đó là sự giải phóng ra kháng nguyên protein từ các tế bào thần kinh bị tổn thương và các protein này trở thành đích đáp ứng miễn dịch.² Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng khởi phát viêm não tự miễn kháng thụ thể NMDA sau viêm não HSV ở trẻ em hay gặp là loạn vận động (81,8%), suy giảm tri giác tái phát và sốt lại (63,6%), co giật lại (45,5%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự trong nghiên cứu của tác giả Armangue T và cộng

sự (2018), triệu chứng hay gặp ở nhóm ≤ 4 tuổi là loạn động (100%), co giật (56%), giảm tri giác (96%).³ Các triệu chứng của viêm não thứ phát không phải do HSV hoạt động trở lại mà do có sự tham gia của cơ chế tự miễn vì tất cả các bệnh nhân của chúng tôi đều có PCR HSV âm tính và có kháng thể kháng thụ thể NMDA dương tính trong dịch não tủy sau điều trị acyclovir. Tuy nhiên, cũng có thể xuất hiện các kháng thể kháng protein bề mặt tế bào thần kinh khác như GABAR, LGI1R, AMPA R1/R2, CASPR2, DPPXR,... Các kháng thụ thể viêm não tự miễn này được đặt tên dựa trên các đích tác dụng của kháng thể. Trong nghiên cứu của Armangue T năm 2015, trong số 6 bệnh nhân trẻ em được báo cáo có 1 bệnh nhân tìm thấy kháng thể GABAR trong dịch não tủy.¹

Chẩn đoán viêm não tự miễn kháng thụ thể NMDA sau viêm não HSV ở trẻ em còn nhiều khó khăn vì trẻ chưa biết mô tả các triệu chứng và triệu chứng của bệnh dễ nhầm với trường hợp bệnh tái phát hoặc các biểu hiện di chứng sau viêm não HSV. Viêm não HSV tái phát thường xảy ra ở khoảng 7,1 - 12,5% ở người lớn và 14,3 - 26,7% trẻ em. Trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết các bệnh nhân dưới 5 tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 6 tháng, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 12 tuổi. Nghiên cứu của Armangue T và cộng sự (2014) đã báo cáo 5 ca bệnh viêm não tự miễn kháng thụ thể NMDA xuất hiện sau viêm não HSV có tuổi trung bình là 7 tháng, trong đó tuổi nhỏ nhất là 2 tháng tuổi.⁴ Điều đó cho thấy viêm não tự miễn sau viêm não HSV có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. Chúng ta cần theo dõi sát triệu chứng của bệnh nhân để có thể chẩn đoán sớm và điều trị bệnh kịp thời.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng viêm não tự miễn kể từ khi có triệu chứng viêm não HSV là $22,9 \pm 7,4$ ngày. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với Armangue T và cộng sự (2018), thời gian trung bình xuất hiện triệu chứng viêm não thứ phát ở 27 bệnh nhân tuổi ≤ 4 tuổi là 26 ngày (IQR là 24 - 32 ngày) sớm nhất là 7 ngày, muộn nhất là 61 ngày. Còn ở nhóm trẻ lớn và người lớn (tuổi trung bình là 42 tuổi), thời gian trung bình xuất hiện viêm não thứ phát là 43 ngày (IQR là 25 - 54 ngày).³ Sự xuất hiện viêm não thứ phát ở trẻ lớn và người lớn thường xuất hiện muộn hơn so với trẻ nhỏ.

Tất cả các bệnh nhân của chúng tôi khi có triệu chứng tái phát đều được kiểm tra dịch não tủy, làm xét nghiệm tế bào, protein, PCR HSV và tìm các kháng thể tự miễn. Kết quả cho thấy không có bệnh nhân nào dương tính với HSV và 9/11 bệnh nhân có kháng thể kháng thụ thể NMDA ngay ở lần xét nghiệm đầu tiên, 2/11 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm dương

tính sau đó 1 tuần. Điều này gợi ý có thể có sự thay đổi nồng độ kháng thể theo thời gian ở những bệnh nhân này, các bác sỹ lâm sàng cần theo dõi chặt chẽ các triệu chứng và có thể xét nghiệm lại kháng thể nếu các dấu hiệu lâm sàng gợi ý viêm não tự miễn kháng thụ thể NMDA. Chúng tôi cũng thấy có 81,8% bệnh nhân có bất thường dịch não tủy, trong đó có 54,5% trường hợp có tăng protein và có 45,5% trường hợp tăng bạch cầu. Kết quả của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Armangue T năm 2018. Trong nghiên cứu của tác giả thì tất cả các bệnh nhân đều có tăng bạch cầu (trung bình 17 tế bào/ mm^3) và tăng nồng độ protein (0,61g/L) trong dịch não tủy ở thời điểm khởi phát viêm não tự miễn. Tuy nhiên không có sự khác biệt về thành phần dịch não tủy ở 2 nhóm có khởi phát viêm não tự miễn và nhóm không khởi phát viêm não tự miễn sau viêm não HSV ở tuần thứ 3 của bệnh.³

Các bệnh nhân của chúng tôi đều có tổn thương nặng trên MRI ở giai đoạn viêm não cấp. Vị trí hay gặp nhất là là thùy thái dương (90,9%), thùy đỉnh và thùy trán (63,6%). Ở giai đoạn xuất hiện các triệu chứng của viêm não tự miễn, các bệnh nhân này đều được chụp lại MRI sọ não để đánh giá tổn thương, chúng tôi thấy rằng hầu hết là các tổn thương đang ở giai đoạn dịch hóa nhu mô não (81,8%) và teo não (36,4%). Không có bệnh nhân nào có tổn thương hoại tử mới trên phim. Có 3 bệnh nhân có tổn thương mới trên phim MRI, vị trí tổn thương mới chủ yếu ở vùng đồi thị và vùng chất trắng cạnh não thất 2 bên dạng tổn thương viêm (tăng tín hiệu trên T2W, FLAIR, giảm trên T1W, không ngấm thuốc sau tiêm) phù hợp với giai đoạn viêm não tự miễn mới. Những bất thường trên MRI thường không đặc hiệu, hình ảnh tổn thương thường tương tự với các tổn thương viêm do các nguyên nhân khác. Vì vậy cần kết hợp với đặc điểm lâm sàng và đặc điểm dịch não tủy để chẩn đoán bệnh.

V. KẾT LUẬN

Tái phát triệu chứng thần kinh sau viêm não HSV ở trẻ nhỏ có thể qua trung gian miễn dịch trong bệnh cảnh viêm não tự miễn. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là loạn vận động hoặc suy giảm tri giác tái phát hoặc sốt lại. Các bệnh nhân có triệu chứng thần kinh mới hoặc tái phát sau viêm não HSV cần được chỉ định làm xét nghiệm dịch não tủy tìm kháng thể kháng thụ thể NMDA. Chẩn đoán kịp thời là rất quan trọng vì liệu pháp miễn dịch mang lại hiệu quả và an toàn đối với bệnh nhi viêm não tự miễn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Armangue T, Moris G, Cantarín-Extremera V, et al. Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*. 2015; 85(20): 1736 – 743. Doi: 10.1212/WNL.0000000000002125.
2. Gelfand JM. Autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: insights into pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2018; 17(9): 733-735. Doi: 10.1016/S1474-4422(18)30279-5.
3. Armangue T, Spatola M, Vlaga A. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2018; 17(9): 760–772. Doi:10.1016/S1474-4422(18)30244-8.
4. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, et al. Herpes Simplex Virus Encephalitis is a Trigger of Brain Autoimmunity. *Ann Neurol*. 2014; 75(2): 317-323. Doi:10.1002/ana.24083.
5. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15(4): 391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
6. Hacoheh Y, Deiva K, Pettingill P, et al. N – methyl – D - aspartate receptor antibodies in post-herpes simplex virus encephalitis neurological relapse. *Mov Disord*. 2014; 29(1): 90 – 96. Doi: 10.1002/mds.25626.
7. 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. *Dev Med Child Neurol*. 2017; 59(8): 796 – 805. Doi: 10.1111/dmcn.13448.

Summary

THE CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS POSTHERPES SIMPLEX ENCEPHALITIS IN CHILDREN

This is a report of clinical and subclinical characteristics of 11 pediatric patients with relapsing symptoms post-herpes simplex encephalitis. This is a Descriptive case study of patients diagnosed between November 2019 and December 2021. All patients had negative PCR for HSV and the cerebrospinal fluid was positive for anti-NMDA receptor antibodies. Mean time from herpes simplex encephalitis until probable autoimmune encephalitis was 22.9 ± 7.4 days. The most common symptoms were choreoathetosis (diskinesia) (81.8%), impaired consciousness and relapsing fever (63.6%). Cerebrospinal fluid showed increased white blood cell count and total protein concentration. EEG showed focal or diffuse slow waves and almost all MRI showed no new necrosis. Anti-NMDA receptor encephalitis post HSV encephalitis can be observed in children. Clinicians should be considered testing for anti-NMDA receptor antibodies in cerebrospinal fluid if a patient has relapsing or new neurologic symptoms.

Keywords: Anti-NMDA receptor encephalitis, Herpes simplex virus, children.