

đường tít 2. Trên thực tế, đái tháo đường tít 2 thường không được phát hiện sớm và điều trị kịp thời, nhiều trường hợp bệnh chỉ được phát hiện ở giai đoạn muộn khi đã có nhiều biến chứng. Có những bệnh nhân phát hiện sớm nhưng kiểm soát không tốt và ngược lại. Do đó chính việc điều trị đái tháo đường mà cụ thể hơn là việc kiểm soát glucose máu mới là một yếu tố quan trọng có ảnh hưởng đến bệnh quanh răng ở đối tượng nghiên cứu, và vì thế việc xem xét ảnh hưởng của HbA1c là tối quan trọng. Kết quả nghiên cứu một lần nữa khẳng định kiểm soát glucose máu có liên quan mật thiết với bệnh quanh răng. Bảng 2 chỉ ra tỷ lệ túi lợi bệnh lý CPI 3 và CPI 4 ở nhóm HbA1c kiểm soát kém cao hơn nhiều ở nhóm HbA1c kiểm soát tốt, khác biệt giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê  $p=0,000$ . Đồng thời nhóm người kiểm soát HbA1c kém có nguy cơ túi lợi bệnh lý nặng cao gấp 19,2 lần nhóm kiểm soát tốt (95%CI: 8,23-44,90). Trong nghiên cứu của mình, Tervonen và Oliver cũng đã kết luận: những người đái tháo đường kiểm soát glucose máu kém sau 2-5 năm có tỷ lệ túi quanh răng lớn hơn đáng kể so với nhóm kiểm soát glucose máu tốt<sup>8</sup>.

#### V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ bệnh nhân có túi lợi bệnh lý (CPI 3 và 4) chiếm 65,4%, tỉ lệ mất răng là 35,9% trong đó phần lớn là mất răng loại VI tức là mất răng đơn lẻ (theo phân loại của Kennedy – Applegate) chiếm 19,2% ở hàm trên và 18,6% ở hàm dưới.

Nhóm kiểm soát HbA1c kém có nguy cơ mắc viêm lợi nặng cao gấp 19,6 lần, nguy cơ túi lợi bệnh lý nặng cao gấp 19,2 lần so với nhóm kiểm soát HbA1c tốt. Ngoài ra nhóm bệnh nhân có thu nhập trung bình/ thấp có tỷ lệ CPI 3, CPI 4 chiếm tới 86,8% và nguy cơ có túi lợi bệnh lý nặng cao gấp 6,9 lần so với nhóm bệnh nhân có thu nhập trung bình/ thấp cao.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bình Tạ Văn.** Bệnh đái tháo đường - tăng glucose máu. Nhà xuất bản Y học; 2006. 24–36 p.
2. **Thực Nguyễn Xuân.** Nghiên cứu bệnh quanh răng ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương và đánh giá hiệu quả can thiệp [Internet]. 2011 [cited 2021 Aug 21].
3. **ADA.** Standards of Medical Care in Diabetes—2020. Diabetes Care. 2020 Jan 1;43 (Supplement 1): S14–31.
4. **Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G.** Diabetes and periodontal disease: a case-control study. J Periodontol. 2005 Mar;76(3):418–425.
5. **Genco RJ.** Current view of risk factors for periodontal diseases. J Periodontol. 1996 Oct; 67(10 Suppl):1041–1049.
6. **Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, Ho AW, Koch G, Dunford R, et al.** Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. J Periodontol. 1995 Jan;66(1):23–29.
7. **Rajhans NS, Kohad RM, Chaudhari VG, Mhaske NH.** A clinical study of the relationship between diabetes mellitus and periodontal disease. J Indian Soc Periodontol. 2011 Oct;15(4):388–392.
8. **Tervonen T, Oliver RC.** Long-term control of diabetes mellitus and periodontitis. J Clin Periodontol. 1993 Jul;20(6):431–435.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH VIÊM NÃO KHÁNG THỤ THỂ NMDA Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Bích Vân<sup>1</sup>, Cao Vũ Hùng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Thu Hiền<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hương<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Mây<sup>1</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh viêm não kháng thụ thể NMDA ở trẻ em. **Phương pháp:** Mô tả cắt ngang 61 bệnh nhân được chẩn đoán viêm não kháng thụ thể NMDA, thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 8/2021 tại bệnh viện Nhi Trung ương. **Kết quả:** Có 25 trẻ nam, 36 trẻ nữ, tuổi trung bình  $7,0 \pm 3,7$ ; 50,8% có triệu chứng tiền triệu 1-2 tuần trước khi bị bệnh; 45,9% số bệnh nhân bị co

giật khi khởi phát bệnh. Triệu chứng từ khi khởi phát đến thời điểm chẩn đoán: rối loạn hành vi 93,4%; rối loạn cảm xúc 68,9%; rối loạn giấc ngủ 75,4%; rối loạn vận động 52,5%; rối loạn ngôn ngữ 47,5%; suy giảm tri giác 77%. Bất thường hoạt động nền trên điện não đồ dạng sóng chậm toàn thể hoặc khu trú 93,5%; sóng kích phát dạng động kinh 23,9%; bất thường tín hiệu trên cộng hưởng từ sọ não 24,6%; 70,0% có biến đổi dịch não tủy tăng protein hoặc tăng bạch cầu. **Kết luận:** Bệnh viêm não kháng thụ thể NMDA ở trẻ em có triệu chứng lâm sàng đa dạng, co giật là triệu chứng khởi phát hay gặp, nổi bật là các biểu hiện rối loạn hành vi - cảm xúc, rối loạn giấc ngủ, suy giảm tri giác và rối loạn vận động. Về cận lâm sàng hay gặp nhất là biến đổi trên điện não đồ với hoạt động sóng chậm và thay đổi dịch não tủy, cộng hưởng từ sọ não thay đổi ở ¼ số trường hợp.

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Bích Vân

Email: nguyenvichvan1984@gmail.com

Ngày nhận bài: 15.6.2021

Ngày phản biện khoa học: 12.8.2021

Ngày duyệt bài: 17.8.2021

**Từ khóa:** viêm não kháng thụ thể NMDA; viêm não tự miễn.

## SUMMARY

### CLINICAL AND PARA CLINICAL FEATURES IN CHILDREN WITH ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS

**Objective:** To report the clinical and paraclinical features of 61 pediatric patients with anti N-Methyl -D-Aspartate receptor encephalitis. **Study design:** cross sectional study, review of clinical data all patients with anti NMDA receptor encephalitis who did not have past medical history of viral encephalitis from January 2019 to August 2021 in National Children hospital. **Results:** The median age of patient was 7 ±3,7 years, 25 males and 36 females; 50,8% patients had prodromal symptoms at 1-2 weeks before onset disease. The most common initial symptom was neurologic, usually seizures. On admission, 93,4% patients presented with behavioral change, frequent agitation, screaming, 68,9% with mood disorders, 75,4% with sleep disorders; 52,5 % with movement disorders; In 61 patients, 77% patients decreased level of consciousness, only 17% mental status changed in first 3 day onset of the disease ; 2 females had ovarian teratoma; 93,5% patients had abnormal background activity on EEG such as focal slowing or generalized slowing, 23,9% patients had epileptic discharges; 24,6% patients had abnormal brain MRI, 70% patients increased protein level or pleocytosis in cerebral spinal fluid. **Conclusion:** Anti-NMDA receptor encephalitis in children has diverse clinical symptoms, seizures are common initial symptoms, prominently behavioral-mood disorders, sleep disturbances, speech disorders, mental status impairment and movement disorders. The most common paraclinical changes are EEG with slowing activities, abnormal cerebral spinal fluid and ¼ of cases with abnormal brain MRI

**Keywords:** anti NMDA receptor encephalitis, autoimmune encephalitis

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm não kháng thụ thể NMDA là loại viêm não tự miễn phổ biến nhất ở trẻ em, do cơ thể sinh ra kháng thể kháng lại tiểu đơn vị NR1 của thụ thể NMDA ở màng sau synnap. Năm 2007 ca viêm não kháng thụ thể NMDA lần đầu được báo cáo ở bệnh nhân nữ bị u quái buồng trứng [1]. Triệu chứng lâm sàng của bệnh đa dạng: co giật, suy giảm nhận thức, suy giảm tri giác, rối loạn giấc ngủ, rối loạn ngôn ngữ, rối loạn thần kinh thực vật, rối loạn vận động[1],[2]... Trước đây bệnh thường được chẩn đoán nhầm với viêm não cấp nhiễm trùng, viêm não không điển hình hoặc các rối loạn tâm thần... Việc nhận biết sớm các dấu hiệu lâm sàng và những thay đổi cận lâm sàng giúp tiếp cận chẩn đoán và điều trị liệu pháp miễn dịch sớm, mang lại kết quả điều trị tốt cho bệnh nhân. Ở Việt Nam các nghiên cứu về bệnh còn ít, chỉ có một vài báo cáo ca bệnh

đơn lẻ hay một loạt ca bệnh. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh viêm não kháng thụ thể NMDA.*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** 61 bệnh nhân được chẩn đoán viêm não kháng thụ thể NMDA, không có tiền sử viêm não do virus trước đó, thời gian từ 1/2019 đến 8/2020 tại bệnh viện Nhi Trung ương

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu.

**2.2.1 Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang hồi cứu và tiến cứu.

### 2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn:

1. Bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán có thể viêm não tự miễn theo tiêu chuẩn của Frances Graus 2016 [2]:

(a), Khởi phát bán cấp (tiến triển dưới 3 tháng) với các triệu chứng suy giảm trí nhớ, thay đổi tinh thần hoặc các triệu chứng về tâm thần.

(b), 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 lympho trong dịch não tủy (>5 bạch cầu); hình ảnh cộng hưởng từ 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.

2. Xét nghiệm tìm thấy kháng thể kháng thụ thể NMDA trong dịch não tủy bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang.

**2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ:** những bệnh nhân có tiền sử viêm não virus trước đó.

**2.2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu:** 61 bệnh nhân được thu thập thông tin về đặc điểm: tuổi, giới, đánh giá các triệu chứng lâm sàng qua hỏi bệnh và thăm khám toàn diện. Các bất thường về rối loạn ngôn ngữ, rối loạn giấc ngủ, suy giảm trí nhớ ghi nhận tại thời điểm trẻ chưa có suy giảm tri giác. Các kết quả điện não đồ, cộng hưởng từ, dịch não tủy được thu thập ở lần nhập viện đầu tiên. Tất cả bệnh nhân được sàng lọc khối u ít nhất 1 lần trong đợt nằm viện bằng siêu âm ổ bụng hoặc chụp cắt lớp vi tính 128 dãy ổ bụng, chụp Xquang ngực hoặc chụp cắt lớp vi tính 128 dãy lồng ngực.

**2.3. Xử lý số liệu:** phần mềm SPSS 20.0, tính tần số và tỉ lệ.

**2.4. Đạo đức y học:** Đã được chấp nhận bởi hội đồng đạo đức bệnh viện Nhi Trung ương.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1. Đặc điểm chung:** có 25 bệnh nhân nam, 36 nữ; tỉ lệ nam/nữ: 1/1,4. Tuổi trung bình 7,0 ±3,7 tuổi; nhỏ nhất 2 tuổi; lớn nhất 17 tuổi; có 34 bệnh nhân (55,7%) từ 5 đến dưới 12 tuổi; có 9 bệnh nhân (14,8%) từ 12 tuổi trở lên.

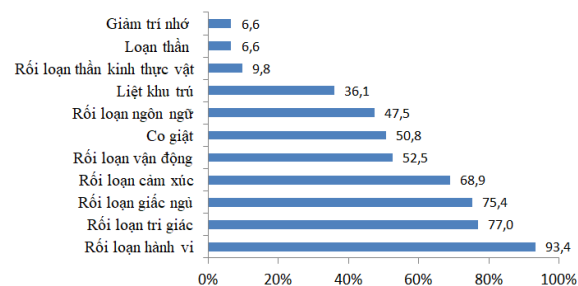
**3.2. Đặc điểm lâm sàng.** Triệu chứng tiền triệu (1-2 tuần trước khi bị bệnh): có 31 (50,8%) bệnh nhân có triệu chứng tiền triệu. Triệu chứng hay gặp là: sốt 14 bệnh nhân (22,9%); đau đầu 11 bệnh nhân (18,0%); nôn và buồn nôn 9 bệnh nhân (14,6%).

❖ **Triệu chứng khởi phát bệnh.**

Triệu chứng		n	%
Triệu chứng thần kinh	Cơ giât	28	45,9
	Liệt khu trú	6	9,8
	Suy giảm tri giác	3	4,9
Triệu chứng tâm thần	Rối loạn hành vi	19	31,1
	Rối loạn cảm xúc	10	16,4
	Loạn thần	4	6,6
Rối loạn giấc ngủ		14	23,0
Rối loạn ngôn ngữ		12	19,7

Cơ giât là triệu chứng khởi phát hay gặp, chỉ có 4,9% bệnh nhân bị suy giảm tri giác khi khởi phát.

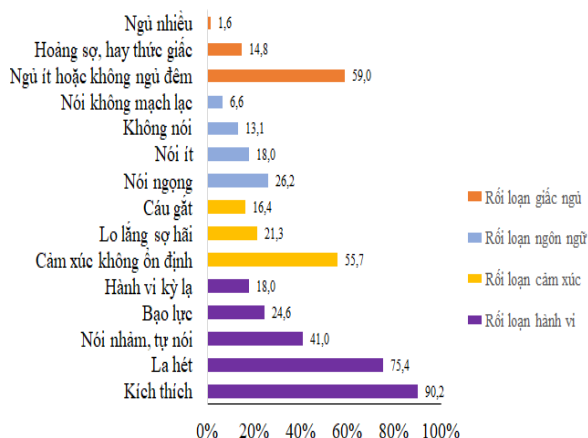
❖ **Triệu chứng lâm sàng từ khi khởi phát đến thời điểm chẩn đoán bệnh.**



Ở thời điểm chẩn đoán, rối loạn hành vi là triệu chứng hay gặp nhất (93,4%). Có 47 bệnh nhân bị suy giảm tri giác trong đó có 8 (17,0%) bệnh nhân xuất hiện suy giảm tri giác nhanh trong 3 ngày đầu của bệnh, có 6,6 % trẻ có biểu hiện loạn thần, suy giảm trí nhớ.

❖ **Các triệu chứng rối loạn tâm thần, rối loạn giấc ngủ và rối loạn ngôn ngữ**

Ở thời điểm chẩn đoán có 90,2% bệnh nhân có biểu hiện kích thích; 75,4% biểu hiện la hét; 55,7% có cảm xúc không ổn định, cười khóc vô cớ; 26,2% biểu hiện nói ngọng; 59,0% ngủ ít hoặc không ngủ đêm.



**3.3. Đặc điểm cận lâm sàng.**

❖ **Các xét nghiệm cận lâm sàng**

Các xét nghiệm cận lâm sàng		n	%
Điện não đồ (n=46)			
Hoạt động nền	Bất thường	43	93,5
	Sóng chậm khu trú	29	63,0
	Sóng chậm toàn thể	14	30,4
Sóng dạng đồng kinh		11	23,9
Dịch não tủy (n=60)			
Bất thường		42	70,0
Protein > 0,5g/l		13	21,6
Tế bào > 5 bạch cầu/μl		37	61,7
Cộng hưởng từ sọ não (n=61)			
Cộng hưởng từ sọ não	Bất thường	15	24,6
	Thái dương	5	8,2
	Tiểu não	4	6,6
	Chất trắng rải rác dưới vỏ	5	8,2
	Nhân xám trung ương	4	6,6
Khối u quái buồng trứng ở nữ (n=36)		2	5,6

- 93,5% có bất thường hoạt động nền ở 46 bệnh nhân được ghi điện não đồ.

- Tất cả bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ. Tỉ lệ có bất thường là 24,6%, ở nhiều vị trí khác nhau.

- 70 % bệnh nhân có bất thường dịch não tủy (protein > 0,5G/L hoặc tế bào > 5BC/μl).

- Chỉ có 2 trẻ gái có khối u quái buồng trứng.

### IV. BÀN LUẬN

Viêm não kháng thụ thể NMDA thuộc nhóm bệnh viêm não tự miễn có kháng nguyên trên bề mặt tế bào, cơ thể có kháng thể kháng lại thụ thể NMDA ở màng sau synap. Gần đây các yếu tố khởi phát bệnh đã được biết đến như nhiễm virus, đặc biệt sau nhiễm virus Herpes simplex hoặc virus viêm não Nhật Bản, khối u buồng trứng là các yếu tố thúc đẩy hệ miễn dịch sinh tự kháng thể [1],[3].

Kết quả nghiên cứu này cho thấy bất thường chức năng thần kinh là triệu chứng hay gặp ở

giai đoạn khởi phát bệnh, có 45,9% trẻ xuất hiện co giật khu trú hay toàn thể, suy giảm tri giác ít gặp ở giai đoạn sớm vì bệnh thường có tính chất bán cấp, có bệnh nhân sau 45 ngày mới biểu hiện suy giảm tri giác kể từ khi khởi phát cơn co giật, đây là dấu hiệu giúp chẩn đoán phân biệt với các bệnh viêm não cấp tính, tuy vậy vẫn có 17% số bệnh nhi suy giảm tri giác xuất hiện ngay trong 3 ngày đầu của bệnh. Rối loạn giấc ngủ hay gặp khi khởi phát (59,0%) với biểu hiện: không ngủ đêm, khó ngủ, hay thức giấc quấy khóc đêm. Có bệnh nhi đột ngột suy giảm ngôn ngữ, không nói, nói ít vì vậy có thể được chẩn đoán nhầm với trầm cảm hay các rối loạn tâm thần khác.

Rối loạn hành vi là triệu chứng thường gặp nhất (93,4%), trong đó hay gặp biểu hiện kích thích, la hét, nói nhảm hoặc nói một mình, chỉ có 6,6% trẻ có biểu hiện loạn thần. Có sự khác biệt về triệu chứng rối loạn tâm thần giữa người lớn và trẻ em, ở người lớn hay gặp loạn thần như hoang tưởng, ảo giác, ở trẻ em kích thích là triệu chứng hay gặp nhất, nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương đồng với tác giả Rani A Sarkis (2019) trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống [4]. Cảm xúc không ổn định, cười khóc vô cớ là triệu chứng hay gặp, không có bệnh nhi nào xuất hiện triệu chứng rối loạn vận động ở giai đoạn khởi phát bệnh, các triệu chứng rối loạn vận động thường xuất hiện muộn hơn, ở thời điểm chẩn đoán rối loạn vận động gặp 52,8%. Trong nghiên cứu của Nicole R. Florance (2009) ở 32 bệnh nhân dưới 18 tuổi, 48% có triệu chứng tiền triệu, giai đoạn nhập viện 87,5% có rối loạn hành vi, 77% co giật [5]. Trong nghiên cứu này suy giảm trí nhớ chỉ có 6,6% có thể do ở trẻ nhỏ gặp nhiều khó khăn khi khai thác và đánh giá các triệu chứng về trí nhớ.

Cũng trong nghiên cứu này, có 8 bệnh nhi nữ tuổi từ 12, trong đó 2 bệnh nhi xác định có u quái buồng trứng, có 1 bệnh nhi nữ 14 tuổi có tiền sử viêm não tự miễn từ 2 năm trước, siêu âm ổ bụng bình thường, được điều trị corticoid tĩnh mạch đã phục hồi hoàn toàn, sau 2 năm trẻ tái phát bệnh với các triệu chứng ảo giác, kích thích, co giật, siêu âm ổ bụng có khối u buồng trứng kích thước lớn. Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy khối u ở tất cả bệnh nhi nam và nữ dưới 12 tuổi. Theo Titulaer và cs tỉ lệ u buồng trứng ở nữ dưới 12 tuổi là 6%, khối u hay gặp ở nữ độ tuổi 12-45; 94% là u quái buồng trứng [6].

Tất cả 61 bệnh nhi có xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể NMDA dương tính trong dịch não tủy, có 1 bệnh nhi không lấy đủ dịch não tủy làm

xét nghiệm sinh hóa, tế bào. Bất thường dịch não tủy ở 42 bệnh nhi (70,0%), kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nicole R. Florance (2009) [5]. Có 46 bệnh nhi được ghi điện não đồ, trong đó 93,5% có bất thường hoạt động nền là sóng chậm khu trú hoặc toàn thể. Bất thường trên cộng hưởng từ sọ não ở 15 bệnh nhi (24,6%), đặc điểm tổn thương gặp ở nhiều vị trí khác nhau. Theo Xiaolu và cs (2020) nghiên cứu 220 trường hợp bị viêm não kháng thụ thể NMDA cả người lớn và trẻ em, bất thường trên cộng hưởng từ là 35,9%, bất thường trên điện não đồ 51,4% [8]. Kết quả này có sự khác biệt với kết quả của chúng tôi có thể do cỡ mẫu của chúng tôi nhỏ hơn.

## V. KẾT LUẬN

Bệnh viêm não kháng thụ thể NMDA ở trẻ em có triệu chứng lâm sàng đa dạng, co giật là triệu chứng khởi phát hay gặp, nổi bật là các biểu hiện rối loạn hành vi - cảm xúc, rối loạn giấc ngủ, suy giảm tri giác và rối loạn vận động. Về cận lâm sàng hay gặp nhất là biến đổi trên điện não đồ với hoạt động sóng chậm và thay đổi ở dịch não tủy, cộng hưởng từng sọ não thay đổi ở ¼ số trường hợp.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Dalmau J, Tüzün E, Wu H.** Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol.* 2007, 61(1), 25–36.
2. **Graus F, Titulaer M.J, Balu R.** A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016, 15(4), 391–404.
3. **Armangue T, Leypoldt F, Malaga.** Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Ann Neurol.* 2014, 75(2), 317–323.
4. **Rani A. Sarkis, M. Justin Coffey, Joseph J. Cooper,** Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis: A Review of Psychiatric Phenotypes and Management Considerations: A Report of the American Neuropsychiatric Association Committee on Research. *JNCN.* 2019, 31(2):137–142.
5. **Nicole R. Florance, Rebecca L. Davis, BA Christopher Lam.** Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor (NMDAR) Encephalitis in Children and Adolescents. *Ann Neurol.* 2009, July ; 66(1): 11–18.
6. **Titulaer M.J, McCracken L, Gabilondo I.** 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
7. **Thais Armangue, Marten J. Titulaer, Ignacio Malaga.** Pediatric Anti-N-methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis—Clinical Analysis and Novel Findings in a Series of 20 Patients, *J Pediatric.* 2013 ;162:850-6
8. **Xiaolu Xu, MD, Qiang Lu, MD, Yan Huang.** Anti-NMDAR encephalitis A single-center, longitudinal study in China, *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020 ; 7:e633