

ĐẶC ĐIỂM BỆNH TAY CHÂN MIỆNG NẶNG DO ENTEROVIRUS 71 TẠI BỆNH VIỆN AN GIANG

*Đinh thị Bích Loan, Phan thị Xuân Đài, Trương Thị Mỹ Tiên, Nguyễn Ngọc Rạng
Khoa Nhi, Bệnh viện An giang*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ bệnh TCM nặng do Enterovirus 71 (EV 71) và kết cục điều trị tại khoa Nhi bệnh viện Đa Khoa An Giang từ 01/01/2012-30/08/2012

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả hàng loạt trường hợp.

Kết quả: có 71 trường hợp bao gồm 43 (60,5%) trường hợp bệnh TCM nặng (độ 2B), 28 (39,5%) trường hợp bệnh TCM rất nặng gồm độ 3: 19 (26,7%) trường hợp và độ 4: 9 (12,6%) trường hợp. Tuổi trung bình là $21,7 \pm 11,3$ tháng, giới nam chiếm 67,6%. Sốt chiếm tỉ lệ 97,2% và giật mình chiếm tỉ lệ 97,2%: đây là 2 triệu chứng quan trọng gần như hằng định trong các trường hợp bệnh TCM nặng. Các triệu chứng suy tim-phổi cấp gồm có: mạch nhanh (51,2%), tăng huyết áp (26,8%), rối loạn hô hấp (25,4%) và sốc (11,3%). Số lượng bạch cầu trung bình (ĐLC) là $15.400 \pm 5500/\text{mm}^3$, trong đó tỉ lệ BC đa nhân trung tính là $52 \pm 16\%$, đường huyết trung bình (ĐLC) là $6.9 \pm 2.5 \text{ mmol/L}$. Có 4 trường hợp có troponin I tăng cao.

Có 8 trường hợp tử vong, chiếm tỉ lệ 11,6%. Các dấu hiệu có ý nghĩa tiên lượng tử vong gồm sốt cao, không có sang thương miệng, mạch nhanh, tăng huyết áp, rối loạn hô hấp, tăng đường huyết và tăng troponin I.

Kết luận: Chúng tôi báo cáo 71 trường hợp TCM nặng với kết quả EV 71 (+). Sốt và giật mình là 2 dấu hiệu thường thấy trong các trường hợp nặng. Suy tim-phổi cấp (mạch nhanh, tăng huyết áp, suy hô hấp), tăng đường huyết và tăng troponin I là các dấu hiệu dự báo tử vong.

SUMMARY:

Aim: To describe the clinical and paraclinical characteristics and to evaluate the treatment outcome of patients with severe enterovirus 71 infections were treated in the Pediatric ward of An giang general hospital

Study design : Case series report

Results: There were 71 cases of virus culture-confirmed EV 71 infections including: grade 2B: 43 (60,5%), grade 3: 19 (26,7%) and grade 4: 9 (12,6%). The mean age was $21,7 \pm 11,3$

months, boys accounted for 67,6%. High fever (97,5%) and myoclonic jerks (97,5%) were 2 constant signs associated with severe EV 71 infection. The cardio-respiratory failure included: rapid pulse (51,2%), high blood pressure (26,8%), respiratory distress (25,4%) and shock (11,3%). The mean white blood cell counts (SD) was $15.400 \pm 5500/\text{mm}^3$ and the mean blood glucose (SD) was $6.9 \pm 2.5 \text{ mmol/L}$. Four (5,6%) cases had high level of troponin I. Eight patients died, accounted for 11,6%. The risk factors for fatal cases included: high fever, no signs of mouth ulcers, rapid pulse, high blood pressure, respiratory distress, hyperglycemia and high troponin I level.

Conclusion: We have reported 71 cases of virus culture-confirmed EV 71 infections. High fever and myoclonic jerks were commonly seen in severe cases of EV 71 infection. The cardio-respiratory failure signs (rapid pulse, high blood pressure, respiration failure), hyperglycemia and high level of troponin I were associated with fatal cases of EV 71 infection.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Tay Chân Miệng (TCM) là bệnh truyền nhiễm do siêu vi khuẩn đường ruột thuộc nhóm Coxsackievirus, Enterovirus và Enterovirus 71 (EV 71) gây ra. Biểu hiện chính của bệnh là sang thương da dưới dạng bóng nước ở các vị trí đặc biệt như miệng, lòng bàn tay, lòng bàn chân, mông gối. Mụn nước miệng nhanh chóng vỡ ra gây loét miệng. Bệnh có thể gây nhiều biến chứng nặng như tổn thương não, tổn thương tim, suy tuần hoàn, phù phổi cấp... có thể gây tử vong nhanh chóng nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời.

Bệnh TCM lần đầu tiên được phát hiện ở Mỹ vào năm 1969. Các dịch nhỏ xảy ra sau đó tại Bulgaria, Úc, Nhật, Hồng Kong ^[26]. Từ năm 1997, dịch TCM bắt đầu phát triển mạnh ở các nước châu Á như Mã Lai ^[9], Đài Loan ^[12] và Trung Quốc ^{[36][37]}. Các vụ dịch TCM châu Á thường gây ra do EV 71 là tác nhân gây biến chứng thần kinh nặng và có thể dẫn đến tử vong.

Tại Việt Nam bệnh TCM xảy ra từ năm 2003 và lưu hành cho đến nay ^[28]. Bệnh thường xảy ra quanh năm và tăng cao vào khoảng tháng 2 đến tháng 4 và từ tháng 9 đến tháng 12 hàng năm. Tại An giang, từ đầu năm 2012 đến nay, toàn tỉnh có 2336 ca mắc TCM ^[27]. Tại khoa

Nhi bệnh viện An Giang, từ tháng 1-9/2012, số trường hợp TCM khám ngoại trú là 3740, nhập viện điều trị nội trú là 1257^[3] và có khuynh hướng gia tăng với nhiều trường hợp bệnh nặng và tử vong.

Mục đích của nghiên cứu này nhằm mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trẻ bệnh TCM nặng do Enterovirus 71 (EV 71) và kết cục điều trị tại khoa Nhi Bệnh viện An giang.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu hàng loạt trường hợp.

Đối tượng: Tất cả các trẻ nhập viện Khoa Nhi được chẩn đoán bệnh TCM biến chứng nặng (độ 2B, 3 và 4).

Định nghĩa ca bệnh: Bệnh TCM nặng được định nghĩa theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam [2] gồm các trường hợp có phân độ 2B, 3 và 4.

- *Độ 2 B: có giật mình (rung giật cơ) ≥ 2 lần/30 phút, ngủ gà, sốt cao ≥ 39 độC, mạch nhanh 130-150 lần/phút , thất điều, rung giật nhõn cầu, yếu liệt chi hoặc liệt dây thần kinh sọ.*
- *Độ 3: Mạch nhanh >170 lần/phút, huyết áp tâm thu tăng, vã mồ hôi, chi lạnh, thở nhanh hoặc thở bất thường, rối loạn tri giác.*
- *Độ 4: Có 1 trong các dấu hi ệu sau: Sốc , phù phổi cấp, tím tái ($SpO_2 < 92\%$), ngưng thở, thở nấc.*

Tăng huyết áp tâm thu được định nghĩa:

Trẻ dưới 12 tháng tuổi: HA >100 mmHg; trẻ từ 12- 24 tháng tuổi: HA >110 mmHg; trẻ trên 24 tháng tuổi: HA >115 mmHg

Xét nghiệm định danh EV 71: Các mẫu ngoáy họng được chuyển đến phòng xét nghiệm của Viện Pasteur TP Hồ chí Minh. Sau khi tách chiết ARN của virus từ mẫu ngoáy họng, thực hiện Pan-Enterovirus RT-PCR để phát hiện chung các virus đường ruột. Các RNA tách chiết từ các mẫu dương tính bởi xét nghiệm trên, tiếp tục được dùng để làm RT-PCR phát hiện EV71.

Thu thập số liệu:

Tất cả bệnh nhân thỏa tiêu chí nhận vào được thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu, gồm các đặc điểm sau:

Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới, ngày bệnh.

Đặc điểm lâm sàng: sốt, nhiệt độ cao nhất, ói, giật mình, hồng ban, mụn nước tay chân, loét miệng, run chi, liệt chi, cao huyết áp, rối loạn hô hấp, sốc.

Đặc điểm cận lâm sàng: bạch cầu, CRP, hemoglobin máu, đường huyết và troponin T.

Xử lý dữ liệu:

Các biến nhị phân được trình bày bằng tỉ lệ %, các biến số liên tục được trình bày bằng trị trung bình và độ lệch chuẩn, riêng CRP được trình bày bằng trung vị (tứ phân vị thứ 1 và thứ 3). Dùng phép kiểm chi bình phương hoặc phép kiểm chính xác Fischer cho các biến phân loại, phép kiểm T cho các biến định lượng có phân phối chuẩn và phép kiểm Mann-Whiney cho các biến định lượng không có phân phối chuẩn. Dữ liệu được nhập bằng excel, xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 16.0.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ tháng 01/01/2012 đến 30/08/2012 có 71 trẻ bị bệnh TCM biến chứng nặng có xét nghiệm PCR EV71 dương tính, trong đó có 43 (60,9%) độ 2B, 19 (26,7%) độ III và 9 (12,6%) độ 4. Số trẻ em nam chiếm 67,6% (48/71). Đa số các trường hợp (66/71) là trẻ em dưới 3 tuổi chiếm tỉ lệ 89%. Tuổi trung bình $21,7 \pm 11,3$ tháng.

Có 8 trường hợp tử vong chiếm tỉ lệ là 11,2%.

Về sang thương ở da và niêm mạc, có 50 (74%) trường hợp có mụn nước hoặc/và hồng ban ở tay chân, 45 (63,3%) có sang thương ở miệng, và 3 (4,2%) trường hợp hoàn toàn không có sang thương.

Về lâm sàng, dấu hiệu sốt gần như lúc nào cũng có (97,2%), nhiệt độ trung bình là $39,1 \pm 0,8^{\circ}\text{C}$ (thấp nhất 39°C - cao nhất 42°C). với ngày sốt trung bình là $3,6 \pm 1,1$ ngày, các dấu hiệu thần kinh gồm giật mình (97,2%), nôn ói (7%) và run chi (9,8%); không có trường hợp

nào liệt chi. Dấu hiệu rối loạn hô hấp tuần hoàn thường gặp trong các trường hợp nặng (độ 3, 4) và tử vong.

Ngày xuất hiện triệu chứng rối loạn hô hấp trung bình (ĐLC) là $1,3 \pm 0,7$ ngày, mạch nhanh là $3,2 \pm 0,9$ ngày, tăng huyết áp là $3,7 \pm 0,7$ ngày và sốc là $3,5 \pm 0,7$ ngày.

Các dấu hiệu lâm sàng của bệnh TCM nặng do EV 71 được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1: Các đặc điểm lâm sàng bệnh TCM nặng do EV 71

Dấu hiệu lâm sàng	Số trường hợp (%)
Sốt	69 (97,2)
Giật mình	69 (97,2)
Ói	10 (13,8)
Run chi	07 (9,8)
Liệt chi	00 (0,0)
Mạch nhanh > 130 l/p	37 (51,2)
Tăng huyết áp	19 (26,8)
Rối loạn hô hấp	18 (25,4)
Sốc	08 (11,3)

Xét nghiệm: Chỉ có 4 (5,6%) trường hợp có troponin I máu cao (nồng độ từ 0,02 đến 0,6ng/ml), tất cả 4 trường hợp này đều tử vong. Số lượng bạch cầu trung bình (ĐLC) là $15.400 \pm 5500/\text{mm}^3$, trong đó tỉ lệ BC đa nhân trung tính là 52 ± 16 %, nồng độ hemoglobin trung bình (ĐLC) là: 10.8 ± 1.2 g/dL, đường huyết trung bình (ĐLC) là 6.9 ± 2.5 mmol/L và nồng độ CRP trung vị (tứ phân vị thứ 1 và thứ 3) 3.2 (1.1-9.9 mg/dL).

Có 8 (11,2%) trường hợp tử vong, 7/8 trường hợp là trẻ nam, tuổi trung bình 16.6 ± 6.3 tháng tuổi (nhỏ nhất : 8.5 tháng- lớn nhất: 28 tháng tuổi), thời gian trung bình từ lúc nhập viện đến khi tử vong là 27 ± 8 giờ (nhỏ nhất 15 giờ-lớn nhất 44giờ), có 4 trường hợp nhập viện trong tình trạng suy tim-phổi nặng (độ 4), cả 8 trường hợp đều có mạch nhanh từ 160-220 lần/phút, 6/8 trường hợp có tăng huyết áp và 6/8 trường hợp có suy hô hấp nặng (thở nhanh, thở bất thường hoặc thở hức), tất cả đều có ran ẩm phổi tuy nhiên không có

trường hợp nào có sùi bọt hồng ra miệng. có 7/8 trường hợp sốt cao, nhiệt độ trung bình $39.8 \pm 1.4^{\circ}\text{C}$ (thấp nhất 37°C - cao nhất 41.5°C). Có 4 trường hợp có troponin T cao. Chỉ có 2/8 trường hợp có sang thương ở miệng, đặc biệt bệnh nhân (STT 7) vào viện vì tăng huyết áp và mạch nhanh 220 lần/phút, không sốt, hoàn toàn không có sang thương ở tay chân miệng, không có triệu chứng rung giật cơ. Đa số bệnh nhân đều có bạch cầu và đường huyết cao. Xem bảng 2.

Bảng 2. Tóm tắt các dấu hiệu chính của 8 bệnh nhân tử vong

BN	T	G	PD	S	GM	M	THA	SHH	TC	MI	BC	ĐH	Tro
1	19	M	4	41	+	160	+	0	+	-	10900	6.9	-
2	15	M	2B	39.5	+	190	+	0	+	-	15900	5.3	-
3	11	M	2B	41.5	+	180	+	+	0	-	27100	16.5	+
4	21	M	4	41	+	160	-	+	+	-	21400	12.7	+
5	19	M	2B	39.3	+	188	+	+	+	+	16300	13.2	-
6	8.5	M	4	40	+	190	-	+	+	-	18700	7.8	+
7	28	F	3	37	-	220	+	+	0	-	12000	18.2	+
8	12	M	2B	39.2	+	210	+	+	0	+	20800	9.7	-

BN: bệnh nhân; **T:** tuổi (tháng) **G:** giới (M: nam; F: nữ) **PD:** Phân độ vào viện; **S:** Sốt; **GM:** giật mình; **M:** mạch; **THA:** tăng huyết áp **SHH:** suy hô hấp; **TC:** Sang thương tay và/hoặc chân; **MI:** sang thương miệng; **BC** (/mm³): Bạch cầu; **ĐH** (mmol/L): đường huyết; **Tro** (ng/ml): Troponin I.

So sánh với các bệnh nhân được cứu sống, các bệnh nhân tử vong có tuổi thấp hơn, ít thấy sang thương ở miệng, sốt cao, mạch nhanh, tăng huyết áp, suy hô hấp, có bạch cầu và đường huyết cao. Xem bảng 3 (Các biến số liên tục được trình bày bằng trị trung bình và độ lệch chuẩn, riêng biến CRP được trình bày bằng trung vị và tứ phân vị thứ 1 và thứ 3. Các biến định tính được trình bày bằng tỉ lệ %. So sánh sự khác biệt 2 nhóm bằng phép kiểm T hoặc Mann Whitney cho biến số liên tục và phép kiểm chính xác Fisher cho biến tỉ lệ).

Bảng 3. Các yếu tố tiên lượng tử vong

Các yếu tố nguy cơ	Sống (n=63)	Tử vong (n=8)	Giá trị p
Tuổi (tháng)	22.3 ± 11.6	16.6 ± 6.3	0.129
Giới nam	40 (63.5%)	7 (87.5%)	0.251
Sang thương ở miệng (+)	43 (68.3%)	2 (25%)	0.045
Số lần giật mình/24 giờ	5.6 ± 2.0	5.1 ± 2.9	0.764
Sốt cao	39.0 ± 0.6	39.8 ± 1.4	0.010
Mạch nhanh	136 ± 15	187 ± 21	0.000
Suy hô hấp	10 (15.9%)	6 (75%)	0.001
Tăng huyết áp	13 (20.6%)	6 (75%)	0.004
CRP (mg/dL)	3.4 (1.1 - 11.2)	2.4 (0.6 - 5.9)	0.326
Bạch cầu (số con/mm ³)	15200 ± 5400	17900 ± 5300	0.186
Đường máu (mmol/L)	6.3 ± 1.4	11.2 ± 4.6	0.002
Troponin I (ng/ml)	0 (0%)	4 (50%)	0.000

BÀN LUẬN:

Qua hồi cứu 71 trường hợp bệnh Tay Chân Miệng (TCM) nặng (độ 2B, 3 và 4) do enterovirus 71 (EV71) điều trị tại khoa Nhi, Bệnh viện An giang, chúng tôi nhận thấy tuổi trung bình của trẻ mắc bệnh là $21,7 \pm 11,3$ tháng, giới nam chiếm 67 %, chủ yếu tập trung trẻ < 3 tuổi, chiếm 89%. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của một số nghiên cứu trong nước của Đỗ Quang Thành^[10] tại bệnh viện Tiền Giang tuổi mắc bệnh trung bình là 23,4 tháng, tỉ lệ trẻ nam là 60% của tác giả Nguyễn Minh Tiến^[22], tuổi trung bình là 24,6 tháng, nam giới chiếm 60,4%. Cũng tương tự các báo cáo của Wang và cộng sự (cs)^[30], trẻ nam mắc bệnh nhiều hơn nữ và 72% ở trẻ dưới 3 tuổi, tác giả Zou X.N ở Quảng Đông Trung Quốc^[36], chủ yếu bệnh TCM ở trẻ dưới 5 tuổi (93,6%) và trẻ nam (60%). Dịch lớn nhất xảy ra tại Đài Loan vào năm với khoảng 1,5 triệu người mắc, trong đó trẻ em dưới 3 tuổi chiếm tỉ lệ là 72%^[18].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sốt chiếm tỉ lệ 97,2%; nhiệt độ trung bình là 39.1 ± 0.8 °C và thời gian sốt trung bình là $3,6 \pm 1,1$ ngày. Nghiên cứu của tác giả Đỗ Quang Thành^[10], triệu chứng sốt chiếm tỉ lệ 85,6 % thấp hơn của chúng tôi. Rất nhiều nghiên cứu trước đây đều cho rằng sốt cao và thời gian kéo dài của sốt hay gặp trong các trường hợp bệnh nặng^[24,26, 32, 33]. Theo Wang và cs^[29], dấu hiệu sốt và giật mình là 2 triệu chứng sớm tiên lượng bệnh TCM nặng có biến chứng thần kinh, vì vậy các bệnh nhi có sốt cao cần được theo dõi sát trong quá trình điều trị.

Các triệu chứng thần kinh gồm giật mình (myoclonic jerks) , ói và run chi. Theo Wang và cs^[29] trong vụ dịch năm 1998 ở Đài Loan thì các dấu hiệu thần kinh chiếm tỉ lệ khoảng 35% các trường hợp bệnh do EV 71, trong đó giật mình (68%), ói (53%) , thất điều (35%) và run chi (21%). Trong nghiên cứu của chúng tôi thì triệu chứng thần kinh nổi bật nhất là giật mình (rung giật cơ) chiếm 97,2% , chỉ có 13,8% bệnh nhân có ói và 9,8% bệnh nhân có run chi. Triệu chứng giật mình trong nghiên cứu này cao hơn so với tác giả Đỗ Quang Thành^[10] là 68,1 % , có thể đối tượng bệnh của nhóm nghiên cứu của chúng tôi nặng hơn. Nghiên cứu của Yan XF và cs^[32] ở Thượng Hải, Trung quốc thì 67,3% bệnh nhân có triệu chứng giật mình và 57% bệnh nhân có ói trong những ca nặng.

Về sang thương ở da và niêm mạc, có 50 (74%) trường hợp có mụn nước hoặc/và hồng ban ở tay chân, 45 (63,3%) có sang thương ở miệng, và 3 (4,2%) trường hợp hoàn toàn không có sang thương. Của tác giả Wang và cs^[29], thì sang thương ở tay là 60%, chân 61% và ở miệng là 81%. Cần lưu ý các bệnh nhi nhiễm EV 71 mà không có sang thương ở tay chân miệng vì dễ chẩn đoán nhầm với các bệnh khác. Trong nghiên cứu này có 3 trường hợp không thấy sang thương da niêm mà chỉ có các biểu hiện giật mình, chói với, suy hô hấp và trụy mạch (2 trường hợp độ 4 với 1 trường hợp tử vong, 1 trường hợp độ 3). Vì vậy cần thận trọng, thăm khám thật kỹ và theo dõi các trường hợp trẻ bệnh dưới 5 tuổi có sốt, giật mình nhiều mặc dù không thấy sang thương da niêm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng mạch nhanh > 130 lần/ phút lúc không sốt chiếm tỉ lệ 51,2 % , mạch trung bình là 142 ± 22 lần/phút; có 1 trường hợp mạch nhanh đến 220 lần/phút. Tác giả Pan J.^[24] nhận xét nhịp tim nhanh là yếu tố nguy cơ của bệnh TCM biến chứng nặng. Tác giả Nguyễn Minh Tiến^[22] nghiên cứu trên trẻ bệnh TCM độ 3, 4 có đến 46,8% trường hợp có nhịp tim nhanh >180 lần/ phút. Các biến chứng khác trong nghiên cứu này gồm tăng huyết áp chiếm 26,8 % , rối loạn hô hấp chiếm tỉ lệ 25,4 % , và sốc chiếm tỉ lệ 11,3 % . Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Minh Tiến^[22] có tỉ lệ tăng huyết áp là 44,1%, rối loạn hô hấp chiếm 68,4%, sốc chiếm tỉ lệ 35,1% cao hơn nghiên cứu của chúng tôi do bệnh nhân của mẫu nghiên cứu này nặng hơn. Ngày xuất hiện tăng huyết áp, rối loạn hô hấp, tuần

hoàn trung bình là từ ngày 2 đến ngày 5 của bệnh, vì vậy cần theo dõi sát các dấu hiệu biến chứng đặc biệt trong 5 ngày đầu của bệnh để có thể xử trí kịp thời.

Về xét nghiệm cận lâm sàng nghiên cứu của chúng tôi có trị số bạch cầu trung bình là $15.400 \pm 5.500/\text{mm}^3$ và lượng đường huyết trung bình là $6,9 \pm 2,5 \text{ mmol/L}$. Nghiên cứu của tác giả Yan XF^[32] trên 748 trường hợp TCM nặng ở Thượng Hải, Trung Quốc cho thấy mức bạch cầu và đường huyết cao hơn có ý nghĩa, ở các trường hợp nặng và tử vong $14.8 \pm 6.2 \times 10^9/\text{L}$ và $8.6 \pm 3.5 \text{ mmol/L}$ so với trường hợp nhẹ lần lượt là $11,8 \pm 4,2 \times 10^9/\text{L}$ và $5,5 \pm 2,1 \text{ mmol/L}$. Trị số trung vị của CRP trong nghiên cứu của chúng tôi là 3.2 (1.1-9.9 mg/dL), phù hợp với nhận xét của các tác giả khác^[8,32]. Theo Choi và cs, CRP ở nhóm bệnh nặng là 4,56 mg/dL và nhóm bệnh nhẹ là 1.36 mg/dL^[8]. Nói chung trị số CRP thường thấp trong bệnh TCM và không phản ánh mức độ nặng của bệnh.

Trong nghiên cứu này, có 8 (11.2%) trường hợp tử vong, tương đương với báo cáo của Cheng và cs^[7], tổng kết 8 năm tại Đài Loan có 246 trường hợp tử vong và chiếm tỉ lệ trung bình 10% trong các trường hợp nặng. Trong 8 trường hợp tử vong thì có 7 là giới nam, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0.251$), phù hợp với báo cáo Chang^[5] ở Đài Loan trong 27 trường hợp tử vong có 16 nam và 11 nữ và Wong Mã Lai^[31] trong 10 trường hợp tử vong có 6 nam 4 nữ. Các trường hợp tử vong có tuổi thấp hơn (16,6 tháng so với 2,3 tháng tuổi), phù hợp với nhiều báo cáo khác ở Đài Loan và Mã Lai^[4, 5,12,19]. Trong vụ dịch lớn nhất xảy ra vào năm 1998 ở Đài loan, 78 trường hợp tử vong xảy ra ở trẻ từ 6-12 tháng tuổi^[12].

Rất nhiều báo cáo đều cho rằng sốt cao và kéo dài (≥ 3 ngày) là yếu tố tiên lượng nặng trong bệnh TCM^[8, 33, 32, 35, 23]. Trong nghiên cứu này, các trường hợp tử vong có sốt cao hơn ($39.8 \pm 1.4^\circ\text{C}$ so với $39.0 \pm 0.6^\circ\text{C}$) và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,01$). Dấu hiệu giật mình và số lần giật mình không có sự khác biệt giữa nhóm sống và tử vong. Đặc biệt các trường hợp tử vong thường ít thấy sang thương ở miệng (2/8 trường hợp tử vong).

Các vụ dịch TCM trước đây Úc, Nhật, Đan mạch, Bulgaria^[1, 11, 21, 26], các trường hợp bệnh TCM thường có biến chứng thần kinh thường nhẹ, chủ yếu bị viêm màng não nước trong. Từ năm 1997, trong các vụ dịch xảy ra ở châu Á (Mã Lai, Đài Loan và Trung Quốc) các trường hợp bệnh TCM có biến chứng thần kinh rất nặng, số trường hợp tử vong tăng cao. Biến chứng chủ yếu là viêm não-cuồng não (brainstem encephalitis), đặc biệt là tổn thương ở vùng hành tủy. Diễn tiến các trường hợp điển hình là trẻ vào viện vì sốt, giật mình và sau thời gian ngắn trẻ thở nhanh, nhịp tim nhanh, tăng huyết áp, chi lạnh dẫn đến suy hô hấp tuần hoàn cấp, phù phổi cấp rồi tử vong^[4, 7, 17, 29]. Phù phổi cấp do thần kinh được cho là cơ chế bệnh sinh chính của bệnh^[26]. Chúng tôi nhận thấy cả 8 trường hợp tử vong tại bệnh viện An giang

đều có diễn tiến tương tự. Cả 8/8 trường hợp tử vong đều có mạch rất nhanh (187 ± 21 lần/phút); 6/8 bệnh nhi có tăng huyết áp và suy hô hấp (thở nhanh hoặc thở bất thường, ran ẩm phổi).

Có 4 (5,6%) trường hợp xét nghiệm có tăng troponin I $>0,014$ ng/ml, tất cả các trường hợp này đều có chẩn đoán là TCM độ 4 và tử vong cả 4 trường hợp. Theo Huang YF^[14] thì troponin I là dấu ấn đáng tin cậy để chẩn đoán tổn thương tim trong bệnh TCM thể nặng do EV 71, Hsia và cs^[13] nhận thấy 5/6 trường hợp có troponin T tăng cao (> 40 ng/ml) tử vong.

Tăng bạch cầu máu và tăng đường huyết là 2 dấu hiệu thường gặp nhất trong những trường hợp nặng^[16]. Theo Chang và cs^[6], tăng đường huyết và tăng BC là yếu tố tiên lượng phù phổi cấp trong bệnh TCM nặng do EV 71. Một phân tích tổng hợp của Li H và cs^[15] nhận thấy BC tăng và đường huyết tăng là 2 yếu tố tiên lượng nặng của bệnh. Giả thuyết cho rằng nguyên nhân tăng đường huyết là do tăng kích thích hệ thống thần kinh giao cảm gây tăng adrenaline, tăng glucagon và giảm insulin trong máu. Sự kích thích giao cảm cũng là nguyên nhân làm tăng bạch cầu^[16]. Trong nghiên cứu này, đường huyết tăng rất rõ (11.2 ± 4.6 mmol/L) trong các trường hợp tử vong và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm không tử vong ($p=0,002$). BC máu tăng ($17,9 \pm 5,3.10^9/L$) cao hơn so với nhóm sống, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Theo Pan và cs^[24], trong các trường hợp nặng, BC máu thường tăng trên $17.10^9/L$.

Kết luận: Bệnh TCM biến chứng nặng thường gặp ở trẻ em dưới 3 tuổi với tử vong cao.

Ngoài triệu chứng phát ban ở tay, chân và loét miệng các dấu hiệu thường gặp trong các trường hợp nặng gồm : sốt cao, giật mình, mạch nhanh, tăng huyết áp, rối loạn hô hấp, tăng bạch cầu và tăng đường huyết. Các yếu tố có ý nghĩa tiên lượng tử vong gồm: sốt cao, không có sang thương miệng, mạch nhanh, tăng huyết áp, suy hô hấp và tăng đường huyết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Badran SA, Midgley S, Andersen P, Böttiger B. Clinical and virological features of enterovirus 71 infections in Denmark, 2005 to 2008. Scand J Infect Dis. 2011 Aug;43:642-8.
- [2] Bộ Y Tế, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh Tay Chân Miệng, 22/3/2012.
- [3] Bệnh viện An giang. Báo cáo thống kê của Phòng Kế hoạch năm 2012
- [4] Chan LG, Parashar UD, Lye MS, Ong FG, Zaki SR, Alexander JP, Ho KK, Han LL, Pallansch MA, Suleiman AB, Jegathesan M, Anderson LJ. Deaths of children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in sarawak, malaysia: clinical and pathological characteristics of the disease. For the Outbreak Study Group. Clin Infect Dis. 2000 Sep;31(3):678-83.

- [5] Chang LY, Hsia SH, Wu CT, Huang YC, Lin KL, Fang TY, Lin TY. Outcome of enterovirus 71 infections with or without stage-based management: 1998 to 2002. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Apr;23(4):327-32.
- [6]. Chang LY, Lin TY, Hsu KH, Huang YC, Lin KL, Hsueh C, Shih SR, Ning HC, Hwang MS, Wang HS, Lee CY. Clinical features and risk factors of pulmonary oedema after enterovirus-71-related hand, foot, and mouth disease. *Lancet*. 1999 ;354(9191):1682-6.
- [7] Chen SC, Chang HL, Yan TR, Cheng YT, Chen KT. An eight-year study of epidemiologic features of enterovirus 71 infection in Taiwan. *Am J Trop Med Hyg*. 2007 Jul;77(1):188-91.
- [8] Choi CS, Choi YJ, Choi UY, Han JW, Jeong DC, Kim HH, Kim JH, Kang JH. Clinical manifestations of CNS infections caused by enterovirus type 71. *Korean J Pediatr*. 2011 Jan;54(1):11-6.
- [9] Chua KB, Kasri AR. Hand foot and mouth disease due to enterovirus 71 in Malaysia. *Virol Sin*. 2011 Aug;26(4):221-8.
- [10] Đỗ Quang Thành, Tạ Văn Trâm . Đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị bệnh TCM tại Bệnh Viện Đa Khoa Tiền Giang, Tạp Chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 2011. 15(4):53-54.
- [11] Fujimoto T, Chikahira M, Yoshida S, Ebira H, Hasegawa A, Totsuka A, Nishio O. Outbreak of central nervous system disease associated with hand, foot, and mouth disease in Japan during the summer of 2000: detection and molecular epidemiology of enterovirus 71. *Microbiol Immunol*. 2002;46(9):621-7.
- [12] Ho M, Chen ER, Hsu KH, Twu SJ, Chen KT, Tsai SF, Wang JR, Shih SR. An epidemic of enterovirus 71 infection in Taiwan. Taiwan Enterovirus Epidemic Working Group. *N Engl J Med*. 1999 Sep 23;341(13):929-35.
- [13] Hsia SH, Wu CT, Chang JJ, Lin TY, Chung HT, Lin KL, Hwang MS, Chou ML, Chang LY. Predictors of unfavorable outcomes in enterovirus 71-related cardiopulmonary failure in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Apr;24(4):331-4.
- [14] Huang YF, Chiu PC, Chen CC, Chen YY, Hsieh KS, Liu YC, Lai PH, Chang HWJ *Infect (2003)*. Cardiac troponin I: a reliable marker and early myocardial involvement with meningoencephalitis after fatal enterovirus-71 infection, 2003 May;46(4):238-43.
- [15] Li Y, Zhu R, Qian Y, Deng J. The characteristics of blood glucose and WBC counts in peripheral blood of cases of hand foot and mouth disease in China: a systematic review. *PLoS One*. 2012;7(1):e29003. Epub 2012 Jan 3.
- [16] Lin TY, Chang LY, Huang YC, Hsu KH, Chiu CH, Yang KD. Different proinflammatory reactions in fatal and non-fatal enterovirus 71 infections: implications for early recognition and therapy. *Acta Paediatr*. 2002;91(6):632-5.
- [17] Lin TY, Twu SJ, Ho MS, Chang LY, Lee CY. Enterovirus 71 outbreaks, Taiwan: occurrence and recognition. *Emerg Infect Dis*. 2003 Mar;9(3):291-3.
- [18] Liu CC, Tseng HW, Wang SM, Wang JR, Su IJ. An outbreak of enterovirus 71 infection in Taiwan, 1998: epidemiologic and clinical manifestations. *J Clin Virol*. 2000 Jun;17(1):23-30.
- [19] Lu CY, Lee CY, Kao CL, Shao WY, Lee PI, Twu SJ, Yeh CC, Lin SC, Shih WY, Wu SI, Huang LM. Incidence and case-fatality rates resulting from the 1998 enterovirus 71 outbreak in Taiwan. *J Med Virol*. 2002 Jun;67(2):217-23.
- [20] Lum LC, Wong KT, Lam SK, Chua KB, Goh AY, Lim WL, Ong BB, Paul G, AbuBakar S, Lambert M. Fatal enterovirus 71 encephalomyelitis. *J Pediatr*. 1998 Dec;133(6):795-8.
- [21] McMinn P, Stratov I, Nagarajan L, Davis S. Neurological manifestations of enterovirus 71 infection in children during an outbreak of hand, foot, and mouth disease in Western Australia. *Clin Infect Dis*. 2001 Jan 15;32(2):236-42.

- [22] Nguyễn Minh Tiên (2011). Điều trị bệnh TCM biến chứng nặng, Tạp Chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh, 15(4): 59-60.
- [23] Ooi MH, Wong SC, Mohan A, Podin Y, Perera D, Clear D, del Sel S, Chieng CH, Tio PH, Cardosa MJ, Solomon T. Identification and validation of clinical predictors for the risk of neurological involvement in children with hand, foot, and mouth disease in Sarawak. *BMC Infect Dis.* 2009 Jan 19;9:3.
- [24] Pan J, Chen M, Zhang X, Chen Y, Liu H, Shen W (2012), High risk factors for severe hand, foot and mouth disease: a multicenter retrospective survey in Anhui Province China, 2008-2009, *Indian J Dermatol.* 2012 Jul;57(4):316-21
- [25] Shekhar K, Lye MS, Norlijah O, Ong F, Looi LM, Khuzaiah R, Marzuki I, Hussein I, Wong SL, Mohan J, Sinniah M, Abu Bakar S. Deaths in children during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Peninsular Malaysia--clinical and pathological characteristics. *Med J Malaysia.* 2005 Aug;60(3):297-304.)
- [26] Solomon T, Lewthwaite P, Perera D, Cardosa MJ, McMinn P, Ooi MH. Virology, epidemiology, pathogenesis, and control of enterovirus 71. *Lancet Infect Dis.* 2010 Nov;10(11):778-90.
- [27] Trung tâm Y tế Dự phòng An giang. 2012. Thống kê bệnh tay chân miệng hàng tháng tại tỉnh An giang, tháng 9.
- [28] Tu PV, Thao NT, Perera D, Huu TK, Tien NT, Thuong TC, How OM, Cardosa MJ, McMinn PC. Epidemiologic and virologic investigation of hand, foot, and mouth disease, southern Vietnam, 2005. *Emerg Infect Dis.* 2007 Nov;13(11):1733-41.
- [29] Wang SM, Liu CC, Tseng HW, Wang JR, Huang CC, Chen YJ, Yang YJ, Lin SJ, Yeh TF. Clinical spectrum of enterovirus 71 infection in children in southern Taiwan, with an emphasis on neurological complications. *Clin Infect Dis.* 1999 Jul;29(1):184-90.
- [30] Wang Y, Feng Z, Yang Y, Self S, Gao Y, Longini IM, Wakefield J, Zhang J, Wang L, Chen X, Yao L, Stanaway JD, Wang Z, Yang W. Hand, foot, and mouth disease in China: patterns of spread and transmissibility. *Epidemiology.* 2011 Nov;22(6):781-92.
- [31] Wong SL, Mohan J, Sinniah M, Abu Bakar S. Deaths in children during an outbreak of hand, foot and mouth disease in Peninsular Malaysia--clinical and pathological characteristics *Med J Malaysia.* 2005 Aug;60(3):297-304.
- [32] Yan XF, Ge YL, Xie XB, Shen J, Zhu YF, Zeng M, Yang TJ, Wang XH, Yu H (2012), Clinical analysis of children with severe hand-foot-and-mouth disease in Shanghai, *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2012 Apr;50(4):271-5.
- [33] Yang T, Xu G, Dong H, Ye M, He T. A case-control study of risk factors for severe hand-foot-mouth disease among children in Ningbo, China, 2010-2011. *Eur J Pediatr.* 2012 Sep;171(9):1359-64.
- [34] Zhang J, Sun J, Chang Z, Zhang W, Wang Z, Feng Z. Characterization of hand, foot, and mouth disease in China between 2008 and 2009. *Biomed Environ Sci.* 2011 Jun;24(3):214-21.
- [35] Zhou H, Guo SZ, Zhou H, Zhu YF, Zhang LJ, Zhang W. Clinical characteristics of hand, foot and mouth disease in Harbin and the prediction of severe cases. *Chin Med J (Engl).* 2012 Apr;125(7):1261-5.
- [36] Zou XN, Zhang XZ, Wang B, Qiu YT (2012) , Etiologic and epidemiologic analysis of hand, foot, and mouth disease in Guangzhou city: a review of 4,753 cases. *Braz J Infect Dis.* 2012 Sep 7.
- [37] Zu BC, Ma YY(2011). Analysis on the epidemiological characteristics of hand-foot-mouth disease in Xuchang, Henan province in 2010, *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2011 Sep;32(9):954.