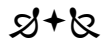


# NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP VIÊM NÃO DO HERPES SIMPLEX



Trần Thị Phi La, Võ Thanh Thu, Huỳnh Đông Nhật

## Abstract

**Objective:** To describe the characteristics of herpes simplex encephalitis in a patient with epidemiology, clinic, laboratory and treatment.

**Method:** a case report

**Result:** We report the case of a 35- year-old woman with herpes simplex encephalitis (HSE). The diagnosis was confirmed only by PCR examination of CSF for virus DNA (Hospital for Tropical Diseases of Ho Chi Minh City). The patient's clinical symptoms included the following: fever, headache, vomiting, disorders of consciousness, seizures, retention of urine and complication of aspiration. This patient also had abnormal liver function test results, thrombocytopenia and hyponatremia ( $[Na^+]=107\text{mmol/l}$ ). With antibiotic treatment (ceftriaxone + levofloxacin), anticonvulsant drugs and nutritional, hemodynamic, ventilator support, the patient recovered from a long illness at An giang Hospital. This case report emphasizes the treatment without acyclovir.

**Conclusion:** HSE is a serious viral infection with a high rate of mortality. No pathognomonic clinical findings are associated with HSE. In the absence of any other identifiable cause, consider HSE in febrile patient with encephalopathy and CSF pleocytosis .

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Mô tả một trường hợp viêm não do herpes simplex tại Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An giang về dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả sau điều trị.

**Phương pháp:** Mô tả ca

**Kết quả:** Một người bệnh, nữ, 35 tuổi, được chẩn đoán xác định là viêm não do herpes simplex dựa vào sự hiện diện của virus herpes simplex trong dịch não tủy bằng phương pháp PCR (Bệnh viện Bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh)..Các triệu chứng lâm sàng bao gồm: sốt, nhức đầu, nôn ói, co giật, rối loạn tri giác, bí tiểu và suy hô hấp cấp.Kết quả chụp X-quang ngực thẳng có hình ảnh tổn thương cả hai phổi và xét nghiệm máu có hiện tượng hủy hoại tế bào gan nặng (AST 454, ALT 178 và GGT 194 UI/l), tiểu cầu  $<100000/\text{mm}^3$  và  $[Na^+]$  máu giảm trầm trọng (107mmol/l).Với liệu pháp kháng sinh(ceftriaxone phối hợp levofloxacin), thuốc chống co giật, hỗ trợ hô hấp bằng máy thở, truyền dịch, dinh dưỡng đã giúp người bệnh bình phục sau một thời gian dài nằm viện, dù không được điều trị đặc hiệu bằng acyclovir.

**Kết luận:** Viêm não do herpes simplex là một bệnh cảnh nặng với tỷ lệ tử vong cao. Chẩn đoán bệnh thì khó vì không có dấu hiệu lâm sàng đặc trưng. Có khuyến cáo nên nghĩ đến HSE khi không tìm thấy bất cứ nguyên nhân nào trên những người bệnh có sốt kèm với bệnh lý não và có tăng bạch cầu lympho trong dịch não tủy.

## ĐẶT VẤN ĐỀ:

Viêm não do herpes simplex (HSE) là một bệnh cấp tính, thường gặp nhất trong những trường hợp (Trh) viêm não cấp do vi rút không gây thành dịch [1],[4],[7],[8]. Bệnh xảy ra lẻ tẻ và không theo mùa; tần suất là 1/ 250.000-500.000 dân/ năm tại các nước công nghiệp [8]; 2,3 Trh/1triệu dân mỗi năm tại Mỹ [1] và Pháp [2]. Herpes simplex virus (HSV) chiếm 5,7% trong 771 người bệnh (NB) viêm não màng não do vi rút tại 6 tỉnh của Trung Quốc, [9]. HSE là một bệnh lý rất nặng, nếu không được điều trị thì tỉ lệ tử vong vào khoảng 70% [1],[3] và có không quá 3% số Trh được hồi phục hoàn toàn sau viêm não [1]; nếu bị di chứng thì thường rất nặng nề dù có được điều trị đặc hiệu[7],[8]. Tại Việt Nam, các số liệu báo cáo về HSE chưa được ghi nhận. Tuy nhiên, hiện có một chương trình hợp tác nghiên cứu về các tác nhân gây nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương của Bệnh viện Bệnh nhiệt đới thành phố Hồ Chí Minh và Đơn vị nghiên cứu lâm sàng Đại học Oxford với các bệnh viện tỉnh, trong đó có Bệnh viện Đa khoa Trung tâm An giang ( BVĐKAG). Từ chương trình hợp tác nghiên cứu này, ca bệnh HSE đầu tiên tại địa phương được chẩn đoán xác định. Nhân đây, chúng tôi muốn chia sẻ vài thông tin có liên quan đến ca bệnh này.

### **TRÌNH BÀY BỆNH ÁN:**

- Họ và tên: Võ Thị A.; nữ; sinh năm 1973; số V/V 12805/08. Nghề nghiệp: công nhân.
- Địa chỉ: Trung Thạnh, Mỹ Thới, Long Xuyên, An Giang.
- Ngày vào viện: 14/03/2008.
- Lý do vào viện: sốt cao.
- Bệnh sử: bệnh phát cách nhập viện 5 ngày với sốt cao liên tục kèm nhức đầu nhiều, nhọt ói; có uống thuốc (không rõ loại) không giảm nên nhập viện.
- Tiền căn dịch tễ: trước phát bệnh không có động kinh hay chấn thương đầu, không phát hiện bệnh phổi và tim mạch, không dùng corticoides hay hóa trị liệu trong bệnh lý ác tính.

#### **- Diễn biến:**

**Ngày thứ 5 của bệnh** (tại khoa Nhiễm): NB tỉnh, sốt cao 40<sup>0</sup>C , đau đầu, nhọt ói, dấu dây thắt dương tính, huyết áp 100/60 mmHg, tim: tần số 100lần/phút đều, không âm thổi; phổi không rales, bụng mềm, gan và lách sờ chạm không. Cận lâm sàng: công thức máu có bạch cầu (BC) 3.200/mm<sup>3</sup>, neutrophils 62,3%; hematocrit 34,7%; tiểu cầu (TC) 64.000/mm<sup>3</sup>; aspartate transaminase (AST) 249UI/l; alanine transaminase (ALT) 66UI/l; gamma glutamyl transferase (GGT) 194UI/l. Kết quả siêu âm ghi nhận không có tràn dịch các màng. NB được chẩn đoán (Δ): Theo dõi sốt dengue N5 và Δ phân biệt: thương hàn. NB đ ược điều trị (ĐT) với dịch.truyền

**Ngày thứ 6 của bệnh:** NB sốt 40<sup>0</sup>C, không ho, co giật toàn thân, nói nhảm, bí tiểu, tim: tần số 120l/p đều, phổi không rales, cổ gượng không rõ, không dấu thần kinh khu trú, đồng tử 2 bên đều 2,5mm, phản xạ ánh sáng dương tính. Soi đáy mắt: bình thường. Nước nhập 2,8lít, nước xuất 2,4lít trong 24giờ. Cận lâm sàng: Na<sup>+</sup> 130, K<sup>+</sup> 4,2 (mmol/l). Dịch não tủy (DNT): trong, áp lực 18 giọt/phút; BC 20/mm<sup>3</sup> (neutrophils 60%, lymphocytes 40%); protein 30mg%; đường(DNT/máu): 3,1/3,7. Lấy 1ml DNT chuyển đến BV Bệnh nhiệt đới. Δ Theo dõi nhiễm khuẩn huyết chưa rõ ngõ vào. Δ phân biệt 1: Thương hàn nặng có phản ứng màng não và Δ phân biệt 2: Viêm não do siêu vi. NB được điều trị với ceftriaxone tiêm mạch 2gr /24giờ; diazepam; bù nước và điện giải; nuôi ăn qua sonde dạ dày.

**Ngày thứ 7 của bệnh:** NB sốt cao liên tục 40-41<sup>0</sup>C, lơ mơ, tiêu không tự chủ, tim đều 120l/p; thở nhanh 36-40lần/p, co kéo các cơ hô hấp phụ, phổi nhiều rales ngáy, ẩm, nổ, SpO<sub>2</sub>: 96%. Nước nhập 2,25lít, nước xuất 1,6lít/ 24giờ. Cận lâm sàng: công thức máu có BC 3.900/mm<sup>3</sup>, neutrophils 54,1%; hematocrit 32,2%; TC 58.000/mm<sup>3</sup>; C reactive protein dương tính; HBsAg (-); Anti HCV(-); ký sinh trùng sốt rét âm tính; X-quang ngực: mờ đậm 2 phổi ; MAC-ELISA dengue (-). NB được Δ Theo dõi Phù phổi cấp tổn thương/ nhiễm khuẩn huyết. Điều trị như N6 và cung cấp O<sub>2</sub> bằng mặt nạ không hít lại. Sau đó, NB được chuyển đến ICU.

**Ngày thứ 8 - 12 của bệnh** (tại ICU): NB lơ mơ; sốt cao và khó thở liên tục; phổi nhiều rales ẩm, nổ; SpO<sub>2</sub> 82-100%. Nước nhập khoảng 1,6lít, nước xuất khoảng 1lít / 24h. Cận lâm sàng (Kết quả vào N8 của bệnh): TQ 13,4”; TCK 40,7”. Fibrinogen 1,54g/l. AST 454 ; ALT 178(UI/l). Na<sup>+</sup> 107; K<sup>+</sup> 5,1 (mmol/l). NB được Δ và ĐT như trên nhưng có dùng thêm 100ml NaCl 3% vào N8; cung cấp O<sub>2</sub> bằng máy thở (CPAP, A/C). Sử dụng kháng sinh phối hợp: ceftriaxone TMC 2gr với levofloxacin truyền tĩnh mạch 1gr/ngày. Lâm sàng tạm ổn ở N12: ngưng thở máy, chỉ thở O<sub>2</sub> mũi 4lít/phút và sau đó NB được chuyển vào khoa Nội tổng hợp.

**Ngày thứ 13- 19 của bệnh** (tại khoa Nội tổng hợp): NB tỉnh, sốt và ho giảm, phổi giảm rales. Cận lâm sàng: công thức máu có BC 5900/mm<sup>3</sup>, neutrophils 44%; hematocrit 34,7%; TC 398.000/mm<sup>3</sup>; Na<sup>+</sup> 129mmol/l. Tiếp tục kháng sinh như trên trong 13 ngày.

**Ngày thứ 20 của bệnh:** Lâm sàng ổn định và NB được xuất viện

**Kết quả dịch não tủy từ Bệnh viện Bệnh nhiệt đới:** PCR HSV DNA (+), PCR enterovirus (-), MAC-ELISA VNNB-B (-), MAC-ELISA dengue (-); não mô cầu, phế cầu, liên cầu lợn, Haemophilus influenzae type b: âm tính (nuôi cấy và PCR) .

## **BÀN LUẬN:**

Ca bệnh thuộc giới nữ, 35 tuổi ( là 1 trong 8 Trh HSE của BV Bệnh nhiệt đới: 6 nam và 2 nữ, tuổi từ 19 đến 46). Gần đây, vào năm 2007, Thổ Nhĩ Kỳ có báo cáo một ca bệnh HSE là nam, 37tuổi[5]. Theo Sherman Alter, HSE xảy ra không có sự khác biệt về giới tính [7] và có thể gặp ở mọi lứa tuổi. Tuy nhiên, còn tùy thuộc vào nhiễm HSV tiên phát (gặp ở người trẻ) hay là do tái hoạt động của nhiễm HSV tiềm tàng (gặp ở người lớn tuổi); vì vậy, tuổi được phân bố thành 2 pha: đỉnh thứ nhất nhỏ hơn 20tuổi và đỉnh thứ 2 lớn hơn 50 tuổi[4],[7].

NB vào viện ngày thứ 5 của bệnh (N5) với hội chứng nhiễm trùng, dấu dây thắt (+), tiểu cầu và bạch cầu máu giảm (TC 64.000; BC 3.200/mm<sup>3</sup>), hematocrit không tăng; các biểu hiện này rất giống với một Trh sốt dengue (MAC–ELISA dengue trong huyết thanh N5 và DNT N6 đều âm tính).Theo một số tác giả, các biểu hiện thường gặp trong những ngày đầu của HSE cũng tương tự như nhiễm các loại vi rút khác: sốt cao đột ngột, nhức đầu, bạch cầu máu giảm[4],[8]; và tiểu cầu giảm cũng có thể gặp trong HSE như trong ca bệnh này[4]

Diễn tiến lâm sàng nặng rất nhanh từ N6 của bệnh (N2 của nhập viện) với hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (nhiệt độ > 39<sup>0</sup>C, nhịp tim >90l/p và bạch cầu máu < 4.000/mm<sup>3</sup>), kèm với những rối loạn tâm - thần kinh (đau đầu, lơ mơ, mê sảng, co giật); kết quả xét nghiệm ion đồ/máu bình thường. Vì vậy, hai

chẩn đoán ưu tiên được đặt ra là nhiễm khuẩn huyết và thương hàn có phản ứng màng não. Hơn nữa, đây là những nguyên nhân có thể điều trị được. Tuy nhiên, viêm não siêu vi vẫn là chẩn đoán không thể loại trừ được với một kết quả dịch não tủy thay đổi theo kiểu không điển hình (DNT trong, protein và đường bình thường, chỉ có tế bào tăng nhẹ  $20/\text{mm}^3$ , bạch cầu đa nhân trung tính chiếm ưu thế 60% ở giai đoạn sớm) tương tự như ghi nhận của một số tác giả [7],[8]; Ngoài ra, NB này còn có triệu chứng bí tiểu mà Lawrence Corey cũng có đề cập đến trong HSE là do rối loạn hệ thần kinh tự động vùng xương cùng [4]. Đến N7, người bệnh có biểu hiện suy hô hấp cấp (co kéo các cơ hô hấp phụ, tần số thở 40 lần/phút, phổi nhiều ran ẩm, nổ, ngáy, ..) ; qua đánh giá lâm sàng chúng tôi loại trừ hẳn nguyên nhân do truyền dịch quá tải và kết quả X-quang ngực thẳng có hình ảnh mờ đậm cả 2 phế trường nghĩ nhiều do viêm phổi. Theo Lawrence Corey, tổn thương phổi do HSV thường có các tác nhân gây viêm phổi không điển hình (mycoplasma, clamidia và legionella...) đi kèm[4] nên việc kết hợp kháng sinh levofloxacin trong điều trị là phù hợp. Kết quả sau 4 ngày điều trị, tình trạng suy hô hấp cải thiện tốt.

N8 của bệnh, xét nghiệm máu có hiện tượng huỷ hoại tế bào gan tiến triển nhanh với sự tăng cao trị số các men gan AST và ALT (N<sub>5</sub>: AST 249, ALT 66; N<sub>8</sub>: AST 454, ALT 178UI/l) mà các markers viêm gan siêu vi B và C đều âm tính nên tổn thương này được nghĩ nhiều do HSV mà Lawrence Corey đã có đề cập đến[4]; Tình trạng Na<sup>+</sup>/máu giảm trầm trọng (Na<sup>+</sup>:107mmol/l) nhưng không gây triệu chứng điển hình trên lâm sàng của hạ Na<sup>+</sup>/máu và việc điều chỉnh cũng không phải là tích cực (chỉ dùng 100ml dd NaCl 3%) nhưng sau đó Na<sup>+</sup>/máu trở về gần bình thường cùng với sự thoái lui của bệnh vào tuần lễ thứ 3. Theo Tom Solomon và cộng sự[8] thì giảm Na<sup>+</sup>/máu là một đặc điểm thường gặp trong viêm não do vi rút mà nguyên nhân là do hội chứng tiết ADH không thích hợp.

Theo Lawrence Corey, nhiễm HSV thường gây tổn thương đa cơ quan (gan, phổi, giảm tiểu cầu...) nhưng không phải là phổ biến trên người bệnh có miễn dịch hoàn chỉnh [4].

HSE là loại viêm não do siêu vi có thể điều trị được với acyclovir; thuốc đặc trị này đã làm thay đổi tỉ lệ tử vong từ 70% xuống còn 6-19% các Trh[3],[7]. Mục tiêu điều trị là rút ngắn diễn tiến lâm sàng, ngăn ngừa biến chứng và tái phát cho người bệnh[7]. Tuy nhiên, yếu tố tiên lượng còn tùy thuộc vào tuổi (>60tuổi), điểm hôn mê thấp lúc nhập viện (GCS  $\leq$  6điểm) và khởi đầu điều trị acyclovir muộn so với thời gian nhập viện (>2ngày)[8]. Vì vậy, một số tác giả khuyến cáo nên điều trị ngay với acyclovir khi nghĩ nhiều đến chẩn đoán này [dựa vào biểu hiện lâm sàng, DNT và hình ảnh MRI (magnetic resonance imaging) hay CT sọ não] và sau đó tiến hành xác định chẩn đoán (HSV DNA bằng PCR/DNT hoặc sinh thiết não) [4],[7],[8].

Trước thập niên 90, sinh thiết não được xem là tiêu chuẩn vàng để xác định chẩn đoán HSE. Ngày nay, PCR/DNT đã thay thế dần vai trò của sinh thiết não trong chẩn đoán bệnh lý này[3],[4],[7] và PCR định lượng còn có thể giúp tiên lượng[6],[7], cũng như theo dõi đáp ứng điều trị của acyclovir trong HSE[2],[4],[6]. Tuy nhiên, trong ca bệnh này không thực hiện PCR định lượng nên không giúp ích cho việc tiên lượng bệnh. Ngoài ra, MRI sọ não cũng là phương pháp chẩn đoán hình ảnh được ưa chuộng nhất, vì nó có thể phát hiện bất thường khoảng 90% các Trh HSE[7]. Trong điều kiện chưa có MRI, CT scan có thể được sử dụng nhưng phương pháp này, theo Sherman Alter và CS, cho kết quả

kém nhạy hơn (khoảng 1/3 Trh HSE có CT bình thường); điện não đồ cũng có một vai trò nhất định trong chẩn đoán với độ nhạy 84% và độ đặc hiệu 32%[7].

## **KẾT LUẬN:**

Ca bệnh HSE được chẩn đoán xác định dựa vào sự hiện diện của HSV trong dịch não tủy bằng phương pháp PCR. Có đặc điểm lâm sàng nặng, phức tạp và khó chẩn đoán xác định. Biểu hiện ban đầu tương tự như một trường hợp sốt dengue (sốt, đau dây thắt dương tính, tiểu cầu < 100.000/mm<sup>3</sup>, ...), sau đó tiến triển nhanh chóng nặng với một bệnh cảnh não-màng não (sốt cao đột ngột, liên tục; nhức đầu; nhợt ói; co giật, rối loạn tri giác, bí tiểu, ...) và suy hô hấp cấp; X-quang phổi có hình ảnh tổn thương cả hai phế trường; Xét nghiệm máu có hiện tượng hủy hoại tế bào gan nặng (AST, ALT và GGT tăng cao), Na<sup>+</sup>/máu giảm trầm trọng. Song với sự hồi sức tích cực, hỗ trợ hô hấp bằng máy thở, chống co giật và sử dụng kháng sinh phối hợp (ceftriaxone + levofloxacin), đã giúp người bệnh bình phục sau 15 ngày nằm viện, dù không được điều trị đặc hiệu bằng acyclovir. Tuy nhiên, đây là một ca bệnh hồi cứu nên có vài điểm thiếu sót về cận lâm sàng trong quá trình điều trị cũng như không thể theo dõi được tình trạng sức khỏe của NB sau ra viện.

### **Tài liệu tham khảo**

1. A Chaudhuri and P G E Kennedy. Diagnosis and treatment of viral encephalitis. Postgrad. Med. J. 2002;78:575-583.
2. Fatiha Najioullah, Sylvie Bosshard, et al. Diagnosis and surveillance of herpes simplex virus infection of the central nervous system. J. Med. Virol 2000;61:468-473.
3. J. Chataway, N.W.S. Davies, et al. Herpes simplex encephalitis: an audit of the use of laboratory diagnostic tests. Q J Med 2004;97:325-330
4. Lawrence Corey. Herpes Simplex Viruses. Harrison's principles of internal medicine, 17th edition. McGraw-Hill 2008; part 7, sec 12, chap 172.
5. Midi I, Tuncer N, Midi A, Mollahasanoglu A, Konya D, Sav A. Effects of decompressive surgery on prognosis and cognitive deficits in herpes simplex encephalitis. Behav Neurol 2007;18(4):245-254.
6. Roberta L. DeBiasi and Kenneth L. Tyler. Molecular Methods for Diagnosis of Viral Encephalitis. Clinical Microbiology Reviews 2004;17(4):903-925.
7. Sherman Alter, Leonard R Krilov, et al. Herpes Simplex Virus Infection. eMedicine 2007.
8. Tom Solomon, Ian J Hart and Nicholas J Beeching. Viral encephalitis: a clinician's guide. Practical Neurology 2007;7:288-305.
9. Xu ZQ, Fu SH, et al. Laboratory testing of specimens from patients with viral encephalitis from some regions of China. Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi. 2008;22(2):98-100.