

NGUYÊN NHÂN, ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VIÊM NÃO Ở TRẺ EM TẠI KHOA NHI BỆNH VIỆN AN GIANG

Dương Thanh Long, Trương Thị Mỹ Tiên, Trương Thị Thanh Châu
và Nguyễn Ngọc Rạng, khoa Nhi Bệnh viện An giang

Tóm tắt:

Mục tiêu: Xác định tác nhân gây viêm não và mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng các trường hợp viêm não cấp ở trẻ em tại An giang.

Phương pháp: Nghiên cứu đoàn hệ được thực hiện trong 2 năm (2008-2009) tại khoa Nhi Bệnh viện An giang để xác định các tác nhân gây viêm não. Các mẫu dịch não tủy được làm PCR để tìm Enterovirus và Herpes simplex, làm kỹ thuật Elisa tìm kháng thể IgM kháng virus dengue và virus gây viêm não Nhật bản. Các mẫu âm tính với các tác nhân trên, được tiếp tục làm PCR tìm 16S rRNA. Tiếp theo tìm tác nhân virus gây bệnh khác bằng kỹ thuật “RAP-cDNA-AFLP” và “RAP-DNA-AFLP”.

Kết quả: Trong 2 năm có tất cả 45 trẻ em từ 6 tháng-13 tuổi bị Viêm não. Tỷ lệ xác định được tác nhân gây bệnh là 26,6% trong đó VNNB B (6 ca), Enterovirus (4 ca) và Herpes simplex (2 ca). 73,4 % không xác định được tác nhân gây bệnh. Triệu chứng lâm sàng thường gặp gồm: sốt, ói, co giật, biến đổi tri giác và dấu thần kinh định vị. Các trường hợp xác định nguyên nhân thường ít có triệu chứng co giật, bạch cầu máu cao, tỉ lệ neutrophile cao và nồng độ lactat trong dịch não tủy cao hơn. Cả 2 trường hợp viêm não do Herpes simplex đều có biểu hiện nặng gồm hôn mê, co giật và liệt nửa người.

Kết luận: Viêm não nhật bản B và Enterovirus là 2 tác nhân hay gặp nhất viêm não hiện nay tại An giang. Mặc dù viêm não do Herpes simplex không gặp nhiều nhưng có biểu hiện lâm sàng nặng và tử vong cao.

Summary:

Objectives: To study the etiology of viral encephalitis and to describe the clinical and paraclinical characteristics of viral encephalitis in children of An giang province.

Methods: A prospective cohort was performed in 2 years (2008-2009) among children from 1 months to 14 year old, admitted to An giang hospital. PCR was performed from CSF to diagnose of Enterovirus and Herpes simplex. Mac-Elisa was performed to

diagnose of Dengue and Japanese encephalitis. The CSF samples with negative results was continually doing PCR to identify the 16S rRNA and then the “RAP-cDNA-AFLP” and “RAP-DNA-AFLP” to find out the new agents causing viral encephalitis. **Results:** 45 patients from 6 months to 13 years old, were enrolled in the study. The etiology of viral encephalitis was determined in 26,6 % patients including Japanese encephalitis (6 cases), Enterovirus (4 cases) and Herpes simplex (2 cases). The most common signs and symptoms were: fever, vomit, convulsion, disturbance of consciousness and localizing neurologic signs. The children with positive diagnosis of viral agents had less convulsion, leukocytosis and high concentration of lactate in CSF. Both patients suffering from Herpes simplex encephalitis had convulsion, coma and hemiplegia.

Conclusion: Japanese virus and Enterovirus are the most common etiology of viral encephalitis in An Giang province. Encephalitis due to Herpes simplex is uncommon but it was associated with significant morbidity and mortality.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương là bệnh lý thường gặp và có tỷ lệ tử vong cao, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Viêm não là tình trạng viêm ảnh hưởng đến nhu mô não, nó chiếm tỉ lệ cao và hầu hết các trường hợp viêm não cấp thường nặng nề hơn ở trẻ nhỏ[4-8]. Nguyên nhân viêm não thường do siêu vi trùng: Viêm não Nhật bản B (VNNB-B); Enterovirus 71[9]; Herpes Simplex và siêu vi Dengue.

Trước đây, tại khoa Nhi BV An Giang chẩn đoán Viêm não thường dựa chủ yếu vào lâm sàng sau khi đã loại trừ các ca viêm não Nhật bản B, vì vậy đa số đều không xác định được tác nhân gây bệnh.

Mục tiêu nghiên cứu: Xác định tác nhân gây bệnh và mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng các trường hợp viêm não cấp tại Bệnh viện An Giang.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU:

Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ tiền cứu

Đối tượng nghiên cứu: Trẻ em trên 1 tháng tuổi đến 15 tuổi, nhập Khoa Nhi 3/2008 - 3/2009.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Bệnh nhi sốt $>38^{\circ}\text{C}$, có ít nhất một trong những triệu chứng sau: nhức đầu, cổ gượng, rối loạn tri giác, có dấu thần kinh định vị, có chỉ định chọc dò tủy sống.

Tiêu chuẩn loại trừ:

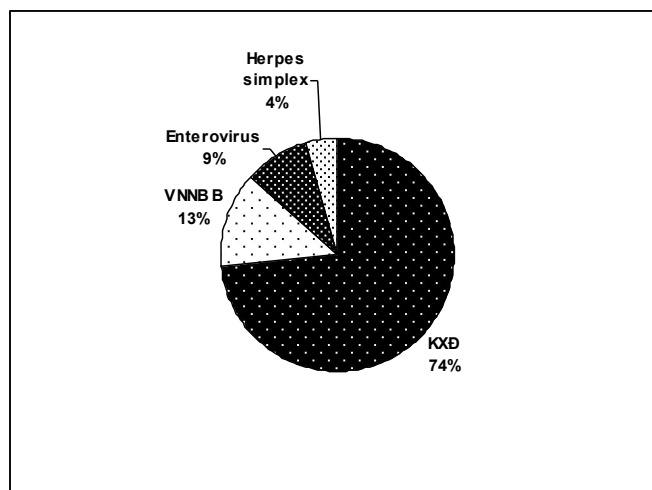
Trẻ có tiền căn sốt co giật, bệnh động kinh, những trường hợp không đồng ý chọc dò tủy sống.

Tất cả các ca thu nhận vào nghiên cứu được chọc dò tủy sống ngay khi có chẩn đoán lâm sàng viêm não và làm các xét nghiệm thường qui như 18 chỉ số huyết học, đường huyết, ion đồ... Xét nghiệm chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa vào dịch não tủy: sinh hóa, tế bào học làm tại bệnh viện An Giang; 1 ml dịch não tủy được bảo quản -20°C và chuyển đến bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới làm xét nghiệm sinh học phân tử (real-time PCR) để tìm nguyên nhân viêm não (Enterovirus, Herpes simplex...); miễn dịch học (MAC ELISA) tìm Dengue và viêm não Nhật Bản. Các mẫu dịch não tủy có kết quả nuôi cấy và PCR thường qui âm tính sẽ được làm PCR tìm 16S rRNA sau đó được giải trình tự để phát hiện vi trùng gây bệnh[10], đồng thời làm xét nghiệm tìm tác nhân siêu vi bằng kỹ thuật “RAP-cDNA-AFLP” và “RAP-DNA-AFLP”[11]. Sau khi có kết quả vi sinh, sinh học phân tử chúng tôi loại ra 11 ca viêm màng não mủ. Cuối cùng còn 45 ca ($n=45$) đủ tiêu chẩn lâm sàng và cận lâm sàng chẩn đoán viêm não đưa vào nghiên cứu phân tích thống kê.

Xử lý số liệu: Thu thập số liệu bằng Excel 2003, trình bày số liệu bằng tỉ lệ % cho các biến định tính, trung bình, độ lệch chuẩn (SD) hoặc trung vị cho các biến số liên tục. Sử dụng phép kiểm T Student cho các biến số có phân phối chuẩn hoặc Man-Whitney cho các biến số không phân phối chuẩn. Dùng phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher exact cho biến định tính. Các test khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p<0,05$. Sử dụng phần mềm thống kê SPSS 15.0.

KẾT QUẢ

Trong 45 trường hợp viêm não, tuổi trung vị 3 (6 tháng- 13 tuổi). Giới nam 29 (56,9%), nữ 16 (31,4%). Có 12 ca (26,6%) xác định được tác nhân gây viêm não bao gồm: Enterovirus (4); Herpes simplex (2); Viêm não Nhật Bản B(7) . 33 ca (73,3%) không xác định tác nhân viêm não (Biểu đồ 1)



Biểu đồ 1. Các tác nhân gây viêm não trẻ em tại Bệnh viện An giang

Không có ca tử vong, tuy nhiên có 2 trường hợp nặng (Viêm não do Herpes) được chuyển tuyến trên.

Chúng tôi mô tả 02 ca viêm não do Herpes simplex:

Trường hợp 1: Bé trai 10 tuổi. Địa chỉ Chợ Mới An Giang vào viện trong tình trạng rất nặng với sốt cao 39°C co giật, hôn mê, liệt nửa người trái, dấu màng não(-). DNT mờ với TB $90/\text{mm}^3$ (N 80%, L 20%), protein 0,6g/L, tỉ lệ đường DNT/đường máu > 0,5. Lactate DNT 2,78mmol/L. Công thức máu có BC tăng cao $24.700/\text{mm}^3$ (N 90%, L 5,5%). CRP 159,6 mg/L.

Trường hợp 2: Bé gái 15 tháng tuổi, địa chỉ Thoại Sơn An Giang, nhập viện vì sốt cao co giật, yếu nửa người phải, rối loạn tri giác, li bì, ngủ gà, sốt cao liên tục, co giật, cổ gượng không rõ. mờ, TB $105/\text{mm}^3$ (N 82%, L 18%), đạm 0,75 g/L, tỉ lệ đường DNT/đường máu < 0,5. Lactate DNT 2,48 mmol/L. Công thức máu BC $10500/\text{mm}^3$ (N 60%, 33%), CRP 11,98 mg/L

Nhận xét: Cả 02 trường hợp đều có biểu hiện co giật nặng, rối loạn tri giác từ vừa đến nặng, sốt cao, đặc biệt đều có dấu thần kinh định vị (liệt nửa người), DNT có 2 chỉ số mang tính chẩn đoán cao là Lactate DNT (không tăng) và đạm DNT (tăng nhẹ). Riêng công thức máu: BC tăng và CRP tăng rất dễ nghĩ đến chẩn đoán viêm màng não mủ.

Đặc điểm lâm sàng chung của các ca viêm não: sốt, trong đó sốt cao chiếm 36%(16), co giật 49%(22), ói 18%(8), nhức đầu 16%(7), rối loạn tri giác 7%(3), dấu yếu liệt nửa người 2%(2). (Bảng 1)

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

	Số ca (%)
Sốt cao	16 (36)
Co giật	29 (49)
Ói	8 (18)
Nhức đầu	7 (16)
Rối loạn tri giác nặng	3 (7)
Yếu liệt nửa người	2 (4)

Đặc điểm cận lâm sàng của các trường hợp viêm não được trình bày bảng 2 và 3.

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng.

Xét nghiệm máu	Trung bình $\pm$ SD*
Bạch cầu (/mm ³)	14.478 $\pm$ 5.778
Tỉ lệ Neutro (%)	65 $\pm$ 19
Tỉ lệ Lympho (%)	26 $\pm$ 15
Tiểu cầu (x1000/mm ³)	321 $\pm$ 118
Hemoglobin máu (mg/dL)	10,8 $\pm$ 1,6
Đường máu (mmol/L)	5,9 ($\pm$ 1,6)

*SD: Độ lệch chuẩn

Bảng 3. Đặc điểm dịch não tủy

Dịch não tủy	Trị số
Tế bào (/mm ³)	39 (2-275)*
Tỉ lệ Neutro (%)	67 $\pm$ 20
Tỉ lệ Lympho (%)	31 $\pm$ 19
Protein (g/L)	0,43 $\pm$ 0,30 (0,1-1,2)
Glucose (mg/dL)	4,18 $\pm$ 1,09 (1,2-8,1)
Lactat (mmol/L)	2,0 $\pm$ 0,6 (1,2-3,7)

Trị trung vị, giá trị nhỏ và lớn nhất

So sánh các đặc điểm giữa 2 nhóm xác định được nguyên nhân virus và không xác định được trình này trong bảng 4.

Bảng 4. So sánh lâm sàng, xét nghiệm và dịch não tủy giữa 2 nhóm XĐNN và KXĐNN

	Nhóm KXĐNN (n=33)	Nhóm XĐNN (n=12)	p
Tuổi	3,8 ±3,4	7,1± 3,8	0,01
Nhiệt độ	38,1 ±1,0	38,1± 0,6	0,98
Glasgow	12,3 ±3,9	14,1 ±1,5	0,15
Bạch cầu máu	13,3 ±5,3	17,7 ±4,7	0,02
Neutro	60 ± 18	76 ± 13	0,01
Dịch não tủy			
Tế bào/mm ³	36 (2-275)*	69 (2-122)*	0,77
Neutro %	68 ± 18	63 ±26	0,92
Lympho %	31 ± 18	30 ±23	0,49
Protein (g/L)	0,41± 0,33	0,47 ± 0,21	0,56
Đường(mmol/L)	4,2 ± 1,2	4,0 ±0,6	0,68
Lactat (mmol/L)	1,9 ±0,5	2,3 ± 0,7	0,05

Nhóm 1: KXĐNN (Không xác định nguyên nhân)

Nhóm 2: XĐNN (Xác định được nguyên nhân)

* trung vị (trị nhỏ nhất-trị lớn nhất)

Khi phân làm hai nhóm: nguyên nhân không xác định (nhóm 1) và xác định (nhóm 2) nhận thấy: triệu chứng co giật ở nhóm 1 (20 ca) cao hơn nhóm 2 (2 ca) ($p < 0,05$),

Trị số BC máu ($17,7 \pm 4,7$) ở nhóm 2 cao hơn BC máu nhóm 1 ($13,3 \pm 5,3$) ($p = 0,02$), và tỉ lệ neutrophile nhóm 2 ($76 \pm 13\%$) cũng cao hơn nhóm 1 ($60 \pm 18\%$)

Tuy nhiên đánh giá về rối loạn tri giác qua thang điểm Glasgow thì nhóm KXĐ NN lại thấp hơn chỉ số Glasgow của nhóm XĐNN (nhóm 2), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. (< 14) và Blantyre (< 4) thì hai nhóm không có sự khác biệt (f^2 0,02, dfl, $p > 0,05$). Về xét nghiệm DNT: tế bào, protein và đường máu không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, chỉ có chỉ số lactat dịch não tủy nhóm XĐNN cao hơn nhóm KXĐNN ($p = 0,05$).

Thời gian điều trị trung bình: Nhóm KXĐNN là $9,7 \pm 4,7$ so với nhóm XĐNN là $9,3 \pm 6,2$ ($p = 0,94$)

BÀN LUẬN

Tại khoa Nhi Bệnh viện An giang, trung bình mỗi năm có 30 ca được chẩn đoán viêm não trên lâm sàng. Các năm trước đây, phòng xét nghiệm bệnh viện An giang chỉ thực hiện được huyết thanh chẩn đoán Viêm não Nhật bản B (VNNBB), vì vậy không xác định được các tác nhân gây bệnh khác. Một nghiên cứu trước đây tại BV An giang, tỉ lệ VNNBB chiếm 45,5% các ca viêm não [1]. Trong những năm gần đây, dịch tay chân miệng do enterovirus tăng mạnh và 29,5% các ca nhiễm enterovirus 71 (EV 71) có triệu chứng thần kinh [15].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 45 ca viêm não. Nguyên nhân gây viêm não nhiều nhất vẫn là VNNBB (6 ca), Enterovirus(4 ca) và Herpes simplex(2 ca). Các nguyên nhân này cũng tương tự nghiên cứu tại Thái Lan năm 1996 – 1998 tại Bangkok[13], và ở Takeo, Cambodia, đa số viêm não trẻ em do VNNBB và virus dengue [16]. Tuy nhiên nghiên cứu chúng tôi không có virus Dengue. Thực ra trong thời gian nghiên cứu (2008-2009) có 8 ca viêm não do dengue ở người lớn tại khoa Nhiễm bệnh viện An giang (số liệu chưa công bố). Như vậy Viêm não Nhật Bản B và Enterovirus vẫn là một trong hai tác nhân hàng đầu chiếm tỉ lệ cao.

VNNBB hiện nay vẫn là nguyên nhân phổ biến nhất gây viêm não trẻ em và người lớn tại Việt nam [1,2,3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 trường hợp viêm não do VNNBB gặp ở nhóm tuổi từ 3 tuổi – 10 tuổi. 6 trường hợp này đều có biểu hiện lâm sàng nhẹ, xuất hiện trong tình trạng ổn định.

Một tác nhân mới nổi lên gây viêm não trẻ em tại Việt nam là enterovirus 71, một khảo sát tiền cứu trên 150 trẻ em có biểu hiện viêm não – màng não ở bệnh viện Nhi Đồng 1 thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 12/2006, Enterovirus, là tác nhân thường gặp nhất, khác nhóm Enterovirus bệnh Tay – Chân – Miệng thường gặp là Enterovirus 71, bệnh xảy ra ở lứa tuổi nhà trẻ, mẫu giáo. Nghiên cứu của chúng tôi, 4 trường hợp này gặp ở lứa tuổi: 6 tuổi, 10 tuổi (2cas) và 13tuổi.. Cả 4 trường hợp này bệnh cảnh nhẹ, xuất viện sớm trong tình trạng ổn định, khác với bệnh lý viêm não cấp và tối cấp trong bệnh viêm não do Enterovirus trong bệnh Tay – Chân – Miệng, vì chúng tôi chưa định tip huyết thanh nên chưa xác định có phải nguyên nhân là EV 71.

Về triệu chứng lâm sàng bao gồm sốt cao, co giật, nhức đầu, rối loạn tri giác, dấu thần kinh định vị. là các triệu chứng thường gặp trong viêm não được mô tả trong y

văn[12]. Giữa nhóm XĐNN và KXĐNN không thấy có sự khác biệt về triệu chứng lâm sàng, ngoại trừ nhóm KXĐNN lại có triệu chứng co giật nhiều hơn (20 ca so với 2 ca, $p<0,05$).

Nhận xét về cận lâm sàng trong các ca viêm não chúng tôi ghi nhận BC trong máu tăng nhiều, số lượng BC máu tăng, đặc biệt nhóm XĐNN có số BC máu trung bình là 17.700 ± 4.700 , với tỉ lệ Neutrophile tăng cao ($76+13\%$). Điều này khác với mô tả kinh điển trong viêm não do virus nhưng phù hợp với nhận xét của tác giả PonePrasert (1989)[14], khi nghiên cứu các trường hợp VNNBB tại Thái Lan (81% có BC tăng cao và đa số là đa nhân trung tính). Nhận xét này cũng tương tự như báo cáo trước đây của chúng tôi trên các ca VNNBB [1], của Trần Kim Hoàng và Phạm Hoài Danh (2002) trong các trường hợp VNNBB tại bệnh viện Vĩnh Long và của Le Duc Hinh tại BV Bạch Mai, Hà nội [3]

Về xét nghiệm dịch não tủy, số tế bào tăng vừa (39 tế bào), lượng protein tăng vừa ($30\text{mg}\%$), đường trong giới hạn bình thường, lactate DNT $< 3\text{mmol/l}$. Điều này phù hợp với mô tả trong y văn và các nghiên cứu trong, ngoài nước[1,3]. Tuy nhiên các trường hợp XĐNN có nồng độ lactat trong dịch não tủy cao hơn ($2,3 \pm 0,7 \text{ mmol/L}$ so với $1,9 \pm 0,5 \text{ mmol/L}$ ($p=0,05$)).

Có 2 trường hợp viêm não được xác định tác nhân gây bệnh là Herpes Simplex gặp ở trẻ 15 tháng tuổi và 10 tuổi. Bệnh cảnh lâm sàng cả 2 đều nặng, với rối loạn tri giác nặng (hôn mê), co giật, và đều có dấu thần kinh định vị (liệt nửa người). Hai trường hợp này đã được chuyển tuyến trên, nên rất tiếc chúng tôi không biết được kết cục của bệnh nhân. Tuy nhiên vấn đề đặt ra có thể dự phòng thuốc Acyclovir tĩnh mạch cho các trường hợp viêm não thể cấp và tối cấp. Đây cũng là hướng mở ra cho những nghiên cứu tiếp sau về lâm sàng.

Kết luận: Viêm não là bệnh lý thường gặp ở trẻ em, tác nhân gây bệnh chính hiện nay tại An giang là Viêm não Nhật bản B, Enterovirus và Herpes simplex. Mặc dù viêm não do Herpes simplex không gặp nhiều nhưng có biểu hiện nặng và tử vong cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Phạm Văn Kiểm và Nguyễn Ngọc Rạng . Nhận xét lâm sàng và điều trị 36 trường hợp viêm não Nhật Bản B tại BVĐKTT An Giang, Kỷ yếu Hội nghị Khoa học, Bệnh viện An giang năm 2003.

2. Nguyễn Hữu Châu Thuận, Biến đổi dịch não tủy trong viêm màng não nước trong tại khoa Nhi, Kỷ yếu hội nghị Nhi khoa các tỉnh phía Nam lần VI, 2001, tr. 254-257.
3. Le Duc Hinh, Department of Neurology, Bach Mai Hospital, Hanoi, Vietnam Accepted 28.1.86, Clin Neurol Neurosurg 1986. Vol. 88-3
4. Ishikawa T, Asano Y, Morishima T, Nagashima M, Sobue G, Watanabe K, et al. Epidemiology of acute childhood encephalitis. Aichi Prefecture, Japan, 1984–90. Brain Dev 1993;15(3):192–7.
5. Clarke M, Newton RW, Klapper PE, Sutcliffe H, Laing I, Wallace G. Childhood encephalopathy: viruses, immune response, and outcome. Dev Med Child Neurol 2006;48(4):294–300.
6. Koskiniemi M, Rautonen J, Lehtokoski-Lehtiniemi E, Vaheri A. Epidemiology of encephalitis in children: a 20-year survey. Ann Neurol 1991;29(5):492–7.
7. Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. Pediatr Infect Dis J 1991;10(6):441–6.
8. Koskiniemi M, Korppi M, Mustonen K, Rantala H, Mutttilainen M, Herrgard E, et al. Epidemiology of encephalitis in children. A prospective multicentre study. Eur J Pediatr 1997;156(7):541–5.
9. Wills B, Farrar J. Central nervous system infections in the tropics: diagnosis, treatment and prevention. Curr Opin Infect Dis 2000;13(3):259-264.
10. Petti CA. Detection and identification of microorganism by gene amplification and sequencing. Clin Infect Dis 2007;44(8):1108-14.
11. van der Hoek L, Pyrc K, Jebbink MF, Vermeulen-Oost W, Berkhout RJ, Wolthers KC, et al. Identification of a new human coronavirus. Nat Med 2004; 10(4):368-73
12. O'Meara M, Ouvrier R. Viral encephalitis in children. Curr Pediatr 1996; 8: 1-15.
13. Chokeyhaibulkit, Kulkanya M.D.; Kankirawatana, Pongkiat M.D. Viral Etiologies Of Encephalitis In Thai Children. Volume 20(2), February 2001, pp 216-218.
14. Ponprasert B. Japanese encephalitis in children in northern Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1989 Dec;20(4):599-603.
15. Tu PV, Thao NT, Perera D, Huu TK, Tien NT, Thuong TC, How OM, Cardoso 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.
16. Srey VH, Sadones H, Ong S, Mam M, Yim C, Sor S, Grosjean P, Reynes JM, Grosjean P, Reynes JM. Etiology of encephalitis syndrome among hospitalized children and adults in Takeo, Cambodia, 1999-2000. Am J Trop Med Hyg. 2002 Feb;66(2):200-7.