

VIÊM NÃO TỰ MIỄN DO TỰ KHÁNG THỂ KHÁNG THỤ THỂ N-METHYL-D-ASPARTATE (ANTI-NMDAR) KÍCH HOẠT BỞI VIÊM NÃO DO HERPES SIMPLEX VIRUS: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ THÀNH CÔNG

Trần Thị Ngọc Trường*, Nhữ Đình Sơn*,
Nguyễn Đức Thuận*, Trần Thị Phương Loan*

TÓM TẮT

Trong những năm gần đây, ngày càng có nghiên cứu báo cáo viêm não do kháng thể kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDAR) có thể được kích hoạt bởi viêm não do vi rút herpes simplex (HSV), thông qua trung gian miễn dịch. Báo cáo này mô tả một bệnh nhân nam 22 tuổi, phát triển các triệu chứng của viêm não tự miễn sau khi viêm não do HSV được điều trị khỏi 2 tuần với PCR-HSV dịch não tủy âm tính. Bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định viêm não tự miễn do anti-NMDAR và được điều trị thành công dù còn để lại di chứng về rối loạn ngôn ngữ.

Từ khóa: Viêm não tự miễn, tự kháng thể kháng thụ thể H-Methyl-D-Aspartate

SUMMARY

ANTI-N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ENCEPHALITIS TRIGGERED BY HERPES SIMPLEX VIRUS ENCEPHALITIS: A SUCCESSFUL TREATMENT CASE REPORT

In recent years, more and more studies have reported that anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis can be triggered by herpes simplex encephalitis through immune-

mediated response. This report describes a 22-year-old male patient who developed symptoms of autoimmune encephalitis 2 weeks after Herpes simplex encephalitis was treated to negative cerebrospinal fluid PCR-HSV. The patient was diagnosed with autoimmune encephalitis due to anti-NMDAR and was successfully treated despite existing sequelae of speech disorder.

Từ khóa: Autoimmune encephalitis, anti-N-methyl-D-aspartate receptor

I. GIỚI THIỆU

Viêm não do kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (anti-NMDAR) được Dalmau và cộng sự mô tả lần đầu tiên vào năm 2007, là một bệnh lý với các triệu chứng tâm thần kinh chủ yếu ở phụ nữ trẻ [1]. Mối liên quan của bệnh này với hội chứng cận u được ghi nhận, loại ung thư phổ biến nhất có nguồn gốc từ buồng trứng - thường là u quái [2]. Tuy nhiên, các khối u tân sinh của trung thất, u quái, ung thư tinh hoàn [3] và u thần kinh đệm pontine [4] cũng đã được mô tả. Viêm não do vi rút Herpes simplex (HSV) là nguyên nhân thường gặp gây ra bệnh viêm não nặng, có thể gây tử vong ở trẻ em và người lớn trên toàn thế giới. Bệnh thường xảy ra theo một đợt nhưng 12% -27% bệnh nhân phát triển các triệu chứng thần kinh tái phát vài tuần sau khi các xét nghiệm về HSV trong dịch não tủy đã âm tính và liệu trình điều trị bằng acyclovir đã kết thúc [5], [6].

*Bộ môn, Khoa Thần kinh Bệnh viện Quân y 103

Chịu trách nhiệm chính: Nhữ Đình Sơn

Email: nhudinhson103@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.8.2022

Ngày phản biện khoa học: 15.8.2022

Ngày duyệt bài: 25.8.2022

Trong những năm gần đây, ngày càng có nhiều nhà nghiên cứu đưa ra bằng chứng rằng viêm não NMDAR có thể được kích hoạt bởi viêm não do HSV thông qua trung gian miễn dịch. Giả thuyết nhận được nhiều sự đồng thuận bởi phát hiện gần đây cho thấy các bệnh nhân (BN) này xuất hiện kháng thể immunoglobulin G (IgG) chống lại tiểu đơn vị GluN1 của thụ thể NMDA (NMDAR) và đôi khi đối với một số protein tiếp hợp đã biết hoặc chưa biết khác. Biểu chứng lâm sàng này ít được ghi nhận ở người lớn và thanh thiếu niên hơn so với trẻ em [7]. Nhận biết kịp thời sự tiến triển đến bệnh lý này sau khi BN đã từng viêm não HSV là rất quan trọng vì liệu pháp miễn dịch kịp thời có hiệu quả trong điều trị, từ đó cải thiện chất lượng cuộc sống của BN và gia đình họ.

Trong bài báo này chúng tôi mô tả một bệnh nhân viêm não NMDAR bị kích hoạt sau khi bị viêm não do HSV, được chẩn đoán và điều trị thành công tại Khoa Thần kinh – Bệnh viện Quân y 103 vào tháng 7-8 năm 2021.

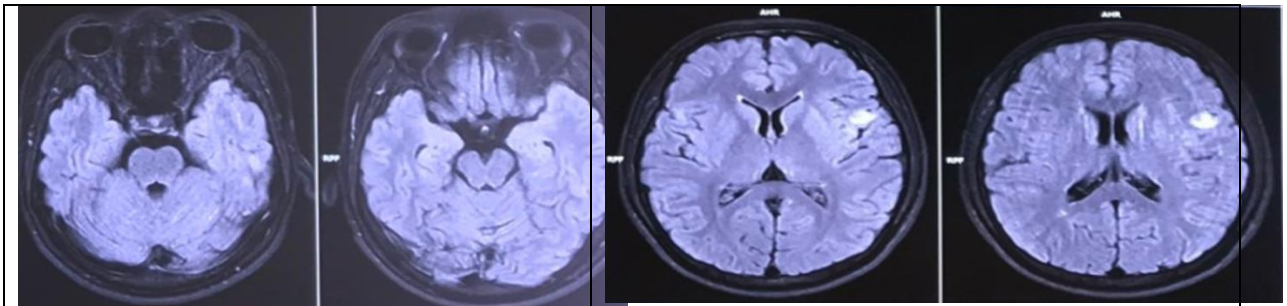
II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân (BN) nam 22 tuổi xuất hiện triệu chứng bệnh cấp tính vào 14/6/2021 với các triệu chứng: đau đầu, buồn nôn, sốt. BN đi khám tại phòng khám tư, được chụp phim MRI sọ não ghi nhận có tổn thương tại vùng thái dương hai bên, ưu thế bên trái, không xử trí gì đặc hiệu. Đến 15/6/2021 BN đau đầu tăng, rối loạn ý thức, được đi khám và điều trị tại BV Bạch Mai, được xét nghiệm dịch não tủy PCR-HSV dương tính, MRI sọ não tổn thương thùy thái dương hai bên rõ. BN đã được chẩn đoán xác định viêm não HSV, được điều trị bằng Acyclovir truyền tĩnh mạch. Sau điều trị hai tuần, BN hết sốt, không còn đau đầu, không liệt, đi lại bình

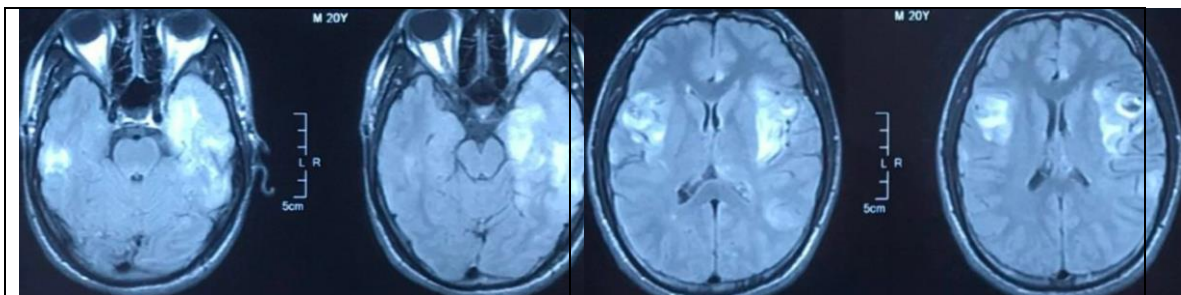
thường, xét nghiệm lại PCR-HSV dịch não tủy âm tính. BN được chuyển về BV Hà Đông điều trị củng cố. Sau 1 tuần điều trị tại BV Đa khoa Hà Đông, BN được ra viện trong tình trạng: tỉnh táo, tiếp xúc được nhưng trí nhớ giảm, không sốt, không liệt, không có rối loạn tâm thần và không có cơn động kinh. Ngày thứ 4 sau khi ra viện, BN xuất hiện triệu chứng rối loạn tâm thần như nói nhiều và nói những nội dung không phù hợp, sau đó 2 ngày BN chuyển sang trạng thái kích thích, loạn thần, sốt, vào khoa Truyền nhiễm 18/7/2021 trong tình trạng: có ảo thị, ảo thanh thật, nói nhiều nội dung không phù hợp, chửi bới mọi người, BN vẫn đi lại được. BN được điều trị bằng thuốc an thần, sau 3 ngày, BN chuyển sang trạng thái hôn mê, gọi hỏi không trả lời, không đáp ứng khi kích thích đau, tăng trương lực cơ toàn thân, sốt 37,5-38 độ. BN được chuyển đến Khoa Nội Thần kinh trong tình trạng: hôn mê, không đáp ứng với kích thích đau, đồng tử hai bên đều 4mm, phản xạ đồng tử với ánh sáng (+), sốt 38 độ C, cứng gáy (+), Kernig (+), tăng trương lực cơ toàn thân, ưu thế nửa người phải, quay đầu về bên phải, phản xạ gân xương đều, phản xạ bệnh lý bó tháp âm tính. BN được hội chẩn tái điều trị lại 1 đợt Acyclovir truyền tĩnh mạch, kháng sinh. Đến ngày 03/8/2021, tình trạng lâm sàng của BN vẫn không cải thiện: hôn mê, không đáp ứng với kích thích đau, sốt xung quanh 38 độ, xuất hiện các cơn gồng cứng, mỗi cơn kéo dài khoảng 1-2 phút, tăng trương lực cơ toàn thân, quay đầu về bên phải. BN được chọc ống sống thất lưng xét nghiệm lại: Protein: 0,99g/l, TB:14 (N: 5%, L: 95%), PCR HSV dịch não tủy âm tính, các xét nghiệm khác CMV IgG, IgM âm tính, lao, Elisa các loại nấm và ký sinh trùng đều âm tính, cấy máu âm tính, HIV, AntiHCV và HBsAg âm tính,

MRI sọ não chụp lại ghi nhận tổn thương cũ vùng thái dương trái và tổn thương thùy thái dương hai bên lan rộng hơn so với phim MRI sọ não chụp tại BV Bạch Mai vào 18/6/2021, không ngấm thuốc đối quang từ. Tuy nhiên, không có phim chụp MRI sọ não thời điểm BN ra viện sau khi điều trị viêm não do HSV nên không thể đánh giá có hay không tổn thương mới trên phim MRI sọ não này. BN được xét nghiệm tầm soát các kháng thể có thể gây viêm não tự miễn (NMDAR, CASPR2, AMPARR1/R2, LGI1, DPPX, GABA) vào 03/8/2021. Đến 08/8/2021, kết quả xét nghiệm cho thấy dịch não tủy của bệnh nhân dương tính với anti-NMDAR. BN được sử dụng Corticoid liều xung (pulse therapy) 1000mg/ngày truyền tĩnh mạch x 5 ngày từ 09/8-13/8. Sau đợt điều trị này, lâm sàng của BN có cải thiện nhưng không đáng kể: mở mắt và đáp ứng khi kích thích đau nhưng chậm, chưa làm theo mệnh lệnh và

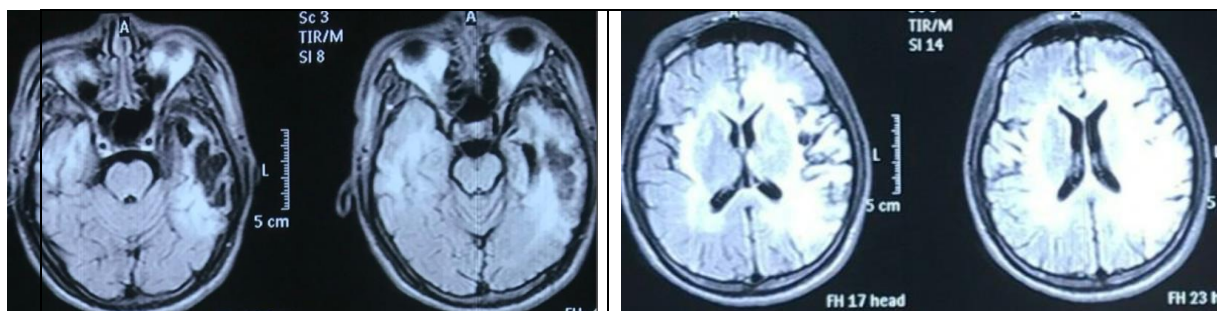
chưa nói được. Khoa đã tiến hành hội chẩn và quyết định tiếp tục điều trị chuyển đổi huyết tương (Plasma Exchange – PEX) cho bệnh nhân (BN được PEX 4 lần từ 16-19/8). Sau đợt điều trị này, lâm sàng của BN chuyển biến khá tốt: BN tỉnh, mở mắt, tiếp xúc chậm, làm theo lệnh được, nói chưa rõ tiếng, có cơn rối loạn tâm thần, ko còn cơn gồng cứng. BN ra viện 10/9/2022 sau 54 ngày điều trị trong tình trạng: tỉnh, tiếp xúc được, đi lại được, liệt ½ người phải, điểm mRS là +3 điểm, còn biểu hiện rối loạn tâm thần, không có cơn gồng cứng. BN được duy trì tiếp các thuốc Tegretol, Olanzapin. Theo dõi sau 1 năm điều trị (28/6/2022), BN tỉnh táo, tiếp xúc được, không còn cơn động kinh, không còn rối loạn tâm thần, vận động hồi phục, không còn liệt, điểm mRS là 0 điểm. Tuy nhiên BN bị rối loạn ngôn ngữ quên, mất đọc, mất viết.



H1. MRI sọ não 14/6/2021 của BN tại phòng khám tư sau khởi phát triệu chứng 2 ngày



H2. MRI sọ não của BN tại Bệnh viện Bạch Mai 18/6/2022



Hình 3. MRI sọ não của BN tại Bệnh viện Quân y 103 27/7/2021



Hình 4. BN N.V.T sau khi ra viện 11 tháng (Ảnh chụp tháng 7/2022)

III. BÀN LUẬN

Trường hợp viêm não kháng thụ thể NMDA được kích hoạt bởi viêm não do HSV được báo cáo lần đầu tiên vào năm 2012 [8]. Cho đến nay, cơ chế được đồng thuận nhiều nhất là nhiễm vi rút hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là nhiễm vi rút herpes simplex, dẫn đến tổn thương viêm nặng thùy não phía ngoại vi và hoại tử mô, gây ra tiếp xúc với yếu tố quyết định kháng nguyên thụ thể NMDA và kích hoạt phản ứng tự miễn

dịch. Kháng thể kháng thụ thể NMDA được tạo ra trong hệ thần kinh trung ương cũng có thể xâm nhập vào máu ngoại vi qua hàng rào máu não bị tổn thương và làm cho kháng thể này dương tính trong máu [9].

Việc xác định sự tồn tại các kháng thể đối với NMDAR và các protein tiếp hợp khác đã cung cấp bằng chứng cho các giả thuyết trước đây là triệu chứng tái phát sau viêm não do HSV (hoặc chứng múa giật sau viêm não do HSV) có thể qua trung gian miễn dịch, từ đó nâng cao nhận thức của thầy thuốc về biến chứng này ở trẻ em và người lớn [7]. Trước đây, cơ chế bệnh sinh qua trung gian miễn dịch thường không được đưa ra, hoặc được coi là diễn biến muộn của bệnh, giải thích cho sự chậm trễ đáng kể trong liệu pháp miễn dịch. Ngoài kháng thể kháng NMDAR, bệnh nhân có thể có các kháng thể với GABAR hoặc các kháng nguyên bề mặt tế bào thần kinh khác. Trong ca lâm sàng này của chúng tôi, BN xuất hiện các triệu chứng thần kinh mới (rối loạn nhận thức, tâm thần và sau đó tiến triển đến hôn mê, động kinh, và liệt nửa người) ngay sau khi kết thúc đợt điều trị viêm não do HSV khoảng gần 2 tuần. Trong thời gian khi bệnh nhân mới vào viện, chúng tôi còn nghi ngờ

có thể BN bị một đợt tái hoạt động trở lại của HSV, và quyết định điều trị lại một đợt Acyclovir nhưng lâm sàng không có hiệu quả tương xứng với kết quả xét nghiệm PCR-HSV trong dịch não tủy âm tính. Và sau khi BN vào khoa 2 tuần thì chúng tôi mới xác định được nguyên nhân các triệu chứng rối loạn thần kinh mới biểu hiện của bệnh nhân là do viêm não tự miễn với anti-NMDAR. Ngay sau đó BN được điều trị bằng các liệu pháp miễn dịch. Một số nghiên cứu cũng đưa ra nhận định, không phải bệnh nhân nào xuất hiện các bệnh lý thần kinh qua trung gian miễn dịch (viêm não tự miễn) sau viêm não do HSV cũng được phát hiện, gây ra sự chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị cho BN. Vì vậy, các nhà khoa học đưa ra khuyến cáo bệnh nhân viêm não do HSV nên được theo dõi cẩn thận để phát hiện bất kỳ triệu chứng nào tái phát, các triệu chứng tổn thương thần kinh cũ nặng lên hoặc phát triển các thay đổi hành vi-tâm thần có hoặc không kèm theo cử động bất thường. Bất kỳ triệu chứng nào trong số này đều cần cảnh giác về sự tái phát của virus hoặc một biến chứng qua trung gian miễn dịch [10]. Ở BN này, sau khi điều trị viêm não do HSV, BN đã hồi phục tương đối tốt chỉ còn một số thiếu sót thần kinh như giảm trí nhớ, nói có lúc không phù hợp chủ đề, nhưng trong đợt bệnh tiến triển mới, BN biểu hiện triệu chứng rối loạn tâm thần, đầu tiên là nói nhiều, không đúng chủ đề, sau đó là kích thích, rối loạn tâm thần và chuyển sang hôn mê. Đặc điểm lâm sàng ở BN của chúng tôi cũng khá tương đồng với các nghiên cứu khác. Trước khi viêm não tự

miễn bị kích hoạt, tất cả các bệnh nhân đều có thể hợp tác, giao tiếp và thực hiện một số hoạt động sinh hoạt hàng ngày tuy vẫn còn các hạn chế gây ra bởi các vùng hoại tử do virus gây ra (thường ảnh hưởng đến trí nhớ ngắn hạn và ngôn ngữ). Tuy nhiên, đặc điểm lâm sàng này trái ngược với triệu chứng lâm sàng quan sát được trong đợt hoạt động của viêm não tự miễn, khi hầu hết bệnh nhân bị kích động, hung hăng, không hợp tác, một số có ý định tự tử, co giật hoặc giảm mức độ ý thức tiến đến hôn mê [10]. Như vậy, trong trường hợp BN sau viêm não do HSV mà xuất hiện các triệu chứng rối loạn tâm thần hoặc các thiếu sót thần kinh mới, hoặc sự nặng lên của các thiếu sót thần kinh sẵn có thì cần được xét nghiệm dịch não tủy và kháng thể bề mặt tế bào thần kinh (chủ yếu là NMDAR) để chẩn đoán các đợt tái phát qua trung gian miễn dịch sau viêm não do HSV, và cần được xem xét ở tất cả bệnh nhân. Nếu kháng thể NMDAR âm tính nên xét nghiệm tìm các kháng thể khác. Điều này sẽ giúp chúng ta chẩn đoán nhanh chóng và đưa ra liệu pháp miễn dịch dùng cho BN nhằm cải thiện các triệu chứng và ảnh hưởng có lợi đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và gia đình họ. Với BN trong báo cáo của chúng tôi, nếu được phản xạ sớm và làm XN kháng thể tự miễn sớm thì BN sẽ được chẩn đoán xác định và điều trị bằng liệu pháp miễn dịch sớm hơn 1 tuần. Trong trường hợp đó, ngay sau khi được điều trị bằng Corticoid liều xung sớm hơn, BN có thể đã phục hồi mà không cần đến liệu pháp chuyển đổi huyết tương?

Ngoài ra, xét về khía cạnh điều trị, ở BN của chúng tôi, dù điều trị bằng liệu pháp miễn dịch ban đầu là Corticoid liệu xung chưa mang lại hiệu quả, nhưng việc điều trị tiếp theo bằng một liệu pháp miễn dịch khác là chuyển đổi huyết tương đã mang lại hiệu quả điều trị tốt cho BN. Như vậy, ở BN này, triệu chứng viêm não tự miễn của BN đáp ứng với liệu pháp điều trị miễn dịch, và cần sự kết hợp thêm liệu pháp miễn dịch khác khi liệu pháp ban đầu chưa cho kết quả như mong muốn. Một yếu điểm trong nghiên cứu của chúng tôi đó là chưa xét nghiệm để định lượng anti-NMDAR trước và sau điều trị.

IV. KẾT LUẬN

Trong trường hợp BN sau viêm não do HSV xuất hiện các triệu chứng rối loạn tâm thần hoặc các thiếu sót thần kinh mới, hoặc sự nặng lên của các thiếu sót thần kinh sẵn có thì cần được xét nghiệm dịch não tủy và kháng thể bề mặt tế bào thần kinh (chủ yếu là NMDAR) để chẩn đoán các đợt tái phát qua trung gian miễn dịch sau viêm não do HSV. Nếu kháng thể NMDAR âm tính nên xét nghiệm tìm các kháng thể khác. Khi điều trị viêm não tự miễn sau viêm não do HSV có thể kết hợp thêm liệu pháp miễn dịch khác khi liệu pháp miễn dịch ban đầu chưa cho kết quả như mong muốn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dalmau, J., et al., Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis

associated with ovarian teratoma. *Annals of neurology*, 2007. 61(1): p. 25-36.

2. Liang, Z., et al., Teratoma-associated anti-NMDAR encephalitis: two cases report and literature review. *Medicine*, 2017. 96(49).
3. Mutti, C., et al., A case of reversible anti-NMDA-receptor encephalitis: neuropsychological and neuroradiological features. *Neurological Sciences*, 2017. 38(12): p. 2231-2236.
4. Beretta, F., et al., A case of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with glioma of the pons. *Journal of Clinical Neurology*, 2019. 15(1): p. 125-127.
5. Sköldenberg, B., et al., Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *Journal of neurology*, 2006. 253(2): p. 163-170.
6. Schleede, L., et al., Pediatric herpes simplex virus encephalitis: a retrospective multicenter experience. *Journal of child neurology*, 2013. 28(3): p. 321-331.
7. Armangue, T., et al., Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Annals of neurology*, 2014. 75(2): p. 317-323.
8. Prüss, H., et al., N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in herpes simplex encephalitis. *Annals of neurology*, 2012. 72(6): p. 902-911.
9. Obi, C.A., et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis triggered by emotional stress. in *Baylor University Medical Center Proceedings*. 2019. Taylor & Francis.
10. Armangue, T., et al., Autoimmune post-herpes simplex encephalitis of adults and teenagers. *Neurology*, 2015. 85(20): p. 1736-1743.