

VIÊM NÃO – MÀNG NÃO DO HHV-7 Ở TRẺ EM: BÁO CÁO CA BỆNH

Nguyễn Hữu Hiếu*, Nguyễn Thành Nam, Đỗ Hoàng Hải

Bệnh viện Bạch Mai

TÓM TẮT

Human Herpes virus 7 (HHV-7) là một loại virus phổ biến thuộc phân họ β -Herpesvirinae. Người ta biết rất ít về mối liên quan về đặc điểm lâm sàng với sự xâm lấn thần kinh của HHV-7 ở trẻ em có hệ miễn dịch bình thường. Chúng tôi báo cáo 01 ca bệnh trẻ nam 9 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, nhập viện tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai, được chẩn đoán viêm não - màng não do HHV-7 dựa vào kết quả phân lập được trong dịch não tủy bằng phương pháp PCR đa môi. Trẻ được nhập viện trong tình trạng sốt cao, co giật, lơ mơ, hội chứng màng não rõ, có biến đổi dịch não tủy, MRI sọ não có hình ảnh tổn thương vị trí hồi thái dương trong, đồi thị và cuống não bên phải. Trẻ được chẩn đoán: viêm não - màng não do HHV-7, được điều trị bằng kháng sinh Ceftriaxone kết hợp Acyclovir 21 ngày. Sau điều trị, trẻ bị di chứng liệt nửa người trái, rối loạn cảm xúc hành vi, rối loạn cơ tròn. Bệnh cảnh lâm sàng viêm não - màng não do HHV-7 ở trẻ em rất đa dạng, hiện nay không có bằng chứng nào về tác dụng điều trị của liệu pháp kháng virus đối với nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương liên quan đến HHV-7.

Từ khóa: Viêm não, viêm màng não, HHV-7, acyclovir, trẻ em.

MENINGOENCEPHALITIS DUE TO HHV-7 INFECTION IN CHILDREN: CASE REPORT

Nguyen Huu Hieu*, Nguyen Thanh Nam, Do Hoang Hai

Bach Mai Hospital

Human herpesvirus-7 (HHV-7) is a ubiquitous virus belonging to the β -herpesvirinae subfamily. Little is known about the association of clinical features with neuroinvasiveness of HHV-7 in immunocompetent children. We report a case of a 9-year-old male child, previously healthy, hospitalized at the Pediatric Center of Bach Mai Hospital, diagnosed with meningoencephalitis caused by HHV-7 based on results of isolation in cerebrospinal fluid by multiplex PCR method. He was admitted to the hospital with high fever, seizures, drowsiness, clear meningeal syndrome, cerebrospinal fluid changes, brain MRI showed damage to the medial temporal gyrus, thalamus and lateral brain stem. Right. The child was diagnosed with: encephalitis - meningitis caused by HHV-7, treated with the antibiotic Ceftriaxone combined with Acyclovir for 21 days. The child suffered from left hemiplegia, emotional and behavioral disorders, and circular muscle disorders. The clinical picture of meningoencephalitis caused by HHV-7 infection in children is very diverse. There is currently no evidence of a therapeutic effect of antiviral therapy for HHV-7-associated central nervous system infections.

Key words: Encephalitis, meningitis, HHV-7, acyclovir, children.

Nhận bài: 07-11-2023; Phản biện: 17-01-2024; Chấp nhận: 28-02-2024

Người chịu trách nhiệm: Nguyễn Hữu Hiếu

Email: Hieuhuunguyen.fsh@gmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Bạch Mai

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Human Herpes virus 7 (HHV-7) là một loại virus phổ biến thuộc phân họ β -Herpesvirinae và có bộ gen DNA sợi kép, được phân lập lần đầu tiên từ tế bào T CD4+ của một người khỏe mạnh vào năm 1990 bởi Frenkel và cộng sự [1], [2]. Virus có khả năng tồn tại suốt đời và dễ dàng tái hoạt động ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch [1], [3]. Nhiễm HHV-7 nguyên phát xảy ra chủ yếu ở trẻ nhỏ, khoảng 65% có bằng chứng nhiễm trùng khi được 2 tuổi và 0,9% có huyết thanh dương tính lúc 5 tuổi [1]. Trên thực tế, 70% trẻ em trên toàn thế giới bị nhiễm HHV-7 vào một thời điểm nào đó trước 5 tuổi qua đường hô hấp hoặc sữa mẹ [4]. HHV-7 rất phổ biến ở người khỏe mạnh, với hơn 90% người trưởng thành có huyết thanh dương tính với virus, dẫn đến sự lây truyền phổ biến nhất từ người lớn đến trẻ em trong cùng một gia đình [4],[5]. Nhiễm HHV-7 thường xảy ra ở thời thơ ấu nhưng đạt đỉnh điểm ở độ tuổi khoảng 3 tuổi, tuy nhiên thường không có triệu chứng [6]. Nhiễm HHV-7 nguyên phát có liên quan tới một số biểu hiện lâm sàng ở trẻ nhỏ bao gồm sốt phát ban, sốt không phát ban, co giật do sốt và tình trạng động kinh, cũng có thể gây viêm màng não ở trẻ em [1],[6]. Người ta biết rất ít về cách HHV-7 có thể xâm nhập vào hàng rào máu não và gây ra sự xâm lấn hệ thần kinh trung ương [4].

Chẩn đoán được thực hiện bằng cách sử dụng kết quả xét nghiệm virus và huyết thanh học (ELISA), PCR định tính và bán định lượng. Việc phân lập virus từ huyết thanh thường khẳng định vai trò của nó trong sự phát triển tình trạng sốt hiện tại. Bệnh phẩm cũng có thể là dịch não tủy và các mẫu mô thu được trong quá trình thu thập [7]. Về vấn đề điều trị nhiễm HHV-7 vẫn còn nhiều tranh cãi. Không có cơ sở lâm sàng nào yêu cầu điều trị nhiễm HHV-7 được xác định.

Ở Việt Nam chưa có nhiều báo cáo về tổn thương thần kinh liên quan đến nhiễm HHV-7 ở trẻ em. Trong nghiên cứu này, chúng tôi xin báo cáo 01 ca bệnh được chẩn đoán màng não - màng não do HHV-7 vào điều trị tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai, dựa vào kết quả

PCR đa môi trong dịch não tủy dương tính với HHV-7, để tìm hiểu về các mối liên quan giữa lâm sàng, xét nghiệm và điều trị tổn thương thần kinh liên quan tới nhiễm HHV-7 ở trẻ em.

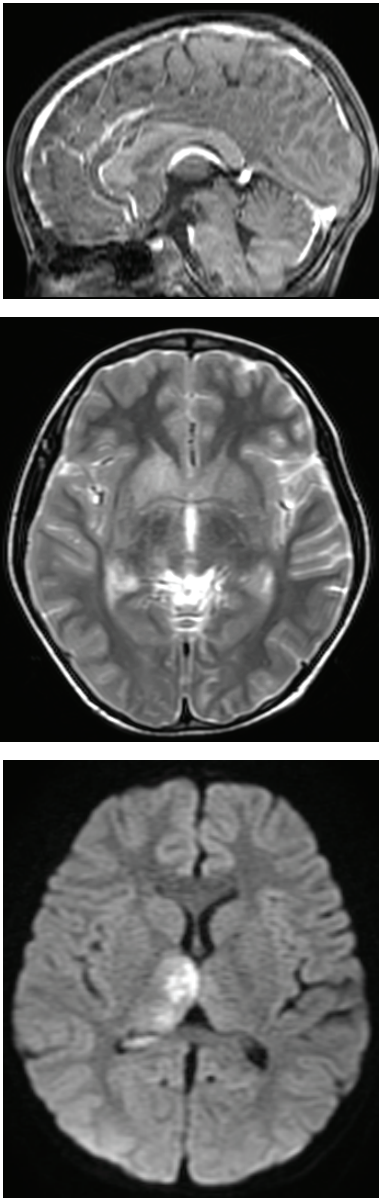
II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ nam, 9 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, vào viện vì sốt, nôn, co giật toàn thân. Bệnh diễn biến 5 ngày trước vào viện, trẻ xuất hiện sốt liên tục, cao nhất 38°C kèm co giật toàn thân 1 cơn, nôn nhiều, sau đó lơ mơ, lúc nhớ lúc quên, được gia đình đưa tới Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai trong tình trạng lâm sàng: lơ mơ, Glasgow 13 điểm; liệt nửa người trái, cơ lực tay và chân 3/5; hội chứng màng não rõ (gáy cứng, Kernig (+), Bruzinski (+)); mạch: 95 lần/phút; huyết áp: 90/60 mmHg; sốt 39°C. Trẻ được chẩn đoán sơ bộ: theo dõi viêm não - màng não, được xử trí làm các xét nghiệm máu cơ bản, chọc dịch não tủy và liên hệ chụp MRI sọ não cấp.

Các kết quả cho thấy, xét nghiệm máu: Bạch cầu (BC): 24,43 G/l, BC đa nhân trung tính: 85,0%, BC lympho: 9,0%; CRP: 203,6 mg/l. Dịch não tủy: dịch trong, áp lực tăng nhẹ, có 244 BC/mm³, BC đa nhân trung tính: 70%, BC lympho: 30%; protein: 0,64 g/l; Glucose: 2,9 mmol/l; Pandy (+). Kết quả nuôi cấy máu và nuôi cấy dịch não tủy âm tính. PCR đa môi dịch não tủy HHV-7 dương tính. Xét nghiệm ELISA Viêm não Nhật Bản (JEV) trong máu âm tính. MRI sọ não: hình ảnh tổn thương không nắm thuốc vị trí hồi thái dương trong, đối thị, cuống não bên phải.

Trẻ được chẩn đoán viêm não - màng não do HHV-7, được tiến hành điều trị bằng kháng sinh Ceftriaxone liều 100 mg/kg/ngày, kết hợp Acyclovir liều 60 mg/kg/ngày trong 21 ngày, chống phù não bằng Manitol. Sau 6 ngày điều trị, trẻ hết sốt, tỉnh hơn, G14 điểm, còn liệt nửa người trái, cơ lực tay và chân 4/5, đau đầu vùng thái dương, không rõ hội chứng màng não, rối loạn cảm xúc hành vi (lúc nhớ lúc quên, có lúc nói cười một mình, tiếp xúc chậm), đại tiểu tiện không tự chủ, trẻ được tiến hành chọc lại dịch não tủy, kết quả cho thấy chỉ còn 30 BC/mm³, BC đa nhân trung tính: 40%, protein: 0,47 g/l; Pandy (+), trẻ được tiếp tục điều trị liệu trình đủ 21 ngày

kháng sinh Ceftriaxone kết hợp Acyclovir truyền tĩnh mạch. Kết quả chọc lại dịch não tủy lần 3 chỉ còn 8 BC/mm³, PCR đa mỗi dịch não tủy cho kết quả âm tính, tuy nhiên sau điều trị trẻ vẫn còn bị biến chứng liệt nửa người trái, cơ lực tay và chân 4/5, rối loạn cơ tròn và các rối loạn cảm xúc hành vi do đó trẻ được chuyển sang Trung tâm Phục hồi chức năng, Bệnh viện Bạch Mai sau 24 ngày để điều trị tiếp.



Hình 1. Hình ảnh tổn thương não trên MRI sọ não của trẻ bị viêm não - màng não do HHV-7

III. BÀN LUẬN

Trong số họ virus Herpes, nhiều virus được biết là có tính hướng thần kinh cao và gây ra các triệu chứng thần kinh trung ương và ngoại biên. Tuy nhiên, giống như các loại virus hướng thần kinh khác, sự liên quan về đặc điểm lâm sàng với tổn thương của hệ thần kinh trung ương do HHV-7 còn rất ít và chỉ mới được nghiên cứu gần đây [8].

Chúng tôi báo cáo 01 ca bệnh, trẻ nam 9 tuổi, vào nhập viện tại Trung tâm Nhi khoa, Bệnh viện Bạch Mai, được chẩn đoán viêm não - màng não do HHV-7 dựa vào kết quả phân lập được trong dịch não tủy bằng phương pháp PCR đa mỗi. Nghiên cứu của tác giả Schwartz và cộng sự cho thấy tuổi trung bình là 10 tuổi, hay gặp hơn ở trẻ nam [1]. Nghiên cứu tổng hợp của tác giả Fatkullina về nhiễm virus HHV-7 ở trẻ em cũng chỉ ra đơn nhiễm HHV-7 không phổ biến và hay gặp ở lứa tuổi từ 7 đến 14 tuổi, tỷ lệ gặp nhiều hơn ở trẻ trai (chiếm 62,5%) [7]. Trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi có tiền sử hoàn toàn khỏe mạnh, bệnh diễn biến rất cấp tính trong 5 ngày, điều này đặt ra giả thuyết đợt viêm não màng não đợt này có phải là nhiễm trùng nguyên phát hay tái hoạt động của virus HHV-7 ở những bệnh nhân có nhiễm trùng tiên phát trước 5 tuổi. Nghiên cứu của tác giả Schwartz và cộng sự về nhiễm HHV-7 tiên phát muộn liên quan bệnh lý thần kinh cho thấy nhiễm HHV-7 nguyên phát ở người hầu như phổ biến ở trong 5 năm đầu đời và có liên quan đến nguyên nhân gây các ra triệu chứng ngoại ban, co giật do sốt và trạng thái động kinh có sốt [1]. Theo một nghiên cứu tại Anh và Ireland, nhiễm trùng nguyên phát của HHV-7 chiếm tỷ lệ đáng kể ở trẻ dưới 2 tuổi, chiếm 17%, thường kèm các triệu chứng sốt và co giật phải nhập viện [9]. Từ nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trên cho thấy có mối liên quan giữa nhiễm HHV-7 đợt cấp tính với các nhiễm trùng nguyên phát khởi phát sớm trước 5 tuổi.

Về đặc điểm lâm sàng, ca bệnh của chúng tôi có đầy đủ các triệu chứng của viêm não và viêm màng não, trẻ có sốt, rối loạn ý thức kéo dài trên 24 giờ, co giật, có hội chứng màng não rõ, kèm biểu hiện của liệt nửa người, rối loạn cơ tròn.

Ngoài ra trẻ còn có biểu hiện rối loạn về cảm xúc hành vi như lúc nhớ lúc quên, dễ cáu gắt hoặc hạn chế tiếp xúc xã hội. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của tác giả Thomas Foadelli về bệnh não do HHV-7 ở trẻ em, 5/12 (41,7%) bị sốt và không có bệnh nhân nào có biểu hiện điển hình của ngoại ban dưới da. Tất cả đều biểu hiện các triệu chứng khởi phát cấp tính hoặc bán cấp tính của các triệu chứng thần kinh trung ương: 7/12 có triệu chứng viêm màng não và 5/12 có các biểu hiện tâm thần kinh nổi bật. Trong số 7 bệnh nhân bị viêm não màng não, 2 bệnh nhân bị viêm não tủy lan tỏa cấp tính (ADEM) và 1 bệnh nhân bị viêm não tủy xuất huyết cấp tính (AHEM) [8]. Một nghiên cứu tổng hợp ở Nga trên 56 trẻ từ 2 đến 18 tuổi được chẩn đoán nhiễm HHV-7 cho thấy sự xuất hiện của các triệu chứng như viêm amidan tái phát, hạch cổ hoặc hạch dưới hàm sưng to đơn độc, sốt chu kỳ, viêm họng, bệnh đường hô hấp tái phát kết hợp với gan - và/hoặc lách to, mệt mỏi và đau đầu thường liên quan đến nhiễm HHV-7 [7]. Nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy nhiễm HHV-7 người lớn có hệ miễn dịch bình thường hiếm gặp và là nguyên nhân gây ra các tổn thương hệ thần kinh trung ương (viêm não, viêm màng não, động kinh) với các triệu chứng thường gặp là sốt, nôn, đau đầu, rối loạn ý thức và co giật [2],[4],[10],[11].

Về đặc điểm cận lâm sàng, ca bệnh của chúng tôi có biến đổi dịch não tủy rõ, số lượng BC lúc đầu là 244 BC/mm³, trong đó tăng chủ yếu BC đa nhân trung tính 70%, protein dịch não tủy tăng 0,64 g/l, xét nghiệm PCR đa môi cho kết quả dương tính với virus HHV-7, nuôi cấy dịch não tủy cho kết quả âm tính. MRI sọ não: hình ảnh tổn thương không nắm thuốc vị trí hồi thái dương trong, đồi thị, cuống não bên phải. Nghiên cứu của tác giả Schwartz và cộng sự trên 8 trẻ bị viêm màng não và 7 trẻ bị viêm màng não do HHV-7 cho thấy số lượng BC dịch não tủy trung bình là 235 BC/mm³ (44 - 1060); BC lympho chiếm ưu thế ở 50%, đa số các trẻ có hình ảnh MRI bình thường [1]. Nghiên cứu tại một trung tâm tại Thổ Nhĩ Kỳ về dịch não tủy của các trẻ mắc HHV-6 và HHV7 cho thấy chỉ có 1 bệnh nhân có 70 BC/mm³ và không thấy tế bào nào ở những bệnh nhân

khác, protein dịch não tủy trung bình là 0,75 g/L (0,11-4,42). Khi chụp MRI sọ não quan sát thấy huyết khối tĩnh mạch não ở 3 bệnh nhân (27,2%). Tần suất huyết khối tĩnh mạch não ở bệnh nhân HHV-7 là 37,5% [6]. Các nghiên cứu trên cho thấy sự biến đổi trong dịch não tủy của các bệnh nhân nhiễm HHV-7 cũng rất khác nhau và việc giải thích kết quả PCR dương tính với DNA HHV-7 trong dịch não tủy rất phức tạp, khó khẳng định HHV-7 là căn nguyên gây bệnh lý thần kinh hay chỉ sự phát hiện hiện virus trong các tế bào bị nhiễm tiềm ẩn hoặc do tái hoạt động không có triệu chứng [1].

Về điều trị, ca bệnh của chúng tôi được điều trị bằng kháng sinh Ceftriaxone liều 100 mg/kg/ngày, kết hợp Acyclovir liều 60 mg/kg/ngày trong 21 ngày, hỗ trợ điều trị chống phù não bằng manitol. Sau khi điều trị, trẻ có cải thiện rõ ràng về mặt lâm sàng và dịch não tủy, tuy nhiên vẫn để lại di chứng liệt nửa người trái, rối loạn cơ tròn và rối loạn cảm xúc hành vi. Nghiên cứu của tác giả Thomas Foadelli trên 12 trẻ viêm não màng não do HHV-7 ở trẻ em thể hoạt động cho thấy tất cả các trẻ đều được dùng nhiều loại thuốc, đặc biệt là thuốc kháng virus (acyclovir) theo kinh nghiệm, 7/12 trẻ được sử dụng kháng sinh (chủ yếu là amoxicillin/axit clavulanic, ceftriaxone và azithromycin) và thuốc chống viêm (ibuprofen, paracetamol, corticosteroid). Ngoài ra, thuốc chống động kinh hoặc thuốc an thần gây ngủ có liên quan tùy theo biểu hiện lâm sàng [8]. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy sự không thống nhất về điều trị nhiễm HHV-7 ở người. Điều trị bằng thuốc kháng virus thường không cần thiết đối với nhiễm trùng HHV-7 vì hầu hết các trường hợp nhiễm trùng đều không có triệu chứng hoặc tự khỏi. Không có phương pháp điều trị tiêu chuẩn nào cho các biến chứng thần kinh liên quan đến HHV-7 được thiết lập, Acyclovir cũng được sử dụng để điều trị bệnh viêm não do herpes simplex, nhưng phương pháp này vẫn còn gây tranh cãi vì acyclovir và các thuốc phụ thuộc thymidine kinase khác chỉ có hiệu quả thấp đối với HHV-7. Các lựa chọn thay thế như ganciclovir, cidofovir, foscarnet và liệu pháp immunoglobulin tĩnh mạch đã được sử dụng trong một số nghiên cứu tuy nhiên hiệu

quả không rõ ràng, cũng có một số trường hợp được báo cáo là cải thiện mà không cần dùng thuốc kháng virus [4],[11],[12]. Nhìn chung, việc điều trị viêm não màng não liên quan đến nhiễm HHV-7 ở người vẫn còn hạn chế và chưa thống nhất.

IV. KẾT LUẬN

Bệnh cảnh lâm sàng viêm não - màng não do HHV-7 ở trẻ em rất đa dạng. Việc xác định nhiễm HHV-7 là nhiễm trùng nguyên phát hay tái hoạt động từ thời kỳ thơ ấu gây nên bệnh cảnh viêm não màng não còn nhiều khó khăn trong chẩn đoán. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trẻ được điều trị bằng nhiều loại thuốc theo kinh nghiệm bao gồm acyclovir và kháng sinh, mặc dù không có bằng chứng nào về tác dụng điều trị của liệu pháp kháng virus đối với nhiễm trùng hệ thần kinh trung ương liên quan đến HHV-7. Cần có thêm nhiều nghiên cứu khác trong tương lai để tìm ra phương pháp chẩn đoán chính xác và điều trị hiệu quả cho các biến chứng thần kinh liên quan đến HHV-7.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Schwartz KL, Richardson SE, Ward KN et al.** Delayed primary HHV-7 infection and neurologic disease. *Pediatrics* 2014;133(6):e1541-1547. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3344>
2. **Farahani MS, Yarmohammadi H, Motevalizadeh SA et al.** Meningitis associated with HHV-7 in an Iranian immunocompetent adolescent girl. *Japan Neurovirol* 2023;29(3):346-349. <https://doi.org/10.1007/s13365-023-01127-1>
3. **Li Y, Qu T, Li D et al.** Human herpesvirus 7 encephalitis in an immunocompetent adult and a literature review. *Virology* 2022;19(1):200-206. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01925-9>
4. **Fares R, Matar M.** Human herpesvirus-7 meningitis in an immunocompetent adult patient: a case report. *Future Sci OA* 2023;9(8):21-26. <https://doi.org/10.2144/fsoa-2023-0021>
5. **Bharucha T, Houlihan CF, Breuer J.** Herpesvirus Infections of the Central Nervous System. *Semin Neurol* 2019;39(3):369-382. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1687837>
6. **Şener Okur D, Pota Ü, Güngör O et al.** Evaluation of pediatric patients with Human Herpes Virus-6 and/or Human Herpes Virus-7 detected in cerebrospinal fluid: a single center experience. *Pamukkale Medical Journal* 2022;15(3):531-538. <http://dx.doi.org/10.31362/patd.1104844>
7. **Fatkullina GR, Anokhin VA, Musina AR.** Human Herpes virus 7 infections in children. Clinical and laboratory aspects. *Journal Infectology* 2020;12(5): 114-122. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-5-114-122>.
8. **Foiadelli T, Rossi V, Paolucci S et al.** Human Herpes Virus 7-related encephalopathy in children. *Acta Biomed* 2022; 92(S4):415-424. <https://doi.org/10.23750/abm.v92is4.12664>
9. **Ward KN, Andrews NJ, Verity CM et al.** Human herpesviruses-6 and -7 each cause significant neurological morbidity in Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2005;90(6):619-623. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.062216>
10. **Distefano M, Marino A, Bucello S et al.** Encephalitis associated with human herpesvirus-7 infection in an immunocompetent adult: a challenging case report. *Infectious Diseases & Tropical Medicine* 2019;5:573-575. https://doi.org/10.32113/idtm_201912_573
11. **Aburakawa Y, Katayama T, Saito T et al.** Limbic Encephalitis Associated with Human Herpesvirus-7 (HHV-7) in an Immunocompetent Adult: The First Reported Case in Japan. *Intern Med* 2017;56(14):1919-1923. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.56.8185>
12. **Yi Li, Qiu Ming Deng.** Human Herpesvirus 7 encephalitis manifests with epileptic seizures in an immunocompetent adult and review of the literature. *Research Square* 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2172031/v1>