

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

Viêm não cấp là tình trạng viêm cấp tính nhu mô não, biểu hiện bằng sự rối loạn chức năng thần kinh-tâm thần khu trú hoặc lan tỏa. Bệnh xảy ở khắp nơi trên thế giới, gặp ở mọi lứa tuổi nhưng tỷ lệ mắc cao hơn ở trẻ em. Đây là một tình trạng bệnh lý nặng nề đe dọa tính mạng bệnh nhân và là vấn đề sức khỏe nghiêm trọng của cộng đồng vì tỷ lệ mắc và tử vong còn cao. Việc chẩn đoán viêm não cấp trên thế giới và Việt Nam trước đây còn gặp nhiều khó khăn do chưa có tiêu chuẩn rõ ràng và thiếu xét nghiệm xác định căn nguyên. Vì vậy năm 2013 hội nghị viêm não quốc tế đã chính thức đưa ra đồng thuận về chẩn đoán viêm não.

Tại Việt Nam cho đến nay chưa có công trình nghiên cứu nào áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán mới theo đồng thuận quốc tế về viêm não và đánh giá một cách toàn diện về căn nguyên, lâm sàng và các yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em. Mặt khác, nhờ các tiến bộ về xét nghiệm sinh học phân tử trong các bệnh nhiễm trùng tại Việt nam, các căn nguyên viêm não cấp đã được xác định nhiều hơn, chuẩn xác hơn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài **“Nghiên cứu căn nguyên, đặc điểm dịch tễ học lâm sàng, cận lâm sàng và yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em Việt Nam”** nhằm các mục tiêu sau:

1. *Xác định căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp ở trẻ em  $\geq 1$  tháng tuổi tại Bệnh viện Nhi Trung ương từ 1/2014 đến 12/2016.*
2. *Mô tả đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm não cấp ở trẻ em theo một số căn nguyên thường gặp.*
3. *Xác định một số yếu tố tiên lượng nặng của bệnh viêm não cấp do các căn nguyên thường gặp ở trẻ em.*

### TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Viêm não cấp là bệnh lý do nhiều nguyên nhân gây trong đó các nguyên nhân xác định được phần lớn là do nhiễm virus, tuy nhiên tỷ lệ chưa xác định được căn nguyên còn cao ngay cả ở những nước phát triển trên thế giới.

Việc chẩn đoán sớm cũng như xác định đúng căn nguyên gây và các yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em góp phần theo dõi và điều trị đúng làm giảm tỷ lệ tử vong và di chứng của viêm não cấp. Đồng thời giúp các nhà hoạch định chính sách xây dựng kế hoạch phòng bệnh hiệu quả. Vì thế đề tài có tính cấp thiết và giá trị thực tiễn.

## ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đây là lần đầu tiên nghiên cứu tại Việt Nam áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não theo đồng thuận quốc tế năm 2013 và cung cấp thông tin tương đối toàn diện về căn nguyên, dịch tễ học lâm sàng và các yếu tố tiên lượng viêm não cấp ở trẻ em. Kết quả nghiên cứu cho thấy:

+ Tỷ lệ xác định chắc chắn căn nguyên gây viêm não cấp đã đạt tới 57,6% và tỉ lệ xác định căn nguyên có thể gây là 6,7% - lần đầu tiên ở Việt Nam chúng tôi xác định được những căn nguyên gây viêm não tìm thấy ở ngoài dịch não tủy.

+ Nhiều căn nguyên viêm não cấp lần đầu tiên tìm thấy ở Việt Nam như: Rickettsia, Human herpes virus 6 (HHV6) và một số căn nguyên có thể như: Cúm B, M. pneumonia, Rotavirus, Virus hợp bào hô hấp (RSV).

+ Viêm não cấp do phế cầu thường xảy ra ở lứa tuổi nhũ nhi, viêm não Nhật Bản (VNNB) chủ yếu xảy ra ở lứa tuổi lớn hơn.

+ Triệu chứng co giật cục bộ gặp nhiều nhất do virus Herpes (HSV), co giật toàn thân chủ yếu gặp do VNNB

+ Viêm não cấp không rõ nguyên nhân có tỉ lệ tử vong cao nhất 15,6%. Viêm não cấp do HSV có tỉ lệ di chứng cao nhất 46,8%.

+ Nghiên cứu đã phát hiện 5 yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân VNNB khi phân tích hồi qui logistic đơn biến: điểm glasgow lúc vào viện  $\leq 8$ , điểm Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, bệnh nhân có rối loạn trương lực cơ và có hình ảnh bất thường trên phim MRI sọ não nhưng không tìm được yếu tố độc lập khi phân tích đa biến.

+ Nghiên cứu phát hiện ra 4 yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp HSV khi phân tích hồi qui logistic đơn biến là: thờ máy, điểm Glasgow vào viện  $\leq 8$  điểm, co giật  $> 5$  lần/ngày, rối loạn trương lực cơ. Sau khi phân tích hồi qui đa biến logistic chỉ có co giật  $> 5$  lần/ngày là yếu tố độc lập.

+ Có 5 yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu khi phân tích hồi qui logistic đơn biến là: điểm Glasgow lúc vào viện  $\leq 8$ , rối loạn trương lực cơ, tiểu cầu  $< 150$ , protein DNT  $> 5g/l$  nhưng không tìm được yếu tố độc lập khi phân tích đa biến

+ Có 5 yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp KRNN khi phân tích hồi qui đơn biến logistic là: Điểm Glasgow lúc vào viện  $\leq 8$ , điểm Glasgow giảm sau 24 giờ, co giật  $> 5$  lần/ngày, rối loạn trương lực cơ và có hình ảnh bất thường trên phim CT nhưng không tìm được yếu tố độc lập khi phân tích đa biến.

## BỘ CỤC LUẬN ÁN

Luận án có 139 trang chính thức, bao gồm 6 phần: Đặt vấn đề (2 trang), Chương 1: Tổng quan (32 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (22 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (36 trang), Chương 4: Bàn luận (43 trang), Kết luận (3 trang), Kiến nghị (1 trang).

Trong luận án có 38 bảng, 10 biểu đồ, 1 lưu đồ, 2 phụ lục và danh sách bệnh nhân.

Luận án có 158 tài liệu tham khảo, trong đó có 13 tài liệu tiếng Việt, 145 tài liệu tiếng Anh.

## Chương 1: TỔNG QUAN

### 1.1. Dịch tễ học và nguyên nhân viêm não cấp

Trước 2013, tỉ lệ viêm não cấp trên thế giới rất khó đánh giá do có sự khác nhau về định nghĩa, tiêu chuẩn chẩn đoán và hệ thống báo cáo. Ngay tại Mỹ, cũng do thiếu các tiêu chuẩn chẩn đoán đặc hiệu và thống nhất nên tỷ lệ viêm não cấp và tỷ lệ xác định được căn nguyên viêm não cấp cũng còn nhiều khác biệt, chưa thật rõ ràng và chắc chắn.

Các yếu tố địa lý như khí hậu, sự hiện diện của dịch bệnh hoặc các vec tơ truyền bệnh cũng như các chương trình tiêm chủng tại địa phương ảnh hưởng đến tỷ lệ viêm não cấp ở từng nơi trên thế giới.

Tại Việt Nam tỷ lệ mắc bệnh viêm não cấp tại cộng đồng chưa có số liệu chính xác, tuy nhiên các theo dõi thống kê đều cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ở trẻ em cao hơn so với người lớn, trẻ nam nhiều hơn trẻ nữ và bệnh thường gặp nhiều hơn vào mùa hè.

Rất nhiều nguyên nhân gây viêm não cấp đã xác định được như virus VNNB, HSV, EV, sởi, rubella, CMV, EBV, thủy đậu, quai bị ngoài ra còn gặp viêm não do vi khuẩn, một vài loại ký sinh trùng và gần đây là căn nguyên viêm não do tự miễn dịch...tuy nhiên số ca viêm não cấp chưa xác định được căn nguyên vẫn chiếm tỷ lệ khá cao.

Từ năm 2014 tại khoa truyền nhiễm Bệnh viện Nhi Trung ương áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp theo đồng thuận quốc tế năm 2013. Nhiều căn nguyên gây viêm não cấp được đề ý, bổ sung và nâng cấp kỹ thuật xét nghiệm từ đó nhiều căn nguyên gây viêm não cấp được xác định như HHV6, phế cầu, *H. influenzae*, tụ cầu, *Escherichia coli*...

### 1.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và các yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp

Triệu chứng của viêm não cấp tính có những khác biệt theo lứa tuổi, trẻ càng nhỏ triệu chứng càng không đặc hiệu. Mặt khác cùng với triệu

chứng sốt thì các triệu chứng khác thường thấy ở hệ thống thần kinh trung ương như đau đầu, buồn nôn có thể gặp ở cả căn nguyên vi khuẩn và virus, cả viêm não cấp cũng như viêm màng não. Tuy nhiên, viêm não do các căn nguyên khác nhau có thể có những gợi ý lâm sàng có ý nghĩa như viêm não do HSV thường ở trẻ nhỏ, hay có dấu hiệu thần kinh khu trú với diễn biến tối cấp, viêm não Nhật Bản thường ở trẻ lớn hơn với dấu hiệu co giật toàn thân và rối loạn tri giác.

Tất cả các bệnh nhân nghi ngờ bị viêm não cấp nên được chọc dịch não tủy (DNT) càng sớm càng tốt - ngay khi nhập viện nếu không có chống chỉ định. Chụp phim cộng hưởng từ (MRI) sọ não nên được thực hiện ngay trong vòng 24 giờ sau khi nhập viện. Biến đổi DNT kèm triệu chứng lâm sàng và hình ảnh gợi ý trên phim MRI có thể xác định hay gợi ý căn nguyên viêm não.

Tiền lượng bệnh nhân viêm não cấp phụ thuộc vào nhiều yếu tố như: thời điểm chẩn đoán, tình trạng nặng của bệnh nhân, mức độ chuyên môn của cơ sở điều trị, căn nguyên gây bệnh, tuổi, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng cũng như đặc tính cá thể của bệnh nhân.

Các căn nguyên gây viêm não cấp khác nhau có các yếu tố tiên lượng khác nhau và hiện chưa có sự thống nhất giữa các nghiên cứu trên thế giới.

## Chương 2

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là tất cả các bệnh nhi trên 1 tháng tuổi có nghi ngờ mắc bệnh viêm não cấp vào Bệnh viện Nhi Trung Ương từ tháng 1 năm 2014 đến hết tháng 12 năm 2016.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của “đồng thuận viêm não cấp quốc tế” năm 2013.

##### 2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp

###### Tiêu chuẩn chính

Bệnh nhân có rối loạn tri giác kéo dài >24 giờ từ nhẹ đến nặng bao gồm: ngủ gà, li bì, kích thích, lú lẫn, hôn mê hoặc thay đổi hành vi và nhân cách (không có bất kỳ nguyên nhân nào khác được xác định).

###### Tiêu chuẩn phụ

- Sốt hoặc tiền sử có sốt  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  trong vòng 72 giờ trước và /hoặc sau khi bị bệnh

- Co giật toàn thân hoặc co giật cục bộ (loại trừ sốt cao co giật)

- Có dấu hiệu thần kinh khu trú
  - DNT có hiện tượng tăng bạch cầu lympho (>5 bạch cầu/ $\mu$ l)
  - Chụp CT hoặc MRI: Có các tổn thương nghi ngờ viêm não cấp
  - \* Chẩn đoán viêm não cấp theo 3 tình huống sau
    - Chẩn đoán “viêm não cấp có thể” - "possible encephalitis" khi bệnh nhân có một tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ.
    - \* Chẩn đoán “viêm não cấp nhiều khả năng” / "viêm não cấp lâm sàng" – "probable encephalitis" khi bệnh nhân có một tiêu chuẩn chính và  $\geq 3$  tiêu chuẩn phụ
    - \* Chẩn đoán “viêm não cấp chắc chắn” / "viêm não cấp khẳng định" - "confirm encephalitis" khi bệnh nhân thuộc một trong hai chẩn đoán trên mà xác định được căn nguyên gây bệnh.
- => Bệnh nhân viêm não cấp được chọn vào nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả ba tình huống trên.

#### 2.1.1.2. Tiêu chuẩn xác định căn nguyên viêm não cấp

##### a./ Nhóm xác định được chắc chắn căn nguyên gây viêm não cấp

Có bằng chứng của virus, vi khuẩn, các yếu tố miễn dịch dựa theo kết quả xét nghiệm PCR hoặc ELISA IgM dương tính đặc hiệu với từng virus, vi khuẩn và các kháng thể đặc hiệu trong DNT.

##### b./ Nhóm căn nguyên có thể

Xác định căn nguyên gây bệnh dựa trên các bệnh phẩm ngoài DNT bằng các phương pháp: nuôi cấy, PCR, ELISA, tìm kháng nguyên và các kháng thể tự miễn tại các dịch cơ thể: máu, dịch tỵ hầu, dịch nội khí quản, phân, nước tiểu...

#### 2.1.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

a/ Bệnh nhân có biểu hiện viêm não cấp được xác định mắc một trong các bệnh sau đây được loại khỏi nghiên cứu

- Viêm não cấp do ngộ độc
- Viêm não cấp do rối loạn chuyển hóa
- Tổn thương não ở bệnh nhân suy thận
- Tổn thương não ở bệnh nhân hôn mê gan

b/ Ca bệnh không đủ dữ liệu để đưa vào nghiên cứu

## 2.2 Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang tất cả các bệnh nhi đủ tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp từ lúc vào viện cho đến khi ra viện từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 12 năm 2016 đều được đưa vào nghiên cứu.

## 2.3. Xử lý số liệu

Các số liệu sau khi thu thập sẽ được mã hóa theo mẫu nhập vào máy tính và xử lý trên phần mềm SPSS 22.0.

Sử dụng kiểm định Kolmogorov-Smirnov để kiểm định biến chuẩn. Tính các tham số thống kê cho biến đã chọn bao gồm trung bình, trung vị, số Mode, độ lệch chuẩn, số lớn nhất, số bé nhất... Sử dụng các thuật toán: kiểm định khi bình phương, kiểm định ANOVA, so sánh trung bình của nhiều biến định lượng.

Sử dụng phương pháp hồi quy logistic đơn biến và đa biến tìm mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và kết quả điều trị.

## 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Việc tiến hành nghiên cứu không ảnh hưởng quy trình chẩn đoán và điều trị bệnh; không có bất kỳ tác hại nào với người bệnh, mà chỉ tiến hành thêm các xét nghiệm xác định căn nguyên trên mẫu bệnh phẩm trong quy trình - nếu xác định thêm căn nguyên sẽ có lợi cho việc chẩn đoán, điều trị và tiên lượng cho người bệnh.

Đã được thông qua hội đồng xét duyệt cấp trường - có sự đồng ý của Ban giám đốc Bệnh viện Nhi Trung ương, Bộ môn Nhi Trường Đại học Y Hà Nội và khoa sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội.

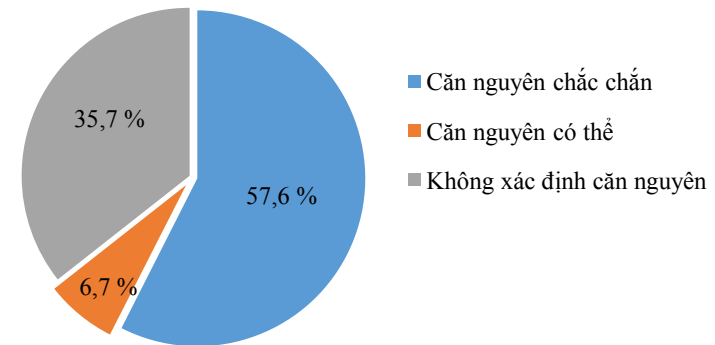
Mọi thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu được bảo mật.

## Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua 3 năm nghiên cứu chúng tôi thu nhận được 861 bệnh nhân viêm não cấp đủ tiêu chuẩn lựa chọn theo nghiên cứu

### 3.1. Căn nguyên viêm não cấp

#### 3.1.1. Tỷ lệ xác định được căn nguyên



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ xác định được căn nguyên viêm não cấp

*Nhận xét:* 496 (57,6 %) bệnh nhân xác định chắc chắn căn nguyên gây viêm não cấp, 6,7% bệnh nhân xác định căn nguyên có thể gây viêm não và 35,7% không xác định được căn nguyên.

**Bảng 3.1: Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp**

Căn nguyên	Chắc chắn		Có thể		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
<b>Virus</b>	403	81,3	26	44,8	429	77,5
<b>Vi khuẩn</b>	89	17,9	16	27,6	105	18,9
<b>Ký sinh trùng</b>	4	0,8	0	0	4	0,7
<b>VNTM</b>	0	0	16	27,6	16	2,9
<b>Tổng</b>	496	100	58	100	554	100

*Nhận xét:* Căn nguyên virus gây viêm não cấp chiếm tỉ lệ cao nhất 77,5% trong đó 81,3% căn nguyên chắc chắn và 44,8% căn nguyên có thể.

### 3.1.2. Phân bố căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp

**Bảng 3.2: Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp do virus**

Căn nguyên	Chắc chắn (n=403)		Có thể (n=26)		Tổng (n=429)	
	n	%	n	%	n	%
VNNB	312	77,4	0	0	312	72,7
HSV	75	18,6	2	7,7	77	17,9
EV	5	1,2	1	3,8	6	1,4
Thủy đậu	1	0,2	5	19,2	6	1,4
EBV	3	0,7	1	3,8	4	0,9
Quai bị	0	0	4	15,4	4	0,9
Dại	3	0,7	0	0	3	0,7
CMV	0	0	3	11,5	3	0,7
Rota	0	0	3	11,5	3	0,7
Sởi	1	0,2	1	3,8	2	0,5
RSV	0	0	2	7,7	2	0,5
HIV	0	0	2	7,7	2	0,5
Dengue	0	0	1	3,8	1	0,2
HHV6	1	0,2	0	0	1	0,2
Cúm B	0	0	1	3,8	1	0,2
VNNB/thủy đậu	1	0,2	0	0	1	0,2
VNNB/EV	1	0,2	0	0	1	0,2

*Nhận xét:* Virus VNNB là căn nguyên gây viêm não cấp hay gặp nhất trong số các căn nguyên virus gây viêm não cấp chiếm 72,7%, virus HSV là căn nguyên virus thứ hai gây viêm não cấp chiếm tỉ lệ 17,9%.

**Bảng 3.3: Phân bố căn nguyên vi khuẩn gây viêm não cấp**

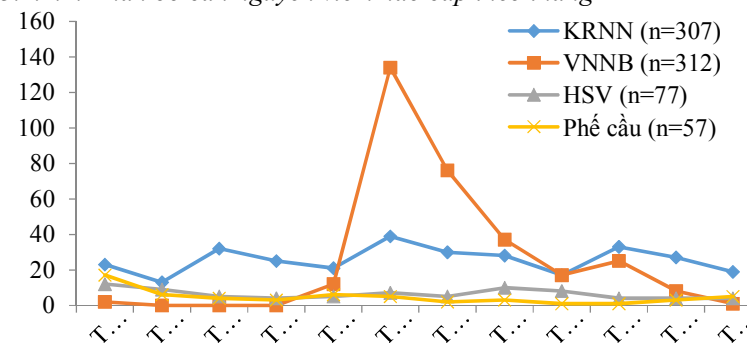
Căn nguyên	Chắc chắn (n=89)		Có thể (n=16)		Tổng (n=105)	
	n	%	n	%	n	%
Phế cầu	56	62,9	1	6,2	57	54,3
Lao	23	25,9	8	50	31	29,5
Tụ cầu	4	4,5	2	12,5	6	5,7
<i>H.influenzae</i>	3	3,4	1	6,2	4	3,8
<i>Rickettsia</i>	1	1,1	1	6,2	2	1,9
<i>M.pneumoniae</i>	0	0	2	12,5	2	1,9
Giang mai	1	1,1	0	0	1	0,9
<i>E.coli</i>	1	1,1	0	0	1	0,9
<i>M.catahalis</i>	0	0	1	6,2	1	0,9

*Nhận xét:* Phế cầu là căn nguyên vi khuẩn gây viêm não cấp hay gặp nhất với tỉ lệ là 54,3%, Lao là căn nguyên vi khuẩn thứ hai gây viêm não cấp với tỉ lệ 29,5%

### 3.2. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm não cấp ở trẻ em theo một số nguyên nhân thường gặp

#### 3.2.1. Một số đặc điểm dịch tễ theo căn nguyên

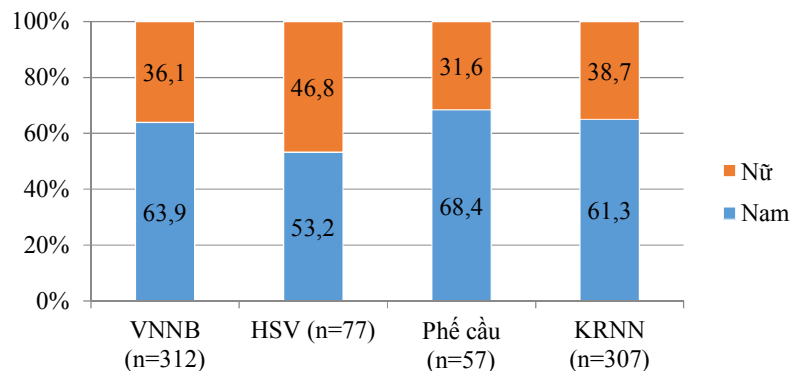
##### 3.2.1.1. Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo tháng



**Biểu đồ 3.2: Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo tháng**

*Nhận xét:* Viêm não cấp do virus VNNB gây bệnh theo mùa rõ rệt với số lượng bệnh nhân cao nhất vào tháng 6, tháng 7, tháng 8 - đặc biệt là tháng 6 hàng năm. Các căn nguyên viêm não cấp khác gây bệnh tản phát tất cả các tháng quanh năm.

### 3.2.1.2. Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp theo giới tính



**Biểu đồ 3.3: Phân bố căn nguyên gây viêm não cấp theo giới tính**

*Nhận xét:* Các căn nguyên gây viêm não cấp do VNNB, phế cầu và nhóm KRNN gặp ở nam nhiều hơn nữ.

### 3.2.1.3. Phân bố lứa tuổi theo các căn nguyên gây viêm não cấp

**Bảng 3.4: Tuổi trung bình bệnh nhân viêm não cấp theo căn nguyên**

Căn nguyên	Tuổi trung bình	n	Trung vị (năm)	Min-Max (năm)
VNNB		312	5,7	0,13-15,75
HSV		77	1,3	0,29-9,58
Phế cầu		57	0,7	0,21-11,25
KRNN		307	4,0	0,13-15,29
Tất cả các bệnh nhân		861	3,5	0,13-15,75

*Nhận xét:* Bệnh nhân VNNB có tuổi trung vị cao nhất là 5,7 tuổi, viêm não cấp do phế cầu và HSV có tuổi trung vị thấp nhất là 0,7 tuổi và 1,3 tuổi.

### 3.3.2. Đặc điểm lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

#### 3.3.2.1. Điểm Glasgow theo căn nguyên

**Bảng 3.5: Điểm Glasgow trung bình khi nhập viện theo căn nguyên**

Căn nguyên	n	Điểm Glasgow trung bình
VNNB (n=312)	312	10,12 ± 1,64
HSV (n=77)	77	10,25 ± 1,51
Phế cầu (n=57)	57	<b>9,39 ± 1,64</b>
KRNN (n=307)	307	10,01 ± 2,07

*Nhận xét:* Bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu có điểm Glasgow trung bình khi vào viện thấp nhất là 9,39 ± 1,64 điểm.

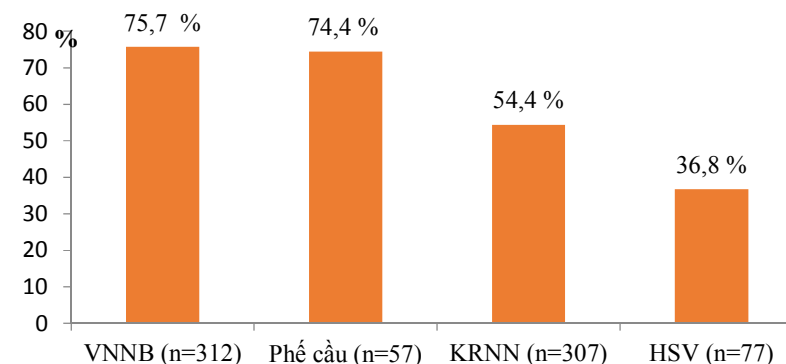
### 3.3.2.2. Triệu chứng co giật theo căn nguyên

**Bảng 3.6: Tính chất co giật theo căn nguyên**

Căn nguyên	Toàn thân		Khứ trú		Co giật >5l/ngày	
	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=222)	162	51,9	60	19,2	28	8,9
HSV (n=76)	21	27,3	55	71,5	35	45,5
Phế cầu (n=43)	15	26,3	28	49,1	3	5,3
KRNN (n=226)	149	48,5	77	25,1	53	17,3
<b>p</b>	<0,001		<0,001		<0,001	

*Nhận xét:* Co giật toàn thân chiếm tỉ lệ cao nhất ở nhóm VNNB chiếm 51,9%. Co giật cục bộ gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp do HSV chiếm 71,5%. Sự khác biệt về triệu chứng co giật, co giật toàn thân, co giật khứ trú và co giật > 5 lần/ngày ở các nhóm căn nguyên là khác nhau với  $p < 0,001$ .

#### 3.3.2.3. Triệu chứng thần kinh khác



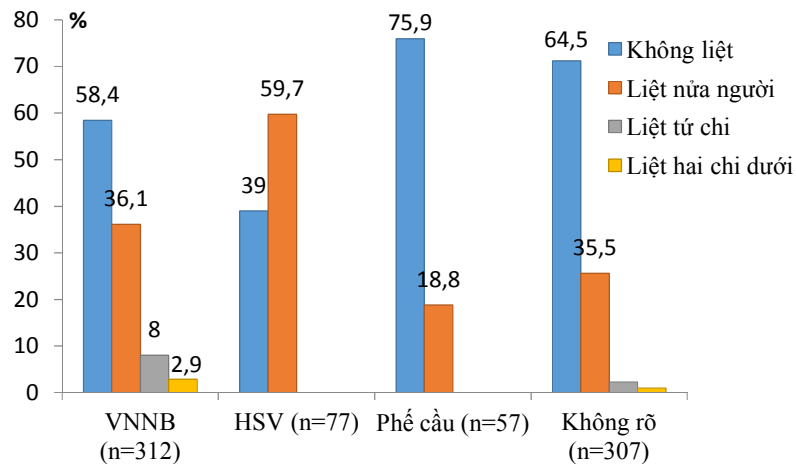
**Biểu đồ 3.4: Triệu chứng cổ cứng theo căn nguyên**

*Nhận xét:* 75,7% VNNB và 74,4% phế cầu có dấu hiệu cổ cứng, trong khi chỉ có 36,8 % bệnh nhân viêm não cấp HSV có dấu hiệu cổ cứng

**Bảng 3.7: Triệu chứng rối loạn trương lực cơ theo căn nguyên**

Triệu chứng	Trương lực cơ bình thường		Tăng trương lực cơ		Giảm trương lực cơ	
	n	%	n	%	n	%
<b>Căn nguyên</b>						
VNNB (n=312)	158	50,6	134	42,9	20	6,4
HSV (n=77)	26	33,8	42	54,5	9	11,7
Phế cầu (n=57)	21	36,8	32	54,3	5	8,8
KRNN (n=307)	150	48,9	134	43,6	23	7,5
<b>p</b>	<0,05		<0,05		<0,05	

*Nhận xét:* Triệu chứng tăng trương lực cơ gặp nhiều nhất ở nhóm bệnh nhân viêm não cấp do HSV và phế cầu với tỉ lệ lần lượt là 54,5% và 54,3%. Giảm trương lực cơ gặp nhiều nhất ở bệnh nhân viêm não cấp do HSV 11,7%

**Biểu đồ 3.5: Triệu chứng liệt chi theo căn nguyên**

*Nhận xét:* Dấu hiệu liệt nửa người gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp do HSV với tỉ lệ 59,7%, VNNB là 36,1%.

#### 3.3.2.4. Xử trí suy hô hấp theo căn nguyên

**Bảng 3.8: Xử trí suy hô hấp theo căn nguyên**

Căn nguyên	Thở máy		Thở oxy		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
VNNB (n=312)	57	18,3	46	14,7	103	33
HSV (n=77)	15	19,5	21	27,3	36	46,8
Phế cầu (n=57)	21	36,8	22	38,6	43	75,4
KRNN (n=307)	88	28,7	39	12,7	127	41,4
<b>p</b>	< 0,001		< 0,001		<0,001	

*Nhận xét:* Bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu có tỉ lệ suy hô hấp cao nhất với 36,8% thở máy và 38,6% thở oxy. Sự khác nhau giữa tỉ lệ suy hô hấp, thở máy và thở oxy giữa các nhóm căn nguyên viêm não cấp là khác nhau với  $p < 0,001$ .

#### 3.3.3. Triệu chứng cận lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

##### 3.3.3.1. Tỉ lệ biến đổi DNT theo căn nguyên

**Bảng 3.9: Biến đổi tế bào DNT theo căn nguyên**

Tế bào DNT (tế bào/mm <sup>3</sup> )	Bình thường		5-100		>100-500		>500	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Căn nguyên</b>								
VNNB (n=312)	68	21,8	208	66,7	35	11,2	1	0,3
HSV (n=77)	25	32,5	50	64,9	2	2,6	0	0
Phế cầu (n=57)	5	8,8	21	36,8	16	28,1	15	26,3
KRNN (n=307)	185	60,3	106	34,5	12	3,9	4	1,3
<b>p</b>	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

*Nhận xét:* Có 60,3% bệnh nhân viêm não cấp KRNN không có biến đổi số lượng tế bào trong DNT. Tế bào DNT tăng > 500 tế bào/mm<sup>3</sup> gặp chủ yếu ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu với tỉ lệ 26,3%. Biến đổi tế bào trong DNT theo các nhóm căn nguyên là khác nhau với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.10: Tỉ lệ biến đổi protein DNT theo căn nguyên**

Protein DNT (g/l)	Bình thường		>0,45 – 1		>1 – 5 g/l		> 5g/l	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Căn nguyên</b>								
VNNB (n=310)	78	25,2	200	64,5	32	10,3	0	0
HSV (n=77)	41	53,2	26	33,8	10	13	0	0
Phế cầu (n=57)	1	1,8	3	5,3	39	68,4	14	24,6
KRNN (n=298)	176	59,1	82	27,5	37	12,4	3	1
<b>p</b>	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

*Nhận xét:* Có 59,1% bệnh nhân viêm não cấp KRNN không có biến đổi protein trong DNT. Protein DNT tăng > 5g/hay gặp nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu và với tỉ lệ 24,6%. Biến đổi protein trong DNT theo các nhóm căn nguyên là khác nhau với  $p < 0,001$ .



3.3.3.3. Một số hình ảnh CT và MRI sọ não theo căn nguyên  
b./ Hình ảnh tổn thương trên phim CT sọ não theo căn nguyên

**Bảng 3.11: Hình ảnh tổn thương trên phim CT sọ não**

Hình ảnh tổn thương	Căn nguyên		VNNB n=92		HSV n=24		Phê cầu n=25		KRNN n=108		p
	n	%	n	%	n	%	n	%			
	Bất thường (1 hoặc nhiều vị trí)	27	29,3	20	83,3	13	52	39	36,1	<0,001	
<b>Phù não</b>	<b>15</b>	<b>16,3</b>	<b>6</b>	<b>25</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>16</b>	<b>14,8</b>	<b>&lt;0,05</b>		
<b>Tổn thương thùy thái dương</b>	<b>2</b>	<b>2,2</b>	<b>10</b>	<b>41,7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>1,9</b>	<b>&lt;0,05</b>		
Tôn thương thùy đỉnh	1	1,1	2	8,3	0	0	1	0,9	>0,05		
Tôn thương thùy trán	1	1,1	2	8,3	4	16	1	0,9	>0,05		
Tôn thương thùy chẩm	0	0	1	4,2	0	0	2	1,9	>0,05		
Tôn thương nhân bèo/đuôi	2	2,2	0	0	1	4	4	3,7	>0,05		
Tôn thương đôi thị	6	6,5	1	4,2	1	4	4	3,7	>0,05		
Tôn thương thân não	1	1,1	0	0	0	0	1	0,9	>0,05		
Ap xe	0	0	0	0	1	4	0	0	>0,05		
Giãn NT và/hoặc chất trắng	0	0	0	0	4	16	7	6,5	>0,05		
Nhồi máu	1	1,1	0	0	1	4	0	0	>0,05		
Xuất huyết	0	0	3	12,5	0	0	2	1,9	>0,05		

Nhận xét: Hình ảnh phù não gặp nhiều nhất ở bệnh nhân viêm não cấp HSV và VNNB với tỉ lệ 25% và 16,3%. Tổn thương thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy trán và thùy chẩm gặp chủ yếu ở bệnh nhân viêm não cấp HSV: 41,7%, 8,3%, 8,3% và 4,2%. Hình ảnh phù não và tổn thương thùy thái dương trên phim chụp CT sọ não giữa các nhóm căn nguyên viêm não cấp khác nhau với  $p < 0,05$ .

c./ Hình ảnh tổn thương trên phim MRI sọ não theo căn nguyên

**Bảng 3.12: Hình ảnh tổn thương trên phim MRI sọ não**

Hình ảnh tổn thương	Căn nguyên		VNNB n=235		HSV1 n=72		Phê cầu n=42		KRNN n=225		p
	n	%	n	%	n	%	n	%			
	<b>Bất thường (1 hoặc nhiều vị trí)</b>	<b>153</b>	<b>65,1</b>	<b>70</b>	<b>97,2</b>	<b>24</b>	<b>57,1</b>	<b>138</b>	<b>61,3</b>	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Tổn thương thùy thái dương</b>	<b>29</b>	<b>12,3</b>	<b>51</b>	<b>70,8</b>	<b>3</b>	<b>7,1</b>	<b>45</b>	<b>20</b>	<b>&lt;0,001</b>		
<b>Tổn thương thùy đỉnh</b>	<b>20</b>	<b>8,5</b>	<b>21</b>	<b>29,2</b>	<b>3</b>	<b>7,1</b>	<b>24</b>	<b>10,7</b>	<b>&lt;0,001</b>		
<b>Tổn thương thùy trán</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>13,9</b>	<b>11</b>	<b>26,2</b>	<b>15</b>	<b>6,7</b>	<b>&lt;0,001</b>		
Tôn thương thùy chẩm	10	4,3	10	13,9	0	0	12	5,3	>0,005		
Tôn thương thân não	5	2,1	0	0	0	0	6	2,7	>0,005		
<b>Tổn thương tiểu não</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>8</b>	<b>3,6</b>	<b>&lt;0,001</b>		
<b>Tôn thương nhân bèo/đuôi</b>	<b>32</b>	<b>13,6</b>	<b>1</b>	<b>1,4</b>	<b>3</b>	<b>7,1</b>	<b>31</b>	<b>13,8</b>	<b>&lt;0,05</b>		
<b>Tôn thương đôi thị</b>	<b>114</b>	<b>48,5</b>	<b>17</b>	<b>23,6</b>	<b>2</b>	<b>4,8</b>	<b>37</b>	<b>16,4</b>	<b>&lt;0,001</b>		
<b>Tôn thương chất trắng</b>	<b>4</b>	<b>1,7</b>	<b>2</b>	<b>2,8</b>	<b>5</b>	<b>11,9</b>	<b>14</b>	<b>6,2</b>	<b>&lt;0,001</b>		
<b>Tôn thương chất xám</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2,4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>&lt;0,001</b>		
Tôn thương Vô/Dưới vỏ	22	9,4	8	11,1	1	2,4	31	13,8	>0,05		

Nhận xét: Tổn thương thùy thái dương và thùy đỉnh hay gặp ở bệnh nhân viêm não cấp HSV với tỉ lệ là 70,8% và 29,2%. Tổn thương ở thùy trán hay gặp ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu 26,2%. Tổn thương đôi thị gặp nhiều nhất ở nhóm VNNB với tỉ lệ 48,5%. Tổn thương thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy trán, tiểu não, nhân xám trung ương, đôi thị và chất trắng giữa có sự khác biệt giữa các nhóm căn nguyên khác nhau

3.4. Yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em

3.4.1. Kết quả điều trị theo căn nguyên

**Bảng 3.13: Kết quả điều trị theo căn nguyên**

Căn nguyên	Kết quả điều trị		Tử vong		Di chứng nặng		Di chứng nhẹ		Hồi phục tốt	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>VNNB (n=312)</b>	<b>10</b>	<b>3,2</b>	<b>78</b>	<b>25</b>	<b>70</b>	<b>22,4</b>	<b>154</b>	<b>49,4</b>		
<b>HSV (n=77)</b>	<b>3</b>	<b>3,9</b>	<b>36</b>	<b>46,8</b>	<b>18</b>	<b>23,4</b>	<b>20</b>	<b>26</b>		
<b>Phê cầu (n=57)</b>	<b>8</b>	<b>14</b>	<b>17</b>	<b>29,8</b>	<b>5</b>	<b>8,8</b>	<b>27</b>	<b>47,4</b>		
<b>KRNN (n=307)</b>	<b>48</b>	<b>15,6</b>	<b>59</b>	<b>19,2</b>	<b>60</b>	<b>19,5</b>	<b>140</b>	<b>45,6</b>		
<b>p</b>	<b>&lt; 0,001</b>									

Nhận xét: Viêm não cấp KRNN có tỉ lệ tử vong cao nhất (15,6%), viêm não cấp HSV có tỉ lệ di chứng nặng cao nhất (46,8%). Tỉ lệ tử vong, di chứng và hồi phục giữa nhóm căn nguyên khác nhau có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

3.4.2. Một số yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp theo căn nguyên

3.4.2.1. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do VNNB

**Bảng 3.14: Phân tích hồi quy đơn biến logistic yếu tố tiên lượng viêm não cấp do VNNB**

Các yếu tố	Nhẹ	Nặng	OR	95%CI	p	
Giới (Nam)	139/224	61/88	1,38	0,82 - 2,34	0,23	
Lứa tuổi	> 1 tháng - ≤ 1 tuổi	32/224	8/88	0,6	0,26 - 1,36	0,22
	> 1 tuổi - ≤ 5 tuổi	66/224	28/88	1,12	0,66 - 1,90	0,68
	> 5 tuổi - ≤ 10 tuổi	90/224	40/88	1,24	0,75 - 2,04	0,39
	> 10 tuổi	36/224	12/88	0,82	0,41 - 1,67	0,59
Thời gian khởi phát đến khi nhập viện ≤ 3 ngày	78/224	27/88	0,83	0,49 - 1,41	0,49	
Sốt ≥ 39°C	175/224	71/88	1,17	0,63 - 2,17	0,62	
Thở máy	12/224	45/88	18,49	9,03 - 37,84	< 0,0001	
Glasgow vào viện ≤ 8 điểm	20/224	30/88	5,27	2,79 - 9,97	< 0,0001	
Glasgow giảm sau 24 giờ	30/224	49/88	8,12	4,59 - 14,37	< 0,0001	
Có giật	154/224	68/88	1,54	0,87 - 2,74	0,14	
Có giật ≥ 5 lần/ngày	17/224	11/88	1,74	0,78 - 3,88	0,18	
Liệt chi	86/224	42/88	1,47	0,89 - 2,41	0,13	
Tăng/giảm trương lực cơ	76/224	78/88	15,19	7,44 - 31,02	< 0,0001	
Natri vào viện < 130 mmol/l	49/119	23/88	0,51	0,28 - 0,92	0,02	
DNT có biên đôi	205/224	79/88	0,81	0,35 - 1,87	0,63	
Bất thường trên CT	15/224	14/88	2,28	0,92 - 5,68	0,07	
<b>Bất thường trên MRI</b>	<b>97/224</b>	<b>54/88</b>	<b>3,29</b>	<b>1,64 - 6,61</b>	<b>0,0008</b>	

*Nhận xét:* Các yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp do VNNB khi phân tích hồi qui đơn biến: thở máy, điểm Glasgow khi vào viện  $\leq 8$  điểm, điểm Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, tăng/giảm trương lực cơ, bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên phim MRI. Phân tích hồi qui đa biến không tìm được yếu tố tiên lượng độc lập

#### 3.4.2.2. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do HSV

**Bảng 3.15: Phân tích hồi qui logistic đơn biến các yếu tố tiên lượng viêm não cấp do HSV**

Các yếu tố	Nhẹ	Nặng	OR	95%CI	p	
Giới (Nam)	17/38	24/39	1,97	0,79-4,90	0,14	
Lứa tuổi	> 1 tháng - $\leq$ 1 tuổi	17/38	18/39	0,59	0,43-2,59	0,90
	> 1 tuổi - $\leq$ 5 tuổi	17/38	19/39	1,17	0,48-2,88	0,73
Sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$	23/38	25/39	1,16	0,46-2,93	0,75	
<b>Thở máy</b>	<b>1/38</b>	<b>14/39</b>	<b>20,72</b>	<b>2,56-167,74</b>	<b>0,0045</b>	
<b>Glasgow khi vào viện <math>\leq 8</math> điểm</b>	<b>1/38</b>	<b>9/39</b>	<b>11,10</b>	<b>1,33-92,60</b>	<b>0,02</b>	
Glasgow giảm sau 24 giờ	3/38	17/39	2,08	0,85-5,11	0,11	
Co giật	37/38	39/39	3,16	0,12-80,02	0,49	
<b>Co giật <math>&gt;5</math> lần/ngày</b>	<b>11/38</b>	<b>24/39</b>	<b>3,93</b>	<b>1,51-10,18</b>	<b>0,0049</b>	
Liệt chi	23/38	24/39	1,04	0,42-2,61	0,93	
<b>Tăng/giảm trương lực cơ</b>	<b>17/38</b>	<b>34/39</b>	<b>8,4</b>	<b>2,69-26,17</b>	<b>0,0002</b>	
Natri vào viện $< 130$ mmol/l	14/36	15/39	0,98	0,39-2,49	0,96	
DNT có biến đổi	26/38	30/39	1,54	0,56-4,23	0,40	
Bất thường trên MRI	34/38	36/39	1,06	0,064-17,61	0,97	
Điều trị Acyclovir $\geq 4$ ngày	31/38	33/39	1,24	0,38-4,11	0,72	

*Nhận xét:* Các yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp do HSV khi phân tích hồi qui đơn biến: thở máy, điểm Glasgow khi vào viện  $\leq 8$  điểm, co giật  $> 5$  lần/ngày, tăng/giảm trương lực cơ, bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên phim MRI. Phân tích hồi qui đa biến tìm được yếu tố co giật  $> 5$  lần/ngày là yếu tố tiên lượng độc lập.

#### 3.4.2.3. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu

**Bảng 3.16: Phân tích hồi qui logistic đơn biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp do phế cầu**

Các yếu tố	Nhẹ	Nặng	OR	95%CI	p	
Giới (Nam)	26/32	14/25	0,29	0,09 – 0,96	0,04	
Lứa tuổi	> 1 tháng - $\leq$ 1 tuổi	22/32	16/25	0,81	0,27 – 2,45	0,71
	> 1 tuổi - $\leq$ 5 tuổi	9/32	8/25	1,20	0,38 – 3,76	0,75
Thời gian khởi phát đến khi nhập viện $> 3$ ngày	19/32	13/25	0,74	0,26 – 2,13	0,58	
Sốt $\geq 39^{\circ}\text{C}$	26/32	23/25	2,65	0,49 – 14,47	0,26	
<b>Thở máy</b>	<b>4/32</b>	<b>17/25</b>	<b>14,88</b>	<b>3,88 – 56,98</b>	<b>0,0001</b>	
<b>Glasgow khi vào viện <math>\leq 8</math> điểm</b>	<b>1/32</b>	<b>9/25</b>	<b>17,44</b>	<b>2,03 – 150,05</b>	<b>0,0092</b>	
Glasgow giảm sau 24 giờ	10/32	14/25	2,80	0,94 – 8,31	0,06	
Co giật	24/32	19/25	1,06	0,31 – 3,57	0,93	
Co giật $\geq 5$ lần/ngày	5/32	3/25	0,74	0,19 – 3,43	0,69	
Liệt chi	10/32	4/25	0,42	0,11 – 1,54	0,19	
<b>Tăng/giảm trương lực cơ</b>	<b>16/32</b>	<b>20/25</b>	<b>6,5</b>	<b>2,04 – 20,76</b>	<b>0,0016</b>	
Natri vào viện $< 130$ mmol/l	16/32	16/25	0,67	0,23 – 1,92	0,45	
CRP máu $>100$ mg/l	24/32	16/24	0,67	0,21 – 2,14	0,49	
<b>Tiểu cầu máu <math>&lt; 150</math> G/l</b>	<b>1/32</b>	<b>7/25</b>	<b>12,06</b>	<b>1,37 – 106,05</b>	<b>0,02</b>	
Tế bào DNT $> 500$ tế bào/mm <sup>3</sup>	8/32	7/25	1,17	0,36 – 3,81	0,79	
<b>Protein DNT <math>&gt; 5\text{g/l}</math></b>	<b>3/32</b>	<b>10/25</b>	<b>6,44</b>	<b>1,54 – 27,01</b>	<b>0,01</b>	
Bất thường trên CT	8/12	9/12	1,50	0,25 – 8,84	0,65	
Bất thường trên MRI	11/26	10/15	2,73	0,72 – 10,27	0,14	

*Nhận xét:* Các yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu khi phân tích hồi qui đơn biến: thở máy, điểm Glasgow khi vào viện  $\leq 8$  điểm, tăng/giảm trương lực cơ, tiểu cầu máu  $<150$  G/l và protein DNT  $> 5$ /l. Phân tích hồi qui đa biến không tìm được yếu tố tiên lượng độc lập.



### 3.4.2.4. Yếu tố tiên lượng nhóm viêm não cấp không rõ nguyên nhân

**Bảng 3.17: Phân tích hồi quy logistic đơn biến yếu tố tiên lượng viêm não cấp KRNN**

Các yếu tố	Nhẹ	Nặng	OR	95%CI	p	
Giới (Nam)	134/200	67/107	0,83	0,51 – 1,35	0,44	
Lứa tuổi	> 1 tháng - ≤ 1 tuổi	35/200	26/107	1,51	0,85 – 2,68	0,16
	> 1 tuổi - ≤ 5 tuổi	65/200	44/107	1,45	0,89 – 2,36	0,13
	> 5 tuổi - ≤ 10 tuổi	61/200	26/107	0,73	0,43 – 1,25	0,25
	> 10 tuổi	39/200	11/107	0,47	0,23 – 0,97	0,04
Thời gian khởi phát đến khi nhập viện ≤ 3 ngày	85/200	46/107	1,02	0,63 – 1,64	0,93	
Sốt ≥ 39°C	105/200	60/107	1,16	0,72 – 1,85	0,55	
Thở máy	18/200	70/107	19,13	10,22 – 35,81	<0,0001	
Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm	14/200	40/107	7,93	4,06 – 15,49	< 0,0001	
Glasgow giảm sau 24 giờ	33/200	55/107	5,35	3,14 – 9,11	< 0,0001	
Co giật	142/200	84/107	1,49	0,86 – 2,59	0,16	
Co giật ≥ 5 lần/ngày	23/200	30/107	2,99	1,64 – 5,49	0,0004	
Liệt chi	62/200	27/107	0,75	0,44 – 1,28	0,29	
Tăng/giảm trương lực cơ	75/200	82/107	5,47	3,21 – 9,30	< 0,0001	
Natri vào viện < 130 mmol/l	33/195	21/106	1,21	0,66 – 2,23	0,53	
DNT có biến đổi	113/200	59/107	0,91	0,59 – 1,52	0,82	
Bất thường trên CT	16/66	23/44	3,42	1,51 – 7,74	0,003	
Bất thường trên MRI	88/154	46/70	1,44	0,79 – 2,58	0,22	

*Nhận xét:* Các yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp KRNN khi phân tích hồi quy đơn biến: thở máy, điểm Glasgow khi vào viện ≤ 8 điểm, điểm Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, tăng/giảm trương lực cơ, co giật > 5 lần/ngày, bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên phim CT. Phân tích hồi quy đa biến không tìm được yếu tố tiên lượng độc lập

## Chương 4 BÀN LUẬN

### 4.1. Căn nguyên viêm não cấp

#### 4.1.1. Tỷ lệ xác định căn nguyên

Nghiên cứu 861 bệnh nhi trong thời gian từ tháng 1 năm 2014 đến hết tháng 12 năm 2016 chúng tôi đã xác định được chắc chắn căn nguyên viêm não cấp ở 496 bệnh nhân (57,6 %) và 58 bệnh nhân (6,7%) xác định được căn nguyên có thể gây viêm não cấp và 307 (35,7%) bệnh nhân không xác định được căn nguyên gây viêm não cấp. Tỷ lệ xác định được

căn nguyên trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn các nghiên cứu trước đây tại bệnh viện Nhi Trung ương, theo nghiên cứu của tác giả Phạm Nhật An và cộng sự năm 2012 tỷ lệ xác định được căn nguyên viêm não cấp là 29,9%. Nguyên nhân là do trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều căn nguyên được chú ý hơn và có sự hỗ trợ kỹ thuật xác định căn nguyên từ viện Pasteur Paris.

#### 4.1.2. Phân bố căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp

Nghiên cứu của chúng tôi xác định được 57,6% căn nguyên gây viêm não cấp chắc chắn và 6,7% căn nguyên có thể. Trong các căn nguyên gây viêm não cấp thì virus chiếm 77,5%, vi khuẩn chiếm 18,9%, VNTM 2,9% và chỉ 0,7% viêm não cấp do ký sinh trùng.

Như vậy VNNB vẫn là căn nguyên hàng đầu chiếm 72,2% trong đó 294 bệnh nhân được xác định bằng IgM VNNB dương tính trong DNT và 18 bệnh nhân xác định bằng xét nghiệm IgM VNNB trong máu. Trong nghiên cứu này HSV chiếm 17,9% căn nguyên viêm não cấp do virus. HSV gây viêm não cấp tản phát và được ghi nhận là căn nguyên gây viêm não cấp khắp nơi trên thế giới. Tại các nước Châu Âu HSV là căn nguyên hàng đầu trong nhóm viêm não do nhiễm trùng với tỷ lệ 19% theo Granerid (Anh) và 42% theo Mailles (Pháp). Viêm não cấp do các căn nguyên khác như EV, CMV, EBV, thủy đậu, quai bị, sởi và động nhiễm cũng được ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ thấp.

Trong nghiên cứu này viêm não cấp do phế cầu là căn nguyên vi khuẩn hay gặp nhất (chiếm 54,3% tổng số căn nguyên do vi khuẩn). Viêm não cấp do lao chiếm 29,5%, chúng tôi chỉ chẩn đoán viêm não cấp do lao khi bệnh nhân có bằng chứng về sự có mặt của vi khuẩn lao tại DNT hoặc dịch dạ dày (23 bệnh nhân chúng tôi xác định được vi khuẩn lao trong DNT bằng phương pháp PCR và 8 bệnh nhân tìm thấy vi khuẩn lao ở dạ dày).

Một số căn nguyên gây viêm não cấp lần đầu tiên được chúng tôi phát hiện tại Bệnh viện Nhi Trung ương như Rickettsia, HHV6 và một số căn nguyên có thể như cúm B, Rotavirus...

### 4.2. Đặc điểm dịch tễ học lâm sàng của viêm não cấp ở trẻ em theo một số nguyên nhân thường gặp

#### 4.2.1. Một số đặc điểm dịch tễ theo căn nguyên

##### 4.2.1.1. Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo tháng

VNNB là căn nguyên gây viêm não cấp có tính chất mùa, bệnh tăng cao vào mùa hè đặc biệt là tháng 6 hàng năm. Điều này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu trong nước trước đó, theo nghiên cứu tác giả Nguyễn Thu Yến nghiên cứu về VNNB tại Việt Nam từ năm 1998 đến năm 2007 nhận thấy tháng 6 là tháng có số lượng bệnh nhân VNNB nhập viện đông nhất.

Các căn nguyên gây viêm não cấp khác như phế cầu, HSV và viêm

não cấp không rõ căn nguyên gây bệnh tân phát quanh năm không có tính chất mùa cũng giống các nghiên cứu khác trên thế giới.

#### 4.2.1.2. Phân bố căn nguyên viêm não cấp theo giới tính

Các căn nguyên gây viêm não cấp do VNNB gặp ở nam nhiều hơn nữ tương tự các nghiên cứu khác về VNNB trên thế giới cũng cho thấy tỉ lệ trẻ nam mắc nhiều hơn trẻ nữ, nghiên cứu của Jain (Ấn Độ) năm 2011 VNNB ở nam 67,8% và nữ 32,3%. Viêm não cấp do HSV không có sự khác biệt về tỉ lệ mắc bệnh về giới trong nghiên cứu của chúng tôi với 53,2% trẻ trai và 46,8% trẻ gái. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả khác nhau về giới đối với viêm não cấp HSV ở trẻ em. Theo Lê Trọng Dụng thấy tỷ lệ trẻ trai bị viêm não cấp do herpes gặp nhiều hơn ở trẻ gái 1,16/1, nhưng theo tác giả Elbers và cộng sự tỉ lệ trai/gái là 1/1.

Viêm não cấp do phế cầu trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự khác biệt về giới với tỉ lệ nam gặp 68,4% và nữ gặp 31,6% tương đương với tỉ lệ 2,2/1. Kết quả này tương tự tác giả Stockmann và Arditi nghiên cứu về viêm màng não do phế cầu ở trẻ em thấy tỉ lệ nam nhiều hơn nữ

#### 4.2.1.3. Phân bố lứa tuổi các căn nguyên gây viêm não cấp

VNNB có tuổi trung vị là 5,7 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 1,5 tháng và lớn tuổi nhất là gần 16 tháng. Theo Phạm Nhật An tuổi trung bình mắc VNNB là từ 64,84 ± 43,67 tháng. Tuổi trung bình ở bệnh nhân VNNB theo Turner (Campuchia) cũng tương tự các nghiên cứu trước đây của Việt Nam là 6,2 tuổi.

Viêm não cấp do phế cầu có tuổi trung vị thấp nhất 0,7 tuổi tương đương với 8,4 tháng và 66,7% là trẻ dưới 1 tuổi, lứa tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới về viêm màng não do phế cầu với lứa tuổi trung bình khoảng 9 tháng tuổi.

Viêm não cấp do HSV cũng gặp chủ yếu ở trẻ nhỏ với tuổi trung vị là 1,3 tuổi cao hơn nhóm viêm não cấp do phế cầu. Nghiên cứu của Lê Trọng Dụng cũng nhận thấy lứa tuổi gặp nhiều nhất là dưới 1 tuổi 48,70%, tiếp theo là 1 đến 5 tuổi là 41,05%

#### 4.3.2. Đặc điểm lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

##### 4.3.2.1. Điểm Glasgow theo căn nguyên

Điểm Glasgow trung bình tại thời điểm vào viện thấp nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu 9,39 ± 1,64 điểm. Theo nghiên cứu của Thái Lan điểm Glasgow trung bình tại thời điểm vào viện là 12 điểm cao hơn nghiên cứu của chúng tôi do đối tượng nghiên cứu bao gồm cả bệnh nhân viêm màng não.

##### 4.3.2.2. Triệu chứng co giật theo căn nguyên

Triệu chứng co giật cục bộ gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp HSV với 71,5% bệnh nhân, kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu trước về viêm não cấp HSV tại Bệnh viện Nhi Trung Ương, theo Phạm Nhật An tỉ lệ co giật khur trú ở bệnh nhân viêm não cấp HSV là 81%.

Co giật toàn thân chiếm tỉ lệ cao nhất ở nhóm VNNB, chiếm 51,9% (tỉ lệ này thấp hơn tác giả Phạm Nhật An ghi nhận trước đây với 75% bệnh nhân VNNB có co giật toàn thân) tiếp đến là nhóm KRNN chiếm 48,5%. Theo Olsen (Thái Lan) cũng nhận thấy tỉ lệ co giật của nhóm không rõ căn nguyên lên đến 50%.

##### 4.3.2.3. Triệu chứng thần kinh khác

Triệu chứng cổ cứng gặp ở 75,7% bệnh nhân VNNB và 74,4% bệnh nhân viêm não cấp phế cầu và chỉ có 36,4% bệnh nhân viêm não cấp HSV có triệu chứng cổ cứng. Theo nghiên cứu ở Anh dấu hiệu cổ cứng gặp 46% tổng số bệnh nhân trong đó nhóm có tỉ lệ cao nhất là ADEM 43% và thấp nhất là nhóm viêm não cấp tự miễn 6%.

Triệu chứng tăng trương lực cơ gặp nhiều ở nhóm bệnh nhân viêm não cấp do HSV 54,5% và phế cầu 54,3%. Theo Lê Trọng Dụng nghiên cứu về viêm não cấp HSV 74,36% bệnh nhân có tăng trương lực cơ. Nhóm KRNN và VNNB gặp 43,4% và 42,8% bệnh nhân có tăng trương lực cơ.

Dấu hiệu liệt nửa người với tỉ lệ cao nhất là nhóm viêm não cấp HSV 59,7% và VNNB 36,1%. Theo tác giả Phạm Nhật An viêm não cấp HSV có tỉ lệ liệt khur trú cao nhất trong các nhóm căn nguyên chiếm 35,1% và VNNB gặp 27,1%.

##### 4.3.2.4. Mức độ suy hô hấp

Tỉ lệ bệnh nhân suy hô hấp phải thở máy hoặc thở oxy cao nhất gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu 75,4%, thấp nhất là nhóm viêm não cấp do VNNB 33%. Lê Trọng Dụng cũng nhận xét triệu chứng suy hô hấp gặp ở 20,51% bệnh nhân viêm não cấp HSV. Stockmann nhận thấy tỉ lệ trẻ bị viêm màng não phải vào khoa điều trị tích cực ngay khi nhập viện là từ 79-88% và tỉ lệ thở máy là 39-65% tùy thuộc và tuýp phế cầu gây bệnh.

#### 4.3.3. Triệu chứng cận lâm sàng viêm não cấp theo căn nguyên

##### 4.3.3.1. Tỉ lệ biến đổi DNT theo căn nguyên

Sự biến đổi số lượng tế bào DNT ở các căn nguyên khác nhau có sự khác biệt rõ rệt. Số lượng tế bào DNT tăng cao nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu với 26,3% bệnh nhân có số lượng bạch cầu trong DNT > 500 tế bào/mm<sup>3</sup>, 28,1% bệnh nhân có số lượng bạch cầu từ >100 đến 500 tế bào/mm<sup>3</sup>. Số lượng tế bào DNT ở bệnh nhân viêm não cấp virus thường biến đổi nhẹ từ 5-100 tế bào/mm<sup>3</sup> gặp ở 66,7% bệnh nhân VNNB và 64,9% bệnh nhân HSV. Tế bào DNT trung bình ở bệnh nhân viêm não cấp virus ở dự án California Mỹ là 70 tế bào/mm<sup>3</sup> và tế bào DNT trung bình ở bệnh nhân HSV là 76 tế bào/mm<sup>3</sup>.

Protein trong DNT tăng cao nhất ở nhóm viêm não cấp do phế cầu với tỉ lệ tăng từ >1-5g/l là 68,4%, tăng > 5 g/l là 24,6% điều này phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Theo nghiên cứu về viêm não cấp ở

California nồng độ protein trung bình ở nhóm viêm não cấp vi khuẩn là 0,92g/l. Viêm não cấp HSV có 53,2% bệnh nhân có nồng độ protein trong giới hạn bình thường, tương tự nghiên cứu của Phạm Nhật An có 76% bệnh nhân có protein DNT từ 0,4-1g/l.

#### 4.3.3.3. Một số hình ảnh CT và MRI sọ não viêm não cấp theo căn nguyên

##### a./ Hình ảnh tổn thương não trên phim CT theo căn nguyên

Bệnh nhân VNNB có 29,3% phát hiện bất thường trên phim CT và hình ảnh tổn thương hay gặp nhất là phù não 16,3% và tổn thương đồi thị 6,5%. Các nghiên cứu đầu tiên về chẩn đoán hình ảnh ở bệnh nhân VNNB đều nhận định tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim CT là thấp.

Bệnh nhân viêm não cấp HSV có tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim chụp CT cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi 83,3% trong đó 41,7% có tổn thương thùy thái dương, 25% có hình ảnh phù não, 12,5% xuất huyết, 8,3% tổn thương thùy đỉnh và thùy trán và 4,2 % tổn thương thùy chẩm.

##### b./ Hình ảnh MRI sọ não theo căn nguyên

Bệnh nhân VNNB phát hiện 65,1% và phát hiện tổn thương đồi thị lên đến 48,5% tổng số bệnh nhân. Các vị trí tổn thương bao gồm: thùy thái dương (12,3%), thùy đỉnh (8,5%), thùy trán (5,1%), thùy chẩm (4,3%), chất xám (4%) và chất trắng (1,7%).

Viêm não cấp do HSV phát hiện bất thường lên đến 97,2% tổng số bệnh nhân trong đó tổn thương hay gặp nhất là tổn thương thùy thái dương (70,8%), thùy đỉnh (29,2%), thùy trán (13,9%), thùy chẩm (13,9%).

Viêm não cấp do phế cầu có 57,1% có bất thường trên phim chụp MRI. Hình ảnh tổn thương trên phim MRI thường không đặc hiệu đối với viêm não cấp do vi khuẩn như: tổn thương chất trắng, nhồi máu, đồi thị, thùy trán, thùy thái dương, giãn não thất...

## 4.4. Yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em

### 4.4.1. Kết quả điều trị theo căn nguyên

Viêm não cấp KRNN có tỉ lệ tử vong 15,6% và di chứng nặng là 19,2%, các nghiên cứu trên thế giới cũng ghi nhận kết quả tương tự, theo Mailles (Pháp) tỉ lệ tử vong của nhóm viêm não cấp KRNN là 23% và theo Granerod (Anh) thấp hơn 9% nhưng tỉ lệ di chứng nặng ở nhóm này cao hơn 23%.

Viêm não cấp do phế cầu có tỉ lệ tử vong cao hơn nhiều so với viêm não cấp virus với tỉ lệ tử vong là 14% gần tương tự với nhóm KRNN cao hơn nhiều so với tỉ lệ tử vong của viêm não cấp do VNNB và HSV là 3,2% và 3,9%. Các nghiên cứu trước đây về viêm màng não do phế cầu ghi nhận tỉ lệ tử vong cao rất cao, thời kỳ đầu khi chưa có kháng sinh đặc hiệu tỉ lệ tử vong lên tới 79%, mặc dù hiện nay đã có vắc xin và nhiều kháng sinh để điều trị viêm màng não do phế cầu nhưng tỉ lệ tử vong vẫn

ghi nhận có nơi lên đến 25%.

Tỉ lệ tử vong ở bệnh nhân VNNB và HSV đã giảm nhiều so với các nghiên cứu trước đây

### 4.4.2. Yếu tố tiên lượng theo căn nguyên

#### 4.4.2.1. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân VNNB

Trong nghiên cứu của chúng tôi qua phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy các yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân VNNB bao gồm bệnh nhân có thở máy, điểm Glasgow khi vào viện  $\leq 8$  điểm, điểm Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, bệnh nhân có rối loạn trương lực cơ và bệnh nhân có hình ảnh bất thường trên phim chụp MRI.

Điểm Glasgow thấp, bệnh nhân phải thở máy là yếu tố tiên lượng nặng của bệnh nhân VNNB được thống nhất ở hầu hết các nghiên cứu do liên quan đến tổn thương đồi thị và thân não. Các nghiên cứu trên thế giới cũng nhận thấy mức độ tổn thương trên phim MRI liên quan đến tiên lượng nặng của bệnh nhân VNNB như nghiên cứu của tác giả Shoji và Misra.

#### 4.4.2.2. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do HSV

Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến nhận thấy các yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng bao gồm bệnh nhân phải thở máy, điểm Glasgow khi vào viện  $\leq 8$  điểm, bệnh nhân co giật  $> 5$  lần/ngày và bệnh nhân có tăng hoặc giảm trương lực cơ. Tác giả Raschilas nghiên cứu trên bệnh nhân viêm não cấp HSV ở người lớn nhận thấy rằng điểm Glasgow  $< 6$  điểm là dấu hiệu tiên lượng nặng, tác giả Hsieh lại nhận thấy bệnh nhân li bì tại thời điểm vào viện là yếu tố nặng.

Các tác giả trên thế giới cũng thống nhất thời gian điều trị acyclovir liên quan đến yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi không tìm được mối liên quan giữa điều trị acyclovir và yếu tố tiên lượng nặng.

#### 4.4.2.3. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu

Các yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: bệnh nhân phải thở máy, Glasgow khi vào viện  $\leq 8$  điểm, tăng/giảm trương lực cơ, tiêu cầu máu  $< 150$  G/l và protein DNT  $> 5$ g/l. Nghiên cứu của tác giả Chao thấy yếu tố tiên lượng nặng bao gồm: rối loạn tri giác, hạ huyết áp, thở máy và giảm natri máu khi vào viện, tế bào DNT  $< 20$  tế bào/mm<sup>3</sup>, tỉ lệ nồng độ Glucose DNT và máu thấp, đồng thời tác giả cũng nhận thấy bệnh nhân co giật và có dấu hiệu thần kinh khu trú làm tăng nguy cơ di chứng ở bệnh nhân viêm màng não do phế cầu.

#### 4.4.2.4. Yếu tố tiên lượng bệnh nhân viêm não cấp KRNN

Các yếu tố liên quan đến tiên lượng nặng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: bệnh nhân phải thở máy, Glasgow khi vào viện  $\leq 8$

điểm, điểm Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, co giật  $\geq 5$  lần/ngày, tăng/giảm trương lực cơ, bệnh nhân có bất thường trên phim chụp CT. Tác giả Saumyen lại thấy điểm Glasgow  $< 8$  điểm là yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp. Bệnh nhân có bất thường trên phim chụp MRI không thấy có liên quan đến tiên lượng nặng. Theo tác giả Wong bệnh nhân có tổn thương hoại tử trên phim MRI có tiên lượng xấu. Tác giả Thakur nhận xét bệnh nhân có hình ảnh phù não trên phim chụp sọ não có nguy cơ tử vong cao gấp 18,06 lần bệnh nhân không có hình ảnh này.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 861 bệnh nhi viêm não cấp tại Bệnh viện Nhi Trung ương chúng tôi rút ra một số kết luận sau

### 1. Căn nguyên vi sinh gây viêm não cấp

Tỉ lệ xác định chắc chắn căn nguyên gây viêm não cấp đã đạt tới 57,6%.

- Căn nguyên hàng đầu gây viêm não cấp là virus (77,5%) trong đó virus VNNB vẫn chiếm đa số (72,9%), tiếp đến là HSV (17,9%).
- Căn nguyên vi khuẩn gây viêm não chiếm 18,9% trong đó hay gặp là phế cầu (54,3%) và lao (29,5%).
- Các căn nguyên mới lần đầu tiên được xác định như: HHV6, Rickettsia, cúm B, Rotavirus...

### 2. Đặc điểm dịch tễ lâm sàng viêm não cấp ở trẻ em theo một số nguyên nhân thường gặp

- VNNB chủ yếu gặp vào mùa hè còn các căn nguyên khác gây viêm não cấp như HSV, phế cầu...tàn phát quanh năm.
- Tỉ lệ giới tính nam nhiều hơn nữ gặp. Riêng viêm não cấp do HSV không có sự khác biệt về giới.
- Viêm não cấp do phế cầu gặp ở lứa tuổi nhỏ nhất và VNNB gặp ở lứa tuổi lớn nhất.
- Triệu chứng co giật cục bộ gặp nhiều nhất ở nhóm viêm não cấp HSV, co giật toàn thân gặp nhiều ở nhóm VNNB
- Triệu chứng liệt nửa người và liệt dây thần kinh số 7 gặp nhiều ở nhóm VNNB và HSV.
- Tỉ lệ phát hiện bất thường trên phim chụp MRI cao hơn phim chụp CT (66,8% so với 44%). Với phim CT: hình ảnh phù não gặp nhiều nhất ở bệnh nhân viêm não cấp HSV và VNNB. Tổn thương thùy thái dương gặp nhiều nhất ở bệnh nhân viêm não cấp HSV. Với phim MRI: tổn thương đồi thị gặp nhiều nhất ở nhóm VNNB, tổn thương thùy thái dương, thùy đỉnh, thùy trán hay gặp ở bệnh nhân viêm não cấp HSV.

### 3. Một số yếu tố tiên lượng bệnh viêm não cấp ở trẻ em theo căn nguyên

- Viêm não cấp KRNN tỉ lệ tử vong cao nhất 15,6%, viêm não cấp do HSV có tỉ lệ di chứng cao nhất 46,8%
- Yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân VNNB: thờ máy, điểm Glasgow khi vào viện  $\leq 8$ , điểm Glasgow giảm sau 24 giờ nhập viện, rối loạn trương lực cơ, bất thường trên phim MRI.
- Yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp HSV: thờ máy, Glasgow khi vào viện  $\leq 8$  điểm, co giật  $> 5$  lần/ngày, rối loạn trương lực cơ. Chỉ có co giật  $> 5$  lần/ngày là yếu tố độc lập tiên lượng nặng khi phân tích hồi qui đa biến logistic.
- Yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp do phế cầu: thờ máy, Glasgow khi vào viện  $\leq 8$  điểm, rối loạn trương lực cơ, tiểu cầu  $< 150$ , protein DNT  $> 5g/l$ .
- Yếu tố tiên lượng nặng ở bệnh nhân viêm não cấp KRNN khi phân tích hồi qui logistic đơn biến: thờ máy, Glasgow vào viện  $\leq 8$  điểm, Glasgow giảm sau 24 giờ, co giật  $> 5$  lần/ngày, rối loạn trương lực cơ và có hình ảnh bất thường trên phim CT.

## KIẾN NGHỊ

- Nâng cao chất lượng phòng xét nghiệm đặc biệt là các xét nghiệm sinh học phân tử để làm tăng tỉ lệ xác định căn nguyên ở bệnh nhân viêm não cấp cho các bệnh viện tuyến tỉnh.
- Tăng cường giám sát để bảo đảm tỷ lệ tiêm phòng vacxin VNNB đạt chuẩn theo mục tiêu và nên đưa vacxin phòng phế cầu vào chương trình tiêm chủng mở rộng.
- Định hướng sớm căn nguyên theo các đặc điểm dịch tễ học lâm sàng để đưa ra quyết định xét nghiệm, điều trị đặc hiệu sớm hiệu quả và an toàn nhất cho bệnh nhân.

## INTRODUCTION

Acute encephalitis is an acute inflammatory condition of the brain parenchyma, presents as diffuse or focal neuropsychological dysfunction. It occurs in all parts of the world, at any age but the incidence is higher in children. This is a serious medical condition that is life-threatening and a serious public health problem because of the high morbidity and mortality. The diagnosis of encephalitis in the world and Vietnam in the past was difficult because there is no clear standard so in 2013 the international encephalitis association has officially agreed on the diagnosis of encephalitis.

In Vietnam, there has been no research has been carried out by the new diagnostic criteria for encephalitis of “ the consensus statement of international encephalitis consortium 2013” and not much research on comprehensive assessment of the causes and predictors of acute encephalitis in children. On the other hand, thanks to the advances in molecular biology testing of infectious diseases in Vietnam, the etiology of acute encephalitis has been determined more and more accurately. So we conducted this thesis “**The study of etiology, clinical epidemiology, subclinical characteristics, and prognostic factors of acute encephalitis in Vietnamese children**” with the following objectives:

1. *Identification of microbiological causes of acute encephalitis in children  $\geq 1$  month at the Vietnam National children’s hospital from 1/2014 to 12/2016.*

2. *Describe the clinical epidemiological characteristics of acute encephalitis in children according to some common causes.*

3. *Identify some of the major predictors of acute encephalitis due to common causes in children.*

### THE NECESSITY OF THE THESIS

Acute encephalitis is a disease caused by a variety of causes, in which the causes are largely determined by viral infections. However, the percentage of undetermined causes remains high even in the developed world.

Early diagnosis as well as proper identification of causal factors and prognostic factors of acute encephalitis in children contributes to proper monitoring and treatment, reducing the mortality and sequelae of acute encephalitis. It also helps policymakers develop effective disease prevention plans. That is why this thesis is urgent and of practical value.

## NEW CONTRIBUTIONS OF THIS THESIS

This is the first time the thesis applies the international consensus criteria for the diagnosis of encephalitis in 2013 and provides relatively comprehensive information on the etiology, clinical epidemiology and prognostic factors of acute encephalitis in children. Research results show that:

+ The rate of definite cause of acute encephalitis has reached 57,6% and the possible etiology is 6,7%. In this thesis for the first time in Vietnam we mentioned the causes of encephalitis that are found outside the cerebrospinal fluid (CSF)

+ There are many causes of encephalitis for the first time in Vietnam such as Rickettsia, Human herpes Virus 6 (HHV6) and possible causes such as influenza B, M. pneumonia, Rotavirus, Respiratory syncytial virus (RSV)

+ The cause of acute encephalitis at the youngest age is *S.pneumoniae* and the largest is Japanese encephalitis virus

+ The most localized seizure is encephalitis due to Herpes simplex virus (HSV), major febrile seizures are mainly caused by Japanese encephalitis (JE)

+ Cause of disease is one of the important predictors in which unknown causes of acute encephalitis has the highest mortality rate with 15,6%. Encephalitis caused by HSV had the highest rate of sequelae with 46,8%.

+ The thesis investigated five major predictors of JE: mechanical ventilation, glasgow score at admission  $\leq 8$ , glasgow decrease after 24 hours of hospitalization, muscle tone dysfunction, abnormal on Magnetic resonance imaging (MRI) brain and can not find independent factor in multivariate analysis.

+ The study identified four major predictors for Herpes simplex encephalitis: mechanical ventilation, glasgow score at admission  $\leq 8$ , muscle tone dysfunction, convulsions  $> 5$  times/day. Factor of convulsions  $> 5$  times daily is independent factor after multiple regression analysis

+ There were 5 severe prognostic factors in patients with pneumococcal encephalitis: mechanical ventilation, glasgow score at admission  $\leq 8$ , muscle tone dysfunction, platelet counts in the blood  $< 150$  (G/l), protein in CSF  $> 5$ g/l and no independent factor was found in multivariate analysis.

+ There were five major predictors of unidentified encephalitis: mechanical ventilation, Glasgow score at admission  $< 8$  points, glasgow

decrease after 24 hours, seizure > 5 times/day, muscle tone dysfunction, abnormal images on computed tomography (CT) scan. No independent factor was found in multivariate analysis.

### THESIS LAYOUT

There are 139 pages in this thesis, including: 2 pages of introduction, 3 pages of conclusions, 1 page of recommendations, and 4 Chapters: Literature review (32 pages), Subjects and Methods (22 pages), Results (36 pages), and Discussions (43 pages). The Thesis contains 38 Tables, 4 Pictures, 4 Figures, 2 Algorithms, and 158 References (13 Vietnamese and 145 English documents).

## CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW

### 1.1. Epidemiology and causes of acute encephalitis

The incidence of encephalitis in the world is difficult to assess due to differences in definitions and reporting systems. Geographic factors such as climate, the presence of disease or vectors as well as local vaccination programs affect the incidence of acute encephalitis in each part of the world. However, due to the lack of diagnostic criteria, the rate of acute encephalitis and acute encephalitis in even the United States is not yet clear and certain.

In Vietnam, the incidence of encephalitis at community level is not accurate, the prevalence is higher in children than in adults and males than in females, and usually occurs in the summer.

Other causes of acute encephalitis have been identified such as those identified as JE, HSV, EV, measles, rubella, Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), Varicella-zoster virus (VZV), mumps, Human immunodeficiency virus (HIV) bacteria, and some parasites, autoimmune ... However, the number of cases of acute encephalitis has not determined the root cause is still relatively high proportion.

Since 2014, in Vietnam national children's hospital applied the international consensus criteria for the diagnosis of encephalitis in 2013 from which many bacterial encephalogenic causes have been identified such as pneumococcal, *H. influenzae*, *Staphylococcus*, *Escherichia coli*.

### 1.2. Clinical, subclinical, and prognostic factors of acute encephalitis

Symptoms of acute encephalitis are usually age-related, the smaller age the symptom are more nonspecific symptoms with fever and other symptoms such as headache, nausea may be encountered in both bacterial and viral causes of encephalitis, acute encephalitis as well as meningitis.

All patients with suspected acute encephalitis should do puncture the cerebrospinal fluid as soon as possible after admission. MRI scans should be performed within 24 hours of admission. With changed CSF, clinical symptoms and suggestive images on MRI can diagnosis acute encephalitis.

The prognosis factors of acute encephalitis patients depends on many factors such as the timing of the diagnosis, the patient's immune status, the level of modern medicine, the cause of the disease, the age, clinical and subclinical symptoms, as well as genetic characteristics of the patient.

## CHAPTER 2: MATERIALS AND METHODS

### 2.1. Study subjects

Study subjects included 186 children > 1 month that diagnosed acute encephalitis at the Vietnam National children's hospital from January 2014 to December 2016.

#### 2.1.1. Inclusion criteria

*2.1.1.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm não cấp (adapted from International Encephalitis Consortium 2013)*

##### Major inclusion criteria (required)

Patients presenting to medical attention with altered mental status (defined as decreased or altered level of consciousness, lethargy or personality change) lasting  $\geq 24$  h with no alternative cause identified.

Minor inclusion criteria: (2 required for possible encephalitis;  $\geq 3$  required for probable or confirmed encephalitis)

- Documented fever  $\geq 38^{\circ}$  C ( $100.4^{\circ}$ F) within the 72 h before or after presentation
- Generalized or partial seizures not fully attributable to a preexisting seizure disorder
- New onset of focal neurologic findings
- CSF WBC count  $\geq 5$ /cubic mmd
- Abnormality of brain parenchyma on neuroimaging suggestive of encephalitis that is either new from prior studies or appears acute in onset

*2.1.1.2. Criteria diagnosis the cause of acute encephalitis*

a./ The determined cause of acute encephalitis

There is evidence of viruses, bacteria, immune factors based on PCR or ELISA specific IgM positive results for each virus, bacterium and specific antibodies in CSF positive.

b./ The possible cause of acute encephalitis



Identification of causative agents based on specimens outside CSF by culture methods, PCR, ELISA, autoimmune factors in body fluids: blood, endotracheal fluid, urine, stool...

**2.1.1.3. Exclusion criteria: with one of the following criteria**

- Acute encephalitis due to poisoning
- Acute encephalitis due to metabolic disorders
- Brain injury in patients with renal failure
- Brain injury in patients with liver failure
- Cases of insufficient data

**2.2 Methods**

A cross-sectional descriptive study of all eligible pediatric acute encephalitis patients admitted to hospital from January 2014 to December 2016 was included in the study.

**2.3. Statistical analysis**

SPSS software 22.0 was used to analyze these data.

Chi - square test was used to compare the ratios and correlations between two quantitative variables. For quantitative variables with standard distribution: Using Student's t test, One way ANOVA to compare the differences. For non-standard distribution quantitative variables: the Mann-Whitney U test, the Kruskal-Walis H test was used. Comparison paired test was used to compare quantitative data for the same patient.

The use of logistic regression and multivariate logistic regression was used to find the relationship between risk factors and treatment outcomes.

**2.4. Research ethics**

Conducting research does not affect the diagnosis and treatment process; do not have any harm to the patient, but only conduct additional etiological tests on the patient's specimen - if further confirmation of the cause is beneficial for diagnosis, treatment and prognosis. patient.

The research work was approved by the Vietnam national children's hospital and HaNoi medical university.

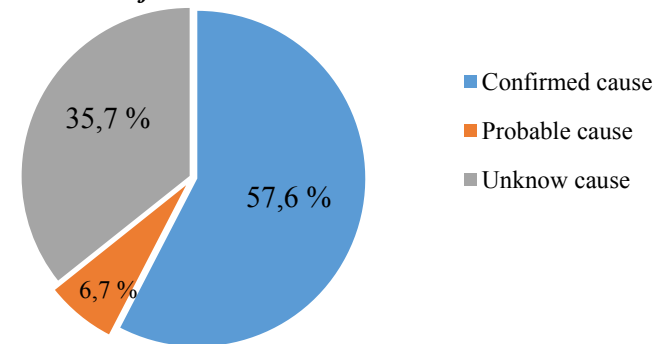
All personal information of research subjects are kept confidentially

**CHAPTER 3: RESULTS**

Over 3 years of study, we collected 861 encephalitis patients eligible for the study

**3.1. The causes of acute encephalitis**

**3.1.1. The ratio define the cause**



**Figure 3.1.** The ratio define the cause of acute encephalitis

*Comment:* 496 (57,6%) patients identified the cause of acute encephalitis, 6,7% probable cause and 35,7% unknow cause of acute encephalitis

**Table 3.1:** Distribution of causes of acute encephalitis

Causes	Confirmed		Probable		Total	
	n	%	n	%	n	%
Virus	403	81,3	26	44,8	429	77,5
Bacteria	89	17,9	16	27,6	105	18,9
Parasite	4	0,8	0	0	4	0,7
Autoimmune	0	0	16	27,6	16	2,9
Total	496	100	58	100	554	100

*Comment:* The virus accounted for the highest rate of 77,5% of which 81,3% of the confirmed causes and 44,8% of the probable causes.

### 3.1.2. Distribution of causes of microbiology in acute encephalitis

**Table 3.2:** Distribution the causes of encephalitis by virus

Causes	Confirmed (n=403)		Probable (n=26)		Total (n=429)	
	n	%	n	%	n	%
JE	312	77,4	0	0	312	72,7
HSV	75	18,6	2	7,7	77	17,9
EV	5	1,2	1	3,8	6	1,4
VZV	1	0,2	5	19,2	6	1,4
EBV	3	0,7	1	3,8	4	0,9
Mumps	0	0	4	15,4	4	0,9
Rabbit	3	0,7	0	0	3	0,7
CMV	0	0	3	11,5	3	0,7
Rotavirus	0	0	3	11,5	3	0,7
Measles	1	0,2	1	3,8	2	0,5
RSV	0	0	2	7,7	2	0,5
HIV	0	0	2	7,7	2	0,5
Dengue virus	0	0	1	3,8	1	0,2
HHV6	1	0,2	0	0	1	0,2
Influenzae B	0	0	1	3,8	1	0,2
VNNB/VZV	1	0,2	0	0	1	0,2
VNNB/EV	1	0,2	0	0	1	0,2

*Comment:* JE virus is the most common cause of acute encephalitis among viruses accounting for 72,7%, HSV is the second virus cause acute encephalitis accounts for 17,9%

**Table 3.3:** Distribution the cause of encephalitis by bacteria

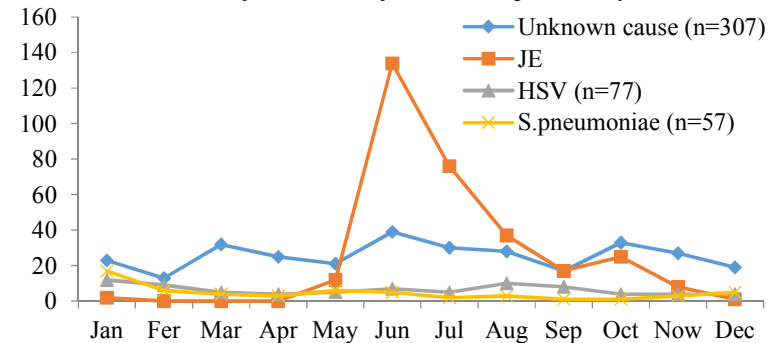
Causes	Confirmed (n=89)		Probable (n=16)		Total (n=105)	
	n	%	n	%	n	%
S.pneumoniae	56	62,9	1	6,2	57	54,3
Tuberculosis	23	25,9	8	50	31	29,5
S.aureus	4	4,5	2	12,5	6	5,7
H.influenzae	3	3,4	1	6,2	4	3,8
Rickettsia	1	1,1	1	6,2	2	1,9
M.pneumoniae	0	0	2	12,5	2	1,9
Syphilis	1	1,1	0	0	1	0,9
E.coli	1	1,1	0	0	1	0,9
M.catahalis	0	0	1	6,2	1	0,9

*Comment:* S.pneumoniae is the most common cause bacteriae of acute encephalitis 54,3%. Tuberculosis is the second leading cause bacteriar of encephalitis with 29,5%.

### 3.2. Clinical epidemiological characteristics of acute encephalitis in children by some common causes

#### 3.2.1. Some epidemiological characteristics by common causes

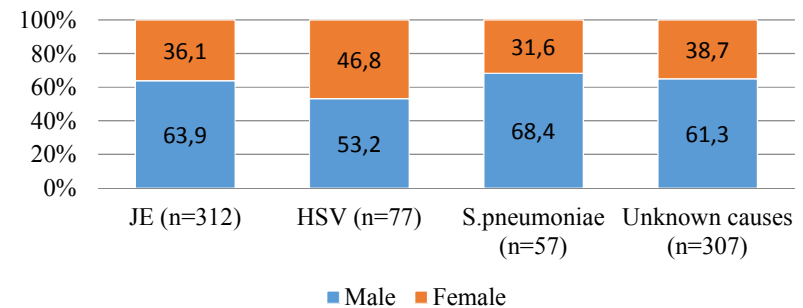
##### 3.2.1.1. Distribution of the cause of acute encephalitis by month



**Figure 3.2:** Distribution of the cause of acute encephalitis by month

*Comment:* Acute encephalitis caused by JE virus causes seasonal illness with the highest number of patients in June, July and August, especially in June each year. The others cause encephalitis causes sporadic all months by year.

##### 3.2.1.2. Distribution of causes of acute encephalitis by sex



**Figure 3.3:** Distribution of causes of acute encephalitis by sex

*Comment:* The causes of encephalitis caused by JE, pneumococcus and unknown cause are more common in male than female.

### 3.2.1.3. Age distribution of causes of acute encephalitis

**Table 3.4:** The average age of patients with acute encephalitis by cause

The average age Causes	n	Median (Year)	Min-Max (Year)
JE	312	5,7	0,13-15,75
HSV	77	1,3	0,29-9,58
S.pneumoniae	57	0,7	0,21-11,25
Unknown cause	307	4,0	0,13-15,29
Total	861	3,5	0,13-15,75

*Comment:* JE has the highest median age was 5,7 years old, S.pneumonia and HSV has the lowest median age of 0,7 years and 1,3 years.

### 3.3.2. Clinical characteristics of acute encephalitis by cause

#### 3.3.2.1. Glasgow score by cause at admission

**Table 3.5:** The average Glasgow score by cause at admission

Causes	n	The average Glasgow score
<b>JE (n=312)</b>	312	10,12 ± 1,64
<b>HSV (n=77)</b>	77	10,25 ± 1,51
<b>S.pneumoniae (n=57)</b>	57	<b>9,39 ± 1,64</b>
<b>Unknown cause (n=307)</b>	307	10,01 ± 2,07

*Comment:* Patients with acute encephalitis due to S.pneumonia has the lowest Glasgow score at admission 9.39 ± 1.64 scores.

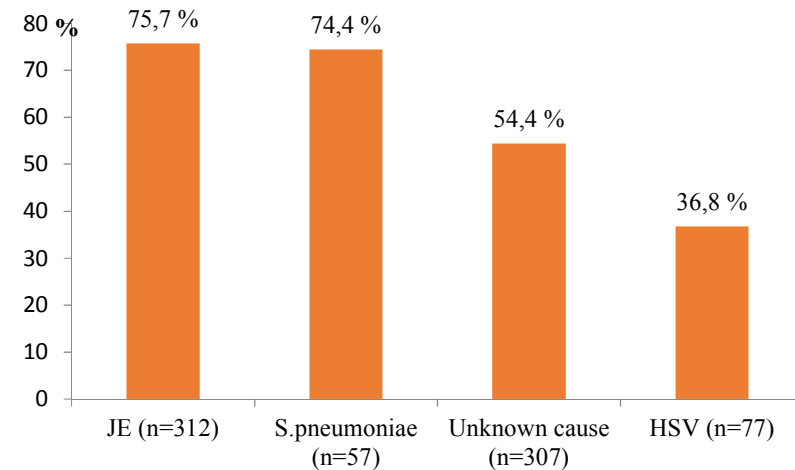
#### 3.3.2.2. Signs of convulsions by cause

**Bảng 3.6:** The characteristic of convulsion by cause

Convolutions Causes	Generalized		Local		5 times/day	
	n	%	n	%	n	%
	<b>JE (n=222)</b>	162	51,9	60	19,2	28
<b>HSV (n=76)</b>	21	27,3	55	71,5	35	45,5
<b>S.pneumoniae (n=43)</b>	15	26,3	28	49,1	3	5,3
<b>Unknown cause (n=226)</b>	149	48,5	77	25,1	53	17,3
<b>p</b>	<0,001		<0,001		<0,001	

*Comment:* Generalized convulsions has the highest rate in JE group, accounting for 51,9%. Local convulsions are most common in acute encephalitis due to HSV accounting for 71,5%. Differences in signs of generalized convulsions, localized convulsions and times of convulsions > 5 times daily by the causes were different with  $p < 0,001$ .

### 3.3.2.3. Other neurological signs



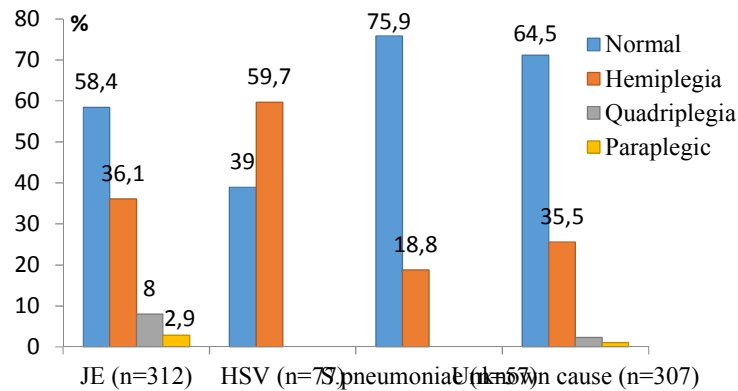
**Figure 3.4:** Signs of neck stiffness by cause

*Comment:* 75,7% JE, 74,4% S.pneumoniae, 36,8% HSV has signs of neck stiffness

**Table 3.7:** Symptoms of muscle tone dysfunction by cause

Signs Causes	Normal		Hypertonic		Hypotonic	
	n	%	n	%	n	%
<b>JE (n=312)</b>	158	50,6	134	42,9	20	6,4
<b>HSV (n=77)</b>	26	33,8	42	54,5	9	11,7
<b>S.pneumoniae (n=57)</b>	21	36,8	32	54,3	5	8,8
<b>Unknown cause (n=307)</b>	150	48,9	134	43,6	23	7,5
<b>p</b>	<0,05		<0,05		<0,05	

*Comment:* Signs of hypertonic are the most common in patients with acute encephalitis, HSV and S.pneumoniae with 54,5% and 54,3%, respectively. Signs of hypotonic is the most common in patients with acute encephalitis due to HSV with 11,7%



**Figure 3.5: Signs of paralysis by cause**

*Comment:* Signs of hemiplegia are the most common in the group of acute encephalitis due to HSV 59,7%, JE 36,1%.

#### 3.3.2.4. Management of respiratory failure by cause

**Table 3.8: Management of respiratory failure by cause**

Causes	Mechanical ventilation		Oxygen by mask		Total	
	n	%	n	%	n	%
JE (n=312)	57	18,3	46	14,7	103	33
HSV (n=77)	15	19,5	21	27,3	36	46,8
S.pneumonia (n=57)	21	36,8	22	38,6	43	75,4
Unknown cause (n=307)	88	28,7	39	12,7	127	41,4
p	< 0,001		< 0,001		<0,001	

*Comment:* Patients with S. pneumonia had the highest rate of respiratory failure with 36,8% mechanical ventilation and 38,6% oxygen. The difference between respiratory distress, mechanical ventilation and oxygen intake among groups different with  $p < 0,001$ .

### 3.3.3. Subclinical signs of acute encephalitis

#### 3.3.3.1. The ratio of changed CSF by cause

**Table 3.9: The ratio of changed cells in CSF by cause**

Causes	Normal		5-100		>100-500		>500	
	n	%	n	%	n	%	n	%
JE (n=312)	68	21,8	208	66,7	35	11,2	1	0,3
HSV (n=77)	25	32,5	50	64,9	2	2,6	0	0
S.pneumoniae (n=57)	5	8,8	21	36,8	16	28,1	15	26,3
Unknown cause (n=307)	185	60,3	106	34,5	12	3,9	4	1,3
p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

*Comment:* acute encephalitis with unknown cause had 60,3% with no changed the number of cell in CSF. The number cells in CSF > 500 cells/mm<sup>3</sup> were found mainly in patients with pneumococcal at 26,3%. The number of cells with different causes in CSF with  $p < 0,001$ .

**Table 3.10: The ratio of changed protein in CSF by cause**

Causes	Normal		>0,45 – 1		>1 – 5 g/l		> 5g/l	
	n	%	n	%	n	%	n	%
JE (n=310)	78	25,2	200	64,5	32	10,3	0	0
HSV (n=77)	41	53,2	26	33,8	10	13	0	0
S.pneumoniae (n=57)	1	1,8	3	5,3	39	68,4	14	24,6
Unknown cause (n=298)	176	59,1	82	27,5	37	12,4	3	1
p	<0,001		<0,001		<0,001		<0,001	

*Comment:* Unknown cause acute encephalitis had 59,1% without changed protein in DNT. Protein in CSF increased > 5g/l are the most in the group of pneumococcal accounted for 24,6%. Protein changes in CSF in different cause were different with  $p < 0,001$ .

## 3.3.3.3. Imaging of lesion in CT scans by cause

## b./ Imaging of lesion in CT scans by cause

Table 3.11: Imaging of lesion in CT scans by cause

Lesion	JE n=92		HSV n=24		S.pneumoniae n=25		Unknown causes n=108		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Unnormal ( $\geq 1$ location)	27	29,3	20	83,3	13	52	39	36,1	<0,001
Cerebral edema	15	16,3	6	25	1	4	16	14,8	<0,05
Temporal lobe injury	2	2,2	10	41,7	0	0	2	1,9	<0,05
Parietal lesion	1	1,1	2	8,3	0	0	1	0,9	>0,05
Frontal lobe injury	1	1,1	2	8,3	4	16	1	0,9	>0,05
Occipital lesions	0	0	1	4,2	0	0	2	1,9	>0,05
Basal ganglia lesions	2	2,2	0	0	1	4	4	3,7	>0,05
Thalamic injury	6	6,5	1	4,2	1	4	4	3,7	>0,05
Brain stem lesion	1	1,1	0	0	0	0	1	0,9	>0,05
Abcess	0	0	0	0	1	4	0	0	>0,05
Dilated ventricular	0	0	0	0	4	16	7	6,5	>0,05
Infarction	1	1,1	0	0	1	4	0	0	>0,05
Hemorrhage	0	0	3	12,5	0	0	2	1,9	>0,05

*Comment:* The cerebral edema was the highest in patients with HSV and JE accounted for 25% and 16,3%. temple lobes, parietal lobes, frontal lobes and occipital lobes lesion are mainly affected by HSV encephalitis: 41,7%, 8,3%, 8,3% and 4,2%. Brain cerebral edema and temporal lobe lesions on CT scans differed between groups with  $p < 0,05$ .

## c./ Imaging of lesion in MRI by cause

Table 3.12: Imaging of lesion in MRI by cause

Lesion	JE n=235		HSV n=72		S.pneumoniae n=42		Unknown causes n=225		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Unnormal ( $\geq 1$ location)	153	65,1	70	97,2	24	57,1	138	61,3	<0,001
Temporal lobe injury	29	12,3	51	70,8	3	7,1	45	20	<0,001
Parietal lesion	20	8,5	21	29,2	3	7,1	24	10,7	<0,001
Frontal lobe injury	12	12	10	13,9	11	26,2	15	6,7	<0,001
Occipital lesions	10	4,3	10	13,9	0	0	12	5,3	>0,005
Brain stem lesion	5	2,1	0	0	0	0	6	2,7	>0,005
Cerebellum lesion	0	0	0	0	0	0	8	3,6	<0,001
Basal ganglia lesions	32	13,6	1	1,4	3	7,1	31	13,8	<0,05
Thalamic injury	114	48,5	17	23,6	2	4,8	37	16,4	<0,001
White matter lesion	4	1,7	2	2,8	5	11,9	14	6,2	<0,001
Grey matter lesion	1	4	0	0	1	2,4	0	0	<0,001
Cortical brain lesion	22	9,4	8	11,1	1	2,4	31	13,8	>0,05

*Comment:* Temple lobes and parietal lobes lesion are common in patients with HSV encephalitis accounted for 70,8% and 29,2%. Thalamic lesion was the most common in JE accounted for 48,5%. Lesion of temporal lobes, parietal lobes, frontal lobes, cerebellum, central gray nucleus, thalamus and white matter differ between different groups by causes.

## 3.4. Predictor of factors of acute encephalitis in children

## 3.4.1. Treatment results by cause

Table 3.13: Treatment results by cause

Causes	Results		Died		Severe sequelae		Mild sequelae		Good recover	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
JE (n=312)	10	3,2	78	25	70	22,4	154	49,4		
HSV (n=77)	3	3,9	36	46,8	18	23,4	20	26		
S.pneumoniae (n=57)	8	14,0	17	29,8	5	8,8	27	47,4		
Unknown cause (n=307)	48	15,6	59	19,2	60	19,5	140	45,6		
p	< 0,001									

*Comment:* Acute encephalitis with unknown cause had the highest mortality rate of 15,6%, HSV encephalitis had the highest mortality 46,8%. Mortality rates, sequelae and recovery among the etiologic groups were different with statistically significant at  $p < 0,001$ .

### 3.4.2. Prognosis factors with acute encephalitis by cause

#### 3.4.2.1. Prognosis factors with acute Japanese encephalitis

**Table 3.14: Univariate regression analysis of the prognosis factors with JE**

Factors	Mild	Severe	OR	95%CI	p	
Sex (Male)	139/224	61/88	1,38	0,82 - 2,34	0,23	
The age	> 1 month - ≤ 1 year	32/224	8/88	0,6	0,26 - 1,36	0,22
	> 1 month - ≤ 5 years	66/224	28/88	1,12	0,66 - 1,90	0,68
	> 5 years - ≤ 10 years	90/224	40/88	1,24	0,75 - 2,04	0,39
	> 10 years	36/224	12/88	0,82	0,41 - 1,67	0,59
The time from onset to admission ≤ 3 days	78/224	27/88	0,83	0,49 - 1,41	0,49	
Fever ≥ 39°C	175/224	71/88	1,17	0,63 - 2,17	0,62	
Mechanical ventilation	12/224	45/88	18,49	9,03 - 37,84	< 0,0001	
Glasgow score on admission ≤ 8	20/224	30/88	5,27	2,79 - 9,97	< 0,0001	
Glasgow reduced after 24 hours	30/224	49/88	8,12	4,59 - 14,37	< 0,0001	
Convulsion	154/224	68/88	1,54	0,87 - 2,74	0,14	
Convulsion ≥ 5 times/day	17/224	11/88	1,74	0,78 - 3,88	0,18	
Paralysis	86/224	42/88	1,47	0,89 - 2,41	0,13	
Hypertonic/hypotonic	76/224	78/88	15,19	7,44 - 31,02	< 0,0001	
Sodium on admission < 130 mmol/l	49/119	23/88	0,51	0,28 - 0,92	0,02	
Changed CSF	205/224	79/88	0,81	0,35 - 1,87	0,63	
Abnormalities on CT	15/224	14/88	2,28	0,92 - 5,68	0,07	
Abnormalities on MRI	97/224	54/88	3,29	1,64 - 6,61	0,0008	

*Comment:* Severe prognostic factors in patients with JE were: mechanical ventilation, glasgow score on admission ≤ 8 points, glasgow score decreased after 24 hours, hyper/hypotonic abnormal images on MRI. Multivariate regression analysis failed to find independent predictors

#### 3.4.2.2. Prognosis factors with acute Herpes simplex encephalitis

**Table 3.15: Univariate regression analysis of the prognosis factors with Herpes simplex encephalitis**

Factors	Mild	Severe	OR	95%CI	p	
Sex (Male)	17/38	24/39	1,97	0,79-4,90	0,14	
The age	> 1 month - ≤ 1 year	17/38	18/39	0,59	0,43-2,59	0,90
	> 1 year - ≤ 5 years	17/38	19/39	1,17	0,48-2,88	0,73
Fever ≥ 39°C	23/38	25/39	1,16	0,46-2,93	0,75	
Mechanical ventilation	<b>1/38</b>	<b>14/39</b>	<b>20,72</b>	<b>2,56-167,74</b>	<b>0,0045</b>	
Glasgow score at admission ≤ 8	<b>1/38</b>	<b>9/39</b>	<b>11,10</b>	<b>1,33-92,60</b>	<b>0,02</b>	
Glasgow reduced after 24 hours	3/38	17/39	2,08	0,85-5,11	0,11	
Convulsion	37/38	39/39	3,16	0,12-80,02	0,49	
Convulsion ≥ 5 times/day	<b>11/38</b>	<b>24/39</b>	<b>3,93</b>	<b>1,51-10,18</b>	<b>0,0049</b>	
Paralysis	23/38	24/39	1,04	0,42-2,61	0,93	
Hypertonic/hypotonic	<b>17/38</b>	<b>34/39</b>	<b>8,4</b>	<b>2,69-26,17</b>	<b>0,0002</b>	
Sodium on admission < 130 mmol/l	14/36	15/39	0,98	0,39-2,49	0,96	
Changed CSF	26/38	30/39	1,54	0,56-4,23	0,40	
Abnormalities on MRI	34/38	36/39	1,06	0,064-17,61	0,97	
Treatment Acyclovir ≥ 4 ngày	31/38	33/39	1,24	0,38-4,11	0,72	

*Comment:* Severe prognostic factors in patients with HSV encephalitis in univariate regression analysis: mechanical ventilation, glasgow score on admission ≤ 8 points, convulsions > 5 times/day, hyper/hypotonic abnormalities on MRI. Multivariate regression analysis found convulsions > 5 times/day is independent predictor.



3.4.2.3. Prognosis factors with acute encephalitis due to *S.pneumoniae***Table 3.16: Univariate regression analysis of the prognosis factors with pneumococcal encephalitis**

Factors	Mild	Severe	OR	95%CI	p	
Sex (Female)	26/32	14/25	0,29	0,09 – 0,96	0,04	
The age	> 1 month - ≤ 1 year	22/32	16/25	0,81	0,27 – 2,45	0,71
	> 1 year - ≤ 5 years	9/32	8/25	1,20	0,38 – 3,76	0,75
The time from onset to admission ≤ 3 days	19/32	13/25	0,74	0,26 – 2,13	0,58	
Fever ≥ 39°C	26/32	23/25	2,65	0,49 – 14,47	0,26	
Mechanical ventilation	<b>4/32</b>	<b>17/25</b>	<b>14,88</b>	<b>3,88 – 56,98</b>	<b>0,0001</b>	
Glasgow score on admission ≤ 8	<b>1/32</b>	<b>9/25</b>	<b>17,44</b>	<b>2,03 – 150,05</b>	<b>0,0092</b>	
Glasgow reduced after 24 hours	10/32	14/25	2,80	0,94 – 8,31	0,06	
Convulsion	24/32	19/25	1,06	0,31 – 3,57	0,93	
Convulsion ≥ 5 times/day	5/32	3/25	0,74	0,19 – 3,43	0,69	
Paralysis	10/32	4/25	0,42	0,11 – 1,54	0,19	
Hypertonic/hypotonic	<b>16/32</b>	<b>20/25</b>	<b>6,5</b>	<b>2,04 – 20,76</b>	<b>0,0016</b>	
Sodium on admission < 130 mmol/l	16/32	16/25	0,67	0,23 – 1,92	0,45	
CRP in blood >100 mg/l	24/32	16/24	0,67	0,21 – 2,14	0,49	
Platelet < 150 G/l	<b>1/32</b>	<b>7/25</b>	<b>12,06</b>	<b>1,37 – 106,05</b>	<b>0,02</b>	
Cells in CSF > 500 cells/mm <sup>3</sup>	8/32	7/25	1,17	0,36 – 3,81	0,79	
Protein in CSF > 5 g/l	<b>3/32</b>	<b>10/25</b>	<b>6,44</b>	<b>1,54 – 27,01</b>	<b>0,01</b>	
Abnormalities on CT	8/12	9/12	1,50	0,25 – 8,84	0,65	
Abnormalities on MRI	11/26	10/15	2,73	0,72 – 10,27	0,14	

*Comment:* Severe prognostic factors in patients with pneumococcal encephalitis univariate regression analysis: mechanical ventilation, lasgow score on admission ≤ 8 points, hyper/hypotonic, platelet count <150 G/l, protein in CSF > 5/l. Multivariate regression analysis failed to find independent predictors.

## 3.4.2.4. Prognosis factors with acute encephalitis due to unknown cause encephalitis

**Bảng 3.17: Univariate regression analysis of the prognosis factors with unknown cause encephalitis**

Factors	Mild	Severe	OR	95%CI	p	
Sex (Male)	134/200	67/107	0,83	0,51 – 1,35	0,44	
The age	> 1 month - ≤ 1 year	35/200	26/107	1,51	0,85 – 2,68	0,16
	> 1 year - ≤ 5 years	65/200	44/107	1,45	0,89 – 2,36	0,13
	> 5 years - ≤ 10 years	61/200	26/107	0,73	0,43 – 1,25	0,25
	> 10 years	39/200	11/107	0,47	0,23 – 0,97	0,04
The time from onset to admission ≤ 3 days	85/200	46/107	1,02	0,63 – 1,64	0,93	
Fever ≥ 39°C	105/200	60/107	1,16	0,72 – 1,85	0,55	
Mechanical ventilation	<b>18/200</b>	<b>70/107</b>	<b>19,13</b>	<b>10,22 – 35,81</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
Glasgow score on admission ≤ 8	<b>14/200</b>	<b>40/107</b>	<b>7,93</b>	<b>4,06 – 15,49</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
Glasgow reduced after 24 hours	<b>33/200</b>	<b>55/107</b>	<b>5,35</b>	<b>3,14 – 9,11</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
Convulsion	142/200	84/107	1,49	0,86 – 2,59	0,16	
Convulsion ≥ 5 times/day	<b>23/200</b>	<b>30/107</b>	<b>2,99</b>	<b>1,64 – 5,49</b>	<b>0,0004</b>	
Paralysis	62/200	27/107	0,75	0,44 – 1,28	0,29	
Hypertonic/hypotonic	<b>75/200</b>	<b>82/107</b>	<b>5,47</b>	<b>3,21 – 9,30</b>	<b>&lt; 0,0001</b>	
Sodium on admission < 130 mmol/l	33/195	21/106	1,21	0,66 – 2,23	0,53	
Changed CSF	113/200	59/107	0,91	0,59 – 1,52	0,82	
Abnormalities on CT	<b>16/66</b>	<b>23/44</b>	<b>3,42</b>	<b>1,51 – 7,74</b>	<b>0,003</b>	
Abnormalities on MRI	88/154	46/70	1,44	0,79 - 2,58	0,22	

*Comment:* Severe prognostic factors in patients with unknown cause encephalitis in univariate regression analysis: mechanical ventilation, glasgow score on admission ≤ 8 points, glasgow score decreased after 24 hours, hyper/hypotonic > 5 times/day, abnormal images on CT. Multivariate regression analysis failed to find independent predictors

**Chapter 4: DISCUSSION****4.1. The causes of acute encephalitis****4.1.1. The ratio of defined cause**

Studying 861 pediatric patients with acute encephalitis from January 2014 to December 2016, 496 patients with confirmed causes (57,6%) and 58 patients with probable causes (6,7 %) and 307 patients with unknown causes (35,7%)

**4.2.2. Distribution of causes of microbiology in acute encephalitis**

Of the causes of acute encephalitis virus accounted for 77,5%, bacteria accounted for 18,9%, autoimmune 2,9% and only 0,7% by parasite.

Among the causes of viral encephalitis, JE remains the leading cause of 72,2% of total patients, of which 294 were identified as positive for find ELISA IgM JE in CSF and 18 were identified by serum. Encephalitis caused by HSV accounted for 17,9% of viral encephalitis caused and is the second cause virus. HSV causes sporadic encephalitis and is recognized as the leading cause of encephalitis worldwide in Europe. HSV is the leading cause of infection in 19% of all patients. acute encephalitis in the United Kingdom and 42% of all patients confirmed cause. Acute encephalitis caused by other causes such as EV, CMV, EBV, VZV, mumps, measles and coinfection was also reported in our study at low rates.

S.pneumonia is the most common bacteria that cause acute encephalitis accounting for 54,3% of all bacterial causes, next to acute tuberculosis encephalitis accounted for 29,5%. In this study we only diagnosed tuberculosis encephalitis when the patient had evidence of the presence of tuberculosis in CSF or gastric fluid. In 23 patients we identified tuberculosis in CSF by PCR and 8 patients found tuberculosis in gastric fluid.

Some of the causes of acute encephalitis were first identified at the Vietnam National children's hospital such as rickettsia, HHV6 and some possible causes such as influenza B, rotavirus were found in our study.

### **4.3. Clinical epidemiological characteristics of acute encephalitis in children by some common causes**

#### **4.3.1. Some epidemiological characteristics by cause**

##### *4.3.1.1. Distribution of acute encephalitis by month*

JE is only cause that has seasonal encephalitis, the disease is high in summer, especially in June every year. According to a study by Nguyen Thu Yen, a study of JE in Vietnam from 1998 to 2007, found that June was the most number of patients admitted. Other causes of acute encephalitis such as S.pneumoniae, HSV, others are not seasonal encephalitis as other studies in the world.

##### *4.3.1.2. Distribution of acute encephalitis by sex*

Japanese encephalitis are more common males than females. Similarly, other studies on JE in the world have also shown the results studied in India in 2011: JE in male accounted for 67,8% and females 32,3% respectively. Encephalitis caused by HSV did not differ by sex in our study. According to Le Trong Dung, the proportion of boys with HSV encephalitis was 1,16 with girls/boys, but according to Elbers the ratio of boys to girls was 1/1.

Encephalitis caused by S.pneumoniae in our study also had gender differences with the rate of male 68,4% and female with 31,6% equivalent to 2,2 / 1. This finding is similar to Stockmann and Arditi that

studied of pneumococcal meningitis in children with a higher proportion of male than female.

##### *4.3.1.3. Age distribution of causes of acute encephalitis*

JE has median age of 5,7 years. In our study, the youngest patient was 1,5 months and the oldest was nearly 16 years old. According to Pham Nhat An, the average age of JE is  $64,84 \pm 43,67$  months. The average age in JE in Cambodia is similar to previous Vietnamese studies of 6,2 years. Acute pneumococcal encephalitis was the lowest for the age with median is 0,7 years, equivalent to 8,4 months. In the world, the average age of pneumococcal meningitis is about 9 months. Acute HSV encephalitis is also prevalent in young children with a median age of 1,3 years higher than pneumococcal encephalitis. Le Trong Dung also found that the most common age was under 1 year old accounted for 48,7 %, followed by 1 to 5 years accounted for 41,1 %

#### **4.3.2. Clinical characteristics of acute encephalitis by cause**

##### *4.3.2.1. Glasgow score on admission by cause*

The average Glasgow score at the time of admission was the lowest in the pneumococcal encephalitis with  $9.39 \pm 1.64$  points. According to the Thailan study, the average Glasgow score at the time of admission was 12 points higher than our study by the study population including meningitis patients.

##### *4.3.2.2. Signs of convulsions by cause*

The localized convulsion were the highest in the HSV encephalitis with 71,5% similar to previous studies at the Vietnam National children's hospital with localized convulsion was 81%.

Generalized convulsion accounted for 51,9% of JE, this is lower than the study by Pham Nhat An with 75% JE had generalized convulsion, followed by unknown causes encephalitis accounted for 48,5%, according to Thailan study also found that the rate of generalized convulsion up to 50%.

##### *4.3.2.3. Other neurological signs*

Signs of stiff neck were seen in 75,7% of patients with JE and 74,4% of patients with pneumococcal encephalitis and only 36,8% of patients with HSV encephalitis. According to a study in the United Kingdom accounted for 46% of the total number of patients.

Signs of hypertonic are more common in patients with acute encephalitis due to HSV accounted 54,5% and S.pneumonia 54,3%. According to Le Trong Dung study of acute HSV encephalitis had

74,36% patients with hypertonic. Unknown cause encephalitis and JE met 43,4% and 42,8% of the patients with hypertonic.

Signs of hemiplegia with the highest rate of HSV encephalitis 59,7% and the second of JE with 36,1%. According to Pham Nhat An, HSV encephalitis also had the highest hemiplegia (35,1%) and JE (27,1%).

#### 4.3.2.4. Management of respiratory failure by cause

The patients needed mechanical ventilation or oxygen was highest in the group of acute encephalitis due to S.pneumonia 75,4%, the lowest group of JE with 33%. According to Le Trong Dung also commented respiratory distress symptoms in 20,51% of patients with HSV encephalitis. Stockmann found that 79% to 88% of children with pneumococcal meningitis were admitted to intensive care unit when hospitalized and 39-65% needed mechanical ventilation.

#### 4.3.3. Subclinical signs of acute encephalitis by cause

##### 4.3.3.1. The ratio of changed CSF by cause

The variation in the number of CSF cells in different causes. The number of CSF cells was the highest in the pneumococcal encephalitis group with 26,3% of patients had cells in CSF > 500 cells/mm<sup>3</sup>, 28,1% of patients with cells from > 100 to 500 cells/mm<sup>3</sup>. The number of CSF cells in patients with acute viral encephalitis varies from 5 to 100 cells/mm<sup>3</sup> in 66,7% of patients with JE and 64,9% of patients with HSV. The average CSF cells count in viral encephalitis in the United State project was 70 cell /mm<sup>3</sup> and the average CSF cell count in 76 patients / mm<sup>3</sup> of HSV.

Proteins in CSF were the highest in the pneumococcal encephalitis with 68,4% from > 1 - 5 g/l, 24,6% with > 5 g/l. According to the study of acute encephalitis in California, the average protein concentration in bacterial encephalitis group was 0,92 g/l. Encephalitis HSV was 53,2% of patients with normal range of protein concentration, similar to the study of Pham Nhat An 76% of patients with protein DNT from 0,4-1g/l.

##### 4.3.3.3. Imaging of cerebral lesion by cause

###### a./ Imaging of lesion on CT scan by cause

JE had 29,3% that detected abnormalities on CT and the most common lesions were cerebral edema (16,3%) and thalamic lesions (6,5%). The first studies on imaging in JE found that the rate of abnormal detection on CT is low. Patients with HSV encephalitis had the highest rate of abnormal findings in CT scans in our study of 83,3%, 41,7% with temporal lobe lesions, 25% with cerebral edema, 12,5% hemorrhage, 8,3% parietal and frontal lobes and 4,2% occipital lesions.

###### b./ Imaging of lesion on MRI by cause

JE detected 65,1% total patients and thalamic lesions up to 48,5%. Localized lesions included temporal lobes (12,3%), parietal lobes (8,5%),

frontal lobes (5,1%), occipital lobes (4,3%), gray matter (4% ) and white matter (1,7%).

Encephalitis caused by HSV detected abnormalities up to 97,2% of total patients in which the most common lesions are temporal lobe injury (70,8%), parietal lobe (29,2%), frontal lobe (13,9%), occipital lobe (13,9%).

Encephalitis caused by S.pneumoniae accounted for 57,1% abnormal on MRI. Image lesions on MRI are not specific for bacterial encephalitis, such as white matter, infarction, thalamus, frontal lobes, temporal lobes, dilated ventricular...

#### 4.4. Predictor of factors of acute encephalitis in children

##### 4.4.2. Treatment results by cause

Unknown causes encephalitis has the most mortality rate of 15,6% and severe sequelae of 19,2%, studies in the world have also reported similar results in unknown causes encephalitis such as the French study the rate of mortality was 23%, in the United Kingdom was 9%, but UK studies show that the rate of severe sequelae in this group is 23%. Encephalitis due to S.pneumoniae has a much higher mortality rate than viral encephalitis with a mortality rate of 14,0% which is similar to that of the unknown causes group. JE and HSV encephalitis had the mortality rate were 3,2% and 3,9% respectively. Previous studies of pneumococcal meningitis have reported very high mortality rates with 79%. Now many antibiotics are available to treat meningococcal meningitis but the mortality rate is still up to 25%.

The mortality rates in patients with JE and HSV encephalitis have been significantly reduced compared with previous studies

##### 4.4.3. The prognosis factors of acute encephalitis by cause

###### 4.4.3.1. The prognosis factors of JE

In our study, by univariate regression analysis, the severe prognosis factors in JE included: mechanical ventilation, glasgow score on admission  $\leq 8$ , glasgow score decreased after 24 hours of hospitalization, hyper/hypotonic, abnormal images on MRI.

Low Glasgow score, patients requiring mechanical ventilation, was a major predictor of JE in the most studies due to involvement of thalamic lesions and brainstem. Studies in the world have also found that the severe lesion on MRI is associated with a higher incidence of JE, as reported by Shoji and Misra.

###### 4.4.3.2. The prognosis factors of HSV encephalitis

Results of logistic regression analysis revealed that factors related to severe prognosis included: mechanical ventilation, glasgow score on admission  $\leq 8$  points, convulsion > 5 times/day, hyper/hypotonic Raschilas study in adult with HSV encephalitis found that glasgow score

< 6 was a severe prognosis. Hsieh found that the patients at the time of hospitalization were lethargy was also severe factor. Authors worldwide agree on the duration of acyclovir therapy associated with severe prognostic factors in patients. In our study, no found was associated between acyclovir therapy and severe prognosis.

#### 4.4.3.3. *The prognosis factors of pneumococcal encephalitis*

Factors associated with severe prognosis in our study included: ventilated patients, glasgow score on admission  $\leq 8$  points, hyper/hypotonic, blood platelets <150 G/l and protein in CSF > 5g/l. Chao's study found that severe prognostic factors included changed mental, hypotension, mechanical ventilation and hyponatremia at admission, DNT < 20 cells / mm<sup>3</sup>, low glucose in CSF and serum, and the author also found that patients with convulsions and localized neurologic signs increased the risk of severe sequelae in pneumococcal meningitis.

#### 4.4.3.4. *The prognosis factors of unknown cause encephalitis*

Factors related to the prognosis in our study included: mechanical ventilation, glasgow score on admission  $\leq 8$  points, glasgow reduction after 24 hours hospitalization, convulsions  $\geq 5$  times/day, hyper/hypotonic, abnormal imaging on CT scan. Saumyen found that Glasgow < 8 points was a significant predictor of acute encephalitis. Patients with MRI abnormalities associated with severe prognosis. According to Wong, patients with necrotic lesions on MRI have poor prognosis.

## CONCLUSION

Through the study of 861 pediatric acute encephalitis patients at the National children's Hospital we have some conclusions below

### 1. **The cause of microbiology in acute encephalitis**

- The rate of definite cause of acute encephalitis has reached 57,6%.
- The leading cause of acute encephalitis is virus (77,5%), in which JE still accounts for the majority (72,9%), followed by HSV (17,9%).
- Bacterial causes of encephalitis account for 18,9%, with *Streptococcus pneumoniae* (54,3%) and tuberculosis (29,5%).
- The new causes were first identified as HHV6, Rickettsia, influenza B, rotavirus ...

### 2. **Epidemiological characteristics of acute encephalitis in children by some common causes**

- JE is mainly in summer and other causes of acute encephalitis like HSV, pneumococcus ... spread throughout the year.
- The ratio of male is higher than the female. Only acute HSV encephalitis has no gender difference.

- Pneumococcal encephalitis occurs at the youngest age and JE meets the greatest age.

- Symptoms of localized seizures are most common in HSV-encephalitis group, with generalized seizures in group VNNB

- Symptoms of hemiplegia and paralysis of nerve 7 meet more in the group JE and HSV.

- The incidence of abnormal findings on MRI is higher than CT scans (66,8% versus 44%). With CT: cerebral edema is the most common in patients with HSV and JE. Lesion on temporal lobe is the most common in patients with HSV encephalitis. With MRI: thalamic lesions are the most common in the JE, temporal lobe lesions, parietal lobes, frontal lobes are seen more in patients with HSV encephalitis

### 3. **Some predictors of acute encephalitis by cause**

- Unknown acute encephalitis has the highest mortality rate of 15,6%, HSVencephalitis has the highest sequelae of 46,8%

- Severe prognosis in patients with JE: mechanical ventilation, glasgow score on admission  $\leq 8$ , Glasgow score decreased after 24 hours of hospitalization, muscle tone dysfunction, MRI abnormalities.

- Severe prognostic factors in HSV encephalitis: mechanical ventilation, Glasgow score on admission  $\leq 8$  points, convulsions > 5 times/day, muscle dystrophy. Only convulsions > 5 times/day were independent predictors of logistic regression.

- Severe prognosis in patients with pneumococcal encephalitis: mechanical ventilation, Glasgow score on admission  $\leq$  points, muscle tone dysfunction, platelet < 150G/l, Protein in cerebrospinal fluid > 5g/l.

- Severe prognostic factors in patients with unknown causes encephalitis: mechanical ventilation, Glasgow score on admission  $\leq 8$  points, Glasgow decrease after 24 hours, convulsions > 5 times/day, muscle tone dysfunction, abnormal images on CT.

## RECOMMENDATION

Improving the quality of laboratories, especially the laboratories in molecular biology to increase confirmed the cause of acute encephalitis especially in local hospital.

Review to ensure that the vaccination rate of VNNB meets the target and that pneumococcal vaccination should be included in the expanded vaccination program.

The underlying cause is clinical and subclinical diagnosis to provide the patient with the most appropriate clinical, laboratory, and therapeutic monitoring.