

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM BIẾN ĐỔI PROTEIN DỊCH NÃO TỦY Ở BỆNH NHÂN GUILLAIN- BARRÉ

Đặng Thành Chung¹, Nguyễn Đức Thuận^{1,*}

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá sự biến đổi protein DNT ở bệnh nhân mắc hội chứng Guillain – Barré. **Phương pháp:** nghiên cứu trên 44 bệnh nhân mắc hội chứng Guillain – Barré, chẩn đoán theo tiêu chuẩn Asbury và Cornblath, thời gian từ lúc khởi phát tới khi tuyển vào nghiên cứu là ≤ 15 ngày. **Kết quả:** có 56,8% bệnh nhân có tăng protein dịch não tủy. Tăng protein dịch não tủy gặp cao hơn có ý nghĩa thống kê ở bệnh nhân nam giới, nhóm tuổi ≥ 50 , thời gian làm xét nghiệm > 1 tuần và thể hủy myelin. **Kết luận:** bệnh nhân mắc hội chứng Guillain – Barré tăng protein dịch não tủy. Tăng protein dịch não tủy có mối liên quan với giới, tuổi, thời gian mắc bệnh và thể bệnh.

Từ khóa: Hội chứng Guillain – Barré, tăng protein, dịch não tủy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Guillain – Barré (GBS) là một bệnh lý thần kinh tự miễn dịch [1], trong đó có sự xuất hiện kháng thể chống lại các tác nhân gây bệnh nhưng các kháng thể này cũng làm tổn thương bao myelin và/hoặc cả sợi trục của dây và rễ thần kinh. Đây là một bệnh lý cấp tính nặng có thể dẫn đến tử vong cũng như để lại những di chứng nặng nề nếu không được chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời [2]. Chẩn đoán bệnh chủ yếu dựa vào lâm sàng và được hỗ trợ bởi các yếu tố cận lâm sàng trong đó có xét nghiệm dịch não tủy (DNT). Hiện nay, mặc dù có những tiến bộ mới trong chẩn đoán bệnh nhưng xét nghiệm này vẫn có vai trò quan trọng đặc biệt ở những cơ sở y tế chưa có xét nghiệm cận lâm sàng chuyên sâu hoặc khi chẩn đoán điện chưa thấy kết quả bất thường. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài nhằm mục tiêu đánh giá sự biến đổi protein DNT ở bệnh nhân mắc hội chứng Guillain – Barré.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 44 bệnh nhân được chẩn đoán hội chứng Guillain - Barré, được điều trị nội trú tại Khoa Thần kinh (Bệnh viện Quân y 103), Khoa Nội Thần kinh (Bệnh viện Trung ương Quân đội 108), từ tháng 6/2017 đến tháng 10/2019.

Hội chứng Guillain - Barré được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Asbury và Cornblath năm 1990 [3]. Thời gian từ khi khởi phát tới khi khám là ≤ 15 ngày. Tất cả bệnh nhân đều đồng ý tham gia nghiên cứu.

Loại trừ những bệnh nhân: mắc kèm các bệnh gây liệt, rối loạn phản xạ gân xương, cảm giác gồm: bệnh đa dây thần kinh khác, bại liệt, viêm tủy cấp, bệnh ác tính; bệnh rễ thần kinh do căn nguyên khác; bệnh lý rối loạn đông cầm máu; nhiễm khuẩn tại chỗ chọc kim lấy DNT; bệnh nhân không đồng ý xét nghiệm dịch não tủy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Phương pháp: Các thông tin bệnh nhân được thu thập theo mẫu bệnh án thống nhất. Xét nghiệm dịch não – tủy: được tiến hành xét nghiệm DNT theo một quy trình thống nhất [12].

¹ Học viện Quân y

* Tác giả thực hiện chính
và chịu trách nhiệm khoa học

Nguyễn Đức Thuận

Email: thuanneuro82@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 4/5/2020

Ngày phản biện: 4/6/2020

Ngày chấp nhận đăng: 26/6/2020

DNT được lấy trong 2 tuần đầu của bệnh, sau khi lấy DNT được xét nghiệm trong vòng 15 phút, tại khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103.

Các chỉ tiêu đánh giá bao gồm: định lượng protein và số lượng tế bào dịch não tủy theo tiêu chuẩn của hội Hóa sinh Y học Việt Nam, tăng protein dịch não tủy khi $> 0,45$ g/l [12]. Thể hủy myelin, hủy sợi trục, thể Miller-Fisher được phân loại theo Hội chẩn đoán điện và bệnh thần kinh cơ Việt Nam [13].

Căn cứ vào các dữ liệu thu nhận được tiến hành phân tích và nhận xét các đặc điểm biến đổi DNT so với các chỉ số tham chiếu của khoa Sinh hóa, Bệnh viện Quân y 103.

2.3. Phân tích số liệu

Số liệu được phân tích trên phần mềm SPSS phiên bản 22.0.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: bệnh nhân đồng ý thực hiện kỹ thuật lấy dịch não tủy, thông tin bệnh nhân được mã hóa theo qui định. Các bệnh nhân tình nguyện tham gia nghiên cứu, độc lập với quá trình điều trị.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Ở nghiên cứu này thấy tỷ lệ nam giới mắc nhiều hơn nữ giới, tuổi trung bình là 50,27, trong đó thấp nhất 17 cao nhất 74 tuổi. Yếu tố tiền nhiễm hay gặp nhất là viêm đường hô hấp với 45,5%. Thể bệnh hay gặp nhất là thể hủy myelin chiếm 65,9% (bảng 3.1).

Bảng 3.2. cho thấy dịch não tủy tăng gấp ở nam giới cao hơn có ý nghĩa so với nữ giới có ý nghĩa thống kê với $p=0,042$.

Tỷ lệ bệnh nhân tăng protein DNT ở nhóm trên 50 tuổi cao hơn nhóm bệnh nhân dưới 50 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,041$. Tỷ lệ bệnh nhân tăng protein DNT ở nhóm bệnh nhân được xét nghiệm tại thời điểm > 1 tuần sau khởi phát cao hơn nhóm bệnh nhân được xét nghiệm tại thời điểm < 1 tuần sau khởi phát, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,035$ (bảng 3.3).

Trong khi đó, bảng 3.4 cho thấy ở các thể bệnh thì protein ở thể hủy myelin tăng cao hơn có ý nghĩa so với thể tổn thương sợi trục và thể Miller-Fisher với $p<0,05$.

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n= 44
Tuổi		50,27 $\pm$ 15,81
Giới (Nam/nữ)		1,74/1
Tiền nhiễm 26/44 (59,1%)	Viêm đường hô hấp	20 (45,5%)
	Khác	6 (13,6%)
	Thời gian tới khi biểu hiện bệnh (ngày)	8,73 $\pm$ 6,50 (2-27)
Thể bệnh	Thể hủy myelin	29 (65,9%)
	Thể hủy sợi trục	10 (22,7%)
	Thể Miller-Fisher	5 (11,4%)

Bảng 3.2. Biến đổi Protein DNT theo giới

Giới	Protein DNT tăng	
	Có	Không
Nam (n,%)	17 (60,8)	11 (39,2)
Nữ (n,%)	8 (50,0)	8 (50,0)
Tổng	25 (56,8)	19 (43,2)
p	0,042	0,052

DNT: dịch não tủy

Bảng 3.3. Biến đổi Protein DNT theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi		Protein DNT tăng	
		Có	Không
Tuổi (n,%)	< 50	9 (20,5)	9 (20,5)
	≥ 50	16 (36,3)	10 (22,7)
p		0,041	0,053
Thời gian làm xét nghiệm (n,%)	>1 tuần	20 (45,5)	7 (15,9)
	≤ 1 tuần	5 (11,4)	12 (27,2)
p		0,035	0,044

DNT: dịch não tủy

Bảng 3.4. Biến đổi Protein DNT theo thể bệnh

Protein DNT	Thể bệnh			Tổng N (%)	p
	Thể hủy myelin	Thể hủy sợi trục	Thể Miller – Fisher		
Bình thường	10 (22,7)	7 (15,9)	2 (4,5)	19 (43,1)	p ₁₋₂ : 0,042
Tăng	19 (43,3) ¹	3 (6,8) ²	3 (6,8) ³	25 (56,9)	p ₁₋₃ : 0,042
Trung bình (g/l)	1,00 ± 0,68 ⁴	0,55 ± 0,25 ⁵	0,50 ± 0,18 ⁶	0,85 ± 0,61	p ₄₋₅ : 0,021 p ₄₋₆ : 0,015

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên 44 bệnh nhân hội chứng Guillain - Barré cho thấy tuổi trung bình là 50,27 ± 15,81. Phân tích sâu hơn nhận thấy bệnh nhân trên 50 tuổi chiếm ưu thế và có bệnh nhân dưới 20 tuổi (1/43: 23%). Y văn cho thấy hội chứng GBS gặp ở mọi lứa tuổi. Tuy nhiên, trẻ nhỏ hơn 2 tuổi thì hiếm khi mắc bệnh [4]. Các nghiên cứu trong và ngoài nước với thiết kế khác nhau đã đưa ra tuổi trung bình mắc bệnh có dao động, thường từ 37,7 tới 52,6 [5], [6]. Khi nghiên cứu về giới, các báo cáo đều thống nhất hội chứng GBS gặp ở nam giới cao hơn so với nữ giới với tỷ lệ nam/nữ vào khoảng 1,29-1,5/1 [7]. Ở nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này là 1,74/1 cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể có thể liên quan đến đặc thù về đối tượng khám chữa bệnh và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 và Bệnh viện Quân y 103 là quân nhân mà trong đó nam giới chiếm chủ yếu.

Các yếu tố tiền nhiễm đã được nhắc tới như là một điểm kích hoạt đầu tiên của một

chuỗi phản ứng kháng nguyên kháng thể. Tuy nhiên, các tác giả thấy chỉ tối đa khoảng ¾ số bệnh nhân là có bằng chứng của một đợt nhiễm khuẩn trước đó. Trong đó, nhiễm khuẩn đường hô hấp là hay gặp nhất [7], [8]. Thời gian từ khi mắc yếu tố tiền nhiễm tới khi khởi bệnh trung bình là 10 ngày, sớm nhất 2 ngày và muộn nhất là 28 ngày [8]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng thấy kết quả tương tự như các tác giả khác đã đưa ra. Về các thể bệnh của GBS, cho tới nay, đã xác định được thêm những biến thể mới dựa trên giải phẫu bệnh và biểu hiện sinh lý bệnh khác nhau. Tuy nhiên, những thể bệnh hay gặp nhất là thể hủy myelin, sợi trục và Miller-Fisher. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thể hủy myelin là hay gặp nhất chiếm khoảng 2/3 (65,9%). Kết quả này cũng giống những nhận xét ở các công bố trước đó [6], [7], [8].

4.2. Đặc điểm biến đổi dịch não tủy

Xuất phát từ cơ chế bệnh sinh của hội chứng GBS có sự xuất hiện của yếu tố viêm không đặc hiệu ở các rễ, dây thần kinh đã được chứng minh qua bằng chứng của tăng các yếu tố viêm như Interleukin ở huyết tương và dịch não tủy. Khi protein DNT tăng

thì chứng tỏ quá trình viêm đã lan tới các rễ thần kinh [9]. Thông thường chỉ số protein trên 0,45 g/l và tế bào bạch cầu trong dịch não tủy < 5 tế bào/ mm³ là được coi có sự phân ly albumin tế bào. Thời gian để bắt gặp hiện tượng này cao nhất là ở tuần thứ 2 và 3 của bệnh. Nhiều trường hợp xét nghiệm DNT ở những ngày đầu, giai đoạn cấp thì chưa thấy biến đổi thành phần dịch não tủy. Vì vậy, như ở nghiên cứu của chúng tôi, DNT được xét nghiệm ở thời gian trung bình là $5,98 \pm 4,99$ ngày vẫn có ở 10/44 (43,2%) bệnh nhân không thấy phân ly albumin tế bào. Do đó, hiện tượng phân ly albumin tế bào có giá trị cao trong chẩn đoán bệnh nhưng không có giá trị loại trừ bệnh.

Hàm lượng protein DNT ở nghiên cứu của chúng tôi là $0,85 \pm 0,61$ g/l, và lượng protein ở nhóm hủy myelin cao hơn so với nhóm hủy sợi trục và Miller-Fisher có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Khi phân tích sự biến đổi hàm lượng protein DNT theo nhóm tuổi và giới tính chúng tôi nhận thấy ở nhóm bệnh nhân nam giới và tuổi ≥ 50 có nồng độ protein cao hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân nữ giới và tuổi < 50. Chúng tôi không tìm thấy trong y văn lý giải sự khác biệt này. Liên quan rõ ràng nhất đã được khẳng định là lượng protein tăng theo thời gian, đạt cao nhất thường là trong tuần thứ 2 của bệnh. Bệnh nhân được làm xét nghiệm dịch não tủy ở thời điểm trên 1 tuần có tỷ lệ protein tăng cao hơn so với khi xét nghiệm ở thời điểm ≤ 1 tuần. Khi phân tích về giới hạn trên của nồng độ protein thì đa số các phòng xét nghiệm trong và ngoài nước đều chọn mức giới hạn là 0,45 g/l. Với ngưỡng này thì nếu hiệu chỉnh theo tuổi khi đó độ nhạy để phát hiện có tăng protein chỉ là 32% trong 3 ngày đầu của bệnh, không hiệu chỉnh theo tuổi thì độ nhạy là 70%. Nếu ngưỡng giới hạn trên là 0,6 g/l thì độ nhạy không phụ thuộc vào tuổi của người bệnh, đạt 47% [10]. Độ nhạy tăng theo số ngày thực hiện xét nghiệm dịch não tủy.

Tế bào trong dịch não tủy: Theo qui chuẩn tế bào trong DNT < 5 thì được coi là không tăng và phối hợp với tăng protein > 0,45 g/l được gọi là phân li Albumin tế bào. Ở nghiên

cứu của chúng tôi, số lượng tế bào TB là $5,93 \pm 6,61$ tế bào/ mm³. Tuy nhiên, cũng cần chú ý một số trường hợp tế bào có thể tăng trên 10 cái/ mm³ nhưng không bao giờ vượt quá 50 tế bào/ mm³ vẫn được coi là tế bào ở mức cho phép. Nguyên nhân gây tăng tế bào > 10/ mm³ có thể bị ảnh hưởng bởi số lần lấy dịch não tủy. Sau một lần chọc kim lấy dịch thì có sự tăng phản ứng tế bào trong khoang dịch não tủy. Và ở những bệnh nhân mắc HIV thì có thể gặp số lượng tế bào lên tới 50 tế bào/ mm³ [11]. Vì vậy, trong tiêu chuẩn chẩn đoán GBS, chỉ khi tế bào tăng trên 50 tế bào/ mm³ mới cần xem xét lại chẩn đoán, vì có thể đã có tình trạng viêm màng não kèm theo. Điều này rất thú vị và có ý nghĩa để chẩn đoán những bệnh lý kèm theo hội chứng GBS hay không, nhất là trong tuần đầu của bệnh.

5. KẾT LUẬN

Thực hiện xét nghiệm dịch não tủy ở 44 bệnh nhân mắc hội chứng Guillain – Barré thấy có 56,8% bệnh nhân có tăng protein dịch não tủy. Tăng protein dịch não tủy có mối liên quan với giới nam; nhóm tuổi ≥ 50 , thời gian làm xét nghiệm > 1 tuần và thể hủy myelin.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Bộ môn – Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kesici S, Tanyildiz M, Yetimakman F, et al. (2019), A Novel Treatment Strategy for Severe Guillain-Barré Syndrome: Zipper Method. Journal of Child Neurology, 34(5):277-283.
2. Alshekhlee A, Hussain Z, Sultan B, et al. (2008), Guillain-Barre syndrome: incidence and mortality rates in US hospitals. Neurology, 70(18): 1608-13.
3. Asbury AK, Cornblath DR. (1990), Assessment of current diagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol, 27:21-24.
4. Hafsteinsdóttir B, Ólafsson E, Jakobsson F. (2018), Incidence and

outcome of Guillain-Barré syndrome in Iceland: A population-based study. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(5):454-458.

5. **Peric S, Milosevic V, Berisavac I, et al. (2014)**, Clinical and epidemiological features of Guillain-Barre syndrome in the Western Balkans. *J Peripher Nerv Syst*, 19(4):317-21.

6. **Lý Thị Kim Lài (2007)**, Khảo sát các yếu tố tiên lượng suy hô hấp trên bệnh nhân viêm đa rễ dây thần kinh cấp tính, Luận văn Bác sĩ Nội trú, Trường Đại học Y - Dược Thành phố HCM.

7. **Sipila JO, Soilu-Hanninen M (2015)**, The incidence and triggers of adult-onset Guillain-Barre syndrome in southwestern Finland 2004-2013. *Eur J Neurol*, 22(2): 292-8.

8. **Blum S, Reddel S, Spies J et al. (2013)**, Clinical features of patients with Guillain-Barre syndrome at seven hospitals on the East Coast of Australia. *J Peripher Nerv Syst*, 18(4):316-20.

9. **Mateen FJ, Cornblath DR, Jafari H et al. (2011)**, Guillain-Barré Syndrome in India: population-based validation of the Brighton criteria. *Vaccine*; 29:9697-701.

10. **Bourque PR, Brooks J, McCudden CR et al. (2019)**, Age matters: Impact of data-driven CSF protein upper reference limits in Guillain-Barré syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*.6(4):e576.

11. **Snider WD, Simpson DM, Nielsen S, et al. (1983)**, Neurological complications of acquired immune deficiency syndrome: analysis of 50 patients. *Ann Neurol*. 14(4):403-18.

12. **Nguyễn Đạt Anh, Nguyễn Thị Hương (2013)**, Các xét nghiệm thường quy áp dụng trong thực hành lâm sàng. NXB Y học, Hà Nội.

13. **Nguyễn Văn Chương (2009)**, Thực hành lâm sàng thần kinh học, Tập IV: Chẩn đoán cận lâm sàng. NXB Y học, Hà Nội.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Liệt dây thần kinh ngoại vi (*peripheral facial nerve palsy*) là một căn cứ được phân bố bởi dây thần kinh số VII do tổn thương ở một điểm nào đó từ nhân dây thần kinh trở ra. Có nhiều nguyên nhân gây bệnh, trong đó liệt Bell (liệt dây thần kinh số VII ngoại vi nguyên phát hay do lạnh) hay gặp nhất, sau đó do nhiễm Herpes zoster [1], [2], [3]. Mặc dù bệnh không gây ảnh hưởng tính mạng người bệnh nhưng gây ảnh hưởng tới nhiều thẩm mỹ, tâm lý và hoạt động nghề nghiệp và tổn thương dây thần kinh số VII có thể làm biến đổi phản xạ nháy mắt, đây là một phản xạ quan trọng

giúp bảo vệ giác mạc khỏi bị khô và tổn thương, nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời có thể dẫn tới tổn thương vĩnh viễn giác mạc, gây mất thị lực [4], [5]. Ở Việt Nam, đã có một số nghiên cứu về biến đổi của phản xạ nháy mắt ở bệnh nhân liệt dây thần kinh số VII ngoại vi nhưng chủ yếu tập trung chẩn đoán bệnh nhân vào viện, chưa có theo dõi biến đổi phản xạ nháy mắt theo thời gian điều trị [6], [6]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu mô tả phản xạ nháy mắt ở bệnh nhân liệt dây thần kinh số VII ngoại vi trước và sau điều trị bảo tồn.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 47 bệnh nhân liệt dây thần kinh VII ngoại vi nguyên phát (Liệt Bell) ngoại do Herpes zoster, điều trị tại Khoa Thần kinh, Bệnh viện Quân y 103 từ 6/2017 đến 5/2018, từ khi khởi phát tới khi khám > 2 tuần và chưa điều trị trước đó; tất cả bệnh nhân đều đồng ý tham gia nghiên cứu. Loại trừ những bệnh

* Bệnh viện Quân y 103

* Trường Đại học Dược Hà Nội

* Tác giả trực tiếp chính

và chịu trách nhiệm khoa học

Nguyễn Đức Thuận

Email: thuanduc22@gmail.com

Ngày tiếp nhận: 3/5/2020

Ngày phản biện: 25/5/2020

Ngày chấp nhận đăng: 26/6/2020

SUMMARY**STUDYING ON CHARACTERISTICS OF ALTERATION OF PROTEIN IN CEREBROSPINAL FLUID IN GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME PATIENTS****Dang Thanh Chung, Nguyen Duc Thuan****Vietnam Military Medical University**

Objective: Evaluating the protein concentration in cerebro spinal fluid (CSF) in patients with Guillain - Barré syndrome. **Methods:** a total of 44 patients with Guillain - Barré syndrome, diagnosed according to criteria of Asbury and Cornblath in 1990, the time duration from onset to study enrollment was ≤ 15 days, all patients agreed to participate in the research. **Results:** total of 56.8% of patients had increased CSF protein. CSF elevation was statistically significantly higher in men, age group ≥ 50 years old, testing time > 1 week, and myelin destruction group. **Conclusion:** Testing of cerebrospinal fluid in 44 patients with Guillain - Barré syndrome showed that 56.8% of patients had increased CSF protein. Increased cerebrospinal fluid protein was associated with men, age group ≥ 50 years old, test time > 1 week, and myelin destruction group.

Key words: Guillain - Barré syndrome, increased protein, cerebrospinal fluid.