

của Sakurai (2015) thấy giai đoạn III và IV ở nhóm BN cao tuổi chiếm 36,9%, nhóm trẻ tuổi là 27,3%, tuy nhiên sự khác biệt ở hai nhóm này không có ý nghĩa thống kê (7).

IV. KẾT LUẬN

BN cao tuổi bị UTDD gặp chủ yếu ở Nam giới, thường có nhiều bệnh lý kết hợp. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất của UTDD ở NCT là đau bụng vùng thượng vị: 80,4%. Vị trí khối u chủ yếu ở 1/3 dưới dạ dày: 77,9%. Mức độ xâm lấn T3, T4 chiếm tỷ lệ cao: 66,2%. Đặc điểm giải phẫu bệnh gặp thể loét nhiều nhất: 42,6%. Chiếm tỷ lệ cao nhất là UTBM tuyến ống: 62,7% và dạng biệt hóa vừa 37,7%. Giai đoạn III và IV chiếm 47,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yonghoon Choi, Nayoung Kim, Ki Wook Kim, et al.** Gastric Cancer in Older Patients: A Retrospective Study and Literature Review. *Ann Geriatr Med Res* 2022;26(1):33 - 41.
2. **Yamada H. Shinohara T, Takeshita M et al.** Postoperative complications in the oldest old gastric cancer patients. *International journal of surgery* 2013; 11: 467- 471.
3. **Đỗ Trọng Quyết.** Nghiên cứu điều trị ung thư dạ dày bằng phẫu thuật có kết hợp hoá chất ELF và miễn dịch trị liệu Aslem. Luận án tiến sĩ Y học - Trường đại học Y Hà Nội - 2010.
4. **Warsingih, Erwin, Marhamah, et al.** Association of clinicopathological features and gastric cancer incidence in a single institution. *Asian J Surg* 2022 Jan;45(1):246-249
5. **Mayol Oltra A., Roberto Martí O., Fernando López M. et al.** The influence of advanced age on the morbi-mortality of gastric cancer after curative surgery. *Rev Esp Enferm* 2013; Dig;4: 194-200.
6. **Joo Hyun Lim, Dong Ho Lee, Cheol Min Shin et al.** Clinicopathological Features and Surgical Safety of Gastric Cancer in Elderly Patients. *J Korean Med Sci.* 2014 Dec;29(12):1639-1645.
7. **Katsunobu Sakurai, Kazuya Muguruma, Hisashi Nagahara et al.** The Outcome of surgical treatment for elderly patients with gastric carcinoma. *Journal of Surgical Oncology* 2015;111: 848-854.
8. **Guanghui Xu1, Fan Feng1, Shushang liu1 et al.** Clinicopathological features and prognosis in elderly gastric cancer patients: a retrospective cohort study. *OncoTargets and Therapy* 2018;11 1353-1362.
9. **Xinfu M., Dengfeng Ren., Jie Kan., et al.** Clinicopathological Characteristics and Prognoses of Elderly Gastric Cancer Patients after R0 Resection: A Multicenter Study in China. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 2018; 37(1):81-91.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA CORTICOSTEROID TRONG BỆNH LÝ VIÊM NÃO TỰ MIỄN DO KHÁNG THỂ KHÁNG THỤ THỂ N-METHYL-D-ASPARTATE TẠI TRUNG TÂM THẦN KINH BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Võ Hồng Khôi^{1,2,3}, Phan Văn Toàn²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét kết quả điều trị của corticosteroid trong bệnh lý viêm não tự miễn do kháng thể kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (viêm não kháng thể kháng NMDAR). **Đối tượng nghiên cứu:** 40 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị viêm não kháng thể kháng NMDAR trong thời gian từ 01/2020 – 11/2022 tại Trung tâm Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân viêm não kháng thể kháng NMDAR được điều trị ban đầu bằng corticosteroid, trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng thì kết hợp với các liệu pháp miễn dịch khác bao gồm thay thế huyết tương

và/hoặc liệu pháp miễn dịch bậc 2 sử dụng rituximab, cyclophosphamid. Bệnh nhân được đánh giá có kết quả điều trị tốt nếu điểm Rankin sửa đổi lúc ra viện (mRS) ≤ 2 và kết quả điều trị không tốt nếu điểm mRS lúc ra viện > 2. Sau đó chúng tôi đánh giá kết quả của liệu pháp điều trị corticosteroid. **Kết quả:** Trong 40 bệnh nhân nghiên cứu, nữ giới chiếm đa số (72,5%) với tỷ lệ nam/nữ là 1/2,64 và tuổi trung bình là 33,25 ± 15,01. Tất cả các bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch, trong đó 16 bệnh nhân (40%) điều trị corticosteroid đơn độc, 24 bệnh nhân (60%) điều trị kết hợp corticosteroid với liệu pháp miễn dịch khác. Tại thời điểm ra viện, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả tốt (47,5%) tương đương với tỷ lệ bệnh nhân có kết quả điều trị không tốt (52,5%). 87,5% số bệnh nhân đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc đạt kết quả điều trị tốt, trong khi chỉ có 20,8% số bệnh nhân không đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc đạt kết quả tương tự. Trong 16 bệnh nhân được điều trị liệu pháp corticosteroid đơn độc, có 11 bệnh nhân nữ (68,75%) và 5 bệnh nhân nam (31,25%), tỷ lệ kết quả điều trị tốt và không tốt ở đối tượng nữ giới lần lượt là 90,9% và 9,1%, ở đối tượng nam giới lần lượt là 60% và 40%; không có sự khác

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Đại học Y Hà Nội

³Đại học Y Dược Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Võ Hồng Khôi

Email: drvohongkhoi@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 01.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.4.2023

Ngày duyệt bài: 8.5.2023

biệt về kết quả điều trị giữa hai giới với $p = 0,214$.
Kết luận: Qua nghiên cứu kết quả điều trị của liệu pháp corticosteroid trong bệnh lý viêm não kháng thể kháng NMDAR, chúng tôi nhận thấy có 47,5% số đối tượng đạt kết quả tốt và 52,5% đạt kết quả không tốt. 87,5% số bệnh nhân đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc đạt kết quả điều trị tốt, trong khi chỉ có 20,8% số bệnh nhân không đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc đạt kết quả tương tự.

Từ khóa: Viêm não tự miễn, kháng thể kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate, NMDA

SUMMARY

OUTCOMES OF CORTICOSTEROID TREATMENT IN ANTI-NMDAR ENCEPHALITIS AT THE NEUROLOGY CENTER OF BACH MAI HOSPITAL

Objective: To assess the outcomes of corticosteroid treatment in autoimmune encephalitis with N-methyl-D-aspartate receptor antibodies (anti-NMDAR encephalitis). **Subjects:** 40 patients diagnosed and treated for anti-NMDAR encephalitis between 01/2020 and 11/2022 at the Neurology Center of Bach Mai Hospital. **Methods:** Cross-sectional descriptive study. In this study, patients with anti-NMDAR encephalitis were initially treated with corticosteroid monotherapy followed by combination with plasma exchange and/or second-line immunotherapy consisting of rituximab or cyclophosphamide in case of non-response to corticosteroid treatment. Patients with a modified Rankin Scale (mRS) score of ≤ 2 at discharge were classified as good treatment outcome, and patients with a modified Rankin Scale (mRS) score of > 2 at discharge were classified as poor treatment outcome. We then evaluated the result of corticosteroid therapy. **Results:** Among the 40 study patients, we observed that the majority of patients were female (72.5%), with a male-to-female ratio of 1/2.64 and a mean age of 33.25 ± 15.01 years. All patients received immunotherapy, with 16 patients (40%) receiving corticosteroid monotherapy and 24 patients (60%) receiving corticosteroid in combination with other immunotherapies. The treatment outcomes at discharge were equivalent, with 19 patients (47.5%) having good outcomes and 21 patients (52.5%) having poor outcomes. 87.5% of patients who showed a good response to corticosteroid monotherapy achieved good treatment outcome while only 20.8% of patients who failed to respond to corticosteroid monotherapy acquired similar result. Of the 16 patients treated with corticosteroid monotherapy, 11 were female (68.75%) and 5 were male (31.25%). The rate of good and poor treatment outcomes in the female group was 90.9% and 9.1%, respectively, while in the male group it was 60% and 40%, with no significant difference in the treatment outcomes between males and females in the corticosteroid monotherapy group (p -value = 0.214). **Conclusion:** Out of 40 patients in this cross-sectional descriptive study, 47.5% achieved a favorable treatment outcome while 52.5% did not. Good treatment outcome was acquired by 87.5% of patients who responded well to

corticosteroid monotherapy and only 20.8% of patients who were not responded to corticosteroid monotherapy.

Keywords: Autoimmune Encephalitis, Anti N-methyl-D-Aspartate receptor, NMDA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm não tự miễn do kháng thể kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate là bệnh viêm não tự miễn phổ biến nhất.¹ Viêm não kháng thể kháng NMDAR và các tự kháng nguyên của nó được phát hiện bởi Dalmau và cộng sự,² liên quan đến kháng thể kháng lại tiểu phần NR1 và NR2 của NMDAR. Bệnh có thể gây ra những hậu quả và di chứng nặng nề ở cả trẻ em và người trưởng thành, để lại gánh nặng to lớn cho gia đình và xã hội.¹ Hiện tại, phương pháp điều trị chính của bệnh vẫn là các liệu pháp miễn dịch như corticosteroid, thay thế huyết tương, IVIG, rituximab, cyclophosphamid.³ Khởi đầu bằng một trong ba liệu pháp miễn dịch bậc 1 như corticosteroid hoặc thay thế huyết tương hoặc IVIG hoặc kết hợp hai trong ba phương pháp, trong trường hợp bệnh nhân nặng hoặc không đáp ứng liệu pháp bậc 1 thì phối hợp liệu pháp miễn dịch bậc 2 như rituximab, cyclophosphamid, azathioprine...³ Corticosteroid là liệu pháp đơn giản, dễ thực hiện tại các tuyến y tế, chi phí rẻ hơn và ít nguy cơ xảy ra các rủi ro và biến chứng hơn so với các liệu pháp miễn dịch khác. Do đó corticosteroid là liệu pháp thường được sử dụng đầu tiên ở bệnh nhân viêm não kháng thể kháng NMDAR. Tại Trung tâm Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai, các bệnh nhân viêm não kháng thể kháng NMDAR được bolus Methylprednisolone 1g/24h trong 5 ngày, nếu bệnh nhân không đáp ứng sẽ được tiến hành thay thế huyết tương và/hoặc sử dụng liệu pháp miễn dịch bậc 2.

Vậy trong thực tế, kết quả điều trị corticosteroid đối với các bệnh nhân viêm não kháng thể kháng NMDAR như thế nào? Để trả lời câu hỏi này chúng tôi tiến hành thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: *Nhận xét kết quả điều trị của corticosteroid trong bệnh lý viêm não tự miễn do kháng thể kháng thụ thể N-methyl-D-aspartate (viêm não kháng thể kháng NMDAR).*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. 40 bệnh nhân đã được chẩn đoán viêm não kháng thể kháng NMDAR và điều trị tại Trung tâm Thần kinh Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian từ tháng 1/2020 đến tháng 11/2022.

Phương pháp nghiên cứu:

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

Trong nghiên cứu này, các bệnh nhân viêm não kháng thể kháng NMDAR được điều trị bằng liệu pháp corticosteroid đơn độc, trong trường hợp bệnh nhân không đáp ứng thì kết hợp với các liệu pháp miễn dịch khác bao gồm thay thế huyết tương và/hoặc liệu pháp miễn dịch bậc 2 sử dụng rituximab, cyclophosphamide. Chúng tôi đánh giá bệnh nhân có kết quả điều trị tốt nếu điểm modified Rankin sửa đổi lúc ra viện (mRS) ≤ 2 và kết quả điều trị không tốt nếu điểm mRS > 2. Sau đó chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị liệu pháp corticosteroid.

Xử lý số liệu theo phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Một số đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Giá trị
Tuổi (x̄ ± SD)	33,25 ± 15,01
Giới tính	
Nam (%)	11 (27,5%)
Nữ (%)	29 (72,5%)

Nhận xét: tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 33,25 ± 15,01, tỷ lệ nam/nữ là 1/2,64.

Đặc điểm phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	Tỷ lệ
Corticosteroid đơn độc (n=16)	40%
Corticosteroid kết hợp phương pháp khác (n=24)	60%
Tổng số (n=40)	100%

Nhận xét: 100% bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch, 16 bệnh nhân (40%) điều trị corticosteroid đơn độc, 24 bệnh nhân (60%) điều trị kết hợp corticosteroid với các liệu pháp miễn dịch khác.

Đặc điểm kết quả điều trị

Phương pháp điều trị	Kết quả tốt	Kết quả không tốt
Corticosteroid đơn độc (n=16)	14(87,5%)	2(12,5%)
Corticosteroid kết hợp phương pháp khác (n=24)	5(20,8%)	19(79,2%)
Tổng số (n=40)	19(47,5%)	21(52,5%)

Nhận xét: Tại thời điểm ra viện, tỷ lệ bệnh nhân có kết quả tốt (47,5%) tương đương với tỷ lệ bệnh nhân có kết quả điều trị không tốt (52,5%). Trong 16 bệnh nhân điều trị corticosteroid đơn độc chỉ có 2 bệnh nhân (12,5%) có kết quả điều trị không tốt và 14 bệnh nhân (87,5%) cho kết quả tốt. Trong 24

bệnh nhân cần kết hợp với liệu pháp miễn dịch khác do không đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc, có 19 bệnh nhân (79,2%) có kết quả điều trị không tốt và chỉ 5 bệnh nhân (20,8%) có kết quả điều trị tốt.

Mối liên quan giữa đáp ứng với corticosteroid và kết quả điều trị

Mức độ đáp ứng	OR	95%CI	p
Đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc	13,00	2,735-61,786	<0,001
Không đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc	REF		

Nhận xét: Sau khi phân tích mối tương quan giữa đáp ứng với corticosteroid và kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid đơn độc có khả năng đạt kết quả điều trị tốt cao gấp 13 lần so với các bệnh nhân không đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc (p <0,001, 95%CI: 2,735-61,786).

Đặc điểm kết quả điều trị bằng liệu pháp corticosteroid đơn độc theo giới tính

Giới tính	Kết quả tốt (n=14)	Kết quả không tốt (n=2)	p
Nam (n=5)	3	2	0,214
Nữ (n=11)	10	1	

Nhận xét: Trong 16 bệnh nhân được điều trị liệu pháp corticosteroid đơn độc, có 11 bệnh nhân nữ (68,75%) và 5 bệnh nhân nam (31,25%), tỷ lệ kết quả điều trị tốt và không tốt ở nhóm bệnh nữ lần lượt là 90,9% và 9,1%, ở nam giới lần lượt là 60% và 40%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về kết quả điều trị giữa nam giới và nữ giới trong nhóm bệnh nhân điều trị corticosteroid đơn độc với p = 0,214.

IV. BÀN LUẬN

Trong 40 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi quan sát thấy bệnh nhân chủ yếu là nữ giới (chiếm tỷ lệ 72,5%), tỷ lệ nam/nữ: 1/2,64 và tuổi trung bình là 33,25 ± 15,01. Kết quả này cũng tương đương với kết quả nghiên cứu của Daumal² năm 2008 trên 100 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ nữ giới (91%) vượt trội hơn nam giới, hay kết quả nghiên cứu của Titulaer⁴ với tỷ lệ nữ giới chiếm 81% trong tổng số 577 bệnh nhân. Có sự khác biệt về độ tuổi trung bình của chúng tôi (33,25 tuổi) so với kết quả của các tác giả khác như Tiulaer và cộng sự (21 tuổi), Daumal (23 tuổi); sự khác biệt này có thể do sự khác biệt về chủng tộc cũng như cỡ mẫu nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được điều trị liệu pháp miễn dịch với tỷ lệ 100%, 16 bệnh nhân (40%) điều trị đơn độc

corticosteroid, 24 bệnh nhân (60%) bệnh nhân không đáp ứng với điều trị đơn độc corticosteroid và cần kết hợp với các liệu pháp miễn dịch khác. Theo tác giả Dalmau, có 92% bệnh nhân được điều trị liệu pháp miễn dịch, corticosteroid vẫn là lựa chọn được sử dụng hàng đầu với tỷ lệ 76%, tiếp đó là IVIg (62%), thay thế huyết tương (34%), rituximab (10%), cyclophosphamide (9%) và azathioprine (1%); trong 58 bệnh nhân có khối u liên quan thì có 51 bệnh nhân được cắt u.² Nghiên cứu của Yejia Mo trên 60 bệnh nhân cho thấy 100% bệnh nhân được điều trị liệu pháp miễn dịch ban đầu, 31,7% bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp corticosteroid đơn độc, 10% điều trị đơn độc bằng thay thế huyết tương, 75% bệnh nhân điều trị kết hợp Corticosteroid và IVIg, không có bệnh nhân nào điều trị bằng rituximab hay cyclophosphamide, có 3 bệnh nhân (5%) được điều trị azathioprine.⁵ Ying Wang và cộng sự nghiên cứu thấy 100% bệnh nhân sử dụng liệu pháp miễn dịch đầu tay corticosteroid, trong đó có 94,1% kết hợp với IVIg, 5,9% đơn độc corticosteroid.⁶ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đạt kết quả điều trị tốt và không tốt khi ra viện tương đương nhau, lần lượt là 47,5% và 52,5%. Trong nghiên cứu của Ying Wang, tỷ lệ hồi phục hoàn toàn là 34%, thiếu hụt nhẹ 20%, thiếu hụt nặng 14%, 2% tái phát, không có bệnh nhân nào tử vong.⁶

Nghiên cứu của chúng tôi cũng nhận thấy rằng trong 16 bệnh nhân điều trị corticosteroid đơn độc chỉ có 2 bệnh nhân (12,5%) có kết quả điều trị không tốt và 14 bệnh nhân (87,5%) cho kết quả tốt, trong 24 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc, cần kết hợp với các liệu pháp khác, có 19 bệnh nhân (79,2%) có kết quả điều trị không tốt và chỉ có 5 bệnh nhân (20,8%) có kết quả điều trị tốt. Sau khi phân tích mối tương quan giữa đáp ứng với corticosteroid và kết quả điều trị, chúng tôi nhận thấy bệnh nhân đáp ứng với điều trị bằng corticosteroid đơn độc có khả năng đạt kết quả điều trị tốt cao gấp 13 lần so với các bệnh nhân không đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc với $p < 0,001$. Qua đây, có thể thấy các bệnh nhân đáp ứng với liệu pháp corticosteroid đơn độc thường có kết quả điều trị lúc ra viện tốt hơn so với những bệnh nhân không đáp ứng. Điều này có thể được lý giải bởi những bệnh nhân không đáp ứng với corticosteroid thường có tình trạng lúc vào viện và diễn tiến bệnh nặng nề hơn. Vì vậy, kết quả nghiên cứu này không nên được sử dụng để so sánh về hiệu quả điều trị giữa liệu

pháp corticosteroid đơn độc với liệu pháp kết hợp; và cần phải có thêm các nghiên cứu tiếp theo với thiết kế phù hợp và cỡ mẫu đủ lớn nhằm bổ sung thông tin hữu ích giúp đánh giá khách quan, chính xác hiệu quả của các phương pháp điều trị.

Trong 16 bệnh nhân được điều trị liệu pháp corticosteroid đơn độc, có 11 bệnh nhân nữ (68,75%) và 5 bệnh nhân nam (31,25%), tỷ lệ kết quả điều trị tốt và không tốt ở nhóm bệnh nhân nữ lần lượt là 90,9% và 9,1%, ở nhóm bệnh nhân nam lần lượt là 60% và 40%; không có sự khác biệt về kết quả điều trị giữa nam và nữ trong nhóm bệnh nhân điều trị corticosteroid đơn độc với $p = 0,214$.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu kết quả điều trị của liệu pháp corticosteroid trong viêm não kháng thể kháng NMDAR, chúng tôi nhận thấy có 47,5% số đối tượng đạt kết quả tối và 52,5% đạt kết quả không tốt. 87,5% số bệnh nhân đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc đạt kết quả điều trị tốt, trong khi chỉ có 20,8% số bệnh nhân không đáp ứng với điều trị corticosteroid đơn độc đạt kết quả tương tự.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med*. Mar 1 2018;378(9):840-851. doi:10.1056/NEJMra1708712
2. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1091-1098. doi:10.1016/s1474-4422(08)70224-2
3. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 2021;92(7):757-768. doi:10.1136/jnnp-2020-325300
4. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157-165. doi:10.1016/s1474-4422(12)70310-1
5. Mo Y, Wang L, Zhu L, et al. Analysis of Risk Factors for a Poor Prognosis in Patients with Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis and Construction of a Prognostic Composite Score. *J Clin Neurol*. Jul 2020;16(3):438-447. doi:10.3988/jcn.2020.16.3.438
6. Wang Y, Zhang W, Yin J, et al. Anti-N-methyl-d-aspartate receptor encephalitis in children of Central South China: Clinical features, treatment, influencing factors, and outcomes. *J Neuroimmunol*. Nov 15 2017;312:59-65. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.09.005