

Điều trị Cơ Cấp Nhược Cơ Nặng bằng Immunoglobulin Truyền Tĩnh Mạch (IVIg): báo cáo một trường hợp

Phan Mỹ Hạnh, Nguyễn Hữu Minh, Nguyễn Cảnh Nam, Phan Văn Mừng, Nguyễn Ngọc Hải Yến, Phan Công Tân

Kiến thức căn bản: Nhược cơ nặng mắc phải (Acquired NeuroMuscular Junction (NMJ) disorders) là **rối loạn tự miễn**, có liên quan tuyến ức và kháng thể kháng thụ thể ACetylcholine.

Báo cáo trường hợp; Bệnh nhân nam 75 tuổi có tiền căn nhược cơ nặng đang trị liệu Nhược Cơ và ngưng thuốc đột ngột, kể trị liệu lại với Mestinon không giảm, vào viện vì khó thở, khó nuốt, hai ngày sau ngưng thở, đặt nội khí quản, hôn mê chuyển Khoa Hồi Súc Nội, 8 ngày sau thở máy, bệnh nhân được dùng

Immunoglobulin liều 2,5 gr/ chai × 10 chai / 5 ngày (≠ 400mg/kg/ngày). Kết quả: Sau ba ngày truyền bệnh nhân tỉnh hơn, được cai máy và xuất viện 10 ngày sau khi truyền Immunoglobulin, **tránh lệ thuộc máy giúp thở và bội nhiễm phổi**

Tham luận: Bệnh rối loạn thần kinh cơ mắc phải xảy ra ở người nữ dưới 20-30 tuổi và nam 50-60 tuổi do kháng thể của cơ thể tác dụng trên thụ thể ACetylcholine

của tấm động thần kinh cơ, hiện tại giai đoạn nặng độ 4 Osserman (suy hô hấp) chỉ có hai con đường giải quyết tạm thời là **thay huyết tương (plasma exchange) hay dùng Immunoglobulin để gây sự dị biệt tạm thời hệ thống miễn dịch** gây tổn thương thần kinh và tiếp theo sau vẫn phải chọn lựa tiếp tục trị liệu nội khoa hay phẫu thuật cắt tuyến ức. Mục tiêu hiện tại của các nhà khoa học của Học Viện Thần Kinh và Đột Quỵ Mỹ (NINDS) đang tìm hiểu **sâu xa hơn về chức năng của thụ thể thần kinh cơ.**

Kết luận: Qua một trường hợp phục hồi nhanh ngoạn mục, chúng tôi nghĩ có lối thoát tạm thời khi trị liệu với Immunoglobulin (IVIg) cho bệnh nhược cơ nặng độ 4 Osserman, chúng tôi hy vọng tương lai áp dụng nhiều ca để có kết luận ích lợi rõ ràng hơn.

(1): BS Khoa Nội Thần Kinh Bệnh Viện Nhân Dân Gia Định.

KIẾN THỨC CĂN BẢN

TUYẾN ÚC VÀ BỆNH NHƯỢC CƠ NẶNG.

Nhược cơ nặng mắc phải là bệnh rối loạn thần kinh cơ mãn tính có đặc tính làm yếu cơ vân của cơ thể. Từ nhược cơ nặng xuất phát từ tiếng Latin và Hy Lạp có nghĩa là yếu cơ nặng (grave muscle weakness). **Năm 1939 Blalock** và cộng sự viên báo cáo trường hợp đầu tiên lấy kén tuyến ức (thymic cyst) ở một cô gái 19 tuổi bị bệnh nhược cơ nặng và sau đó bệnh nhân phục hồi trong thời gian dài và từ đây **phẫu thuật cắt tuyến ức được xác định cho tất cả các trường hợp bệnh nhược cơ toàn thân (generalized MG).**

Tuyến ức ở trong lồng ngực, phía sau xương ức có vai trò quan trọng trong phát triển hệ thống miễn dịch lúc trẻ tuổi. Những tế bào của nó là một phần của hệ thống miễn dịch bình thường. Tuyến này rất lớn khi tuổi nhỏ, tăng trưởng cho đến tuổi trưởng thành và sau đó nhỏ đi, cuối cùng được thay bằng mô mỡ khi có tuổi. Ở người lớn bệnh nhược cơ nặng, tuyến ức

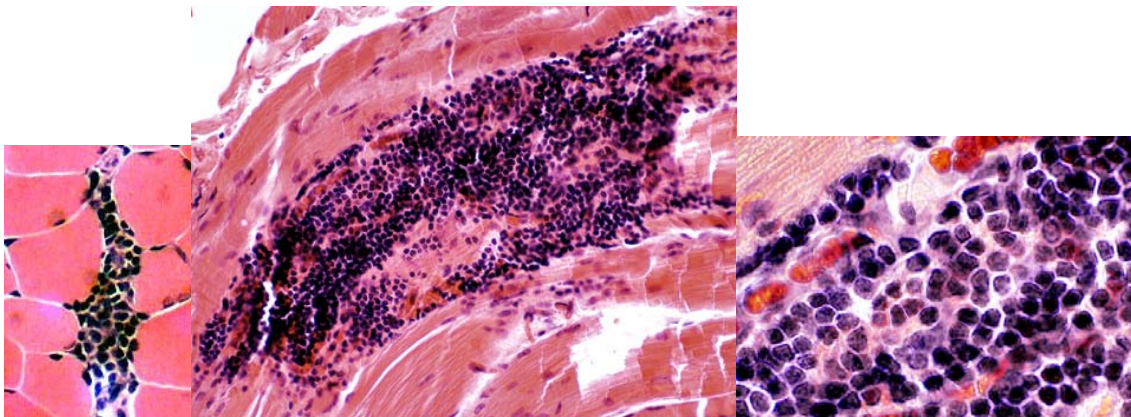
bất thường. Nó chứa một cụm tế bào miễn dịch của tăng sản giả lim-phô (lymphoid hyperplasia)-một tình trạng chỉ có ở lách và hạch tân dịch khi có đáp ứng miễn dịch hoạt động. Một số bệnh nhân bệnh nhược cơ nặng có tuyến ức lớn hay U tuyến ức. Thường u tuyến ức lành tính nhưng có thể ác tính (**60-70% có tăng sản tuyến ức (hyperplasia) và thêm vào đó 10-15% là u tuyến ức (thymoma).**)

Mối tương quan giữa tuyến ức và nhược cơ chưa biết đầy đủ, có phải chăng:

- **Có những tế bào giống cơ trong tuyến ức (muscle-like cells within the thymus (myoid cells)) có những thụ thể ACh trên bề mặt của nó như là nguồn tự kháng nguyên (autoantigen) gây ra phản ứng tự miễn ở tuyến ức**

- Cũng có nhiều nhà khoa học tin rằng tuyến ức **cho lệnh không chính xác đến những tế bào miễn dịch đang phát triển** (incorrect instructions to developing immune cells) và sau cùng gây bệnh tự miễn và sản xuất kháng thể kháng thụ thể ACetylcholinee và gây rối loạn dẫn truyền thần kinh cơ.

- Quan sát thấy sự **tạo tiết các limpho bào** ở tuyến ức của bệnh nhân nhược cơ nặng.

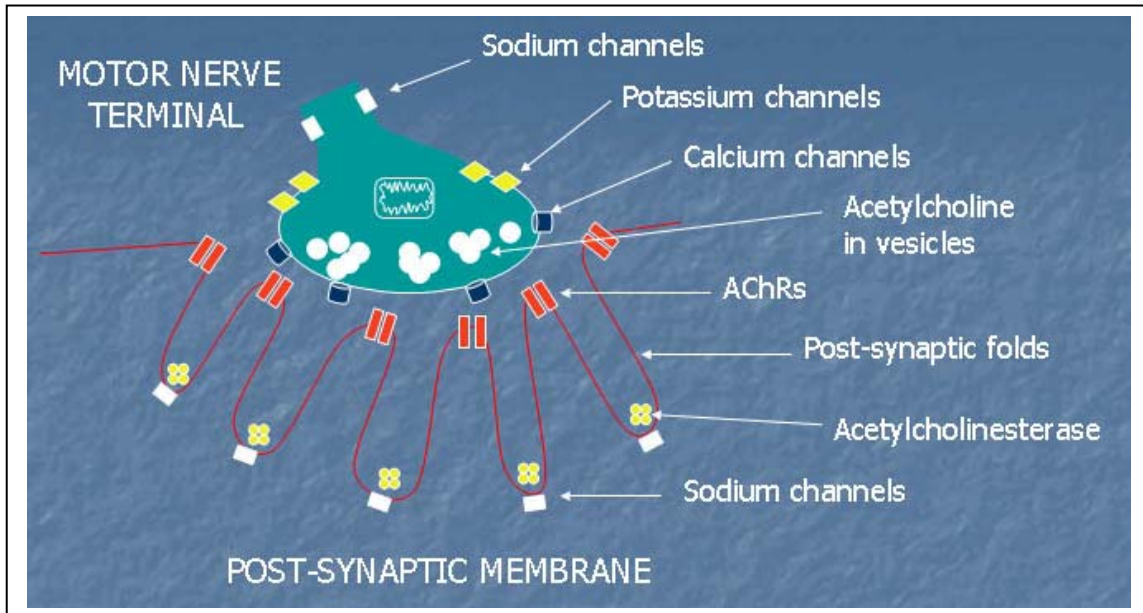


TẠO TIẾT TÂN BÀO (LYMPHORRAHAGES) TỪ TUYẾN ÚC CỦA BỆNH NHƯỢC CƠ NẶNG

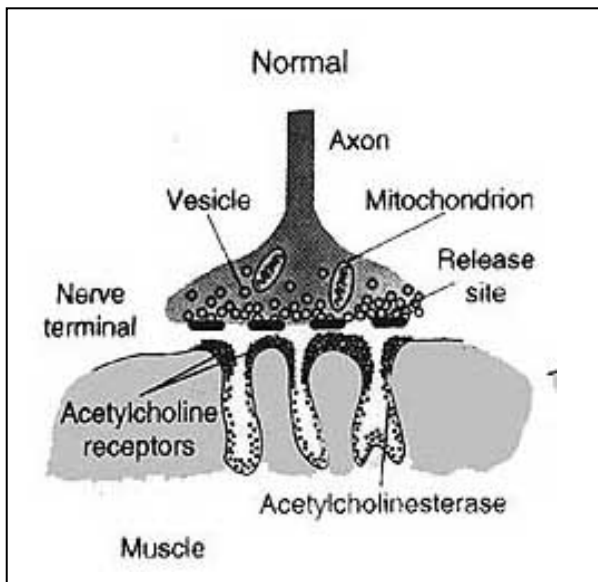
VAI TRÒ CỦA KHÁNG THỂ KHÁNG THỤ THỂ ACETYLCHOLINE

Bình thường khi điện thế hoạt động đi xuyên qua thần kinh vận động và đạt đến tấm động thần kinh cơ lúc này ACetylcholine (ACh) ở trong 150 đến 200 túi (quanta) được phóng ra và kết hợp với những thụ thể dày đặc ở đỉnh đầu của những nếp gấp

Những kênh trong thụ thể này mở ra và giúp đi vào nhanh của các ION nhất là sodium tạo ra sự khử cực ở vùng tận cùng của sợi cơ tạo nên một điện thế hoạt động lan truyền khắp sợi thần kinh gây ra co cơ. Diễn tiến này **nhANH chóng CHẤM DỨT do sự thủy giải Ach do men ACetylcholinesterase (AChE) và sự khuếch tán của Ach ra khỏi thụ thể.**



Hình 1 Chú ý: Tận cùng bình thường của tằm động thần kinh cơ, ACh từ các túi chứa sẽ đến thụ thể Ach và giúp mở kênh sodium, sau đó các men ACetylchlinesterase sẽ hủy nhanh Ach



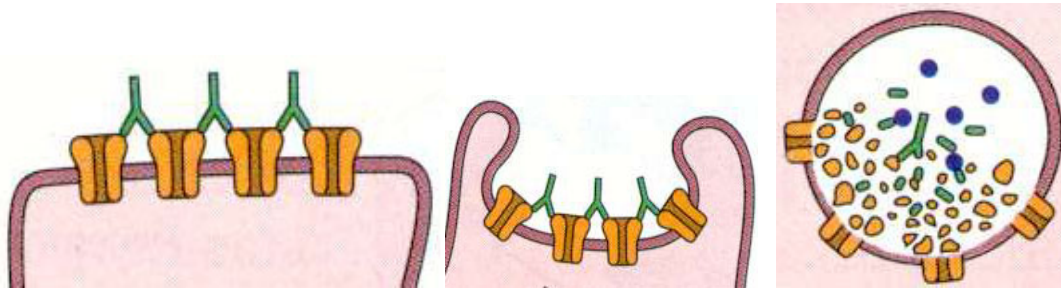
HÌNH 2: Hoạt động của tằm động thần kinh cơ bình thường (Nerve terminal): Ach từ các túi chứa được phóng thích và các thụ thể ACetylcholin tiếp nhận

Trong bệnh nhược cơ nặng:

- Số lượng của thụ thể Ach ở màng cơ hậu hạch bị giảm
- Nếp gấp của hậu hạch (postsynaptic folds) bằng phẳng hay đơn giản
- Các khe tiếp hợp (synaptic cleft) rộng ra

Bất thường do đáp ứng miễn dịch qua trung gian của kháng thể kháng thụ thể (anti-AChs antibodies) tác dụng trên các thụ thể. Như thế Ach phóng thích ra bình thường nhưng

điện thế hoạt động tẩm động không hiệu quả và không tạo ra điện thế hoạt động trên cơ gây ra yếu cơ như những cơ chế sau đây:

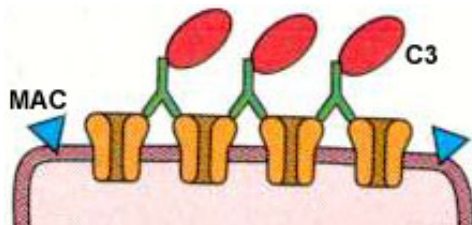


Kháng thể kháng thụ thể bắt chéo với thụ thể hậu hạch

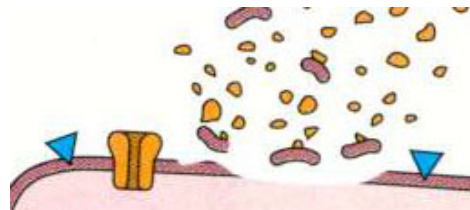
Thụ thể bị bắt chéo bị lõm vào trong

Thụ thể lõm bên trong bị thoái hóa

HÌNH 3: GIAI ĐOẠN GIA TĂNG THOÁI HÓA THỤ THỂ (endocytosed)

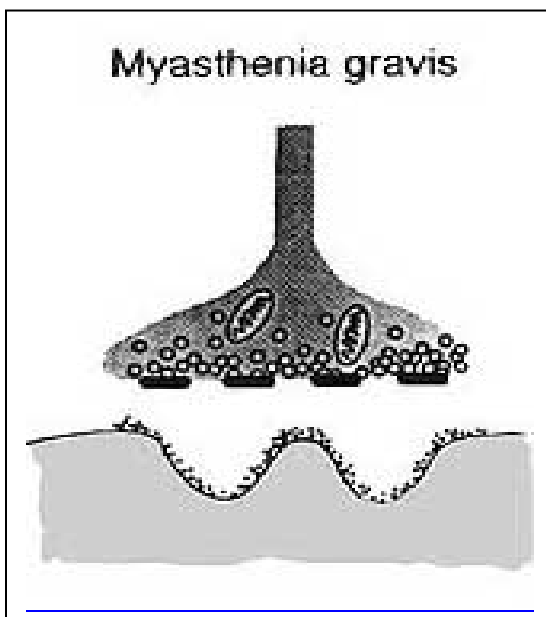


Bổ túc thể gắn vào phức bộ kháng thụ thể, phức bộ tấn công màng (MAC: Membrane Attack Complex) thành lập trên màng



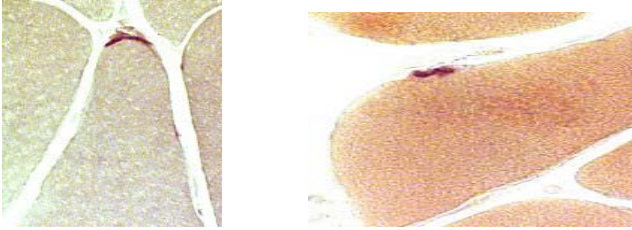
Màng sau hậu hạch bị thương tổn:
 - Màng gấp hậu hạch ít hơn
 - Số lượng giảm
 - Khe (cleft) tiếp hợp rộng ra.

HÌNH 4: TỔN THƯƠNG MÀNG HẬU HẠCH

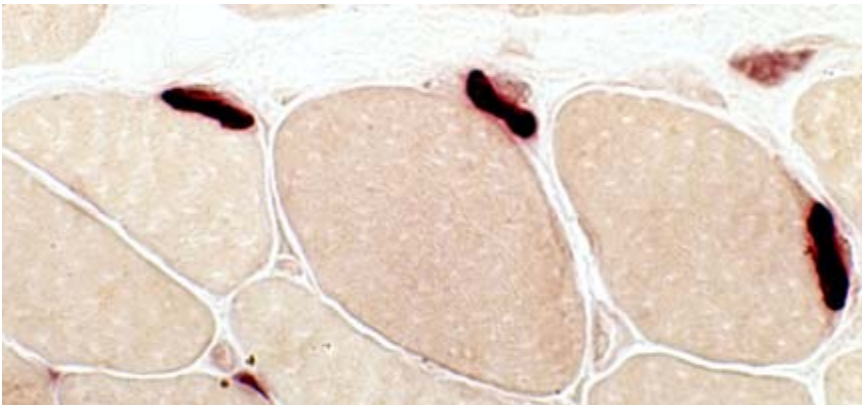


HÌNH 5 Hình ảnh tổn thương của tẩm động thần kinh cơ ở bệnh nhược cơ như sau:

- Giảm số lượng thụ thể
- Mất nếp gấp của các thụ thể
- Khe rộng hơn



Tấm động thần kinh cơ **bị nhỏ đi** của bệnh bầm sinh (trái) và mắc phải (phải)



TẤM ĐỘNG BÌNH THƯỜNG

HÌNH 6: HÌNH ẢNH VI CƠ THỂ CỦA TẤM ĐỘNG THẦN KINH CƠ BÌNH THƯỜNG VÀ NHƯỢC CƠ

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam Trần văn Th - 75 tuổi ở Thảo điền- Q2 nhập viện ngày 17/09 /2004. Bệnh nhân biết bệnh nhược cơ từ năm 2000 được trị liệu hiệu quả với Mestinon 60 mg/ ngày và Azathioprine 50 mg/ ngày. Sau đó bệnh nhân tự ý ngưng thuốc

-Tháng 4/2004 đến tháng 9/ 2004 bệnh nhân **sụp mí mắt, nhìn đôi, khó nuốt và mỏi cổ**, bệnh nhân tự điều trị lại với Mestinon 60mg/ ngày và vật lý trị liệu nhưng không giảm, bệnh nhân có đi tái khám được chụp CT ngực không có u tuyến ức, vẫn tiếp tục trị liệu với Mestinon nhưng không hiệu quả, ăn kém hay nghẹn sặc , nói khó vào một Bệnh Viện Quận 2 và trị liệu tiếp tục với Mestinon 4 ngày nhưng không giảm sau đó được chuyển đến Bệnh Viện Nhân Dân Gia Định

- Bệnh nhân vào viện trong tình trạng khó thở, sụp mí mắt, khó nuốt, nói khó sức cơ 4/5, phản xạ gân xương (+), nhập vào Khoa. Chẩn đoán **nhược cơ nặng độ IIb**, trị liệu Neostigmine 0.5mg 1 ống x 2 tiêm dưới da trong khi chờ đợi phẫu thuật.

-Từ 18/9/04 đến 19/9/04: bệnh nhân tỉnh nhưng khó thở tăng dần, SpO2 dao động: 76% và sau đó 90% rơi xuống 58% bệnh nhân rơi vào hôn mê, ngưng thở, ngưng tim. Chẩn đoán: **cơ nhược cơ nặng độ 4**, đặt nội khí quản, bóp bóng giúp thở và hồi sức tích cực, sau đó chuyển Khoa Hồi Sức Tích Cực Nội thở máy với Prednisone 5mgx4 lần/ ngày qua ống thông mũi dạ dày (ngưng các thuốc kháng men cholinesterase).

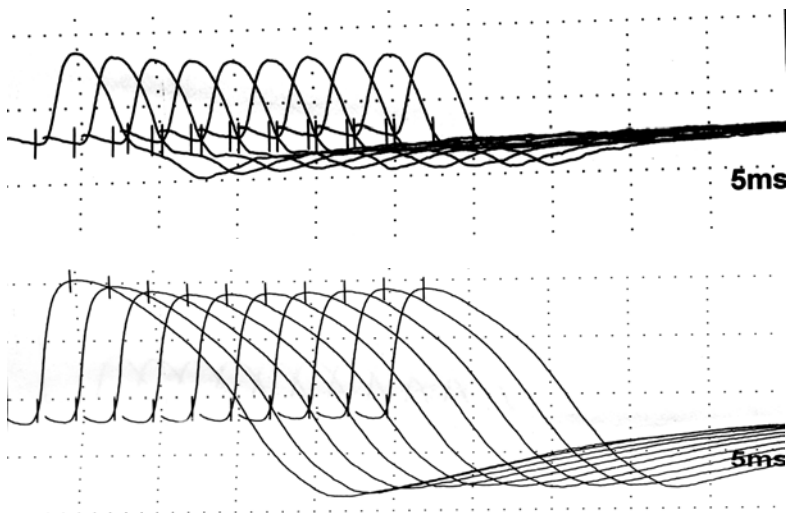
-Từ 21/9/04- 26/9/04: bệnh nhân vẫn trong tình trạng trên, không cai được máy thở quyết định dùng **Humaglobulin 2,5g x 10chai (# 400mg/kg/ngày) truyền tĩnh mạch Cg/p trong 5 ngày.**

-Từ 26/9/04 đến 29/9/04: Sau 4 ngày điều trị với Humanglobulin, bệnh nhân tỉnh, khoẻ, ngưng thở máy, ăn uống bình thường, đi lại được, điều trị: prednisone 5mg x 4v(u) /ngày - 6v/ng. Mestinon 60mg x 2v/ng. Sandimmum Neoral (Cyclosporin) 25mg x 2v/ngày. Xuất Viện ngày 6/10/04 sau 10 ngày dùng IVIg. theo dõi 3 tháng, bệnh nhân ổn với trị liệu ức chế miễn dịch.

Cận lâm sàng:

- CT ngực: **không u tuyến ức và trung thất**

- Điện cơ: **test nhược cơ (+)** cả 3 nhóm cơ. Test kích thích lặp lại ở tần số cao âm tính



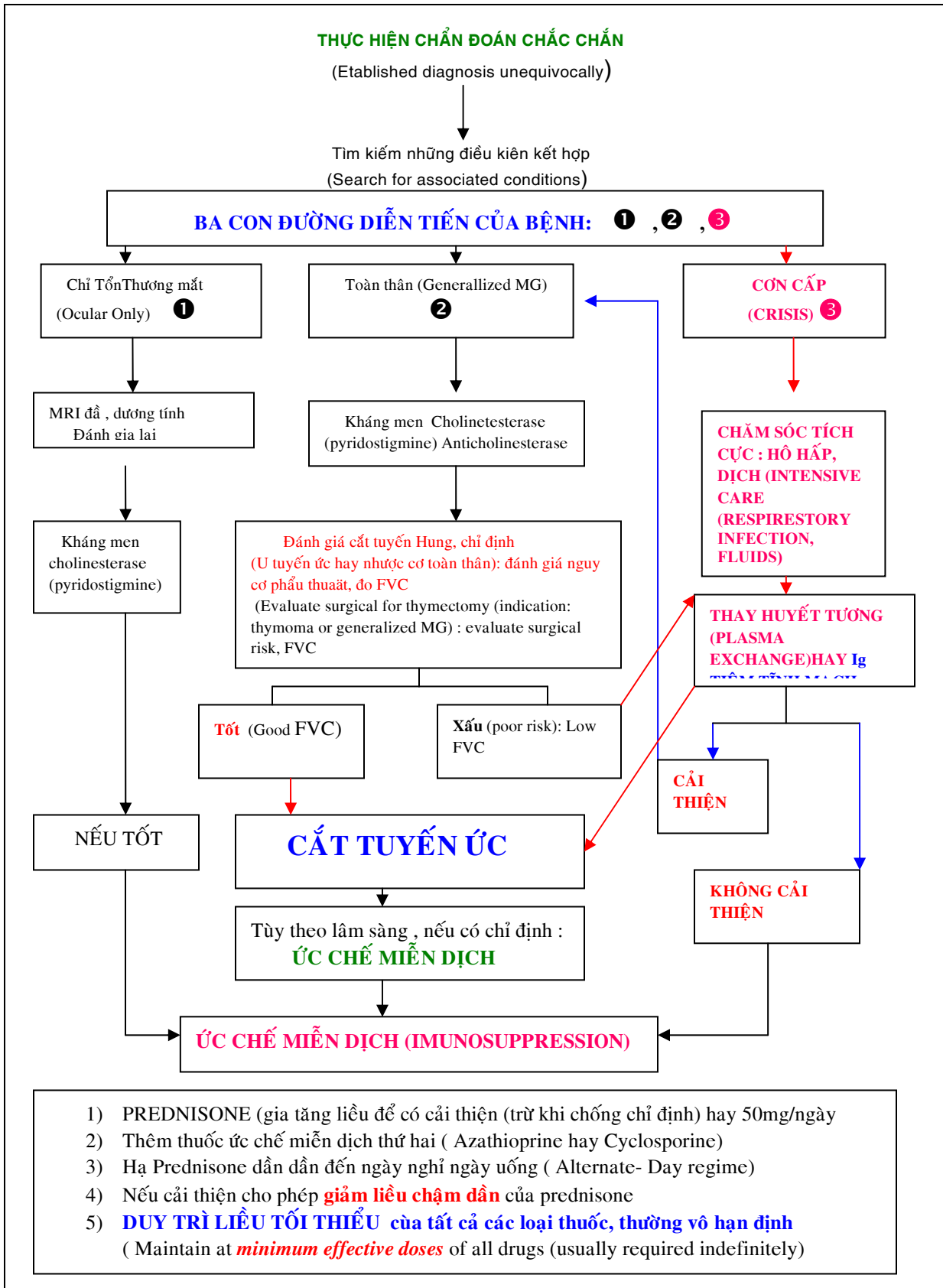
HÌNH 7: Điện cơ của bệnh nhân

-Định lượng kháng thể anti Acetylcholine receptor > 2.0 nmol/ L (++).

(bình thường kháng thể AntiAchrs< 0.25nmol/l trong> 98% người bình thường và bệnh tự miễn khác > 0.4nmol/l là đặc hiệu cho bệnh nhược cơ nặng xác định chẩn đoán nặng, tìm thấy trong> 80% bệnh nhược cơ nặng toàn thân.

BÀN LUẬN

Chúng tôi hết sức tâm đắc phác đồ trị liệu sau đây:



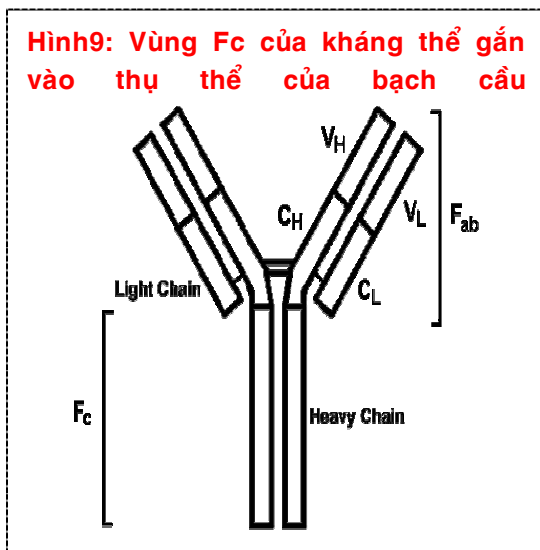
HÌNH 8: Phác đồ trị liệu NHƯỢC CƠ NẶNG. FVC: Forced Vital Capacity; Dung Tích Sống Tối Đa

Xem qua phác đồ chúng ta nhận thấy vai trò của Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch và thay huyết tương (plasma exchange) trong trị liệu cơn cấp nhược cơ nặng hay là độ 4. Chúng tôi muốn bàn luận về Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch. Immunoglobulin là sản phẩm từ huyết thanh người được dùng đầu tiên từ năm 1952 để trị liệu suy giảm miễn dịch. Những sản phẩm đầu tiên được dùng là tiêm bắp. Vào năm 1981, Immunoglobulin Globulin tiêm tĩnh mạch (IVIG), có hiệu quả trên xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (ITP). IG tiêm tĩnh mạch là chất tinh khiết vô trùng (steril, purified) sản xuất từ huyết tương nhiều người gộp lại (pooled human plasma) và điển hình chứa nhiều hơn **95 % là IgG nguyên chất (unmodified) có tác dụng hiệu quả phụ thuộc vào FC** (intact Fc- dependent effector function) và chỉ có số lượng nhỏ Immunoglobulin A (IgA) hay Immunoglobulin M (IgM)

IVIG là một loại thuốc làm biến đổi miễn dịch do nhiều tác động điều chỉnh (immunomodulating agent) như:

- **Biến đổi hoạt động của bổ túc thể (complement activation)**
- **Ức chế các kháng thể lạ (idiotypic antibodies)**
- **Bảo hòa các thụ thể Fc trên đại bào (Fc receptors on macrophages)**
- **Ức chế các chất trung gian miễn dịch khác như: cytokines, chemokines và metalloproteinase**

Vùng Fc của IgG tương tác dễ dàng (interreaction) nhờ vào **tín hiệu Fc trên các thực bào và tế bào B, tế bào khác và proteins huyết tương** có gắn Fc (thí dụ: những thành phần của hệ thống bổ túc thể). Khóa chặt thụ thể Fc của đại bào là cơ chế chính trong hoạt động của Immunoglobulin.



Huyết thanh bình thường chứa kháng thể IgG, IgM, IgA được xem là **kháng thể tự nhiên (natural antibodies)** bởi vì nó tạo ra một cách có cân nhắc (deliberate immunization) và độc lập với sự tiếp xúc kháng nguyên (independent of antigenic exposure). Nó có tác dụng điều hòa miễn dịch trong rối loạn trung gian miễn dịch. **Kháng thể tự nhiên này có nhiều tác dụng hơn là kháng thể miễn dịch (immune antibodies)**. Kháng thể tự nhiên này có thể

- 1) **Gắn vào các chất sinh bệnh (bind to pathogens)**
- 2) **Giúp loại bỏ những phân tử, tế bào và mô thoái hóa, già cỗi (help remove senescent and altered molecules, cells, and tumors)**
- 3) **Thúc đẩy tái tạo myelin (induce remyelination)**

4) **Ức chế tăng trưởng của dòng tế bào B tự phản ứng (inhibit the growth of autoreactive B-cell clones)**

Biết rõ thành phần và tác động của Immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IVIG) như trên, nhưng chưa biết tác động rõ ràng của Immunoglobulin trên bệnh nhược cơ nặng, người ta nghĩ rằng:

- 1) Có lẽ làm dịu bớt đi phản ứng tự miễn bằng cách **pha loãng kháng thể** bất thường của người bệnh
- 2) Hiện diện một số lượng lớn **kháng thể IgG sẽ ức chế tạo kháng thể** của bệnh nhân do cơ chế phản hồi (feedback phenomenon)
- 3) Kháng thể được cho sẽ **gắn vào những thành phần bổ túc thể khác** của hệ thống miễn dịch, làm giảm nguồn gây thương tổn
- 4) Kháng thể được truyền cũng **gắn vào kháng thể gây bệnh của bệnh nhân**

Ở bệnh nhân của chúng tôi nhập viện vì nhược cơ nặng, bệnh nhân theo con đường ② (trên phác đồ) có lẽ nhiều yếu tố gây cho bệnh nhân rơi vào tình trạng cơn nhược cơ cấp (MG crisis), con đường ③, mà sự giải quyết chỉ còn là sử dụng **chuyển đổi huyết thanh hay IVIG**, Khoa Thần Kinh chúng tôi còn đang phát triển, chúng tôi không có những trang thiết bị để làm chuyển đổi huyết thanh, may mắn thay IVIG đã giúp bệnh nhân trở về con đường ①, **Hiện bệnh nhân vẫn còn đang tiếp tục trị liệu với ức chế miễn dịch và kháng men cholinesterase theo con đường ①.**

- **Một cách tổng quan hơn**, tỷ lệ bệnh nhược cơ mới hằng năm là 1-2/100.000 , trong khi tỷ lệ bệnh có thể lên đến 20 -50/100.000 dân do hiện nay tỷ lệ sống còn của bệnh nhân nhược cơ nặng cao. Trước khi phương pháp điều trị ức chế miễn dịch được áp dụng, tỷ lệ tử vong của nhược cơ toàn thể là 30%, và **hơn 60% bệnh nhân không cải thiện hoặc xấu dần**. Đặc biệt tử vong của các bệnh nhân vào cơn nhược cơ thời đó là 70%. Ngoài những phương pháp điều trị cổ điển như là: thuốc kháng men cholinesterase, điều trị ức chế miễn dịch và hỗ trợ miễn dịch như là: Glucocorticosteroids(GS), Azathioprine (AZA, Imurel), Cyclophosphamide và Methotrexate, cắt tuyến ức... thì điều trị tăng cường miễn dịch và giảm kháng thể như: truyền tĩnh mạch Immunoglobulin (IVIg) và thay huyết tương (plasma exchange)(plasma exchange) cũng cho kết quả cao. Nhất là trong cơn nhược cơ nặng hay những trường hợp không đáp ứng với những phương pháp điều trị kể trên.

IVIg được sử dụng rộng rãi hơn hai thập kỷ qua ở một số Rối Loạn Thần Kinh tự miễn bao gồm nhược cơ nặng. Các chỉ định chính của (IVIg) là:

+Bệnh Nhân nhập viện với bệnh nặng, không đáp ứng với những điều trị khác

+Trước phẫu thuật cắt tuyến ức

+ Bệnh nhân nặng cần rút ngắn thời gian điều trị.

+Bệnh nhân ngoại trú có triệu chứng nặng dù đã điều trị tấn công với những thuốc khác

+ Ít tác dụng phụ

+Có thể điều trị tại bệnh viện hay tại nhà

- IVIg cải thiện nhanh các triệu chứng khoảng 70% bệnh nhân cải thiện khi bắt đầu điều trị hay 4-5 ngày sau điều trị, tác dụng tiếp tục kéo dài trong vài tuần đến vài tháng

- Như vậy, ngoài khuyết điểm là quá mắc thì IVIg có nhiều ưu điểm hơn thay huyết tương (plasma exchange). Tại khoa NộiThần Kinh BV Nhân Dân Gia Định từ đầu năm đến nay tiếp nhận 5 trường hợp nhược cơ nặng, thời gian điều trị ngắn nhất là 13 ngày, có trường hợp kéo dài hàng tháng và nếu không có điều kiện truyền tĩnh mạch Immunoglobulin thì gần như là thất bại trong điều trị do các biến chứng do nằm lâu (bội nhiễm phổi, loét mông, nhiễm trùng tiểu (không có khả năng kinh tế...))

KẾT LUẬN

Một ngoại mục đối với chúng tôi: Bệnh nhân kể trên chỉ sau 3 ngày truyền IVIg đã cai được máy giúp thở, đi lại sinh hoạt gần như bình thường, tránh được các biến chứng thường gặp do nằm lâu như kể trên, không phải sử dụng kháng sinh lâu dài trong thời gian điều trị,

giảm được đau đớn do đặt nội khí quản kéo dài hay phải mở khí quản ra da, rút ngắn thời gian điều trị (tổng thời gian điều trị là 19 ngày) nâng cao chất lượng cuộc sống.

Tuy nhiên trên đây chỉ là **một trường hợp được áp dụng trị liệu với IntraVenous Immunoglobulin (IVIg)** ở một cơ sở còn đang phát triển về thần kinh, còn thiếu thốn nhiều thứ, chúng tôi hy vọng trong những ngày tháng đến sẽ áp dụng nhiều hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1) **Anti-AChR antibodies:** Mechanisms of action- Neuromuscular – <http://www.neuro.wstl.edu/neuromuscular/mtime/modulation.htm>.
- 2) **National Institute NEUROLOGICAL Disorders and Stroke-** Myasthenia Gravis Fact Sheet http://www.ninds.nih.gov/health_and_medical/pus/myasthenia_gravis.htm
- 3) **Daniel B. Drachman Myasthenia Gravis and other Diseases of NeuroMuscular junction- Harrison's Principles of INTERNAL MEDICINE vol2, McGraw Hill 1998- 382, 2469-2472**
- 4) **Gajdos P, Chevret S, Toyka K-** Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12804431&dopt=Abstract
- 5) **KK Lau, WC Ho** Use of intravenous immunoglobulin in a patient with refractory myasthenia gravis associated with malignant thymoma HKMJ Vol 5 No 3 September 1999, 291- 293
- 6) **Maurice Victor, MD-Allan H. Ropper, MD Myasthenia Gravis and related disorders of NeuroMuscular junction- Adams and Victor's Principles of neurology 7 Edition 2001- 53, 1536-1552.**
- 7) **Noah S Scheinfeld, MD, JD, FAAD, John E Godwin, MD, MS** Intravenous Immunoglobulin
Last Updated: March 10, 2005 <http://www.emedicine.com/med/topic3546.htm>
- 8) **Quintessa Miller, MD A Letch Kline, MD,** Thymoma **Last Updated:** July 19, 2005 <http://www.emedicine.com/med/topic2752.htm>
- 9) **Richard S. Bedlack, MD, PhD; Donald B. Sanders, MD** - How to handle myasthenic crisis Essential steps in patient care VOL 107 / NO 4 / APRIL 2000 / POSTGRADUATE MEDICINE http://www.postgradmed.com/issues/2000/04_00/bedlack.htm
- 10) **Steven Novella, MD** Assistant Professor of Neurology Yale University School of Medicine- Intravenous Immune Globulin in the Treatment of Myasthenia Gravis January 2004 <http://www.mgfa-mgnet.org/html/ivig.htm>

Khoa Nội Thần Kinh BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐỊNH NGÀY 26/07/2005