

# NGHIÊN CỨU PHẪU THUẬT NỘI SOI LỒNG NGỰC CẮT TUYẾN HUNG TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHƯỢC CƠ (NGHIÊN CỨU ĐA TRUNG TÂM)

PGS. TS. NGUYỄN CÔNG MINH

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Phẫu thuật cắt tuyến hung là phương thức chính và hiệu quả trong điều trị bệnh nhược cơ. Phẫu thuật nội soi lồng ngực đã mang lại thành công trong cắt lấy triệt để tuyến hung. Mục tiêu chính của công trình này nhằm đánh giá thực trạng của bệnh nhân nhược cơ, hiệu quả của phẫu thuật nội soi và kết quả trung hạn của phương pháp cắt triệt để tuyến hung qua nội soi lồng ngực trong điều trị này tại 3 trung tâm (BV. Chợ Rẫy, BV Đại học Y dược và BV. Cấp cứu Trung Vương)..

### **Phương pháp nghiên cứu và kết quả:**

Tiến cứu, thử nghiệm lâm sàng.

Trong 3 năm (1/2007-1/2010), chúng tôi thu nhận được 83 trường hợp điều trị PTNS bệnh nhược cơ có u tuyến hung. Tuổi trung bình là 28,5, nữ nhiều gấp đôi nam (64% so với 36%). 30% thuộc thể nhược cơ 7 giai đoạn nhẹ (độ I và IIa), 70% ở giai đoạn nặng (độ IIb trở đi). Trên phương diện mô học, 74,7% là tăng sản tuyến hung và 25,3% là u tuyến hung. PTNS vào ngực (trái) chiếm đa số, 83%. Không có tử vong, chỉ có 25,3% biến chứng nhẹ cấp nhận được sau mổ. Thời gian theo dõi trung bình là 18 tháng (6-36 tháng) cho hiệu quả sau phẫu thuật lên đến 85,5%.

Qua đây cho thấy phẫu thuật nội soi cắt triệt để tuyến hung trong điều trị bệnh nhược cơ có nhiều ưu điểm: thẩm mỹ, kinh tế và làm hài lòng bệnh nhân.

**Kết luận:** Với nguyên tắc lấy triệt để khối u, nhất là lấy cả phần mỡ bao quanh kèm theo, có thể thực hiện an toàn qua phẫu thuật nội soi lồng ngực mà không làm tổn thương các cơ quan kế cận. PT nội soi cắt bỏ u tuyến hung trong điều trị BNC hôm nay có thể hoàn thiện điều đó, một phương pháp ít xâm lấn nhưng bảo đảm lấy tận gốc mô tuyến hung trong đa số các trường hợp, đã đạt được hiệu quả thuận lợi, lý tưởng trong điều trị bệnh lý này, Đó là một thành tựu to lớn.

## ABSTRACT

### VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC SURGERY THYMECTOMY FOR MYASTHENIA GRAVIS AT THREE CENTER

(CHORAY, TRUNG VUONG AND PHARMACO-MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

**Objective:** Thymectomy is recognized as effective surgical therapy in treatment of myasthenia gravis. Video-assisted thoracoscopic surgery has been successfully completed radical thymectomy. The purpose of the study would designed the clinic aspect, the results of Video-assisted thoracoscopic (VATS) thymectomy and result of mid-term outcome thoracoscopic extended thymectomy for treatment myasthenia gravis in the three centers (Cho Ray, Trung Vuong and Pharmaco-Medical university hospital).

### **Methods and Results:**

Clinical trial perspective study.

During 3 years (1/2007-1/2010), we are 83 patients video-assisted thoracoscopic thymectomy for the treatment of MG. Mean age was 28,5, female are two times more than male (64% via 36%). 30% Patients in MGFA class I, IIa and 70% over the class IIb. Thymic hyperplasia was 74,7% and thymoma in 25,3%. Video-assisted thoracoscopic (VATS) thymectomy that can be performed through left approaches in 83% patients. No operated mortality and 25,3% accepted postop-complications. Median follow-up was 18 months (range 6-36 months) the outcome was 85,5%.

The VATS thymectomy is significant advantages: cosmetic, economic and were content by all patients.

**Conclusion:** With the principle radical thymectomy and resection of the perithymic fat can be achieved with absolute safety by video-assisted thoracoscopic thymectomy without damaging adjacent organs. This technique offers all the advantages minimally invasive surgery provides better results in the mid-terms of effectiveness in treatment of the most of cases of myasthenia gravis, the great progress.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh nhược cơ (BNC) là một bệnh tự miễn miễn mắc phải thường gặp nhất trong số các bệnh tự miễn,<sup>[73]</sup> gây rối loạn chủ yếu trên người trẻ, ảnh hưởng đến dẫn truyền thần kinh-cơ, đặc trưng bởi sự xuất hiện kháng thể kháng lại các thụ thể tiếp nhận acetylcholine (làm giảm số lượng các thụ thể này), tại nơi tiếp nối (tấm động) thần kinh-cơ dẫn đến sự suy yếu các cơ.<sup>[42]</sup>

Đây là một bệnh toàn thân có thể chuyển nặng bất cứ lúc nào, khiến tử vong lên đến 30% ở giữa thập niên 1950 và chỉ còn 3% vào cuối thập niên 1990.<sup>[46]</sup> Tỷ lệ tử vong là 2,2% xảy ra hầu hết trên những BN đang cơn nhược cơ (4,47% trong số BNC) mà BN cao tuổi và suy hô hấp là yếu tố nguy cơ cao gây tử vong nhiều nhất.<sup>[2,46]</sup>

Bệnh nhược cơ được Thomas Willis mô tả đầu tiên năm 1672. Năm 1877, Wilks đã báo cáo một trường hợp nhược cơ tử vong vì suy hô hấp, mà mổ xác không thấy thương tổn trung khu thần kinh. Những cái chết tương tự tiếp tục diễn ra... đến năm 1935, Mary Walker nhận thấy bệnh này có triệu chứng giống như ngộ độc curare, nên đã sử dụng physostigmine và có sự đáp ứng rất ngoạn mục, mở màng rầm rộ cho giai đoạn điều trị nội đầu tiên. Năm 1954, Osserman dùng pyridostigmine (Mestinon) thay thế, chứng tỏ hiệu quả hơn và từ đó Mestinon trở thành thuốc điều trị chuẩn. Điều trị nội khoa bệnh nhược cơ đòi hỏi bệnh nhân phải duy trì thuốc suốt đời, chưa kể đến các cơn nhược cơ cấp có thể xuất hiện trong suốt quá trình sống sau đó, rất tốn kém.

Lịch sử điều trị ngoại khoa BNC thực sự được đề xuất đầu tiên bởi Weigert và Bell, năm 1901, sau một loạt tử thiết nhận thấy “bệnh nhân bị BNC có tuyến hung bất thường và đề nghị phải cắt bỏ”. Năm 1976 Lindstorm và cộng sự đã tìm thấy kháng thể kháng thụ thể Acetylcholine trên hơn 87% bệnh nhân bị bệnh nhược cơ.<sup>[76]</sup> Từ năm 1939 -1944, Blalock báo cáo hàng loạt trường hợp nhược cơ có u tuyến hung và tăng sản tuyến hung được phẫu thuật cắt bỏ, đã mang lại kết quả khả quan. Từ đó, các nghiên cứu ngoại khoa lần lượt ra đời.

Ngày nay tăng sản tuyến hung được biết như là tâm điểm miễn dịch kháng lại thụ thể acetylcholine (AChRs: acetylcholine receptors) và là nguồn gốc sinh ra các kháng thể kháng thụ thể acetylcholine.<sup>[42]</sup> Cắt tuyến hung kết hợp với điều trị nội (ức chế miễn dịch liệu pháp ...) được coi như là chỗ dựa chính trong điều trị bệnh nhược cơ nặng sau này, đã cải thiện lâm sàng từ 70-80% và tỷ lệ khỏi bệnh sau phẫu thuật từ 33-38%. Càng theo dõi lâu dài sau mổ, tỷ lệ đáp ứng và khỏi bệnh càng tăng dần.<sup>[42]</sup>

Trước đây, phẫu thuật cắt tuyến hung thường được thực hiện bằng phẫu thuật mở kinh điển: chẻ xương ức. Với các phẫu thuật này, biến chứng nhiều, thời gian thở máy kéo dài, xuất hiện các cơn nhược cơ cấp, viêm phổi hậu phẫu,... tử vong cao. Phẫu thuật nội soi lồng ngực ứng dụng để cắt tuyến hung trong điều trị bệnh nhược cơ được thực hiện đầu tiên năm 1992.<sup>[70]</sup>

Tại Việt Nam, chúng tôi đã thực hiện phẫu thuật cắt tuyến hung trong điều trị bệnh nhược cơ đầu tiên từ năm 2004 tại bệnh viện Chợ Rẫy TPHCM và đã công bố bước đầu trong hội nghị khoa học kỹ thuật Đại học Y Dược TPHCM năm 2006 và 2007. Tuy nhiên để đánh giá hiệu quả sau mổ với thời gian đủ dài theo dõi thì chưa có công trình nghiên cứu thực sự. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục đích ghi nhận đặc điểm lâm sàng của BNC liên quan đến tuyến hung khảo sát tại ba trung tâm; Đánh giá khả năng cắt triệt để tuyến hung qua PTNSLN, hiệu quả kinh tế - thẩm mỹ của PTNS cắt tuyến hung điều trị BNC; Đánh giá kết quả trung hạn qua PTNS điều trị bệnh nhược cơ.

## II. TỔNG QUAN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ BNC - U TUYẾN HUNG

### *Thuật ngữ và chức năng của tuyến hung*

- Tuyến hung mang thuật ngữ cổ Hy Lạp “θυμός” (thumos): nghĩa là cơ quan của “tim”, “của tâm hồn”, “của khát vọng (mơ ước) và cuộc sống”. Người cổ Hy Lạp tin rằng tuyến hung ở trong ngực, gần nơi xuất hiện những cảm xúc chủ quan.
- Tiếng Hy Lạp khác của “θυμός” còn là tên một loài “cỏ húng tây” (herb *thyme*), từ Hy Lạp có nghĩa là u lồi thừa (Warty excrescence), có lẽ do tuyến hung có hình dáng giống như một bó cỏ húng tây.<sup>[50]</sup>
- Còn thuật ngữ “tuyến hung” vì có màu hung, với hình thể và màu hung giống như các kim tự tháp của Ai Cập.<sup>[50]</sup>

Thuật ngữ tuyến ức vì ở sau xương ức, biểu thị vị trí của tuyến.

Cả hai thuật ngữ “tuyến hung” và “tuyến ức” đều chưa thỏa đáng!!!

Tuyến hung gồm 2 thành phần \*Tế bào tuyến hung dạng lymphô và \*Tế bào biểu mô tuyến hung với nguồn gốc phát triển khác nhau. Tế bào biểu mô tuyến hung phát triển trước. Tế bào tuyến hung dạng lymphô phát triển sau.<sup>[49]</sup>

Tuyến hung hoạt động rộng và mạnh nhất là từ thời sơ sinh (neonatal) đến giai đoạn thiếu niên (pre-adolescent). Ngay từ sau tuổi dậy thì, tuyến hung bắt đầu teo và các mô nâng đỡ (đệm) bị các mô mỡ thay thế dần. Tuy vậy quá trình tạo lymphô bào T vẫn được tiếp tục suốt giai đoạn trưởng thành của con người.<sup>[49,50,61]</sup>

### *Vai trò của tuyến hung trong bệnh nhược cơ*

Mặc dù nguồn gốc tự miễn của BNC chưa được rõ, nhưng có nhiều chứng cứ cho thấy tuyến hung là thủ phạm:

- 80% BN có BNC đều có sự bất thường nơi tuyến hung, như tăng sản nang lymphô gặp trong 70% BN.<sup>[12,34,46]</sup> Những nang bạch huyết này chứa “lymphô bào B đặc hiệu” và các “tương bào” sản sinh ra kháng thể kháng thụ thể Ach.
- Nhân của tuyến hung trong BN nhược cơ to hơn các trường hợp không có BNC.
- Ngoài các bất thường về cấu trúc tuyến hung, người ta còn tìm thấy sự hiện diện của kháng thể kháng thụ thể Ach cũng như kháng thể kháng cơ vân ở trong tuyến hung (Anti-MuSK) của BN nhược cơ.
- Trên tổng thể, người ta thấy tuyến hung có các tế bào dạng cơ tuyến hung (thymic myoid cells) giống như tế bào phôi cơ là nguồn kháng nguyên tạo nên loại kháng thể này.
- Điều hết sức quan trọng là hiệu quả cụ thể của BNC sau khi cắt bỏ tuyến hung.

Như vậy tuyến hung chứa tất cả các thành tố để khởi động và duy trì một quá trình tự miễn kháng thụ thể Acetylcholine.<sup>[19,76]</sup>

## PHÂN LOẠI LÂM SÀNG CŨ THEO OSSERMAN VÀ GENKINS

### **1. NHƯỢC CƠ TRẺ EM (< 10%):** rất hiếm gặp

#### A. Nhược cơ trẻ sơ sinh (1%)

1. Do ảnh hưởng của mẹ bị BNC: kháng thể xuyên qua nhau.
2. Tự khởi trong vòng 6 tuần lễ.
3. Hiếm khi diễn tiến kéo dài qua tuổi thiếu niên hoặc người lớn.

#### B. Nhược cơ thiếu niên (9%)

1. Khởi phát từ lúc mới sinh ra đến khi dậy thì (nữ nhiều hơn nam).
2. Khác với thể sơ sinh, khuynh hướng trở thành thường trực, mẹ không có BNC.
3. Bệnh thường chết trong 2 năm đầu, khi xuất hiện các TC.
4. Nếu phẫu thuật cắt tuyến ức, tiên lượng sẽ khá hơn.

### **2. NHƯỢC CƠ Ở NGƯỜI LỚN (90%)**

**NHÓM I : Chỉ ảnh hưởng trên cơ vận nhãn (20%). Độ I trên lâm sàng.**

1. Chỉ có cơ ở mắt: sụp mi và nhìn đôi.
2. Tiên lượng rất tốt, nhẹ, không tử vong.
3. Thường tiến triển nặng trong vòng 2 năm đầu.

**NHÓM II: Nhược cơ toàn thân (80%): Độ II trên lâm sàng.**

**A. Nhược cơ toàn thân mức độ nhẹ (30%): Độ II.A trên lâm sàng.**

1. Ban đầu chỉ có TC ở mắt, sau tiến triển toàn thân và các cơ hành não (cơ lưỡi và các cơ hầu họng: khó nhai, khó nuốt hoặc nói khó khăn).
2. Ít khi ảnh hưởng đến các cơ hô hấp.
3. Đáp ứng tốt với điều trị nội khoa, tử vong thấp.

**B. Nhược cơ toàn thân mức độ vừa (20%): Độ II.B trên lâm sàng.**

1. Tiến triển toàn thân nặng hơn.
2. Các TC của cơ thuộc hành não thường gặp hơn: nói ngọng, khó nuốt và nhai khó tăng lên nhiều hơn.
3. Các cơ hô hấp bị ảnh hưởng tương đối.
4. Ít đáp ứng với điều trị nội. Nhưng tử vong thấp.

**C. Nhược cơ toàn thân mức độ nặng (20%).**

**•Cơ nhược cơ bùng phát cấp tính (11%): Độ III trên lâm sàng.**

1. Yếu cơ toàn thân một cách đột ngột.
2. Chủ yếu là các TC hô hấp, đòi hỏi thở máy.
3. Thường hay kết hợp với u tuyến hung.
4. Rất ít đáp ứng với điều trị nội.
5. Tử vong cao.

**•Nhược cơ nặng giai đoạn trễ (9%): Độ IV trên lâm sàng.**

1. Nhược cơ nặng kéo dài trên 2 năm, khởi phát bằng yếu cơ mắt hoặc nhược cơ nhẹ của nhóm I hoặc nhóm II.
2. Diễn tiến BNC nặng có thể tăng dần hoặc đột ngột, đòi hỏi phải thở máy.
3. Thường hay kết hợp với u tuyến hung.
4. Rất ít đáp ứng với điều trị nội.
5. Tiên lượng tối tăm.

Vi tính phức tạp của bệnh , tiên lượng tiến triển cũng không thể đoán trước được, cho nên đánh giá so sánh các phương thức điều trị quả là khó khăn. Lực lượng đặc biệt của *hiệp hội bệnh nhược cơ Hoa Kỳ* (MGFA=Myasthenia gravis Foundation of America) đã đưa ra một phân loại mới đáp ứng cả 3 mặt (lâm sàng, điều trị và đánh giá- theo dõi sau mổ), làm nền tảng cũng như các mốc chuẩn dùng để so sánh cho các công trình sau này.<sup>[26,70]</sup>

Về nội dung, bảng phân loại mới của MGFA tương tự phân loại cũ của Osserman nhưng đơn giản hơn và khẳng định rõ các tổn thương trên lâm sàng, giúp đánh giá và tiên lượng được mức độ nặng nhẹ dựa trên kết quả của các nghiên cứu sâu rộng gần đây.<sup>[26]</sup>

**PHÂN LOẠI LÂM SÀNG MỚI** theo Hiệp hội nhược cơ Hoa Kỳ  
(MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America)

---

- Loại I: Sup mi hoặc yếu các cơ vận nhãn khác.  
Sup mi nhẹ vẫn được xếp vào loại I  
Không yếu các cơ toàn thân.
- 
- Loại II: Yếu nhẹ các nhóm cơ khác.  
Có hay không có yếu các cơ mắt như độ I.
- IIa *Chủ yếu nhược cơ tứ chi, cơ thân, hoặc cả hai.*  
Có thể ảnh hưởng ít đến các cơ hầu-họng.
- IIb *Chủ yếu nhược cơ hầu-họng, cơ hô hấp hoặc cả hai.*  
Có thể ảnh hưởng một phần / toàn phần các cơ tứ chi , cơ thân hoặc cả hai.
- 
- Loại III: Nhược cơ mức độ vừa trên các cơ ngoài cơ mắt.  
Có thể kèm theo nhược cơ mắt ở mọi cấp độ.
- IIIa *Chủ yếu nhược cơ tứ chi, cơ thân hoặc cả hai.*  
Có thể ảnh hưởng ít đến các cơ hầu-họng.
- IIIb *Chủ yếu nhược cơ hầu-họng, cơ hô hấp hoặc cả hai.*  
Có thể ảnh hưởng một phần / toàn phần các cơ tứ chi , cơ thân hoặc cả hai.
- 
- Loại IV: Nhược cơ nặng ở các cơ ngoài cơ mắt.  
Có thể kèm theo nhược cơ mắt ở mọi cấp độ.
- IVa *Chủ yếu nhược cơ tứ chi, hoặc / và cơ thân.*  
Có thể tổn thương ít đến các cơ hầu-họng.
- IVb *Chủ yếu nhược cơ hầu-họng, cơ hô hấp hoặc cả hai.*  
Có thể ảnh hưởng một phần / toàn phần các cơ tứ chi , cơ thân hoặc cả hai.
- 
- Loại V: Là thể nặng nhất (cơ nhược cơ), \*Phải đặt nội khí quản (có hoặc không cần giúp thở), không kể các trường hợp thở máy bắt buộc của giai đoạn hậu phẫu. \*BN ở độ IVb cần nuôi ăn qua ống thông mà không cần giúp thở.
- 

Diễn tiến tự nhiên của BNC không thể lường trước được. Có khi yên lặng một thời gian dài, rồi gia tăng, trở dậy hoặc giảm dần theo thời gian. Nghiêm trọng nhất là liệt các cơ hô hấp, vì nó ảnh hưởng trên sự thông khí và tăng tiết đàm rãi. Các công trình trước kia (trước khi có máy giúp thở) cho thấy rằng nếu không điều trị thì tử vong từ 30-60%.

Thai kỳ có thể làm giảm đi TC, nhưng cũng có khi lại tồi tệ hơn, đặc biệt nhất là thời kỳ hậu sản.<sup>[12,14,15]</sup>

## CHẨN ĐOÁN

BNC có diễn biến đôi khi khá phức tạp, đòi hỏi chẩn đoán phải chính xác, bởi vì một khi chẩn đoán được BNC thì BN phải được điều trị nội khoa lẫn ngoại khoa với nhiều khó khăn phải chọn lựa. Do đó phải có một chẩn đoán rõ ràng, loại trừ tất cả các trường hợp HC nhược cơ nằm trong các bệnh lý khác. Chẩn đoán có thể bị che mờ bởi các rối loạn thần kinh có ảnh hưởng đến chức năng vận động kết hợp.

Có một điều hết sức quan trọng là phải tầm soát các bệnh tự miễn khác cũng như các phản ứng tự miễn dưới lâm sàng và các bệnh lý đi kèm.

*Nhược cơ tự miễn mắc phải* là một HC nhược cơ thường gặp nhất.

*Nhược cơ bẩm sinh* là HC hiếm gặp. Thường chúng bắt đầu sớm ở trẻ em và đòi hỏi các khảo sát điện sinh ký, miễn dịch tế bào và phân tử một cách tinh tế hơn hầu có chẩn đoán chính xác. Nên nghĩ đến HC này khi có tiền căn gia đình hoặc có một nguồn gốc miễn dịch trên bệnh nhi có “yếu cơ” khởi phát sớm.<sup>[12]</sup>

### **Chẩn đoán lâm sàng**

- TC ở mắt đơn thuần khởi đầu chỉ gặp trong 40% BN. TC toàn thân xuất hiện đầu tiên cũng trong 40% các trường hợp. Chỉ 10% có biểu hiện khởi đầu ở chi và 10% còn lại chỉ có tổn thương hành não hoặc hành não kết hợp với mắt.

Biểu hiện ở mắt gần như xảy ra trên toàn bộ BN sau năm đầu khởi bệnh. Sau đó, TC mắt chỉ còn ở 15 - 20%.<sup>[12]</sup> trường hợp.

- Thường trong năm đầu là bệnh diễn tiến thành toàn thân.

### **Chẩn đoán dương tính**

Mặc dù những TC bệnh có thể đã gợi ý chẩn đoán, nhưng để xác định thì phải dựa trên lâm sàng, test thuốc và điện cơ.

Ngoài \**Nghiệm pháp Tensilon*; \* *Nghiệm pháp điện cơ ký*, người ta còn làm thêm \**Định lượng kháng thể miễn dịch* hầu có chỉ định mô đạt hiệu quả. Kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA: radioimmunoassay) đã phân lập được kháng thể kháng thụ thể acetylcholine trong huyết thanh cho kết quả dương tính trên 85% nhược cơ toàn thân và 50% nhược cơ thể mắt đơn thuần.<sup>[76]</sup>

#### **a). Test thuốc**

1. *Test ephodronium (Tensilon)* (chất ức chế men cholinesterase tác dụng ngắn) được sử dụng rộng rãi nhất. Hiệu quả cực nhanh và tác dụng rất ngắn (3-10 phút), nên thường dùng để chẩn đoán. Liều người lớn, 10mg pha với 10 ml saline. Nên chuẩn bị Atropine (1-2 mg) sẵn sàng để đối kháng lại tác dụng phụ muscarinic có thể xảy ra. Chống chỉ định tương đối: chậm nhịp tim và hen phế quản.

Đầu tiên, dùng liều kiểm tra, tiêm tĩnh mạch 2mg (2 ml) edrophonium. Kiểm tra sự cải thiện của sức cơ và tác dụng phụ của thuốc trong vòng 1 phút. Sau đó, tiêm TM tiếp 3 mg, theo dõi thêm 3 phút nữa. Nếu đáp ứng vẫn chưa rõ, tiêm TM tiếp 5 mg còn lại. Nếu BN bị vã mồ hôi nhiều, nhịp tim chậm hoặc co thắt phế quản, tiêm TM 1-2 mg Atropine.

Test thuốc này nên thực hiện trên các BNC có yếu các nhóm cơ rõ ràng gây sụp mí, liệt vận nhãn, khó nuốt, khó nói, giảm dung tích sống và yếu cơ tay chân. Test Ephodronium không đặc hiệu cho toàn bộ BNC. Test này âm tính ở các BN nhược cơ bẩm sinh do thiếu Acetylcholine ở chùy tận cùng và BN khiếm khuyết tái tổng hợp Ach và không phân biệt được nhược cơ tự miễn bẩm sinh hay mắc phải.<sup>[19,76]</sup>

#### 2. *Test thuốc uống Pyridostigmine (Mestinon)*

Cho BN uống 30-60 mg và đánh giá sức cơ cơ sau 60-90 phút

#### **b). Kích thích bằng điện cơ ký (EMG: Electromyography)**

- **Kích thích điện cơ chuẩn:** biểu hiện trên phương diện điện học là sự sút giảm cường độ “điện thế tại tâm động”.

- **Kích thích điện cơ sợi đơn:** nhạy cảm hơn để đánh giá sự suy sụp dẫn truyền thần kinh-cơ. Với nghiệm pháp này, có thể phát hiện các trường hợp BNC toàn thân tiềm ẩn (chưa biểu hiện trên lâm sàng) hoặc bị che mờ (trạng thái cơ bồn chồn, hoặc tắc nghẽn dẫn truyền), dễ gây nhầm lẫn trên điện cơ ký chuẩn. Nghiệm pháp này cho kết quả(+) trên 90% BNC “nhẹ” và 100% với BNC “từ vừa đến nặng”. Với thể nhược cơ “mắt đơn thuần”, nên khảo sát cơ “trán” và cơ “nâng mi trên”: kết quả(+) lên đến 60-75%.<sup>[5,34]</sup>

### c). Các test miễn dịch

•Chẩn đoán dựa trên đo lường *kháng thể kháng thụ thể Ach* tăng trong máu, được phân lập đầu tiên bởi Almon năm 1974. Có độ nhạy 64% với nhược cơ mắt đơn thuần và hơn 90% với nhược cơ toàn thân. Có một điều cần chú ý là lượng kháng thể kháng Ach không liên quan đến mức độ nặng nhẹ của bệnh.

•Ngày nay, để chỉ định mổ đạt hiệu quả, người ta đã định lượng được *kháng thể kháng thụ thể men tyrosine kinase đặc hiệu cơ (MuSK)*. Một số BN nhược cơ toàn thân có huyết thanh chẩn đoán âm tính (nghĩa là không thể đo được nồng độ kháng thể kháng thụ thể Ach, nhưng lại đo được kháng thể kháng thụ thể men tyrosine kinase đặc hiệu cơ (Anti-MuSK)).<sup>[53,54]</sup>

Thực tế, để chẩn đoán được bệnh nhược cơ, chỉ cần *test thuốc* là đủ, vì tiện lợi, nhanh, và độ chính xác cao.

#### ➤ **Khảo sát hình ảnh học**

Đại đa số BN nhược cơ đều có bất thường về tuyến hưng, chủ yếu là tăng sản tuyến hưng (biểu hiện đặc trưng bởi sự hiện diện của các trung tâm mầm) chiếm 60% BN nhược cơ. Do đó nên chụp CT scan hoặc MRI để tìm u tuyến hưng.

## CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

Dựa trên tính yếu và tính mỏi cơ, ta phải phân biệt với các trường hợp rối loạn chức năng cơ hoặc rối loạn chức năng dẫn truyền thần kinh-cơ (như HC Lambert-Eaton, ngộ độc botulism, liệt cơ do ve đốt).

## ĐIỀU TRỊ

Hơn 30 năm trước, 1/4 bệnh này tử vong.

Trước khi áp dụng điều trị ức chế miễn dịch, tử vong của nhược cơ toàn thân là 30%, hơn 60% BN không cải thiện hoặc xấu dần. Đặc biệt tỷ lệ tử vong của các BN rơi vào cơn nhược cơ ở thời điểm đó là 70%.<sup>[22]</sup>

Với các phương pháp điều trị thích hợp hiện nay, đa số BN nhược cơ có thể có cuộc sống cơ bản bình thường, mặc dù phần lớn BN phải dùng thuốc ức chế miễn dịch dài hạn (trong nhiều năm, thậm chí không xác định được thời gian) và có thể gặp các nguy cơ. Trên những BN này, tình trạng xấu đi đột ngột kèm theo suy hô hấp (cơn nhược cơ) ngày nay ít gặp (dưới 2%).<sup>[19,76]</sup>

## 1. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

Bệnh nhược cơ là một bệnh tự miễn được tìm hiểu và được biết một cách sâu xa nhất trong số các bệnh tự miễn.<sup>[63]</sup>

Nguyên tắc điều trị BNC ngày nay là: (1) Phục hồi hoạt động của các thụ thể acetylcholine. (2) Lấy đi hết các tự kháng thể hoặc (3) Ngăn chặn hệ thống miễn dịch.<sup>[60]</sup> Điều trị thuốc lâu dài luôn là một thách thức, bởi vì nó có thể gây hậu quả nghịch làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh hiện có. Phương thức điều trị lý tưởng

hiện nay là làm sao loại bỏ được các kháng thể bất thường mà không gây tổn thương trên hệ thống miễn dịch của cơ thể.<sup>[63]</sup>

•Hai phương thức thường được kết hợp trong điều trị BNC : \*Thuốc kháng men cholinesterase giúp cải thiện nhanh chóng các triệu chứng trong các trường hợp nhược cơ nhẹ và nhược cơ mắt đơn thuần . Với BNC toàn thân thường phải dùng \*Thuốc ức chế miễn dịch (Steroids, Aza hoặc thuốc ức chế miễn dịch khác).

•Lọc huyết tương hoặc hỗ trợ miễn dịch rất hiệu quả khi điều trị ngắn hạn của con nhược cơ , các trường hợp diễn tiến xấu nhanh hoặc để ổn định trước khi phẫu thuật.

Hiện nay có 5 phương cách điều trị BNC:<sup>[63,79]</sup>

- 1.Thuốc ức chế men (AChE): làm gia tăng tính dẫn truyền thần kinh-cơ.
- 2.Thuốc ức chế miễn dịch.
- 3.Phẫu thuật cắt triệt để tuyến hung.
- 4.Loại bỏ kháng thể bằng phương pháp lọc huyết tương.
- 5.Chỉnh sửa phản ứng miễn dịch bằng cách truyền Immunoglobulins.

## 2. ĐIỀU TRỊ NỘI

**2.1. Thuốc kháng men cholinesterase:** mặc dù không phải điều trị tận gốc (vì không tác dụng gì cả trên KT kháng thụ thể acetylcholin, nhưng rất hiệu quả làm giảm nhanh các triệu chứng, nhờ ngăn chặn sự thủy phân Ach ở tâm động, do đó làm gia tăng nồng độ tác dụng của Ach. Biến chứng đáng sợ nhất trên BN dùng thuốc ức chế men cholinesterase là con cholinergic.

### 2.2. Điều trị ức chế miễn dịch

Phương thức điều trị dài hạn đều phải có sự kết hợp thuốc , chẵn hạn Steroids và một thuốc ức chế miễn dịch, phần lớn là Aza.

#### ➤ *Glucocorticosteroids*

Tác dụng kháng viêm và ức chế miễn dịch của glucocorticoid có nhiều thành phần khác nhau . Tác động từ từ của prednisone thường bắt đầu hiệu quả sau vài ngày , nhưng thường rõ ràng sau 2 tuần (hoặc ngoại lệ, sau 4-6 tuần) và hiệu quả đạt được tối đa sau vài tháng . Dùng liều cao tiêm mạch (1-2 g) thường cho hiệu quả nhanh trên những BN đang nặng, nhưng sẽ có nhiều nguy cơ và thường được khuyên hạn chế.

Các BN nhược cơ toàn thân mức độ trung bình đến nặng nên nhập viện ngay khi bắt đầu dùng steroids. Bởi vì “nhược cơ trầm trọng” thoáng qua rất nguy hiểm có thể xuất hiện trong quá trình sử dụng steroids.

Các tác dụng phụ của việc dùng steroids dài hạn bao gồm : HC Cushing, loãng xương, tăng huyết áp , làm nặng thêm tình trạng tiểu đường , loét dạ dày tá tràng , đục thủy tinh thể, nhiễm trùng cơ hội.

Đa số BN cần liều prednisone 5-15mg/ cách ngày trong nhiều năm hoặc dùng để ngừa nhược cơ tái phát. Chỉ một số ít BN được dùng đơn lẻ và giảm liều dần, còn đa số phải phối hợp với ức chế miễn dịch.

#### ➤ *Thuốc ức chế miễn dịch*

•*Azathioprine (Aza: Imurel®, Imuran®)* hoạt động như một dạng purine tác động trên sự tăng sản lymphocyte: làm giảm cả lympho B lẫn T. Tác dụng ức chế lympho T ít hơn nhóm *cyclophosphamide*.

Tỷ lệ tác dụng phụ của Aza rất thấp so với các thuốc miễn dịch khác . Tác dụng phụ lâu dài và nặng nhất là gây bệnh lymphoma . Rối loạn tiêu hóa có thể cải thiện bằng cách chia liều nhỏ trong ngày . Tăng men gan thường phục hồi sau khi giảm liều .

Có một điều lạ là hiếm khi có nhiễm trùng nặng xảy ra. Chú ý nếu phải dùng Allopurinol đi kèm thì phải giảm 25% liều Aza để tránh tác dụng phụ ức chế tủy xương.

• *Cyclosporine A (Cic A, Sandimmune®)* có hiệu quả như Aza, nhưng khởi phát hoạt động của nó giống như glucocorticoids (thường rõ ràng sau 2 tuần). Đây là nhóm đứng hàng thứ hai được chọn. Phản ứng phụ nghiêm trọng nhất của cyclosporine là độc thận và rối loạn chức năng gan, ngoài ra còn ảnh hưởng trên tủy, hệ thần kinh trung ương, xương và cơ vân. Phần lớn tác dụng phụ đều liên quan đến liều và thời gian điều trị.<sup>[19,76]</sup>

#### ➤ **Các thuốc ức chế miễn dịch khác**

• *Cyclophosphamide* và *Methotrexate*: dùng trong các trường hợp nhược cơ thể nặng mà không đáp ứng với điều trị cơ bản ban đầu. Thuốc có nhiều tác dụng phụ nghiêm trọng, nếu sử dụng lâu dài.

*Cyclophosphamide* có thể làm giảm đáng kể bệnh này, đặc biệt với BNC không đáp ứng với corticoid, thuốc ức chế men cholinesterase, hoặc không cải thiện sau cắt bỏ tuyến hung. Nên dùng phối hợp với corticoid, nếu BN không dung nạp với corticoid, sử dụng đơn độc Imuran, viên 50 mg, khởi đầu 1 viên/ ngày. Khi dung nạp tốt có thể tăng lên 2-4 viên/ ngày (2-3 mg/ kg cân nặng/ ngày). Đáp ứng thuốc có thể chậm, từ vài tháng đến một năm. Tuy nhiên phải tính đến nguy cơ của tác dụng ức chế miễn dịch (phải theo dõi chức năng gan và bạch cầu), liều khởi đầu và liều duy trì, đòi hỏi dùng thuốc lâu ngày. Tác dụng phụ rất thường gặp, khi đó phải ngưng thuốc.

• *Phức hợp mycophenolate mofeti (CellCept®)* ít độc tính hơn, gần đây được đánh giá dùng cho các trường hợp nhược cơ kháng trị. Hiệu quả có vẻ mạnh hơn Aza, nhưng tác dụng phụ ít hơn Aza và có thể phối hợp với allopurinol.<sup>[19,27,76]</sup>

### **2.3. Điều trị tăng cường miễn dịch và giảm kháng thể**

#### ➤ **Immunoglobulin (IgG) tiêm tĩnh mạch**

- Cơ chế: tác dụng trên các thụ thể ức chế các thực bào và các tế bào kháng nguyên bề mặt. Chúng còn trực tiếp trung hòa các tác dụng ức chế của các kháng thể kháng men.

- Ngày nay Immunoglobulin đã chứng minh được hiệu quả trong điều trị BNC. Là một liệu pháp duy trì lâu dài, khi tất cả các phương thức khác bị thất bại hoặc chống chỉ định.

- Nhằm giảm nhanh TC trong thời gian ngắn, tương tự như lọc huyết tương, nhưng đáp ứng chậm hơn.

- Là một phương pháp điều trị hữu hiệu cơn nhược cơ, thay thế lọc huyết tương khi phương pháp này chống chỉ định.

- Liều dùng từ 2g/Kg cân nặng, trong 3-5 ngày liên tục. Nếu bệnh đáp ứng, hiệu quả sẽ rõ sau 4-5 ngày. Hiệu quả kéo dài trong nhiều tuần.

- Bởi vì không thể điều trị lâu dài cho nên một khi dùng Immunoglobulin tiêm mạch thì nên dùng thêm thuốc ức chế miễn dịch. Hiếm khi có tác dụng phụ trầm trọng (dưới 10%). Ít tác dụng phụ hơn nhiều so với lọc huyết tương. Trên một số BN thiếu IgA (khoảng 1/300) có thể hiện diện kháng thể kháng IgA, gây nên phản ứng phản vệ khi được lập lại trong lần điều trị khác.

- Bất lợi của phương pháp này là giá thành cao và chỉ dùng ngắn hạn.<sup>[19,76]</sup>

#### ➤ **Lọc huyết tương**

Nguyên tắc là lấy đi các kháng thể đang lưu hành trong máu và các chất trung gian (bộ thể và các phức hợp miễn dịch), mặc dù sự tương quan giữa lượng kháng thể với sự cải thiện bệnh vẫn còn nhiều khác biệt.

- Hiệu quả sớm (bệnh cải thiện trong vòng 24 giờ). Sự cải thiện tức thời này có thể đã loại bỏ được phần nhỏ các kháng thể ức chế trực tiếp trên các thụ thể acetylcholine.

- Thông thường hiệu quả của lọc huyết tương muộn hơn và rõ ràng hơn sau 2 ngày. Sự cải thiện muộn có thể do sự loại bỏ các kháng thể hoạt động *gián tiếp*.<sup>[19,76]</sup>

Kết quả thường kéo dài được từ vài tuần đến 1-2 tháng. Sau 5 lần lọc máu trong vòng 10 ngày (lọc cách ngày) thì nồng độ IgG giảm, còn ở mức 5% (so với nồng độ ban đầu). Và nồng độ này trở lại mức 10% sau ngày thứ 28. Do vậy lọc huyết tương chỉ hiệu quả trong thời gian ngắn.

Lọc huyết tương rất hiệu quả trong điều trị BNC cấp tính và cải thiện lâm sàng đến 90% các trường hợp. Kỹ thuật đặc biệt trên chỉ áp dụng trong các trường hợp thể nặng phải thở máy, cần phải đáp ứng nhanh, hoặc đe dọa cơn nhược cơ hoặc nhằm làm giảm đi nguy cơ tử vong và biến chứng trong khi mổ.

• Chỉ định lọc huyết tương:

1- Cần sự cải thiện BNC một thời gian ngắn để chuẩn bị trước mổ cắt tuyến hung trên BN nhược cơ nặng.

2- Giúp BN cai máy thở.

3- Giúp điều trị cơn nhược cơ hoặc tình trạng nặng đe dọa ngưng thở và khó nuốt.

4- Ổn định lâm sàng trước khi sử dụng ức chế miễn dịch liệu pháp.

5- Với BN quá yếu, nhiều nguy cơ, không thể mổ được.

• Các biến chứng của lọc huyết tương như:

1- Dễ bị nhiễm trùng (vì mất nhiều IgG).

2- Mất các yếu tố đông máu trong khi lọc huyết tương trong 24 giờ đầu (gây ra giảm khả năng đông máu, dễ chảy máu).

3- Mất đi antithrombin III sẽ dễ hình thành huyết khối.<sup>[14,22]</sup>

Mặc dù không chống chỉ định về tuổi tác, nhưng thực tế lâm sàng cho thấy lọc huyết tương trên các BN cao tuổi dễ gặp các biến chứng như: tim mạch, rối loạn điện giải, huyết khối TM - viêm tắc TM - thuyên tắc phổi và viêm nội tâm mạc bán cấp ... đặc biệt trên các BN có thay van. Ngày nay để gia tăng hiệu quả và tính chọn lọc trong lọc huyết tương, các tác giả đã thực hiện kỹ thuật lọc huyết tương chuẩn bằng cách kết hợp với sự hấp thu miễn dịch chọn lọc bằng \*gel polyvinylalcohol hoặc \*cột protein A, để loại bỏ sự hấp thu các albumin và protein không cần thiết.<sup>[19,76]</sup>

• Điều bất lợi của phương pháp này là giá thành cao, \*nguy cơ của “thủ thuật đặt catheter nhiều lần, cũng như lâu dài trong TM trung tâm” để lọc máu. Và cũng phải tính đến \*chi phí “bù đạm” và “bù các thành tố trong máu” mất đi trong quá trình lọc huyết tương.<sup>[14,22]</sup>

➤ Cắt tuyến hung

- Hầu hết các nghiên cứu cho thấy đáp ứng tốt hơn sau khi cắt tuyến hung trong giai đoạn sớm của bệnh. Mặc dù cơ chế chính xác chưa thật rõ nhưng nhiều công trình nghiên cứu cho thấy rằng cắt triệt để tuyến hung có thể: (1) loại bỏ được nguồn cung cấp kháng nguyên kích hoạt liên tục gây ra nhược cơ. (2) lấy đi kho dự trữ các tế bào B (tiết ra KT kháng thụ thể acetylcholine). (3) điều chỉnh các rối loạn miễn dịch trong BNC.<sup>[46,65]</sup>

Trước đây, đường mổ qua xương ức kinh điển là tốt nhất, nay được thay thế phẫu thuật nội soi lồng ngực (PTNSLN).

- Cắt tuyến hung thường không được chỉ định trên những BN không có kháng thể thụ thể Ach trong máu. Trên những BN được điều trị nội khoa ổn định và được chuẩn bị đầy đủ trước mổ, phẫu thuật rất an toàn, biến chứng nặng của bệnh rất hiếm (dưới 1%). Chú ý là không cần ngưng Aza trước và sau mổ. Ngay trước và sau mổ, có thể thay thế Mestinon uống bằng Prostigmin truyền tĩnh mạch.

Từ lâu, cắt tuyến hung được xem như là phương pháp cứu cánh với sự hỗ trợ của điều trị thuốc bổ xung, đặc biệt trên BNC không có tuyến hung kết hợp với tăng sản tuyến hung. Và gần đây, trên phương diện miễn dịch, nhiều chi tiết cho thấy rằng:

- BNC còn phức tạp hơn những cái người ta nghĩ trước đây.
- Và sự miễn dịch khác nhau có thể cho các dạng LS khác nhau và cũng cho kết quả khác nhau sau khi cắt bỏ tuyến hung trong điều trị bệnh lý này.<sup>[53]</sup>

### 3. ĐIỀU TRỊ NGOẠI

Tuyến hung nặng từ 10-35g lúc mới sinh, tăng dần 20-50g lúc trưởng thành, sau đó thoái hóa chậm chỉ còn nặng từ 5-15g ở người lớn. Trong quá trình thoái hóa, tổ chức mỡ-sợi (fibroadipose) dần thay thế nhu mô tuyến hung. Tuyến hung có hình dạng hai thùy nhưng thực tế mô tuyến phân tán rộng đến các mô mỡ lân cận.<sup>[82]</sup> Hơn 75% các trường hợp khỏi hẳn sau cắt tuyến hung. Trong một công trình gần đây, Varghese<sup>[75]</sup> ghi nhận thể tích cũng như khối lượng của tuyến hung không có giá trị tiên lượng mức độ nặng nhẹ của BNC.

#### **Chỉ định mổ dựa trên lâm sàng BNC**

- Cơ may để đạt kết quả tốt nếu cắt “tuyến hung triệt để” ở giai đoạn sớm của bệnh (từ khi có dấu hiệu đầu tiên của sự yếu cơ toàn thân). Chỉ định mổ trên những BN “tiền triển” dưới một năm và không đề quá 3 năm là lý tưởng.<sup>[37]</sup>
- Với BN nhược cơ toàn thân, nên cắt bỏ tuyến hung, đặc biệt với BN từ tuổi dậy thì đến tuổi 55. Trên thực tế, nếu có chỉ định mổ cắt bỏ tuyến hung trên BNC ở thiếu niên thì nên trì hoãn cho đến tuổi dậy thì. Bởi vì BNC ở lứa tuổi này thường đáp ứng tốt với điều trị nội, ngoài ra, đây cũng là thời điểm phát triển mạnh mẽ hệ thống miễn dịch, bảo vệ cơ thể. Trái lại, trên 55 tuổi, tuyến hung thường teo đi. Tuy nhiên ở các trường hợp u tuyến hung có TC nhược cơ ở hành não, hoặc nghi ngờ ác tính (trên CT scan) cũng có chỉ định mổ.
- Chỉ định phẫu thuật cắt bỏ u tuyến hung trong điều trị BNC thể nhẹ (thể chỉ có sụp mí) vẫn còn đang bàn cãi, bởi vì giai đoạn này, corticosteroids rất hiệu quả. Tuy nhiên có đến 90% thể này trở nặng, đòi hỏi phải can thiệp ngoại khoa. Điều quan trọng phải nhớ là mổ xong, không phải hiệu quả ngay: kết quả chỉ cải thiện từ sau 6 tháng đến 3 năm sau mổ. Trong thời gian đó phải tiếp tục điều trị nội để kiểm soát các TC. Có trường hợp phải chờ đến 10 năm sau, BN mới khỏi hoàn toàn.<sup>[11,53]</sup>
- Có một điều rõ ràng là: càng lấy sạch tuyến hung và lớp mỡ xung quanh (lớp mỡ trước màng bao tim và lớp mỡ vùng cổ, các tổ chức tuyến hung lạc chỗ) càng nhiều thì càng hiệu quả.

#### **Chỉ định mổ dựa trên sự hiện hữu của u tuyến hung**

- Nếu **không có u tuyến hung** mà chỉ có mắt bị ảnh hưởng nhẹ thì chưa cần can thiệp ngoại khoa, chỉ dùng thuốc kháng men cholinesterase và theo dõi. Nếu bệnh vừa tiến sang dạng toàn thân (khi còn ở giai đoạn IIA hoặc IIB), thì chỉ định mổ sớm là lý tưởng.
- Nếu **có u tuyến hung mà kèm theo BNC (dù chỉ nhược cơ cơ mắt)**, cắt tuyến hung là giải pháp tối ưu, 85% đáp ứng tốt, giảm tình trạng nặng hạ thấp đáng kể tỷ lệ tử vong. Phải chuẩn bị nội khoa thật ổn trước mổ, bởi nhược cơ có thể khó kiểm soát, BNC ở mức độ nhẹ cũng có thể trở thành trầm trọng sau phẫu thuật.

#### **Thuốc dùng trong và sau mổ hết sức quan trọng**

Một số thuốc không nên dùng, vì có thể làm bệnh nặng thêm.

#### **Vấn đề hết sức quan trọng sau mổ là rút nội khí quản sớm**

Giúp BN thở tự nhiên và đi lại sớm là tốt nhất. Quyết định rút nội khí quản phải dựa trên tình trạng lâm sàng và hoạt động hô hấp (dung tích sống phải > 15ml/Kg và áp lực thở ra phải > 40 cm nước); hơn là dựa trên các kết quả khí máu động mạch.

Sau khi rút ống nội khí quản, nên dùng lại thuốc kháng men cholinesterase cũng như các thuốc khác, như đã dùng trước mổ.

### **THỜI GIAN THEO DÕI SAU MỔ**

- Thời gian theo dõi kết hợp với nội khoa trị liệu rất quan trọng. Theo dõi \*Ngắn hạn là từ 6 tháng - 1 năm; \*Trung hạn là sau 1 năm đến 2 năm và \*Dài hạn, 2-10 năm sau mổ. Thời gian theo dõi càng dài, hiệu quả sau mổ càng rõ.<sup>[57]</sup>
- Trên thực tế đánh giá hiệu quả sau mổ chỉ cần căn cứ trên tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn (complete stable remission: CSR) và sự thuyên giảm bệnh (pharmacological remission: PR).
- Muốn đánh giá thực chất của hiệu quả sau mổ cắt triệt để tuyến hung một cách hoàn chỉnh, phải theo dõi 10 năm.<sup>[57]</sup>

### **III. ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

Thử nghiệm lâm sàng, không đối chứng. Thời gian nghiên cứu: 2 năm (1/2008-1/2010).

Đánh giá hiệu quả sau mổ, chúng tôi theo tiêu chuẩn cụ thể của MGFA:

**1. Khởi hoàn toàn mà không cần phải dùng thuốc (CSR):** BN không còn triệu chứng lâm sàng của BNC, ít nhất 1 năm mà không phải điều trị thuốc gì cả trong thời gian này.

**2. Bệnh thuyên giảm,** phải dùng thuốc nhưng có giảm liều theo thời gian (PR): tiêu chuẩn giống như CSR nhưng BN còn phải sử dụng vài loại thuốc điều trị nhược cơ.<sup>[70]</sup>

### **IV. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

#### **1. TƯ LIỆU VỀ LÂM SÀNG TRƯỚC MỔ**

##### **Tuổi**

Tuổi trung bình là  $28,5 \pm 9,65$  tuổi (16 - 66 t). Đỉnh cao từ 20-60, chiếm tỷ lệ 71%. Dưới 40 tuổi thì nữ gần gấp 4 lần nam. Trên 40 tuổi thì nam hơn 1,3 lần nữ.

##### **Giới tính**

Tỷ lệ: nữ gần gấp đôi nam. Nam 36%, nữ 64%.

##### **Lâm sàng lúc nhập viện**

- Triệu chứng sụp mi chiếm đa số, 73,49%. Mệt mỏi đứng thứ hai, 49,39%.
- Hầu hết BN nhập viện thường có biểu hiện lâm sàng với hai triệu chứng.
- Chỉ có 6 BN chỉ có biểu hiện lâm sàng là nhược cơ mắt đơn thuần.

##### **Thời gian khởi phát đến khi được mổ**

- Thời gian BNC kéo dài trước mổ trung bình là  $23,50 \pm 6,75$  tháng.
- BN được mổ sớm nhất là gần 4 tháng và BN được mổ muộn nhất là 150 tháng. Từ 6 đến 12 tháng, chiếm 48%.

##### **Các bệnh lý kết hợp**

Trong số bệnh kết hợp, bệnh tuyến giáp là chính (chủ yếu là HC cường giáp đã ổn định). Không có trường hợp nào kết hợp với các bệnh tự miễn khác.

##### **Mức độ lâm sàng của nhược cơ trước mổ theo MGFA**

- Nhược cơ nhẹ (độ I và IIa) chiếm 30%.
- Nhược cơ nặng (từ độ IIb trở đi) chiếm 70%, gấp 2,3 lần nhược cơ nhẹ.
- 6 BN nhược cơ độ I có chỉ định mổ vì có hình ảnh u trên CT scan.

##### **Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ**

Kết quả giải phẫu bệnh được xác định thêm qua khảo sát hóa mô miễn dịch nếu trên đại thể có dấu hiệu nghi ngờ ác tính.

- Tăng sản tuyến hung 62 TH, chiếm tỷ lệ 74,7%.
- U tuyến hung: 21 TH, chiếm tỷ lệ 25,3%, trong đó có 2 TH là carcinôm tuyến hung.

### ***Thời gian nằm viện sau mổ***

Thời gian nằm viện trung bình sau mổ là 6,5 ngày (5-22 ngày).

## ***2. KẾT QUẢ SAU PHẪU THUẬT***

### ***KẾT QUẢ SAU PHẪU THUẬT***

Tử vong do phẫu thuật: 0

Biến chứng sau phẫu thuật: 11 BN, chiếm tỷ lệ 13,2%

- 5 BN tràn khí màng phổi tự hấp thu, không cần dẫn lưu màng phổi.
- 3 BN có tràn máu màng phổi lượng ít, không cần dẫn lưu màng phổi.
- 3 BN suy hô hấp, phải đặt nội khí quản, giúp thở máy lại sau 2 ngày ổn định do cơn nhức cơ cấp.

### ***CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KẾT QUẢ PHẪU THUẬT***

#### ***LIÊN QUAN GIỮA TUỔI VÀ HIỆU QUẢ PHẪU THUẬT***

Nhóm BN có tuổi  $\leq 40$  đạt hiệu quả sau mổ là 97,9% (46/47BN).

Nhóm BN có tuổi  $> 40$  đạt hiệu quả sau mổ là 59,1% (13/22BN).

#### ***LIÊN QUAN GIỮA GIỚI TÍNH VÀ HIỆU QUẢ PHẪU THUẬT***

Nhóm BN nữ đạt hiệu quả sau mổ là 86,7% (39/45BN).

Nhóm BN nam đạt hiệu quả sau mổ là 83,3% (20/24BN).

#### ***LIÊN QUAN GIỮA THỜI GIAN CHỜ MỔ VÀ HIỆU QUẢ PHẪU THUẬT***

Nhóm BN có thời gian từ lúc khởi bệnh đến khi được mổ dưới 12 tháng đều đạt hiệu quả sau mổ. Trong khi nhóm BN trên 12 tháng chỉ đạt hiệu quả sau mổ là 37,5% (6/16 BN).

#### ***LIÊN QUAN GIỮA GIẢI PHẪU BỆNH-TIỀN LƯỢNG SAU MỔ***

-Hiệu quả sau mổ của tăng sản tuyến hung (BNC không có u) có tỷ lệ cao hơn các trường hợp còn lại của tuyến hung.

-Nếu chỉ tính riêng trên nhóm BN tăng sản thì hiệu quả sau mổ lên đến 94,2% (49/52 BN); Trên nhóm BN có u, hiệu quả sau mổ chỉ có 58,8% (10/17 BN).

#### ***HIỆU QUẢ SAU MỔ CỦA HAI MỨC ĐỘ NHƯỢC CƠ***

Nhóm BN có phân độ MGFA mức độ nhẹ đều đạt hiệu quả sau mổ 100% (23/23 BN).

Nhóm BN mức độ nặng, hiệu quả sau mổ chỉ chiếm 78,3% (36/46 BN).

#### ***HIỆU QUẢ SAU MỔ (LẤY MỐC ĐỘ III)***

-Nhóm BN có phân độ MGFA dưới độ III thì hiệu quả sau mổ rất cao, 96,2% (51/53BN).

-Nhóm BN từ độ III trở lên thì hiệu quả sau mổ chỉ chiếm 50% (8/16BN).

Điều này cho thấy với BN có nhược cơ sơ hầu ở mức độ nhẹ hoặc thoáng qua (IIb) đều cho hiệu quả sau mổ tốt hơn.

## ***3. HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BNC SAU PTNS CẮT TRIỆT ĐỂ TUYẾN HUNG***

●69 BN được theo dõi từ 12 tháng đến 36 tháng, trung bình là 18 tháng:

- Khỏi hoàn toàn mà không cần phải dùng thuốc: 6 BN, chiếm tỷ lệ 8,69%.
- Bệnh thuyên giảm nhưng phải dùng thuốc: 53 BN, chiếm tỷ lệ 76,81%.
- Không thuyên giảm: 10 BN, chiếm tỷ lệ 14,49% (BN phải dùng thuốc như trước mổ).

- Như vậy, hiệu quả sau mổ của chúng tôi lên đến 85,5% sau thời gian theo dõi.

## V. BÀN LUẬN

### A. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

#### *Tính phổ biến*

Trong hơn 3 năm, tại 3 trung tâm, chúng tôi có 83 BN nhược cơ được mổ. Theo Antony P C Yim<sup>[82]</sup>, hằng năm, tại Hồng Kông mỗi năm có thêm 4 BN nhược cơ trên 1 triệu dân. Tomulescu<sup>[70]</sup> trong 7 năm có 160 BNC được mổ.

#### *Tuổi*

Tuổi trung bình là 28,5 (16 66tuổi). Tuổi từ 20-60 chiếm tỷ lệ 71%.

-Nếu lấy tuổi 40 làm mốc: < 40 tuổi: nữ gần gấp 4 lần nam.

> 40 tuổi: nam hơn gấp 1,3 lần nữ.

Liên quan giữa tuổi và giới tính, Gold<sup>[19]</sup> tuổi từ 20-30 nữ chiếm đa số. Tuổi từ 60-70 nam vượt trội. Một cách kinh điển, BNC được coi như là bệnh của phụ nữ trẻ và là bệnh của đàn ông cao tuổi.<sup>[64]</sup>

Với BN nhược cơ toàn thân, nên cắt triệt để tuyến hung. Đa số các tác giả<sup>[12,14,15,34,37,57]</sup> đều đồng thuận rằng nhóm BN đáp ứng tốt nhất với phẫu thuật cắt triệt để tuyến hung là từ tuổi dậy thì đến tuổi 60.

Tại sao không nên phẫu thuật cắt tuyến hung trên người cao tuổi trong điều trị BNC ?

Trên phương diện sinh lý học, hầu hết tuyến hung thoái sản dần theo tuổi. Trên tuổi 60 các tuyến thường teo đi và phần mỡ xung quanh cũng co lại, khó lấy triệt để và đúng nghĩa.<sup>[4,8,19,67]</sup>

Tuy nhiên trên một số BN cao tuổi, một phần nhỏ tuyến hung còn hoạt động hoặc tuyến hung vẫn còn bình thường. Đó là lý do giải thích một tỷ lệ nhỏ những BN cao tuổi vẫn còn bị bệnh nhược cơ và nếu có TC nhược cơ trên các dây thần kinh từ hành não, hoặc nghi ngờ ác tính (trên CT scan) cũng có chỉ định mổ.<sup>[44]</sup>

Có một điều thật may mắn là số BN nhược cơ cao tuổi này rất ít, bởi vì ngoài các biến chứng suy hô hấp do tăng tiết đàm rãi của các BN phải tiếp tục dùng thuốc kháng men sau mổ, nguy cơ cao do phẫu thuật cũng góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong.<sup>[9,16,27,28,73]</sup>

Với bệnh nhi, cũng phải xét lại chỉ định mổ, hiếm khi phải mổ BN dưới 10 tuổi.<sup>[12,14,19]</sup> Trên thực tế, nếu có chỉ định mổ cắt bỏ tuyến hung trên BNC ở thiếu niên thì nên trì hoãn cho đến tuổi dậy thì. Bởi vì BNC ở lứa tuổi này thường đáp ứng tốt với điều trị nội, ngoài ra, đây cũng là thời điểm phát triển mạnh mẽ hệ thống miễn dịch, bảo vệ cơ thể.<sup>[75]</sup>

#### *Giới tính*

Trong nghiên cứu của chúng tôi: nữ 64%, nam 36%. Nữ gấp 1,8 lần nam.

Các nghiên cứu về phẫu thuật điều trị bệnh nhược cơ đều cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ rất cao, chiếm từ 63% đến 86%.<sup>[29,42,59,70]</sup>

Nghiên cứu dịch tễ học cho thấy bệnh nhược cơ có sự phân bố theo tuổi:<sup>[2,14,22,33,34]</sup>

- Nhóm tuổi từ 20-40, nữ chiếm đa số, tỷ lệ nữ/nam = 2 /1.
- Nhóm tuổi trên 40, bệnh nhân nam nhiều hơn, với tỷ lệ nam/ nữ = 2 /1.

Trong nghiên cứu này: dưới 40 tuổi, tỷ lệ nữ/nam là 2 /1 (38/19 BN).

Trên 40 tuổi, tỷ lệ nam/nữ là 1,4 /1 (15/11).

Câu trả lời vẫn còn trong vòng nghiên cứu.

#### *Vấn đề sử dụng thuốc trước mổ*

- Hầu hết BN của chúng tôi đều dùng thuốc kháng men cholinesterase (Mestinon) hoặc kết hợp kháng men với Steroids.
- Tất cả 107 BN của Tomulescu<sup>[70]</sup> đều có dùng Steroids trước mổ, kết hợp với thuốc kháng men cholinesterase (Mestinon), chỉ có 26,17% dùng thuốc ức chế miễn dịch.

Trên thực tế việc phối hợp thuốc trước mổ nói lên độ nặng nhẹ của bệnh lý nhược cơ mà công việc điều trị nội khoa trước mổ phải đáp ứng. Nhiều công trình đã cho thấy với BN chỉ điều trị bằng thuốc kháng men pyridostigmine đơn thuần hoặc dùng liều thấp thì khả năng lui bệnh cao hơn và sớm hơn.<sup>[27,28,52,78]</sup> Và nếu BN đã phải dùng đến thuốc ức chế miễn dịch thì hiệu quả lui bệnh sẽ chậm hơn các trường hợp khác.<sup>[27,28,29]</sup> Kattach<sup>[29]</sup> cho rằng với BN dùng thuốc ức chế miễn dịch (Immunosuppressive) trước mổ sẽ có nguy cơ cao gây biến chứng suy hô hấp sau mổ BN nhược cơ. Chúng tôi có 1 BN giúp thở máy lâu, 1 tuần sau mổ (đã được truyền TM Immunoglobulin trước mổ) nhưng số liệu quá ít, không thể kết luận.

### ***Kết quả giải phẫu bệnh***

- Chúng tôi: 75% tăng sản tuyến và 25% u tuyến hung (trong đó carcinôm tuyến hung chỉ chiếm 1/10 tổng số u tuyến hung).
- Nhưng nếu chỉ tính các trường hợp *nhược cơ không u* có chỉ định mổ: thì tăng sản tuyến hung chiếm tỷ lệ rất cao.<sup>[43,46,52,65,70]</sup>
- Trong công trình khảo sát trên 841 BN nhược cơ trải dài suốt 43 năm, Singhal<sup>[64]</sup> và cộng sự nhận thấy:

Trên BN có u tuyến hung: 69% là nam và 31% là nữ.

Trên những BN tăng sản tuyến: 40% là nam và 60% là nữ.

Như vậy u tuyến hung thường gặp trên BN nam và tăng sản tuyến hung gặp nhiều trên BN nữ.<sup>[64]</sup>

### ***Lâm sàng và mức độ của nhược cơ trước mổ theo MGFA***

- Chúng tôi có: 7% độ I; 69% độ II; 22% độ III; 1% độ IV và 1% độ V.
- Trong nghiên cứu này, nhược cơ nhẹ (độ I và IIa) chiếm 30%.
- Nhược cơ nặng (từ độ IIb trở đi) chiếm 70%, gấp 2,3 lần nhược cơ nhẹ.
- 6 BN nhược cơ độ I có chỉ định mổ vì có hình ảnh u trên CT scan.

Nhìn chung, BN được mổ của các tác giả nghiêng bệnh nặng (từ độ IIb trở đi).

Gọi là nhược cơ nhẹ, nghĩa là chỉ ảnh hưởng cơ mắt hoặc cơ toàn thân nhẹ (độ I và IIa), không có cơ hầu họng.<sup>[80]</sup>

Nhược cơ nặng (từ độ IIb trở lên) tức là đã ảnh hưởng đến cơ hành não (cơ hầu họng), sẽ có nguy cơ cao gây suy hô hấp sau mổ.<sup>[16,70]</sup>

- 2 BN carcinôm tuyến hung của chúng tôi đều là nhược cơ thể mắt đơn thuần.

Trong công trình này, với BN cao tuổi, tần suất u tuyến hung có tăng, 95% u tuyến hung đều trên 45 tuổi (chỉ có 1 BN ở 38 tuổi). Cả 2 BN ung thư tuyến hung đều trên 55 tuổi.

Với BNC mà không có u thì trước đây vẫn còn nhiều ý kiến. Hiệp hội thần kinh liên bang Châu Âu (European Federation of Neurological Societies) năm 2006 đã khẳng định lại rằng: với nhược cơ không có u, cắt triệt để tuyến hung sẽ mang lại hiệu quả cải thiện hoặc khả năng khỏi bệnh hơn là điều trị nội khoa.<sup>[16]</sup>

Một vài tác giả cho rằng một số BN có kết quả giảm nhược cơ ngay sau mổ.<sup>[11]</sup> Đó là một cảm giác chủ quan, bởi vì đây là một bệnh liên quan đến hệ miễn dịch, do đó mới vừa cắt bỏ tuyến hung dù triệt để cũng không thể có đáp ứng ngay sau phẫu thuật. Trên thực tế, có lẽ nhờ chuẩn bị và điều trị nội khoa tốt, ổn định trước mổ, cho nên nhìn thoáng qua kết quả sau mổ, ta có cảm giác rằng BN có đáp ứng với điều trị ngoại khoa ngay sau mổ. Đặc biệt với nhược cơ độ I.<sup>[38]</sup>

Trên thực tế, kết quả điều trị ngoại khoa thường đến chậm và kết quả đến sớm nhất là khoảng 6 tháng. Trong công trình của Budde<sup>[7]</sup> ghi nhận hiệu quả sau mổ nhận được sớm nhất là sau 3 tháng.

Kết quả sau mổ cắt triệt để tuyến hung trong điều trị BNC thay đổi rõ trong 2 năm đầu sau mổ và kết quả có thể đến muộn hơn, thậm chí phải đến 10 năm sau.<sup>[11,53]</sup>

## B. ĐẶC ĐIỂM THUẬN LỢI CỦA PHẪU THUẬT NỘI SOI

### *Thời gian phẫu thuật nội soi so với mổ mở*

- Thời gian phẫu thuật nội soi trung bình của chúng tôi là 110,12 phút. Thời gian phẫu thuật NS trung bình của các tác giả là từ 90 đến 150 phút.<sup>[37,41,70,81]</sup>
- So sánh với PTNS có hỗ trợ Robot của Cakar<sup>[9]</sup> cho thấy thời gian phẫu thuật trung bình là 154 phút (94-312 phút).

So sánh với phẫu thuật cắt triệt để tuyến hung qua phẫu thuật mở xương ức : thời gian mổ trung bình của Durieux<sup>[16]</sup> và Cs là 93,2 phút. Mặc dù thời gian mổ có ngắn hơn một ít nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa, đ. áp lại một hậu phẫu vất vả hơn, tổn kém hơn và ít thẩm mỹ hơn. Trên thực tế, phẫu thuật viên ngày càng kinh nghiệm hơn cùng với những dụng cụ thiết bị chuyên dùng ngày càng phát triển và hiện đại, thời gian phẫu thuật nội soi càng rút ngắn hơn.

### *Phương pháp vô cảm*

• 87% BN của chúng tôi được mổ với vô cảm nội khí quản một nòng. Mổ với mê nội khí quản thường chỉ chiếm tỷ lệ 13%. Để có một phẫu trường thuận lợi, rõ ràng trong khi bóc tách cắt trọn tuyến hung, chúng tôi tiến hành vô cảm với mê nội khí quản một nòng. Tuy nhiên vì tuyến hung thuộc trung thất trước, cho nên trong một số trường hợp không an toàn với hô hấp một phổi, phổi không dính, u gọn đơn giản, chúng tôi tiến hành nội soi dưới mê nội khí quản thường (hô hấp hai phổi) và chỉ cho phổi xẹp tạm thời trong những thì cần thiết.<sup>[48,73]</sup>

• Mê nội khí quản thường có phải là một cải tiến không? Chúng tôi quan niệm rằng chuẩn bị tất cả để có được sự an toàn cho BN trong lúc mổ là yêu cầu chính.

### *Chọn đường vào ngực*

Đường vào của nội soi của chúng tôi: - Bên phải 69 TH, chiếm tỷ lệ 83%.  
- Bên trái 14 TH, chiếm tỷ lệ 17%.

Trên 107 BN của Tomulescu<sup>[70]</sup>: 72% vào ngực (P) và 28% vào ngực (T).

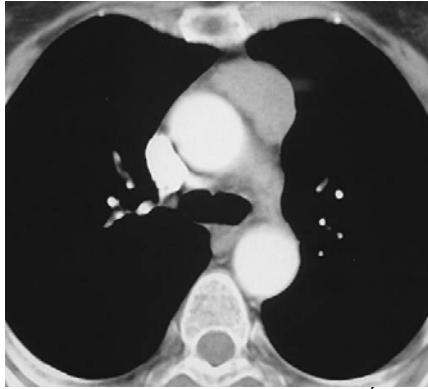
- *Vào ngực phải hay trái?*  
Một số tác giả<sup>[44,69]</sup> thích chọn đường vào ngực (T) vì cho rằng thao tác sẽ dễ dàng hơn. Mineo<sup>[44]</sup> vào ngực (T) kèm theo thủ thuật bơm hơi để tách phần mỡ trước tim ra khỏi màng bao tim, giúp bóc tách dễ dàng hơn nhưng gặp nhiều tai biến chảy máu.<sup>[82]</sup>

Nhiều tác giả<sup>[48,69,70,81]</sup> khuyên nên vào ngực phải.

- *Ưu thế của đường vào ngực (P)*

1. Vào ngực (P) sẽ thấy được rõ ràng TMC trên (nơi hai TM không tên tập hợp lại).
2. Về mặt giải phẫu, ở bên (P), là nơi bóc tách khó khăn nhất. Nếu vào từ ngực (P) sẽ chủ động hơn.
3. Sử dụng thuận tay (P) của đa số phẫu thuật viên sẽ dễ dàng thao tác. PTNS bắt đầu từ hai cực dưới của tuyến hung tiến lên hai cực trên một cách thuận lợi.

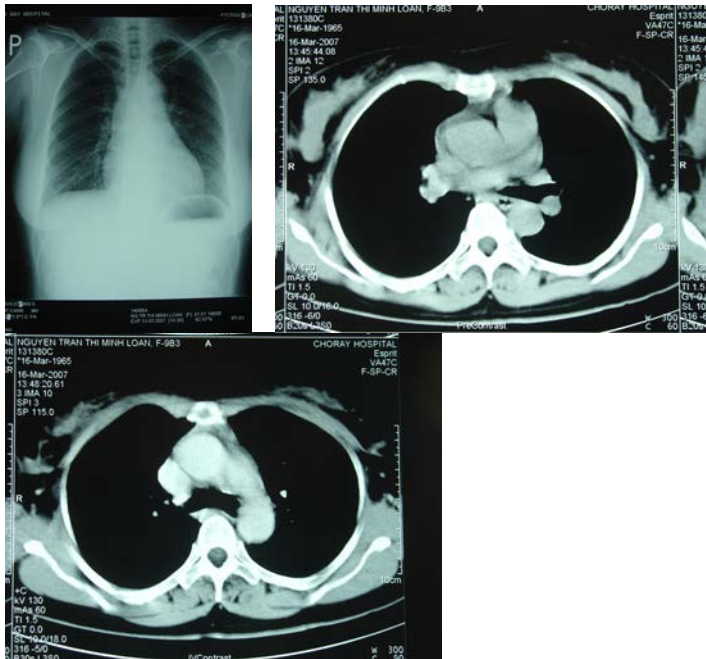
Trên thực tế, mục đích tối cao của PT cắt tuyến hung là lấy hết tuyến hung và phần mỡ trung thất trước. Phẫu thuật viên thích vào ngực c bên nào nhiều nhất sẽ có nhiều kinh nghiệm, kiến thức truyền đạt và chứng minh được ưu thế trên sự chọn lựa đường vào ngực của PTNS cắt tuyến hung. [78]



**Hình 11.** CT scan: hình ảnh u tuyến hung (ở trung thất trước)

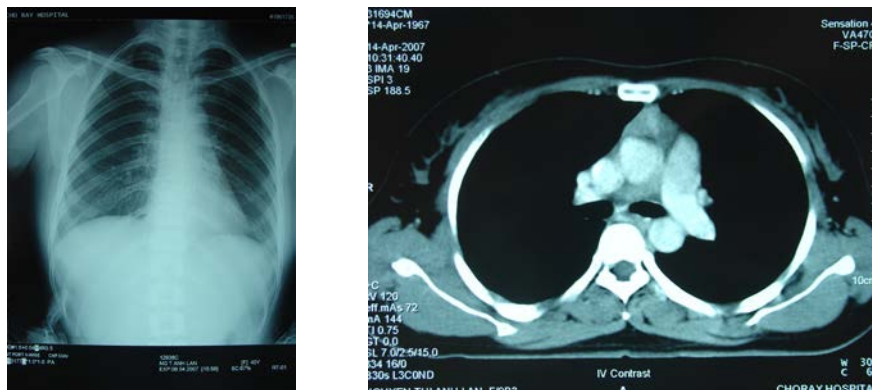


**Hình 12.** CT scan: hình ảnh u tuyến hung (KQ GPB: Carcinôm tuyến hung)



**Hình 13.** X quang ngực thẳng: trên BN nhược cơ giai đoạn IIb.

CT scan: Cùng BN trên: hình ảnh tăng sản tuyến hung (mở cửa sổ trung thất)



**Hình 14.** X quang ngực thẳng và CT scan: hình ảnh tăng sản tuyến hung

(BN nhược cơ giai đoạn IIa)

### ***Thời gian rút nội khí quản (Thời gian giúp thở - thở máy sau mổ)***

87% BN của chúng tôi được rút nội khí quản trong vòng 24 giờ. Theo đa số tác giả,<sup>[6,9,29,41,46]</sup> muốn rút được nội khí quản sớm, ngoài thuốc hỗ trợ nhược cơ, phải giữ sự thông thoáng đường hô hấp trong và sau mổ: \*Hút đàm rãi thường xuyên qua ống NKQ. \*Dùng thuốc giãn phế quản hoặc \*dùng “kích hoạt hô hấp với phế dung kế”. Bất cứ vì lý do gì mà dung tích sống giảm đều là các dấu hiệu có thể báo trước suy hô hấp<sup>[12,36,42]</sup>.

Rút nội khí quản sớm là vấn đề rất cần thiết và hữu ích cho bệnh nhân sau mổ, cả mổ nội soi lẫn mổ mở. Vì lẽ đó, nếu được điều trị nội tốt, ổn định bệnh nhược cơ trước mổ, sẽ rút nội khí quản được sớm và sẽ giảm đi biến chứng hậu phẫu.<sup>[81]</sup>

BN thở tự nhiên và **đi lại sớm**<sup>[22]</sup>. Đây là ưu thế của PT nội soi đối với các cuộc phẫu thuật trên bệnh nhược cơ. So với các cuộc mổ lớn, trong một công trình “mở mổ” trước đây của chúng tôi thì đại đa số đều phải giúp thở máy và rút nội khí quản chậm sau 1-2 tuần, bởi vì BN không tự thở được.<sup>[47]</sup>

### ***Thời gian nằm viện sau mổ***

Thời gian nằm viện sau mổ trung bình của chúng tôi là 6,5 ngày.

Ngày nay, đối với các bệnh nhân phẫu thuật, thời gian sau mổ có ý nghĩa đánh giá kết quả phẫu thuật mà bệnh nhân phải nằm lại bệnh viện.

So với các tác giả đồng thời thì *thời gian nằm viện trung bình* của BN chúng tôi có dài hơn. Trên thực tế, trong một công trình trước đây,<sup>[47]</sup> chúng tôi có 2 BN hậu phẫu ổn định ngày thứ 3 và thứ 4, đột ngột lại rơi vào cơn suy hô hấp phải đặt lại nội khí quản.

Nhưng nếu so sánh với phẫu thuật qua mở ức của các tác giả như Kattach, Waitande<sup>[29,79]</sup> thì thời gian nằm viện trung bình lần lượt là 9,4 và 15 ngày. Điều đó, một lần nữa cho thấy tính chất xâm lấn tối thiểu của phẫu thuật nội soi đã làm nhẹ đi tình trạng hậu phẫu trên các BN nhược cơ, nhất là BN ở các giai đoạn nặng trước mổ.

Thời gian nằm viện sau mổ cũng lệ thuộc vào giai đoạn bệnh lý nhược cơ. Ưu thế của PT nội soi, nói chung, PT cắt bỏ u tuyến hung, nói riêng đã làm rút ngắn thời gian nằm viện cũng như giảm chi phí điều trị là điều không thể chối cãi<sup>[60,62,82]</sup>.

### ***Khả năng cắt triệt để tuyến hung và ưu thế của PTNS***

Trước đây, để cắt triệt để tuyến hung, các tác giả đề nghị mở ức kết hợp với mở đường ngang cổ. Ngày nay, với PTNS chúng ta có thể lấy triệt để phần mỡ ãy một cách thuận lợi mà BN không phải chịu hai đường mổ lớn, nặng nề.

Từ khi áp dụng phẫu thuật nội soi cắt tuyến hung điều trị BNC đầu tiên, năm 1992, phương pháp này nhanh chóng phát triển và ngày càng hoàn thiện. Với phương pháp mê nội khí quản thông khí một phổi, qua nội soi lồng ngực, phơi bày rõ cấu trúc của tuyến hung. Bởi vì tuyến hung nằm trước màng bao tim và được bao quanh bằng một lớp mô liên kết lỏng lẻo, nên dễ bóc tách.

Toker<sup>[69]</sup> đã tiến hành khảo sát tiền cứu mở ức bán phần (để so sánh với PTNS cắt tuyến hung và phần mỡ bao quanh) cho thấy trong nhiều trường hợp khó, phải cho BN gập cổ. Tuy vậy, nếu vẫn không đáp ứng được thì buộc phải mở thêm đường cổ để lấy trọn cục t rên của tuyến hung. Từ khi áp dụng nội soi trong phẫu thuật cắt triệt để tuyến hung, tác giả rất hài lòng và qua công trình, ông kết luận rằng: PTNS thuận lợi hơn mở ức cắt triệt để tuyến hung trong điều trị bệnh nhược cơ.

Có một điều phải chú ý là trên BN béo phì hoặc BNC đã sử dụng steroids kéo dài sẽ hình thành khối mỡ trung thất nhiều thêm (mediastinal lipomatosis), do đó cắt thời gian phẫu thuật sẽ kéo dài hơn.<sup>[69]</sup>

Vài quan điểm của trường phái “kinh điển” cho rằng phẫu thuật nội soi khó vào các vùng góc ngách. Đó là một quan điểm không thuyết phục. Trên thực tế, chính các góc ngách khó vào với đường mổ mở thì nội soi lại chứng tỏ vai trò hiệu quả với khả năng nạo vét triệt để các phần mỡ cần lấy đi. Cụ thể như vùng nền cổ, mà mở xương ức đơn thuần không thể lấy đến hết mà phải kết hợp thêm đường mổ cổ. Nội soi có sử dụng nội soi cho thấy tách vùng tâm hoành rất hiệu quả.<sup>[9]</sup>

Gần đây, có tác giả chủ trương nên tiến hành cắt tuyến hung qua nội soi trong các trường hợp phẫu thuật mở xương ức trước đây, nay bị tái phát, do bởi PTNS ít gây tổn thương hô hấp tuần hoàn trên BN nhược cơ thời kỳ hậu phẫu hơn là mở ức.<sup>[44]</sup>

So sánh giữa hai phương thức mổ, Yim<sup>[82]</sup> cho rằng PTNS thực sự mở ra được một phẫu trường rộng, rõ ràng cho phép lấy triệt để tuyến hung và các mô mỡ hiện hữu trong lồng ngực dễ dàng hơn mở xương ức đơn thuần. Hơn nữa, PTNS còn những ưu thế khác:

-Tuyến hung *phần lớn ở tại ngực, một phần nhỏ nằm trên cổ*, vì lẽ đó muốn lấy một cách triệt để thì ngoài mở ức bắt buộc phải mở thêm đường ngang cổ, trong khi đó nội soi sẽ thao tác dễ dàng thuận lợi hơn, trong phạm vi chật hẹp ấy.

-Hơn nữa tỷ lệ BNC xuất hiện nhiều ở nữ, cần phải cắt triệt để tuyến hung cùng với yêu cầu bức thiết đạt được yếu tố *thẩm mỹ*, thì PTNS sẽ đáp ứng được. Về mặt thẩm mỹ, cắt tuyến hung qua nội soi cho kết quả tuyệt vời. Các BN của chúng tôi được hỏi, được cho biết là rất hài lòng.

-Thực tế với những BN sau mổ PTNS, sẽ hạn chế sử dụng các thuốc *giảm đau hơn sau phẫu thuật* mở ức, do đó quá trình nằm viện cũng ngắn hơn.<sup>[82]</sup> PTNS lồng ngực với đường mổ nhỏ, không gây tổn thương cấu trúc trung thất và lồng ngực nhiều như trong các cuộc mổ mở, khiến cho BN hồi phục nhanh sau mổ. Đặc biệt, với bệnh nhược cơ, sau mổ BN phải tiếp tục sử dụng Mestinon, gây tăng tiết, sẽ là gánh nặng thêm nếu phải mổ mở cắt qua nhiều cân cơ thành ngực, khiến cho BN dễ suy hô hấp hơn so với phẫu thuật nội soi.<sup>[69]</sup>

-Ngay với các trường hợp phẫu thuật ung thư tuyến hung, trong một công trình của Yu J Cheng<sup>[10]</sup>, trong số u tuyến hung giai đoạn II (phân loại của Masaoka) thì có đến 55% BN có nhược cơ kết hợp, và PTNS đáp ứng tốt. Kết quả sau mổ rất thuận lợi.

Thuận lợi của PTNS ngày càng được chấp nhận rộng khắp vì ít xâm lấn, ít đau, rút nội khí quản sớm, hồi phục sớm sau mổ, giúp BN có thể ngồi dậy sớm hơn, khiến hậu phẫu nhẹ nhàng hơn và thẩm mỹ hơn, kinh tế hơn. Điều này được bệnh nhân và các BS nội thần kinh tán thành<sup>[39,40,41,53,69]</sup>

Hiện nay, phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt tuyến hung trong điều trị nhược cơ đang được áp dụng rộng rãi tại các trung tâm lớn của các nước Âu - Mỹ.<sup>[69]</sup>

### 4.3. KẾT QUẢ SAU PHẪU THUẬT

#### **HIỆU QUẢ CỦA PTNS VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN**

Theo dõi từ 6 - 36 tháng, trung bình là 18 tháng và hiệu quả sau mổ của chúng tôi lên đến 85,5%. Trong một công trình nghiên cứu về hiệu quả cắt triệt để tuyến hung gần đây, Hussain<sup>[25]</sup> và Cs cũng cho rằng BN phải theo dõi ít nhất là 6 tháng sau mổ thì mới có thể đánh giá được sự đáp ứng của bệnh nhược cơ với phương thức điều trị ngoại khoa.

Điểm lại các yếu tố liên quan, chúng tôi có kết quả như sau:

### 1. LIÊN QUAN GIỮA TUỔI VÀ HIỆU QUẢ PHẪU THUẬT

Hiệu quả sau mổ giữa nhóm BN dưới 40 tuổi cao hơn nhóm BN trên 40 tuổi, (66,7% và 18,8%). Nhưng nếu tính riêng cho từng nhóm thì hiệu quả trên từng nhóm lại rất rõ nét (97,9% so với 59,1%).

- Msaoka và Cs<sup>[42]</sup> cho thấy tuổi < 35 và thời gian kéo dài dưới 24 tháng của các BNC không có u thì tiên lượng tốt hơn. Tương tự, theo Huang<sup>[24]</sup> nhóm BN trẻ < 35 tuổi cho hiệu quả CSR (khỏi bệnh hoàn toàn) sau mổ tốt hơn. Theo Brill<sup>[6]</sup> và Cs thì BN cao tuổi có đáp ứng sau mổ chậm hơn và biến chứng lại nhiều hơn.

- Có một điều rõ ràng được sự đồng thuận trong nhận xét của đa số tác giả là cắt triệt để tuyến hung ở BNC người trẻ thì bệnh sẽ khỏi, sẽ thuyên giảm hoặc làm giảm được liều thuốc ức chế miễn dịch sau này sớm hơn.<sup>[12,24,69]</sup>

### 2. LIÊN QUAN GIỮA GIỚI TÍNH VÀ HIỆU QUẢ PHẪU THUẬT

Trong công trình của chúng tôi: bệnh nhân nữ nhiều gần gấp đôi nam.

Hiệu quả sau mổ giữa nhóm BN nam và nữ không khác nhau có ý nghĩa (83,3% và 86,7%).

Một vài công trình trước đây đều thừa nhận rằng BN nữ có tiên lượng tốt hơn là nam và BN càng trẻ hiệu quả khỏi bệnh hoàn toàn (CSR) cao hơn.<sup>[24,79]</sup> Và theo Moulton<sup>[45]</sup>, trên 45 tuổi và phái nam thường diễn tiến xấu sau mổ. Dưới 45 tuổi và phái nữ thì kết quả không ảnh hưởng đến quá trình hậu phẫu.

Ngược lại, theo Meacci,<sup>[42]</sup> giới tính không ảnh hưởng đến kết quả điều trị sau phẫu thuật. Tương tự, các nghiên cứu gần đây,<sup>[38,53]</sup> với phân tích đơn biến và đa biến đều khẳng định rằng giới tính không ảnh hưởng đến kết quả sau mổ.

### 3. THỜI GIAN CHỜ MỔ VÀ VẤN ĐỀ DÙNG THUỐC TRƯỚC MỔ

Từ khi có triệu chứng lâm sàng BNC cho đến khi được mổ : nhóm BN kéo dài dưới 1 năm đều đạt hiệu quả, trong khi nhóm BN trên 1 năm, hiệu quả kém hơn, chỉ có 37,5%.

Trong công trình của chúng tôi : \*Thời gian mắc bệnh cho đến khi được mổ trung bình là 23,50 tháng. BN được mổ sớm nhất là gần 4 tháng và BN được mổ muộn nhất là 150 tháng. \*73% BN của chúng tôi có thời gian khởi phát đến khi được mổ dưới 12 tháng.

Mặc dù trên một vài nghiên cứu của Zeldowicz, Waitande, Meacci<sup>[42,79,83]</sup> chưa chứng minh được thời gian khởi bệnh trước mổ và hiệu quả sau mổ liên quan có ý nghĩa, nhưng Mineo<sup>[44]</sup> vẫn thấy có sự thay đổi khác biệt và đa số tác giả gần đây đều cho rằng:<sup>[7,44,58,79]</sup> nếu thời gian xuất hiện triệu chứng nhược cơ toàn thân càng ngắn thì hiệu quả sau mổ cắt tuyến hung càng cao. Bởi vì có lẽ thời gian biểu hiện LS càng kéo dài thì sẽ gia tăng tổn thương tại tâm động thần kinh-cơ (nơi tiếp giáp thần kinh-cơ).<sup>[53]</sup>

Như vậy, nếu được mổ sớm trong quá trình bệnh sẽ cho kết quả tốt hơn.<sup>[30,55]</sup>

Tuy nhiên các tác giả cũng chưa xác định thời gian mắc bệnh bao lâu được gọi là sớm. Công trình của Loscertales<sup>[37]</sup> cho thấy thời gian mổ sớm là 12 tháng từ khi khởi bệnh, còn theo Ralf<sup>[55]</sup>, thời gian mắc bệnh đến khi mổ, gọi là sớm trong vòng từ 3-5 năm. Budde<sup>[7]</sup> ghi nhận thời gian từ lúc xuất hiện triệu chứng đầu tiên đến khi được mổ dưới 12 tháng thì kết quả sẽ tốt hơn và thời gian chờ mổ có liên quan đến hiệu quả sau mổ. Trên thực tế, thời gian chờ mổ luôn lệ thuộc vào tình trạng nặng nhẹ của bệnh nhược cơ, như vậy nó liên quan mật thiết với việc sử dụng thuốc trước mổ.

Hầu hết BN của chúng tôi đều dùng thuốc kháng men cholinesterase (Mestinon) hoặc kết hợp kháng men với Steroids trước mổ.

17% BN sau mổ của Kattach<sup>[29]</sup> khỏi hoàn toàn và theo ông, BN sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trước mổ thường có biến chứng suy hô hấp, cơn nhược cơ sau mổ.

Theo Meacci, với những BN đã dùng thuốc đơn trị (riêng lẽ corticoid hoặc pyridostigmine) thì kết quả sau mổ tốt hơn những BN *kết hợp nhiều loại thuốc* trước mổ. Tác giả cũng cho thấy với những BN sử dụng *Steroids trước mổ liều càng cao* thì kết quả sau mổ càng xấu hơn nhóm không phải dùng corticoids.<sup>[42]</sup>

Thực tế, với các thể bệnh nhược cơ nặng, phải điều trị nội khoa và trong các trường hợp đó bệnh lý sau mổ sẽ tồi tệ hơn.<sup>[29]</sup> Và công trình của Waitande<sup>[79]</sup> cũng cho thấy các BN nhược cơ mức độ vừa đều cho kết quả tốt sau mổ.

Cắt bỏ u tuyến hung điều trị nhược cơ thường tiến hành trên BN từ tuổi dậy thì đến tuổi 60<sup>[37]</sup>. Vai trò của PT trong điều trị BNC thể nhẹ (thể chỉ có sụp mí) còn đang bàn cãi, bởi vì corticosteroids rất hiệu quả trong giai đoạn này. Tuy nhiên có đến 90% thể này tiến triển thành thể nặng hơn, đòi hỏi phải can thiệp ngoại khoa. Điều quan trọng phải nhớ rằng không phải mổ cắt trọn xong là hiệu quả ngay: kết quả chỉ cải thiện từ sau 6 tháng đến 3 năm sau mổ.<sup>[37]</sup> Trong thời gian đó phải điều trị nội khoa để kiểm soát các triệu chứng.

Cả 6 BN giai đoạn I của chúng tôi được chỉ định mổ vì u tuyến hung. Tuy nhiên theo một số tác giả, cơ may để đạt kết quả tốt: nếu cắt tuyến hung triệt để ở *giai đoạn sớm của bệnh* trước khi có yếu cơ toàn thân và *bệnh nhược cơ mà không có u*<sup>[36,43,80]</sup>.

### LIÊN QUAN GIỮA GIẢI PHẪU BỆNH - TIỀN LƯỢNG SAU MỔ

Bệnh nhược cơ có tăng sản tuyến hung của chúng tôi cho hiệu quả sau mổ (75,4%), cao hơn BN nhược cơ có u tuyến hung (24,6%).

Theo Kattach<sup>[29]</sup> thì dù là tăng sản hay u tuyến hung, sự thuyên giảm hoặc cải thiện bệnh sau mổ như nhau, và rõ nhất là những BN được theo dõi sau 12 tháng, bất chấp mức độ LS trước mổ.

U tuyến hung xuất hiện từ 10-20% số BN nhược cơ và BNC xuất hiện trên 33% BN có u tuyến hung.<sup>[17,38,46,65]</sup> Theo Durieux,<sup>[16]</sup> chỉ định mổ bắt buộc khi có sự hiện hữu của u tuyến hung, bất chấp mức độ nặng nhẹ của nhược cơ, và ông cũng khẳng định rằng: BNC có u tuyến hung không làm xấu đi sự thuyên giảm bệnh.<sup>[16]</sup>

Theo một số tác giả,<sup>[17,58,63]</sup> với BNC không u tuyến hung, hiệu quả sau mổ tốt hơn các trường hợp có u. Cũng theo “Lực lượng đặc nhiệm của Hiệp hội thần kinh châu Âu”, thì với BNC không u tuyến hung, cắt tuyến hung làm gia tăng hiệu quả khỏi bệnh và thuyên giảm bệnh sau mổ.<sup>[16]</sup>

Với những BN đã có kết quả tốt sau mổ ức cắt tuyến hung trong điều trị BNC, Hsu<sup>[23]</sup> theo dõi và nhận thấy rằng trên những BN nhược cơ có u tuyến hung thì tỷ lệ tái phát triệu chứng nhược cơ nhiều hơn BN nhược cơ không có u.

- 2 BN carcinôm tuyến hung của chúng tôi đều là nhược cơ thể mắt đơn thuần.
- Vài công trình trước đây cho rằng u tuyến hung kết hợp với nhược cơ toàn thân ở mức độ nặng thì kết quả sau mổ BNC thường tồi tệ.<sup>[12,34,39,40,48]</sup>
- Tuy nhiên, nếu nghiên cứu về tiên lượng u, một công trình gần đây tại Nhật,<sup>[31]</sup> khảo sát rộng lớn, trên 1.089 u tuyến hung (được cắt trọn) cho thấy:
  - Tần suất u tuyến hung kèm theo nhược cơ (còn cắt được) cao hơn u tuyến hung không kèm theo nhược cơ.
  - Và với u tuyến hung có kèm theo BNC thì tiên lượng u tốt hơn u tuyến hung đơn thuần (không kèm theo nhược cơ).
- Trên một công trình nghiên cứu đoàn hệ rộng lớn về mối liên quan giữa u tuyến hung và BNC cho thấy: u tuyến hung có kèm theo BNC thì độ ác ít hơn u tuyến hung mà không kèm theo BNC.<sup>[31,32]</sup> U tuyến hung được cắt trọn thì tiên lượng khá hơn và tỷ lệ sống còn trên 5 năm lên đến 50%.<sup>[13]</sup>
- Lucchi (2009)<sup>[38]</sup> ở Ý hồi cứu trong suốt 19 năm cắt trọn u tuyến hung trên BN nhược cơ cho thấy:

- Tỷ lệ sống còn 5 năm và 10 năm lần lượt lên đến 93,4% và 79,6%.
- Tỷ lệ khỏi bệnh nhược cơ sau mổ tương đương, thậm chí còn tốt hơn các trường hợp nhược cơ không u. Cũng theo Lucchi,<sup>[38]</sup> để hiệu quả sau mổ được tốt, nên dùng steroids liều cao trước và sau mổ và tránh sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch trên BN nhược cơ có u tuyến hung.

Một số công trình trước đây cho rằng hiệu quả sau mổ BNC có u thường không thuận lợi, do bởi nhiều nguy cơ chu phẫu. Gần đây, nhiều nghiên cứu minh chứng TC nhược cơ kèm (trên BN có u tuyến hung) thuyên giảm rõ rệt sau mổ. Điều đạt được này do nhiều yếu tố: \*Các phương thức điều trị nội khoa BNC gần đây rất hiệu quả; \*U tuyến hung được chẩn đoán và được mổ từ những giai đoạn sớm; và \*Steroids được chỉ định rộng rãi và hiệu quả trong điều trị cho cả hai bệnh trên.<sup>[38]</sup>

Xét về tổn thương giải phẫu bệnh, nhiều tác giả khẳng định rằng các trường hợp tăng sản tuyến hung cho kết quả tốt hơn các trường hợp có u sau mổ. Số liệu của chúng tôi chưa thể chứng minh được. Đồng thuận với chúng tôi có Meacci, Tomulescu và Jaretzki.<sup>[26,42,70]</sup>

Ngày nay tăng sản tuyến hung được biết như là tâm điểm miễn dịch kháng lại thụ thể acetylcholine (AChRs: acetylcholine receptors) và là nguồn gốc sinh ra các kháng thể kháng thụ thể acetylcholine. Trong khi vai trò của u tuyến hung vẫn còn bàn cãi.<sup>[42]</sup>

### **4.3.3. KẾT QUẢ CHUNG SAU MỔ NỘI SOI CẮT TRIỆT ĐỂ TUYẾN HUNG THEO ĐÁNH GIÁ CỦA MGFA**

Theo dõi sau 12 tháng, kết quả sau mổ khả quan, BN từ các độ nặng chuyển xuống độ nhẹ hoặc khỏi bệnh rõ nét, tình trạng nặng trước mổ được cải thiện có ý nghĩa.

Waitande<sup>[79]</sup> nghiên cứu trong 10 năm (1994-2003) và theo dõi từ 6-9 tháng sau mổ (trung bình 2,4 năm) cho thấy: kết quả thuận lợi sau mổ lên đến 70,2% và kết quả tốt trung hạn lên đến 97% sau 1 năm theo dõi.

So với một số tác giả có theo dõi lâu dài hơn thì tỷ lệ khỏi bệnh và thuyên giảm có tăng hơn, so với nghiên cứu của chúng tôi.

- Kattach<sup>[29]</sup>: thời gian theo dõi trung bình là 4,5 năm (1-14 năm):
  - 17% khỏi bệnh mà không dùng thuốc (CSR), được xác định là không còn TC nhược cơ và không còn phải dùng thuốc chống nhược cơ.
  - 79% cải thiện trên lâm sàng (P<0,0001).
  - 74% không còn TC hoặc còn ở giai đoạn I (có hoặc không cần dùng thuốc tối thiểu).
  - 15% lâm sàng không cải thiện.<sup>[29]</sup>
- Tomulescu<sup>[67]</sup> khảo sát trên 107 BN BNC không u sau 12 tháng theo dõi theo tiêu chuẩn của MGFA - Hiệp hội Bệnh nhược cơ Hoa Kỳ. Thời gian theo dõi trung bình là 36,4 tháng (12-74 tháng) cho thấy:
  - Khỏi bệnh và ổn định hoàn toàn (CSR) là 59,5%.
  - CSR từ 5% sau 12 tháng đầu đã tăng lên 15% vào cuối năm thứ hai.
  - Đối với những BN mổ cắt sớm tuyến hung tỷ lệ khỏi bệnh (CSR) từ 32,87% của cuối năm thứ ba lên 42% ở cuối năm thứ tư và để 42,85% cuối năm thứ năm. Chỉ số CSR đột ngột tăng lên vào cuối năm thứ 6.<sup>[70]</sup>
- Kết quả trung hạn sau mổ cắt tuyến hung (theo hiệp hội nhược cơ hoa kỳ : MGFA) của Elisa Meacci.<sup>[42]</sup>
  - 55% BN khỏi bệnh (CSR) theo dõi sau 12 tháng: trong đó 36,6% không còn triệu chứng nhược cơ và không dùng thuốc; 18,3% bệnh thuyên giảm nhưng phải dùng thuốc (PR).

- 39,9% bệnh cải thiện.
- 3,5% bệnh không thay đổi.
- 0,5% (1 BN) tử vong.

Phân tích đa biến của Yim<sup>[82]</sup> trên dữ liệu khảo sát đa trung tâm (BV Columbia ở Dallas, viện ĐH Pittsburgh, Viện ĐH Nam Illinois và Viện ĐH Hồng Kông): 88% BN nhược cơ được theo dõi trong 23 tháng sau mổ cho thấy cải thiện rõ rệt.<sup>[82]</sup>

Yim theo dõi trung bình trong 40 tháng (12-84 tháng) cho kết quả: \*13,9% khỏi hẳn. \*63,9% không còn TC khi giảm liều điều trị nội. \*19,4% có TC giảm ít hoặc vẫn còn nguyên. \*1 BN tồi tệ hơn trên lâm sàng. BN này già, 73 tuổi. Ban đầu cụ chỉ nhược cơ mắt, 1 năm sau chuyển sang nhược cơ sọ hầu (nhai, nuốt, nói), bấy giờ cụ muốn mổ. Kết quả giải phẫu bệnh là teo tuyến hung. Sau mổ TC không thuyên giảm và cho đến 8 tháng sau, cụ rơi vào suy hô hấp và tử vong sau 2 ngày nhập viện.<sup>[82]</sup>

Manlulu<sup>[41]</sup> với PTNS cắt triệt để tuyến hung cho kết quả rất ấn tượng, 75% khỏi bệnh 10 năm sau mổ. Và dĩ nhiên, sự khỏi bệnh và cải thiện bệnh không thể có nếu chỉ điều trị nội khoa đơn thuần, mặc dù Y vẫn đã từng báo cáo có đến 11-14% bệnh khỏi tự nhiên với điều trị nội lâu dài.<sup>[41]</sup>

## **TẠI SAO BỆNH NHƯỢC CƠ KHÔNG THUYỀN GIẢM SAU MỔ**

Chúng tôi có 10 BN chưa thuyên giảm sau 18 tháng theo dõi.

### **1. CÂU HỎI VẤN CÒN ĐẶT RA LÀ**

-Khi nào mổ tốt nhất: chỉ định mổ \*BNC thể nhẹ\*không u có tốt hơn không ?

-Cắt thế nào là cắt triệt để ?

► Khảo sát trên mức độ nặng nhẹ của BNC, theo Pompeo, thì sự khỏi bệnh sau mổ giữa BN nhược cơ toàn thân và nhược cơ mắt không khác biệt, nghĩa là tỷ lệ khỏi bệnh sau mổ như nhau. Điều này cũng được đồng thuận của các tác giả trước đây.<sup>[51]</sup> Tuy nhiên ông cũng khuyến cáo rằng: nên chỉ định mổ nội soi trên những BN nhược cơ mắt đơn thuần, sẽ có lợi hơn. Waitande và Boumendil và Cs cho thấy có hơn 2/3 BN nhược cơ mắt chuyển thành nhược cơ toàn thân chỉ trong vòng 2 năm đầu của bệnh.<sup>[5,79]</sup>

Papastetas, trên 2000 BN BNC đã đồng ý trên quan điểm của Masaoka và Waitande<sup>[76]</sup>: “cắt u tuyến hung trên các BN chỉ bị nhược cơ khu trú ở mắt” sẽ tốt hơn. Có 1 điều hết sức quan trọng (theo dõi trong 10 năm) là: “cắt u tuyến hung sẽ ngăn chặn được diễn tiến toàn thân của những BN này”<sup>[22,59]</sup>. Do đó *phẫu thuật ngay trong giai đoạn sớm sẽ cho kết quả tuyệt vời, hơn là cắt khi có dấu nhược cơ nặng toàn thân.*

► Cắt triệt để tuyến hung hay cắt rộng rãi tuyến hung bao gồm cắt tuyến hung và phần mỡ xung quanh ở vùng trung thất trước (trước màng bao tim).

### **2. VAI TRÒ CỦA SỰ HIỆN DIỆN CỦA TUYẾN HUNG LẠC CHỖ**

Khảo sát đại thể lần vi thể cho thấy ngoài tuyến hung, tổ chức tuyến hung phát tán rộng đến cả phần mỡ vùng nền cổ và trung thất, ước tính từ 39,5% lên đến 98%.<sup>[42]</sup>

Ashour<sup>[3]</sup> năm 1995, người đầu tiên báo cáo chính thức rằng nếu bỏ sót mô tuyến lạc chỗ sẽ khiến cho hiệu quả sau mổ không đạt. Như vậy phải chăng còn nhiều vùng khác nữa có tuyến hung lạc chỗ mà chúng ta chưa biết sẽ tác động lên hệ thống miễn dịch gây nên những rối loạn bệnh lý này.

Nghiên cứu của Ponseti<sup>[54]</sup> cho thấy trên 98% BNC đều có sự thay đổi về giải phẫu học tuyến hung. Pompeo<sup>[53]</sup> cũng khẳng định lại những nhận định trước đây: cắt trọn tuyến hung và lấy hết mô mỡ quanh tuyến (trung thất trước và nền cổ) giúp cho PT mang lại hiệu quả tốt nhất. Jaretzki và Wolf khẳng định có đến 98% mô tuyến

hung lạc chỗ trong các mô mỡ của vùng trung thất trước, trong khi Masaoka chỉ tìm thấy có 72%. Pompeo chỉ tìm thấy có 56% mô tuyến hung lạc chỗ.

Ashour<sup>[3]</sup> tìm thấy 63% mô tuyến hung lạc chỗ tại cổ và 21% tại góc tâm hoành.

Pompeo<sup>[53]</sup>: 61% mỡ trước trung thất, 22% mỡ trước khí quản và 17% mỡ cửa sổ phế-chủ và góc quanh tâm-hoành (pericardiophrenic angle).

Một khảo sát tử thi trên những BN nhược cơ cho thấy tần suất tuyến hung lạc chỗ chiếm 44% phần mỡ trước trung thất, 7,4% ở sau cửa khí quản.<sup>[55]</sup>

Đã có những báo cáo về sự khác nhau giữa nhóm BNC có u và không u trên những đặc điểm trong dân số và tần suất khởi bệnh hoàn toàn (CSR).

Vấn đề cần thiết là phải đánh giá tần suất tuyến hung lạc chỗ trên những BN nhược cơ không có u. Tần suất này có từ 20-72%, mà của Ponseti 42% là nhóm không u với kháng thể kháng thụ thể Ach (+).<sup>[55]</sup> Trên những BN này nếu chỉ cắt tuyến hung đơn thuần sẽ không có hiệu quả sau mổ.

Tuyến hung bất thường được tìm thấy trên 20% trong dân số, nhiều nhất là bên ngoài cạnh cổ hoặ c hòa lẫn hoặc kề cận tuyến cận giáp và tuyến giáp. Có báo cáo tuyến hung lạc chỗ ở vùng đáy sọ, ở các phế quản góc (Masaoka).<sup>[54]</sup> Vì lẽ đó lấy càng nhiều mô tuyến hung các vùng kề cận trong lúc mổ sẽ mang lại kết quả tốt, bởi vì chính các cấu trúc còn sót lại này sẽ sản sinh ra KT kháng thụ thể Ach, sẽ có kết quả tệ hơn là các BN không có tuyến bung lạc chỗ.<sup>[54]</sup>

Trong một công trình nghiên cứu hoàn chỉnh của Ponseti<sup>[54]</sup> khảo sát mô học tìm tuyến hung lạc chỗ cho thấy: những BN không có tuyến hung lạc chỗ trong các lớp mỡ vùng trung thất thì \*Thời gian khởi bệnh hoàn toàn (CSR) sau mổ sớm hơn và \*Tần suất khởi bệnh nhưng còn biểu hiện LS kín đáo chiếm tỷ lệ rất cao so với nhóm có tuyến hung lạc chỗ. Sau 1 năm theo dõi: các BN không có tuyến hung lạc chỗ có thời gian khởi bệnh hoàn toàn (CSR) giảm bằng phân nửa nhóm có tuyến hung lạc chỗ.<sup>[54]</sup> Tương tự, nếu theo dõi được 5 năm thì tỷ lệ chênh lệch ấy lần lượt là 26% và 65%.

Trên thực tế, để đánh giá hiệu quả sau mổ chỉ cần căn cứ trên tỷ lệ khởi bệnh hoàn toàn (CSR) và sự thuyên giảm bệnh (PR). Muốn đánh giá thực chất của hiệu quả sau mổ cắt triệt để tuyến hung một cách hoàn chỉnh, phải theo dõi 10 năm. Bởi vì theo Roth,<sup>[57]</sup> theo dõi dài hạn trên những BN cắt tuyến hung theo các phương pháp khác nhau, cần phải đánh giá cẩn thận, do bởi di chứng và hiệu quả LS giao động có thể xảy ra trong quá trình theo dõi BN nhược cơ.

### 3. CÁC YẾU TỐ CƠ BẢN ẢNH HƯỞNG TRÊN KẾT QUẢ SAU MỔ

Công trình của chúng tôi không có khảo sát được lượng giá kháng thể kháng thụ thể acetylcholine và kháng thể kháng thụ thể men tyrosine kinase đặc hiệu cơ (MuSKab), do đó chúng tôi không thể trả lời câu hỏi liên quan giữa “hiệu quả sau mổ” và các XN huyết thanh chẩn đoán.

Cắt tuyến hung là phương pháp điều trị BNC được chọn lựa, đặc biệt trên BNC không u với huyết thanh chẩn đoán (+), hoặc với tăng sản tuyến hung. Và gần đây, trên phương diện miễn dịch học, nhiều chi tiết cho thấy rằng: \*BNC còn phức tạp hơn những cái người ta nghĩ trước đây. \*Sự miễn dịch khác nhau có thể cho các dạng LS khác nhau và cũng cho kết quả khác nhau sau mổ cắt tuyến hung trong điều trị bệnh lý này.<sup>[53]</sup>

Mặc dù trên một vài công trình chưa chứng minh được thời gian khởi bệnh trước mổ và hiệu quả sau phẫu thuật liên quan có ý nghĩa,<sup>[7,44]</sup> nhưng Mineo vẫn thấy có sự thay đổi. Triệu chứng BNC kéo dài trước mổ càng ngắn thì hiệu quả sau mổ cắt tuyến hung càng cao. Bởi vì có lẽ thời gian biểu hiện LS càng kéo dài thì sẽ gia tăng tổn thương tại tằm động thần kinh-cơ (nơi tiếp giáp thần kinh-cơ).<sup>[53]</sup>

Mặt khác, Evoli<sup>[17]</sup> nhận thấy BNC ảnh hưởng trên cơ sọ hầu (cranial & bulbar muscles) thường có tần suất rơi vào các cơn suy hô hấp nhiều hơn (gây khó thở) và đều đáp ứng kém hơn với phẫu thuật tiết đờ.

Tương tự, nghiên cứu Pompeo cho thấy những BN không có nhược cơ sọ hầu (nuốt khó, nuốt nghẹn, mờ mắt...), tần suất khỏi bệnh sau mổ sẽ nhanh hơn và tốt hơn hẳn các trường hợp còn lại. Có một điểm đáng chú ý là 5 trong số 9 BN này có lượng giá KT kháng thụ thể cơ đặc hiệu MuSKab (dương tính).

Pompeo<sup>[51]</sup> theo dõi trung hạn trong 119 tháng (60-156 tháng), trung bình sau 88 tháng trên những BN sau mổ cho kết quả thỏa đáng: tỷ lệ khỏi bệnh từ 14% đến 60%. Khảo sát trên BN khỏi hẳn, không thấy BN nào có lượng giá KT kháng MuSKab (+).<sup>[53]</sup>

4 kết quả chứng minh nổi bật qua công trình của Pompeo:<sup>[53]</sup>

1. Hiệu quả ngày càng tốt hơn khi theo dõi dài hạn BNC không u sau cắt triệt để mô tuyến hung, một điều được đại đa số các tác giả đồng thuận.
2. Đa số BN có lượng giá KT kháng thụ thể cơ đặc hiệu MuSKab (+). Qua khảo sát đơn biến cho thấy những BN này không đáp ứng với PT cắt triệt để tuyến hung.
3. Trên lâm sàng, những BN không có nhược cơ hầu họng (oropharynx) hoặc thoáng qua, hiệu quả sau mổ đều tốt (đáp ứng tốt sau mổ).
4. Tốc độ thuyên giảm sau cắt giữa 2 nhóm "Huyết thanh chẩn đoán KT kháng thụ thể Ach (Anti AchR) (+) và nhóm chẩn đoán huyết thanh (-): không khác nhau. Điều này được đa số các tác giả gần đây đồng thuận. Như vậy nên từ chối mổ cho các BN MuSKab (+).

Tiểu nhóm nhược cơ với kháng thể kháng men kinase đặc hiệu cơ (MuSK) có đặc điểm lâm sàng và mức độ nặng khác với nhóm chính (nhóm có kháng thể kháng thụ thể acetylcholine, chiếm đại đa số):

*Những trường hợp MuSK (+): các cơ được hành não chi phối bị yếu liệt và teo.<sup>[18]</sup> Và người ta không tìm thấy sự bất thường của cấu trúc tuyến hung như ở các BN nhược cơ khác. Trong những trường hợp đó, các mô thức điều trị cơ bản sẽ kém hiệu quả.<sup>[35]</sup>*

## VI. KẾT LUẬN

Mặc dù BNC đã được biết hơn 100 năm qua và hơn 50 năm kinh nghiệm của điều trị nội-ngoại khoa, nhưng phương thức điều trị lý tưởng vẫn còn bàn cãi. Với những kiến thức về miễn dịch gần đây, miễn dịch liệu pháp được sử dụng mạnh mẽ, tuy nhiên vai trò của phẫu thuật cắt triệt để tuyến hung luôn luôn được đặt ra và ngày càng phát triển.

Qua nghiên cứu này, chúng tôi có được kết luận như sau:

### ***Đặc điểm bệnh nhân và lâm sàng trước mổ***

- Tuổi trung bình là 28,5 (16t - 66t). Đỉnh cao từ 20-60, chiếm tỷ lệ 71%.
- Dưới 40 tuổi thì nữ gấp 4 lần nam. Trên 40 tuổi thì nam hơn 1,3 lần nữ.
- Lâm sàng lúc nhập viện: sụp mi chiếm đa số (73%), kế đến là đau môi cơ (49%) và sau đó là triệu chứng khó nuốt (19%). Các triệu chứng khác ít hơn.
- Thời gian từ lúc khởi bệnh đến khi được mổ trung bình là  $23,50 \pm 6,75$  tháng.
- Phân độ lâm sàng của BN nhược cơ trước mổ: nhược cơ nhẹ (độ I và IIa) chiếm 30%. Nhược cơ nặng (từ độ IIb trở đi) chiếm 70%, gấp 2,3 lần nhược cơ nhẹ.
- Khảo sát mô học sau mổ: 74,7% tăng sản tuyến hung. 25,3% u tuyến hung, trong đó có 2 trường hợp là carcinôm tuyến hung. Tần suất u tuyến hung tăng trên những BN cao tuổi.

### ***Khả năng và ưu thế của phẫu thuật nội soi cắt triệt để tuyến hung***

- Thời gian mổ trung bình là 110,12 phút.
- Thời gian nằm viện trung bình sau mổ là 6,5 ngày, so với các công trình có mổ ức (nhóm chứng lịch sử) thì thời gian ngắn hơn.
- Biến chứng 13,2%. Không có tử vong. Không có trường hợp nào trở nặng ngay sau mổ. So với công trình mổ mở (nhóm chứng lịch sử) tử vong và tỷ lệ biến chứng nhiều hơn.

Phẫu thuật nội soi cắt triệt để tuyến hung trong điều trị BNC ngày càng hoàn thiện. Phẫu thuật nội soi đã chứng tỏ vai trò hiệu quả với khả năng nạo vét triệt để.

#### ***Tính thẩm mỹ và giá trị kinh tế***

Là phẫu thuật ít xâm lấn, PTNS lồng ngực cắt tuyến hung không chỉ giảm đau hậu phẫu, rút ngắn thời gian nằm viện, giảm chi phí điều trị và đạt được yếu tố thẩm mỹ.

#### ***Hiệu quả sau PTNS điều trị bệnh nhược cơ***

Thời gian theo dõi trung bình là 18 tháng: hiệu quả sau mổ của chúng tôi lên đến 85,5%.

- Trong nghiên cứu chúng tôi nhóm BN có tuổi  $\leq 40$  đạt hiệu quả 97,9% , trong khi đó số BN tuổi  $> 40$  đạt hiệu quả 59,1% .
- Hiệu quả sau mổ giữa nhóm BN nam và nữ không khác nhau có ý nghĩa (83,3% và 86,7%).
- Thời gian từ lúc khởi bệnh đến khi mổ dưới 12 tháng đạt hiệu quả hoàn toàn sau mổ, trong khi nhóm BN có thời gian trên 12 tháng chỉ đạt hiệu quả sau mổ là 37,5%. Trong điều trị BNC , phẫu thuật cắt triệt để tuyến hung càng sớm thì hiệu quả điều trị càng thuận lợi. Thời gian chờ mổ càng kéo dài, hiệu quả sau mổ càng giảm.
- Xét riêng nhóm BN có mức độ lâm sàng theo phân độ của MGFA dưới độ III có tỉ lệ thành công sau mổ lên đến 96,2%. Trong khi nhóm BN từ độ III trở lên có tỉ lệ thành công sau mổ chỉ chiếm 50%.
- Bệnh nhược cơ có tăng sản tuyến hung của chúng tôi cho hiệu quả sau mổ (94,2%), cao hơn BN nhược cơ có u tuyến hung (58,8%).

Bệnh nhược cơ là một bệnh được tìm hiểu sớm nhất và được biết nhiều nhất và sâu nhất so với các bệnh tự miễn khác. Đầu thế kỷ thứ 19, bệnh này có tỷ lệ tử vong là 100% và tử vong giảm dần theo từng thập niên.

Gần đây, các nghiên cứu có những phát hiện mới.<sup>[18,35]</sup>

- Với BN có lượng giá kháng thể kháng thụ thể cơ đặc hiệu MuSKab (+): không đáp ứng tốt sau mổ triệt để cắt tuyến hung và các phương thức điều trị kinh điển.
- Triệu chứng lâm sàng trước mổ càng nặng, cơ sọ hầu không bị ảnh hưởng hoặc chỉ bị thoái qu: sẽ cho kết quả tốt sau mổ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **AKYILDIZ E U, DEMIR H, DEMIRKAYA A, AKMAN C, OZ B and COMUNOGLU N U.** (2009): “Microscopic thymoma accompanying simple thymic hyperplasia”. *International J of Medicine and Medical Sciences*. Vol.1 (15): 142-3.
2. **ALSHEKHLEE A, MILES J D, KATIRJI B, PRESTON D C. and KAMINSKI H J.** (2009): “incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenia crisis in US hospitals”. *Neurology*. 72: 1548-54.
3. **ASHOUR M.** (1995): “Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance”. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 109: 632-5.
4. **BHALLA J and CACERES J.** (2007): “Thymoma-Plain-Film and CT Evaluation of the Adult Mediastinum and Hilum: Pitfalls vs. Disease”. *Diseases of the Heart, Chest & Breast*. Ed by J. Hodler • G.K. von Schulthess • Ch.L. Zollikofer. Springer-Verlag Italia: 19-24.
5. **BOUMENDIL J, CLERMONT-VIGNAL C, GOUT O, FECHNER C, DUFIER J L and MORAX S.** (2010): “Clinical polymorphism of myasthenia gravis beginning with isolated ocular symptoms; a five years retrospective analysis”. *J Fr Ophthalmol*. Vov: 17
6. **BRIL V, KESHAVJEE S.** (2007): Management of myasthenia gravis: Does thymectomy provide benefit over medical therapy alone? *Difficult decisions in thoracic surgery*. Ed. by M K Ferguson. Heidelberg Springer-Verlag: 463-8.
7. **BUDDE J M, MORRIS C D. Et al.** (2001): “Predictors of outcome in thymectomy for myasthenia gravis”. *Ann Thorac Surg*. The Society of Thoacic Surgeons: 197-202.
8. **BURGENER F.A. and KORMANO M.,** (1998): “Heart and Mediastinum”. *Differential Diagnosis in Computed Tomography*. Ed. By FA Burgener and M Kormano, Thieme, Germany: 222-245.
9. **CAKAR F, WERNER P, AUGUSTIN F, SCHMID T, SIEB M et al.** (2007): “A comparison of outcomes after robotic open extended thymectomy for myasthenia gravis”. *European J. Cardio-thorac. Surg*. 31: 501-5.
10. **CHENG Yu J, KAO E L, CHOU S H.** (2005): “Videothoroscopic Resection of Stage II Thymoma: Prospective Comparison of the Results Between Thoracoscopy and Open Methods”. *Chest*. 128: 3010-3012.
11. **COSI V, ROMANI A et al.** (1997): “Prognosis of Myasthenia Gravis: A retrospective study of 380 patients”. *J Neurol*. 224: 548-55.
12. **DAVIS. D ; OLDHAM H.N. and SABISTON D.C.** (1995): “Thymoma- Mediastinum”. *Surg. of the chest*, Sabiston-Spencer, 6 Ed. W.B. Saunder Co. Philadelphia: 593-596.
13. **DAVENPORT E, MALTHANER R A.** (2008): “Thymoma: A systematic review”. *Ann Thorac Surg*. 86: 673-84
14. **DECAMP M.M,JR; SWANSON S.J. and SUGARBAKER D.J.** (1996): “Thymoma-Myasthenia Gravis” *Glenn’s Thor. and Cardiovasc. Surg*. 6<sup>th</sup>. Appleton and Lange, USA: 643-663.
15. **DRACHMAN D B.** (2008): “Myasthenia Gravis and other Diseases of Neuromuscular Junction”. *Harrison’s Internal Medicine*. 17<sup>Ed</sup>, Ed. By Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson and Loscalzo. Mc Graw Hill, NY: 2672-2677.

16. **DURIEUX R, RADERMECKER M A, DEKOSTER G and LIMET R.** (2008): "Extended Transsternal Thymectomy for Myasthenia Gravis: A Report of 19 Consecutive Cases". *Acta chir belg.* 108: 102-6.
17. **EVOLI A, TONALI PA, PADUA L. et al.** (2003): "Clinical correlates with anti-MuSK antibody in general myasthenia gravis". *Brain.* 126: 2304-11.
18. **FARRUGIA M E, ROBSON M D, CLOVER L. et al.** (2006): "MRI and Clinical Study of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis". *Brain.* 129: 1481-92.
19. **GOLD R and SCHNEIDER-GOLD C.** (2008): "Current and Future Standards in Treatment of Myasthenia Gravis". *Neurotherapeutics.* V.5, N.4: 535-541.
20. **GRANETZNY A, HATEM A, SHALABY A. and BOSEILA A.** (2005): "Manubriectomy versus median sternotomy in thymectomy for myasthenia gravis. Evaluation of the pulmonary status". *European J. Cardio-thorac. Surg.* 27: 361-6.
21. **GRONSETH GS. BARHOHN RJ.** (2000): "Practice parameter thymectomy for autoimmune myasthenia gravis". *Neurology.* 55: 7-15.
22. **HAGEN J.A. and COOPER J.D.** (1997): "Surgical Management of Myasthenia Gravis". *T. of surg.* 15 Ed., D.C. Sabiston, W.B. Saunder Co., Philadelphia:1933-42.
23. **HSU H S, HUANG C S, HUANG B S, LEE H C, HSU W H et al.** (2006): "Thymoma is associated with relapse of symptoms after transsternal thymectomy for myasthenia gravis". *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 5: 42-6.
24. **HUANG C S, HSU H S et al.** (2005): "Factor influencing the outcome of transternal thymectomy for myasthenia gravis". *Acta Neurol Scand.* 112: 108-114.
25. **HUSSAIN N, AHMED S W. et al.** (2010): "Experience of thymectomy by median sternotomy in patients with myasthenia gravis". *JPMA.* V.60, N.5: 368-370.
26. **JARETZKI III A, BAROHN R J, ERNSTOFF R M, KAMINSKI H J, KEESEY J C, PENN A S and SANDERS D B.** (2000): "Myasthenia Gravis: Recommendation for Clinical Research Standards". *Ann Thorac Surg.* 70: 327-34.
27. **JONGEN J L M, van DOORN P A et al.** (1998): "High-dose intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis". *J. Neurology.* 245: 26-31.
28. **JUEL V C.** (2004): "Myasthenia gravis". *Conn's Current Therapy* Elsevier Inc: 981-986.
29. **KATTACH H, ANASTASIADIS K. et al.** (2006): "Transternal Thymectomy for Myasthenia Gravis: Surgical Outcome". *Ann Thorac Surg.* 81: 305-8.
30. **KIM H K, PARK M S. et al.** (2007): "Neurologic outcomes of thymectomy in myasthenia gravis: comparative analysis of the effect of thymoma". *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 134(3): 601-7.
31. **KONDO K, MONDEN Y.** (2005): "Thymoma and Myasthenia gravis: A Clinical Study of 1,089 Patients From Japan". *Ann Thorac Surg.* 79: 219-224.
32. **KONDO K, MONDEN Y.** (2005): "Myasthenia gravis appearing after thymectomy for thymoma". *European J. Cardio-thorac. Surg.* 28: 22-25.
33. **KONDOV G T T, LJAPCEV R. et al.** (2005): "Thymectomy in Myasthenia Gravis: Response and Complication". *Turkish Respiratory J.* 6 (1): 15-18.

34. **KUCHARCZUK J C and SHRAGER J B. HSLER A.S.** (2005): “Thymoma-Association with Myasthenia gravis - Anterior mediastinal mass”. *Surg. of the chest*, Sabiston-Spencer, 7<sup>Ed</sup>. Ed. By F W Sellke. Elsevier Saunders Co. Philadelphia:667-670.
35. **LEITE M I, STROBEL P, JONES M. et al.** (2005): “Fewer thymic change in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG”. *Ann Neuro.* 57: 444-448.
36. **LIPTAY M.J. AND SULDARESAN R.S.** (1997): “Thymectomy for myasthenia gravis-Thoracic Surgery”. *The Washington Manual of Surgery*. A Little Brown & Co. N.Y.: 496.
37. **LOSCERTALES J. et al** (2004): “Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy for the Treatment of Myasthenia Gravis”. *Arch Bronconeumol* : 409-413.
38. **LUCCHI M, RICCIARDI R, MELFI F, DURANTI L. et al.** (2009): “Association of thymoma and myasthenia gravis: oncological and neurological results of the surgical treatment”. *European J. Cardio-thorac. Surg.* 35: 812-6.
39. **MADDAUS M A. and LUKETICH J D,** (2005): “Thymic Tumors-Lung-Chest Wall, Lung, Mediastinum and Pleura”. *P .of Surg.* 8<sup>th</sup> Ed. Ed. By F. Charles Brunicaardi., Mc.Graw-Hill Book Co. N.Y.: 589-594.
40. **MADDAUS M A. and LUKETICH J D,** (2006): “Thymus - Thymoma-Lung-Chest Wall, Lung, Mediastinum and Pleura”. *Schwartz' Manual of Surgery.* 8<sup>th</sup> Ed. Ed. Ed. By F. Charles Brunicaardi., Mc.Graw-Hill Book Co. N.Y.: 425-428.
41. **MANLULU A, LEE T W, WAN I. et al** (2005): “Video-assisted thoracic surgery thymectomy for non thymomatous myasthenia gravis”. *Chest.* 128 (5): 3454-60.
42. **MEACCI E, CESARIO A. et al.** (2009): “Thymectomy in myasthenia gravis original video-assisted infra-mammary cosmetic incision and median sternotomy: long-term results in 180 patients”. *European J. Cardio-thorac. Surg.* 35: 1063-69.
43. **MEKO J.B. and PATTERSON G.A.** (1999): “Thymectomy for myasthenia gravis-General thoracic surgery”. *The Washington Manual of Surgery*, 2 th. A Little Brown & Co. N.Y.:97, 545-557.
44. **MINEO T C, POMPEO E.** (2000):“Extended VATS Thymectomy for Myasthenia Gravis”. *Ann Thorac Surg* 69: 1537-41.
45. **MOULTON M.J., OLSON J.A., WHELAN A.J. and ALLEN B.T.** (1997): “Myasthenia gravis- Perioperative Medical Evaluation and Management”. *The Washington Manual of Surgery.* A Little Brown & Co. N.Y.: 86-87.
46. **MURTHY J.** (2009): “Thymectomy in myasthenia gravis”. *Neurol India.* 57: 363-5.
47. **NGUYỄN CÔNG MINH** (2003): “Điều trị bệnh nhược cơ và các yếu tố tiên lượng nặng tại BVCR, trong 5 năm (1998-2002)”. *Y học TP Hồ Chí Minh.* Tập 7. Phụ bản số 1: 36-45.
48. **NGUYỄN CÔNG MINH** (2007): “Phẫu thuật nội soi cắt u tuyến hung trong điều trị bệnh nhược cơ tại BV Chợ Rẫy”. *Y học Tp Hồ Chí Minh,* Hội nghị KHKT lần 24. Tập 11, phụ bản của số 1. ĐHYD TP Hồ Chí Minh: 321-326.
49. **NGUYỄN TRÍ DŨNG** (2009): “Tạo tuyến ức và các cơ quan lymphô” . *Phôi thai học-Tạng & Hệ thống.* NXB Khoa học và Kỹ thuật. HN: 161-2.
50. **NISHINO M, ASHIKU SK, KOCHER ON, THURER RL, BOISELLE PM, HATABU H** (2006). “The thymus: a comprehensive review” *Radiographics* 26 (2): 335-48.

51. **PARRENS M, DUBUS P, DANJOUX M, JOUGON J et al.** (2002): "Thymic Follicular Hyperplasia and Lymphoma - Mucosa-Associated Lymphoid Tissue of the Thymus". *Am J Clin Pathol.* 117: 51-56.
52. **PERIO M de, BRIL V, McRAE K and KESHAVJEE S.** (2003): "Impact of minimal invasive trans-cervical thymectomy on outcome in patients with myasthenia gravis". *European J. Cardio-thorac. Surg.*24: 677-83.
53. **POMPEO E, TACCONI F, MASSA R, MINEO D, NAHMIAS S and MINEO T C.** (2009): "Lon-term outcome of thoracoscopic extended thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis". *Eur J. Cardio-thorac Surg.* 36: 164-169.
54. **PONSETI J M, GAMER J, VILLALONGA R. et al.** (2008): "Influence of ectopic thymic tissue on clinical outcome following extended thymectomy in generalized seropositive nonthymomatous myasthenia gravis". *Eur J. Cardio-thorac Surg.* 34: 1062-7.
55. **RALF G. and CHRISTIANE S G.** (2008): "Current and Future Standards in Treatment of Myasthenia Gravis". *Neurotherapeutics.* 5(4): 535-41.
56. **ROMI F, GILHUS N E, ARLI J A.** (2005): "Clinical, Immunologic and threapeutic advances". *Neurologica Scandinavica.* 111: 134-141.
57. **ROTH T, ACKERMANN R. et al.** (2002): "Thirteen years follow-up after radical transternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term predict long-term outcome?". *Eur J. Cardio-thorac Surg.*21: 664-70.
58. **ROY A, KALITA J, MISRA U K, KAR D, AGARWAL A and MISRA S K.** (2000): "A study of myasthenia gravis in patients with and without thymoma". *Neurol India* 48: 343.
59. **SADRIZADEH A R B.** (2006): "Thymectomy by Partial sternotomy for the treatment of Non-thymomatous Myasthenia Gravis". National Research Institute of tuberculosis and lung diseases. *Tanaffos.* 5(4): 43-46.
60. **SCHWENDIMANN R N, BURTON E. and MINAGAR A.** (2005): "Management of myasthenia gravis". *American J. of Therapeutics.* 12: 262-268.
61. **SLECKMAN BP**(2005): "Lymphocyte antigen receptor gene assembly: multiple layers of regulation". *Immunol Res* 32:153-8.
62. **SHAHORIZAILA N, PACHECO O A, VIDAL D G, MIYARES F R, WILLS A J.** (2005): "Comparison of outcome in Santiago, Cuba and Nottingham, UK". *J. Neurol.* 252: 1262-1266.
63. **SIEB J P.** (2005): "Myasthenia gravis: emerging new therapy option". *Current option in Pharmacology.* 5: 303-7.
64. **SINGHAL B S, BHATIA N S, UMESH T, MENON S.** (2008): "Myasthenia gravis: A study from India". *Neurol India.* 56: 352-5.
65. **SKEIE G O, ROMI F.** (2008): "Paraneoplastic myasthenia gravis: Immunological and clinical aspects". *Euro J Neurol.* 15: 42-6.
66. **SUTO Y, ARAGA S. et al.** (2005): "Myasthenia gravis with thymus hyperplasia and pure red cell aplasia". *J. of Clinical Neurological Sciences.* 224: 93-95.
67. **TAKAHASHI K.** (2009): "Thymus and Thymic Tumors - Mediastinal Disease". *MRI of the Lung.* Chapter 12. Ed by A L Baert, L M Knauth and G K Sartor. Springer, Germany: 224-234.
68. **TOKER A, TAJU S, OZULUK Y and SEDAROGLU P.** (2008): "Thymoma appearing 10 years after an extended thymectomy for myasthenia gravis". *European J. Cardio-thorac. Surg.* 33: 1155-1156.

69. **TOKER A, TAJU S, ZIYADE S. et al.** (2009): “Early outcome of video-assisted thoracoscopic resection of thymus in 181 patients with myasthenia gravis”. *Interac Cardiovasc Thorac Surg.* 9 (6): 995-8.
70. **TOMULESCU V, ION V, KOSA A, SGARBURA O. and POPRSCU I.** (2006): “Thoracoscopic Thymectomy Mid-Term Results”. *Ann horac Surg.* 82: 1003-8.
71. **TORNG-SEN LIN T C C et al.** (2003): “Right side Approach for Video-assisted Thoraco Thymectomy in Treating Myasyhenia gravis”. *Chaghua J Med.* 8: 149-154.
72. **TOYKA K V, GOLG R and HOHLFELD R.** (2004): “Myasthenia gravis”. *T of Clinical Neurology.* : 596-613
73. **TRẦN QUYẾT TIẾN** (2005): “Phẫu thuật nội soi lồng ngực cắt u tuyến hung trong bệnh nhược cơ”. *Y học TP. HCM.* Tập 5: 116-121.
74. **TSENG Y L, CHANG J M, SHU I L. and WU M H.** (2006): “Myasthenia developed 30 months after resection of recurrent thymoma”. *Eur J of Crdio-thorac Surg.* 29: 264-9.
75. **TSUCHIDA M, YAMATO Y, SOUMA T, YOSHIYA K, WATANABE T, AOKI T, HAYASHI Ju-Ichi** (1999): “Efficacy and Safety of Extended Thymectomy for Elderly Patients With Myasthenia Gravis”. *Ann Thorac Surg* 67: 1563-7.
76. **TURNER C.** (2007): “A review of myasthenia gravis: Pathogenesis, Clinical features and treatment”. *Current anesthesia and Critical Care.* 18: 15-23.
77. **VAIDEESSWAR P, PADMANABHAN A, DESHPANDE J R and PANDIT S P.** (2004): “Thymoma: A pathological study of 50 cases”. *J Postgrad Med.* 50: 94-7.
78. **VARGHESE Jr. T, LAU C L.** (2008): “Thymoma-The Mediastinum – The Chest”. *T. of surg.* 18<sup>Ed</sup>., Ed by Townsend. Bauchamp Evers Mattox, W.B. Saunder Co., Philadelphia: 1763-1812.
79. **WAITANDE SS, THANKACHEN R, PHILIP MA, SHUKLA V. and KORULA R J.** (2007): “Surgical outcome of thymectomy for myasthenia gravis”. *Thorac Cardio-vasc Surg.* 23: 171-175.
80. **WOOD R.J. and JURKIEWICZ** (1999): “Eyelid ptosis-Myasthenia gravis-Plastic and Reconstructive Surgery“. *P. of Surg.* 7<sup>th</sup> Ed. S.I. Schwartz , N.Y.:2123.
81. **YASUKAWA Y, YOSHIKAWA H, IWASA K, YAMADA M, TAKAMORI M** (2004): “Comperative study of pre-operative thymic imaging and pathology in patients with myasthenia gravis”. *J. of Clinical Neurological Sciences.* 116: 610-13.
82. **YIM A P C.** (2001): “VATS Thymectomy for Myasthenia Gravis”. *Clinical Pulmonary Medicine;* 8 (6): 335-9.
83. **ZELDOWICZ L R. and SAXTON G D.** (1969): “Myasthenia gravis: comparative evaluation of medical and surgical treatment”. *Can Med Assoc. J.* 101(10): 88-93.
84. **ZIELINSKI M, KUZDZAL J et al.** (2004): “Safety for preoperative use of steroids for transternal thymectomy in myasthenia gravis”. *European J. of Cardio-thoracic Surg.* 26: 407-411.