

BỆNH NHƯỢC CƠ

Vũ Anh Nhi¹

Bệnh nhược cơ là một rối loạn thần kinh cơ tự miễn do sự sản xuất tự kháng thể kháng thụ thể acetylcholine nicotinic. Khoảng 80 – 90% bệnh nhân nhược cơ có kháng thể kháng thụ thể acetylcholine trong huyết thanh. Tần suất hiện mắc của bệnh nhược cơ vào khoảng 1/10.000 – 20.000 dân. Tỷ lệ nữ / nam khoảng 1:2. Các triệu chứng có thể xuất hiện ở bất kỳ độ tuổi nào nhưng tuổi thường gặp nhất là 20 – 30 tuổi ở nữ và 50 – 60 tuổi ở nam. Các bệnh tự miễn khác kết hợp như viêm khớp dạng thấp, lupus và thiếu máu ác tính gặp ở khoảng 5% bệnh nhân. Bệnh tuyến giáp gặp ở 10% bệnh nhân, thường kết hợp với sự hiện diện của kháng thể kháng tuyến giáp. Khoảng 10 - 15% bệnh nhân nhược cơ có u tuyến ức, trong đó sự tăng sản lympho tuyến ức với sự phát triển của các trung tâm mầm xảy ra ở 50 – 70% trường hợp. Ở hầu hết bệnh nhân, nguyên nhân của bệnh nhược cơ tự miễn không được biết. Tuy nhiên, có ba nguyên nhân gây nhược cơ do thầy thuốc bao gồm: D-penicillamine (được dùng để điều trị bệnh Wilson và viêm khớp dạng thấp), liệu pháp alfa-interferon và thay tủy xương.

A. LÂM SÀNG

Dấu hiệu chính của bệnh nhược cơ là yếu cơ dao động và dễ mệt mỏi. Các triệu chứng vận nhãn xảy ra ở 50% bệnh nhân (25% bệnh nhân khởi đầu bằng song thị, 25% khởi đầu bằng sụp mí) và khi bệnh hơn một tháng thì 80% bệnh nhân có bất thường về vận nhãn. Các triệu chứng hầu họng (nói khó và nuốt khó) xảy ra ở 10%, yếu chân (đi lại khó) 10% và yếu toàn thân 10%. Suy hô hấp gặp ở 1% bệnh nhân. Bệnh nhân luôn than phiền các triệu chứng do yếu cơ khu trú như song thị, sụp mí, nói khó, nuốt khó, mất khả năng để nâng cánh tay quá đầu hoặc đi lại khó khăn. Bệnh nhân nhược cơ không than phiền yếu chung chung, mệt chung chung, buồn ngủ hoặc đau cơ. Trong trường hợp điển hình, yếu cơ dao động, xấu hơn khi gắng sức và cải thiện khi nghỉ ngơi. Các triệu chứng có khuynh hướng nặng vào cuối ngày. Một số yếu tố khác có thể thúc đẩy yếu cơ bao gồm căng thẳng tinh thần, nhiễm trùng, thuốc (succinylcholine, kháng sinh nhóm aminoglycoside, quinidine, độc tố botulinum).

B. CHẨN ĐOÁN NHƯỢC CƠ

Chẩn đoán dựa trên bệnh sử và thăm khám lâm sàng. Một số cách khác có thể góp phần chẩn đoán:

1. Tensilon test (Edrophonium):

Đây là một test thuốc dễ làm, cho rất quả nhanh và có giá trị chẩn đoán nhưng phải được tiến hành ở nơi có đầy đủ điều kiện cấp cứu hạ huyết áp, ngất, suy hô hấp. Nếu bệnh nhân có khó thở nặng, phải trì hoãn Tensilon test cho đến khi tình trạng hô hấp ổn định. Phải chuẩn bị sẵn 0.4mg Atropine để tiêm tĩnh mạch trong trường hợp bệnh nhân bị tác dụng phụ của thuốc như chậm nhịp tim. Cần chọn một hoặc hai nhóm cơ (như cơ nâng mí, cơ vận nhãn ngang, cơ hầu họng) để quan sát. Chuẩn bị ống tiêm có 1ml (10mg) Edrophonium, tiêm tĩnh mạch 0.1ml (1mg) để test sự nhạy cảm với thuốc (theo dõi nhịp

¹ PGS TS, Trưởng bộ môn Thần kinh ĐHYD TPHCM

tim và các tác dụng phụ). Sau 1 phút, nếu không có tác dụng phụ xảy ra, tiêm thêm 3mg và quan sát sự cải thiện của bệnh nhân. Một số bệnh nhân nhược cơ cải thiện tốt trong 30 – 60 giây sau tiêm 4mg và nếu điều này xảy ra, ngừng test. Sau 1 phút, bệnh nhân vẫn chưa có sự cải thiện, tiêm thêm 3mg và chờ thêm 1 phút nữa, nếu vẫn không cải thiện, tiêm 3mg cuối cùng. Nếu bệnh nhân có triệu chứng muscatinic bất cứ lúc nào trong khi đang làm test (như tiết mồ hôi, tiết nước bọt...) sẽ chứng tỏ đã đủ liều thuốc để cải thiện triệu chứng và nên ngừng test. Thời gian giúp cải thiện yếu cơ của Edrophonium chỉ kéo dài vài phút. Nếu yếu cơ cải thiện rõ ràng, kết luận test dương tính. Nếu cải thiện không rõ ràng, nên kết luận âm tính. Có thể tiến hành mù đôi với giả dược (nước muối sinh lí) để so sánh. Cũng có thể lặp lại test vài lần. Độ nhạy của Edrophonium khoảng 90%. Độ đặc hiệu khó xác định vì sự cải thiện yếu cơ sau tiêm tĩnh mạch Edrophonium cũng đã được báo cáo trên những bệnh nhân bị các bệnh thần kinh cơ khác như hội chứng Eaton – Lambert, botulism, hội chứng Gullain – Barré, bệnh neuron vận động và các tổn thương thân não và xoang cảnh. Neostigmine có thời gian tác dụng dài hơn, cũng có thể dùng để làm test ở một số bệnh nhân, đặc biệt là trẻ em, được gọi là “Neostigmine test”, liều 0.04mg/kg tiêm bắp hoặc 0.02mg/kg tiêm tĩnh mạch (chỉ duy nhất 1 lần).

2. Kháng thể kháng thụ thể acetylcholine:

Kháng thể kháng thụ thể này hiện diện ở 80% bệnh nhân nhược cơ (50% ở nhược cơ thể mắt và 80% ở nhược cơ toàn thân nhẹ và 90% ở nhược cơ toàn thân trung bình đến nặng). Độ nhạy của xét nghiệm này là 90%. Độ đặc hiệu chưa được biết do dương tính giả.

3. Kháng thể MuSK (muscle specific kinase antibodies):

Gần đây, 25 – 47% bệnh nhân âm tính với kháng thể kháng thụ thể acetylcholine có kháng thể MuSK. Kháng thể MuSK có thể đo được bằng xét nghiệm miễn dịch kết tủa. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân có kháng thể MuSK có thể khác với những bệnh nhân không có kháng thể này. Những bệnh nhân có kháng thể MuSK thường là phụ nữ trẻ (< 40 tuổi), ít dương tính với Jolly và Tensilon test, các triệu chứng hành não thường nổi bật lúc khởi phát và hay bị yếu cơ cổ, cơ vùng vai và cơ hô hấp.

4. EMG test:

Nghiệm pháp kích thích lặp lại được ứng dụng rộng rãi và có độ nhạy thay đổi tùy thuộc số lượng cơ, vị trí cơ và tình trạng yếu của cơ được chọn khảo sát. Tuy nhiên, ở hầu hết các phòng EMG, độ nhạy của kỹ thuật này chỉ khoảng 50% (thấp hơn ở những bệnh nhân nhược cơ nhẹ hoặc nhược cơ thể mắt đơn thuần).

Điện cơ sợi đơn độc là một kỹ thuật có độ đặc hiệu cao, thường ứng dụng ở các trung tâm nghiên cứu, với độ nhạy khoảng 90%. Kết quả bất thường trên điện cơ sợi đơn độc cũng thường gặp ở những bệnh thần kinh cơ khác như bệnh neuron vận động, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh cơ và các bệnh tại tiếp hợp thần kinh cơ khác, do đó, test này chỉ sử dụng khi có sự kết hợp với lâm sàng. Ngược lại, kháng thể kháng thụ thể Acetylcholine và kháng thể MuSK thì không có ở những bệnh nhân không bị nhược cơ.

C. TIỀN LƯỢNG

Tiến triển tự nhiên: Việc điều trị thích hợp những bệnh nhân nhược cơ tự miễn đòi hỏi phải hiểu rõ diễn tiến tự nhiên của bệnh. Khoảng 50% số bệnh nhân nhược cơ khởi phát với triệu chứng vận nhãn và sau một tháng, khoảng 80% có triệu chứng ở mắt. Khởi đầu

bằng yếu cơ hầu họng khoảng 10%, tay chân 10%, toàn thân 10%, hô hấp 10%. Sau một tháng, chỉ có biểu hiện ở mắt 40%, toàn thân 10%, giới hạn ở chi 10%, giới hạn ở cơ hầu họng 10%. Nhược cơ vẫn chỉ khu trú ở mắt (nhược cơ thể mắt đơn thuần) trong một thời gian dài khoảng 15 – 20%. Hầu hết bệnh nhân khởi đầu với nhược cơ ở mắt sẽ diễn tiến toàn thân trong năm đầu tiên của bệnh. Yếu cơ tối đa xảy ra trong ba năm đầu ở 70% bệnh nhân. Hiện nay, tử vong do nhược cơ rất hiếm. Sự thuyên giảm tự nhiên xảy ra khoảng 10 – 15%, thường trong năm đầu hoặc năm thứ hai của bệnh. Tuy nhiên, khoảng 15 – 20% bệnh nhân mà chỉ bị nhược cơ thể mắt đơn thuần diễn tiến không đổi và có thể thoái lui tự phát.

D. ĐIỀU TRỊ

1. Thuốc kháng men (Cholinesterase Inhibitors - CEI): an toàn, hiệu quả và là lựa chọn đầu tiên ở tất cả các bệnh nhân. Thuốc làm giảm sự ly giải của Acetylcholine (ACh), tăng nồng độ của Acetylcholine ở màng sau synapse nicotinic. Các thuốc CEI được dùng trong bệnh nhược cơ gắn vào thụ thể Acetylcholine một cách có thể đảo ngược. Các thuốc này qua hàng rào máu não rất kém nên không gây tác dụng phụ trên hệ thần kinh trung ương. Sự hấp thu đường tiêu hoá thì thay đổi và không đáng kể với sinh khả dụng khoảng 10%. Tác dụng phụ muscarinic trên đường tiêu hoá như đau quặn, tiêu chảy, tiết nước bọt, nước mắt, tiết mồ hôi và trầm họng hơn là chậm nhịp tim có thể xảy ra với tất cả các thuốc CEI. Biến chứng đáng sợ do dùng quá liều CEI là yếu cơ vận (cholinergic) nhưng không thường gặp ở những bệnh nhân dùng thuốc bằng đường uống. Những bệnh nhân sử dụng CEI không qua đường tiêu hoá có nguy cơ cao nhất về biến chứng này.

a. Pyriostigmine (**Mestinon**) là thuốc CEI được dùng rộng rãi nhất cho những bệnh nhân uống thuốc lâu dài. Thuốc bắt đầu tác dụng sau khi uống 15 – 30 phút, đạt hiệu quả cao nhất sau 1 – 2 giờ và giảm dần tác dụng sau 3 – 4 giờ. Liều khởi đầu là 30 – 60mg uống 4 lần/ngày phụ thuộc vào lâm sàng. Liều mang lại hiệu quả đáng kể là 60mg mỗi 4 giờ. Tác dụng phụ muscarinic thường xảy ra với liều cao. Một số ít bệnh nhân dung nạp liều hơn 1000mg/ngày, chia liều mỗi 2 – 3 giờ. Những bệnh nhân có triệu chứng hầu họng nên uống thuốc trước bữa ăn khoảng 1 giờ để cải thiện khả năng nhai và nuốt. Trong tất cả các thuốc CEI, Pyriostigmine là thuốc ít gây tác dụng phụ muscarinic nhất. Pyriostigmine thường được sử dụng dưới dạng viên 60mg. Dạng si-rô có thể dùng cho trẻ em hoặc những bệnh nhân không nuốt được thuốc viên. Pyriostigmine phóng thích chậm 180mg (Mestinon Teimespan) đôi khi được dùng vào buổi tối nhưng không được dùng nhiều do sự phóng thích và hấp thu không như mong đợi của dạng này. Những bệnh nhân có nói khó trầm trọng hoặc phải chịu phẫu thuật có thể sử dụng bằng đường tiêm với liều bằng 1/30 so với liều uống. Neostigmine (Prostigmine) có thời gian hoạt động hơi ngắn hơn và có tác dụng phụ muscarinic hơi nhiều hơn so với pyriostigmine.

b. Đối với những bệnh nhân bị tác dụng phụ muscarinic quá mức ở liều CEI cho phép, nhóm thuốc có sự phối hợp giữa CEI với thuốc anticholinergic như atropine sulfate (0.4 – 0.5mg, uống) hoặc glycopyrrolate (Robinul) (1 – 2mg, uống) có thể có lợi. Những bệnh nhân nhược cơ nhẹ có thể được kiểm soát hoàn toàn bằng CEI nhưng những bệnh nhân nhược cơ trung bình, nặng hoặc đang tiến triển thường đòi hỏi liệu pháp điều trị hiệu quả hơn.

Bảng 1: Các thuốc kháng men (Cholinesterase Inhibitors – CEI)

Thuốc kháng men (CEI)	Đơn vị	Liều trung bình (Người lớn)
Pyriostigmine bromide viên (Mestinon)	60mg/viên	30 – 60mg mỗi 4 – 6giờ
Pyriostigmine bromide si-rô	12mg/ml	30 – 60mg mỗi 4 – 6giờ
Pyriostigmine bromide Timespan (Mestinon Timespan)	180mg/viên	1 viên, 2 lần/ngày
Neostigmine bromide (Prostigmine)	15mg/viên	7.5 – 15mg mỗi 3 – 4giờ.
Neostigmine methylsulfate (Parenteral)	0.25 – 1.0mg/ml	0.5mg tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da mỗi 2 – 3giờ

Liều ở trẻ em

Edrophonium	Chẩn đoán: 0.1mg/kg IV (hoặc 0.15mg/kg IM hoặc SC, để kéo dài hiệu quả), test trước đó với 0.01mg/kg.	
Pyriostigmine bromide viên hoặc si-rô (Mestinon)	60mg/viên, 12mg/ml	0.1mg/kg mỗi 4 – 6giờ
Neostigmine methylsulfate (Parenteral)	Chẩn đoán: 0.1mg/kg IM hoặc SC hoặc 0.05mg/kg IV, chỉ 1 lần duy nhất.	

2. Corticosteroids

Không có những nghiên cứu có kiểm soát ghi nhận lợi ích của corticosteroids trên bệnh nhược cơ. Tuy nhiên, gần như tất cả các tác giả đều có kinh nghiệm cá nhân xác nhận ưu điểm (và biến chứng) của việc dùng corticosteroids trên bệnh nhân nhược cơ. Thông thường, corticosteroids được dùng cho những bệnh nhân có triệu chứng nặng hoặc trung bình và thất bại với CEI. Những bệnh nhân thường được nhập viện để bắt đầu điều trị do có nguy cơ làm nặng bệnh trong giai đoạn sớm.

Ở những bệnh nhân nặng, tốt nhất nên khởi đầu với liều cao 60 – 80mg/ngày, uống. Bệnh nặng lên trong giai đoạn sớm có thể xảy ra ở 50% bệnh nhân, thường trong vài ngày đầu, và kéo dài 3 – 4 ngày. 10% bệnh nhân, bệnh trở nên trầm trọng đòi hỏi thông khí cơ học hoặc thở qua nội khí quản (chính vì vậy mà nên nhập viện để bắt đầu điều trị). Khoảng 80% bệnh nhân đáp ứng đáng kể với corticosteroids (với 30% thoái lui và 50% cải thiện ngoạn mục). Cải thiện ít hoặc trung bình xảy ra ở 15% và 5% không đáp ứng. Sự cải

thiện bắt đầu sớm khoảng 12 giờ và muộn khoảng 60 ngày sau khi bắt đầu với prednisone, nhưng thông thường bệnh nhân cải thiện sau 1- 2 tuần đầu. Sự cải thiện từ từ và trung bình sau 3 tháng thì đáng kể, tối đa sau 9 tháng. Ở những bệnh nhân này, đáp ứng tốt và hầu hết duy trì sự cải thiện khi giảm liều dần 10mg mỗi 1 – 2 tháng. Việc giảm liều nhanh hơn có thể làm bệnh nặng lại. Mặc dù một số bệnh nhân có thể vẫn ổn định khi cai dần corticosteroids nhưng đa số thì không. Liều thấp nhất cần được dùng để duy trì sự cải thiện là 5 – 30mg dùng cách ngày. Các biến chứng do dùng lâu dài corticosteroids thì đã rõ, bao gồm hội chứng cushing, tăng huyết áp, loãng xương, đục thủy tinh thể, thoái hóa vô trùng và những biến chứng khác đã được biết rõ của liệu pháp corticosteroids mạn tính. Những bệnh nhân lớn tuổi có khuynh hướng đáp ứng tốt hơn với prednisone. Dùng prednisone cách ngày với liều thấp tăng dần để hạn chế nguy cơ làm nặng bệnh trong giai đoạn sớm. Prednisone 25mg cách ngày, tăng 12,5mg sau mỗi 3 liều (là sau 5 ngày) đến liều tối đa 100mg cách ngày hoặc cho đến khi có hiệu quả. Cải thiện lâm sàng thường bắt đầu trong tháng đầu điều trị. Tần số và mức độ nặng của tình trạng nặng thêm trong giai đoạn sớm thấp hơn so với việc dùng liều cao mỗi ngày ngay từ đầu. Methylprednisone tĩnh mạch liều cao (1000mg IV mỗi ngày trong 3 – 5 ngày) có thể giúp cải thiện trong 1 – 2 tuần nhưng chỉ kéo dài trong thời gian ngắn.

3. Các thuốc ức chế miễn dịch thay thế:

a. Mycophenolate mofetil (Cellcept) là một ức chế purine được dùng rộng rãi trong vài năm gần đây cho điều trị bệnh nhược cơ. Kinh nghiệm điều trị (không được kiểm soát) cho thấy thuốc giúp cải thiện ở 75% bệnh nhân nhược cơ với thời điểm bắt đầu có đáp ứng thuốc là 2 – 3 tháng. Thông thường, thuốc được dung nạp tốt. Bắt đầu với 250 – 500mg uống 2 lần mỗi ngày, sau 2 tuần có thể tăng lên 1000mg uống 2 lần mỗi ngày.

Biến chứng thì không thường gặp, chủ yếu là sự dung nạp dạ dày ruột và một số ít bệnh nhân có bất thương về gan hoặc huyết học.

b. Azathioprine (Imuran) là chất giống purine độc tế bào được dùng đáng kể trong nhược cơ (nhưng không được kiểm soát và hồi cứu). Liều bắt đầu là 50mg uống mỗi ngày, kiểm tra công thức máu và chức năng gan mỗi tuần trong thời gian đầu. Nếu thuốc được dung nạp và nếu không rối loạn tạo máu, liều được tăng 50mg mỗi 1 – 2 tuần để đạt tới liều khoảng 2 – 3mg/kg/ngày (khoảng 150mg/ngày ở người lớn có thể tạng trung bình). Khi azathioprine mới được dùng, 15% bệnh nhân bị các tác dụng phụ như buồn nôn, biếng ăn, khó chịu ở bụng và đôi khi kèm sốt dẫn đến việc dừng điều trị. Suy tủy với giảm bạch cầu (2.500 – 4.000) xảy ra ở 25% bệnh nhân nhưng thường không đáng kể. Nếu bạch cầu thấp hơn 2.500 hoặc đếm bạch cầu hạt < 1.000 thì phải ngưng thuốc (và bất thường này thường hồi phục). Hồng cầu to thì thường gặp và không có dấu hiệu lâm sàng rõ ràng. Men gan tăng ở 5 – 10% bệnh nhân nhưng thường hồi phục và suy gan nặng chỉ xảy ra ở 1% bệnh nhân. Nhiễm trùng xảy ra ở 5% bệnh nhân. Có giả thuyết về nguy cơ hội chứng ác tính do thuốc nhưng chưa được ghi nhận ở những bệnh nhân nhược cơ. Khoảng 50% bệnh nhân cải thiện với azathioprine sau 4 – 8 tháng điều trị. Sự cải thiện tối đa sau 12 tháng. Bệnh nặng lại sau ngưng azathioprine xảy ra ở 50% bệnh nhân và cũng thường sau 1 năm.

c. Cyclosporine: được dùng ở những bệnh nhân nhược cơ trầm trọng, những người không thể kiểm soát tốt bằng corticosteroids và azathioprine. Liều khởi đầu là 3 – 5mg/kg/ngày chia 2 lần, uống. Nồng độ cyclosporine trong máu cần được định lượng mỗi tháng (nồng

độ cần đạt là 200 – 300) cùng với điện giải đồ, chức năng thận (thông thường, creatinine không được vượt quá 1.5 lần mức độ trước điều trị). Máu cần được lấy buổi sáng trước khi uống thuốc. Hơn 50% bệnh nhân cải thiện với cyclosporine sau 1 – 2 tháng, tối đa sau 3 – 4 tháng. Các tác dụng phụ bao gồm độc thận và tăng huyết áp.

4. Thay huyết tương: lấy đi các kháng thể kháng thụ thể acetylcholine giúp cải thiện nhanh triệu chứng lâm sàng. Qui trình chuẩn là thay 2 – 3l huyết tương cách ngày hoặc 3 lần/tuần cho đến khi bệnh cải thiện (thường khoảng 3 – 5 lần). Triệu chứng bắt đầu cải thiện sau lần thay huyết tương đầu tiên và đạt tối đa trong 2 – 3 tuần. Hiệu quả trung bình và đáng kể gần như ở tất cả các bệnh nhân nhưng luôn không còn sau 4 – 8 tuần do kháng thể được tái lập lại. Việc thay huyết tương đòi hỏi phải đặt đường truyền trung tâm. Biến chứng bao gồm hạ huyết áp, chậm nhịp tim rối loạn điện giải, tán huyết, nhiễm trùng, và một số vấn đề khác (như tràn khí màng phổi do đặt đường truyền trung tâm). Chỉ định thay huyết tương ở những bệnh nhân cần cải thiện triệu chứng nhanh.

5. Immunoglobuline tĩnh mạch liều cao: giúp cải thiện triệu chứng tương tự thay huyết tương. Cơ chế không rõ nhưng có thể liên quan đến việc làm giảm sản xuất kháng thể hoặc giảm hiệu quả của kháng thể. Phác đồ thường dùng là 2g/kg chia liều trong 5 ngày (0.4g/kg/ngày). Đa số bệnh nhân nhược cơ cải thiện, thông thường trong 1 tuần sau IVIG. Mức độ đáng ứng thì thay đổi và thời gian đáp ứng thì giới hạn, như thay huyết tương, khoảng 4 – 8 tuần. Biến chứng bao gồm sốt, ớn lạnh, đau đầu, cải thiện nếu giảm tốc độ truyền và cho thêm diphenhydramine. Một số trường hợp có viêm màng não vô trùng, suy thận, hội chứng hoại tử và đột quỵ cũng đã được ghi nhận. Những bệnh nhân thiếu IgA chọn lọc có thể bị sốc phản vệ, tốt nhất nên tránh nếu kết quả xét nghiệm IgA trước dùng thuốc cho kết quả có khiếm khuyết IgA. Việc điều trị tương đối đắt tiền so với thay huyết tương.

6. Cắt tuyến ức:

Sự kết hợp của tuyến ức với bệnh nhược cơ được ghi nhận lần đầu tiên vào năm 1900 và cắt tuyến ức đã trở thành một phương pháp điều trị trong hơn 50 năm qua. Nhằm làm rõ vai trò của cắt tuyến ức trong bệnh nhược cơ, một nghiên cứu ngẫu nhiên đa trung tâm đang tiến hành ở Bắc Mỹ và châu Âu. Cho đến khi có kết quả từ nghiên cứu này, sự đồng thuận chung là cắt tuyến ức được khuyến cáo:

- Những bệnh nhân nhược cơ trung bình hoặc nặng, đặc biệt là ở những bệnh nhân đáp ứng không đầy đủ với CEI và những bệnh nhân dưới 55 tuổi. - Tất cả những bệnh nhân có nghi ngờ u tuyến ức đầu được phẫu thuật. Khoảng 75 % bệnh nhân nhược cơ có cải thiện với phương pháp cắt tuyến ức. Nhiều bệnh nhân có thể cải thiện hoặc ổn định hơn. Theo dõi nhiều năm, thời điểm bắt đầu cải thiện thường 1 – 2 năm sau phẫu thuật (một số bệnh nhân cải thiện sau 5 – 10 năm sau phẫu thuật).
- Mục tiêu phẫu thuật tuyến ức qua ngã xương ức là lấy trọn tuyến này. Một số trung tâm tiến hành cắt tối đa tuyến ức để đảm bảo lấy trọn. Nếu phẫu thuật tuyến ức được tiến hành, nên chọn những trung tâm có phẫu thuật viên và gây mê hồi sức có kinh nghiệm để chắc rằng toàn bộ tuyến ức được lấy đi.

Những bệnh nhân nào không cần cắt tuyến ức?

- Những bệnh nhân với triệu chứng nhẹ hoặc không đáng kể không cần phẫu thuật.

- Hầu hết những bệnh nhân nhược cơ thể mất đơn thuần cũng không cần phẫu thuật mặc dù cũng có một số báo cáo cho thấy phẫu thuật có hiệu quả ở một số trường hợp.
- Cắt tuyến ức thường được tránh ở trẻ em vì có giả thuyết cho rằng điều này sẽ làm suy giảm sự phát triển của hệ thống miễn dịch. Tuy nhiên, những báo cáo về cắt tuyến ức ở trẻ 2 – 3 tuổi cho thấy có kết quả đáng kể mà không có ảnh hưởng nặng nề lên hệ thống miễn dịch.
- Cắt tuyến ức không được khuyến cáo rộng rãi ở những bệnh nhân trên 55 tuổi vì tỉ lệ tử vong tăng đáng kể, chậm hiệu quả lâm sàng, teo cơ thường xảy ra và khó khăn khi cắt tuyến ức.

Biến chứng chính từ phẫu thuật cắt tuyến ức: Những biến chứng thông thường ít nguy hiểm là đau ngực (có thể kéo dài vài tuần), thời kỳ dưỡng bệnh kéo dài 4 – 6 tuần và sẹo phẫu thuật gây khó chịu về thẩm mỹ.

E. HƯỚNG DẪN ĐIỀU TRỊ TRƯỜNG HỢP NHƯỢC CƠ

1. Chẩn đoán xác định bệnh

2. Hướng dẫn bệnh nhân: Giải thích với bệnh nhân về diễn tiến tự nhiên của bệnh (bao gồm diễn tiến dao động và khó tiên đoán). Trình bày sơ lược với bệnh nhân về những phương pháp điều trị về hiệu quả của thuốc, liệu trình điều trị, thời gian đáp ứng và biến chứng. Cung cấp một số tài liệu dành cho bệnh nhân của tổ chức nhược cơ hoặc hiệp hội loạn dưỡng cơ.

3. Khi nào cần nhập viện: Bệnh nhân nhược cơ nặng có thể diễn tiến xấu nhanh trong vài giờ. Do đó, nên đưa bệnh nhân nhập viện ngay lập tức nếu có khó thở và cần được theo dõi chặt chẽ hoặc ở khoa hồi sức. Những bệnh nhân khó nuốt vừa hoặc nặng, sụt cân cũng như yếu cơ trầm trọng hoặc tiến triển nhanh cũng cần nhập viện. Điều này giúp theo dõi liên tục và can thiệp kịp thời suy hô hấp cũng như tiến hành chẩn đoán và điều trị.

4. Con nhược cơ (bảng 2) là một cấp cứu nội khoa được đặc trưng bởi suy hô hấp do yếu cơ hoành hoặc yếu cơ hầu họng dẫn đến sự hít thở. Con nhược cơ có thể xảy ra do phẫu thuật (sau mổ), nhiễm trùng cấp hoặc sau ngưng nhanh corticoids. Các bệnh nhân cần được theo dõi ở khoa hồi sức và theo dõi dung tích sống mỗi 2 giờ. Thay đổi khí máu động mạch có thể xảy ra tương đối muộn trong suy hô hấp do bệnh thần kinh cơ. Tiêu chuẩn để đặt nội khí quản là FCV < 15ml/kg (hoặc < 1lít ở người lớn có thể tạng trung bình), khởi khó trầm trọng do yếu cơ hầu họng hoặc thở quá mệt nhọc. Dù chưa chẩn đoán rõ ràng, cũng nên cấp cứu đường thở bằng nội khí quản, ổn định thông khí trước. Nếu bệnh nhân đang uống CEI, thuốc nên được tạm ngưng để loại trừ con cholinergic.

Bảng 2: Bệnh nhân nhược cơ khử cực cấp tính

Con nhược cơ	Con cholinergic
Kiệt sức về hô hấp	Đau quặn bụng
Tím	Tiêu chảy
Mạch và huyết áp tăng	Buồn nôn và nôn
Ít ho	Tăng tiết

Mất khả năng làm sạch chất tiết trong miệng bằng tay	Co đồng tử
Nói khó	Co giật bó cơ
Yếu	Toát mồ hôi
Cải thiện với edrophonium	Yếu
	Xấu hơn với edrophonium

5. Theo dõi và kiểm soát những yếu tố thúc đẩy như nhiễm trùng, rối loạn chuyển hóa (như đái tháo đường), bệnh tuyến giáp (cường hay nhược giáp đều có thể gây bộc phát nhược cơ).

6. Thuốc cần tránh trong bệnh nhược cơ: D-penicillamine, alfa-interferon, chloroquine, quinine, quinidine, procainamide và botulinum toxin. Kháng sinh nhóm aminoglycoside cũng cần tránh trừ khi thật cần thiết cho việc không chế nhiễm trùng. Fluoroquinolones (ciprofloxacin) và erythromycin cũng có tác dụng cản trở đáng kể dẫn truyền thần kinh cơ. Telithromycin (Ketek), một kháng sinh nhóm ketolide mới cũng đã có báo cáo ghi nhận gây yếu cơ ở bệnh nhân nhược cơ, không nên sử dụng. Các thuốc gây cản trở dẫn truyền thần kinh cơ như pancuronium và D-tubocurarine có thể gây liệt đáng kể và kéo dài ở những bệnh nhân nhược cơ. Các thuốc gây mê khử cực như succinylcholine cũng có thể có tác dụng kéo dài và không dùng dùng cho bệnh nhân nhược cơ.

F. CÁC HƯỚNG THỰC HÀNH

Điều trị phải tùy thuộc từng cá nhân. Song thị nhẹ và sụp mi có thể không quan trọng đối với nhiều bệnh nhân nhưng lại gây phiền toái cho phi công hoặc phẫu thuật viên. Với phác đồ điều trị chung, có thể bệnh nhân này có nhiều tác dụng phụ hơn bệnh nhân khác.

1. Yếu cơ nhẹ hoặc không đáng kể, khu trú hay toàn thể, có thể được kiểm soát bằng pyridostigmine.

2. Yếu cơ trung bình hoặc nặng, khu trú hay toàn thể, giai đoạn đầu có thể kiểm soát bằng CEI. Thậm chí nếu các triệu chứng được kiểm soát đầy đủ, những bệnh nhân dưới 55 tuổi nên được phẫu thuật cắt tuyến ức sớm (trong năm đầu tiên). Với những bệnh nhân lớn tuổi hơn, cắt tuyến ức thường không được thực hiện trừ khi bệnh nhân có u tuyến ức. Cắt tuyến ức được thực hiện ở trung tâm có kinh nghiệm để lấy hoàn toàn tuyến ức. Tất cả các bệnh nhân có u tuyến ức (trên CT scan ngực) nên được cắt tuyến ức, thậm chí nếu bệnh nhân chỉ có triệu chứng nhược cơ nhẹ. Nếu không có u tuyến ức, những bệnh nhân nhược cơ thể mất không cần phải cắt tuyến ức.

3. Nếu các triệu chứng không kiểm soát được hoàn toàn bằng CEI, các thuốc ức chế miễn dịch được sử dụng. Corticosteroid là nhóm có hiệu quả nhất về lâu dài. Nếu bệnh nhân nặng, tiến triển nhanh hoặc triệu chứng đe dọa tính mạng thì dứt khoát phải quyết định dùng corticosteroids. Những bệnh nhân bị mất khả năng làm việc nhưng triệu chứng ổn định có thể thay corticosteroids bằng mycophenolate mofetil, đặc biệt là những bệnh nhân gặp bất lợi khi dùng corticosteroids (như quá cân, đái tháo đường hoặc bất lợi về thẩm mỹ).

4. Thay huyết tương hoặc IVIG được chỉ định trong những trường hợp:

a. Con nhược cơ sắp xảy ra, diễn tiến nhanh, đe dọa tính mạng hoặc con nhược cơ thật sự, đặc biệt là có đặt nội khí quản kéo dài và thông khí cơ học.

b. Ổn định bệnh nhược cơ trước phẫu thuật (như trước phẫu thuật cắt tuyến ức hoặc các phẫu thuật khác) đối với những bệnh nhân khó kiểm soát triệu chứng.

c. Khó kiểm soát bằng các phương pháp điều trị khác.

5. Nếu các điều trị trên thất bại, dùng mycophenolate, azathioprine hoặc cyclosporine.

6. Nếu bệnh nhân vẫn đáp ứng kém dù với các trị liệu thích hợp, nên chỉ định chụp lại CT scan ngực để tầm soát tuyến ức. Một số bệnh nhân cải thiện sau khi “phẫu thuật cắt tuyến ức lại”. Kiểm tra lại các vấn đề nội khoa khác (như đái tháo đường, bệnh tuyến giáp, nhiễm trùng, các bệnh tự miễn kết hợp).

7. Nên chuyển tất cả những bệnh nhân được nghi ngờ là nhược cơ đến bác sĩ thần kinh hoặc các trung tâm chuyên về bệnh thần kinh cơ, đặc biệt là những bệnh nhân đã có biến chứng hoặc thất bại trong điều trị.

G. MỘT SỐ THỂ LÂM SÀNG KHÁC

1. Nhược cơ sơ sinh thoáng qua:

xảy ra ở 10 – 15% trẻ được sinh ra bởi những người mẹ bị nhược cơ tự miễn. Trong những ngày đầu tiên sau sinh, trẻ khóc hoặc bú yếu, mềm nhũng và trong một số trường hợp, phải thông khí cơ học. Các trường hợp này do kháng thể của mẹ qua nhau ở giai đoạn cuối của thai kỳ. Khi những kháng thể này được thay thế bởi kháng thể của của bé, triệu chứng sẽ thoái lui dần, thường trong một vài tuần, và sau đó bé bình thường lại. Những bé yếu cơ trầm trọng được điều trị với pyridostigmine 1 – 2mg/kg mỗi 4 giờ.

2. Nhược cơ bẩm sinh: xảy ra ở nhóm bệnh tiếp hợp thần kinh cơ di truyền. Những bệnh nhân này có triệu chứng yếu cơ toàn thân kéo dài tương đối lâu và do đó, bệnh nhân không đáp ứng với liệu pháp miễn dịch (steroids, cắt tuyến ức và thay huyết tương). Hầu hết những bệnh nhân này đáp ứng CEI. Mặc dù có nhiều nhóm nhược cơ bẩm sinh được công bố, một số được chú ý nhiều hơn do có liên quan đến điều trị chuyên biệt.

Hội chứng nhược cơ bẩm sinh kênh nhanh (*fast channel congenital myasthenia syndrome*) có khuynh hướng ổn định và tiến triển chậm nhưng thường đáp ứng rất tốt với liệu pháp phối hợp 3,4-diaminopyridine (tăng cường phóng thích acetylcholine) và pyridostigmine (giảm chuyển hóa acetylcholine).

Hội chứng nhược cơ bẩm sinh kênh chậm (*congenital slow channel myasthenia syndrome*) diễn tiến đặc biệt xấu trong vài năm do tiến triển bệnh cơ ở tằm tận cùng. Mặc dù các CEI làm nặng thêm triệu chứng nhưng quinidine và fluoxetine thì có hiệu quả điều trị do có khả năng làm giảm thời gian mở kênh thụ thể acetylcholine.

Hội chứng nhược cơ bẩm sinh kết hợp với khiếm khuyết thụ thể acetylcholine (*congenital myasthenia syndrome associated with acetylcholine receptor deficiency*) có khuynh hướng tương đối không tiến triển và có thể cải thiện nhẹ khi trẻ lớn. Rối loạn này đặc biệt đáp ứng với điều trị triệu chứng bằng pyridostigmine và/hoặc 3,4-diaminopyridine. 27 Ephedrine cũng có hiệu quả trong một số trường hợp.

Bệnh nhân với khiếm khuyết men acetylcholinesterase tằm tận cùng (*Patients with endplate acetylcholinesterase deficiency*) thường xảy ra ở trẻ em hoặc thiếu niên với yếu cơ toàn thân, kém phát triển cơ, phản xạ ánh sáng của đồng tử chậm và không đáp ứng

hoặc xấu hơn khi điều trị với CEI. Không có liệu pháp nào có hiệu quả lâu dài được ghi nhận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alfred Jaretzki III, Kenneth M. Steinglass. and Joshua R. Sonett, Thymectomy in the Management of Myasthenia Gravis SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004. 49-65
2. Benjamin W. Hughes, Maria Luisa Moro De Casillas, Pathophysiology of Myasthenia Gravis. SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004 P 20-30
3. C. Michel Harper, Congenital Myasthenic Syndromes SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004. 110-123
4. David S. Saperstein, and Richard J. Barohn, Management of Myasthenia Gravis SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004. 42-57
5. Emma Ciafaloni, and Janice M. Massey, The Management of Myasthenia Gravis in Pregnancy. SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004. 34-65
6. Francis X. Dillon, M.D, Anesthesia Issues in the Perioperative Management of Myasthenia Gravis, SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004
7. Group MGCS. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;56:1157–1163.
8. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29:484–505.
9. Kaminski H. Myasthenia gravis. In: Katirji B, Kaminski H, Preston D, Ruff R, Shapiro B, eds. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*. Boston, Butterworth Heinemann, 2002, pp. 916–930.
10. Kenneth A. Kesler, and Patrick J. Loehrer, Sr. Thymoma: Current Medical and Surgical Management, SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004 64-78
11. Lawrence H. Phillips II, The Epidemiology of Myasthenia Gravis. SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1. 2004 17-23
12. Matthew N. Meriggioli, and Donald B. Sanders, Myasthenia Gravis: Diagnosis SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004 35-57
13. Vern C. Juel, Myasthenia Gravis: Management of Myasthenic Crisis and Perioperative Care SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004. 74-89.
14. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: A review of a 20-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 2009;38:497–537.
15. P. Ian Andrews, M.B.B.S., F.R.A.C.P. Autoimmune Myasthenia Gravis in Childhood, SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1. 2004 102-145
15. Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, et al. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992;42:1888–1893.
16. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 2010;50:1778–1783.

17. Sanders D, Howard F Jr. Disorders of neuromuscular transmission. In: Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C, eds. *Neurology in Clinical Practice*. Boston, Butterworth Heinemann, 2000, pp. 2167–2185.
18. Wu JM, Wu B, Miagkov A, Adams RN, Drachman DB. Specific immunotherapy of experimental myasthenia gravis in vitro: the “guided missile” strategy. *Cell Immunol* 2010;208:137–147.
19. Vern C. Juel, M.D Myasthenia Gravis: Management of Myasthenic Crisis and Perioperative Care. SEMINARS IN NEUROLOGY/VOLUME 24, NUMBER 1 2004