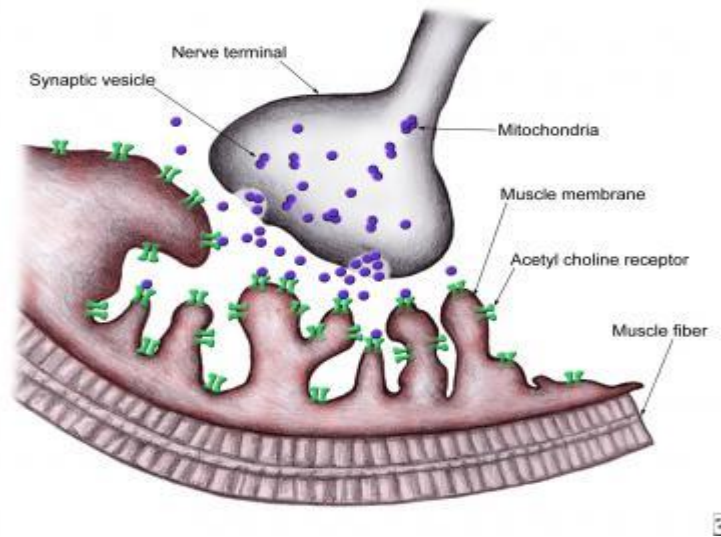


Câu hỏi và trả lời về nhược cơ (Myasthenia Gravis)

1. Bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Myasthenia gravis (MG) là một rối loạn tự miễn dịch mắc phải, tương đối hiếm gặp gây ra bởi trung gian kháng thể ức chế chất dẫn truyền thần kinh cơ hậu quả là yếu cơ. Cuộc tấn công tự miễn xảy ra khi các tự kháng thể hình thành chống lại các thụ thể nicotinic acetylcholine sau synap của tiếp hợp thần kinh cơ. Mặc dù mục tiêu chính của cuộc tấn công tự miễn trong hầu hết các trường hợp là thụ thể acetylcholine nicotinic của cơ vân (nAChR), các đích kháng nguyên khác là thành phần của tiếp hợp thần kinh cơ (NMJ) cũng được xác định.



2. Độ chính xác chẩn đoán của xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể acetylcholine (AChR) đối với bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể acetylcholine (AChR) để chẩn đoán MG có đặc điểm sau:

- Độ đặc hiệu cao (lên tới 100%)
- Dương tính ở 85% bệnh nhân mắc MG toàn thể
- Chỉ dương tính ở 50% bệnh nhân MG thể mắt đơn thuần

3. Các đặc điểm lâm sàng của nhược cơ (MG) là gì?

Lâm sàng của MG có các đặc điểm sau:

- Dấu hiệu lâm sàng MG là sự hiện diện của yếu cơ dao động làm xấu đi khi hoạt động và cải thiện khi nghỉ ngơi
- 50% đến 85% bệnh nhân mắc MG có triệu chứng ở mắt có hoặc không có yếu cơ toàn thể

- 50% đến 60% bệnh nhân MG ban đầu có sự tham gia cơ mắt đơn thuần sẽ phát triển thành yếu cơ toàn thể trong vòng 3 năm sau khi xuất hiện triệu chứng
- Bệnh vẫn duy trì ở mắt chỉ trong 15% đến 25% trong suốt diễn tiến bệnh.
- Khoảng 20% bệnh nhân mắc MG có thể có triệu chứng hành tủy nổi bật
- Yếu cơ hành tủy cũng phổ biến, cùng với yếu cơ duỗi và gấp đầu
- Yếu chi nặng ở gốc chi hơn ngọn chi
- Yếu cơ chân tay đơn thuần xuất hiện ở khoảng 5% bệnh nhân
- Yếu cơ tiến triển từ nhẹ đến nặng hơn sau nhiều tuần hoặc nhiều tháng, với sự trầm trọng và thuyên giảm

4. Những yếu tố nào kích hoạt hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng trầm trọng ở bệnh nhược cơ (MG)?

Các yếu tố sau đây có thể kích hoạt hoặc làm trầm trọng thêm:

- Thời tiết ẩm áp
- Phẫu thuật
- Tiêm chủng
- Cảm xúc căng thẳng (Emotional stress)
- Hành kinh (Menstruation)
- Nhiễm virus
- Giảm ức chế miễn dịch
- Thời kỳ mang thai và sau sinh
- Bệnh nội khoa mãn tính (tim, thận, tự miễn, v.v.) nặng hơn
- Thuốc (ví dụ, bretylium, quinine, thuốc chẹn kênh calci, d-penicillamine, prednison liều cao, magneisum)

5. Phân loại của nhược cơ (MG) là gì?

Myasthenia Gravis Foundation of America phân loại lâm sàng chia MG thành 5 lớp (class) chính và một số lớp phụ:

- Class I: Bất kỳ yếu cơ mắt; có thể có yếu cơ nhắm mắt; tất cả các cơ khác bình thường
- Class II: Yếu nhẹ ảnh hưởng đến các cơ khác ngoài cơ mắt; cũng có thể có yếu cơ mắt ở bất kỳ mức độ nghiêm trọng
 - o Class IIa: Chủ yếu ảnh hưởng đến chi, cơ trực hoặc cả hai; cũng có thể có sự tham gia ít hơn của cơ hầu họng
 - o Class IIb: Chủ yếu ảnh hưởng đến hầu họng, cơ hô hấp hoặc cả hai; cũng có thể có sự tham gia ít hơn hoặc bằng nhau của chi, cơ trực hoặc cả hai
- Class III: Yếu vừa phải ảnh hưởng đến các cơ khác ngoài cơ mắt; cũng có thể có yếu cơ mắt ở bất kỳ mức độ nghiêm trọng
 - o Class IIIa: Chủ yếu ảnh hưởng đến chi, cơ trực hoặc cả hai; cũng có thể có sự tham gia ít hơn của cơ hầu họng
 - o Class IIIb: Ảnh hưởng chủ yếu đến hầu họng, cơ hô hấp hoặc cả hai; cũng có thể có sự tham gia ít hơn hoặc bằng nhau của chi, cơ trực hoặc cả hai
- Class IV: Yếu cơ nghiêm trọng ảnh hưởng đến các cơ khác ngoài cơ mắt; cũng

có thể có yếu cơ mắt ở bất kỳ mức độ nghiêm trọng

o Class IVa: Chủ yếu ảnh hưởng đến chi, cơ trực hoặc cả hai; cũng có thể có sự tham gia ít hơn của cơ hầu họng

o Class IVb: Chủ yếu ảnh hưởng đến hầu họng, cơ hô hấp hoặc cả hai; cũng có thể có sự tham gia ít hơn hoặc bằng nhau của chi, cơ trực hoặc cả hai

• Class V: Được xác định bởi nhu cầu đặt nội khí quản, có hoặc không có thở máy, trừ khi được sử dụng thường quy trong hậu phẫu. Việc sử dụng ống truyền dinh dưỡng mà không đặt nội khí quản xếp bệnh nhân vào lớp IVb

6. Điều gì có thể gây ra xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể acetylcholine (AChR) dương tính giả khi đánh giá bệnh nhược cơ (MG)?

Kết quả xét nghiệm kháng thể kháng AChR dương tính giả đã được báo cáo ở những bệnh nhân sau:

- Thymoma không có MG
- Hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton
- Ung thư phổi tế bào nhỏ
- Viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng penicillamine
- 1-3% dân số trên 70 tuổi

7. Những xét nghiệm kháng thể nào hữu ích trong việc đánh giá nhược cơ (MG)?

- Kháng thể kháng MuSK (hiện diện ở khoảng một nửa số bệnh nhân có kết quả âm tính với kháng thể kháng AChR)
- Kháng thể kháng protein 4 liên quan đến lipoprotein (lipoprotein-related protein 4, LRP4)

- Kháng thể chống agrin
- Kháng thể chống cơ vân (Antistriational antibody) (hiện diện ở hầu hết các bệnh nhân mắc u tuyến ức và MG, cũng như ở một nửa số bệnh nhân MG khởi phát từ 50 tuổi trở lên)
- Kháng thể chống cortactin

8. Những chẩn đoán hình ảnh nào được thực hiện trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG)?

- X quang phổi có thể xác định u tuyến ức là một khối ở trung thất trước
- Chụp cắt lớp vi tính ngực rất quan trọng để xác định hoặc loại trừ u tuyến ức hoặc tuyến ức lớn (thymic enlargement) trong tất cả các trường hợp của MG
- Trong MG mất hoàn toàn, hình ảnh cộng hưởng từ của não và hốc mắt rất hữu ích để đánh giá các tổn thương khối chèn ép các dây thần kinh sọ hoặc một tổn thương ở não có thể giả dạng là MG mất
- Nghiên cứu điện sinh lý (kích thích thần kinh lặp lại và điện cơ đơn sợi)

9. Vai trò tuyến ức trong nhược cơ ?

Vai trò của tuyến ức trong bệnh sinh của MG không hoàn toàn rõ ràng, nhưng 75% bệnh nhân MG có một số mức độ bất thường của tuyến ức (ví dụ, tăng sản hoặc u tuyến ức). Các nghiên cứu mô bệnh học đã chỉ ra nổi bật các trung tâm mầm bệnh (prominent germinal centers). Các tế bào Epithelial myoid thường có trong tuyến ức giống với các tế bào cơ vân và chiếm AChR trên bề mặt màng của chúng. Những tế bào này có thể trở thành kháng nguyên bằng cách bắt chước phân tử và gây ra một cuộc tấn công tự miễn vào thụ thể Ach nicotinic ở tấm tận cùng của cơ. *(Histopathologic studies have shown prominent germinal centers. Epithelial myoid cells normally present in the thymus resemble skeletal muscle cells and possess AChRs on their surface membrane. These cells may become antigenic by molecular mimicry and unleash an autoimmune attack on the muscular endplate nicotinic AchRs)*

10. Khi nào bệnh nhân có triệu chứng bệnh nhược cơ (MG)?

Bệnh nhân có triệu chứng khi số lượng AChR giảm xuống còn khoảng 30% so với bình thường. Các thụ thể cholinergic của cơ trơn và cơ tim có tính kháng nguyên khác với cơ vân và thường không bị ảnh hưởng bởi bệnh. Việc giảm số lượng AChR sau synapse được cho là do quá trình tự miễn dịch, theo đó các kháng thể chống AChR được sản xuất và ngăn chặn AchR.

Cơ chế chính xác của việc mất dung nạp miễn dịch đối với AChR, một loại tự kháng nguyên, không được hiểu rõ. MG có thể được coi là một bệnh qua trung gian tế bào B, trong đó nó xuất phát từ kháng thể (sản phẩm tế bào B) chống lại AChR. Tuy nhiên, tầm quan trọng của các tế bào T trong sinh bệnh học của MG ngày càng trở nên rõ ràng. Tuyến ức là cơ quan trung tâm trong miễn dịch qua trung gian tế bào T và bất thường về tuyến ức như tăng sản tuyến ức hoặc u tuyến ức được công nhận ở bệnh nhân nhược cơ

11. Bệnh nhược cơ huyết thanh âm tính (MG) là gì?

Bệnh nhân không có kháng thể kháng AChR được coi là MG huyết thanh âm tính (seronegative MG, SNMG). Những bệnh nhân này thường có tự kháng thể (IgG4) muscle-specific kinase (MuSK). Chúng không kích hoạt bổ thể (activate complement), không giống như AChR-abs. MuSK đóng một vai trò quan trọng trong việc biệt hóa sau synap và phân cụm AChR tại NMJ để thúc đẩy dẫn truyền thần kinh cơ hiệu quả. Tự kháng thể MuSK là mầm bệnh và điều này được chứng minh bằng các nghiên cứu tiêm chủng thụ động và chủ động ở động vật. Có khả năng tự kháng thể MuSK phá vỡ sự tương tác giữa MuSK và LRP4 và collagen Q. Bệnh nhân có kháng thể kháng MuSK chủ yếu là phụ nữ, có xu hướng khởi phát bệnh trong thập kỷ thứ ba hoặc thứ tư. Yếu liệt mắt hành tủy (oculobulbar) nổi bật với chứng nói khó. Bệnh teo cơ mặt và lưỡi đã được báo cáo trong bệnh kéo dài. Nó thường bị nhầm lẫn với xơ cứng cột bên teo cơ hành tủy (bulbar amyotrophic lateral sclerosis, ALS). Một nhóm khác đã báo cáo những bệnh nhân biểu hiện ưu thế ở cổ (dropped head syndrome), vai và suy hô hấp. Cơ nhược cơ nặng dường như xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có kháng thể MuSK.

12. Tại sao nhược cơ (MG) ảnh hưởng đến cơ ngoại nhãn cầu (extraocular muscles) trước tiên?

Câu hỏi tại sao MG ảnh hưởng đến các cơ ngoại nhãn cầu trước tiên và chủ yếu vẫn chưa được trả lời. Câu trả lời có lẽ liên quan đến loại và phân phối NMJ trong ít nhất một số cơ bị ảnh hưởng bởi bệnh

13. Căn nguyên gây ra nhược cơ (MG)?

MG là vô căn ở hầu hết bệnh nhân. Mặc dù nguyên nhân chính đằng sau sự phát triển của nó vẫn chỉ là suy đoán, nhưng kết quả cuối cùng là xáo trộn điều chỉnh của hệ thống miễn dịch. MG rõ ràng là một bệnh tự miễn, trong đó kháng thể đặc hiệu đã được mô tả đầy đủ. Trong 90% trường hợp toàn thể, hiện diện IgG với AChR. Ngay cả ở những bệnh nhân không phát triển bệnh nhược cơ lâm sàng, kháng thể kháng AChR đôi khi có thể được chứng minh.

Bệnh nhân âm tính với kháng thể kháng AChR có thể dương tính với kháng thể kháng MuSK. Sinh thiết cơ của những bệnh nhân này cho thấy các đặc điểm bệnh cơ (myopathic features) với nổi bật các bất thường ty thể, trái ngược với các đặc điểm thần kinh và teo thường thấy ở bệnh nhân MG dương tính với kháng AChR. Sự tổn thương của ty thể có thể giải thích sự liên quan của oculobulbar trong anti-MuSK-positive MG.

Nhiều phát hiện đã được liên kết với MG. Ví dụ, những người có một số loại kháng nguyên bạch cầu của người (HLA) nhất định có khuynh hướng di truyền đối với các bệnh tự miễn. Sơ lược phức hợp tương thích mô học (The histocompatibility complex profile) bao gồm HLA-A1, -A3, -B7, -B8, -DRw3 và -DQw2 (mặc dù những điều này chưa được chứng minh là có liên quan đến MG thể mắt). Tuy nhiên, kiểu gen HLA (HLA genotyping) không được sử dụng thường xuyên trong đánh giá bệnh nhân nghi ngờ có MG.

Nhạy cảm với một kháng nguyên lạ có phản ứng chéo với thụ thể ACh nicotinic đã được đề xuất là nguyên nhân gây ra bệnh nhược cơ, nhưng chưa xác định được kháng nguyên kích hoạt.

14. Thuốc nào gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của bệnh nhược cơ (MG)?

Nhiều loại thuốc khác nhau có thể gây ra hoặc làm trầm trọng thêm các triệu chứng của MG, bao gồm những loại sau:

- Thuốc kháng sinh (ví dụ: aminoglycoside, polymyxin, ciprofloxacin, erythromycin và ampicillin)
- Penicillamine - Thuốc này có thể gây ra nhược cơ thực sự, với chuẩn độ kháng thể kháng AChR tăng cao được thấy trong 90% trường hợp; tuy nhiên, yếu liệt là

nhẹ và hồi phục hoàn toàn có thể đạt được vài tuần đến vài tháng sau khi ngừng thuốc

- Thuốc ngăn chặn thụ thể beta-adrenergic (ví dụ: propranolol và oxprenolol)
- Lithium
- Magnesium
- Procainamide
- Verapamil
- Quinidine
- Chloroquine
- Prednisone
- Timolol (a topical beta-blocking agent used for glaucoma)
- Thuốc kháng cholinergic (ví dụ: trihexyphenidyl)
- Thuốc ngăn chặn thần kinh cơ (ví dụ, vecuronium và curare) - Nên sử dụng thận trọng những thuốc này cho bệnh nhân nhược cơ để tránh kéo dài thời gian block thần kinh cơ (neuromuscular blockade).
- Nitrofurantoin cũng có liên quan đến sự phát triển của MG mắt trong một báo cáo trường hợp; ngừng thuốc dẫn đến hồi phục hoàn toàn.
- Gây ra MG như một tác dụng phụ của liệu pháp miễn dịch ung thư
 - o Ipilimumab gây ra (chống CTLA4) MG
 - o Chất ức chế PD-1, PDL-1

15. Tỷ lệ bất thường tuyến ức trong bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Bất thường tuyến ức là phổ biến: Trong số bệnh nhân MG, 75% mắc bệnh tuyến ức, 85% bị tăng sản tuyến ức (thymic hyperplasia) và 10% - 15% u tuyến ức (thymoma). Các khối u ngoài tuyến ức (Extrathymic tumors) có thể bao gồm ung thư phổi tế bào nhỏ và bệnh Hodgkin. Bệnh cường giáp có ở 3-8% bệnh nhân MG và có mối liên quan đặc biệt với MG mắt

16. Tỷ lệ mắc (incidence) bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Tỷ lệ mới mắc của MG đã được ước tính là 2,1 đến 5,0 trên một triệu người mỗi năm và không thay đổi theo thời gian. Tuy nhiên, tỷ lệ lưu hành đã tăng lên từ những năm 1950 phù hợp với tỷ lệ tử vong giảm dần trong MG cũng như độ chính xác chẩn đoán được cải thiện. Theo các nghiên cứu khu vực được xác định từ năm 1990, tỷ lệ lưu hành dao động trong khoảng 7-20 trên 100.000. Khoảng 15% - 20% bệnh nhân bị MG có cơn MG trong đời, thường là trong vòng 2 năm đầu tiên chẩn đoán.

Năm mươi năm trước, ước tính tỷ lệ tử vong cơn MG dao động từ 50% đến 80%. Hiện tại, tỷ lệ tử vong tại bệnh viện nói chung là 2,2%, cao hơn trong cơn MG (4,47%). Tuổi già và suy hô hấp là những yếu tố dự báo tử vong.

17. Tỷ lệ mắc bệnh nhược cơ (MG) thay đổi theo độ tuổi như thế nào?

MG có thể xảy ra ở mọi lứa tuổi. Tỷ lệ mắc bệnh ở nữ cao nhất trong thập kỷ thứ sáu ba của cuộc đời, trong khi đó, tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới trong thập kỷ thứ sáu hoặc thứ bảy. Tuổi trung bình khởi phát là 28 tuổi ở nữ và 42 tuổi ở nam.

MG sơ sinh thoáng qua (Transient neonatal MG) xảy ra ở trẻ sơ sinh của những bà mẹ bị nhược cơ có kháng thể kháng AChR thông qua việc truyền IgG của nhau thai. Một số trẻ sơ sinh có thể bị nhược cơ sơ sinh thoáng qua do ảnh hưởng của các kháng thể này.

Hầu hết trẻ sơ sinh có mẹ bị nhược cơ đều có kháng thể kháng AChR khi sinh, nhưng chỉ có 10-20% phát triển MG sơ sinh. Điều này có thể là do tác dụng bảo vệ của alpha-fetoprotein, ức chế sự gắn kết của kháng thể chống AChR với AChR. Nồng độ kháng thể AChR trong huyết thanh cao của mẹ có thể làm tăng cơ hội mắc MG ở trẻ sơ sinh; do đó, hạ thấp huyết thanh mẹ trong thời kỳ tiền sản bằng plasmapheresis có thể hữu ích.

18. Tỷ lệ mắc bệnh nhược cơ (MG) thay đổi theo giới tính như thế nào?

Về kinh điển, tỷ lệ nữ so với nam toàn bộ là 3: 2, với tỷ lệ nữ chiếm ưu thế ở người trẻ tuổi (ví dụ: bệnh nhân từ 20-30 tuổi) và tỷ lệ nam giới tăng nhẹ ở người lớn tuổi (ví dụ: bệnh nhân lớn tuổi hơn 50 năm). Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy rằng với tuổi thọ tăng, nam giới sẽ bị ảnh hưởng với tỷ lệ tương tự như nữ giới. Ocular MG cho thấy ưu thế nam giới. Tỷ lệ nam nữ ở trẻ em mắc bệnh MG và tự miễn dịch khác là 1: 5. Bệnh nhược cơ MuSK được tìm thấy chủ yếu ở phụ nữ và có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất dưới 40 tuổi.

19. Dự đoán ảnh hưởng chủng tộc của bệnh nhược cơ là gì?

Sự khởi đầu của MG khi còn trẻ phổ biến ở người châu Á so với các chủng tộc khác. Tỷ lệ mắc MG hàng năm cao hơn ở phụ nữ da đen (0,01 trên 1000 người / năm) so với phụ nữ da trắng (0,009 trên 1000 người / năm) và người da trắng (0,008 trên 1000 người / năm) và đàn ông da đen (0,007 trên 1000 người / năm).

MG có thể được phân loại theo tuổi khởi phát, vị trí hoặc vị trí có liên quan đến NMJ, tình trạng huyết thanh học và bệnh lý tuyến ức liên quan. Điều này rất hữu ích trong chẩn đoán và quản lý. Ngoài ra, độ nhạy của các xét nghiệm chẩn đoán có thể rất tùy theo tuổi khởi phát, kháng thể cụ thể và liệu bệnh chỉ có ở mắt hay toàn thân.

Đại đa số bệnh nhân có MG qua trung gian miễn dịch, nhưng rất hiếm gặp hội chứng nhược cơ bẩm sinh không có cơ sở miễn dịch và không được sử dụng thuốc chống miễn dịch

20. Yếu tố nào có thể khiến các triệu chứng của bệnh nhược cơ (MG) trở nên trầm trọng hơn?

Các triệu chứng có thể xấu đi khi tiếp xúc với nhiệt độ quá cao hoặc căng thẳng về cảm xúc. Nhiễm trùng, bệnh toàn thân, mang thai, chu kỳ kinh nguyệt hoặc các loại thuốc ảnh hưởng đến dẫn truyền thần kinh cơ cũng có thể làm trầm trọng thêm bệnh nhược cơ. Bệnh nhân thường lên kế hoạch cho các hoạt động vào đầu ngày khi sức cơ của họ ở mức cao nhất

21. Các triệu chứng ít phổ biến hơn của bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Rối loạn chức năng cơ vòng ruột và bàng quang không phổ biến ở MG. Vì MG là một rối loạn ảnh hưởng đến các thụ thể nicotinic cholinergic, dysautonomia không xảy ra.

Trầm cảm có thể xảy ra khi các triệu chứng tiến triển và tàn phế, nhưng không phổ biến lắm. Khó khăn về nhận thức không gặp ở MG.

22. Triệu chứng nào là đặc điểm của bệnh nhược cơ dương tính với kháng MuSK?

Anti-MuSK-positive MG có một số đặc điểm lâm sàng khác với bệnh nhược cơ dương tính với kháng ACh-R phổ biến hơn. Nó xảy ra chủ yếu ở phụ nữ với khởi phát thường xảy ra vào thập kỷ thứ tư của cuộc đời. Tại Hoa Kỳ, phụ nữ Mỹ gốc Phi nhiều hơn. Bệnh nhân có kháng thể kháng MuSK có biểu hiện yếu cơ mặt vòm hầu (faciopharyngeal) nghiêm trọng với các biểu hiện nói khó và nuốt. Họ có thể bị teo cơ mặt và lưỡi và có thể giống ALS. Một số bệnh nhân bị yếu cơ hô hấp sớm và cổ, kèm theo khó thở và đau cổ. Hầu hết bệnh nhân MG dương tính với MuSK có rất ít các triệu chứng ở mắt. Cơ nhược cơ cũng phổ biến hơn.

23. Tỷ lệ yếu cơ vòm miệng (palatal muscles) ở bệnh nhân nhược cơ (MG) là bao nhiêu?

Yếu cơ vòm miệng có thể xảy ra ở khoảng 40% tổng số bệnh nhân. Nó có thể khiến giọng nói bị giảm âm(hypophonic) và gây ra nói giọng mũi (nasal twang). Tình trạng trào ngược thức ăn (đặc biệt là chất lỏng) ở mũi có thể xảy ra. Có thể ghi nhận tình trạng không thể mím môi hoặc huyết sáo, hoặc phồng má để chống lại sức đề kháng. Vì sự dẫn truyền thần kinh cơ thực sự có thể được cải thiện

nhờ nhiệt độ lạnh hơn, bệnh nhân lưu ý thức ăn lạnh và chất lỏng dễ nuốt hơn thức ăn và chất lỏng ấm.

24. Yếu cơ hàm được đặc trưng như thế nào trong bệnh nhược cơ (MG)?

Bệnh nhân MG gặp khó khăn khi nhai có thể biểu hiện yếu khả năng đóng hàm do yếu cơ cắn và yếu cơ thái dương(masseter and temporalis muscle.) Mặt khác, tình trạng mở hàm yếu do yếu cơ chân bướm (pterygoid muscle), hiếm khi gặp. Kiểu đóng hàm yếu và mở hàm tương đối mạnh là khá điển hình của MG (This pattern of weak jaw closure and relatively strong jaw opening is quite typical of MG). Thông thường, khả năng gập cổ yếu hơn duỗi cổ ở bệnh nhân MG, mặc dù đôi khi bệnh nhân sẽ có biểu hiện như đầu thấp xuống (head- drop) và yếu cơ duỗi cổ nghiêm trọng.

25. Yếu cơ hô hấp được đặc trưng như thế nào trong bệnh nhược cơ (MG)?

Yếu cơ hô hấp dẫn đến suy hô hấp cấp là một cấp cứu thần kinh cơ và có thể cần đặt nội khí quản ngay lập tức. Sự yếu của cơ liên sườn và cơ hoành có thể dẫn đến việc giữ lại carbon dioxide do giảm thông khí. Suy hô hấp thường xảy ra vào khoảng thời gian phẫu thuật (ví dụ, sau khi cắt tuyến ức) hoặc trong các giai đoạn sau của bệnh. Tuy nhiên, nó có thể là một đặc điểm xuất hiện ở khoảng 14-18% bệnh nhân MG. Cơ vòm hầu (pharyngeal muscles) yếu có thể làm xẹp đường thở trên. Cần theo dõi cẩn thận tình trạng hô hấp trong giai đoạn MG cấp. Negative inspiratory force (NIF), vital capacity (VC), và tidal volume phải được theo dõi cẩn thận. Việc dựa vào pulse oximetry để theo dõi tình trạng hô hấp có thể nguy hiểm. Trong giai đoạn đầu của giảm thông khí thần kinh cơ, carbon dioxide được giữ lại nhưng oxy trong máu động mạch được duy trì. Điều này có thể khiến bác sĩ cảm thấy an toàn giả tạo về tình trạng hô hấp của bệnh nhân.

Nhận thức, phối hợp vận động, cảm giác và phản xạ căng cơ bình thường ở bệnh nhân nhược cơ.

26. Những thao tác nào cần được đưa vào khám khi nghi ngờ mắc bệnh nhược cơ (MG)?

Các thao tác sau đây rất hữu ích để chẩn đoán MG:

Duy trì nhìn lên (upgaze) (60 đến 180 giây); dẫn đến sụp mi do mỏi cơ (fatigable ptosis) ở một hoặc cả hai mắt.

Việc nâng mi mắt bằng tay mi mắt sụp nhiều hơn có thể làm sụp mi xấu hơn mắt đối bên, một hiện tượng được gọi là chứng sụp mi tăng cường, hiện tượng này dựa trên Luật Herrings về sự phân bố thần kinh bằng nhau.

Việc nhắm chặt mí mắt liên tục có thể gây ra sự mỏi cơ của cơ vòng mắt (orbicularis oculi muscles), kết quả màng cứng trắng của mắt (white sclera of

the eye) từ từ trở nên rõ ràng dưới con mắt mở một phần. đây là “peek sign.” (“dấu hiệu nhìn trộm”).



Nhìn đôi mỗi cơ khi nhìn sang bên chăm chú (60 giây); dẫn đến nhìn đôi với các hình ảnh xuất hiện cạnh nhau.

Duy trì giang ra cánh tay(abduction) (120 giây); bệnh nhân không thể giơ tay lên được nữa, hoặc yếu đi rõ ràng khi thử nghiệm bằng tay sau đó.

Đếm to (1 đến 50): Làm tăng nói khó (mũi, lưỡi hoặc môi) và dẫn đến khó thở. Ban đầu, bệnh nhân nói có thể nghe tương đối rõ ràng nhưng sẽ ngày càng nói khó đến mức không thể hiểu được.

Yếu cơ thanh quản(laryngeal muscles) dẫn đến khàn giọng(hoarseness). Điều này có thể được khơi gợi bằng cách yêu cầu bệnh nhân phát ra âm thanh high-pitched (“eeee”)

Đếm lớn một lần thở (từ 1 đến 20) có thể không chỉ gây nói khó mà còn gây khó thở (dysarthria, dyspnea) và đưa ra gần đúng về dung tích sống (vital capacity). Nhân con số mà bệnh nhân có thể đạt được trong một lần thở với 100 (ví dụ: 20 x 100 = 2000 cc) sẽ cung cấp một ước tính hợp lý về dung tích sống.

Nâng chân liên tục khi nằm ngửa (90 giây): Bệnh nhân không thể giữ chân được nữa, hoặc yếu đi rõ ràng khi kiểm tra bằng tay sau đó.

Đứng lên lặp lại từ ghế mà không sử dụng tay (tối đa 20 lần lặp lại): Một mỗi sau nhiều lần thử. Tình trạng yếu sớm / nhẹ có thể gây ra động tác nghiêng quá mức về phía trước và “buttocks-first” maneuver

Test định lượng nhược cơ và các thang điểm tương tự bao gồm các phép đo sức cơ và độ mỏi cơ của mắt, hành não, hô hấp và tứ chi. Mặc dù được sử dụng hầu hết cho các thử nghiệm nghiên cứu, điểm test định lượng bệnh nhược cơ có thể được sử dụng trong thực hành lâm sàng để theo dõi bệnh nhân trong quá trình điều trị

27. Những bệnh tự miễn dịch kèm theo có thể có ở bệnh nhân nhược cơ (MG)?

MG là một rối loạn tự miễn dịch, và các bệnh tự miễn khác được biết là xảy ra thường xuyên hơn (13% –22%) ở bệnh nhân MG so với dân số nói chung. Một số bệnh tự miễn dịch xảy ra với tần suất cao hơn ở bệnh nhân MG là cường giáp, SLE, viêm khớp dạng thấp, xơ cứng bì(scleroderma), viêm loét đại tràng, bệnh Addison, thiếu máu ác tính(pernicious anemia), bất sản hồng cầu(red cell aplasia), hội chứng Sjogren và bệnh sarcoidosis. Cả hai bệnh đa dây thần kinh do viêm cấp tính và mãn tính đều đã được báo cáo ở những bệnh nhân mắc đồng thời MG. Các bệnh lý kênh (channelopathies) tự miễn khác nhau, bệnh thần kinh tự chủ có và không bệnh não kèm theo MG và u tuyến ức cũng đã được báo cáo.

MG và bệnh cơ do viêm nhiễm gặp trong 5% trường hợp. Hầu hết những bệnh nhân này có u tuyến ức có hoặc không kèm theo viêm cơ tim. Mô bệnh học cho thấy tế bào khổng lồ hoặc viêm cơ dạng u hạt (granulomatous myositis). CK tăng cao (không thấy ở MG) thường thấy.

MG và u tuyến ức cũng được báo cáo là có liên quan đến neuromyotonia hoặc Isaac's syndrome, rippling muscle disease, và stiff-person syndrome.

Kiểm tra da và khớp kỹ lưỡng có thể giúp chẩn đoán bất kỳ bệnh nào cùng tồn tại này. Nhịp tim nhanh hoặc lộ nhãn(exophthalmos) khả năng cường giáp, có thể xuất hiện ở 10-15% bệnh nhân MG. Điều này rất quan trọng vì ở những bệnh nhân cường giáp, tình trạng yếu cơ có thể không cải thiện nếu chỉ điều trị MG.

28. Vai trò của xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể (AChR) trong việc đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Xét nghiệm kháng thể kháng thụ thể acetylcholine (AChR) đáng tin cậy để chẩn đoán bệnh nhược cơ tự miễn (MG). Nó có độ đặc hiệu cao (100%, theo Padua và cộng sự). Kết quả là dương tính ở 90% bệnh nhân MG toàn thể nhưng chỉ ở 50-70% những người MG thể mắt; do đó âm tính giả thường gặp trong các trường hợp MG đơn thuần ở mắt. Tuy nhiên, chúng có thể hiện diện tại NMJ, vị trí phát sinh bệnh lý, và có tính chất nhân quả, nhưng có thể không phát hiện được trong huyết thanh ở giai đoạn đầu của bệnh.

Kháng thể kháng AChR chủ yếu là IgG1 và IgG3. Chúng hoạt hóa bổ thể, dẫn đến hình thành phức hợp tấn công màng, dẫn đến tổn thương NMJ dưới dạng đơn giản hóa các nếp gấp nối liền sau synap, loại bỏ AChR khỏi màng và mở rộng khe synapse. *(They effectively activate complement, leading to the formation of the membrane attack complex resulting in damage to the NMJ in the form of simplification of postsynaptic junctional folds, removal of AChR from the membrane, and widening of the synaptic cleft).*

29. Vai trò của kháng thể chống cơ vân (anti-SM) trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Kháng thể chống cơ vân (anti-striated muscle (anti-SM) Ab) đề cập đến một nhóm các kháng thể chống lại các thành phần của cơ vân bao gồm titin, thụ thể ryanodine, myosin và alpha-actin. Anti-SM Ab hiện diện ở khoảng 70–80% bệnh nhân u tuyến ức và MG dưới 40 tuổi, 30% bệnh nhân người lớn mắc bệnh MG không u và 24% bệnh nhân u tuyến ức không có MG. Do đó, kết quả xét nghiệm dương tính sẽ giúp tìm kiếm u tuyến ức ở những bệnh nhân dưới 40 tuổi. Ở những người trên 40 tuổi, kháng-SM Ab có thể xuất hiện mà không có u tuyến ức. Không giống như kháng thể AChR, kháng thể chống cơ vân có thể có giá trị trong việc theo dõi diễn biến bệnh. Sự tồn tại hoặc tái phát của hiệu giá cao kháng thể này có thể cho thấy sự cắt bỏ không hoàn toàn hoặc sự tái phát của u tuyến ức tương ứng.

30. Vai trò của kháng thể kháng agrin trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Khoảng 80–90% bệnh nhân MG phát hiện trong huyết thanh kháng thể chống lại AChR với 40–70% bệnh nhân còn lại dương tính với kháng thể chống MuSK và 2–50% với kháng thể kháng LRP4. Điều này sẽ để lại khoảng 2–5% bệnh nhân MG âm tính ba loại, tức là, không có kháng thể phát hiện chống lại bất kỳ tự kháng nguyên đã biết nào (AChR, MuSK hoặc LRP4) tại NMJ. Sự hiện diện kháng thể agrin trong bệnh nhân MG với ‘triple seronegative’ đề nghị agrin có thể là một kháng nguyên mới ở một số bệnh nhân MG triple seronegative

31. Xét nghiệm nào được sử dụng để xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh nhược cơ (MG)?

Chuẩn độ huyết thanh (serum titer) của các kháng thể kháng thụ thể acetylcholine không tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh. Giá trị của chúng chủ yếu là trong chẩn đoán ban đầu, hoặc trong trường hợp điều chỉnh kháng thể (modulating antibodies) như một dấu hiệu tiềm năng cho u tuyến ức. Không giống như anti-AChR-abs, dường như có mối tương quan giữa chuẩn độ chống MuSK, mức độ nghiêm trọng của bệnh và việc áp dụng liệu pháp điều chỉnh miễn dịch.

32. Ý nghĩa của việc tìm anti-acetylcholine receptor (AChR) ab liên kết trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì? *(What is the significance of finding binding anti-acetylcholine receptor (AChR) ab in the evaluation of myasthenia gravis (MG)*

Độ nhạy 88% –93% đối với MG toàn thể và 50% –71% đối với MG mắt. Dương tính giả rất hiếm và có thể gặp ở u tuyến ức không có MG, Hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton (LEMS), graft-versus-host-disease (GVHD), bệnh gan tự miễn, ung thư tế bào nhỏ, viêm khớp dạng thấp được điều trị bằng d-penicillamine, và bệnh thần kinh vận động. Yếu tố cần thiết là xác định kiểu hình (identical phenotype) trong bệnh nhân có và không có anti-AChR-ab (liên kết).

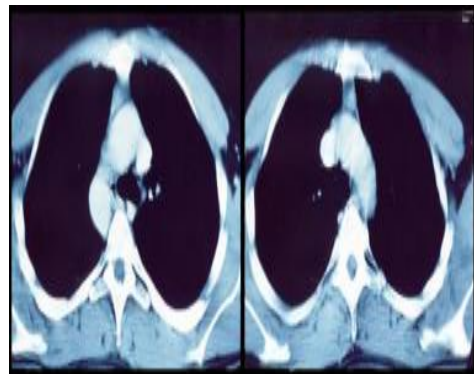
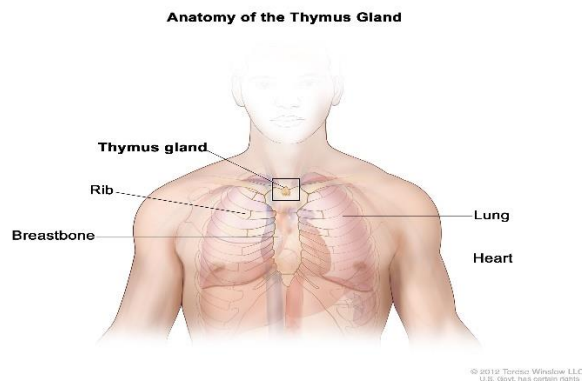
33. Vai trò của kháng thể anti-muscle-specific kinase (MuSK) trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì? (*What is the role of anti-muscle-specific kinase (MuSK) antibodies in the evaluation of myasthenia gravis (MG)?*)

Khoảng một nửa số bệnh nhân có kết quả âm tính với kháng thể kháng AChR (MG huyết thanh âm tính) có thể có kết quả xét nghiệm dương tính với kháng thể muscle-specific kinase (MuSK), một thụ thể tyrosine kinase cần thiết cho sự phát triển các tiếp hợp thần kinh cơ. Những bệnh nhân này có thể đại diện cho một nhóm MG tự miễn khác biệt, thể hiện một số đặc điểm chung khác với bệnh nhân dương tính với kháng AChR.

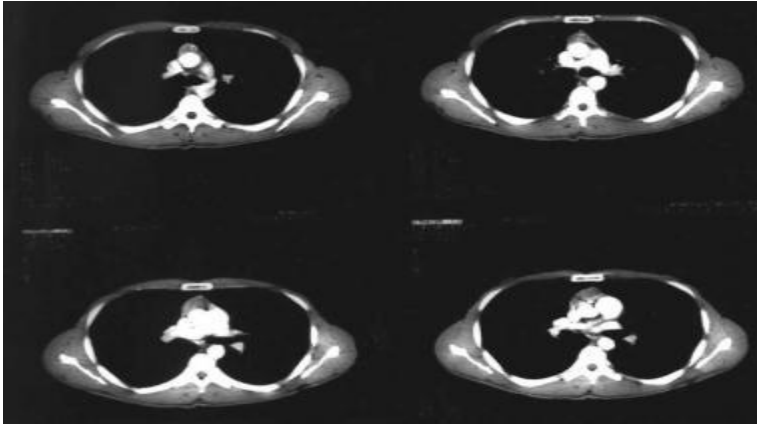
Những người dương tính với Anti-MuSK có xu hướng yếu cơ hành não rõ rệt hơn và có thể bị teo lười và mất. Họ có thể có cổ, vai và liên quan đến hô hấp mà không bị yếu cơ mắt. Họ cũng ít có khả năng đáp ứng với các chất ức chế acetylcholine esterase (AChE) và các triệu chứng của họ thực sự có thể tồi tệ hơn khi dùng những loại thuốc này

34. Vai trò của chẩn đoán hình ảnh trong việc đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Chụp X quang (plain anteroposterior and lateral views) có thể xác định u tuyến ức như một khối trung thất trước. X quang phổi âm tính không loại trừ u tuyến ức nhỏ hơn, trong trường hợp này cần phải chụp cắt lớp vi tính lồng ngực (CT). Chụp CT ngực nên được thực hiện để xác định hoặc loại trừ u tuyến ức hoặc phì đại tuyến ức trong tất cả các trường hợp MG (xem các hình ảnh bên dưới). Đặc biệt ở những người lớn tuổi



Chụp CT ngực và trung thất cho thấy u tuyến ức ở bệnh nhân nhược cơ.



Chụp CT ngực cho thấy một khối u trung thất trước (u tuyến ức) ở một bệnh nhân mắc bệnh nhược cơ.

Điều cần thiết là phải loại trừ các tổn thương khối chèn ép các dây thần kinh sọ ở MG mắt nghiêm trọng. CT hoặc tốt nhất là chụp cộng hưởng từ (MRI) não và hốc mắt được chỉ định. Ích lợi khi chẩn đoán MG không được xác định và để loại trừ các nguyên nhân khác gây ra thiếu hụt dây thần kinh sọ. MRI có thể đánh giá các tổn thương trong ổ mắt hoặc trong sọ, bệnh lý màng não nền hoặc MS (multiple sclerosis)

35. Vai trò của chẩn đoán điện trong việc đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Không được bỏ qua các nghiên cứu thường quy về dẫn truyền thần kinh vận động và cảm giác (NCS) trước khi bắt tay vào các nghiên cứu điện chứng minh có khiếm khuyết trong dẫn truyền thần kinh cơ. NCS thường quy được thực hiện để đảm bảo tính toàn vẹn của bất kỳ dây thần kinh nào sau đó sẽ được sử dụng trong kích thích thần kinh lặp lại (RNS). Sự giảm RNS có thể thấy trong các bệnh lý khác (neuropathies, motor neuron disease, inflammatory myopathies) và rối loạn trương lực cơ (myotonic disorders). Ít nhất một nghiên cứu về dẫn truyền vận động và cảm giác nên được thực hiện ở chi trên và chi dưới.

Biên độ điện thế hoạt động phức hợp cơ (Compound muscle action potentials, CMAP) phải ở mức bình thường, chỉ từ 3% đến 15% cho thấy CMAP có mức khuếch tán thấp. Nếu biên độ CMAP thấp hoặc ranh giới, lặp lại kích thích xa sau 10 giây tập luyện (exercise) để loại trừ rối loạn dẫn truyền NMJ trước synap như LEMS. Điện cơ kim thường quy của các cơ ở xa và cơ gần, đặc biệt là các cơ yếu có thể bộc lộ biên độ không ổn định hoặc nhỏ, thời gian ngắn, điện thế đơn vị vận động đa pha (polyphasic motor unit potentials) có hoặc không có kết tập (recruitment) sớm. Các đơn vị vận động không ổn định đại diện cho các sợi cơ bị chặn hoặc có điện thế hoạt động ở các khoảng thời gian khác nhau, dẫn đến MUAP thay đổi cấu hình từ xung động sang xung động (*Unstable motor units represent muscle fibers that are blocked or come into action potential at varying intervals, resulting in MUAPs that change in configuration from impulse to*

impulse). Fibrillation potentials và hoạt động tự phát bất thường khác không thấy trong rối loạn NMJ, ngoại trừ trường hợp ngộ độc thịt (botulism)

36. Các chẩn đoán điện nào được thực hiện trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG)?

2 test sau đây thường được thực hiện:

- Kích thích cơ lặp lại ở tần số 2-3 Hz, còn được gọi là kích thích thần kinh lặp lại (repetitive nerve stimulation, RNS)
- Điện cơ đơn sợi (Single-fiber electromyography, SFEMG), nhằm đánh giá block thần kinh cơ, độ rung và mật độ sợi (neuromuscular block, jitter, and fiber density)

SFEMG nhạy hơn RNS trong việc đánh giá MG. Tuy nhiên, về mặt kỹ thuật SFEMG khó hơn và phụ thuộc vào kinh nghiệm và kỹ năng của bác sĩ điện cơ. Do đó, RNS là xét nghiệm sinh lý thần kinh được thực hiện thường xuyên nhất về sự dẫn truyền thần kinh cơ.

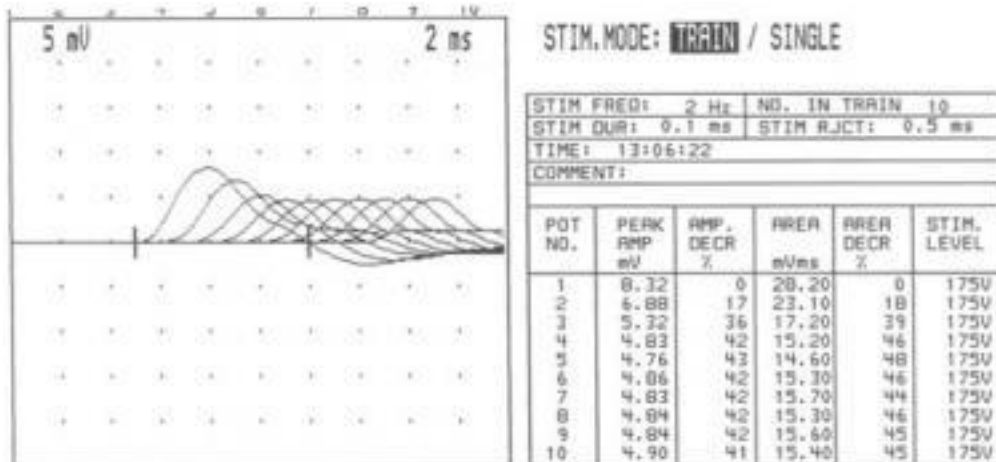
37. Vai trò của kích thích thần kinh lặp lại (RNS) trong việc đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

RNS là bất thường ở hơn 50% đến 70% bệnh nhân MG toàn thể nhưng thường bình thường ở bệnh nhân MG đơn thuần ở mắt. Trong thời gian RNS tần số thấp (1-5 Hz), acetylcholine (ACh) sẵn có tại chỗ trở nên cạn kiệt ở tất cả các tiếp hợp thần kinh cơ (NMJ), và do đó ít có sẵn để giải phóng ngay lập tức. Điều này dẫn đến điện thế sau synap (excitatory postsynaptic potentials, EPSP) nhỏ hơn.

Ở những bệnh nhân không có MG, tất cả các EPSP đều vượt ngưỡng để tạo ra điện thế hoạt động (tức là có hệ số an toàn). Không có thay đổi nào về CMAP được ghi nhận. Ở bệnh nhân MG, số lượng AChR giảm, làm giảm hệ số an toàn. Trong thời gian RNS, một số EPSP có thể không đạt đến ngưỡng, điều này dẫn đến sự giảm biên độ của CMAP.

Ở bệnh nhân nhược cơ, đáp ứng giảm dần (decremental response) này thường giảm tối đa ở đáp ứng thứ tư hoặc thứ năm, sau đó là xu hướng sửa chữa (xem hình ảnh bên dưới). Tốc độ kích thích 1-5 mỗi giây sẽ làm giảm biên độ từ 10% trở lên bởi điện thế hoạt động thứ tư hoặc thứ năm; bất kỳ sự sụt giảm nào trên 10% được coi là bất thường. Tốc độ kích thích phổ biến nhất sử dụng là 3 Hz

Bệnh nhân MG hiếm khi bị giảm đáp ứng ở cơ bình thường trên lâm sàng. Do đó, việc kiểm tra một cơ yếu ở gần cho kết quả tốt hơn so với kiểm tra một cơ xa không bị ảnh hưởng, ngay cả khi về mặt kỹ thuật thì dễ hơn. Kiểm tra cơ mắt (ví dụ: orbicularis oculi) rất hữu ích vì hầu hết bệnh nhân bị yếu mí mắt hoặc sụp mí. Kết quả RNS ít có khả năng dương tính ở bệnh nhân MG mắt. RNS ở mắt đặc biệt quan trọng để thực hiện trong nghi ngờ kháng MuSK MG do sự tham gia của cơ mắt và cơ vùng hành cao hơn nhiều so với cơ chi

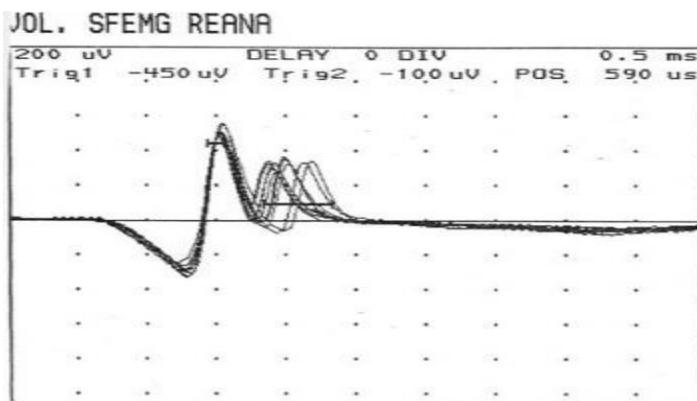


Kích thích dây thần kinh lặp đi lặp lại ở tần số 2 Hz cho thấy sự giảm dần biên độ của CMAP lên đến đáp ứng thứ tư (mất 42% biên độ), sau đó nó ổn định

38. Vai trò của điện cơ đơn sợi (SFEMG) trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

SFEMG cung cấp thước đo nhạy cảm nhất về bệnh nhược cơ. SFEMG bình thường của một cơ yếu về mặt lâm sàng loại trừ hiệu quả chẩn đoán MG. Điện cực kim đồng tâm và các điện cực kim đơn cực và lưỡng cực khác có thể ghi lại điện thế của đơn vị vận động đơn lẻ, nhưng chúng không thể phân biệt các sợi cơ riêng lẻ trong đơn vị vận động. Kim sợi đơn được sử dụng trong SFEMG, có bề mặt ghi nhỏ, cho phép ghi từ các sợi cơ riêng lẻ.

SFEMG có khả năng xác định độ rung (determining jitter) (tức là sự thay đổi của khoảng thời gian giữa các điện thế hoạt động của 2 sợi cơ liên tiếp trong cùng một đơn vị vận động) và mật độ sợi (fiber density) (tức là số lượng điện thế hoạt động của sợi đơn trong bán kính ghi của kim). Tăng độ rung (có hoặc không có sự ngăn chặn xung động) và mật độ sợi bình thường là dấu hiệu của khiếm khuyết dẫn truyền sợi thần kinh cơ (xem hình ảnh bên dưới).



Single-fiber electromyography showing so-called jitter phenomenon (second action potential wave group)

39. Lợi ích của điện cơ đơn sợi (SFEMG) trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Kiểm tra cơ yếu bằng SFEMG hữu ích hơn kiểm tra bằng RNS trong việc chứng minh sự dẫn truyền thần kinh cơ bất thường. SFEMG cho kết quả bất thường (SFEMG of the extensor digiti communis (EDC) yields abnormal results) ở 87% bệnh nhân mắc MG toàn thể. Kiểm tra cơ thứ hai làm tăng độ nhạy lên 99%.

Điều trị bằng thuốc ức chế AChR không bình thường hóa kết quả SFEMG. Các phát hiện SFEMG là bất thường ở gần như 100% bệnh nhân, trong khi phát hiện RNS là bất thường chỉ ở 44-65%. SFEMG là một thay thế tốt cho RNS ở bệnh nhân MG mắt; một nghiên cứu của Padua và cộng sự trên 86 bệnh nhân MG mắt cho thấy độ nhạy 100%. Tuy nhiên, SFEMG đòi hỏi kỹ thuật cao và phụ thuộc nhiều vào tay nghề. Ngoài ra, nó có độ đặc hiệu thấp hơn, và nó có thể cho kết quả dương tính trong các rối loạn thần kinh cơ khác.

40. Vai trò của xét nghiệm dược lý trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Ở bệnh nhân MG, số lượng AChR tại NMJ thấp, dẫn đến giảm số lượng tương tác giữa ACh và thụ thể của nó. ACh giải phóng từ các đầu dây thần kinh vận động được chuyển hóa bởi AChE. Kết quả là, sự ức chế AChE về mặt dược lý làm tăng nồng độ ACh tại NMJ, cải thiện cơ hội tương tác giữa ACh và thụ thể của nó. Edrophonium (tensilon) là một chất ức chế AChE tác dụng ngắn giúp cải thiện tình trạng yếu cơ ở bệnh nhân MG.

Test này đánh giá tình trạng yếu cơ (ví dụ, sụp mi, liệt vận nhãn một phần hoặc toàn bộ, và nắm chặt tay (forced hand grip) ở một nhóm cơ liên quan trước và sau khi tiêm edrophonium qua đường tĩnh mạch (IV). Việc mù đôi cả người khám và bệnh nhân làm tăng hiệu lực của xét nghiệm.

41. Thử nghiệm dược lý được thực hiện như thế nào trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG)?

Để thực hiện xét nghiệm, một kim bướm (butterfly needle) được đặt vào tĩnh mạch có thể tiếp cận được. Liều thử nghiệm 2 mg (0,2 mL) được sử dụng ban đầu, vì một số bệnh nhân cực kỳ nhạy cảm với liều thấp. Nếu không có phản ứng và không có tác dụng đủ mạnh được ghi nhận sau 30 giây, phần còn lại của thuốc 8 mg (0,8 mL) được tiêm với liều lượng 2 mg mỗi 10-15 giây. Nếu bệnh nhân có cải thiện khách quan (cải thiện ptosis hoặc liệt vận nhãn) hoặc một tác dụng phụ nghiêm trọng, xét nghiệm sẽ bị hủy bỏ. Xét nghiệm không được coi là dương tính nếu bệnh nhân báo cáo cảm thấy khỏe hơn. Nhịp chậm xoang do kích thích cholinergic tim quá mức là một biến chứng nghiêm trọng; do đó, một ống atropine nên có sẵn ở đầu giường hoặc trong phòng khám khi xét nghiệm được thực hiện.

Test này có thể cho cả kết quả âm tính giả và kết quả dương tính giả. Nó có độ nhạy thấp trong MG mắt; 50% bệnh nhân có các triệu chứng về mắt sẽ bị bỏ sót.

Mặt khác, các bệnh khác ngoài MG, chẳng hạn như bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) và tổn thương xoang hang, LEMS, ngộ độc thịt, hội chứng nhược cơ bẩm sinh và GBS có thể cho điểm dương tính. Test này đã được kết hợp với điện cơ (EMG) và ocular tonography (áp kế mắt) để tăng độ nhạy ở MG mắt; tuy nhiên, nó vẫn tạo ra kết quả âm tính giả và dương tính giả. Do đó, xét nghiệm edrophonium dương tính cho thấy sự dẫn truyền thần kinh cơ bất thường và không đặc hiệu tình trạng bệnh.

42. Vai trò của edrophonium trong đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Edrophonium đang được sử dụng kết hợp với test tầm soát xanh đỏ Lancaster (Lancaster red-green screen testing) để kiểm tra nhìn đôi. Hầu hết các bệnh nhân sẽ cho thấy sự cải thiện trong một số phạm vi nhìn chăm chú và xấu đi ở các hướng nhìn khác. Những bệnh nhân khác sẽ không đánh giá cao bất kỳ thay đổi nào. Sự kết hợp giữa edrophonium với electronystagmographic của optokinetic nystagmus, dường như có triển vọng để chẩn đoán MG mắt.

Nhiều bệnh nhân dùng edrophonium thêm vào nhịp tim chậm xoang có thể phản nản về fasciculations, borborygmi (sôi bụng), flatus (hơi), eructations (ợ hơi), nausea, vomiting, increased lacrimation và trong một số trường hợp nghiêm trọng là ngất do nhịp tim chậm và block tim thoáng qua.

43. Vai trò của xét nghiệm chườm đá trong việc đánh giá bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Test chườm đá (tức là đặt nước đá lên trên mi mắt) đã thu hút được sự quan tâm của các bác sĩ nhãn khoa để đánh giá sự cải thiện về chứng liệt và nhìn đôi ở MG mắt. Lý do đằng sau test này là việc làm mát có thể cải thiện khả năng truyền dẫn thần kinh cơ. Movaghar và Slavin đã đặt câu hỏi về tính hợp lệ của test bằng cách chứng minh rằng những bệnh nhân MG mắt thực sự cải thiện trong các test về lạnh, nóng và thay đổi giấc ngủ. Do đó, nghỉ ngơi có thể là nguyên nhân giúp cải thiện các dấu hiệu ở mắt. Cả test nước đá và test nghỉ ngơi đều nhạy và đặc hiệu ở MG mắt.

44. Những phát hiện mô học nào là đặc trưng của bệnh nhược cơ (MG)?

Khảo sát mô học thường quy không phải là một phần của việc đánh giá bệnh nhược cơ. Kính hiển vi quang học cho thấy các bất thường nhẹ, không đặc hiệu trên sinh thiết cơ bao gồm ưu thế sợi loại 1 hoặc teo sợi loại 2. Các nghiên cứu về mẫu sinh thiết cơ cho thấy NMJ của bệnh nhân MG chỉ có một phần ba số AChR so với những người bình thường. Cũng có những thay đổi về hình thái, chẳng hạn như đơn giản hóa kiểu gấp màng sau synap và tăng khoảng cách giữa đầu tận cùng thần kinh và màng cơ sau synap.

Lymphofollicular hyperplasia của tủy tuyến ức xảy ra ở 65% bệnh nhân MG và 15% bị u tuyến ức.

45. Tiên lượng của bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Với phương pháp điều trị hiện tại, kết hợp các thuốc ức chế cholinesterase, thuốc ức chế miễn dịch, thay huyết tương, liệu pháp miễn dịch và chăm sóc đặc biệt (ICU) (khi yêu cầu), hầu hết bệnh nhân MG đều có tuổi thọ gần như bình thường. Tỷ lệ tử vong hiện nay là 3-4%, với các yếu tố nguy cơ chính là tuổi trên 40, tiền sử bệnh tiến triển ngắn và u tuyến ức; so trước đây, cao tới 30-40%. Trong hầu hết các trường hợp, thuật ngữ gravis (nặng) bây giờ là dùng sai.

Bệnh tật là kết quả của sự tổn thương sức cơ không liên tục, có thể gây hít, tăng tỷ lệ viêm phổi, té ngã, thậm chí suy hô hấp nếu không được điều trị. Ngoài ra, thuốc dùng để kiểm soát bệnh có thể tạo ra tác dụng phụ. Ngày nay, tình trạng đáng sợ duy nhất phát sinh khi liệt liên quan đến các cơ hô hấp, có thể trở nên nghiêm trọng phải hỗ trợ thở máy. Những bệnh nhân này được cho là bị “cơ nhược cơ”.

Bệnh MG thường xuất hiện (40%) chỉ với các triệu chứng ở mắt. Tuy nhiên, ngoại lệ hầu như luôn luôn xảy ra trong năm đầu tiên. Trong số những bệnh nhân yếu cơ mắt khi bắt đầu MG, chỉ có 16% vẫn bị đơn thuần ở mắt vào cuối 2 năm. Ở những bệnh nhân bị yếu toàn thể, yếu tối đa thường đạt được trong 3 năm đầu tiên của bệnh. Kết quả là, một nửa tử vong liên quan đến bệnh cũng xảy ra trong giai đoạn này. Những người sống sót sau 3 năm đầu tiên của bệnh thường đạt được trạng thái ổn định hoặc cải thiện. Bệnh trở nên tồi tệ hơn sau 3 năm không thường xuyên. Cắt bỏ tuyến ức dẫn đến sự thuyên giảm hoàn toàn bệnh ở một số bệnh nhân. Tuy nhiên, tiên lượng rất thay đổi, từ thuyên giảm đến tử vong.

46. Những gì cần được giáo dục bệnh nhân về nhược cơ (MG)?

Giáo dục bệnh nhân nhận biết và báo cáo ngay lập tức cơn suy hô hấp sắp xảy ra (impending respiratory crisis) với bác sĩ. Nhiễm trùng tái phát nhiều lần có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của MG tạm thời. Có thể làm trầm trọng thêm sự yếu cơ trong thời tiết nóng.

Nguy cơ dị tật bẩm sinh (arthrogryposis Multiplex) tăng lên ở những đứa trẻ có mẹ bị MG nặng. Trẻ sơ sinh được sinh ra với mẹ bị MG phải được theo dõi suy hô hấp trong 1-2 tuần sau khi sinh. Một số loại thuốc ức chế miễn dịch có tiềm năng gây quái thai. Thảo luận với bệnh nhân về các khía cạnh này trước khi bắt đầu điều trị.

Một số loại thuốc (ví dụ: aminoglycoside, ciprofloxacin, chloroquine, Procaine, lithium, phenytoin, thuốc chẹn beta, Procainamide và quinidine) có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng của MG. Bệnh nhân phải luôn luôn tham khảo ý kiến bác sĩ thận trọng trước khi bắt đầu sử dụng bất kỳ loại thuốc nào.

47. Cách tiếp cận để điều trị nhược cơ (MG) là gì?

Dựa trên những tiến bộ gần đây trong việc tìm hiểu các kháng thể khác nhau gây ra nhược cơ và sự khác biệt trong cách chúng biểu hiện lâm sàng và đáp ứng của chúng với các phương pháp điều trị khác nhau, nên phân loại bệnh nhân bị nhược thành các nhóm nhỏ. Các phân nhóm dựa trên kháng thể, tuổi khởi phát, sự hiện diện hay vắng mặt của bệnh lý tuyến ức và phân bố yếu cơ.

Antigen target	AChR	Clustered-AChR	MuSK	LRP4
First publication	Aharonov et al. [1]	Leite et al. [12]	Hoch et al. [2]	Higuchi et al. [3]
Frequency	~85%	~5%	~5%	~1–5%
Patients	EOMG: women > men LOMG: men > women	?	Young women	Young women
Isotypes	IgG1, IgG3 mainly IgG2, IgG4 low levels	IgG1	IgG4 mostly	IgG1, IgG2 mainly IgG3 low levels
Implication of complement	Yes	Yes	No	Yes
Correlation with severity	No	?	Yes	?
Thymic pathology	EOMG: follicular hyperplasia LOMG: thymoma	Mild follicular hyperplasia	No	?

Myasthenia Gravis Subtype	Antibody	Age at Onset	Respond to Thymectomy
Early onset	Acetylcholine receptor	<50	Yes
Late onset	Acetylcholine receptor	>50	No
Thymoma associated	Acetylcholine receptor	Variable	Yes
Muscle-specific tyrosine kinase–myasthenia gravis ^a	Muscle-specific tyrosine kinase	Variable	No
Lipoprotein receptor–related protein 4–myasthenia gravis ^b	Lipoprotein receptor–related protein 4	Variable	No data

48. Các lựa chọn điều trị cho bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Liệu pháp được lý bao gồm thuốc kháng cholinesterase và ức chế miễn dịch, chẳng hạn như corticosteroid và thuốc ức chế miễn dịch không steroid như azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, rituximab, cyclophosphamide và các liệu pháp điều chỉnh miễn dịch

(immunomodulatory therapies) khác, bao gồm plasmapheresis, và intravenous immune globulin (IVIg).

Plasmapheresis và thymectomy cũng được sử dụng để điều trị MG. Chúng không phải là liệu pháp điều chỉnh miễn dịch kinh điển, nhưng hoạt động bằng cách điều chỉnh hệ thống miễn dịch. Cắt tuyến ức là một lựa chọn điều trị quan trọng cho MG, đặc biệt nếu có u tuyến ức. Tư vấn bác sĩ phẫu thuật tim lồng ngực bất cứ khi nào dự tính cắt tuyến ức là một phần của điều trị.

49. Vai trò của chất ức chế cholinesterase (AChE) trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Ở thể nhẹ của bệnh, khởi đầu sử dụng thuốc ức chế AChE. Những tác nhân này bao gồm pyridostigmine và neostigmine. Pyridostigmine được sử dụng để điều trị duy trì. Neostigmine thường chỉ được sử dụng khi không có pyridostigmine. Edrophonium chủ yếu được sử dụng như một công cụ chẩn đoán, dự đoán đáp ứng nhưng hiếm khi dùng.

Thuốc ức chế AChE có sự thay đổi rộng rãi về liều lượng hiệu quả, tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng và hoạt động hiện tại của bệnh và sự hiện diện của các yếu tố khác ảnh hưởng đến sự dẫn truyền cholinergic (ví dụ, một số loại kháng sinh, thuốc chống loạn nhịp tim và suy giảm chức năng thận). Hầu hết bệnh nhân có thể điều chỉnh liều lượng thuốc của họ để kiểm soát các triệu chứng bệnh, nhưng đợt cấp nặng có thể xảy ra ở những bệnh nhân đã được kiểm soát tốt trước đó.

50. Vai trò của pyridostigmine trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Liều pyridostigmine nên được điều chỉnh khi cần thiết dựa trên các triệu chứng. Khả năng ngừng pyridostigmine là một dấu hiệu cho thấy bệnh nhân đạt được mục tiêu điều trị và có thể hướng dẫn việc giảm dần các liệu pháp khác. Corticosteroid hoặc liệu pháp ức chế miễn dịch (IS) nên được sử dụng cho tất cả bệnh nhân MG chưa đạt được mục tiêu điều trị sau khi dùng đầy đủ pyridostigmine.

51. Vai trò liệu pháp ức chế miễn dịch dài hạn trong điều trị nhược cơ (MG) là gì?

Ức chế miễn dịch dài hạn

- Prednison là thuốc ức chế miễn dịch quan trọng nhất và mang lại lợi ích ngắn hạn và dài hạn.
- Azathioprine (AZA) là thuốc không chứa steroid (steroid-sparing) hàng đầu
- Mycophenolate mofetil (MMF) cũng là một tác nhân không chứa steroid hàng đầu. Nó được sử dụng rộng rãi và ít độc hơn azathioprine.
- Cyclosporine (CyA) được sử dụng như một tác nhân không chứa steroid ở những bệnh nhân không dung nạp với azathioprine và mycophenolate mofetil.
- Tacrolimus được sử dụng như một tác nhân không chứa steroid ở những bệnh

nhân không dung nạp hoặc không đáp ứng với AZA, MMF hoặc CyA.

- Methotrexate được sử dụng như một tác nhân không chứa steroid và có hiệu quả và khả năng dung nạp tương tự như AZA.
- Rituximab có thể là một biện pháp can thiệp hiệu quả trong MG kháng trị, cho cả anti-AChR và anti- MuSK dương tính.
- Cyclophosphamide được sử dụng trong MG kháng trị và nặng.

52. Vai trò của corticosteroid trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì ?

Hầu hết bệnh nhân MG toàn thể đều đòi hỏi liệu pháp điều chỉnh miễn dịch bổ sung. Điều chỉnh miễn dịch có thể bằng nhiều loại thuốc khác nhau, corticosteroid thường được sử dụng.

Chế độ corticosteroid nên được điều chỉnh theo sự cải thiện tổng thể của bệnh nhân. Liều thấp nhất có hiệu quả được sử dụng lâu dài. Do tác dụng khởi phát chậm (3–4 tháng), steroid không được khuyến cáo sử dụng thường quy tại khoa cấp cứu (ED). Những bệnh nhân sử dụng steroid liều cao hoặc trung bình dài hạn có thể bị ức chế chức năng tuyến thượng thận và có thể phải dùng hydrocortisone 100 mg IV ở người lớn trong đợt cấp.

Khi bệnh nhân đạt được mục tiêu điều trị, liều corticosteroid nên được giảm dần. Ở nhiều bệnh nhân tiếp tục dùng corticosteroid liều thấp trong thời gian dài có thể giúp duy trì mục tiêu điều trị.

53. Hiệu quả của liệu pháp corticosteroid trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Bằng chứng hạn chế từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) cho thấy liệu pháp corticosteroid mang lại lợi ích ngắn hạn ở MG (short-term benefit in MG); điều này hỗ trợ các kết luận của các nghiên cứu quan sát trước đây, cũng như ý kiến của chuyên gia. Một đánh giá hệ thống không tìm thấy sự khác biệt rõ ràng giữa steroid và IVIg hoặc azathioprine; tuy nhiên, các thử nghiệm tiếp theo được chỉ định vì những sai sót trong các thử nghiệm đã được tham khảo

54. Những loại thuốc nào được sử dụng trong điều trị bệnh nhược cơ (MG)?

Nhiều loại thuốc khác nhau được sử dụng để điều trị các trường hợp khó hơn bao gồm azathioprine, mycophenolate mofetil, cyclosporine, cyclophosphamide và rituximab. Tuy nhiên, hiệu quả của nhiều loại thuốc này vẫn chưa được chứng minh, và nên thận trọng khi sử dụng bất kỳ loại thuốc nào.

Liệu pháp chính vẫn là azathioprine, thường là sau liều corticosteroid ban đầu. Cyclosporine A và đôi khi methotrexate và cyclophosphamide được sử dụng cho các trường hợp nặng, trong khi tacrolimus đang được nghiên cứu. Không có nghiên cứu dựa trên bằng chứng nào chứng minh đầy đủ tính hữu ích của thuốc ức chế AChE, corticosteroid và các chất ức chế miễn dịch khác trong việc cải

thiện các triệu chứng ở mắt. Ngoài ra, tác dụng của corticosteroid và azathioprine đối với sự tiến triển thành MG toàn thể vẫn chưa chắc chắn

55. Hiệu quả của liệu pháp điều chỉnh miễn dịch đối với bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Cho đến nay, hầu hết các nghiên cứu về liệu pháp điều chỉnh miễn dịch đều có ít người tham gia và rất khó đánh giá hiệu quả của việc thêm vào các liệu pháp ức chế miễn dịch vào phác đồ của corticosteroid và chất ức chế AChE trước đây. Hơn nữa, hầu hết các RCT là ngắn hạn và không đánh giá việc sử dụng lâu dài các loại thuốc này. Do đó, không có dữ liệu RCT tốt về việc sử dụng các chất ức chế miễn dịch dưới dạng đơn trị liệu hoặc liệu pháp kép với steroid.

Tuy nhiên, bằng chứng hạn chế cho thấy cyclosporin và cyclophosphamide cải thiện các triệu chứng ở MG và giảm lượng sử dụng corticosteroid. Các loại thuốc phổ biến hơn được sử dụng trong MG, chẳng hạn như azathioprine và tacrolimus, không cho thấy lợi ích rõ ràng khi sử dụng.

56. Vai trò của các thuốc ức chế miễn dịch không steroid trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Thuốc ức chế miễn dịch không steroid (AZA, MMF, MTX, CyA, v.v.) nên được sử dụng một mình khi corticosteroid bị chống chỉ định hoặc từ chối. Một tác nhân IS không steroid nên được sử dụng ban đầu cùng với corticosteroid khi nguy cơ tác dụng phụ của steroid cao dựa trên các bệnh lý nội khoa đi kèm. Thuốc ức chế miễn dịch không steroid nên được thêm vào corticosteroid khi bệnh nhân hoặc bác sĩ điều trị cho là có tác dụng phụ của steroid; khi không đáp ứng được với một điều trị đầy đủ về corticosteroid; hoặc không thể giảm liều corticosteroid do triệu chứng tái phát.

57. Tầm quan trọng của thuốc ức chế miễn dịch giảm dần đối với bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Đối với các thuốc ức chế miễn dịch không steroid, khi đã đạt được mục tiêu điều trị và duy trì trong 6 tháng đến 2 năm, nên giảm liều IS từ từ đến mức tối thiểu còn hiệu quả. Không điều chỉnh liều lượng thường xuyên hơn 3–6 tháng một lần.

Nguy hiểm khi giảm dần quá sớm. Việc giảm dần thuốc ức chế miễn dịch có liên quan đến nguy cơ tái phát, có thể cần điều chỉnh tăng liều lên. Nguy cơ tái phát cao hơn ở những bệnh nhân đang có triệu chứng, hoặc sau khi giảm nhanh. Thông thường cần phải duy trì một số ức chế miễn dịch trong nhiều năm, đôi khi suốt đời.

58. Vai trò của thay huyết tương (PLEX) và globulin miễn dịch IV (IVIg) trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

PLEX và IVIg được sử dụng điều trị ngắn hạn ở bệnh nhân MG có các dấu hiệu đe dọa tính mạng như suy hô hấp hoặc khó nuốt; để chuẩn bị cho phẫu thuật ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng hành tủy đáng kể; khi cần đáp ứng điều trị nhanh chóng; khi các phương pháp điều trị khác không đủ hiệu quả; và trước khi bắt đầu sử dụng corticosteroid nếu thấy cần thiết để ngăn ngừa hoặc giảm thiểu cơn bùng phát. Sự lựa chọn giữa PLEX và IVIg phụ thuộc vào các yếu tố của từng bệnh nhân (ví dụ: PLEX không thể được sử dụng cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết và IVIg không thể được sử dụng trong suy thận) và tùy thuộc vào tính khả thi của mỗi loại. Cả hai đều có hiệu quả như nhau trong điều trị MG toàn thể nặng, nhưng hiệu quả của IVIg ít chắc chắn hơn ở MG nhẹ hơn hoặc MG mắt. Ngoài ra, sự đồng thuận của các chuyên gia cho rằng PLEX hiệu quả hơn và hoạt động nhanh hơn IVIg.

Cơn MG sắp xảy ra đòi hỏi phải nhập viện và theo dõi chặt chẽ chức năng hô hấp và hành tủy tại phòng chăm sóc đặc biệt để xử trí khi FVC giảm xuống

59. Phác đồ điều trị bệnh nhược cơ kháng trị là gì?

Chiến lược điều trị sử dụng phác đồ sau cho MG kháng trị (refractory MG), hoặc cơn MG như sau:

Thực hiện 5 phiên PLEX (sessions).

Bắt đầu azathioprine (AZA)

Có thể dùng methylprednisolone IV với liều 500-1000 mg mỗi ngày trong 5 ngày, tiếp theo là 0,8 mg / kg IV mỗi ngày cho đến khi bệnh nhân có thể dùng thuốc qua đường uống. Bắt đầu dùng prednisone 60 mg uống mỗi ngày trong 2 tuần, sau đó 50 mg uống mỗi ngày trong 2 tuần, sau đó 40 mg uống mỗi ngày trong một tháng. Tiếp theo là giảm dần 5 mg mỗi tháng để đạt 20 mg / ngày. Khoảng thời gian này (6 tháng), imuran (AZA) đạt hiệu quả điều trị ("phát huy tác dụng", "kicks in"). Kể từ đó, giảm dần prednsione 2,5 mg mỗi tháng trong khi theo dõi sự xấu đi của các triệu chứng nhược cơ. Mục tiêu là đạt được prednisone 5–7,5 mg PO mỗi ngày hoặc 10 mg cách ngày (không có tác dụng phụ đáng kể nếu tiếp tục với liều này).

Mặc dù ban đầu steroid có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng nhược cơ của bệnh nhân, nhưng đó không phải là vấn đề vì bệnh nhân đang ở trong cơ sở ICU và được đặt nội khí quản. Có giả thiết cho rằng corticosteroid có đặc tính ngăn chặn thần kinh cơ nhẹ trước tác dụng điều chỉnh miễn dịch của chúng.

60. Globulin miễn dịch IV (IVIg) được sử dụng như thế nào trong điều trị duy trì bệnh nhược cơ (MG)?

Việc sử dụngIVIg như một liệu pháp duy trì có thể được xem xét cho những bệnh nhân mắc bệnh MG kháng trị hoặc cho những bệnh nhân chống chỉ định tương đối với các thuốc ức chế miễn dịch.

Mặc dù các cơn cholinergic hiện nay hiếm gặp, nhưng không thể loại trừ hoàn toàn ức chế cholinesterase (ChEI) quá mức là nguyên nhân làm xấu đi lâm sàng. ChEI như pyridostigmine có thể gây tăng tiết dịch đường thở, có thể làm trầm trọng thêm tình trạng khó thở trong cơn.

61. Vai trò của rituximab trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Rituximab đã nổi lên như một lựa chọn điều trị tiềm năng có hiệu quả để điều trị MG khi liệu pháp miễn dịch bậc một và bậc hai (first- and second-line immunotherapy) thất bại. Bệnh nhân với MuSK-MG có vẻ đáp ứng tốt với corticosteroid và với nhiều chất ức chế miễn dịch không-steroid, đặc biệt là rituximab. Nó là một kháng thể đơn dòng chimeric nhắm vào (targets) antigen CD20 được tìm thấy trên các phân nhóm(subset) của dòng tế bào B. CD20 được biểu hiện bởi tất cả các tế bào B trưởng thành nhưng không có trên các tế bào tiền-B, plasmablasts biệt hóa và tế bào plasma (pre-B or differentiated plasmablasts and plasma cells). Ngoài việc cho thấy sự cải thiện đáng kể về mặt lâm sàng, rituximab cũng cho phép giảm dần và thậm chí ngừng sử dụng các thuốc ức chế miễn dịch khác ở cả bệnh nhân AChR và MuSK MG. Tuy nhiên, tái phát được biết là xảy ra khi ngừng rituximab.

62. Các phác đồ rituximab được sử dụng trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Phác đồ Rituximab

Chế độ dùng 1:

Rituximab 1 gm IV vào ngày 1 và ngày 14

Liều rituximab tiếp theo phụ thuộc vào việc số lượng CD19 đã trở lại bình thường hay chưa (thường là sau 6 tháng)

Rituximab 1 gm IV một lần sau 6 tháng, nếu được chỉ định

Chế độ dùng 2:

Rituximab 375 / m² IV 12 tuần một lần trong 48 tuần

Prednisone 60 mg mỗi ngày cho đến khi trạng thái biểu hiện tối thiểu, sau đó giảm dần đến 10 mg mỗi 4 tuần

63. Chỉ định điều trị Eculizumab (Soliris) là gì?

Eculizumab là một chất ức chế bổ thể (complement inhibitor). Cơ chế chính xác của nó ở bệnh nhân gMG vẫn chưa được biết, nhưng được cho là có liên quan đến việc giảm lắng đọng phức hợp C5b-9 của bổ thể tận cùng tại tiếp hợp thần kinh cơ. Nó được chỉ định để điều trị bệnh nhược cơ toàn thể ở người lớn dương tính với kháng thể kháng acetylcholine (AChR)

64. Kháng nguyên CD20 là gì?

Kháng nguyên tế bào lympho B CD20 hoặc CD20 được biểu hiện trên bề mặt của tất cả các tế bào B bắt đầu từ pha pro-B và tăng dần nồng độ cho đến khi trưởng thành. Ở người, CD20 được mã hóa bởi gen MS4A1. CD20 đóng một vai trò chưa xác định trong sự phát triển và biệt hóa tế bào B thành tế bào plasma.

CD20 là đích cho immunotherapy

CD20 là mục tiêu của các kháng thể đơn dòng rituximab, ocrelizumab, obinutuzumab, ofatumumab, ibritumomab tiuxetan, tositumomab và ublituximab, tất cả đều là tác nhân tích cực trong điều trị tất cả các u lympho tế bào B, bệnh bạch cầu(leukemias) và các bệnh tự miễn qua trung gian tế bào B.

The anti-CD20 mAB ofatumumab (Genmab) was approved by FDA in October 2009 for chronic lymphocytic leukemia.

The anti-CD20 mAB obinutuzumab (Gazyva) was approved by FDA in November 2013 for chronic lymphocytic leukemia.

Additional anti-CD20 antibody therapeutics under development (phase II or III clinical trials in 2008) include :

Obinutuzumab for systemic lupus erythematosus,

Rituximab for myalgic encephalomyelitis

Ocaratuzumab for follicular lymphoma and rheumatoid arthritis,

Ocrelizumab for multiple sclerosis (rheumatoid arthritis discontinued in 2010),

TRU-015 (by Trubion), (discontinued in 2010)

IMMU-106 (veltuzumab). for non-Hodgkin's lymphoma or (2015) immune thrombocytopenia.

65. Kháng thể đơn dòng là gì?

Kháng thể là các phân tử **immunoglobulin** (có bản chất glycoprotein), do các tế bào lympho B cũng như các tương bào (Plasma - biệt hóa từ lympho B) tiết ra để hệ miễn dịch nhận biết và vô hiệu hóa các tác nhân lạ, chẳng hạn các vi khuẩn hoặc virus. Mỗi kháng thể chỉ có thể nhận diện một epitope kháng nguyên duy nhất. Trong một đáp ứng miễn dịch, kháng thể có 3 chức năng chính: gắn với kháng nguyên, kích hoạt hệ thống bổ thể và huy động các tế bào miễn dịch

Kháng thể đơn dòng và đa dòng

Các kháng thể đơn dòng chỉ nhận biết một epitope trên một kháng nguyên cho sẵn. Theo định nghĩa, tất cả các kháng thể đơn dòng cùng một dòng thì giống hệt nhau và được sản xuất bởi cùng một dòng tương bào. Kháng thể đơn dòng được sử dụng rộng rãi trong sinh học và y học, chúng vừa là phương tiện chẩn đoán, vừa là công cụ điều trị



Kháng thể đơn dòng, liên kết với một epitope đặc hiệu. Các kháng thể đa dòng, mỗi kháng thể liên kết với một epitope khác nhau.

Các kháng thể đa dòng là một tập hợp các kháng thể đặc hiệu với các epitope khác nhau trên một kháng nguyên cho trước. Trong đáp ứng miễn dịch, cơ thể tổng hợp nhiều kháng thể tương ứng với các epitope của cùng một kháng nguyên: đáp ứng như vậy gọi là đa dòng.

	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD
Vị trí chủ yếu	Máu	Niêm nhầy Các dịch tiết	Lympho B Máu	Bạch cầu ái kiềm Tế bào mast	Lympho B
Tỷ lệ	70% đến 75%	15% đến 20% các kháng thể trong huyết thanh	10%	< 1%	< 1%

"Hóa trị" ¹	2	2 - 4	2 - 10	2	2
Vai trò	Trung hòa các độc tố, vi khuẩn và virus	Ngưng tụ, trung hòa các vi khuẩn, virus	Ngưng tụ, con đường cổ điển của bổ thể	Dị ứng, trung hòa các ký sinh trùng	Hoạt hóa các tế bào lympho B

Tóm tắt tính chất của các lớp (isotype) immunoglobulin khác nhau.

66. Prednisone được sử dụng như thế nào trong điều trị bệnh nhược cơ (MG)?

Thông thường bệnh nhân được bắt đầu điều trị bằng prednisone ở ngoại trú khi bệnh MG nhẹ. Chiến lược ở đây là tăng liều dần dần cho đến khi hết triệu chứng hoặc tình trạng biểu hiện tối thiểu đạt được. Ban đầu, bệnh nhân được bắt đầu dùng prednisone 20 mg mỗi ngày và liều tăng lên 5 mg cứ 3-5 ngày một lần cho đến khi hết triệu chứng. Bệnh nhân thường được duy trì liều lượng đạt được trạng thái biểu hiện tối thiểu trong một tháng, sau đó giảm dần liều (không nhanh hơn 5 mg mỗi 2 tuần xuống đến liều 20 mg mỗi ngày, và sau đó 2,5 mg mỗi hai tuần)

67. Các biến chứng của bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Các liệu pháp điều chỉnh miễn dịch dài hạn có thể khiến bệnh nhân MG mắc nhiều biến chứng khác nhau. Sử dụng steroid lâu dài có thể gây ra hoặc làm nặng thêm chứng loãng xương, đục thủy tinh thể, tăng đường huyết, tăng cân, hoại tử vô mạch hông (avascular necrosis of hip), tăng huyết áp, nhiễm trùng cơ hội và các biến chứng khác. Sử dụng steroid lâu dài cũng làm tăng nguy cơ viêm dạ dày hoặc loét dạ dày tá tràng, nên dùng thuốc ức chế H₂ (H₂-blocker) hoặc thuốc kháng axit.

Một số biến chứng thường gặp đối với bất kỳ liệu pháp điều chỉnh miễn dịch nào, đặc biệt nếu bệnh nhân đang sử dụng nhiều hơn 1 loại thuốc. Bao gồm các bệnh nhiễm trùng như lao, nhiễm nấm hệ thống và viêm phổi do *Pneumocystis carinii*. Nguy cơ tăng sinh hệ bạch huyết ác tính (lymphoproliferative malignancies) có thể tăng lên khi ức chế miễn dịch mãn tính. Thuốc ức chế miễn dịch có thể có tác dụng gây quái thai (teratogenic.)

Tình trạng yếu cơ xấu đi lúc khởi đầu trước khi cải thiện thường gặp và nghiêm trọng trong vòng 3 tuần đầu của liệu pháp điều chỉnh miễn dịch; biến chứng tiềm ẩn này cần đảm bảo bắt đầu sử dụng liều cao nên thực hiện trong môi trường được theo dõi sát.

Sử dụng quá nhiều thuốc ức chế men cholinesterase có thể dẫn đến cơn cholinergic. Các thuốc ức chế miễn dịch khác làm tăng tỷ lệ nhiễm trùng cơ hội, suy thận và tăng huyết áp.

68. Vai trò của phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức trong điều trị nhược cơ (MG) là gì?

Thử nghiệm ngẫu nhiên cắt bỏ tuyến ức ở bệnh nhân MG, một nghiên cứu mang tính bước ngoặt, đã cho thấy phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức qua xương ức giúp cải thiện MG và thậm chí gây ra sự thuyên giảm, hoặc giảm bớt các yêu cầu hoặc có thể loại bỏ nhu cầu về thuốc prednisone và các thuốc ức chế miễn dịch khác trong thời gian 3 năm.

69. Vai trò tuyến ức trong bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Bất thường tuyến ức thường gặp ở bệnh nhân MG. Trong số bệnh nhân MG toàn thể, 85% có tăng sản tuyến ức, và 10-15% có u tuyến ức. Bệnh lý tuyến ức ở MG toàn thể khởi phát sớm luôn là tăng sản tuyến ức. Những bệnh nhân này luôn luôn dương tính với kháng AChR-ab.

70. Cắt tuyến ức được chỉ định khi nào trong điều trị bệnh nhược cơ (MG)?

Cắt tuyến giáp mở rộng qua xương ức là tiêu chuẩn được chỉ định cho tất cả bệnh nhân u tuyến ức và bệnh nhân từ 10-55 tuổi không có u tuyến ức và MG toàn thể. Bệnh nhân u tuyến ức hầu như luôn luôn có anti-AChR-ab và vì vậy phải xem xét cẩn thận để tìm u tuyến ức ở những bệnh nhân khởi phát muộn có tình trạng dương tính với anti-AChR-ab. Cắt bỏ u tuyến ức là điều cần thiết để ngăn chặn sự lan tỏa tại chỗ và di căn hệ thống. Ở bệnh nhân khởi phát muộn MG và u tuyến ức, cắt tuyến ức có thể không làm thay đổi diễn tiến của MG. Cắt tuyến ức được đề xuất như một liệu pháp đầu tay ở hầu hết các bệnh nhân bị nhược cơ toàn thể. Ở những bệnh nhân có các triệu chứng giống nhược cơ nhưng có huyết thanh âm tính thì chỉ định chụp CT ngực, kiểm tra bệnh lý tuyến ức, vì một tỷ lệ nhỏ trong số những bệnh nhân này sau đó có thể chuyển đổi huyết thanh sang trạng thái dương tính với kháng AChR-ab.

Đối với MG mắt, cắt tuyến ức nên được trì hoãn ít nhất 2 năm để cho phép bệnh thuyên giảm tự phát hoặc phát triển MG toàn thể. Việc phẫu thuật cắt tuyến ức có được thực hiện cho bệnh nhân trước tuổi dậy thì hay bệnh nhân trên 55 tuổi hay không vẫn còn nhiều tranh cãi. Các báo cáo có xu hướng khuyến khích điều trị phẫu thuật cho nhóm sau cùng.

71. Những bệnh nhân nào được chống chỉ định cắt tuyến ức để điều trị bệnh nhược cơ (MG)?

Cắt tuyến ức không được khuyến cáo ở những bệnh nhân có kháng thể muscle-specific kinase (MuSK), vì bệnh lý tuyến ức điển hình, rất khác với loại MG phổ biến hơn đặc trưng huyết thanh dương tính với kháng thể AChR. Bằng chứng hiện tại cũng không ủng hộ chỉ định cắt tuyến ức ở bệnh nhân có kháng thể LRP4 hoặc agrin.

Cắt tuyến ức có thể được xem xét ở những bệnh nhân mắc bệnh MG toàn thể mà không có kháng thể AChR nếu không đáp ứng đầy đủ với liệu pháp ức chế miễn dịch, hoặc để tránh / giảm thiểu các tác dụng phụ không thể dung nạp được từ liệu pháp ức chế miễn dịch.

72. Kết quả có thể có của phẫu thuật cắt tuyến ức với bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Bệnh nhân thường gặp một số triệu chứng xấu đi thoáng qua sớm trong giai đoạn hậu phẫu. Việc cải thiện thường bị trì hoãn trong nhiều tháng hoặc nhiều năm. Việc loại bỏ hoàn toàn mô tuyến ức được nhiều người coi là quan trọng hàng đầu, với lý do rằng bất kỳ còn lại nhỏ nào cũng có thể dẫn đến tái phát.

Cắt tuyến ức có thể làm thuyên giảm bệnh. Điều này xảy ra thường xuyên hơn ở những bệnh nhân trẻ với thời gian mắc bệnh ngắn, tuyến ức tăng sản, các triệu chứng nghiêm trọng hơn và chuẩn độ kháng thể cao (high antibody titer), mặc dù chuẩn độ kháng thể cao không liên quan đến dự hậu tốt hơn

73. Tỷ lệ thuyên giảm sau khi cắt tuyến ức cho bệnh nhược cơ (MG) là bao nhiêu?

Tỷ lệ khỏi tăng theo thời gian: 7-10 năm sau phẫu thuật đạt 40-60% ở tất cả bệnh nhân trừ những người bị u tuyến ức. Trong trường hợp không có u tuyến ức, 85% bệnh nhân cải thiện và 35% trong số này thuyên giảm không dùng thuốc. Trong một nghiên cứu của Nieto và cộng sự, tỷ lệ thuyên giảm khi có tăng sản tuyến ức là 42% so với 18% ở bệnh nhân u tuyến ức.

Vì thời gian bắt đầu có tác dụng có lợi của phẫu thuật cắt tuyến ức đối với MG kéo dài, nên lựa chọn thực hiện một thủ thuật khi bệnh nhân ổn định và được coi là an toàn để trải qua một thủ thuật, cơn đau sau phẫu thuật và các yếu tố cơ học có thể hạn chế chức năng hô hấp.

74. Vai trò của phẫu thuật cắt tuyến giáp bằng robot trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Một cách tiếp cận xâm lấn tối thiểu bằng rô-bốt để cắt tuyến giáp đã được sử dụng. Trong một đánh giá 100 bệnh nhân liên tiếp trải qua phẫu thuật cắt tuyến ức bên trái bằng rô-bốt cho MG, Marulli và cộng sự đã chứng minh tính an toàn và hiệu quả của thủ thuật này. Không có trường hợp tử vong hoặc biến chứng trong mổ. Khi theo dõi lâm sàng 5 năm, 28,5% bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn ổn định và 87,5% cho thấy sự cải thiện tổng thể. Khả năng thuyên giảm cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân bị bệnh nhược cơ trước phẫu thuật theo phân loại của Myasthenia Gravis Foundation of America từ loại I đến II.

75. Vai trò của chế độ ăn uống và sinh hoạt trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Bệnh nhân MG có thể gặp khó khăn khi nhai và nuốt do yếu cơ hầu họng. Bệnh nhân có thể khó nhai thịt hoặc rau vì yếu cơ nhai. Nếu khó nuốt phát triển, thường nghiêm trọng nhất đối với chất lỏng do cơ hầu họng bị yếu. Để tránh trào ngược nước mũi hoặc hít trực tiếp (nasal regurgitation or frank aspiration), nên làm đặc chất lỏng.

Giáo dục bệnh nhân về bản chất dao động của yếu cơ và mệt mỏi do tập luyện. Bệnh nhân nên vận động khi có thể nhưng nên nghỉ ngơi thường xuyên và tránh hoạt động thể chất quá lâu. Bệnh nhân được hướng dẫn để bắt đầu một chương trình tập thể dục nhịp điệu.

Bệnh nhân được hướng dẫn bắt đầu chế độ ăn ít sodium, ít carbohydrate, nhiều protein để ngăn ngừa tăng cân quá mức.

76. Làm thế nào để xử trí bệnh nhược cơ (MG) trong thai kỳ?

Trong một tổng quan tài liệu liên quan đến 322 ca mang thai ở 225 bà mẹ bị nhược cơ, 31% không có thay đổi về các triệu chứng nhược cơ, 28% được cải thiện và 41% bị xấu đi khi mang thai. (Plauche WC. Myasthenia gravis in mother and their new-borns. Clin Obstet Gynecol 1991;34:82-99). Trong số các bà mẹ bị nhược cơ mang thai, 30% có đợt trầm trọng của bệnh ở giai đoạn sau sinh. Nói chung, pyridostigmine và nếu cần, prednisone được sử dụng, trong khi các tác nhân điều chỉnh miễn dịch khác được tránh nếu có thể vì lo ngại gây quái thai. Thông tin hiện tại cho thấy azathioprine và cyclosporine tương đối an toàn ở những bà mẹ không được kiểm soát thỏa đáng với hoặc không thể dung nạp corticosteroid. Các bằng chứng hiện tại chỉ ra rằng mycophenolate mofetil và methotrexate làm tăng nguy cơ gây quái thai và chống chỉ định trong thai kỳ. (Các tác nhân này trước đây được xếp hạng của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm [FDA] Loại C (cyclosporine), D (azathioprine và mycophenolate mofetil) và X (methotrexate). FDA gần đây đã ngừng hệ thống xếp hạng này và thay thế bằng bản tóm tắt các rủi ro của việc sử dụng thuốc khi mang thai và cho con bú, cùng với dữ liệu hỗ trợ và thông tin liên quan để giúp các nhà cung cấp dịch vụ chăm sóc sức khỏe đưa ra quyết định kê đơn và tư vấn. Mặc dù tuyên bố này đạt được sự đồng thuận, nhưng vẫn có một số ít ý kiến phản đối việc sử dụng azathioprine trong thai kỳ. Azathioprine là thuốc ức chế miễn dịch không steroid được lựa chọn cho MG trong thai kỳ ở Châu Âu nhưng được coi là có nguy cơ cao ở Hoa Kỳ. Sự khác biệt này dựa trên một số lượng nhỏ các nghiên cứu trên động vật và các báo cáo trường hợp

77. Vai trò của thay huyết tương (PLEX) và globulin miễn dịch IV (IVIg) trong điều trị bệnh nhân nhược cơ mang thai (MG) là gì?

PLEX hoặc IVIg hữu ích khi cần có đáp ứng nhanh, mặc dù tạm thời trong thai kỳ. Phụ nữ mang thai bị nhược cơ nên được coi là những thai kỳ có nguy cơ cao (high-risk pregnancies) và được theo dõi chặt chẽ bởi bác sĩ sản khoa, bác sĩ sơ sinh và bác sĩ lâm sàng thần kinh cơ. Nên lập kế hoạch mang thai trước để có thời gian tối ưu hóa tình trạng lâm sàng nhược cơ và giảm thiểu rủi ro cho thai nhi. Magnesium sulfate được tránh nếu tiền sản giật phát triển do đặc tính ngăn chặn thần kinh cơ của nó. Tốt nhất là gây tê vùng khi sinh và mổ lấy thai.

78. Nguy cơ nào đối với trẻ sinh ra từ mẹ bị bệnh nhược cơ (MG)?

Tất cả trẻ sinh ra từ bà mẹ bị nhược cơ nên được kiểm tra bằng chứng về cơ nhược cơ thoáng qua, ngay cả khi bệnh nhược cơ của bà mẹ được kiểm soát tốt và cần được tiếp cận nhanh chóng với hỗ trợ chăm sóc khẩn cấp trẻ sơ sinh.

CT ngực không có thuốc cản quang có thể được thực hiện một cách an toàn trong thai kỳ, mặc dù cần phải xem xét cẩn thận những rủi ro của bức xạ đối với thai nhi. Trừ khi có chỉ định thuyết phục, tốt hơn là hoãn chụp CT chẩn đoán cho đến sau khi sinh.

79. Bệnh nhược cơ ở trẻ sơ sinh (MG) là gì và cách xử trí như thế nào?

MG sơ sinh thoáng qua, trong đó MG được truyền dọc (transmitted vertically) từ người mẹ bị bệnh sang thai nhi, xảy ra ở 10-30% trẻ sơ sinh được sinh ra từ bà mẹ mắc bệnh nhược cơ. Nó có thể xảy ra bất cứ lúc nào trong 7-10 ngày đầu tiên của cuộc đời, và trẻ sơ sinh cần được theo dõi chặt chẽ về bất kỳ dấu hiệu suy hô hấp nào.

Hội chứng nhược cơ ở trẻ sơ sinh là do sự truyền qua nhau thai của các tự kháng thể của mẹ chống lại thụ thể acetylcholine (AChR). Trẻ sơ sinh bị ảnh hưởng lúc mới sinh thường mềm nhũn và có biểu hiện kém bú, trương lực cơ và hô hấp gắng sức. Thường yêu cầu hỗ trợ hô hấp và cho ăn qua đường tĩnh mạch (IV), cũng như theo dõi trong ICU sơ sinh. Khi các kháng thể của mẹ chuyển giao được chuyển hóa trong vài tuần, các triệu chứng sẽ giảm bớt và trẻ sơ sinh phát triển bình thường. Điều trị bằng thuốc ức chế men cholinesterase cũng có hiệu quả ở nhóm tuổi này. Tuy nhiên, liều lượng phải được chuẩn độ cẩn thận với hiệu quả lâm sàng.

80. Bệnh nhược cơ vị thành niên (juvenile myasthenia gravis) là gì?

Ước tính khoảng 10% các trường hợp MG tự miễn không ở trẻ sơ sinh (non-neonatal autoimmune MG) mắc phải sẽ xảy ra trước 18 tuổi, và phần lớn xảy ra sau tuổi dậy thì. Tuổi khởi phát trung bình từ 7 đến 14 tuổi. Tất cả các đặc điểm đều giống với bệnh nhược cơ ở người lớn, ngoại trừ tuổi. Trẻ mắc bệnh MG mất tự miễn mắc phải có nhiều khả năng thuyên giảm tự phát hơn người lớn. Vì vậy, trẻ nhỏ chỉ có triệu chứng mất của MG có thể được điều trị ban đầu bằng pyridostigmine. Liệu pháp miễn dịch có thể được bắt đầu nếu không đạt được các mục tiêu của liệu pháp. Trẻ em có nguy cơ đặc biệt với các tác dụng phụ của steroid, bao gồm suy giảm tăng trưởng, khoáng hóa xương kém (poor bone mineralization) và dễ bị nhiễm trùng, một phần do sự chậm trễ trong việc tiêm chủng. Khuyến cáo điều trị lâu dài với corticosteroid, sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả để giảm thiểu tác dụng phụ là có thể chấp nhận được. Duy trì PLEX hoặc IVIg thay thế cho các chất ức chế miễn dịch trong JMG cũng được khuyến cáo

81. Globulin miễn dịch IV (IVIg) được sử dụng như thế nào trong điều trị bệnh nhược cơ (MG)?

IVIg được dùng 400 mg / kg mỗi ngày trong 5 ngày (tổng cộng 2 g / kg).

Bắt đầu tác dụng: 1-2 tuần với hiệu quả tối đa: 1-3 tuần.

Lợi ích có thể kéo dài trong 3-5 tuần.

Hiệu quả của IVIg thay đổi và khởi phát chậm hơn khi so sánh với PLEX.

Liều dùng kéo dài nhiều ngày hơn ở bệnh nhân bị bệnh thận ($Cr > 1,4$), đái tháo đường, suy tim sung huyết và ở người cao tuổi.

82. Ưu điểm và nhược điểm của Globulin miễn dịch IV (IVIg) trong điều trị bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Ưu điểm: Không xâm lấn, điều trị với NS 250 mL; Tylenol và Benadryl có thể giảm thiểu các biến chứng.

Nhược điểm: Nguy cơ quá mẫn với sự thiếu hụt IgA (nên kiểm tra nồng độ IgA trước khi bắt đầu), viêm màng não vô khuẩn, nhức đầu, ớn lạnh, đau cơ, tăng huyết áp thoáng qua, quá tải dịch, hoại tử ống thận cấp, hội chứng tăng độ nhớt (hyperviscosity syndrome) (đột quỵ, MI, cryoglobulinemia, bệnh gammopa đơn dòng, lipoprotein cao, hoặc bệnh mạch máu có từ trước). Lợi ích chỉ kéo dài vài tuần

83. Các lựa chọn điều trị cho bệnh nhược cơ (MG) là gì?

Liệu pháp dược lý bao gồm thuốc kháng cholinesterase và các chất ức chế miễn dịch, chẳng hạn như corticosteroid và thuốc ức chế miễn dịch không steroid như azathioprine, mycophenolate mofetil, methotrexate, cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, rituximab, cyclophosphamide và các liệu pháp điều chỉnh miễn dịch khác, bao gồm plasmapheresis, intravenous immune globulin (IVIg).

Plasmapheresis và cắt tuyến ức cũng được sử dụng để điều trị MG. Chúng không phải là liệu pháp điều chỉnh miễn dịch y học truyền thống, nhưng chúng hoạt động bằng cách điều chỉnh hệ thống miễn dịch. Cắt tuyến ức là một lựa chọn điều trị quan trọng cho MG, đặc biệt nếu có u tuyến ức. Tư vấn bác sĩ phẫu thuật lồng ngực bắt cứ khi nào dự tính cắt tuyến ức là một phần của điều trị

84. Những thuốc nào trong nhóm kháng cholinergic được dùng trong điều trị bệnh nhược cơ?

Anticholinergic agents

Thuốc kháng cholinergic giãn phế quản làm đảo ngược tác dụng của thuốc cholinergic gây co thắt phế quản. Những loại thuốc này có thể hoạt động hiệp đồng hoặc độc lập với các chất chủ vận beta để tạo ra sự giãn phế quản. Chúng là các amin bậc bốn (quaternary amines), và được hấp thụ kém qua biểu mô phổi. Kết quả là chúng có tác dụng phụ toàn thân tối thiểu

Ipratropium (Atrovent)

Ipratropium có liên quan về mặt hóa học với atropine. Nó có đặc tính chống bài tiết và khi bôi tại chỗ, ức chế sự bài tiết từ serous and seromucous glands lining the nasal mucosa.

Glycopyrrolate (Robinul, Cuvposa)

Glycopyrrolate hoạt động trong cơ trơn, hệ thống thần kinh trung ương (CNS) và các tuyến bài tiết, nơi nó ngăn chặn hoạt động của ACh tại các vị trí phó giao cảm

85. Những thuốc nào trong nhóm Beta2 Agonists được dùng trong điều trị bệnh Nhược cơ?

Beta2 Agonists

Thuốc chủ vận beta được sử dụng để giảm bớt tình trạng suy hô hấp và co thắt phế quản do dùng thuốc cholinergic để điều trị MG.

Albuterol (Proventil-HFA, Ventolin-HFA, ProAir-HFA)

Liều đơn vị tiêu chuẩn (Standard unit doses) của điều trị bằng máy xông khí dung beta-agonist (beta-agonist nebulizer) có thể cải thiện hô hấp trong cơn cholinergic. Điều trị liên tục bằng máy khí dung chủ vận beta có thể được chỉ định trong những trường hợp nặng. Nếu không, chế độ dùng thuốc tiêu chuẩn gồm 2 nhát bóp từ ống hít đã định lượng hoặc 2,5-5 mg khí dung mỗi 4-6 giờ thường xuyên sẽ đủ để đạt được sự giãn phế quản

86. Những thuốc nào trong nhóm thuốc Kháng thể đơn dòng được sử dụng trong điều trị bệnh nhược cơ?

Kháng thể đơn dòng (Monoclonal antibodies)

Kháng thể đơn dòng được sử dụng để liên kết với một chất cụ thể trong cơ thể (ví dụ: phân tử, kháng nguyên). Sự liên kết này rất linh hoạt và có thể bất chước, ngăn chặn hoặc gây ra những thay đổi để thực hiện các cơ chế chính xác (ví dụ: bắt cầu các phân tử, thay thế hoặc kích hoạt các enzym hoặc đồng yếu tố, kích thích hệ thống miễn dịch).

Vào tháng 10 năm 2017, FDA đã phê duyệt eculizumab để điều trị bệnh nhược cơ toàn thể (gMG) ở người lớn dương tính với kháng thể kháng thụ thể acetylcholine (AChR). Sự chấp thuận dựa trên dữ liệu từ nghiên cứu REGAIN giai đoạn 3, đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, có đối chứng với giả dược, chọn ngẫu nhiên 62 bệnh nhân dùng eculizumab và 63 bệnh nhân dùng giả dược. Bệnh nhân được phân phối ngẫu nhiên (1: 1) vào eculizumab IV hoặc giả dược trong 26 tuần. Điều trị bằng eculizumab cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sự thay đổi trung bình từ lúc ban đầu đến tuần 26 trong tổng điểm MG-ADL (Myasthenia Gravis-Specific Activities of Daily Living scale) (-4,2 điểm so với -2,3 điểm).

87. Những loại thuốc nào trong nhóm thuốc Globulin miễn dịch được sử dụng trong điều trị Bệnh nhược cơ?

Globulins miễn dịch

Immunoglobulin thường được sử dụng ở những bệnh nhân nhập viện và hiếm khi được sử dụng tại khoa cấp cứu (ED).

IVIg được khuyến cáo cho cơn MG, ở những bệnh nhân yếu cơ nặng kiểm soát kém với các thuốc khác, hoặc thay cho trao đổi huyết tương với liều 1 g / kg. IVIg có hiệu quả ở trẻ MG vừa hoặc nặng chuyển sang giai đoạn cơn nhược cơ nhưng không có giá trị ở bệnh nhẹ. Dữ liệu không hỗ trợ hoặc loại trừ vai trò của IVIg trong MG mãn tính. Y văn không ủng hộ việc sử dụng IVIg ở bệnh nhân có huyết thanh âm tính.

Immune globulin intravenous (Carimmune, Gammunex, Gammagard, Octagam)

IVIg liều cao điều trị thành công MG, mặc dù cơ chế hoạt động vẫn chưa rõ. Nó được sử dụng trong cơn nhược cơ (ví dụ, myasthenic crisis và giai đoạn quanh phẫu thuật) thay thế hoặc kết hợp với thay huyết tương. Giống như thay huyết tương, nó có tác dụng khởi phát nhanh chóng, nhưng tác dụng chỉ kéo dài trong thời gian ngắn.

88. Những thuốc nào trong nhóm điều chỉnh miễn dịch được sử dụng trong điều trị bệnh nhược cơ?

Immunomodulators

MG là một bệnh tự miễn dịch và các liệu pháp điều chỉnh miễn dịch đã được sử dụng cho những rối loạn này kể từ khi có steroid. Mặc dù không có thử nghiệm lâm sàng nghiêm ngặt nào xác định hiệu quả của liệu pháp điều chỉnh miễn dịch ở MG, một số thử nghiệm không kiểm soát và hồi cứu hỗ trợ việc sử dụng các liệu pháp này. Các liệu pháp được sử dụng trong MG bao gồm prednisone, azathioprine, IV immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis và cyclosporine.

89. Những thuốc nào trong nhóm ức chế Anticholinesterase được dùng trong việc điều trị bệnh Nhược cơ?

Anticholinesterase Inhibitors

Các chất ức chế anticholinesterase can thiệp vào sự phân hủy acetylcholine (ACh) bởi AChE, do đó làm tăng lượng ACh có sẵn tại điểm nối thần kinh cơ (NMJ) và tăng cơ hội kích hoạt acetylcholine thụ thể (AChRs). Bất kỳ loại thuốc nào làm tăng hoạt động của AChRs đều có thể ảnh hưởng đến MG.

Thuốc ức chế AChE tiếp tục được sử dụng như là điều trị đầu tay của MG. Sự cải thiện thường là một phần và thường giảm sau nhiều tuần đến vài tháng điều trị. Bên cạnh đó, những tác nhân này không có lợi cho MG mất như MG tổng quát. Do đó, chúng thường được bổ sung (và đôi khi được thay thế) bằng liệu pháp ức chế miễn dịch

Pyridostigmine bromide (Mestinon, Regonol)

Pyridostigmine hoạt động trong cơ trơn, hệ thống thần kinh trung ương (CNS) và các tuyến bài tiết, nơi nó ngăn chặn hoạt động của ACh tại các vị trí phó giao cảm. Là một chất có tác dụng trung gian, nó được ưu tiên sử dụng trong lâm sàng đối với bromide neostigmine tác dụng ngắn hơn và ambenonium chloride có tác dụng dài hơn. Nó bắt đầu hoạt động trong 30-60 phút; tác dụng kéo dài 3-6 giờ. Cá nhân hóa liều lượng; MG không ảnh hưởng đến tất cả các cơ vận như nhau, và tất cả các triệu chứng có thể không kiểm soát được nếu không có tác dụng phụ. Ở những bệnh nhân nặng hoặc sau phẫu thuật, dùng thuốc qua đường tĩnh mạch (IV).

Ở Hoa Kỳ, pyridostigmine có 3 dạng: 60-mg scored tab, 180-mg timespan (khoảng thời gian) tablet, and 60-mg/5 mL syrup. Liều thường không được vượt quá 600 mg một ngày ở người lớn và 7 mg / kg ở trẻ em. Liều nửa giờ trước bữa ăn có thể giúp nuốt và giảm nguy cơ hít. Tác dụng của timespan tablet kéo dài hơn 2,5 lần. Dạng timespan là một hỗ trợ hữu ích cho pyridostigmine thông thường để kiểm soát các triệu chứng nhược cơ vào ban đêm. Sự hấp thu và sinh khả dụng (bioavailability) của timespan tablet khác nhau giữa các đối tượng. Nó chỉ nên được sử dụng trước khi đi ngủ, và bệnh nhân cần theo dõi chặt chẽ các tác dụng phụ cholinergic.

Bệnh nhân có thể bị tác dụng phụ cholinergic thứ phát sau sự tích tụ ACh tại các thụ thể muscarinic và nicotinic. Tác dụng phụ muscarinic bao gồm buồn nôn, nôn, đau quặn bụng, tiêu chảy, tăng tiết dịch ở miệng và phế quản, nhịp tim chậm, và đôi khi lú lẫn hoặc rối loạn tâm thần. Khi bệnh nhân xuất hiện các tác dụng phụ đáng kể, nên điều trị trước bằng thuốc kháng cholinergic (ví dụ, propantheline, glycopyrrolate, hoặc diphenoxylate với atropine) 30 phút trước khi dùng pyridostigmine.

Neostigmine (Bloxiverz)

Neostigmine ức chế sự phá hủy ACh của AChE, do đó tạo điều kiện cho việc truyền các xung động qua NMJ. Nó là một chất ức chế AChE tác dụng ngắn có sẵn ở dạng uống (viên nén 15 mg) và dạng thích hợp để tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp (IM) hoặc tiêm dưới da (SC). Thời gian bán hủy 45-60 phút. Nó được hấp thu kém qua đường tiêu hóa (GI) và chỉ nên được sử dụng nếu không có pyridostigmine. Cá nhân hóa liều cho tất cả bệnh nhân.

Edrophonium (Enlon)

Edrophonium chủ yếu được sử dụng như một công cụ chẩn đoán để dự đoán đáp ứng với các chất ức chế men cholinesterase có tác dụng lâu hơn. Giống như các chất ức chế cholinesterase khác, nó làm giảm sự chuyển hóa của ACh, làm tăng tác dụng cholinergic tại NMJ. Nó được sử dụng trong quá khứ để phân biệt giữa cơn cholinergic và nhược cơ. Nếu edrophonium IV làm các triệu chứng trở nên tồi tệ hơn, thì bệnh nhân yếu cơ gia tăng có thể là do dùng quá liều thuốc kháng cholinesterase. Mặt khác, nếu điểm yếu cải thiện sau edrophonium, thì yếu là do MG.

Lược dịch theo Myasthenia Gravis Questions & Answers

Medscape, Updated: Aug 27, 2018

PGS.TS Cao Phi Phong, 2020