

Hướng dẫn đồng thuận quốc tế về điều trị bệnh Nhược cơ

Lược dịch: BS Nguyễn Hoàng Nam, PGS.TS Cao Phi Phong

(Đây là sự đồng thuận quốc tế chính thức của các chuyên gia bệnh Nhược cơ hướng dẫn các bác sĩ lâm sàng chăm sóc bệnh nhân mắc bệnh Nhược cơ trên toàn thế giới)

American Academy of Neurology, *Neurology*® 2016;87:1–7,

Danh mục viết tắt

AChR = acetylcholine receptor; ChEI = cholinesterase inhibitor; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; FDA = Food and Drug Administration; IS = immunosuppressive; IVIg = IV immunoglobulin; JMG = juvenile myasthenia gravis; MG = myasthenia gravis; MGFA = Myasthenia Gravis Foundation of America; MMS = minimal manifestation status; MuSK = muscle-specific tyrosine kinase; PIS = Post-Intervention Status; PLEX = plasma exchange; RAM = RAND/ UCLA Appropriateness Method; RCT = randomized controlled trial.

Hướng dẫn điều trị theo các mục sau:

1. Điều trị triệu chứng và ức chế miễn dịch (IS)
2. Globulin miễn dịch tĩnh mạch (IVIg) và thay huyết tương (PLEX)
3. Cơ nhược cơ
4. Cắt bỏ tuyến ức
5. Nhược cơ trẻ vị thành niên (Juvenile MG, JMG)
6. Nhược cơ có kháng thể MuSK (muscle-specific tyrosine kinase, MuSK-MG)
7. Nhược cơ khi mang thai

Một số định nghĩa:

Mục tiêu điều trị nhược cơ: bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc giới hạn hoạt động do nhược cơ chỉ giới hạn yếu vài cơ. Tác dụng phụ của thuốc mức độ 1: không hoặc triệu chứng nhẹ, không cần can thiệp

Thuyên giảm: không còn triệu chứng của nhược cơ. Yếu cơ đóng mi mắt có thể chấp nhận nhưng không có yếu bất kỳ cơ nào khác khi khám. Những bệnh nhân đang dùng thuốc ức chế men mỗi ngày loại khỏi phân loại này

Nhược cơ thể mắt: bất kỳ cơ mắt nào bị ảnh hưởng, có thể yếu cơ đóng mắt. Các cơ mặt, hành não và chi bình thường

Cơ nhược cơ sắp xảy ra: lâm sàng nhược cơ nặng lên nhanh có thể dẫn đến cơ nặng trong vài ngày đến vài tuần.

Cơ nhược cơ: (khái niệm cơ nhược cơ chủ yếu vào lâm sàng, biểu hiện sự nghiêm trọng, đe dọa tính mạng, nhược cơ xấu đi nhanh chóng và tổn thương đường thở do rối loạn chức năng thông khí hoặc hành tủy). Phân loại theo hội nhược cơ Mỹ (MGFA): class V : cần đặt nội khí quản hoặc thông khí không xâm lấn để tránh đặt nội khí quản, trừ khi các biện pháp này được áp dụng trong quản lý hậu phẫu thông thường (sử dụng ống cho ăn mà không đặt nội khí quản xếp bệnh nhân vào MGFA Class IVB).

Nhược cơ kháng trị: triệu chứng không thuyên giảm hoặc nặng lên sau khi điều trị corticoid và ít nhất 2 thuốc ức chế miễn dịch khác với liều lượng và thời gian thích hợp, các triệu chứng hoặc tác dụng phụ kéo dài làm hạn chế chức năng, được xác định bởi bệnh nhân và bác sĩ

Hướng dẫn sự đồng thuận

Điều trị triệu chứng và ức chế miễn dịch (IS):

1. Pyridostigmin là điều trị đầu tiên ở hầu hết bệnh nhân MG. Liều pyridostigmine nên được điều chỉnh dựa trên các triệu chứng. Khả năng ngưng dùng pyridostigmin có thể là một chỉ số cho thấy bệnh nhân đã đạt được mục tiêu điều trị và có thể hướng dẫn để giảm liều các thuốc khác. Corticoid và IS có thể dùng khi bệnh nhân không đạt được mục tiêu sau khi điều trị với liều thích hợp pyridostigmine

2. IS không steroid nên được chỉ định khi corticoid bị chống chỉ định hoặc bị từ chối. IS nên được kết hợp khởi đầu với corticoid khi nguy cơ tác dụng phụ là cao dựa trên cơ sở bệnh nội khoa đi kèm. IS không steroid nên kết hợp với corticoid khi:

- Tác dụng phụ corticoid được coi là đáng kể,
- Đáp ứng với một điều trị đầy đủ corticosteroid là không thỏa đáng; hoặc là
- Corticoid không thể giảm liều vì triệu chứng tái phát

3. Các thuốc IS không steroid có thể được sử dụng trong MG bao gồm azathioprine, cyclosporine, mycophenolate mofetil, methotrexate và tacrolimus. Các yếu tố sau đây cần được xem xét trong việc lựa chọn trong số các thuốc này:

- Có sự khác biệt lớn trong thực tiễn đối với sự lựa chọn các thuốc IS vì có rất ít tài liệu so sánh chúng.
- Sự đồng thuận của chuyên gia và một số bằng chứng RCT ủng hộ việc sử dụng azathioprine làm thuốc IS hàng đầu ở MG.
- Bằng chứng từ RCT hỗ trợ việc sử dụng cyclosporine trong MG, nhưng tác dụng phụ nghiêm trọng và tương tác thuốc nên hạn chế sử dụng.
- Mặc dù bằng chứng RCT không hỗ trợ việc sử dụng mycophenolate và tacrolimus, cả hai đều được sử dụng rộng rãi và một hoặc cả hai được khuyến cáo trong một số hướng dẫn điều trị MG.

4. Bệnh nhân MG kháng trị nên được giới thiệu đến bác sĩ hoặc trung tâm có chuyên môn về quản lý MG. Ngoài các thuốc IS đã đề cập trước, các liệu pháp sau đây cũng có thể được sử dụng trong MG kháng trị:

- IVIg mãn và PLEX mãn (xem IVIg và PLEX,);
- Cyclophosphamide;

- Rituximab, trong đó bằng chứng về hiệu quả đang được xây dựng, nhưng không đạt được sự đồng thuận chính thức.

5. Liều lượng thuốc IS và thời gian điều trị

- Khi bệnh nhân đạt được mục tiêu điều trị, nên giảm dần liều corticosteroid. Ở nhiều bệnh nhân, việc tiếp tục dùng liều corticosteroid dài hạn có thể giúp duy trì mục tiêu điều trị.
- Đối với các thuốc IS không steroid, một khi các mục tiêu điều trị đã đạt được và duy trì trong 6 tháng đến 2 năm, liều IS nên được giảm dần đến mức tối thiểu có hiệu quả. Việc điều chỉnh liều lượng nên được thực hiện không thường xuyên hơn cứ sau 3 đến 6 tháng.
- Giảm dần các loại thuốc IS có liên quan đến nguy cơ tái phát, có thể cần phải điều chỉnh tăng liều. Nguy cơ tái phát cao hơn ở những bệnh nhân có triệu chứng, hoặc sau khi giảm nhanh.
- Thông thường cần phải duy trì ức chế miễn dịch trong nhiều năm, đôi khi là suốt đời.

6. Bệnh nhân phải được theo dõi các tác dụng phụ và biến chứng tiềm ẩn từ thuốc IS. Thay đổi thuốc IS nên được xem xét nếu tác dụng phụ và biến chứng đáng kể hoặc tạo ra khó khăn không đáng có cho bệnh nhân.

IVIg và thay huyết tương(PLEX):

- PLEX và IVIg được sử dụng một cách thích hợp là điều trị ngắn hạn ở bệnh nhân mắc MG với 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 não đáng kể; khi cần đáp ứng nhanh với điều trị; khi các phương pháp điều trị khác không đủ hiệu quả; và trước khi bắt đầu corticosteroid nếu thấy cần thiết để ngăn ngừa hoặc giảm thiểu tình trạng trầm trọng thêm.
- Sự lựa chọn giữa PLEX và IVIg phụ thuộc vào từng yếu tố bệnh nhân (ví dụ, PLEX không sử dụng cho bệnh nhân nhiễm trùng huyết và IVIg không sử dụng trong suy thận) và tùy thuộc vào điều kiện thực tế có được.
- IVIg và PLEX có thể có hiệu quả tương đương trong điều trị MG toàn thể nặng.
- Hiệu quả của IVIg ít chắc chắn hơn ở MG nhẹ hơn hoặc MG mắt.
- PLEX có thể hiệu quả hơn IVIg trong MuSK MG.
- Việc sử dụng IVIg như một liệu pháp duy trì có thể được xem xét cho những bệnh nhân MG kháng trị hoặc cho những người mà các thuốc IS chống chỉ định.

Sắp xảy ra và biểu hiện cơn nhược cơ(Impending and manifest myasthenic crisis):

là những tình huống khẩn cấp đòi hỏi phải có sự quản lý tích cực và chăm sóc hỗ trợ. Mặc dù cơn cholinergic hiện nay rất hiếm, nhưng ức chế quá mức cholinesterase(ChEI) nguyên nhân làm lâm sàng xấu đi. Ngoài ra, ChEI làm tăng bài tiết đường thở, có thể làm trầm trọng thêm khó thở. PLEX và IVIg là điều trị chính cơn nhược cơ.

- Sắp xảy ra cơn đòi hỏi phải nhập viện và theo dõi chặt chẽ chức năng hô hấp và hành não, chuyển đến phòng chăm sóc đặc biệt nếu tiến triển thành cơn. Cơn nhược cơ đòi hỏi phải nhập đơn vị chăm sóc đặc biệt hoặc đơn vị theo dõi hoặc điều trị suy hô hấp và rối loạn chức năng hành não.

- PLEX và IVIg được sử dụng điều trị ngắn hạn cho cơn nhược cơ sắp xảy ra và biểu hiện cơn nhược cơ và ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng hô hấp đáng kể hoặc rối loạn chức năng hành não. Corticosteroid hoặc các tác nhân IS khác thường được bắt đầu cùng một lúc để đạt được đáp ứng lâm sàng bền vững. (Vì corticosteroid có thể gây ra tình trạng nhược cơ xấu thoáng qua, nên có thể chờ vài ngày để PLEX hoặc IVIg có tác dụng có lợi trước khi bắt đầu dùng corticosteroid).
- Mặc dù các nghiên cứu lâm sàng cho thấy IVIg và PLEX có hiệu quả tương đương trong điều trị cơn nhược cơ sắp xảy ra hoặc biểu hiện, sự đồng thuận của các chuyên gia cho thấy PLEX hiệu quả hơn và hoạt động nhanh hơn. Sự lựa chọn giữa 2 phương pháp điều trị phụ thuộc vào bệnh kết hợp của bệnh nhân (ví dụ, PLEX không thể được sử dụng trong nhiễm trùng huyết và IVIg chống chỉ định ở các trạng thái tăng đông, suy thận hoặc quá mẫn cảm với immunoglobulin) và các yếu tố khác, bao gồm cả yếu tố sẵn có để dùng. Nguy cơ cao hơn các biến chứng huyết động và đường vào tĩnh mạch với PLEX cũng nên được xem xét trong quyết định (nhiều biến chứng của PLEX liên quan đến đường vào và có thể được giảm thiểu bằng cách sử dụng ngoại vi thay vì đường vào tĩnh mạch trung tâm).

Phẫu thuật tuyến ức trong nhược cơ:

- Trong MG không có u tuyến ức(non-thymomatous MG), phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức được thực hiện như một lựa chọn để tránh hoặc giảm thiểu liều hoặc thời gian điều trị miễn dịch, hoặc nếu bệnh nhân không đáp ứng với điều trị ban đầu về liệu pháp miễn dịch hoặc có tác dụng phụ không thể dung nạp từ liệu pháp đó. Do sự chậm trễ khi bắt đầu có hiệu lực, cắt bỏ tuyến ức cho MG là một phẫu thuật tự chọn. Nên được thực hiện khi bệnh nhân ổn định và được coi là an toàn để trải qua phẫu thuật trong đó đau hậu phẫu và các yếu tố cơ học có thể hạn chế chức năng hô hấp.
- Giá trị của phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức trong điều trị bệnh nhân trước tuổi dậy thì (prepubertal) với MG là không rõ ràng, nhưng nên xem xét cắt bỏ tuyến ức ở trẻ em có MG toàn thể dương tính kháng thể kháng AChR :

- a. Nếu đáp ứng với điều trị bằng pyridostigmine và IS là không thỏa đáng; hoặc là
- b. Để tránh các biến chứng tiềm ẩn của liệu pháp IS.

Đối với trẻ em được chẩn đoán mắc MG toàn thể huyết thanh âm tính(seronegative generalized MG), khả năng mắc hội chứng nhược cơ bẩm sinh hoặc tình trạng thần kinh cơ khác nên được đánh giá tại một trung tâm chuyên về các bệnh thần kinh cơ có giá trị trước khi cắt bỏ tuyến ức.

- Với những trường hợp ngoại lệ hiếm gặp, tất cả bệnh nhân mắc MG có u tuyến ức(thymoma)phải trải qua phẫu thuật để loại bỏ khối u. Việc lấy khối u tuyến ức có thể không tạo ra sự cải thiện MG. Tất cả các mô tuyến ức nên được loại bỏ cùng với khối u. Điều trị thêm u tuyến ức sẽ được quyết định bằng phân loại mô học và mức độ u cắt bỏ. Các tuyến ức cắt bỏ không hoàn toàn nên được điều trị sau phẫu thuật với xạ trị, hóa trị.
- Ở bệnh nhân u tuyến ức cao tuổi hoặc mắc nhiều bệnh, xạ trị giảm nhẹ có thể được xem xét trong bối cảnh lâm sàng thích hợp. U tuyến ức nhỏ có thể được theo dõi mà không cần điều trị trừ khi chúng to ra hoặc có triệu chứng.
- Phương pháp tiếp cận nội soi và robot để cắt bỏ tuyến ức được thực hiện an toàn ở nhiều trung tâm có kinh nghiệm. Dựa trên so sánh giữa các nghiên cứu, các phương pháp cắt bỏ tuyến ức ít xâm lấn dường như mang lại kết quả tương tự với các phương pháp tích cực hơn.

- Cắt bỏ tuyến ức có thể được xem xét ở những bệnh nhân MG toàn thể không phát hiện kháng thể AChR nếu không đáp ứng điều trị IS, hoặc để tránh / giảm thiểu tác dụng phụ không dung nạp được từ liệu pháp IS. Bằng chứng hiện tại không hỗ trợ chỉ định phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức ở bệnh nhân có kháng thể MuSK, LRP4 hoặc agrin

Nhược cơ thiếu niên (Juvenile MG)

- Trẻ em MG mắt tự miễn mắc phải(acquired autoimmune ocular MG) có nhiều khả năng thuyên giảm tự phát hơn người lớn. Do đó, trẻ em chỉ có triệu chứng MG mắt có thể được điều trị ban đầu bằng pyridostigmine. Liệu pháp miễn dịch có thể được bắt đầu nếu mục tiêu trị liệu không được đáp ứng.
- Trẻ em có nguy cơ đặc biệt bị tác dụng phụ của steroid, bao gồm suy giảm tăng trưởng và dễ bị nhiễm trùng, do sự chậm trễ của việc tiêm phòng. Điều trị lâu dài bằng corticosteroid nên sử dụng liều thấp nhất có hiệu quả để giảm thiểu tác dụng phụ.
- Duy trì PLEX hoặc IVIg là các lựa chọn thay thế cho thuốc IS trong JMG.

Nhược cơ với kháng thể MuSK

- Nhiều bệnh nhân MuSK-MG đáp ứng kém với ChEI và liều pyridostigmine thông thường hay gây ra tác dụng phụ.
- Bệnh nhân mắc MuSK-MG có vẻ đáp ứng tốt với corticosteroid và nhiều thuốc IS không steroid. Xu hướng phụ thuộc vào thuốc prednisone mặc dù điều trị đồng thời với các thuốc không steroid.
- MuSK-MG đáp ứng tốt với PLEX, trong khi IVIg dường như kém hiệu quả hơn.
- Rituximab nên được coi là một lựa chọn điều trị sớm ở những bệnh nhân MuSK-MG không đáp ứng với điều trị miễn dịch ban đầu

Nhược cơ và thai kỳ:

- Lập kế hoạch mang thai nên được đặt ra trước để có thời gian tối ưu hóa tình trạng lâm sàng nhược cơ và giảm thiểu rủi ro cho thai nhi.
- Liên kết đa chuyên khoa(Multidisciplinary communication) giữa các chuyên gia có liên quan nên thực hiện trong suốt thai kỳ, trong khi sinh và trong giai đoạn sau sinh
- Miễn là chứng nhược cơ được kiểm soát tốt trước khi mang thai, phần lớn phụ nữ có thể yên tâm rằng họ sẽ ổn định trong suốt thai kỳ. Nếu xấu đi xảy ra, nó có thể có nhiều khả năng trong vài tháng đầu sau khi sinh đẻ.
- Pyridostigmine uống là phương pháp điều trị đầu tiên trong thai kỳ. ChEI IV có thể tạo ra các cơn co tử cung và không nên được sử dụng trong thai kỳ.
- Phẫu thuật cắt bỏ tuyến ức nên được hoãn lại cho đến sau thai kỳ vì lợi ích là không thể xảy ra trong khi mang thai.
- CT ngực không cản quang có thể được thực hiện một cách an toàn trong thai kỳ, mặc dù nguy cơ phóng xạ đối với thai nhi cần phải được xem xét cẩn thận. Trừ khi có một chỉ định thuyết phục, nên hoãn CT chẩn đoán cho đến sau khi sinh.

- Prednison là thuốc IS được lựa chọn trong thai kỳ.
- Thông tin hiện tại azathioprine và cyclosporine tương đối an toàn ở những bà mẹ mong đợi không được kiểm soát thỏa đáng hoặc không thể dung nạp corticosteroid. Bằng chứng hiện nay mycophenolate mofetil và methotrexate làm tăng nguy cơ gây quái thai và chống chỉ định trong thai kỳ. Mặc dù đạt được sự đồng thuận, có một ý kiến thiếu số mạnh mẽ chống lại việc sử dụng azathioprine trong thai kỳ. Azathioprine là IS không steroid được lựa chọn cho MG khi mang thai ở châu Âu nhưng được coi là nguy cơ cao ở Hoa Kỳ. Sự khác biệt này dựa trên một số ít nghiên cứu trên động vật và báo cáo trường hợp
- PLEX hoặc IVIg rất hữu ích khi cần nhanh chóng, mặc dù tạm thời, đáp ứng đòi hỏi trong suốt thai kỳ. Cần xem xét cẩn thận các vấn đề của cả mẹ và thai nhi, cân nhắc rủi ro của các phương pháp điều trị này so với yêu cầu sử dụng trong thai kỳ và các lợi ích tiềm năng của chúng.
- Sinh tự nhiên qua âm đạo là mục tiêu và được khuyến khích tích cực.
- Magnesium sulfate không được khuyến cáo để kiểm soát sản giật trong MG vì tác dụng ngăn chặn thần kinh cơ; barbiturat hoặc phenytoin thường cung cấp điều trị đầy đủ.
- Trẻ em sinh ra từ bà mẹ nhược cơ cần kiểm tra nhược cơ thoáng qua thậm chí khi bà mẹ được kiểm soát tốt

Kết luận

Đây là một tài liệu sống sẽ đòi hỏi cập nhật khi điều trị MG tiếp tục phát triển. Mặc dù còn những hạn chế của các phương pháp dựa trên sự đồng thuận (consensus-based methods), các hướng dẫn này phản ánh sự đồng thuận cập nhật của các chuyên gia, giúp bác sĩ lâm sàng trên toàn thế giới tối ưu hóa chức năng và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân MG, đặc biệt là cho những người hành nghề không có các nguồn lực để phát triển các hướng dẫn điều trị tại địa phương. Bất kỳ nghiên cứu điều trị nào trong tương lai cung cấp thông tin liên quan đều được xem xét trong các hướng dẫn này.