

Ca lâm sàng nhược cơ thể mắt

PGS.TS Cao Phi Phong

Bệnh án

Họ và tên: Đoàn thị mỹ T.... sinh 1997, nữ

Dân tộc: Kinh

Nghề nghiệp: thợ may

Địa chỉ: Tân Bình – Càng long- Trà vinh

Thuận tay (P)

Vào viện lúc : 9h30 phút, 23/09/2015

Lý do vào viện: sụp mí + nuốt nghẹn

Bệnh sử

Cách đây 8 năm, bệnh nhân đang ngồi học (buổi sáng) cảm giác mỏi mắt (P), nhìn khó, sụp mí mắt (P). Đến trưa thì sụp mí nhiều hơn, nhìn nhòe đi và nhìn đôi nên đi khám mắt tại BV tỉnh, được chẩn đoán là sụp mí và cho uống thuốc 7 ngày, bệnh không thuyên giảm, sụp mí buổi trưa và chiều nặng hơn. Bệnh điều trị liên tục hơn 1 năm tại BV mắt TPHCM nhưng không giảm, sụp mí ngày càng nặng hơn, sụp mí cả 2 mắt, nhìn đôi vào buổi trưa, thỉnh thoảng mỏi vùng hàm, ăn uống vẫn bình thường, không nuốt nghẹn, Điều trị với Mestinon 3v/ ngày trong khoảng 6 tháng, bệnh cải thiện chậm nên được chuyển đến BVCR.

Bệnh sử

Tại BVCR, bệnh nhân chẩn đoán là nhược cơ, điều trị ngoại trú theo hẹn kèm nhập viện điều trị 2 lần do sụp mí nặng hơn, mệt mỏi. BN được điều trị tại BV tỉnh với liều Mestinon, 3-5 viên/ngày, medrol 1- 3 viên/ ngày trong vòng 6 năm. Cách nhập viện 1 ngày, bệnh nhân thấy mờ mắt nhiều hơn, sụp mí nhiều hơn kèm mỏi tay chân, nuốt hơi nghẹn nên tái khám lại tại BV Tỉnh, chụp CT scan ngực và phát hiện U tuyến ức → chuyển BVCR(?)

Tiền sử: bình thường

Thăm khám

Sinh hiệu:

- Mạch: 80 lần/phút, HA: 90/ 60 mmHg
- Nhiệt độ: 37°C, Nhịp thở: 20 lần/phút, đều
- Tổng trạng trung bình.

Thăm khám thần kinh

Đồng tử 2mm, tròn đều hai bên, PXAS(+)

- Sụp mí mắt 2 bên, (P) > (T)

- Vận nhãn không giới hạn

Ceiling test . (+)(test mỗi cơ)

Peek sight.(+) (dấu nhìn trộm)

Thao tác Gorelick .(+)

Các phần khác bình thường

Tóm tắt

BN nữ, 18 tuổi, nhập viện vì sụp mí mắt + nuốt nghẹn
Bệnh tĩnh, sụp mí mắt 2 bên, (P)>(T), nhìn đôi
Nuốt nghẹn ?
Không yếu liệt chi, sức cơ 5/5, giảm nhẹ khi cử động
lặp đi lặp lại nhiều lần
Tiền căn: điều trị nhược cơ 8 năm nay

Cận lâm sàng

- ❖ Huyết đồ, sinh hóa máu, chức năng tuyến giáp, TPNT, ECG, XQ tim phổi trong giới hạn bình thường
- ❖ Kháng thể kháng thụ cảm thể Acetylcholine chưa có kết quả ?
- ❖ CT Scan ngực chưa phát hiện u tuyến ức
- ❖ Điện cơ tham khảo (26/01/2010)
 - Cơ vòng mắt (P) chuỗi 10x 3Hz giảm 6%
 - Cơ vòng mắt (T) chuỗi 10 x 3Hz giảm 16 %

Chẩn đoán

Nhược cơ thể mắt (OMG) tiến triển toàn thể (GMG)
Phân loại quốc tế IIb



Tổng quan nhược cơ thể mắt (OMG)

Rối loạn dẫn truyền thần kinh- cơ

Bệnh sinh chia 2 nhóm :

- (1) Hội chứng nhược cơ bẩm sinh
(sai sót di truyền ở tiếp hợp thần kinh-cơ)
- (2) Hội chứng nhược cơ mắc phải
(rối loạn tự miễn và độc chất)

Hội chứng nhược cơ mắc phải

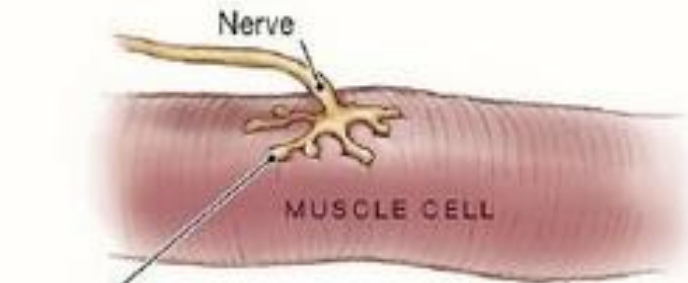
Tự miễn

Myasthenia Gravis

Lambert Eaton)-Myasthenic Syndrome
(LEMS)

Nhiễm độc hay biến dưỡng (Toxic or Metabolic)

1. Botulism
2. Hypermagnesemia
3. Drugs (D-Penicillamine)
4. Organophosphate toxicity
5. Snake, spider, scorpion bites(rắn, nhện, bò cạp)

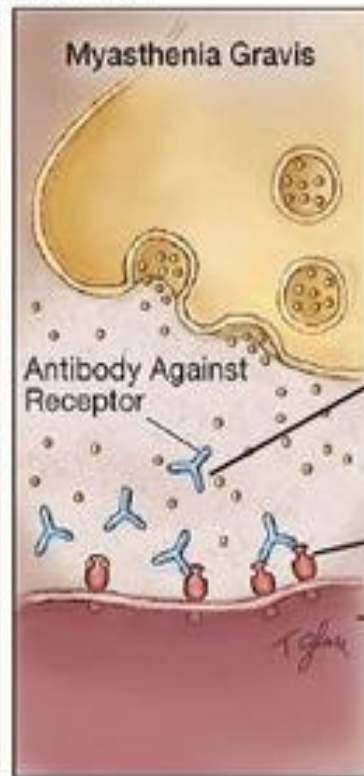
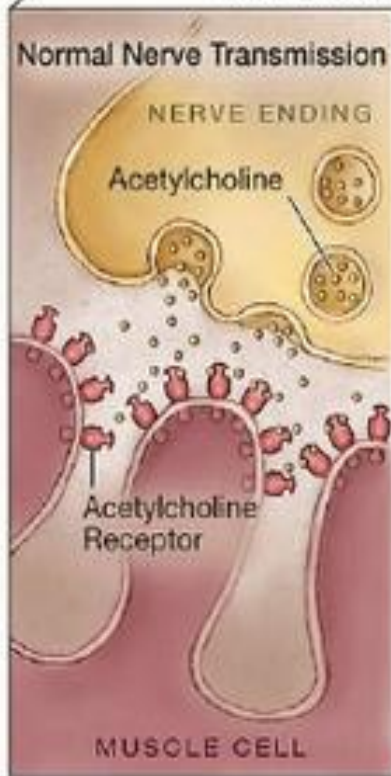


Myasthenia Gravis

Gồm 2 thể

1. OMG
2. GMG

Neuromuscular Junction



Antibodies

AChRs

Simplified Motor Endplates

Sinh lý bệnh nhược cơ

❖ Kháng thể AChR

- 80% nhược cơ toàn thể
- 60% nhược cơ thể mắt

❖ Kháng thể MuSK (muscle specific Kinase) 40% ca huyết thanh âm tính (seronegative):

(tác động trên cụm AChR)

❖ Tác động kháng thể

- **Blocks** the binding of ACh to the AChR.
- **INCREASES THE DEGRADATION** rate of AChR
ANTIBODIES → CROSS LINKING OF RECEPTORS →
→ CLUSTERING → ENDOCYTOSIS → DEGRADATION
- **A complement-mediated destruction** of the postsynaptic folds.

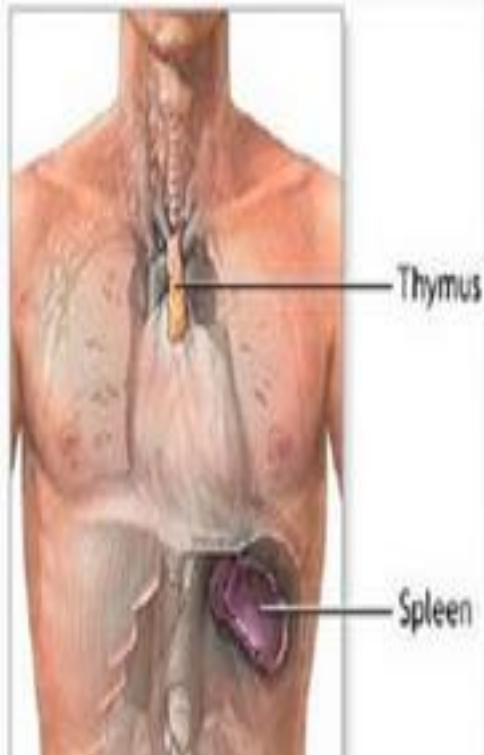
Endocytosis: thực ẩm bào

Tuyến ức và rối loạn phổi hợp khác

- ❖ Tuyến ức bất thường 75% bn MG
 - 65% Hyperplastic
 - 10% neoplastic
- ❖ Thymoma có thể lan rộng đến phổi và gan

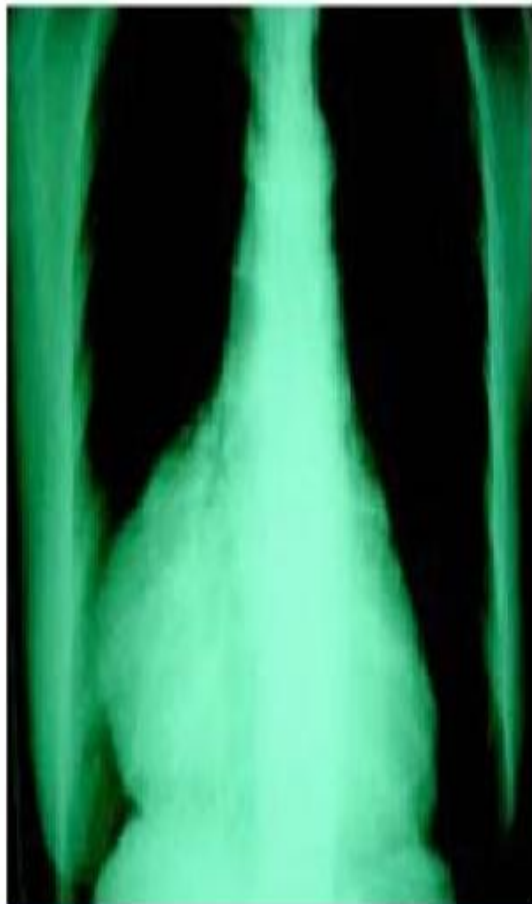


Vai trò tuyến ức trong nhược cơ



1. *Vai trò hệ thống miễn dịch trong giai đoạn đầu cuộc sống*
2. *Trẻ em tuyến ức hơi lớn phát triển từ từ đến tuổi dậy thì và nhỏ dần thay bằng mô mỡ khi già*
3. *Người lớn nhược cơ tuyến ức bất thường 75%, một số có thymoma, thường lành tính có thể ác tính*
4. *Vai trò gây nhược cơ ?*
5. *Tác động phát triển tb miễn dịch sai lệch, sản xuất kháng thể AChR*

(A)



Lâm sàng OMG

Khởi phát

- ❖ 20-30 nữ
- ❖ 50-60 nam
- ❖ cơ mi mắt, mắt, mặt, hàm, họng, cổ ảnh hưởng đầu tiên cơ chi ít gặp
- ❖ Yếu cơ khi gắng sức
- ❖ Cơ nâng mi, cơ vân nhãn 50% và tăng 90% trong diễn tiến bệnh

“PUPILS ARE SPARED”

Yếu cơ gấp và duỗi đầu



Thở toàn thân

Phân loại Osserman

- **Class I** **Any ocular muscle weakness**
- **Class II** **Mild weakness other than ocular**
 - IIa Predominantly limb, axial, or both
 - IIb Predominantly oropharyngeal/respiratory
- **Class III** **Moderate weakness other than ocular**
 - IIIa Predominantly limb, axial, or both
 - IIIb Predominantly oropharyngeal/respiratory
- **Class IV** **Severe weakness other than ocular**
 - IVa Predominantly limb, axial, or both
 - IVb Predominantly oropharyngeal/respiratory
- 6. **Class V** **Intubation with/without ventilation**

Phân loại quốc tế

- Class I: Any eye muscle weakness, possible ptosis, no other evidence of muscle weakness elsewhere
- Class II: Eye muscle weakness of any severity, mild weakness of other muscles
 - Class IIa: Predominantly limb or axial muscles
 - Class IIb: Predominantly bulbar and/or respiratory muscles
- Class III: Eye muscle weakness of any severity, moderate weakness of other muscles
 - Class IIIa: Predominantly limb or axial muscles
 - Class IIIb: Predominantly bulbar and/or respiratory muscles
- Class IV: Eye muscle weakness of any severity, severe weakness of other muscles
 - Class IVa: Predominantly limb or axial muscles
 - Class IVb: Predominantly bulbar and/or respiratory muscles (Can also include feeding tube without intubation)
- Class V: Intubation needed to maintain airway

Tiến triển bệnh

- ❖ Nhẹ đến nặng.....trong vài tuần đến nhiều tháng
- ❖ Mắt....mặt....hành tửy....thân và chi
- ❖ Cơ mắt nhiều năm (16% cơ mắt)

Tiến triển bệnh

- ❖ BN OMG 2/3 sẽ phát triển yếu chi và cơ hành tủy, chỉ có 1/3 đơn thuần OMG.
- ❖ Hầu hết (78 %) phát triển GMG trong năm đầu và 94% trong 3 năm
- ❖ điện cơ sợi cơ đơn độc bình thường có thể giúp phân tầng nguy cơ toàn thể hóa.

(In one study of 37 patients with OMG followed for two years, 82 percent of those with normal SFEMG in the extensor digitorum communis persisted with isolated OMG, whereas 58 percent of those with an abnormal study developed GMG)

Sự thuyên giảm

- ❖ Giảm tự phát rất ít
- ❖ Hầu hết giảm khi điều trị trong 3 năm đầu
- ❖ Nếu giảm sau cùng > một năm và tái phát khuynh hướng bệnh tiến triển
- ❖ Nhược cơ thể mất đơn thuần > 1 năm, tiến triển toàn thể chỉ 16%
- ❖ Diễn tiến thay đổi khi phẫu thuật tuyến ức (*ngay cả không dùng thuốc*)

Các bệnh đi kèm nhược cơ

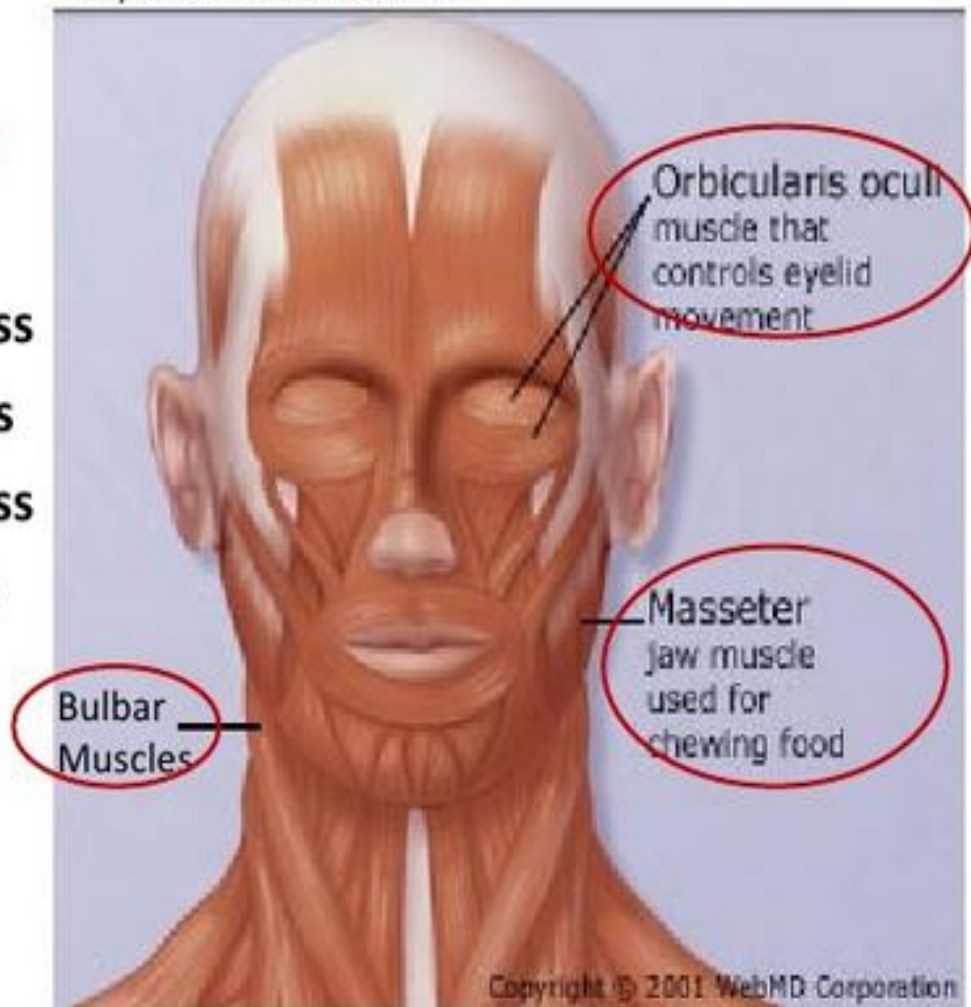
- Hyperthyroidism
 - Occurs in 10-15% MG patients
 - Exophthalmos and tachycardia point to hyperthyroidism
 - Weakness may not improve with treatment of MG alone in patients with co-existing hyperthyroidism
- Rheumatoid arthritis
- Scleroderma
- Lupus

Ai có nguy cơ suy cơ hô hấp ?

MUSCLE STRENGTH

- Ocular muscle weakness
- Facial muscle weakness
- Bulbar muscle weakness
- Limb muscle weakness
- Respiratory weakness

Myasthenia Gravis



Cơ hành tủy

- Palatal muscles
 - “Nasal voice”, nasal regurgitation
 - Chewing may become difficult
 - Severe jaw weakness may cause jaw to hang open
 - Swallowing may be difficult and aspiration may occur with fluids—coughing and choking while drinking
- Neck muscles
 - Neck flexors affected more than extensors

Yếu cơ hô hấp

- Weakness of the *intercostal muscles* and the *diaphragm* may result in CO₂ retention due to hypoventilation
 - May cause a neuromuscular emergency
- Weakness of *pharyngeal muscles* may collapse the upper airway
 - Monitor negative inspiratory force, vital capacity and tidal volume (*khí hô hấp*)
 - Do NOT rely on pulse oximetry (Không dựa vào pulse oximetry)
 - Arterial blood oxygenation may be normal while CO₂ is retained

Lâm sàng thể mắt

1. Thường ảnh hưởng cơ vận nhãn ngoài
2. Sụp mí
3. Nhìn đôi
4. Yếu cơ đóng mí mắt

Lâm sàng thể mắt

Dấu hiệu khác:

- ❖ Lagophthalmus: không nhắm mắt kín, ít gặp OMG
- ❖ Tuy nhiên đôi khi yếu cơ orbicularis oculi thường gặp khi người khám cố gắng mở mắt chống lại bn nhắm mi mắt
- ❖ "peek-a-boo" sign of lagophthalmus sau khi nhắm mi mắt kéo dài, yếu cơ xảy ra
- ❖ đồng tử liên hệ GMG, không thấy trong OMG (*đồng tử giảm co trong pxas hay điều tiết?*)
- ❖ *Lig lag: di chuyển chậm từ trên xuống hay lên trên, mi mắt trên chậm chạp, trễ, ở phía sau bờ trên đồng tử.*

Peek aboo: tiếng kêu trong trò chơi che mặt đi rồi mở ra



0 sec



+ 10 sec upward gaze (Simpson)



+ 30 sec upward gaze (Simpson)



Maximal lid closure 10 sec



Lid open



+ 10 sec upward gaze



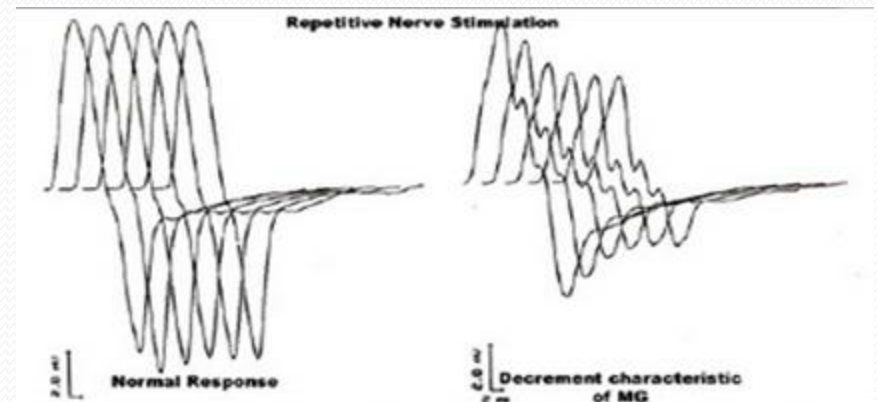
- ❖ 60% khởi đầu cơ mắt với sụp mi, nhìn đôi
- ❖ 15% vẫn còn ở cơ mắt
- ❖ 85% lan rộng đến cơ mặt, cơ hành và cơ chi

Chẩn đoán

Bệnh sử và *thăm khám*

EMG

- ❖ CMAP (compound muscle action potential)
- ❖ Following repetitive stimulation of motor nerve (*MG CMAP giảm >10%*)



- 
- ❖ Test nước đá
 - ❖ Test Tensilon: cải thiện đáng kể sau 30 giây và kéo dài 5 phút
 - ❖ tìm anti-AChR antibodies

Chẩn đoán phân biệt OMG

- ❖ Lambert-Eaton syndrome
- ❖ Botulism
- ❖ Bệnh tuyến giáp: cường giáp, nhược giáp
- ❖ Loạn dưỡng cơ

Chẩn đoán phân biệt

1. Muscular dystrophy: Myotonic dystrophy và oculopharyngeal dystrophy

- ❖ Có thể gây ptosis và liệt vận nhãn.
- ❖ Myotonic dystrophy: autosomal dominant disorder
 - + Lâm sàng: ptosis, yếu cơ mặt, hàm và cổ và chi.
 - + Bất thường khác: cataracts, cardiac conduction defects, đặc điểm mặt(mặt dài với teo cơ thái dương và cơ cắn), trán hói, tổn thương trí tuệ.
 - + BN phát triển dysphagia và ophthalmoparesis vài ca

Chẩn đoán phân biệt

Oculopharyngeal dystrophy: muscular dystrophy

Đặc điểm

- ❖ Tiến triển chậm chạp ptosis và dysphagia
- ❖ Khởi phát 40-50 tuổi
- ❖ Yếu cơ gốc chi, thường chi trên
- ❖ Liệt vận nhãn sau sau khởi phát ptosis và dysphagia

Chẩn đoán phân biệt

2. Rối loạn vận nhãn pupil sparing

- ❖ Test edrophonium
- ❖ Repetitive nerve stimulation
- ❖ Singer fiber electromyography

Chẩn đoán phân biệt

3. Autoimmune thyroid disease

- ❖ Thường phối hợp MG(trước hay sau)
- ❖ Hypo-hyperthyroidism
- ❖ 8% cường giáp có kháng thể AChR
- ❖ Viêm đa cơ, viêm khớp dạng thấp, viêm tuyến giáp, thiếu máu do không hấp thu B12 (pernicious anemia), giảm tiểu cầu(thrombocytopenia)

Điều trị

Tránh các thuốc làm giảm dẫn truyền qua thần kinh cơ (Drugs that Exacerbate Myasthenia)

Antibiotics

aminoglycosides

polymixin

clindamycin

lincomycin

tetracycline

chloroquine

pyrantel

Anti-arrhythmics

quinidine

procainamide

lidocaine

propafenone



Beta-blockers

Calcium channel blockers

Anticonvulsants

Psychiatric drugs

Other

phenytoin

trimethadione

lithium

chlorpromazine

phenelzine

cocaine

steroids

magnesium

iodinated contrast

Điều trị triệu chứng

Ức chế acetylcholinesterase

1. 90% đáp ứng
2. Ít hiệu quả nhìn đôi hơn sụp mí
3. Tác dụng phụ liên quan muscarinic: hạ áp, nhịp chậm, tiết nước bọt, đau bụng, tiêu chảy
4. Chống chỉ định: suyễn, loạn nhịp, phù đại tiểu tiện tuyến
5. Nhuận trường có thể giảm hấp thu thuốc

Tốt ca nhẹ, kết hợp ca vừa và nặng

ức chế Cholinesterase

- Examples: Neostigmine, edrophonium.
- Mechanism of Action: Inhibit acetylcholinesterase
- **Therapeutic Use:**
 - Antidote for nondepolarizing blockers
 - Treatment of myasthenia gravis (neostigmine)
 - Diagnosis of myasthenia gravis (edrophonium)

Neuromuscular Blocking Agents (NMBA) trong gây mê tổng quát



Chỉ định: Endotracheal intubation và phẫu thuật đòi hỏi giãn cơ vân



2 loại:

- 1) Depolarizing NMBA: Succinylcholine (Anectine)
- 2) Non-depolarizing NMBA: Rocuronium (Zemuron), vecuronium, pancuronium

✓ BN nhược cơ đáp ứng thay đổi với thuốc ức chế thần kinh cơ khử cực và không khử cực

➤ nhạy cảm hơn với non-depolarizing agents → liều thấp hơn

➤ ít nhạy cảm với depolarizing agents → liều cao hơn khi cần ức chế thần kinh cơ

Điều trị triệu chứng

1. Nguy cơ lớn nhất kháng men: cholinergic crisis: quá nhiều Ach gây yếu cơ do ức chế sự khử cực
2. Nghi ngờ khi kết hợp tăng nước bọt, đau bụng, rung giật bó cơ
3. Khó phân biệt cơn myasthenia crisis(bán cấp, yếu nặng do thiếu cholinergic) ngay cả test edrophonium
4. Nhập viện ICU, thở máy, ngưng tạm thời thuốc, điều trị thay huyết tương và gamaglobulin

Điều trị triệu chứng

Điều trị vật lý thích nghi trong sụp mi và nhìn đôi

1. Miếng dán mắt trong nhìn đôi
2. Nâng mi mắt trong sụp mi
3. Phẫu thuật lác mắt.....

Điều trị triệu chứng

ức chế miễn dịch

1. Điều trị quan trọng GMG
2. Liều thấp, cách ngày prednison ích lợi 90% OMG, cải thiện nhìn đôi 75%
3. Liều cao kết hợp xấu trong vài tuần đầu
4. Azathioprine dùng như steroid-sparing (hay steroid-reducing): ức chế miễn dịch dài hạn, ít dữ liệu trong OMG, cần theo dõi neutropenia, ức chế tủy xương và viêm gan và teratogenic. Cyclosporine độc hơn, ít dữ liệu OMG

Prednisone

- ❖ Ức chế miễn dịch thường dùng nhất prednisone
- ❖ OMG ?
- ❖ Quyết định prednisone trong OMG thầy thuốc và bn phải cân bằng về mức độ nặng triệu chứng của họ, đo lường hiệu quả việc điều trị không dùng thuốc (*eg, ptosis tape to elevate the eyelid and patching to eliminate diplopia*), với khó khăn cai prednisone trong một số bn và tác dụng phụ
- ❖ 10% bn OMG khởi tự nhiên không dùng corticosteroids

Prednisone

- ❖ Xấu hơn khi khởi đầu prednisone liều cao ít gặp bn OMG hơn so với GMG
- ❖ Khuyến cáo liều thấp tăng dần trong 3 đến 4 tuần
- ❖ Liều tối đa 0,5-1mg/kg thường cần thiết trong nhiều tuần đôi khi nhiều tháng để duy trì hiệu quả

Prednisone

- ❖ Không có một khuyến cáo về liều do tác dụng phụ khi dùng kéo dài, giảm liều thấp nhất hiệu quả sau khi hết và ổn định triệu chứng
- ❖ Duy trì liều thấp 5-10mg cách ngày thường hiệu quả trong OMG, nhưng đáp ứng thay đổi rất nhiều. Liều cách ngày cần tham khảo

Steroid sparing agents

- ❖ Azathioprine, mycophenolate mofetil và cyclosporine thuốc ức chế miễn dịch second line khi bn không đáp ứng hay dung nạp prednisone
- ❖ Có thể dùng với prednisone để giảm hay cai prednisone
- ❖ Tác dụng phụ thuốc hạn chế dùng trong OMG
- ❖ Một số nc mô tả cho azathioprine giảm phát triển GMG ?
- ❖ Nguy cơ lymphoma với azathioprine và nhiễm độc thân với cyclosporine

Thymectomy

1. Thymoma: 10-30% thuyên giảm và cải thiện 80% GMG
2. BN nghi ngờ có không thymic hyperplasia còn bàn cải?
3. Hạn chế trong OMG
4. Cải thiện 80% bn không đáp ứng hay tái phát với thuốc điều trị

Phẫu thuật

Phẫu thuật ptosis và diplopia

- ❖ bn sụp mi cố định
- ❖ bn sụp mi tái phát không chứng minh cố định trước phẫu thuật
- ❖ Thời gian tối ưu cố định trước phẫu thuật thì chưa rõ.
- ❖ một số chỉ định 3 -4 năm cố định là thích hợp

Sửa đổi miễn dịch ngắn hạn

Short-term immunomodulation

- plasmapheresis
- intravenous immunoglobulin.

Thường dùng trong yếu cơ toàn thể nặng và crisis, ít khi đòi hỏi trong OMG

Kết luận

- ❖ Anticholinesterase không cải thiện triển vọng OMG
- ❖ Có hay không prednison, thymectomy hay thuốc ức chế miễn dịch khác khả năng xảy ra toàn thể chưa rõ?
- ❖ Hai nghiên cứu hồi cứu steroids và azathioprine có thể giảm tốc độ toàn thể hóa 75%
- ❖ Dữ liệu còn quá ít về thymectomy cho dự hậu OMG

Một số tình huống đặc biệt

Mang thai
Cho con bú
Trẻ em
Người già

Điều trị nhược cơ bệnh nhân trên 60 tuổi

Not routinely suggest thymectomy in patients over 60 years of age, unless a thymoma is present.

- Thymectomy may offer chance for drug-free remission in some patients
 - Early onset (< 50 years)
 - Generalized (not just ocular)
 - Within 2-3 years of disease onset
 - Seropositive (AChR antibodies)
 - Trans-sternal thymectomy
 - ? Cervical ? Video-assisted

Điều trị nhược cơ ở trẻ em?

- Pyridostigmine is the first line of therapy.
- If anticholinesterase medications are not sufficient, plasmapheresis or IVIG may be used, but the benefits are transient
 - Glucocorticoids are generally limited to severe disease that is unresponsive to these interventions
 - Azathioprine, mycophenolate mofetil, and cyclosporine have been used successfully in juvenile MG
 - Thymectomy has been performed successfully and with low morbidity in children

Điều trị nhược cơ ở phụ nữ có thai và sơ sinh?

1. The first trimester and the month postpartum are the periods of highest risk of exacerbation
2. Transient neonatal MG develops in 10 to 20 percent of infants born to myasthenic mothers due to transplacental passage of antiacetylcholine receptor antibodies
3. Acetylcholinesterase inhibitors such as pyridostigmine are the standard first-line treatment for MG

Điều trị nhược cơ ở phụ nữ có thai và sơ sinh?

1. Plasmapheresis and high-dose intravenous immune globulin have been used for myasthenic crisis
2. Magnesium sulfate is commonly administered in contemporary obstetrics for management of preeclampsia/eclampsia and preterm labor but is relatively contraindicated in patients who have MG since it can precipitate a severe myasthenic crisis

Điều trị nhược cơ ở phụ nữ có thai và sơ sinh?

1. Complications — Pregnant women with MG have an increased incidence of preterm labor (co dạ sớm) and delivery in some studies , although this is not confirmed by other studies
2. Breastfeeding — Corticosteroids can be used safely in lactation, but breastfeeding is not recommended for patients with myasthenia taking azathioprine, cyclosporine, and methotrexate
3. Anticholinesterase drugs are found in breast milk in low levels and are therefore considered safe in lactation (tiết sữa) unless high dosages are required

Take home message

1. Chẩn đoán OMG tam chứng: liệt vận nhãn, sụp mí, yếu cơ mí mắt (orbicularis oculi)
2. Chẩn đoán phân biệt bệnh cơ và thân não, tuyến giáp
3. Chẩn đoán dựa vào bệnh sử và thăm khám
4. 2/3 OMG tiến triển GMG (78%) trong năm đầu

Take home message

5. Khuyến cáo dùng đầu tiên anticholinesterase cho OMG, BN không đáp ứng, điều trị ức chế miễn dịch, prednisone được dùng thông dụng, trước khi quyết định cân nhắc giữa điều trị không dùng thuốc và thuốc
6. Cắt tuyến ức trong thymoma, không thymoma có thể xem xét kháng trị, bệnh nặng, chống chỉ định dùng thuốc và giữa nguy cơ tiến triển GMG và nguy cơ phẫu thuật
7. Bn nhìn đôi, sụp mi cổ định không đáp ứng thuốc chỉ định phẫu thuật

Thank you!

Questions, comments, or suggestions?

