

Viêm đa rễ dây thần kinh mãn tính (CIDP): chẩn đoán và điều trị

Lược dịch: BS. Lê Quốc Nam, PGS.TS Cao Phi Phong

Tóm tắt

Bệnh viêm đa dây thần kinh mãn tính (CIDP) được mô tả lần đầu tiên cách đây gần 50 năm, là một bệnh rối loạn tự miễn hiếm gặp. CIDP khó chẩn đoán, nhưng chẩn đoán sớm rất quan trọng để ngăn ngừa tổn thương thần kinh vĩnh viễn. Lựa chọn điều trị ban đầu bao gồm corticosteroid, immunoglobulin tĩnh mạch, và thay huyết tương. Sử dụng immunoglobulin dưới da có khả năng cải thiện dung nạp và kết cục là một lựa chọn mới đối với bệnh nhân CIDP.

Bài viết này sẽ đề cập về tiêu chuẩn chẩn đoán, hướng dẫn điều trị, lựa chọn điều trị bước 1 và bước 2.

Mục đích cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng các quan điểm hiện nay trong chẩn đoán và điều trị CIDP cũng như các cải tiến điều trị gần đây, chẳng hạn như tiêm dưới da immunoglobulin (SCIg).

Giới thiệu

Bệnh viêm đa dây thần kinh mãn tính (CIDP) là một rối loạn tự miễn gây ảnh hưởng trực tiếp lên bao myelin của các dây thần kinh ngoại biên. Năm 1975, Dyck và cộng sự mô tả lần đầu tiên bệnh viêm nhiễm mãn đa rễ dây thần kinh (chronic inflammatory polyradiculoneuropathy), nhưng các trường hợp tương tự có thể được mô tả từ năm 1958. CIDP rất hiếm gặp, có khoảng 40.000 bệnh nhân tại Hoa Kỳ. Diễn tiến thay đổi, có thể giảm, tái phát, tiến triển từng bước, hoặc tiến triển dần dần. Có thể điển hình hay không điển hình, biểu hiện nhiều hình ảnh khác nhau. Tất cả các yếu tố này góp phần gây ra sự chậm trễ trong chẩn đoán CIDP.

Cần hiểu biết nhiều hơn về CIDP, chẩn đoán và điều trị sớm rất quan trọng để ngăn ngừa các tổn thương thần kinh vĩnh viễn và dẫn đến tàn tật. Sự phức tạp trong chẩn đoán và điều trị CIDP mang lại những thách thức đặc biệt cho các cơ sở quản lý và chăm sóc y tế.

Sinh lý bệnh

Trong CIDP, các thành phần tế bào và thể dịch của hệ thống miễn dịch tấn công myelin của các sợi thần kinh ngoại biên lớn, dẫn đến sự mất myelin gây yếu cơ, tê, dị cảm và thất điều cảm giác. Khi bệnh tiến triển, mất sợi trục xảy ra thứ phát sau mất myelin và có tiên lượng xấu. CIDP là một rối loạn không đồng nhất với các kiểu hình điển hình và không điển hình có thể không cùng một cơ chế sinh bệnh học.

Mặc dù tự kháng thể đơn dòng (single autoantibody) chưa được xác định hoạt động như một dấu ấn sinh học (biomarker) cho toàn bộ CIDP, các tự kháng thể chuyên biệt (specific autoantibodies) được xác định chống lại các protein cận nút (paranodal) trong các nút Ranvier của dây thần kinh ngoại biên của khoảng 10% bệnh nhân. Tự kháng thể được xác định cho đến nay bao gồm vinculin, LM1, neurofascin-155, neurofascin-186, gliomedin và contactin-1. Một số trong số này có thể có ý nghĩa tiên lượng và cũng có thể dự đoán đáp ứng kém với các loại thuốc sửa chữa miễn dịch chuyên biệt. Ví dụ, các kháng thể contactin-1 có liên quan đến sự khởi đầu muộn hơn của CIDP và diễn biến tấn công hơn.

Dữ liệu mới cho thấy di truyền có thể nguyên nhân CIDP. Một nghiên cứu gần đây, bệnh nhân mắc CIDP có tần số biến đổi gen perforin cao làm suy giảm chức năng của cytotoxic T và natural killer cells *(NK là một loại tế bào lympho gây độc tế bào quan trọng đối với hệ thống miễn dịch bẩm sinh. Vai trò của tế bào NK tương tự như tế bào T gây độc tế bào trong đáp ứng miễn dịch thích nghi của động vật có xương sống)*. Xác định các yếu tố quyết định tiềm năng di truyền, ngoài các tự kháng thể tìm thấy ở bệnh nhân, sự cần thiết phải có đăng ký rộng lớn và biobanks để thu thập dữ liệu từ bệnh nhân CIDP.

Chẩn đoán

Nhiều tiêu chí chẩn đoán đã được cập nhật cho CIDP, các tiêu chí được sử dụng thường xuyên nhất trong thực hành lâm sàng hiện nay được phát triển bởi Liên đoàn các Hiệp hội Thần kinh Châu Âu và Hiệp hội Thần kinh Ngoại biên (European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society, EFNS / PNS). Mặc dù các tiêu chuẩn khác rất đặc hiệu, nhưng thiếu độ nhạy, điều này có thể dẫn đến chẩn đoán thấp CIDP. Trong một nghiên cứu trên 151 bệnh nhân CIDP và 162 bệnh nhân đối chứng, tiêu chí của EFNS / PNS có độ nhạy 81,3% và độ đặc hiệu 96,2% đối với chẩn đoán CIDP xác định hoặc có thể xảy ra. Độ nhạy của các tiêu chuẩn chẩn đoán khác trong nghiên cứu này dao động từ 45,7% đến 79,5%. Chẩn đoán CIDP theo tiêu chí của EFNS / PNS dựa trên bệnh sử, khám thực thể, điện sinh lý và xét nghiệm hỗ trợ.

EFNS và PNS khuyến cáo chẩn đoán CIDP nên được xem xét ở bất kỳ bệnh nhân nào mắc bệnh đa dây thần kinh đối xứng tiến triển hoặc không đối xứng đang tái phát và thuyên giảm hoặc tiến triển lâu hơn 2 tháng. Xét nghiệm điện sinh lý, độ nhạy được cải thiện, xác định chẩn đoán bằng cách kiểm tra hơn 4 dây thần kinh. Việc kiểm tra 3 chi có thể cải thiện độ chắc chắn chẩn đoán của xét nghiệm điện sinh lý. Các tiêu chí hỗ trợ, chẳng hạn như điện thế gọi cảm giác thân thể (somatosensory-evoked potentials) cho CIDP cảm giác, có thể giúp xác định chẩn đoán.

Siêu âm độ phân giải cao (High-resolution ultrasound) có thể thực hiện tại giường bệnh. Các kết quả nghiên cứu gần đây đã chứng minh tiềm năng ích lợi của việc đo độ lớn bất thường của thần kinh, ở đám rối thần kinh cánh tay và đoạn gốc thần kinh giữa ở cánh tay, với siêu âm độ phân giải cao trong chẩn đoán phân biệt CIDP.

Chẩn đoán sai là phổ biến trong CIDP, đặc biệt là trong phân nhóm không điển hình. Trong một nghiên cứu hồi cứu 59 bệnh nhân mắc CIDP được tham khảo khoa thần kinh trường đại học, 47% không đáp ứng các tiêu chuẩn chẩn đoán của EFNS / PNS. Gần một nửa số bệnh nhân chẩn đoán sai đáp ứng các tiêu chí lâm sàng cho CIDP không điển hình. Giải thích sai các khảo sát về dẫn truyền thần kinh là một đóng góp chính cho chẩn đoán sai. Gần 80% bệnh nhân bị chẩn đoán nhầm với CIDP đã được điều trị bằng immunoglobulin tiêm tĩnh mạch (IVIg) hoặc corticosteroid trong thời gian trung bình lần lượt là 18,6 và 16,2 tháng. Một số chuyên gia ước tính rằng có tới một phần ba số bệnh nhân ở Hoa Kỳ được chẩn đoán mắc CIDP không có bệnh.

Biểu hiện thường gặp của CIDP
1.Tê và dị cảm từ từ tăng dần 2. Yếu tay và chân 3. Mất phản xạ gân cơ không teo cơ 4. Mất cảm giác rung âm thoa hay vị trí khớp 5. Bàn chân rơi và khó khăn thoát ra khỏi ghế 6. Khó khăn kiểm soát ngón tay 6.Thất điều cảm giác (ataxia sensory) 7.Mệt mỏi(fatigue)

Tiêu chuẩn chẩn đoán CIDP (EFNS / PNS)

Diễn hình		Không diễn hình
<i>Tiêu chuẩn lâm sàng</i>		
Bắt buộc	- Yếu tiến triển mạn tính, từng bước, hoặc yếu ngón và gốc chi đối xứng tái phát và rối loạn cảm giác của tất cả các chi - Phát triển trong ít nhất 2 tháng - Dây thần kinh sọ có thể bị ảnh hưởng - Phản xạ gân xương giảm hoặc mất ở tất cả các chi	Một trong những điểm sau đây, nhưng khác với CIDP điển hình (phản xạ gân xương có thể bình thường ở chân tay không bị ảnh hưởng): - Chủ yếu ngón chi (DADS) - Không đối xứng (MADSAM, hội chứng Lewis-Sumner) - Khu trú (ví dụ, liên quan tới đám rối cánh tay hoặc thắt lưng cùng hoặc của một hoặc nhiều dây thần kinh ngoại vi ở một chi trên hoặc dưới) - Vận động đơn thuần - Cảm giác đơn thuần (bao gồm cả bệnh đa rễ cảm giác miễn dịch mạn tính (chronic immune sensory polyradiculopathy, CISP)
Loại trừ	- Bệnh lý thần kinh có thể do nhiễm <i>Borrelia burgdorferi</i> (bệnh Lyme), bạch hầu, tiếp xúc với thuốc hoặc độc tố - Bệnh thần kinh huỷ myelin di truyền - Rối loạn cơ vòng ưu thế - Chẩn đoán bệnh lý thần kinh vận động đa ổ (MMN) - Các nguyên nhân neuropathy mất myelin khác: gồm hội chứng POEMS, đa u tủy xơ hoá xương (osteosclerotic myeloma), bệnh đám rối thần kinh thắt lưng cùng do đái tháo đường/ không ĐTĐ	

Tiêu chí điện sinh lý

Xác định (definite)	Một trong những điều kiện sau : - Thời gian tiềm vận động kéo dài $\geq 50\%$ của giới hạn trên (ULN) ở 2 dây TK (loại trừ bệnh dây thần kinh giữa cổ tay của HC ống cổ tay) (<i>excluding median wrist neuropathy from carpal tunnel syndrome</i>)
---------------------	---

	- Giảm tốc độ dẫn truyền TK vận động $\geq 30\%$ của giới hạn dưới (LLN) ở 2 dây TK - Thời gian tiềm sóng F kéo dài $\geq 30\%$ của giới hạn trên (ULN) ở 2 dây TK ($\geq 50\%$ biên độ CMAP kích thích ở đoạn xa) (<i>$\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP</i>) - Có block dẫn truyền không hoàn toàn: giảm $\geq 50\%$ biên độ CMAP khi kích thích đoạn gần với đoạn xa, nếu biên độ CMAP kích thích đoạn xa $\geq 20\%$ của giới hạn dưới (LLN) ở 2 dây TK, hoặc ở 1 dây TK và ≥ 1 thông số mất myelin khác trong ≥ 1 dây TK khác. (<i>$\geq 50\%$ amplitude reduction of proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN in 2 nerves, or in 1 nerve and ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve</i>) - Có sự phân tán bất thường theo thời gian (tăng $> 30\%$ thời khoảng CMAP kích thích giữa đoạn gần và đoạn xa) ở ≥ 2 dây TK. (<i>$> 30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP</i>) in ≥ 2 nerves) - Thời khoảng CMAP đoạn xa tăng ở ≥ 1 dây TK (dây giữa $\geq 6,6\text{ms}$, dây trụ $\geq 6,7\text{ms}$, dây mác $\geq 7,6\text{ms}$, dây chày $\geq 8,8\text{ms}$) và ≥ 1 thông số mất myelin khác trong ≥ 1 dây TK khác. (<i>Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in ≥ 1 nerve (median, ≥ 6.6 ms; ulnar, ≥ 6.7 ms; peroneal, ≥ 7.6 ms; tibial, ≥ 8.8 ms) and ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve</i>)
Rất có thể (probable)	- Giảm $\geq 30\%$ biên độ CMAP kích thích ở đoạn gần với đoạn xa, loại trừ dây TK chày sau. Nếu CMAP kích thích ở đoạn xa $\geq 20\%$ giới hạn dưới (LLN), ở 2 dây TK, hoặc ở 1 dây TK và ≥ 1 thông số mất myelin khác trong ≥ 1 dây TK khác. (<i>$\geq 30\%$ amplitude reduction of proximal negative peak CMAP relative to distal, excluding posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in 2 nerves, or in 1 nerve and ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve</i>)
Có thể (possible)	- Giống với tiêu chuẩn xác định nhưng chỉ với 1 dây TK.

Tiêu chuẩn hỗ trợ

- Protein dịch não tủy cao với số lượng bạch cầu $< 10 / \text{mm}^3$
- MRI cho thấy sự tăng bắt gadolinium và / hoặc phì đại của chùm đuôi ngựa, đám rối thắt lưng cùng hoặc cổ.
- TK bắp chân bình thường với bất thường TK giữa (không bao gồm bệnh thần kinh giữa ở cổ tay từ hội chứng ống cổ tay) hoặc SNAP TK quay. (*Normal sural*

with abnormal median (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome) or radial SNAP amplitudes)

- Vận tốc dẫn truyền cảm giác <80% giới hạn dưới bình thường (<70% nếu biên độ SNAP <80% giới hạn dưới của bình thường). (*Sensory conduction velocity <80% LLN (<70% if SNAP amplitude <80% LLN)*)
- Trì hoãn điện thế gọi cảm giác thân thể mà không có bệnh hệ thần kinh trung ương
- Cải thiện lâm sàng khách quan sau điều trị sửa đổi miễn dịch
- Sinh thiết thần kinh cho thấy bằng chứng rõ ràng về sự huỷ myelin và / hoặc tái myelin kết hợp bằng kính hiển vi điện tử hoặc teased fiber analysis (*Nerve biopsy with unequivocal demyelination and/or remyelination by electron microscopy or teased fiber analysis*)

Điều trị

Các lựa chọn điều trị ban đầu cho CIDP bao gồm immunoglobulin, corticosteroid hoặc thay huyết tương (TPE). Những cân nhắc lựa chọn điều trị ban đầu bao gồm mức độ nghiêm trọng của bệnh, bệnh tật đi kèm, đường tĩnh mạch, tác dụng phụ, có sẵn và chi phí. Mục tiêu của điều trị là cải thiện sức cơ và ngăn ngừa khuyết tật vĩnh viễn do mất myelin và tổn thương sợi trục thứ phát. Ngoài điều trị bằng thuốc, bệnh nhân CIDP có thể hưởng lợi từ những rèn luyện về sức cơ, vật lý trị liệu, phục hồi nghề nghiệp và các thiết bị hỗ trợ để cải thiện đi lại. Trong một nghiên cứu lâm sàng gần đây, tập thể dục nhịp điệu và các bài tập đề kháng đã cải thiện sức cơ ở bệnh nhân CIDP.

Ba nghiên cứu lâm sàng đã cố gắng so sánh các lựa chọn điều trị đầu tay cho CIDP, kết quả bị hạn chế không đủ độ mạnh, mất cân bằng về đặc điểm bệnh nhân trong các nhóm điều trị và phương pháp khác nhau thường gặp trong các nghiên cứu về bệnh nhân mắc các bệnh hiếm gặp. Trong một nghiên cứu so sánh mù đôi, thay huyết tương và IVIg có những cải thiện tương đương về điểm số khuyết tật thần kinh.

Hai nghiên cứu đã so sánh corticosteroid với IVIg. Một nghiên cứu chéo mù đôi (A double-blind crossover) so với thuốc uống prednisolone giảm dần từ 60 mg đến 10 mg mỗi ngày một lần trong 6 tuần với IVIg 2 g / kg trong hơn 1 hoặc 2 ngày. Trong 24 bệnh nhân đã hoàn thành ít nhất 2 tuần điều trị bằng cả hai chế độ, cải thiện mức độ khuyết tật sau 2 tuần cao hơn một chút với IVIg so với dùng prednisolone. Cải thiện mức độ khuyết tật là 0,71 ($\pm 1,27$) với IVIg và 0,58 ($\pm 0,93$) với prednisolone, với sự khác biệt trung bình là 0,16 (95% CI, -0,35 – 0,66).

Gánh nặng tác dụng phụ so sánh giữa prednisolone và IVIg. Một nghiên cứu mù đôi, kiểm soát giả dược so sánh dùng IVIg hàng tháng (0,5 g / kg / ngày trong 4 ngày / tháng) và methylprednisolone tiêm tĩnh mạch (0,5 g / ngày trong 4 ngày / tháng) trong 6 tháng ở 45 bệnh nhân CIDP. Kết cục chính, ngừng thuốc do bất kỳ nguyên nhân nào, cao hơn với methylprednisolone so với IVIg (52% so với 13%; nguy cơ tương đối 0,54; 95% CI, 0,34-0,87). Ở những bệnh nhân đáp ứng với điều trị, nguy cơ CIDP trở nên tồi tệ hơn và cần điều trị thêm sau khi ngừng điều trị cao hơn với IVIg so với methylprednisolone (38% so với 0%; $P = 0,03$).

Corticosteroids

Mặc dù corticosteroid đã được sử dụng trong hơn 40 năm, nhưng hiệu quả của chúng trong CIDP chưa được thiết lập trong nghiên cứu lâm sàng quy mô lớn. Trong một nghiên cứu kéo dài 12 tuần không mù- ngẫu nhiên(nonblinded, randomized, 12-week trial), điểm tổn thương thần kinh được cải thiện ở 12 trong số 19 bệnh nhân sử dụng prednisone so với 5 trong số 15 bệnh nhân không được điều trị. Nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên PREDICT so sánh liều tiêu chuẩn của prednisone với dexamethasone liều cao dùng trong 4 ngày mỗi tháng ở 40 bệnh nhân. Cả hai chế độ điều trị dường như có hiệu quả tương tự nhau, nhưng chế độ dexamethasone hàng tháng có ít tác dụng phụ hơn (khuôn mặt hình mặt trăng và mất ngủ).

Methylprednisolone IV không liên tục cũng đã được ghi nhận là có nguy cơ tác dụng phụ thấp hơn so với việc sử dụng thuốc uống prednisone đều. Bệnh nhân từ nghiên cứu PREDICT được theo dõi trong khoảng thời gian trung bình 4,5 năm sau khi nghiên cứu kết thúc. Tỷ lệ chữa khỏi hoặc thuyên giảm là 26% sau khi điều trị bằng corticosteroid. Một chẩn đoán thay thế sau đó đã được thực hiện ở 17,5% bệnh nhân không đáp ứng với corticosteroid, một lần nữa chỉ ra sự cần thiết phải đánh giá lại chẩn đoán ở những bệnh nhân được cho là CIDP không đáp ứng với điều trị sửa đổi miễn dịch. Phân tích kết quả nghiên cứu PREDICT cho thấy những bệnh nhân có kiểu mất myelin phân bố khu trú và ít liên quan đến cảm giác về điện sinh lý có thể có nguy cơ xấu đi sớm hơn sau khi điều trị bằng corticosteroid.

Không có sự đồng thuận về chế độ điều trị corticosteroid tối ưu cho CIDP. Điều trị kéo dài corticosteroid có tác dụng phụ liên quan liều và thời gian, bao gồm loãng xương và gãy xương, ức chế tuyến thượng thận và hội chứng Cushing, tăng đường huyết, tăng huyết áp, rối loạn tâm thần, đục thủy tinh thể, tăng cân và ức chế miễn dịch. Nguy cơ mắc bệnh loãng xương do corticosteroid là mối lo ngại đặc biệt đối với bệnh nhân CIDP bị rối loạn dáng đi và có nguy cơ bị ngã. Bệnh nhân CIDP cần

điều trị bằng corticosteroid kéo dài nên được đánh giá nguy cơ gãy xương và được điều trị dự phòng theo nguy cơ được đánh giá. Chi phí thấp của corticosteroid thường được xem là một lợi ích, điều này nên xem xét lại, tác dụng phụ corticosteroid gây bệnh tật đáng kể và làm tăng chi phí chăm sóc, với một số phân tích cho thấy chi phí chăm sóc tăng lên với liều corticosteroid cao hơn và thời gian sử dụng.

Điều trị thay huyết tương (Therapeutic Plasma Exchange, TPE)

TPE hai lần một tuần có hiệu quả để cải thiện tình trạng khuyết tật ngắn hạn trong CIDP, dựa trên đánh giá của Cochrane trong 2 nghiên cứu ($n = 59$) so sánh với trao đổi giả (sham exchange). Trong các nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 33% và 66%. Sự cải thiện chức năng thần kinh với thay huyết tương đáng kể, với một số bệnh nhân không thể phục hồi khả năng đi lại. Mặc dù cơ chế hoạt động chính trong điều trị CIDP và các rối loạn tự miễn dịch khác là loại bỏ các tự kháng thể, TPE cũng có thể có hoạt động sửa đổi miễn dịch. Hiệp hội tách huyết tương Hoa Kỳ (The American Society for Apheresis) khuyến cáo bệnh nhân CIDP đầu tiên sẽ được thay 1 đến 1,5 tổng số thể tích huyết tương 3 lần mỗi tuần cho đến khi họ cải thiện. Huyết tương thường được thay thế bằng albumin. Sau khi đáp ứng, TPE có thể được yêu cầu hàng tuần đến hàng tháng để duy trì đáp ứng. Sự thuyên giảm các triệu chứng CIDP được duy trì, với thay huyết tương hàng tháng trong vòng 21 năm. Các tác dụng phụ bao gồm mệt mỏi, buồn nôn, chóng mặt, dị cảm quanh miệng và ngón chi, dị ứng và hạ huyết áp. Trong một nghiên cứu quan sát lớn về thay huyết tương (apheresis) được thực hiện vì bất kỳ lý do nào, các biến chứng xảy ra 3,9%. Các biến chứng hiếm gặp, nghiêm trọng bao gồm rối loạn nhịp tim, co giật, rối loạn điện giải và chảy máu không rõ nguyên nhân. Theo dõi xét nghiệm để phát hiện và điều trị bệnh thiếu máu liên quan đến TPE, hạ calcium máu, hạ magnesium máu và rối loạn đông máu. Citrate được sử dụng như một thuốc chống đông máu trong suốt quá trình, góp phần vào việc hạ calcium máu và hạ magnesium máu. Thuốc ức chế men chuyển angiotensin phải được giữ trong vòng 24 đến 48 giờ trước mỗi phiên (session) để ngăn chặn các phản ứng bradykinin gây ra đỏ bừng và hạ huyết áp kéo dài. Các loại thuốc được sử dụng để điều trị CIDP có thể bị loại bỏ bởi TPE bao gồm IVIg và rituximab. TPE yêu cầu đường tĩnh mạch ngoại vi hoặc tĩnh mạch trung tâm. Biến chứng tĩnh mạch trung tâm, bao gồm nhiễm trùng và tràn khí màng phổi.

TPE là một thách thức về mặt kỹ thuật, đòi hỏi phải có chuyên môn và sự phối hợp giữa nhóm apheresis, ngân hàng máu, dược phẩm và phòng xét nghiệm lâm sàng. Ước tính thô cho thấy có tới 125.000 trường hợp TPE được thực hiện tại Hoa Kỳ

hàng năm. Trong khoảng thời gian 10 năm tại một trung tâm apheresis, khoảng 5% TPE thực hiện để điều trị CIDP. Năm 2011, chi phí bệnh viện trực tiếp cho 5 TPE ước tính vào khoảng \$ 4600

Globulin miễn dịch

Globulin miễn dịch được đánh giá dùng cho CIDP nhiều hơn so với các lựa chọn điều trị đầu tay khác. Ba nghiên cứu lâm sàng phase 3 giúp Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt 1 sản phẩm SCIg và 2 sản phẩm IVIg điều trị CIDP ở người lớn. Tháng 9 năm 2017, globulin miễn dịch IV (Human), 10% liquid (Privigen) đã được FDA chấp thuận trên cơ sở kết quả nghiên cứu Privigen. Tháng 3 năm 2018, Globulin miễn dịch SC (Human) 20% liquid (Hizentra) được FDA chấp thuận đặc biệt cho điều trị duy trì trên cơ sở kết quả nghiên cứu PATH. Lợi ích của immunoglobulin trong CIDP được quy cho hoạt động chống viêm, làm giảm các phản ứng tiền viêm bằng cách điều chỉnh FcγRIIB trên các đại thực bào (upregulating FcγRIIB on effector macrophages)

IVIg tĩnh mạch chứng minh tỷ lệ đáp ứng từ 54% đến 61% trong 2 nghiên cứu lâm sàng phase 3. Cochrane năm 2013 phân tích 5 nghiên cứu đối chứng giả dược (n = 235) dùng IVIg trong CIDP. Nguy cơ tương đối cải thiện với IVIg là 2,4 (95% CI, 1,72-3,36), số người cần thiết để điều trị (NNT) cho một bệnh nhân được hưởng lợi 3 (95% CI, 2,33-4,55). Nguy cơ tương đối của tác dụng phụ với IVIg là 2,62 (95% CI, 1,81-3,78). Không có sự khác biệt về nguy cơ của các tác dụng phụ nghiêm trọng với IVIg và giả dược (7% so với 8%; nguy cơ tương đối, 0,82; 95% CI, 0,36-1,87). Tác dụng thoáng qua nhẹ liên quan đến truyền IVIg (ví dụ, nhức đầu, buồn nôn, ớn lạnh và sốt) xảy ra ở 49% bệnh nhân; phản ứng nghiêm trọng ít gặp hơn ở mức 6%. Các tác dụng phụ nghiêm trọng hiếm gặp với IVIg bao gồm các phản ứng quá mẫn có thể gây tử vong, viêm màng não vô khuẩn, phù phổi không do tim mạch và tán huyết; suy thận có thể đảo ngược (reversible renal) có nhiều khả năng xảy ra ở những bệnh nhân bị suy thận từ trước. IVIg cảnh báo về nguy cơ suy thận và khả năng tăng huyết khối do tăng độ nhớt huyết thanh (serum viscosity).

Có ít sự đồng thuận về liều duy trì tối ưu của IVIg trong CIDP. Liều khuyến cáo sản phẩm IVIg là liều được thiết lập có hiệu quả trong nghiên cứu ICE. Trong thực hành lâm sàng, liều duy trì dao động từ 0,4 đến 1,2 g / kg sau mỗi 2 đến 6 tuần, với các yêu cầu về liều thay đổi được quy cho thời gian bán hủy thay đổi đối với IVIg trong khoảng từ 18 đến 33 ngày.

Một số trung tâm điều trị cá nhân hóa liều lượng và khoảng thời gian dùng thuốc dựa trên đáp ứng của bệnh nhân để tối ưu hóa điều trị và giảm thiểu chi phí. Các nghiên cứu đang thực hiện sẽ cung cấp cho bác sĩ lâm sàng hướng dẫn bổ sung. Một nghiên cứu lâm sàng giai đoạn 3 ProCID, hiện đang được tiến hành để xác định liều 0,5, 1 hay 2 mg / kg cứ sau 3 tuần là liều duy trì tối ưu của IVIg. Nghiên cứu DRIP đang đánh giá mức độ thường xuyên hơn của liều ảnh hưởng đến hiệu quả và khả năng dung nạp IVIg. Xem xét CIDP thuyên giảm ở một số ít bệnh nhân, một số bệnh nhân có thể ngừng điều trị sau 6 tháng khởi đầu điều trị IVIg. Điều này được hỗ trợ bởi dữ liệu từ nghiên cứu ICI của IVIg và nghiên cứu PATH của SCIg, cho thấy 58% và 37% bệnh nhân, không tái phát trong khi điều trị bằng giả dược. Việc tiếp tục điều trị IVIg cho những bệnh nhân có thể thuyên giảm sẽ tạo ra gánh nặng điều trị không cần thiết, tác dụng phụ và chi phí. Tuy nhiên, tiêu chuẩn để xác định những bệnh nhân này và làm thế nào để ngừng điều trị còn thiếu. Một số trung tâm khuyên rằng nên thực hiện các nỗ lực để giảm liều IVIg ở những bệnh nhân đã ổn định hơn 6 tháng

Đặc tính Immunoglobulin FDA phê chuẩn cho CIDP

	IVIg	SCIg
Formulations	10% caprylate/chromatography purified liquid (Gamunex-C) 10% liquid (Privigen)	20% liquid (Hizentra)
Dose	Loading dose: 2 g/kg (20 mL/kg) in divided doses over 2 to 4 consecutive days Maintenance dose: 1 g/kg (10 mL/kg) administered in 1 or 2 infusions on consecutive days	0.2 g/kg (1 mL/kg) in 1 or 2 sessions over 1 or 2 consecutive days. If symptoms worsen, resume IVIg and restart SCIg at 0.4 g/kg administered in 2 sessions over 1 or 2 consecutive days
Infusion Rate and Volume	Initial: 0.5 mg/kg/min (0.005 mL/kg/min) or 2 mg/kg/min (0.02 mL/kg/min) Maximum: 8 mg/kg/min (0.08 mL/kg/min)	Maximum of 8 infusion sites. Initial volume: 20 mL/site Maximum volume: 50 mL/site Initial rate: 20 mL/h Maximum rate: 50 mL/h
Frequency	Every 3 Weeks	Weekly
Common adverse effects (incidence >5% in phase 3 clinical trial)	Gamunex: headache (27%), pyrexia (13%), hypertension (6%), chills (7%), nausea, rash (both 5%); arthralgia, asthenia (both 5%) Privigen: headache (28.6%); asthenia, hypertension (both 14.3%); nausea, extremity pain (both 10.7%); hemolysis, flu-like illness, leukopenia, rash (all 7.1%)	Headache (24.5%); diarrhea (10.2%); fatigue, back pain, nausea, extremity pain, cough (all 8.2%); vomiting, upper abdominal pain, migraine, pain (all 6.1%)

CIDP indicates chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; IVIg, intravenous immunoglobulin; SCIg, subcutaneous immunoglobulin.

Tiêm dưới da, mặc dù SCIg được đánh giá điều trị ban đầu trong một nghiên cứu nhỏ ngắn hạn, hiện tại đã được FDA chấp thuận cho điều trị duy trì ở người lớn CIDP. Nghiên cứu PATH đánh giá SCIg trong điều trị duy trì ở những bệnh nhân trước đây được điều trị bằng IVIg. Sau thời gian xác nhận đáp ứng IVIg, 172 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để nhận 24 tuần SCIg hàng tuần ở mức 0,2 g / kg hoặc 0,4 g / kg hoặc giả dược. Kết cục chính là tái phát hoặc rút khỏi nghiên cứu vì bất kỳ lý do gì. Trong phân tích điều trị có chủ đích, kết cục chính là 63% với giả dược, 39% với SCIg liều thấp ($P = 0,007$ so với giả dược) và 33% với SCIg liều cao ($P = 0,0005$ so với giả dược). Không có sự khác biệt đáng kể về tốc độ đáp ứng cho 2 liều SCIg. Tỷ lệ tái phát lần lượt là 58,8%, 35,0% và 22,4% ($P = 0,02$ đối với liều thấp so với giả dược; $P < 0,001$ đối với liều cao so với giả dược). NNT để ngăn ngừa tái phát với SCIg liều thấp và liều cao lần lượt là 2,7 và 4,4. Trong nghiên cứu PATH, tác dụng phụ xảy ra ở 37% bệnh nhân dùng giả dược so với 58% nhận SCIg liều thấp và 52% nhận SCIg liều cao. Tỷ lệ tương ứng cho các phản ứng khu trú là 7%, 19% và 29%. Phản ứng tại chỗ chủ yếu là ban đỏ, chai cứng (induration) hoặc sưng và 95% là phản ứng nhẹ. Một phân tích tổng hợp đã đánh giá 8 nghiên cứu so sánh IVIg và SCIg ở những bệnh nhân mắc bệnh thần kinh tự miễn, bao gồm bệnh lý thần kinh vận động đa ổ ($n = 50$) và CIDP ($n = 88$). Kết quả tìm thấy không có sự khác biệt kết cục với 2 đường dùng. Nguy cơ tương đối của các tác dụng phụ toàn thân (ví dụ sốt, đau đầu, buồn nôn) thấp hơn 28% với SCIg (95% CI, 0,11-0,76). SCIg cung cấp một lựa chọn điều trị bổ sung cho những bệnh nhân mắc CIDP đáp ứng IVIg có thể cải thiện chất lượng cuộc sống. Sau khi huấn luyện, bệnh nhân có thể tự điều trị SCIg tại nhà bằng máy bơm truyền (infusion pump). Khoảng 88% bệnh nhân trong thử nghiệm PATH báo cáo rằng việc tự điều trị SCIg là dễ dàng. Mặc dù 18% bệnh nhân được điều trị bằng SCIg thích điều trị trước đó bằng IVIg, nhưng 53% ưa thích SCIg và trích dẫn tính độc lập cao hơn và ít tác dụng phụ hơn. Liều SC ban đầu thông thường là 0,2 g / kg (1 mL / kg) được tiêm mỗi tuần một lần trong 1 hoặc 2 phiên (session) trong 1 hoặc 2 ngày. Nếu các triệu chứng CIDP trở nên tồi tệ hơn ở liều này, bệnh nhân có thể tạm thời quay lại điều trị bằng IVIg và sau đó khởi động lại SCIg với liều cao hơn. Trong nghiên cứu PATH, thời gian truyền khoảng 1 giờ qua 2 đến 8 vị trí tiêm truyền (the infusion time was approximately 1 hour via 2 to 8 infusion sites)

Theo dõi đáp ứng điều trị

Các chuyên gia khuyến khích sử dụng các biện pháp khách quan để ghi lại và theo dõi đáp ứng với liệu pháp sửa đổi miễn dịch. Nhiều công cụ đánh giá đã được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, nhưng chúng có thể không thực tế cho thực hành lâm sàng. Các công cụ đánh giá được đề xuất sử dụng trong thực hành lâm sàng bao gồm Thang khuyết tật tổng thể của Rasch (Rasch-Built Overall Disability Scale (R-ODS) và Máy đo cường độ Martin (Martin Vigorimeter) để đo cường độ nắm. R-ODS là bộ câu hỏi dành cho bệnh nhân gồm 24 câu hỏi, nắm bắt hoạt động và sự tham gia xã hội với các mục có độ khó từ đọc sách và ăn uống đến chạy và đứng hàng giờ. Tự giám sát hàng ngày có thể được sử dụng để điều trị trực tiếp, nhưng hạn chế là nó chỉ đánh giá sức mạnh của bàn tay.

Lựa chọn điều trị khác

Các chiến lược điều trị bổ sung là cần thiết cho CIDP, đặc biệt đối với những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị đầu tay. Dữ liệu từ Ý (Italian Network for CIDP Register) cho thấy khoảng 20% bệnh nhân kháng trị với liệu pháp CIDP đầu tiên. Trong các nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên tương ứng, azathioprine và methotrexate không làm giảm đáng kể tình trạng khuyết tật ở bệnh nhân CIDP. Tuy nhiên, các chuyên gia không xem các nghiên cứu này là đủ để kết luận không hiệu quả đối với CIDP. Các nghiên cứu lâm sàng bổ sung là cần thiết để xác định xem chúng có làm giảm tình trạng khuyết tật hoặc có tác dụng giảm liều corticosteroid hay không. Trong nghiên cứu nhỏ không so sánh, cyclosporine làm giảm khuyết tật ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị đầu tay. Báo cáo loạt trường hợp ích lợi không nhất quán với mycophenolate, với một số bệnh nhân đáp ứng và những người khác không có ích lợi. Các nghiên cứu lâm sàng hiện đang đánh giá cyclosporine và mycophenolate cho CIDP. Một vài sửa đổi đáp ứng sinh học và thuốc điều trị bệnh xơ cứng rải rác, bệnh mất myelin khác, đã được đánh giá ở những bệnh nhân CIDP. Việc sử dụng alemtuzumab, một kháng thể đơn dòng chống lại kháng nguyên CD52 trên tế bào lympho và bạch cầu đơn nhân, có liên quan đến sự thuyên giảm 2 trong số 7 bệnh nhân mắc CIDP phụ thuộc IVIg nặng. Interferon beta-1a không hiệu quả đối với CIDP kháng trị trong một nghiên cứu lâm sàng đối chứng giả dược. Một nghiên cứu phase 3 đánh giá fingolimod 0,2 mg / ngày ở 106 bệnh nhân trước đây được điều trị bằng IVIg hoặc corticosteroid. Nghiên cứu đã bị dừng sớm khi một phân tích tạm thời kết luận rằng nghiên cứu này khó có thể cho thấy lợi ích khi hoàn

thành nghiên cứu. Ghép tế bào gốc tạo máu (Hematopoietic stem cell transplant) đang được đánh giá để điều trị CIDP kháng trị, với nghiên cứu phase 2 dự kiến sẽ hoàn thành việc thu thập dữ liệu vào tháng 12 năm 2018. Một nghiên cứu quan sát hồi cứu đánh giá đáp ứng với điều trị bước 2 (second-line therapy) ở 110 bệnh nhân mắc CIDP kháng trị điều trị bước 1 (first-line therapy). Một phản hồi được xác định là cải thiện thang điểm Rankin ít nhất 1 điểm. Tỷ lệ đáp ứng là 27% đối với azathioprine (n = 77), 33% đối với rituximab (n = 18), 38% đối với cyclophosphamide (n = 13), 25% đối với mycophenolate (n = 12), 25% đối với cyclosporine (n = 12), 17% cho methotrexate (n = 12), 36% cho interferon-alpha (n = 11) và 0% cho interferon beta-1a (n = 3). Tác dụng phụ được báo cáo trong 30 bệnh nhân và dẫn đến ngừng điều trị ở 16 bệnh nhân (10 với azathioprine; 5 với cyclosporine).

Hướng dẫn điều trị EFNS / PNS năm 2010

Hướng dẫn của EFNS / PNS năm 2010 phác thảo tiếp cận toàn diện điều trị CIDP. Khuyến cáo sử dụng corticosteroid hoặc IVIg cho bệnh nhân CIDP từ trung bình đến nặng. IVIg nên được xem xét thay vì dùng corticosteroid cho bệnh nhân CIDP vận động thuần túy dựa trên bằng chứng xấu đi ở những bệnh nhân này ngay sau khi bắt đầu sử dụng corticosteroid. Khi sử dụng corticosteroid, thời gian điều trị lên tới 12 tuần (thông thường prednisone 60 mg với giảm dần), nên xem xét trước khi xác định bệnh nhân có đáp ứng không. Ở những người đáp ứng, nên giảm liều từ từ đến liều duy trì thấp trong vòng 1 đến 2 năm, với việc cân nhắc ngưng thuốc sau cùng. TPE nên được xem xét khi bệnh nhân không đáp ứng với IVIg hoặc corticosteroid; nó có thể một lựa chọn ban đầu cho CIDP nặng khi cần đáp ứng nhanh. Một thuốc ức chế miễn dịch có thể được xem xét khi điều trị bước đầu không cung cấp đáp ứng đầy đủ, nhưng dữ liệu không đủ để hướng dẫn lựa chọn thuốc. Giáo dục bệnh nhân và ra quyết định chung là các thành phần chính của lựa chọn điều trị. Một cách tiếp cận chuyên nghiệp bao gồm giới thiệu đến các chuyên gia phục hồi chức năng, điều trị đau thần kinh, và liệu pháp vật lý và nghề nghiệp được khuyến khích.

Hai hướng dẫn của Viện Hàn lâm Thần kinh học Hoa Kỳ (American Academy of Neurology) đề cập đến việc sử dụng IVIg và plasmapheresis để điều trị CIDP. Một hướng dẫn tập trung vào việc sử dụng IVIg để điều trị bệnh thần kinh, khuyến cáo IVIg nên được cung cấp để điều trị CIDP lâu dài. Tuy nhiên, dữ liệu không đủ để xác định hiệu quả so sánh với các phương thức điều trị khác. Một hướng dẫn khác tập trung vào việc sử dụng TPE để điều trị các bệnh về thần kinh và khuyến cáo nên

được cung cấp để điều trị CIDP ngắn hạn. Hiệp hội Apheresis Hoa Kỳ cũng khuyến cáo TPE cho CIDP

Kết luận

CIDP là một bệnh không đồng nhất hiếm gặp với sinh lý bệnh và chẩn đoán phức tạp, và ít lựa chọn điều trị. Mặc dù có những trở ngại này, những ích lợi đáng kể đã được thực hiện bởi các chuyên gia trong lĩnh vực này để làm rõ cơ chế bệnh sinh và đơn giản hóa chẩn đoán CIDP. SCIG cung cấp cho bệnh nhân một giải pháp thay thế cho IVIg làm tăng tính độc lập của họ và có thể được dung nạp nhiều hơn. Kết quả các nghiên cứu lâm sàng đang diễn ra sẽ cung cấp cho bác sĩ lâm sàng chiến lược điều trị tốt hơn. Tất cả những tiến bộ nghiên cứu này mang lại hy vọng cho bệnh nhân CIDP.

“Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Considerations for Diagnosis and Management”

Melody Ryan, PharmD, MPH, and Stephen J. Ryan, MD, MA

THE AMERICAN JOURNAL OF MANAGED CARE® Supplement VOL. 24, NO. 17
2018;24:S371-S379

PHỤ LỤC

EFNS/PNS Diagnostic Criteria for CIDP

	Typical	Atypical
	Clinical Criteria	
Inclusion	• Chronically progressive, stepwise, or recurrent symmetric proximal and distal weakness and sensory dysfunction of all extremities • Developing over ≥ 2 months • Absent or reduced tendon reflexes in all extremities • Cranial nerves may be affected	One of the following, but otherwise as in typical CIDP (tendon reflexes may be normal in unaffected limbs): • Predominantly distal (DADS) • Asymmetric (MADSAM or Lewis-Sumner syndrome) • Focal (eg, involvement of brachial or lumbosacral plexus or 1 or more peripheral nerves in 1 upper or lower limb) • Pure motor • Pure sensory (including chronic immune sensory polyradiculopathy)
Exclusion	• Lyme disease, diphtheria, or drug or toxin exposure likely caused the neuropathy • Hereditary demyelinating neuropathy • Prominent sphincter disturbance • Diagnosis of multifocal motor neuropathy • Other causes of demyelinating neuropathy (eg, POEMS syndrome, osteosclerotic myeloma, diabetic and nondiabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy)	

Electrophysiologic Criteria	
	One or more of the following:
Definite	• Motor distal latency prolongation $\geq 50\%$ above ULN in 2 nerves (excluding median wrist neuropathy from carpal tunnel syndrome)
	• Reduction of motor conduction velocity $\geq 30\%$ below LLN in 2 nerves
	• Prolongation of F-wave latency $\geq 30\%$ above ULN in 2 nerves ($\geq 50\%$ if amplitude of distal negative peak CMAP)
	• Partial motor conduction block: $\geq 50\%$ amplitude reduction of proximal negative peak CMAP relative to distal, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN in 2 nerves, or in 1 nerve and ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve
	• Abnormal temporal dispersion ($>30\%$ duration increase between the proximal and distal negative peak CMAP) in ≥ 2 nerves
	• Distal CMAP duration (interval between onset of the first negative peak and return to baseline of the last negative peak) increase in ≥ 1 nerve (median, ≥ 6.6 ms; ulnar, ≥ 6.7 ms; peroneal, ≥ 7.6 ms; tibial, ≥ 8.8 ms) and ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve
Probable	• $\geq 30\%$ amplitude reduction of proximal negative peak CMAP relative to distal, excluding posterior tibial nerve, if distal negative peak CMAP $\geq 20\%$ of LLN, in 2 nerves, or in 1 nerve and ≥ 1 other demyelinating parameter in ≥ 1 other nerve
Possible	• As in "definite" but in just 1 nerve
Supportive Criteria	
	• Elevated CSF protein with leukocyte count $<10/\text{mm}^3$ • MRI abnormalities: gadolinium enhancement and/or hypertrophy of the cauda equina, lumbosacral or cervical nerve roots, or brachial or lumbosacral plexuses • Normal sural with abnormal median (excluding median neuropathy at the wrist from carpal tunnel syndrome) or radial SNAP amplitudes • Sensory conduction velocity $<80\%$ LLN ($<70\%$ if SNAP amplitude $<80\%$ LLN) • Delayed somatosensory evoked potentials without CNS disease • Objective clinical improvement from immunomodulatory treatment • Nerve biopsy with unequivocal demyelination and/or remyelination by electron microscopy or teased fiber analysis

CIDP indicates chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy; CMAP, compound muscle action potential; CNS, central nervous system; CSF, cerebrospinal fluid; DADS, distal acquired demyelinating symmetric; EFNS, European Federation of Neurological Societies; LLN, lower limit of normal value; MADSAM, multifocal acquired demyelinating sensory and motor; MRI, magnetic resonance imaging; PNS, Peripheral Nerve Society; POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes; SNAP, sensory nerve action potential; ULN, upper limit of normal value