

BỆNH XƠ CỨNG RẪI RÁC

(Multiple Sclerosis)

Niyomi De Silva, MD • Peter Kim, MD • Afsha Rais Kaisani, MD

CƠ BẢN

MÔ TẢ

- Bệnh tự miễn nhắm vào các thành phần của bao myelin thần kinh, gây mất myelin, thường dẫn đến mất sợi trục tiến triển và cuối cùng teo hệ thần kinh trung ương (CNS), chủ yếu ảnh hưởng chất trắng nhưng cũng có thể tổn thương chất xám và màng não bao phủ.
- Bốn thể lâm sàng của bệnh xơ cứng rải rác (MS):
 - Hội chứng lâm sàng đơn độc (CIS): triệu chứng khởi phát đầu tiên của bệnh nhân đặc trưng cho mất myelin CNS, có thể do MS nhưng chưa đủ tiêu chuẩn về lan tỏa theo thời gian. Khoảng 60% người được chẩn đoán CIS sau này sẽ tái phát và được chẩn đoán MS.
 - MS tái phát–thuyên giảm (RRMS): các đợt bùng phát xảy ra trong vài ngày đến vài tuần, xen giữa các giai đoạn ổn định thần kinh. Trong các đợt tấn công, có thể xuất hiện triệu chứng mới, trong khi triệu chứng cũ có thể nặng lên. Có thể hồi phục hoàn toàn các khiếm khuyết còn lại sau mỗi đợt (~90% bệnh nhân).
 - MS tiến triển thứ phát (SPMS): tình trạng bệnh suy giảm dần sau một giai đoạn tái phát–thuyên giảm ban đầu. Giai đoạn tiến triển có thể kèm theo các đợt bùng phát cấp tính. SPMS thường được chẩn đoán hồi cứu.
 - MS tiến triển nguyên phát (PPMS): tình trạng bệnh suy giảm tiến triển và tích lũy khuyết tật ngay từ khi khởi phát bệnh, không có giai đoạn tái phát–thuyên giảm ban đầu (~10% bệnh nhân) (1)

Cân nhắc khi mang thai

- Trong hầu hết trường hợp, nên ngừng điều trị MS trong thai kỳ. Nếu về mặt lâm sàng cần điều trị trong thai kỳ, các thuốc được ưu tiên bao gồm interferon- β và glatiramer acetate (2).
- Đối với bệnh nhân có nguy cơ tái phát triệu chứng cao, có thể tiếp tục dùng natalizumab đến tuần thứ 34 (2).
- Phần lớn bệnh nhân giảm bùng phát bệnh trong thai kỳ, nhưng tần suất tái phát thường tăng lên trong giai đoạn hậu sản.
- Nên khởi động lại điều trị MS ngay sau sinh, đặc biệt ở những người có bệnh hoạt động mạnh trước khi thụ thai.
- Tất cả các thuốc được cấp phép điều trị MS đều chống chỉ định khi cho con bú. Bệnh nhân muốn cho con bú nên cân nhắc kỹ nguy cơ của việc trì hoãn điều trị MS (3).

DỊCH TỄ HỌC

MS là một bệnh phức tạp, đa yếu tố, và mặc dù những tiến bộ trong bộ gen học và miễn dịch học đã giúp hiểu rõ hơn về cơ chế bệnh, vẫn còn nhiều điều chưa được khám phá. Bệnh thường gặp nhất ở phụ nữ da trắng trong độ tuổi từ 20–30 đến 30–40, và phổ biến hơn ở những người có người thân thể hệ thứ nhất mắc bệnh.

Tỷ lệ mắc mới

- Nữ (toàn cầu): 3,6 ca/100.000 người-năm
- Nam (toàn cầu): 2,0 ca/100.000 người-năm

Tỷ lệ hiện mắc

- Châu Mỹ: 117,49/100.000 người
- Toàn cầu: 35,9/100.000 người (4)

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

- Chủ yếu là quá trình tự miễn do tế bào T và tế bào B nhắm vào bao myelin. Rối loạn điều hòa miễn dịch và nhận diện kháng nguyên sai khiến tế bào T CD4 vượt qua hàng rào máu não và nhận diện các protein trên bề mặt bao myelin. Sau đó, cytokine, interferon- γ và yếu tố hoại tử u alpha (TNF- α) được giải phóng, hoạt hóa đại thực bào và tế bào B dẫn đến phá hủy tế bào ít nhánh (oligodendrocyte) và myelin.
- Sau khi mất myelin, tốc độ dẫn truyền thần kinh nhảy cóc nhanh (xung động nhảy giữa các nút Ranvier) được thay thế bằng tốc độ dẫn truyền liên tục chậm hơn nhiều. Những thay đổi này trong giai đoạn cấp dẫn đến các khiếm khuyết thần kinh khu trú liên quan đến MS.
- Các tế bào ít nhánh còn sống sót, hoặc được hình thành từ tế bào tiền thân, có thể tái tạo myelin một phần cho các sợi trục bị mất myelin, tạo thành các sọc mà theo thời gian có thể dẫn đến mất sợi trục không hồi phục và teo não.
- Phần lớn sợi trục thường bị mất từ bó vỏ-tủy bên (bó vận động) của tủy sống. MS từng được cho là bệnh chỉ ảnh hưởng đến các bó chất trắng; tuy nhiên, ngày càng có nhiều bằng chứng về tổn thương viêm trong chất xám vỏ não và màng não bao phủ (1).

Di truyền học

- MS là bệnh đa gen và không tuân theo kiểu di truyền Mendel. Những người có người thân thế hệ thứ nhất mắc bệnh có nguy cơ được chẩn đoán cao gấp 5–7 lần.
- Hơn 100 locus gen đã được liên kết với MS, cho thấy đây cuối cùng là một quá trình tự miễn đặc hiệu kháng nguyên. Phổ biến nhất, các locus này nằm ở vùng lớp II của cụm gen HLA. Phổ biến nhất là locus HLA-DRB1 trên nhiễm sắc thể số 6. Các gen này tạo ra phức hợp hòa hợp mô chính có ái lực gắn kết cao với protein cơ bản của myelin.
- Mặc dù chưa được hiểu đầy đủ, các biến thể của tế bào diệt tự nhiên (NK) và các thụ thể giống globulin miễn dịch đa hình của chúng được cho là đóng vai trò quan trọng trong quá trình bệnh MS (1).

YẾU TỐ NGUY CƠ

- Tuổi: tỷ lệ mắc cao nhất ở độ tuổi 15–45, tuổi trung bình 28–31 (sớm hơn một chút ở nữ so với nam)
- Chủng tộc: người da trắng > người gốc Phi-Caribbean > người Đông Á
- Giới tính: phổ biến hơn 2–3 lần ở nữ
- Nhiễm trùng: tiền sử nhiễm virus Epstein-Barr và tiền sử tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn
- Chất gây nghiện: hút thuốc lá
- Địa lý: Trước đây, khoảng cách gần xích đạo và mối liên quan với việc tăng phơi nhiễm vitamin D tỷ lệ nghịch với tỷ lệ mắc MS. Tuy nhiên, gần đây mối liên quan này trở nên kém rõ ràng hơn, có thể do thay đổi lối sống dẫn đến giảm phơi nắng tại các khu vực này (1).

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

- Liệt vận nhãn liên nhân: tổn thương bó dọc giữa gây suy giảm khả năng khép mắt bị ảnh hưởng.
- Viêm thần kinh thị: viêm dây thần kinh thị giác gây mất thị lực
- Liên quan đến nhiều quá trình tự miễn khác

CHẨN ĐOÁN

Người mắc MS có thể biểu hiện nhiều dấu hiệu và triệu chứng thần kinh khác nhau tùy vào vị trí tổn thương. Phương pháp chẩn đoán cốt lõi là chứng minh có bằng chứng tổn thương CNS phân tán cả về thời gian và không gian, không phải do một quá trình bệnh lý khác gây ra.

BỆNH SỬ

Triệu chứng có thể rất đa dạng nhưng có thể bao gồm một hoặc nhiều triệu chứng: động kinh, chóng mặt, rối loạn thị giác, liệt mặt, khó nuốt, yếu cơ hoặc co thắt cơ, tăng cảm giác hoặc dị cảm, đau, tiểu tiện/đại tiện không tự chủ, tiểu nhiều lần hoặc bí tiểu, hoặc rối loạn cương dương (1).

KHÁM LÂM SÀNG

- Yếu cơ, liệt vận nhãn liên nhân, rối loạn dáng đi, bàn chân rũ
- Tăng cảm giác hoặc dị cảm, nói khó kiểu tiểu não (nói quét), co cứng (đặc biệt ở chi dưới)
- Hiện tượng Uhthoff: triệu chứng nặng lên khi tiếp xúc với nhiệt độ cao hơn bình thường.
- Dấu hiệu Lhermitte: cảm giác điện giật lan xuống dọc cột sống khi cử động cổ, đặc biệt là gập cổ

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Nhiễm trùng: bệnh Lyme, giang mai thần kinh, viêm não tủy lan tỏa cấp tính, bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển, hội chứng Guillain-Barré, bệnh chất trắng, viêm mạch máu não nguyên phát
- Tự miễn: lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng kháng thể kháng phospholipid, sarcoidosis thần kinh, bệnh Behçet
- CNS: viêm tủy thị thần kinh, động kinh, u CNS, đột quỵ, não úng thủy áp lực bình thường
- Di truyền: loạn dưỡng chất trắng chuyển sắc
- Khác: thiếu hụt cobalamin (vitamin B12)

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & PHIÊN GIẢI

- MRI đầu/cột sống: tổn thương quanh não thất và thể chai tương đối đặc hiệu cho MS. Việc dùng thêm gadolinium có thể giúp xác định các tổn thương đang hoạt động.
- Chọc dò tủy sống: dịch não tủy có thể cho thấy tổng protein tăng hoặc bình thường. Dải oligoclonal immunoglobulin G xuất hiện ở khoảng 90% ca MS nhưng có thể không có ở giai đoạn sớm. Kết quả dương tính không phải là chẩn đoán xác định MS nhưng có thể hữu ích nếu các tiêu chuẩn chẩn đoán khác chưa rõ ràng.
- Xét nghiệm máu: kháng thể kháng nhân, kháng thể kháng bào tương bạch cầu trung tính, kháng thể kháng DNA chuỗi kép, kháng nguyên nhân chiết xuất được, kháng thể kháng phospholipid, bổ thể, tốc độ máu lắng, immunoglobulin G, immunoglobulin M, yếu tố dạng thấp, và kháng thể bệnh Lyme có thể dùng để loại trừ các chẩn đoán khác (1)[B],(5).
- Tiêu chuẩn McDonald để chẩn đoán MS: phải chứng minh sự lan tỏa tổn thương CNS theo cả không gian và thời gian
 - Lan tỏa theo không gian: ≥ 1 tổn thương T2 trên MRI ở ít nhất 2 trong 4 vùng CNS thường bị ảnh hưởng bởi MS: quanh não thất, cạnh vỏ não, dưới lều, hoặc tủy sống; hoặc bằng cách chờ một biến cố lâm sàng khác gợi ý vị trí CNS khác
 - Lan tỏa theo thời gian: xuất hiện đồng thời các tổn thương bắt thuốc gadolinium không triệu chứng và tổn thương không bắt thuốc tại bất kỳ thời điểm nào, hoặc xuất hiện tổn thương T2 mới và/hoặc tổn thương bắt thuốc gadolinium mới trên MRI khi so với phim nền

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

Điện thế gọi: đánh giá chức năng của các đường dẫn truyền CNS thị giác, thính giác và cảm giác-vận động thể bằng cách đo điện thế CNS được gọi lên bởi kích thích thần kinh. Sự chậm trễ rõ rệt mà không có biểu hiện lâm sàng gợi ý bệnh mất myelin. Điện thế gọi thị giác bị chậm ở 80–90% người mắc MS (1).

ĐIỀU TRỊ

BIỆN PHÁP CHUNG

- Cách tiếp cận toàn diện, đa chuyên khoa là quan trọng nhất.
- Hiện có ba nhóm chính trong điều trị MS: điều trị đợt tái phát cấp, giảm hoạt động bệnh liên quan đến MS bằng thuốc điều biến bệnh, và điều trị triệu chứng
- Việc sử dụng thuốc điều biến bệnh sớm trong quá trình bệnh có khả năng làm chậm tiến triển bệnh nói chung và nên được quản lý bởi bác sĩ chuyên khoa MS (1)[C].

THUỐC

- Điều trị đợt tái phát cấp (1)[A]
 - Methylprednisolone 0,5 g PO mỗi ngày trong 5 ngày hoặc 1 g IV mỗi ngày trong 3–5 ngày; không cần giảm liều đường uống sau đó; có thể lặp lại đợt điều trị thứ hai.
 - Tác dụng phụ: tăng nguy cơ nhiễm trùng, suy thượng thận, hội chứng Cushing, giữ nước, hạ kali máu, rối loạn tiêu hóa, đau đầu, dễ xúc động
 - Gel ACTH 80 U IM hoặc SC mỗi ngày trong 5–15 ngày
 - Tác dụng phụ: tương tự methylprednisolone
 - Trao đổi huyết tương (plasmapheresis)
- Điều trị điều biến bệnh (1)[B]
 - IFN- β 1a (Avonex) 30 μ g IM mỗi tuần, hoặc IFN- β 1a (Rebif) 22 hoặc 44 μ g SC 3 lần/tuần, hoặc IFN- β 1b (Betaseron/Betaferon/Extavia) 250 μ g SC cách ngày
 - Theo dõi: công thức máu, chức năng gan, TSH
 - Tác dụng phụ: triệu chứng giống cúm, trầm cảm, phản ứng tại chỗ tiêm, rối loạn chức năng tuyến giáp, bất thường men gan
 - Glatiramer acetate (Copaxone) 20 mg SC mỗi ngày
 - Theo dõi: không cần
 - Tác dụng phụ: phản ứng tại chỗ tiêm, phản ứng ngay sau tiêm, teo mô mỡ
 - Dimethyl fumarate (Tecfidera) 120–240 mg PO hai lần/ngày
 - Theo dõi: công thức máu, chức năng gan
 - Tác dụng phụ: tiêu chảy, chuột rút, tăng men gan, buồn nôn, đỏ bừng mặt
 - Teriflunomide (Aubagio) 7–14 mg PO mỗi ngày
 - Theo dõi: công thức máu, chức năng gan, tổng phân tích nước tiểu
 - Tác dụng phụ: viêm mũi họng, đau đầu, tiêu chảy, mệt mỏi, đau lưng, cúm, thưa tóc, tăng men gan, buồn nôn, nhiễm trùng tiểu
 - Natalizumab (Tysabri) 300 mg IV mỗi 28 ngày
 - Theo dõi: công thức máu, chức năng gan
 - Tác dụng phụ: đau đầu, mệt mỏi, nhiễm trùng tiểu, phản ứng quá mẫn
 - Alemtuzumab (Lemtrada) 12–24 mg IV trong 5 ngày, sau đó 3 ngày ở tháng thứ 12 sau đợt điều trị đầu
 - Theo dõi: công thức máu, chức năng gan, TSH

- Tác dụng phụ: xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, các vấn đề tuyến giáp tự miễn, đau đầu, đỏ bừng mặt
- Fingolimod (Gilenya) 0,5 mg PO mỗi ngày
 - Theo dõi: điện tâm đồ, công thức máu, chức năng gan, khám mắt
 - Tác dụng phụ: block nhĩ-thất độ 1, nhịp tim chậm, phù hoàng điểm, zona, xấu đi chức năng phổi, ung thư da, đau lưng
- Điều trị triệu chứng (1)[B]
 - Co cứng: baclofen, dantrolene, diazepam, tizanidine, chiết xuất cần sa (nabiximols), độc tố botulinum, vật lý trị liệu
 - Đau: amitriptyline, pregabalin, gabapentin, chiết xuất cần sa (nabiximols)
 - Rối loạn chức năng bàng quang: oxybutynin, tolterodine, chiết xuất cần sa (nabiximols), đặt ống thông tiểu, tiêm độc tố botulinum vào bàng quang
 - Mệt mỏi: amantadine, modafinil
 - Run: clonazepam, primidone, thuốc chẹn beta
 - Trầm cảm: SSRI (citalopram), SNRI (venlafaxine), thuốc chống trầm cảm ba vòng (amitriptyline)
 - Đi lại: fampridine

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN CÁO THEO DÕI

Theo dõi bệnh nhân

Có thể đánh giá mức độ nặng của khiếm khuyết thần kinh do MS bằng thang điểm khuyết tật mở rộng Kurtzke (EDSS): EDSS định lượng mức độ khuyết tật dựa trên tám hệ thống chức năng (FS): thấp, tiểu não, thân não, cảm giác, ruột và bàng quang, thị giác, và đại não. Hệ thống điểm EDSS:

- 1,0 — không khuyết tật, dấu hiệu tối thiểu ở 1 FS
- 2,0 — khuyết tật tối thiểu ở 1 FS
- 3,0 — khuyết tật trung bình ở 1 FS hoặc khuyết tật nhẹ ở 3–4 FS nhưng vẫn đi lại hoàn toàn được
- 4,0 — đi lại được không cần trợ giúp hoặc nghỉ trong khoảng ~500 m
- 5,0 — đi lại được không cần trợ giúp hoặc nghỉ trong khoảng ~200 m
- 6,0 — cần hỗ trợ một bên không liên tục/liên tục (gậy, nạng, hoặc nẹp); phải đi được 100 m
- 7,0 — không thể đi quá 5 m dù có trợ giúp; về cơ bản phải dùng xe lăn, tự di chuyển và tự chuyển tư thế; hoạt động trên xe lăn ~12 giờ/ngày
- 8,0 — về cơ bản chỉ ở trên giường, ghế, hoặc xe lăn; có thể ra khỏi giường phần lớn thời gian trong ngày; vẫn giữ được các chức năng tự chăm sóc, sử dụng tay còn hiệu quả
- 9,0 — bất lực, nằm liệt giường; nhưng bệnh nhân vẫn có thể giao tiếp, ăn uống
- 10,0 — tử vong do MS

TIỀN LƯỢNG

- Tuổi thọ trung bình thấp hơn 5–10 năm so với dân số không mắc bệnh (1).
- Sử dụng chụp cắt lớp quang học kết hợp (OCT) để đo độ mỏng của lớp sợi thần kinh võng mạc quanh gai thị hoặc lớp tế bào hạch cộng lớp rối trong ở bệnh nhân chưa từng viêm thần kinh thị đã cho thấy có liên quan đến tiến triển khuyết tật tăng ở bệnh nhân MS; tuy nhiên, hiện chưa rõ ý nghĩa lâm sàng (6)

BIẾN CHỨNG

Tử vong thứ phát sau tái phát MS là hiếm gặp; tử vong thường liên quan nhiều hơn đến một biến chứng của MS như nhiễm trùng ở người có mức độ khuyết tật cao hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Raffel J, Wakerley B, Nicholas R. Multiple sclerosis. *Medicine*. 2016;44(9):537–541.
2. Varytė G, Arlauskienė A, Ramašauskaitė D. Pregnancy and multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2021;33(5):378–383.
3. Amato MP, Bertolotto A, Brunelli R, et al. Management of pregnancy-related issues in multiple sclerosis patients: the need for an interdisciplinary approach. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1849–1858.
4. Walton C, King R, Rechtman L, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816–1821.
5. Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(9):545–558.
6. Britze J, Frederiksen JL. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Eye (Lond)*. 2018;32(5):884–888.

MÃ ICD

ICD10

G35 Bệnh xơ cứng rải rác

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN GHI NHỚ

- MS là bệnh viêm qua trung gian miễn dịch gây mất myelin, mất tế bào thần kinh, và tạo sẹo trong CNS.
- Chẩn đoán dựa trên tiêu chuẩn McDonald và phải chứng minh tổn thương CNS lan tỏa theo cả không gian và thời gian.
- Điều trị bệnh gồm: điều trị đợt tái phát cấp, thuốc điều biến bệnh, và điều trị triệu chứng.
- Các phương thức điều trị MS phức tạp và thay đổi nhanh chóng. Việc điều trị cho bệnh nhân nên được hướng dẫn bởi bác sĩ chuyên khoa MS, nhưng cần có sự phối hợp đa chuyên khoa.
- Các phương pháp mới nhằm điều chỉnh viêm, thoái hóa thần kinh, và tái tạo myelin như ghép tế bào gốc tạo máu đang được thử nghiệm lâm sàng và có thể thay đổi đáng kể việc điều trị và phòng ngừa MS trong tương lai (1).