

LOẠN DƯỠNG CƠ

(Muscular Dystrophy)

George G.A. Pujalte, MD, FACSM, FAMSSM, FAAFP • Mantavya Punj, MD

CƠ BẢN

- Nhóm bệnh cơ nguyên phát di truyền, do rối loạn chức năng của các protein sợi cơ và chất nền ngoại bào
- Sự phân bố yếu cơ, các triệu chứng đi kèm khác, và tiên lượng bệnh phụ thuộc vào gen bị ảnh hưởng cụ thể và mức độ nặng của đột biến.

MÔ TẢ

- Loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD)
 - Loại loạn dưỡng cơ có tỷ lệ mắc cao nhất, di truyền liên kết X, khởi phát sớm, tiến triển
 - Bệnh nhân phụ thuộc xe lăn khi đến 13 tuổi.
- Loạn dưỡng cơ Becker (BMD)
 - Kiểu hình nhẹ hơn so với DMD; cũng do đột biến gen DMD gây ra; khởi phát muộn hơn và diễn tiến lâm sàng nhẹ hơn
 - Phân biệt với DMD dựa trên lâm sàng: bệnh nhân thường phụ thuộc xe lăn khi đến 16 tuổi.
- Loạn dưỡng cơ trương lực (MMD)
 - Trương lực cơ (myotonia — cơ chậm giãn sau khi co), yếu cơ xa và cơ mặt
 - Bệnh cơ di truyền phổ biến thứ hai
- Loạn dưỡng cơ mặt-vai-cánh tay (FSHMD)
 - Cơ mặt và cơ vai bị ảnh hưởng nhiều nhất
 - Bệnh cơ di truyền phổ biến thứ ba
- Loạn dưỡng cơ đai chi (LGMD)
 - Yếu và teo cơ gốc chi, tiên lượng thay đổi tùy theo nhiều đột biến khác nhau đã được xác định
- Loạn dưỡng cơ mắt-hầu (OPMD)
 - Thường khởi phát ở người lớn, ảnh hưởng cơ vận nhãn ngoài và cơ hầu; biểu hiện sụp mi và khó nuốt
- Loạn dưỡng cơ Emery-Dreifuss (EDMD)
 - Bộ ba triệu chứng gồm co rút khớp sớm, teo cơ tiến triển chậm, và bệnh cơ tim; có thể biểu hiện bằng đột tử ở người trẻ tuổi chứng khỏe mạnh
- Loạn dưỡng cơ bẩm sinh (CMD)
 - Nhóm bệnh cơ di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường không đồng nhất, biểu hiện ở trẻ nhũ nhi, tiên lượng nhìn chung kém

DỊCH TỄ HỌC

Tỷ lệ mắc mới

- Duchenne: 1/3.600 trẻ trai sinh ra (1)
- Loạn dưỡng cơ trương lực: 1/10.000 trẻ sinh ra
- CMD: 0,99/100.000
- Các loại loạn dưỡng cơ khác thay đổi nhiều theo quần thể nhưng nhìn chung hiếm gặp.

NGUYÊN NHÂN VÀ SINH LÝ BỆNH

Các đột biến ảnh hưởng đến các protein kết nối bộ khung tế bào với màng tế bào và chất nền ngoại bào, khiến sợi cơ trở nên dễ vỡ và dễ bị tổn thương; hậu quả là yếu cơ và teo cơ.

- DMD/BMD
 - Protein bị khiếm khuyết là dystrophin, sản phẩm của gen lớn nhất ở người, gen DMD; kiểu hình Duchenne là hậu quả của các đột biến gây mất nghiêm trọng dystrophin, protein tham gia vận chuyển canxi trong tế bào cơ và ổn định sợi cơ trong lúc co cơ.
 - Kiểu hình Becker là hậu quả của các đột biến nhẹ hơn trong gen DMD; bệnh nhân có nồng độ dystrophin chức năng thấp nhưng vẫn phát hiện được.
- MMD: mở rộng lặp lại bộ ba nucleotide ở vùng không dịch mã của gen DMPK trên nhiễm sắc thể 19; mã hóa myotonin-protein kinase
- LGMD: đột biến ở các gen mã hóa protein liên quan đến dystrophin: các protein liên quan đến calpain, dysferlin, và fukutin bị ảnh hưởng phổ biến nhất.
- EDMD: các protein bị rối loạn chức năng liên quan đến màng nhân trong sợi cơ; emerin ở thể liên kết X, lamin A/C ở các thể di truyền trên nhiễm sắc thể thường
- OPMD: mở rộng lặp lại bộ ba nucleotide trong gen PABPN1 dẫn đến các thể vùi trong nhân của tế bào cơ do cản trở quá trình vận chuyển bình thường của mRNA ra khỏi nhân.
- FSHMD: mất đoạn ở vùng không dịch mã của nhiễm sắc thể 4; chức năng của các gen bị mất đoạn chưa rõ ràng, mặc dù quan điểm được chấp nhận nhiều nhất là chúng có khả năng ảnh hưởng đến biểu hiện của nhiều gen thông qua cơ chế biểu sinh.

Di truyền học

- Liên kết X
 - Loạn dưỡng cơ Duchenne và Becker
 - Gen nằm ở Xp21
 - 30% nam giới mắc bệnh có đột biến mới phát sinh (mẹ không phải người mang gen).
 - 20% nữ giới mang gen có một số biểu hiện của đột biến (thường là yếu cơ nhẹ hoặc bệnh cơ tim).
- Trội trên nhiễm sắc thể thường
 - Nhìn chung khởi phát muộn hơn và ít nặng hơn so với các bệnh di truyền lặn hoặc liên kết X
 - FSHMD, OPMD, một số thể LGMD và EDMD
 - Loạn dưỡng cơ trường lực
 - Mở rộng lặp lại bộ ba nucleotide với kiểu hình nặng hơn ở các thể hệ sau do tích lũy số lần lặp lại
- Lặn trên nhiễm sắc thể thường
 - Hầu hết các thể của CMD

PHÒNG NGỪA CHUNG

Tư vấn di truyền cho người mang gen và chẩn đoán trước sinh

CÁC BỆNH LÝ THƯỜNG ĐI KÈM

- Giảm chỉ số IQ: trung bình thấp hơn 1 độ lệch chuẩn so với mức trung bình ở DMD; chậm phát triển ngôn ngữ và lời nói
- Bệnh cơ tim giãn và rối loạn dẫn truyền
 - Có thể nặng trong EDMD

- Có thể ảnh hưởng đến người mang gen DMD là nữ vốn không có triệu chứng
- Vẹo cột sống tiến triển

CHẨN ĐOÁN

BỆNH SỬ

- DMD: đạt được các mốc vận động sớm bình thường, sau đó xuất hiện dáng đi bất thường và chậm phát triển vận động thô: vụng về, dáng đi lạch bạch, hay té ngã, khó chạy, hoặc khó leo cầu thang
- BMD: khó khăn trong đi lại tiến triển và hay té ngã ở giai đoạn trẻ lớn hơn
- MMD: nói ngọng, teo cơ, khó khăn trong đi lại; thường có tiền sử gia đình
- LGMD: đau lưng, ưỡn lưng/không thể đứng dậy từ ghế, khó leo cầu thang, và khó giơ tay lên cao
- FSHMD: yếu cơ mặt, không thể nhắm mắt hoàn toàn
- EDMD: co rút khớp khuỷu và cổ chân, khó khăn trong đi lại ở tuổi thiếu niên
- OPMD: sụp mi và khó nuốt; thường có tiền sử gia đình

KHÁM LÂM SÀNG

- DMD/BMD
 - Yếu cơ gốc chi; dấu hiệu Gower: dùng tay chống đẩy thân trên để đứng dậy từ tư thế nằm sấp
 - Dáng đi Trendelenburg (lạch bạch hông không đối xứng)
 - Giảm/mất phản xạ
 - Xương bả vai nhô (cánh) và ưỡn lưng
 - Phì đại giả bắp chân (do mô cơ được thay thế bằng mô xơ-mỡ)
 - Co rút các khớp chi dưới và khuỷu tay
- MMD
 - Đặc điểm khuôn mặt đặc trưng: mặt hẹp, miệng hình tam giác mở, vòm miệng cao, thái dương lõm, sụp mí mắt, hói trán ở nam giới
 - Trương lực cơ: không thể thư giãn cơ sau khi co cơ
 - Yếu và teo cơ xa
- CMD
 - Co rút nhiều khớp (arthrogryposis); giảm trương lực cơ lan tỏa và teo cơ ở trẻ nhũ nhi

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

- Bệnh dự trữ glycogen và các bệnh cơ chuyển hóa khác
- Bệnh cơ ty thể: MELAS (Bệnh não ty thể, nhiễm toan lactic, và các cơn giống đột quỵ), MERRF (Giật cơ kèm động kinh và sợi cơ đỏ rách)
- Bệnh cơ viêm: viêm đa cơ, viêm da cơ, viêm cơ thể vùi
- Bệnh lý khớp nối thần kinh-cơ: nhược cơ, hội chứng Lambert-Eaton
- Bệnh tế bào thần kinh vận động: xơ cứng cột bên teo cơ, teo cơ tủy sống
- Bệnh Charcot-Marie-Tooth
- Mất điều hòa Friedreich

XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN & PHIÊN GIẢI

Xét nghiệm ban đầu (xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh)

- Creatine kinase (CK): xét nghiệm sàng lọc ban đầu khi nghi ngờ loạn dưỡng cơ
- Tăng trong DMD (gấp 10–100 lần); tăng ngay từ khi sinh, đạt đỉnh vào thời điểm khởi phát triệu chứng, và giảm trong giai đoạn bệnh tiến triển
- Tăng AST/ALT có nguồn gốc từ cơ
- Xét nghiệm di truyền/chẩn đoán phân tử
 - Để chẩn đoán xác định ở bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng đặc trưng và CK tăng
 - Phân tích mất đoạn và lặp đoạn (MLPA hoặc CGH) sẽ xác định được hầu hết bệnh nhân (70–80%); tiếp theo là giải trình tự gen DMD để tìm đột biến điểm (20–30% bệnh nhân) (2)[A]
 - Xét nghiệm di truyền hiện có sẵn trên lâm sàng cho hầu hết các loại loạn dưỡng cơ khác.

Thủ thuật chẩn đoán/Khác

- Sinh thiết cơ: hiếm khi thực hiện trong DMD (không có protein dystrophin); có thể dùng để phân tích dystrophin nếu xét nghiệm di truyền không phát hiện được đột biến
- Điện cơ và đo dẫn truyền thần kinh không cần thiết trừ khi đang cân nhắc các chẩn đoán khác.
- Điện tâm đồ (ECG): phát hiện bất thường ở >90% nam giới và đến 10% nữ giới mang gen DMD

Phiên giải xét nghiệm

- Sợi cơ không đồng nhất: teo và phì đại sợi cơ kèm tăng sinh mô liên kết trong cơ
- Nhuộm hóa mô miễn dịch tìm protein dystrophin
 - DMD: không phát hiện được dystrophin ở hầu hết sợi cơ; đôi khi có các sợi cơ "đảo ngược" (revertant) với dystrophin bình thường
 - BMD: bắt màu dystrophin rất thay đổi trong toàn bộ cơ

ĐIỀU TRỊ

Điều trị bằng glucocorticoid là liệu pháp duy nhất hiện có ảnh hưởng đến tiến triển bệnh. Các thuốc mới ảnh hưởng đến biểu hiện gen hiện đã có sẵn nhưng lợi ích lâm sàng chưa rõ ràng.

BIỆN PHÁP CHUNG

- Kéo dài khả năng đi lại bằng nẹp gối-cổ chân-bàn chân
- Bó bột liên tiếp để điều trị co rút
- Chẩn đoán ngưng thở khi ngủ bằng đa ký giấc ngủ; điều trị bằng thông khí không xâm lấn.
- Các thiết bị hỗ trợ để cải thiện chức năng
- Tránh gắng sức quá mức và vận động mạnh.

THUỐC

Glucocorticoid:

- Prednisone (0,75 mg/kg/ngày) hoặc deflazacort (0,9 mg/kg/ngày) — một corticosteroid tổng hợp dạng uống, được ghi nhận gây tăng cân ít hơn so với prednisone
- Làm chậm suy giảm chức năng cơ, tiến triển vẹo cột sống và suy giảm chức năng hô hấp; kéo dài thời gian đi lại được; kéo dài tuổi thọ; cải thiện kết cục tim mạch
- Nên bắt đầu điều trị khi không còn tiến bộ về kỹ năng vận động nhưng trước khi bắt đầu suy giảm.
- Theo dõi tác dụng phụ.

- Bổ sung canxi và vitamin D trong chế độ ăn. Nên cân nhắc chụp DEXA hằng năm và dùng bisphosphonate; khám mắt hằng năm tìm đục thủy tinh thể; theo dõi tăng huyết áp; không dùng NSAID do nguy cơ loét dạ dày tá tràng; dùng liệu steroid stress trong phẫu thuật và khi bị bệnh
- Bệnh nhân cần được biết về tình trạng ức chế miễn dịch và thông báo cho nhân viên cấp cứu.
- Thuốc ức chế men chuyển (ACE inhibitor)
 - Điều trị bệnh cơ tim; có thể dùng phối hợp với thuốc chẹn beta

VẤN ĐỀ CẦN CHUYỂN TUYÊN/HỘI CHẨN

- Chuyển đến trung tâm bệnh thần kinh-cơ để chẩn đoán xác định và chăm sóc đa chuyên khoa phối hợp.
- Tim mạch để quản lý bệnh cơ tim
- Hô hấp để theo dõi chức năng phổi và phác đồ làm sạch đường thở
- Y học phục hồi chức năng để quản lý các thiết bị hỗ trợ
- Dinh dưỡng/nuốt: để tăng cân bình thường, chú ý đến khó nuốt
- Tâm lý xã hội: đánh giá học tập/hành vi và khả năng thích ứng, phát triển xã hội
- Chỉnh hình: để phẫu thuật chỉnh sửa vẹo cột sống

CÁC LIỆU PHÁP BỔ SUNG

Các steroid phân ly như vamorolone có thể có lợi ích. Golodirsen đã được FDA phê duyệt năm 2019 để tăng sản xuất dystrophin.

PHẪU THUẬT/THỦ THUẬT KHÁC

- Phẫu thuật cột sống điều trị vẹo cột sống giúp giảm tốc độ tiến triển của biến dạng.
- Cố định xương bả vai để điều trị xương bả vai nhô có thể có lợi ích; tuy nhiên, cũng còn thiếu các thử nghiệm lâm sàng
- Cân nhắc điều trị phẫu thuật co rút khớp cổ chân/gối.

Y HỌC BỔ SUNG & THAY THẾ

Bài tập rung toàn thân

CHĂM SÓC LIÊN TỤC

KHUYẾN CÁO THEO DÕI

Theo dõi bệnh nhân

- Điện tâm đồ (ECG), siêu âm tim, và hội chẩn với bác sĩ tim mạch tại thời điểm chẩn đoán và hằng năm sau 10 tuổi
 - Nữ giới mang gen đột biến DMD nên được theo dõi mỗi 5 năm.
- Chụp X-quang cột sống hằng năm để tìm vẹo cột sống
- Chụp đo mật độ xương DEXA và xét nghiệm dấu ấn huyết thanh để tìm loãng xương
- Đo chức năng hô hấp hai lần mỗi năm nếu không còn khả năng đi lại
- Tâm lý xã hội: khả năng thích ứng, điều chỉnh cảm xúc, trầm cảm

CHẾ ĐỘ ĂN

Chế độ ăn có thể bị hạn chế do khó nuốt; đánh giá chức năng nuốt có thể giúp xác định thức ăn phù hợp; có thể cần mở dạ dày ra da

GIÁO DỤC BỆNH NHÂN

- Hiệp hội Loạn dưỡng cơ (Muscular Dystrophy Association): <http://www.mda.org>
- Parent Project Muscular Dystrophy: <http://www.parentprojectmd.org>
- Cure Duchenne: <https://www.cureduchenne.org/>

TIỀN LƯỢNG

DMD/BMD

- Yếu cơ tiến triển, co rút khớp, mất khả năng đi lại
- Gù vẹo cột sống và suy giảm tiến triển dung tích sống hô hấp kèm nhiễm trùng phổi tái diễn
- Tuổi thọ giảm đáng kể (DMD: 16 ± 4 tuổi; BMD: 42 ± 16 tuổi). Suy hô hấp là nguyên nhân tử vong ở 90% trường hợp; số còn lại do bệnh cơ tim (suy tim và rối loạn nhịp)

BIẾN CHỨNG

- Rối loạn nhịp tim, bệnh cơ tim
- Khó nuốt, bệnh trào ngược dạ dày-thực quản (GERD), táo bón
- Vẹo cột sống, co rút khớp
- Ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn
- Phản ứng giống sốt cao ác tính khi gây mê
- Suy hô hấp và tử vong sớm

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chung J, Smith AL, Hughes SC, et al. Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy. *Muscle Nerve*. 2016;53(4):570–578.
2. Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, et al. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy. *Molecules*. 2015;20(10):18168–18184.

MÃ ICD

ICD10

- G71.0 Loạn dưỡng cơ
- G71.11 Loạn dưỡng cơ trương lực
- G71.2 Bệnh cơ bẩm sinh

ĐIỂM LÂM SÀNG CẦN GHI NHỚ

- Bác sĩ chăm sóc ban đầu nên có ngưỡng chỉ định xét nghiệm CK huyết thanh thấp khi tầm soát tình trạng chậm phát triển vận động thô/yếu cơ, đặc biệt ở trẻ trai.
- Nên bắt đầu điều trị steroid ở bệnh nhân DMD khi chức năng vận động thô ngừng tiến bộ.
- Chăm sóc chất lượng cao cho bệnh nhân đòi hỏi có một cơ sở y tế theo dõi lâu dài; một đội ngũ đa chuyên khoa gồm bác sĩ, các nhà trị liệu, và các nhân viên y tế khác; cùng với sự hỗ trợ toàn diện từ bệnh nhân và gia đình.