

# BỆNH NHƯỢC CƠ

Ths.Bs. Trần Văn Tú

(Theo Harrison's Practice)

## Cơ bản

### Định nghĩa

- Bệnh nhược cơ
  - Là bệnh tự miễn thần kinh cơ gây ra yếu và mệt thay đổi trong ngày của cơ vân.
  - Những hậu quả từ giảm số lượng của thụ thể acetylcholine có khả năng ở màng tiếp hợp thần kinh cơ do sự tấn công của kháng thể qua trung gian miễn dịch.
- Bệnh nhược cơ thể mắt
  - Yếu trong bệnh nhược cơ chỉ giới hạn ở những cơ mắt.
- Cơ nhược cơ cấp
  - Yếu nặng cơ gây nguy hiểm đến sự sống
  - Thường có suy hô hấp do yếu cơ hoành và cơ liên sườn.

### Dịch tễ học

- Tần suất lưu hành
  - 15-20 mỗi 100.000 dân tại Mỹ
  - Tần suất lưu hành tăng theo thời gian do sự tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị giúp kéo dài thời gian sống.
- Tỷ lệ mắc bệnh
  - Từ 2-20 trường hợp mắc bệnh mới mỗi 1 triệu dân hàng năm tùy thuộc vào dân cư nghiên cứu.
- Tuổi
  - Tất cả các nhóm tuổi
  - Nhược cơ ở trẻ em không thường gặp ở Bắc Mỹ và châu Âu, nhưng thường gặp hơn ở các quốc gia châu Á.
  - Tỷ lệ mắc bệnh cao nhất phân bố ở hai nhóm
    - 20-40 tuổi (nữ nhiều hơn nam)
    - > 60 tuổi (nam nhiều hơn nữ)
- Giới tính
  - Nữ bị ảnh hưởng gấp 3 lần so với nam ở lứa tuổi dưới 40
  - Tỷ lệ mắc bệnh ở nam cao hơn nữ ở tuổi cao hơn 50

### Các yếu tố nguy cơ

- Các yếu tố nguy cơ bệnh nhược cơ
  - Tiền sử gia đình có bệnh nhược cơ
- Những bệnh hay tình huống có thể làm nặng lên bệnh nhược cơ
  - Cường giáp hay suy giáp

- Nhiễm trùng mắt
- Các thuốc điều trị những bệnh khác
  - Penicillamine
    - ✓ Có thể là nguyên nhân thực sự của bệnh nhược cơ tự miễn
  - Kháng sinh Aminoglycoside (amikacin, gentamycin, kanamycin, neomycin, tobramycin)
  - Thuốc chống loạn nhịp (procainamide, disopyramide, propafenone, verapamil)
  - Thuốc ức chế beta (timolol, brimonidine)
  - Độc tố Botulinum
  - Corticotropin (ACTH)
  - Darifenacin
  - Dipyridamole
  - Kháng sinh Fluoroquinolone
  - Kháng sinh Macrolide (erythromycin, clarithromycin, telithromycin)
  - Oxybutynin
  - Penicillamine
  - Tiopronin
  - Trospium

### Nguyên nhân

- Khiếm khuyết chủ yếu là sự giảm số lượng của thụ thể Acetylcholin có khả năng hoạt động ở màng sau synapse của màng tiếp hợp thần kinh cơ.
  - Giảm thứ phát do đáp ứng trung gianmiễn dịch của kháng thể chuyên biệt đối với thụ thể Acetylcholin (anti-AChR)
  - Kháng thể anti-AChR có thể được phát hiện ở 85% bệnh nhân.
    - Nồng độ kháng thể trong huyết tương không tương quan với mức độ nặng của bệnh
      - ✓ Tuy nhiên, ở bất kỳ bệnh nhân có nồng độ kháng thể cao có thể phải theo dõi sát trong quá trình điều trị.
    - Kháng thể anti-AChR làm giảm số thụ thể Achetylcholin có khả năng hoạt động theo 3 cơ chế
      - ✓ Gây tổn thương màng cơ sau sinapse qua cơ chế trung gian bổ thể
      - ✓ Gia tăng tốc độ liên kết ngang và đẩy nhanh quá trình thực bào các thụ thể
      - ✓ Ngăn chặn hoạt động tại thụ thể Acetylcholin
    - Kháng thể gây bệnh là IgG, và tạo ra chúng là tế bào T phụ thuộc
  - Một đáp ứng với kinase đặc hiệu cơ (MuSK) có thể là kết quả trong bệnh nhược cơ, có thể do sự gây cản trở với nhóm thụ thể Acetylcholin
    - Những kháng thể này có thể đo được ở vài (chứ không phải tất cả) bệnh nhân nhược cơ có kháng thể anti-AChR âm tính.
- Sự khởi đầu và duy trì đáp ứng miễn dịch thì không được hiểu hoàn toàn.
  - Tuyến ức có một vai trò và bất thường trong khoảng 75% bệnh nhân nhược cơ
    - Trong đó 65% trường hợp tuyến ức là tăng sản.

- 10% còn lại là u tuyến ức.
- Một yếu tố bệnh học là sự hiện diện của tế bào giống cơ trong tuyến ức (myoid cells).
  - ✓ Sự đánh dấu của thụ thể Acetylcholin trên bề mặt của nó
  - ✓ Có thể dùng làm nguồn tự kháng nguyên và gây ra đáp ứng miễn dịch bên trong tuyến ức.

### Các bệnh kết hợp

- Bệnh của tuyến ức
  - U tuyến ức
  - Tăng sản tuyến ức
- Các bệnh miễn dịch khác
  - Viêm giáp Hashimoto
  - Bệnh Graves (Basedow)
  - Viêm khớp dạng thấp
  - Lupus ban đỏ hệ thống
  - Bất sản hồng cầu
  - Các bệnh về da

### Chẩn đoán

#### Các dấu hiệu và triệu chứng

- Giai đoạn sớm của bệnh, các triệu chứng có thể nhẹ và thoáng qua với một gia đoạn thuyên giảm dài.
- Theo thời gian, triệu chứng khởi đầu trở nên xấu hơn và hiện diện thường xuyên, và những triệu chứng mới có thể xuất hiện.
- Sự yếu và mệt cơ là đặc tính chủ yếu của bệnh.
  - Mức độ nặng của các triệu chứng thay đổi trong ngày.
    - Nặng hơn khi hoạt động, sốt, stress, nhiễm trùng
    - Có thể tốt hơn khi nghỉ ngơi hay ngủ
  - Các cơ vùng sọ
    - Cơ mi và cơ ngoài mắt
      - ✓ Bị ảnh hưởng lúc khởi phát bệnh ở 50% bệnh nhân
      - ✓ Bệnh chỉ ảnh hưởng riêng cơ mắt chiếm 15%.
      - ✓ Yếu cơ mắt là biểu hiện của 90% bệnh nhân ở vài thời điểm trong quá trình bệnh.
      - ✓ Các dấu hiệu kinh điển gồm có sụp mi và nhìn đôi thay đổi trong ngày, nhìn đôi có thể chỉ là đặc điểm biểu hiện, giống với các bệnh thần kinh sọ vận động mắt khác.
    - Yếu cơ mặt
      - ✓ Biểu lộ “khuôn mặt cần nhăn” khi bệnh nhân cố gắng cười.
      - ✓ Yếu và mỏi khi nhai
      - ✓ Chảy nước dãi
    - Nói giọng mũi hay nói khó
      - ✓ Nói giọng mũi do yếu khẩu cái
      - ✓ Nói khó “kiểu ủy mị” do yếu lưỡi

- Khó nuốt
      - ✓ Hậu quả của yếu khẩu cái, lưỡi hay thanh quản
  - Yếu toàn thân do ảnh hưởng cơ chi ở 85% bệnh nhân
    - Thường ở gốc chi
    - Có thể không đối xứng
    - Phản xạ và cảm giác không bị ảnh hưởng
    - Hội chứng “đầu gục xuống” xảy ra khi yếu cơ duỗi ở cổ
  - Cơ hô hấp
    - Khó thở, khó thở khi nằm hay thở nhanh
    - Suy hô hấp
- Vì bệnh nhược cơ chỉ ảnh hưởng ở màng tiếp hợp thần kinh cơ, nên không có bất thường cảm giác hay của neuron vận động trên.

### Chẩn đoán phân biệt

- Hội chứng nhược cơ bẩm sinh
  - Nhóm dị thể của bệnh tiếp hợp màng thần kinh cơ
  - Không do miễn dịch, do sự đột biến gen trong bất kỳ thành phần nào của tiếp hợp thần kinh cơ
  - Cũng có nhiều đặc điểm lâm sàng của nhược cơ tự miễn, bao gồm:
    - Yếu và mỏi cơ vân
    - Bao gồm cơ ngoài mắt, cơ mi, và cơ gốc chi trong vài trường hợp
  - Nên nghi ngờ khi:
    - Triệu chứng khởi đầu ở trẻ nhũ nhi và trẻ nhỏ
    - Kháng thể AChR luôn luôn âm tính
- Nhược cơ do thuốc
  - Điều trị Penicillamine có thể gây ra nhược cơ
    - Dùng để điều trị xơ cứng bì, viêm khớp dạng thấp, bệnh Wilson
    - Yếu thường mức độ nhẹ
    - Hồi phục trong vài tuần đến vài tháng sau khi ngưng thuốc
    - Huyết thanh chẩn đoán kháng thể anti-AChR dương tính
  - Kháng sinh nhóm Aminoglycoside, macrolide, hay procainamide
    - Liều rất lớn có thể là nguyên nhân của yếu thần kinh cơ ở người bình thường.
- Hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton
  - Kháng thể tự miễn gây ảnh hưởng tại kênh calcium ở tận cùng thần kinh vận động tại màng trước synapse kết quả làm giảm sự phóng thích Achetylcholin
  - Kết hợp với bệnh ung thư hay tự phát
  - Các cơ gốc chi dưới thường bị ảnh hưởng nhất, các cơ khác có thể cũng bị ảnh hưởng
  - Dấu hiệu dây thần kinh sọ xảy đến trên 70% bệnh nhân, có thể bao gồm sụp mi và nhìn đôi.
  - Các đặc điểm phân biệt với bệnh nhược cơ
    - Giảm hay mất phản xạ
    - Thay đổi thần kinh thực vật như khô miệng và bất lực

- Sự gia tăng hơn là giảm đi trong đáp ứng với test kích thích thần kinh lặp lại
- Nhược thần kinh
  - Thuật ngữ có tính lịch sử hội chứng mệt giống như nhược cơ mà không do cơ quan nào gây ra
  - Bệnh nhân có thể biểu hiện yếu và mệt chủ quan
    - Mệt ở đây có nghĩa là mệt nhọc hay thờ ơ hơn là sự giảm sức cơ khi gắng sức
  - Test về cơ
    - Thường là những phóng thích giật cơ
    - Những đặc tính của các bệnh không do cơ quan
- Cường giáp
  - Chẩn đoán hay loại trừ bằng xét nghiệm chức năng tuyến giáp
- Bệnh độc thịt (độc tố Botulium của vi trùng Clostridium)
  - Yếu giống như nhược cơ với tổn thương ưu thế ở các dây thần kinh sọ
    - Đồng tử thường giãn
    - Kích thích thần kinh lặp lại gây tăng đáp ứng
- Tổn thương khối choán chỗ ở nội sọ
  - Nhìn đôi có thể giống như nhìn đôi trong bệnh nhược cơ với một tổn thương gây chèn ép dây thần kinh đến cơ ngoài mắt (Vd: u màng não ở đỉnh xương bướm)
  - MRI đầu và ổ mắt thường thấy được tổn thương
- Liệt tiến bên ngoài liệt cơ mắt
  - Là bệnh hiếm kết quả là yếu cơ ngoài mắt
  - Có thể kèm theo yếu gốc chi và các biểu hiện hệ thống khác
  - Hầu hết bệnh nhân có bệnh ti thể
    - Có thể phát hiện trên sinh thiết cơ

### Tiếp cận chẩn đoán

- Ở bệnh nhân có biểu hiện kinh điển và xét nghiệm kháng thể anti-AChR dương tính, không cần thiết phải thêm các xét nghiệm chẩn đoán nữa.
- Chẩn đoán nghi ngờ nhược cơ dựa vào:
  - Yếu và mệt thay đổi trong vùng phân bố cơ đặc trưng
  - Sụp mi hay nhìn đôi
  - Không mất phản xạ
  - Không suy giảm cảm giác hay chức năng thần kinh khác.
- Các đặc điểm tiền sử đặc biệt quan trọng như:
  - Nhìn đôi, sụp mi, yếu
  - Yếu theo một đặc tính phân bố
  - Thay đổi và mệt theo tính chất: nặng lên khi hoạt động lặp lại và cải thiện khi nghỉ ngơi
- Khám thực thể
  - Sụp mi, nhìn đôi
    - Thường lộ ra khi làm test duy trì nhìn lên (2 phút) và thấy được sụp mi kèm theo mỗi mắt

- Đánh giá độ mạnh của cơ: kiểm tra sức cơ
- Thời gian gập về phía trước của cánh tay: độ lâu mà bệnh nhân có thể duy trì được khi gập cánh tay về phía trước
- Giảm dung tích sống
- Không có những dấu hiệu thần kinh khác
- Xét nghiệm và các test khác
  - Xét nghiệm kháng thể anti-AChR
  - Tensilon test: đánh giá khách quan sự cải thiện yếu sau khi tiêm nhanh hoạt chất ức chế men anticholinesterase.
  - Điện cơ
    - Kích thích thần kinh lặp lại
    - Điện cơ sợi đơn độc
  - Nhược cơ thể mắt hay thần kinh sọ: loại trừ tổn thương nội sọ bằng CT hay MRI.

### Xét nghiệm cận lâm sàng

- Kháng thể anti-AChR
  - Xét nghiệm miễn dịch phóng xạ kháng thể anti-AChR
    - ~ 85% dương tính trong nhược cơ toàn thân
    - Chỉ ~50% trong nhược cơ thể mắt
    - Chẩn đoán xác định nếu dương tính
    - Kết quả âm tính không loại trừ bệnh nhược cơ
    - Hàm lượng kháng thể không tương quan với độ nặng của bệnh, nhưng có thể dùng để theo dõi hiệu quả của điều trị và nguy cơ nặng lên.
  - Kháng thể MuSK
    - Thấy trong 40% bệnh nhân nhược cơ toàn thân có kháng thể anti-AChR âm tính
    - Hiếm khi có ở bệnh nhân có kháng thể anti-AChR dương tính hay bệnh nhân nhược cơ thể mắt
- Các xét nghiệm khác
  - Các bệnh tự miễn kết hợp với bệnh nhược cơ
    - Xét nghiệm chức năng tuyến giáp
    - Kháng thể kháng giáp
    - Kháng thể kháng nhân
    - Yếu tố thấp
  - Các bệnh có thể gây nhiễu với điều trị nhược cơ
    - Đo nồng độ glucose trong máu nhanh
    - Test da dẫn xuất protein tinh khiết

### Hình ảnh

- CT hay MRI đầu cho nhược cơ thể mắt hay thần kinh sọ
  - Để loại trừ tổn thương nội sọ
- CT hay MRI trung thất
  - Có thể có lợi nếu bệnh nghi ngờ có liên quan đến tuyến ức
  - Dùng cho kế hoạch phẫu thuật

- X quang ngực
  - Làm để loại trừ lao, là bệnh có thể làm phức tạp lên trong điều trị ức chế miễn dịch
- Đo mật độ xương
  - Làm ở người già để loại trừ loãng xương, là bệnh có thể làm phức tạp lên trong điều trị ức chế miễn dịch

### Trình tự chẩn đoán

- Test anticholinesterase
  - Thuốc test Edrophonium chloride (Tensilon)
    - Là thuốc thường dùng nhất trong test chẩn đoán
    - Tốt nhất khi bệnh nhân có yếu cơ khách quan (sụp mí) được trả lời bằng máy đo
    - Chẩn đoán có khả năng cao là bệnh nhược cơ nếu test dương tính rõ rệt
    - Liều khởi đầu: 2mg tiêm mạch
      - ✓ Nếu triệu chứng cải thiện, test được xem dương tính và kết thúc.
      - ✓ Nếu không thay đổi, bệnh nhân được tiêm mạch thêm 8mg nữa.
    - Liều được cho 2 phần bởi vì một vài bệnh nhân có tác dụng phụ như nôn ói, tiêu chảy, tiết nước bọt, rung giật cơ, và triệu chứng nặng hiếm gặp là ngất hay nhịp chậm tim.
      - ✓ Atropin (0.6mg) nên có sẵn cho tiêm mạch nếu những triệu chứng trở nên khó chịu, nhiều bác sĩ dùng máy theo dõi nhịp tim liên tục trong thời gian test.
    - Kết quả dương tính giả xảy ra ở vài bệnh nhân có bệnh thần kinh khác, như là xơ cứng cột bên teo cơ và trong phản ứng giả dược.
    - Âm tính giả hay không rõ ràng cũng có thể xảy ra.
  - Neostigmine (15mg uống)
    - Có lợi trong vài trường hợp, do là thuốc có hoạt tính kéo dài và cho phép nhiều thời gian hơn để đánh giá chi tiết về độ mạnh của cơ.
- Điện cơ
  - Kích thích thần kinh lặp lại
    - Thuốc anticholinesterase ngừng dùng trước khi làm test 6-24 giờ.
    - Kiểm tra sự yếu cơ hay nhóm cơ gốc chi.
    - Trình tự giảm biên độ của đáp ứng vận động
    - Nếu giảm > 15% ở 3 Hz, có khả năng cao là bệnh nhược cơ.
  - Điện cơ kim sợi đơn độc
    - Chỉ ra sự tắc nghẽn và biến động đối với mật độ sợi cơ bình thường
    - Kết quả được xác nhận nhưng không đặc hiệu.
- Chức năng hô hấp
  - Đo chức năng thông khí, bao gồm dung tích sống là có giá trị vì đánh giá tàn suất và độ nặng của suy hô hấp.

### Tiếp cận điều trị

- Điều trị được tập trung vào sự giảm bớt và kiểm soát triệu chứng

- Cách điều trị không có sẵn.
- Các biện pháp điều trị chung
  - Thuốc kháng men cholinesterase
    - Thuốc lựa chọn đầu tiên ở hầu hết bệnh nhân
    - Ít cải thiện ở hầu hết bệnh nhân
    - Sự cải thiện hoàn toàn triệu chứng chỉ ở một vài bệnh nhân
    - Không có sự khác nhau có giá trị trong tác dụng giữa các thuốc kháng men Cholinesterase khác nhau.
    - Có thể chỉ điều trị cần thiết cho bệnh nhân có triệu chứng nhẹ
  - Phẫu thuật cắt tuyến ức
    - Tăng lên ở bệnh nhân nhược cơ dưới 55 tuổi, thậm chí nếu tuyến không thấy.
    - Phẫu thuật lấy tuyến ức tăng sản có thể làm thuyên giảm hay đáp ứng cải thiện hơn đối với điều trị ở nhiều bệnh nhân bệnh nhược cơ.
      - ✓ Lợi ích điều trị có thể tiến triển từng bậc trong nhiều năm
  - Ức chế miễn dịch
    - Có hiệu quả ở hầu hết các bệnh nhân
    - Sự lựa chọn thuốc hay điều trị các tác nhân miễn dịch khác nên được hướng dẫn bởi những lợi ích liên quan và những nguy cơ cho từng bệnh nhân riêng lẻ và trong điều trị cấp cứu
      - ✓ Glucocorticoids và cyclosporine: cải thiện trong 1-3 tháng<sup>[1]</sup>
        - ✚ Chứng cứ hỗ trợ tác dụng của những tác nhân này được chứng minh tốt.
      - ✓ Azathioprine và mycophenolate mofetil: lợi ích tác dụng thường bắt đầu sau nhiều tháng đến 1 năm
        - ✚ Chứng cứ hỗ trợ tác dụng của những tác nhân này thì giới hạn<sup>[1]</sup>
- Thay huyết tương và Immunoglobulin đường tĩnh mạch
  - Được xem xét khi cần thiết phải cải thiện ngay do yếu nặng hay do bệnh nhân cần thiết phải hoạt động trở lại càng sớm càng tốt.
- Nhược cơ thể mắt
  - Chiến lược điều trị thì giống với nhược cơ toàn thân
  - Những dữ liệu quan sát hỗ trợ việc dùng điều trị ức chế miễn dịch trong cải thiện triệu chứng ở mắt
    - Các nghiên cứu ngẫu nhiên hay thử nghiệm có kiểm soát chứng cứ hỗ trợ việc điều trị sẽ giảm nguy cơ tiến triển tới nhược cơ toàn thân<sup>[2]</sup>
- Các bệnh có thể có biến điều trị phức tạp phải xác định và điều trị thích hợp, bao gồm:
  - Lao
  - Đái tháo đường
  - Loét dạ dày
  - Xuất huyết tiêu hóa
  - Bệnh thận
  - Tăng huyết áp
  - Hen



- Loãng xương
- Béo phì
- ~10-20% bệnh nhân tự hồi phục sau vài năm mà không có cắt tuyến ức

## Điều trị chuyên biệt

### Các thuốc kháng men Cholinesterase

- Pyridostigmine
  - Là thuốc kháng men cholinesterase được dùng rộng rãi tại Mỹ.
  - Đáp ứng
    - Hoạt tính có lợi bắt đầu trong 15-30 phút và kéo dài khoảng 3-4 giờ.
    - Thay đổi theo từng bệnh nhân
  - Liều dùng
    - Khởi đầu 60mg 3-5 lần mỗi ngày
    - Điều chỉnh: tùy theo mức độ bệnh nhân yêu cầu trong ngày
      - ✓ Những bệnh nhân yếu nhai và nuốt có thể có lợi khi dùng thuốc trước bữa ăn để cơ mạnh nhất trùng khớp với thời gian ăn.
      - ✓ Liều dùng tối đa hiếm khi vượt quá 120mg mỗi 3-6 giờ vào ban ngày
  - Pyridostigmine có hoạt tính kéo dài
    - Tỉnh thoảng có thể dùng cho bệnh nhân vào ban đêm
    - Không bao giờ dùng các thuốc này vào ban ngày bởi vì sự thay đổi hấp thu
  - Tác dụng đối giao cảm tăng lên theo liều và có thể hạn chế điều trị
    - Tiêu chảy, đau bụng do co thắt, tiết nước bọt, nôn ói.
      - ✓ Atropine/diphenoxyl hay loperamide được dùng điều trị triệu chứng đường tiêu hóa.
  - Quá liều thuốc kháng men Cholinesterase
    - Có thể la nguyên nhân tăng yếu, lú lẫn, co giật, tiêu chảy, nôn ói
    - Cơ cholinergic phải phân biệt với cơ nhược cơ do sự nặng lên đột ngột của bệnh
      - ✓ Tiêm tĩnh mạch edrophonium sẽ cải thiện ở cơ nhược cơ và xấu đi ở cơ cholinergic.

### Phẫu thuật cắt tuyến ức

- Phẫu thuật cắt tuyến ức trong trường hợp không có u
  - Trên 85% bệnh nhân có cải thiện
    - Cải thiện chậm từ nhiều tháng đến nhiều năm
  - 35% bỏ dùng thuốc
  - Được chấp nhận rộng khắp hơn trong điều trị bệnh nhược cơ
  - Hội thần kinh Hoa Kỳ giới thiệu như là một lựa chọn cho bệnh nhân bệnh nhược cơ tự miễn không có u tuyến ức.
    - Dựa vào chứng cứ nhóm II (từ nghiên cứu quan sát thiết kế tốt với sự kiểm soát đồng qui như trong nghiên cứu đoàn hệ và nghiên cứu kiểm soát ca lâm sàng)

- Chỉ định
  - Tất cả các bệnh nhân có nhược cơ toàn thân giữa nhóm tuổi dậy thì và dưới 55 tuổi.
  - Còn bàn cãi có nên chằng chỉ định cho:
    - Trẻ em
    - Người lớn > 55 tuổi
    - Bệnh nhân yếu giới hạn ở cơ mắt
- Những điều kiện chỉ định thêm
  - Nên đưa đến một bệnh viện nơi thực hiện phẫu thuật thường xuyên và nơi có những chuyên gia có kinh nghiệm điều trị trước và sau phẫu thuật, gây mê, kỹ thuật phẫu thuật

### Ức chế miễn dịch

- Thuốc ức chế miễn dịch hầu như có tác dụng ở tất cả bệnh nhân

### Glucocorticoids

- Prednisone
  - Nói chung, bệnh nhân bắt đầu cải thiện trong vài tuần sau khi đạt đến liều tối đa.
    - Sự cải thiện tiếp tục diễn ra trong nhiều tháng hay nhiều năm.
  - Liều khởi đầu: 15-25 mg/ngày
    - Để tránh trường hợp yếu sớm xảy ra ở 1/3 bệnh nhân điều trị ban đầu trong chế độ điều trị liều cao
  - Liều điều chỉnh
    - Tăng từng bước theo sự dung nạp (thường 5mg/ngày trong 2 đến 3 ngày).
    - Ngừng tăng liều khi cải thiện lâm sàng hay đạt đến 50-60mg/ngày.
    - Liều này được duy trì 1-3 tháng và thay đổi từng bậc đến chế độ điều trị thay đổi theo ngày trong 1-3 tháng.
      - ✓ Đích là giảm liều đến ngày không có thuốc đến ngưng thuốc hay đến mức độ thấp nhất.
    - Liều có thể giảm từng bậc
      - ✓ Thông thường, mất hàng tháng hàng năm cần để xác định liều tác dụng tối thiểu.
      - ✓ Vài bệnh nhân có thể cải thiện hoàn toàn mà không có dùng thuốc ức chế miễn dịch.
  - Những sai lầm thường gặp nhất trong điều trị bằng glucocorticoid của bệnh nhân nhược cơ:
    - Thiếu kiên nhẫn: do sự cải thiện có thể chậm và từ từ
    - Dùng liều quá sớm, quá nhanh hay quá mức
    - Không chú ý đủ đến tác dụng phụ trong việc phòng ngừa và điều trị

### Các thuốc ức chế miễn dịch khác, dùng riêng hay phối hợp với điều trị glucocorticoid

- Azathioprine
  - Được dùng nhiều nhất

- Có thể làm tăng thêm tác dụng điều trị của glucocorticoids và hay cho phép giảm liều.
- Lợi ích tác dụng cần ít nhất là 3-6 tháng từ khi bắt đầu dùng thuốc và thậm chí lâu hơn để đạt đỉnh.
- Liều khởi đầu
  - 50mg/ngày, dùng để kiểm tra tác dụng phụ
- Điều chỉnh liều
  - Nếu liều được dung nạp, tăng từ từ đến khi số lượng bạch cầu giảm còn trong khoảng 3000-4000/ $\mu$ l.
    - ✓ Ở những bệnh nhân cùng điều trị glucocorticoids, loại trừ chứng tăng bạch cầu khi dùng thuốc này
    - ✓ Liều chuẩn từ 2-3 mg/kg cân nặng cơ thể.
  - Chỉ định liều thích hợp
    - ✓ Giảm số lượng lymphocyte < 1000/ $\mu$ l và hay
    - ✓ Tăng thể tích trung bình hồng cầu
- Trên 10% bệnh nhân không thể dung nạp với azathioprine
  - Phản ứng đặc ứng gồm có:
    - ✓ Triệu chứng giống cúm như sốt và mệt mỏi
    - ✓ Chèn ép tủy
    - ✓ Bất thường chức năng gan
- Allopurinol không bao giờ dùng điều trị tăng uric máu ở bệnh nhân đang uống azathioprine
  - Hai thuốc cùng chia sẻ con đường thoái biến chung, có thể gây ức chế tủy nặng từ azathioprine
- Cyclosporine và tacrolimus
  - Hiệu quả gần bằng azathioprine
  - Lợi ích tác dụng xuất hiện nhanh hơn
  - Thường dùng như thuốc bổ sung glucosteroids để cho phép giảm liều glucosteroid
  - Liều lượng
    - Cyclosporine: 4-5mg/kg mỗi ngày, chia làm 2 liều bằng nhau.
    - Tacrolimus: 0.1mg/kg mỗi ngày, chia làm hai liều bằng nhau
  - Lượng tế bào hình bia được đo bằng xét nghiệm miễn dịch phóng xạ 12 giờ sau khi dùng liều buổi tối.
- Mycophenolate mofetil
  - Cơ chế tác dụng
    - Ức chế sự tạo ra tế bào lympho nhưng không ức chế sự tạo ra các tế bào khác
    - Không giết hay tiêu hóa những tế bào lympho có sẵn trước đó
      - ✓ Vì việc đó mà cải thiện lâm sàng có thể chậm trễ cho đến khi các tế bào lympho có sẵn trước đó tự động chết
  - Trong thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn đã thất để chỉ ra lợi ích của mycophenolate như là thuốc bổ sung điều trị glucosteroid trong giai đoạn 3-9 tháng hay như một thuốc để tiết kiệm steroid trong giai đoạn 36 tuần.

- Những cải thiện lâm sàng có thể chậm từ nhiều tháng đến 1 năm, những thử nghiệm này không thể theo dõi bệnh nhân đủ thời gian để xác định được lợi ích
- Không thuận lợi do giá cao (~6400\$ US 1 năm cho 1g hai lần mỗi ngày)
- Tác dụng phụ
  - Tăng nguy cơ mất thai trong tam cá nguyệt đầu và tăng nguy cơ quái thai
    - ✓ Phụ nữ nên có xét nghiệm thử thai âm tính 1 tuần trước khi bắt đầu điều trị và phải được khuyên nên tránh mang thai
  - Tiêu chảy, nôn ói, giảm limpho bào
  - Giảm bạch cầu đa nhân
  - Tăng miễn cảm với nhiễm trùng
  - Hiếm hơn, viêm não chất trắng đa ổ tiến triển
- Cyclophosphamide
  - Các chỉ định: những bệnh nhân kháng với điều trị tối ưu các thuốc ức chế miễn dịch thông thường
  - Chỉ dùng với điều kiện đầy đủ gia đình có phương thức tiếp cận này

### Thay huyết tương và immunoglobulin qua đường tĩnh mạch

- Chỉ định
  - Dùng có lợi tạm thời ở những bệnh nhân bị ảnh hưởng nguy hiểm (như suy hô hấp, yếu nặng)
  - Dùng để cải thiện bệnh nhân trước khi phẫu thuật (như cắt bỏ tuyến ức)
- Thay huyết tương
  - Tạo ra 1 giai đoạn ngắn giảm kháng thể anti-AChR
    - Cải thiện lâm sàng ở nhiều bệnh nhân
  - Cách dùng
    - 5 lần thay huyết tương (3-4 lít mỗi lần thay) trong 2 tuần
- Immunoglobulin tĩnh mạch
  - Cải thiện khoảng 70% bệnh nhân
    - Bắt đầu cải thiện trong thời gian điều trị hay 4-5 ngày sau đó
    - Tiếp tục cải thiện sau nhiều tuần đến nhiều tháng
  - Liều dùng
    - Tổng liều 2g/kg, cách dùng điển hình trong 5 ngày (400mg/kg mỗi ngày)
    - Nếu dung nạp, quá trình điều trị ngắn hơn là dùng tổng liều trong 3 ngày
  - Phản ứng phụ
    - Đau đầu
    - Quá tải dịch
    - Viêm màng não không do vi trùng (hiếm gặp)
  - Hiếm hơn nên dùng như là một điều trị kéo dài

### Điều trị cơ nhược trầm trọng

- Cơ nhược cơ trầm trọng được định nghĩa như là một sự yếu nặng lên đủ để gây nguy hiểm cho sự sống, điển hình có suy hô hấp do yếu cơ hoành và cơ liên sườn.
- Điều trị nên được đưa vào đơn vị chăm sóc tích cực.

- Ngưng tạm thời thuốc kháng men cholinesterase bởi vì sự nặng lên có thể do hoạt động của thuốc kháng cholinesterase (cơ cholinergic)
  - Ngưng nhân thường nhất của cơ là nhiễm trùng.
  - Bệnh nhân nhược cơ có sốt và nhiễm trùng sớm nên điều trị giống như bệnh nhân suy giảm miễn dịch khác với điều trị kháng sinh sớm và có hiệu quả.
- Hô hấp hỗ trợ và vật lý trị liệu phổi là chủ yếu của chương trình điều trị.
- Thay huyết tương hay immunoglobulin thường giúp đẩy nhanh quá trình hồi phục.

### Các thuốc tránh dùng trong bệnh nhược cơ

- Nhiều thuốc được thông báo có tác dụng phụ ở bệnh nhân nhược cơ
  - Tuy nhiên, không phải tất cả phản ứng phụ với tất cả các thuốc này.
    - Ngược lại, không phải tất cả các thuốc an toàn có thể dùng mà không gây thiệt hại ở bệnh nhân nhược cơ.
- Như một nguyên tắc, danh sách thuốc nên tránh khi có thể, và bệnh nhân bệnh nhược cơ nên theo dõi sát khi bắt thuốc mới được giới thiệu.
- Những thuốc có thể làm nặng lên bệnh nhược cơ
  - Kháng sinh
    - Aminoglycosides: như streptomycin, tobramycin, kanamycin
    - Quinolones: như ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, gatifloxacin
    - Macrolide: như erythromycin, azithromycin, telithromycin
  - Thuốc dẫn cơ không khử cực dùng cho phẫu thuật
    - D-Tubocurarine (curare), pancuronium, vecuronium, atracurium
  - Thuốc ức chế Beta
    - Propranolol, atenolol, metoprolol
  - Gây tê cục bộ và các thuốc liên quan
    - Procaine, Xylocaine
    - Procainamide (trong rối loạn nhịp)
  - Độc tố Botulinum
    - Botox làm tăng yếu
  - Dẫn xuất Quinin
    - Quinine, quinidine, chloroquine, mefloquine (Lariam)
  - Magnesium
    - Làm giảm sự phóng thích Acetylcholin
  - Penicillamin
    - Có thể là nguyên nhân nhược cơ
- Những thuốc có tương tác quan trọng trong bệnh nhược cơ
  - Cyclosporine
    - Tương tác với nhiều thuốc, có thể làm tăng hay giảm nồng độ cyclosporine
  - Azithioprine
    - Tránh phối hợp với allopurinol có thể gây suy tủy.

### Theo dõi Monitoring

- Đánh giá hệ thống tình trạng lâm sàng cơ bản và khám lặp lại, để:
  - Đánh giá tác dụng điều trị
  - Đánh giá tác dụng phụ của thuốc
- Theo dõi:
  - Tiền sử giữa các khoảng thời gian
  - Khám lâm sàng
    - Các test lâm sàng thường dùng nhất bao gồm
      - ✓ Thường gian gập cánh tay về phía trước
      - ✓ Dung tích sống
      - ✓ Cử động mắt
      - ✓ Thời gian để sụp mi khi nhìn lên
  - Nồng độ kháng thể AChR
    - Diễn tiến giảm dần cung cấp cho việc xác định hiệu quả của điều trị
      - ✓ Ngược lại, tăng lên trong giai đoạn điều trị thuốc ức chế miễn dịch có thể tiên lượng nặng lên trên lâm sàng.
    - Định lượng đầy đủ nồng độ kháng thể AChR
      - ✓ So sánh nồng độ trong huyết tương đông lạnh trước đây với cùng mẫu huyết tương hiện tại trong cùng một xét nghiệm giống nhau

### Các biến chứng

- Viêm phổi hít (yếu cơ hầu họng)
- Suy hô hấp (yếu cơ thành ngực)
- Làm nặng lên nhược cơ do dùng các thuốc gây ức chế màng tiếp hợp thần kinh cơ (tetracycline, aminoglycosides, procainamide, propranolol, phenothiazines, lithium)
- Cơ nhược cơ trầm trọng
  - Làm yếu nặng lên đủ gây đe dọa sự sống
    - Thường suy hô hấp nguyên nhân do yếu cơ hoành hay cơ liên sườn
    - Là nguyên nhân thường nhất trong nhiễm trùng tái đi tái lại

### Tiên lượng

- Quá trình bệnh thường biến đổi
  - Sự nặng lên hay hồi phục đều có thể xảy ra, đặc biệt trong những năm đầu sau khi khởi phát bệnh.
  - Thông thường bệnh tiến triển từ từ trong 2 năm từ lúc triệu chứng khởi phát.
  - Nếu yếu giới hạn ở cơ ngoài mắt trong 3 năm, nó sẽ không trở thành nhược cơ toàn thân.
  - Hồi phục xảy ra nhưng hiếm khi hoàn toàn hay lâu dài.
  - Nhiễm trùng không liên quan hay bệnh hệ thống thường dẫn đến yếu tăng lên và có thể tiên lượng “cơ nhược cơ trầm trọng”
- Tiên lượng cho bệnh nhân nhược cơ có cải thiện nổi bật thì có kết quả thuận lợi trong điều trị

### Tham khảo

1. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T: Immunosuppressive agent for myasthenia gravis, Cochrane Database Syst Rev, 2007 [PMID:17943844]
2. Benatar, M, Kaminski HJ: Evidence report: The medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology Apr 27, 2007 [PMID:17460154]