

Điều trị bệnh teo cơ tủy sống ở người lớn

Nasim Rad, Haibi Ca, Michael D. Weiss: Management of Spinal Muscular Atrophy in the Adult Population - Invited review. Muscle & Nerve. 2022; 65: 498-507.

Biên dịch: Nguyễn Hữu Công

Bệnh viện Ngoại Thần kinh Quốc tế, TP. Hồ Chí Minh

CƠ SỞ:

Bệnh teo cơ tủy sống (Spinal Muscular Atrophy, SMA) là một nhóm các bệnh thoái hóa thần kinh, do thoái hóa của tế bào sừng trước tủy sống. Dạng SMA hay gặp nhất là thể bệnh do đột biến ở gen SMN (spinal motor neuron), còn gọi là 5qSMA, vì gen SMN nằm ở nhánh dài của nhiễm sắc thể số 5. Đặc trưng lâm sàng là yếu cơ gốc chi, cân xứng hai bên, tăng tiến dần, kèm theo suy hô hấp ở các mức độ khác nhau, do yếu các cơ hô hấp. Tỷ lệ mới mắc (incidence) là 1/11 ngàn trẻ mới sinh và tỷ lệ hiện mắc (prevalence) là 1-2/100 ngàn người.

Gen SMN có 2 phiên bản, gồm SMN1 ở đoạn đầu mút của nhiễm sắc thể (telomeric copy) và SMN2 ở đoạn trung tâm của nhiễm sắc thể (centromeric copy). Khoảng 92% các trường hợp SMA là do mất đoạn đồng hợp tử (homozygous deletion) của gen SMN1. Khoảng 3-4% bệnh nhân SMA là do mất đoạn dị hợp tử (heterozygous deletion) của SMN1, tức là trong 2 gen SMN1 của bệnh nhân, thì chỉ có 1 gen bị đột biến mất đoạn, còn gen SMN1 thứ hai thì bị đột biến lệch khung, đột biến vô nghĩa, hay sai nghĩa (frameshift, nonsense, hay missense mutation). Đa số bệnh là

do di truyền từ cha mẹ, khoảng 2% là đột biến mới. Gen SMN1 tạo ra bản sao RNA thông tin (mRNA transcript) của nó, bản sao này phiên mã cho ra protein SMN có đủ độ dài và đủ chức năng.

Gen SMN2 cũng giống như gen SMN1, nhưng không có exon 7, do vậy bản sao RNA sẽ cho ra protein SMN không có chức năng và nhanh chóng bị thoái biến. Tuy nhiên may mắn là đôi khi SMN2 lại có exon 7 và tạo ra protein SMN đủ chức năng, hiện tượng này chiếm tỷ lệ 10-15%. Đột biến mất đoạn đồng hợp tử của cả hai gen SMN1 và SMN2 thì thai nhi không thể sống được. Đột biến mất đoạn đồng hợp tử chỉ của gen SMN1, nhưng gen SMN2 bình thường, thì vẫn có một số protein SMN bình thường. Tùy thuộc tỷ lệ protein SMN bình thường, sẽ có các mức độ nặng nhẹ khác nhau của bệnh SMA. Tóm lại, bệnh SMA là hậu quả của thiếu hụt protein SMN. Ở quần thể người bình thường, số lượng các phiên bản SMN2 giao động từ 0 tới 6 và có tới 10-15% người không có SMN2. Dù không có SMN2, nhưng nếu chỉ một SMN1 không bị đột biến, thì cũng không bị bệnh SMA. Ở những người bệnh SMA, càng có nhiều phiên bản SMN2, thì bệnh càng có khuynh hướng đỡ nặng hơn.

Bảng phân loại bệnh teo cơ tủy sống (SMA)

Thể bệnh (type) SMA	Tuổi khởi phát bệnh	Số lượng phiên bản SMN2	Chức năng tối đa đạt được
0	Trước sinh	0-1	Suy hô hấp ngay khi sinh
I	0-6 tháng	1-2	Không thể ngồi
II	6-18 tháng	3	Tự ngồi được
IIIa	18 tháng – 3 tuổi	3	Tự đứng được, có thể đi được
IIIb	> 3 tuổi	4	Đi được

Thể bệnh (type) SMA	Tuổi khởi phát bệnh	Số lượng phiên bản SMN2	Chức năng tối đa đạt được
IV	30 tuổi	4-6	Đi được
<i>Lưu ý: số lượng các phiên bản (copy) của gen SMN2 là rất thay đổi và không tương quan trực tiếp với kiểu hình của bệnh. Số lượng phiên bản ở trên chỉ là phản ánh tần suất hay gặp nhất trong từng thể SMA.</i>			

BỆNH TEO CƠ TỦY SỐNG NGƯỜI LỚN:

Sau khi đã đạt được chức năng tối đa của từng thể SMA như nêu ở bảng phân loại, thì sức cơ dần dần yếu đi, phản ánh bản chất bệnh lý thoái hóa trong SMA. SMA I là thể hay gặp nhất, SMA IV là ít gặp nhất. Tuy nhiên những tiến bộ trong điều trị hiện nay đã làm thay đổi các số liệu thống kê. Hiện nay khả năng sống tới 20 tuổi của SMA I là 0-30%, SMA II là 77-92%. Khả năng sống tới 40 tuổi của SMA I là 0% và SMA II là 52%, còn SMA III thì không khác so với quần thể người bình thường. Ngày nay, tính tổng tất cả các thể SMA, khả năng sống của bệnh nhân tới tuổi người lớn là khoảng 35% và tỷ lệ ngày càng tăng do có thêm các phương pháp điều trị hiện đại.

Bệnh nhân SMA người lớn cũng bị yếu sức cơ, hạn chế chức năng hô hấp và chức năng hành tủy. Họ hay bị lệch vẹo cột sống, sai khớp háng, tiêu loãng xương, gãy xương và bị đau mạn tính. Ngoài ra, sức khỏe tâm thần cũng là vấn đề.

Những nghiên cứu gần đây trên bệnh nhân SMA người lớn cho thấy sức cơ yếu dần theo thời gian. Nếu tính theo thang điểm tổng MRC (Medical Research Council sum score), thì mỗi năm bệnh nhân sẽ mất đi 1 điểm. Nếu tính theo thang điểm chức năng vận động Hammersmith mở rộng (Hammersmith Functional Motor Scale Expanded, HFMSE) thì mỗi năm mất nửa điểm. Sau khởi phát bệnh 40 năm, tỷ lệ bệnh nhân SMA thể IIIa còn tự đi lại được là 22-45%, còn thể IIIb là 50-68%.

ĐIỀU TRỊ KHÔNG DÙNG THUỐC:

Điều trị hô hấp: Suy hô hấp biểu hiện bằng

ho yếu và rối loạn thở khi ngủ. Yếu cơ hô hấp rõ nhất là ở các cơ liên sườn ngoài (hít vào) và liên sườn trong (thở ra), trong khi cơ hoành tương đối không bị ảnh hưởng. Nên theo dõi chức năng hô hấp thường xuyên để kịp thời cho thông khí không xâm lấn hai cấp độ (bilevel noninvasive ventilation). Người ta khuyên không dùng chế độ thở CPAP vì không làm tăng được thể tích khí lưu thông, tuy nhiên có thể cân nhắc dùng chế độ thở này nếu bệnh nhân bị chứng ngừng thở khi ngủ. Cân nhắc mở khí quản, khi không thể áp dụng thông khí không xâm lấn. Do khả năng tự làm sạch đường hô hấp bị kém, nên bệnh nhân hay bị nhiễm trùng hô hấp tái phát và viêm phổi hít, khi đó nên sử dụng các kỹ thuật hỗ trợ sức ho của vật lý trị liệu. Có thể kiểm soát dịch tiết bằng thuốc glycopyrrolate, nhưng phải lưu ý các tác dụng anticholinergic, bao gồm táo bón và bí tiểu. Bệnh nhân nên được chích ngừa vaccin chống cúm hàng năm và vaccin phế cầu cứ 5 năm một lần.

Dinh dưỡng: Bệnh nhân có khuynh hướng tăng tỷ lệ mỡ trong cơ thể, do giảm khả năng vận động. Ngược lại, hiện tượng béo phì tăng dần cũng làm giảm thêm khả năng vận động của bệnh nhân. So với quần thể người bình thường tương thích về tuổi và giới, thì bệnh nhân SMA có khuynh hướng bị rối loạn mỡ máu và bị gan nhiễm mỡ nhiều hơn. Do vậy khi thăm khám thường quy cho bệnh nhân SMA, luôn luôn cần đánh giá tình trạng dinh dưỡng và tham vấn bác sỹ chuyên khoa dinh dưỡng. Sức cơ nhai và khả năng nuốt cũng giảm dần từng năm, nguy cơ hít sặc tăng dần. Tới giai đoạn nuốt khó và nguy cơ viêm phổi hít, có thể cân nhắc đặt ống thông dạ dày qua da bằng nội soi. Nên lưu ý khả

năng bị trào ngược dạ dày thực quản, liệt dạ dày và táo bón.

Sức cơ vận xương: Thường chức năng vận động của SMA sẽ duy trì ở mức ổn định khá lâu. Khi thăm khám nên sử dụng các thang điểm như test đi bộ 6 phút (6-min walk test, 6MWT), thang điểm chức năng vận động Hammersmith mở rộng (HFMSE). Chức năng vận động suy giảm đột ngột có thể do cứng khớp, tăng cân, vẹo cột sống. Gần như 100% bệnh nhân SMA thể II và III bị vẹo cột sống, gây hạn chế thêm chức năng hô hấp. Đeo đai cũng không ngăn được vẹo cột sống tăng dần, thường phải phẫu thuật chỉnh lại cột sống, hầu hết bệnh nhân SMA người lớn đều phải phẫu thuật làm dính liền cột sống (spinal fusion). Do yếu cơ hông và yếu sức cơ giữ trọng lượng cơ thể, nên bệnh nhân dễ bị sai khớp háng hơn. Hiện tượng bán sai khớp thấy ở khoảng 30-40% SMA II và 10-30% SMA I. Sau phẫu thuật nắn chỉnh thì cũng hay tái phát, do vậy nên điều trị bảo tồn hơn là phẫu thuật. Để tránh gãy xương do loãng xương, nên kiểm tra DEXA scan hàng năm và kiểm tra lượng vitamin D.

Điều trị phục hồi: Nên có chương trình tập luyện ở nhà. Nên tập kéo căng cơ thụ động để tăng tầm vận động của khớp và tránh được co cứng chi thể. Bệnh nhân bị đau có thể do vẹo cột sống, sai khớp háng, hoặc chỗ ngồi trên xe lăn thiết kế không phù hợp với cơ thể. Nên dùng xe lăn loại có động cơ, vì tay bệnh nhân SMA cũng yếu không thể tự dùng tay để di chuyển xe lăn được. Bệnh nhân SMA III còn đi được thì nên có chế độ tập thể lực aerobic nhẹ nhàng, tránh gắng sức quá mức. Nếu sau tập bệnh nhân thấy mệt nhiều thì cần chỉnh lại chế độ tập luyện.

Sức khỏe tâm thần: Bệnh nhân dễ bị lo âu, sợ tình trạng bệnh sẽ xấu đi của mình, cảm thấy bị cô lập hay bị kỳ thị. Nên có đánh giá về sức khỏe tâm thần và tư vấn tâm lý cho bệnh nhân.

Có thai: Với tiến bộ của điều trị mới, ngày

càng có nhiều khả năng bệnh nhân SMA người lớn mang thai hơn. Cho tới nay không có bằng chứng cho thấy nguy cơ sẩy thai hay thai ngoài tử cung cao hơn so với quần thể người bình thường. Ngoài ra, các biến chứng thai nhi cũng gần như ở quần thể bình thường. Tuy nhiên trước khi mang thai cần có tư vấn về di truyền: trẻ sinh ra có thể là người lành mang mầm bệnh dị hợp tử và nguy cơ 50% khả năng trẻ sẽ bị bệnh SMA do di truyền. Vào tam cá nguyệt (thời gian ba tháng) thứ hai và thứ ba của thai kỳ, nên kiểm tra chức năng hô hấp của mẹ, nếu cần thì thực hiện thông khí hỗ trợ không xâm lấn. Lưu ý gây mê/tê khi sinh có thể làm chức năng hô hấp xấu đi. Sức cơ của tử cung là bình thường nhưng biến dạng khung chậu làm cho sinh khó khăn hơn, tăng nguy cơ phải sinh non hoặc mổ lấy thai. Yếu cơ đáy chậu và cơ bụng, yếu cơ hô hấp, cũng làm cho thời gian sinh bị kéo dài hơn và phải mổ lấy thai. Mổ lấy thai cũng có thể khó khăn hơn, do biến đổi của khung chậu và co cứng của chi dưới. Có nghiên cứu cho thấy 31% bệnh nhân SMA bị yếu cơ nhiều hơn sau khi sinh.

ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC:

Cả hai loại thuốc nusinersen và risdiplam đều làm tăng sản sinh protein SMN và không dùng để điều trị non-5q SMA. Thuốc không làm cho khỏi bệnh, chỉ làm chậm tiến triển bệnh.

Nusinersen: Là oligonucleotide đối nghĩa (antisense oligonucleotide), làm thay đổi quá trình ghép nối RNA thông tin của SMN2, làm tăng sản sinh protein SMN đủ độ dài chức năng. Khởi đầu thuốc được dùng cho trẻ em dưới 15 tuổi, nhưng nay đã có các số liệu thống kê ở người lớn. Thuốc được tiêm vào trong bao màng cứng thành 4 liều tải, trong vòng 2 tháng, sau đó lặp lại 4 tháng một lần, suốt đời. Ở trẻ em việc chọc sống thắt lưng khá dễ dàng, nhưng ở người lớn thì kỹ thuật bị khó hơn, do hiện tượng vẹo cột sống và dính liền đốt sống.

Do vậy ở SMA người lớn, hay phải dùng các kỹ thuật thay thế khác, như tiêm xuyên qua lỗ tiếp hợp nhờ X quang dẫn đường, đặt túi chứa Ommaya và kỹ thuật cắt bản sống. Những phương pháp này làm tăng thêm chi phí điều trị. Hagenacker và CS trong một nghiên cứu đa trung tâm cho thấy 40% bệnh nhân sau 14 tháng có tiến bộ lâm sàng rõ rệt, với thang điểm HFMSE tăng lên 3 điểm. Một nghiên cứu đoàn hệ lớn ở Italia cũng cho thấy thang điểm HFMSE cải thiện rõ rệt sau 6 tháng ở những bệnh nhân SMA III. Moshe-Lilie và CS đã hoàn tất một nghiên cứu đơn trung tâm trên 22 bệnh nhân, khoảng một nửa số bệnh nhân thấy có thuyên giảm khiếm tốn, nhưng đo lường khách quan là không thay đổi và hầu hết những người báo cáo có thuyên giảm chủ quan là những người dưới 40 tuổi. Gần đây nhất, Duong và CS nghiên cứu trên 42 bệnh nhân, cho thấy có cải thiện chức năng hô hấp, nhưng trung bình của HFMSE thì không thay đổi gì. Những cải thiện chủ quan thường có gồm: tăng tầm vận động của các ngón tay và bàn tay, giọng nói to hơn, cử động hàm tốt hơn. Zaidman và CS cũng vừa hoàn thành một nghiên cứu quan sát, tiến cứu, đa trung tâm. Các số liệu ban đầu cho thấy có những tiến bộ khiếm tốn nhưng sớm và bền vững sau 14 tháng, các bệnh nhân sẽ còn được theo dõi cho tới đủ 30 tháng.

Ridisplam: Là một thuốc dạng uống, hướng tới SMN2, biến đổi nối ghép mRNA, do vậy làm tăng sản sinh các protein SMN đủ độ dài. FDA đã chấp thuận cho dùng ở người lớn. Hiện nay rất nhiều bệnh nhân đang bắt đầu dùng ridisplam và vẫn chưa có số liệu đầy đủ về hiệu quả thuốc trên SMA người lớn.

Các phương pháp điều trị mới nổi: Các thuốc vừa nêu là những phương pháp điều trị nhằm đích sản sinh protein SMN và không đảo ngược được quá trình mất neuron. Hiện nay có những phương pháp điều trị nhằm vào hệ cơ, đặc biệt là dùng chất ức chế hoạt hóa myostatin có chọn lọc. Người ta đang nghiên cứu dùng thuốc apitegromab kết hợp với nusinersen cho SMA II và II, tuổi từ 2 tới 21. Mới hoàn tất nghiên cứu lâm sàng pha 2, cho thấy dùng kết hợp thì cải thiện thang điểm HFMSE nhiều hơn so với dùng nusinesen đơn độc. Từ tháng hai năm 2022 đã bắt đầu nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, có đối chứng với placebo và mù đôi, nhằm vào đối tượng SMA II và III không còn tự đi lại được và đang dùng nusinersen hay ridisplam. Một thuốc có tiềm năng khác là reldesemtiv, là chất hoạt hóa troponin cơ xương nhanh (fast skeletal muscle troponin activator). Thuốc được hy vọng cải thiện khả năng cơ cơ. Nghiên cứu lâm sàng pha 2 đã hoàn tất năm 2018, trên 70 bệnh nhân SMA II, III và IV, cho thấy có cải thiện rõ rệt test đi bộ 6 phút (6MWT) và áp lực thở ra tối đa.

KẾT LUẬN

Ngày càng nhiều bệnh nhân SMA sống được tới tuổi người lớn, do vậy hiện nay không nên coi bệnh SMA là bệnh chỉ có ở trẻ em nữa. Nhưng cũng giống như ở trẻ em, bệnh nhân SMA người lớn cũng bị mất dần các chức năng vận động, hô hấp và nhai nuốt, ngoài ra còn có thêm các vấn đề về cảm xúc nữa. Những phương pháp điều trị mới với nusinersen và ridisplam là hy vọng cho bệnh nhân SMA người lớn, nhưng vẫn còn cần nghiên cứu tiếp để có kết luận rõ ràng về hiệu quả.